



# Ciências Biológicas

## Cadernos CB Virtual 5

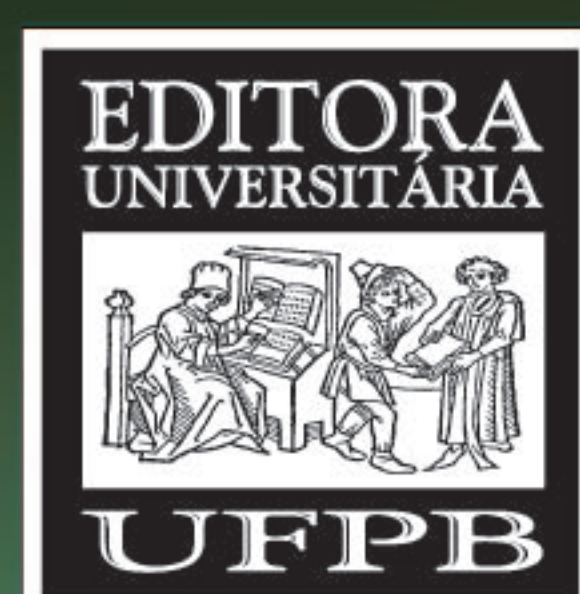
❖Rafael Angel Torquemada Guerra (Org.)

❖Ana Carolina Luchiari ❖Claudio Bezerra Santos

❖Lucilene Gomes da Silva Medeiros ❖Luiz Carlos Serramo Lopez

❖Paulo César Geglio ❖Sávio Torres de Farias

❖Zelma Glebya Maciel Quirino



**Universidade Federal da Paraíba  
Universidade Aberta do Brasil  
UFPB VIRTUAL**

**COORDENAÇÃO DO CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS À DISTÂNCIA**

Caixa Postal 5046– Campus Universitário - 58.051-900 – João Pessoa

Fone: 3216-7781 e 8832-6059

Home-page: [portal.virtual.ufpb.br/biologia](http://portal.virtual.ufpb.br/biologia)

**UFPB**

**Reitor**

Rômulo Soares Polari

**Pró-Reitor de Graduação**

Valdir Barbosa Bezerra

**UFPB Virtual**

**Coordenador**

Lucídio dos Anjos Formiga Cabral

**Centro de Ciências Exatas e da Natureza**

**Diretor**

Antônio José Creão Duarte

**Departamento de Sistemática e Ecologia**

**Chefe**

Juraci Alves de Melo

**Curso de Licenciatura em Ciências  
Biológicas à Distância**

**Coordenador**

Rafael Angel Torquemada Guerra

**Coordenação de Tutoria**

Lucilene Gomes da Silva Medeiros

**Coordenação Pedagógica**

Isolda Ayres Viana Ramos

**Coordenação de Estágio**

Paulo César Geglio

**Apoio de Designer Instrucional**

Luizângela da Fonseca Silva

**Artes, Design e Diagramação**

Romulo Jorge Barbosa da Silva

**Apoio Áudio Visual**

Edgard Adelino Ruiz Sibrão

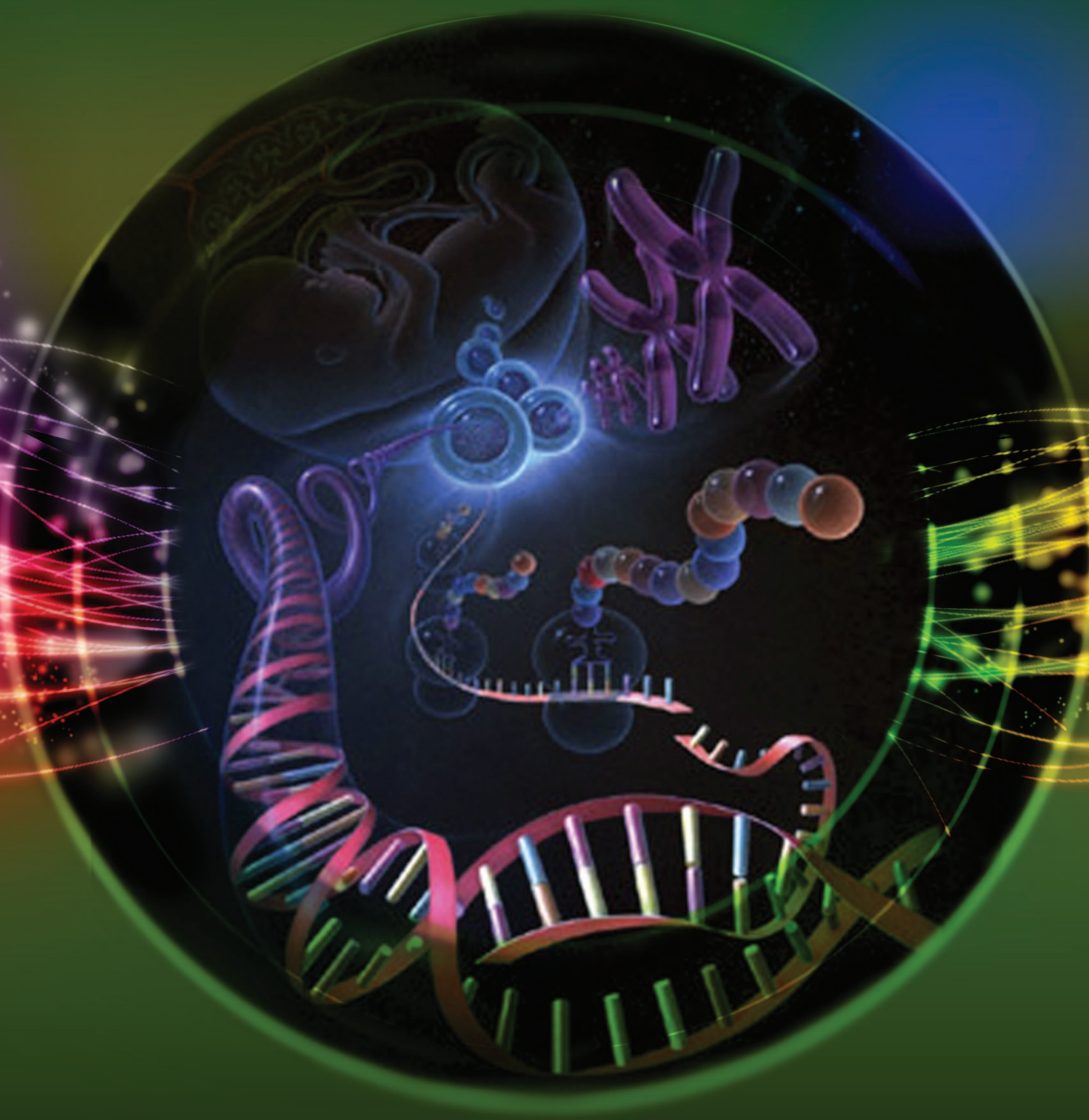
**Ilustrações**

Christiane Rose de Castro Gusmão

C 569 Cadernos Cb Virtual 5 / Rafael Angel  
Torquemada Guerra ... [Org.] -  
João Pessoa: Ed. Universitária, 2010.  
422p. : Il.  
ISBN: 978-85-7745-536-2  
Educação a Distância. 2. Biologia  
I. Guerra, Rafael Angel  
Torquemada Guerra.  
UFPB/BC CDU: 37.018.43

**Este material foi produzido pelo curso de Licenciatura em Ciências Biológicas à Distância da Universidade Federal da Paraíba. A reprodução do seu conteúdo esta condicionada a autorização expressa da UFPB.**

# Princípios de Análise Genética



Sávio Torres de Farias

# Princípios de Análise Genética

## Sávio Torres de Farias

### UNIDADE 1

### PADRÕES DE HERANÇA MENDELIANA

#### 1. UM POUCO DE HISTÓRIA

A busca pelo entendimento sobre as origens da humanidade, assim como de toda a vida, remete aos primeiros pensamentos humanos. Podemos observar, em relatos dos diversos povos antigos, uma clara referência às origens e a explicações de como se perpetuou as características adquiridas durante as gerações seguintes. Nestes relatos observamos, embora de forma muito generalizada, uma referência a padrões de herança entre gerações, onde o Deus ou os deuses criadores expressam suas características nos seres criados, e estes perpetuam estas características durante as gerações seguintes.

Ao analisarmos os primeiros registros do pensamento humano racional, onde este busca o entendimento do mundo pela observação e não mais por meio de relatos míticos, podemos também identificar uma constante preocupação com a questão de como as características são passadas durante as gerações. Os gregos iniciaram um debate bastante interessante neste sentido, onde duas correntes de pensamento habitavam o imaginário daqueles pensadores: de um lado, os que acreditavam na pré-formação do indivíduo, onde este já estava completamente feito e apenas crescia durante a gestação. Neste pensamento, o homem era o único responsável pela criação e a mulher apenas era vista como uma incubadora do futuro ser. Porém, outro pensamento começava a ser moldado, tendo como um dos principais defensores o filósofo Aristóteles (384 a. C. – 322 a. C.). Neste modelo, a formação de um novo ser era entendida como um processo seqüencial, não estando o indivíduo já formado e, sim, em formação durante a gestação. Também se admitia uma mistura das características maternas com a paterna, esse novo jeito de pensar foi chamado de epigênese. O pensamento aristotélico, sobre a origem dos organismos, prevaleceu até o século XVII, quando os microbiologistas Leeuwenhoek e Luiz Hamm reacenderam o debate da pré-formação ao afirmar que ao observar um espermatozóide no microscópio, poderíamos ver um ser humano em miniatura ao qual chamaram homúnculo (figura 1.1).



Figura 1.1: Homúnculo

A morte do pensamento de pré-formação veio no século XIX, com o desenvolvimento da teoria celular, onde foi reconhecido que os seres vivos eram compostos por células, sendo em 1840 o ovo identificado como uma célula, retomando, desta forma, o pensamento da epigênese.

August Weismann, no século XIX, fez a primeira distinção entre células somáticas e germinativas. Nesta época, começaram a surgir as primeiras noções reais da hereditariedade. Trabalhos posteriores demonstraram que, após a fecundação, o ovo continha dois núcleos. Nesta mesma época, uma nova revolução no pensamento científico estava sendo formada no Império Austro-Húngaro, atual República Checa, onde o monge Gregor Johann Mendel iniciava seus experimentos com ervilhas, que no início do século XX causaria uma revolução no modo de ver e estudar o mundo biológico.

## 2. MENDEL E O ESTUDO DA HEREDITARIEDADE

### 2.1 HERANÇA MONOÍBRIDA

O monge Gregor Mendel nasceu na cidade de Opava, na atual República Checa, onde iniciou seus estudos sobre hibridização de plantas, onde tinha como modelo experimental ervilhas de jardim (*Pisum sativum*), uma planta que apresenta características interessantes para realização de experimentos, tais como: boa disponibilidade de formas e cores, o que torna os resultados fáceis de observar; auto-polinização e polinização cruzada, o que possibilita a realização de cruzamentos entre plantas de genótipos diferentes (polinização cruzada) e entre genótipos iguais (auto polinização); curto tempo de geração, o que torna a experimentação viável.

Após a escolha do organismo modelo utilizado, Mendel iniciou seu trabalho, tendo como primeiro desafio produzir linhagens puras dessa planta. Linhagens puras são linhagens que, quando autopolinizadas, dão sempre descendentes iguais à linhagem ancestral. Desta forma, Mendel conseguiu sete linhagens puras, cada uma com uma característica analisável. Foram elas: cor das flores, sementes lisas ou rugosas, interior da semente verde ou amarelo, vagens verdes ou amarelas, vagens lisas ou onduladas, flores axiais ou terminais e caules longos ou curtos. Para cada uma dessas características, ele tinha dois fenótipos observáveis. Observem que todas estas características podem ser identificadas sem a necessidade de equipamentos.

Em seguida, Mendel iniciou seus experimentos de cruzamento entre as linhagens puras. Assim, ele fez polinização cruzada entre fenótipos de uma mesma característica, por exemplo: plantas com sementes verdes com plantas de semente amarela, e observou nos descendentes como eram suas sementes. No exemplo citado, Mendel observou que todos os descendentes apresentavam um único fenótipo, apesar dos pais terem fenótipos distintos. Neste caso, todos os descendentes tinham sementes amarelas. Essa primeira geração é chamada F1. Ao obter tal resultado, Mendel realizou um novo experimento, onde realizou autofecundação nas linhagens da F1. O resultado obtido foi que a característica verde na cor das sementes que não tinha aparecido no cruzamento inicial, voltava a aparecer, na proporção de 3 sementes amarelas para 1 semente verde nos descendentes da autofecundação da F1. Os descendentes da autofecundação da geração F1 chamamos F2. Para as demais características, os resultados estão apresentados na tabela abaixo.

Característica	Fenótipo variante	F1	F2
Cor da semente	Amarela e verde	100% amarela	75% amarela e 25% verde
Forma da semente	Lisa e Rugosa	100% Lisa	75% lisa e 25% rugosa
Cor da vagem	Verde e Amarela	100% verde	75% verde e 25% amarela
Forma da vagem	Lisa e Ondulada	100% Lisa	75% lisa e 25% ondulada
Caules	Longos e curtos	100% longos	75% longo e 25% curtos
Flores	Axial e terminal	100% Axial	75% axial e 25% terminal
Cor das flores	Púrpura e branca	100% púrpura	75% púrpura e 25% branca

**Tabela 1.1: Características analisadas por Mendel e resultados obtidos**

Dos resultados obtidos, Mendel identificou que algumas características se mostravam sobressair sobre o fenótipo alternativo como mostrado na tabela. Então, como explicar tal fenômeno? Precisamos agora introduzir alguns conceitos para compreendermos estes resultados. O primeiro deles é que existe um fator hereditário, ao qual hoje chamamos de gene. Estes fatores estão distribuídos nos organismos em estruturas chamadas cromossomos, onde cada espécie apresenta um determinado número, podendo estes cromossomos estar cada um em uma única cópia, ao qual chamamos haplóides, em duas cópias, diplóides e assim por diante. No caso da espécie estudada por Mendel, esta apresenta duas cópias de cada cromossomo. Como os genes são os elementos biológicos responsáveis pelas características dos organismos, neste caso, cada gene se encontra em duas cópias nesta espécie, ao qual chamamos de alelos. Assim, nós temos um novo conceito a ser elucidado, o de dominância e recessividade. Neste caso, dominância é quando a presença de um único alelo já determina certa característica fenotípica, e recessividade quando é necessário duas cópias idênticas do gene para obtermos a característica fenotípica. Desta forma, analisemos a seguinte situação: o alelo **A** confere a característica amarela à cor da semente e o alelo **a** confere a característica verde. Como o organismo é diplóide, ele apresentará duas cópias, ou seja, dois alelos para a mesma característica, que podem ser iguais ou uma combinação dos dois tipos. Se a planta tiver no seu genoma duas cópias **AA**, esta apresentará a característica amarela a sua semente, se esta planta tiver no seu genoma duas cópias **aa**, esta apresentará a característica verde a suas sementes.

Caso esta planta tenha em seu genoma uma cópia do alelo **A** e uma cópia do alelo **a**, esta apresentará a característica amarela em suas sementes, visto que **A** é dominante sobre **a**. A característica verde só vai ser encontrada quando o alelo **a** estiver em duas cópias, sendo desta forma recessiva. Agora, olhando para a figura abaixo, analisemos o cruzamento como feito por Mendel (Figura 1.2).



**Figura 1.2: Cruzamento realizado por Mendel para cor de semente.**

Dizemos que quando o indivíduo possui dois alelos idênticos ele é homocigoto, como no caso dos indivíduos **AA** e **aa**, e quando o indivíduo possui uma cópia de cada alelo chamamos de heterocigoto. Lembramos que durante a formação dos gametas cada genitor doa apenas uma das cópias presentes em seu genoma. Então, no caso do primeiro cruzamento, como estes organismos que estão sendo cruzados são homocigotos, cada genitor envia sempre a mesma característica, neste caso a planta com sementes amarelas sempre envia um alelo **A** e a verde sempre um alelo **a**. Desta forma, todos os seus descendentes vão ter em seu genoma um alelo **A** e um **a**, sendo desta forma heterocigoto, e como o alelo **A** é dominante sobre o alelo **a**, os descendentes são todos de sementes amarelas. No próximo cruzamento onde ocorrerá uma autofecundação, iremos cruzar um genótipo **Aa** com ele mesmo. Assim, como cada genitor na hora de formar os gametas doa apenas um alelo e estes se distribuem de forma aleatória, iremos ter a seguinte configuração possível: os genitores terão 1/2 de seus gametas **A** e 1/2 **a**, desta forma teremos as seguintes probabilidades: 1/2 **A** (primeiro genótipo) x 1/2 **A** (segundo genótipo) = 1/4 **AA** amarelo (descendentes), 1/2 **A** (primeiro genótipo) x 1/2 **a** (segundo genótipo) = 1/4 **Aa** (descendentes), 1/2 **a** (primeiro genótipo) x 1/2 **A** (segundo genótipo) = 1/4 **Aa** (descendentes), e a última combinação possível será 1/2 **a** (primeiro genótipo) x 1/2 **a** (segundo genótipo) = 1/4 **aa**. Desta forma, na F2 podemos esperar 1/4 de indivíduos **AA**, 1/4 **Aa** + 1/4 **Aa** = 1/2 de indivíduos **Aa** e 1/4 de indivíduos **aa**, como mostrado na figura. Desta forma, Mendel estabeleceu sua primeira lei, também conhecida como Lei da segregação independente dos alelos, assim ele demonstrou que durante a formação dos gametas os alelos se distribuem de forma aleatória e separada.

Em resumo, as linhagens parentais levam duas cópias idênticas de um gene, sendo desta forma diplóide. Se as cópias forem iguais, dizemos que este organismo é homocigoto, se forem diferentes dizemos que este organismo é heterocigoto. Durante a produção dos gametas, estas cópias se separam, e cada gameta leva apenas uma delas, dizemos que os gametas são haplóides. Neste caso, o caráter diplóide de um organismo é restaurado quando os gametas se unem através da fecundação para formar o zigoto. Caso os gametas venham de organismos diferentes e homocigotos, o zigoto herda dois alelos diferentes, sendo desta forma um heterocigoto e assim, uma cópia é dominante e a outra recessiva. O cruzamento de dois heterocigotos vai gerar gametas com 50% de um tipo alélico e 50% do outro tipo, sendo possível desta forma o aparecimento de um organismo homocigoto recessivo na proporção de 25%, um organismo heterocigoto na proporção de 50% e um organismo homocigoto dominante na



proporção de 25%. Desta análise, concluímos que os alelos segregam de forma independente na hora de formação dos gametas.

### :: ARREGAÇANDO AS MANGAS!! ::



Para fixarmos o que vimos até agora, vamos construir um glossário com os principais termos utilizados até o momento. Depois desta pausa estamos prontos para entendermos o próximo tópico.

## 2.2 HERANÇA DIÍBRIDA

A análise mendeliana da segregação de uma característica com dois alelos mostrou que estes, no momento de formação dos gametas, se separam para gametas diferentes. A partir destes resultados, Mendel partiu para analisar como era o comportamento de segregação de duas características quando observadas em conjunto. Neste caso ele selecionou duas características. Usaremos como exemplo, a característica para a cor das sementes, sendo **AA** o genótipo das sementes amarelas homozigóticas dominante e **aa** o genótipo das sementes verdes homozigóticas recessivas, e a outra característica a textura da semente, sendo **BB** o genótipo das sementes lisas homozigóticas dominante e **bb** o genótipo das sementes rugosas homozigóticas recessivas. Para tal análise, vamos imaginar uma planta que possua as sementes amarelas e lisas, representada pelo genótipo **AABB**, sendo cruzada com uma planta com sementes verdes e rugosas, representada pelo genótipo **aabb**, lembrando que a letra **a** representa um gene e a letra **b** outro gene. Os resultados obtidos por Mendel revelaram que, na F1, só apareciam plantas de sementes amarelas e lisas. Analisemos este cruzamento: a planta com sementes amarelas e lisas vai produzir um único tipo de gameta com o genótipo **AB**, visto que, como demonstrado, os alelos tem segregação independente, e a planta com sementes verdes e rugosas vai produzir um único tipo de gameta com genótipo **ab**. Desta forma, todos os descendentes deste cruzamento terão o genótipo **AaBb**. Como os alelos **A** e **B** são dominantes, todos os descendentes têm sementes amarelas e lisas. Porém, ao auto cruzarmos os membros da geração F1, encontramos quatro fenótipos diferentes em seus descendentes, são eles: sementes amarelas e lisas, com os genótipos **AABB**, **AaBB**, **AABb**, **AaBb**, sementes amarelas e rugosas, com os genótipos **AAbb** e **Aabb**, com sementes verdes e lisas, com genótipos **aaBB** e **aaBb**, e sementes verdes e rugosas com genótipo **aabb**. Estes dados foram encontrados na proporção de 9:3:3:1, respectivamente. Como explicar tal resultado? Para tanto vamos analisar a figura 1.3.

