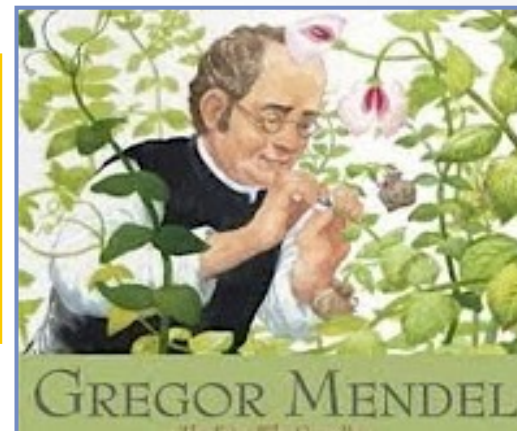
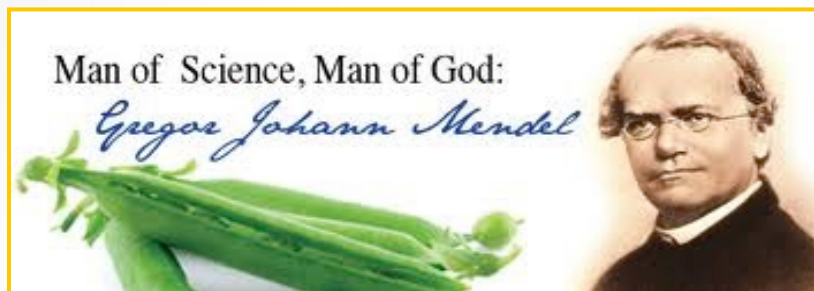


