

Os genes de coloração *MCTR* e *ASIP* como modelos para o ensino de genética – dominância e interação gênica

Diego Hepp^{1,2}, Josmael Corso¹, Cassiano Pamplona Lisboa²

¹ Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Departamento de Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

² Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul – Campus Porto Alegre, RS

Autor para correspondência: diego.hepp@gmail.com

Palavras-chave: modelo didático, epistasia, ensino de genética, gene *MCTR*, gene *ASIP*



A epistasia é uma forma de interação gênica em que um alelo de um gene altera o fenótipo observado nos indivíduos por meio da inibição ou modificação do efeito do outro gene. Este material didático utiliza exemplos de regulação genética da coloração em animais domésticos como modelo para o ensino dos conceitos de dominância, recessividade e interações gênicas. A coloração dos animais é um tema que interessa aos estudantes e que se presta para o desenvolvimento de materiais didáticos que facilitam a aprendizagem de conceitos básicos de Genética como herança, dominância, recessividade e interações gênicas epistáticas.

A atividade utiliza a interação entre dois dos genes envolvidos na determinação da coloração da pelagem de vertebrados (*MC1R* e *ASIP*) e poderá ser realizada através do uso das informações presentes nos quadros explicativos sobre a regulação dos genes de coloração e também através das cartelas e cartas disponíveis nos anexos.

MATERIAL

- ✦ Quatro fichas explicativas que apresentam:
 1. Os tipos de pigmentos que dão cor aos animais vertebrados;
 2. O gene *MC1R* e seu papel na determinação do fenótipo preto dominante em ovinos;
 3. O gene *ASIP* e seu papel na determinação do fenótipo branco dominante em ovinos;
 4. A interação epistática entre os genes *MC1R* e *ASIP*.
- ✦ Cartela de cruzamento (anexo 1);
- ✦ Peças para recorte – ovelhas pretas (anexo 2);

- ✦ Peças para recorte – ovelhas brancas (anexo 3);
- ✦ Cartela de cruzamento preenchida apresentando exemplo de cruzamento entre duplo heterozigotos (*EeAa*) (anexo 4);
- ✦ Caneta e tesoura.

APRESENTAÇÃO DO MODELO DIDÁTICO

O professor poderá utilizar as informações dos quadros para a discussão do problema do controle genético da coloração e, por meio das cartelas e fichas disponíveis nos anexos, exercitar a aplicação dos conhecimentos com os estudantes. A atuação dos genes *MC1R* e *ASIP* na regulação da coloração é mostrada nas fichas 2 e 3, respectivamente, apresentando a ação dominante e recessiva dos alelos destes genes. A interação epistática entre os genes *MC1R* e *ASIP* é apresentada na ficha 4, a qual resulta na alteração das proporções esperadas pelo diíbrido. A figura 1 apresenta um esquema simplificado da ação dos genes nos melanócitos dos animais portadores dos diferentes genótipos para os dois genes.

Ficha 1. O controle genético da pigmentação em animais – informações básicas

A coloração nos animais é consequência da presença na pele, nos pelos, nas penas e nos olhos de um pigmento chamado melanina. A melanina é produzida em células especializadas denominadas melanócitos, a partir de compostos simples, por meio de um processo enzimático que ocorre em diferentes etapas. A síntese de melanina é estimulada pelo hormônio melanocortina (α -MSH). O hormônio α -MSH se liga a um receptor localizado na membrana dos melanócitos resultando na ativação de enzimas dentro da célula e na produção do pigmento (Figura 1).

A melanina pode ser classificada em dois tipos, a eumelanina, um pigmento escuro com cores que variam do preto ao marrom e a feomelanina, um pigmento mais claro responsável por cores do vermelho ao amarelo. A combinação dos diferentes tipos de pigmento resulta na grande diversidade de cores existentes nos animais.

Embora alterações na coloração dos animais possam ser causadas por mutações em muitos genes diferentes, a produção da melanina é regulada principalmente pela ação dos produtos de dois genes. O gene do receptor da melanocortina 1 (*MC1R*) e o gene da proteína sinalizadora agouti (*ASIP*).

É importante ressaltar que a coloração dos animais é produto da ação conjunta de diversos genes interagindo para a produção do fenótipo.

