

CAPÍTULO 7

DO GENÓTIPO AO FENÓTIPO: COMO SE EXPRESSAM OS GENES

GUIA DE ESTUDO

1. Nas últimas cinco décadas, os progressos no estudo do DNA foram enormes: determinou-se sua estrutura molecular; o código genético foi desvendado; descobriu-se como as informações codificadas no DNA são traduzidas em mensagens que controlam o funcionamento celular. Além disso, técnicas sofisticadas de análise e de manipulação de moléculas de DNA foram desenvolvidas, levando à criação de novos campos de pesquisa e de novas tecnologias. O estopim dessa revolução nos conhecimentos genéticos foi a publicação, em 1953, do modelo de dupla-hélice do DNA, pelos pesquisadores James Watson e Francis Crick.
2. O DNA foi descoberto por Friedrich Miescher, no final da década de 1860. Em um de seus experimentos, Miescher obteve, a partir de células do pus, um precipitado que diferia quimicamente de todas as substâncias protéicas conhecidas. Ele descobriu que a nova substância se concentrava no núcleo celular, na época considerado uma estrutura de pouca importância para o funcionamento da célula. A análise química mostrou que as quantidades relativas dos elementos hidrogênio (H), carbono (C), oxigênio (O) e nitrogênio (N) presentes na nova substância diferiam das encontradas nas proteínas; além disso, ela continha o elemento fósforo (P), ausente nas proteínas. Convencido de que havia realmente descoberto uma nova substância, Miescher denominou-a nucleína, pelo fato de estar concentrada no núcleo das células.
3. A interpretação das figuras obtidas pela técnica de difração de raios X, realizada pela pesquisadora Rosalind Franklin no laboratório de H. F. Wilkins, permitiu concluir que a molécula de DNA tem estrutura helicoidal (semelhante a uma mola espiral com 2 nm, 0,000002 mm, ou 2 milionésimos de mm) de espessura.
4. No DNA, a quantidade de timina é igual à de adenina, e a quantidade de citosina é igual à de guanina porque as duas cadeias polinucleotídicas são rigorosamente complementares: se houver um nucleotídeo com adenina em uma das cadeias, haverá na outra cadeia, na mesma posição, um nucleotídeo com timina. Da mesma forma, se houver um nucleotídeo com citosina em uma das cadeias, haverá um com guanina na cadeia complementar.
5. O modelo da dupla-hélice de Watson e Crick foi prontamente aceito pela comunidade científica porque explicava pelo menos três características fundamentais do material genético: a capacidade de duplicação; a capacidade de conter informações para a produção de proteínas; a capacidade de sofrer mutação.
6. Os pneumococos podem apresentar-se em forma capsulada, em que as células são envoltas por uma camada de muco (cápsula), ou desprovidos de cápsula, em que as células não apresentam o envoltório mucoso. Bactérias capsuladas são patogênicas, isto é, causam pneumonia em animais; as bactérias sem cápsula não causam a doença. A presença de cápsula é hereditária; bactérias capsuladas, quando se reproduzem, originam bactérias-filhas capsuladas, enquanto bactérias sem cápsula, ao se reproduzirem, originam bactérias-filhas idênticas a si, sem cápsula. Com o objetivo de verificar se era a cápsula o fator desencadeante da pneumonia, o pesquisador Griffith injetou em camundongos bactérias capsuladas previamente mortas pelo calor. Os animais continuaram saudáveis, o que o levou a concluir que as bactérias capsuladas tinham de estar vivas para causar a doença. Ele, então, injetou em camundongos uma mistura de bactérias capsuladas mortas pelo calor e bactérias sem cápsula vivas. Os animais que haviam recebido injeção da mistura morreram de pneumonia e em seu sangue havia bactérias capsuladas vivas. Griffith concluiu que bactérias vivas sem cápsula haviam se transformado em bactérias capsuladas devido a algum tipo de influência das bactérias capsuladas mortas e chamou o fenômeno de transformação bacteriana.
7. Avery e seus colaboradores isolaram um extrato de bactéria com cápsula com alto poder transformante e o trataram com amilase (enzima que degrada polissacarídeos), com proteases (enzimas que degradam proteínas) e com ribonucleases (enzimas que degradam RNA); constataram que esses tratamentos não afetavam o poder do extrato de transformar bactérias sem cápsula em bactérias capsuladas. No entanto, quando o extrato foi tratado com desoxirribonuclease, enzima que degrada DNA, ele perdeu completamente o poder de transformar bactérias sem cápsula em bactérias capsuladas. Assim, os pesquisadores chegaram à conclusão de que a substância transformante era o DNA.
8. Eles marcaram o DNA de alguns fagos com fósforo radioativo e o de outros com enxofre radioativo e, em seguida, infectaram bactérias com cada um dos fagos marcados radioativamente. Foi possível verificar, então, que o fósforo radioativo incorporado nos fagos era transferido para as bactérias infectadas e que a radioatividade aparecia posteriormente na progênie de fagos produzida pela lise bacteriana. A radioatividade devida ao enxofre tinha um destino diferente, ela não penetrava na bactéria infectada e não aparecia na progênie produzida. Esses resultados permitiram concluir que apenas o DNA do fago penetra na bactéria por ocasião de infecção e que, a partir dele, é produzida toda uma geração de fagos com DNA e proteínas típicos da espécie de fago utilizada. Portanto, a fonte das informações hereditárias é o DNA, pois a partir dele pode ser formado tanto DNA quanto proteínas virais.
9. O primeiro pesquisador a sugerir que os genes atuavam por meio de enzimas foi o médico inglês Archibald E. Garrod, que propôs essa hipótese para explicar a enfermidade conhecida como alcaptonúria no começo do século XX, quando ainda se sabia muito pouco sobre genes e enzimas. Garrod havia examinado uma criança portadora de alcaptonúria e o fato de os pais de seu paciente serem primos em primeiro grau levou-o a pensar que a enfermidade podia ser hereditária. Em 1902, após estudar, juntamente com Bateson, a genealogia de outros alcaptonúricos, Garrod concluiu que a doença devia ser condicionada por um alelo recessivo.
10. A fenilcetonúria é uma doença hereditária causada por um alelo recessivo de um gene localizado no cromossomo 12 humano. O alelo normal desse gene codifica uma enzima que catalisa a reação química de transformação da fenilalanina em tirosina. No caso de essa enzima estar ausente, ou seja, se a pessoa for homocigótica para o alelo alterado do gene, as células não conseguem transformar fenilalanina em tirosina. Nessas pessoas, denominadas fenilcetonúricas, a fenilalanina não utilizada na síntese das proteínas acumula-se no sangue e é convertida em outras substâncias, como ácido fenil-pirúvico, ácido fenil-lático e fenil-acetil-glutamina. Algumas dessas substâncias são tóxicas e causam lesões cerebrais; por isso, os fenilcetonúricos não tratados adequadamente tornam-se deficientes mentais. Isso pode ser evitado se a deficiência for detectada precocemente. Por essa razão, em muitos países, entre eles o Brasil, é obrigatório submeter os recém-nascidos a exame laboratorial (o chamado "teste do pezinho") para identificar os afetados. Uma vez diagnosticada a doença, a pessoa deve ter uma dieta que contenha apenas o mínimo de fenilalanina requerido pelo organismo.