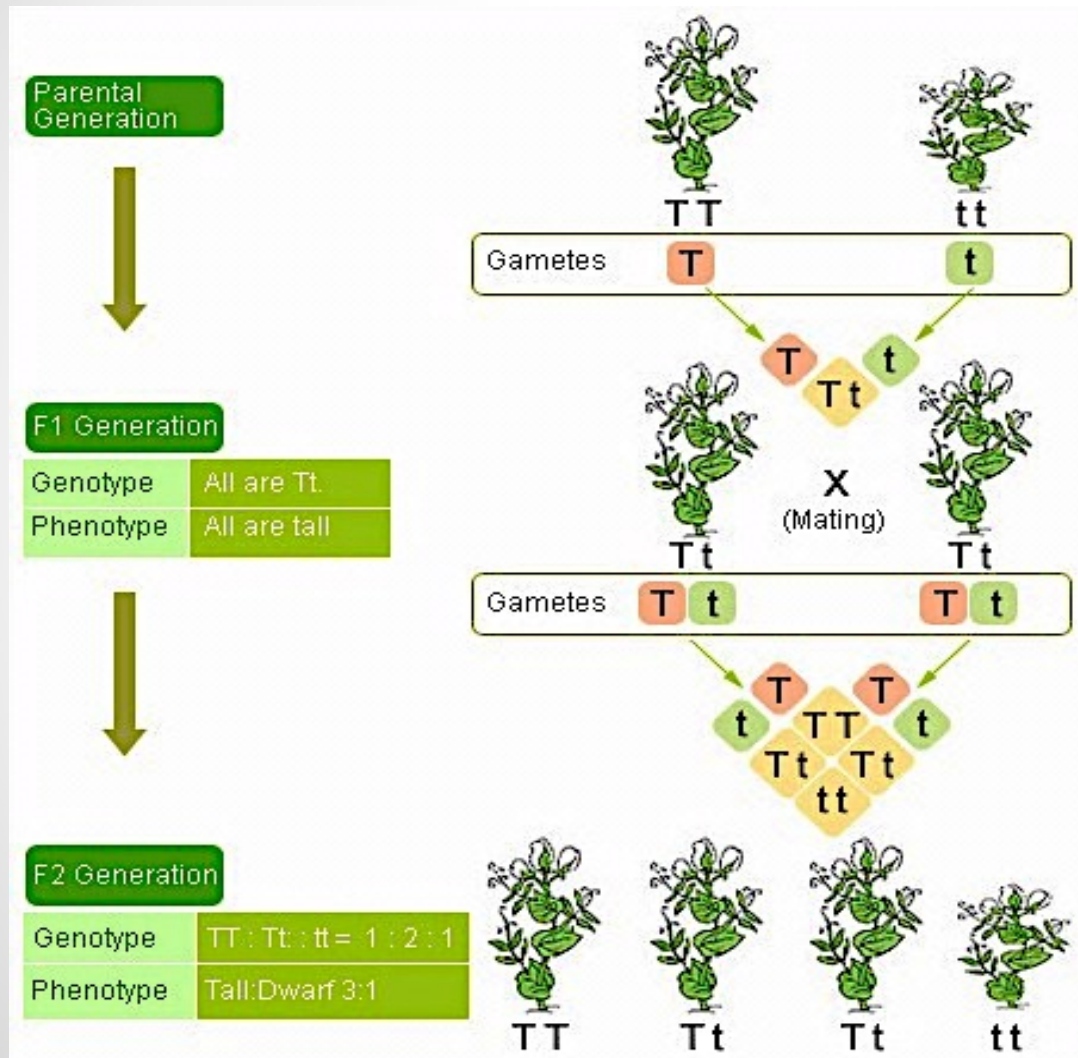


Disciplina: Genética

(LGN 0218) 2ª semana

- *Material didático do Departamento de Genética – ESALQ/USP*
 - *Professora Maria Lucia Carneiro Vieira*
 - *Pós-Doutoranda Zirlane Portugal da Costa*

Herança monogênica com dominância



P1 × P2
(puros e contrastantes)

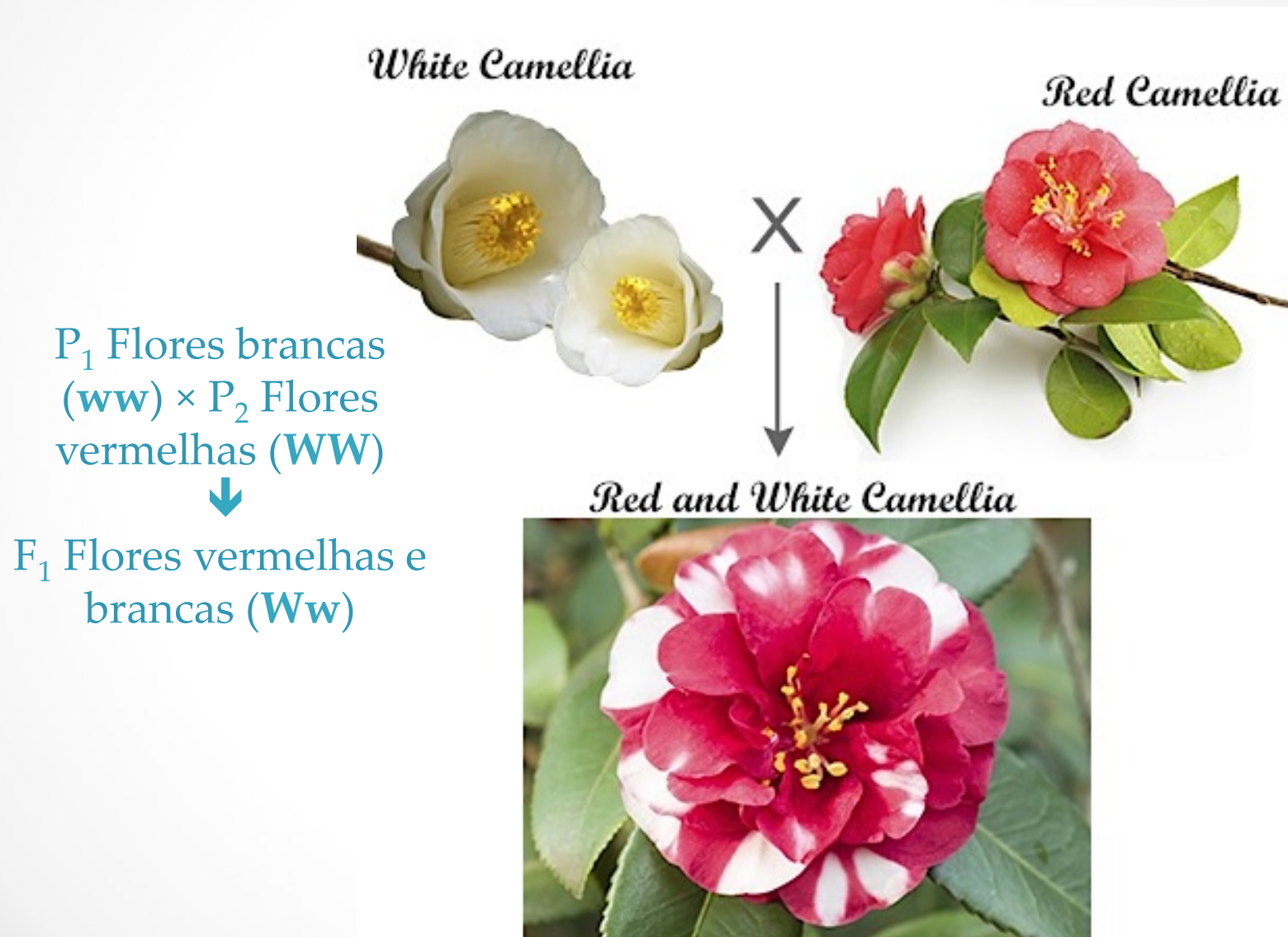
↓
F₁ (uniforme)

