

GRUPOS DE LIGAÇÃO E CROMOSSOMOS

Décima aula (T10)

Texto adaptado de:
MOORE, J. A. Science as a Way of Knowing -
Genetics. *Amer. Zool.* v. 26: p. 583-747, 1986.

Objetivos

1. Conceituar ligação gênica.
2. Analisar o experimento de Bateson, Saunders e Punnett sobre o fenômeno da ligação incompleta.
3. Explicar a teoria da quiasmática de Janssens.
4. Explicar acoplamento e repulsão por meio da teoria cromossômica da herança.
5. Conceituar gene pleiotrópico.
6. Descrever o experimento de Curt Stern em que se demonstrou a relação entre permutação e recombinação gênica.

GENES LIGADOS

Em 1903, quando Sutton deu início às pesquisas relacionando genes e cromossomos, ele argumentava que deveriam haver mais pares de alelos do que pares de cromossomos homólogos. Em um trecho de seu trabalho ele diz: “*Nós devemos, portanto, admitir que pelo menos alguns cromossomos estejam relacionados à um número maior de alelos. Se os cromossomos retêm permanentemente as suas individualidades, então todos os alelomorfos presentes em um mesmo cromossomo devem ser herdados juntos.*”

Não se pode ler as publicações deste extraordinário jovem cientista sem se estarrecer com o brilhantismo de suas análises. Repare no trecho: os diferentes alelos devem ser herdados juntos **no caso de** os cromossomos reterem sua individualidade. Suspeita-se que quando a proporção peculiar que foi denominada “acoplamento” e “repulsão” foi descoberta, Sutton teria reconhecido que, de alguma forma, isto estava associado com a presença de diferentes genes no mesmo cromossomo. E que quando o “acoplamento” não era completo, ele deve ter também percebido que um mecanismo deveria ser pensado para explicar a observação de que os cromossomos nem sempre retêm a sua individualidade.

Era óbvio para os geneticistas que aceitavam as hipóteses suttonianas, que o esquema mendeliano original não podia explicar os resultados quando um ou mais pares de diferentes alelos estivessem localizados no mesmo par de cromossomos homólogos.

ACOPLAMENTO E REPULSÃO

Bateson, Saunders e Punnett (1906) não aceitaram a hipótese de Sutton e tiveram grande dificuldade para explicar alguns dos seus cruzamentos que não davam as proporções mendelianas esperadas. Eles dizem o seguinte sobre isso: “*Logo no início da retomada dos experimentos de cruzamento, especialmente Correns, havia chamado a atenção para o fenômeno do acoplamento entre certos caracteres. Até aquela época, acoplamento completo havia sido mais comumente encontrado entre os caracteres de natureza fisiológica semelhante. Exemplos de acoplamentos parciais não tinham até então sido adequadamente estudados.*”

Eles então deram um exemplo. Em um dos experimentos com ervilhas-de-cheiro envolvendo dois pares de alelos, foi obtida em F_2 a proporção de 11,8 : 1 : 1 : 3,26. Em ervilhas-de-cheiro o estado azul (*B*) do caráter cor da flor é dominante

sobre o vermelho (*b*), e a forma longa (*L*) do pólen é dominante sobre a forma redonda (*l*). Quando uma planta de flor azul e pólen longo era cruzada com uma planta de flor vermelha e pólen redondo, todos os indivíduos F_1 eram do tipo azul-longo. Nada surpreendente até agora. Em F_2 observavam-se as proporções usuais de 3 plantas de flores azuis para 1 vermelha e de 3 plantas de pólen longo para 1 redondo. Isso era esperado pela lei mendeliana da segregação dos fatores. Uma vez que este é um cruzamento que envolve dois pares de alelos, o normal esperado pela lei mendeliana da segregação independente seria 9 azuis-longos : 3 azuis-redondos : 3 vermelhas-longos : 1 vermelha-redondo. Ao invés disto observou-se uma proporção fenotípica de 11,8 azuis-longos : 1 azul-redondo : 1 vermelha-longo : 3,26 vermelhas-redondos – um resultado que não se encaixa no mendelismo.

A figura 28 mostra o cruzamento. O indivíduo de flores azuis e pólen longo deve ter produzido os quatro tipos de gametas. A fim de se ter certeza que este era o caso, foram feitos cruzamentos-teste. Isto é, os indivíduos F_1 foram cruzados com o puro recessivo como mostrado na figura 28. O resultado esperado era 25% de cada um dos quatro fenótipos, mas foi obtido um resultado diferente.

Os resultados obtidos indicavam que o diíbrido estava formando quatro tipos de gameta na proporção de 7BL : 1Bl : 1bL : 7bl.

Embora estes não sejam os resultados esperados nos cruzamentos diíbridos mendelianos, deve haver alguma regra funcionando, uma vez que, quando os experimentos eram repetidos, Bateson e seus associados sempre observavam os mesmos resultados. As duas regras pareciam ser:

1. Os fenótipos mais comuns são aqueles dos parentais originais e eles estão na mesma frequência - 43,7% cada (resultados mostrados acima para os cruzamentos esquematizados nas figuras 28).
2. As classes recombinantes, azul-redondo e vermelha-longo, aparecem em números muito menores do que o esperado, mas suas frequências são iguais, 6,3%.

De alguma forma os alelos dos parentais originais estão “acoplados” e são mais frequentes do que o esperado. Embora o acoplamento não seja completo e os alelos dos parentais originais

possam sofrer “repulsão” e produzir as classes recombinantes.

Esta tendência de acoplamento para os diferentes alelos foi confirmada no cruzamento de plantas do tipo azul-redondo com plantas do tipo vermelha-longo. Se estas ervilhas estivessem se comportando de acordo com as regras mendelianas, seria esperado que o resultado deste cruzamento fosse exatamente igual ao da figura 28.

A única diferença é que os dois pares de alelos estão distribuídos diferentemente entre os pais. Os indivíduos F_1 tem os mesmos fenótipo (azul-longo) e genótipo (**BbLl**).

Seria esperado então que o cruzamento de indivíduos F_1 da figura 28 com o puro recessivo produzisse o mesmo resultado que o do cruzamento mostrado na figura 28. Os resultados, no entanto, foram muito diferentes. Os fenótipos azul-longo e vermelha-redondo, que estavam presentes em frequência 43,7% cada um. Como mostrado na figura 28, caíram agora para 6,3%. As outras duas classes fenotípicas aumentaram de 6,3% para 43,7%, como mostra a figura 28.

Bateson, Saunders e Punnet não conseguiram explicar satisfatoriamente os resultados destes cruzamentos. Eles puderam concluir apenas que, em cruzamentos deste tipo, os alelos dos pais estavam acoplados. Este acoplamento, no entanto, não era completo e em uma pequena fração dos gametas havia uma repulsão dos dois diferentes alelos. Tal explicação, porém, não faz nada além de descrever o que de fato acontece.

