

Gene *white* e o mutante de olhos brancos de *Drosophila melanogaster*

Lyria Mori

Departamento de Genética e Biologia Evolutiva,
Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo.
Endereço para correspondência: lmori@ib.usp.br



A descoberta do mutante *white* e sua importância para a história da genética é o tema deste artigo. Esse gene, juntamente com outros três (*vermillion*, *miniature* e *rudimentary*), fez parte do primeiro mapa de distâncias relativas entre genes localizados no cromossomo X de *Drosophila melanogaster* e forneceu a prova definitiva de que os genes estão nos cromossomos. A proteína por ele codificada atua no transporte dos precursores dos pigmentos que dão cor ao olho de *Drosophila*.

PALAVRAS-CHAVE

Gene *white*, mutantes de cor de olho, interação gênica, mutações gênicas, *Drosophila melanogaster*

HISTÓRIAS DENTRO DA HISTÓRIA

Março de 1990. Eu estava em Nova Iorque, Columbia University. Lá estava especialmente para conhecer o local que tinha abrigado a Sala das Moscas (*The Fly Room*), laboratório de pesquisa liderado por Thomas Hunt Morgan (1886-1945) nas primeiras décadas de 1900. Do passado efervescente de descobertas que impulsionaram a Genética, logo após a redescoberta do trabalho de Mendel com as ervilhas, só restara uma placa na parede do corredor, mas, mesmo assim senti uma grande emoção ao caminhar pelo mesmo corredor em que haviam passado meus ídolos da Genética: Calvin B. Bridges (1889-1938), Thomas Hunt Morgan e Alfred H. Sturtevant (1891-1970).

Em maio de 1910, na sala 613 (Sala das Moscas) do Schermerhorn Hall na Columbia University havia surgido, no estoque de *Drosophila melanogaster* (mosca-da-banana ou mosca-do-vinagre), um macho de olhos brancos e não vermelhos como as moscas da mesma espécie. Wallace (1992), Moore (1993) e Sturtevant (1965) disseram que tinha sido Bridges quem havia visto a mosca de olhos brancos dentre centenas de moscas de olhos vermelhos em um frasco que ele iria descartar. No entanto, Schwartz (2008, p. 179) afirmou que tal feito tinha sido de Morgan. Na época, Bridges era um estudante de graduação contratado para lavar vidros, ele é lembrado como a pessoa com olhos afiados para detectar novos mutantes. Em pouco tempo (1914), o laboratório de Morgan pos-

suía mais de cem linhagens mutantes e, em 1925, o grupo tinha 395 linhagens mutantes em cultura (KÖHLER, 1994).

Há controvérsias sobre a origem do mutante. Existem registros de que Morgan recebera o mutante de Frank E. Lutz (1879 – 1943), que estava em Cold Spring Harbor entre 1904 e 1909, e que se declarou o responsável pela descoberta do mutante de olhos-brancos no seu livro “A Lot of Insects” (1941, *apud* SHINE; WROBEL, 1976, p. 65). Morgan não aceitou a declaração de Lutz, e atribuiu para si mesmo a descoberta do mutante *white* (MORGAN, 1942). A polêmica sobre a autoria da descoberta do macho de olhos brancos estendeu-se também à data da sua descoberta. Morgan citou a descoberta da famosa mosca em maio de 1910, embora nas histórias da família Morgan constasse que, em visita à esposa, que tinha acabado de dar à luz ao terceiro filho em janeiro de 1910, a esposa perguntara: “Como está a mosca de olhos-brancos?” (GREEN, 1996; SHINE; WROBEL, 1976, p. 66).