F₁ × F₁
↓
F₂ (segregante)

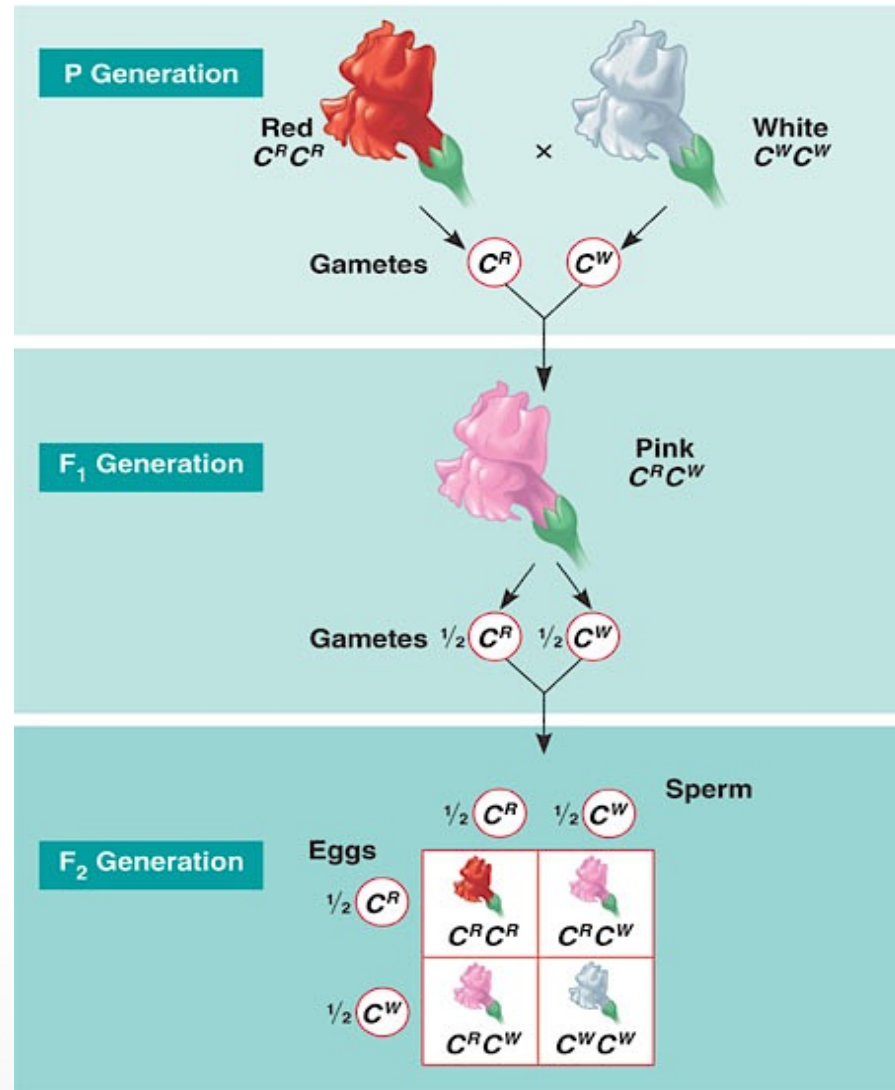
Proporções genotípicas:
1:2:1

Proporções fenotípicas 3:1

Herança monogênica com codominância



Herança monogênica com ausência de dominância (ação aditiva)