Mais e mais exemplos de acoplamento e repulsão continuaram a ser descritos e nada além de uma descrição formal do fenômeno era possível. No ano em que Morgan estava para propor uma hipótese satisfatória, Bateson e Vilmorin (1911) escreveram o seguinte (eu modifiquei os símbolos genotípicos de acordo com o que se usa atualmente): “*Se A, a e B, b representam dois pares de alelomorfos sujeitos à acoplamento e repulsão, os “fatores” A e B irão se repelir na gametogênese de um indivíduo duplo-heterozigótico proveniente de um cruzamento AAbb x aaBB, mas estarão acoplados na gametogênese de um duplo-heterozigótico proveniente de um cruzamento AABB x aabb... Nós não temos até o momento explicação alguma para esta diferença, e tudo o que pode ser dito é que nestes casos especiais a distribuição dos caracteres no heterozigoto é*

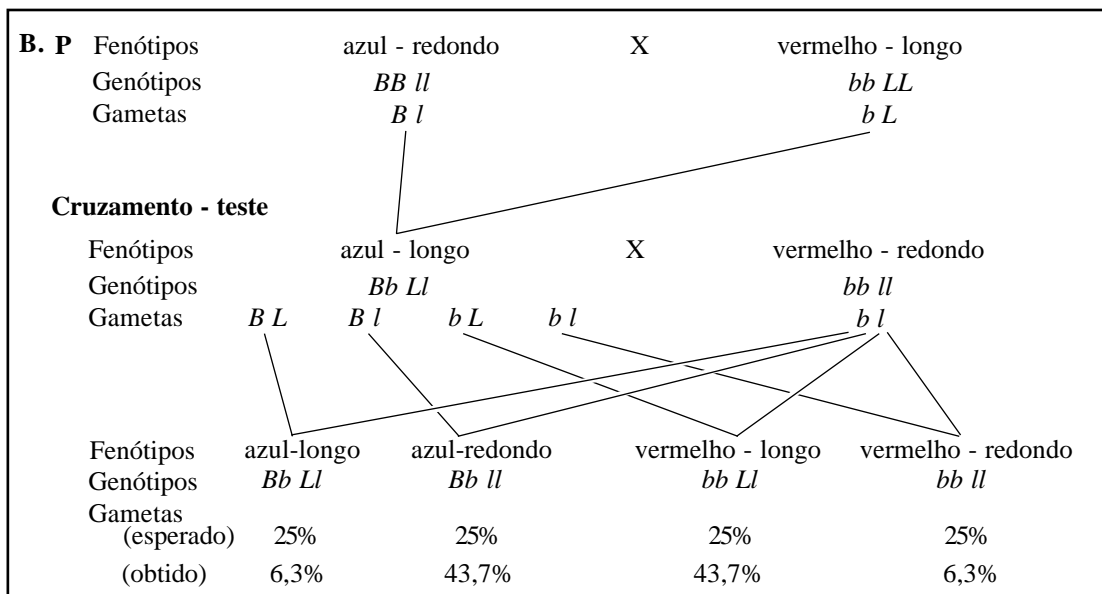
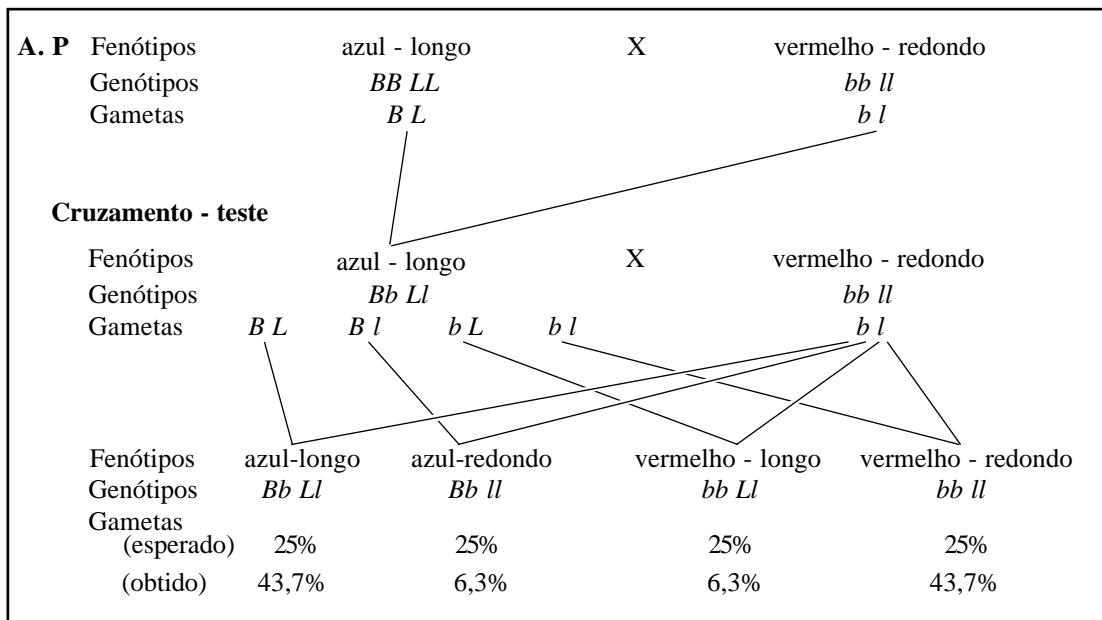


Figura 28. Interpretação dos resultados dos experimentos de Bateson e colaboradores com ervilha-de-cheiro. (A) Esquema de como se comportaram as plantas F_1 no cruzamento-teste; se houvesse segregação independente as frequências esperadas seriam de 25% para cada tipo, **o que não foi observado**. Os tipos azul-longo e vermelho-redondo apareceram, cada um deles, na porcentagem de 43,7%;

do que se conclui que os alelos B e L estão em acoplamento, pois ocorrem nas classes de maior frequência. Os tipos azul-redondo e vermelho-longo apareceram, cada um na porcentagem de 6,3%. (B) Resultado do cruzamento entre plantas dos tipos azul-redondo e vermelho-longo, em que os alelos B e L estão em repulsão, pois ocorrem nas classes de menor frequência.

influenciada pela maneira como se encontram distribuídos nos parentais homocigóticos.”

Bateson e seus colegas não eram adeptos da hipótese de Sutton mas, como veremos, o suttonismo não modificado, também não oferecia explicação para esses casos. Após ver estes resultados, e admitir a falha em propor uma hipótese

explicativa, um pesquisador menos persistente poderia ter pensado na possibilidade de abandonar o mendelismo como uma hipótese de aplicação ampla. Muito embora as regras de Mendel se aplicassem a muitos outros cruzamentos, mesmo no caso dos alelos da ervilha-de-cheiro – *azul versus vermelho* e *longo versus redondo* – quando

considerados separadamente. Além disso, embora misterioso, o fato de terem sido observadas frequências constantes sugere a existência de uma mesma causa, a ser descoberta, para explicar estes fatos. Note também que na figura 28 os alelos dos parentais originais estavam acoplados. Um processo ordenado, embora não-mendeliano, parecia estar acontecendo. Poderia ser um exemplo das previsões de Sutton para o comportamento de diferentes alelos que fazem parte do mesmo cromossomo?