Toda essa disputa pela autoria da descoberta do mutante de olho branco justifica-se não só por ter sido o primeiro mutante encontrado em *D. melanogaster* (MORGAN, 1910; WALLACE, 1992), mas principalmente porque os trabalhos do grupo de Morgan, usando esse mutante, serviram de base para os fundamentos da Genética Moderna. Hoje, o alelo responsável pelo mutante descoberto no laboratório de Morgan é conhecido como *w*¹ (LINDSLEY; ZIMM, 1992). Quaisquer que tenham sido as circunstâncias, o

mês ou o autor da descoberta do macho de olhos brancos, nas palavras de Moore (1993, p.328), “...ele foi salvo da destruição e do anonimato, e alcançou a imortalidade por ter surgido no local e época certos”.

Esse macho de olhos brancos foi cruzado (por Lilian Morgan, esposa de Morgan) com uma fêmea selvagem e produziu em F_1 : 1237 machos e fêmeas selvagens e três machos *white*. Esses três machos foram usados por Bridges na sua tese de doutoramento (BRIDGES, 1916), e forneceram a prova definitiva de que os genes estão nos cromossomos. Os descendentes F_1 foram cruzados entre si e produziram 2459 fêmeas selvagens, 1011 machos selvagens e 782 machos *white*. Para espanto de Morgan, a característica era ligada ao sexo e parecia estar associada ao cromossomo X. Morgan, que criticava os mendelistas por distorcerem as explicações para encaixá-las às ideias de Mendel, é obrigado a rever sua posição quando deparou com os resultados dos cruzamentos produzidos pelo mutante *white*, e admitiu a hipótese de Sutton (1902 e 1903) de que os fatores hereditários estavam nos cromossomos (MOORE, 1993).

DO MAPEAMENTO HISTÓRICO À BASE MOLECULAR DO GENE *WHITE*

O gene *white*, juntamente com outros quatro genes: *yellow*, *vermillion*, *miniature* e *rudimentary*, fez parte do primeiro mapa de distâncias relativas entre genes localizados no cromossomo X de *Drosophila melanogaster* feito por Sturtevant (1913). A técnica de mapeamento usada por Sturtevant é basicamente a mesma até hoje, inclusive para marcadores moleculares.

O gene *white* de *D. melanogaster* é um dos genes mais estudados de eucariotos. As mutações no gene *white* resultam em alterações na quantidade e/ou distribuição de pigmentos nos omatídeos dos olhos da mosca adulta, na membrana dos testículos dos adultos e nos túbulos de Malpighi das larvas (LINDSLEY; ZIMM, 1992).

A pigmentação dos olhos de *D. melanogaster* é resultante da síntese e da deposição de pigmentos vermelhos (drosopterinas) e de pigmentos marrons (omocromos) nos omatídeos, (SUMMERS *et al.*, 1982) (FIGURA 1). Esses pigmentos são sintetizados em duas vias metabólicas separadas. Mutações em genes que atuam na via de síntese do pigmento vermelho (drosopterinas) originam mutantes com olhos marrons, uma vez que a síntese do pigmento marrom não foi alterada. Ao contrário, mutações em genes que atuam na via de síntese dos omocromos (marrom) originam mutantes de olhos vermelho-vivo, uma vez que a síntese do pigmento marrom foi bloqueada e apenas o vermelho foi produzido. O precursor do pigmento marrom é o aminoácido triptofano e o precursor do pigmento vermelho, o nucleosídeo guanina (GTP). Triptofano e guanina precisam ser transportados até o local de síntese por proteínas transportadoras específicas localizadas na membrana da célula. Mutações nos genes envolvidos no sistema de transporte resultam em moscas com olhos sem pigmento (olhos brancos), pois nenhum dos precursores é transportado para o interior da célula. Porém, como a proteína White (W) atua como um heterodímero, isto é, para desempenhar a função de transporte, ela se une a outra proteína, diferente dela. Mutações nessas proteínas podem também originar mutantes para cor de olho. Duas das proteínas que se unem à proteína White para formar heterodímeros são Brown (codificada pelo gene *brown*) e Scarlet (codificada pelo gene *scarlet*). Mutações nesses genes produzem moscas com cor de olhos de cores marrom e vermelho vivo, respectivamente.