Em F₂ →

As proporções
fenotípicas =
proporções
genotípicas = 1: 2: 1

Herança monogênica com dominância parcial



P_1 Flores vermelhas $\times$ P_2 Flores brancas
• F_1 Flores rosadas mais próximas de P_1

Herança com sobredominância



Hybrid vigor: Corn lines B73 (left) and Mo17 (right) produce the hybrid F_1 (center). Picture from Iowa State University News Service



Female F_1 Male
Hybrid vigor in Chinese cabbage

Em todos os casos de herança monogênica (um loco) com codominância, ação aditiva, dominância parcial ou sobredominância →

Exceção a esses casos: herança com dominância completa

Proporções genotípicas = 1:2:1 e

Proporções fenotípicas = 3:1

P1 × P2
(puros e contrastantes)



F₁ (uniforme)

F₁ × F₁



F₂ (segregante)

Proporções genotípicas: 1:2:1

Proporções fenotípicas
1:2:1

Particularidades da 1a Lei (Herança monogênica)

- ◆ Gerações estudadas por Mendel: P, F₁ e F₂
- ◆ Cruzamento-teste, retrocruzamento e cruzamento recíproco
- ◆ Alelismo múltiplo;
- ◆ Estudos familiares autossômicos (heredogramas);
- ◆ Alelos letais;
- ◆ Cromossomos sexuais e Herança ligada ao sexo, Hemizigose;
- ◆ Diversidade genética: número de genótipos, fenótipos com n alelos.

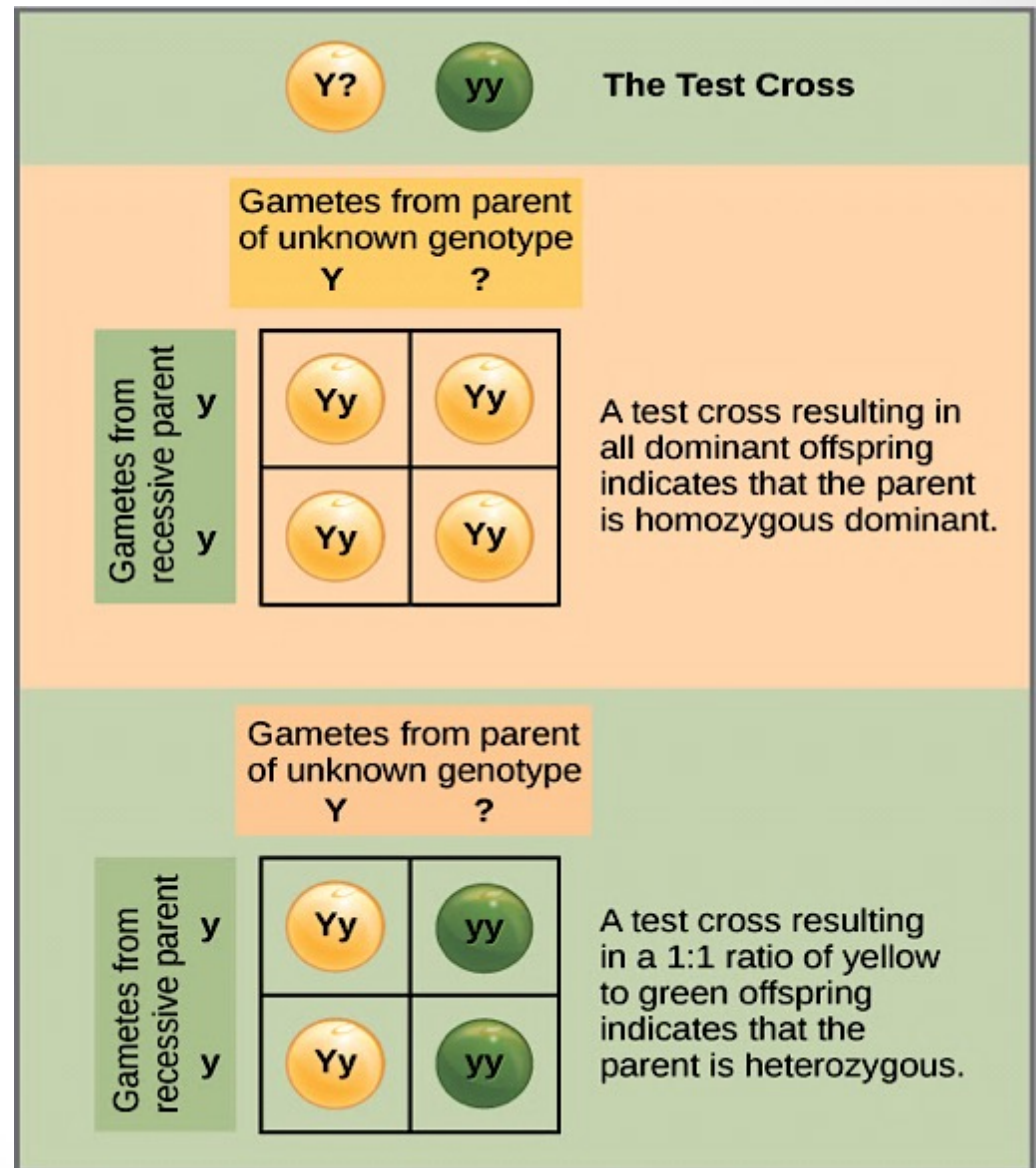
◆ Retrocruzamentos (Backcrosses ou BC), Cruzamento-teste