ACOPLAMENTO E A REPULSÃO PODEM SER EXPLICADOS PELA HIPÓTESE DE SUTTON?

Na tentativa de explicarmos os resultados inesperados obtidos nos cruzamentos de ervilha-de-cheiro, usaremos a hipótese de Sutton, admitindo que os locos dos genes *B* e *L* estejam no mesmo cromossomo e que o parental azul-longo do cruzamento da figura 28 seja homocigótico quanto a esses locos. Admitiremos que o outro parental seja homocigótico para *b* e *l*. A figura 29 seria, então, a representação esquemática para os cruzamentos das figuras 28, de acordo com as idéias de Sutton.

Segundo este esquema, quando um indivíduo da geração F_1 do tipo azul-longo for cruzado com um do tipo vermelha-redondo a descendência esperada será constituída por apenas duas classes fenotípicas: azul-longo e vermelha-redondo. Entretanto, não foi isso que foi observado. Lembre-se que os resultados reais foram 43,7% para cada uma dessas duas classes, além de 6,3% de azul-redondo e 6,3% de vermelha-longo. Não haveria possibilidade, entretanto, de qualquer destas classes menos frequentes aparecer se admitíssemos o modelo suttoniano representado na figura 29.

Assim, a resposta para a questão colocada no início deste tópico seria “**Não**”. No entanto, uma modificação na hipótese de Sutton poderia fornecer a resposta.

Na fervilhante atividade da “Sala das Moscas”, Morgan e seus associados estavam descobrindo dezenas de novas moscas mutantes. Estes novos mutantes eram testados, dois a dois, em cruzamentos com outros mutantes. Em muitos casos, os cruzamentos diíbridos produziam em F_2 a proporção mendeliana esperada de 9:3:3:1 ,

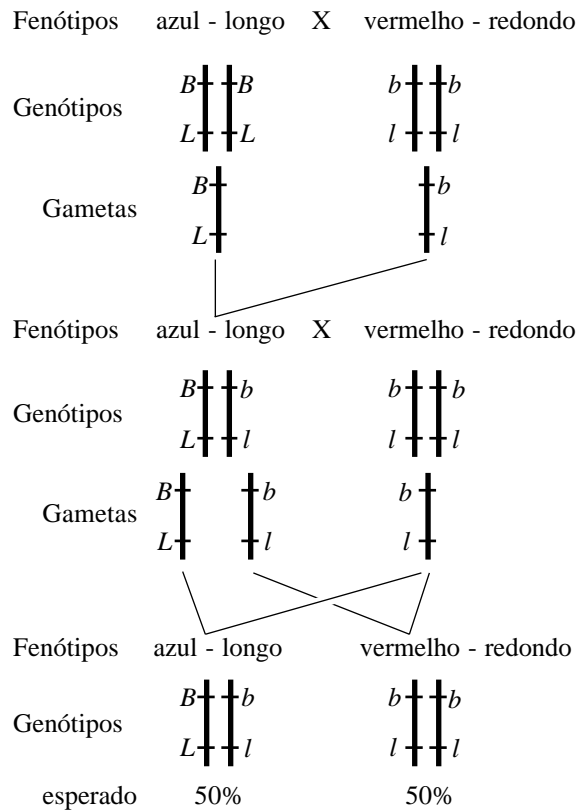


Figura 29. Uma hipótese para explicar os cruzamentos das figuras 28A e 28B, assumindo ligação completa entre os dois genes.

o que indicava que os dois pares de alelos estavam se segregando independentemente. Entre muitos outros pares de mutantes de *Drosophila*, no entanto, eram observados os fenômenos de acoplamento e repulsão que tanto intrigavam Bateson e seus colaboradores.

A hipótese de Sutton podia explicar o acoplamento mas não a repulsão. Como Morgan já estava convencido da veracidade da hipótese suttoniana de que os genes são parte dos cromossomos, ele imaginou que deveria haver algum mecanismo por meio do qual partes de cromossomos pudessem ser trocadas entre os homólogos.

Aqui estava um caso em que os resultados genéticos necessitavam de uma explicação citológica. Para explicar a repulsão entre diferentes alelos, podia-se imaginar muitos modos pelos quais partes de cromossomos pudessem ser trocadas. De fato, na época, não fazia muito tempo, havia sido descrito um fenômeno citológico que poderia fornecer uma resposta convincente.

JANSSENS E A TEORIA DA QUIASMATIPIA

Em 1909 – um ano antes do aparecimento da mosca de olhos brancos - o citologista F. A. Janssens (1863-1924) descreveu um fenômeno cromossômico que Morgan necessitava para sua hipótese. (Fig. 30)

Este fenômeno, que ocorre durante a meiose, é atualmente denominado permutação (*crossing-over*). Na sinapse os cromossomos homólogos se aproximam, emparelhando-se ao longo de todo seu comprimento. Ambos os cromossomos aparecem duplicados (hoje sabemos que eles já estão duplicados desde a intérfase precedente) e formam uma tétrade de quatro cromátides, que podem ser observadas ao microscópio.

A seguir, segundo Janssens, há um considerável enrolamento das cromátides umas sobre as outras e em alguns casos duas das cromátides se quebram em lugares correspondentes. As cromátides quebradas se juntam de tal modo que um pedaço de uma cromátide fica inserido numa cromátide homóloga e vice-versa. Como resultado, são produzidas “novas” cromátides que são verdadeiros mosaicos de segmentos das cromátides originais. A quebra e união não puderam ser observadas, de modo que este evento permaneceu como uma hipótese não testada.

A teoria da quiasmatipia de Janssens é um caso relativamente comum em ciência, de uma hipótese, embora correta, ser sustentada por dados provavelmente incorretos (a hipótese de McClung sobre a relação entre cromossomos e sexo é um outro exemplo).

As evidências em que se baseava a hipótese de Janssens deixavam muito a desejar, embora

fosse a única maneira aceitável de se explicar os dados. Esta é a apreciação de E. A. Wilson em 1925: “*Uma interpretação mais apropriada do fenômeno da permutação foi elaborada por Morgan e colaboradores, inicialmente com base na Teoria da Quiasmatipia de Janssens (1909). Infelizmente, embora correta em princípio, esta engenhosa teoria entretanto se apóia em uma base citológica inadequada; na realidade, ela foi originalmente proposta com base em interpretações, hoje consideradas erradas, de certos aspectos citológicos.*”

A EXPLICAÇÃO DE MORGAN PARA O ACOPLAMENTO E A REPULSÃO

Morgan (1911) propôs, em um artigo de apenas uma página, uma nova hipótese que, após ter sido testada muitas vezes, pôde ser considerada, sem sombra de dúvida, como “verdadeira”. Ele iniciou sua análise chamando a atenção para o fato de que, embora as exceções à proporção 9:3:3:1 tivessem sido verificadas com muita frequência, elas não podiam ser explicadas satisfatoriamente pela hipótese proposta por Bateson. Nesse artigo Morgan diz: “*No lugar de atrações, repulsões, hierarquia e elaborados sistemas de acoplamento, eu ousou sugerir uma explicação relativamente simples com base nos resultados sobre a herança da cor dos olhos, da cor do corpo, das mutações das asas e do fator para feminidade em *Drosophila*. Se os materiais que representam estes fatores estão nos cromossomos e se aqueles fatores que se acoplam estão próximos e em uma ordem linear então, quando os pares parentais (no heterozigoto) se conjugam*

