

# O gene *yellow* das drosófilas



Daniela Cristina De Toni, Sylvia Regina Maestrelli, Andrea Rita Marrero

Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Biológicas, Departamento de Biologia Celular, Embriologia e Genética, Campus Trindade, Florianópolis, SC.

Autor para correspondência: [detoni@ccb.ufsc.br](mailto:detoni@ccb.ufsc.br)

O gene discutido neste artigo relaciona-se com a pigmentação de animais, um assunto corriqueiro nas aulas de Genética, porém com detalhes ainda pouco entendidos. O gene *yellow* das drosófilas nos dá algumas pistas de como estes processos ocorrem.

**Fatores de transcrição** são proteínas reguladoras que se ligam ao DNA regulando a taxa de transcrição de um gene.

**Genes estruturais** são genes que codificam um produto específico, RNA ou proteína estrutural, que não sejam produtos reguladores.

A **macroevolução** refere-se à evolução taxonômica de espécie ou superior. Estudos de macroevolução focam as maiores transformações ou mudanças como, por exemplo, a origem dos insetos e sua posição na árvore da vida. A macroevolução pode ser considerada como resultante de um conjunto de eventos de microevolução.

**Microevolução** é a ocorrência de mudanças evolutivas em pequena escala, como as mudanças de frequências gênicas dentro de uma população.

#### **Convergência fenotípica:**

Este fenômeno acontece quando duas espécies apresentam um mesmo fenótipo, sem compartilharem um ancestral comum.

As espécies divergem de seus ancestrais comuns através de mudanças no DNA. Atualmente, uma das questões mais intrigantes da biologia é saber quais mudanças no DNA são responsáveis pela evolução da diversidade morfológica. Várias respostas inconclusivas iludiram os cientistas por mais de meio século, desde a síntese moderna darwinista e da descoberta da estrutura do DNA. As razões para isto são inúmeras, mas a principal entre elas é que os genes que afetam a morfologia são difíceis de serem identificados.

A base genética da diversidade morfológica pode ser compreendida em dois diferentes espectros: o de larga escala, ou seja, diferenças nos padrões corporais em níveis taxonômicos superiores, e o de menor escala, que compreende as diferenças na morfologia entre indivíduos de espécies proximamente relacionadas (CARROL, 2000; CARROL, et al., 2001).

Como as diferenças interespecíficas devem inicialmente surgir intraespecificamente, podemos inferir que a atuação dos mecanismos evolutivos que trabalham na escala **macroevolutiva** devem ter sido iniciados na escala **microevolutiva**.

A pigmentação é uma das características mais variáveis entre os animais e é um ótimo modelo para se compreender a evolução fenotípica. A herança da despigmentação dos olhos e da pele nos humanos, coelhos, cães e outros animais têm sido amplamente utilizados em aulas de Genética. Apesar de a diferença entre indivíduos albinos e pigmentados parecer ter explicação genética simples, a questão da pigmentação animal se mostra complexa quando esta é discutida sob o ponto de vista poligênico e epistático.

A grande diversidade de padrões de pigmentação em *Drosophila* (ver Figura 2) associada às novas técnicas moleculares estão auxiliando a elucidar a arquitetura molecular e genética da evolução da pigmentação. Os modelos propostos até hoje para explicar diferentes padrões de melanismo são frequentemente poligênicos e relacionados com mudanças regulatórias em **fatores de transcrição** e em **genes estruturais** (WITTKOPP et al., 2003, 2009).

Se entendermos a base genética da biologia do desenvolvimento que está por trás dos padrões de pigmentação em *Drosophila*, poderemos esclarecer problemas como o do melanismo industrial, dos diferentes tipos de mimetismo e da **convergência fenotípica** nos animais.