Há 2 tipos de retrocruzamentos:

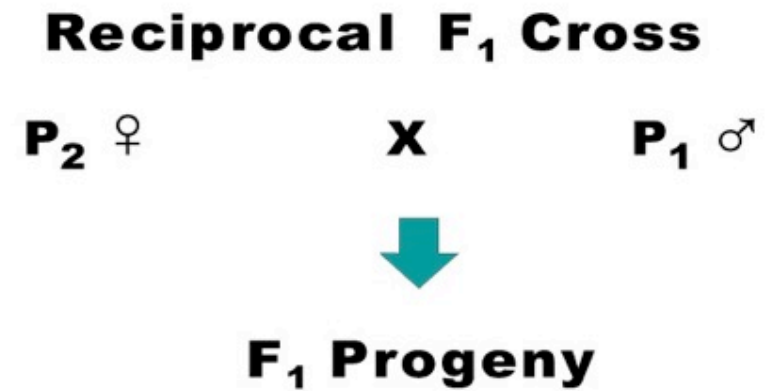
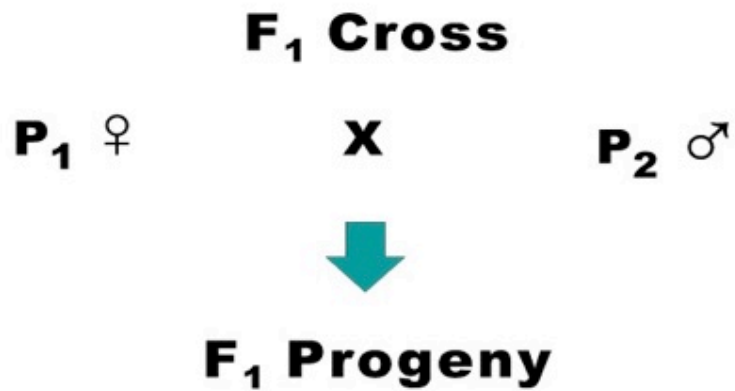
$F_1 \times P_1$ (ou BC_1)

$F_1 \times P_2$ (ou BC_2)