Podemos observar que existem quatro tipos de gametas possíveis nos machos e quatro tipos nas fêmeas, visto que ambos têm o mesmo genótipo, todos com probabilidades iguais de ocorrência. Levando em consideração que o alelo **A** é dominante sobre o alelo **a**, assim como o alelo **B** é dominante sobre o alelo **b**, chegamos à conclusão, ao contarmos os diferentes genótipos na figura, que teremos quatro tipos fenotípicos, que são eles: sementes amarelas e lisas com os seguintes genótipos 1 **AABB**, 2 **AABb**, 2 **AaBB** e 4 **AaBb**; desta forma temos 9 indivíduos com fenótipo sementes amarelas e lisas; com sementes amarelas e rugosas teremos os seguintes genótipos 1 **AAbb** e 2 **Aabb**; desta forma, temos 3 indivíduos com o fenótipo sementes amarelas

e rugosas; Com sementes verdes e lisas teremos os seguintes genótipos 1 **aaBB** e 2 **aaBb**, somando 03 indivíduos com o fenótipo sementes verdes e lisas, e com sementes verdes e rugosas teremos o seguinte genótipo 1 **aabb**, com apenas um indivíduo. Ao analisarmos o resultado final do cruzamento chegamos a proporção de 09 indivíduos com sementes amarelas e lisas, 03 indivíduos com sementes amarelas e rugosas, 03 indivíduos com sementes verdes e lisas e 01 indivíduo com sementes verdes e rugosas, a mesma proporção encontrada por Mendel em seus experimentos, onde a proporção fenotípica da F2 era 9:3:3:1.

Gametas

		Gametas			
		AB	Ab	aB	ab
Gametas	Fêmea Macho AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
	Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
	aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
	ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

**Figura 1.3: Cruzamento diíbrido da F1, onde temos o genótipo do macho e da fêmea AaBa. Na primeira linha todos os gametas possíveis levando em conta uma segregação independente dos alelos, e em cinza os genótipos dos descendentes deste cruzamento.**

O que podemos concluir destes dados experimentais? Ao analisar como se comporta uma única característica, verificamos que os alelos, ou seja, formas alternativas de um mesmo gene segregam independentemente e de forma proporcional na formação dos gametas, o que caracterizou a primeira lei de Mendel, a da segregação independente dos alelos. A partir dos resultados apresentados na figura, Mendel estabeleceu sua segunda lei, que diz que dois genes segregam de formas independentes na formação dos gametas, visto que tivemos todas as combinações possíveis de gametas tanto nos machos como nas fêmeas e observamos todos os fenótipos possíveis nos descendentes na F2. Desta forma, não existe nenhuma preferência de certo tipo de alelo de um gene para com um tipo de alelo de outro gene. Cuidado para não confundir a primeira lei com a segunda lei de Mendel, visto que a primeira analisa um gene ou característica, quanto à distribuição de seus alelos na formação dos gametas, e a segunda analisa como se distribuí os alelos de dois genes diferentes.

Podemos assim dizer que os experimentos de Mendel nos levam a três princípios básicos, o primeiro deles, estabelece que alguns alelos são dominantes e outros são recessivos, e que se uma determinada característica for representada por um alelo dominante, o indivíduo necessita apenas de uma cópia para definir tal característica, se uma característica for determinada por um alelo recessivo, é necessário a presença de duas cópias do alelo para tal característica aparecer. O segundo princípio é a primeira lei que diz que os alelos durante a formação dos gametas se segregam de forma independente, e o terceiro princípio é a segunda lei de Mendel, que diz que diferentes genes se segregam de forma independente na formação dos gametas. Estes princípios são os mais básicos de uma análise genética. Vamos estudar agora o que chamamos de expansões das leis de Mendel.

**:: ARREGAÇANDO AS MANGAS!! ::**



Agora que já vimos às duas leis propostas por Mendel, podemos fazer uma pequena pausa para fixar estes conceitos. Para tal, vamos identificar a diferença entre a primeira lei e a segunda. Também podemos analisar o cruzamento entre dois indivíduos, levando em consideração que eles terão o genótipo AaBb, vamos identificar a frequência de cada genótipo da prole.

### 3. EXPANSÕES DAS LEIS DE MENDEL

#### 3.1 INTERAÇÕES ENTRE ALELOS

Mendel em seus estudos identificou um tipo muito simples de interação entre alelos, o que conhecemos como dominância completa, onde a presença de apenas um alelo dito dominante é o necessário para a manifestação da característica. Porém, análises posteriores mostraram que outros tipos de interações eram possíveis.

Outra forma de interação entre alelos foi chamada de dominância incompleta, em contraposição à dominância completa observada por Mendel. Neste tipo de interação a característica determinada por um alelo, não se sobressai da característica determinada por outro alelo. Desta forma, o que observamos é o aparecimento de uma característica intermediária nos descendentes, podemos observar no cruzamento abaixo (Figura 1.4).

	AA	X	aa
	Púrpura		Branca
F1	100% Aa Rosa		
	Aa	X	Aa
	Rosa		Rosa
F2	1 AA	2 Aa	1 aa
	Púrpura	Rosa	Branca

**Figura 1.4: Cruzamento apresentando um padrão de dominância incompleta.**

Neste cruzamento, temos um organismo com flores púrpuras cruzando com um organismo de flores brancas. Estes organismos são homocigotos e um exemplo é a *Mirabilis jalapa*, conhecido popularmente como maravilha. Observem que a segregação obedece às leis mendelianas, sendo desta forma na F1 obtidos apenas organismos com o genótipo heterocigótico **Aa**, porém observamos uma nova característica aparecer nos descendentes que não estavam

presentes nos parentais. Desta forma, concluímos que a característica de um alelo não se sobressai sobre a do outro alelo, como observávamos nos casos estudados por Mendel, que tinham dominância completa. Neste caso, que a combinação de um alelo **A** com um **a** gerou uma característica intermediária entre o fenótipo dos dois alelos, neste caso rosa.

Outro tipo de interação é a Codominância, que podemos entender como uma expansão das observações mendelianas. Neste tipo de relação, nós teremos também um caso de dominância completa, porém diferente dos casos estudados por Mendel, poderemos ter mais de um alelo dominante e caso estes alelos se encontrem poderemos observar a manifestação dos dois de forma igualitária. Um exemplo bem conhecido de Codominância é o sistema sanguíneo ABO, onde os alelos **A** e **B** são dominantes e o alelo **O** é recessivo. Para entendermos melhor vamos analisar a figura 1.5.

Tipo sanguíneo	Genótipo
Tipo A	$I^A I^A$ ou $I^A I^O$
Tipo B	$I^B I^B$ ou $I^B I^O$
Tipo AB	$I^A I^B$
Tipo O	$I^O I^O$

Figura 1.5: Grupos sanguíneos e seus genótipos.

Na figura observamos quatro fenótipos possíveis, para os tipos sanguíneos A e B podemos ter dois genótipos para cada um, sendo um deles homocigoto e um heterocigoto com o alelo **O** que é recessivo. Quando temos os alelos **A** e **B** juntos, teremos um heterocigoto codominante, visto que nenhuma das características se sobressai na outra, e desta forma temos o tipo sanguíneo **AB**. O tipo sanguíneo **O** só será observado quando o alelo **O** estiver em homocigose, visto que este alelo é recessivo. Assim, podemos concluir que Codominância é quando para uma determinada característica se apresentarem mais de um alelo dominante e estes alelos quando estão juntos em heterocigose, ocorre a expressão dos dois fenótipos.

Também podemos ter casos em que o heterocigoto pode conferir um ganho quantitativo sobre os dois homocigotos, neste caso temos o que chamamos de sobredominância, assim **Aa** > **AA** e **aa**. Um exemplo deste tipo de relação entre alelos, é a coloração dos olhos de *Drosophila melanogaster*, conhecida popularmente como mosca de fruta. Nesta mosca, o alelo responsável pela coloração branca quando está em heterocigose, produz uma quantidade maior de certos pigmentos fluorescentes do que quando esta característica está em homocigose.

Também podemos ter situações onde determinada combinação entre alelos pode gerar indivíduos inviáveis. Geralmente esta condição, quando presente, é condicionada pela homocigose de tal alelo, assim chamamos estes alelos de alelos letais. Temos esta condição em um tipo de galinha chamado de galinha rastejante. Neste organismo existe um gene com dois alelos que conferem a característica de pernas curtas e tortas, porém a presença de um deles na forma homocigótica deixa o embrião inviável. Assim, se este gene estiver na forma heterocigota **Cc** ou na forma homocigota **cc**, teremos embriões viáveis com o fenótipo de pernas curtas e tortas, mas se o genótipo for **CC** o embrião não é viável, dizemos que este alelo é letal em homocigose.

Como visto acima, a relação entre alelos é bastante variada e não tão simples como mostrada por Mendel em seus experimentos. Podemos agora nos perguntar a relação entre genes

diferentes se comporta como previsto na segunda lei de Mendel? Ou podemos ter diversas formas de interações entre diferentes genes? Para responder, vamos para o tema a seguir.

Porém, antes vamos aumentar nosso glossário com os principais termos apresentados neste tópico.

### 3.2. INTERAÇÃO ENTRE DIFERENTES GENES

Como observado no texto acima, existem diversas formas de interação entre diferentes alelos de um mesmo gene. Agora vamos analisar os diferentes tipos de interações existentes entre dois genes e como estas interações interferem na análise genética. O primeiro tipo de interação que vamos estudar é a epistasia. Neste tipo de interação, um gene interfere diretamente na funcionalidade de outro gene, ou seja, é a interação em que um gene inibe outro gene de expressar seu fenótipo. A epistasia pode ser dominante ou recessiva. Dizemos que um gene é epistático dominante quando a presença de um único alelo consegue inibir a atividade de um outro gene, e dizemos que o gene é epistático recessivo quando este somente tiver seu caráter inibidor sobre outro gene em homozigose, ou seja, quando tiver duas cópias de um mesmo alelo recessivo. Vamos analisar um caso de epistasia. Para tal, usaremos, como exemplo, a cor das penas de galináceos. Nestes organismos existe um gene, que chamaremos de **C**, com dois alelos **C** e **c**, onde **C** apresenta dominância completa sobre **c**, a presença do alelo **C** confere penas coloridas em homozigose ou em heterozigose, e o aparecimento de penas brancas está condicionada a presença do alelo **c** em homozigose. Porém, existe outro gene, que chamaremos de **E**, com dois alelos **E** e **e**, que pode inibir as características determinadas pelo gene **C**. O alelo **E** apresenta dominância completa sobre o alelo **e**. Sendo assim, toda vez que o gene **E** estiver em heterozigose ou em homozigose dominante, este exibirá inibição sobre o gene **C**. Chamamos este tipo de epistasia de dominante. Desta forma, a presença do alelo **E** no gene **E**, inibe o efeito do alelo **C** no gene **C**. Olhando para a figura 1.6 podemos analisar os genótipos e seus respectivos fenótipos.

Fenótipo	Genótipo
Penas coloridas	Ccee ou CCee
Penas Brancas	ccee, ccEe, ccEE, CcEe, CcEE, CCEe ou CCEE

**Figura 1.6: Relação de epistasia entre os genes C e E.**

Nesta figura, observamos todos os genótipos possíveis para cada fenótipo. Podemos concluir que a manifestação de certas características não são determinadas exclusivamente pela simples presença ou ausência do alelo responsável por ela, e que outros genes podem influenciar sua manifestação no organismo. Chamamos o gene que é responsável pela inibição de epistático, e o gene que é inibido de hipostático.

Nos casos anteriormente estudados os genes apresentavam efeitos apenas sobre as características por eles determinadas. Porém, podemos ter também genes que condicionam diversas características indiretamente, visto estão envolvidos em uma cadeia de evento dentro da fisiologia do organismo, e dependendo de como seus alelos estão no organismo, estes múltiplos efeitos se manifestam ou não, conhecemos este fenômeno por pleiotropia. Como exemplo de pleiotropia, teremos a Fenilcetonúria, uma doença caracterizada pela presença de um alelo em

homozigose recessiva. Desta forma, o indivíduo com este alelo não produz uma enzima do metabolismo do aminoácido fenilalanina. Esta condição causa diversos fenótipos no organismo portador como, por exemplo, deficiência mental, convulsões, icterícia, queda de cabelo, urina muito concentrada, entre outros. Podemos ter outra situação onde nem todos os portadores de uma determinada característica apresentam o fenótipo determinado por este alelo, sendo desta forma influenciado por outros genes existentes no indivíduo. A este tipo de situação chamamos de penetrância, que é a proporção de indivíduos que apresentam as características determinadas por um alelo e a proporção de indivíduos que tem o alelo, mas não apresentam a característica determinada por este.

**:: ARREGAÇANDO AS MANGAS!! ::**



Vamos enriquecer um pouco mais nosso glossário com os termos apresentados. Podemos também diferenciar os diversos tipos de interações entre os diferentes genes para fixarmos os conceitos.

**4. RESUMINDO**

Para concluir esta unidade, vamos resumir os tipos de herança que estudamos. Primeiramente, podemos identificar um tipo bem básico de herança, que conhecemos como a primeira lei de Mendel, que diz que alelos de um mesmo gene segregam independentemente durante a formação dos gametas. Mendel também observou que alguns alelos são dominantes sobre outros, tendo sua característica prevalecendo quando se encontra em heterozigose. Uma segunda conclusão importante encontrada por Mendel, é que dois genes apresentam segregação independente quando vão formar os gametas, essa é a segunda lei de Mendel. Outras observações foram possíveis após as iniciais feitas por Mendel, dentre elas, que além de termos alelos dominantes e recessivos, também podemos ter alelos com dominância incompleta. Desta forma, quando em heterozigose, o indivíduo apresenta uma característica intermediária quando comparado com os homozigotos dominantes e recessivos, e que podemos ter também mais de um alelo dominante e que, quando em heterozigose, as características dos dois alelos são expressas, sendo, desta forma, codominantes. Existem também alelos que quando presentes, geralmente em homozigose, podem deixar o indivíduo inviável, estes chamados de alelos letais. Com relação à interação entre dois genes, podemos ter genes que impedem a expressão das características de outros genes, efeito conhecido como epistasia, também podemos ter genes que quando em homozigose, geralmente recessiva, causam múltiplas características no indivíduo. Neste caso, chamamos de pleiotropia, e existem genes que só vão expressar suas características quando em combinação com outros genes do organismo, assim temos o que chamamos penetrância. Com estes conceitos iniciais, vamos agora estudar como ocorre a separação de genes e alelos na formação dos gametas. Para tal vamos estudar como as células podem gerar novas células.

## 5. ANALISANDO HEREDOGRAMAS

A análise de padrões de herança é uma área de bastante interesse. Neste tipo de análise, podemos prever a probabilidade de um caráter se expressar em uma geração futura olhando o comportamento desta característica num contexto familiar. Assim, a construção de heredogramas familiares pode nos auxiliar nesta análise. Os heredogramas são representações das relações familiares em que podemos assinalar o genótipo e fenótipo dos indivíduos portadores de uma ou mais características de interesse. A representação em um heredograma utiliza uma simbologia que nos permite identificar particularidades dos indivíduos analisados. Na figura 1.7 estão os símbolos utilizados nos heredogramas.

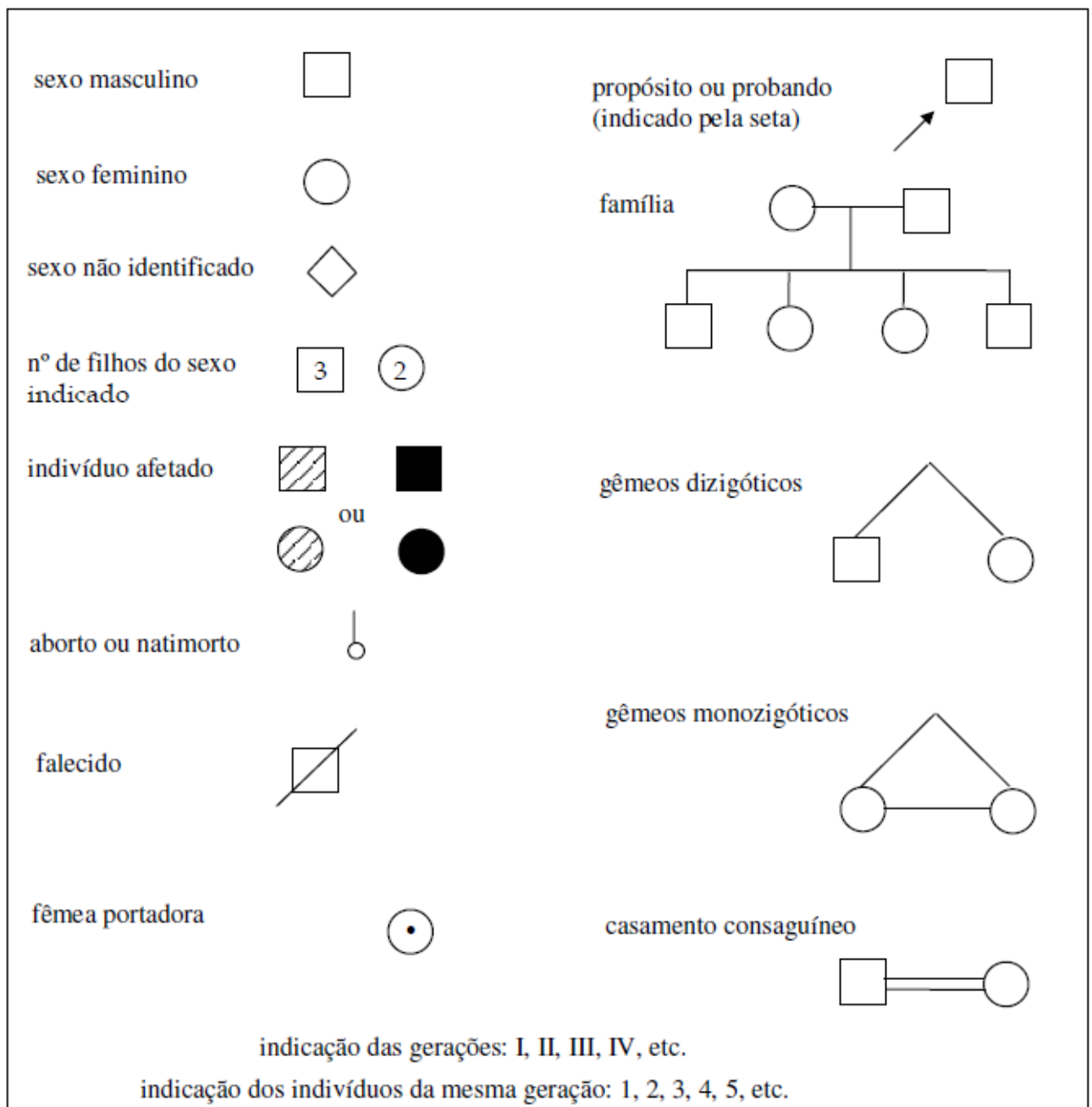
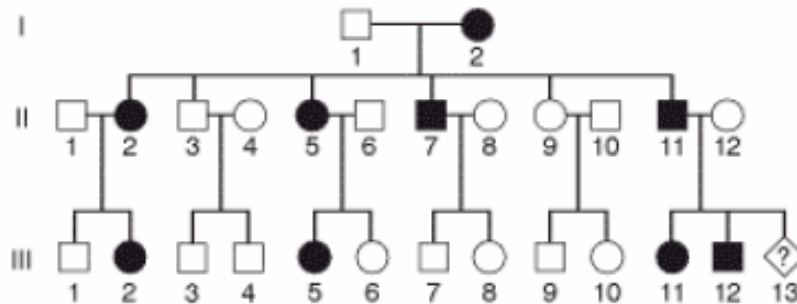


Figura 1.7: Simbologia utilizada na construção de heredogramas.