O gene *yellow* (Número de acesso no Gene-Bank: X04427.1) é conhecido por muitos estudantes de genética por causa das drosófilas. O gene, localizado no cromossomo X, possui 5626 pares de bases com um único íntron de 2.718 pares de bases (éxons de 409 e 1629 pares de bases). O transcrito primário possui 4.737 nucleotídeos e, após o processamento, é traduzido em um polipeptídeo de 541 aminoácidos, a proteína Yellow.

O alelo mutado produz o fenótipo despigmentado (albino) na cutícula das moscas, resultando em uma coloração amarelada. Vem

daí a denominação, que parece contraditória, uma vez que o produto do alelo normal deste gene é uma proteína melânica, que dá cor preta às manchas na região posterior de cada segmento abdominal destas moscas e ao tórax.

Mutantes *yellow* (Figura 1) são utilizados como ferramenta didática em cruzamentos monohíbridos de *Drosophila*, para analisar um padrão condicionado por um gene ligado ao cromossomo X e discutir as proporções fenotípicas esperadas nas gerações filiais subsequentes.



**Figura 1.** Fenótipo do mutante *yellow* de *Drosophila melanogaster*.

As vias metabólicas que envolvem a proteína Yellow têm recebido a atenção de pesquisadores porque ela tem um papel importante na evolução fenotípica de todo o gênero *Drosophila*. Este gênero é um modelo para se entender padrões evolutivos que operam nas diferenças interespecíficas, e que podem surgir apenas por mudanças na expressão de um gene (WITTKOPP *et al.*, 2003), como é o caso do *yellow* (Figura 2).

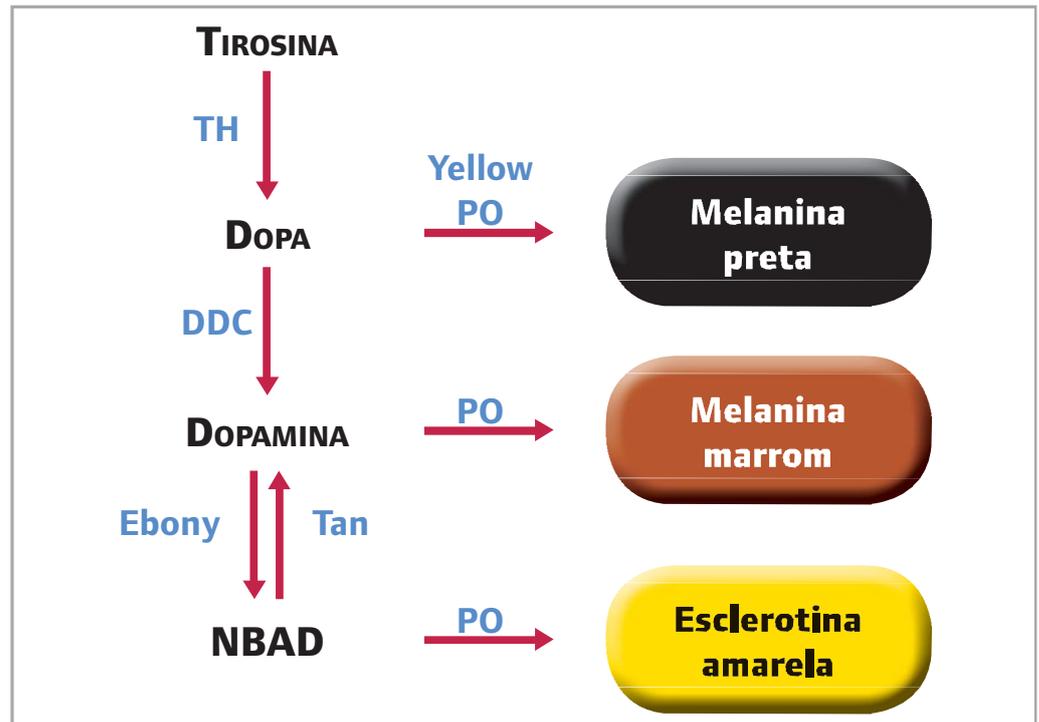
O alelo selvagem do gene *yellow* se expressa de forma bastante diferenciada em praticamente todas as espécies neotropicals (Figura 3) de algumas espécies de drosófila,

