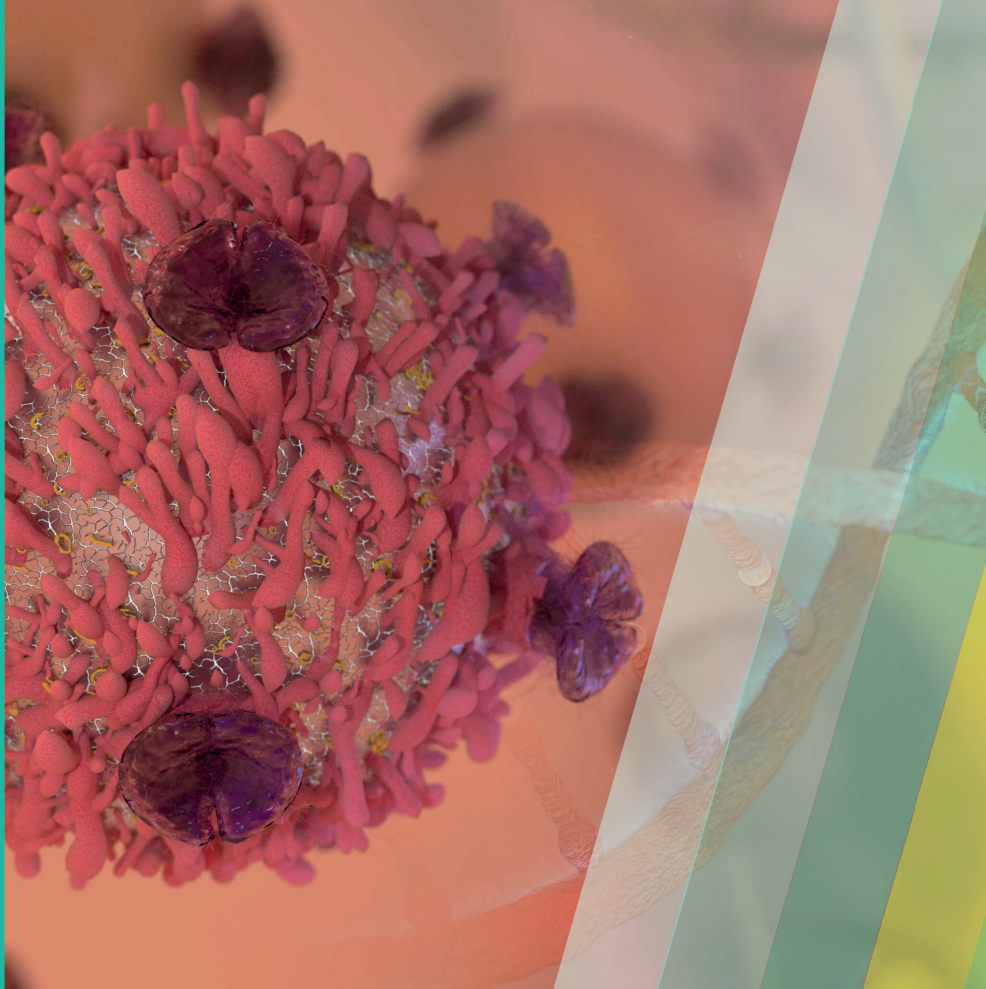




Genética e Evolução

Genética e Evolução

Marcos Roberto Dias Batista

© 2018 por Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Presidente

Rodrigo Galindo

Vice-Presidente Acadêmico de Graduação

Mário Ghio Júnior

Conselho Acadêmico

Ana Lucia Jankovic Barduchi

Camila Cardoso Rotella

Danielly Nunes Andrade Noé

Grasiele Aparecida Lourenço

Isabel Cristina Chagas Barbin

Lidiane Cristina Vivaldini Olo

Thatiane Cristina dos Santos de Carvalho Ribeiro

Revisão Técnica

Priscila Perez Domingos

Editorial

Camila Cardoso Rotella (Diretora)

Lidiane Cristina Vivaldini Olo (Gerente)

Elmir Carvalho da Silva (Coordenador)

Leticia Bento Pieroni (Coordenadora)

Renata Jéssica Galdino (Coordenadora)

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Batista, Marcos Roberto Dias
B333g Genética e evolução / Marcos Roberto Dias Batista. –
Londrina : Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2018.
192 p.

ISBN 978-85-522-0556-2

1. Genética. 2. Evolução. I. Batista, Marcos Roberto
Dias. II. Título.

CDD 575

Thamiris Mantovani CRB-8/9491

2018
Editora e Distribuidora Educacional S.A.
Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza
CEP: 86041-100 – Londrina – PR
e-mail: editora.educacional@kroton.com.br
Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

Sumário

Unidade 1 Introdução aos conceitos da evolução, hereditariedade e citologia	7
Seção 1.1 - A origem da vida	8
Seção 1.2 - O ciclo celular	23
Seção 1.3 - As leis mendelianas	37
 Unidade 2 Padrões de herança genética e suas bases moleculares	 55
Seção 2.1 - Padrões da herança monogênica	57
Seção 2.2 - Distúrbios autossômicos	70
Seção 2.3 - Base molecular da genética	83
 Unidade 3 Bases moleculares e variabilidade genética	 97
Seção 3.1 - A síntese de DNA, RNA e proteínas	99
Seção 3.2 - Mutação gênica	112
Seção 3.3 - Polimorfismos	126
 Unidade 4 A genética de populações e evolução	 143
Seção 4.1 - Aplicações biológicas	144
Seção 4.2 - O equilíbrio genético	159
Seção 4.3 - A evolução da vida	172

Palavras do autor

Seja bem-vindo à disciplina de *Genética e evolução* para o curso de Licenciatura para Ciências Biológicas! Nós o convidamos para estudar os diversos e fascinantes tópicos desta disciplina fundamental da Biologia.

A genética pretende esclarecer os mecanismos da hereditariedade (como nossas características morfológicas e fisiológicas passam de geração a geração) e da variabilidade genética dos organismos vivos. Desde os trabalhos de Thomas H. Morgan, Alfred H. Sturtevant e seus colaboradores na década de 1920, a genética tem como paradigma determinar o tipo de herança de um gene, sua localização cromossômica, as bases moleculares e fisiológicas da expressão gênica. Pesquisadores e cientistas usam organismos modelos como a mosca do gênero *Drosophila*, a bactéria *Escherichia coli*, a levedura *Saccharomyces cerevisiae* e a planta *Arabidopsis thaliana* entre tantos outros, para testar suas hipóteses, caracterizar mecanismos hereditários e fisiológicos. Hoje a genética é uma ferramenta fundamental usada na medicina, ecologia, taxonomia e muitas dessas aplicações serão abordadas neste curso.

Outro tópico que veremos nesta disciplina considera aspectos sobre a origem e a evolução da vida. Buscaremos demonstrar as evidências e as principais hipóteses que explicam os diversos fatores e forças evolutivas sobre os organismos e o meio ambiente. Além disso, buscaremos mostrar neste livro como podemos ver as mudanças evolutivas que estão ocorrendo concomitantemente às mudanças climáticas e ambientais que vivemos nos dias de hoje.

Este livro está dividido em quatro unidades. Na primeira, *Introdução aos conceitos da evolução, hereditariedade e citologia* estudaremos conceitos introdutórios sobre as evidências que mostram a evolução biológica; os mecanismos citogenéticos envolvidos no ciclo celular; e os princípios que regem a hereditariedade. Na segunda unidade, , vamos apresentar os fundamentos das análises genéticas que geralmente são usadas para determinar os padrões de herança. Na terceira unidade, *Bases moleculares e variabilidade genética*, mostraremos os mecanismos moleculares subjacentes ao metabolismo celular e que estão associados às doenças em

humanos. Por fim, a quarta unidade *A genética de populações e evolução* mostra como os genes se comportam em populações e como se dá a ação de fatores evolutivos.

Este livro é pensado para futuros professores de Biologia. Professores são profissionais fundamentais para inspirar e motivar as ambições de vida de seus alunos! Um professor carismático tem uma maior probabilidade de sensibilizar um aluno e fazê-lo aprender um conceito fundamental para descobrir suas aptidões e desenvolver seus talentos. Dessa forma, é preciso aproveitarmos esse momento para nos concentrar e aprofundar nosso conhecimento em genética e evolução. Assim, seremos capazes de compreender não só o conteúdo como também vislumbrar o papel fundamental que um profissional formado em Biologia tem no mercado de trabalho.

Introdução aos conceitos da evolução, hereditariedade e citologia

Convite ao estudo

Seja bem-vindo à primeira unidade deste livro *Introdução aos conceitos da evolução, hereditariedade e citologia*! Nesta unidade, nós vamos estudar, logo na primeira seção, conceitos introdutórios sobre as hipóteses que explicam a origem da vida, vamos mostrar as diversas evidências que caracterizam a evolução biológica. Além disso, na segunda seção, vamos caracterizar os mecanismos citogenéticos envolvidos no ciclo celular; e na terceira seção, os princípios que regem a hereditariedade.

Na vida profissional nos deparamos com diversas situações em que devemos ter muita iniciativa e empatia para termos sucesso. Para entendermos melhor como essas questões são praticadas na vida profissional, vamos conhecer Suzuki, Bárbara e Carlos que são professores da área de Ciências Biológicas e foram escolhidos pela coordenação pedagógica como responsáveis pela frente de genética e evolução na feira de ciências do Colégio Evolução. Após a primeira reunião do ano, os três professores listaram diversos temas abordados no ensino de genética e evolução. Além do planejamento do evento, os professores devem distribuir os temas com os alunos para que desenvolvam soluções para os temas escolhidos. Nesta primeira unidade de ensino, vamos apresentar os conceitos e acompanhar o desenvolvimento do projeto orientado pelo prof. Suzuki cujos temas são *Origem e evolução da vida*, *O ciclo celular* e *Leis da hereditariedade*.

Diante disso, vamos também resolver algumas questões no decorrer das seções.

Divirta-se e estude bastante!

Seção 1.1

A origem da vida

Diálogo aberto

O professor Suzuki sorteou o nome de doze alunos e por sorte, nenhum deles faltou à aula. Entusiasmado pela sorte que lhe favoreceu, pediu aos alunos que ficassem em sala após o sinal do intervalo. Os alunos estavam todos ansiosos e apreensivos para saber a razão de terem perdido o intervalo. O prof. Suzuki não percebeu tal inquietação dos alunos e quando terminou de introduzir os temas, já tinha passado metade do intervalo. Por isso, ele decidiu agendar outros encontros com os alunos para poder mostrar o objetivo geral e específico de cada tema. No primeiro encontro, o prof. Suzuki se reuniu com Paulinho, Leandro, Dani e Clara. Eles estavam empolgadíssimos com os temas sobre “Origem e evolução da vida” que escolheram e trouxeram as seguintes dúvidas para o professor: “Profi (SIC), o que acha de eu trazer um monte de goiabas para o dia da apresentação? Assim, posso demonstrar que a Teoria da geração espontânea está errada!” - disse Paulinho. Os olhos do prof. Suzuki se encheram de lágrimas e apoiou Paulinho sem hesitação. Voltou-se para Leandro e Dani que perguntam: “Professor, podemos fazer uma encenação sobre um possível encontro entre Darwin e Lamarck? Daí, prof. Suzuki respondeu: “Ótima ideia! Lembrem-se de que devemos nos concentrar em apresentar a hipótese, as evidências e os fatos em que as teorias de cada um dos autores se baseiam”. Por fim, Clara trouxe uma ideia mais do que ousada: “Professor, posso trazer uns ratos, lagartos e galinhas e fazer a dissecação deles aqui no dia? Depois, a gente empalha eles, he he he...”. Todos olharam com espanto para ela, enquanto o prof. Suzuki teve uma ideia rápida e respondeu a ela: “Clarinha querida, você entendeu certinho a ideia central do seu tema, mas, que tal visitarmos um museu, onde podemos pedir esses animais já taxidermizados e trazer para a feira?” Clara que já suspeitava que sua ideia era ousada demais, concordou e tranquilizou todos dizendo que só queria saber qual era o limite que podia chegar. Após a reunião, todos voltaram para casa e botaram a mão na massa para preparar seu material para a

feira de ciências. Agora é a nossa vez! Quais os motivos que fizeram o prof. Suzuki ficar tão orgulhoso de seus alunos? Por que ele fez aquela consideração para Leandro e Dani?

Não pode faltar

Olá! Nesta seção, vamos estudar diversos princípios e teorias que buscam explicar a origem e evolução da vida. Além disso, vamos mostrar as diversas evidências que confirmam que os sistemas biológicos estão em constante mudança e que esta pode ser explicada por fatores e forças evolutivas. Além disso, mostraremos que o tempo é o principal parâmetro pelo qual podemos mensurar a magnitude dos sistemas evolutivos. Por fim, como podemos usar o pensamento evolutivo para explicar a relação entre as espécies e como isso pode ser usado para o bem-estar de todos?

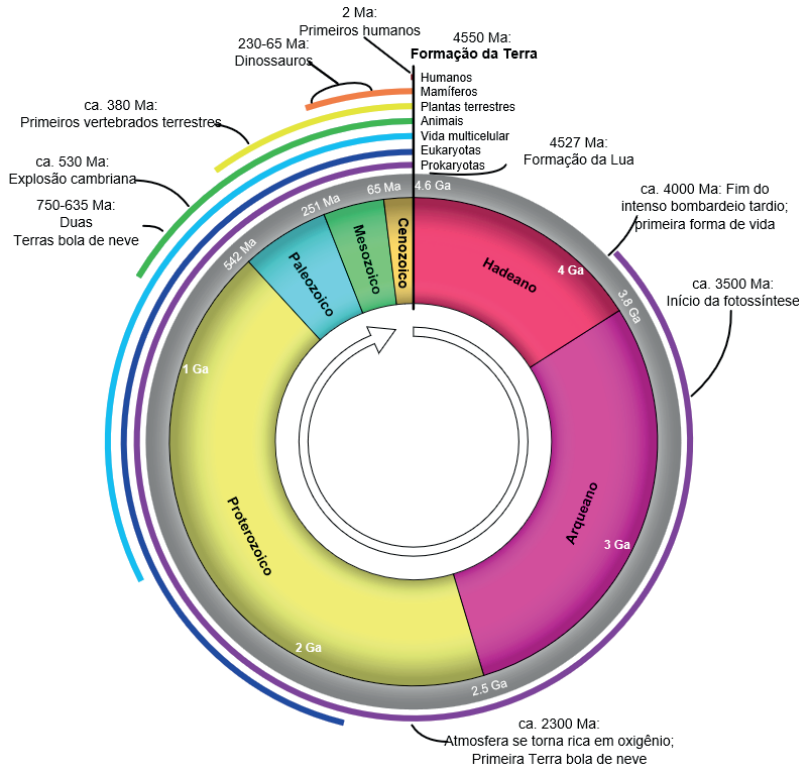
A origem da vida

O primeiro conceito que deve ficar bem esclarecido quando pensamos em termos evolutivos é que, os sistemas evolutivos são muito antigos e as mudanças ocorridas nos sistemas biológicos e físicos ocorreram ao longo de muito tempo. Pesquisadores independentes chegaram a cálculos muito próximos de que, o universo em que o planeta Terra está situado tem uma idade aproximada de 13,7 bilhões de anos e estima-se que o planeta Terra tenha aproximadamente 4,5 bilhões de anos. Há evidências que a vida surgiu apenas 1,2 bilhões de anos depois do surgimento da Terra. Fósseis de micro-organismos foram descobertos em escavações paleontológicas realizadas no oeste da Austrália. A Figura 1.1 mostra a escala representativa do tempo geológico.

Uma das áreas mais populares da ciência e que sempre chama muita atenção consiste nos estudos sobre a origem da vida. Basicamente, é um esforço multidisciplinar (que envolve ação de biólogos, paleontólogos, químicos e geólogos, entre outros) que busca reproduzir as condições nas quais foram formadas moléculas orgânicas capazes de se replicar (propriedade intrínseca de organismos vivos). Diversas evidências apontam que as moléculas orgânicas primordiais se formaram a partir de outras substâncias, como monóxido e dióxido de carbono, acumuladas em grandes porções na água (fruto das

diversas reações ocorridas ao longo do tempo graças às variações climáticas de aquecimento e resfriamento que a Terra sofreu). Gradativamente, as moléculas se tornaram mais complexas e desenvolveram propriedades capazes de catalisar as próprias reações, formando então uma molécula muito próxima ao RNA, que temos em nossas células. Então, foi questão de tempo para que micro-organismos “protocelulares” se desenvolvessem. De acordo com registros fósseis, esses tipos de organismos seriam termófilos e viveriam em ambientes com extremo de calor e temperatura. E este é apenas o primeiro passo rumo tamanha biodiversidade que temos hoje.

Figura 1.1 | Escala das eras geológicas representadas como se fosse um relógio. (Relógio geológico: projeção dos 4,5 Ga anos de história da Terra em formato de relógio [“MA” = milhões de anos atrás; “GA” = bilhões de anos atrás])



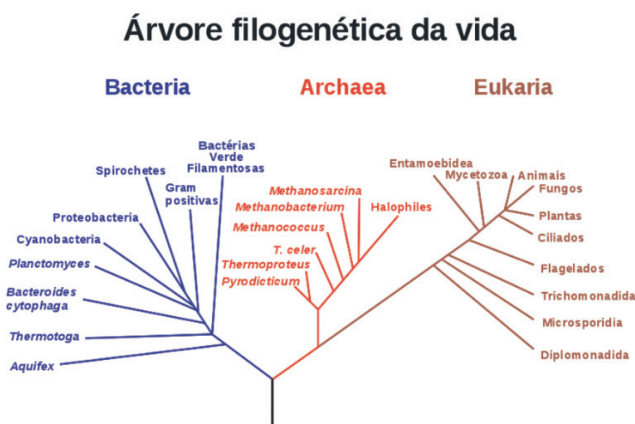
Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Geologic_Clock_with_events_and_periods_pt.svg>. Acesso em: 29 ago. 2017.



Um dos benefícios de se estudar biologia evolutiva pode ser o descobrimento de animais abissais: animais que vivem em extremos de temperatura e salinidade. Um metabólito da bactéria abissal *Thermus aquaticus* revolucionou a genética contemporânea. A *Taq polimerase* é uma proteína termoestável que é usada em reações para amplificar regiões gênicas em uma técnica chamada de reações em cadeia da polimerase ("polymerase chain reaction" - PCR). Veja mais seu uso no livro *Conceitos de Genética*, 9. edição de Klug et al., 2016, disponível na biblioteca virtual da Kroton (<<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/home/subscribe/236f5d40169b00ebca8f3226f0433780%40kroton.com.br>>. Acesso em: 29 ago. 2017).

Na Figura 1.2, podemos observar uma representação clássica da árvore da vida. Charles Darwin foi o primeiro a propor a árvore da vida e o objetivo dessa representação é retratar os principais grupos de organismos vivos: pesquisas atuais indicam que a árvore da vida possui três linhagens principais: as bactérias verdadeiras (*Bacteria* ou Eubacteria), as arqueobactérias (*Archaea*) e os eucariotas (*Eucarya* ou Eucaria). Bactérias e *Archaea* têm uma estrutura celular mais simples do que a dos eucariotas. Os últimos, em contraste, possuem células complexas que contêm um núcleo com uma membrana dupla e compartilham muitas outras semelhanças genéticas e bioquímicas.

Figura 1.2 | Representação clássica da árvore da vida



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/%C3%81rvore_filogen%C3%A9tica#/media/File:Phylogenetic_tree_pt.svg>. Acesso em: 30 ago. 2017.

Conforme observado na Figura 1.2 são três domínios básicos, *Bactéria*, *Archaea* e *Eukaria*, que deram origem à diversidade que observamos hoje.

Os micro-organismos apareceram no início da história da Terra, e há uma abundante evidência de atividade microbiana entre 3,5 bilhões e 3 bilhões de anos atrás. Os micro-organismos que se assemelham a bactérias esféricas foram encontrados em rochas sedimentares no oeste da Austrália que datam de 3,4 bilhões de anos. Alguns cientistas propõem que a vida provavelmente apareceu anteriormente, entre 4 e 3,8 bilhões de anos, como sugerem evidências por certas formas isotópicas de carbono em partículas de grafite encontradas nas rochas da Groelândia e Canadá. Diversas alterações ambientais são previstas, fruto do metabolismo de micro-organismos como as cianobactérias. A maior delas foi o aumento da proporção de oxigênio na atmosfera.



Assimile

Os seres "proto-celulares" evoluíram até formas unicelulares primitivas que estão na base da árvore da vida, que é uma proposta feita por Charles Darwin em seu livro *A Origem das Espécies, por meio da seleção natural ou a luta pela existência na natureza* (texto na íntegra disponível em: <<http://ecologia.ib.usp.br/ffa/arquivos/abril/darwin1.pdf>>. Acesso em: 4 set. 2017). Esta é uma forma estratégica de se mostrar a história da vida, pois consegue mostrar dois fundamentos da teoria de Darwin, em que a diversidade pode ser classificada de forma hierárquica e que a diversificação ocorre de forma contínua e gradual.

A linhagem que deu origem aos eucariotos apareceu há cerca de 1,8 bilhões de anos. Algumas novidades evolutivas surgiram com essas linhagens, como o surgimento da membrana nuclear, citoesqueleto e o estabelecimento de endossimbiontes. Essas novidades evolutivas permitiram que os organismos colonizassem novas fronteiras, como sair do oceano e ir para terra firme. Sempre nos lembrando que os movimentos dos continentes, o aumento das montanhas e a diminuição e descida de oceanos e mares também podem afetar profundamente a biosfera através de mudanças no clima e habitats. A vida e a Terra evoluem juntas!



Qual o melhor método para calibrar a datação de amostras biológicas?

Lamarckismo

Diversas teorias foram propostas a fim de explicar a evolução das espécies. No século XIX, Jean Baptiste Pierre Antoine de Monet, Chevalier de Lamarck, propôs duas leis que explicariam como as variações ambientais causariam mudanças nas espécies de animais. A primeira lei chama-se *Lei do uso e desuso*, ela diz que um órgão se desenvolveria à medida que ele seria muito utilizado; caso contrário, o órgão ficaria atrofiado. A segunda lei do lamarckismo - *Transmissão de caracteres adquiridos* - explicaria que os caracteres adquiridos seriam herdados de geração a geração, como se fosse um resultado da mistura das características parentais. O exemplo clássico do lamarckismo é o pescoço da girafa, que ao longo das gerações se desenvolveu, pois, as girafas se alimentariam de folhas que ficavam em árvores de grande porte.

A contribuição científica de Lamarck se dá primeiramente como um expoente botânico. Em seguida, trabalhou brilhantemente como curador de invertebrados no Museu Nacional de História Natural na França. Entretanto, suas hipóteses sobre a evolução dos organismos, não mostraram evidências de comprovação ao longo do desenvolvimento tecnológico e científico. O lamarckismo é uma visão obsoleta e errônea sobre a evolução, entretanto, apresenta como mérito ter sido pioneira e vanguardista, daí até hoje ser ensinada em escolas como um contra-exemplo da visão evolutiva da biologia contemporânea.



Exemplificando

Diversas teorias foram propostas por diversos cientistas e entusiastas a fim de explicar a origem da vida. Uma delas é a teoria da geração espontânea. Ela previa o surgimento de organismos vivos, especialmente larvas de insetos e vermes, de forma espontânea em substratos em decomposição. Louis Pasteur então fez um experimento para testar essa hipótese. Ele esterilizou frascos com meio de cultura e observou se havia o crescimento de micro-organismos no meio. Após alguns dias, ele expôs esses caldos à presença de micro-organismos e concluiu que organismos vivos só poderiam ser oriundos de outros organismos vivos. Dessa forma, ele provou que a teoria da geração espontânea está errada e obsoleta.

Darwinismo

No mesmo século, outro naturalista chamado Charles Darwin propôs uma hipótese que revolucionou os conhecimentos sobre a evolução. A Teoria da Seleção Natural foi publicada em 1859 e desde então diversas evidências têm dado suporte aos argumentos apresentados. Em geral, os argumentos de Charles Darwin explicam a ancestralidade comum entre as espécies e que as variações entre elas seriam fruto de um mecanismo evolutivo chamado de seleção natural.

A evolução pode ser definida como mudanças graduais ocorridas ao longo do tempo através das gerações e consiste de dois processos fundamentais: variações dentro de uma linhagem e a formação de novas linhagens. Um grande exemplo disso é a variação no tamanho dos animais da linhagem primordial dos cavalos modernos. Ao longo dos últimos 60 milhões de anos, evidências de fósseis mostram um crescimento substancial e uma diferenciação suficiente para a formação de novas linhagens, que hoje conhecemos como o cavalo moderno, a zebra e o jumento. Essas mudanças dentro de linhagens e a formação de novas linhagens são produtos da ação dos fatores e forças evolutivas, principalmente a seleção natural. Esta pode ser considerada uma primeira confirmação das predições da teoria evolutiva (as mudanças evolutivas são ocasionadas pela ação da seleção natural). A segunda predição da teoria evolutiva prediz que se a origem da vida na Terra se dá ao longo do tempo, devem ser observadas características complexas em linhagens modernas e formas mais simples em linhagens primordiais, neste sentido os fósseis são evidências claras para demonstrar esse fato, e mais, estudando e descobrindo novos fósseis podemos descrever linhagens intermediárias já extintas – os famosos elos perdidos. Um desses casos é o dinossauro que apresentava penas, descoberto em 2005.

Ainda temos como evidências, órgãos vestigiais e de design não ótimo, genes que não expressam dados biogeográficos. Nós, seres humanos, temos um órgão vestigial que pode apresentar problemas médicos – o apêndice. O apêndice é uma parte acessória do intestino humano e que não apresenta uma função evolutiva clara, ainda que alguns pesquisadores sugiram que o apêndice possa ser um reservatório natural de micro-organismos endossimbiontes, e isso não é uma razão para que o apêndice não seja retirado caso esteja inflamado. Outro órgão que é uma evidência da teoria evolutiva é o nervo laríngeo que

enerva os músculos da laringe em todos os animais, é um nervo que corre circundante à artéria carótida e não apresenta uma morfologia otimizada em seres como a girafa. Nós também apresentamos genes comuns a organismos ancestrais e que não nos apresenta uma necessidade fisiológica real. E ainda temos genes não funcionais que sintetizariam vitamina C, genes que sintetizariam vitelo e genes receptores olfativos.

Tabela 1.1 | Comparação entre as teorias evolutivas

Teorias	Lamarckismo	Darwinismo
Conceito de espécie	Indivíduos de uma população com características morfológicas idênticas.	População de indivíduos com potencial de cruzamento, com características semelhantes, ainda que apresente variação nos caracteres morfológicos.
Mecanismo	Herança de caracteres adquiridos, cujas modificações são direcionadas por força interna vital; Lei do uso e desuso.	Seleção natural, o processo resultante da sobrevivência e reprodução diferencial dos organismos.
Explicação	De acordo com o uso, um caráter pode se modificar ou atrofiar. Essa modificação seria herdada pela geração seguinte.	Os organismos que apresentam uma variabilidade em seus caracteres estão sujeitos a pressões ambientais (variação climática e geográfica) e bióticas (influência de outras espécies). Aqueles caracteres que têm uma vantagem em relação aos outros apresentariam uma contribuição diferencial na geração seguinte, sendo considerada uma adaptação.
Exemplo e evidências	Pescoço das girafas (Lei do uso e desuso). Fóssil (evolução gradual).	Tentilhões de Galápagos (Seleção natural). Fóssil (Evolução gradual). Órgãos e genes vestigiais. Caracteres homólogos entre os diferentes táxons (Ancestral comum). Biogeografia.

Fonte: adaptada de Griffiths et al. (2016).



Pesquise mais

A visualização de fósseis é uma atividade muito simples e uma experiência muito rica, portanto, não deixe de visitar os nossos parques nacionais com registros fósseis. Uma lista deles pode ser visualizada em: <<http://sigep.cprm.gov.br/CapaSumarioVol1.pdf>>. Acesso em: 4 set. 2017.

O registro fóssil é uma evidência fundamental que comprova a teoria evolutiva. Paleontólogos encontram fósseis em escavações que caracterizam as propriedades da crosta terrestre em um determinado local. Em geral, as escavações penetram os diversos estratos no interior da crosta terrestre e nos permitem visualizar a evolução gradual das camadas do terreno investigado. Fósseis encontrados numa mesma camada são considerados contemporâneos. As diversas propriedades geológicas dos sedimentos podem ser usadas como uma datação relativa. As amostras tiradas dessas camadas são submetidas a um aparelho chamado de espectrometria de massa, a partir do qual podemos inferir a idade dessas amostras com maior precisão. Assim, podemos ter uma ideia sobre a idade do fóssil. Para aprender mais sobre registros fósseis e aspectos geológicos sobre a origem da vida leia o livro *Evolução e paleontologia* de Souza e Bergamo, 2016, disponível na Biblioteca Kroton (<<http://anhanguera.bv3.digitalpages.com.br/users/publications/9788584823185/pages/-2>>. Acesso em: 11 set. 2017).

Especiação e seleção natural

A biodiversidade que temos hoje pode ser explicada pela teoria Darwinista, mas, primordialmente, como podemos definir conceitualmente o que é uma espécie? Há diversos conceitos de espécie, e neste livro, usaremos o conceito biológico de espécie proposto por Theodosius Dobzhansky e Ernst Mayr entre as décadas de 1930 e 1940. Esse conceito pode ser definido como membros de uma população que são capazes (ou potencialmente capazes) de se reproduzir e gerar descendentes férteis. Dessa forma, especiação seria um processo de diversificação de linhagens que resultaria em duas ou mais espécies.

Um exemplo muito didático pode ser usado para mostrar um cenário possível para a compreensão da especiação: imagine que uma população de aranhas esteja ocupando uma região litorânea. e após um evento climático drástico, como uma grande tempestade, alguns desses indivíduos fossem parar em uma ilha afastada do litoral. As condições climáticas e da fauna e flora dessa ilha são muito diferentes da região litorânea. Ao longo das gerações, os indivíduos que colonizaram esse local começam a apresentar comportamento de corte e de preferência alimentar, além de outras adaptações muito

distintas daquelas da população original. Pode ser que em um eventual encontro entre as duas linhagens divergentes não ocorra o cruzamento, visto que houve muito tempo sem fluxo gênico e diferenças no comportamento de corte. Sendo assim, é muito possível que na ausência de fluxo gênico (migração), devido a fatores e forças evolutivas como o endocruzamento (cruzamento entre aparentados), a deriva genética (mudanças aleatórias nas frequências de caracteres que ocorrem em populações de tamanho reduzido) e a seleção natural (mudanças com sentido e direção determinadas nas frequências de caracteres em populações grandes) esteja ocorrendo a divergência entre as linhagens.

O exemplo acima mostra um cenário evolutivo chamado de especiação alopátrica, em que a divergência de linhagens se dá por um evento de separação geográfica (sendo ele um evento vicariante - como a formação de cânions e rios - ou eventos de dispersão). As causas principais da divergência entre linhagens estão associadas à interrupção do fluxo gênico entre as linhagens (ausência de migração), diferenças morfológicas e comportamentais que levam ao isolamento reprodutivo, e por fim, diferenças genéticas que causam esterilidade da progênie do cruzamento entre espécies diferentes.



Pesquise mais

Diversos conceitos de espécie são apresentados conforme o enfoque teórico que se concentra o esforço do trabalho dos diferentes pesquisadores das ciências biológicas. Além do conceito biológico das espécies, temos o conceito ecológico de espécies, conceito fenotípico de espécie, conceito filogenético de espécies, de modo que muitos deles podem ser visualizados em: <<http://www.zoo1.ufba.br/especie.htm>>. Acesso em: 11 set. 2017.

Conclusão

Ao longo desta seção, buscamos descrever diversas evidências observadas por pesquisadores em diversas partes do mundo, inclusive o Brasil. E mais, nós podemos observar e datar esse material fossilizado para mostrar o quão antigo é o meio ambiente que vivemos. Essas evidências são fundamentais para seguirmos adiante e ter uma compreensão mais clara sobre a evolução da vida na terra. Somando

todos os resultados de trabalhos de biólogos, paleontólogos, geólogos, entre outros, temos inúmeras evidências que concordam com a teoria evolutiva proposta por Charles Darwin. Todas as outras hipóteses propostas foram testadas e refutadas (ver quadro *Exemplificando*). Por fim, ainda estudamos tópicos sobre especiação, mostrando como fatores evolutivos podem determinar a diversificação das espécies.

Lembre-se, caro aluno, esta é apenas uma breve introdução ao tema e nós podemos obter mais informações sobre os livros indicados na bibliografia e diversos sites na internet. Até a próxima!



Assimile

Evidências evolutivas e as eras geológicas

Sistemas evolutivos são muito antigos e podem ser inferidos através de registros fósseis.

Fósseis são restos de organismos preservados em diferentes substratos como rochas, resinas e sedimentos.

Eventos de alta diversificação de espécies e de extinção são comuns ao longo das eras geológicas.

Diversas evidências como o registro fóssil, órgãos e genes vestigiais, dão suporte à teoria evolutiva proposta por Charles Darwin.

A seleção natural é um dos mecanismos pelo qual se dá a evolução das espécies quando a população é grande, há variabilidade genética, e esta é herdada pelas gerações seguintes causando uma diferenciação reprodutiva ao organismo.

Há outros mecanismos evolutivos como endocruzamento, deriva genética, mutação, migração.

Os diferentes mecanismos evolutivos atuam em cenários específicos sobre organismos cujas linhagens estão divergindo e assim, surge uma nova espécie.

Sem medo de errar

A situação-problema desta unidade versa sobre propostas de trabalho que os alunos do prof. Suzuki apresentariam na feira de

ciências. Duas questões foram feitas no final: “quais os motivos que fizeram o prof. Suzuki ficar tão orgulhoso de seus alunos? Por que ele fez aquela consideração para Leandro e Dani?”. Ambas perguntas podem ser respondidas com os conhecimentos que estudamos nesta seção.

O prof. Suzuki tem motivo para estar orgulhoso da proposta feita por Paulinho, pois o aluno teve uma ideia muito clara de como refutar a teoria da geração espontânea. Como goiaba é uma fruta comumente encontrada e que com uma alta frequência encontramos goiabas infestadas com larvas da mosca Tefritídeos, então ele consegue mostrar que a teoria da geração espontânea está errada já que sabemos a origem da larva conhecida como bicho da goiaba. O prof. Suzuki ainda pode se considerar orgulhoso da ideia de Clara que compreendeu a ideia de ancestral comum e quer mostrar na feira que há diversos órgãos que são semelhantes em táxons diferentes e que podem ter compartilhado um ancestral comum.

O debate proposto por Leandro e Dani deve contrastar duas teorias evolutivas, uma proposta por Lamarck, que está provada ser errada e obsoleta, e a hipótese de Charles Darwin que apresenta diversas evidências evolutivas que vimos nesta seção (registros fósseis, órgãos e genes vestigiais/ não funcionais, entre outros). O debate deve se concentrar nos seguintes tópicos:

Variabilidade de caracteres x Caracteres adquiridos – a lógica proposta por Lamarck diz que os caracteres que teríamos hoje seriam uma mistura dos caracteres parentais. O que na verdade não é observado. Ainda que não tivesse conhecimento do trabalho de Gregor Mendel, a lógica de que deve haver muita variabilidade dos caracteres, transmitidos de geração em geração e se mantém na população, e é muito próximo daquilo que observamos na natureza. Outro contraste fundamental é a lógica que a evolução das espécies se dá de forma lenta e gradual e que todos os organismos compartilham um ancestral comum, o que não é muito bem explicado pela teoria de Lamarck e que diversas evidências, como os fósseis, são demonstrações desse fato. Por fim, Charles Darwin propõe um mecanismo – seleção natural – com um poder explicativo e de predição muito robusto, enquanto, a teoria de Lamarck, não. Se os alunos compreendessem e mostrassem as diversas evidências colocadas nesta unidade, deixaria não só o prof. Suzuki muito feliz, como também todos nós.

Espécies invasoras, um problema prático da evolução

Descrição da situação-problema

No mundo biológico, espécies podem ser consideradas como unidades fundamentais da evolução. Elas são produtos direto da divergência de populações que sofreram a ação dos diferentes mecanismos evolutivos em condições específicas. Dessa forma, os diferentes biomas apresentam um equilíbrio entre as espécies que habitam aquela determinada região. Durante o seu trabalho de conclusão de curso, a graduanda do curso de Ciências Biológicas, Paula, realizou uma coleta de drosófilas e viu que entre as espécies que coletou tinha uma espécie bem simpática e abundante com uma mancha na asa. Ela então resolveu comentar com seu orientador, ele contou que desde quando começou a trabalhar com pesquisa científica genética, há 10 anos, nunca tinha visto essa espécie. Qual a possível explicação para esse fato?

Resolução da situação-problema

Para responder essa questão devemos lembrar que como biólogos uma das nossas principais atuações é saber como identificar e classificar uma espécie. Além disso, devemos considerar que em cada região temos espécies residentes, características daquela região, e que essas espécies são o alvo das políticas de conservação do meio ambiente. Na nossa situação-problema, primeiramente, devemos nos perguntar se essa espécie é nativa ou invasora? Tendo esse cenário em mente, o primeiro passo que devemos tomar é pesquisar na literatura específica de descrição de espécies de drosofilídeos e ver se essa espécie com tais características já foi descrita. Caso a resposta seja afirmativa, devemos ver a região de origem dela e se há relatos de sua ocorrência em outras regiões que não a de origem. A aluna Paula coletou uma drosófila classificada como *Drosophila suzukii*. Essa espécie é nativa da região próxima ao Japão e tem ocorrências relatadas em todo o globo. Ela é considerada uma praga da agricultura e deposita ovos nos frutos ainda em maturação. Portanto, devemos considerar como explicação para o fato, que devido ao grande fluxo

comercial e de pessoas, uma praga invadiu esse ecossistema e está em fase de expansão. Isso pode ser considerado uma aplicação prática de quem estuda evolução, já que a partir de caracteres divergentes, podemos descrever as espécies, estabelecer suas origens e fornecer informações para auxiliar a elaboração de políticas de conservação.

Faça valer a pena

1. Ao longo dos milhares de anos que formam as eras geológicas, há diversas evidências que são usadas para a datação e para a elaboração de hipóteses evolutivas. As descobertas de organismos que viveram no passado são um grande exemplo disso:

_____ são restos de organismos conservados em substratos como rochas e resinas. Marque a alternativa que completa a lacuna da frase.

- a) Fósseis.
- b) Eucariotos.
- c) Bactérias.
- d) Proto-células.
- e) Endossimbiontes.

2. A evolução pode ser definida como mudanças graduais ocorridas ao longo do tempo (gerações). A teoria da evolução proposta por Charles Darwin apresenta duas predições: variação dentro da linhagem e formação de novas linhagens a partir de um ancestral.

Qual das opções abaixo mostram um táxon típico em que se pode observar as duas predições?

- a) Canídeos e a variação das raças de cachorro.
- b) Linhagem primordial de cavalo e a diversificação em cavalo, jumento e zebra.
- c) Galináceos e a variação em linhagens de criação.
- d) Bovinos e a variação raças de boi.
- e) Suínos e linhagens de porcos.

3. Charles Darwin viajou o mundo inteiro a bordo do barco *Beagle* e a partir da análise de animais e plantas coletadas chegou a conclusões publicadas em seu livro sobre a origem das espécies.

Marque a alternativa que apresenta as diferentes evidências que dão suporte à teoria da evolução proposta por Charles Darwin.

- a) Proto-célula.
- b) Transmissão hereditária de caracteres.
- c) Registro fóssil, órgãos e genes vestigiais, biogeografia.
- d) Extinção em massa.
- e) Extinção de fundo.

Seção 1.2

O ciclo celular

Diálogo aberto

No dia seguinte, quando estava na sala dos professores tomando um café, o prof. Suzuki foi procurado por quatro alunos que não tinham a menor ideia do que fazer para a feira de ciências, pois pegaram temas que abordavam *O ciclo celular*. Os alunos estavam arrasados! Acreditavam que seriam punidos, pois como fariam para mostrar as células para as pessoas? “Só podemos ver a célula com microscópio”, dizia Letícia. Maurício, por outro lado, se antecipou e já fez a reserva para pegar o microscópio do colégio para mostrar as células em divisão. Diante disso, o prof. Suzuki acalmou Letícia e mostrou que ela poderia fazer uma dinâmica e mostrar as diferenças entre os tipos e características das células, já que não poderia usar um microscópio, conseguindo um sorriso de alívio de Letícia. Por fim, voltou-se para os mais desconsolados e disse: “Laurinha e Manu, vocês têm os temas mais difíceis, porém podem preparar vídeos e painéis para mostrarem o tema. Laurinha, o seu principal objetivo é mostrar quais os níveis de compactação do material nuclear e qual momento do metabolismo celular ela está, ok? Assim, por exemplo, se a célula está pronta para a divisão, o cromossomo está em nível máximo de compactação, entendeu? Você pode fazer uma pintura mostrando os diferentes momentos celulares e a compactação do material genético. Manu, você pode apresentar alguns vídeos mostrando modelos e simulações sobre a morte celular. Venha até o meu computador que mostro para você”. Nesta seção, vamos estudar os mecanismos celulares responsáveis pelos diferentes padrões que observamos no nosso dia a dia. Dessa forma, devemos refletir se as atividades sugeridas pelo prof. Suzuki são coerentes ou não para as atividades da feira de ciências.

Não pode faltar

Olá, seja bem-vindo! Nesta seção, vamos estudar os fundamentos básicos sobre a célula. A célula é a unidade fundamental da vida, e

compreender suas características e funcionamento, nos permitirá entender como somos afetados por diversos agentes patogênicos, como ocorre o desenvolvimento do embrião ao feto, como nossas características físicas são passadas para nossos filhos, como podemos desenvolver medicamentos e fazer o melhoramento de plantas e animais que consumimos. Ao final desta seção, vamos ter uma noção básica das diversas etapas que ocorrem ao longo do ciclo celular e como a célula integra as diferentes áreas da Biologia.

Origem celular

A Biologia é uma ciência profundamente influenciada por abordagens experimentais. Essa característica permite a essa disciplina propor hipóteses explicativas para diferentes problemas do dia a dia e estabelecer padrões gerais a partir de inferências causais, fruto de análises e interpretação de dados experimentais. Além disso, diversas inovações tecnológicas podem influenciar mudanças em seus fundamentos, fazendo com que esteja sempre na fronteira do conhecimento.

Um grande exemplo disso ocorreu em meados do século XVII, quando um renomado cientista inglês chamado de Robert Hooke olhou num microscópio e descreveu as estruturas constituintes de plantas, que se pareciam com os cômodos onde monges dormiam, e denominou essas estruturas de células. Somada a outras descrições de estruturas microscópicas feitas anteriormente (caro aluno, não deixe de ler o box *Exemplificando* sobre a teoria celular), essa observação marca o estabelecimento da hipótese que as células são unidades básicas constituintes dos seres vivos. Mais tarde, dois outros cientistas (Matthias Jansen Schleiden e Theodor Schwan) propuseram generalizações à hipótese de que todos os seres vivos são constituídos por células.



Exemplificando

Além das descrições feitas por Robert Hooke, Matthias Jansen Schleiden e Theodor Schwan, a teoria celular foi estabelecida a partir da publicação dos trabalhos de vários cientistas, como Marcello Malpighi e Antoine van Leeuwenhoek. Veja um breve histórico em *História do microscópio – Teoria celular – Célula, oficina da vida. célula, oficina da vida*. Disponível em: <http://www.invivo.fiocruz.br/celula/teoria_01.htm> Acesso em: 15 set. 2017.

Esse é o primeiro fundamento da teoria celular. Outro fundamento básico versa sobre a propriedade de todo o metabolismo do organismo ocorrer dentro das células, sendo, portanto, a célula a unidade funcional e fisiológica dos seres vivos. A teoria celular apresenta ainda um fundamento básico que foi incorporado pelas observações do cientista russo Rudolph Virchow (*"Omnis cellula ex cellula"*). Em meados do século XIX, havia uma dúvida sobre a origem da célula: sua origem poderia estar associada ao acúmulo de substâncias vitais ou ela só poderia ser originada a partir de uma célula existente? Os trabalhos sobre a reprodução celular de Walther Flemming demonstraram que uma célula só poderia ser originada de uma preexistente.



Refleta

Qual a razão do vírus ser considerado uma exceção à teoria celular?