Vamos estudar agora como diferentes tipos de herança se comportam durante gerações, quando representados em um heredograma. O primeiro tipo que vamos analisar é um padrão de herança autossômica dominante (figura 1.8).



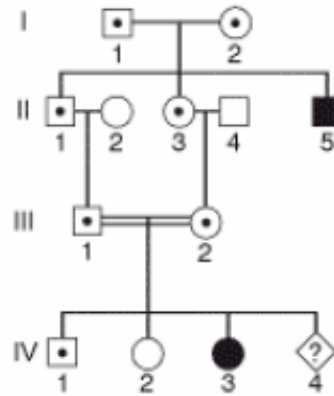
**Figura 1.8: Heredograma representando a herança de um caráter autossômico dominante.**

Vamos começar a análise identificando o genótipo da geração I. Como sabemos que esta característica apresenta um comportamento autossômico dominante, podemos concluir de início que o pai (indivíduo 1) apresenta um genótipo recessivo, visto que não é portador do caráter analisado, a mãe (indivíduo 2) é portadora do caráter e se olharmos para a geração II, podemos concluir que a mãe é heterozigota para este caráter, visto que na geração II existem indivíduos que não são portadores, então o pai está passando um alelo recessivo e a mãe outro, para que isso aconteça, a mãe tem que ser heterozigota. Agora que identificamos os genótipos parentais, podemos partir para uma análise da geração II. Como o pai na geração I é homozigoto recessivo ele sempre irá contribuir para a geração II com uma única variedade alélica. A mãe sendo heterozigota, poderá contribuir tanto com o alelo recessivo quanto com o dominante, em uma probabilidade de 50% para cada alelo. Desta forma, todos os indivíduos portadores da geração II serão heterozigotos, herdando o caráter analisado da mãe e todos os não portadores serão homozigotos recessivos, tendo recebido tanto da mãe quanto do pai o alelo recessivo. Este mesmo raciocínio poderá ser utilizado para todos os cruzamentos representados. Podemos agora extrair algumas características de um heredograma deste tipo: a primeira delas é que a característica aparece tanto em homens quanto em mulheres com a mesma frequência, indivíduos afetados são frequentes se um dos pais forem afetados, porém filhos de casais não afetados não serão afetados, este caráter tende a aparecer em todas as gerações, mas não quer dizer em todos os indivíduos.

O próximo heredograma que iremos analisar representa um caráter homozigoto recessivo, lembrando que um caráter recessivo só está expresso quando em homozigose. A figura 1.9 mostra o comportamento de uma característica deste tipo.

A primeira coisa que devemos analisar é o genótipo de geração I. Podemos observar que tanto o pai quanto a mãe são portadores do caráter, porém não são afetados, isto quer dizer que eles possuem um alelo recessivo e um dominante sendo ambos heterozigotos. Assim, apesar de não serem afetados eles podem transmitir tal caráter.

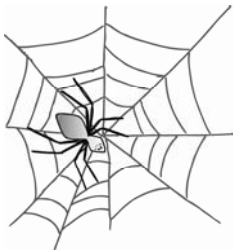




**Figura 1.9: Heredograma representando um caráter autossômico recessivo.**

Na geração II podemos observar que os indivíduos 1 e 3, que são filhos dos indivíduos da primeira geração, também são portadores e assim heterozigotos, tendo recebido um alelo dominante e um recessivo de um dos pais. O indivíduo 5, que também é filho da geração I, é afetado, tendo desta forma o genótipo homocigoto recessivo, herdando um alelo recessivo do pai e um da mãe. Os indivíduos 2 e 4 da geração II, são homocigotos dominantes, não apresentando nenhuma alelo recessivo, não sendo desta forma portadores. Os descendentes da geração II são portadores e primos em primeiro grau. Na geração III ocorre um casamento consanguíneo deste casamento temos 4 descendentes: o indivíduo de número 1 é portador, sendo desta forma heterozigoto, o indivíduo 2 não é portador nem afetado, sendo desta forma homocigoto dominante, o indivíduo 3 é afetado, sendo assim homocigoto recessivo e o indivíduo 4 não sabemos o sexo, porém o mesmo não é afetado nem portador, sendo assim homocigoto dominante. A partir da análise do heredograma, podemos obter algumas características deste tipo de herança. A primeira é que a probabilidade de ocorrência é igual entre os sexos, quando ocorre casamento consanguíneo aumenta a chance do caráter se expressar. Como observado por Mendel, no cruzamento entre heterozigotos, a probabilidade de aparecimento de tal característica na prole é  $\frac{1}{4}$  ou 25%. Em análises futuras podemos utilizar este raciocínio para prever a probabilidade de uma determinada característica que se apresente de forma recessiva. Para praticar tente indicar o genótipo de todos os indivíduos da figura 1.8 e 1.9.

**:: TA NA WEB!!! ::**



Para sabermos um pouco mais sobre a vida e os experimentos de Gregor Mendel, estes vídeos mostram um pouco dessa história.

<http://www.youtube.com/watch?v=tfjDJE4kWhM> (parte 1)

<http://www.youtube.com/watch?v=VVlr37xPkk0&feature=related> (Parte 2)

<http://www.youtube.com/watch?v=hEdc96wxyZ8&feature=related> (parte 3)

## UNIDADE 2

### COMO SE PERPETUA A INFORMAÇÃO GENÉTICA?

A perpetuação do material genético com fidelidade, é a principal característica dos seres vivos. Este fenômeno possibilita a manutenção de informação ganha durante o processo evolutivo às demais gerações. Independente do tipo celular, o princípio do processo passa por uma duplicação do material genético e a passagem do mesmo de forma igualitária para as células filhas. Nos eucariotos temos dois tipos básicos de divisão celular e perpetuação da informação. A primeira delas é chamada de mitose e envolve a duplicação celular sem redução no conteúdo informacional, a segunda chamada de meiose ocorre uma redução pela metade do material informacional e é necessária em organismos que apresentam reprodução sexuada, visto que neste tipo de reprodução irá ocorrer a união de uma célula masculina com uma feminina (gametas), restaurando desta forma a informação genética típica da espécie.

#### 1. MITOSE

A mitose em sua estrutura geral é similar em animais e plantas, estando dividida em fases artificiais para uma melhor compreensão do processo como um todo. Antes da mitose, o ciclo celular apresenta algumas fases bem definidas e que são preparatórias para uma perfeita divisão. Desta forma, um dos primeiros eventos a ocorrer é a síntese protéica das proteínas necessárias para a duplicação do material genético e verificação da integridade celular. Esta fase é a G1. Após esta fase de preparação, agora na que chamamos fase S ou fase de síntese, ocorrerá a duplicação do material genético fazendo com que a célula duplique o mesmo com a máxima fidelidade. Ao final desta fase, ocorre uma etapa de checagem para verificar se o material genético foi replicado com o mínimo de erro possível, depois entramos na fase G2, onde a célula se prepara para a divisão celular propriamente dita (figura 2.1).

Podemos dividir a mitose em quatro fases para efeito de estudo: prófase, metáfase, anáfase e telófase. Os cromossomos ao final da fase G2 se apresentam de forma não condensada, visto que para a duplicação do DNA esta molécula precisa permitir o acesso das enzimas de replicação às origens de replicação, possibilitando, desta forma, a separação da dupla fita e a utilização como molde para a síntese de uma nova molécula. Porém para que ocorra a separação dos cromossomos duplicados durante a fase S, estes cromossomos que estão de forma linearizada necessitam se condensar na forma de cromossomos individualizados. Assim, à medida que o material genético entra na prófase, os cromossomos se condensam formando desta maneira estruturas alongadas e longitudinalmente duplas dispostas ao acaso no núcleo. Os cromossomos homólogos agora duplicados, chamados de cromátides, se unem formando dois pares de cromossomos homólogos, o que chamamos de cromátides irmãs. Ao final da prófase, se movem em direção do plano médio celular, alguns autores tratam este momento como prometáfase. Neste momento também ocorre o desaparecimento da membrana nuclear. A próxima fase é a metáfase, onde os pares de cromossomos com seus pares se movem para a região equatorial da célula, estando cada cromátide irmã voltada para pólos opostos. Neste momento, encontramos os cromossomos no máximo de sua condensação. Esta fase é a melhor fase para estudos da morfologia dos cromossomos. Após o posicionamento dos cromossomos na região equatorial e a condensação máxima dos mesmos, a célula entra na terceira fase chamada de anáfase. Nesta fase, as cromátides irmãs se separam em direção de pólos opostos. Na

anáfase é onde ocorre a distribuição quantitativa e qualitativa do material genético. Quando os cromossomos, agora individualizados, chegam aos pólos da célula, se dá início à última fase da mitose, chamada de telófase. Nesta fase ocorre a reconstituição da membrana nuclear e os cromossomos se descondensam, o aparato responsável pela mitose desaparece e se completa a citocinese, que é a divisão citoplasmática, que vai ocorrendo paralelamente ao processo mitótico. Ao final, teremos duas células idênticas à célula mãe inicial (figura 2.2)

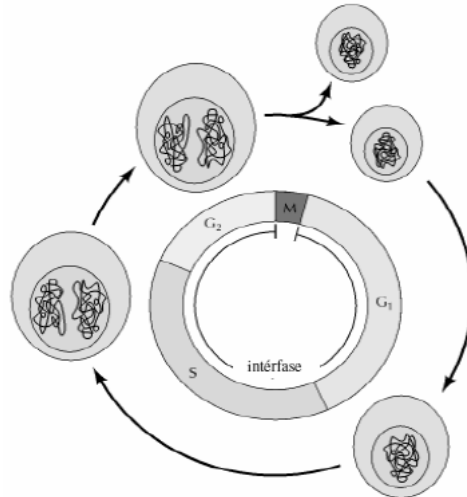


Figura 2.1: Esquema mostrando as fases do ciclo celular esquematizando onde ocorre a duplicação do material genético e a divisão celular.

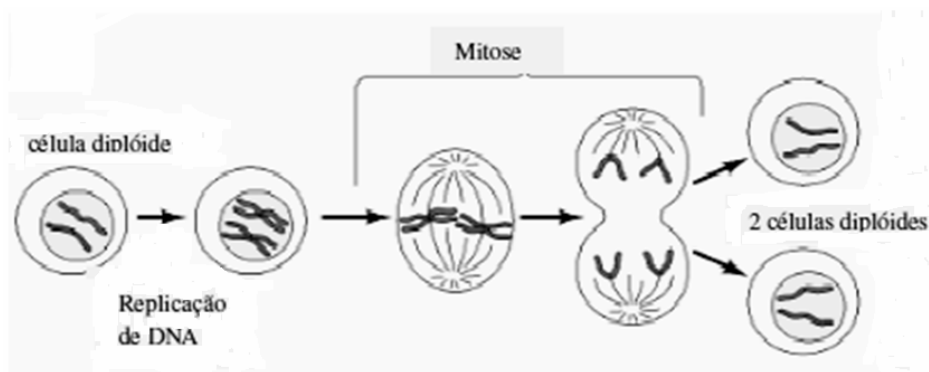
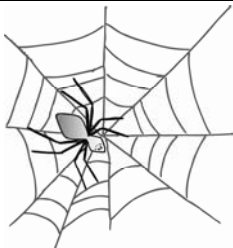


Figura 2.2: Esquema mostrando a replicação do material genético, a organização das cromátides irmãs na região equatorial da célula, a migração das cromátides irmãs para pólos opostos e a citocinese.

**:: TA NA WEB!!! ::**



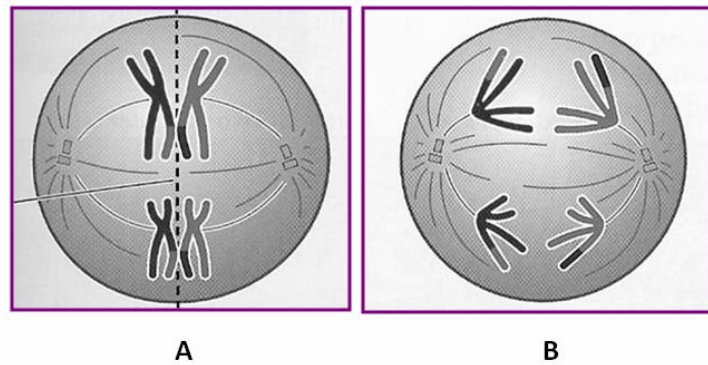
Para compreendermos melhor vamos olhar esse vídeo da mitose  
[http://www.youtube.com/watch?v=4b69FtB24f8&feature=PlayList&p=905CDDFD424B957&playnext\\_from=PL&playnext=1&index=44](http://www.youtube.com/watch?v=4b69FtB24f8&feature=PlayList&p=905CDDFD424B957&playnext_from=PL&playnext=1&index=44)

### 3. MEIOSE

Um dos eventos mais importantes no processo de perpetuação das características adquiridas, assim como a produção de variedade dentro de uma população, é a reprodução sexuada, que possibilitou durante o processo evolutivo que parte das características de um indivíduo pudesse ser acrescida de parte das características de outro indivíduo durante a geração de uma prole. Para que tal fenômeno fosse possível, estes organismos desenvolveram estratégias moleculares, onde é possível a geração de células com metade da informação genética da espécie (os gametas), o que possibilita a restauração desta constituição genética ao encontrarem outra célula com a mesma característica. A este evento dá o nome de fecundação, e ao processo de divisão celular que possibilita a geração dos gametas, damos o nome de meiose.

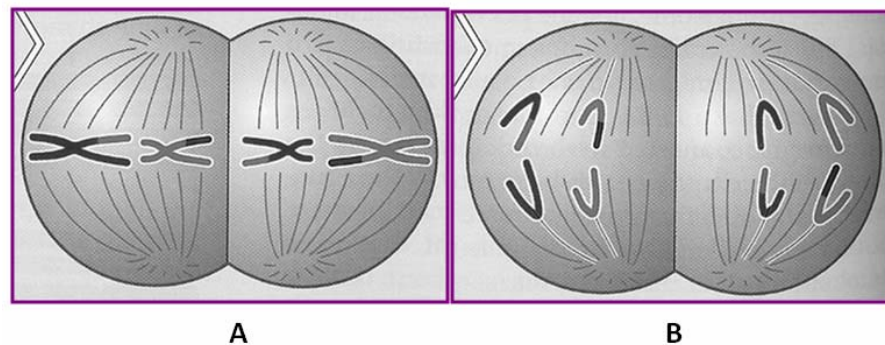
A meiose é um passo fundamental no ciclo celular de plantas e animais, diferindo da mitose em diversos aspectos. O mais fundamental é que na mitose uma célula diplóide gera duas células também diplóides, na meiose uma célula diplóide irá gerar quatro células haplóides. Para tanto, a meiose apresenta dois ciclos seguidos de divisão celular sem que entre o primeiro e o segundo ciclo ocorra uma nova duplicação do material genético, enquanto a mitose apresenta apenas um único ciclo.

O ciclo celular que antecipa e prepara a célula para a divisão é similar entre a mitose e a meiose, com duplicação do material genético na fase S e fases G1 e G2 idênticas. Como ocorrem duas divisões sucessivas na meiose, as suas fases são numeradas de acordo com qual das duas divisões estamos tratando. Na primeira fase, chamada de prófase I, se divide em cinco fases: leptóteno, zigóteno, paquíteno, diplóteno e diacinese, nesta ordem. No leptóteno, começa a ocorrer a condensação cromossômica; no zigóteno, os cromossomos homólogos começam a se parear e ocorre a formação dos quiasmas, que é um contato físico entre as cromátides não irmãs dos pares de cromossomos homólogos; no paquíteno, ocorre um fenômeno extremamente importante na geração de diversidade genética entre os indivíduos, neste momento ocorre o crossing-over ou permutação, que é a troca de segmentos equivalentes entre os cromossomos homólogos gerando recombinação dos grupos alélicos envolvidos. Após o paquíteno vem o diplóteno, onde os cromossomos homólogos começam a se afastar, ficando ligados apenas pelas regiões onde ocorreu o crossing-over ou permutação, formando uma estrutura em forma de X, conhecida como quiasmas (figura 2.5). Na diacinese apenas continua a separação dos pares de cromossomos homólogos, porém os mesmos continuam ligados. Na metáfase I, ocorre a organização dos pares de cromossomos homólogos na placa equatorial (figura 2.3), esta fase difere da metáfase da mitose, pois na meiose nós teremos um fuso mitótico para cada par de cromossomo e não para cada cromátide irmã. Na anáfase I, ocorre a quebra das sinapses e cada par cromossômico migra para um dos pólos da célula (figura 2.3), esta fase também difere da anáfase da mitose, pois na mitose são separados as cromátides irmãs, enquanto que na meiose serão separados os pares de cromossomos homólogos (figura 2.5). Na telófase I, os cromossomos ainda condensados chegam aos pólos, ocorrendo à reconstituição das membranas nucleares. Ao final, teremos duas novas células diplóides, que em alguns casos pode ter um período de interfase, sem duplicação do material genético, ou que podem entrar logo na meiose II. O produto final da meiose I é similar a mitose, duas células diplóides, porém com uma constituição diferenciada, visto que as cromátides irmãs não se separam na meiose I e sim os pares de cromossomos homólogos.



**Figura 2.3:** Célula na metáfase I em A com os pares de cromossomos homólogos dispostos na região equatorial e na anáfase I em B mostrando a migração dos pares de cromossomos homólogos para os polos opostos.

A meiose II se inicia com uma nova condensação dos cromossomos, se assemelhando bastante com prófase da mitose. Geralmente esta fase é curta quando comparada com a prófase I, não apresentando subdivisões. Na metáfase II, ocorre a movimentação dos cromossomos para a região equatorial da célula, onde as cromátides irmãs permanecem unidas, agora para cada cromátide irmã existirá um fuso mitótico e estando voltadas para polos opostos (figura 2.4). Na anáfase II, os centrômeros das cromátides irmãs que estavam unidos agora se separam para polos opostos, no movimento semelhante ao que ocorre na anáfase da mitose (figura 2.4). Ao chegarem aos polos, ocorre o final desta fase e se inicia a telófase II onde ocorre os as cromátides irão descondensar, ficando em sua forma alongada, também irá ocorrer a reconstituição da membrana nuclear. Concomitante aos eventos da telófase II, ocorrerá a citocinese que vai separar a célula em duas, que agora possuirão metade da informação genética contida na célula inicial. Desta forma, a meiose gera quatro células haplóides a partir de uma célula diplóide (figura 2.6), o estado diplóide só voltará quando uma destas células haplóides se unir através da fecundação a outra célula haplóide de outro indivíduo da mesma espécie. Um esquema geral da meiose é mostrado na figura 2.7.



**Figura 2.4:** Células filhas da meiose I na metáfase II. Em A as cromátides irmãs dispostas na região equatorial e na anáfase em B a migração das cromátides irmãs para polos opostos.