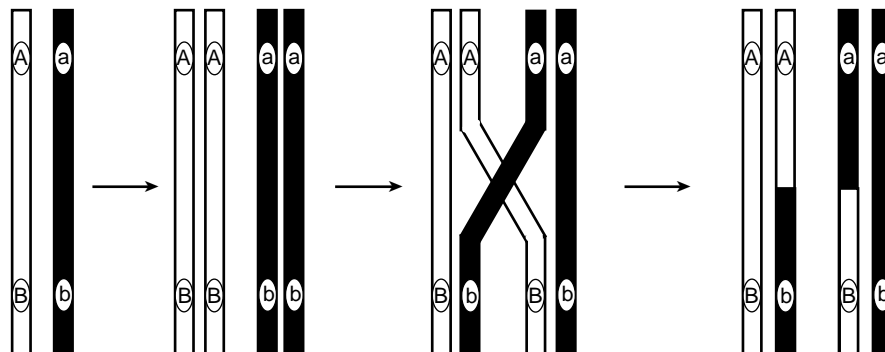


Figura 30. A hipótese da permutação de Janssens. Hoje sabemos que, do ponto de vista citológico, este modelo está incorreto; pois se sabe que os cromossomos se duplicam antes da sinapse, que o quiasma é consequência e não causa da permutação, e que o emparelhamento envolve as 4 cromátides e não apenas duas delas.

[isto é, entram em sinapse], regiões semelhantes ficarão lado a lado. Há boas evidências que apóiam a idéia de que durante o estágio de estrepisnema [quando a tétrade começa a se separar] os cromossomos homólogos ficam presos em certos pontos, porém quando os cromossomos se separam (quebram) a quebra se dá em apenas um plano, como afirma Janssens. Como consequência, o material original, para distâncias pequenas, terá maiores probabilidades de ficar do mesmo lado da quebra, enquanto que regiões mais distantes terão a mesma probabilidade de ficar tanto do mesmo lado como em lados opostos. Como consequência, nós encontraremos acoplamento entre certas características, e pouca ou mesmo nenhuma evidência de acoplamento entre outras características; a diferença dependerá da distância linear que separa os materiais, que representam os fatores, nos cromossomos. Tal explicação se aplica a todos os fenômenos que eu tenho pessoalmente observado e acredito, irá explicar também os demais casos descritos até o momento. Os resultados refletem simplesmente o resultado mecânico da localização dos materiais nos cromossomos, e do tipo de união dos cromossomos homólogos, e as proporções resultantes não dependeriam tanto do resultado da expressão de um sistema numérico [como proposto por Bateson], mas simplesmente da localização relativa dos fatores nos cromossomos. **Em vez de segregação independente no sentido mendeliano, nós encontramos “associação de fatores” que se localizam próximos nos cromossomos. A Citologia fornece o mecanismo necessário para explicar a evidência experimental.**

O termo **ligação gênica** foi proposto para aqueles casos nos quais genes diferentes estão localizados em um mesmo cromossomo.

A permutação, que ocorre durante a meiose, consiste no emparelhamento dos cromossomos homólogos por intermédio da sinapse, na quebra de cromátides não-irmãs e, finalmente, na religação das cromátides em uma nova condição que resulta em associações modificadas dos genes.

Assim, é possível questionar se seria justo creditar a Thomas Hunt Morgan o esclarecimento de que as intrigantes exceções à herança mendeliana simples são uma mera consequência do fato de que genes podem eventualmente ser

partes do mesmo cromossomo e que, às vezes, eles podem ser separados por permutação durante a meiose.

Na realidade, isso não pode ser dito. Tudo o que se pode concluir é que a ligação **poderia** ser uma explicação para o acoplamento e que a permutação **poderia** explicar a repulsão. Nós atribuímos à Morgan a explicação destas importantes idéias porque pesquisas posteriores mostraram que sua hipótese estava correta. Este é um padrão comum na evolução do conhecimento a respeito dos fenômenos da natureza. As grandes hipóteses dos homens intelectualmente privilegiados são aquelas que, eventualmente dentre muitas hipóteses concorrentes, foram consideradas “verdadeiras” pelas pesquisas subsequentes. A percepção que Morgan teve de que a hipótese de Janssens sobre a quebra e a fusão de cromátides em novas combinações poderia explicar os dados obtidos, não foi imediatamente aceita por outros pesquisadores. Era impossível uma observação direta da quebra e da fusão. Sturtevant (1959) lembra porque a hipótese de Janssens era tão atrativa: “A evidência citológica não era conclusiva, e a idéia não era aceita por todos – apesar de estar se tornando claro que apenas desse modo a interpretação cromossômica do mendelismo podia ser salva.”

Entretanto, havia um modo de testar a hipótese de que a ligação seria uma consequência do fato de diferentes genes fazerem parte de um mesmo cromossomo.

GRUPOS DE LIGAÇÃO GÊNICA E PARES DE CROMOSSOMOS

Por volta de 1911 não havia mais qualquer dúvida de que os cromossomos se encontravam aos pares nos organismos diplóides, com exceção dos cromossomos sexuais, onde poderia haver diferenças com relação a essa regra. Como observado anteriormente, Sutton (1903) havia proposto a hipótese de que “*todos os alelos presentes em um mesmo cromossomo deveriam ser herdados juntos*”. Se isso fosse verdadeiro, o número de grupos de alelos herdados juntos não poderia exceder o número de pares de cromossomos homólogos. Essa hipótese poderia ser testada em *Drosophila melanogaster*, onde um número crescente de genes estava sendo descoberto.

D. melanogaster tem 4 pares de cromossomos: três pares de autossomos e um par de cromossomos sexuais. Na metáfase mitótica, os autossomos aparecem como dois longos pares em forma de V e um pequeno par puntiforme. O cromossomo X tem a forma de um bastão e o Y tem forma de um anzol. (Fig. 31)

Nos primeiros meses de trabalho com *Drosophila*, a equipe liderada por Morgan rapidamente verificou que alguns genes apresentavam ligação e que seu padrão de herança sugeria que eles fizessem parte do cromossomo X (Morgan, 1911). Logo a seguir, dois outros grupos de ligação foram caracterizados (Morgan & Lynch,

1912; Sturtevant, 1913). Pressupôs-se então que tais grupos fossem associados aos dois pares de autossomos maiores. Deste modo, haviam sido encontrados apenas três grupos de ligação, mas existiam quatro pares de cromossomos. Esta discrepância poderia ser atribuída ao pequeno tamanho do par de autossomos puntiformes, provavelmente constituído por poucos genes ainda não detectados, ou talvez esse cromossomo fosse completamente destituído de qualquer loco gênico. O cromossomo Y provavelmente se encaixaria neste último caso.