incluindo todas as nativas do Brasil. Em todos os casos, a variação na expressão gênica está correlacionada com a distribuição da melanina preta, no tórax, no abdômen (WITTKOPP *et al.*, 2002, LLOPART, *et al.*, 2002) ou nas asas dos indivíduos, produzindo uma diversidade de cores e desenhos muito grande quando se observa o corpo das inúmeras espécies que sobrevoam a fruteira das nossas casas.

Pesquisadores perceberam que mesmo que as moscas apresentassem padrões de coloração completamente diferentes, indo de amareladas a pretas, passando por um tom

**Figura 2.**

Rota sintética de produção da melanina em drosófilas, mostrando o precursor (tirosina) e os produtos da via metabólica: dopa, dopamina e NBAD (N-beta-alanil-dopamina). As enzimas estão representadas em azul: TH (tiroxina hidroxilase), DDC (dopadecarboxilase), PO (fenoloxidase), Ebony e Tan. A melanina preta é o pigmento diretamente relacionado à ação da proteína Yellow. Uma vez que diferentes células expressam diferentes componentes desta rota metabólica, os pigmentos se sobrepõem na cutícula do adulto. Adaptado de Wittkopp *et al.*, 2003.



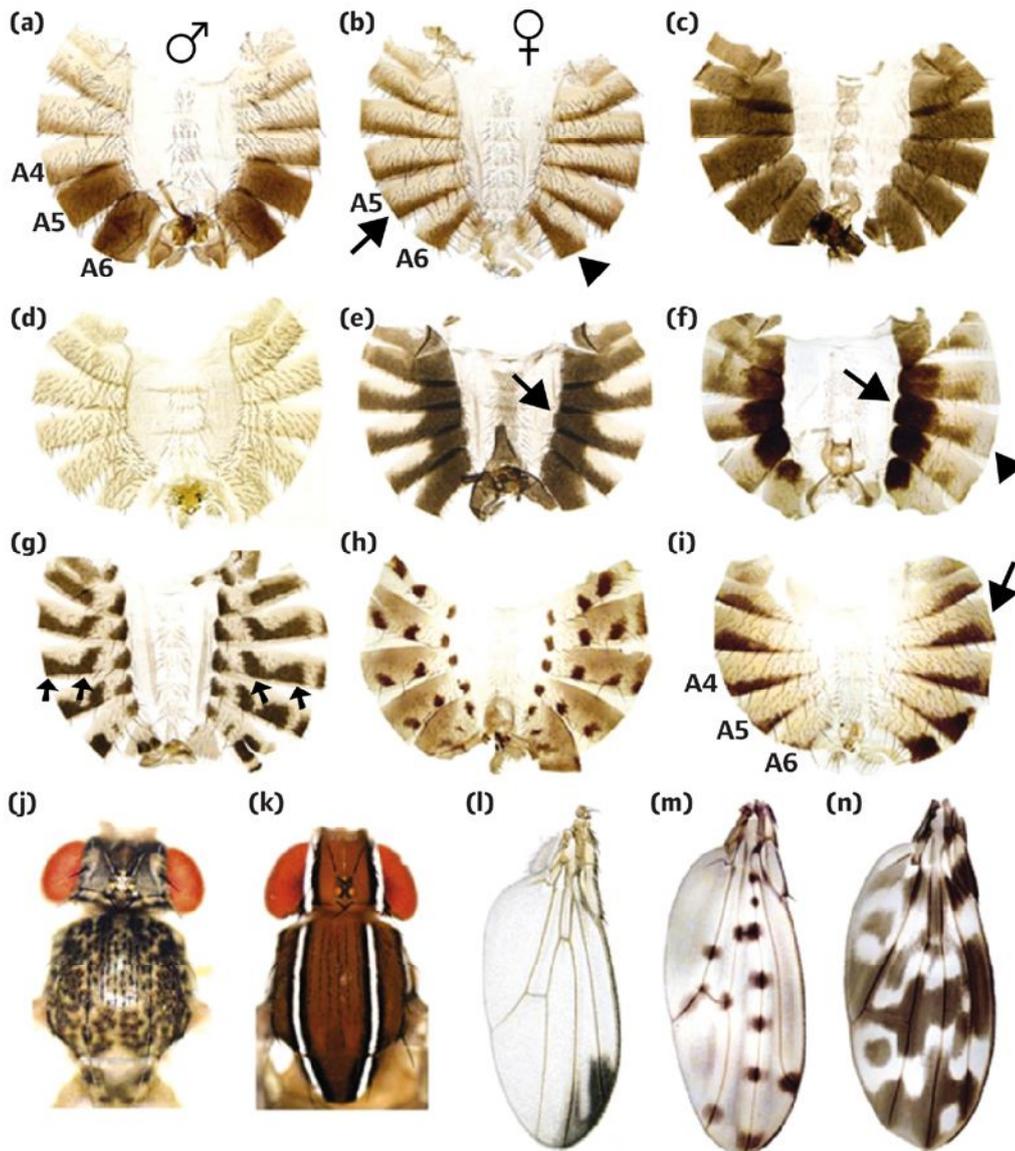
castanho, e com o abdômen apresentando pintas redondas, quadradas, ou linhas retas ou interrompidas), tinham o mesmo padrão de pigmentação, mesmo se fossem “transplantados” genes de uma mosca escura para uma clara, ou com padrões de pintas e linhas distintos entre elas. Este fato evidenciou que nestas diferentes espécies a sequência gênica não havia sido alterada ao longo do processo evolutivo, pois mesmo com a transgenia o fenótipo esperado para a espécie se manteve inalterado (WITTKOPP *et al.