Antes de seguirmos para os próximos tópicos que serão abordados nesta seção, nós vamos conhecer a estrutura básica das células. A Figura 1.3 mostra dois tipos celulares: a célula procariota, que é composta por uma molécula de DNA imersa no citoplasma, onde também observamos substâncias do metabolismo celular e organelas como o ribossomo, uma parede celular e membrana plasmática. O outro tipo celular é a célula eucariota, que é composta pela membrana celular, um citoplasma com muitas organelas como ribossomo, retículo endoplasmático liso e rugoso, complexo de Golgi, lisossomo, vacúolos, centríolo, mitocôndria e cloroplasto (apenas em células vegetais, que também apresentam parede celular) e um núcleo compartimentalizado pela membrana nuclear (separada do citoplasma).

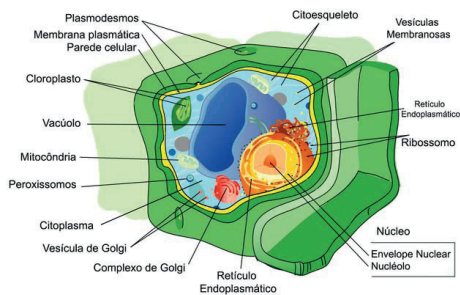
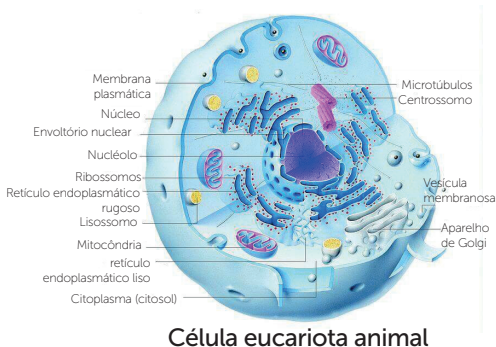
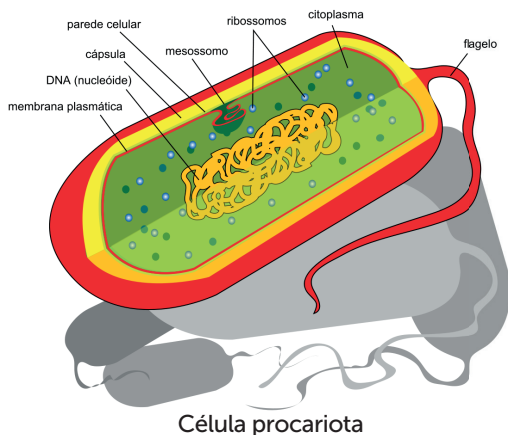


Pesquise mais

As estruturas celulares (parede celular, membrana plasmática, citoplasma, organelas, membrana nuclear, cromossomos, flagelos) são observadas em equipamentos como microscópios óticos ou eletrônicos e técnicas de coloração específicas. Esses procedimentos laboratoriais são fundamentais para o desenvolvimento de material de aula prática e de pesquisa sobre os diversos assuntos da citologia e citogenética. Veja mais em:

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

Figura 1.3 | Tipos celulares, entre eles a célula procariota, células eucariotas animal e vegetal



Fonte: <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/d/db/Prokaryote_cell_diagram_pt.svg/1200px-Prokaryote_cell_diagram_pt.svg.png>; <https://biologia-geologia.com/biologia2/celula_eucariota_animal.jpg>; <<https://cdn.diferenca.com/imagens/celula-vegetal-cke.jpg>>.. Acesso em: 15 set. 2017.



Nos próximos tópicos desta seção, vamos usar alguns conceitos específicos da genética como DNA, cromossomo, cromatina, gene. Então, é importante termos bem claro esses fundamentos:

DNA – sigla de ácido desoxirribonucleico que é uma macromolécula orgânica produto de uma sequência de nucleotídeos (ligação covalente de um fosfato, um carboidrato, a desoxirribose e uma base nitrogenada (Adenina, Citosina, Guanina e Timina).

Cromatina – é a molécula de DNA que está pouco compactada durante a intérfase, fase do ciclo celular com metabolismo ativo (muita síntese de proteínas e sinalização celular).

Cromossomo – molécula de DNA altamente compactada por histonas (proteínas com alta afinidade por nucleotídeos) e que está presente durante a fase de divisão celular.

Cromátides-irmãs – são cópias do material genético duplicado e fortemente ligado.

Gene – sequências de nucleotídeos que podem ou não serem traduzidas em proteínas.

Essas definições foram adaptadas do livro *Introdução à genética*: GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 780 p.

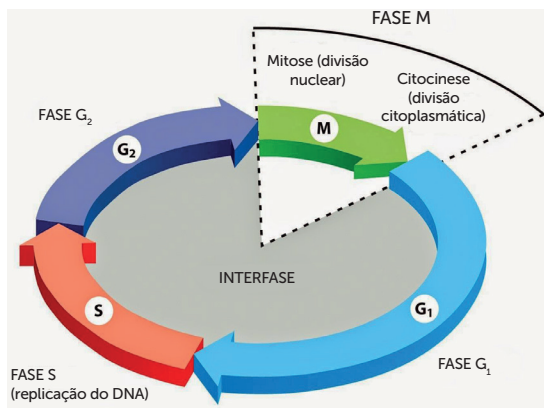
No vídeo referenciado a seguir, podemos visualizar essas definições a partir de 0:32 segundos. Disponível em: <https://youtu.be/eW9p_zsNnqc>. Acesso em: 15 set. 2017.

Ciclo celular

Podemos dividir o ciclo celular em duas partes (Figura 1.4): a intérfase, na qual há um intenso metabolismo celular e corresponde a 80% do ciclo; e a fase M, que é composta pelos diversos eventos de divisão celular. A intérfase pode ser dividida em três etapas: G_1 , S e G_2 . Nas fases de intervalo G_1 e G_2 (do inglês *gap*) ocorrem uma série de sinais capazes de monitorar se há condições (internas e

extracelulares) necessárias para a divisão celular. São momentos que precedem a duplicação do material nuclear (fase S) e citoplasmático.

Figura 1.4 | As quatro fases do ciclo celular: G_1 , S e G_2 (interfase); e a fase M (divisão celular)

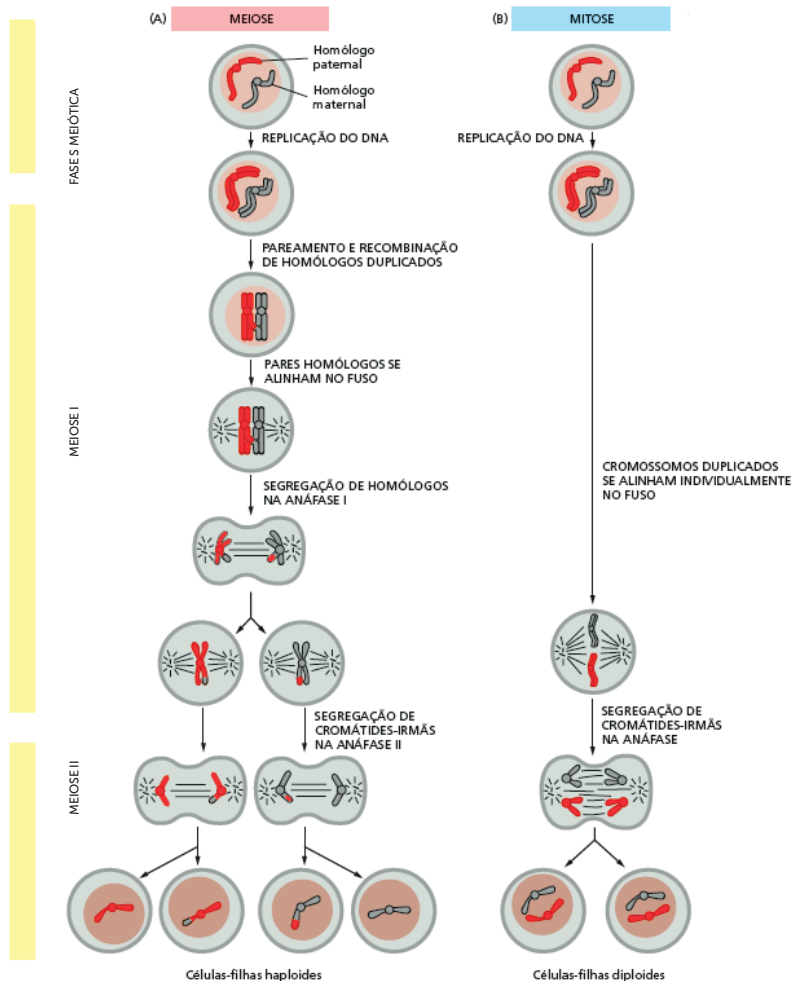


Fonte: Alberts et al. (2016, p. 965).

A outra parte do ciclo celular é a fase M, em que de fato ocorrem os eventos de divisão celular. Essa parte pode ser dividida em duas etapas, uma fase em que ocorre a divisão nuclear (mitose) e outra em que ocorre a divisão do citoplasma (citocinese). Nesta parte da seção, vamos concentrar nossos estudos nas particularidades da fase M.

Após a duplicação do material genético na fase S e a sua transição na fase G_2 , diversos sinais bioquímicos indicam à célula que é hora de se dividir, é quando ocorre a mitose. Nesse momento, as cromátides-irmãs são separadas e segregadas em novos núcleos das células-filhas. A Figura 1.5 mostra os dois tipos de divisões celulares e suas etapas. A mitose é um tipo de divisão celular que ocorre em todos os tipos celulares e forma duas células filhas com o mesmo número e tipo de cromossomos que a célula mãe. O outro tipo de divisão celular é a meiose, que ocorre nos órgãos reprodutivos de animais e plantas, formando quatro células filhas com a metade do conteúdo genético da célula mãe.

Figura 1.5 | Comparação da meiose e mitose



Fonte: Alberts et al. (2016, p. 1005).



Pesquise mais

A meiose é um processo-chave para a explicação das leis da hereditariedade, pois é o mecanismo que mostra a segregação independente dos genes em diferentes cromossomos. Além disso, é durante esse processo que ocorre a recombinação, que gera a variabilidade genética. Veja mais em:

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 780 p.

Regulação do ciclo celular

Durante o ciclo celular, observamos que há diversas etapas que indicam para a célula se há condições favoráveis para a ocorrência da divisão celular. Essas moléculas agem modificando os principais reguladores da célula em eventos coordenados dentro da célula indicando que é hora de iniciar a replicação do DNA e iniciar a separação cromossômica, entre outros. Destacam-se como os principais reguladores do ciclo celular as ciclinas, enzimas conhecidas como Cdk's e complexo enzimático APC/C.

As ciclinas são um grupo de proteínas que controlam a passagem entre as fases do ciclo, portanto temos descritas quatro tipos de ciclinas: ciclinas G_1 , ciclinas G_1/S , ciclinas S e ciclinas M. Durante o ciclo celular há uma variação na quantidade de cada uma delas, indicando para a célula qual fase do ciclo celular elas estão. As enzimas Cdk's são chamadas de quinases (ou cinases) dependentes de ciclinas. Elas reagem com agrupamentos fosfatos de proteínas específicas, desencadeando sinais químicos capazes de informar a célula que é hora de iniciar a replicação na fase S ou ainda que é hora de causar o rompimento das membranas plasmáticas na fase M. A ação conjunta das ciclinas e das Cdk's (quinases dependentes de ciclinas) pode promover o controle entre fases de transição do ciclo, formando o fator de promoção da maturação (MPF). Esse fator pode ocorrer entre as fases G2 e M, após sinalizações externas para iniciar a divisão celular e o aumento de ciclina M ligadas a Cdk's (quinases dependentes de ciclinas). Esses complexos fosforilam a membrana nuclear promovendo sua quebra.

O complexo enzimático APC/C refere-se ao complexo promotor de anáfase/ciclossomo que promove a degradação das ciclinas M, encerrando a divisão celular e permitindo que as células-filhas entrem na fase G_1 , reiniciando o ciclo. Esse complexo adiciona um pequeno peptídeo chamado de ubiquitina a uma proteína-alvo, que será degradada em seguida. Um exemplo dessa ação de degradação ocorre durante a disjunção das cromátides-irmãs. Após marcada com ubiquitina, a proteína securina é degradada levando à ativação da proteína separase que reage com a coesina, levando a separação das cromátides-irmãs.



Exemplificando

O vídeo *Controle do ciclo* apresenta de uma forma bem didática o sistema de regulação do ciclo celular. Disponível em: <<https://youtu.be/03Xh9s2862I>>. Acesso em: 15 set. 2017.

Uma ação conjunta dos fatores de regulação é essencial para promover a transição entre as fases do ciclo celular e ainda bloquear o crescimento de células com DNA danificado. Caso o DNA de uma célula seja danificado por algum agente que causa mutações, como raios UV, uma proteína chamada de p53 promove a produção de proteínas inibidoras de Cdk (quinases dependentes de ciclinas do tipo CKI), que reagem com complexos Cdk-ciclinas e ativam enzimas de reparo de DNA. Caso o dano seja irreparável, esse complexo proteico ativa o mecanismo de apoptose, tópico que será abordado a seguir.

Morte e diferenciação celular

Quando células apresentam danos irreparáveis em seu material genético ou já apresentam condições inapropriadas de funcionamento, uma série de sinais moleculares são disparados na célula e podem levar aos mecanismos de morte celular programada. Um tipo de morte celular é conhecido como apoptose, que é diferente da necrose – ocasião em que há morte de células danificadas através da ruptura de sua membrana, graças à absorção de água. A grande diferença entre esses processos é que a apoptose é uma sequência coordenada de eventos que leva à morte celular com o objetivo de renovação das células de um tecido e a manutenção da saúde do ser vivo.

A apoptose provoca a externalização de um fosfolípideo ancorado na membrana celular, entre outras sinalizações como a hipercondensação do material nuclear. Todos esses eventos celulares provocam a ativação de macrófagos que irão fagocitar a célula que está sofrendo morte celular. A apoptose apresenta duas fases: a fase latente em que ocorre uma cascata de reações e ativações de diferentes genes que devem preparar a célula para a sua morte ou possível recuperação; a outra fase

é chamada de execução em que ocorrem modificações morfológicas da célula que deve ser levada à morte.



Exemplificando

Diversos genes estão associados com a apoptose, como o fator p53, que é sintetizado durante a fase latente ou ainda os genes que geram as caspases e fatores de ativação da protease da apoptose. Veja mais exemplos em: <http://lab-siviero.icb.usp.br/biocel/modulos/morte-celular/>. Acesso em: 15 set. 2017.



Refleta

Há doenças que estão associadas ao processo de morte celular?

Quando ocorrem desequilíbrios no organismo, algumas células podem desencadear o processo de apoptose. Nesses casos, a apoptose dessas células podem levar a um agravamento da saúde e à perda da homeostase, é o que ocorre quando há isquemias ou acidentes vasculares cerebrais. Outro problema que pode acontecer é se houver uma mutação em algum dos genes de linfócitos que acabam perdendo a capacidade de reconhecer os próprios tecidos causando a chamada doença autoimune. Para resolver esse problema é preciso estimular a apoptose desses linfócitos para evitar o agravamento da doença. Alguns medicamentos usados em quimioterapia são capazes de induzir à morte celular de tumores, ainda que algumas células tenham a capacidade de mitigar os efeitos do medicamento.

Por fim, devemos ressaltar que a diferenciação celular é um processo que pode ser definido como a especialização de células a funções de órgãos do corpo ao longo do desenvolvimento embrionário. Deve haver quatro etapas fundamentais controladas pela expressão de genes e mediadas por ativação e inativação de estruturas celulares para ocorrer esse processo. Primeiro, deve-se garantir a presença e abundância de células que devem receber sinais de moléculas de nosso próprio metabolismo para se

especializar. Em seguida, essas células devem interagir com células vizinhas e se movimentarem para assim formar o tecido do órgão. Essa especialização é que provoca a grande diferença entre os tipos celulares que podemos achar na natureza. O vídeo a seguir pode ilustrar melhor esse tópico. Disponível em: <<https://youtu.be/A8TNQxTr3ck>>. Acesso em: 15 set. 2017.

Conclusões

Nesta seção, introduzimos alguns conceitos fundamentais sobre a origem das células. É importante reforçarmos a teoria celular, que diz que, uma célula somente se origina de outra que já existia previamente e que a célula em seu perfeito funcionamento deve ser considerada a unidade básica dos seres vivos. Atualmente, só há uma exceção da teoria celular, os vírus. Estes são organismos acelulares que usam a maquinaria celular para se replicarem e multiplicarem durante uma infecção.

Na sequência, estudamos algumas características do ciclo celular, vimos que na maior parte do tempo uma célula encontra-se na intérfase, quando está em pleno metabolismo ativo, sintetizando proteínas e duplicando o material genético entre estruturas do citoplasma. Na menor parte de tempo, a célula se prepara para a divisão celular. Há dois tipos de divisão celular, a mitose (células-filhas com o exato número e tipo de material hereditário) e meiose (células-filhas com a metade do número e tipo de material genético). Elas são caracterizadas por cinco fases de compactação do material genético: intérfase (cromatina não compactada), prófase (leptóteno - início da compactação dos cromossomos, zigóteno emparelhamento dos homólogos, paquíteno – quando ocorre *crossing-over*, diplóteno - separação dos homólogos, diacinese – fim da separação dos homólogos), metáfase (cromossomos dispostos na região equatorial da célula), anáfase (separação dos cromossomos ou cromátides), telófase (descompactação do cromossomo e fim do ciclo). Esses eventos são coordenados por diversos sinais celulares como os complexos enzimáticos, como as ciclinas, as Cdk's (quinases dependentes de ciclinas) e APC/C (Complexo promotor de anáfase/ciclossomo). Por fim, ainda introduzimos o conceito de morte celular programada e diferenciação celular. Caro aluno, é fundamental que você revise e aprofunde seus conhecimentos sobre essas etapas fundamentais da citologia. Divirta-se e estude bastante! Até a próxima seção.

Sem medo de errar

A situação-problema desta seção mostrou o descontentamento dos alunos do prof. Suzuki com os temas que sortearam. Todos sortearam temas relacionados com uma introdução à biologia celular. Maurício foi o primeiro aluno a ser atendido e logo reservou o microscópio para mostrar células em divisão. Estas questão pode ser resolvida montando lâminas de raiz de cebola, em que é possível visualizar diversas células em divisão. Um protocolo ilustrado para esse tipo de trabalho pode ser encontrado em: <http://objetoseducacionais2.mec.gov.br/bitstream/handle/mec/19278/9_E_2_2_16_mitose.pdf?sequence=5>. Acesso em: 15 set. 2017.

A segunda aluna que foi atendida pelo prof. Suzuki foi Letícia. Ela estava inconformada, pois tinha sorteado um tema que pedia para fazer uma comparação entre os diferentes tipos de célula. Após a explicação do prof. Suzuki, ela se conformou e entendeu que poderia se basear num diagrama como aquele da Figura 1.3. A terceira aluna atendida pelo prof. Suzuki foi Laurinha que sorteou um tema que era para mostrar uma comparação entre a meiose e mitose, como na Figura 1.5. Por fim, prof. Suzuki sugeriu à Laurinha apresentar um filme curto como aqueles disponíveis na página “Atlas Interativo de Microscopia Eletrônica”, que mostram o processo de morte celular programada. Disponível em: <<http://lab-siviero.icb.usp.br/biocel/modulos/morte-celular/>>. Acesso em: 15 set. 2017.

Avançando na prática

Funcionamento esperado da quimioterapia

Descrição da situação-problema

Uma das doenças que mais nos preocupa chama-se câncer. Estima-se que sejam registrados mais de 500 mil novos casos de câncer entre 2015 e 2017. O câncer de mama é o tipo de câncer com a maior incidência entre as brasileiras. Dona Miriam foi diagnosticada com câncer de mama e antes de realizar mastectomia, resolveu fazer a quimioterapia. Na volta da consulta médica, perguntou ao seu filho o que aconteceria com as células cancerosas, caso desse certo a

medicação. Vinicius que era um professor de biologia celular foi pego de surpresa, mas tem uma ideia bem clara da resposta.

Resolução da situação-problema

Para resolver estas situação-problema devemos lembrar da indução de apoptose em células. Alguns tipos de medicamentos quimioterápicos podem influenciar a divisão celular. Outros tipos podem causar danos celulares sendo conhecidos como citotóxicos. Além disso, têm algumas que induzem a morte celular programada (apoptose). Se o tratamento funcionar, apenas as células que sofreram apoptose seriam eliminadas.

Faça valer a pena

1. Muitos autores trabalharam para hoje estabelecer a teoria celular. Um deles foi o russo Rudolph Virchow que cunhou a seguinte frase: "*Omnis cellula ex cellula*".

A frase cunhada pelo cientista russo Rudolph Virchow versa sobre qual alicerce da teoria celular?

- a) Uma célula só pode ser originada de outra preexistente.
- b) Todos os seres vivos são formados por célula.
- c) A unidade básica da vida é a célula.
- d) A unidade fisiológica da vida é a célula.
- e) Toda célula é portadora de material genético.

2. Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios, que usam a maquinaria celular para sua divisão e multiplicação. Hoje temos mais de 3500 espécies de vírus descritas que representam um grande perigo para as pessoas. Os vírus são uma exceção à teoria celular, pois não têm _____.

Assinale a alternativa correta que completa a lacuna da frase anterior:

- a) Capa proteica.
- b) Material genético.
- c) Estrutura celular.
- d) Parede celular.
- e) Ribossomo.

3. Há dois tipos de divisão celular, a mitose e a meiose. A mitose forma duas células-filhas com o mesmo conteúdo genético da célula-mãe. Já a meiose forma quatro células-filhas com a metade do conteúdo gênico da célula-mãe.

Qual dos tipos de divisão ocorrem em gametas?

- a) Mitose.
- b) Meiose.
- c) Zigóteno.
- d) Anáfase.
- e) Telófase.

Seção 1.3

As leis mendelianas

Diálogo aberto

Prezado aluno, esta é a última seção desta primeira unidade. Vamos conhecer a última situação-problema desta unidade. Ela mostra a interação entre o prof. Suzuki e a última turma de alunos que irão desenvolver um projeto para a feira de ciências. Os alunos não estavam na sala de aula, mas na quadra de futsal que ficava atrás do prédio de aulas. Quando chegou na quadra para tentar reuni-los, foi desafiado: “Professor, se você marcar um gol na gente, nós vamos agora para a sala... senão, você libera a gente dessa”, bravejou Edu que estava cheio de confiança. Sem muita opção e com um frio na barriga incomensurável, prof. Suzuki aceita o desafio e entra em quadra de óculos e tudo. Assim que a bola rolou todos os garotos foram marcar o prof. Suzuki que foi ágil e deu um toque na bola que encobriu quase todos os seus marcadores. A exceção, foi Edu que veio na cobertura e cometeu um erro capital, tentou tomar a bola de Suzuki que usou o corpo para proteger a bola e se livrar do marcador. Assim ficou livre para chutar e marcar o gol que acabaria com a brincadeira, porém libertaria a quadra para todos aqueles que estavam na torcida e invadiram a quadra para comemorar com o prof. Suzuki. Como trato é trato, os meninos foram para a sala de aula fazer a reunião com o prof. Suzuki para decidir o projeto que vão apresentar na feira. Então, o prof. Suzuki percebeu que para motivar esse grupo de alunos, o projeto poderia envolver uma atividade que misturasse um trabalho manual junto a uma revisão teórica. Por isso, começou a falar dos experimentos realizados por Gregor Mendel e de um dos fundadores da genética clássica, Thomas Hunt Morgan e seus alunos. Após sua explanação sobre o trabalho de Thomas Hunt Morgan no quarto das moscas (*The fly room*) da Universidade de Columbia (EUA), Edu interveio e perguntou: “Professor, estava conversando com o Beto e daí pensamos em montar um mini-laboratório onde podemos refazer esses experimentos. Podemos mostrar as moscas drosófilas para as pessoas e mostrar os resultados dos cruzamentos de um e dois genes em cromossomos diferentes,

dois genes no mesmo cromossomo e em cromossomos sexuais. Que tal?” e com um enorme sorriso o professor disse: “Perfeito!”. Nesta seção, vamos aprender os fundamentos em que se baseiam as leis da hereditariedade e a importância de usar modelos biológicos para estudar questões fundamentais da genética.

Não pode faltar

Olá! Seja bem-vindo mais uma vez! Vamos ver nesta seção, como o trabalho desenvolvido pelo monge Gregor Mendel estabeleceu os fundamentos primordiais da genética moderna. Este trabalho pode ser considerado um ótimo exemplo de um bom trabalho científico, a começar pela escolha de um organismo modelo muito favorável, a proposição de hipóteses bem elaboradas e o esmero na elaboração de um desenho experimental capaz de testar suas hipóteses. Além disso, Gregor Mendel fez uma boa e extensiva coleta de dados, realizou uma análise matemática pertinente a suas hipóteses explicativas, e por fim, conseguiu replicar os experimentos para testar as previsões de sua hipótese. Esse processo é a base do desenvolvimento do conhecimento científico que nós devemos nos pautar para ensinar e aprender!

Gregor Mendel usou a espécie de ervilha chamada *Pisum sativum* como organismo modelo (veja outros organismos modelos no box *Exemplificando*). Essa espécie apresenta características muito favoráveis ao estudo da hereditariedade, como a facilidade de manipulação e cultivo, tempo de geração curto e alta produtividade. E mais, as sementes apresentam uma grande variabilidade de formas e cor facilmente distinguíveis. Por fim, essa espécie apresenta os dois órgãos reprodutivos na mesma flor, o que permite a autofecundação e a fecundação cruzada.



Exemplificando

Organismos modelos são espécies usadas para responder diversas questões biológicas com características favoráveis, como fácil manipulação e cultivo (criação), apresenta alta variabilidade genética, tempo de geração curto e fecunda produção de progênies. As principais espécies usadas como organismo modelo são: a levedura *Saccharomyces cerevisiae*, a mosca *Drosophila melanogaster*, o camundongo *Mus musculus*, o peixe *Danio rerio* e a planta *Arabidopsis thaliana*.

Disponível em:

<<http://www.temasbio.ufscar.br/?q=artigos/organismos-modelo-um-instrumento-indispens%C3%A1vel-%C3%A0-ci%C3%Aancia>>. Acesso em: 23 set. 2017.

<<http://revistas.ua.pt/index.php/captar/article/viewFile/2722/2574>>. Acesso em: 23 set. 2017.

Linhagens puras são aquelas obtidas através da autofecundação dos indivíduos ou do cruzamento entre indivíduos com as mesmas características. Gregor Mendel estabeleceu diversas linhagens puras para sete caracteres: 1- **cor da semente** (amarela ou verde); 2- **aparência da semente** (lisa ou rugosa); 3- **cor da vagem** (verde ou amarela); 4- **aspecto da vagem** (lisa ou ondulada); 5- **cor da pétala da flor** (roxa ou branca), 6- **altura da planta** (caule longo ou curto); 7- **posição das flores** (axial ou terminal). Os descendentes das linhagens puras não apresentam variabilidade nos atributos dos caracteres, ou seja, os descendentes de um cruzamento entre indivíduos oriundos de uma linhagem cujas sementes são de cor verde devem apresentar sementes de cor verde, na geração seguinte. Assim, se ocorrer alguma semente que não seja dessa cor, será um resultado relevante quando comparado ao esperado.



Refleta

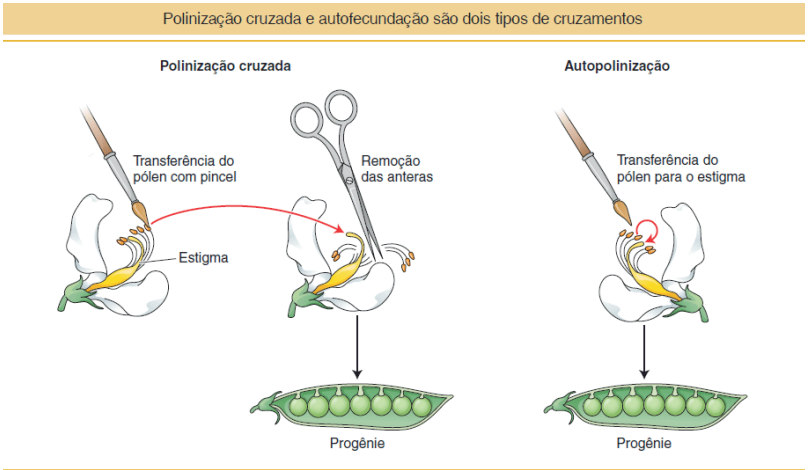
Entre os diferentes cruzamentos realizados por Gregor Mendel, qual deles pode ser considerado um controle experimental?

Então, Gregor Mendel determinou seu desenho experimental e realizou uma série de cruzamentos entre as diferentes linhagens puras, analisou os resultados e propôs explicações conclusivas sobre como esses caracteres foram herdados pela geração seguinte. Vamos estudar as particularidades de cada uma dessas etapas.

Primeiro, o estabelecimento das linhagens parentais se deu através da autofecundação de indivíduos com os caracteres diferentes, até que ficou estabelecido as linhagens puras. Em seguida, Gregor Mendel

emasculou alguns indivíduos (retirou o órgão sexual masculino de algumas flores) e fez a fecundação cruzada entre as linhagens (Figura 1.6). Por fim, ele contou a progênie e percebeu que apenas as características de uma das linhagens foram recuperadas, e quando permitiu a autofecundação dessas progênes, observou na geração seguinte uma proporção próxima a 3:1. Veja a Tabela 1.2 para melhor compreensão.

Figura 1.6 | Esquema da manipulação e polinização das flores



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 31).

Tabela 1.2 | Resultados dos cruzamentos entre linhagens puras para sete caracteres

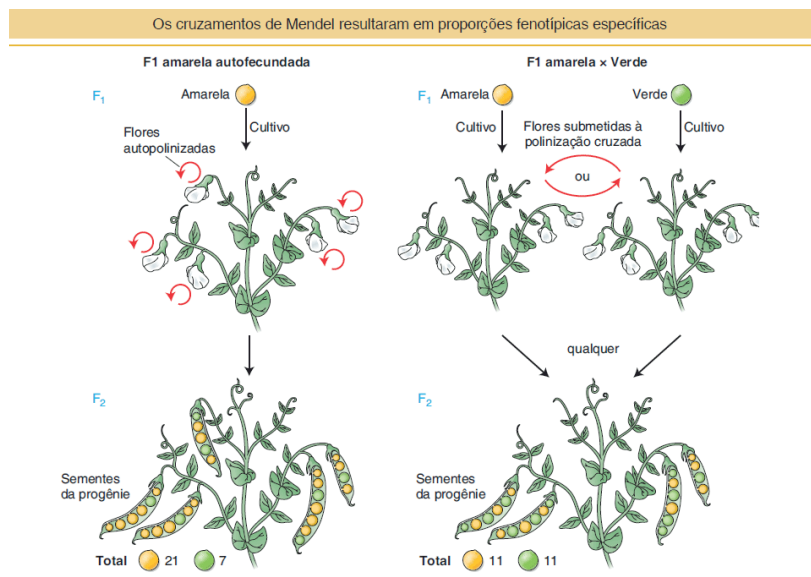
Caráter - Características morfológicas da geração parental; **F1** - Características morfológicas da progênie da primeira geração; **F2** - Características morfológicas da progênie do cruzamento entre indivíduos da primeira geração (F1).

Caráter	F1	F2	Proporção F2
Semente amarela x Semente verde	Todas amarelas	6.022 amarelas; 2.011 verdes	3,01 : 1
Semente lisa x Semente rugosa	Todas lisas	5.474 lisas; 1.850 rugosas	2,96 : 1
Vagem verde x Vagem amarela	Todas verdes	428 verdes; 152 amarelas	2,82 : 1
Vagem lisa x Vagem ondulada	Todas onduladas	882 onduladas; 299 lisas	2,95 : 1
Flor roxa x Flor branca	Todas roxas	705 roxas; 224 brancas	3,15 : 1
Flor axial x Flor terminal	Todas axiais	651 axiais; 207 terminais	3,14 : 1
Caule longo x Caule curto	Todos longos	787 longos; 277 curtos	2,84 : 1

Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 32).

Além desses cruzamentos, Gregor Mendel ainda fez um cruzamento entre uma linhagem da progênie da primeira geração e uma linhagem pura (esse cruzamento é conhecido como cruzamento-teste). Ele observou que a progênie desse cruzamento apresentou para todas características uma proporção constante de 1:1, isto é, ao cruzar linhagens de sementes amarelas F₁ com linhagens puras de sementes verdes, ele observou que metade das sementes fruto desse cruzamento eram verdes e a outra metade eram amarelas. Veja um esquema simplificado na Figura 1.7, para ficar mais claro. Gregor Mendel conclui que há fatores que se comportam como partículas independentes (hoje conhecidos como genes) que são responsáveis pelas características herdáveis dos organismos. Esses fatores são herdados de cada uma das linhagens parentais, que possui duas cópias desses fatores. Cada um dos pais transmitem a progênie uma cópia dos fatores através dos gametas. Na geração filial (progênie) F₁ podemos observar que uma característica é dominante em relação a outra e produz a mesma característica de um dos pais, ainda que esteja carregando as duas cópias dos fatores herdáveis. Além disso, propõe que nos gametas, os fatores herdáveis de cada uma das características se unem de forma independente e aleatória das outras características.

Figura 1.7 | Esquema dos cruzamentos e resultados obtidos por Gregor Mendel



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 32).

A partir de agora, nós vamos fazer uma análise mais detalhada dos resultados obtidos por Gregor Mendel. E para isso usaremos uma linguagem mais técnica para descrever com precisão. Caro aluno, consulte o box "Assimile" sempre que houver dúvidas.



Assimile

Para tratarmos com maior exatidão os conceitos desta seção, vamos primeiro estabelecer e rever alguns conceitos fundamentais, como:

Cromossomo – molécula de DNA altamente compactada por histonas (proteínas com alta afinidade por nucleotídeos). Se o conteúdo da sequência de DNA carregar genes associados à determinação sexual do organismo, é chamado de cromossomo sexual e são representados pelas letras X/Y ou Z/W. Caso os genes contidos no cromossomo não estejam diretamente associados com os caracteres sexuais são chamados de autossomos e são representados por números.

Cromátides-irmãs – são cópias do material genético duplicado e fortemente ligados.

Gene – sequências de nucleotídeos que podem ou não serem traduzidas em proteínas.

Alelo – variações alternativas de um gene.

Alelo dominante – é a variação alternativa de um gene cuja expressão se sobressai em relação a de outra forma alternativa (alelo recessivo). Geralmente é representado por letras maiúsculas (A, B, C). Já, os alelos recessivos por letras minúsculas (a, b, c).

Locus (plural loci) – segmento de DNA localizado no cromossomo.

Genótipo – é a constituição genética do organismo. Geralmente, é representação dos alelos e estão fortemente associados às características dos organismos.

Fenótipo – é a característica observável do organismo. Pode ser uma característica morfológica como a cor do corpo, um fator bioquímico ou fisiológico como tipos de proteínas, ou comportamental. Está fortemente associado à expressão dos genótipos.

Homozigoto – genótipo formado por alelos idênticos (AAbbCC).

Heterozigoto – genótipo formado por alelos diferentes (AaBbCc).

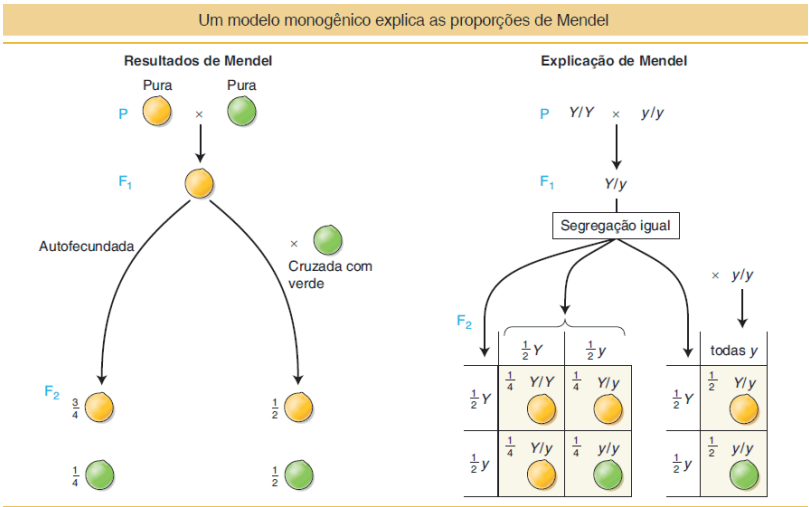
Caro aluno, imagine que nós vamos replicar o experimento de Gregor Mendel. Como devemos proceder? Primeiro, devemos estabelecer linhagens puras, com fenótipos diferentes e bem definidos (por exemplo, cor da semente). Essas linhagens serão usadas para formar a geração parental (P), em que faremos dois cruzamentos: fêmea da semente amarela x macho de semente verde; e faremos seu recíproco - fêmea da semente verde x macho de semente amarelo (dessa forma podemos testar se essa característica está associada ao sexo). Na geração filial F1, devemos obter 100% de sementes da característica dominante, neste caso sementes amarelas. Uma parte desses indivíduos F1 vamos permitir a autofecundação e outra parte vamos cruzar com indivíduos da linhagem pura; faremos um **cruzamento-teste** (ou retrocruzamento), cujo objetivo é recuperar os fenótipos parentais e determinar qual o fenótipo associado ao genótipo em homozigose recessiva e qual é o fenótipo dominante associado ao genótipo em heterozigose. Daí, faremos a análise da progênie do cruzamento-teste e da geração filial F2, fruto da autofecundação. Para fazer essa análise, primeiro devemos designar uma letra para os alelos, por exemplo, a letra "A" para o alelo dominante e a letra "a" para o alelo recessivo. Em seguida devemos promover a segregação dos gametas parentais e distribuí-los nos cabeçalhos de uma tabela (chamado de Quadrado de Punnett) para que assim, possamos determinar as possíveis combinações entre os alelos. Por fim, contamos e determinamos as proporções genóticas e fenóticas.

A geração F1 é a progênie dos cruzamentos recíprocos entre as duas linhagens puras (fecundação cruzada entre machos e fêmeas dos dois fenótipos, cujos genótipos estão em homozigose A/A – semente amarela; a/a – semente verde) e obtivemos 100% de indivíduos com sementes amarelas de genótipo heterozigoto (A/a), indicando que esse *locus* está localizado em um autossomo. Caso esse *locus* (cor da semente) estivesse localizado em um cromossomo sexual, não observaríamos essa proporção em ambos cruzamentos. Veja mais sobre a herança de caracteres sexuais (ligado ao cromossomo X) no box Pesquise mais e vamos discutir mais profundamente em unidades futuras deste livro.

A progênie F2 é fruto da autofecundação entre dois indivíduos heterozigotos (A/a) de cor amarela (fenótipo dominante). Sendo assim, desse cruzamento devemos obter indivíduos com sementes de cor amarelas e indivíduos de cor verde, na proporção fenotípica de 3:1. As

proporções fenotípicas são 1 A/A (amarela) : 2 A/a (amarela) : 1 a/a (verde). A progênie do **cruzamento-teste** segregou em proporções diferentes das observadas nos outros cruzamentos. Metade dos indivíduos eram verdes, portando do genótipo a/a; e a outra metade de indivíduos heterozigotos (A/a) de cor amarela (fenótipo dominante). A Figura 1.8 mostra um resumo esquemático dessas análises. Caro aluno, nesta figura, o *locus* da cor da semente é representado pela letra Y (do inglês *yellow* = amarelo).

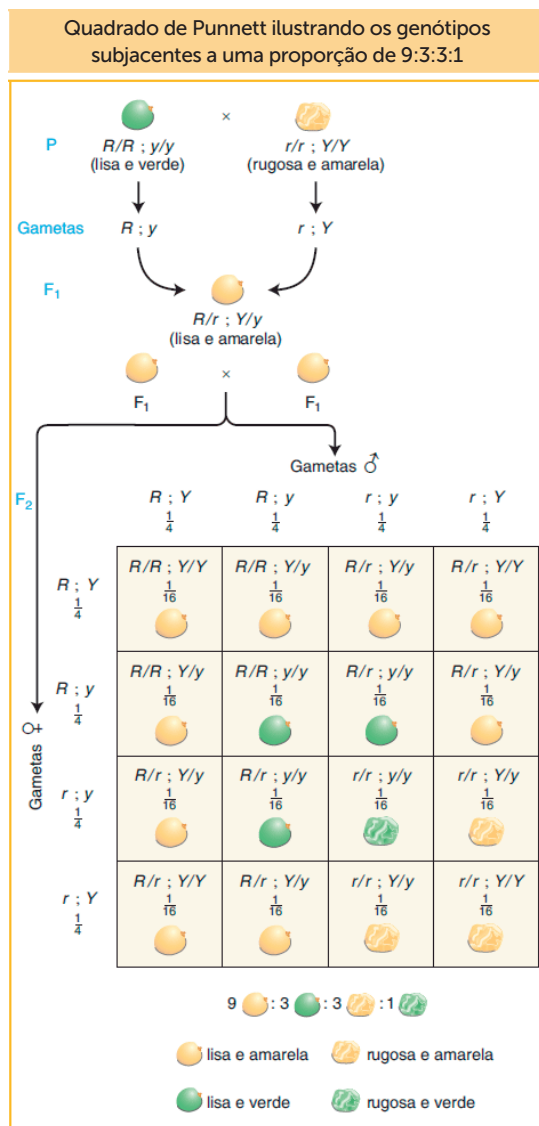
Figura 1.8 | Padrão de análise da herança monogênica.



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 33).

Esses resultados nos levam a uma nova pergunta: e se quisermos caracterizar o padrão de herança de dois ou mais genes, como devemos proceder? O procedimento deve ser o mesmo! Primeiro devemos estabelecer as linhagens puras para ambos fenótipos, fazer a fecundação cruzada entre as linhagens, analisar e permitir a autofecundação da geração F1, fazer a análise da segregação dos alelos e estabelecer as proporções entre as possíveis combinações através do quadrado de Punnet. A Figura 1.9 mostra um exemplo, considerando o padrão de herança de dois loci cor e característica da semente.

Figura 1.9 | Análise do cruzamento entre duas linhagens puras considerando a segregação independente de dois genes



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 81).

A geração F₁ é a progênie dos cruzamentos entre as duas linhagens puras cujos fenótipos são sementes lisas e verdes (genótipo $R/R ; a/a$) e sementes rugosas e amarelas (genótipo $r/r ; A/A$). Nesta geração F₁,

todos os indivíduos apresentarão sementes lisas e amarelas (genótipo duplo heterozigoto – $R/r : A/a$). Na geração F2, fruto da autofecundação entre dois indivíduos duplo heterozigotos ($R/r : A/a$), as proporções fenotípicas obedecerão o seguinte padrão (considerando uma progênie de 16 sementes): 9 sementes lisas amarelas (genótipos: $R/R : A/A$; $R/r : A/a$); 3 sementes lisas verdes (genótipos: $R/R : a/a$; $R/r : a/a$); 3 sementes rugosas amarelas (genótipos: $r/r : A/A$; $r/r : a/a$); 1 semente rugosa verde (genótipo: $r/r : a/a$). Esses padrões são muito bem estabelecidos e muito didáticos para estudar organismos que são diploides e com poucos genes, e ainda que fique um pouco mais complexo, esse procedimento para análise de cruzamento é muito bem estabelecido para todos os organismos com ploidias diferentes ou com diferentes sistemas de acasalamento.



Pesquise mais

Thomas Hunt Morgan foi um dos pesquisadores que propôs a teoria cromossômica da herança. Essa descoberta permitiu o desenvolvimento de um programa de pesquisa que buscava compreender os mecanismos de funcionamento de um gene e sua localização nos cromossomos. Eles e seus alunos trabalhavam em um laboratório na Universidade de Columbia (EUA) usando como modelo biológico moscas da espécie *Drosophila melanogaster*. Esse laboratório é conhecido até hoje como o *Quarto das moscas* (*The fly room*). Veja mais em: <https://youtu.be/YWNB_yVySxQ>. Acesso em: 3 out. 2017.