Supor P_1 $Y_$ e P_2 yy



◆ Cruzamento recíproco



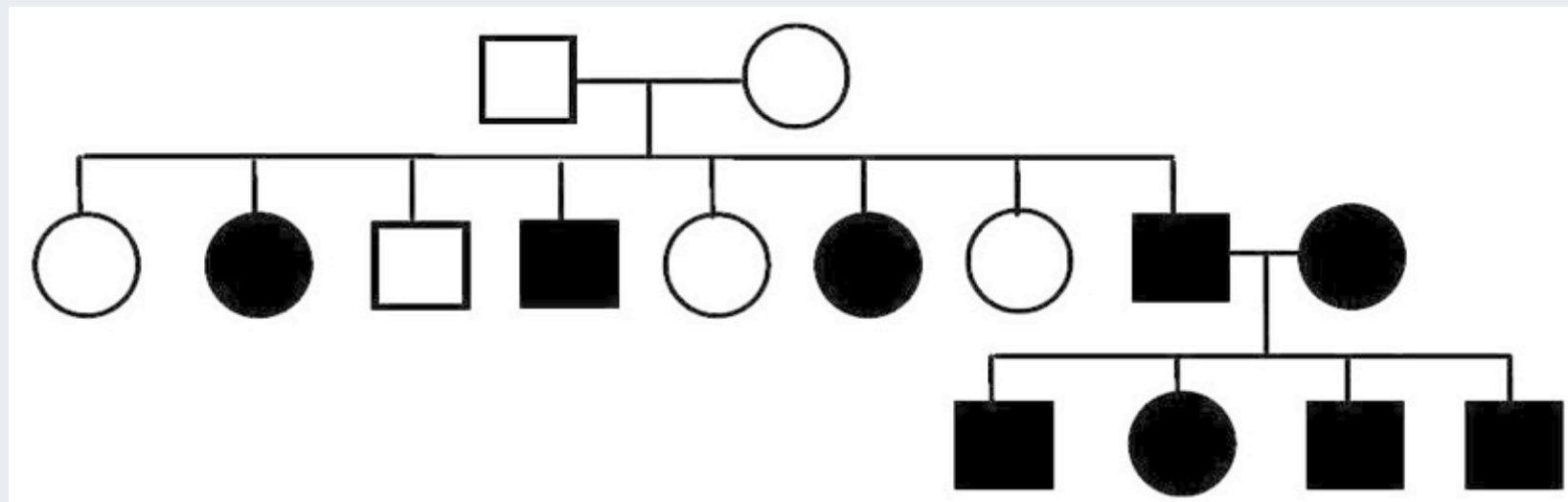
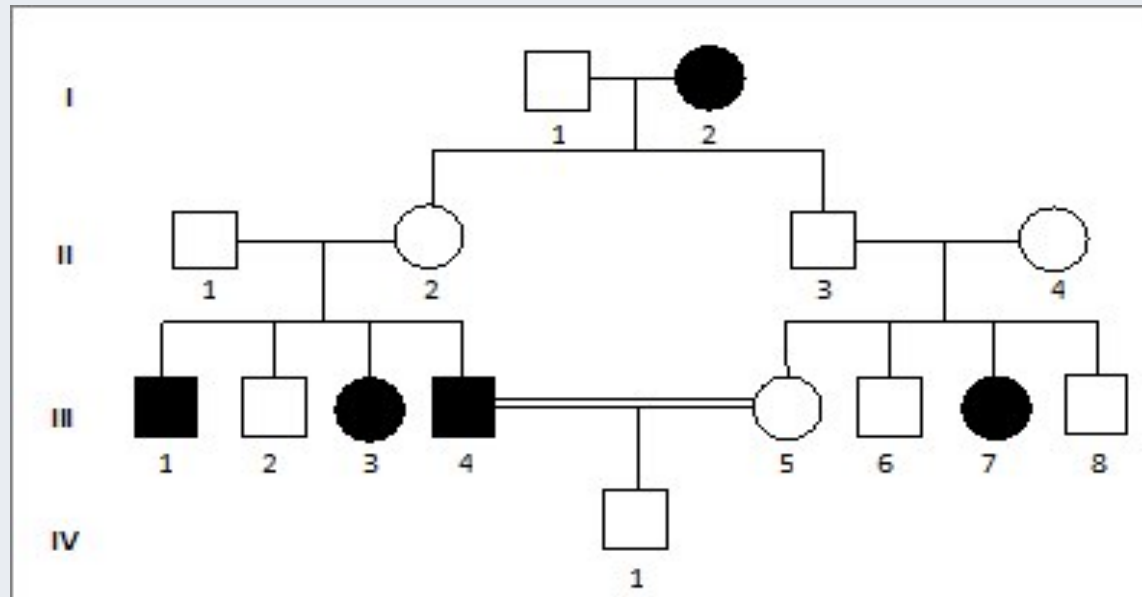
* Cruzamentos recíprocos que produzem resultados distintos indicam que há outro efeito sobre a herança (efeito materno por ex.)