Responder após a leitura da Ficha 1

1. Como ocorre a estimulação da produção de melanina?
2. Qual a cor dos animais que não produzem melanina?

Ficha 2. O gene *MCT1R* e o fenótipo preto dominante em ovinos

Os ovinos apresentam diferentes cores na lã, incluindo o preto e o branco. O gene *MCT1R* (receptor de melanocortina 1) é um dos responsáveis pelo controle da pigmentação estando envolvido na ativação da produção de eumelanina na pele. O produto do gene *MCT1R* é uma proteína receptora que é parte integrante da membrana celular (representada como uma estrutura azul na Figura 1). Nos ovinos o gene *MCT1R* apresenta dois alelos, o alelo dominante (**E**) que determina a cor preta, e o alelo selvagem (**e**), que determina a cor branca.

A análise da sequência de DNA do gene indicou que o alelo dominante **E** surgiu em virtude de duas mutações de troca de base, no gene *MCT1R*, localizadas nos códons número 73 (que provoca, na proteína, a troca do aminoácido metionina por lisina) e 121 (ocasiona a troca do aminoácido aspartato por asparagina). Tais mutações causam uma alteração na estrutura da proteína que resulta na ativação constitutiva do receptor, ou seja, o receptor passa a estimular constantemente as enzimas que realizam a síntese de melanina, produzindo pigmento preto (eumelanina) nos pelos (lã) dos animais. Por isto, as mutações acima descritas (e que geraram o alelo **E**) ocasionam um ganho de função do gene. Assim, o alelo **E** apresenta dominância simples sobre o alelo recessivo **e**. Os ovinos que apresentam o genótipo homocigoto dominante (**EE**) ou heterocigoto (**Ee**) possuem o fenótipo preto, e apenas os homocigotos recessivos **ee** serão brancos.

Ficha 3: O gene *ASIP* e o fenótipo branco dominante em ovinos

Em algumas raças de ovelhas, o fenótipo branco é dominante em relação ao pigmentado, sendo determinado pelo gene da proteína sinalizadora agouti (*ASIP*). A proteína *ASIP* atua bloqueando o acesso do hormônio α -MSH ao receptor *MCT1R* na membrana celular dos melanócitos, inibindo a sua ação (ver Figura). Assim, na presença da proteína *ASIP* não ocorre o estímulo da síntese de melanina dentro da célula. Normalmente a presença da proteína *ASIP* na pele dos animais é baixa, resultando em padrões variados de cor. Entretanto, no alelo **A** do gene *ASIP* ocorreu uma duplicação de uma região de aproximadamente 190 Kb (1 Kilobase = 1.000 pares de nucleotídeos) no cromossomo 13 de ovinos. A região duplicada contém a região codificadora do gene *ASIP* e a região promotora de outro gene, o que resulta na expressão constante do gene *ASIP*. Neste caso, a proteína inibidora é produzida em níveis elevados impedindo totalmente a produção de melanina nos pelos (Figura 1D).

O alelo recessivo do gene *ASIP* (alelo **a**) é inativo, ou seja, não é transcrito e não produz proteína inibidora. Consequentemente, na ausência da proteína *ASIP*, o hormônio α -MSH liga-se ao receptor *MCT1R*, ativa a síntese de melanina e resulta no fenótipo pigmentado (Figura 1C).

Animais que possuem pelo menos uma cópia do alelo dominante **A** (homocigotos **AA** e heterocigotos **Aa**) apresentam o fenótipo branco, enquanto aqueles que são homocigotos para o alelo recessivo (**aa**) serão pretos. Desta forma, a relação de dominância do gene *ASIP* explica a ocorrência de filhotes pretos, homocigotos recessivos (**aa**), na descendência do cruzamento entre ovelhas brancas heterocigotas (**Aa**). O alelo **A** do gene *ASIP* resulta em um ganho de função, porém, atua de maneira contrária ao alelo **E** do gene *MCT1R*, resultando na inibição da produção de melanina com o consequente fenótipo branco.