Conclusões

Nesta seção, vimos procedimentos básicos para realizar análises genéticas, em especial vimos como através de cruzamentos, Gregor Mendel estabeleceu os fundamentos da herança de caracteres entre gerações. O trabalho de Gregor Mendel não causou tamanho impacto quando foi publicado em 1865. Somente após a publicação dos trabalhos de três pesquisadores independentemente (Hugo de Vries, Erich von Tschermak e Carl Correns), que os padrões de herança descritos por Gregor Mendel mostraram ter aplicação a todos os organismos e a apresentar a formalização de uma nova ciência a ser estudada em Biologia. De uma forma sintética podemos apresentar as Leis de Mendel como:

1ª Lei de Mendel – Lei da Segregação – durante a formação dos gametas, os alelos de um determinado locus segregam de forma que cada gameta carrega apenas uma cópia desse alelo.

2ª Lei de Mendel – Lei da Segregação Independente – genes localizados em diferentes cromossomos segregam de forma independente durante a formação dos gametas.

Princípio da dominância – Se a progênie de um cruzamento entre linhagens puras apresentar apenas um fenótipo da geração parental, esse fenótipo é considerado dominante sobre o outro.

Por fim, na Tabela 1.3, apontamos as proporções mendelianas esperadas nas gerações filiais partindo de um determinado cruzamento parental e o princípio ou lei que rege essas proporções.

Tabela 1.3 | Resumo das conclusões de Gregor Mendel pelos cruzamentos que fez

Lei ou Princípio	Cruzamento parental (fenótipo)	Geração Filial (Proporção fenotípica)
<i>Princípio da dominância</i>	AA x aa (Amarelo x Verde)	100% fenótipo amarelo
<i>Lei da Segregação</i>	Aa x Aa (Amarelo x Amarelo)	3 amarelos : 1 verdes
<i>Lei da Segregação Independente</i>	R/r : A/a x R/r : A/a (Rugoso Amarelo x Rugoso Amarelo)	9 lisos amarelos : 3 lisos verdes : 3 rugosos amarelos : 1 rugosos verdes

Fonte: adaptada de Griffiths et al. (2016, p. 32, 42, 82).

Sem medo de errar

Caro aluno, a situação-problema desta seção mostra que o prof. Suzuki conseguiu motivar seus alunos para usarem sua energia e montar uma estrutura simples para replicar os experimentos feitos por Thomas Hunt Morgan em seu laboratório, o *Quarto das moscas* (*The fly room*) na Universidade da Columbia (EUA). Para isso, os alunos precisarão montar uma estrutura simples com uma bancada, onde devem estar à disposição do visitante na estante: uma lupa binocular, uma pinça de relojoeiro ou pincéis finos, um pedaço de cartolina,

uma câmara para anestesiar as moscas e garrafas com meio de cultura com as moscas a serem observadas dentro.

Primeiramente, os alunos devem preparar alguns cruzamentos com as drosófilas de fenótipo selvagem e mutante para mostrarem na feira de ciências com uma antecedência de no mínimo 40 dias. Então, escreveram juntos com o prof. Suzuki uma carta endereçada a seu ex-professor da universidade, que faz suas pesquisas com drosófilas, e pediram alguns estoques mutante e selvagem. Eles receberam um estoque selvagem e outros dois com mutantes de cor de olho (*white*) e um mutante de cor de corpo (*ebony*).

Selvagem (+) – o tipo selvagem de *Drosophila melanogaster* pode ser descrito como o fenótipo mais comumente encontrado na natureza: indivíduos com corpo acastanhado, olhos vermelhos, asas longas e abdômen com faixas longitudinais de cor preta nas fêmeas; e nos machos abdômen com faixas longitudinais de cor preta e com os últimos tergitos completamente pretos. Como podemos ver na Figura 1.10.

Figura 1.10 | Imagens de fêmea (imagem da esquerda – amplificação de 30x) e macho (imagem da direita – amplificação de 60x) da espécie *D. melanogaster* fenótipo selvagem



Fonte: elaborada pelo autor.

White (w) – mutação visível e recessiva com herança ligada ao sexo (localizado no cromossomo X) que afeta a produção e distribuição de pigmentos dos olhos compostos em moscas da espécie *D. melanogaster* (Figura 1.11).

Figura 1.11 | Mutante *white* (imagem da esquerda – amplificação de 30x) e uma mosca selvagem (imagem da direita – amplificação de 60x) da espécie *D. melanogaster*



Fonte: elaborada pelo autor.

Eony (e) – mutação visível, recessiva e autossômica (ligado ao cromossomo 3R) que afeta a cor do corpo, gerando indivíduos com cor de corpo mais escura na espécie *D. melanogaster*.

Figura 1.12 | Mutante *ebony* (imagem da esquerda – amplificação de 40x) e uma mosca selvagem (imagem da direita – amplificação de 60x) da espécie *D. melanogaster*



Fonte: elaborada pelo autor.

Avançando na prática

Demonstração citogenética da herança

Descrição da situação-problema

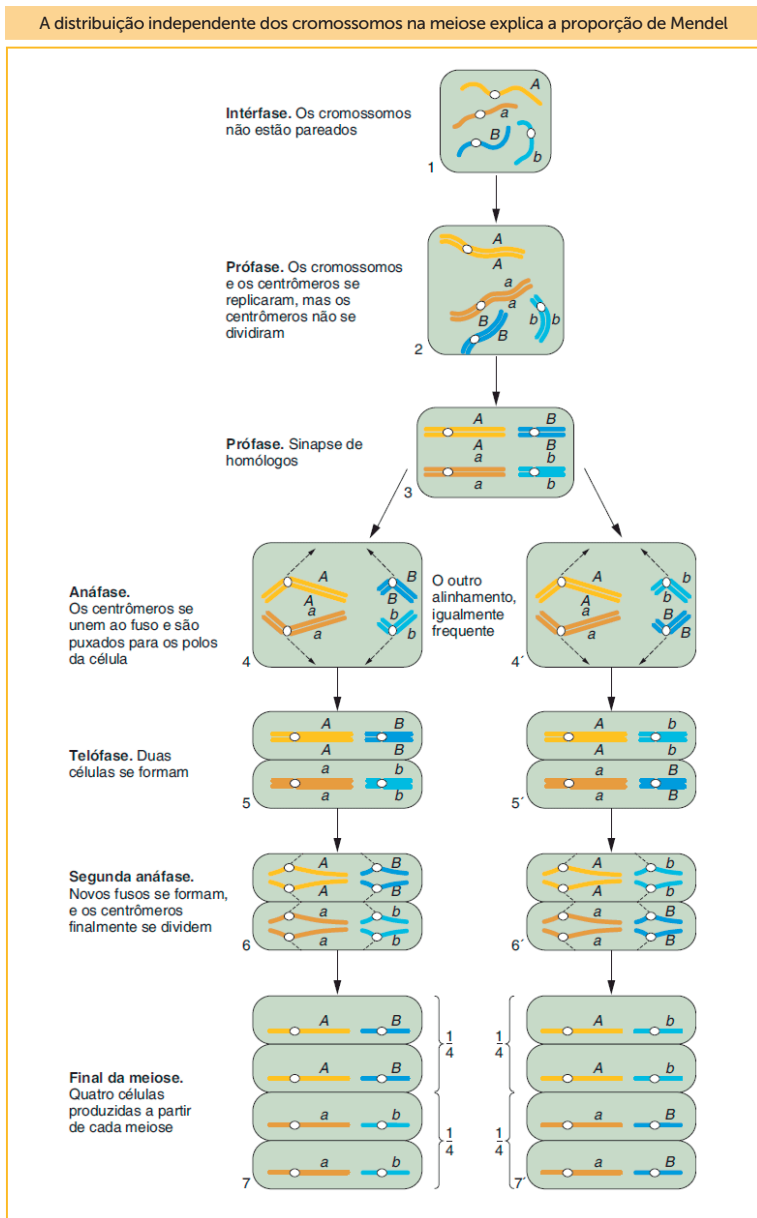
Roberto era um estudante de mestrado em uma faculdade de Biologia. O objetivo do seu projeto era estabelecer diversas mutações visíveis de uma espécie de *Drosophila* para a preparação de estoques analisadores para futuros mapeamentos de genes de interesse. Para

obter esses mutantes primeiro Roberto fez uma coleta, separou diversas fêmeas do campo em um tubo com meio de cultura e fez o cariótipo dessas estirpes de fêmeas. Alguns desses estoques eram favoráveis para se estabelecer uma estirpe homocariotípica e homozigota para muitos genes. Então, Roberto fez uma série de cruzamentos entre irmãos e irmãs de uma mesma estirpe durante três gerações para garantir que a estirpe seja homocariotípica e homozigota para muitos genes. Em seguida, ele irradiou essas moscas e montou cruzamentos para ver se recuperava alguns mutantes. Ele conseguiu cinco mutantes visíveis e caracterizou o modo de herança dessas mutações (se eram mutações ligadas a cromossomos sexuais ou a autossomos). Com isso, ele atingiu os objetivos propostos em seu projeto de mestrado e iniciou o procedimento para sua defesa de dissertação. Durante a defesa, um membro perguntou-lhe qual tipo de divisão celular explicaria o padrão observado de dois genes autossômicos. Prezado aluno, como Roberto deve responder?

Resolução da situação-problema

Para responder a essa pergunta, devemos nos lembrar das situações-problema descritas na **Seção 1.2**. Uma delas compara a meiose e a mitose, e uma das diferenças entre os dois tipos de divisão celular é que a meiose ocorre em células do sistema reprodutor e geram os gametas. Roberto respondeu essa questão para o membro da banca e lembrou que tinha salvo alguns slides extras na apresentação e mostrou como ocorre a segregação independente dos genes durante a formação dos gametas (Figura 1.13). Além disso, Roberto deve mostrar através dos cruzamentos recíprocos que ele fez, que os genes seriam autossômicos, pois não apresentam diferenças em suas proporções na geração F1.

Figura 1.13 | Esquema da segregação independente dos genes durante a gametogênese



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 89).

Faça valer a pena

1. Gregor Mendel realizou estudos pioneiros a respeito da herança de caracteres. Ele atribuiu à propriedade de caracteres sempre apresentarem proporções constantes a fatores que segregam durante a gametogênese. Com base no conhecimento atual, como podemos denominar esses fatores?

De acordo com o texto, assinale a alternativa correta:

- a) Genes.
- b) Fenótipos.
- c) Cromossomos.
- d) Gametas
- e) Cromátides-irmãs.

2. Gregor Mendel fez a análise da herança de diversos caracteres morfológicos de uma espécie de ervilha chamada de *Pisum sativum*. Seus resultados mostraram que 100% da progênie na geração F1 sempre recuperava apenas um dos fenótipos parentais.

Assinale a alternativa que corresponde à lei ou princípio que rege essa proporção:

- a) Lei da segregação.
- b) Princípio da dominância.
- c) Lei da segregação independente.
- d) Teoria cromossômica da herança.
- e) Teoria celular.

3. Após uma coleta de drosófilas, alguns alunos acharam dois mutantes naturais. Um macho mutante apresentava cor de olho branca, enquanto que uma estirpe selvagem apresentava cor de olho vermelha. Para saber qual desses fenótipos eram dominantes eles fizeram um cruzamento entre o macho mutante e uma fêmea selvagem. Na geração F1 todos nasceram com olhos vermelhos. Para confirmar esse resultado eles cruzaram novamente o macho mutante com uma fêmea da geração F1. Eles observaram que foram recuperados os dois fenótipos paternos na proporção de 1:1.

Assinale a alternativa que responde ao nome do cruzamento entre o macho mutante com uma fêmea da geração F1:

- a) Endocruzamento.
- b) Cruzamento irmão – irmã.

- c) Cruzamento recíproco.
- d) Cruzamento-teste.
- e) Cruzamento diíbrido.

Referências

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 780 p.

KLUG, W. S. et al. **Conceitos de genética**. 9. edição. Porto Alegre: Artmed Editora, 2010. 896 p.

SOUZA, G. M. D.; BERGAMO, M. C. B. **Evolução e paleontologia**. Londrina: Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2016. 192 p.

Padrões de herança genética e suas bases moleculares

Convite ao estudo

Seja bem-vindo à segunda unidade deste livro *Padrões de herança genética e suas bases moleculares*! Nesta unidade, nós vamos aprofundar as análises genéticas usadas para estudar os padrões clássicos da herança de caracteres mendelianos e alguns padrões particulares de herança de caracteres em que as proporções fenotípicas e genotípicas não apresentam exatamente o padrão observado por Gregor Mendel. Além disso, apresentaremos diversos casos que usaremos para conhecer as bases genéticas das doenças. Ainda, estudaremos com maior profundidade as hemoglobinopatias - doenças genéticas associadas a problemas nos glóbulos vermelhos do sangue - e como podemos usar alguns marcadores moleculares para diagnóstico dessas doenças. Por fim, examinaremos os erros inatos do metabolismo e quais diagnósticos podemos fazer para caracterizá-los. Na segunda seção desta unidade, vamos ver alguns exemplos de distúrbios genéticos autossômicos recessivos e dominantes. Além disso, a herança de genes localizados em cromossomos sexuais. Mostraremos diversos exemplos usando organismos modelos e seres humanos. Na última seção desta unidade, faremos uma breve introdução às bases moleculares das macromoléculas, quais os compostos fundamentais e os tipos de ligação que formam as macromoléculas. Mostraremos as diferenças entre as macromoléculas e as particularidades envolvidas nos diferentes graus de compactação.

Na situação-problema desta seção, sabemos que a professora Bárbara tem conhecimento e confiança no trabalho realizado pelo professor Suzuki, por isso decidiu não elaborar um projeto que repetiria os conceitos já abordados por ele. Nesta unidade, buscaremos compreender os mecanismos moleculares

subjacentes aos padrões hereditários vistos na unidade anterior. Devemos ainda estudar os padrões e as evidências associados a distúrbios e anomalias relacionados a doenças humanas. Para isso, vamos acompanhar a preparação dos projetos propostos pela profa Bárbara a 12 outros alunos do Colégio Evolução. Ao mesmo tempo que via a correria que o professor Suzuki estava, a professora Bárbara se divertia confiando na seleção de alunos que fez para orientar seus projetos da feira de ciências. Inclusive, sabendo que seria necessária uma infraestrutura mais sofisticada para desenvolver projetos sobre as bases moleculares da hereditariedade, ela logo falou com duas alunas diletas, as gêmeas Julia e Marina, filhas de um casal de médicos, que possui um laboratório de aconselhamento genético.

Sempre que tiver dúvidas, revise os conceitos já abordados anteriormente, divirta-se e estude bastante!

Seção 2.1

Padrões da herança monogênica

Diálogo aberto

Caro aluno, nesta seção, vamos mostrar alguns exemplos de doenças genéticas que podem ajudar na resolução desta situação-problema. Vamos nessa?

A professora Bárbara tem um perfil profissional muito competitivo e perfeccionista. Alguns até dizem que é muito difícil de trabalhar com ela, mas sua competência e obediência compõem um perfil profissional muito valioso para a direção e coordenação pedagógica do Colégio Evolução. Os trabalhos dos alunos que ela irá orientar na feira de ciências são bastante esperados pela comissão pedagógica do colégio e muito cansativos para os alunos. E por essa razão, ela pôde montar seu grupo de trabalho com alunos específicos, com alguns do top 10 do Colégio Evolução.

As gêmeas Julia e Marina são filhas de um casal de médicos, proprietário de um famoso laboratório de aconselhamento genético na cidade. A professora Bárbara as tem como alunas diletas, logo elas se dão muito bem! Assim, as três pensaram juntas um projeto muito inovador para mostrar na feira de ciências. O objetivo principal do projeto seria trazer para a feira um posto de informação simplificado de doenças genéticas e fazer atendimento aos familiares e visitantes da feira.

No planejamento delas, Julia e mais três amigas fariam um painel informativo sobre padrões de herança de doenças genéticas, erros inatos do metabolismo e hemoglobinopatias. Quais doenças podem estar nesse folheto?

Não pode faltar

Caro aluno, nesta seção, vamos estudar os padrões de herança clássicos e elucidar alguns padrões que mostram a base genética de doenças. Em seguida, vamos mostrar alguns distúrbios genéticos associados a erros inatos do metabolismo, assim como as propriedades bioquímicas e fisiológicas de hemoglobinopatias. Por fim, vamos ver alguns exemplos de padrões não clássicos que são associados a distúrbios genéticos.



Assimile

Os genótipos de um indivíduo podem ser inferidos a partir de cruzamento entre linhagens e da análise do padrão de herança observado na geração filial.

Na Seção 1.3, nós vimos uma breve introdução sobre a análise da herança de caracteres. Em cruzamentos considerando organismos diploides e genes bi-alélicos, com dominância completa, observamos os padrões clássicos da herança nas proporções constantes de 3:1 para herança fenotípica monogênica e 9:3:3:1 para herança de dois genes independentes (di-híbrido). Por exemplo, em um cruzamento entre uma mosca da espécie *Drosophila melanogaster* e do fenótipo selvagem (o fenótipo mais frequente na natureza e genótipo +/+) e uma mosca mutante da mesma espécie com asa vestigial (fenótipo de asa curta, genótipo v/v), temos na primeira geração filial F1 100% das moscas com fenótipos selvagens (genótipo 100% V/v). Na segunda geração, teremos as proporções mendelianas fenotípicas de 3:1 e genotípicas de 1:2:1, como podemos ver no quadrado de Punnet, na Tabela 2.1, que mostra o padrão de segregação do gene vestigial em *Drosophila melanogaster*. Em todos os organismos, essas proporções são conhecidas como padrões clássicos da herança.

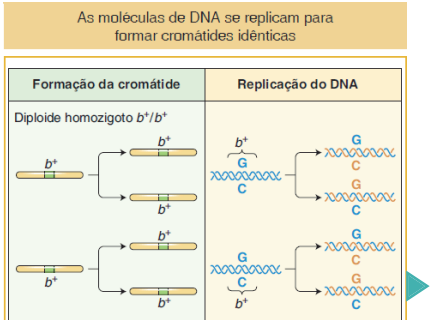
Tabela 2.1 | Quadrado de Punnet (a primeira linha e a primeira coluna do quadrado apresentam os símbolos dos alelos segregados nos gametas)

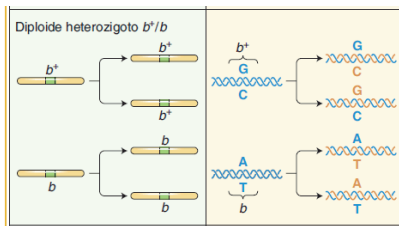
Geração F1		
Gametas	+	+
v	+/v (selvagem)	+/v (selvagem)
v	+/v (selvagem)	+/v (selvagem)
Geração F2		
Gametas	+	v
+	+/+ (selvagem)	+/v (selvagem)
v	+/v (selvagem)	v/v (vestigial)

Fonte: elaborada pelo autor.

As alterações em relação ao fenótipo selvagem podem ser explicadas de forma didática, como mudanças nas informações necessárias para o perfeito funcionamento das células daquele indivíduo. Esse fenômeno genético da alteração no material genético do indivíduo chamamos de mutação. Veremos, na Seção 3.2, mais a fundo a importância e os mecanismos envolvidos na mutação. Neste momento, é importante saber que diversos fatores podem causar alterações químicas (associadas com alteração na sequência de bases nitrogenadas) e físicas (alterações em pedaços de cromossomos) nas moléculas de DNA e, caso essas mudanças ocorreram em células germinativas, os descendentes desse indivíduo serão portadores desse novo alelo, como podemos ver na Figura 2.1, na qual podemos notar que há diferença nos nucleotídeos entre os alelos *b* e *b*⁺.

Figura 2.1 | Esquema da segregação de alelos diferentes de um mesmo gene

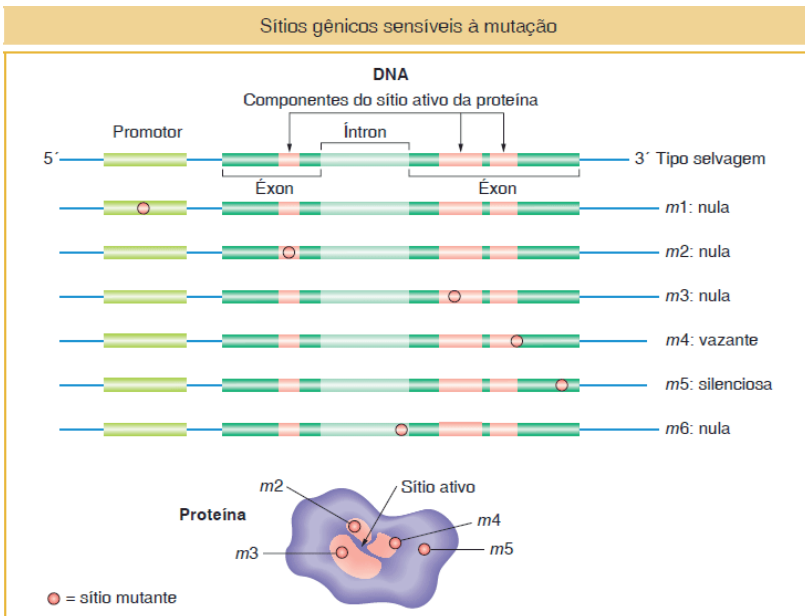




Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 40).

Outro conceito fundamental que devemos aprender neste momento é que muitas alterações fenotípicas estão associadas a alterações na sequência de aminoácidos, frutos de um gene que sofreu uma mutação em sua sequência de bases nitrogenadas e que resultou num produto proteico do gene com redução ou ausência de função (Figura 2.2). Diversas doenças metabólicas podem apresentar uma associação com modificações no DNA das células.

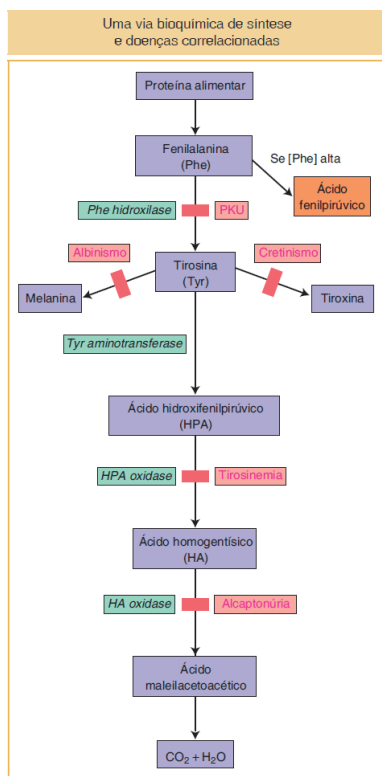
Figura 2.2 | Mutações em diversos alelos de um gene hipotético com produtos de bom funcionamento (selvagem ou silenciosa) e mau funcionamento (nulo ou vazante)



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 42).

A principal consequência dessas alterações em proteínas pode ser visualizada em uma via bioquímica. Um grande exemplo de uma doença que tem sua base genética bem identificada é a fenilcetonúria (PKU). Ela é uma doença monogênica recessiva causada por um alelo com alterações, cujo produto resulta na formação de uma enzima hepática com mau funcionamento (fenilalanina hidroxilase - PAH). A enzima PAH tem como função converter a fenilalanina dos alimentos no aminoácido tirosina. Em consequência, essa proteína perde sua capacidade de interagir com seu substrato. A fenilalanina se acumula no organismo e é convertida em ácido fenilpirúvico (Figura 2.3), que interfere no desenvolvimento do sistema nervoso, levando ao retardo mental. Para saber mais sobre a PKU, veja o vídeo *Você sabe o que é a fenilcetonúria? Sabia que o teste do pezinho pode detectar esta doença?* até 1 minuto e 10 segundos (Disponível em: <<https://youtu.be/YQI0fTKG4lw>>. Acesso em: 10 out. 2017).

Figura 2.3 | Via bioquímica associada à fenilcetonúria (PKU)



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 42).



O médico britânico Archibald Garrod (1857-1936) percebeu, em seus estudos sobre algumas doenças metabólicas, como alcaptonúria, albinismo, porfíria e pentosúria, que os princípios e as leis mendelianas poderiam ser aplicados para explicar a origem desses distúrbios associados a erros inatos do metabolismo. Na década de 1940, outros pesquisadores independentes, chamados George Beadle e Edward Tatum, propuseram um modelo que explicaria a rota bioquímica dessas doenças. Eles propuseram que para cada etapa do metabolismo de uma substância haveria uma enzima catalizadora da reação, que era produto de um gene. Essa teoria se mostrou muito correta até os dias de hoje e é conhecida como Teoria de uma enzima – um gene. Veja mais exemplos em:

GRIFFITHS, Anthony J. F. et al. **Introdução à Genética**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

HUSNY, A. S. E.; FERNANDES-CALDATO, M. C. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 20, n. 2, p. 41-45, jun. 2006. Disponível em: <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072006000200008&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 11 out. 2017.

E nos vídeos a seguir:

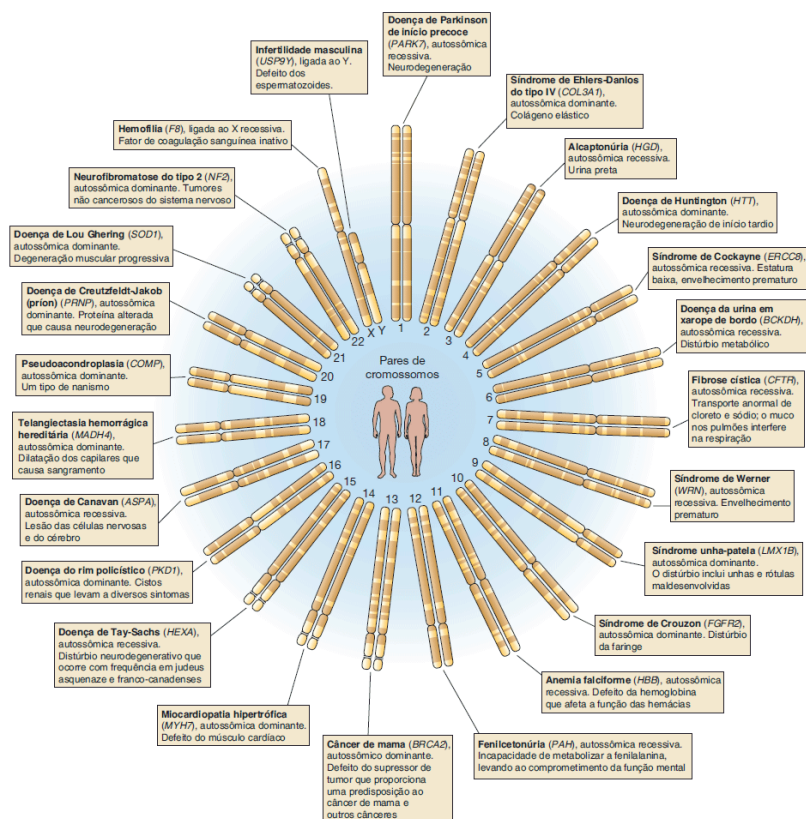
Erros inatos de metabolismo. Disponível em: <<https://youtu.be/CavFBfJcR0k>>. Acesso em: 10 out. 2017.

Teoria um gene uma enzima. Disponível em: <<https://youtu.be/EaQD4i7a2MQ>>. Acesso em: 10 out. 2017.

Diversas doenças estão mapeadas nos 23 pares de cromossomos em seres humanos e algumas delas estão apresentadas na Figura 2.4.

Figura 2.4 | Mapeamento cromossômico de alguns distúrbios genéticos em humanos

Muitas doenças humanas são causadas por mutações em genes únicos



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 53).



Assimile

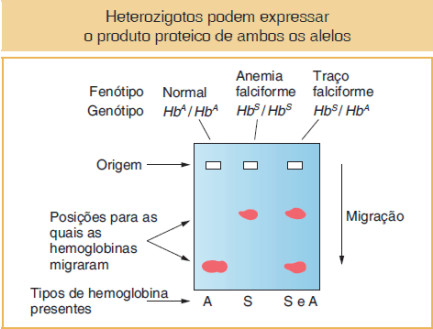
A base genética de uma doença está associada a alterações ocorridas no DNA de um indivíduo e que podem causar distúrbios fisiológicos alterando o fenótipo saudável do indivíduo. Caso a alteração ocorra em células germinativas, elas serão herdadas pelos descendentes.

Diversas condições clínicas apresentam um padrão de herança clássico. Entretanto, não podemos simplesmente ignorar que, além desse gene de interesse, há milhares de outros genes em nosso

genoma. Complexas interações entre os genes podem resultar em alterações fenotípicas e alterar as proporções clássicas da herança. Diversos experimentos podem ser feitos para estabelecer as interações entre os alelos e genes. Como uma abordagem inicial, devemos estabelecer diversas linhagens mutantes e verificar as propriedades da sua forma de herança, isto é, se obedece às proporções mendelianas clássicas (monogênica ou di-híbrida), qual seu grau de dominância e se apresenta interação gênica. Para isso, devemos fazer séries de cruzamentos e verificar as proporções fenotípicas e compará-las com as proporções mendelianas.

Quando temos alelos que apresentam **dominância completa** sobre outros alelos, esses cruzamentos deverão **segregar na proporção 3:1**. Temos como exemplos a fenilcetonúria e síndrome DiGiorgi, em humanos. Quando um dos alelos não apresenta uma expressão que não se sobressai completamente sobre o outro, chamamos essa relação de **dominância incompleta**. Nessa relação, observamos um fenótipo intermediário em indivíduos heterozigotos. Sendo assim, temos 100% de fenótipo intermediário na geração F1 de um cruzamento entre duas linhagens puras, e na geração F2, as proporções fenotípicas (1:2:1) são diferentes daquelas observadas para o padrão clássico (3:1). A **codominância** é um tipo de dominância incompleta, em que podemos observar a expressão dos dois alelos (considerando organismos diploides) no fenótipo. Dois exemplos em humanos são o sistema sanguíneo ABO e a anemia falciforme. Na Figura 2.5, mostraremos uma análise de marcadores moleculares da anemia falciforme observados em gel de eletroforese.

Figura 2.5 | Gel de eletroforese de indivíduos saudáveis (normal), com anemia falciforme e traço falciforme



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 195).



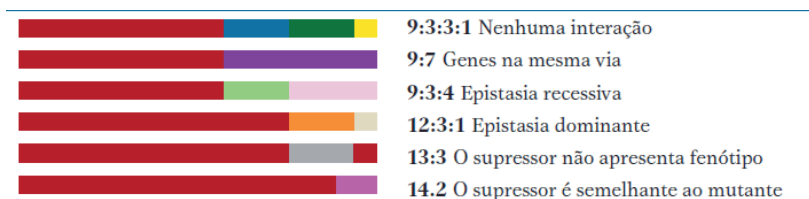
Como analisar caracteres que não apresentam uma herança mendeliana?

Temos, ainda, um caso especial de desvios à proporção mendeliana que acontece quando temos um alelo recessivo letal. Alelos recessivos letais são aqueles que são capazes de levar o organismo à morte, quando em homozigose. **A proporção fenotípica da prole F2 é de 2:1.** Os efeitos genéticos desses alelos podem ser chamados de efeitos pleiotrópicos, pois afetam dois caracteres do indivíduo, por exemplo, atrofia muscular e sobrevivência do indivíduo afetado. A fibrose cística, distrofia muscular de Duchenne e doença de Huntington têm heranças associadas pela expressão de alelos letais (mesmo que tardio) em seres humanos.

Quando queremos caracterizar os desvios à proporção previstos pela 2ª Lei de Mendel, devemos conduzir testes de complementação entre as mutações, pois os genes podem interagir e afetar o mesmo fenótipo. Esse tipo de herança poderá ser detectado ao analisar a prole do cruzamento entre um indivíduo selvagem e uma linhagem com duas mutações afetando o mesmo fenótipo. O fenótipo selvagem é dominante em relação às duas mutações, daí se os genes estiverem no mesmo cromossomo, observaremos apenas o fenótipo selvagem. Se a progênie não for selvagem, saberemos que são alelos do mesmo gene em cromossomos (ou locos) diferentes.

Na Figura 2.6, temos um diagrama que resume os desvios observados à proporção mendeliana para a herança de dois genes. A possível interação entre os produtos gênicos pode amplificar ou diminuir algum dos fenótipos e alteram, assim, a proporção mendeliana. Esse fenômeno genético é conhecido como **epistasia**. Temos diversos tipos de epistasia, que serão diferenciados por mecanismos moleculares. Em seres humanos, a pigmentação da cor dos olhos pode ser atribuída a interações epistáticas entre os genes envolvidos na produção de melanina: o gene EYCL1 (GEY), mapeado no cromossomo 19, e o EYCL3 (BEY), mapeado no cromossomo 15.

Figura 2.6 | Alguns desvios à proporção previstos pela 2ª Lei de Mendel



Nota: algumas dessas proporções podem ser produzidas com outros mecanismos de interação.

Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 210).

Devemos salientar que as mutações podem sofrer a influência de diversos fatores, como o ambiente e de outros genes, e sua capacidade de ser expressa no fenótipo é conhecida como a **penetrância** (a capacidade intrínseca de um genótipo se expressar no fenótipo) e da **expressividade** (a magnitude quantitativa da manifestação fenotípica de um genótipo). Todas essas influências podem alterar as proporções fenotípicas em análises laboratoriais.

Por fim, mostraremos brevemente que as hemoglobinopatias são doenças associadas à estrutura da proteína hemoglobina, presente nas hemácias e responsável pelo transporte de oxigênio pelo sistema circulatório. Entre as hemoglobinopatias mais comuns, temos a talassemia e a anemia falciforme. Na Figura 2.5, temos um gel de eletroforese, que é usado para diagnósticos. A anemia falciforme apresenta dois alelos em codominância e que estão segregando na população. Quando em homozigose para o alelo S, o indivíduo apresenta anemia e outras condições clínicas decorrentes do mau funcionamento do transporte de oxigênio. Para maiores informações sobre as hemoglobinopatias, consulte o site do Centro de Educação e Apoio para Hemoglobinopatias (Disponível em: <http://www.cehmob.org.br/?page_id=172>. Acesso em: 10 out. 2017).



Pesquise mais

Há outros tipos de desvios da proporção mendeliana, assim como a epistasia (interação entre dois genes que modifica um fenótipo), a pleiotropia (a capacidade de um gene influenciar a expressão de dois caracteres) e os demais desvios estudados nesta seção.

Um dos mais bem estudados é a herança do DNA mitocondrial. A mitocôndria é uma organela presente nas células e responsável pela

respiração celular. A mitocôndria é transmitida para a geração seguinte, basicamente, através do ovócito materno, portanto só transmite o DNA mitocondrial materno. Esse é um tipo de herança uniparental chamado de herança materna. Aprofunde-se mais no assunto lendo o Capítulo 3, da 11ª edição do livro *Introdução à Genética*. (GRIFFITHS et al., 2016)



Assimile

Nesta seção, vimos:

- Procedimentos para testar as propriedades hereditárias dos genes.
- A existência de diferentes magnitudes de dominância com base nos fenótipos dos heterozigotos.
- Diversas proporções desviantes do padrão mendeliano.
- As proporções mendelianas desviantes estão associadas a diferentes interações gênicas.
- Alguns mecanismos moleculares que explicam dominância e a recessividade de alelos.
- As bases moleculares e o mapeamento cromossômico de algumas doenças humanas.
- A definição de hemoglobinopatias e um método diagnóstico.
- Algumas doenças associadas a erros inatos do metabolismo têm base genética.
- Uso do quadrado de Punnet para resolver análises genéticas.

Sem medo de errar

Caro aluno, esta situação-problema mostra a boa relação entre um grupo de alunos, que são muito estudiosos, e a professora Bárbara. Entre esses alunos, temos as gêmeas Julia e Marina, que são filhas de um casal de médicos proprietários de um famoso laboratório de

aconselhamento genético na cidade. O objetivo principal do projeto delas era trazer para a feira de ciências do Colégio Evolução um posto de informação simplificado sobre doenças genéticas. Elas pretendem fazer um projeto de cunho social se concentrando em informar os visitantes da feira sobre as doenças com base hereditária. Um dos materiais que será preparados é um folheto que discorrerá sobre padrões de herança de doenças genéticas, erros inatos do metabolismo e hemoglobinopatias e tem como questão: "Quais doenças podem estar neste folheto?"

Para resolvermos essa situação-problema, basta sugerirmos usar um folheto e um painel mostrando a Figura 2.4. Além disso, caro aluno, você pode fazer um folheto mais detalhado explicando os mecanismos moleculares subjacentes à doença fenilcetonúria.

Avançando na prática

Métodos de diagnósticos moleculares

Descrição da situação-problema

Eduardo, aluno do último semestre da faculdade de Biomedicina, precisava concluir a disciplina de estágio obrigatório. Entre os muitos interesses que tinha, ele queria fazer a diferença e trabalhar com algo aplicado e que realmente ajudasse as pessoas. Então, decidiu falar com um amigo que trabalhava em uma clínica de diagnóstico molecular para ajudá-lo. Por sorte, havia uma vaga de estágio supervisionado no laboratório de análises clínicas da clínica de diagnóstico molecular. Eduardo fez a entrevista e uma das perguntas foi: qual o nome do equipamento usado para o diagnóstico de anemia falciforme?

Resolução da situação-problema

Prezado aluno, para responder a essa pergunta, basta lembrarmos da Figura 2.5, que mostra um gel de eletroforese de proteína. Os equipamentos necessários para fazer o diagnóstico de anemia falciforme usando hemoglobina é uma cuba de eletroforese, uma fonte elétrica para gerar um potencial elétrico na cuba e um fotodocumentador para fazer a revelação do gel.

Faça valer a pena

1. Os diversos alelos de gene podem apresentar mudanças na sua sequência de DNA, isto é, alterações nas sequências de bases nitrogenadas durante a replicação.

Assinale a alternativa que responda corretamente à questão: qual o nome da força evolutiva capaz de gerar esse tipo de variabilidade dos alelos?

- a) Mutação.
- b) Deriva genética.
- c) Endocruzamento.
- d) Seleção natural.
- e) Recombinação.

2. Entre os seres vivos, temos duas organelas que a hipótese endossimbiótica sugere que tenham sido incorporadas por células eucarióticas há muito tempo e, desde então, tenham evoluído em simbiose. Essas organelas são o cloroplasto e a mitocôndria. Elas apresentam um DNA próprio, assim como um metabolismo próprio.

De acordo com o texto, qual o tipo de herança que essas organelas apresentam?

- a) Herança monogênica.
- b) Herança di-híbrida.
- c) Herança mendeliana.
- d) Herança dominante.
- e) Herança uniparental.

3. As interações gênicas se dão entre duas regiões gênicas diferentes do material genético do organismo, da sequência de DNA. Uma dessas interações é a epistasia, que é a influência dessas duas regiões gênicas diferentes sobre um caráter fenotípico.

Qual é a proporção fenotípica esperada quando a epistasia é recessiva?

- a) 9:3:3:1.
- b) 9:3:4.
- c) 9:7.
- d) 12:3:1.
- e) 14:2.

Seção 2.2

Distúrbios autossômicos

Diálogo aberto

Dando continuidade ao planejamento do projeto coordenado pela professora Bárbara, Marina e outras três colegas ficaram responsáveis por preparar a outra parte do estande de diagnósticos. Elas produziram material explorando outros tópicos relacionados a distúrbios autossômicos recessivos e dominantes, como também herança de caracteres associados a cromossomos sexuais.

A professora Bárbara, já sabendo que um grupo orientado pelo professor Suzuki também faria um projeto mostrando alguns mutantes com caracteres herdados pelos cromossomos sexuais em drosófila, sugeriu ao grupo de Marina que desse foco à importância da análise para o diagnóstico de doenças em seres humanos e como ferramenta para o aconselhamento genético. Como atrações principais nessa parte do estande, o grupo de Marina decidiu que fará dois heredogramas – um para uma doença recessiva e outro para uma doença dominante. Caro aluno, vamos fazer a análise de mais alguns casos interessantes que poderão ser usados como exemplo pelo grupo de Marina?

Não pode faltar

Prezado aluno, vimos nas Seções 1.3 e 2.1 alguns padrões de herança para diferentes caracteres. De uma forma didática, vimos que os padrões mendelianos (clássicos) apresentam proporções constantes em cruzamentos considerando organismos diploides e genes bi-aleléticos, com dominância completa. E ainda, desvios significativos das proporções mendelianas estão associados com heranças de genes com mais de dois alelos, ou com genes que apresentam interações, ou apresentam herança uniparental (estão em organelas).

Antes de aprofundarmos nos mecanismos moleculares envolvidos na transcrição e tradução do material hereditário, vamos ver,

nesta seção, a diferença entre a herança dos caracteres ligados a cromossomos sexuais e de caracteres ligados a cromossomos autossômicos. Por fim, vamos analisar a herança de caracteres em humanos usando sua história familiar; para isso, vamos introduzir o conceito de heredogramas.

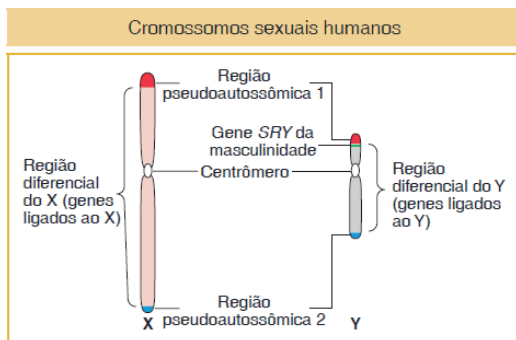
Em muitos animais e plantas, o sexo é determinado por diversas características que estão associadas a um conjunto de genes ligados nos cromossomos sexuais. Por exemplo, em mamíferos, as fêmeas apresentam dois cromossomos semelhantes (cromossomo X) e os machos apresentam os cromossomos X e Y, como podemos ver no detalhe da Figura 2.7. Define-se que o indivíduo que apresenta dois cromossomos sexuais semelhantes apresenta o sexo homogamético, pois seus gametas apresentam o mesmo cromossomo, como nos seres humanos que cada ovócito apresenta o cromossomo X e os espermatozoides apresentam os cromossomos X e Y (sexo heterogamético).



Pesquise mais

Diversos mecanismos genéticos estão envolvidos na diferenciação sexual nos mecanismos. Nos mamíferos e nas aves, temos alguns genes localizados nos cromossomos sexuais, que estão associados com a formação dos caracteres sexuais femininos e masculinos. Em seres humanos, o conteúdo genético dos cromossomos X e Y apresentam grande influência sobre a formação dos caracteres sexuais (Figura 2.7). Por exemplo, no cromossomo Y, temos o gene SRY, cuja presença está altamente associada à masculinização.

Figura 2.7 | Cromossomos sexuais humanos e suas regiões de pareamento (em vermelho e azul) e regiões diferenciais (de não pareamento)



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 47).

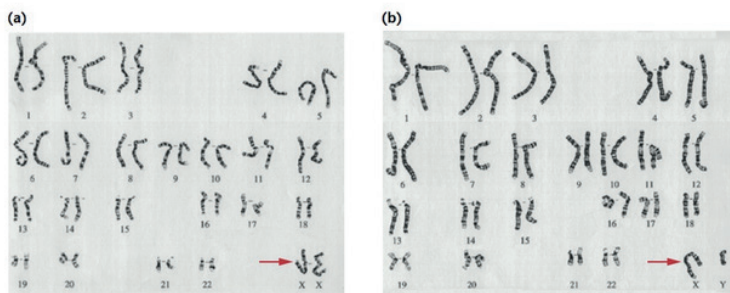
Outras espécies também apresentam cromossomos heteromórficos (determinação sexual por cromossomos diferentes). Nas aves, as fêmeas são do sexo heterogamético (cromossomos Z e W) e os machos são do sexo homogamético (dois cromossomos Z). Em galináceos, o cromossomo Z tem, aproximadamente, 680 genes e, entre eles, o gene associado à diferenciação sexual, chamado de *Double-sex/Mab-3 Related Transcription Factor #1 (DMRT1)*.

Em outros organismos, como a mosca do gênero *Drosophila*, a determinação do sexo está associada à proporção entre o número de cromossomos X e o número de autossomos, e não à presença do cromossomo Y. Diversos genes autossômicos podem ter sua expressão alterada e estão associados à masculinização. Esses genes são conhecidos como complexos de compensação de dosagem (DCC). Outra maneira alternativa de determinação do sexo ocorre em répteis, em que a temperatura de incubação dos ovos altera as estruturas de proteínas envolvidas no metabolismo de esteroides associados diretamente à diferenciação sexual.

Para maiores detalhes sobre as diferentes estratégias de diferenciação sexual, estude mais no Capítulo 7 (p. 173 – 197), do livro *Conceitos de Genética* (KLUG et al., 2010). Disponível em: <<https://netnature.wordpress.com/2016/06/29/os-sistemas-zwxy-e-fatores-que-interferem-na-determinacao-do-sexo-em-aves-e-mamiferos/>>. Acesso em: 17 out. 2017.