*, 2002). Ou seja, os pesquisadores perceberam que a evolução dos genes que regulam esta morfologia da pigmentação, assim como vários outros traços, passava pela variação em sequências presentes no mesmo cromossomo (o X), e que atuavam na regulação da quantidade da proteína Yellow produzida (mudanças **cis-regulatórias**). Contudo, perceberam também que, quando transplantavam esta sequência reguladora para um cromossomo diferente, obtinham padrões distintos do esperado para a espécie (no caso, *D. melanogaster*), indicando que sequências em cromossomos diferentes também influenciavam na expressão de *yellow* (fatores reguladores agindo em trans). Isso nos mostra que nas

moscas, assim como em muitos animais, o padrão de expressão de genes ligados à pigmentação depende de interações epistáticas com outros genes. Como exemplos dessas interações, podemos citar as mudanças **epigenéticas** no gene *tan* ou mudanças na sequência do gene *ebony*, que contribuem para a divergência na pigmentação entre espécies próximas de *Drosophila*, além de sequências regulatórias que afetam ou a produção da melanina ou a secreção desta, através de vesículas do complexo golgiense, nas células (MATUTE, *et al.*, 2009).

Por exemplo, WITTKOPP *et al.* (2009) observaram que alelos ligados (próximos, no mesmo cromossomo) ao gene *tan* e ao gene *ebony*, fixados (a espécie possui apenas esta forma alélica no seu genoma), em algumas espécies de *Drosophila* também contribuem para a variação na pigmentação. Estes autores perceberam ainda que múltiplos genótipos podem estabelecer o mesmo fenótipo, mesmo dentro de uma mesma população. Esta variação de alelos é anterior à divergência dos subgêneros em *Drosophila*, estando presente no ancestral comum destes e, portanto, dando origem ao polimorfismo intra-específico e a divergência interespecífica.

**Epigenética:** Estuda alterações fenotípicas que ocorrem nos indivíduos e que não são devidas a alterações na sequência do DNA.