Evidências experimentais indicam que o gene *white* também está envolvido em outros processos celulares como a biossíntese de aminas, memória, transporte de cGMP (guanosina monofostato cíclica) e comportamento do macho na corte; tais processos não serão abordados neste artigo.

Em 1984, O'Hare *et al.* descreveram a sequência de bases do gene *white* de *D. melanogaster*, como contendo 14.100 pares de bases. O gene possui seis éxons que somam 2.474

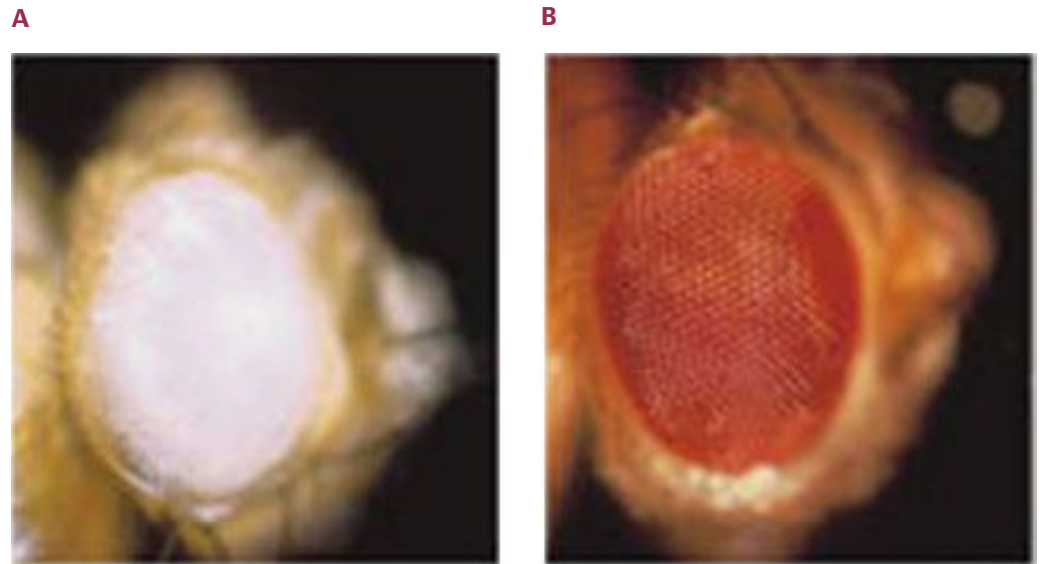


Figura 1.

Olhos de moscas adultas de *Drosophila melanogaster*: mutante de olho branco e (B) olho selvagem vermelho escuro. (Imagem retirada do Google)

pares de bases e transcreve um RNA mensageiro com estimados 2.600 nucleotídeos. O produto da tradução deste RNA é a proteína W com 687 aminoácidos, uma proteína de transporte transmembrana. Mackenzie et al. (1999) descobriram que o gene *white* (assim como *scarlet* e *brown*) de *D. melanogaster* codificam proteínas que transportam guanina e triptofano (precursores dos pigmentos vermelho e marrom, respectivamente) para o interior das células precursoras dos omatídeos do adulto. O modelo sugere que os produtos dos genes *white* e *brown* interagem, na membrana celular, para formar um transportador de guanina, enquanto os produtos dos genes *white* e *scarlet* interagem para formar o transportador de triptofano (FIGURA 2).

É importante lembrar que os genes *white* (w^+), *scarlet* (st^+) e *brown* (bw^+), sem mutações, estão presentes nas moscas de olhos vermelho escuros (selvagem). O fenótipo olhos brancos pode ser gerado por uma mutação no gene *white* que resulta na falta da síntese da proteína White (W), ou então por mutações nos genes *scarlet* e *brown*, que levam à ausência das proteínas Scarlet (St)

e Brown (Bw). Parte da confusão que induz a pensar que os indivíduos com o fenótipo afetado não possuem o gene é que, desde a descoberta dos primeiros mutantes no laboratório de Morgan, adotou-se, como regra, nomear os genes pelo fenótipo observado no mutante. Em alguns casos, pode até ser que o gene esteja ausente mas, na maioria dos casos, o que ocorre é a presença de um ou dois alelos mutados do gene.