Posteriormente, foi descoberta uma mosca, cuja mutação segregou-se independentemente

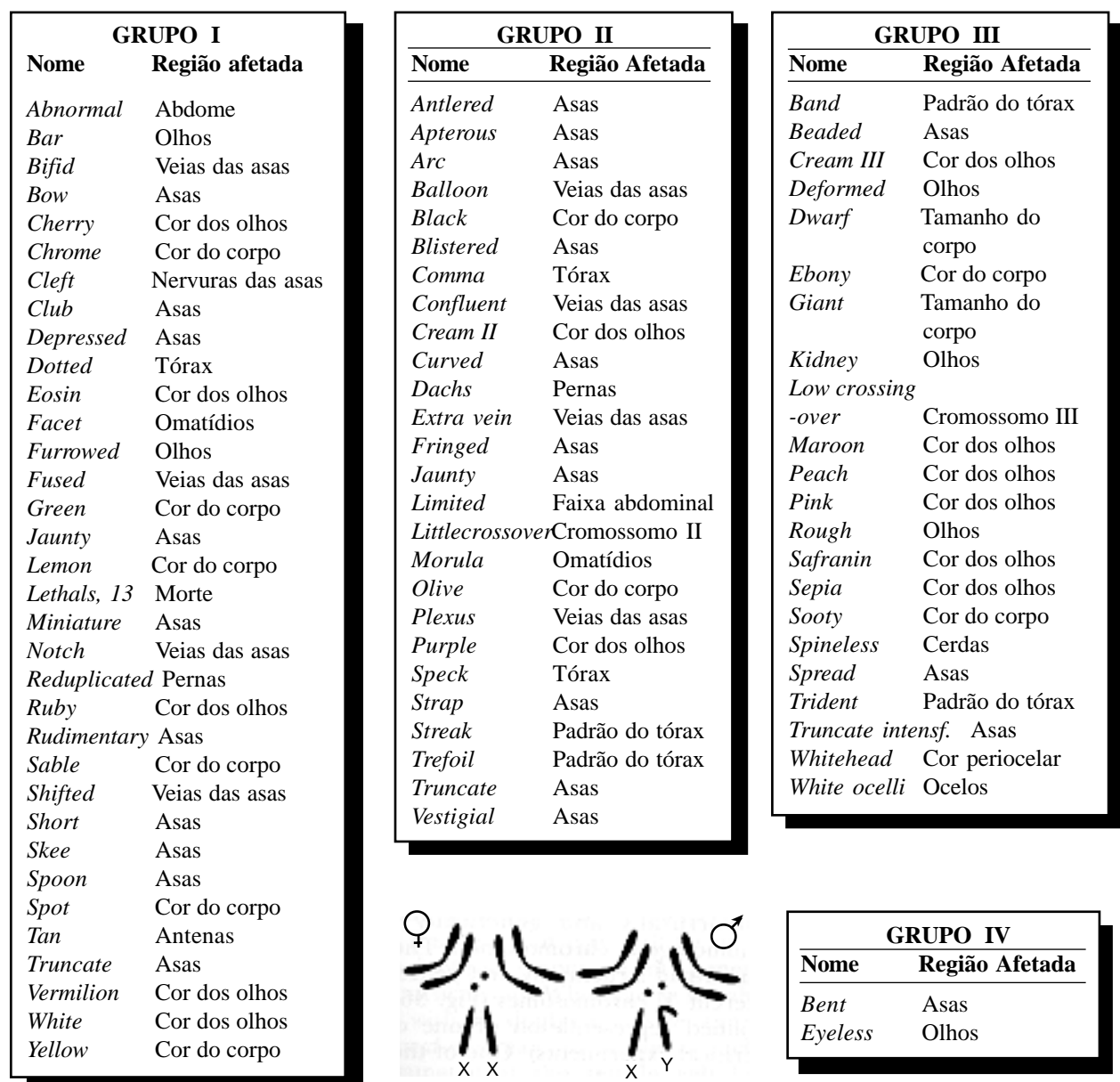


Figura 31. Os quatro grupos de ligação gênica de *Drosophila melanogaster* estabelecidos até 1915. Na época eram conhecidos mais de oito dezenas de genes distribuídos em 4 grupos de ligação. O diagrama abaixo no centro mostra os cromossomos de células somáticas de machos e fêmeas. (Morgan, 1915)

quando foi cruzada com moscas que apresentavam mutações pertencentes a qualquer um dos três grupos de ligação então conhecidos (Muller, 1914). Deste modo, era altamente provável que o novo mutante fizesse parte do autossomo puntiforme. Mais tarde foram descobertos outros genes pertencentes a este quarto grupo de ligação gênica.

Por volta de 1915 a equipe liderada por Morgan já havia pesquisado os padrões de herança de 85 genes. Estes distribuíam-se em quatro grupos de ligação, como mostra a figura 31, que também apresenta um diagrama dos cromossomos metafásicos. O paralelismo entre o número de cromossomos, determinado pela análise citológica, e o número de grupos de ligação, verificado nos experimentos genéticos, foi uma forte evidência não apenas de que os genes são partes integrantes dos cromossomos mas também que genes localizados em um mesmo cromossomo tendem a ser herdados juntos.

As informações contidas na figura 31 nos permitem tirar algumas conclusões adicionais. Veja que muitos genes diferentes afetam um mesmo caráter: por exemplo, 13 influenciam a cor dos olhos; 33 modificam de algum modo as asas; 10 afetam a cor do corpo.

Assim, é possível levantar a seguinte questão: que condições são necessárias para que uma mosca tenha olhos de cor vermelha selvagem? A resposta é que os alelos do tipo selvagem de todos estes 13 genes para cor dos olhos, juntamente com muitos outros descobertos posteriormente, atuam juntos para produzir a cor vermelha dos olhos dos indivíduos selvagens. Se um indivíduo é homocigótico para um alelo mutante de qualquer um destes genes, os olhos não serão vermelhos, mas brancos, ou cor-de-pêssego, ou sépia, etc. Poderia se pensar na cor vermelha normal dos olhos como o produto final de um conjunto de genes em ação. Se qualquer uma dessas atividades for alterada, a cor do olho será diferente.

É importante estar ciente que os olhos dos insetos não variam apenas na cor. Há diversos genes que influenciam, por exemplo, a morfologia dos olhos, alguns muito drasticamente como é o caso do mutante sem olhos (ou com olhos muito reduzidos) condicionado por alteração de 1 par de alelos (*eyeless*) localizado no quarto grupo de ligação, ou a mutação olho em forma de barra (*Bar*), condicionada por uma alteração no cromossomo X.

Na denominação dos alelos mutantes, são levados em conta os efeitos mais visíveis da mutação, por exemplo, o alelo *white-eyed* produz olhos brancos. Entretanto, quando moscas homocigóticas para essa mutação foram cuidadosamente examinadas verificou-se que também a pigmentação dos ocelos e de alguns órgãos internos estava alterada. Isso não é uma exceção, muitos genes são **pleiotrópicos**, isto é, afetam mais de uma estrutura ou processo. Alguns geneticistas do começo do século chegaram a suspeitar que cada gene afetava, de algum modo, todos os aspectos da estrutura e função do corpo.