Uma região **cis-reguladora** é uma sequência do DNA ou do RNA que regulam a expressão de genes localizados na mesma molécula de DNA, isto é, no mesmo cromossomo. Alterações na ordem de bases das sequências cis-reguladoras podem modificar a expressão do gene.



**Figura 3.** Diversidade de padrões de pigmentação em Drosophilidae.

(a–i) padrões de pigmentação abdominal. Nestas fotos, a cutícula abdominal de adultos foi cortada ao longo da linha média dorsal e montada em lâminas, tornando-as planas, como na metodologia proposta por DUNCAN (1982). A parte anterior destas cutículas está acima, a parte ventral está no centro e a parte dorsal está nas laterais: (a) macho de *D. melanogaster*. (b) fêmea de *D. melanogaster*. Neste clássico exemplo de dimorfismo sexual de pigmentação, os dois últimos segmentos abdominais (A5 e A6) são completamente pigmentados nos machos, mas não o são nas fêmeas. Note que as linhas pigmentadas (setas) são mais grossas perto da linha mediana dorsal (ponta da seta) (c) Uma espécie melânica (escura), *D. mimica* (espécie do grupo Hawaiano). (d) *D. ananassae* (do grupo *melanogaster*) com ausência completa de pigmentação. (e) *D. saltans* (grupo *saltans*), as bandas pigmentadas são mais grossas nas bordas laterais dos tergitos (segmento abdominal) (mostrados na seta), assim como a linha mediana dorsal. (f) *D. hydei* (grupo *repleta*), as bandas pigmentadas são interrompidas na linha mediana dorsal (ponta da seta), como na maioria das moscas do subgênero *Drosophila*. (g) *D. (Dorsilopha) busckii*, as bandas de pigmentos e alargam e são interrompidas em múltiplos pontos ao longo do eixo dorso ventral (setas). (h) *D. guttifera* (grupo *quinaria*), as bandas de pigmento são partidas em múltiplos pontos. (i) *D. unipunctata* (grupo *tripunctata*), as bandas de pigmento são interrompidas na linha dorsal mediana nos segmentos anteriores (seta), mas não nos últimos, A5 e A6. (j, k) Pigmentação do tórax e da cabeça. (j) *D. nigrospiracula* (grupo *repleta*). Cada ponto escuro está associado a uma cerda mecano-sensorial. (k) *Zaprionus indianus*. As duas linhas contínuas brancas na cabeça e no tórax coincidem com a posição das cerdas dorsocentraes. (l–n) Pigmentação da asa. (l) *D. sukuzii* (grupo *melanogaster*). (m) *D. guttifera* (grupo *quinaria*), cada ponto escuro na asa está associado a um órgão mecano-sensorial ou a uma confluência de veias. (n) *D. crucigera* (grupo de espécies Hawaianas). Os padrões de pigmentação das asas das *Drosophila* havaianas não seguem nenhum padrão óbvio de marcação de estruturas morfológicas, como cerdas ou confluência de veias, no entanto, são extremamente coincidentes de indivíduo para indivíduo. (permissão de uso de WITTKOPP *et al.*, 2003).

Outro resultado interessante foi encontrado por Jason Wilder (WILDER *et al.*, 2002) e corroborado por outros estudos (BRIS-SON, *et al.*, 2006). Todos estes pesquisadores sequenciaram partes do gene *yellow* das moscas do grupo *cardini*, tentando entender como este grupo se tornou tão polimórfico para a pigmentação abdominal no Caribe. Suas análises mostraram que as sequências do éxon 1 (que integra a parte que deve ser traduzida do gene) de *yellow* nas drosófilas do subgrupo *dunni*, apontam vestígios em suas sequências, que comprovavam a ação da seleção natural em uma região, chamada de peptídeo sinal, que sinaliza que a proteína deve entrar no retículo endoplasmático (RE) celular para ser secretada. Proteínas com regiões positivas (hidrofílicas) são conhecidas por serem transportadas eficientemente para o interior do RE, o que afetaria o processo de secreção deste produto gênico, que participa da biossíntese da melanina. A característica melânica, por algum motivo, permaneceu nas populações sem alteração, o que levanta a possibilidade de **construção seletiva**.