Os autossomos são todos os outros cromossomos que não os cromossomos sexuais, por exemplo, os humanos apresentam 22 pares de autossomos e um par de cromossomo sexual (XX ou XY). Eles carregam a maior parte dos genes do nosso genoma e são designados por números, de acordo com seu tamanho. O cromossomo 1, que é o maior cromossomo da nossa espécie, apresenta, aproximadamente, 2800 genes, e o cromossomo 22, aproximadamente, 750 genes. Na Figura 2.8, vemos uma preparação citológica mostrando o cariótipo de um indivíduo humano do sexo masculino.

Figura 2.8 | Cariótipo humano: (a) mulher (44A + XX) e (b) homem (44A + XY). As setas em vermelho mostram o cromossomo X



Fonte: Klug et al. (2010, p. 179).



Refleta

Percebe-se que o conteúdo dos cromossomos sexuais e autossomos são diferentes, mas e os padrões de herança? Podemos esperar a proporção mendeliana nos cromossomos sexuais?

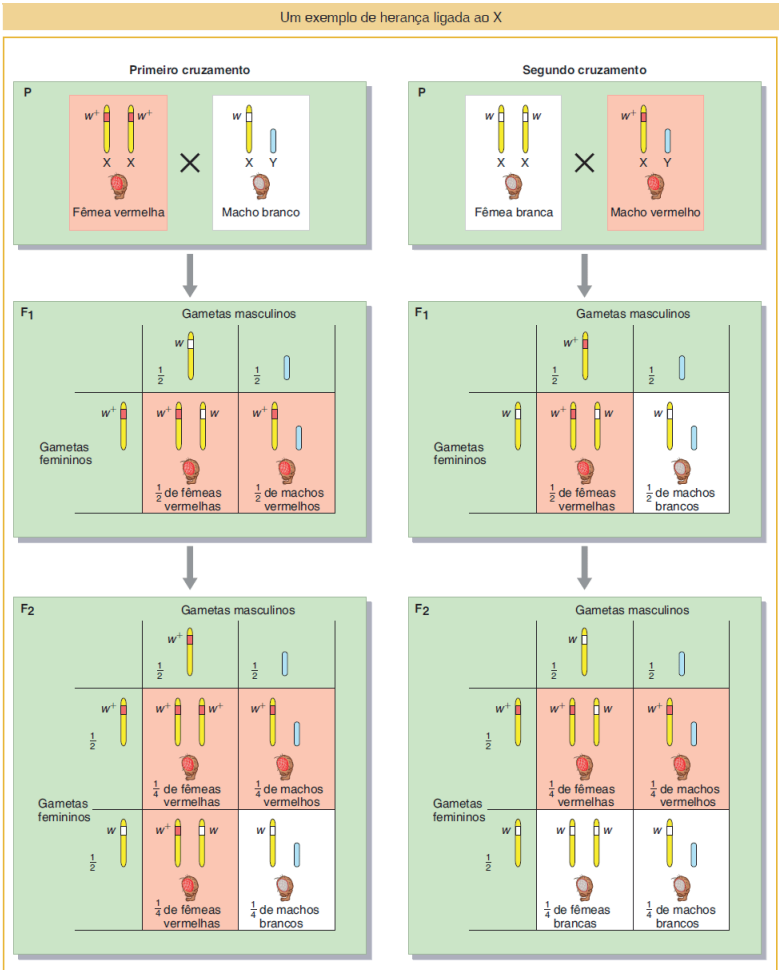
O trabalho clássico de Thomas Hunt Morgan, no qual mostrou uma das evidências principais para comprovar a teoria cromossômica da herança, é um dos melhores exemplos para se estudar a herança de genes localizados em cromossomos sexuais. Ele achou um macho mutante de olho branco entre as moscas da espécie *Drosophila melanogaster*, então, planejou um experimento para comparar a herança desse caráter (olho branco) com o fenótipo selvagem (o fenótipo mais frequente na natureza e o genótipo +/+).

Primeiramente, ele cruzou uma fêmea selvagem com o macho mutante. Na primeira geração desse cruzamento, obteve 100% das moscas com olho vermelho (selvagem), sugerindo que essa mutação é recessiva em relação ao fenótipo selvagem. Na geração F2, ele obteve a proporção mendeliana de 3:1 de olhos vermelhos para olhos brancos. Entretanto, observou que todas as moscas de olhos brancos eram machos. A única explicação para isso era que esse gene estaria associado com cromossomos sexuais.

Para testar isso, Thomas Hunt Morgan realizou o cruzamento recíproco, isto é, fêmeas de olhos branco x machos de olhos selvagem. Na primeira geração, o resultado do cruzamento recíproco foi diferente.

Todas as fêmeas F1 apresentaram olhos vermelhos, enquanto 100% dos machos apresentaram olhos brancos. Esse resultado indica que cada fêmea herdou um alelo recessivo da mãe e um dominante do cromossomo X do pai. Entretanto, os machos herdaram apenas o alelo recessivo da mãe e o cromossomo Y do pai, indicando que esse gene esteja localizado no cromossomo X, como podemos ver na segregação mostrada na Figura 2.9. Por fim, esse resultado ainda nos mostra que nem todos os genes localizados no cromossomo X estão associados às funções relacionadas com sexo.

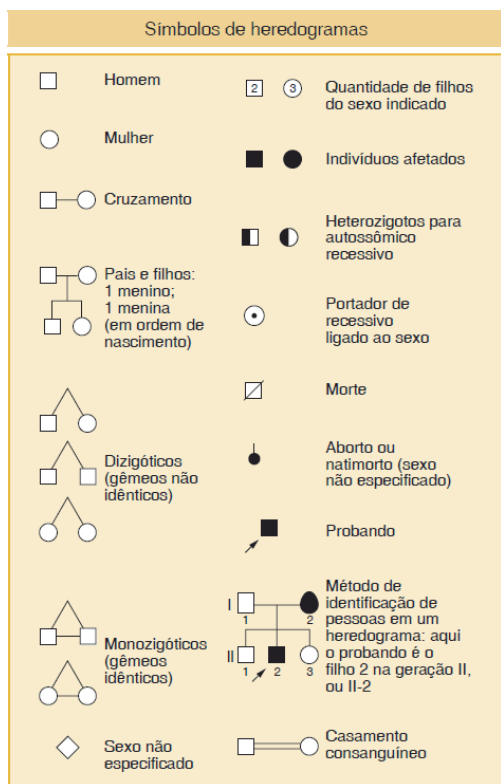
Figura 2.9 | Herança de um gene localizado no cromossomo X de *Drosophila melanogaster*



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 48).

Na Figura 2.4 (Seção 2.1) deste livro, nós podemos visualizar o mapeamento de diversos distúrbios genéticos em seres humanos. Entre os diversos distúrbios autossômicos, vamos estudar mais a fundo um distúrbio recessivo e um dominante. Cabe ainda ressaltar que, quando fazemos análises de distúrbios genéticos em seres humanos, não podemos usar a estratégia clássica de análise da prole de um cruzamento, devido às questões éticas. Porém, podemos fazer um histórico familiar e, assim, determinar os padrões de herança de um distúrbio de interesse. O heredograma é muito utilizado para estabelecer o histórico familiar de distúrbios genéticos da família de uma paciente. Essa representação gráfica da relação de parentesco entre indivíduos é muito usada para inferir na chance de um descendente apresentar um distúrbio hereditário. A Figura 2.10 apresenta a simbologia utilizada para montar um heredograma para representar as relações entre indivíduos.

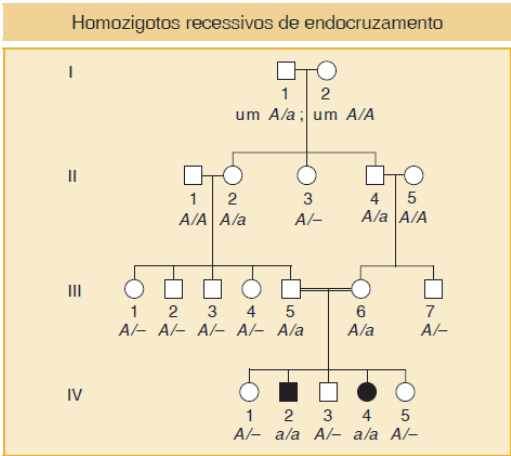
Figura 2.10 | Simbologia usada em heredogramas



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 50).

A incidência de doenças hereditárias monogênicas pode variar entre 4,5 a 14% a cada 1000 pessoas no mundo todo. Duas doenças muito comuns em humanos são o albinismo e a fenilcetonúria. O albinismo é uma alteração no gene que sintetiza o pigmento melanina em seres humanos. Essa alteração provoca a despigmentação na pele, olhos e cabelos em seres humanos. A fenilcetonúria é outra doença autossômica (mapeada no cromossomo 12) e que está associada com a incapacidade do indivíduo de metabolizar o aminoácido fenilalanina, o qual produz outros compostos que podem levar ao retardamento mental. Ambas as doenças são distúrbios autossômicos recessivos em humanos. Isto é, são condições que acontecem apenas quando o indivíduo é homozigoto para esses alelos. O padrão de herança pode ser inferido quando analisamos heredogramas, como o da Figura 2.11.

Figura 2.11 | Herança de um distúrbio recessivo em humanos



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 50).



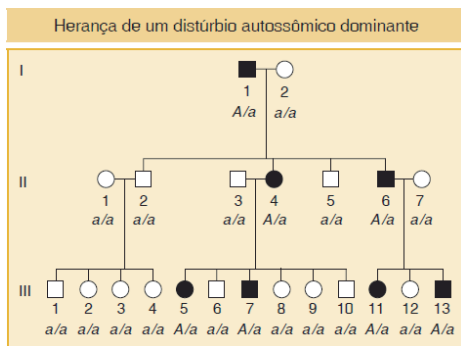
Refleta

O casamento entre parentes pode aumentar as chances de um descendente nascer com algum distúrbio genético?

Doenças associadas a alelos dominantes apresentam um padrão de herança, como o mostrado na Figura 2.12. Essa condição pode ser facilmente observada ao longo das gerações, pois sempre que temos

um descendente afetado, teremos um progenitor afetado. Os distúrbios autossômicos dominantes são bem preocupantes, apesar de serem mais raros que as doenças recessivas na população. A probabilidade de um descendente apresentar uma doença hereditária dominante é de 50%, enquanto a de apresentar uma condição associada a alelos recessivos é de 25%. Essa diferença é atribuída à chance de o descendente herdar dos seus pais um (no caso de um alelo dominante) ou os dois alelos, um de cada pai (no caso de alelos recessivos). O cruzamento entre parentes ou consanguíneo pode aumentar essa probabilidade, visto que aumenta a chance do encontro (cruzamento) entre dois indivíduos portadores (indivíduos heterozigotos). Como exemplos de doenças autossômicas dominantes podemos citar acondroplasia (um tipo de nanismo), doença de Huntington (doença neurodegenerativa) e polidactilia (a presença de um dedo a mais nas mãos e nos pés humanos).

Figura 2.12 | Herança de um distúrbio dominante em humanos



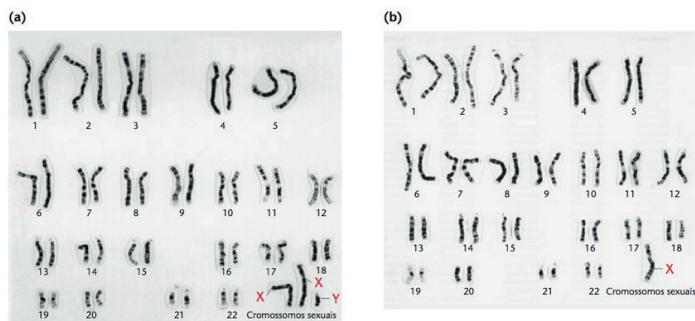
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 54).

Alterações em genes localizados no cromossomo Y afetam apenas os indivíduos portadores, no caso da espécie humana, apenas os indivíduos do sexo masculino. Além do gene SRY, temos outros genes no cromossomo Y associados à infertilidade masculina e até com a presença de pelos na orelha. Cabe ressaltar que a herança de caracteres em outros organismos que apresentam um sexo heterogamético apresentam padrões semelhantes aos observados para o cromossomo Y em humanos.



Na década de 1940, duas doenças cromossômicas associadas a distúrbios em caracteres sexuais foram descritas. Essas duas doenças são conhecidas como Síndrome de Klinefelter e Síndrome de Turner. O diagnóstico delas é feito simplesmente através da análise do cariótipo (Figura 2.13).

Figura 2.13 | Cariótipos de indivíduos com Síndrome de Klinefelter (a) e Síndrome de Turner (b)



Fonte: Klug et al. (2010, p. 179).

Os estudos sobre esses distúrbios contribuíram para a compreensão da influência dos cromossomos sexuais no desenvolvimento humano. Estude mais sobre o assunto no Capítulo 7 (p. 173 – 197), do livro *Conceitos de Genética* (KLUG et al., 2010).



Iniciamos esta seção mostrando algumas diferenças no conteúdo genético dos autossomos e cromossomos sexuais. Diversas evidências mostram que os cromossomos sexuais evoluíram a partir dos autossomos, por isso contêm genes associados à diferenciação sexual dos indivíduos e outros caracteres, como alguns distúrbios genéticos. Para visualizar como ocorre a herança no cromossomo X, usamos como exemplo a segregação do gene *white*, que tem o fenótipo de olho branco em *Drosophila melanogaster*. Fizemos uma análise de um cruzamento recíproco para mostrar os padrões de herança de caracteres associados ao cromossomo X. Por fim, através da análise de heredogramas, introduzimos uma estratégia de análise genética em humanos. Caro aluno, há muitos padrões de heredogramas disponíveis nos livros citados na bibliografia e

na internet. O seu estudo é de fundamental importância para conhecer mais a fundo esse tema. Lembre-se de que podemos inferir o genótipo a partir da observação das proporções e padrões de herança dos fenótipos.

Sem medo de errar

A situação-problema desta seção mostra a sugestão que a professora Bárbara deu ao grupo de quatro alunas lideradas por Marina. Seu projeto tem como objetivo mostrar a importância da análise genética para o diagnóstico de doenças em seres humanos e como ferramenta para o aconselhamento genético. O grupo de Marina resolveu, então, mostrar o que é um heredograma e dois exemplos de distúrbios genéticos, uma doença recessiva e uma doença dominante.

Para fazer uma lista das doenças autossômicas, o grupo de Marina pode escolher e usar como auxílio os panfletos que o grupo de sua irmã produziu em seu projeto (ver a situação-problema da Seção 2.1 e a Figura 2.4 desta mesma seção). Como exemplos para uma doença autossômica associada a um fenótipo dominante, podemos citar acondroplasia (um tipo de nanismo), doença de Huntington (doença neurodegenerativa) e polidactilia (a presença de um dedo a mais nas mãos e nos pés humanos). E como padrão de herança, o heredograma mostrado na Figura 2.12 desta Seção 2.2. Por fim, como exemplos de doenças recessivas, o grupo de Marina pode citar o albinismo, a fenilcetonúria e a anemia falciforme. O heredograma pode ser desenhado como o mesmo padrão observado na Figura 2.11 desta seção.

Avançando na prática

Cariótipo, uma ferramenta valiosa para diagnósticos

Descrição da situação-problema

Uma das recomendações do Ministério da Saúde do Brasil é o acompanhamento de mulheres gestantes nos três primeiros meses

de gestação e a consulta regular com um médico responsável para a realização de procedimentos e exames que visem ao monitoramento da saúde do bebê e da gestante. Entre os exames, temos uma avaliação física, em que são medidos o peso, a altura e o estado nutricional da gestante. Além disso, é tomada a temperatura, ferida a pressão, a ausculta cardiopulmonar e a inspeção de corpo todo em busca de irritações e alterações físicas em glândulas. Além destes, são feitos ginecológico e das mamas para a prevenção de doenças, como o câncer de colo de útero. Também é feito o ultrassom, para acompanhar o desenvolvimento do bebê. Frequentemente, muitas mães se deparam com uma infinidade de exames oferecidos por diferentes clínicas de aconselhamento genético. Muitos desses exames permitem o diagnóstico precoce de distúrbios cromossômicos.

Luisa está grávida de três meses e acabou de começar o pré-natal. Muito insegura, buscou ouvir a tudo e a todos. Entre os diferentes bate-papos e entrevistas com clínicas de aconselhamento genético, Luisa ficou com muitas dúvidas sobre fazer o cariótipo de seu bebê. Ela teme ser um método invasivo e muito antigo. Por outro lado, é um exame que permite a detecção de distúrbios genéticos de uma forma inequívoca e rápida. Caro aluno, como podemos auxiliar Luisa com informações sobre o cariótipo?

Resolução da situação-problema

Prezado aluno, para ajudarmos Luisa, basta lembrarmos do segundo box Pesquise mais desta seção. Neste box, foi mostrado que a análise de cariótipos é feita desde a década de 1940 e, quando a preparação citológica é muito bem feita, ela permite o diagnóstico de doenças cromossômicas de forma inequívoca. Entre essas doenças, podemos citar: Síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner, trissomia dos cromossomos 13 e 18, entre outras. Podemos obter mais informações sobre algumas trissomias no livro *Conceitos de Genética* (KLUG et al., 2010) e no site: <<http://www.fleury.com.br/medicos/educacao-medica/artigos/Pages/exame-de-cariotipo-no-prenatal.aspx>>. Acesso em: 19 out. 2017.

Faça valer a pena

1. Em uma aula prática de Genética, um grupo de alunos analisou o cruzamento entre uma fêmea de mosca do gênero *Drosophila*, que apresentava olhos brancos e um macho que apresentava o fenótipo selvagem. Na geração F1, os alunos observaram que todas as fêmeas apresentaram olhos vermelhos, enquanto 100% dos machos apresentaram olhos brancos.

Assinale a alternativa que corresponde ao tipo de herança que esse gene apresenta:

- a) Herança mitocondrial.
- b) Herança do cromossomo 1.
- c) Herança do autossomo 2.
- d) Herança do cromossomo X.
- e) Herança do cromossomo Y.

2. Um dos tipos de nanismo é observado em 1 a cada 40000 nascimentos. Esse tipo de nanismo está associado a uma mutação no gene codificador do receptor do fator de crescimento de fibroblastos. Como fenótipo observamos indivíduos com membros encurtados, dedos curtos e grossos, mão em tridente, encurtamento ósseo e fronte abaulada. Em uma análise de histórico familiar, foi descrito que o fenótipo está presente em todas as gerações e afeta tanto homens quanto mulheres.

Assinale a alternativa que mostra o padrão de herança mais provável para esse tipo de nanismo:

- a) Herança autossômica dominante.
- b) Herança autossômica recessiva.
- c) Herança ligada ao cromossomo X.
- d) Herança ligada ao cromossomo Y.
- e) Herança uniparental materna.

3. A proporção mendeliana observada na primeira geração filial (F1) de um cruzamento entre linhagens puras nos permite saber se uma determinada característica é dominante ou recessiva em relação a outra característica parental. Quando aplicamos essa lógica à análise de heredogramas, podemos inferir a chance de um descendente apresentar a mesma característica que um dos pais. Qual a porcentagem da chance de um descendente apresentar uma característica ligada a um gene autossômico e recessivo, sabendo que

seus pais são portadores dessa característica (ainda que tenham um dos alelos, não apresentam essa característica em seu fenótipo)?

Assinale a alternativa que apresenta a resposta correta:

- a) 05%.
- b) 10%.
- c) 15%.
- d) 25%.
- e) 50%.

Seção 2.3

Base molecular da genética

Diálogo aberto

O último projeto a ser orientado pela professora Bárbara será apresentado por um grupo composto por Mari, Felipinho, Paulinho e Rê. Eles terão de apresentar uma solução para apresentar a estrutura física e química das macromoléculas envolvidas com a hereditariedade. A professora Bárbara explicou a estrutura química das moléculas de DNA, RNA e proteínas. Ela mostrou os tipos de ligações químicas que moléculas fundamentais (nucleotídeos e aminoácidos) formam para gerar as macromoléculas. Além disso, mostrou os graus de compactação do cromossomo e como os genes se organizam nele. E como desafio para os alunos, a professora Bárbara pretende que eles pensem uma forma de apresentar as estruturas das macromoléculas. Felipinho lembrou de uma vez que foi com seu pai a uma exposição sobre genética no museu da cidade há alguns anos. Ele lembrou que as estruturas fundamentais das macromoléculas eram representadas por esferas coloridas e as ligações entre elas, por hastes de cor brancas. Daí, comentou com seus colegas, os quais adotaram a ideia e discutiram com a professora Bárbara, que ficou bastante entusiasmada com essa ideia. Caro aluno, de acordo com essa ideia de Felipe, como os diferentes graus de compactação da molécula de DNA podem ser representados usando balões de festa?

Não pode faltar

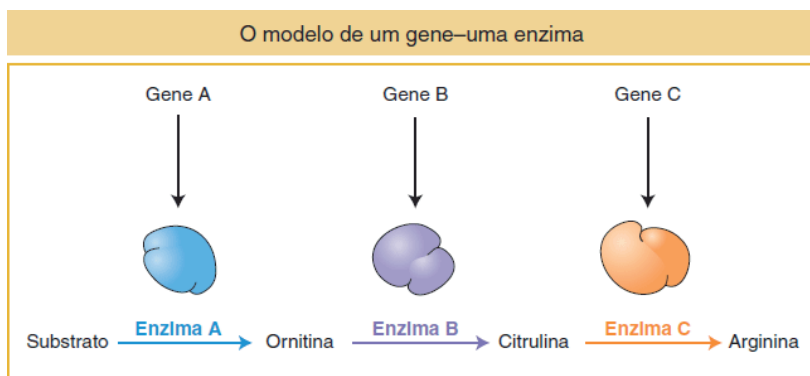
Em 1905, o zoólogo e evolucionista britânico William Bateson determinou que o estudo da herança seria o foco de uma nova disciplina das Ciências Biológicas, a Genética. Desde então, diversos trabalhos vêm sendo feitos para se caracterizar os padrões associados ao controle e à transmissão do material hereditário nos indivíduos (foco da genética clássica), na população e entre espécies (foco da genética

de populações e evolutiva); e por fim, no nível molecular (foco da genética molecular e de desenvolvimento).

Tradicionalmente, o gene é definido pela unidade fundamental da hereditariedade. Cabe ressaltar que o termo gene não foi cunhado por Gregor Mendel. Em suas conclusões sobre a análise dos padrões de herança de diversos caracteres, como cor e textura da semente da ervilha (*Pisum sativa*), Gregor Mendel sugeriu que os caracteres de um organismo são controlados por fatores intrínsecos e que seriam transmitidos pelos gametas paternos. Desde então, diversos experimentos permitiram a atribuição das características químicas dos genes.

O primeiro trabalho que podemos destacar é o trabalho de Edward Tatum e George Beadle, que propuseram a hipótese de *um gene – um polipeptídio*. Esse conceito permitiu a compreensão da função metabólica que os genes possuíam e, assim, fomentou o interesse sobre as propriedades bioquímicas dos cromossomos. Na Figura 2.14, nós podemos ver uma ilustração didática da hipótese, um gene – um peptídeo.

Figura 2.14 | Hipótese, um gene – um polipeptídio e função bioquímica

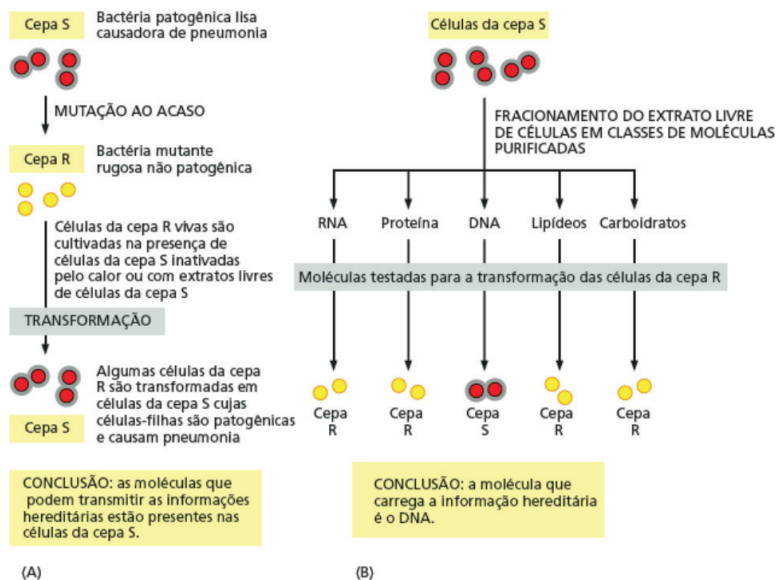


Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 7).

Em 1928, Frederick Griffith propôs que o material genético nas células bacterianas é altamente influenciado pelo ácido desoxirribonucleico (DNA), o que denominou de *princípio da transformação*. Outro trabalho publicado por Oswald Avery, Colin MacLeod e Maclyn McCarty mostraram resultados que corroboravam com os de Frederick Griffith.

A Figura 2.15 mostra o esquema experimental desenvolvido por esses pesquisadores: resultados complementares fornecidos pelo trabalho desenvolvido por Alfred Hershey e Martha Chase. Eles marcaram uma molécula de DNA com radiação e inseriram em um bacteriófago, um vírus que contamina apenas bactérias inserindo somente seu DNA no material genético da bactéria. Esse foi o experimento que comprovou que o DNA é a molécula que codifica as informações genéticas.

Figura 2.15 | Esquema experimental que mostra o princípio transformante

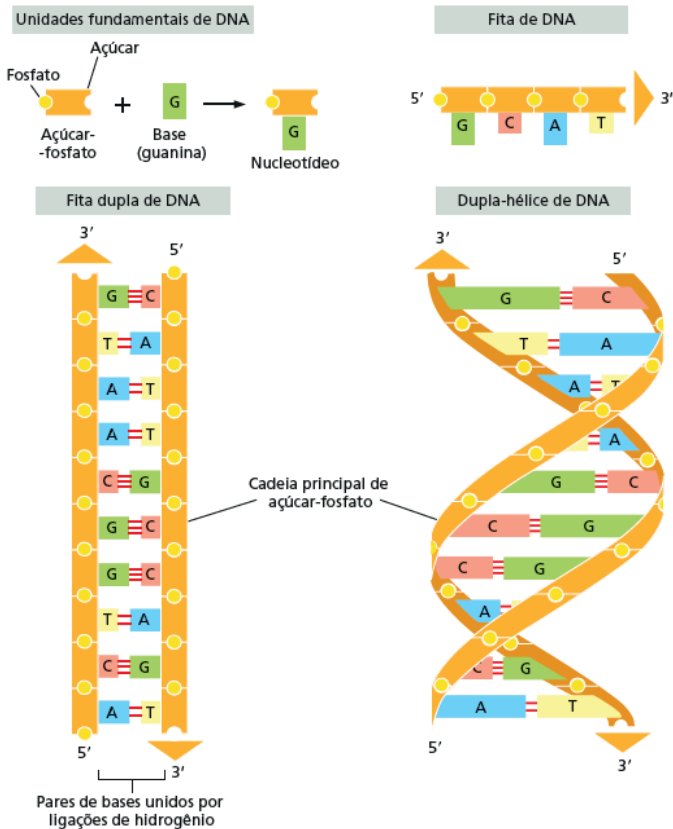


Fonte: Alberts et al. (2017, p. 174).

Em anos seguintes, houve a publicação do trabalho de James Watson e Francis Crick, que determinaram a forma de uma dupla-hélice como a estrutura base do DNA (Figura 2.16). As moléculas de DNA são polímeros de nucleotídeos, moléculas compostas por uma pentose ligada a uma base nitrogenada (nucleosídeo) e um grupo fosfato. Os nucleotídeos podem ser classificados como: purínicas - guanina (G), adenina (A) e pirimidinas - timina (T) e citosina (C). A sua estrutura tridimensional molécula de DNA é dada pela interação entre as duas fitas de polinucleotídeos, que se pareiam de forma antiparalela, se aproximando de uma forma helicoidal. É importante frisar que cada fita do polinucleotídeo de uma molécula de DNA apresenta

uma sequência de nucleotídeos que é exatamente complementar à sequência de nucleotídeos da outra fita (isto é, A pairing with T and C pairing with G). Usualmente, as sequências de nucleotídeos são representadas de forma linear por letras, as quais são as iniciais das bases nitrogenadas, formando uma sequência em uma ordem única para todos os genes em todos os organismos vivos.

Figura 2.16 | Estrutura química do ácido desoxirribonucleico (DNA)

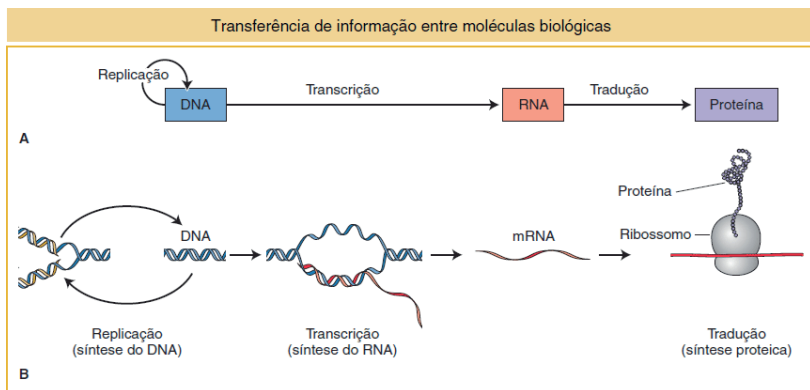


Fonte: Alberts et al. (2017, p. 176).

A estrutura molecular do DNA é capaz de armazenar informações em cada sequência específica. Chamamos essa sequência específica de nucleotídeos de gene. Os genes determinam as características do organismo, como a cor do cabelo, olhos, tamanho do corpo e até regula e controla as reações bioquímicas de seu metabolismo. O dogma

central da biologia molecular postula o fluxograma das informações hereditárias, em que as informações contidas nos genes no seu DNA são transcritas em moléculas de RNA, que são traduzidas em proteínas. A Figura 2.17 mostra um esquema de seu funcionamento. Nas seções seguintes deste livro, aprofundaremos essas etapas.

Figura 2.17 | Esquema do dogma central da biologia molecular



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 9).

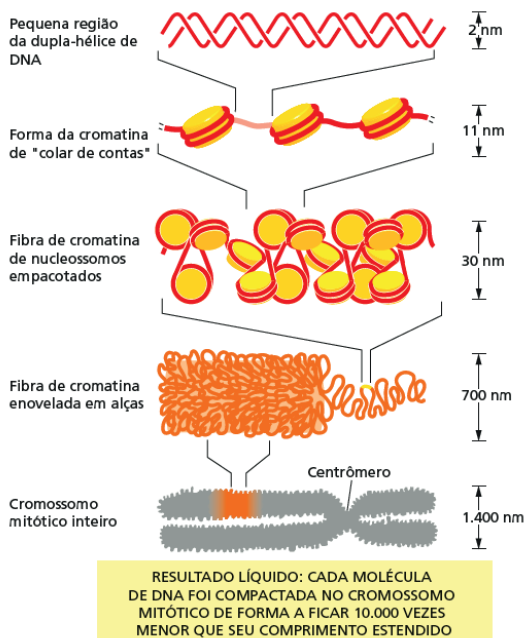


Reflita

Sabemos que os genes estão localizados nos cromossomos, mas como os genes são afetados pelos graus de compactação do cromossomo?

A informação hereditária está armazenada nos genes, que estão localizados nos cromossomos. Estes são estruturas celulares presentes em células eucariotas e podem ser visualizados no microscópio durante a fase de divisão celular. Ao longo do ciclo celular, os cromossomos apresentam diversos estágios de compactação (Figura 2.18). Esses estágios afetam a expressão gênica de diferentes modos.

Figura 2.18 | Diferentes graus de compactação



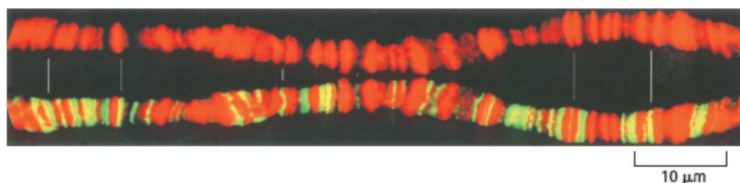
Fonte: Alberts et al. (2017, p. 215).



Exemplificando

Cromossomos politênicos são cromossomos presentes em células com alta expressão gênica. Eles são conhecidos como cromossomos gigantes, pois são milhares de cópias do DNA juntos. Eles são, muitas vezes, maiores que cromossomos compactados e chegam a medir até 2000 micrômetros. É interessante notar que os cromossomos politênicos são cromossomos ativos e com alta expressão gênica, e as células se encontram na interfase. Os cromossomos politênicos são muito úteis para o mapeamento de genes.

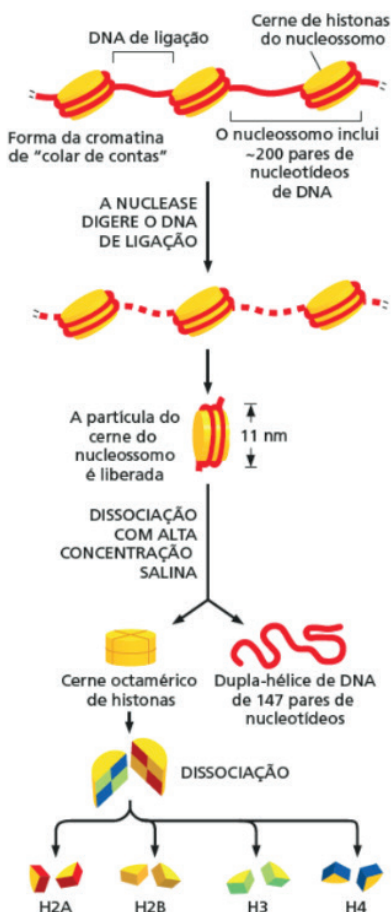
Figura 2.19 | Cromossomo politênico em hibridação in situ



Fonte: Alberts et al. (2017, p. 391).

Como vimos na Seção 1.2, as células que se encontram em alta atividade de metabolismo são aquelas que estão na interfase. Geralmente, os cromossomos estão descondensados durante a interfase quando a estrutura do DNA promove o acesso da maquinaria celular (proteínas e outras substâncias que serão vistas nas seções seguintes) a regiões que serão expressas. A cromatina é constituída, basicamente, de duas regiões: a eucromatina que é a maior parte do cromossomo interfásico, interrompida por regiões de heterocromatina. As regiões de heterocromatina são níveis muito compactados, associados aos nucleossomos (Figura 2.20).

Figura 2.20 | Estrutura básica dos nucleossomos



Fonte: Alberts et al. (2017, p. 391).

Os nucleossomos são responsáveis pela compactação do material genético. Eles são compostos por proteínas, como as histonas, que se organizam em octâmeros de forma que as histonas ficam no meio, enoveladas pelas fitas de DNA. O acesso da maquinaria às regiões gênicas é dificultado por essas estruturas, inibindo sua expressão. Quando o cromossomo atinge seu grau máximo de compactação, a expressão gênica é cessada.



Pesquise mais

Epigenética é uma das tendências da genética contemporânea. São modificações ocorridas no material hereditário que podem inibir ou estimular a expressão de algumas regiões gênicas. Diversos processos moleculares, como a metilação, são capazes de alterar a expressão gênica e serem transmitidas aos descendentes.

Pesquise mais em:

<<http://www.esalq.usp.br/departamentos/lgn/pub/seminar/FSalvato-200702-Resumo.pdf>>. Acesso em: 31 out. 2017.

<<https://youtu.be/vfFpudk6Kks>>. Acesso em: 31 out. 2017.

A estrutura química do DNA proporciona dobramentos e estruturas tridimensionais que afetam diretamente sua expressão. Essas estruturas estão sujeitas ao momento do ciclo celular que a célula se encontra. Ainda que sejam observadas muitas diferenças na sequência de nucleotídeos entre os organismos, o perfeito funcionamento da célula afeta diretamente a homeostase e a função das células e dos órgãos.



Assimile

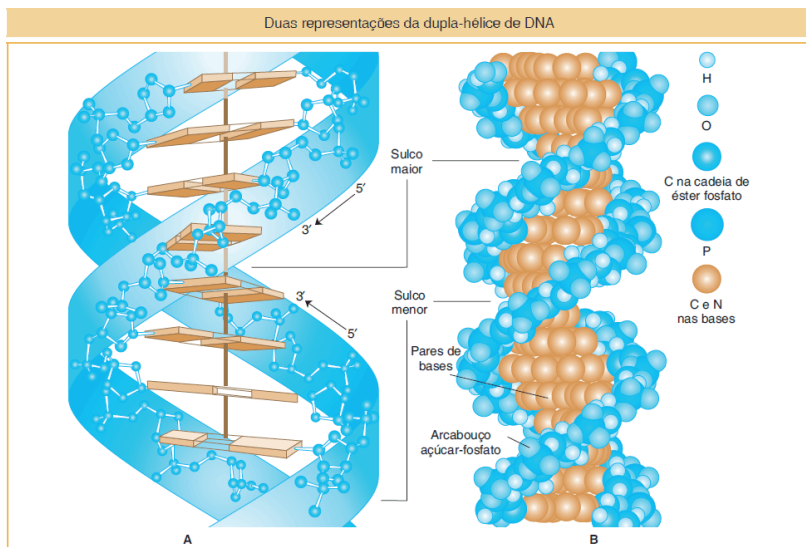
Um conceito contemporâneo de gene pode ser definido como uma sequência de DNA que pode ou não codificar uma proteína. A informação genética é armazenada em uma sequência linear de nucleotídeos no DNA. Cada molécula de DNA é uma dupla-hélice formada por duas fitas complementares e antiparalelas de nucleotídeos unidos por ligações de hidrogênio entre os pares de bases G-C e A-T. A duplicação da informação genética ocorre pelo uso de uma das fitas de DNA como um molde para a formação de uma fita complementar. A informação genética contida no DNA de um organismo contém as

instruções para todas as moléculas de RNA e proteínas que o organismo irá sintetizar, compondo o genoma do organismo.

Sem medo de errar

O desafio para os alunos da professora Bárbara é a representação didática de macromoléculas. Felipinho sempre foi estimulado pelos pais a ir em museus e apresentações. Ele lembrou de uma vez que foi com seu pai a uma exposição sobre genética no museu da cidade há alguns anos. Uma estrutura enorme de DNA esteve entre as estruturas e foi a que mais o impressionou, pois pôde interagir com elas muito facilmente. As macromoléculas eram representadas por esferas coloridas, e as ligações entre elas, por hastes de cor brancas. Ao comentar com seus colegas, ele se lembrou dessa opção de usar balões de festa para representar a molécula de DNA. A Figura 2.16 pode servir como uma base, entretanto, a figura a seguir pode representar melhor essa macromolécula. Caro aluno, tente você também!

Figura 2.21 | Dupla hélice de DNA



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 239).

Mapeamento molecular e citogenética

Descrição da situação-problema

Para o trabalho de final de curso, Fabio buscou a orientação de uma professora especialista em citogenética de drosofilídeos. Ela mostrou ao aluno que há uma relação entre o conteúdo genético das espécies de *Drosophila*. Isto é, temos regiões correlatas em cromossomos de diferentes espécies. Como podemos mostrar esse fenômeno?

Resolução da situação-problema

Para resolver essa situação-problema, caro aluno, podemos usar uma lógica parecida com aquela do box *Exemplificando* desta unidade. Primeiro, devemos fazer uma revisão bibliográfica para saber quais genes de cópia única são usados como marcadores de regiões cromossômicas de cada um dos cromossomos de *Drosophila*. Então, devemos amplificar esses genes usando o PCR e usar um marcador fluorescente. Daí, devemos fazer lâminas de cromossomos politênicos, que são cromossomos fáceis de se observar e temos diversas cópias deles na glândula salivar de moscas do gênero *Drosophila*. Para mapear essas sequências de genes marcadas com fluorescência, devemos estabelecer uma série de procedimentos químicos (por exemplo, um banho de dois dias em solução de formamida 70%) e físicos (incubação em temperatura de 37°C) necessários para ocorrer hibridização da sonda marcada. Por fim, devemos realizar a observação em microscópio de fluorescência e fazer o mapeamento do gene nos cromossomos. Por fim, devemos fazer uma busca em banco de dados de sequências de DNA (Disponível em: <https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi?PAGE_TYPE=BlastSearch>. Acesso em: 21 nov. 2017) para estabelecer a homologia entre os cromossomos da espécie de *Drosophila* estudada e aquelas usadas como referência, como a espécie *Drosophila melanogaster*. Esse tipo de análise contribuirá para estudos evolutivos mostrando a relação entre as espécies e que os cromossomos apresentam formas específicas de evolução, como translocação e inversões, que veremos em seções futuras.

Faça valer a pena

1. As características, como cor dos olhos, tamanho do corpo, entre outros aspectos fisiológicos, são transmitidas aos descendentes pelas unidades hereditárias chamadas genes. A composição química dos genes tem como base a molécula de ácido desoxirribonucleico (DNA). A molécula de DNA é um polímero de _____.

Assinale a resposta que complementa corretamente a lacuna.

- a) Lipídeos.
- b) Hidrocarbonetos.
- c) Aminoácidos.
- d) Nucleotídeos.
- e) Monossacarídeos.

2. Durante uma aula prática, um grupo de alunos deve realizar diversos testes químicos para caracterizar quais tipos de moléculas estão presentes no núcleo de leveduras. Primeiro, fizeram uma reação de biureto, que é usada para detecção de substâncias que possuem pelo menos dois grupos CO-NH unidos por carbono ou nitrogênio. Em seguida, realizaram a reação de Lugol, usada para a detecção de polissacarídeos. Por fim, realizaram a extração de DNA.

Baseado nas informações acima, quais tipos de macromoléculas biológicas devemos encontrar no núcleo de leveduras?

- a) Proteínas, lipídeos, polissacarídeos e polinucleotídeos.
- b) Lipídeos, polissacarídeos e polinucleotídeos.
- c) Polissacarídeos e polinucleotídeos.
- d) Proteínas, polissacarídeos e polinucleotídeos.
- e) Proteínas e polinucleotídeos.

3. O dogma central da biologia molecular prediz que a molécula de DNA carrega as informações biológicas e é responsável por transmiti-las para a geração seguinte. Além disso, o DNA é transcrito em RNA, que traduz a informação biológica em proteínas. Vírus são parasitas intracelulares obrigatórios e, para se multiplicar, usam a maquinaria celular do hospedeiro. Algumas espécies de vírus apresentam uma molécula de RNA como material hereditário. Eles são chamados de retrovírus, como o vírus HIV, e foram responsáveis por uma revisão do dogma central da biologia molecular. Nesses organismos, esse RNA orienta a transcrição de DNA, num processo denominado transcrição reversa

Assinale a alternativa que descreve de forma correta o mecanismo da transcrição reversa.

a) As enzimas de transcrição reversa se tornam ativas dentro da cápsula dos vírus e transformam o RNA em DNA antes da infecção. Em seguida, o DNA do vírus é introduzido no citoplasma da célula e, logo após, incorporado ao material genético do hospedeiro, no qual será multiplicado, transcrito e traduzido usando a maquinaria celular do hospedeiro. Por fim, as moléculas virais se acumulam na membrana celular da célula do hospedeiro, na qual ancoram as outras moléculas proteicas e hereditárias do vírus e seu subsequente brotamento.

b) Após a infecção, as enzimas de transcrição reversa usam os desoxirribonucleotídeos presentes no citoplasma da célula do hospedeiro para fazer uma cópia do material genético viral em forma de uma fita simples DNA a partir do RNA viral. Em seguida, o DNA viral será duplicado e incorporado ao DNA do hospedeiro, no qual será multiplicado, transcrito e traduzido usando a maquinaria celular do hospedeiro. As moléculas de RNA viral serão hidrolisadas por RNAase do hospedeiro, entretanto seu DNA continua integrado no DNA do hospedeiro. Por fim, as moléculas virais se acumulam na membrana celular da célula do hospedeiro onde ancoram as outras moléculas proteicas e hereditárias do vírus e ocorrerá seu subsequente brotamento.

c) Após a infecção, as enzimas de transcrição reversa usam os ribonucleotídeos presentes no citoplasma da célula do hospedeiro para fazer uma cópia do material genético viral em forma de RNA a partir do RNA viral. Em seguida, o RNA viral será incorporado ao DNA do hospedeiro, no qual será multiplicado, transcrito e traduzido usando a maquinaria celular do hospedeiro. As moléculas de RNA viral serão hidrolisadas por RNAase do hospedeiro e o DNA do hospedeiro religado pelas ligases. Por fim, as moléculas virais se acumulam na membrana celular da célula do hospedeiro, na qual ancoram as outras moléculas proteicas e hereditárias do vírus e ocorrerá seu subsequente brotamento.

d) Após a infecção, as enzimas de RNA polimerase do hospedeiro usam os ribonucleotídeos presentes no citoplasma da célula do hospedeiro para fazer uma cópia do material genético viral em forma de RNA a partir do RNA viral. Em seguida, as novas moléculas de RNA serão traduzidas usando a maquinaria celular do hospedeiro. As moléculas de RNA viral serão hidrolisadas por RNAase do hospedeiro. Por fim, as moléculas virais se acumulam na membrana celular da célula do hospedeiro, na qual ancoram as outras moléculas proteicas e hereditárias do vírus e seu subsequente brotamento.

e) Após a infecção, as enzimas virais hidrolisam as polimerases do hospedeiro e daí as enzimas de transcrição reversa usam os nucleotídeos presentes no citoplasma da célula do hospedeiro para fazer uma cópia do material genético viral em forma de DNA fita dupla a partir do RNA viral. Em seguida, os novos DNAs virais irão para o núcleo, onde ativarão enzimas do hospedeiro, que promoverão a transcrição e tradução das moléculas virais e se se acumulam na membrana celular da célula do hospedeiro, na qual ancoram as outras moléculas proteicas e hereditárias do vírus e seu subsequente brotamento.