◆ Locus polialélicos: sistema ABO

Blood Group (Phenotype)	Genotypes	Antibodies Present in Blood	Reaction When Blood from Groups Below Is Mixed with Antibodies from Groups at Left			
			0	A	B	AB
0	ii	Anti-A Anti-B				
A	$I^A I^A$ or $I^A i$	Anti-B				
B	$I^B I^B$ or $I^B i$	Anti-A				
AB	$I^A I^B$	—				

Na população humana existem 4 fenótipos, 6 genótipos sendo que o loco tem três alelos: i (recessivo), I^A e I^B

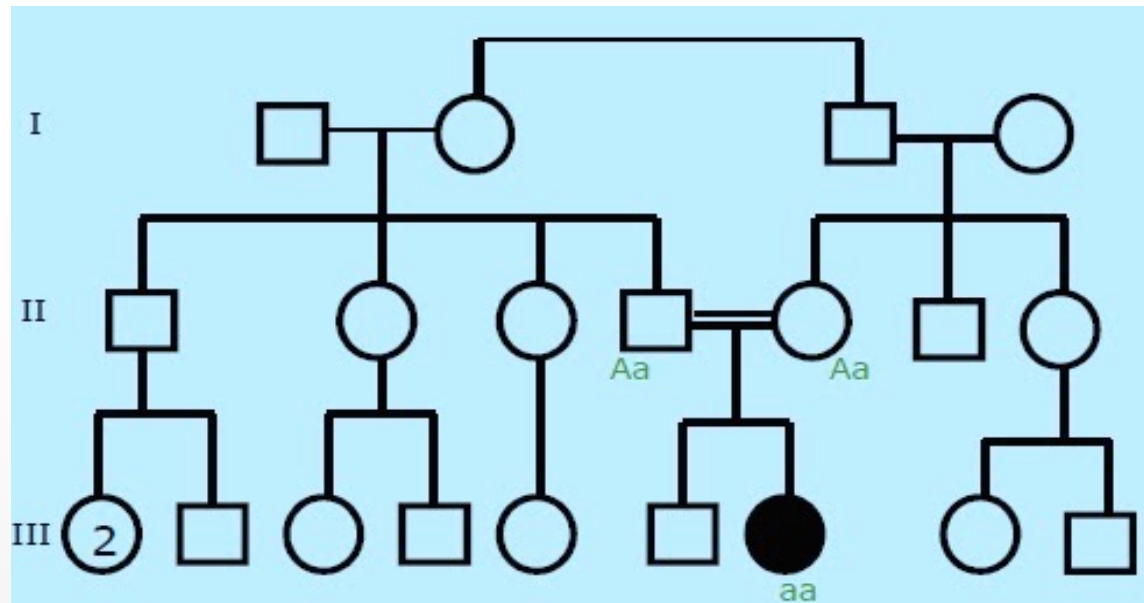
◆ Estudos familiares: interpretação de heredogramas ou pedigrees



Xeroderma pigmentoso



Note que a
mulher afetada
é filha de
primos em 1º
grau



Xeroderma pigmentoso

(<http://www.genoma.ib.usp.br/pt-br/servicos/consultas-e-testes-geneticos/doencas-atendidas/xeroderma-pigmentoso>)

Quadro Clínico:

Pacientes com XP apresentam alta sensibilidade de pele, sobretudo nas regiões expostas à luz solar. As lesões cutâneas estão presentes nos primeiros anos de vida e evoluem lenta e progressivamente. Os primeiros sinais clínicos são eritemas (vermelhidão da pele), descamação, hiperpigmentação difusa e lesões cutâneas que se assemelham a sardas. A evolução das lesões cutâneas leva, com frequência, ao aparecimento de ceratoses actínicas (lesões pré-malignas), seguidas de câncer de pele, mais comumente carcinomas e melanomas. Há alterações oftalmológicas e em cerca de 20% dos pacientes pode ocorrer comprometimento neurológico, incluindo problemas de desenvolvimento.