Responder após a leitura da Ficha 3

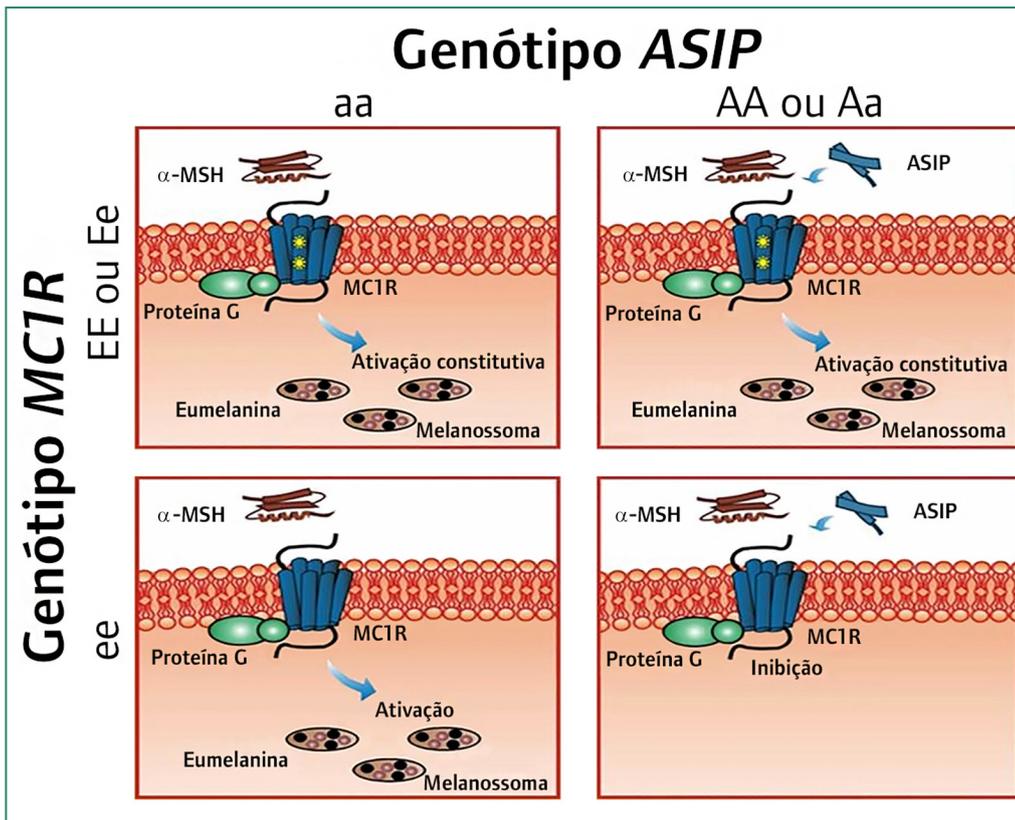
1. Há síntese de melanina em ovelhas com alelo **A** do gene *ASIP*?
2. Por que ovelhas duplo recessivas para o gene *ASIP* sintetizam melanina?

Ficha 4: Epistasia entre os genes *MCT1R* e *ASIP* em ovinos

A epistasia é uma forma de interação genética que ocorre quando dois ou mais genes atuam juntos para a determinação de uma característica e o efeito de um alelo em um gene mascara ou modifica o efeito dos alelos do outro gene.

Os genes *MCT1R* e *ASIP* interagem para determinar a cor da pelagem de ovinos: enquanto o receptor *MCT1R* participa da estimulação da síntese de melanina, o gene *ASIP* age inibindo a síntese de melanina. O fenótipo branco ocorre quando o produto do gene *ASIP* interage com um receptor normal (codificado pelo alelo **e** do gene *MCT1R*) e inibe a síntese de melanina. O receptor *MCT1R* mutado (alelo **E**) estimula a produção de melanina, independentemente da presença ou ausência do inibidor (proteína *ASIP*). Independente do genótipo do gene *ASIP* o alelo **E** determina o fenótipo preto, portanto, o alelo **E** do gene *MCT1R* é epistático em relação ao gene *ASIP*, ou seja, não permite a manifestação do seu genótipo.