A PROVA CITOLÓGICA DA PERMUTAÇÃO

Muito importante foi o fato de a hipótese de Morgan, de que a permutação seria o mecanismo para explicar a recombinação dos genes ligados, ter sido exaustivamente testada e, caso não tivesse sido confirmada, ela teria sido substituída. A hipótese havia sido proposta para explicar algumas exceções à herança mendeliana simples; deste modo, o fato de que os resultados corroboravam a hipótese não podia ser usado como apoio à validade da hipótese.

A prova crucial deveria ser alguma evidência citológica para a quebra e a permutação de cromátides homólogas. Supunha-se que tais eventos ocorressem na meiose durante a sinapse e a formação dos bivalentes. O estudo dos cromossomos, naquela época, era extremamente difícil. O problema se complicava ainda mais pelo fato de os cromossomos homólogos serem aparentemente idênticos, de tal forma que, mesmo se tivesse ocorrido permutação durante a sinapse, as cromátides não dariam evidência visível alguma de que elas tinham se quebrado e se permutado.

Reflita sobre esta dificuldade e tente imaginar um experimento que pudesse fornecer uma evidência crítica de que a recombinação entre genes localizados em um mesmo cromossomo fosse resultado da permutação entre cromossomos homólogos.

Uma idéia seria encontrar uma espécie com cromossomos homólogos diferentes ou torná-los diferentes experimentalmente, uma vez que não é possível obter evidências quando os homólogos são idênticos.

Por volta de 1910 não se sabia como fazer com que os cromossomos ficassem diferentes e a equipe

de drosofilistas aceitava como verdadeira a hipótese da permutação pelo simples fato de que tal hipótese continuava a explicar os dados que estavam sendo obtidos. Na realidade, se passaram quase vinte anos até que Curt Stern (1931) conseguisse obter uma prova citológica da permutação.

Na época em que Stern iniciou seu trabalho, os geneticistas que trabalhavam com *D. melanogaster* já tinham um grande número de linhagens de mutantes, incluindo várias contendo aberrações cromossômicas. Algumas destas mutações haviam surgido espontaneamente nos estoques mantidos na Sala das Moscas, enquanto que outras surgiram nas linhagens expostas intencionalmente ao elemento químico rádio ou a raios X.

Existe uma atitude cooperativa notável entre os geneticistas que trabalham com espécies de *Drosophila*, de tal forma que eles constantemente realizam intercâmbio de linhagens entre diferentes instituições tanto nos Estados Unidos como em diferentes países do mundo.

Durante muitos anos, a equipe liderada por Morgan, inicialmente sediada na *Columbia University* e mais tarde, após 1928, transferida para o *California Institute of Technology* manteve centenas de linhagens, tanto para uso pela própria equipe como por qualquer geneticista que as requisitasse. Subseqüentemente uma grande coleção passou a ser mantida pela *University of Texas* em Austin, e atualmente existe o **National Drosophila Species Resource Center**, mantido financeiramente pela *The National Science Foundation*, na *Bowling Green State University*, sediada no estado de Ohio (EUA).

Stern construiu linhagens que forneceram o material-teste que ele tanto necessitava, isto é, moscas com cromossomos homólogos estrutural e geneticamente diferentes. As fêmeas tinham cromossomos X diferentes tanto do ponto de vista estrutural quanto genético (a figura 32 é uma representação simplificada de um dos experimentos cruciais feitos por Stern). Um dos cromossomos X estava partido em dois pedaços; um deles se comportava como um cromossomo independente, enquanto que o outro pedaço estava fisicamente ligado a um dos minúsculos cromossomos 4. O outro cromossomo X tinha um pedaço de cromossomo Y ligado a ele. Estas diferenças estruturais eram tão evidentes que era possível identificar os cromossomos em células fixadas e coradas (Fig. 32).

Além dessas modificações estruturais, os dois cromossomos X apresentavam marcadores genéticos (mutações). Uma das partes do cromossomo X fragmentado apresentava tanto o alelo recessivo *carnation* (*c*), que quando em homozigose produz olhos de cor rubi-escuro, como o alelo dominante *Bar* (*B*), que transforma os olhos selvagens, quase circulares, em olhos reduzidos em forma de bastão. O cromossomo X ligado ao fragmento do Y apresentava, por sua vez, os alelos selvagens *C* e *b*, que produzem, respectivamente, olhos vermelhos e com a forma selvagem arredondada.

Durante a meiose feminina esperava-se que houvesse permutação entre esses dois locos em algumas células mas não em outras. Como consequência seriam formados quatro tipos de óvulos e cada um deles seria genética e estruturalmente único. Se esta fêmea fosse cruzada com um macho duplo-recessivo, de olho cor *carnation* e forma selvagem, os alelos de cada um dos gametas da fêmea se expressariam e poderiam ser identificados.

A evidência crítica seria fornecida pelas fêmeas da geração F_1 , que se distribuiriam em quatro classes fenotípicas. Além disso, cada classe fenotípica teria cromossomos previsivelmente diferentes. Stern planejou o cruzamento de tal maneira que se a hipótese testada fosse verdadeira os indivíduos recombinantes com olhos de cor *carnation* e de forma selvagem apresentariam 2 cromossomos X de tamanhos normais. A outra classe recombinante apresentaria olhos vermelhos em forma de bastão; e suas células conteriam um cromossomo X de tamanho normal e outro X pequeno ligado ao fragmento de Y. As outras classes fenotípicas, originadas de óvulos não-recombinantes, teriam também configurações cromossômicas características.

Stern analisou os cromossomos de cerca de 400 fêmeas de todas as quatro classes fenotípicas e verificou que os fenótipos correspondiam exatamente às configurações citológicas previstas. Esta foi uma demonstração notável de que a hipótese de Morgan, de que a permutação citológica seria a causa da recombinação gênica, estava realmente correta.

Em um trabalho publicado algumas semanas antes, Harriet Creighton e Barbara McClintock (1931) demonstraram que, em milho (*Zea mays*), a permutação tinha uma base citológica. A metodologia básica delas foi a mesma utilizada por Stern em seus experimentos com *Drosophila*.

Creighton e McClintock desenvolveram linhagens de milho genética e citologicamente diferentes em relação ao cromossomo 9. A

evidência que elas obtiveram foi a presença de configurações citológicas previsíveis, nas plantas com diferentes fenótipos.