Referências

- ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017.
- GRIFFITHS, Anthony J. F. et al. **Introdução à Genética**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 780 p.
- HUSNY, A. S. E.; FERNANDES-CALDATO, M. C. Erros inatos do metabolismo: revisão de literatura. **Revista Paraense de Medicina**, Belém, v. 20, n. 2, p. 41-45, jun. 2006. Disponível em <http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0101-59072006000200008&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 11 out. 2017.
- KLUG, William S. et al. **Conceitos de Genética**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010. 876 p.

Bases moleculares e variabilidade genética

Convite ao estudo

Olá, seja bem-vindo, novamente! Estamos começando a compreender a razão da genética ser uma das disciplinas favoritas da graduação. A partir dela podemos integrar os diversos campos da Biologia e ainda vislumbrar com suas inovações tecnológicas, capazes de nos inserir no mercado de trabalho. Essa é uma visão bem contemporânea e compartilhada por diversos profissionais da área. É com essa percepção que a Profa. Bárbara e Prof. Suzuki ensinam genética e planejam mostrar na feira de ciências. Essa percepção é muito compartilhada com o Prof. Carlos.

O Prof. Carlos é um dos fundadores do Colégio Evolução. Ele é o responsável pela área de biológicas do colégio. Além das atividades administrativas, Carlos também se dedica muito ao ensino e à sala de aula. Seu envolvimento é tamanho que concentra praticamente meio curso da disciplina de genética do colégio. Ainda que considere muito desafiador a elaboração dos projetos para a feira de ciência, nunca foi muito aberto às sugestões dos alunos. Assim, ele sempre deixava claro que era a maneira mais apropriada para trabalhar junto a alunos com altas notas, assim como os alunos com baixas notas. Os professores Bárbara e Suzuki pretendem mostrar diversos experimentos que demonstraram o estabelecimento do dogma central da biologia molecular e genética. Para isso, recorreram aos professores de uma universidade da cidade e solicitaram alguns organismos modelos que seriam ideais para poderem fazer experimentos com os alunos. Eles separaram algumas cepas de microrganismos não patogênicos e algumas linhagens com mutação visível de *Drosophila melanogaster*.

Por fim, ainda compraram alguns kits de biologia molecular para fazer a genotipagem destes organismos. O Prof. Carlos até que tentou estimular a atitude dos colegas, (Prof. Suzuki e Profa. Bárbara), mas ele acabou decidindo por usar suas convicções para montar os estandes clássicos da feira de ciência. Sendo assim, ele acabou centralizando as tarefas da organização desta parte da feira. Nesta seção, vamos estudar as bases moleculares do metabolismo celular, a mutação e o polimorfismo. Como objetivo principal, devemos refletir qual o papel fundamental que a mutação exerce como uma força evolutiva.

Primeiramente, vamos ver as propriedades bioquímicas e fisiológicas das moléculas de DNA, RNA e proteínas. Vamos caracterizar a estrutura e os passos da replicação do DNA, sua transcrição e como o processamento do RNA ocorre, e as etapas da síntese de proteínas. Por fim, vamos estudar a peculiaridade do código genético. Veremos em seguida as propriedades moleculares de uma das quatro forças evolutivas, a mutação. Deve ser um capítulo simples, mas sua compreensão é fundamental para compreendermos a formação da variabilidade genética. Vamos conceituar a mutação e diferenciar a mutação espontânea e a induzida. Mostraremos os mecanismos de reparo e as consequências de ocorrer uma mutação em tecidos somáticos e em gametas. Por fim, vamos mostrar a importância da recombinação gênica como uma fonte de variabilidade genética. Na última seção, vamos introduzir o conceito de polimorfismo genético. E mais, vamos mostrar a variabilidade genética de alguns marcadores genéticos e como estes marcadores genéticos podem ser usados em estudos populacionais, evolutivos e associados a doenças.

Caro aluno, lembre-se sempre de estudar e divirta-se compreendendo os fundamentos moleculares da genética!

Seção 3.1

A síntese de DNA, RNA e proteínas

Diálogo aberto

Um clássico da feira de ciências do Colégio Evolução é a estande do “Hot-Dogma da biologia molecular”! É o estande em que os alunos apresentam os conceitos aprendidos sobre a estrutura e replicação do DNA, sobre o processo de transcrição e estrutura de RNA e o processo de tradução e síntese de proteína. Os alunos devem ficar responsáveis por algumas tarefas. A primeira delas é apresentar aos visitantes uma dinâmica pedagógica mostrando as etapas bioquímicas dos processos da replicação, transcrição e tradução. Depois, os alunos preparam um tipo de doce e um cachorro-quente para servir aos visitantes. Porém com uma condição, o visitante tem que participar da dinâmica e no final se ele der a resposta completa ele receberá um cachorro quente completo e um doce. Neste ano, a dinâmica será sobre a replicação e síntese proteica. A dinâmica da replicação deve gerar um doce à base de marshmallow e da dinâmica da síntese de proteína um cachorro-quente.

Prezado aluno, nesta situação-problema vamos descrever as etapas da dinâmica que o visitante deve repetir para ter o sanduíche e o doce completo. Para isso, vamos primeiramente estudar as bases moleculares dos processos bioquímicos que estabelece o dogma da biologia molecular. Vamos nessa?

Não pode faltar

A biologia molecular é um campo de maior avanço tecnológico da Biologia. Muito se deu graças à demanda criada pela genética molecular. Nesta seção vamos estudar as bases moleculares dos processos bioquímicos envolvidos na replicação, transcrição e tradução. Estes três processos juntos formam o Dogma Central da Biologia Molecular. Ele foi proposto em 1958 por Francis Crick, o mesmo que em colaboração com James Watson propuseram a dupla hélice como a estrutura do DNA. O dogma prediz que há

um fluxo de informação que começa no DNA que é transmitido ao RNA e traduzido em uma proteína. Isto é, informação hereditária é eternizada pela replicação do DNA, e traduzida em dois processos: a transcrição que converte a informação do DNA a uma fita de RNA e a informação contida em proteína (Figura 3.1). Caro aluno, nesta seção vamos mostrar as propriedades químicas destas moléculas e como são integradas pelos processos bioquímicos.

A molécula de DNA é formada por ligações fosfodiéster entre os nucleotídeos (Figura 3.2). O encadeamento dos nucleotídeos é a forma pela qual a informação biológica fica armazenada. Essa informação é transmitida a uma nova molécula através da replicação. Este processo basicamente ocorre pela interação entre um complexo de proteínas (enzimas) e a molécula de DNA. Primeiramente, ocorre a abertura das fitas de DNA feita pela enzima helicase e a interação com proteínas que se ligam às fitas para se manterem abertas (SSBP – *single strand binding protein*). Outras proteínas como as topoisomerases também interagem com a fita de DNA para evitar seu enovelamento.

A produção das novas fitas de DNA é feita pela enzima DNA-polimerase. Sua ação é iniciada quando uma sequência curta de RNA se liga à região que está sendo duplicada e forma um trilho no qual a DNA polimerase encaixa (esse RNA curto é chamado de *primer* e é sintetizado por uma RNA polimerase chamada de primase) e inicia a replicação dessa região. Em seguida, ocorre a polimerização da região-alvo pela enzima DNA polimerase III no sentido 5' a 3'. Essa enzima também apresenta atividade exonucleásica 3' a 5', que permite a conferência dos nucleotídeos adicionados e caso estejam errados, são retirados. O pareamento está correto quando A pareia com T e C com G.

As fitas de DNA são antiparalelas e a enzima continua usando-as como moldes para sintetizar apenas uma das fitas, de forma contínua. Esta fita é chamada de contínua e a outra fita será sintetizada descontinuamente, chamada de fita descontínua. A síntese da fita descontínua é feita em pequenas partes. O *primer* de RNA é sintetizado e a fita descontínua sofre um enovelamento de forma que a polimerização ocorre na mesma direção que ocorre a polimerização da fita contínua. Desta forma, a fita complementar à fita descontínua é formada em pequenos fragmentos de aproximadamente 100 bases chamados fragmentos de Okazaki.

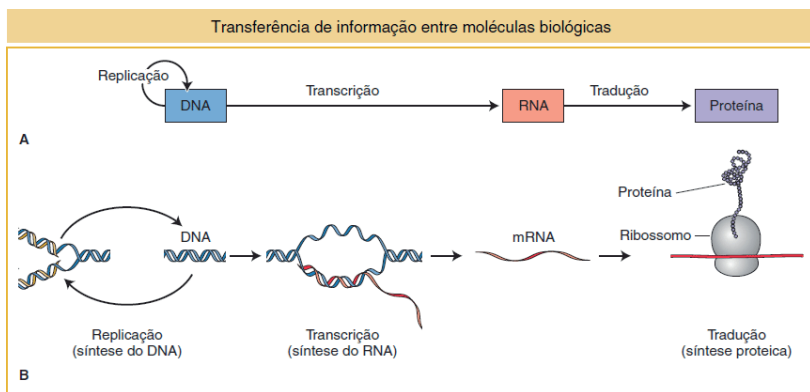
Logo após a síntese das fitas pela DNA-polimerase III, entra em cena a DNA-polimerase I, que retira os *primers* de RNA (atividade exonucleásica 5' a 3') e os substitui por nucleotídeos de DNA (desoxinucleotídeos). Após a substituição do *primer*, o primeiro nucleotídeo do fragmento de Okazaki não está ligado ao último nucleotídeo do fragmento anterior, então uma enzima chamada ligase catalisa essa ligação. Dessa forma, as duas fitas de DNA já estão terminadas e naturalmente se enrolam formando a dupla hélice (Figura 3.3).



Pesquise mais

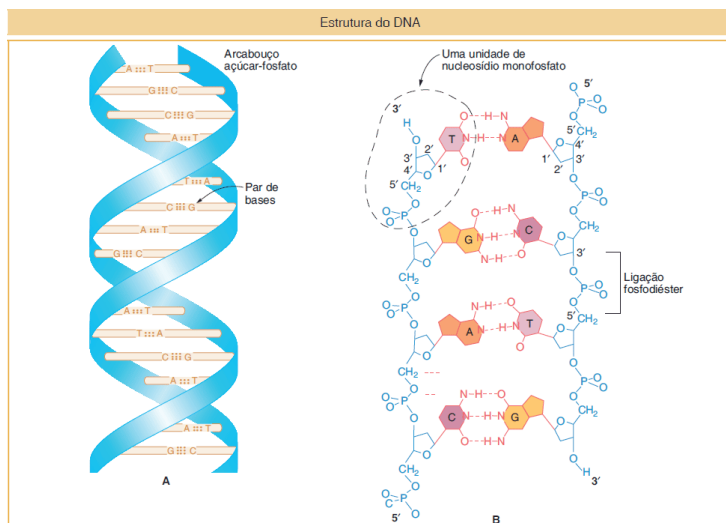
O descobrimento das etapas e das propriedades bioquímicas da molécula de DNA influenciou o desenvolvimento de uma técnica para a amplificação de genes de interesse. Essa técnica é conhecida como reação de encadeamento de polimerase (PCR do inglês *polymerase chain reaction*). Esta técnica usa um protocolo baseado na variação da temperatura em etapas específicas que servem para ativar a ação da enzima DNA polimerase extraída de uma bactéria chamada de *Thermus aquaticus*. Essa técnica é amplamente usada em processos biotecnológicos. Pesquise mais em: <<https://youtu.be/ViCYwjzBZGs>>. Acesso em: 10 nov. 2017 e <<https://youtu.be/q1QfPB33Bwg>>. Acesso em: 10 nov. 2017.

Figura 3.1 | Dogma central da biologia molecular



Fonte: Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 9).

Figura 3.2 | Bases nitrogenadas



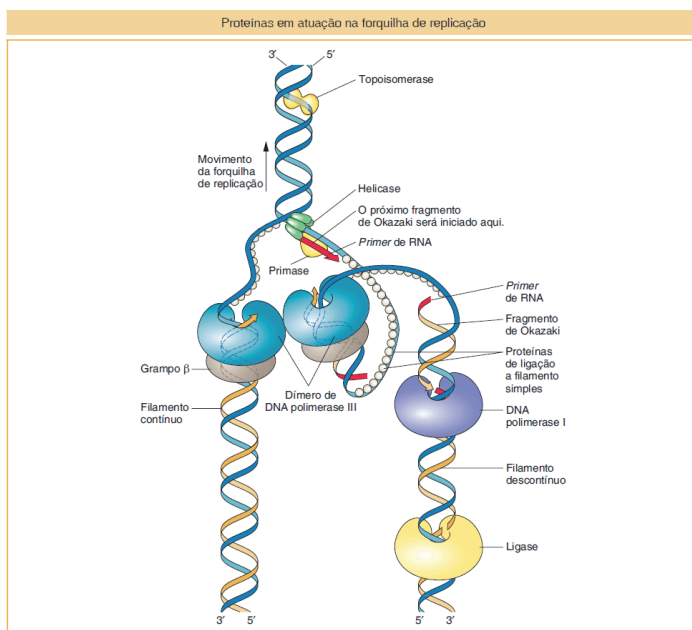
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 236).

O RNA complementar de uma região gênica de DNA é gerado via um processo chamado de transcrição. É um processo semelhante à replicação, entretanto o produto final é uma molécula de RNA. A enzima responsável pela transcrição é a RNA polimerase. A RNA polimerase se liga à região promotora que apresenta estruturas características como o TATA box. A molécula de RNA complementar a fita molde apresenta sequências de nucleotídeos característicos e que sinalizam uma trinca iniciadores e uma trinca terminadores de sequência. Essas sequências são chamadas de códons e são a constituição do código genético. Veja mais no box *Exemplificando*. A cópia exata de RNA feita a partir da região gênica do DNA apresenta uma sequência total complementar ao DNA e deve passar por diferentes mecanismos de edição para formar uma molécula capaz de realizar a tradução. Algumas modificações são: a eliminação de regiões gênicas conhecidas como íntrons, adição de uma sequência de nucleotídeos conhecidas como poli-AAAA, entre outras.

A síntese de proteína é chamada de tradução já que é a conversão da informação dos códons em sequências de aminoácidos. Este processo ocorre no citoplasma nas organelas do ribossomo ou retículo endoplasmático rugoso. O ribossomo apresenta duas

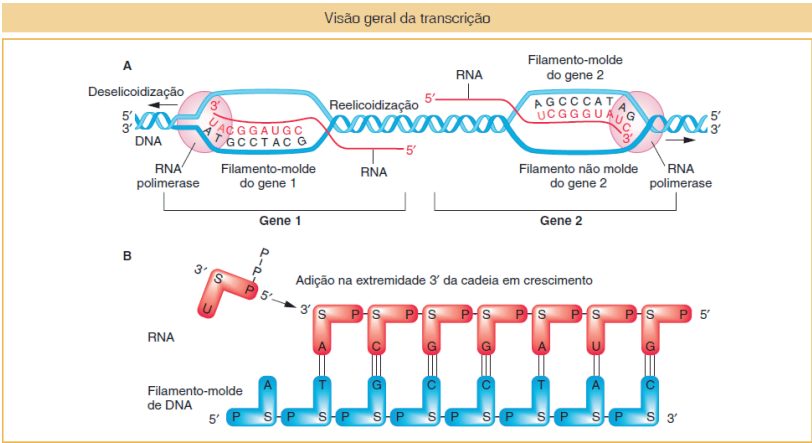
subunidades, uma subunidade menor e outra maior. São nessas subunidades que ocorre a interação com as moléculas de mRNA e tRNA. O início da tradução ocorre quando a subunidade menor interage com a molécula de mRNA pelo códon de iniciação AUG, que indica a ligação com o aminoácido metionina trazido pelo tRNA. A organela irá deslizar ao longo da molécula de mRNA, fazendo com que o tRNA, com o auxílio de um complexo enzimático se ligue e desligue do ribossomo em dois sítios, o sítio P de peptídeo e o sítio A de aminoácido. É nesta posição que ocorrerá a ligação peptídica entre dois aminoácidos formando o polipeptídeo. A tradução termina quando o ribossomo encontra um códon de terminação, que não codifica nenhum aminoácido, são eles: UGA, UAG e UAA. Após a tradução, as proteínas ainda têm que passar por algumas modificações para que possam exercer adequadamente suas funções.

Figura 3.3 | Esquema da replicação



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 245).

Figura 3.4 | Esquema simplificado da transcrição



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 262).

Exemplificando

Em função do desenvolvimento tecnológico, foi possível conhecer os diversos tipos de molécula de RNA. Os mais conhecidos são aqueles que participam da transcrição e tradução, ou seja, o RNA mensageiro (mRNA), o RNA transportador (tRNA) e o RNA ribossômico (rRNA).

O RNA mensageiro leva a informação do DNA do núcleo até o citoplasma, em que ocorre a síntese de proteína nos ribossomos ou retículo endoplasmático rugoso. O mRNA é uma cópia fiel de uma das fitas de DNA e a sequência de três nucleotídeos (os códons) determina a sequência dos aminoácidos que formará a proteína. Por exemplo, o códon UUA determina o aminoácido leucina, o códon AUG define o aminoácido metionina entre outras combinações (Figura 3.5).

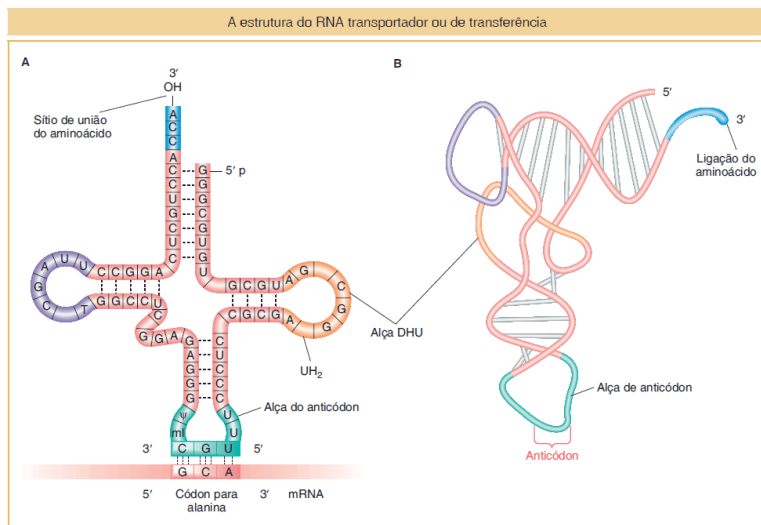
Figura 3.5 | O código genético

O código genético						
		Segunda letra				
		U	C	A	G	
Primeira letra	U	UUU } Phe UUC UUA } Leu UUG	UCU } UCC } Ser UCA UCG	UAU } Tyr UAC UAA Término UAG Término	UGU } Cys UGC UGA Término UGG Trp	U C A G
		CUU } CUC } Leu CUA CUG	CCU } CCC } Pro CCA CCG	CAU } His CAC CAA } Gln CAG	CGU } CGC } Arg CGA CGG	U C A G
	A	AUU } AUC } Ile AUA AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA ACG	AAU } Asn AAC AAA } Lys AAG	AGU } Ser AGC AGA } Arg AGG	U C A G
		GUU } GUC } Val GUA GUG	GCU } GCC } Ala GCA GCG	GAU } Asp GAC GAA } Glu GAG	GGU } GGC } Gly GGA GGG	U C A G

Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 290).

O RNA transportador é o carreador dos aminoácidos que serão utilizados na formação das proteínas até os ribossomos, onde haverá de fato a síntese das proteínas (Figura 3.6).

Figura 3.6 | Esquema do tRNA.



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 292).

O RNA ribossômico compõe os ribossomos, organela responsável pela síntese de proteínas. Além destes, temos o RNA de interferência que é capaz de alterar a expressão de um gene.

Saiba mais sobre a transcrição e os tipos de RNA em <<https://youtu.be/9OPegOKIR8Y>> e <[https://www.news-medical.net/life-sciences/RNA-Types-\(Portuguese\).aspx](https://www.news-medical.net/life-sciences/RNA-Types-(Portuguese).aspx)>. Acesso em: 10 nov. 2017.

Estes são apenas alguns detalhes envolvidos que demonstram o dogma central da biologia molecular. Veja mais em diversos vídeos disponíveis na internet. Continue estudando bastante e divirta-se!



Assimile

Estes são os termos-chaves para a compreensão desta seção. Após estudar, caro aluno, você deve compreender estes conceitos:

1. Anticódon - sequência de três nucleotídeos encontrados na molécula de RNA transportador (tRNA) e de sequência complementar ao códon do RNA mensageiro (mRNA). Essa interação ocorre para o carregamento de um aminoácido durante a síntese de proteína nos ribossomos.

2. Backbone - a sequência repetida de açúcar-fosfato formada quando os nucleotídeos são unidos entre si em longos fios de DNA ou RNA.
3. Codón - uma sequência de três bases nitrogenadas consecutivas no mRNA que codificam para um aminoácido ou um sinal para finalizar a síntese proteica. Os códons são o componente básico do código genético.
4. Desoxirribose - açúcar constituinte do DNA.
5. DNA polimerase - a enzima que copia uma cadeia mãe de DNA adicionando nucleotídeos de forma complementar a uma cadeia filha em crescimento.
6. Éxons - regiões gênicas correspondentes ao mRNA que codificam aminoácidos.
7. Código genético - as 64 combinações possíveis de três bases contendo nitrogênio (códon) encontradas no DNA. Cada sequência específica de três bases codifica um comando específico de aminoácido ou finalização da formação de proteínas do DNA via RNA.
8. Helicase - uma enzima celular que desenrola o DNA e quebra as ligações de hidrogênio entre os nucleotídeos pareados.
9. Íntrons - regiões gênicas correspondentes do mRNA que são cortadas antes da tradução em proteínas e, portanto, não codificam para aminoácidos.
10. Ligase - uma enzima que liga os pequenos fragmentos de DNA (fragmentos de Okazaki) à medida que são sintetizados na cadeia retardada durante a replicação do DNA.
11. Nucleotídeo - a unidade estrutural repetitiva que forma DNA e RNA. Consiste em três partes: 1) uma base contendo base nitrogenada (purina ou piridina); 2) um grupo fosfato; e 3) um açúcar (desoxirribose ou ribose).
12. Fragmentos de Okazaki - segmentos de DNA que se formam na cadeia retardada durante a replicação. Os fragmentos são posteriormente ligados entre si por ligase (uma enzima) para formar uma nova cadeia de fios contínua.
13. Ligação fosfodiéster - um tipo especial de ligação covalente que mantém unidas as unidades nucleotídicas básicas em DNA e RNA.

14. Purina - uma classe de compostos químicos construídos a partir de uma estrutura comum de anel duplo contendo cinco átomos de carbono e quatro átomos de nitrogênio. Exemplos encontrados no DNA são adenina e guanina.

15. Pirimidina - uma classe de compostos químicos construídos a partir de uma estrutura de anel único comum contendo quatro átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio. Exemplos encontrados no DNA são citosina e timina. A timina é substituída por uracila em RNA.

16. Replicação - o processo de criação de cópias adicionais de um pedaço de DNA de cadeia dupla. Esse processo é usado por células para duplicar seu material genético para distribuição em células novas quando os organismos se reproduzem.

17. Forquilha de replicação - um "Y" em uma molécula de DNA de cadeia dupla onde os fios se separam; o site na molécula de DNA principal onde ocorre a sua replicação.

18. Ribose - um açúcar simples encontrado no RNA.

19. RNA polimerase - a enzima que cria RNA a partir do DNA.

20. RNA - a abreviatura de ácido ribonucleico, a molécula de cadeia simples possuindo uma sequência de nucleotídeos determinada pelo DNA. O RNA mensageiro (mRNA) é usado para produzir proteínas dentro da célula. Outras formas de RNA também existem e têm outras funções na célula.

21. Transcrição - o processo de transformar o DNA em RNA mensageiro, que pode então servir como um modelo para síntese de proteína.

22. Tradução - o processo de transformar o RNA mensageiro em uma proteína.



Refleta

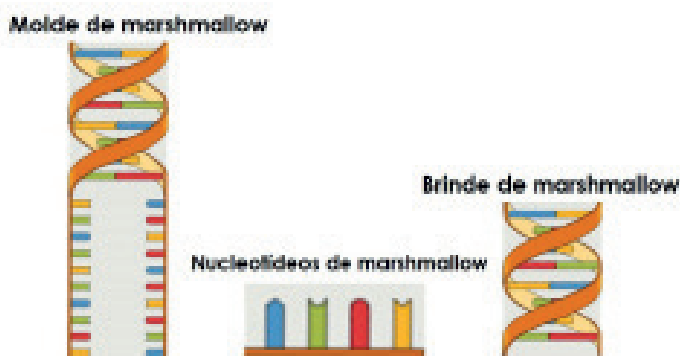
Como as células sabem o momento de encerrar a síntese de uma proteína?

Sem medo de errar

Caro aluno, a situação-problema desta seção pede para resolver o modo de produção dos doces e do famoso cachorro-quente da feira. Para isso, os alunos devem guiar o visitante do estande para que ele participe da dinâmica e no final se ele der a resposta completa ele receberá um cachorro-quente completo e um doce. Neste ano, a dinâmica é sobre a replicação celular e síntese proteica. A dinâmica da replicação deve gerar um doce à base de marshmallow e da dinâmica da síntese de proteína um cachorro-quente.

Para a dinâmica de replicação ele deve explicar ao visitante que os alunos farão o papel das enzimas e que as peças de marshmallow longas serão o backbone da molécula e os pedaços coloridos de 4 cores correspondem aos nucleotídeos (Figura 3.7). Os alunos devem usar uma estrutura já pronta (molde de marshmallow) e deixar o visitante falar os nucleotídeos complementares (nucleotídeos de marshmallow) para levar o brinde de marshmallow.

Figura 3.7 | Representação de moldes e nucleotídeos de marshmallow



Fonte: <[https://mindthegraph.com/profile/marcosrobertodiasbatista/infographic-87869#/>](https://mindthegraph.com/profile/marcosrobertodiasbatista/infographic-87869#/). Acesso em: 29 nov. 2017.

Em seguida, deve encaminhar para a parte do cachorro-quente onde ele receberá uma tabela com o código genético, devendo ditar que primeiro deve ocorrer a leitura do códon iniciador (AUG - que será o pão), depois 6 códons diferentes e que o último seja o códon terminador (UAA, UAG ou UGA - que terminará a montagem do sanduíche). Assim, o visitante sairá com um cachorro-quente e um doce.

Componentes fundamentais da amplificação do DNA

Descrição da situação-problema

Esther é uma aluna muito dedicada do curso de Biologia. Ela tem como sonho trabalhar em um laboratório que investiga as bases moleculares de doenças e quer desenvolver um kit para diagnósticos de doenças genéticas. Suas boas notas chamou a atenção do Prof. Luís que a convidou para trabalhar em seu laboratório. Lá, Esther começou a interagir com a aluna de doutorado Luciana, que a ensinou a rotina do laboratório para o estudo de algumas doenças. Um dos protocolos ensinado por Luciana é a amplificação de um gene através da técnica do PCR. Para fazer o PCR há diversas etapas (podemos ver essas etapas em: <<https://www.alice.cnptia.embrapa.br/bitstream/doc/48295/1/LivroProtMolecular.pdf>>. Acesso em: 10 nov. 2017), mas como o laboratório usa muito a máquina de PCR, ela tem os programas já padronizados. Basta apenas Esther misturar os reagentes. E assim o fez. Só que na hora de revelar o gel, nenhuma banda foi vista. “O que pode ter dado errado? O que eu esqueci de colocar?” Esther pensou. Quando Luciana foi verificar com Esther o que tinha dado errado, ela percebeu que Esther tinha esquecido de acrescentar o par de *primers* no tubo com a solução de PCR e o DNA.

Caro aluno, qual o papel do primer na reação de PCR, que é equivalente à replicação de DNA?

Resolução da situação-problema

Caro aluno, para resolver esse problema devemos nos lembrar que para a produção das novas fitas de DNA, a enzima DNA-polimerase tem sua ação iniciada quando uma sequência curta de RNA se liga à região que está sendo duplicada e forma um trilho no qual a DNA polimerase encaixa (esse RNA curto é chamado de primer e é sintetizado por uma RNA polimerase chamada de primase) e inicia a replicação dessa região. Para mais informações sobre o papel do *primer* no PCR, assista ao vídeo <<https://youtu.be/9OPegOKIR8Y>>. Acesso em: 10 nov. 2017, disponível também no box *Exemplificando*.

Faça valer a pena

1. O Dogma Central da Biologia Molecular foi proposto em 1958 por Francis Crick, um dos coautores do trabalho que propôs a dupla hélice como a estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA). Qual a sequência correta em que a informação contida no gene deve ser expressa?

Assinale a alternativa que corresponde à resposta correta:

- a) DNA, RNA, Proteína.
- b) DNA, Proteína, RNA.
- c) RNA, Proteína, DNA
- d) RNA, DNA, Proteína.
- e) Proteína, RNA, DNA.

2. A transcrição é o processo de formação de uma fita de RNA complementar a uma região do DNA. A enzima responsável pela transcrição é a RNA polimerase. Para iniciar a transcrição, a RNA polimerase deve reconhecer um local específico onde começará a síntese.

Após a interação com várias enzimas, qual será o produto final da transcrição?

- a) tRNA.
- b) mRNA.
- c) rRNA.
- d) siRNA.
- e) Fragmentos de Okazaki.

3. Vimos na tabela referente ao código genético que há a associação entre mais de um tipo de códon (trincas de bases encontradas no mRNA) e os aminoácidos sintetizados. Há cerca de 64 códons, que se referem aos 20 tipos de aminoácidos. Essa propriedade é chamada de código genético degenerado. Quais os códons referentes a códon terminador?

Diante do texto anterior, quais os códons referentes a códon terminador?

- a) AAA, AAG, AGG.
- b) UAA, UAG, UGA.
- c) GGG, GGA, GAA.
- d) UUU, UUA, UUG.
- e) GAU, AGU, AUG.

Seção 3.2

Mutação gênica

Diálogo aberto

Caro aluno, nesta seção vamos discutir os diferentes aspectos de uma força evolutiva chamada de mutação. Esta é uma das principais forças que geram a variabilidade genética. Nesta situação-problema, vamos descrever a dinâmica que o Prof. Carlos tem desenvolvida para o grupo de alunos formado por Bruninha, Hugão, Su e Galbinha que desenvolverá o projeto com ele este ano.

Essa é uma dinâmica bem simples, em que o grupo de alunos deve preparar uma boneca para os visitantes. Só que para isso, o visitante deve participar de jogo. O visitante vai participar de jogo de tabuleiro em que a cada rodada ele vai definir nos dados as características como cor do cabelo, tamanho do corpo. Após a definição da característica, os visitantes jogarão os dados para definir se a característica é viável ou não. Se for, o visitante definirá a próxima característica e assim por diante até a boneca ficar com todas as características. Quando o Prof. Carlos terminou de explicar a dinâmica e os procedimentos que os alunos deverão fazer, Hugão curiosamente, perguntou: “Mas, Prof. Carlos, qual a razão de ter que jogar os dados para definir a cor do cabelo e as outras características das bonecas?”

Prezado aluno, nesta situação-problema devemos ajudar o aluno Hugão a compreender a razão dos visitantes terem que jogar dados para definir as características da boneca.

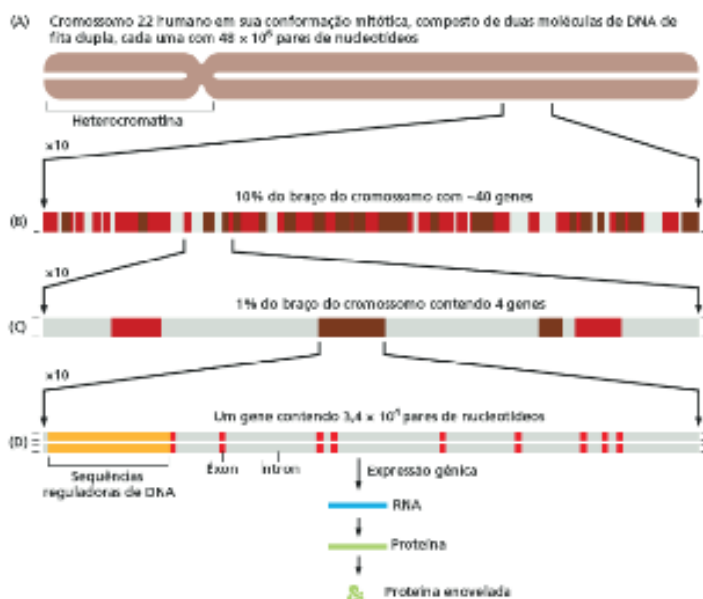
Não pode faltar

Caro aluno, seja bem-vindo novamente! Vamos começar esta seção com uma questão fundamental para os geneticistas: como surge a variabilidade genética? Essa resposta é aparentemente simples e se passa por dois processos, a mutação e a recombinação do material hereditário. A mutação é conhecida como uma das forças motrizes da evolução, pois é o processo responsável pela

alteração a molécula de DNA e assim pela formação de novos alelos e variantes genéticos em todos os organismos. A recombinação é um fator evolutivo capaz de gerar novos arranjos gênicos ao final do ciclo celular. São processos que ocorrem no nível molecular e cromossômico e podem ocorrer de forma aleatória e espontânea ao longo de todo o genoma.

Primeiramente, vamos ver as bases moleculares do processo de mutação. Como vimos anteriormente, o conceito contemporâneo de gene define que a unidade hereditária é composta por uma sequência de nucleotídeos que pode ou não ser traduzida em proteínas e está localizada em um cromossomo (Figura 3.8). Um gene pode apresentar uma estrutura linear correspondente uma região flanqueadora 5', que pode conter uma região com sequências reguladoras da expressão gênica, seguido de uma sequência de nucleotídeos correspondentes a regiões codantes e não codantes chamadas de éxons e íntrons. Este gene termina na região flanqueadora 3'.

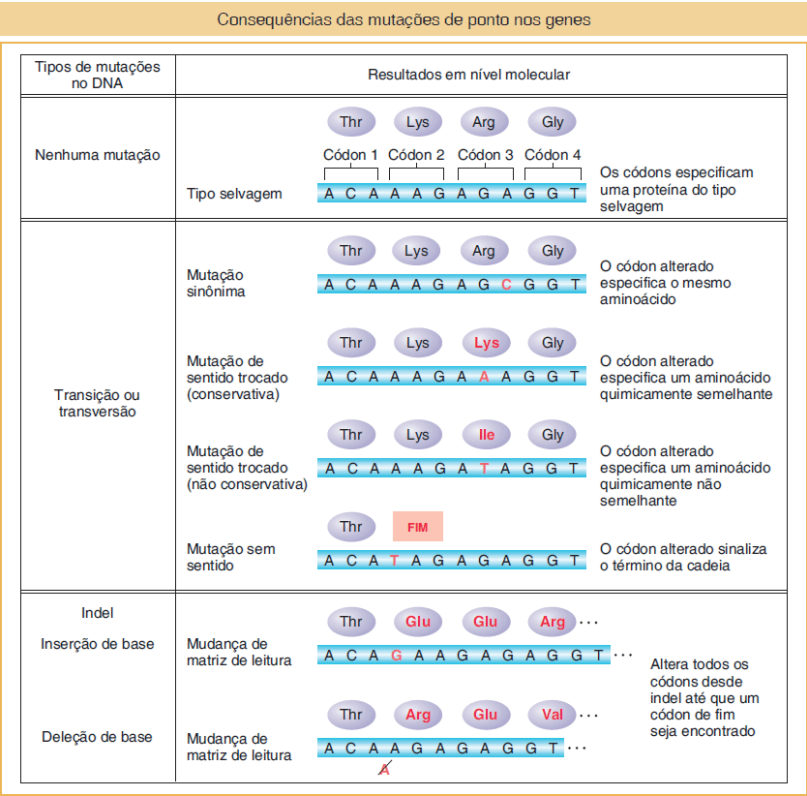
Figura 3.8 | Organização hierárquica do gene em um cromossomo humano e sua tradução



Fonte: Alberts et al. (2017, p. 183).

A alteração em um dos nucleotídeos constituinte de um gene (mutação pontual) pode causar a alteração no pareamento de um único par de bases do DNA ou bases adjacentes. Isto pode causar uma alteração na leitura destes códons. Essa alteração pode ser de diversas naturezas, como podemos ver na Figura 3.9.

Figura 3.9 | Mutações de ponto na região codificadora de um gene e efeitos sobre a proteína



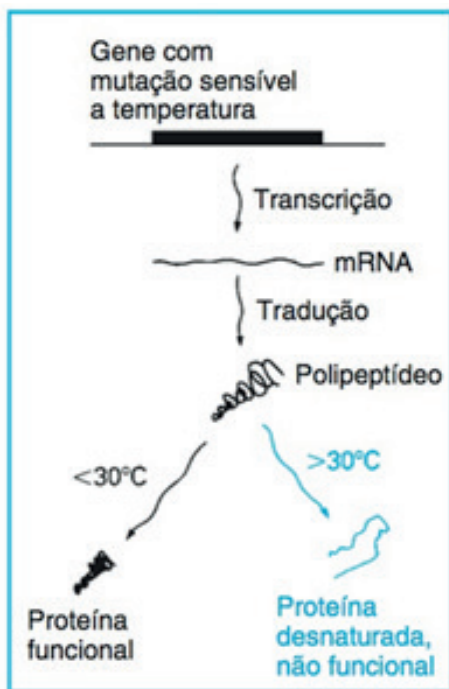
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 290).

As mutações podem ocorrer de forma natural (espontânea) ou induzidas por agentes mutagênicos (para mais detalhes veja o box *Exemplificando*). Essas alterações podem ocorrer aleatoriamente em qualquer nucleotídeo do genoma e em qualquer célula do organismo. Se ocorrer em célula somática, a mutação afeta apenas o indivíduo portador; entretanto se ocorrer nos gametas, essas células transmitirão às gerações seguintes a mutação.



Agentes mutagênicos são componentes físico, químico ou biológico capazes de causar danos na molécula de DNA podendo alterar suas propriedades estruturais. Os agentes físicos têm como efeitos a destruição das ligações entre os nucleotídeos, como a exposição, e podem ser radiação ionizante, raios UVC e X, e temperatura (Figura 3.10)

Figura 3.10 | Perda da função da proteína termossensível



Fonte: Brown (1999, p. 140).

Os agentes químicos também causam alteração da sequência de nucleotídeo ou a estrutura exposta à substância. Elas podem ser benzopireno, ácido nitroso, entre outras que são consideradas cancerígenas. Ainda temos agentes biológicos como os vírus e bactérias que inserem seu próprio material genético na cadeia de DNA do organismo parasitado e usam essa maquinaria celular para multiplicar.

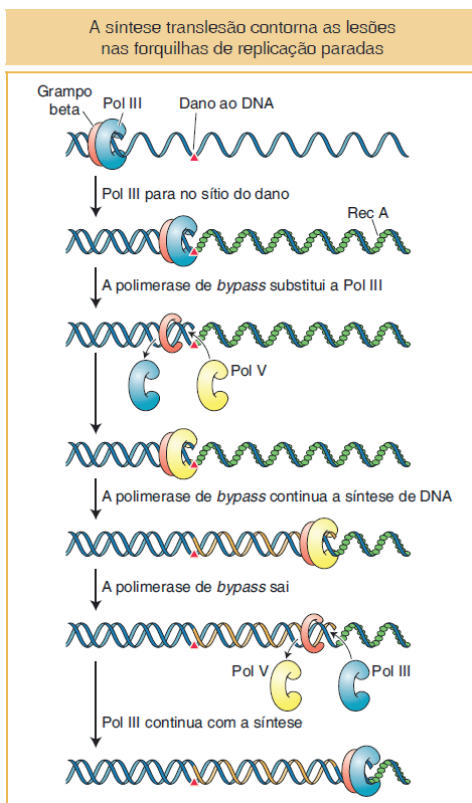
É importante ressaltar que diversas descobertas científicas usaram agentes mutagênicos para desenvolver tecnologias. Algumas delas

são utilizadas na quimioterapia, em quantidades reduzidas, como também na produção de materiais que ajudam o médico a elaborar um diagnóstico.

No ambiente dinâmico da célula, as moléculas de DNA estão sujeitas a alterações. Essas alterações podem ser de dois tipos, mudanças de um par de nucleotídeos ou trocas de pedaços dos cromossomos. Durante a replicação pode ocorrer a inserção de uma base ou o pareamento errôneo de um par de bases. Estas mudanças são classificadas como: **transições**, que são malpareamentos de formas tautoméricas (alteradas) de bases nitrogenadas. Outro tipo são as **transversões**, há substituição de uma pirimidina por uma purina e/ou vice-versa (Figura 3.9). Por fim, temos erros de inserção e deleção de bases que podem causar mudanças de matriz de leitura (Figura 3.9). Todos esses erros podem ser reparados por um complexo enzimático como das polimerases, por exemplo, a DNA polimerase III em bactérias.

Ao longo do tempo evolutivo, os organismos desenvolveram sistemas enzimáticos e moleculares para identificar e reparar DNA. Aproximadamente 100 proteínas estão envolvidas no sistema de reparo, e enzimas como a DNA polimerase I e III são capazes de realizar este tipo de reparo. Outros sistemas como a translesão (*bypass*) também é observado como um sistema de reparo (Figura 3.11). Observamos essas polimerases nas forquilhas de replicação em que cessaram a replicação graças ao dano na fita molde. Esse tipo de reparo também pode introduzir erros na síntese, que podem levar à mutação. Outras formas de reparo podem ainda se manifestar e corrigir esse erro.

Figura 3.11 | Sistema de reparo por translesão (*bypass*)



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 290).

Podemos ver de forma didática o sistema de reparo do DNA nestes vídeos disponíveis em: <<https://youtu.be/vP8-5Bhd2ag>> e <<https://youtu.be/vP8-5Bhd2ag>>. Acesso em: 6 dez. 2017.



Reflita

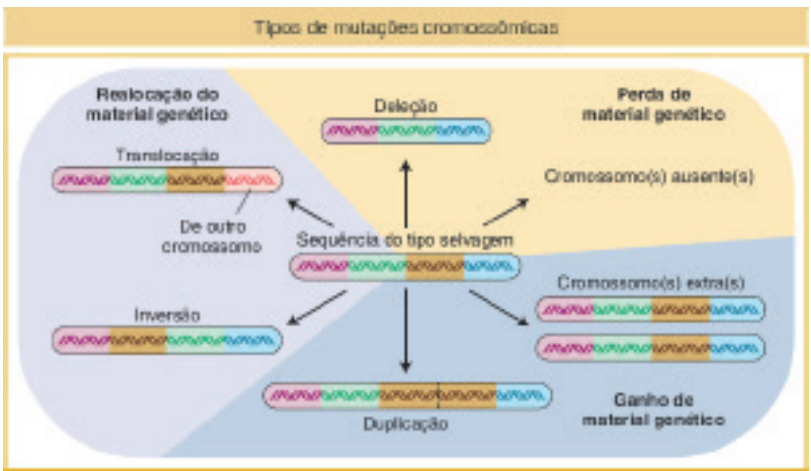
Há apenas efeitos deletérios da mutação do material cromossômico?