11. O termo albinismo refere-se a um conjunto de condições hereditárias que leva certas pessoas a ter pouca ou nenhuma pigmentação nas estruturas de origem epidérmicas. O albinismo tipo 1 é condicionado por um alelo recessivo de um gene localizado no cromossomo 11 humano, que codifica a enzima tirosinase, a qual atua na transformação de tirosina em melanina. Os homocigóticos recessivos para o alelo mutante desse gene apresentam ausência completa do pigmento melanina na pele, nos olhos, pêlos e cabelos.
12. Beadle e Tatum imaginaram que, para produzir todos os seus componentes, as células do fungo deveriam realizar milhares de reações químicas, cada uma delas catalisada por uma enzima específica. Se a hipótese de que cada enzima é codificada por um gene específico estivesse correta, para cada reação metabólica deveria haver um gene correspondente, responsável pela produção da enzima catalisadora específica. Sendo a neuróspora um organismo haplóide, o mutante para um gene essencial não sobreviveria, a menos que a substância cuja síntese era controlada por ele fosse fornecida ao organismo como alimento.
13. Em uma primeira etapa, Beadle e Tatum irradiaram esporos com raios X para aumentar a frequência de mutação dos genes. Os esporos irradiados eram colocados separadamente em tubos de ensaio que continham diferentes meios de cultura. Para selecionar um mutante incapaz de produzir o aminoácido arginina, por exemplo, bastava suplementar o meio mínimo com arginina: os fungos mutantes absorviam essa substância do meio e sobreviviam à sua deficiência genética. Para diferenciar um fungo selvagem, em que o gene para sintetizar arginina é funcional (*arg⁺*), de um fungo mutante, portador de um alelo defeituoso (*arg⁻*), eles retiravam uma pequena amostra de cada fungo cultivado no meio suplementado e transferiam-na para meio mínimo. Os fungos que se desenvolviam também em meio mínimo eram, com certeza, selvagens (*arg⁺*); os que não sobreviviam no meio mínimo eram mutantes, no caso, incapazes de produzir arginina (*arg⁻*).
14. Segundo essa teoria, os genes atuam por meio do controle da síntese dos polipeptídeos; uma vez que uma proteína pode ser formada por dois ou mais deles, ela pode ser codificada por mais de um gene. A hemoglobina humana, por exemplo, é uma proteína formada por quatro cadeias de dois tipos de polipeptídeos, alfa e beta. Os dois locos gênicos responsáveis pela produção desses polipeptídeos localizam-se em cromossomos humanos diferentes.
15. O DNA constituinte dos genes não atua diretamente na síntese das proteínas, mas por meio de moléculas mensageiras de RNA. As instruções codificadas nas seqüências de bases nitrogenadas do DNA constituinte dos genes são transcritas em moléculas de RNA e, destas, traduzidas nas seqüências de aminoácidos dos polipeptídeos que constituem as proteínas.
16. Três tipos básicos de RNA participam diretamente da síntese das proteínas nas células de todos os seres vivos: RNA ribossômico (RNAr), RNA transportador (RNAt) e RNA mensageiro (RNAm). Os RNAr constituem, juntamente com certas proteínas, minúsculos grânulos denominados ribossomos, capazes de unir os aminoácidos e formar as cadeias polipeptídicas que constituem as proteínas. Os RNAt têm por função capturar aminoácidos livres na célula, levando-os até os ribossomos, onde eles se unem para formar a molécula polipeptídica. Os RNAm são cópias dos genes codificadores de proteínas e contêm em sua seqüência de bases nitrogenadas as instruções sobre a ordem em que os aminoácidos devem unir-se para produzir determinado polipeptídeo.
17. Unidade de transcrição pode ser definida como um segmento de DNA que é transcrito de forma contínua para uma molécula de RNA. Esse segmento de DNA caracteriza-se por apresentar uma seqüência especial de bases nitrogenadas, a região promotora (ou apenas promotor), na qual se encaixa a enzima polimerase do RNA, responsável pela transcrição. O término da unidade de transcrição é definido por uma outra seqüência especial de bases nitrogenadas, denominada seqüência de término de transcrição, que determina o desligamento da polimerase do RNA da molécula-molde de DNA, completando o processo.