Foi feita uma consulta no dia 06/07/2012 (atualizada em 11/2011), à página “Fly Base”, disponível em < <http://flybase.org/reports/FBgn0003996.html> >, uma página dedicada a todas as descobertas relativas à *Drosophila melanogaster* e a outras espécies do gênero *Drosophila*. Nesta página foi encontrado que o gene *white* tem as características relacionadas a seguir:

Símbolo: w
 Nome: *white*
 Nº de alelos: 1790
 Localização: X: 2684632...2690499
 Polipeptídeo: 687 aa
 Peso molecular: 75,7 kDa

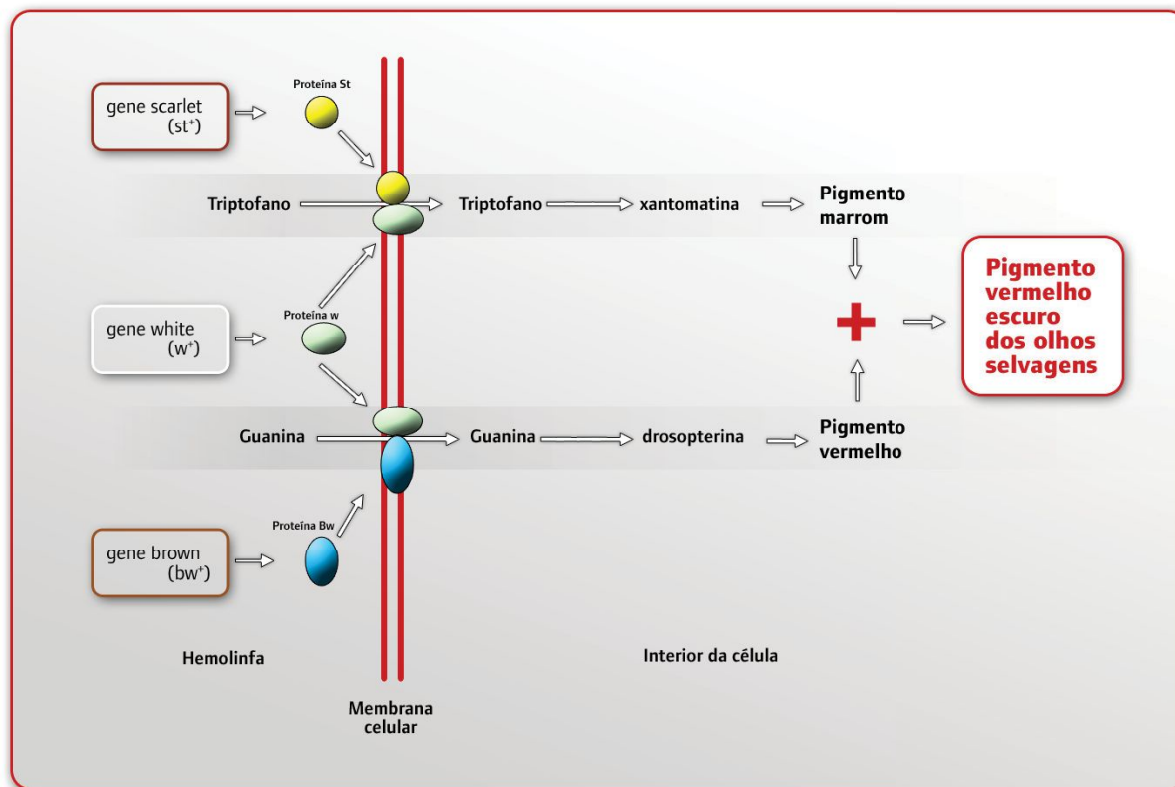


FIGURA 2.