Quando há epistasia, não são visualizadas na prole as mesmas proporções fenotípicas esperadas quando os dois genes interagem de maneira simples, com segregação independente. Apesar de existirem 9 classes genotípicas possíveis quando dois duplos heterocigotos são cruzados, 12/16 dos filhotes previstos serão pretos devido ao alelo **E**. Entre os demais descendentes 3/16 homocigotos recessivos **ee** serão brancos devido à presença do alelo **A** e 1/16 será duplo recessivo com fenótipo preto, pois o alelo **a** também determina a síntese de pigmento. Os indivíduos duplo recessivos podem apresentar outras cores e padrões de manchas, dependendo da influência de alelos de outros genes.



INSTRUÇÕES PARA OS PROFESSORES

Como uma abordagem possível, sugerimos a divisão da turma em grupos e a distribuição das quatro fichas explicativas para cada grupo. De posse das fichas explicativas, os grupos terão como tarefa ler, discutir e representar por meio de esquemas os seus conteúdos. Durante o processo de leitura e discussão das fichas e de elaboração dos esquemas, o professor poderá auxiliar cada um dos grupos, sanando dúvidas, e estimular a reflexão acerca dos conceitos, problematizando suas construções.

Uma vez concluídos os esquemas, sugerimos que o professor conduza uma rodada de apresentações, na qual cada grupo exporá aos demais os resultados do seu trabalho. Caberá ao professor, durante a rodada de apresentações, pontuar os esquemas elaborados com vistas à construção coletiva de uma compreensão adequada dos mecanismos envolvidos na regulação genética da coloração em animais. Estimamos que para a realização desta primeira etapa da atividade sejam necessários entre dois e quatro períodos.

Após a apropriação do conteúdo das fichas por parte dos alunos, o professor poderá verificar a aprendizagem e exercitar a aplicação dos conhecimentos construídos por meio da utilização dos quadros de cruzamento e das peças para recorte. Sugerimos aos docentes que, para a utilização deste material, separem a turma em pequenos grupos (duplas ou trios) e distribuam para cada um deles os quadros de cruzamento em branco e as peças recortadas. Tomando como referência o conteúdo das fichas, previamente discutido, o professor poderá proceder a uma série de simulações com os alunos, desafiando os mesmos a realizarem os cruzamentos e descreverem a proporção de fenótipos obtida nos cruzamentos entre indivíduos com genótipos distintos para os dois genes. Sugerimos que se realizem as simulações de cruzamentos uma de cada vez, ficando o docente responsável por definir os genótipos dos progenitores e discutir com os alunos, ao final de cada rodada, os resultados obtidos.

Para a utilização das cartelas, recomendamos que se observem as seguintes instruções:

- Os genótipos dos progenitores (macho e fêmea) são anotados nas laterais da cartela.

Figura 1.

A atuação dos genes *MCR* e *ASIP* na membrana celular dos melanócitos resulta na modificação da pigmentação. O alelo dominante **E** do gene *MCR* contém os dois sítios alterados (asteriscos amarelos) resultando na ativação constitutiva da síntese de eumelanina. Nos indivíduos homocigotos recessivos **ee**, o receptor responderá ao estímulo do hormônio melanocortina (α -MSH), com a consequente produção de pigmento na ausência da proteína inibidora *ASIP* nos animais homocigotos para o alelo **a** do gene *ASIP*, entretanto a presença da proteína *ASIP* resulta na inibição da síntese de melanina nos portadores do alelo **A** do gene *ASIP*.



- ♦ Os gametas produzidos por cada progenitor são anotados nos respectivos espaços.
- ♦ Os genótipos dos descendentes formados a partir da combinação dos gametas masculino e feminino são anotados nos quadros internos da cartela.
- ♦ A partir dos genótipos da prole, os alunos utilizarão os conhecimentos sobre a ação dos genes apresentadas nas fichas 1 a 4 para prever o fenótipo de cada indivíduo. As figuras dos animais brancos ou pigmentados devem ser colocadas sobre os quadros contendo os respectivos genótipos.
- ♦ Os alunos devem calcular as proporções genotípicas e fenotípicas esperadas e comparar com os resultados encontrados nas cartelas.

Estimamos, para a realização desta segunda etapa da atividade, que sejam necessários no mínimo dois períodos.