Por outro lado, as mutações cromossômicas são aquelas alterações associadas a eventos cromossômicos como inversões e translocações (Figura 3.12). Em geral, os cromossomos apresentam pontos de quebra que estão sujeitos a alterações estruturais que

podem ser causadas pela deleção, duplicação, inversão (região cromossômica girada em 180°), translocação (pedaço de um cromossomo ligado a um outro cromossomo não homólogo), transposição (troca de regiões entre cromossomos). Essas mudanças podem estar associadas a alterações fenotípicas, como no caso de vários tipos de cânceres e da síndrome do “cri-du-chat” ou miado de gato.

Outras mutações cromossômicas são alterações no número de cromossomos. Podemos classificá-las como **aneuploidias** que é a perda ou o acréscimo de um ou mais cromossomos. Em seres humanos estão associados a diferentes distúrbios como: a síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), a síndrome de Turner (monossomia do cromossomo sexual X), a síndrome de Klinefelter (trissomia dos cromossomos sexuais), síndrome de Patau (trissomia do 13), síndrome de Edwards (trissomia do cromossomo 18). Outra mutação cromossômica são as euploidias ou poliploidias em que há a duplicação dos cromossomos e a formação de indivíduos triploides, tetraploides. Esse tipo de mutação é sempre bem investigado em vegetais, pois está envolvido com a especiação instantânea, isto é, quando há a mudança da ploidia de uma espécie viável e ela se torna uma nova espécie.

Figura 3.12 | Tipos de mutações cromossômicas

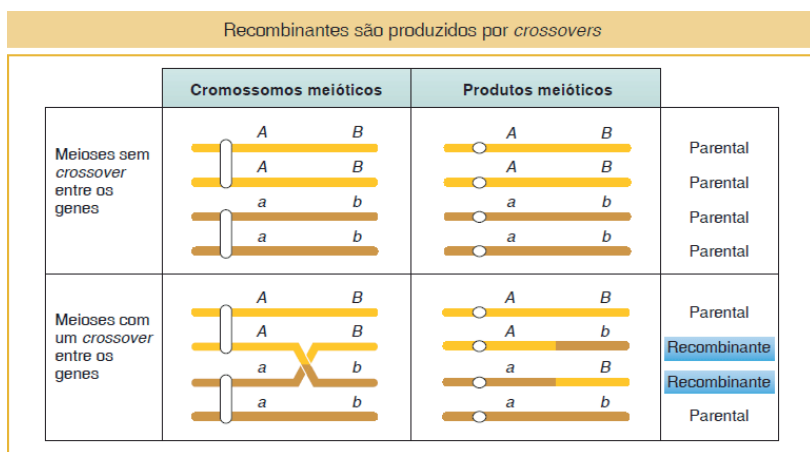


Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 545).

Para compreender melhor o efeito das mutações cromossômicas sobre os genes, é fundamental sabermos sua localização no cromossomo. Um processo citogenético que é essencial para o mapeamento gênico é a recombinação. A recombinação é o processo em que há combinação de dois caracteres fenotípicos localizados em cromátides irmãs.

Essa combinação pode ser explicada pelo processo de crossing-over que ocorre na meiose. Por exemplo, na análise de um cruzamento di-híbrido de caracteres localizados em um mesmo cromossomo, podemos recuperar na geração F2 numa frequência de 50% as combinações parentais. Aquelas combinações observadas em frequências menores que 50% são chamadas de recombinantes. Thomas Hunt Morgan mostrou que durante a meiose há uma troca entre regiões cromossômicas chamadas de *crossing-over* (Figura 3.13).

Figura 3.13 | Meiose e a recombinação

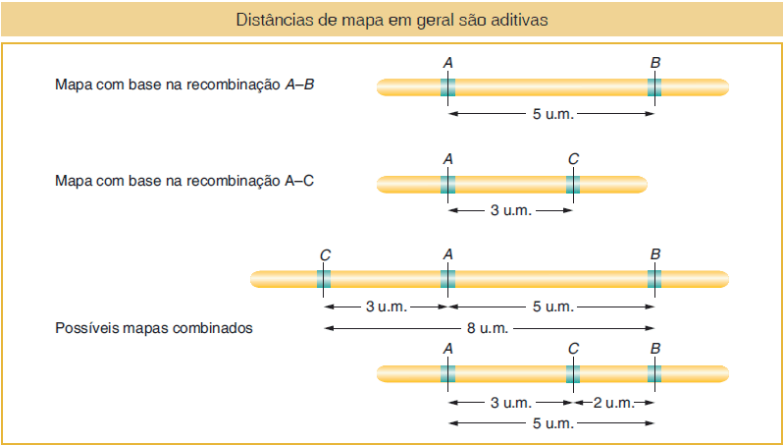


Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 120).

Há um método proposto por Alfred Sturtevant para usar as frequências gênicas de recombinantes para determinar a localização relativa de genes em um cromossomo. Alfred Sturtevant era um dos colaboradores de Thomas Hunt Morgan que perceberam que a frequência de recombinantes correspondia à distância relativa entre esses genes (Figura 3.13). Através da análise da prole de um cruzamento-teste de um di-híbrido ou tri-híbrido se obtinha porcentagens relativas dos recombinantes (Frequência

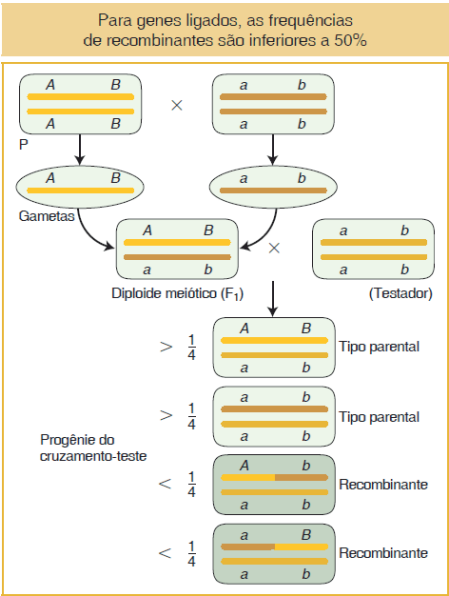
de Recombinantes – FR) e podem ser usadas como unidades de distância para a construção de um mapa genético (Figura 3.14).

Figura 3.14 | Mapa genético baseado na frequência de recombinação



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 120).

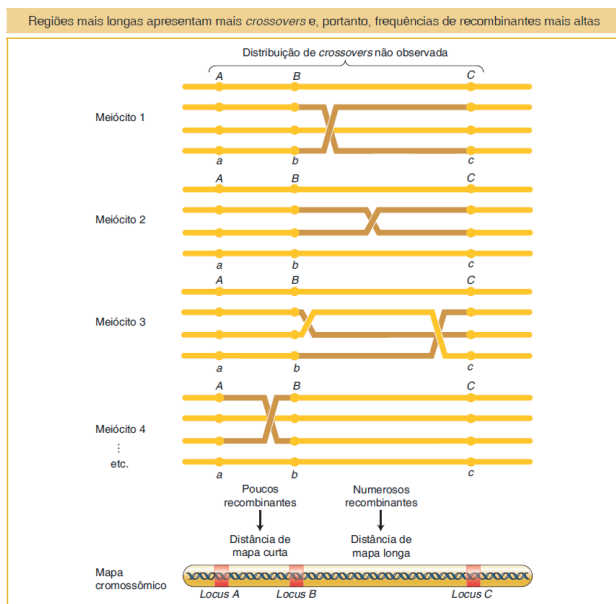
Figura 3.15 | Recombinação entre genes localizados em um mesmo cromossomo



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 116).

Uma regra interessante proveniente dessas análises é que o crossing-over é um evento aleatório e que pode ocorrer em qualquer parte das cromátides. Entretanto, há uma lógica que mostra que quanto mais distante os genes, maior o número de recombinantes entre eles (Figura 3.15).

Figura 3.16 | Relação entre a distância genética e os recombinantes



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 122).

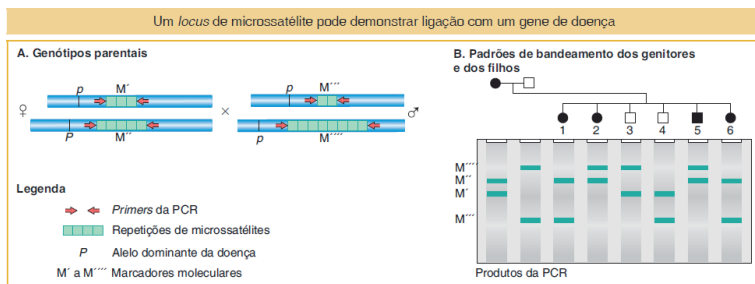


Pesquise mais

Essa lógica é aplicada a diversos marcadores, entre eles, marcadores moleculares e citogenéticos como SNP's, microssatélites tanto para marcadores fenotípicos como os mutantes de *Drosophila* e outros organismos modelos. Há uma série de estudos que buscam integrar tanto os mapas genéticos e físicos quanto os genomas e as posições relativas dos genes. Diversas técnicas como a hibridação in situ de genes de cópias únicas em cromossomos metafásicos e politênicos, a análise da segregação de marcadores moleculares e fenótipos mutantes, e buscas em base de dados (BLAST) são usadas para fazer a integração entre os dados genéticos e cromossomos.

Esse tipo de análise pode ser usado para mapear doenças, entre outras aplicações. Vemos um exemplo na Figura 3.17. Veja mais em Griffiths et al. (2016).

Figura 3.17 | Mapeamento de doenças usando microssatélites



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 122).



Assimile

Nesta seção vimos que os dois processos responsáveis pela geração de variabilidade genética são a mutação e a recombinação. Elas podem ocorrer em qualquer região genômica e são mudanças aleatórias.

A mutação pode ocorrer em diferentes níveis do material genético (cromossomo, pedaço de DNA e nucleotídeo). Ela pode ser induzida ou espontânea e estar associada a um fenótipo. Em geral, há mutações ocorrendo nos nucleotídeos durante os processos de replicação e que estão sendo corrigidos pelas enzimas partes do sistema de reparo.

A recombinação ocorre no nível cromossômico e permite o mapeamento de genes nos cromossomos usando tanto marcadores moleculares quanto marcadores fenotípicos.

Sem medo de errar

Quando o Prof. Carlos terminou de explicar a dinâmica e os procedimentos que os alunos deveriam fazer, Hugão curiosamente perguntou: “Mas, Prof. Carlos, qual a razão de ter que jogar os dados

para definir a cor do cabelo e as outras características das bonecas?”

Prezado aluno, nesta situação-problema devemos ajudar o aluno Hugão a compreender a razão dos visitantes terem que jogar dados para definir as características da boneca.

Como vimos nesta seção, as mutações podem ocorrer de forma natural (espontânea) ou induzidas por agentes mutagênicos. Além disso, ocorrem aleatoriamente em qualquer nucleotídeo do genoma e em qualquer célula do organismo. Se ocorrer em célula somática, a mutação afeta apenas o indivíduo portador; entretanto se ocorrer nos gametas, essas células transmitirão às gerações seguintes a mutação.

Os dados são uma forma de sortear, de modo não direcional, as características que formarão a boneca, característica intrínseca do processo mutacional.

Avançando na prática

Mapeamento molecular de marcadores associados a doenças

Descrição da situação-problema

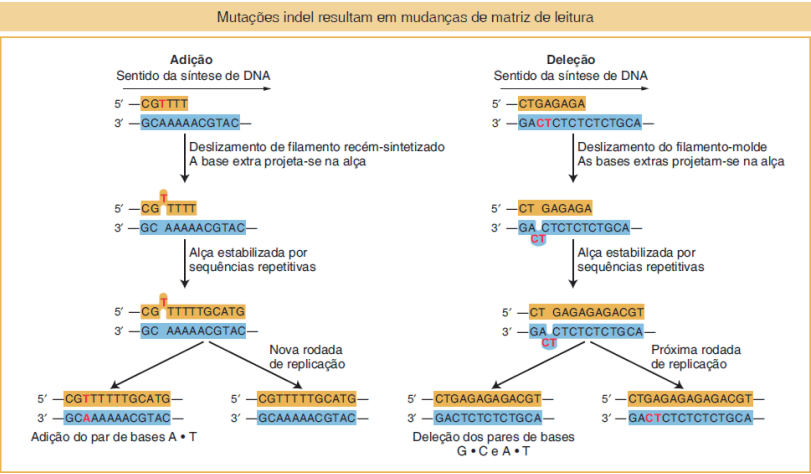
Durante seu estágio em um laboratório de análises clínicas, foi proposto a Renato fazer uma análise de sintenia usando microssatélites e a genealogia de uma família que apresentava uma doença genética. Então, Renato pediu a Ricardo que o ajudasse a escolher os *locus* a serem usados e como interpretar o resultado apresentado no gel de agarose. Prezado aluno, como deve ser estruturada a resposta de Ricardo?

Resolução da situação-problema

Primeiro, Ricardo deve mostrar que microssatélites são marcadores moleculares que apresentam repetição em tandem com motivos curtos (de dois a seis nucleotídeos), e seus alelos podem ser distintos pelo tamanho de suas sequências (número de repetições). Sua origem pode ser explicada pela *replication slippage* (Figura 3.18) em que um alelo sofre a adição ou deleção de uma ou mais repetições. Uma propriedade importante é que este é um marcador codominante, ou seja, no gel pode aparecer os dois alelos do indivíduo, caso seja heterozigoto. Em seguida, deve relatar

que para o caso ele deve usar um *locus* de cada cromossomo e cada *locus* que aparecer em heterozigose deve estar localizado no cromossomo afetado pela doença, como no exemplo observado na Figura 3.17.

Figura 3.18 | *Replication slippage*



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 519).

Faça valer a pena

1. A espécie de trigo *Triticum sativum* apresenta 42 cromossomos ($2n = 42$) e diversas pesquisas sugerem que seja uma espécie alopoliploide, fruto da hibridação entre duas outras espécies – *Triticum turgidum* ($2n = 28$ cromossomos) e *Triticum tauchil* ($2n = 14$ cromossomos). Este é um exemplo de especiação instantânea através da poliploidia.

Escolha qual a alternativa que corresponde ao tipo de mutação em que a poliploidia está associada?

- a) Mutação cromossômica.
- b) Mutação pontual.
- c) Mutação sinônima.
- d) Mutação sem sentido.
- e) Mutação por inserção/deleção.

2. O gene é uma sequência de nucleotídeos que pode ou não ser traduzido em proteína. Em eucariotos, o gene está estruturado em uma região flanqueadora 5', associada ao início da expressão gênica, uma região que contém sequências que serão traduzidas em proteína (éxons – sequências codantes) e não codantes (introns). As mutações são alterações na sequência de um gene e pode alterar seu funcionamento.

Qual alternativa mostra a mutação que provocará mudanças na sequência da proteína traduzida?

- a) Uma deleção pontual no meio de um íntron.
- b) Uma inserção no início de um íntron.
- c) Uma mutação no primeiro nucleotídeo de códon em um éxon.
- d) Uma mutação no último nucleotídeo do último códon de um éxon.
- e) Uma mutação sinônima no primeiro códon de um éxon.

3. Para um trabalho de conclusão de curso, um aluno fez a anotação da seguinte sequência de gene para o indivíduo 1: 5'-ATGGGTCGTACGACCG GTAGTTACTGGTTCAGTTAA-3'.

Para o indivíduo 2, 5'-ATGGGTCGTACGACCGGaAGTTACTGGTTCAGTTAA-3'.

Ele observou que havia uma base diferente entre as duas sequências e representou o nucleotídeo em letra minúscula, pois assim ficaria mais fácil na hora de ver o aminoácido que seria traduzido. Ele ponderou que poderia se tratar de uma mutação e assim ter uma mudança na proteína traduzida.

Escolha a alternativa que representa a consequência quando essa proteína for traduzida.

- a) Substituição não conservativa.
- b) Uma mutação de sentido trocado.
- c) Uma mutação sem sentido.
- d) Uma mudança de matriz de leitura.
- e) Uma mutação sinônima (silenciosa).

Seção 3.3

Polimorfismos

Diálogo aberto

O Prof. Carlos também é um entusiasta da fotografia e coleções, desde criança era fascinado por visitas a museus e viagens a campo nas quais podia interagir com a natureza. Lembra com carinho da época que ia para a chácara do seu avô e pegava vaga-lumes e os guardava em um vidro para tentar fazer uma lanterna; ou quando tinha que “salvar” suas irmãs e primas do encontro com uma perereca no banheiro da chácara. Não tinha medo, pelo contrário, sempre tratou os animais com muito respeito.

Ao passar dos anos, despertou a paixão pela fotografia e começou a colecionar fotos dos diferentes organismos que via na mata. Então, percebeu que poderia começar a usar seu próprio material em sala de aula. Ele usava essas fotos na introdução dos temas de biodiversidade e polimorfismo. Durante as feiras de ciência, ele promovia uma exposição de fotografias de animais e plantas de uma mesma espécie só que com variações morfológicas diferentes. E mais, sempre pedia aos alunos para montar um quadro mostrando os marcadores genéticos e a variabilidade genética, sua importância médica e principalmente para a evolução das espécies.

Caro aluno, baseando-se nos conceitos apresentados nesta seção, como os alunos Rafael, Renatinho, Leandrinho e Cleytinho podem montar um quadro explicativo do polimorfismo genético?

Não pode faltar

Prezado aluno, seja bem-vindo a última seção desta unidade! Nesta seção vamos estudar as bases genéticas do polimorfismo. Vamos começar a integrar os conceitos vistos nas unidades anteriores – que mostravam os padrões de herança de caracteres e as propriedades moleculares da genética – com os padrões populacionais, ecológicos e evolutivos dos genes. Em seguida, vamos descrever os diversos marcadores genéticos usados para estudos populacionais, evolutivos e médicos.



O polimorfismo ocorre somente no nível molecular?

Como vimos anteriormente, as mutações podem apresentar uma série de efeitos, algumas prejudiciais, e outras benéficas, ainda que mais raramente. Caso ocorra a mudança na sequência de DNA e que essa nova forma seja transmitida pela geração seguinte, essa nova variante genética pode se espalhar pela população e assim estará sujeita à ação das forças evolutivas. Se os indivíduos apresentassem uma reprodução diferencial sobre os outros indivíduos, os caracteres envolvidos seriam polimórficos. Em geral, quando observamos caracteres polimórficos segregando em diferentes indivíduos, isto significa que há um equilíbrio entre a força seletiva que os mantém na população. A população pode ser ecologicamente e/ou fisiologicamente diferente da população original que não teve a adaptação.

Um grande exemplo disso é o melanismo industrial. Populações britânicas da mariposa *Biston betularia* apresentam um polimorfismo de cor de corpo (Figura 3.19). Elas apresentam a forma *typica* (cor clara ou pálida), a forma *carbonaria* (cor escura ou melânica). Por fim, temos ainda a forma *insularia* (cor escura) que se parece com uma forma intermediária. Nós observamos uma variação na frequência destas formas de mariposas quando estão presentes em áreas de muitas indústrias. Nestas áreas ao sudeste da Inglaterra, observamos uma frequência maior de formas melânicas, já em regiões com menor poluição temos frequências maior da forma *typica*. Aliados a diversos experimentos em laboratório e no campo, podemos concluir que o melanismo industrial é uma evidência muito forte da ação da seleção natural (neste caso de predação seletiva) que mantém e controla as frequências dessas formas na natureza.

Figura 3.19 | Variação geográfica das frequências das formas em populações britânicas de *Biston betularia*



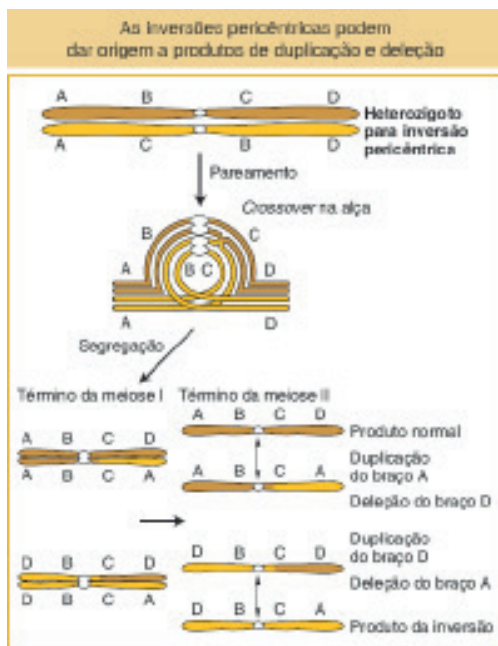
Fonte: Begon et al. (2007, p. 8).

Muitas diferenças morfológicas estão associadas a variações no polimorfismo do material genético dos indivíduos de uma mesma população. Nas seções anteriores, estudamos as bases cromossômicas e moleculares associadas à variabilidade genética. Atualmente, temos diversos marcadores moleculares e cromossômicos que são usados em estudos para caracterização do polimorfismo. Um dos marcadores fundamentais são as inversões cromossômicas.

As inversões cromossômicas são de regiões cromossômicas que sofreram duas quebras simultâneas e a sequência contida nessa região foi invertida em 180°. Uma das propriedades das inversões cromossômicas é que quando em heterozigose essa região forma uma alça entre os cromossomos homólogos que favorece seu pareamento. Caso ocorra um *crossing-over* dentro da alça em regiões cromossômicas que não envolvem o centrômero, os

produtos da recombinação podem apresentar genes duplicados e cromossomos com regiões deletadas. Também, podem apresentar dois cromossomos, um no arranjo padrão e um no arranjo invertido. Apenas os arranjos padrão e invertido serão viáveis. A consequência direta da inversão é que o conjunto gênico contido na inversão será protegido da recombinação e pode evoluir em conjunto. Caso esse conjunto gênico (ou complexo de genes coadaptados) apresente alelos favoráveis a condições ambientais, a seleção natural deve favorecer essa inversão e manter esse polimorfismo na população. O biólogo russo Theodosius Dobzhansky propôs esse mecanismo de manutenção do polimorfismo e o chamou de Teoria da coadaptação.

Figura 3.20 | Inversões cromossômicas pericêntricas



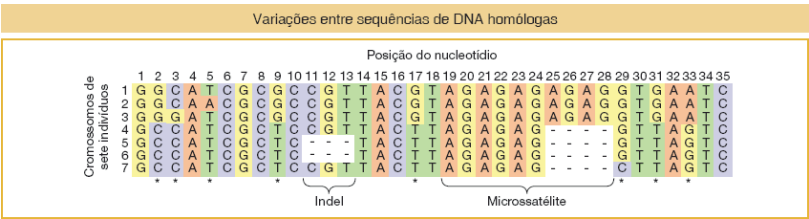
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 567).

Com o desenvolvimento das tecnologias com base no DNA ao longo das últimas três décadas, os geneticistas atualmente têm a capacidade de observar diretamente as diferenças entre as sequências de DNA dos indivíduos em todo o seu genoma e podem medir essas diferenças em grandes amostras de indivíduos

em muitas espécies. O resultado tem sido uma revolução na nossa compreensão sobre a variação genética nas populações.

Existem muitos tipos diferentes de marcadores moleculares (Figura 3.21) como os microssatélites (MSATs), dados de sequência de DNA, em especial de DNA mitocondrial (mtDNA) e isoenzimas. Primeiramente, vamos caracterizar o polimorfismo de marcadores genéticos (MSATs, mtDNA e SNP's) e em seguida o polimorfismo de proteínas, as isoenzimas.

Figura 3.21 | Marcadores moleculares de mutação pontual (SNP's) e microssatélites



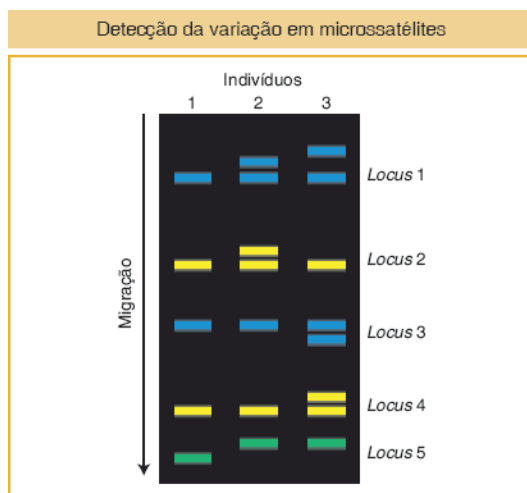
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 588).

Os microssatélites são sequências que apresentam uma repetição em tandem de nucleotídeos (entre dois a seis nucleotídeos) que são chamados de motivos. Os alelos podem ser definidos pelo tamanho de suas sequências, isto é, os alelos variam em função do número de pares de bases correspondentes ao número de repetições. Por exemplo, na Figura 3.21, os indivíduos de 1 a 3 apresentam um de seus alelos do *locus* mapeado entre os nucleotídeos 19 e 28 com o motivo e número de repetição (AG)5, enquanto os indivíduos de 4 a 7 apresentam os alelos (AG)3. Essa diferença no tamanho pode ser explicada por diversos modelos.

Alguns deles sugerem que os alelos deste polimorfismo sejam originados por mutação associado a um erro ocorrido durante a replicação (*replication slippage*), que deve causar adição ou deleção de uma ou mais repetições. Este marcador é seletivamente neutro ou quase-neutro, codominante, altamente polimórfico, com alta frequência no genoma, e de fácil genotipagem (Figura 3.22). Este é um marcador muito usado em estudos de conservação e evolutivos, em teste de paternidade; ciência forense; mapeamento de ligação com ênfase em análises de *loci* de caracteres quantitativos ou no escaneamento do genoma total em busca de sinais de seleção. Os

MSATs apresentam algumas desvantagens como a homoplasia de tamanho (diferentes cópias de um loco possuem sequências de mesmo tamanho, mas que não são idênticas por descendência); a presença de alelos nulos (a possibilidade de erros de genotipagem devido a erros durante a amplificação dos loci. Ainda assim, é um marcador usado amplamente em diversos táxons.

Figura 3.22 | Identificação de haplótipos de microssatélites



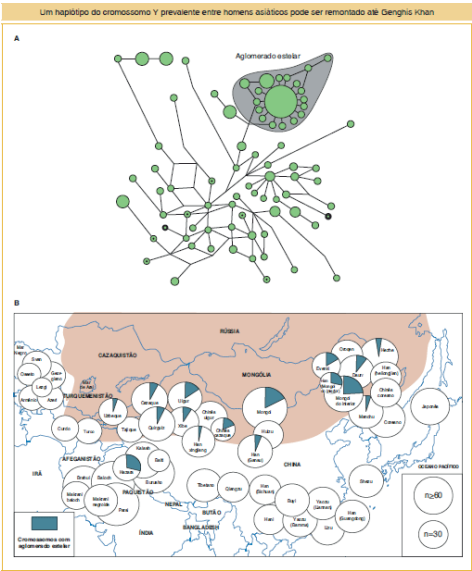
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 590).

Os dados de sequenciamento de regiões-alvo de DNA no genoma são marcadores moleculares de alta resolução, já que oferece um dado preciso para a comparação entre diferentes níveis taxonômicos (intra e interespecíficos). Assim, o sequenciamento de DNA é ideal para determinar a história evolutiva de um grupo de organismos e para inferir processos e padrões evolutivos, como a base genética de loci de características adaptativas (por exemplo, genes envolvidos nas respostas ao comprimento do dia nas plantas), os padrões históricos de migração e expansão de espécies animais (por exemplo, do Pleistoceno até o presente) e a evolução de traços específicos envolvidos na diversificação taxonômica (por exemplo, a origem de uma notocorda que leva a vertebrados) – para citar apenas alguns.

Geralmente, são fruto do sequenciamento Sanger de um gene de interesse e que é associado a um organismo não modelo como

plantas ou o homem (Figura 3.24). Um genoma particularmente útil que tem sido amplamente utilizado que estudam filogenética animal é o genoma do DNA mitocondrial (mtDNA). Uma região de mtDNA que provou especialmente informativa em níveis taxonômicos baixos (ou seja, nível de espécie) é a região da citocromo oxidase I (COI), também conhecida como região de "codificação de barras" devido à sua capacidade de usar *primers* universais e apresentar sequências espécies-específicas. Isto significa que esta região apresenta uma sequência de nucleotídeos própria para cada espécie, como se fosse um código de barras genético para estes grupos de indivíduos. Outro genoma frequentemente usado por ecologistas moleculares de plantas é o genoma do cloroplasto, que tem sido amplamente utilizado para rastrear padrões históricos de migração de plantas e reconstruir filogenias de plantas. Genes que apresentam herança uniparental também são ótimos marcadores filogeográficos, um exemplo é a variação do cromossomo Y em humanos (Figura 3.23).

Figura 3.23 | Variação geográfica mostrada em uma rede de haplótipos a partir do cromossomo Y em humanos



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 592).

O sequenciamento de DNA também permitiu o desenvolvimento de outro tipo de marcador codominante altamente polimórfico

chamado polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) do inglês - *Single Nucleotide Polymorphism*. Os SNP's são marcadores bialélicos (nas sequências dos indivíduos da Figura 3.23, temos sequências T ou G, propriedade da complementariedade dos nucleotídeos) com alta prevalência no genoma. Em seres humanos ocorre um SNP a cada 300 a 1000 pares de bases (pb). Os SNP's ocorrem em regiões gênicas (introns, éxons ou regiões reguladoras) e por isso é um marcador muito informativo. Por exemplo, se ocorrer um SNP em uma região codante, essa mudança pode alterar o aminoácido e até mesmo a função biológica de uma proteína. Assim, podemos compreender o mecanismo subjacente ao polimorfismo. Por outro lado, SNP silenciosos (que provocam mutações silenciosas) são muito úteis para estimar o fluxo gênico entre populações.

Quando várias sequências de uma região específica são geradas para vários membros dentro de uma espécie, as diferenças de base única entre indivíduos são frequentemente detectadas (Figura 3.23). Uma alternativa à leitura de sequências para determinar o genótipo de SNPs é o uso de microarranjos (Figura 3.24), em que as cores vermelha e verde estão associadas a homozigotos e a cor amarela ao heterozigoto. Dependendo do nível de sequenciamento de DNA (por exemplo, regiões individuais versus genomas inteiros), os SNPs podem fornecer ampla cobertura do genoma, mostrar altos níveis de variabilidade e podem ser usados para a reconstrução filogenética porque a homologia desses marcadores é conhecida.

Figura 3.24 | Identificação de SNP's



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 588).

Um método de marcador alternativo, não baseado em PCR são as isoenzimas ou aloenzimas. O polimorfismo destes marcadores são derivados de enzimas de codificação *loci* utilizadas em processos metabólicos importantes (por exemplo, glicólise). Embora eles não apresentem uma taxa de evolução rápida quanto aos marcadores de DNA, eles geralmente produzem níveis moderados a altos de variação genética, dependendo do organismo. Em ambos os casos, a informação de marcadores de DNA ou marcadores de isoenzima pode ser usada para determinar se a heterozigosidade dentro das populações está correlacionada com alguma variável ecológica ou morfológica. Por exemplo, pode-se examinar níveis de heterozigosidade em relação à taxa de crescimento e desempenho em plantas ou resposta adaptativa a mudanças ambientais em animais. O desenvolvimento de técnicas isoenzimáticas permitiu a utilização de um marcador genético capaz de revelar as variações seletivamente neutras ou quase-neutras. Assim, por exemplo, foi possível estimar a divergência entre populações através do modelo de evolução neutra de caracteres quantitativos.

Ainda, as isoenzimas são utilizadas amplamente usadas em diagnósticos de doenças. Um grande exemplo está associado à variação da creatina fosfoquinase (CK). Esta enzima é uma catalizadora da reação entre a creatinina e a adenosina trifosfato (ATP), formando fosfocreatina e adenosina difosfato (ADP). Estas substâncias são armazenadoras de energia na célula e podem auxiliar nos diagnósticos de diversas condições e distúrbios.

A eletroforese de CK permite a separação das isoenzimas em três forma BB, MB e MM. Se a isoenzima MM for encontrada em porções elevadas pode indicar lesões de músculo esquelético e do coração, além de lesões cerebrais. Se a isoenzima MB for observada a alta proporção, pode indicar infarto agudo do miocárdio, distrofia muscular de Duchene, entre outras doenças. Já, se BB for encontrada em proporções elevadas pode indicar com carcinoma prostático ou insuficiência renal crônica, entre outros distúrbios. A creatinina mitocondrial ainda pode indicar e auxiliar no diagnóstico de metástase.



Exemplificando

Uma aplicação recente do uso de marcadores moleculares é conhecida como HapMap. O HapMap é um mapeamento de haplótipos usando dados genômicos dos bancos de dados de um consórcio de cientistas de todas as partes do mundo. É um esforço que pretende mostrar a diversidade genética de nossa espécie usando os marcadores moleculares: SNP e microssatélites. Espera-se que este esforço seja capaz de mapear os diferentes caracteres, incluindo aqueles associados a doenças. Os resultados até agora estão apresentados em um banco de dados altamente detalhado e disponível nos sites do International HapMap Project, disponível em: (<www.hapmap.org>. Acesso em: 30 nov. 2017) e do Human Genome Diversity Project, disponível em: (<<http://hgdp.uchicago.edu/>>. Acesso em: 30 nov. 2017).

Como vimos anteriormente, caro aluno, diversos distúrbios genéticos estão associados a mutações no DNA do indivíduo. Diante disso, uma pergunta que pode ser feita é: como podemos identificar os distúrbios genéticos usando marcadores moleculares? O desenvolvimento de novas tecnologias e marcadores permitem que os pesquisadores associem fenótipos da doença com loci genéticos. Embora as doenças poligênicas sejam mais comuns do que os distúrbios monogênicos, os estudos de doenças monogênicas proporcionam uma oportunidade inestimável para aprender sobre os mecanismos moleculares subjacentes aos mecanismos moleculares das doenças genéticas. Uma mutação em uma região gênica está associada à doença. As doenças de genes únicos correm em famílias e podem ser dominantes ou recessivas e autossômicas ou ligadas ao sexo. Análises pedigree de famílias numerosas com muitos membros afetados são muito úteis para determinar o padrão de herança de doenças monogênicas. Assim como no caso de trissomias cromossômicas, podemos usar uma lâmina para diagnosticar a doença.

Antes do genoma humano ser sequenciado, os pesquisadores basearam-se em técnicas intensivas em mão de obra e lenta para mapear e isolar genes associados a doenças. Por exemplo, embora os esforços para isolar o gene associado à doença de Huntington tenham começado no final da década de 1970, o gene não foi identificado até 1993. Com a sequência do genoma humano

disponível, os pesquisadores conseguiram gerar mapas de cada cromossomo, mostrando a localização precisa de cada gene e determinando áreas do genoma que podem diferir de uma pessoa para a outra (denominada "polimórfica"). Ao usar chips de SNP, podemos obter perfis SNP que podem ser comparados entre membros da família afetados e não afetados (ou indivíduos não afetados e não relacionados) para determinar quais SNPs segregam com uma doença (ou estão associados à doença). Como as sequências SNP já foram mapeadas para locais cromossômicos específicos, os pesquisadores também podem mapear imediatamente o gene associado à doença para uma região específica de um determinado cromossomo humano. Diversas outras tecnologias são usadas para mapear genes e identificar sequências associadas a doenças como a bioinformática, a imunogenética e citogenética.



Pesquise mais

Nos últimos anos, foram identificadas centenas de novas variações em regiões repetitivas de DNA, levando os pesquisadores a acreditar que as variações de número de cópias (CNVs) são tão importantes como componente da diversidade genômica como os polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs). As CNVs foram encontradas em todas as populações humanas, bem como em outras espécies de mamíferos. Talvez as CNVs melhor definidas e mais conhecidas sejam as repetições de trinucleotídeos (TNRs) em tandem; os TNRs associados a doenças, como a síndrome do X frágil e a doença de Huntington. Como eles são herdados através de famílias, o aumento de números de cópias geralmente se correlaciona com maior gravidade da doença e/ou início precoce de sintomas. A contração de TNRs tem sido observada com menos frequência do que a expansão, tipicamente após a herança paterna. Os pesquisadores sugerem que essa descoberta reflete a sensibilidade da função desses produtos genéticos aos efeitos de dosagem, particularmente durante o desenvolvimento embrionário, bem como o potencial desses genes como oncogenes ou genes supressores de tumores. A análise recente do nível estrutural – especificamente CNVs – revelou uma fonte adicional de variação, o que levou a uma imagem revisada da diversidade genômica e uma maior apreciação da sua natureza dinâmica.

Pesquise mais em: < http://www.repositorio.unb.br/bitstream/10482/16506/1/2014_TulioCesardeLimaLins.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2017. E em < http://www.cnpma.embrapa.br/eventos/2012/ciic/cd_anais/Artigos/RE12604.pdf>. Acesso em: 30 nov. 2017.



Assimile

Polimorfismo é a ocorrência simultânea de duas ou mais formas distintas de uma espécie em proporções tais que, a ocorrência ou persistência da forma mais rara delas na população não possa ser explicada por mutação recorrente.

Sem medo de errar

Durante a feira de ciência, o Prof. Carlos promoveu mais uma vez a exposição de suas fotografias de espécimes de animais e plantas de uma mesma espécie só que com variações morfológicas diferentes. Além disso, pediu aos alunos para montar um quadro mostrando os marcadores genéticos e a variabilidade genética, sua importância médica e principalmente para a evolução das espécies. Caro aluno, nessa situação-problema devemos ajudar os alunos Rafael, Renatinho, Leandrinho e Cleytinho a montar um quadro explicativo do polimorfismo genético.

Devemos considerar que primeiro o polimorfismo é a ocorrência de duas ou mais formas de um caráter ou marcador genético em uma mesma população e que, mutação recorrente não é o mecanismo evolutivo responsável por sua ocorrência. Assim basta estes alunos mostrarem um painel ilustrando o polimorfismo de marcadores genéticos como inversões cromossômicas (Figura 3.20), SNP e microssatélites (Figura 3.21).

Além disso, podem mostrar uma tabela em um tablete com algumas doenças mapeadas em marcadores moleculares, como as seguintes:

Tabela 3.1 | Painel de distúrbios genéticos humanos com sua herança e genes associados

Distúrbio	Tipo de herança	Gene associado
Fenilcetonúria (PKU)	Autossômico recessivo	Phenylalanine hydroxylase (PAH)
Fibrose cística	Autossômico recessivo	Cystic fibrosis conductance transmembrane regulator (CFTR)
Anemia falciforme	Autossômico recessivo	Beta hemoglobin (HBB)
Albinismo tipo II	Autossômico recessivo	Oculocutaneous albinism II (OCA2)
Doença de Huntington's	Autossômico dominante	Huntingtin (HTT)
MDistrofia miotônica tipo 1	Autossômico dominante	Dystrophin myotonia-protein kinase (DMPK)
Hipercolesterolemia autossômica dominante tipo B	Autossômico dominante	Low-density lipoprotein receptor (LDLR), apolipoprotein B (APOB)
Neurofibromatose, tipo 1	Autossômico dominante	Neurofibromin 1 (NF1)
Doença renal policística 1 e 2	Autossômico dominante	Polycystic kidney disease 1 (PKD1) and polycystic kidney disease 2 (PKD2), respectively
Hemofilia A	Ligado ao X recessivo	Coagulation factor VIII (F8)
MDistrofia muscular de Duchenne	Ligado ao X recessivo	Dystrophin (DMD)
Hypophosphatemic rickets, X-linked dominant	Ligado ao X dominante	Phosphate-regulating endopeptidase homologue, X-linked (PHEX)
Síndrome de Rett's	Ligado ao X dominante	Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2)
Falha espermato gênica não obstrutiva	Ligado ao Y	Ubiquitin-specific peptidase 9Y, Y-linked (USP9Y)

Fonte: adaptada de <<http://omim.org/>>. Acesso em: 30 nov. 2017

Hoje há diversas bases de dados disponíveis com dados moleculares associadas a doenças. Além disso, devem mostrar que através da comparação entre sequências podemos obter diversas evidências sobre as histórias evolutivas das espécies e sobre a ação das forças evolutivas.

Avançando na prática

Durante a prova...

Descrição da situação-problema

Em um teste simulado para as provas da universidade, Eric foi surpreendido com uma questão elaborada pela Profa. Helena. A questão indagava qual o tipo de marcador molecular apresentava o polimorfismo mostrado na figura a seguir. Além disso, caso houvesse polimorfismo quais as populações eram polimórficas? Prezado aluno, como podemos ajudar o aluno Eric a responder corretamente a essa pergunta?

Figura 3.25 | Tabela com sequências de DNA de indivíduos de diversas populações

Variação de nucleotídeos no gene G6PD em seres humanos																	
Indivíduo	Origem	Alelo	SNP														
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
			A	G	A	C	G	G	C	C	C	C	G	G	C	T	C
1	África Austral	A-	G	A	G	+	+	+	+	T	+	T	+	+	+	C	+
2	África Central	A-	G	A	G	+	+	+	+	T	+	T	+	+	+	C	+
3	África Central	A-	G	A	G	+	+	+	+	T	+	T	+	+	+	C	+
4	África Austral	A-	G	A	G	+	+	+	+	T	+	T	+	+	+	C	+
5	África Austral	A-	G	A	G	+	+	+	+	T	+	T	+	+	+	C	+
6	África Central	A-	G	A	G	+	+	+	+	T	+	T	+	+	+	C	+
7	África Central	A+	G	+	+	+	+	+	+	T	+	T	+	+	+	C	+
8	África Central	A+	G	+	+	+	+	+	+	T	+	T	+	+	+	C	+
9	África Central	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
10	África Austral	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
11	África Austral	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
12	África Austral	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
13	África Austral	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
14	África Austral	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
15	África Central	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
16	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
17	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
18	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
19	Sudeste Asiático	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
20	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
21	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
22	África Austral	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
23	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
24	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
25	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
26	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
27	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
28	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
29	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
30	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
31	Nativo-americano	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
32	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
33	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
34	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
35	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
36	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
37	Europa	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
38	Sudeste Asiático	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
39	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
40	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
41	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
42	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
43	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
44	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
45	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
46	Ilhas do Pacífico	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+
47	Ásia Oriental	B	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	C	+

Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 605).

Resolução da situação-problema

Caro aluno, para resolver essa situação-problema devemos olhar para os indivíduos coletados e perceber que há uma variação em nucleotídeos das sequências. Percebemos que, para cada posição pode haver dois tipos de nucleotídeos formando 12 diferentes haplótipos. Assim sendo, esse tipo de marcador molecular deve ser um SNP. Por fim, podemos ver que há polimorfismo em quase todas as populações exceto naqueles indivíduos nativo-americanos, nos europeus, do sudeste asiático e Ásia oriental. Em relação à sequência de comparação, todos os indivíduos apresentam pelo menos um SNP de diferença.

Faça valer a pena

1. Em um laboratório de análises clínicas, um atendente recebe o pedido do médico para realizar os exames para diagnosticar um distúrbio genético de seu paciente. A atendente explicou ao paciente que os exames deverão ser feitos a partir do seu sangue e que o diagnóstico será feito usando marcadores moleculares.

Assinale a alternativa que contém afirmações corretas sobre os marcadores moleculares.

- a) Caso a amostra de sangue contenha apenas células anucleadas como hemácias, não observaremos loci de SNPs e microssatélites amplificados.
- b) Só podemos realizar a amplificação de marcadores moleculares baseadas em proteínas.
- c) Só podemos fazer a análise de SNPs usando somente sequências de DNA.
- d) Os microssatélites não apresentam resolução informativa em seres humanos.
- e) As bases de dados de marcadores moleculares somente apresentam dados combinados de marcadores moleculares.

2. _____ são sequências que apresentam uma repetição em tandem de nucleotídeos (entre dois a seis nucleotídeos) que são chamados de motivos. Os alelos são e seus alelos podem ser distintos definidos pelo tamanho de suas sequências correspondentes ao número de repetições. Já, _____ são marcadores derivados de enzimas de codificação loci utilizadas em processos metabólicos importantes (por exemplo, glicólise). Embora eles não estejam tão rapidamente evoluindo quanto os marcadores de DNA, eles geralmente produzem níveis moderados a altos de variação genética, dependendo do organismo. São ótimos marcadores moleculares usados em estudos sobre divergência e estruturação genética.

Assinale a alternativa correta e que preencha as duas lacunas.