Esquema simplificado da interação entre os genes *white*, *brown* e *scarlet* no fenótipo selvagem para cor dos olhos do adulto de *Drosophila melanogaster*. O gene *white* codifica uma proteína (*W*) que forma um complexo com a proteína (*St*), codificada pelo gene *scarlet*. Esse complexo é o responsável pelo transporte do aminoácido triptofano para o interior das células que formarão os omatídeos dos olhos do adulto. O triptofano é o precursor de xantomatina. A proteína (*Bw*) codificada pelo gene *brown* forma um complexo com a proteína do gene *white*; esse complexo é o responsável pelo transporte de guanina, precursor de drosóptero, para o interior das futuras células dos omatídeos. A xantomatina faz parte da via metabólica de formação do pigmento marrom e, a drosóptero, da via que formará o pigmento vermelho. A mistura desses dois pigmentos resulta em vermelho escuro, que é a cor dos olhos de *D. melanogaster* selvagem, com base em Mackenzie *et al.*, 1999, 2000; Kômoto *et al.*, 2009).

Essa quantidade impressionante de alelos, 1790, é resultante de rearranjos, inserções, deleções e duplicações na sequência do DNA do gene *white*.

O primeiro alelo mutante descoberto, do gene *white* (w^1), responsável pelo fenótipo olhos brancos nos adultos, é consequência da inserção de um elemento transponível (transposon), denominado *doc*, na sequência do DNA do gene *white* selvagem (w^+). Esse transposon *doc*, com cerca de 5000 pares de bases, insere-se na posição +3,71 do gene *white*, à direita do centrômero, atuando como um agente mutagênico (LINDSLEY; ZIMM, 1992).

UM MOMENTO DENTRO DA HISTÓRIA

A excitação da descoberta de um mutante espontâneo de olhos brancos pôde ser revivida pelos alunos de Genética do curso de

Ciências Biológicas do IB-USP em 2002. Durante as análises dos padrões de herança de quatro mutações surgiu, na geração F_1 , um macho de olhos brancos. Como na geração parental tinham sido usadas fêmeas *eosin* (w^e) e o fenótipo *eosin* é resultante da inserção do transposon *pogo* dentro do transposon *doc*, este macho *white* pode ter surgido pela saída do transposon *pogo* de dentro da sequência do transposon (*doc*). É interessante notar que a mutação *eosin* gera um dos 1790 alelos múltiplos do gene *white*, que resulta em moscas adultas com olhos cor de laranja, e tal mutação afeta a quantidade de pigmento sintetizada e não o transporte dos precursores para os omatídeos. Um disco imaginal de w^e transplantado para o abdômen de uma larva selvagem se desenvolve de modo autônomo, isto é, resulta na formação de um olho vermelho escuro como na mosca selvagem (BEADLE; EPHRUSSI, 1936, 1937; MAAS, 2001, P. 28-32).

Como podemos ver pela história dessa descoberta, em 1910, no laboratório de Morgan, o macho mutante de olhos brancos alcançou a imortalidade por ter surgido no local e época certos (MOORE, 1993). Em 2002, no curso de Genética no IBUSP, ele ressurgiu e motivou experimentos adicionais, discussões sobre alelos múltiplos do gene *white*, além de outros aspectos interessantes sobre interação gênica. Tal acontecimento, no contexto de toda essa História, surgiu, para nós também, “no local e na época certos”.