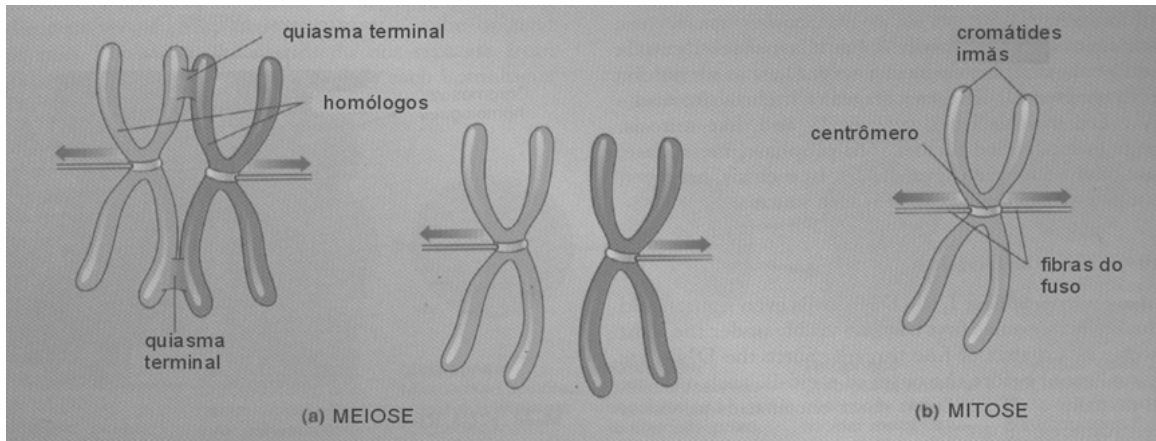


Figura 2.5: Esquema mostrando os quiasmas formados ao fim do processo de permutação e as diferenças entre a migração cromossômica que ocorre na anáfase I da meiose e na anáfase da mitose.

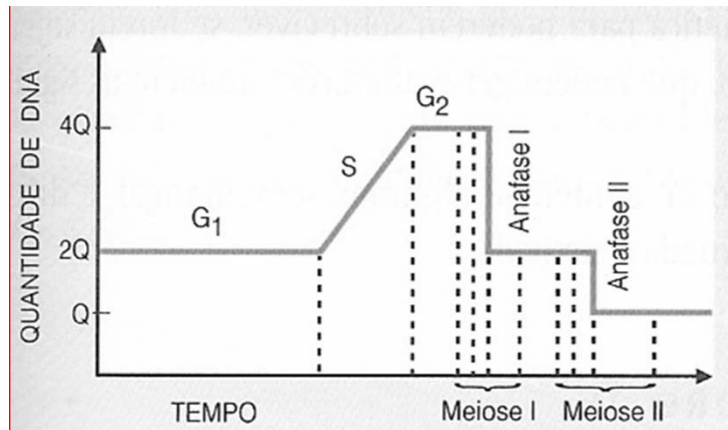


Figura 2.6: Esquema mostrando a variação na quantidade de material genético durante a meiose.

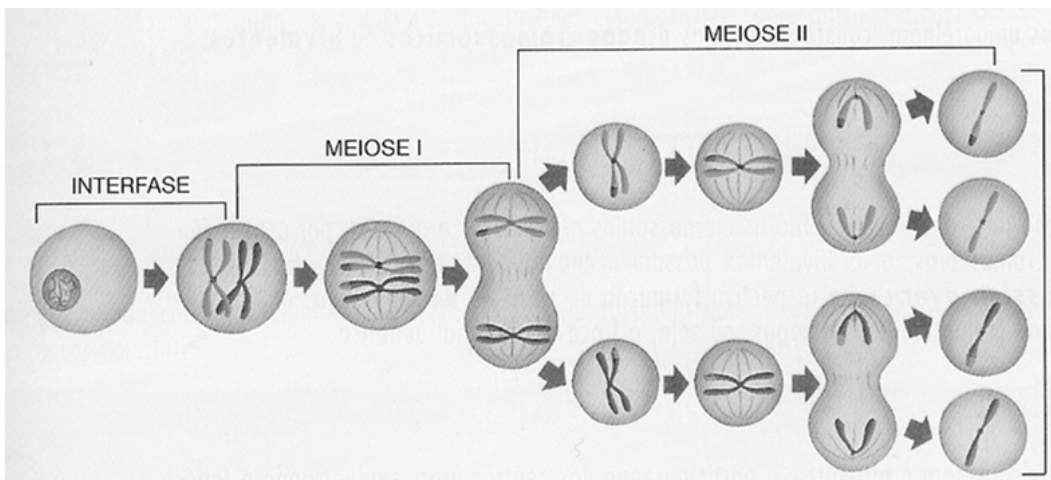
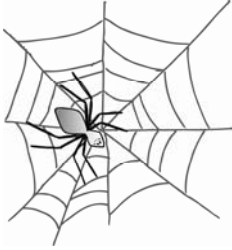


Figura 2.7: Esquema geral da meiose I e II.

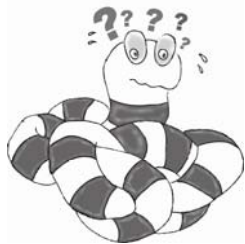
**:: TA NA WEB!!! ::**

Para compreendermos melhor a meiose vamos ver este vídeo  
<http://www.youtube.com/watch?v=oxcmnYTqxYM&feature=related>

### 3. RESUMINDO

Para que o processo de manutenção da vida conserve as informações ganhas durante o processo evolutivo, são necessários mecanismos que garantam fidelidade na hora da replicação desta e na distribuição das características genéticas às novas gerações. Para esta manutenção informacional, surgiram nos eucariotos dois processos: a mitose e a meiose. A mitose é um processo de replicação celular onde uma célula mãe irá dar origem a duas células filhas com constituição gênica similar. Para que isto ocorra, alguns eventos tem que ocorrer de forma precisa, primeiramente a célula mãe irá passar por um processo de duplicação do material genético em uma fase do ciclo celular conhecida como S, ainda no período de interfase. Na primeira fase conhecida como prófase, ocorre a condensação dos cromossomos; em seguida, na metáfase as cromátides irmãs unidas migram para a região equatorial da célula; na anáfase ocorre a separação das cromátides irmãs, que migram para pólos opostos da célula; por último, ocorre a telófase que é marcada pela chegada das cromátides nos pólos e se refaz a membrana nuclear. Concomitante ao término da replicação celular ocorre a citocinese que é a separação do citoplasma, formando então duas novas células. A meiose também é precedida pela replicação do material genético, mas diferentemente da mitose, onde as células filhas irão ter a mesma constituição da célula mãe. Na meiose uma célula mãe irá dar origem a quatro células com metade da informação contida na célula mãe. Outra característica da meiose é que esta possui duas divisões seguidas sem que haja uma nova replicação do material genético entre elas. A prófase I está dividida em cinco momentos leptóteno, zigóteno, paquíteno, diplóteno e diacinese. Nesta fase, ocorre o evento de permutação entre cromossomos homólogos, gerando diversidade na constituição cromossômica. Na metáfase I, ocorre o posicionamento dos pares de cromossomos homólogos na região equatorial e na anáfase I, ocorre a migração de cada um dos pares de cromossomos homólogos para os pólos opostos da célula. Esta etapa é diferente da metáfase da mitose, pois na mitose ocorre a separação das cromátides irmãs e na meiose são os pares homólogos que se separam. Na telófase se completa a migração e ocorre a citocinese. Na prófase II, os cromossomos se condensam novamente, na metáfase as cromátides irmãs se posicionam na região equatorial, sendo estas separadas na anáfase II, similar ao que ocorre na metáfase da mitose, e por último, na telófase II, ocorre a reconstituição da membrana nuclear e novamente a citocinese.

**:: PERGUNTAS?? ::**



Vamos exercitar um pouco nossos conceitos respondendo algumas perguntas.

- 1) Como as células perpetuam sua informação genética?
- 2) Quais as fases da mitose?
- 3) Em que difere a mitose da meiose?
- 4) Qual a importância da meiose para os organismos?



### UNIDADE 3

## OS CROMOSSOMOS: ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS E NUMERICAS

No início do século XX, ocorreram grandes descobertas que possibilitaram um melhor entendimento acerca da natureza da herança. A primeira grande descoberta foi feita quando encontraram os trabalhos realizados por Mendel na metade do século XIX, onde pela primeira vez se começava a ter modelos explicativos para os padrões de herança observados, trabalhos esses que estudamos na primeira unidade. Porém, mesmo começando a entender como se comportavam os fatores hereditários, não se sabia ao certo onde estes estavam armazenados dentro das células. Nesta mesma época, alguns trabalhos já indicavam que existiam estruturas extremamente condensadas ao final da divisão celular, que apresentavam comportamento semelhante ao observado para alguns genes. A estas estruturas damos o nome de cromossomos. Walter Sutton e Theodor Boveri no início do século XX, ao analisarem o comportamento dos cromossomos, identificaram diversas características encontradas também nos padrões de herança mendeliana. Eles observaram que os cromossomos se encontravam aos pares e que estes durante a divisão celular se separavam de forma independente, observações essas idênticas às feitas por Mendel quando propôs a sua primeira lei. Desta forma, surgiu o que chamamos de teoria cromossômica da herança, onde os fatores hereditários estariam nos cromossomos e seu comportamento seguia o comportamento dos cromossomos onde eram encontrados. Como vimos na unidade 2 durante a formação dos gametas as células apresentam apenas metade dos cromossomos encontrados nos demais tecidos dos organismos, o mesmo comportamento dos alelos nas análises mendelianas, assim, posteriormente foi confirmado que os cromossomos eram onde se encontravam os genes.

Quanto a estrutura, podemos encontrar cromossomos circulares, típicos de microorganismos procaríotos, ou lineares, típicos de eucariotos em geral. Todo cromossomo linear apresenta uma estrutura chamada centrômero, que é importante para manter a fidelidade durante a divisão celular, assim como também apresentam o que chamamos de braços do cromossomo, ver figura 3.1. Quando está linear pode ser classificado em três grupos de acordo com sua estrutura, podendo ser metacêntrico, submetacêntrico e acrocêntrico (figura 3.2). Dizemos que um cromossomo é metacêntrico quando a razão entre o tamanho do braço longo pelo braço curto do cromossomo é entre 1,00 e 1,49, submetacêntrico quando a razão é entre 1,50 e 2,99 e acrocêntrico quando é acima de 3,00. Ao braço longo do cromossomo damos a denominação de **q** e o braço curto recebe a denominação de **p**.

Todos os seres vivos apresentam seu material genético em forma de cromossomo, podendo este estar em uma única cópia, em duas cópias, três cópias e assim por diante. Cada espécie apresenta um número característico que pode ser utilizado como discriminador entre espécies muito próximas evolutivamente. O genoma humano apresenta 23 cromossomos, estando cada um destes tipos em duplicata, totalizando 26 cromossomos dispostos em 23 pares, destes 22 pares formam o que chamamos de cromossomos autossômicos e um par de cromossomos sexuais, na figura 3.3 representando o cariótipo humano, que é a quantificação e classificação do conjunto cromossômico de uma espécie.

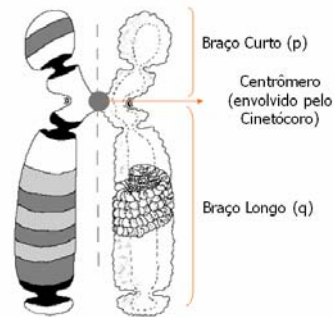


Figura 3.1: Estrutura de um cromossomo, indicando o braço curto, o centrômero e o braço longo

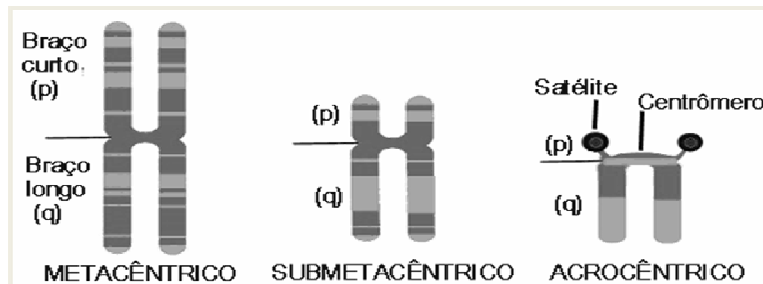


Figura 3.2: Tipos cromossômicos de acordo com sua estrutura física.



Figura 3.3: Cariótipo humano de um indivíduo do sexo feminino.

Durante a organização do cariótipo de uma espécie, inicialmente identificamos os pares homólogos e posteriormente os numeramos do maior par cromossômico até o menor. Os cromossomos sexuais não obedecem esta regra de classificação. Quando um indivíduo ou espécie apresenta seus cromossomos em cópia única, dizemos que este é haplóide, quando tem seu conjunto cromossômico com duas cópias de cada cromossomo, dizemos que é diplóide, com três cópias de cada cromossomo, é triplóide e assim por diante. A esta característica dos organismos chamamos euploidia.

## 1. ALTERAÇÕES NUMERICAS

Os cromossomos podem apresentar diversas alterações na sua estrutura e composição. Um destes tipos e o primeiro a estudarmos, são as alterações numéricas, que podem causar diversas alterações nos organismos que as possuem. Alterações numéricas são aquelas que de alguma forma afetam a euploidia característica do organismo. Podemos ter dois tipos de mudanças numéricas: as que modificam a euploidia do organismo, adicionando ou diminuindo um conjunto completo de seus cromossomos, a outra modificação que pode ocorrer é o que chamamos de aneuploidia que é quando ocorre uma mudança em um cromossomo ou em um grupo, mas não em todos os cromossomos.

Vamos começar estudando os casos de modificação no conjunto completo de cromossomos. Haplóides são organismos que possuem os seus cromossomos em cópia única, sendo muito comum em microorganismo e em alguns estágios do ciclo de vida de algumas plantas e fungos representando assim a fase dominante. Em animais é bastante rara, porém podemos observar em alguns grupos, o exemplo mais conhecido são os zangões, sendo estes estéreis, a constituição haplóide leva a infertilidade, não produzindo durante a divisão celular gametas viáveis devido a uma meiose irregular pela impossibilidade de pareamento cromossômico, pareamento este necessário para migração correta dos cromossomos. A euploidia mais comum encontrada na natureza é a diploidia onde os organismos apresentam seu conjunto cromossômico duplicado, este é o caso da espécie humana. Organismos que apresentam mais de dois conjuntos cromossômicos nós chamamos de poliplóides, sendo estes mais raros em populações naturais.

Organismos poliplóides podem surgir naturalmente ou artificialmente através de seleção pelo uso de técnicas de biologia celular. Estes organismos apresentam grande interesse principalmente na agricultura, visto que possuem maior robustez quando comparados a organismos da mesma espécie com conjunto normal de cromossomos. Porém, organismos com poliploidia de número ímpar apresentam problemas semelhantes a haplóides, visto que durante a divisão celular um conjunto cromossômico ficará sem par, o que pode resultar células filhas desiguais. Um exemplo de organismo com conjunto cromossômico em número ímpar são as bananas, que são triplóides e desta forma não desenvolvem sementes viáveis. O conjunto mais comum de se encontrar de forma viável são os tetraplóides, onde temos algumas frutas que apresentam tamanho superior às diplóides da mesma espécie. Quando os organismos apresentam uma alteração no número cromossômico dele próprio, dizemos que estes organismos são autopoliplóides, porém existem métodos que possibilitam a introdução de um conjunto cromossômico de um organismo em outro é o que chamamos de alopoliplóides.

A primeira tentativa de geração de um organismo alopoliplóide foi realizada por um citologista russo chamado Karpechenko, que trabalhava com cruzamento entre rabanete e couve. Estas espécies são bastante próximas, tendo cada uma 9 pares cromossômicos. Sua idéia inicial era produzir um tipo celular que unisse as melhores características de cada uma das espécies, no caso folhas de couve e raiz de rabanete. Após diversas tentativas este conseguiu uma linhagem estável e viável, porém esta apresentava folhas de rabanete e raiz de couve. Um exemplo de alopoliploidia que deu certo e que utilizamos hoje diariamente é o trigo, que sofreu fusão de diversos genomas até chegar à variável que hoje conhecemos e consumimos diariamente.

Outro tipo de alteração cromossômica numérica não afeta o conjunto completo, mas um cromossomo ou alguns. Este tipo de alteração recebe o nome de aneuploidia. Desta forma, podemos ter organismos que perderam umas das cópias de um de seus cromossomos, sendo

chamado de monossômicos e são representados pela euploidia menos um (Ex.  $2n - 1$ ). Neste caso, o organismo é diplóide, porém um de seus cromossomos perdeu uma cópia. Podemos ter situações onde ocorre um ganho de uma cópia extra de um determinado cromossomo, ao qual chamamos de trissômicos, e são representados de forma semelhante aos monossômicos, porém no lugar de  $-1$  representará  $+1$ , visto que houve um ganho cromossômico. Um terceiro caso que pode existir é o que chamamos de nulissômico. Nesta situação, o indivíduo perdeu as duas cópias do mesmo cromossomo, e representamos com a euploidia menos 2 se o indivíduo for diplóide.

Casos de aneuploidia ocorrem em decorrência de falha na disjunção dos cromossomos durante a formação dos gametas. Assim, um dos gametas receberá duas cópias de um cromossomo, enquanto o outro não receberá nenhuma cópia. Assim, dependendo do gameta que obtiver sucesso o organismo será trissômico, se o gameta que obtiver sucesso for o que recebeu duas cópias, ou monossômico, se o gameta que obtiver sucesso for o que não recebeu nenhuma.

Os eventos de aneuploidia causam diversas síndromes conhecidas, dentre elas a que mais conhecemos é a trissomia do cromossomo 21, mais conhecida como síndrome de Down. Apresenta uma frequência de 1 caso a cada 650 nascimentos e tem como principais características fendas palpebrais oblíquas com pregas epicânticas internas, língua grande e proeminente, fígado e baço grandes e apresentam retardo mental de leve a moderado. Uma síndrome bastante comum é a de Klinefelter. Nesta síndrome, o indivíduo apresenta dois cromossomos X e um Y, com uma frequência de 1 caso a cada 500 nascimentos, apresentando testículos pequenos geralmente não produtores de espermatozoides, podem apresentar retardo mental leve, braços longos e apresentam um certo desenvolvimento dos seios. Outra síndrome é a do duplo Y, que ocorre com uma frequência de 1 caso a cada 1000 nascimentos. Indivíduos com esta síndrome apresentam estatura média, orelhas displásicas, ponte nasal larga, acnes, dedos alongados, hiperatividade, porém apresentam fertilidade e intelecto normal. Podemos ver com certa frequência a trissomia do cromossomo X, que ocorre com uma frequência também de 1 caso a cada 1000 e os indivíduos apresentam tendência à esquizofrenia, amenorréia secundária, hiperatividade e, como a síndrome do duplo Y, apresentam fertilidade e intelecto normal. Uma síndrome que pode ocorrer e que apresenta características mais severas é a de Patau ou trissomia do cromossomo 13, que ocorre em uma frequência de 2-4 casos a cada 10000 nascimentos e indivíduos com esta síndrome apresentam aplasia cutânea do cabelo, microcefalia, microftalmia, fissura lábio-palatal bilateral, comprometimento do sistema nervoso, surdez, quadro convulsivo e apresenta uma mortalidade de 95% até o sexto mês de vida.

Os organismos aneuploides causam defeitos mais severos que os organismos com sua euploidia alterada. Este fenômeno é explicado por um efeito de balanço gênico, pois mesmo com o conjunto todo de seus cromossomos alterado, o organismo apresenta proporcionalidade no total celular. Enquanto o organismo aneuploide causa um desbalanço, ao causar uma desproporcionalidade no seu sistema celular como um todo ao introduzir ou retirar um cromossomo específico, causando desta forma os problemas estruturais observados nas diversas síndromes. As síndromes aneuploides apresentam características diferenciadas, assim como severidade diferenciada dependendo do conjunto gênico presente no cromossomo que apresenta tal alteração.

**:: ARREGAÇANDO AS MANGAS!! ::**

Agora uma pequena pausa para introduzir novos conceitos no nosso glossário. Concomitante a isto vamos diferenciar os tipos de alterações numéricas vistas.