- a) SNPs; mtDNA
- b) SNPs; isoenzimas.
- c) Microssatélites; SNPs.
- d) Alosimas; SNPs.
- e) Microssatélites; isoenzimas.

3. Diversos estudos analisando o polimorfismo de genes mapeados no cromossomo Y e no mtDNA buscaram compreender a história evolutiva de nossa espécie. Quais as vantagens de usar esses marcadores sobre marcadores autossômicos?

Assinale a alternativa que esteja com a resposta correta.

- a) Não apresentam recombinação, são pouco polimórficos e são herdados de ambos genitores.
- b) Não apresentam recombinação, apresentam muitas cópias de DNA e são herdados uniparentalmente.
- c) Apresentam recombinação, são polimórficos, e apresentam poucas cópias no organismo.
- d) Apresentam recombinação, não são polimórficos e apresentam muitas cópias nas células.
- e) Apresentam recombinação, são polimórficos e apresentam herança horizontal.

Referências

ALBERTS, B. et al. **Biologia molecular da célula**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2017. 1428 p.

BEGON, M. et al. **Ecologia**: de indivíduos a ecossistemas. 4. ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2007. 740p.

BROWN, A., T. **Genética**: um enfoque molecular. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. 336 p.

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 780 p.

A genética de populações e evolução

Convite ao estudo

Olá, aluno! Esta é a última unidade deste livro. Nela, vamos mostrar algumas análises feitas quando se busca um profissional para fazer um aconselhamento genético, o papel de forças evolutivas e casos que exemplificam a ação destas forças e fatores evolutivos em diferentes níveis. Usaremos uma abordagem muito próxima da proposta do Prof. Carlos do colégio Evolução. Ele sugere aos seus alunos para buscarem evidências e trabalhos científicos que pudessem servir como hipóteses para os alunos realizarem experimentos e mostrarem na feira seus resultados. Sua grande pergunta é: no mundo biológico temos exemplos de respostas às mudanças climáticas, de uso do espaço e do modo que transitamos no mundo e que pudesse ser caracterizado através da genética?

Lembre-se de estudar e revisar os conceitos ensinados até esta unidade. Em genética, sempre usamos os conceitos da genética clássica, molecular e populacional, a fim de caracterizar a herança e segregação de um caráter em uma população, como também, caracterizamos essa variação nos caracteres para inferir a história evolutiva que mostra a divergência entre as espécies. Então, esperamos que você se divirta e aprecie os conceitos apresentados neste livro sobre genética e evolução!

Seção 4.1

Aplicações biológicas

Diálogo aberto

Em mais um de seus estandes clássicos, o Prof. Carlos faz uma dinâmica envolvendo os alunos de seus grupos e sua família. O Prof. Carlos faz muita questão de fazer os pais dos alunos participarem da vida escolar do seu filho. A presença dos pais pode estimular e motivar o aluno a despertar seus talentos e vocações.

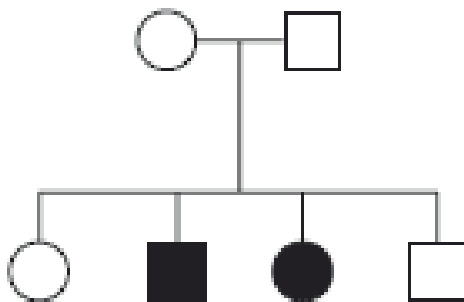
Neste estande o Prof. Carlos introduz a lógica do aconselhamento genético e as propriedades populacionais dos cruzamentos entre aparentados. Como uma dinâmica, há a proposta de montar um grande heredograma vivo. Isto é, aproveita a presença dos pais e irmãos para exemplificar como podemos usar o histórico familiar para compreender as características hereditárias. Como um brinde, o Prof. Carlos pede para imprimir uma foto com o heredograma daquela família.

Neste ano, eles contam com a presença dos vários parentes de uma mesma família. A família de Vezinha conta com seu irmão Neto, sua irmã Aninha, seus primos Carolina, Túlio e Débora. Assim, todos eles podem trazer seus pais e inclusive sua avó. Sabendo que na escola há dois (2) primos paternos (não irmãos) e duas (2) primas maternas que virão com seus pais, como pode ser o heredograma da família de Vezinha?

Não pode faltar

Os heredogramas mostram os padrões de herança de caracteres (geralmente doenças ou distúrbios) em humanos. É um histórico familiar da doença. A aplicação dos princípios e leis mendelianas nos permitem inferir os genótipos a partir das proporções dos fenótipos e prever as proporções fenotípicas (ou genotípicas) das gerações filiais a partir das informações do fenótipo e genótipo parental. Essa propriedade é utilizada em diversas pesquisas na agricultura e medicina. (Figura 4.1):

Figura 4.1 | Heredograma de um caráter monogênico recessivo



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 50).

Podemos interpretar os heredogramas em quatro etapas. Primeiro, devemos estabelecer se é um caráter ligado aos cromossomos sexuais ou aos autossômicos. Em seguida, determinar a dominância ou recessividade do caráter a partir das proporções fenotípicas. Após essa etapa, devemos localizar no heredograma quais indivíduos são os recessivos e daí determinar o genótipo de todos os outros indivíduos do heredograma. Lembre-se de que os indivíduos recessivos são aqueles que recebem uma cópia do gene (alelo recessivo) de cada um dos pais e transmitem a todos os seus filhos. Caso o caráter em estudo seja dominante, devemos buscar esses indivíduos, mas eventualmente alguns indivíduos poderão apresentar um genótipo indeterminado, pois sua expressão está associada com a presença de um alelo dominante. Dessa forma, a representação do seu genótipo é A-, pois tanto o indivíduo AA ou Aa apresentam o mesmo fenótipo.

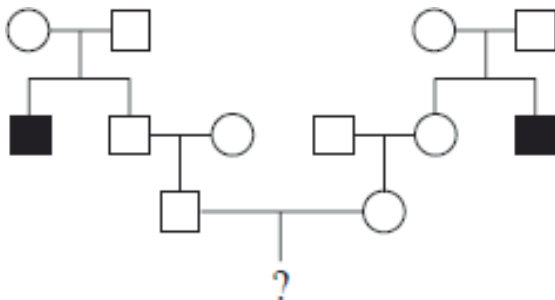


Exemplificando

Através da análise dos heredogramas podemos inferir a probabilidade de um indivíduo apresentar uma determinada condição fenotípica. Algumas comunidades apresentam um risco maior de determinadas doenças. Um exemplo seria a doença de Tay-Sachs, que é uma doença autossômica recessiva associada à perda de função da enzima hexosaminidase A e que causa o acúmulo de depósitos adiposos nas células nervosas, causando paralisia seguida por morte precoce. Se houver um caso na família de um indivíduo com a doença de Tay-

Sachs, qual a chance de um filho de um casal ter a doença, como na Figura 4.2?

Figura 4.2 | Heredograma usado para inferir o risco de ocorrência de uma doença recessiva e autossômica de um indivíduo



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 50).

Esse histórico familiar nos indica que há dois (2) indivíduos afetados, os tios do casal. Dessa forma, ambos os avós do marido e da esposa são necessariamente heterozigotos (T/t). Assim, sabemos que o pai do marido pode apresentar genótipos T/T ou T/t, mas dentro dos $\frac{3}{4}$ da progênie não afetada sabemos que as probabilidades relativas desses genótipos devem ser de $\frac{1}{4}$ e $\frac{1}{2}$. Portanto, existe uma probabilidade de $\frac{2}{3}$ de o pai ser um heterozigoto (dois terços é a proporção da progênie não afetada de heterozigotos: $\frac{2}{4}$ divididos por $\frac{3}{4}$).

Assumindo que a mãe do marido seja homozigoto dominante, alelos da doença em geral são raros. Portanto, se o pai for T/t, então o cruzamento com a mãe foi um cruzamento T/t x T/T e as proporções esperadas na progênie (que inclui o marido) são T/T e T/t. Dessa forma, a probabilidade de seu pai ser um heterozigoto ($\frac{2}{3}$) multiplicada pela probabilidade de seu pai ter um filho heterozigoto ($\frac{1}{2}$) é $\frac{2}{3} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{3}$.

Segundo a mesma lógica, a probabilidade de a esposa ser heterozigota também é de $\frac{1}{3}$. Caso ambos sejam heterozigotos (T/t), seu cruzamento será um cruzamento mono-híbrido padrão e, assim, a probabilidade de terem um filho t/t é de $\frac{1}{4}$.

Finalmente, a chance do casal de ter um filho afetado é a probabilidade de ambos serem heterozigotos e em seguida de ambos transmitirem o alelo recessivo para um filho. Novamente, esses eventos são

independentes e, assim, podemos calcular a probabilidade geral como $1/3 \times 1/3 \times 1/4 = 1/36$. Em outras palavras, existe 1 chance em 36 de eles terem uma criança com doença de Tay-Sachs.

Veja mais exemplos em: Griffiths et al. na página 60 e nestes links: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3240186/mod_resource/content/1/2017%20-%20Aula%204%20slides%20-%20Heran%C3%A7a%20mendeliana%20e%20variabilidade%20na%20manifest%C3%A7%C3%A3o%20de%20genes.pdf. Acesso em: 10 dez. 2017; http://www.uel.br/pessoal/rogerio/genetica/respostas/pratica_12.html. Acesso em: 10 dez. 2017.

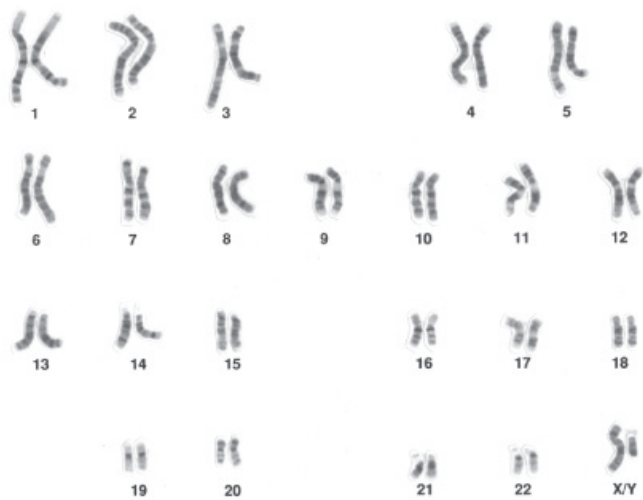
O aconselhamento genético é um procedimento adotado e feito por médicos e profissionais da área de saúde que buscam compreender a ocorrência, ou risco de ocorrência, de uma doença genética em uma família. Primeiramente é estabelecido um diagnóstico e esclarecimento dos tratamentos ou desenvolvimento das doenças. Em seguida usa-se dos diversos marcadores genéticos disponíveis para determinar as propriedades hereditárias da doença e o risco de recorrência para parentes específicos. Neste momento é estabelecido o histórico familiar para poder entender a chance de recorrência do distúrbio. Por fim, é elaborado um plano de ação apropriado para os pacientes considerando o risco da ocorrência, objetivos familiares baseados nos padrões éticos e religiosos da família. Todos esses procedimentos ajudam os pacientes a obter uma informação mais precisa sobre os riscos de se ter um filho quando se tem um diagnóstico de uma doença genética na família.

O aconselhamento genético se baseia tanto nas informações familiares (heredograma), marcadores moleculares e citogenéticos quanto nas informações disponíveis da frequência da doença na população. Diversos estudos usando dados genômicos identificaram centenas de regiões gênicas associadas a dezenas de distúrbios genéticos (veja algumas delas em http://www.bbc.com/portuguese/noticias/2013/05/130507_teste_dna_mdb_pu). Acesso em: 10 dez. 2017). A tendência é aumentar esses números com o uso de marcadores moleculares como os CNV, SNPs e microssatélites, cujas definições estão na Seção 3 da Unidade 3 deste livro. Há diversos esforços em busca de elaboração de kits

diagnósticos para venda ao público geral para a identificação de marcadores associados à doença de Alzheimer, por exemplo. É importante que esses procedimentos sejam realizados por profissionais médicos especialistas dessa área.

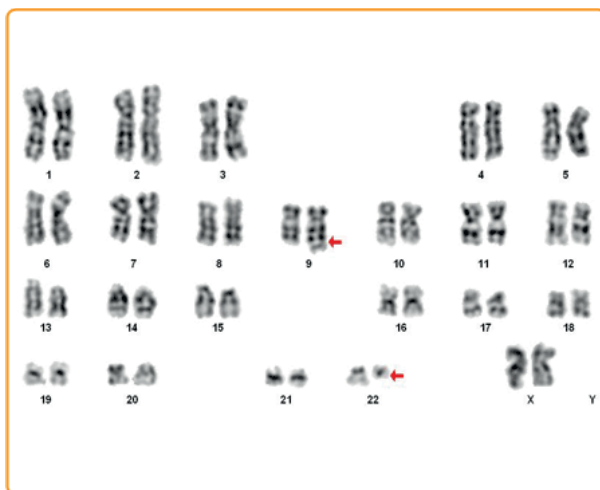
Um método citogenético usado em diagnósticos clássicos das doenças é o cariótipo. O cariótipo é o conjunto gênico da espécie. Quando temos um conjunto gênico duplicado, chamamos esse organismo de diploide. Nós, seres humanos, somos uma espécie diploide com um conjunto cromossômico $2n = 46$ cromossomos. Em geral, fazemos a representação desse cariótipo indicando o número de autossomos pareados adicionados aos sexuais ($44 + XX$; ou $44 + XY$). Diversos diagnósticos de tipos de câncer usam o cariótipo para mapear e localizar as translocações associadas à doença (Figura 4.3 e Figura 4.4).

Figura 4.3 | Cariograma de um indivíduo saudável



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Cari%C3%B3tipo#/media/File:Human_male_karyotype.gif>. Acesso em: 10 dez. 2017.

Figura 4.4 | Cariograma de indivíduo portador da translocação 46, XX, t (9;22) (q34;q11), associada à leucemia mieloide crônica



Fonte: <<http://www.citogene.com.br/img/img-t-9-22.gif>>. Acesso em: 10 dez. 2017.



Refleta

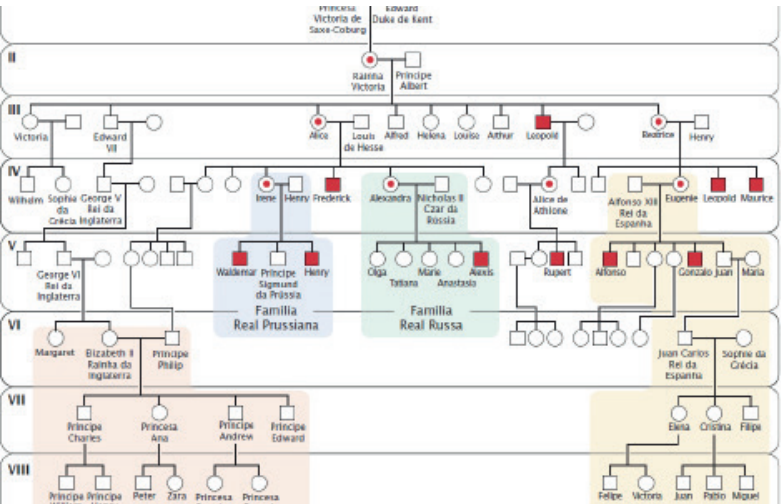
Qual a base genética que explica o possível risco de um casamento consanguíneo?

A endogamia ou endocruzamento refere-se ao cruzamento entre indivíduos aparentados ou com uma relação próxima. Estes indivíduos são portadores de material genético muito semelhantes. Em plantas, observamos o efeito da endogamia em espécies autógamas, neste caso temos o grau máximo da endogamia que é a autofecundação. Em espécies alógamas e animais que se encontram com um baixo tamanho populacional, também observamos um alto grau de endogamia.

A endogamia causa um aumento da homozigosidade da população e consequente diminuição da variabilidade genética. Em termos gerais, a endogamia pode apresentar efeitos positivos e negativos. Quando se tem interesse em um determinado *locus* que pode apresentar uma vantagem, tê-lo em homozigose é uma estratégia interessante para sua manipulação. Ao mesmo tempo, o aumento da homozigosidade de uma população pode aumentar

as chances de expressão de genes deletérios ou associados a um distúrbio. Um grande exemplo disso é a segregação da hemofilia na família real britânica (Figura 4.5).

Figura 4.5 | Histórico familiar da família britânica e sua relação com a hemofilia



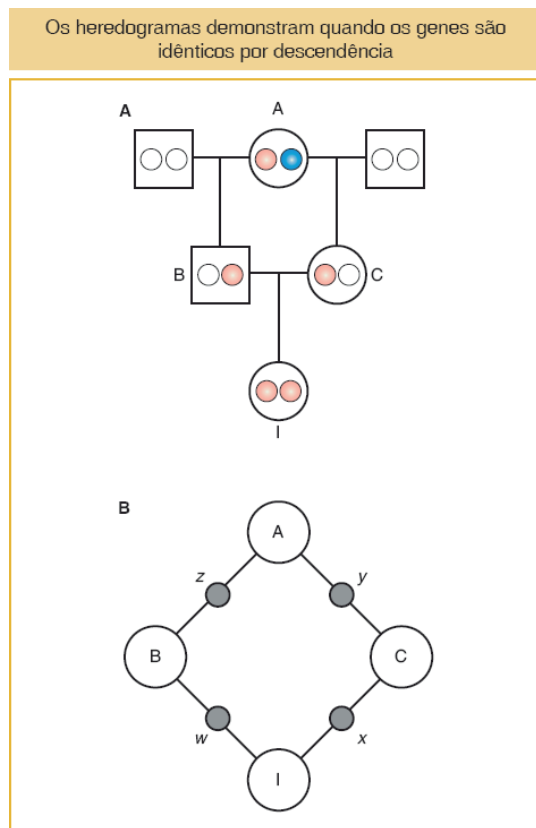
Fonte: Pierce (2017, p. 130).



Pesquise mais

O coeficiente de endocruzamento (F) mede o grau de endocruzamento de uma população. Esse coeficiente mede a probabilidade de alelos dos indivíduos serem idênticos por origem, ou autogigotos (Figura 4.6).

Figura 4.6 | Herança de genes em autozigose



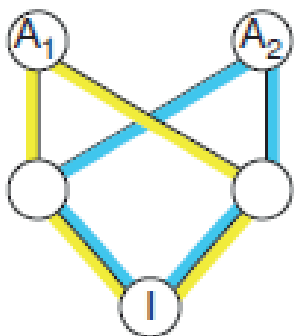
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 600).

Para estimá-lo devemos considerar o número de passos geracionais entre o indivíduo em questão e o parente mais distante que pode doar os dois alelos aos pais do indivíduo em questão. Alguns exemplos podem apresentar sistemas mais complexos, como na Figura 4.6. Assim, devemos considerar também as alças entre os indivíduos aparentados (Figura 4.7) e quando resolvemos a equação

Devemos usar esta fórmula simples:

$$F = \sum_{\text{alças}} \left(\frac{1}{2}\right)^n \times (1 + F_{\text{Ancestral}}), \text{ } n \text{ é o número de passos geracionais.}$$

Figura 4.7 | Alças entre indivíduos aparentados



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 601).

Uma das consequências é que em populações pequenas podemos inferir o grau de parentesco entre os indivíduos (Tabela 4.1). Quando existe um endocruzamento em uma população, as proporções genotípicas esperadas em relação a diferentes graus de endocruzamento podem ser estimadas por:

$$fA/A = p^2 + pqF; fA/a = 2pq - 2pqF; fa/a = q^2 + pqF$$

Usando essas frequências em análises de endocruzamento, podemos calcular o aumento do risco de ocorrência em uma condição de doença recessiva. Os coeficientes de endocruzamento afetam a frequência alélica da seguinte maneira: quando $q = 0,01$, existe um aumento de 7 vezes (7,19/1,0) na descendência homozigota recessiva para cruzamentos entre primos de primeiro grau, em comparação aos cruzamentos entre indivíduos não relacionados. O aumento no risco aumenta para 13 vezes (3,36/0,25) quando $q = 0,005$ e para 63 vezes (0,63/0,01) quando $q = 0,001$. Em outras palavras, o risco aumenta dramaticamente em relação aos alelos raros. Cruzamentos entre irmão e irmã e entre genitores e filhos são os mais arriscados: quando $q = 0,001$, eles demonstram um risco 250 vezes (2,51/0,01) maior em comparação aos cruzamentos entre indivíduos não relacionados. Isso é fundamental para sabermos qual a chance que temos de ter um alelo associado a um distúrbio genético.

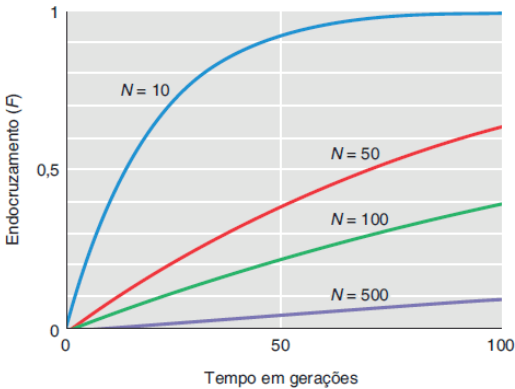
Tabela 4.1 | Chance de ocorrer homozigotos recessivos a cada 10.000 indivíduos em relação a diferentes frequências alélicas (q)

Parentesco	F	$q = 0,01$	$q = 0,005$	$q = 0,001$
Genitores não aparentados	0,0	1,00	0,25	0,01
Irmão e irmã e entre genitores e filhos	$\frac{1}{4}$	25,75	12,69	2,51
Meios-irmãos	$\frac{1}{8}$	13,38	6,47	1,26
Primos de primeiro grau	$\frac{1}{16}$	7,19	3,36	0,63
Primos de primeiro grau	$\frac{1}{64}$	2,55	1,03	0,17

Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 601).

As consequências da endogamia – como a perda da variabilidade genética – aumenta seus efeitos sobre populações finitas (Figura 4.8).

Figura 4.8 | Aumento da endogamia em populações finitas



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 601).

Esse é um dos principais métodos para se calcular o risco de que um indivíduo seja homozigoto em relação a um alelo recessivo deletério e exiba uma doença genética.

Pesquise mais pelo livro de Griffiths et al. (2016) e em: <<http://www.bespa.agrarias.ufpr.br/paginas/conteudo/3aloendogamia.htm>>. Acesso em: 10 dez. 2017; <http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/ovinos_de_corte/arvore/CONT000fy333t2502wx5ok0pvo4k3wim1lks.html>. Acesso em: 10 dez. 2017.



Assimile

Nesta seção apresentamos o conceito de endogamia. É fundamental lembrar que o principal efeito da endogamia é o aumento da homozigose em populações.

Além disso, mostramos que para calcular o risco de ocorrência de um distúrbio genético devemos saber como montar e interpretar um heredograma, considerar o grau de parentesco entre os indivíduos (autozigose de alelos) e sua frequência na população.

Por fim, mostramos que além dos diversos marcadores moleculares associados a distúrbios genéticos, vimos que os cariótipos ainda são fundamentais para os diagnósticos de doenças associadas a eventos cromossômicos, como a translocação.

Sem medo de errar

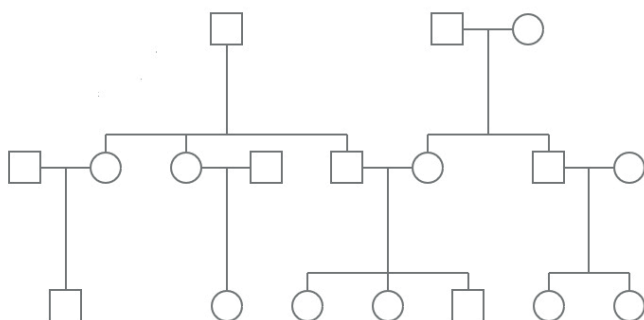
Nesta situação-problema devemos apresentar um esquema das relações da família de Vezinha e seus primos que estudam no Colégio Evolução.

As informações que nos foram fornecidas, caro aluno, são:

- Vezinha tem dois irmãos (Neto e Aninha).
- Eles têm quatro primos, Carolina, Túlio (não irmãos) e as irmãs Débora e Cinara.

Diante dessas informações, o possível heredograma pode ser (Figura 4.9):

Figura 4.9 | Heredograma da família de Vezinha



Fonte: elaborada pelo autor.

Avançando na prática

Câncer e cariótipo

Descrição da situação-problema

Dr. Nelson é um médico recém-formado e se especializou em oncologia. Ele está pensando em abrir seu próprio laboratório de diagnósticos. Considerando o uso de marcadores moleculares e citogenéticos usados em diagnóstico de câncer, qual a infraestrutura básica que o laboratório pode apresentar?

Resolução da situação-problema

O laboratório do Dr. Nelson pode apresentar a seguinte infraestrutura básica:

1. Microscópio óptico e de fluorescência para visualizar as translocações em cromossomos metafásicos, como os das Figuras 4.3 e 4.4.
2. Estufas para preparação das culturas celulares.
3. Bancadas para a preparação de lâminas e reagentes.
4. Equipamentos de PCR.

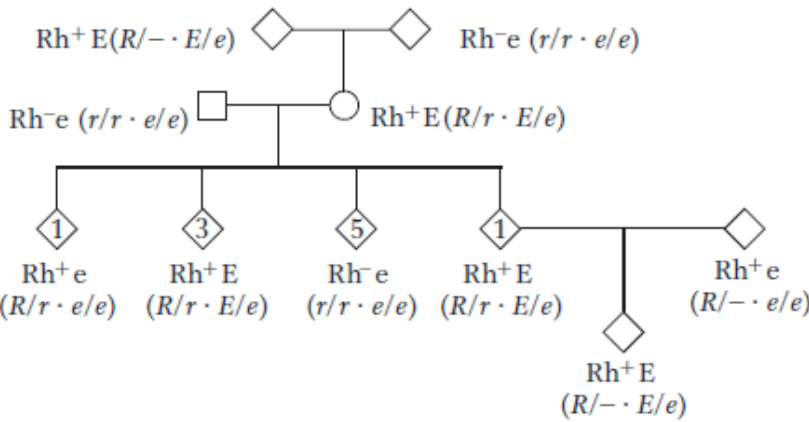
5. Sequenciadores e computadores para a montagem das sequências dos marcadores de DNA.

Além destes equipamentos, o laboratório deve contratar profissionais muito qualificados para preparar os materiais a serem analisados pelos médicos oncologistas.

Faça valer a pena

1. Em uma análise de heredograma de uma doença muito rara chamada de eliptocitose (problema na hemácia), Dr. Nelson se deparou com uma mãe que tinha 10 filhos e apresentava sangue tipo Rh+. Fazendo a análise do histórico familiar da doença (Figura 4.8), podemos afirmar que:

Heredograma do exercício 1



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 738).

- I. O heredograma está de acordo com a hipótese de que o alelo Rh⁺ é dominante e o Rh⁻ é recessivo.
- II. O mecanismo de transmissão da eliptocitose é recessivo.
- III. Os genes que controlam os fenótipos E e Rh podem estar no mesmo cromossomo.

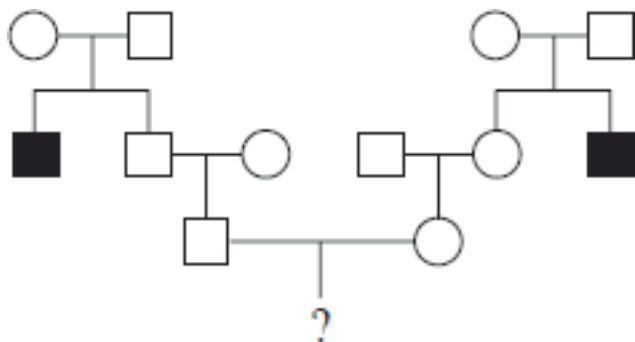
Marque a alternativa que corresponde ao correto entendimento sobre as asserções.

- a) Apenas II e III estão corretas.
- b) Apenas I e III estão corretas.
- c) Apenas I e II estão corretas.

- d) Apenas II está correta.
e) Apenas I está correta.

2. A análise de heredogramas é uma estratégia muito bem usada para determinar o risco de ocorrência de um distúrbio genético em um indivíduo baseado em sua história familiar. No heredograma da Figura 4.9, qual a chance de o indivíduo assinalado com o ponto de interrogação nascer com uma doença recessiva e autossômica?

Heredograma da questão 2



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 50).

Assinale a alternativa que apresenta o risco correto da criança nascer com o distúrbio descrito no texto-base.

- a) $1/4$
b) $1/2$
c) $1/3$
d) $1/36$
e) $3/4$

3. A endogamia é um fator evolutivo, que pode aumentar o risco, em um casamento consanguíneo, de gerar uma criança com um distúrbio genético.

Quais das alternativas indica a melhor explicação para o aumento de risco em casamentos consanguíneos de gerar uma criança com um distúrbio genético?

- a) Aumenta as chances de loci se tornarem homozigotos.
b) Diminui as chances de loci se tornarem homozigotos.
c) Mantém a mesma chance de loci se tornarem homozigotos.

- d) Aumenta o número de loci em heterozigose.
- e) Diminui o número de loci em heterozigose.

Seção 4.2

O equilíbrio genético

Diálogo aberto

O Prof. Carlos sabe que não são todos os alunos que querem participar e apresentar um projeto na feira de ciências. Então, para que esses alunos possam participar de alguma forma, ele sempre traz um colega professor ou outro profissional para ministrar uma palestra sobre um tema relevante sobre biologia, conservação e medicina.

Neste ano, o Prof. Carlos ligou para um amigo que é professor na faculdade da cidade para convidá-lo para falar sobre um de seus temas de pesquisas. Ambos concordaram que seria uma boa ideia mostrar como a urbanização pode influenciar as populações de animais que ainda habitam os fragmentos florestais da sua cidade. Considerando o público-alvo, o convidado do Prof. Carlos deve usar uma linguagem mais simples e abordar os conceitos fundamentais sobre equilíbrio genético, seleção natural, deriva genética, reprodução não aleatória, migração, entre outros efeitos demográficos.

Caro aluno, nessa situação-problema devemos nos concentrar em ajudar o convidado do Prof. Carlos a montar sua apresentação.

Não pode faltar

Caro aluno, nesta seção vamos mostrar como os genes estão segregando em populações naturais. Esse é o princípio fundamental da genética de populações. A partir deles é que vamos inferir a ação das forças e fatores evolutivos. Antes de estudarmos as características de cada uma das forças evolutivas, vamos mostrar como podemos verificar se um determinado gene está ou não segregando em equilíbrio em uma população.

Podemos caracterizar a segregação dos alelos de duas formas. Primeiro, podemos fazer a contagem geral dos alelos e genótipos de uma amostra da população. Usaremos o mesmo exemplo dado

pelo livro de Griffiths et al. (2016). Imagine que estamos estudando a variabilidade genética do *locus* A de uma população de rãs (Figura 4.10). Então, fizemos uma coleta para amostrar essa população e contamos quantos indivíduos há em cada um dos genótipos. Além disso, contamos também quantos alelos “A” ou “a” observamos nessa amostra.

Figura 4.10 | Variabilidade genética do *locus* A em uma população de rãs



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 594).

Se considerarmos um gene com ausência de dominância entre seus alelos, podemos chamar de frequência alélica (ou frequência gênica) a **razão entre o número de um determinado alelo dividido pelo total de alelos daquele gene na amostra da população**. Na população de rãs, a frequência do alelo A é $f_A = 18/32 = 0,56$ e do alelo a é $f_a = 14/32 = 0,44$. Podemos ainda estimar a **frequência genotípica** que é a **razão entre as combinações dos alelos (que formam o genótipo) pelo total dos genótipos de todos os indivíduos amostrados**. No caso da população de rãs, as frequências genotípicas são $f_{AA} = 5/16 = 0,31$; $f_{Aa} = 8/16 = 0,50$; $f_{aa} = 3/16 = 0,19$.

Agora, se considerarmos um gene de um organismo diploide e que apresenta dominância entre seus alelos, podemos determinar que $f_A = p = f_{AA} + \frac{1}{2} f_{Aa}$ e $f_a = q = f_{aa} + \frac{1}{2} f_{Aa}$. Sendo assim,

temos que $p + q = 1$, sendo que p é a proporção dos alelos "A", e q a proporção dos alelos "a" na população.



Refleta

Agora que sabemos como calcular as frequências alélicas (ou gênicas) e genotípicas, como fazemos para saber se um *locus* em uma determinada população se encontra em equilíbrio gênico?

No ano de 1908, o matemático inglês Geoffrey Harold Hardy e o médico alemão Wilhelm Weinberg propuseram de forma independente um modelo capaz de prever com robustez como os genes segregam na população. Esta lei ficou conhecida como lei de Hardy-Weinberg.

A lei de Hardy-Weinberg diz que a frequência alélica de um gene deve permanecer constante em uma população após uma geração de cruzamentos ao acaso, e obedecer à distribuição binomial se seus **pressupostos** forem assumidos. Os pressupostos da lei de Hardy-Weinberg são:

1. A população é infinitamente grande.
2. Os cruzamentos são ao acaso e todos indivíduos acasalam (panmixia).
3. Não há desvios na proporção sexual entre os indivíduos na população.
4. Não há sobreposição de gerações.
5. Não mutação.
6. Não há seleção natural (ou diferenças na viabilidade, fertilidade ou outro componente do valor adaptativo entre os indivíduos da população).
7. Não deriva genética (ou efeitos demográficos devido à redução populacional).
8. Não há fluxo gênico.

Caso a amostra obedeça a todos estes pressupostos, veremos que a população não apresentará variação em sua frequência alélica e frequência genotípica (Tabela 4.2). Imagine uma população em que observamos um gene *A* com uma frequência genotípica de

heterozigotos $H = 1,00$; suas frequências alélicas são: para o alelo dominante $f_A = p = f_{AA} + \frac{1}{2} f_{Aa} = D + \frac{1}{2} H = 0,5$ e para o alelo recessivo $f_a = q = f_{aa} + \frac{1}{2} f_{Aa} = R + \frac{1}{2} H = 0,5$.

Tabela 4.2 | Frequências genotípicas entre gerações

Genótipo	Geração Parental	Geração F1	Geração F2
AA	D = 0,00	D' = 0,25	D'' = 0,25
Aa	H = 1,00	H' = 0,50	H'' = 0,50
aa	R = 0,00	R' = 0,25	R'' = 0,25

Fonte: elaborada pelo autor.

Após uma geração de cruzamentos ao acaso e nenhuma influência de fatores ou forças evolutivas, os indivíduos F1 devem apresentar as seguintes frequências alélicas: para o alelo dominante, $f_A' = p' = f_{AA} + \frac{1}{2} f_{Aa} = D' + \frac{1}{2} H' = 0,25 + \frac{0,50}{2} = 0,50$; e para o alelo recessivo,

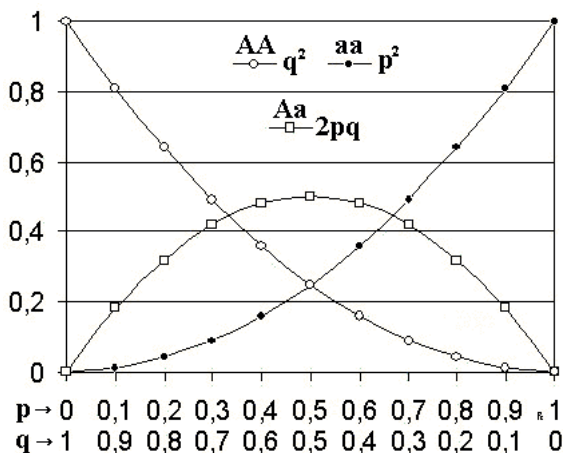
$f_a' = q' = f_{aa} + \frac{1}{2} f_{Aa} = R' + \frac{1}{2} H' = 0,25 + \frac{0,50}{2} = 0,50$. Na geração

F2, após uma geração de cruzamentos ao acaso e nenhuma influência de fatores ou forças evolutivas, as frequências alélicas são: $f_A'' = p'' = f_{AA} + \frac{1}{2} f_{Aa} = D'' + \frac{1}{2} H'' = 0,25 + \frac{0,50}{2} = 0,50$; e para o alelo recessivo,

$f_a'' = q'' = f_{aa} + \frac{1}{2} f_{Aa} = R'' + \frac{1}{2} H'' = 0,25 + \frac{0,50}{2} = 0,50$.

Dessa forma, temos evidente as consequências e conclusões da lei de Hardy-Weinberg, em que uma população infinitamente grande e na ausência de forças e fatores evolutivos (população ideal), as frequências alélicas e genotípicas devem permanecer constante e obedecer à distribuição binomial $p^2 + 2pq + q^2 = 1 \therefore (p + q)^2 = 1$, em que a potência indica a ploidia da espécie e a base (p e q) a quantidade de alelos segregando na população. Podemos inferir as frequências alélicas e predizer as frequências genotípicas como observado na Figura 4.11.

Figura 4.11 | Variação das frequências alélicas e genotípicas



Fonte: <<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/9/94/Hardy-Weinberg.gif>> Acesso em: 20 dez. 2017.

Como vimos na Unidade 1 deste livro, podemos definir a evolução como mudanças observadas ao longo das gerações associadas a variabilidade genética e fenotípica das espécies. Neste momento, usaremos uma definição de evolução como mudanças nas frequências alélicas das populações. Ou seja, podemos caracterizar a evolução ao monitorar a variação das frequências alélicas desta população. Caso não seja observado uma mudança nas frequências alélicas e genotípicas, dizemos que essa população está em equilíbrio gênico ou equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Doravante, caro aluno, vamos estudar as consequências das forças evolutivas sobre variabilidade genética das populações, considerando os desvios ao equilíbrio de Hardy-Weinberg. Neste momento não vamos aprofundar na parte matemática dos desvios ao equilíbrio, e sim, nas consequências biológicas.

Primeiramente, se considerarmos os efeitos da mutação sobre a variabilidade genética, veremos que um possível efeito é na introdução de um novo alelo. Isto é, calcularemos se o *locus* está em equilíbrio através da equação: $p^2 + 2pq + 2pr + 2qr + q^2 + r^2 = 1 \therefore (p + q + r)^2 = 1$, para um organismo diploide e com três alelos, em que p é a frequência do alelo 1, q do alelo 2 e r do alelo 3. Para melhor entendimento destes

efeitos a sugestão é que reforce os estudos das Seções 2 e 3 da Unidade 3 desta disciplina.



Exemplificando

O sistema de sangue ABO é um sistema que apresenta 3 alelos para um organismo diploide. O alelo i é recessivo em relação aos alelos I^A e I^B . Os alelos I^A e I^B são codominantes. Sendo assim, quando dizemos que um indivíduo é do tipo A ele pode apresentar dois genótipos $I^A I^A$ ou $I^A i$; se for do tipo B ele pode apresentar dois genótipos $I^B I^B$ ou $I^B i$; se for do tipo AB, seu genótipo é $I^A I^B$, e por fim se for do tipo O, seu genótipo será ii . Sendo assim, quando formos calcular a frequência alélica de cada um dos alelos, devemos considerar a contribuição de todos genótipos (Tabela 4.3). Por exemplo, a frequência do alelo I^A é $f_{I^A} = f_{I^A I^A} + \frac{1}{2} f_{I^A I^B} + \frac{1}{2} f_{I^A i}$; a frequência do alelo I^B é $f_{I^B} = f_{I^B I^B} + \frac{1}{2} f_{I^A I^B} + \frac{1}{2} f_{I^B i}$; e do alelo i é $f_i = f_{ii} + \frac{1}{2} f_{I^A i} + \frac{1}{2} f_{I^B i}$.

Tabela 4.3 | Frequências genotípicas do sistema ABO

Tipo sanguíneo	Genótipo	Frequência Genotípica
A	$I^A I^A$ e $I^A i$	p^2 e $2pr$
B	$I^B I^B$ e $I^B i$	q^2 e $2qr$
AB	$I^A I^B$	$2pq$
O	ii	r^2

Fonte: <<http://lineu.icb.usp.br/~bbeiguel/Genetica%20Populacoes/Cap.2.pdf>>. Acesso em: 20 dez. 2017; e <<http://labs.icb.ufmg.br/lbem/aulas/grad/evol/hwpop.html>>. Acesso em: 20 dez. 2017.

Quando os indivíduos na população fazem escolhas comportamentais específicas, e essas escolhas moldam as combinações genéticas que aparecem em gerações sucessivas, quando isso acontece, os padrões de acasalamento dessa população não são mais aleatórios. O acasalamento não aleatório pode ocorrer em duas formas, com diferentes consequências. Uma forma de acasalamento não aleatório é a endogamia, que ocorre quando indivíduos com genótipos similares são mais propensos a se encaixar um com o outro e não com indivíduos com diferentes genótipos. A segunda forma de acasalamento é não aleatório, entre

não aparentados. Assim, há uma maior probabilidade de que pessoas com um determinado genótipo se acasalem com indivíduos de outro genótipo particular. Considerando que a endogamia pode levar a uma redução na variação genética, a endogamia não é capaz de alterar a frequência alélica, apenas a frequência genotípica. Assim, a endogamia não é considerada uma força evolutiva e sim, um fator evolutivo.

Às vezes, pode haver flutuações aleatórias no número de alelos em uma população. Essas mudanças na frequência relativa do alelo, chamada deriva genética, podem aumentar ou diminuir por acaso ao longo do tempo. Normalmente, a deriva genética ocorre em pequenas populações, nas quais os alelos raramente enfrentam maiores chances de serem perdidos. Uma vez que começa, a deriva genética continuará até que o alelo envolvido seja perdido por uma população, ou seja, o único alelo presente em um *locus* de gene específico dentro de uma população. Ambas as possibilidades diminuem a diversidade genética de uma população.

A deriva genética é comum depois que uma população experimenta um gargalo de população. Um gargalo de população ocorre quando um número significativo de indivíduos em uma população morre ou são impedidos de produzir, resultando em uma diminuição drástica no tamanho da população. A deriva genética pode resultar na perda de alelos raros e pode diminuir o tamanho do grupo genético. A deriva genética também pode causar que uma nova população seja geneticamente distinta da sua população original, o que levou à hipótese de que a deriva genética desempenha um papel na evolução de novas espécies.

Como a distribuição física dos indivíduos afeta uma população? Uma espécie com ampla distribuição raramente possui a mesma composição genética em toda a sua gama. Por exemplo, indivíduos em uma população que viva em um extremo de uma região podem viver em uma altitude maior e encontrar condições climáticas diferentes do que outros que vivem na extremidade oposta em uma altitude mais baixa. Que efeito isso tem? Nessa fronteira mais extrema, a frequência relativa do alelo pode diferir dramaticamente daqueles no limite oposto. A distribuição é uma maneira de preservar a variação genética em grandes populações em amplos intervalos físicos, uma vez que diferentes forças mudarão as frequências relativas de alelos de diferentes maneiras em cada uma

das extremidades. Se os indivíduos em qualquer extremidade do intervalo se reconectarem e continuarem se acasalando, a mistura resultante pode contribuir para uma maior variação genética em geral. No entanto, se o intervalo se tornar suficientemente grande para que o cruzamento entre as extremidades opostas se torne cada vez menos provável, as diferentes forças que atuam em cada extremidade se tornam cada vez mais pronunciadas e os indivíduos em cada alcance da população podem eventualmente se tornar geneticamente distintos de um outro.

Como a distribuição física dos indivíduos afeta uma população? Uma espécie com ampla distribuição raramente possui a mesma composição genética em toda a sua gama. Por exemplo, indivíduos em uma população que viva em um extremo do alcance podem viver em uma altitude maior e encontrar condições climáticas diferentes do que outros que vivem na extremidade oposta em uma altitude mais baixa. Que efeito isso tem? Nessa fronteira mais extrema, a frequência relativa do alelo pode diferir dramaticamente daqueles no limite oposto. A distribuição é uma maneira de preservar a variação genética em grandes populações em amplos intervalos físicos, uma vez que diferentes forças mudarão as frequências relativas de alelos de diferentes maneiras em cada uma das extremidades.

Se os indivíduos em qualquer extremidade do intervalo se reconectarem e continuarem se acasalando, a mistura resultante pode contribuir para uma maior variação genética em geral. No entanto, se o intervalo se tornar suficientemente grande para que o cruzamento entre as extremidades opostas se torne cada vez menos provável e as diferentes forças que atuam em cada extremidade se tornem cada vez mais pronunciadas, os indivíduos em cada alcance da população podem eventualmente se tornar geneticamente distintos de um outro.