REFERÊNCIAS

- BEADLE, G. W.; EPHRUSSI, B. The differentiation of the eye pigments in *Drosophila* as studied by transplantation. *Genetics*, v.21, p. 225-247, 1936.
- BEADLE, G. W.; EPHRUSSI, B. Development of eye colors in *Drosophila*: diffusible substances and their interrelations. *Genetics*, v.22, p. 76-86, 1937.
- BRIDGES, C. B. Non-disjunction as proof of the Chromosome Theory of Heredity. *Genetics*, v.1 p.1-52, 107-163, 1916.
- GREEN, M. M. The “Genesis of the white-eyed mutant” in *Drosophila melanogaster*: A Reappraisal. *Genetics*, v.142, p.329-331, 1996.
- KOHLER, R. E. Lords of the Fly: *Drosophila* genetics and the experimental life. Chicago: The University Chicago Press, 1994, p.321.
- KÔMOTO, N.; QUAN, G.-X.; SEZUTSU, H.; TAMURA, T. A single-base deletion in an ABC transporter gene causes white eyes, white eggs, and translucent larval skin in the silkworm *w-3^{oe}* mutant. *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, v.39, p.152-156, 2009.
- LINDSLEY, D. L.; ZIMM, G., G. The genome of *Drosophila melanogaster*. San Diego: Academic Press, 1992, p. 759-774; p. 775; p. 88-90; p. 667-668.
- MASS, W. Gene Action – A historical account. Oxford. Oxford University Press. 2001, p.28-32.
- MACKENZIE, S. M.; BROOKER, M. R.; GILL, T. R.; COX, G. B.; HOWELLS, A. J.; EWART, G. D. Mutations in *white* gene of *Drosophila melanogaster* affecting ABC transporters that determine eye coloration. *Biochimica et Biophysica Acta*, v.1419, p. 173-185, 1999.
- MACKENZIE, S.; HOWELLS, A. J.; COX, G. B.; EWART, G. D. Sub-cellular localization of the White/Scarlet ABC transporter membranes within the compound eye of *Drosophila melanogaster*. *Genetica*, v.108, p. 239 -252, 2000.
- MOORE, J. A. Science as a way of Knowing – The foundations of Modern Biology. Cambridge: Harvard University Press, 1993, p. 328 -359.
- MORGAN, T. H. Sex Limited Inheritance in *Drosophila*. *Science*, v.32, p. 120-122, 1910.
- MORGAN, T. H. Genesis of the white-eyed mutant. *The Journal of Heredity*, v.33, n.3, p. 91-92, 1942.
- MORGAN, T. H. Sex Limited Inheritance in *Drosophila*. *Science*, v.32, p. 120-122, 1910.
- O’HARE, K.; MURPHY, C.; LEVIS, R.; RUBIN, G. M. DNA sequence of the *white* locus of *Drosophila melanogaster*. *Journal of Molecular Biology*, v.180, p. 437-455, 1984.
- SCHWARTZ, J. In pursuit of the Gene: From Darwin to DNA. Cambridge: Harvard University Press, 2008, p. 164-206.
- SHINE, I.; WROBEL, S. *Thomas Hunt Morgan Pioneer of genetics*. Kentucky: The University Press of Kentucky, 1976, p. 1-111. (Paperback Ed. 2009).
- SUMMERS, K. M.; HOWELLS, A. J.; PYLIOTIS, N. A. Biology of the eye pigmentation in insects. *Advances in Insect Physiology*, v.16, p. 119-166, 1982.
- SUTTON, W. S. On the morphology of the chromosome group in *Brachystola magna*. *Biological Bulletin*, v.4, p. 24-39, 1902.
- SUTTON, W. S. The chromosomes in heredity. *Biological Bulletin*, v.4, p. 231-251, 1903.
- STURTEVANT, A. H. The linear arrangement of six sex-linked factors in *Drosophila*, as shown by their mode of association. *Journal of Experimental Zoology*, v.14, p. 43-59, 1913.
- STURTEVANT, A. H. *A history of genetics*. New York: Cold Spring Harbor Lab. Press, 1965, p 33-57.
- WALLACE, B. *The search for the gene*. Ithaca: Cornell University Press, 1992, p 59-107.