**2. ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS**

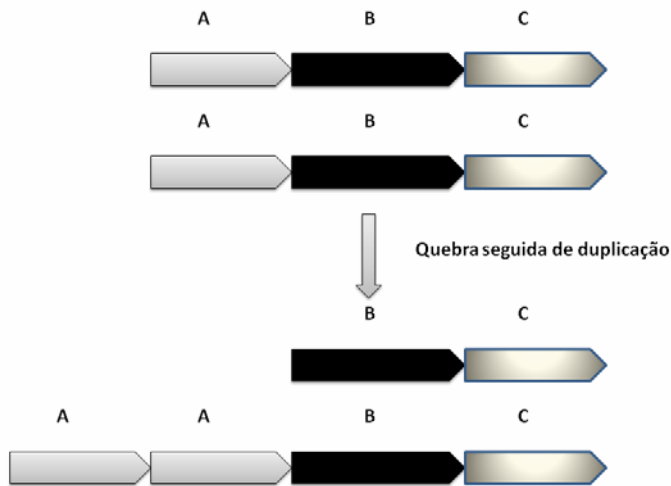
Além das modificações numéricas a que podem estar sujeitos os cromossomos, estes também podem sofrer alterações estruturais, onde não ocorre mudança no número de cromossomos e, sim, um rearranjo na sua estrutura podendo haver duplicação de uma região, deleção, translocação (quando um cromossomo ganha parte de outro cromossomo) e inversão. Estas alterações podem levar a problemas funcionais nos cromossomos em que ocorrem e desta forma, podem prejudicar o funcionamento normal do organismo como um todo.

Vamos começar a analisar o processo de deleção cromossômica. Neste caso, um dos cromossomos, por exemplo, por radiação, sofre uma quebra bifilamentar na dupla hélice do DNA. A célula possui diversos sistemas de segurança para garantir a integridade do seu material genético, o chamado sistema de reparo. Este sistema se adaptou durante milhões de anos de evolução para solucionar quase todo problema que a célula venha a sofrer no seu material genético, porém eventualmente alguns danos passam despercebidos deste sistema e desta forma se instalam mutações. No caso de deleções cromossômicas, o sistema não reconhece a tempo ou não consegue reparar o dano, como esta porção do cromossomo não irá possuir centrômero, durante a divisão celular será perdida. O evento de deleção pode vir acompanhado por um evento de duplicação em outro cromossomo, quando, por exemplo, um cromossomo sofre uma deleção e por recombinação seu cromossomo homólogo incorpora esta sequência perdida, de forma que esse cromossomo que recebeu terá agora duas regiões idênticas, uma original dele próprio e outra que recebeu do seu homólogo (figura 3.4).

Em humanos alguns distúrbios são resultado de deleções em partes significativas de determinados cromossomos. A mais conhecida é a cri du chat ou síndrome do miado de gato onde ocorre uma deleção de uma grande porção do braço curto do cromossomo 5. Esta síndrome apresenta uma frequência de 1 caso para 50.000 nascimentos, tendo como principais sintomas um choro característico que lembra o miado de um gato, microcefalia, uma mandíbula pouco desenvolvida, faringe pequena e anormal, retardo mental severo, epiglote flácida, entre outras.

Outro tipo de modificação estrutural conhecida é a translocação. Esta modificação envolve a passagem de uma porção de um cromossomo para outro não homólogo, existindo dois tipos principais, a translocação simples e a recíproca. Na translocação simples, uma porção de um cromossomo é transferida para outro não homólogo, onde ocupará uma porção intercalar. Na translocação recíproca, ocorre a troca de porções cromossômicas entre cromossomos não homólogos. Aparentemente, eventos de translocação não levam a problemas para o funcionamento celular, visto que não existe perda de material genético, porém foi observado que translocações provocavam sérios problemas a que as possuía. Esta característica pode ser explicada por uma característica chamada de efeito de posição, que é a relação que os genes em um determinado cromossomo têm com seus vizinhos do mesmo cromossomo, podendo uma

alteração nesta vizinhança causar problemas na expressão dos genes que foram translocados. Outro problema envolvido em eventos de translocação é a possibilidade de a quebra cromossômica ocorrer no meio de um gene importante para o funcionamento normal da célula, fazendo com que este gene perca funcionalidade.

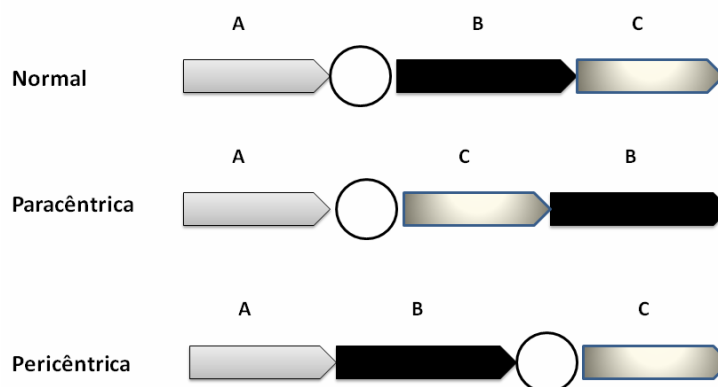


**Figura 3.4:** Representação de dois cromossomos homólogos com três regiões, onde um deles sofre uma quebra e o outro recebe a região perdida.

Um terceiro tipo de modificação estrutural são as inversões, que surgem devido a quebras duplas em dois pontos do cromossomo com reinserção em sentido oposto ao original. Podemos ter

dois tipos principais de inversões: as pericêntricas quando envolvem o centrômero e as paracêntricas quando não envolvem o centrômero (figura 3.5).

Diversas substâncias são fortes candidatas a produzirem efeitos estruturais nos cromossomos, entre elas, drogas de uso recreativo, pesticidas, herbicidas, radiação, entre outras. A extensão do dano ao sistema biológico vai depender da porção cromossômica, assim como também do desequilíbrio gênico provocado por tal evento, visto que uma das principais causas de danos genéticos é o desbalanço causado por modificação na frequência gênica e por mudança na vizinhança, podendo com isto ou amplificar um sinal gênico ou silenciar.



**Figura 3.5:** Estrutura de um cromossomo normal, com uma inversão paracêntrica que não envolve o centrômero (representado pelo círculo) e uma inversão pericêntrica envolvendo o centrômero.

## :: PERGUNTAS?? ::



Para fixar vamos responder a algumas perguntas:

- 1) Quais as principais alterações estruturais?
- 2) Como podem surgir as alterações numéricas?
- 3) Existe alguma síndrome genética provocada por alterações numéricas? Quais os sintomas?

**3. RESUMINDO**

O material genético de um organismo se encontra na forma de cromossomos, que durante o processo de divisão celular se condensam e são separados em número igual para cada uma das células filhas. Estes apresentam uma estrutura geral composta de um braço longo, um braço curto e um centrômero. Podem ser classificados em metacêntricos, submetacêntricos e acrocêntricos, dependendo do valor da razão entre o tamanho do braço longo pelo braço curto. Os cromossomos podem se apresentar em uma célula em cópia única, duplicados, triplicados, etc. onde chamamos estas situações de haplóides, diplóides e triplóides respectivamente. A esta característica chamamos de euploidia e cada espécie tem a sua. O número de cromossomo de uma espécie pode ser modificada de duas formas, na primeira delas ocorre uma mudança ou aumentando ou diminuindo todo o conjunto de cromossomos da espécie, chamamos este fenômeno de mudança de euploidia. No segundo tipo de mudança, ocorre uma alteração numérica em um dos cromossomos da espécie e não em todos, chamamos este fenômeno de aneuploidia. Modificações tanto na euploidia quando de forma aneuploide pode levar a sérios problemas no funcionamento do organismo como um todo. Outra forma de modificação a que um cromossomo pode sofrer são as estruturais, neste tipo de mudança não ocorre alteração no número de cromossomos, mas sim na estrutura. Dentre estas modificações podem ocorrer deleções, duplicações, translocações e inversões. Assim como as modificações na euploidia as modificações estruturais podem levar a problemas de funcionamento celular.

## UNIDADE 4

### HERANÇA LIGADA AO SEXO

Nesta unidade vamos estudar um tipo particular de herança, onde o sexo do indivíduo afeta a frequência dos alelos na população, assim como a manifestação de determinadas características. Chamamos este tipo de padrão de herança de ligada ao sexo. Os animais, em geral, têm suas características sexuais determinadas por cromossomos específicos, que conhecemos como sexuais para distinguir dos outros cromossomos, que não estão envolvidos diretamente na determinação sexual e que chamamos de autossômicos.

Observando as diversas formas de caracterização sexual baseada na constituição cromossômica, podemos classificar alguns grupos ou alguns sistemas de determinação sexual. Primeiro, vamos analisar o sistema XY. Neste sistema, o número de cromossomos dos machos e das fêmeas é o mesmo, porém nos machos, um dos cromossomos sexuais não é totalmente homólogo ao outro cromossomo, e também apresentando um tamanho reduzido. Um exemplo deste tipo de sistema é o ser humano, onde as fêmeas têm dois cromossomos X, enquanto o macho tem um cromossomo X e um Y. Como os cromossomos sexuais do macho não são iguais dizemos que o sexo masculino é o sexo heterogamético, e a fêmea é o sexo homogamético. Um segundo tipo de sistema de determinação sexual, é o ZW. Este sistema apresenta as mesmas características do sistema XY, com uma simples diferença, enquanto que no sistema XY o macho apresenta dois cromossomos sexuais desiguais e a fêmea apresenta os dois iguais, no sistema ZW, a fêmea é que apresenta os dois cromossomos sexuais desiguais, ou seja, não homólogos, com um cromossomo Z e um W, sendo, desta forma, o sexo heterogamético, enquanto o macho apresenta os dois cromossomos sexuais iguais, ou seja, homólogos, com dois cromossomos Z, sendo, desta forma, o sexo homogamético. Este tipo de sistema é encontrado em alguns peixes, aves e insetos. Um terceiro tipo de sistema de determinação sexual, é o XO, onde a fêmea apresenta um número par de cromossomos, enquanto o macho apresenta um número ímpar de cromossomos. Este tipo é encontrado em algumas classes de insetos. Em *Drosophila melanogaster* ocorre um fenômeno diferenciado na determinação sexual. Neste organismo, a determinação sexual depende de um balanço entre o número de cromossomos X e o número de cromossomos autossômicos, sendo o grau de sexualidade determinado pelo equilíbrio dos genes feminilizantes encontrados no cromossomo X com os genes masculinizantes encontrados nos cromossomos autossômicos. Também observamos neste organismo, a presença de um cromossomo Y, porém este está envolvido na fertilidade do macho e não na determinação sexual.

Vamos analisar, a partir de agora os padrões de herança ligados ao sexo do sistema XY encontrados em humanos. Como estudamos na unidade 2, os cromossomos estão dispostos aos pares nas células humanas, sendo estes pares homólogos, o que propicia a partilha da informação genética de forma igualitária entre os gametas. Porém, os cromossomos sexuais podem ser homólogos, caso seja uma mulher, ou parcialmente homólogos, caso seja um indivíduo homem. Desta forma, os cromossomos X e Y apresentam regiões de homologia, identificam estes cromossomos como pares durante a divisão celular na formação dos gametas. As regiões não homólogas conferem as características masculinas, no caso do Y, e femininas, no caso do X. O cromossomo Y possui os genes determinantes dos testículos. Desta forma, durante o desenvolvimento das gônadas, a opção de se desenvolver em testículos depende dos produtos gênicos presentes no momento da decisão embrionária. Assim como mulheres não possuem os

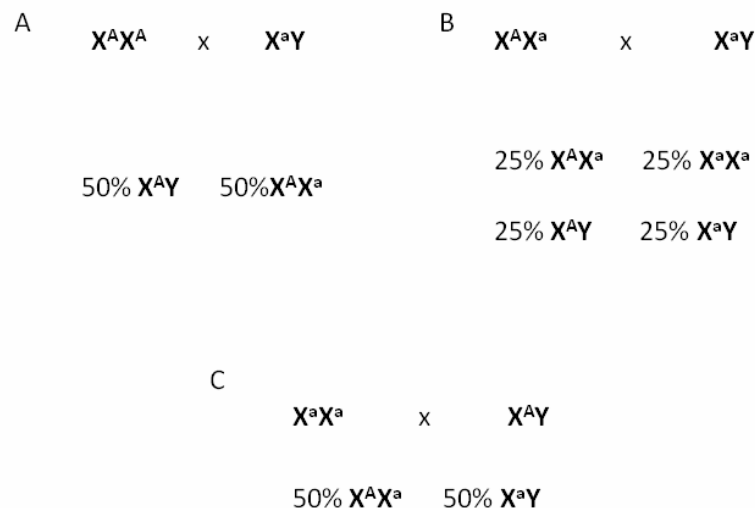


genes determinantes dos testículos, permanecem com estas se desenvolvendo como característica do sexo feminino.

Podemos ter três tipos principais de herança ligada ao sexo, sendo uma delas estritamente restrita ao sexo, no caso de genes localizados na região não homóloga do cromossomo Y, desta forma sendo mais comum no sexo masculino. Outro padrão é o que chamamos herança ligada ao sexo propriamente dita, que é quando os genes responsáveis por estas características são encontrados na região não homóloga do cromossomo X, e um último tipo de herança é a influenciada pelo sexo, neste caso os genes estão localizados nos cromossomos autossômicos, mas sofrem influências das características ligadas ao sexo, como por exemplo, os hormônios sexuais.

## 1. HERANÇA LIGADA AO CROMOSSOMO X

Neste tipo de herança os genes estão localizados na porção não homóloga do cromossomo X. Desta forma estes genes não encontram correspondentes no cromossomo Y. Podemos ter padrões diferenciados de transmissão hereditária neste tipo de herança. Assim, teremos um determinado padrão de herança quando a característica for determinada por um alelo dominante. Desta forma, podemos ter alguns cenários de transmissão hereditária. No primeiro deles, vamos admitir que a mãe seja homozigota para tal característica, neste caso todos os descendentes apresentarão esta característica, visto que sempre a mãe doa um cromossomo X, seja o descendente do sexo feminino ou masculino. Caso esta mãe seja heretozigota, então 50% dos descendentes apresentarão esta característica, e caso o pai seja portador de tal característica, todas as suas filhas apresentarão esta característica, mas nenhum de seus filhos terá tal característica, visto que no caso de um descendente do sexo masculino, o pai contribui obrigatoriamente com o cromossomo Y. Olhando para a o cruzamento da figura 4.1, podemos analisar tal padrão de herança.



**Figura 4.1: Padrões de herança ligada ao cromossomo X dominante.**

Na figura, podemos observar padrões de herança ligados ao cromossomo X, quando esta é dominante. Em A, temos uma situação onde a mãe é dominante homozigota, desta forma temos que 50% de descendentes do sexo masculino e 50% do sexo feminino, todos irão apresentar a característica herdada da mãe. Em B, temos que a mãe é heterozigótica para tal característica, assim, dos 50% de chance de nascer mulher, 25% apresentará tal característica e 25% não

apresentará, o mesmo acontecerá com os descendentes do sexo masculino, onde dos 50% de chance de nascer um indivíduo deste sexo, 25% apresentará tal característica e 25% não apresentará. No cruzamento mostrado em C, onde o pai apresenta a característica analisada, todas as mulheres descendentes apresentarão esta característica e nenhum descendente do sexo masculino.

Quando uma característica ligada ao cromossomo X, porém tenha caráter recessivo, o padrão de herança será o seguinte: as mães que apresentarem tal característica irão passar a todos os descendentes do sexo masculino, porém só será observada esta característica em descendentes do sexo feminino se o pai também apresentar esta característica. Caso o pai apresente uma característica com este padrão, nenhum descendente do sexo masculino apresentará esta característica, e as descendentes do sexo feminino só irão apresentar, caso a mãe seja heterozigota para tal característica. Dois exemplos bem conhecidos deste tipo de herança são o daltonismo e a hemofilia. O daltonismo é uma anomalia visual recessiva ligada ao X, onde os indivíduos têm dificuldades na distinção das cores vermelha e verde. Na população encontramos muito mais homens com esta característica do que mulheres, visto que para apresentar tal fenótipo, o sexo masculino necessita apenas de herdar um único alelo recessivo; desta forma, temos uma incidência de 8%. Nas mulheres a incidência é bem menor, 0,64%, visto que para desenvolver esta característica as mulheres devem apresentar dois alelos em homozigose. Na figura 4.2 temos todos os genótipos possíveis na população para tal gene.

Fenótipo	Genótipo
Mulher normal	$X^D X^D$
Mulher portadora	$X^D X^d$
Mulher daltônica	$X^d X^d$
Homem normal	$X^D Y$
Homem daltônico	$X^d Y$

Figura 4.2: Possibilidades de fenótipos e genótipos para o daltonismo.

Outra característica recessiva ligada ao cromossomo X é a hemofilia: é uma anomalia onde os indivíduos apresentam dificuldades de coagulação sanguínea, assim como o daltonismo, apresenta grande incidência no sexo masculino, 1/10.000, enquanto mulheres apresentam uma baixa incidência, 1/100.000.000, os motivos são os mesmos que explicam o mesmo comportamento do daltonismo na população.

**:: ARREGAÇANDO AS MANGAS!! ::**



Vamos respirar um pouco e revermos algumas características da herança ligada ao cromossomo X. Faça um resumo das principais características, diferenciando da herança ligada aos cromossomos autossômicos.

## 2. HERANÇA LIGADA AO Y E HERANÇA LIMITADA E INFLUENCIADA PELO SEXO

A herança ligada ao cromossomo Y é particular do sexo masculino, onde uma única cópia gênica confere a característica e todos os filhos irão possuir tal característica. Estes genes vão se encontrar na porção não homóloga deste cromossomo, ou seja, não haverá uma cópia no cromossomo X. Estes genes presentes apenas na porção não homóloga do cromossomo Y são chamados de genes holândricos. Nesta região, vamos encontrar genes que de alguma forma controlam a espermatogênese, assim como também os genes determinantes de características masculinizantes. Alguns pesquisadores sugerem que pode existir alguns genes envolvidos na determinação da altura e genes envolvidos na maturação mais lenta do indivíduo do sexo masculino.

Podemos ter também genes que não estão nos cromossomos sexuais, porém tem sua expressão ou limitada pelo sexo ou influenciada. Os genes limitados ao sexo são aqueles que sua expressão será determinada pela presença ou ausência de um dos cromossomos sexuais, enquanto os influenciados pelo sexo são aqueles que dependendo do sexo apresentam expressão diferenciada. Um exemplo bem conhecido de genes limitados ao sexo, é a plumagem de galináceos, onde em determinadas raças os machos e as fêmeas exibem diferenciação significativas em sua plumagem. Na raça Leghorn, os machos apresentam uma diferenciação marcante de plumagem em relação às fêmeas. Estes apresentam penas longas, pontudas, encurvadas e em franja na calda e pescoço. Já as fêmeas apresentam penas curtas, arredondadas, retas e sem franja. Desta forma caracterizamos os machos com plumagem masculina e as fêmeas com plumagem feminina. Porém, existe outra raça chamada Sebright bantam onde tanto machos quanto fêmeas apresentam plumagem feminina, e na raça Hamburg os machos tanto podem ter plumagem feminina quanto masculina. O que poderia está causando estes fenótipos? Já foi demonstrado que a plumagem em galináceos é determinada por um par de alelos **H** e **h** que não estão nos cromossomos sexuais, porém no sexo feminino se o indivíduo for homocigoto dominante, heterocigoto ou homocigoto recessivo o indivíduo sempre apresentará plumagem feminina, nos machos se o indivíduo for homocigoto dominante ou heterocigoto este apresentará plumagem feminina, enquanto que se o indivíduo for homocigoto recessivo este apresentará plumagem masculina. Em aves, o sexo heterogamético é o feminino. Desta forma, podemos concluir que o fenótipo de plumagem masculina é condicionado pelo homocigoto recessivo, apenas se não existir um cromossomo W (fêmeas são ZW e machos ZZ). Este tipo de herança é limitada ao sexo masculino, visto que em fêmeas nunca irá ocorrer tal fenótipo.