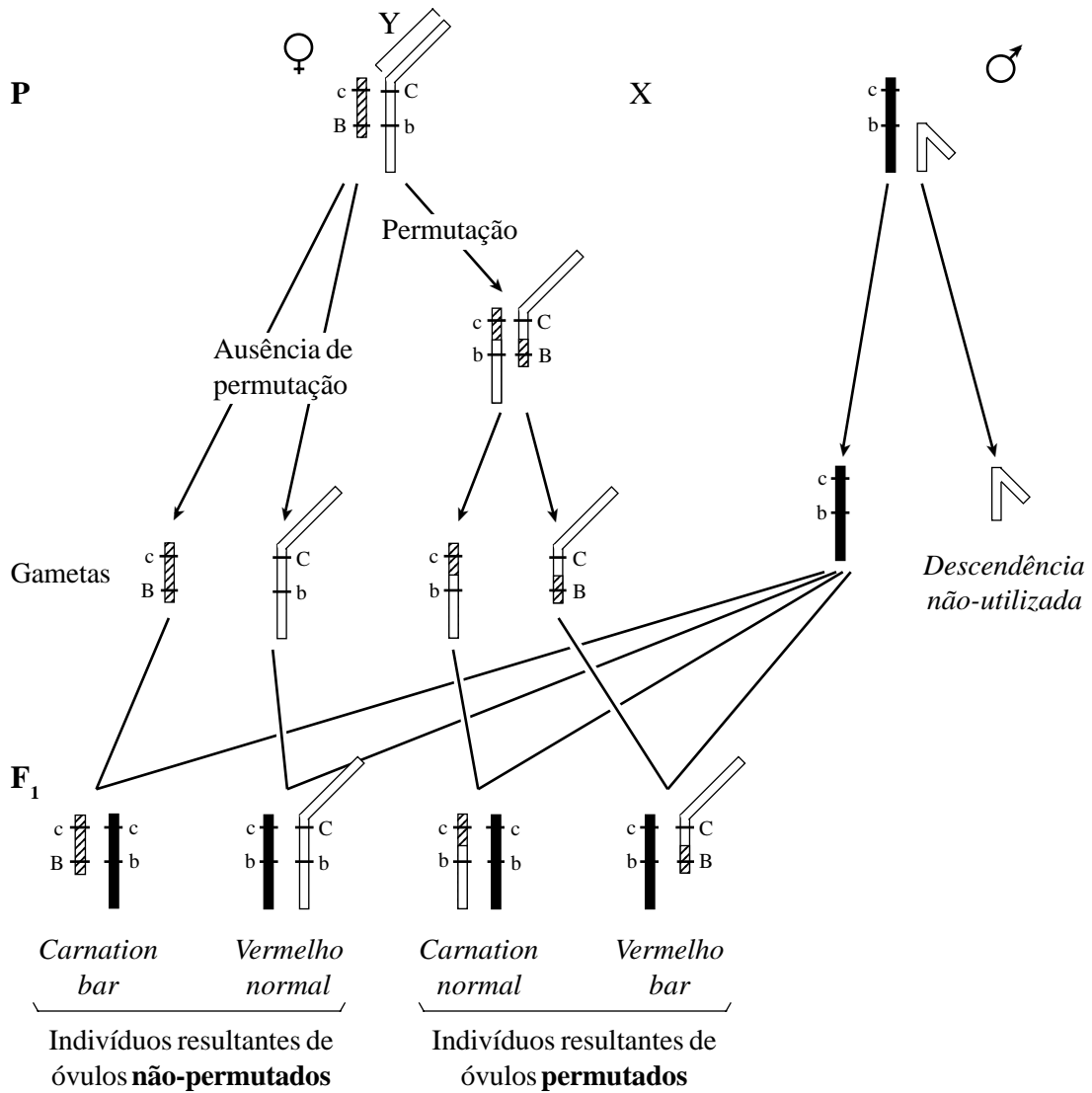


Figura 32. Prova citológica da permutação obtida por Stern (1931).

EXERCÍCIOS

PARTE A: REVENDO CONCEITOS BÁSICOS

Preencha os espaços em branco nas frases numeradas de 1 a 8 usando o termo mais apropriado dentre os arrolados abaixo:

- (a) acoplamento
- (b) ligação incompleta
- (c) ligação gênica
- (d) recombinação
- (e) herança ligada ao sexo
- (f) herança limitada ao sexo
- (g) grupo de ligação gênica
- (h) repulsão

1. () é qualquer processo que ocorre em uma célula diplóide e produz combinações gênicas ou cromossômicas não encontradas naquela célula ou nos seus progenitores.

2. A condição na qual um indivíduo duplo-heterozigótico (Ab/ aB), recebeu de cada um dos pais, um alelo mutante de um dos genes associado a um alelo selvagem do outro é denominada () ou arranjo *trans*.

3. () ou arranjo *cis* é a condição presente em um indivíduo duplo-heterozigótico (AB/ab), no qual os 2 alelos mutantes associados são provenientes de um de seus progenitores, e os seus respectivos alelos selvagens, do outro.

4. A expressão de uma característica (por exemplo, produção de ovos ou de leite) restrita à apenas um dos sexos é denominada ().

5. Os genes localizados no segmento do cromossomo X sem homologia com o cromossomo Y seguem um padrão de herança denominado ().

6. A () verificada por Bateson, Saunders e Punnett em seus experimentos com ervilha-de-cheiro, consistia na ocorrência, em uma pequena fração dos gametas, do fenômeno da repulsão (não esperada) dos dois alelos que estavam em acoplamento nos progenitores, produzindo assim uma certa porcentagem de recombinantes.

7. A tendência de certos genes serem herdados juntos, denominada () resulta do fato deles estarem localizados no mesmo cromossomo.

8. Um () é um conjunto de locos gênicos fisicamente conectados e que, portanto, não se segregam independentemente. Equivale a um cromossomo.

Preencha os espaços em branco nas frases numeradas de 9 a 16 usando o termo mais apropriado dentre os listados abaixo :

- (a) permutação
- (b) bivalente
- (c) quiasma
- (d) gene pleiotrópico
- (e) cromossomo X
- (f) cromossomo Y
- (g) sinapse
- (h) marcador genético
- (i) aberração cromossômica

9. () é um processo pelo qual ocorre troca de pedaços correspondentes entre cromossomos homólogos. Este processo pode resultar na produção de indivíduos recombinantes.

10. () é o emparelhamento íntimo dos cromossomos homólogos durante uma fase (prófase) da meiose, e que resulta em uma estrutura denominada tétrade.

11. Um alelo usado como uma sonda para seguir o destino de um gene ou cromossomo em um experimento é denominado ().

12. Durante a meiose ocorre uma associação entre os cromossomos homólogos duplicados, a qual resulta em um feixe de 4 de cromátides que é denominado ().

13. Uma alteração estrutural ou numérica dos cromossomos é denominada ().

14. () é aquele que influencia mais de uma característica.

15. () é uma estrutura em forma de cruz, observada entre cromátides homólogas durante a meiose, e que resulta de um processo denominado ().

16. () é o par do cromossomo X no sexo masculino de muitas espécies.

17. () é um cromossomo que geralmente ocorre em dose dupla nas fêmeas e simples nos machos de muitas espécies (por exemplo, nos mamíferos) e está relacionado com a determinação do sexo.

Preencha os espaços em branco nas frases numeradas de 18 a 21 usando o termo mais apropriado dentre os arrolados abaixo :

- (a) cromossomos homólogos
- (b) cromátides homólogas
- (c) cromátides-irmãs
- (d) genes duplicados

18. () são aqueles que se emparelham durante a meiose e geralmente são semelhantes no tamanho e na forma. Eles contêm os mesmos locos gênicos e, em cada par, um tem origem paterna e o outro, materna.