18. A transcrição de um RNA tem início quando uma polimerase do RNA se encaixa na região promotora e separa, nesse local, as duas cadeias da molécula de DNA. A enzima passa, então, a orientar o encaixe de ribonucleotídios (nucleotídios do RNA, cuja pentose é a ribose) às bases de uma das cadeias do DNA, unindo-os entre si à medida que os ordena na cadeia de modelo-DNA. Ao atingir a seqüência sinalizadora de término de transcrição, a polimerase solta-se do DNA e a transcrição termina. Dessa forma, a polimerase do RNA percorre o segmento de DNA e copia uma de suas cadeias em uma molécula de RNA, cuja seqüência de bases nitrogenadas é rigorosamente complementar à da cadeia de DNA que serviu de molde.
19. Em bactérias, a molécula de RNAm transcrito contém, em geral, instrução para a síntese de mais de uma cadeia polipeptídica; corresponde, portanto, a mais de um gene. Por exemplo, em *Escherichia coli*, os genes que codificam as enzimas beta-galactosidase, galactosídeo-permease e acetilase são transcritos em uma única molécula de RNA mensageiro. Os ribossomos traduzem as regiões desse RNA mensageiro, correspondentes a cada um dos genes, de modo independente e geram três polipeptídeos diferentes, que constituem as três enzimas. Nos organismos eucarióticos, a regra é cada RNA mensageiro conter instrução para um único tipo de polipeptídeo, correspondendo, portanto, a um único gene.
20. Em bactérias, a seqüência de aminoácidos de um polipeptídeo corresponde exatamente à seqüência de bases do segmento de DNA que foi transcrito para o RNAm. Os cientistas costumam dizer, por isso, que em bactérias há colinearidade entre as cadeias polipeptídicas e os segmentos de DNA que as codificam. Nos organismos eucarióticos a situação é diferente; a maioria das cadeias polipeptídicas não é perfeitamente colinear à seqüência de bases do DNA que as codifica. A razão disso é que a instrução para a síntese de proteínas nos genes eucarióticos não é contínua como nos genes bacterianos; a instrução genética eucariótica é geralmente interrompida por trechos da molécula que não codificam aminoácidos.
21. Em uma unidade de transcrição de organismos eucarióticos há segmentos da molécula de DNA que serão traduzidos em seqüências de aminoácidos e segmentos intercalares, que não serão traduzidos. Em 1978, o geneticista Walter Gilbert propôs os termos: *exon* para designar as regiões de um gene que são traduzidas em seqüências de aminoácidos, e *intron* para designar as regiões de um gene não traduzidas, localizadas entre os exons.
22. A polimerase do RNA ao percorrer uma unidade de transcrição eucariótica, transcreve tanto regiões dos exons quanto dos introns, gerando uma molécula de RNA chamada de RNA pré-mensageiro (ou RNA heterogêneo, devido ao seu grande tamanho). Ainda dentro do núcleo, a molécula de RNA recém-sintetizada passa por uma série de modificações químicas até ser transformada no RNA mensageiro que irá para o citoplasma reger a síntese da proteína. Entre as modificações pelas quais passa o RNA pré-mensageiro, a mais notável é a retirada dos introns, ou seja, das porções que não codificarão aminoácidos na proteína a ser produzida. O processo de remoção dos introns de uma molécula de RNA pré-mensageiro recebeu a denominação, em inglês, de *splicing*, termo que poderia ser traduzido por "corte e emenda".
23. Os cientistas descobriram que uma mesma molécula de pré-RNA mensageiro pode sofrer tipos diferentes de *splicing* em tipos celulares diferentes. Em outras palavras, em diferentes tipos de células pode haver eliminação de diferentes tipos de segmentos de um mesmo pré-RNA mensageiro, de modo que o RNAm originado por uma mesma unidade de transcrição pode ser montado de diferentes maneiras, dependendo do tipo de célula. Esse fenômeno é chamado de *splicing* alternativo.