Como exemplo de herança influenciada pelo sexo, um caso bem conhecido, é a calvície humana padronizada, que é aquela onde o cabelo se rarefaz gradualmente no topo até levar a uma faixa de cabelo apenas na parte baixa da cabeça. Sabe-se que este tipo de calvície é determinada por um par de alelos autossômicos, porém o comportamento fenotípico se comporta de forma diferente em homens e mulheres. O gene responsável pela calvície é chamado **b**, apresentando dois alelos **b1** e **b2**. Nos homens o alelo dominante é o **b1**, enquanto nas mulheres o dominante é o alelo **b2**. Além desta diferenciação, a calvície nos homens é um caráter dominante, enquanto nas mulheres é recessivo, ou seja, se um homem apresentar os genótipos **b1b1** ou **b1b2** este terá um fenótipo de calvície e se apresentar um genótipo **b2b2** será não calvo. Nas mulheres, se um indivíduo apresentar o genótipo **b1b1** esta será calva, enquanto se esta apresentar um genótipo **b2b2** ou **b1b2** será não calva. Este tipo de herança se diferencia da herança limitada ao sexo, pois quando está limitada ao sexo, não ocorre mudança no comportamento de dominância ou recessividade do alelo, enquanto que na influenciada pelo

sexo, este comportamento é observado. Este comportamento explica porque é mais comum encontrarmos homens calvos que mulheres, onde o caráter é raro.

Um tipo particular de herança limitada ao sexo é a de fatores citoplasmáticos como, por exemplo, as mitocôndrias. Este padrão se estabelece em virtude de que, durante o processo evolutivo, o gameta feminino contribui praticamente com todo o material citoplasmático, enquanto o masculino contribui apenas com o material nuclear. Assim, o material genético contido nas mitocôndrias é exclusivamente de herança materna. Esta característica possibilita estudos de evolução onde se pode traçar toda a genealogia materna de uma espécie. Estudos com este enfoque têm sido feito com populações humanas, onde foi traçado a descendência materna de nossa espécie chegando a uma descendência africana, resultado este que está de acordo com dados e pesquisas oriundas de diversas áreas do conhecimento científico.

**:: ARREGAÇANDO AS MANGAS!! ::**



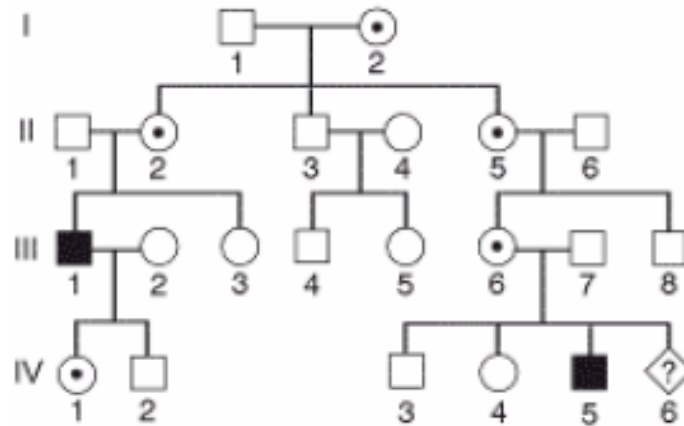
Agora que estamos terminando mais uma unidade, e conhecemos novos termos, podemos aumentar nosso glossário. Também podemos fazer um quadro com as características dos principais tipos de heranças ligadas aos cromossomos sexuais.

**3. RESUMINDO**

A determinação sexual dos organismos obedece a padrões peculiares para cada grupo, e a maioria dos grupos de animais conhecidos possuem, dentre seus cromossomos o que chamamos de cromossomos sexuais, estando nestes cromossomos os genes que determinam as características sexuais do indivíduo. Diferentemente dos cromossomos autossômicos, os sexuais não possuem homologia completa. Podemos ter sistemas de determinação sexual onde o sexo masculino é heterogamético, como nos organismos que possuem o sistema **XY**. Neste sistema o macho possui um cromossomo **X** e um **Y**, enquanto a fêmea é o sexo homogamético possuindo dois cromossomos **X**. Porém, existem grupos onde o sexo masculino é o homogamético e o feminino é o heterogamético, como, por exemplo, algumas aves, dizemos que este sistema é **ZW**, sendo o macho **ZZ** e a fêmea **ZW**. Devido a esta diferenciação, ocorrem padrões diferenciados de herança a depender do sexo do indivíduo. No caso do sistema XY, podemos ter genes que só estão presentes no cromossomo **X**, desta forma, se o caráter for recessivo os indivíduos do sexo feminino necessitam de duas cópias para expressar enquanto que o masculino apenas uma. Se o caráter for dominante, uma única cópia no sexo feminino faz com que este caráter seja expresso, o mesmo ocorrendo no sexo masculino. Podemos também ter genes que estão presentes apenas no cromossomo **Y**, sendo, desta forma, restrita a indivíduos do sexo masculino. Além das características sexuais determinadas pelos cromossomos sexuais, teremos características que estarão presentes nos cromossomos autossômicos, mas que são ou limitadas ao sexo ou influenciadas por ele, assim estas características obedecerão a padrões sexuais. Indivíduos do reino animal apresentam, além das características genéticas encontradas no núcleo, características citoplasmáticas, as mitocôndrias, que só são herdadas do lado materno, visto que os espermatozoides não passam seu citoplasma durante a fecundação.

## 4. ANALISANDO HEREDOGRAMAS

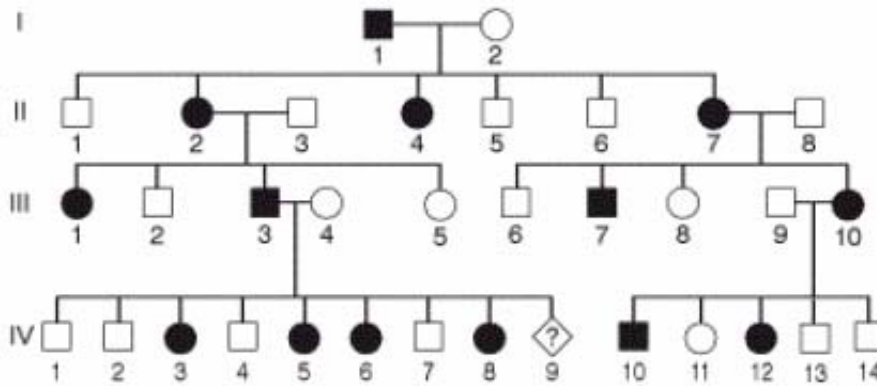
Vamos analisar agora o comportamento de padrões de herança ligada ao sexo. Como visto, a frequência deste tipo de herança tem relação direta com o sexo do indivíduo, diferentemente dos padrões de herança autossômica. Na figura 4.3, temos um heredograma representando o padrão de herança de uma característica recessiva ligada ao cromossomo X.



**Figura 4.3:** Heredograma representando um padrão de herança recessivo ligado ao cromossomo X.

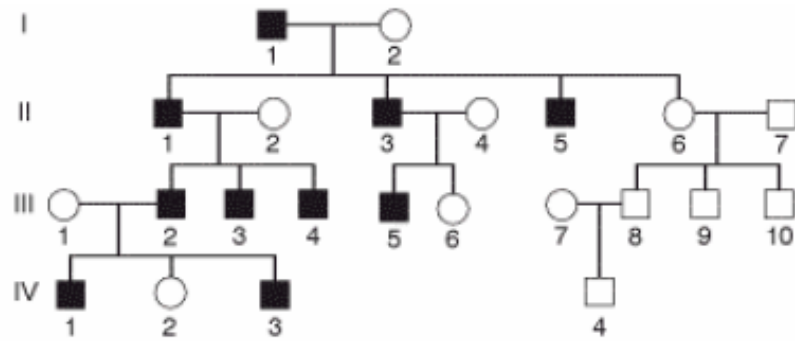
Inicialmente, vamos identificar o genótipo da geração I. Neste caso, como o caráter é recessivo ligado ao cromossomo X, podemos deduzir que o cromossomo X pertencente ao indivíduo 1 é dominante, visto que este é do sexo masculino e apresenta apenas um único cromossomo X. Já o indivíduo 2 é portador, mas não afetado, sendo assim heterozigoto, em características relacionadas ao cromossomo X. Somente indivíduos do sexo feminino podem ter tal configuração genética. Como a característica estudada é recessiva ligada ao cromossomo X e o pai não é afetado, não podemos ter nenhuma filha descendente na geração II afetada, visto que para um caráter recessivo se expressar é necessário que este esteja no sexo feminino em homozigose recessiva, fato impossível visto que o pai não é nem afetado nem portador. Porém podemos ter neste caso filhos afetados, pois como o sexo masculino recebe apenas um cromossomo X materno, caso este receba o recessivo tal característica irá se expressar, o que não é o caso da geração II. Já na geração III, o indivíduo 1 do sexo masculino recebeu da mãe o cromossomo portador do alelo recessivo e é afetado. Na geração III, o cruzamento do indivíduo 1 com o 2, sempre irá ter como descendentes portadores indivíduos do sexo feminino, mas nunca do sexo masculino, visto que o indivíduo do sexo masculino é afetado, mas o do sexo feminino não é afetado nem portador, sendo desta forma homozigoto dominante. Assim a mãe passará um cromossomo X dominante e o pai obrigatoriamente um recessivo, mas na geração de um indivíduo do sexo masculino o pai sempre passará o cromossomo Y e a mãe um cromossomo X dominante. Desta forma, podemos concluir algumas características deste tipo de herança, dentre elas que tal característica é mais freqüente no sexo masculino, visto que este apresenta apenas um cromossomo X, o caráter nunca vai ser transmitido diretamente do pai para seu filho, se o pai for afetado ele só passará para um descendente do sexo masculino via uma filha do sexo feminino, existindo desta forma de passagem apenas para os netos.

Um segundo caso que vamos analisar, é um heredograma para um caráter ligado ao cromossomo X dominante. Na figura 4.4, nós temos tal situação onde já sabemos previamente o tipo de herança deste traço genético. Vamos agora identificar os genótipos dos indivíduos representados.



**Figura 4.4:** Heredograma representando um caráter dominante ligado ao cromossomo X.

Como sempre, no início de cada análise de um heredograma, começaremos identificando o genótipo dos genitores da geração I. Logo de início podemos concluir que a mãe da geração I (indivíduo 2), é homocigota recessiva, visto que o caráter analisado é dominante. Caso ela fosse heterocigota, seria afetada. Já o pai da geração I (indivíduo 1) é afetado, indicando que o único cromossomo X que este possui tem a característica analisada de forma dominante. A partir destes dados iniciais podemos prever como será a geração II. Neste caso, todas as filhas da geração II serão afetadas visto que o caráter é dominante e o pai sempre vai contribuir com um cromossomo que apresenta o alelo dominante, sendo todas heterocigóticas. Porém, nenhum filho da geração II será afetado, visto que a mãe é homocigota recessiva, contribuindo assim com um alelo recessivo e o pai irá contribuir com o cromossomo Y. Agora vamos analisar, na geração III os indivíduos descendentes do cruzamento dos indivíduos 2 e 3 da geração II. O indivíduo 2 da geração II é do sexo feminino e como é descendente da geração I, é heterocigoto e afetado, possuindo desta forma um alelo recessivo e um dominante. Já o indivíduo 3 da geração II, é do sexo masculino não afetado, portando desta forma uma única cópia recessiva do caráter analisado. Sendo a mãe heterocigota, ela pode contribuir tanto com um alelo dominante como com um recessivo. Assim olhando para o heredograma, podemos ver que os indivíduos 1 (sexo feminino) e 3 (sexo masculino) receberam da mãe o alelo dominante, sendo desta forma afetados. Já os indivíduos 2 (sexo masculino) e 5 (sexo feminino) herdaram da mãe o alelo recessivo e portanto não são afetados. Desta forma, podemos seguir o mesmo raciocínio para os outros indivíduos do heredograma. Podemos concluir, assim, algumas características de uma herança dominante ligada ao cromossomo X. A primeira delas é que indivíduos do sexo masculino transmitem o caráter para todas as suas filhas, mas para nenhum dos seus filhos e indivíduos do sexo feminino quando afetadas em heterocigose, transmitem o caráter para metade de sua prole sem distinção de sexo; indivíduos do sexo feminino afetados transmitem o caráter para toda a sua prole. O padrão de herança dominante ligada ao cromossomo X pode ser confundido com um caráter dominante autossômico se observarmos apenas indivíduos do sexo feminino. A diferenciação da herança autossômica se dá apenas quando analisamos o padrão de herança nos indivíduos do sexo masculino.



**Figura 4.5: Heredograma representando um caráter tanto dominante quanto recessivo ligado ao cromossomo Y**

Na figura 4.5 temos um heredograma para um padrão de herança ligada ao cromossomo Y. Os padrões de herança ligados ao cromossomo Y, apresentam o mesmo comportamento em dominância ou recessividade. Como podemos observar, apenas indivíduos do sexo masculino apresentarão tal característica e só irá transmitir para indivíduos do sexo masculino na sua prole. Dentre os padrões de herança ligados aos cromossomos sexuais, os presentes no cromossomo Y são os mais fáceis de identificar, pois apenas indivíduos do sexo masculino irão apresentar a característica.

## UNIDADE 5

### LIGAÇÃO, RECOMBINAÇÃO E MAPEAMENTO GENÉTICO

Na unidade I, nós estudamos as leis de segregação dos genes estabelecidas por Mendel em seu estudo seminal da metade do século XIX. Neste trabalho revolucionário são estabelecidas as primeiras noções de hereditariedade baseadas em observações experimentais. Mendel estabeleceu duas leis que dizem respeito à segregação gênica: a primeira lei diz que os fatores (alelos) segregam de forma independente na formação dos gametas, já a segunda lei diz que os genes segregam de forma independente um do outro.

Alguns anos após a redescoberta dos trabalhos de Mendel, um novo comportamento gênico começou a despertar a curiosidade dos cientistas da época. Sutton, em 1903, sugeriu que cada cromossomo devia ter mais de um grupo alélico, e que estes grupos deviam ser herdados em blocos durante a formação dos gametas, porém este não foi capaz de demonstrar experimentalmente sua afirmação. Em 1910, o jovem geneticista Thomas Hunt Morgan, trabalhando com a mosca da fruta, *Drosophila melanogaster*, conseguiu demonstrar experimentalmente a localização de um gene neste organismo. Em trabalhos posteriores, Morgan demonstrou que existe ligação entre alguns genes, sendo estes herdados em bloco, desta forma foi demonstrado que nem todos os genes segregam independentemente, como visto nos experimentos mendelianos.

Com os resultados obtidos por Morgan, se verificou que a lei da segregação independente dos fatores (genes) era verdadeira, apenas se os genes estiverem em cromossomos diferentes ou se estiverem no mesmo cromossomo, porém distantes o suficiente para que se comporte como se estivessem em cromossomos diferentes devido à alta taxa de crossing-over.

Além de observar um novo comportamento dos fatores hereditários, a grande observação de Morgan foi a correlação estabelecida por ele entre a taxa de recombinação e a organização linear dos genes em um cromossomo. A técnica desenvolvida para localizar genes, possibilitou o endereçamento destes em cromossomos específicos, e com isso, a construção de mapas cromossômicos, que podem mostrar quais genes são herdados em grupo e suas distâncias relativas. Hoje em dia, estes mapas cromossômicos são bastante utilizados para identificar prováveis genes envolvidos em doenças genéticas. Neste tipo de utilização observamos o comportamento de marcadores correlacionados à enfermidade e, com isso, aumentam as chances de identificação de fatores responsáveis.

Se existem vários genes em um mesmo cromossomo, podem estes genes se comportarem como se estivessem em cromossomos diferentes? E assim segregarem independentemente? A resposta para esta pergunta é sim. Apesar de estarem em um mesmo cromossomo, estes podem se comportar como se estivessem em cromossomos diferentes, ou seja, segregarem de forma independente. Este fenômeno só é possível graças a um evento biológico que ocorre na meiose, chamado de crossing-over.

Como estudamos na unidade 2, durante a meiose I, mas precisamente na prófase I, ocorre a formação de sinapses entre os cromossomos homólogos. Nestes pontos, pode ocorrer troca de regiões equivalentes entre os cromossomos homólogos, misturando arranjos gênicos de um cromossomo com o do outro, gerando, dessa forma, diversidade. A frequência de recombinação entre genes em um cromossomo está diretamente ligada à distância entre eles. Quanto maior a distância entre os genes, maior a chance de que ocorra recombinação entre eles.



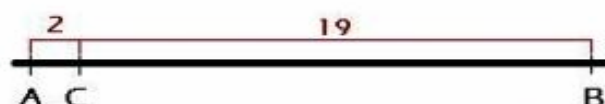
Então, podemos concluir que: quanto mais próximos forem os genes dentro de um cromossomo, maior a chance deles segregarem juntos na formação dos gametas. Assim, teremos que genes localizados em diferentes cromossomos têm uma probabilidade de 50% de segregarem juntos, que é a mesma probabilidade de segregação de genes que estejam no mesmo cromossomo, porém distantes.

## 1. CONSTRUÍNDO MAPAS CROMOSSÔMICOS

Vamos resumir o que já observamos até o momento. Na nossa constituição genética nós temos genes que segregam independentemente, estando ou em cromossomos diferentes ou localizados distantes no mesmo cromossomo. Porém, existem genes que não obedecem a lei da segregação independente, e segregam em blocos, sendo desta forma encontrados próximos no mesmo cromossomo. Dizemos que estes genes formam um grupo de ligação. Em diferentes frequências estes grupos de ligação podem segregar independentes. Este fenômeno só é observado quando ocorre crossing-over, sendo a frequência deste evento diretamente relacionado à distância entre um gene e outro neste grupo de ligação.

Podemos definir mapa cromossômico como a localização dos genes em um cromossomo definidos por eventos de recombinação. A distância entre as unidades gênicas é calculada a partir da porcentagem de permutações entre eles. Morgan, em 1911, estabeleceu que os genes se organizam de forma linear nos cromossomos, sendo o primeiro a estabelecer relações de proximidade entre eles em um cromossomo. A frequência de recombinação entre dois genes é proporcional à distância entre eles. Em um mapa cromossômico utilizamos como unidade de distância o centimorgan (cM).

Para realizarmos uma análise de eventos de recombinação, temos que ter algumas condições estabelecidas. A primeira delas, é que os genes analisados devem estar em heterozigose, para que possamos identificar se ocorreu ou não crossing-over e um número alto de descendentes, para que possamos calcular com o máximo de precisão os eventos de recombinação. Vamos analisar um exemplo onde teremos três genes em heterozigosidade A, B e C. Neste caso, vamos admitir que os alelos dominantes estejam localizados no mesmo grupo de ligação, não apresentando uma probabilidade equivalente com a segregação independente. Assim, teremos ABC em um cromossomo e abc no seu homólogo. Ao analisarmos, verificamos que tínhamos nos gametas as seguintes configurações, a taxa de recombinação entre os genes A e B era de 19%, entre B e C era de 17% e entre A e C era de 2%. A partir destes dados podemos inferir a ordem e a distância destes genes no cromossomo, sendo a ordem ACB e as distâncias equivalentes a frequência de recombinação. Assim, a distância entre A e C é de 2cM, entre A e B é de 19cM e entre C e B é de 17cM (figura 5.1).



**Figura 5.1:** Mapa de distância entre os genes A, B e C. A unidade utilizada é o centimorgan.

Para calcularmos a frequência de recombinação, nós utilizamos o número de gametas recombinantes dividido pelo tamanho total da amostra, multiplicado por 100. Vamos, agora analisar os dados da tabela 5.1 e inferir, a partir dos dados apresentados, a distância e a ordem dos genes no cromossomo. Neste exemplo, vamos utilizar como marcadores três genes de

*Drosophila melanogaster*, representados por *v* (olhos vermilion, uma tonalidade de vermelho diferente da selvagem), *cv* (ausência de veias nas asas) e *ct* (borda das asas aparadas). Os alelos selvagens serão representados pela adição do sinal + e os alelos recessivos sem este sinal.