**Construção seletiva:** É a ação da seleção natural limitando a alteração das sequências de genes adaptativos.

Assim, como podemos perceber, embora os mecanismos genéticos que operam na pigmentação de animais, plantas e humanos, sempre estejam como os primeiros a serem lembrados quando tentamos explicar tais relações entre genótipo e fenótipo, em nenhum dos casos, estes mecanismos parecem ser mera interação entre dois alelos com dominância completa, como leigamente muitos interpretam.

Contudo, muito já se sabe sobre as rotas metabólicas que atuam na pigmentação e, o surpreendente, é que estas rotas incluem proteínas que atuam muito cedo na escala evolutiva, apenas alterando a sua expressão ou o seu relacionamento com outras proteínas ou sequências gênicas. O caso do gene *yellow* das drosófilas, portanto, pode ser considerado como um bom modelo de estudo.

## REFERÊNCIAS

- BRIS-SON, J.A.; WILDER, J.; HOLLOCHER, H. Phylogenetic analysis of the *cardini* group of *Drosophila* with respect to changes in pigmentation. *Evolution* v. 54, p. 2057–2071, 2006.
- CARROLL, S.B. Endless Forms: The evolution of gene regulation and morphological diversity, *Cell*, v. 101, p. 577-580, 2000.
- CARROLL, S.B.; GRENIER, J.K.; WEATHERBEE, S.D. *From DNA to Diversity: Molecular Genetics and the Evolution of Animal Design*, Blackwell Publishing, 2001, p. 273.
- LI, J.; LI, C.; YU, Z.; HUANG, P.; WU, H.; WEI, C.; ZHU, C.; SHEN, Y.; CHEN, Y.; ZHANG, B.; DENG, W.; JIAO, R. Efficient and Specific Modifications of the *Drosophila* Genome by Means of an Easy TALEN Strategy. *Journal of Genetics and Genomics* v.39, p. 209 - 215, 2012.
- LLOPART, A., ELWYN, S.; LACHAISE, D.; COYNE, J.A. Genetics of a difference in pigmentation between *Drosophila yakuba* and *Drosophila santomea*. *Evolution International Journal of Organic Evolution*, v. 56, p. 2262–2277, 2002.
- MATUTE, D.R.; IAN A. BUTLER, I.A.; COYNE, J.A. Little effect of the tan locus on pigmentation in female hybrids between *Drosophila santomea* and *D. melanogaster*. *Cell*. v. 11, n. 139(6), p. 1180–1188, 2009.
- WITTKOPP P.J, TRUE J.R., CARROLL S.B. Evolution of *yellow* gene regulation and pigmentation in *Drosophila*. *Current Biologv.* v. 12, p. 1547–1556, 2002.
- WITTKOPP, P.; CARROLL, S. B.; KOPP, A. Evolution in black and white: genetic control of pigment patterns in *Drosophila*. *Trends in Genetics* v. 19, n. 9, p. 495–504, 2003.
- WITTKOPP, P.J., BELDADE, P. Development and evolution of insect pigmentation: genetic mechanisms and the potential consequences of pleiotropy. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, v. 20, p. 65- 71, 2009.
- WITTKOPP, P.J., STEWART, E.E., ARNOLD, L.L., NEIDERT, A.H., HAERUM, B.K., THOMPSON, E.M., AKHRAS, S., SMITH-WINBERRY, G., SHEFNER, L. Intraspecific polymorphism to interspecific divergence: genetics of pigmentation in *Drosophila*. *Science* v. 326, p. 540- 544, 2009.