QUESTÕES PARA PENSAR E DISCUTIR

QUESTÕES OBJETIVAS

24. c 25. d 26. b 27. a 28. c 29. c
30. b 31. c 32. c 33. c 34. a 35. a
36. d 37. a 38. c 39. c

QUESTÕES DISCURSIVAS

40. Basta um alelo normal para que ocorra a produção correta da enzima tirosinase, que transforma tirosina em melanina; assim, apenas os homozigóticos recessivos são incapazes de realizar a reação e não conseguem produzir o pigmento.
41. Todos os mutantes necessitam de arginina para sobreviver, pois esse é um aminoácido que entra na composição de praticamente todas as proteínas. Se o mutante I é capaz de sobreviver em um meio mínimo suplementado apenas com citrulina, é porque ele consegue transformar essa substância em arginina, do que se conclui que ele possui a versão normal do gene C, que catalisa a reação 3. Como ele não consegue viver em meio suplementado apenas com ornitina é porque ele não consegue transformar essa substância em citrulina, podendo-se concluir que ele é portador da mutação b. O mesmo raciocínio permite concluir que o mutante II é capaz de realizar as reações 2 e 3; logo, ele possui as versões normais dos genes B e C; mas como não consegue realizar a reação 1, é portador da mutação a. O mutante III só consegue sobreviver em meio que seja suplementado com arginina; portanto, seu defeito genético deve afetar a reação 3 de síntese desse composto; por isso, conclui-se que ele é portador da mutação c.
42. Não, pois os genes eucarióticos apresentam introns que devem ser eliminados do RNA transcrito antes de ele ser traduzido pela célula, e as bactérias não possuem o sistema para realizar o *splicing*. Assim, os RNA transcritos do DNA humano implantado seriam traduzidos com seus introns (dois, no caso da hemoglobina) e gerariam proteínas diferentes. Para que genes eucarióticos possam funcionar corretamente em células bacterianas, produzindo proteínas tipicamente eucarióticas, é necessário que os introns sejam eliminados do DNA antes da transferência gênica para o microrganismo.