Gametas	Freqüência absoluta
<i>v . cv<sup>+</sup> . ct<sup>+</sup></i>	580
<i>v<sup>+</sup> . cv . ct</i>	592
<i>v . cv . ct<sup>+</sup></i>	45
<i>v<sup>+</sup> . cv<sup>+</sup> . ct</i>	40
<i>v . cv . ct</i>	89
<i>v<sup>+</sup> . cv<sup>+</sup> . ct<sup>+</sup></i>	94
<i>v . cv<sup>+</sup> . ct</i>	3
<i>v<sup>+</sup> . cv . ct<sup>+</sup></i>	5
Total	1448

Tabela 5.1: Freqüência gênica de gametas para três lócus de *Drosophila melanogaster*.

Para interpretarmos tais dados temos que identificar primeiro o genótipo dos parentais. Neste caso, o genótipo parental é o que aparece em maior freqüência nos gametas. Desta forma, são eles *v . cv<sup>+</sup> . ct<sup>+</sup>* e *v<sup>+</sup> . cv . ct*, que estão presentes numa freqüência de 580 e 592 respectivamente. O próximo passo em nossa análise é identificar a ordem destes genes no cromossomo, assim como suas distâncias. Na figura 5.2, temos as possibilidades de arranjo destes genes no cromossomo.

Ao analisarmos as opções da figura 5.2 e os dados da tabela 5.1, levando em conta que teremos um evento de crossing-over duplo, sendo este tipo de recombinação mais raro, gerando desta forma menos gametas recombinantes, chegamos à conclusão que a ordem dos genes no cromossomo é a primeira opção da figura x.2. O próximo passo que devemos seguir é encontrar a distancia entre estes genes e, assim, confirmaremos a organização gênica dos mesmos.

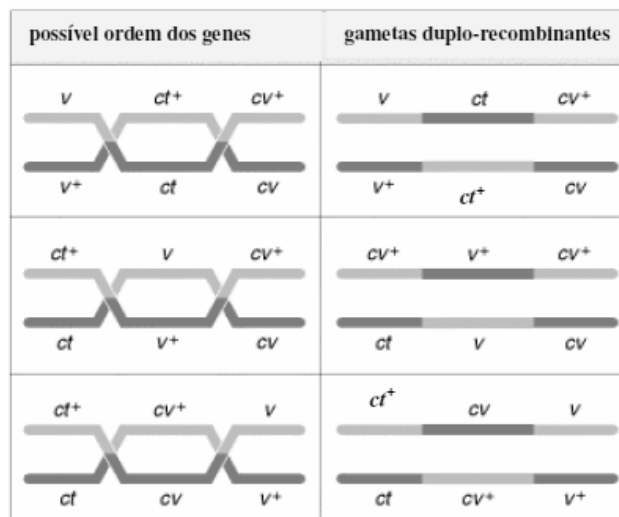


Figura 5.2: Possibilidades da ordem dos genes no cromossomo e rearranjo dos mesmos após crossing-over duplo. Modificado de: Introduction to Genetic Analysis. Griffiths, A. J. F.; Miller, J. H.; Suzuki, D. T.; Lewontin, R. C.; Gelbart, W.M. New York: W. H. Freeman & Co.; c1999.

Vamos então identificar as classes recombinantes nos dados da tabela 5.1. Para esta análise, faremos um estudo par a par. Na figura 5.3, temos a identificação dos recombinantes e suas freqüências.

gameta	frequência absoluta	recombinantes para os loci:		
		v e cv	v e ct	cv e ct
$v \cdot cv^+ \cdot ct^+$	580			
$v^+ \cdot cv \cdot ct$	592			
$v \cdot cv \cdot ct^+$	45	R		R
$v^+ \cdot cv^+ \cdot ct$	40	R		R
$v \cdot cv \cdot ct$	89	R	R	
$v^+ \cdot cv^+ \cdot ct^+$	94	R	R	
$v \cdot cv^+ \cdot ct$	3		R	R
$v^+ \cdot cv \cdot ct^+$	5		R	R
	1448	268	191	93

Figura 5.3: Análise e identificação dos gametas recombinantes par a par.

Vamos iniciar com o par v e cv: nos genótipos parentais, estes estão agrupados ou v e cv<sup>+</sup> ou v<sup>+</sup> e cv. Desta forma, todos os outros arranjos entre estes dois genes serão considerados como produtos de recombinação. Estes grupos recombinantes estão representados pela letra R. O mesmo raciocínio deve ser utilizado para identificação dos recombinantes para v e ct, assim como para ct e cv. Após a identificação dos recombinantes para cada par gênico, vamos calcular a distancia relativa entre eles, lembrando que como observado por Morgan, a quantidade de recombinantes entre dois genes é proporcional à distância física no cromossomo. Primeiro iremos calcular a distancia entre v e cv. Para tal, devemos somar todos os recombinantes, que dá 268, dividir este número pelo total de gametas, sendo o número total 1448, e multiplicarmos por 100, para termos, desta forma, uma freqüência relativa. Assim, podemos dizer que a distancia entre o gene v e cv será de 18,5 cM. Para calcularmos a distância entre v e ct, faremos o mesmo cálculo, então teremos 191 dividido por 1448 e multiplicado por 100, dando uma distancia de 13,2 cM. Por último vamos calcular a distância entre cv e ct, então teremos 93 dividido por 1448 multiplicado por 100, tendo, assim, a distância de 6,4 cM. A partir destes dados podemos construir um mapa cromossômico para estes três genes. A figura 5.4 mostra a organização dos genes com suas distâncias relativas.

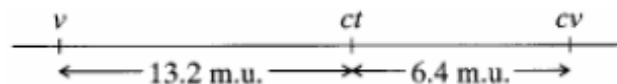


Figura 5.4: Distância relativa entre os genes v, ct e cv de *Drosophila melanogaster*.

Ao analisarmos a figura, observamos que a soma das distancias de v – ct e ct – cv, não corresponde à distância de v – cv. Por que a distância entre v – cv não é uma mera soma das distâncias intermediárias? A resposta para esta pergunta está nos eventos de crossing-overs duplos que podem ocorrer e que são mascarados quando analisamos apenas as distancias entre dois pontos, visto que no recombinante estes se configuram como parentais. Assim, nós teremos uma subestimação da real distância, fato que pode ser corrigido quando calculamos distancias

intermediárias entre os pontos mais distantes. A este tipo de análise chamamos de cruzamento de três pontos.

Em humanos, testes como estes exigem uma estatística mais complexa em virtude principalmente do pequeno tamanho da prole, sendo necessário o cultivo de células em laboratório para obtenção de um número minimamente confiável para realização de tal análise.

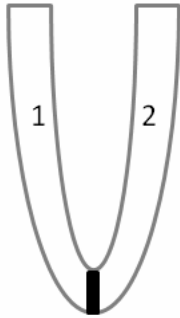
## 2. RECOMBINAÇÃO E MAPA GENÉTICO EM PROCARIOTOS

Também podemos utilizar eventos de recombinação gênica para estimar uma ordem de localização dos genes no cromossomo de procariotos. Estes organismos apresentam uma configuração cromossômica diferente dos organismos eucariotos, pois seus cromossomos geralmente são circulares e estão em cópia única. Se os cromossomos bacterianos estão geralmente em cópia única, como pode haver eventos de recombinação?

Para responder esta pergunta vamos voltar à década de 1940, quando Joshua Lederberg e Edward Tatum iniciaram experimentos com a bactéria *Escherichia coli*, onde tentavam observar se poderia existir algum tipo de reprodução sexuada neste grupo de organismos, visto que até então só se conhecia neste grupo, reprodução assexuada. Para tanto, eles dispunham de duas variedades desta bactéria que possuíam características complementares, o que facilitaria a análise dos dados. Uma das linhagens utilizadas, que chamaremos de 1, apresentava a característica de ser deficiente na produção do aminoácido metionina e da biotina, um cofator de diversas enzimas e tinha como característica analisável positivamente a produção do aminoácido treonina e leucina, assim como a produção de tiamina, também um cofator enzimático. A outra linhagem, que chamaremos de 2, possuía como característica ser deficiente na produção dos aminoácidos treonina e leucina, assim como da tiamina, e tinha como característica analisável positivamente a produção de metionina e biotina, desta forma as linhagens eram complementares. Devido a cada uma das linhagens não produzir todos os compostos que necessitam, estas precisam que, no meio de cultura onde estão, sejam adicionados os nutrientes não produzidos pela própria linhagem. A característica destas linhagens possibilitou que se pudesse analisar se havia trocas de material genético entre eles, visto que, se após haver uma mistura entre as duas linhagens ocorre o aparecimento de uma linhagem capaz de crescer no meio de cultura sem que seja adicionado nenhum dos compostos não produzidos pelas linhagens 1 e 2, é um forte indício de que ocorreu troca de material genético através de recombinação entre estas linhagens. Ao final de seus experimentos, Lederberg e Tatum observaram que algumas linhagens adquiriam da outra as características que lhe faltava, o que possibilitou o crescimento desta sem que fosse adicionado nenhum nutriente ao meio de cultura.

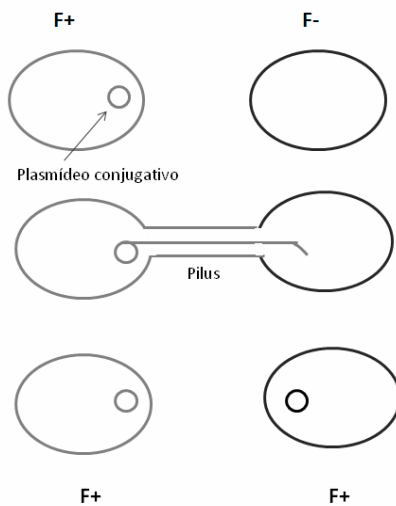
Apesar dos fortes indícios de que havia recombinação gênica entre bactérias, um questionamento teria que ser resolvido para que se tivesse uma comprovação final. Muitos pesquisadores da época levantaram a hipótese de que não tinha ocorrido recombinação e, sim, uma linhagem estava produzindo o que a outra não produzia, o que teria possibilitado o aparecimento de linhagens no meio de cultura sem que fosse adicionado nenhum nutriente. A resposta para esta questão veio de um experimento realizado por Bernard Davis, onde este desenhou um tubo em forma de U (figura 5.5), e separou este com um filtro poroso onde poderia passar os nutrientes, porém não passariam as linhagens. Caso não tivesse ocorrido recombinação entre as linhagens e, sim, simplesmente uma complementação metabólica, teríamos linhagens sobrevivendo nos dois lados do filtro, caso contrário não teríamos em nenhum dos lados. Os

resultados mostraram que era necessário que houvesse contato físico para que ocorresse o aparecimento da linhagem recombinante.



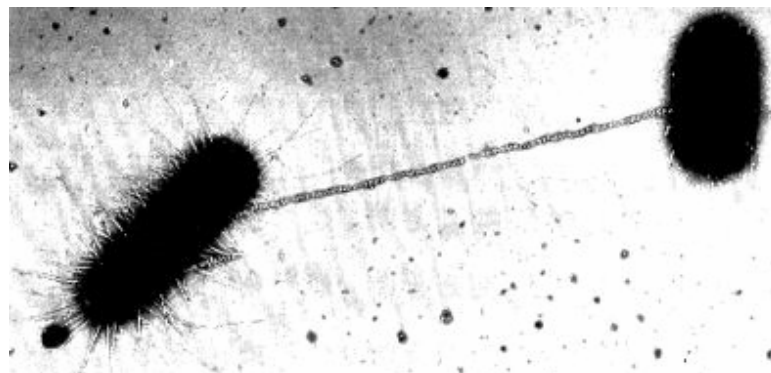
**Figura 5.5:** Esquema representando o tubo em forma de U utilizado por Bernard Davis. Os números representam as linhagens utilizadas e a barra preta representa o filtro poroso utilizado para separar as linhagens.

Apesar das evidências levarem à conclusão de que ocorria recombinação entre organismos procaríotos, não se sabia ao certo como ocorria o processo, até que em 1953, William Hayes descobriu o fator F (fertilidade). Ele observou que apenas linhagens que possuíam este fator eram capazes de recombinar, posteriormente evidenciaram que este fator era uma pequena molécula de DNA chamada de plasmídeo, e que possuía um comportamento independente do cromossomo. As linhagens que possuíam tal molécula foram chamadas de F+, sendo, portanto doadoras, e as que não possuíam foram chamadas de F-, sendo, portanto receptoras. Este processo é o que hoje conhecemos como conjugação bacteriana (figura 5.6).



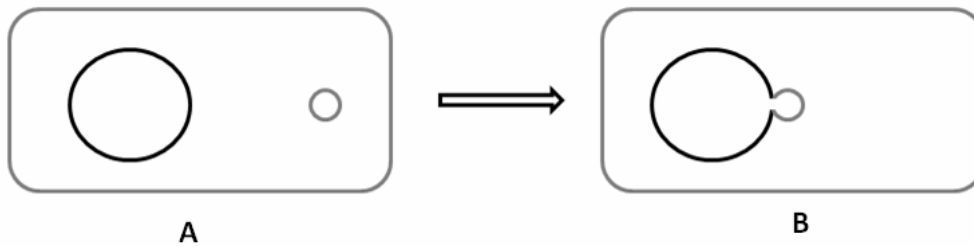
**Figura 5.6:** Esquema do processo de conjugação bacteriana, onde uma linhagem F+ passa seu plasmídeo (fator F), para uma linhagem F-, tornando esta F+.

Durante o processo de conjugação, a linhagem F+ forma uma ponte citoplasmática, chamada de pilus (figura 5.7), e doa uma cópia para a linhagem F-, tornando esta linhagem uma F+, com capacidade de doar o plasmídeo recebido para outra linhagem F-. Porém, foi observado que a passagem de moléculas de DNA via fatores F, fazia com que a informação fosse passada, mas sem que esta fosse incorporada no cromossomo principal, visto que não apresentava regiões de homologia com esta molécula, homologia esta necessária para o evento de recombinação.



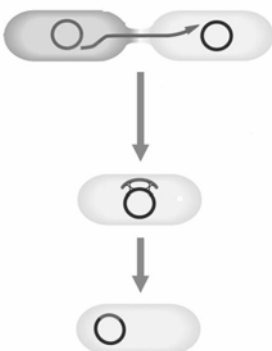
**Figura 5.7:** fotomicroscopia da formação do pilus entre duas bactérias durante o processo de conjugação. Imagem retirada do site [HTTP://curlygirl.no.sapo.pt/monera.htm](http://curlygirl.no.sapo.pt/monera.htm) em 02/03/2010.

Em estudos posteriores, Luca Cavalli-Sforza descobriu uma linhagem que tinha a capacidade de transferir material genético para outra linhagem, com uma alta taxa de recombinação. Ele chamou esta linhagem de Hfr. Estudos mostraram que a capacidade de transferência de material genético observado para esta linhagem, era devido à incorporação de um plasmídeo conjugativo no cromossomo principal, fazendo que quando este fosse transferido pelo pilus para outra bactéria, parte do seu cromossomo também fosse levada junto. Como a outra linhagem apresentava um cromossomo homólogo, apareciam com alta frequência pontos de recombinação. O plasmídeo integrado ao cromossomo principal nós chamamos epissomo (figura 5.8).



**Figura 5.8:** Em A uma representação de uma linhagem antes da integração do plasmídeo, em B uma representação do plasmídeo integrado na forma de epissomo.

O epissomo ao ser transferido leva com ele parte do cromossomo bacteriano. Quando este cromossomo chega à linhagem receptora e encontra uma região homóloga, vai ocorrer um evento de recombinação, onde a informação contida na linhagem receptora vai ser trocada pela que veio da linhagem doadora (figura 5.9). Assim, como em eucariotos, a informação genética de procaríotos está disposta em uma fita DNA em sequência, isto possibilita a construção de mapas cromossômicos. No caso de procaríotos, como sabemos o ponto de início da transferência, se pode interromper o processo de tempos em tempos e verificar quais os genes que sofreram recombinação, então, por exemplo, em 1 minuto teremos o gene x, em dois minutos os genes x e y, em três minutos os genes x, y e z, e assim por diante. Assim, saberemos que a ordem destes no cromossomo é correspondente ao tempo de recombinação. Desta forma vamos construindo o mapa do cromossomo daquele organismo. Note que não usaremos mais a unidade centimorgan e sim minutos (min). Através de análises deste tipo, foi construído o mapa do cromossomo da bactéria *E. coli*, e após o término do seqüenciamento do genoma deste organismo, se verificou que o mapa construído através da análise de recombinantes era muito similar ao mapa físico gerado pelo seqüenciamento de bases.



**Figura 5.9:** Representação da passagem de um plasmídeo integrado ao cromossomo bacteriano (epissomo), para uma linhagem receptora seguindo de um evento de recombinação. Modificado de: *Introduction to Genetic Analysis*. Griffiths, A. J. F.; Wessler, S. R.; Lewontin, R. C.; Carrol, S. B. New York: W. H. Freeman & Co.; 2008.

Além do processo de conjugação, organismos procaríotos podem realizar eventos de recombinação em que pode ocorrer a transferência de material genético entre espécies diferentes. Dois processos são bem

caracterizados, a transformação e a transdução. A transformação foi observada pela primeira vez na década de 1920, por Frederick Griffith. Em seus experimentos Griffith usou duas linhagens de bactérias, sendo uma virulenta e a outra não. A variedade virulenta quando colocada em contato com camundongos levava este a óbito, o que não acontecia com a não virulenta. Assim, ele rompeu a célula da linhagem virulenta, destruindo-a, e colocou esta massa de células mortas em contato com a linhagem não virulenta. Para a surpresa de Griffith, a linhagem que era não virulenta começou a se comportar como uma linhagem virulenta, levando o camundongo à morte. Estudos posteriores mostraram que procaríotos têm a capacidade de absorver material genético do meio e incorporar em seu genoma, quando este encontra regiões de homologia. Foi através de experimentos deste tipo que, em 1944, Avery, MacLeod e McCarty identificaram o DNA como a molécula responsável pelo armazenamento e passagem das características hereditárias.

O último mecanismo capaz de gerar eventos de recombinação entre procaríotos, é a transdução. Este processo é intermediado por bacteriófagos (fagos), que são vírus que infectam bactérias. Os bacteriófagos possuem dois tipos de comportamento quando infecta uma bactéria: eles podem entrar no ciclo lítico, onde não ocorre a inserção do material genético do fago no material genético da bactéria, e, desta forma, o vírus se reproduz rapidamente e mata a célula, ou no ciclo lisogênico, quando estes se incorporam ao material genético da bactéria até esta entrar em uma situação favorável para a multiplicação do fago. No final do ciclo lisogênico, quando o fago sai do cromossomo bacteriano para entrar no ciclo lítico, este pode levar com ele parte do cromossomo bacteriano, que quando este infectar outra bactéria, caso esta tenha uma região de homologia com o fragmento carregado pelo fago da outra bactéria, um evento de recombinação pode ocorrer, modificando a característica da receptora. Apesar da ocorrência de recombinação por transformação e transdução, não podemos construir mapas cromossômicos por tais vias, visto que não temos parâmetros de localização do material recombinante.

Hoje se estima que estes eventos de transferência de material genético entre procaríotos foi a mola propulsora de eventos evolutivos neste grupo de organismos, visto que novidades evolutivas selecionadas positivamente, se espalharam pelos diversos grupos de forma rápida, contribuindo de forma efetiva na geração de toda a diversidade biológica que observamos nos procaríotos.

### :: PERGUNTAS?? ::



Vamos resolver algumas questões para fixarmos melhor o que estudamos.

- 1) O que é um mapa cromossômico?
- 2) Como podemos construir um mapa cromossômico?
- 3) Em procaríotos, quais os mecanismos de transferência do material genético?

### 3. RESUMINDO

Nesta unidade vimos que, diferentemente do proposto por Mendel, podemos ter genes que segregam em bloco quando estão próximos em um cromossomo, o que chamamos de grupos de ligação. A frequência com que estes genes irão segregar em bloco é diretamente proporcional à distância que estão um do outro no cromossomo. Genes muito distantes apresentam um padrão de segregação semelhante ao que estão localizados em cromossomos diferentes. Este

comportamento se dá por um evento chamado de recombinação. O processo de recombinação ocorre no início da meiose I, onde cromossomos homólogos trocam regiões equivalentes, aumentando desta forma a diversidade da população como um todo. Através da frequência dos eventos de recombinação, podemos inferir mapas cromossômicos, onde localizamos os genes nos seus respectivos cromossomos. Estudos com este enfoque têm mostrado importância na identificação de grupos de ligação envolvidos em diversas doenças humanas.