Cada genótipo na população geralmente tem uma condição física diferente para esse ambiente particular. Em outras palavras, alguns genótipos serão favorecidos, e os indivíduos com esses genótipos continuarão a se reproduzir. Outros genótipos não serão favorecidos: os indivíduos com esses genótipos terão menos probabilidades de se reproduzir. Que tipo de genótipo seria desfavorável? Os genótipos desfavoráveis assumem muitas formas, como aumento do risco de predação, diminuição do acesso aos

companheiros ou diminuição do acesso aos recursos que mantêm a saúde.

Em geral, as forças que causam frequências de alelos relativos para mudar ao nível da população também podem influenciar as forças de seleção que as moldam em sucessivas gerações. Por exemplo, se as mariposas com genótipo *aa* migrem para uma população composta por indivíduos *AA* e *Aa*, aumentarão a frequência relativa do alelo *a*.

No entanto, se o genótipo *aa* tiver uma clara desvantagem para a sobrevivência (por exemplo, vulnerabilidade à predação), eventualmente, as mudanças provocadas pela migração inicial serão revertidas.



Pesquise mais

Nós podemos analisar a variação genética pela interação entre as forças evolutivas. Um grande exemplo é comparar o efeito deriva genética (diminuição drástica populacional) e o efeito da ação da seleção natural sobre as populações. Para isso, podemos usar marcadores genéticos diferentes. Por exemplo, para saber se há uma divergência entre populações, podemos estimar diversos parâmetros populacionais como variações na frequência alélica, medidas de estruturação populacional como o índice de endocruzamento F_{is} (ou estimadores de parentesco entre os indivíduos) e medidas da variabilidade genética entre as populações como o F_{ST} .

Um problema aplicado à biodiversidade é o problema da fragmentação florestal. É esperado que a fragmentação florestal isole as populações naturais ao diminuir drasticamente seu tamanho e assim, fazer com que ocorra um maior nível de endocruzamento ao longo das gerações, e que certas combinações gênicas sejam mais frequentes que outras (este fenômeno é chamado de desequilíbrio de ligação). Quando há um alto desequilíbrio de ligação entre diversos genes podemos inferir que houve uma redução drástica no tamanho populacional, e assim, podemos inferir que a divergência entre as populações são frutos da ação da deriva genética entre as populações.

Outro fator que pode apresentar uma grande divergência entre as populações é a seleção natural. A seleção natural pode ser

caracterizada pela correlação entre a variação do polimorfismo de um marcador genético e as variações ambientais caracterizadas, como a temperatura.

Se fizermos a análise concomitante de marcadores capazes de guardar essas informações, por exemplo no caso da deriva genética os marcadores microssatélites e no caso da seleção natural, o polimorfismo de inversões cromossômicas, podemos compreender se as divergências entre as populações naturais são devido a um efeito demográfico de redução populacional drástico ou se é dado a diferenças associadas a variações ambientais e climáticas locais, fruto da ação da seleção natural. Para estudar mais sobre o assunto, fica como sugestão de leitura o capítulo 18 do livro Griffiths et al. (2016), e a partir da página 41 da tese de doutorado, disponível em:

<http://repositorio.unicamp.br/bitstream/REPOSIP/316983/1/Cavasini_Renato_D.pdf>. Acesso em: 20 dez. 2017.



Assimile

A variação genética em uma população é derivada de uma grande variedade de genes e alelos. A persistência das populações ao longo do tempo através de ambientes em mudança depende da sua capacidade de se adaptar às condições externas em mudança. Às vezes, a adição de um novo alelo a uma população a torna mais capaz de sobreviver; às vezes, a adição de um novo alelo a uma população torna-se menos capaz. Ainda outras vezes, a adição de um novo alelo a uma população não tem efeito, no entanto, o novo alelo irá persistir ao longo das gerações, porque sua contribuição para a sobrevivência é neutra.

Sem medo de errar

A situação-problema desta seção pede que possamos auxiliar o convidado do Prof. Carlos a montar sua apresentação. Devemos, portanto, sugerir um roteiro ou uma lógica para que a palestra possa mostrar os resultados de sua pesquisa sem cair na tentação de usar uma linguagem muito técnica.

Caro aluno, para responder a essa situação-problema podemos seguir a lógica exposta no box *Pesquise mais*. Podemos estimar diversos parâmetros populacionais como variações na frequência alélica, medidas de estruturação populacional como o índice de endocruzamento F_{IS} (ou estimadores de parentesco entre os indivíduos) e medidas da variabilidade genética entre as populações como o F_{ST} .

Um problema aplicado à biodiversidade é o problema da fragmentação florestal. É esperado que a fragmentação florestal isole as populações naturais ao diminuir drasticamente seu tamanho e assim, fazer com que ocorra um maior nível de endocruzamento ao longo das gerações, e que certas combinações gênicas sejam mais frequentes que outras (este fenômeno é chamado de desequilíbrio de ligação). Quando há um alto desequilíbrio de ligação entre diversos genes podemos inferir que houve uma redução drástica no tamanho populacional, e assim, podemos deduzir que a divergência entre as populações são fruto da ação da deriva genética entre as populações.

Outro fator que pode apresentar uma grande divergência entre as populações é a seleção natural. Esta pode ser caracterizada pela correlação entre a variação do polimorfismo de um marcador genético e as variações ambientais caracterizadas, como a temperatura.

Se fizermos a análise concomitante de marcadores capazes de guardar essas informações, como no caso da deriva genética os marcadores microssatélites e no caso da seleção natural o polimorfismo de inversões cromossômicas, podemos compreender se as divergências entre as populações naturais são devido a um efeito demográfico de redução populacional drástico ou se é dado às diferenças associadas a variações ambientais e climáticas locais, fruto da ação da seleção natural.

Lembre-se de que o Colégio Evolução é um colégio do ensino médio e que a palestra deve ser voltada para o público geral. Assim, a apresentação dos conteúdos deve ser breve e pautada na lógica mais do que nos detalhes. Para isso, o palestrante deve abusar dos exemplos e de mapas representativos da área de trabalho. E ainda, usar definições simples e diretas dos estimadores dos parâmetros populacionais avaliados. Assim, há uma maior chance do público

geral compreender os possíveis efeitos causados pela urbanização que pode influenciar as populações de animais que ainda habitam os fragmentos florestais da sua cidade.

Avançando na prática

Equilíbrio genético em um *locus* multialélico

Descrição da situação-problema

Cícero é um aluno de biologia que pretende caracterizar a variabilidade genética de uma população natural de uma espécie de *Drosophila* endêmica da Mata Atlântica. Ele pretende usar como marcador genético o polimorfismo de inversões cromossômicas. Usando artigos previamente feitos por colegas do laboratório, Cícero sabe que há 2 inversões (além do arranjo padrão) descritas para esta espécie, e que essas inversões são extensas e capazes de fazer esse cromossomo evoluir por inteiro, comportando-se como se fosse um alelo mendeliano. Caro aluno, como Cícero deve proceder para estimar as frequências alélicas dessas inversões?

Resolução da situação-problema

Caro aluno, podemos usar a mesma lógica descrita no box *Exemplificando*. O sistema ABO é um sistema de três alelos mendelianos que são comparáveis às duas inversões, mais o arranjo padrão do cromossomo em questão. Sendo assim, podemos chamar o arranjo padrão de I^P , e os dois arranjos invertidos de $I^1 I^2$. Para calcular a frequência alélica de I^P usando: $f_{I^P} = f_{I^P I^P} + \frac{1}{2} f_{I^P I^1} + \frac{1}{2} f_{I^P I^2}$; a frequência do alelo I^1 é $f_{I^1} = f_{I^1 I^1} + \frac{1}{2} f_{I^P I^1} + \frac{1}{2} f_{I^1 I^2}$; e da inversão I^2 $f_{I^2} = f_{I^2 I^2} + \frac{1}{2} f_{I^P I^2} + \frac{1}{2} f_{I^1 I^2}$.

Faça valer a pena

1. Em uma amostra, verificou-se que as frequências dos alelos que determinam os grupos sanguíneos do sistema ABO são as seguintes: $i = 0,5$; $I^A = 0,3$; $I^B = 0,2$. Para se determinar esses valores, analisaram-se os tipos sanguíneos de uma amostra constituída por **303.000** pessoas.

Assinale a alternativa que indica a frequência genotípica de indivíduos de sangue **AB** e de sangue **O** nessa amostra.

- a) 0,06 para indivíduos AB e 0,25 para indivíduos O.
- b) 0,10 para indivíduos AB e 0,25 para indivíduos O.
- c) 0,12 para indivíduos AB e 0,50 para indivíduos O.
- d) 0,12 para indivíduos AB e 0,25 para indivíduos O.
- e) 0,10 para indivíduos AB e 0,50 para indivíduos O.

2. Considere e analise as asserções abaixo:

- I – Uma população em equilíbrio de Hardy-Weinberg exibe frequências constantes de alelos e genótipos sobre as gerações sucessivas.
- II – Uma população com frequências alélicas estáveis e genotípicas variáveis ao longo do tempo não está em equilíbrio de Hardy-Weinberg.
- III – Uma população cujas frequências alélicas e genotípicas são variáveis ao longo das gerações, não estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg.

Marque a alternativa que corresponde ao correto entendimento sobre as asserções.

- a) As asserções I, II e III são verdadeiras.
- b) Apenas as asserções I e II são verdadeiras.
- c) Apenas as asserções II e III são verdadeiras.
- d) Apenas as asserções I e III são verdadeiras.
- e) Apenas a asserção I é verdadeira.

3. Em uma população de peixes que habita uma lagoa de raio de 3 km, observa-se que há uma variação ao longo da geração nas frequências de indivíduos da cor vermelha. Ao longo das gerações, vemos que há mais peixes vermelhos do que amarelos. Alguns estudos apontam que essa característica é monogênica e que não há variação nas frequências alélicas desta população.

Qual a provável força ou fator evolutivo que está atuando sobre esta população?

- a) Endogamia.
- b) Deriva genética.
- c) Mutação.
- d) Seleção Natural.
- e) Fluxo gênico.

Seção 4.3

A evolução da vida

Diálogo aberto

Esta é a nossa última seção, caro aluno, e também é o último estande que o Prof. Carlos deve montar com um grupo de alunos. Geralmente, o Prof. Carlos posiciona esse estande logo no início da área da Feira de Ciências voltada a genética de populações, estando pessoalmente presente. Nesse estande, ele apresenta um experimento (que foi aprovado pelo comitê de ética e avaliado por médicos) que pretende realizar com os visitantes da feira. Ele pede aos alunos para buscar visitantes que queiram experimentar uma gota de solução diluída de feniltiocarbamida, (em inglês *pheniltiocarbamide* – e doravante chamado de PTC).

No estande eles contam a história da variação da percepção de sabor, em especial do sabor amargo. Em 1931, um químico chamado de Arthur Fox estava preparando uma solução com PTC, quando um colaborador no laboratório sentiu um gosto amargo na boca, proveniente do pó que Arthur Fox estava trabalhando. Entretanto, Arthur Fox disse que não estava sentindo sabor algum. Sendo assim, Arthur Fox elaborou um experimento e caracterizou a variação na sensibilidade do sabor amargo entre as pessoas. Ao longo dos anos, foi demonstrado que essa variação é típica de caracteres quantitativos e que há uma gradação entre as pessoas que sentem o gosto e outras que não. Sabendo dessa história, o Prof. Carlos prepara uma série de diluição de soluções com PTC e pede aos alunos e visitantes do estande que experimentem e vejam se apresentam sensibilidade ao sabor amargo do PTC ou não. Caro aluno, diante do exposto, qual a distribuição esperada da variação na sensibilidade do sabor ao composto amargo feniltiocarbamida (PTC)? Descreva o gráfico que é esperado ao final da Feira de Ciências do Colégio Evolução.

Não pode faltar

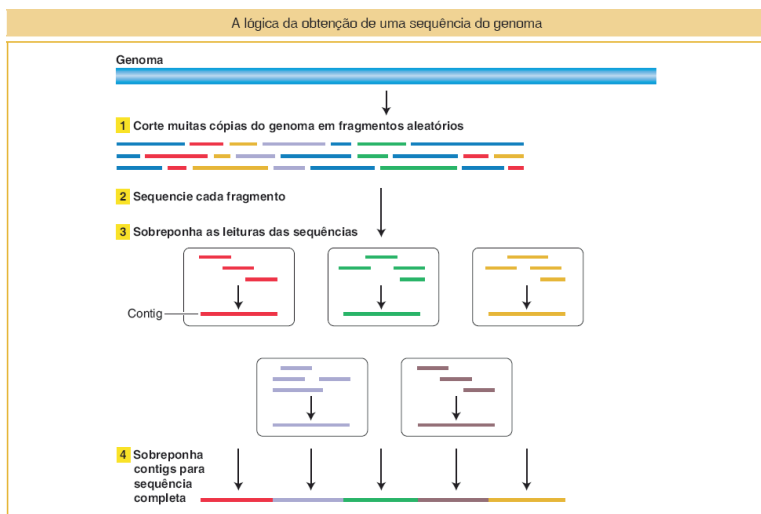
Caro aluno, na Unidade 1 deste livro reforçamos a ideia de que a evolução está pautada em caracterizar os padrões de mudanças ocorridas nas populações e na divergência entre as espécies ao longo do tempo (ou gerações). O desenvolvimento tecnológico permitiu fornecer marcadores moleculares e usar as ferramentas genômicas para revelar a divergência entre os indivíduos e as espécies, principalmente. Hoje podemos caracterizar a informação hereditária subjacente à fisiologia e ao desenvolvimento das espécies através do estudo de seu genoma. Assim, podemos descobrir novos genes e compreender os mecanismos moleculares associados à evolução dos caracteres e a distúrbios hereditários em humanos e outras espécies.



Pesquise mais

O projeto genoma foi um esforço entre diversas instituições para o mapeamento dos genes em diversas espécies em sua máxima resolução física, a sequência de nucleotídeos. A obtenção das sequências genômicas segue a seguinte lógica (Figura 4.12): extração do DNA, quebra as moléculas de DNA de um genoma em milhares a milhões de pequenos segmentos sobrepostos mais ou menos aleatórios; sequenciamento dos segmentos; determinação das sequências em um computador; uso de algoritmos para determinar a sobreposição entre os pequenos segmentos a partir de suas sequências idênticas – formação de um consenso em sua sequência; e continuar a realizar a sobreposição de peças cada vez maiores até que todos os pequenos segmentos estejam ligados, formando o genoma. O passo seguinte e mais complexo é determinar a função e papel no desenvolvimento fisiológico desta sequência de DNA.

Figura 4.12 | Lógica da montagem do genoma



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 450).

Admitimos que o genoma humano, que contém aproximadamente 3×10^9 pares de bases (pb) de DNA ou 3 bilhões de pares de bases (3 gigapares de bases = 3 Gpb). Somente usando sequenciadores automatizados que podemos gerar essa quantidade brutal de dados.

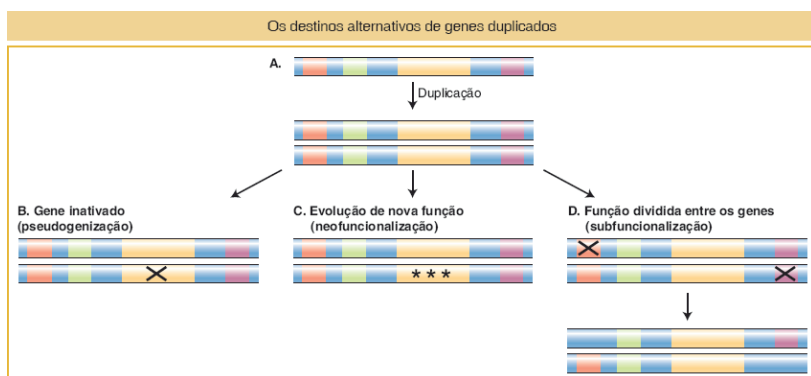
Pesquise mais em: Griffiths et al. (2016, p. 594); e <<https://www.youtube.com/watch?v=gMdrZXsNya0>>. Acesso em: 29 dez. 2017.

Através de comparações entre os genomas das espécies, podemos associar mudanças estruturais no genoma (como adição ou deleção de nucleotídeos, genes e até pedaços de cromossomos) como eventos vicariantes (interrupção do fluxo gênico associado a barreiras geográficas entre as populações, que pode levar à especiação) e mudanças na fisiologia, no comportamento ou na anatomia entre os organismos. Este tipo de análise chamamos de inferência filogenética. Estas análises são feitas a partir de comparações de sequências gênicas. Dessa forma, caro aluno, algumas questões que devemos fazer nesta seção são: com qual frequência ocorre as mudanças no nível molecular? Como podemos caracterizar a ação da seleção natural e deriva genética?

Como usar essas ferramentas para caracterizar a evolução de caracteres morfológicos e a evolução da nossa espécie *Homo erectus*? Vamos nessa!

Podemos estudar a história evolutiva de uma linhagem através da filogenia. Inferimos as mudanças evolutivas por meio das comparações entre os caracteres e sequências de genes entre as espécies. Os genes homólogos são sequências próximas com função e sequências semelhantes. Eles podem ser de dois tipos: 1-) genes ortólogos que podem estar localizados no mesmo *locus* em diferentes espécies e serem herdados de um mesmo ancestral comum; ou 2-) genes parálogos que são mapeados em loci diferentes, apresentando evidências que sofreram duplicação ou deleção (ou outro evento citogenético – ver nas Seções 3.2 e 3.3). Essas alterações no genoma podem afetar a função do gene ou gerar apenas uma nova sequência não funcional (Figura 4.13).

Figura 4.13 | Duplicações e destinos dos genes



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 691).



Pesquise mais

O princípio da parcimônia diz que o menor número de alterações evolutivas deve ser a explicação preferida para a formação dos padrões evolutivos observados. E são essas informações que usamos para interpretar uma árvore filogenética. Entretanto, devemos também nos perguntar como as forças evolutivas atuam na formação da variabilidade genética que observamos? Além disso, como podemos detectar esses sinais olhando para o genoma.

A mutação é o processo evolutivo formador de variabilidade genética, junto a ele como um dos fatores evolutivos que impulsiona a variabilidade genética nos organismos podemos citar a recombinação. No nível molecular podemos detectar sua ação ao vermos as variações nas sequências de nucleotídeos (Ver uma breve revisão neste vídeo <<https://youtu.be/O9AbuNk0-0Q>>. Acesso em: 29 dez. 2017 e na Unidade 3 – Tabela 4.4).

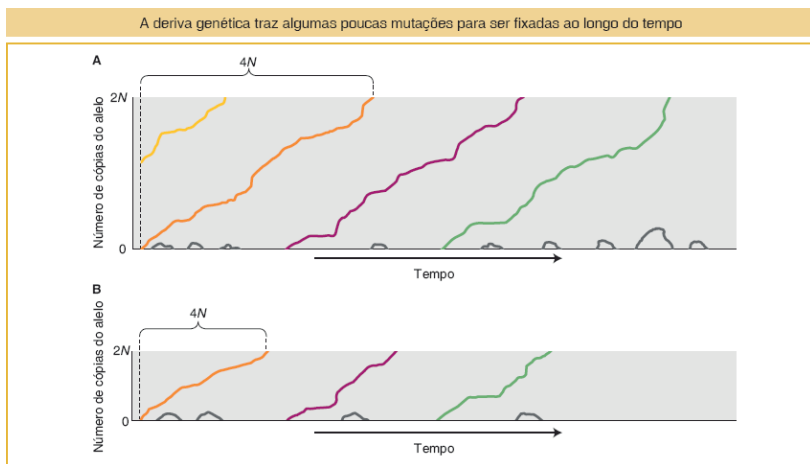
Tabela 4.4 | Diferentes taxas de mutação nos marcadores moleculares em diferentes organismos

Organismos	SNP	Microssatélite
<i>Arabidopsis</i>	7×10^{-9}	9×10^{-4}
Milho	3×10^{-8}	8×10^{-4}
<i>Escherechia coli</i>	5×10^{-10}	---
Levedura	5×10^{-10}	4×10^{-5}
<i>Caenorhabditis elegans</i>	3×10^{-9}	4×10^{-3}
<i>Drosophila</i>	4×10^{-9}	9×10^{-6}
Camundongo	4×10^{-9}	3×10^{-4}
Ser humano	3×10^{-8}	6×10^{-4}

Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 607).

Diversos modelos matemáticos predizem o destino esperado daquela mutação na população. A cada geração a mutação gera novas formas que são eliminadas por deriva genética (Figura 4.14). Esse equilíbrio entre as duas forças pode ajudar na explicação da origem e manutenção dos polimorfismos que evoluem de forma neutra (não sofrem a ação direta da seleção natural).

Figura 4.14 | Fixação de mutação por deriva genética



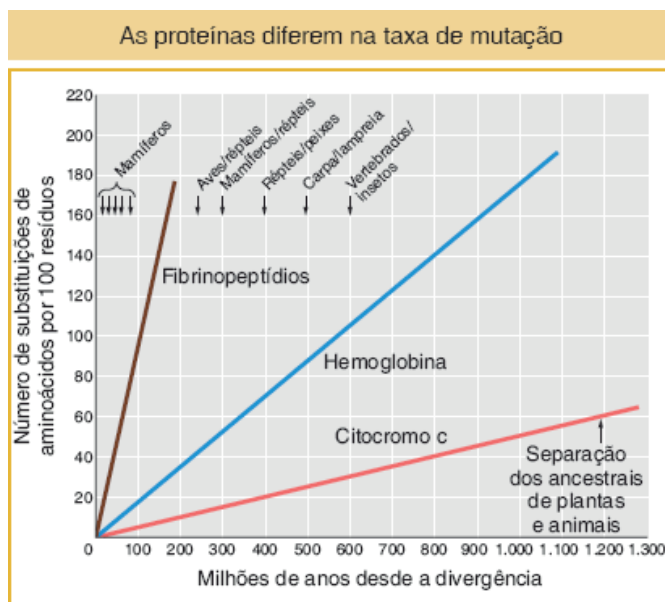
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 607).

O mecanismo principal da evolução molecular pode ser simplificado e estimado pela substituição de uma sequência de aminoácidos de uma proteína por outra com características semelhantes. Concomitantemente, esperamos que as espécies apresentem divergências em suas sequências de DNA e se tornem cada vez mais diferentes à medida que mutações surgem e são fixadas na população. Essa divergência pode ser estimada considerando o produto entre o número de mutações por geração (μ) e o total do número de cópias desse gene na população ($2N$). Além disso, por deriva genética esperamos que apenas $1/2N$ dessas mutações sejam fixadas. Consequentemente, temos uma taxa constante (k) na evolução deste gene, se ele for neutro, e de valor igual ao da taxa de mutação. Esses modelos de evolução dos genes neutros denominamos relógio molecular. Entretanto, quando ocorre uma mutação no nível molecular capaz de alterar a função de um gene (seja de forma prejudicial ou positiva), podemos detectar a ação da seleção natural. Temos alguns modelos capazes de inferir eventos de seleção (chamamos de assinatura de seleção natural).



O relógio molecular é um modelo capaz de refletir as divergências entre espécies em nível molecular (Figura 4.15). Algumas proteínas como os fibrinopeptídeos, as hemoglobinas e citocromo C apresentam diferenças em suas sequências nos diferentes táxons ainda que sua função seja a mesma. Os bioquímicos Linus Pauling e Emile Zuckerkandl observaram que muitas substituições eram sinônimas e que dessa forma poderiam apresentar uma evolução “neutra” ou “quase neutra”, isto é, não alteravam a função de uma proteína. Além deles, devemos destacar que o desenvolvimento da “teoria neutra da evolução molecular” por Motoo Kimura, Jack L. King e Thomas Jukes. Esses autores propuseram que a maior parte das mutações que são fixadas é neutra ou quase neutra, mas não todas, e que quaisquer diferenças entre as espécies em tais sítios no DNA evoluem por deriva genética.

Figura 4.15 | Variação constante de algumas proteínas



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 607).

Um outro modelo com alto poder de predição é aquele que avalia o número de substituições sinônimas e não sinônimas em uma proteína. Quando observamos a variação da sequência de

aminoácidos de uma proteína – a sequência de códons do DNA – de uma linhagem, esperamos pela teoria neutra que seja constante. Entretanto, podemos observar que há uma diferença entre regiões gênicas, como no caso da Figura 4.16, em que podemos notar que há uma variação entre o número de substituições sinônimas (aproximadamente igual à taxa de mutação) e a de substituições não sinônimas. Quando observamos um padrão desse (Figura 4.16), podemos inferir que houve a ação da seleção natural sobre essa região gênica diminuindo a variação dentro da sequência – excluindo aquelas sequências não vantajosas.

Figura 4.16 | Variação no número de substituições sinônimas e não sinônimas da Beta-globina



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 678).



Exemplificando

A detecção da ação da seleção natural pode ser feita através da comparação dos polimorfismos sinônimos e não sinônimos de nucleotídeos. Quando a evolução for neutra, o valor da proporção entre os polimorfismos não sinônimos em relação aos sinônimos dentro de uma espécie deverá ser a mesma que a razão de substituições de nucleotídeos não sinônimos em relação aos sinônimos entre

espécies. Por outro lado, se as alterações de aminoácidos entre as espécies houverem sido direcionadas por seleção positiva, deve haver um excesso de alterações não sinônimas entre as espécies. John McDonald e Martin Kreitman propõem a lógica subscrita para detectar a seleção positiva nas sequências de DNA no *locus Adh* de *Drosophila* (Tabela 4.5).

1. A sequência de DNA de um gene é obtida a partir de um número de indivíduos ou linhagens em separado de cada uma das duas espécies. Dez ou mais sequências de cada espécie seriam desejáveis. Em seguida, as diferenças de nucleotídeos fixados entre as espécies são classificadas em diferenças não sinônimas (a) e sinônimas (b).
2. As diferenças de nucleotídeos entre os indivíduos dentro de cada espécie (polimorfismos) são tabuladas em seguida e classificadas como aquelas que resultam em mudanças de aminoácidos (polimorfismos não sinônimos; c na tabela a seguir), ou aquelas que não alteram o aminoácido (polimorfismos sinônimos; d na tabela a seguir).
3. Se a divergência entre as espécies for puramente o resultado de deriva genética aleatória, esperamos então que a/b seja igual a c/d . Se, por outro lado, houver ocorrido uma divergência seletiva, deverá haver um excesso de diferenças não sinônimas fixadas e, assim, a/b deve ser maior que c/d .

Tabela 4.5 | Teste de seleção positiva no gene *Adh* de *Drosophila*

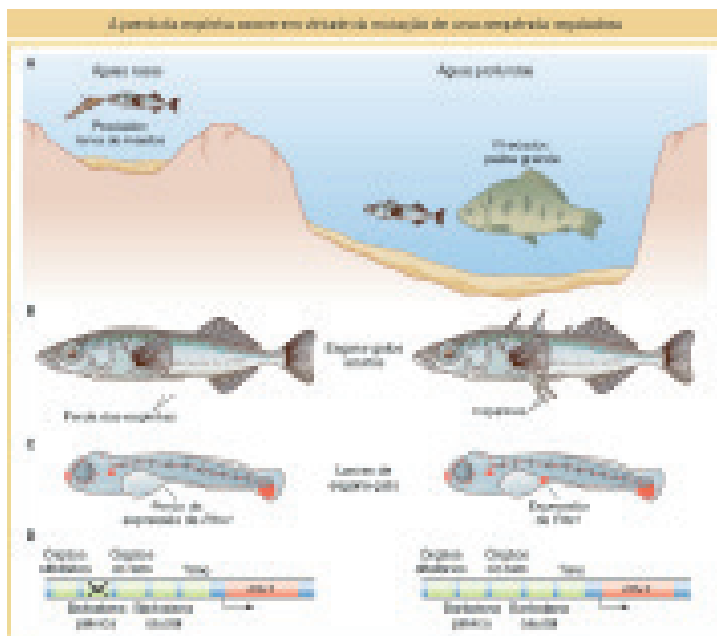
Substituição	Diferenças fixadas nas espécies	Polimorfismos
Não sinônimas	$a = 7$	$c = 2$
Sinônimas	$b = 17$	$d = 42$
Razão	$a/b = 0,29:0,71$	$c/d = 0,05:0,95$

Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 682).

A evolução morfológica pode ser analisada de duas maneiras. Estudando os possíveis efeitos pleiotrópicos das mutações no nível molecular. As mutações nessas sequências podem alterar seletivamente a expressão gênica em apenas um tecido ou uma parte corporal, não em outras. A evolução das sequências reguladoras de

ação *cis* é central para a evolução dos traços morfológicos e para a expressão de genes que controlam o desenvolvimento (Figura 4.17).

Figura 4.17 | Base molecular da evolução morfológica



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 688).

Como também usamos a genética quantitativa para estudar a evolução morfológica. Sabemos que o fenótipo (F) é a expressão do genótipo (G) influenciado pelo ambiente (E). Podemos resumir essa lógica por meio da expressão matemática: $F = G + E$. A genética quantitativa estuda a variação de caracteres herdáveis que são caracteres contínuos como a altura, o peso, o tamanho, a forma, entre outros. É uma genética que usa parâmetros estatísticos (média, variância, desvio padrão) para descrever e caracterizar as diferenças em seus valores entre os membros de uma população.

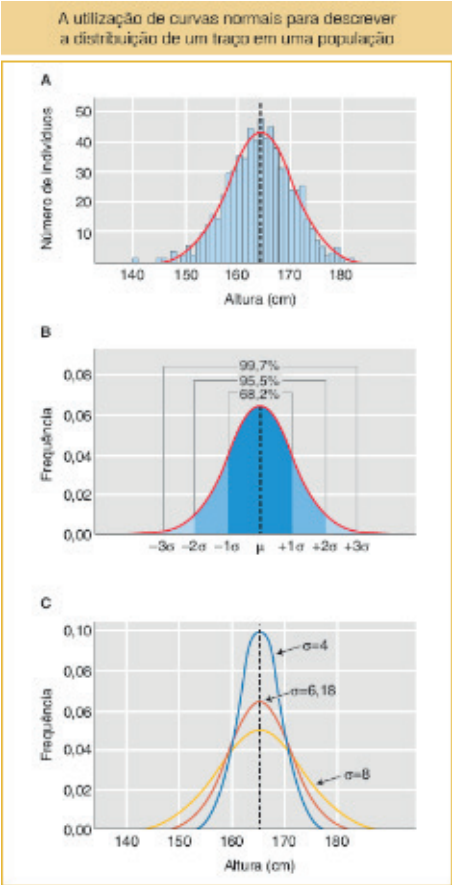
Usamos a medida da herdabilidade (razão entre a variância genética e a variância fenotípica). Em seres humanos revelou que muitos traços apresentam influências genéticas, incluindo atributos físicos, funções mentais, características de personalidade. Entretanto, devemos lembrar que o genótipo é uma característica

de cada indivíduo. Assim, a herdabilidade no sentido restrito (h^2) que estudamos é a razão da variância aditiva em relação à variância fenotípica. A herdabilidade no sentido restrito fornece uma medida da magnitude em que os fenótipos dos indivíduos são determinados pelos genes que eles herdam de seus genitores.

 Exemplificando

A altura dos indivíduos é uma característica quantitativa que obedece a variação da distribuição normal (Figura 4.18).

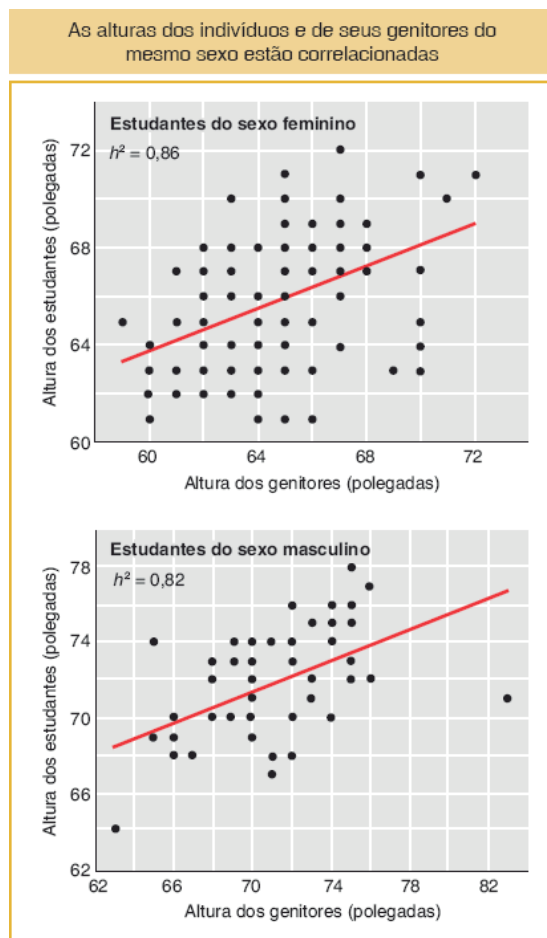
Figura 4.18 | Variação da altura em termos da distribuição normal



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 634).

Quando analisamos gráficos que mostram a influência dos genes parentais na variação e na altura dos indivíduos com sexos diferentes, usamos a medida da herdabilidade para caracterizar essas diferenças (Figura 4.19).

Figura 4.19 | Herdabilidade e altura de indivíduos de sexos diferentes



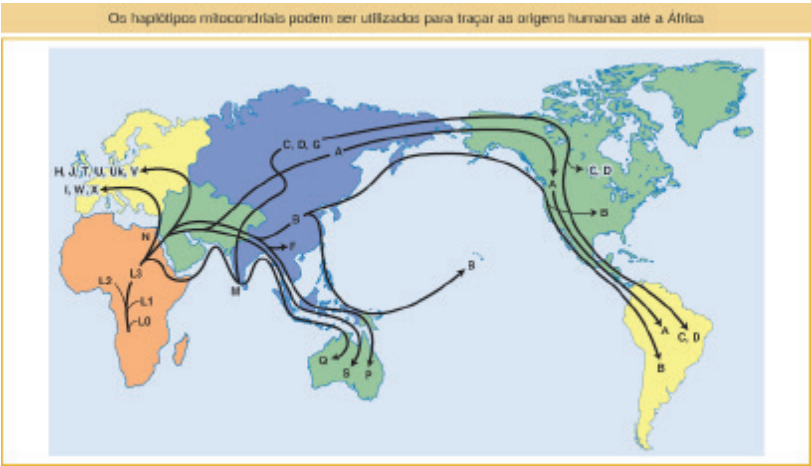
Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 648).

A evidência de fóssil e DNA sugere que nossa espécie, *Homo sapiens*, evoluiu na África há cerca de 200 mil anos, provavelmente

de um ancestral comum a espécie *H. heidelbergensis* (Figura 4.20). A crescente sofisticação comportamental de *H. sapiens*, conforme indicado pelos nossos grandes cérebros e evidências arqueológicas como o desenvolvimento de um conjunto de ferramentas e técnicas de caça, permitiu que nossa espécie floresça e cresça no continente africano.

Por 100 mil anos, nossa espécie se espalhou na Eurásia, eventualmente se expandindo por todo o globo para a Austrália e as Américas. Ao longo do caminho, nossa espécie deslocou outros hominídeos que encontraram, incluindo neandertais na Europa e formas similares na Ásia. Estudos de DNA antigo extraídos de fósseis de Neanderthal sugerem que nossa espécie pode ocasionalmente se cruzar com eles. Nosso crescente impacto global continua hoje, já que as inovações culturais, como a agricultura e a urbanização, moldam a paisagem e as espécies que nos rodeiam.

Figura 4.20 | Mapa da possível origem e dispersão da linhagem *H. sapiens*



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 593).

A evolução de nossa espécie de um antepassado do Mioceno semelhante a um macaco foi um processo complexo. Nossa linhagem está cheia de filiais laterais e sem saída evolutiva, com espécies como os robustos australopitecos que persistiram por mais de um milhão de anos antes de desaparecerem. Alguns traços humanos, como o bipedalismo, evoluíram muito cedo, enquanto

outros, como grandes cérebros, não evoluíram até recentemente. Ainda outros traços, como o tamanho molar, evoluíram em uma direção apenas para serem repelidos mais tarde, ao mudar as pressões ecológicas. Em vez de um navio poderoso que traça um caminho direto em direção a um destino predeterminado, a evolução da nossa linhagem – de fato, da linhagem de qualquer espécie – se encaixa na imagem de um bote salva-vidas lançado pelos mares mutantes da mudança ambiental, da sorte genética e chance geológica.



Pesquise mais

Os primeiros fósseis de nosso próprio gênero, *Homo*, são encontrados na África Oriental e datados de 2,3 milhões de anos. Esses espécimes iniciais são semelhantes no cérebro e tamanho do corpo para *Australopithecus*, mas mostram diferenças em seus dentes molares, sugerindo uma mudança na dieta. Na verdade, pelo menos 1,8 milhões de anos, os primeiros membros do nosso gênero usavam ferramentas de pedra primitivas para carcaças de animais de açougue, adicionando carne e medula óssea rica em energia à sua dieta vegetal.

O membro mais antigo do gênero *Homo*, *H. habilis* (2,3-1,4 milhões de anos) é encontrado na África Oriental e está associado a ossos de animais massacrados e ferramentas de pedra simples. Seu descendente mais formidável e generalizado, *H. erectus*, é encontrado em toda a África e Eurásia e persistiu de 1,9 milhões de anos a 100 anos, e talvez até mais tarde. Como os humanos modernos, *H. erectus* não tinha as adaptações do antebraço para a escalada observadas no *Australopithecus*. Sua expansão global sugere que *H. erectus* era ecologicamente flexível, com capacidade cognitiva para se adaptar e prosperar em ambientes muito diferentes. Não surpreendentemente, é com *H. erectus* que começamos a ver um aumento importante no tamanho do cérebro, para espécimes asiáticos posteriores. O tamanho molar é reduzido em *H. erectus* em relação ao *Australopithecus*, refletindo a sua dieta mais macia e mais rica.

Cerca de 700 mil anos, e talvez anteriormente, *H. erectus* em África deu origem a *H. heidelbergensis*, uma espécie muito parecida com a nossa em termos de proporções corporais, adaptações dentárias e capacidade cognitiva. Este hominídeo, muitas vezes referido como um

" *Homo sapiens* arcaico", era um caçador de caças ativo, produziu ferramentas sofisticadas em pelo menos 400 mil anos. Aprenderam a controlar o fogo. Neandertais (*H. neanderthalensis*), hominídeos adaptados a frio com físicos robustos, comportamentos complexos e cérebros de tamanho semelhante ao nosso, pensam ter evoluído das populações de *H. heidelbergensis* na Europa em pelo menos 250 mil anos.

Pesquise mais em: Griffiths et al. (2016, p. 590 a 593); e <<http://www.ib.usp.br/evosite/evo101/IE2cHumanevop2.shtml>>. Acesso em: 29 dez. 2017. e <<https://repositorio.unesp.br/handle/11449/121580>>. Acesso em: 29 dez. 2017. <<https://youtu.be/bCdMGS4jJd4>>. Acesso em: 29 dez. 2017.



Assimile

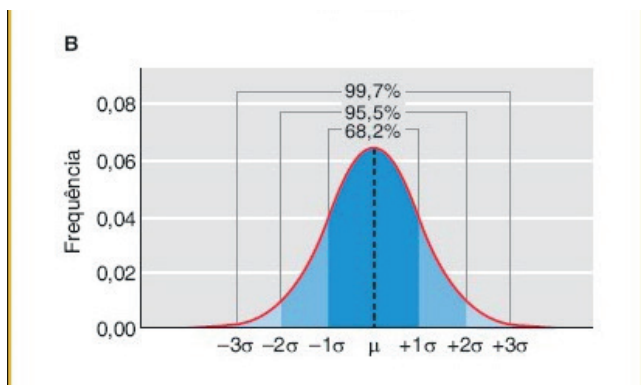
O desenvolvimento tecnológico permite acessar a variação genética em diversos táxons e detectar a ação das forças e fatores evolutivos usando marcadores moleculares. A evolução molecular permite fazer a inferência das divergências entre as espécies.

Sem medo de errar

Caro aluno, nesta situação-problema devemos descrever o gráfico da distribuição esperada da variação na sensibilidade do sabor ao composto amargo feniltiocarbamida (PTC) ao final da Feira de Ciências do Colégio Evolução. O Prof. Carlos prepara uma série de diluição de soluções com PTC, se aproximando de uma variação contínua.

Como vimos na parte que fala sobre a genética quantitativa, sabemos que os caracteres complexos apresentam uma distribuição contínua de variação. Essa distribuição se assemelha à distribuição normal. Sendo assim, esperamos que seja próxima a uma curva da distribuição normal, em que aproximadamente 70% dos visitantes apresentarão fenótipos intermediários, 15% serão sensíveis e 15% insensíveis (Figura 4.21).

Figura 4.21 | Distribuição esperada da percepção de sabor do feniltiocarbamida (PTC)



Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 634).

Avançando na prática

Calibração do tempo de divergência entre espécies

Descrição da situação-problema

Nestor estuda a história evolutiva de hominídeos. Ainda que ele consiga dados de sequências de diversas linhagens de hominídeos, ele necessita melhorar a estimativa das datas dos eventos de migração e divergências entre as linhagens. Como ele pode melhorar as estimativas de divergências entre as diversas linhagens?

Resolução da situação-problema

Como vimos na Unidade 1 e nesta unidade a comparação entre as taxas de divergências obtidas pelas divergências entre as sequências através de algoritmos que consideram os relógios moleculares para estimar datas divergentes depende de outros métodos de datação. Devemos usar os dados obtidos por datação de fósseis e das características do ambiente.

Faça valer a pena

1. Considere as asserções:

I. A cor do grão em uma cepa de trigo, no qual dois alelos codominantes se separam em um *locus* único determinam a cor. Assim, existem três

- fenótipos presentes nesta cepa: branco, vermelho-claro e vermelho médio.
- II. O peso corporal em uma família de Labradores *retrievers*. Um alelo autossômico recessivo que causa nanismo é encontrado nesta família. Dois fenótipos são reconhecidos: nanismo (menos de 13 kg) e normal (mais de 23 kg).
- III. Ocorrência ou não de hanseníase. A suscetibilidade à hanseníase é determinada por múltiplos genes e numerosos fatores ambientais.
- IV. Número de dedos da pata dos porquinhos-da-índia, que é influenciado por muitos *loci*.
- V. Número de dedos nas mãos dos humanos. Dedos extras (mais de cinco) são causados por um alelo autossômico dominante.

Assinale a alternativa que corresponde ao tipo de herança para cada uma das asserções.

- a) As alternativas I a III descrevem características descontínuas.
- b) As alternativas IV e V descrevem características quantitativas.
- c) As alternativas I e II descrevem características quantitativas.
- d) As alternativas III e IV descrevem características quantitativas
- e) As alternativas III a V descrevem características quantitativas.

2. Um aluno fez um sequenciamento de um gene e o comparou com de uma espécie crítica. Seu objetivo era verificar se há evidências que mostram qual força evolutiva pode explicar as divergências entre as espécies. Analise os resultados escritos na tabela abaixo.

Substituição	Diferenças fixadas nas espécies	Polimorfismos
Não sinônimas	a = 7	c = 2
Sinônimas	b = 17	d = 42
Razão	a/b = 0,29:0,71	c/d = 0,05:0,95

Fonte: Griffiths et al. (2016, p. 682).

Assinale a alternativa que mostra qual força evolutiva melhor explica a divergência entre as espécies.

- a) Seleção positiva.
- b) Mutação.
- c) Deriva genética.
- d) Endogamia.
- e) Migração.

3. Em seres humanos, observa-se uma variação na expressão do *locus Duffy*. O *locus Duffy* (indicado como *Fy*) codifica uma glicoproteína que atua como um receptor para múltiplas proteínas de sinalização intercelular. Na África Subsaariana, a maior parte dos membros de populações indígenas carrega o alelo *Fy^{nulo}*. Indivíduos com esse alelo não expressam quaisquer das glicoproteínas *Duffy* nos eritrócitos, embora a proteína ainda esteja sendo produzida em outros tipos celulares.

Qual o mecanismo evolutivo que pode explicar a ausência da glicoproteína *Duffy* nos eritrócitos de alguns indivíduos?

- a) Deriva genética.
- b) Seleção natural.
- c) Migração.
- d) Mutação.
- e) Endocruzamento.

Referências

GRIFFITHS, A. J. F. et al. **Introdução à genética**. 11. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 780 p.

PIERCE, B. A. **Genética**: um enfoque conceitual. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 760p.

Anotações

[illegible]

Anotações

[illegible]

ISBN 978-85-522-0556-2



9 788552 205562 >