AS ORIGENS DA GENÉTICA

GUIA DE ESTUDO

1. Genética é a área da Biologia que estuda a herança biológica, ou hereditariedade, que é a transmissão de características de uma geração à geração seguinte.
2. A hipótese da pangênese, originalmente proposta por Hipócrates, admitia que cada órgão ou parte do corpo de um organismo vivo produziria partículas hereditárias chamadas de gêmulas, que seriam transmitidas aos descendentes no momento da concepção. Por exemplo, uma pessoa produziria, nos olhos, gêmulas de olho, nos braços, gêmulas de braço, no fígado, gêmula de fígado, e assim por diante. Essas gêmulas provenientes de todas as partes do corpo migrariam para o sêmen do macho e da fêmea e seriam passadas para os filhos. O novo ser teria seu corpo elaborado a partir das gêmulas recebidas dos pais, daí advindo as semelhanças entre pais e filhos.
3. A teoria da pré-formação postulava a existência de um ser pré-formado no ovo fertilizado; o desenvolvimento consistia apenas em seu crescimento. Os pré-formistas dividiam-se entre os que admitiam ser o óvulo o portador do ser pré-formado (ovistas) e os que afirmavam sua presença no esperma (espermistas).
4. A teoria da epigênese postulava que o ovo fertilizado contém um material inicialmente amorfo, com potencial para originar um novo ser; este se estrutura e se diferencia à medida que o desenvolvimento ocorre.
5. Em 1841 foram observados todos os estágios de transformação de células dos testículos em espermatozoides. Pouco tempo depois, demonstrou-se que os espermatozoides de rã entram no óvulo durante a fecundação.
6. Na segunda metade do século XVII, o médico holandês Regnier de Graaf relacionou os inchaços observados na superfície dos ovários de fêmeas de mamíferos, na época da reprodução, com a formação de elementos reprodutivos. Em 1828, descobriu-se o óvulo no interior do folículo ovariano. A natureza celular dos óvulos foi estabelecida em 1829; em 1861 chegou-se à conclusão de que o óvulo dos animais vertebrados é uma única célula.
7. Cromossomos são os fios finos e longos, com grande afinidade por corantes, que se tornam visíveis no núcleo das células em processo de divisão. Cromátide é cada um dos dois fios que formam cada cromossomo de uma célula em início de divisão e que se separam para constituir os núcleos das células-filhas. Centrômero é a região dos cromossomos onde uma cromátide se une à sua irmã e por meio da qual os cromossomos se unem às fibras do fuso para serem puxados para pólos celulares opostos. Mitose foi o termo usado por Flemming para descrever as alterações no núcleo celular, durante a divisão de uma célula, e que mais tarde se tornou sinônimo de divisão celular.
8. No início da divisão de uma célula os cromossomos se condensam tornando-se progressivamente mais curtos e grossos. Flemming chamou a atenção para o fato de que, nessa fase, eles já estão duplos. Em uma etapa seguinte do processo, o limite do núcleo desaparece e os cromossomos se espalham pelo citoplasma. Eles, então, se deslocam para a região equatorial da célula e se prendem a fibras do fuso. Imediatamente após terem se alinhado na região equatorial da célula, os dois fios que constituem cada cromossomo (cromátides-irmãs) se separam e passam a se deslocar para pólos opostos, puxados por fibras do fuso unidas a seus centrômeros. Ao chegarem aos pólos da célula, os cromossomos se descondensam e formam dois núcleos-filhos idênticos entre si. Enquanto os núcleos-filhos se reestruturam nos pólos da célula, o citoplasma se divide, dando origem a duas novas células.

9. Weismann previu que, na formação dos gametas, deveria ocorrer um tipo diferente de divisão celular, em que o número de cromossomos das células-filhas seria reduzido à metade.
10. Descobriu-se que, durante a formação dos gametas, ocorrem duas divisões celulares sucessivas, após uma única multiplicação cromossômica, de modo que as quatro células-filhas formadas ficam com metade do número de cromossomos existente na célula original — como Weismann previu que deveria acontecer. Essas duas divisões são mitoses modificadas e foram denominadas meiose (do grego *meiosis*, diminuição).
11. Na primeira divisão da meiose, os cromossomos homólogos se emparelham, formando os bivalentes, ou tétrades. Cada cromossomo de um bivalente se prende a fibras de pólos opostos, de modo que um dos cromossomos do par, com suas duas cromátides, migra para um dos pólos da célula e o outro, para o pólo oposto. Assim, o que se separa na primeira divisão da meiose são os cromossomos homólogos e não as cromátides-irmãs, como em uma mitose. Na mitose, cada cromossomo se prende individualmente a fibras de ambos os pólos do fuso, de modo que uma das cromátides migra para um dos pólos e a cromátide-irmã, para o pólo oposto.
12. A resposta deve estar de acordo com a Fig. 1.5.



QUESTÕES PARA PENSAR E DISCUTIR

QUESTÕES OBJETIVAS

13. c 14. a 15. c 16. d 17. b

QUESTÕES DISCURSIVAS

18. Os gametas são a única ligação física entre as gerações e, portanto, devem conter toda a informação hereditária.
19. A meiose reduz o número de cromossomos das células à metade, ou seja, por meio dela células diplóides ($2n$) originam células haplóides (n). Na fecundação, ocorre a fusão de dois gametas, que são células haplóides, reconstituindo a condição diplóide típica da espécie; os biólogos costumam dizer que a fecundação contrabalança a redução cromossômica ocorrida na meiose.