19. () são os pares de filamentos que resultam da auto-duplicação de cromossomos homólogos.

20. Dois pares idênticos de alelos em um indivíduo diplóide são chamados de ().

21. () são os pares de filamentos idênticos, unidos pelos centrômeros, que resultam da autoduplicação de um cromossomo, durante o processo de divisão celular .

PARTE B : LIGANDO CONCEITOS E FATOS

Utilize as alternativas abaixo para responder às questões de 22 a 25:

- a. ligação incompleta
- b. ligação gênica do tipo *cis*
- c. ligação gênica do tipo *trans*
- d. segregação independente

22. Um indivíduo duplo-heterozigótico (*AaBb*) para dois pares de alelos que determinam duas características é cruzado com um duplo-recessivo (*aabb*) e produz apenas dois tipos de descendentes, na proporção 1 : 1, ou com fenótipo dominante para ambas as características ou apenas com fenótipo recessivo. Estes resultados são indicativos de () entre os alelos *A* e *B* e entre *a* e *b* .

23. O cruzamento de drosófilas de cerdas longas e ausência de olhos (*AAbb*) com drosófilas de cerdas curtas e presença de olhos (*aaBB*) produziu apenas descendentes de cerdas longas e com presença de olhos (*AaBb*). Do cruzamento-teste efetuado com os indivíduos da geração F_1 foram produzidas 4 classes fenotípicas na seguinte proporção: 1 (presença de cerdas longas e de olhos) : 99 (presença de cerdas longas, ausência de olhos) : 99 (presença de cerdas curtas e de olhos) : 1 (presença de cerdas curtas, ausência de olhos). Estes resultados são indicativos de () entre os alelos *A* e *b* e entre *a* e *B*.

24. O cruzamento entre plantas de uma variedade de tomate de frutos esféricos e amarelos (*AAbb*) com plantas de outra variedade de frutos oblongos e vermelhos (*aaBB*) produz apenas tomates esféricos e vermelhos (*AaBb*). O cruzamento-teste realizado com indivíduos da geração F_1 produz 4 classes fenotípicas : 1

esféricos e vermelhos : 1 esféricos e amarelos : 1 oblongos e vermelhos : 1 oblongos e amarelos. Estes resultados sugerem () entre os alelos que determinam a cor e aqueles que determinam a forma dos frutos.

25. Um indivíduo duplo-heterozigótico (*AaBb*) para dois pares de alelos que determinam duas características é cruzado com um duplo-recessivo (*aabb*) e produz apenas dois tipos de descendentes, na proporção 1 dominante para a primeira das características e recessivo para a segunda : 1 recessivo para a primeira e dominante para a segunda. Estes resultados são indicativos de () entre os alelos *A* e *b* e entre *a* e *B*.

PARTE C: QUESTÕES PARA PENSAR E DISCUTIR

26. O que levou Bateson, Saunders e Punnett a concluir que os genes para cor da flor e para forma do grão-de-pólen em ervilha-de-cheiro se comportavam de acordo com o esperado pela primeira lei de Mendel, mas não de acordo com o esperado pela segunda lei?

27. O cruzamento entre plantas duplo-homozigóticas de ervilha-de-cheiro do tipo azul-longo com plantas do tipo vermelho-redondo produz apenas plantas com fenótipo igual às primeiras. O cruzamento-teste da geração F_1 produz 4 classes fenotípicas na seguinte proporção 6,9 azul-longo: 1 azul-redondo: 1 vermelho-longo: 6,9 vermelho-redondo. Se a geração parental for constituída por indivíduos azul-redondo X vermelho-longo o resultado do cruzamento-teste da geração F_1 será: 1 azul-longo: 6,9 azul-redondo: 6,9 vermelho-longo: 1 vermelho-redondo. Como Bateson, Saunders e Punnett explicaram as diferenças nestas proporções entre os descendentes dos cruzamentos-testes do indivíduos duplo-heterozigóticos dos dois tipos de cruzamentos?

28. Drosófilas com genótipo *AaBb* cruzadas com outras com genótipo *aabb*. geralmente produzem descendentes na seguinte proporção genotípica : 9 *AaBb*: 9 *aabb*: 1 *Aabb*: 1 *aaBb*. Entretanto, de um cruzamento-teste de uma fêmea duplo-heterozigótica nasceram descendentes na seguinte proporção genotípica : 1 *AaBb*: 1 *aabb*: 9 *Aabb*: 9 *aaBb*. Proponha uma hipótese para explicar o resultado do primeiro cruzamento e outra para explicar o resultado obtido no cruzamento com a última fêmea.

29. Drosófilas duplo-homozigóticas de asas vestigiais e cor castanha foram cruzadas com outras, de uma linhagem também duplo-homozigótica, de asas longas e cor cinza e produziram apenas descendentes de asas longas e corpos castanhos. Dos cruzamentos-teste realizados com as moscas da geração F_1 foram obtidas moscas com a seguinte proporção fenotípica: 1 (asas vestigiais-corpo castanho): 1 (asas vestigiais-corpo cinza): 1 (asas longas-corpo castanho): 1 (asas longas corpo cinza). Baseado nestes resultados responda:

- a) Qual o genótipo de cada um dos fenótipos envolvidos no experimento acima?
- b) Quais fenótipos são parentais?
- c) Quais fenótipos são recombinantes?
- d) Qual a porcentagem de fenótipos parentais?
- e) Qual a porcentagem de fenótipos recombinantes?

30. Drosófilas duplo-homozigóticas de asas vestigiais e cor castanha foram cruzadas com outras, de uma linhagem também duplo-homozigótica, de asas longas e cor preta e produziram apenas descendentes de asas longas e corpos castanhos. Dos cruzamentos-teste realizados com as fêmeas da geração F_1 ,

foram obtidas moscas com a seguinte proporção fenotípica: 4,6 (asas vestigiais-corpo castanho): 1 (asas vestigiais-corpo preto): 1 (asas longas-corpo castanho): 4,6 (asas longas-corpo preto). Baseado nestes resultados responda:

- a) Qual o genótipo de cada um dos fenótipos envolvidos no experimento acima?
- b) Quais fenótipos são parentais?
- c) Quais fenótipos são recombinantes?
- d) Qual a porcentagem de fenótipos parentais?
- e) Qual a porcentagem de fenótipos recombinantes?
- f) A que podem ser atribuídas as diferenças observadas nos resultados dos cruzamentos-teste dos experimentos detalhados nas perguntas 28 e 29?
- g) Nos dois casos ocorre segregação independente? Justifique.

Entretanto, nos cruzamentos-testes de machos F_1 , foram obtidos apenas 2 classes em F_2 : 1 (asas vestigiais - corpo castanho) : 1 (asas longas - corpo preto). Tais resultados mostram que há uma diferença essencial na formação dos gametas masculinos e femininos em *D. melanogaster*. Que diferença é essa?