CONCLUSÃO

Este material didático utiliza dois genes que regulam o fenótipo da coloração como exemplos dos mecanismos de hereditariedade e interação entre genes, demonstrando a possibilidade de sua utilização no ensino de genética. Longe de esgotar as imensas possibilidades a serem exploradas no ensino em sala de aula, os quadros explicativos elaborados com base nos genes do receptor da melanocortina 1 (*MC1R*) e da proteína sinalizadora agouti (*ASIP*) almejam con-

tribuir para o aprendizado desses conceitos de maneira clara e visualmente acessível. O caráter das interações neles representadas, além disso, favorece o desenvolvimento de uma visão integrada do metabolismo, na qual os genes interagem para a formação de um determinado fenótipo, bem como o ensino dos mecanismos de interação gênica. Por fim, o fato de corresponderem a situações reais de regulação genética sobre a coloração em animais conhecidos pela maioria dos estudantes, potencializa a contextualização dos aprendizados, possibilitando aos estudantes o estabelecimento de relações significativas entre os conceitos apresentados na escola e o mundo do qual fazem parte.

PARA SABER MAIS

- ADLANE, V. Conceitos errôneos de Genética em livros didáticos do ensino médio. *Genética na Escola*, v. 1, p. 9-11, 2006.
- BRANDÃO, G. O.; FERREIRA, L. B. M. O ensino de Genética no nível médio: a importância da contextualização histórica dos experimentos de Mendel para o raciocínio sobre os mecanismos da hereditariedade. *Filosofia e História da Biologia*, v. 4, p. 43-63, 2009.
- CORSO, J.; HEPP, D. O gene *MC1R* e a pigmentação dos animais. *Genética na Escola*, v. 8, n.2. p. 194-210, 2013.
- HEPP, H.; GONÇALVES, G.L.; MOREIRA, G.R.P.; FREITAS, T.R.O.. Epistatic Interaction of the Melanocortin 1 Receptor and Agouti Signaling Protein Genes Modulates Wool Color in the Brazilian Creole Sheep. *Journal of Heredity*. 10.1093/jhered/esw037, 2016.
- RAMALHO, M. A. P.; SILVA, F. B.; SILVA, G. S.; SOUZA, J. C. Ajudando a fixar os conceitos de genética. *Genética na Escola*. v. 1, n. 2, p. 45-49, 2006.
- SOUZA, R. F. Maneira lúdica de se entender derivada alélica. *Genética na Escola*. v. 3, p. 71-74, 2006.
- TEMP, D. S.; CARPILOVSKY, C. K.; GUERRA, L. Cromossomos, gene e DNA: utilização de modelo didático. *Genética na Escola*, v.6. n.1, p. 9 – 11, 2011.
- VALADARES, B. L. B.; PEREIRA, A. O.; ALMEIDA, C. S. Morfologia cromossômica e alterações estruturais: um modelo didático. *Genética na Escola*. v. 9, p. 20-29, 2014.

ANEXOS

Anexo 1 - Cartela de cruzamento

Genótipo da Fêmea

Escreva nos espaços abaixo os gametas femininos.

Genótipo do Macho

Escreva nos espaços abaixo os gametas masculinos.

Proporções genótípicas esperadas:

Proporções fenótípicas esperadas:

Anexo 2 - Peças para recorte



Anexo 2 - Peças para recorte



MATERIAIS DIDÁTICOS

Anexo 4 – Cartela de cruzamento preenchida apresentando exemplo de cruzamento entre duplo heterozigotos (EeAa).

		Genótipo da Fêmea			
		E A	E a	e A	e a
Genótipo do Macho	E A	EE AA 	EE Aa 	Ee AA 	Ee Aa 
	E a	EE Aa 	EE aa 	Ee Aa 	Ee aa 
	e A	Ee AA 	Ee Aa 	ee AA 	ee Aa 
	e a	Ee Aa 	Ee aa 	ee Aa 	ee aa 

Proporções genótípicas esperadas:

1 EEAA : 1 EEaa : 2 EEAa : 2 EeAA : 4 EeAa : 2 Eeaa : 2 eeAa : 1 eeAA : 1 eeaa

Proporções fenótípicas esperadas:

13:3 pretos e brancos. Entre os 13 fenótipos pretos, 12 serão devido ao alelo 'E' e 1 duplo homocigoto recessivo, 'eeaa'.