Também podemos construir mapas cromossômicos baseados em recombinação em organismos procariotos. Organismos procariotos têm uma organização gênica diferente dos eucariotos, nestes organismos os cromossomos geralmente estão dispostos de forma linear e com apenas uma cópia deste. Assim o processo de análise de recombinantes se dá de forma diferenciada dos eucariotos. Nestes organismos, este tipo de análise tem que ser feita pela conjugação entre dois indivíduos e não pela produção de gametas, visto que, nestes organismos não temos eventos de meiose. Desta forma, através da análise temporal da transferência do material genético entre dois indivíduos, podemos identificar quais genes estão próximos, e assim mapear o cromossomo. Este tipo de análise só é possível quando ocorre a inserção de um plasmídeo no cromossomo principal, formando um episssomo. Outros dois tipos de eventos de recombinação podem ocorrer além da conjugação, que são a transformação, quando existe material genético disponível no ambiente e decorrência da morte celular de outros organismos, e a transdução quando ocorre infecção por bacteriófagos. Estes eventos têm contribuído para geração de diversidade durante o processo evolutivo.



## UNIDADE 6

### GENÉTICA DE POPULAÇÕES

A genética de populações, como o próprio nome diz, estuda o comportamento genético de populações naturais, analisando o comportamento da frequência de alelos no tempo sob pressões naturais de manutenção ou exclusão. Nos dias de hoje, trabalhos utilizando métodos de análise da genética de população tem possibilitado observar o panorama genético de populações ameaçadas de extinção, assim como verificar a perda ou ganho de diversidade genética em populações naturais, possibilitando, assim, traçar planos de conservação mais precisos.

Segundo as teorias evolutivas mais aceitas atualmente, a sobrevivência de uma espécie ou grupo populacional é definida por um equilíbrio entre as pressões impostas pelo ambiente e a capacidade dos organismos se adaptarem às mudanças em seu habitat. Esta capacidade de adaptação está relacionada com a diversidade genética encontrada nas populações, visto que quanto maior a diversidade gênica entre os membros de uma população, maior as chances de adaptação a mudanças ambientais. Uma das forças mais importantes na manutenção de grupos biológicos é a geração aleatória de variedade gênica. Populações pequenas e isoladas tendem a homogeneizar seu acervo genético, sendo, desta forma, mais susceptíveis a mudanças ambientais, enquanto populações grandes tendem a ter um acervo genético mais diverso, o que possibilita que caso ocorra uma mudança ambiental, se tenha indivíduos capazes de sobreviver à nova condição imposta pelo ambiente.

Para uma análise populacional, uma das primeiras preocupações que se deve ter é calcular a frequência gênica da população em estudo. Para tanto, no início do século XX, dois pesquisadores G. H. Hardy e W. Weinberg desenvolveram independentemente um cálculo matemático relativamente simples para descrever o equilíbrio gênico de uma população. Hoje conhecemos este princípio de Hardy-Weinberg e é a base das análises da genética populacional. Em essência, este princípio diz que na ausência de migração, mutação e seleção, a frequência genotípica de uma população grande que se reproduz aleatoriamente permanecerá constante durante as gerações. Assim, este princípio é utilizado para determinar a frequência de cada alelo dentro de uma população, analisando, assim, a distribuição de homozigotos e heterozigotos durante gerações de uma população.

#### 1. O TEOREMA DE HARDY-WEINBERG

No início dos estudos genéticos, no início do século XX, não se compreendia como era mantida a diversidade gênica dos organismos e, conseqüentemente, das populações. Nesta época os conceitos evolutivos ainda não estavam consolidados na comunidade científica, e desta forma alguns cientistas acreditavam que a simples presença em maior número de determinado alelo era o suficiente para que este se fixasse na população. Porém, em 1909, G. H. Hardy e W. Weinberg propuseram um modelo matemático simples para analisar tal suposição. Neste modelo, eles utilizaram como princípio algumas características populacionais hipotéticas, onde as populações teriam que se reproduzir aleatoriamente, sem eventos de migração, mutação ou seleção e ter um tamanho relativamente grande.

O início de uma análise genética de populações tem como princípio, o cálculo da frequência gênica dos alelos na população. Imaginemos uma população de indivíduos diplóides, que apresentem reprodução sexuada cruzada e possua  $n$  indivíduos. Se analisarmos nesta população um locus específico teremos a seguinte situação: em um locus autossômico, por exemplo, o locus **A** com dois alelos **A** e **a**, podemos ter para este locus três configurações

possíveis, ele pode ser homocigoto dominante **AA**, pode ser heterocigoto **Aa** ou pode ser homocigoto recessivo **aa**, de forma que a soma da frequência de todos os genótipos seja igual a 1. Podemos calcular a frequência alélica da seguinte forma: a frequência do alelo **A** é o número de homocigotos da população vezes 2, visto que em homocigose teremos dois alelos **A**, mais o número de heterocigotos, visto que em heterocigose teremos apenas um alelo **A** ( $p$ ) dividido pelo número total de alelos na população. Utilizaremos o mesmo raciocínio para calcular a frequência alélica de **a** ( $q$ ), de forma que a soma das frequências seja igual a 1, assim  $p + q = 1$ .

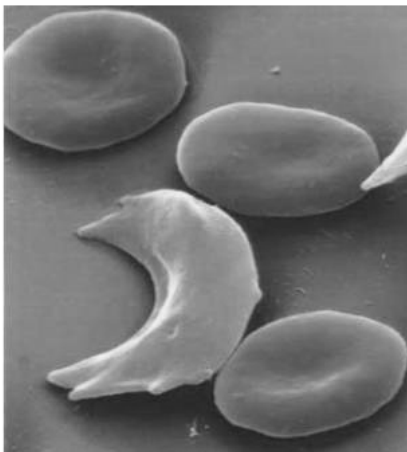
Para calcularmos a frequência genotípica esperada da população, utilizaremos o seguinte cálculo: para calcularmos o número de homocigotos dominantes teremos  $p^2$ , para o número de heterocigotos teremos  $2pq$  e para o número de homocigotos recessivos teremos  $q^2$ . Desta forma  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , este cálculo dará o somatório dos genótipos da população. Vamos analisar o exemplo de uma população de mariposas hipotética. Neste exemplo, vamos assumir que em uma população de 1000 indivíduos, 750 apresentavam asas brancas (**AA**), 150 apresentavam asas negras (**aa**), e 100 apresentavam asas cinza (**Aa**). A pergunta que queremos responder é: quais as frequências genotípicas esperadas desta população? Inicialmente, teremos que calcular a frequência alélica. Vamos primeiramente calcular a frequência do alelo dominante **A**.

Para este cálculo, teremos o número de homocigotos para o alelo **A** vezes dois, mais o número de heterocigoto, dividido pelo número total de alelos da população, assim teremos  $(750 \times 2) + 100/2000 = 0,8$ . Para calcularmos a frequência do alelo **a**, teremos o número de indivíduos homocigotos **a** vezes 2, mais o número de heterocigotos, dividido pelo número total de alelos na população, assim teremos  $(150 \times 2) + 100/2000 = 0,2$ , ou simplesmente podemos utilizar a fórmula  $p + q = 1$ , sendo  $p = 0,8$ , então  $0,8 + q = 1$ , assim  $q = 1 - 0,8$ , que dará 0,2. Agora, como já temos a frequência de cada alelo, vamos calcular a frequência esperada para uma população em equilíbrio, ou seja, uma população que não esteja perdendo variabilidade. Para calcularmos a frequência esperada de indivíduos de asas brancas, teremos  $p^2$ , então  $0,8^2 = 0,64$ . Para calcularmos a frequência de indivíduos de asas cinza, teremos  $2pq$ , então  $2 \times 0,8 \times 0,2 = 0,32$  e de indivíduos de asas negras teremos  $q^2$ , então  $0,2^2 = 0,04$ . Para verificarmos se a população em análise está em equilíbrio então vamos realizar o seguinte cálculo para o número de indivíduos de asas brancas  $0,64 \times 1000 = 640$ , para o número de indivíduos de asa cinza  $0,32 \times 1000 = 320$  e para o número de indivíduos de asas negras  $0,04 \times 1000 = 40$ . Para analisarmos se as diferenças observadas entre os números observados e esperados são significativas, análises estatísticas, como a do qui-quadrado, devem ser efetuadas. Neste tipo de análise, é irrelevante a relação de dominância ou recessividade entre os alelos, visto que pretendemos verificar se está ocorrendo alteração na abundância de alelos na população. O teorema de Hardy-Weinberg é baseado em premissas, que estabelecem que uma população permanece em equilíbrio caso não ocorra cruzamento preferencial, migração, mutação e esta população seja grande o suficiente.

Você deve estar se questionando que: se populações desse tipo não existem na natureza, qual a finalidade deste teorema? Na verdade, o teorema quando postula estas premissas, tem como objetivo verificar se em uma população natural está passando por algum processo evolutivo de modificação na sua constituição gênica, onde novos alelos estão sendo introduzidos na população, podendo ser através de migração de indivíduos de populações com frequências alélicas diferentes, através de cruzamento preferencial entre grupos desta população,

podendo haver endogamia, através de mutação que vai gerar um novo alelo, através de seleção, onde um alelo é mais bem adaptado ao ambiente que os demais, entre outros. Com isto, podemos observar o comportamento evolutivo de uma população ao longo do tempo. Estudos de genética de população têm auxiliado atualmente programa de conservação ambiental. Nestes estudos, verificamos se está ocorrendo perda de variabilidade gênica, tido nos dias de hoje como uma das principais causas do processo de extinção. Vamos analisar, agora, alguns eventos que podem alterar a frequência gênica de uma população. Em populações humanas, estes estudos recentemente vêm ganhando um enfoque médico, em virtude principalmente das novas tecnologias farmacêuticas.

Com o surgimento das técnicas de seqüenciamento genético, um novo ramo da medicina vem nascendo, onde conhecendo o genótipo de uma população ou até de um indivíduo se podem desenvolver tratamentos personalizados e mais eficazes, diminuindo a utilização de medicamentos e aumentando a sua eficácia. Esta nova área, chamada de farmacogenética, tem ganhado cada vez mais investimentos. Hoje sabemos que diferentes populações no mundo apresentam diferentes frequências alélicas, e desta forma, necessitam de tratamentos diferenciados. Um exemplo clássico de diferenças genótípicas entre populações é a anemia falciforme. Nesta doença, os indivíduos apresentam as hemácias em forma de foice (figura 6.1), o que causa problemas na circulação periférica. Em populações africanas, existe uma seleção positiva para o genótipo heterozigoto, lembrando que a doença se manifesta no homozigoto recessivo, frequência esta que não ocorre em outras populações mundiais. Estudos mostraram que esta mudança na frequência destes alelos é devido à incidência de malária nestas regiões. Assim, indivíduos que possuem o genótipo heterozigoto desenvolvem uma resistência à infecção. Em regiões onde a malária não é endêmica existe uma baixíssima frequência do alelo recessivo. Voltaremos a utilizar este exemplo para ilustrar alguns mecanismos de isolamento genético.



**Figura 6.1: Hemácia normal e hemácia falciforme.**

**Retirado e modificado de:**

<http://saudeuberlandia.blogspot.com/2008/02/programa-municipal-da-doena-falciforme.html>

Para guardarmos as informações até aqui, vamos construir um quadro um resumo com as principais características do teorema de Hardy-Weinberg. Vamos também analisar uma população hipotética que possua 200 indivíduos e que dentre estes tenhamos 50 homozigotos

dominantes, 75 heterozigotos e 75 homozigotos recessivos. Vamos tentar identificar se esta população esta em equilíbrio.

## 2. MECANISMOS DE ISOLAMENTO GÊNICO

Mecanismos de isolamento genético são eventos que ocorrem, que modificam as frequências alélicas de uma população natural. Podem ter origem de diversas formas, como por exemplo, geográfica quando uma parte da população é isolada e impedida de trocar genes com o

restante de população, o inverso ocorrendo quando um ou vários indivíduos de uma população migram para outra população e começam a se reproduzirem. Estes indivíduos trazem consigo um retrato da população de origem e desta forma introduzem novos alelos na população que os recebeu.

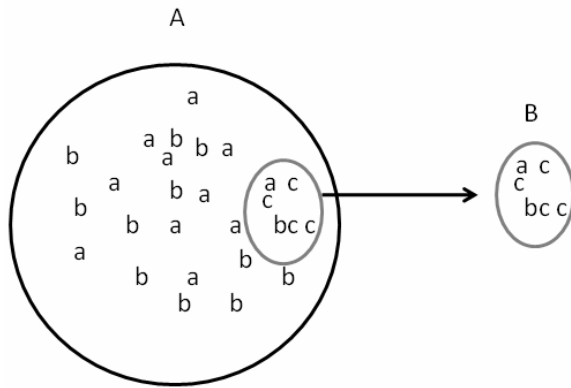
Para iniciarmos nossa análise dos fatores que podem influenciar e modificar a frequência de uma determinada população vamos falar um pouco sobre mutação. Mutação é um evento aleatório que modifica diretamente o material genético, gerando novas variedades alélicas que podem ou não ser selecionadas pelo processo evolutivo. Desta forma, não depende de um comportamento da população ou de outras populações, podendo causar uma alteração abrupta na frequência alélica do gene em questão. Todos os dias somos bombardeados por diversos agentes que podem causar mutação: cigarros, bebidas, irradiação solar, conservantes, entre outros. Porém, para que um novo alelo apareça na população através de mutação, esta deve ocorrer nas suas células gaméticas. Caso ocorram em células somáticas, ficam restritas ao indivíduo e morrerão com ele, não alterando a frequência da população.

Um segundo tipo de mecanismos que pode modificar a frequência gênica da população, é a reprodução preferencial entre grupos. Dentro de uma população, apesar de no todo termos uma distribuição quase igualitária das frequências alélicas, alguns grupos podem ter mais de um determinado tipo alélico, que outros. Este fato, em uma população grande que se reproduz aleatoriamente, não provoca alteração na frequência alélica, porém se este grupo tem algum tipo de reprodução preferencial, estes alelos que estão presentes em maior frequência se sobressaem sobre os outros e aumentam sua frequência. Nestas populações, verificamos uma alta incidência de doenças associadas a alelos raros no restante da população. Como ocorre esta preferência, a chance de se aumentar um alelo deste tipo nesta subpopulação é muito maior que no restante da população ou se estes indivíduos tivessem um comportamento reprodutivo aleatório. Esta situação era muito comum antigamente, principalmente em famílias reais, onde para não introduzir indivíduos bastardos na família, existia uma alta frequência de endogamia, que é o casamento entre indivíduos consangüíneos, aumentando, assim, a frequência de alelos raros que era presentes em alguns indivíduos da família.

Um terceiro efeito que pode levar a alterações na frequência alélica, são os eventos de migração. Sabemos que diferentes populações apresentam diferente constituição genética, assim se pode introduzir novos alelos quando temos um fluxo migratório relativamente grande ou quando o alelo introduzido confere uma vantagem seletiva sobre os demais. Vamos voltar ao exemplo da anemia falciforme que apresenta uma alta incidência nos países africanos. No Brasil, este alelo recessivo era relativamente raro nas populações nativas, porém com o aumento do fluxo migratório vindo da África na época da escravidão, este evento modificou a frequência destes alelos em toda a população brasileira. Hoje, temos uma alta incidência deste em Estados com predominância da população negra. Esta modificação está relacionada apenas com o alto fluxo migratório e não com nenhuma vantagem seletiva, visto que nestes Estados a malária não é endêmica.

O último caso que vamos estudar de evento que pode alterar a frequência alélica de uma população, será o caso de deriva genética aleatória. No caso de deriva genética, uma pequena porção da população por algum motivo, que pode ser geográfico, cultural, etc., se isola da

população original levando consigo uma frequência alélica que não representa esta em equilíbrio com a população original. Esta nova população vai passar por um processo chamado de efeito fundador, que quer dizer que quando uma população pequena se isola da população original, ela carrega uma frequência genética diferente da população de origem, fazendo com que a nova população tenha a frequência alélica do seu grupo fundado (figura 6.1).



**Figura 6.2:** Em A uma população onde os alelos mais frequentes são os representados por a e b, sendo o alelo c de baixa frequência. Em B um evento de deriva genética de uma pequena porção da população de A que tinha uma maior frequência do alelo c. Assim uma nova população se forma com uma frequência alélica diferente da população original (efeito fundador).

### :: PERGUNTAS?? ::



Vamos finalizar com um pequeno exercício para fixar alguns conceitos.

- 1) Conceitue deriva gênica.
- 2) O que é efeito fundador?
- 3) O que pode acarretar geneticamente, uma população que tem casamentos preferenciais?
- 4) O que é migração? E como ela pode alterar a frequência alélica de uma população?

### 3. RESUMINDO

A genética de populações é a área do conhecimento que analisa o comportamento da frequência alélica de uma população no tempo. Para tal, necessitamos conhecer a frequência individual dos alelos nesta população e comparar com a frequência esperada para aquela população se ela não sofresse interferência do tipo mutação, seleção, migração, deriva, entre outros. Para tal propósito, no início do século XX, Hardy e Weinberg desenvolveram um cálculo simples para realizar tal análise, é o que conhecemos como Teorema de Hardy-Weinberg, sendo este a base da análise genética populacional. Este teorema postula que, sem as interferências citadas, a frequência dos alelos não tem variação no tempo dentro uma população. Estes eventos citados, alteram a frequência dos alelos por introduzir novas variantes alélicas que podem ser selecionadas positivamente frente as outras variantes existentes na população. Este tipo de análise tem sido utilizado recentemente para desenvolvimento de estratégias de tratamento a doenças, visto que cada população apresenta seu perfil alélico próprio, desta forma podemos diminuir a utilização de medicamentos e aumentar sua eficácia.

## REFERÊNCIAS

Genética – Um enfoque conceitual. Pierce, B.A. 2004. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, R.J.

Introdução à Genética. Griffiths, A.J.F; Wessler, S.R.; Lewontin, R.C.; Gelbart, W.M.; Suzuki, D.T.; e Miller, J.H.. Oitava edição, 2006. Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, R.J.

Fundamentos de Genética. Snustad, D.P. e M.J. Simmons. Quarta edição, 2008. E. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, R.J.

Caro aluno. O Cadernos CB Virtual 5 que você está recebendo agora, série produzida especialmente para dar suporte bibliográfico inicial a vocês estudantes do curso de Licenciatura em Ciências Biológicas à Distância, dá aqui, continuidade aos estudos da flora através do conteúdo da Fisiologia Vegetal. Da mesma forma, em relação aos estudos da fauna com o conteúdo de Fisiologia humana e Animal Comparada. Somando aos estudos da flora e da fauna já iniciados anteriormente os conhecimentos de Ecologia Básica contidos no volume 3, lançamos agora um olhar sobre os problemas ambientais discutidos em Tópicos Atuais em Ecologia. Os conhecimentos adquiridos em Biologia e Fisiologia Celular juntamente com aqueles da Bioquímica Estrutural e Metabólica junto aos de Genética Molecular serão de enorme utilidade para que você possa acompanhar aqui o conteúdo de Princípios de Análise Genética. O conteúdo de Biologia de Microorganismos e também o de Parasitologia II servem de introdução ao conteúdo de Imunologia III aqui abordado. Finalmente, por tratar-se de um livro voltado para um curso de Licenciatura, os fundamentos do fazer pedagógico discutidos no volume 4, através do conteúdo da Didática, tem continuidade nos conteúdos de Metodologia e Instrumentação para o Ensino das Ciências Naturais e de Estágio Supervisionado I – Ensino de Ciências Naturais na Escola de Ensino Fundamental. Esperamos que este volume seja bastante útil e inspirador e você possa acompanhar bem o desenrolar deste semestre. Bons estudos.