Xeroderma pigmentoso (<http://www.genoma.ib.usp.br>)

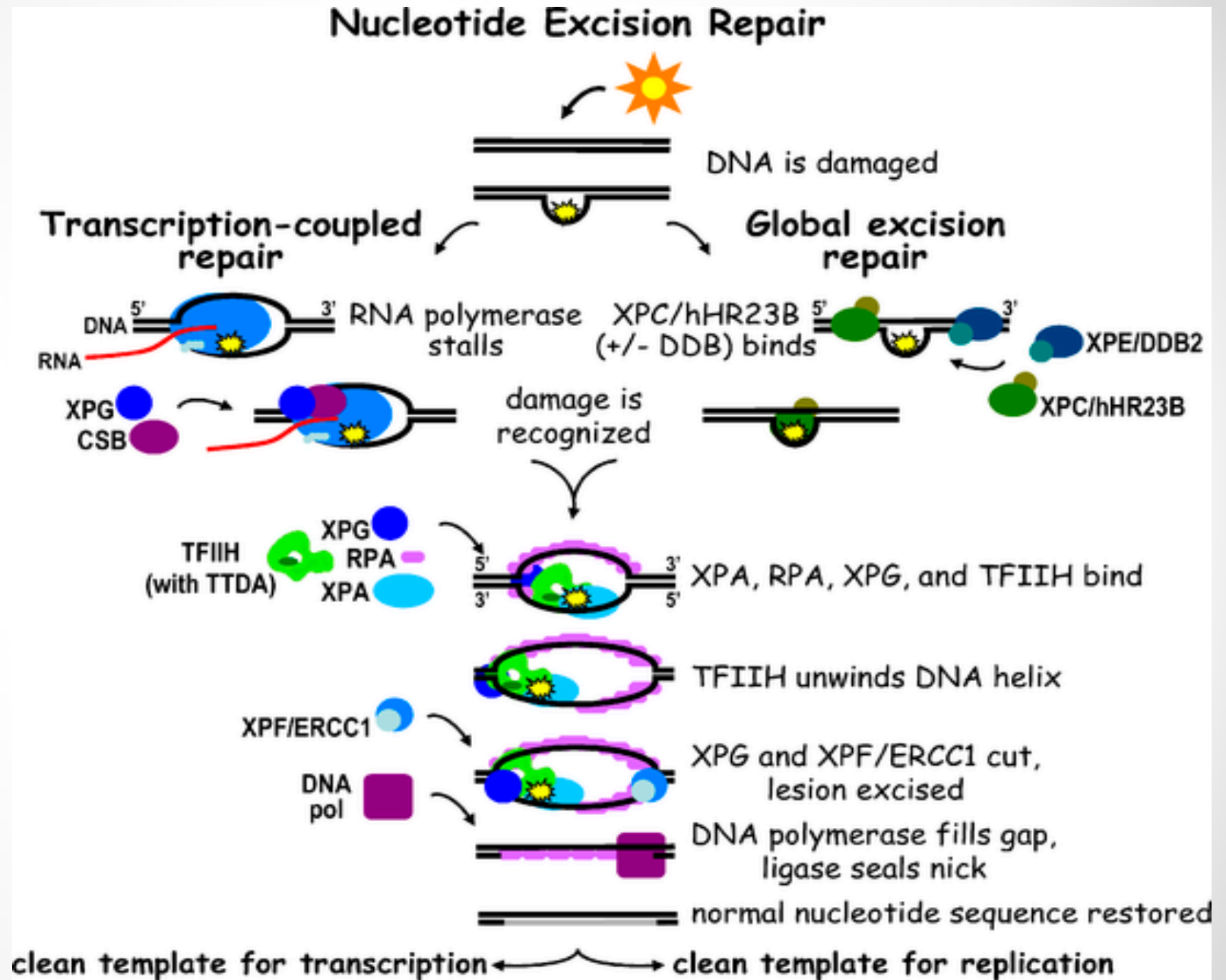
Genética da doença:

Xeroderma pigmentoso (XP) é uma doença rara, com frequência de 1 afetado por 200.000 indivíduos. Tem padrão de herança autossômica recessiva e, portanto, para qualquer casal com uma criança afetada, o risco de que uma segunda criança venha a apresentar XP é de 25%. Esta doença caracteriza-se por grande heterogeneidade clínica e é causada principalmente por mutações em genes envolvidos no reparo de DNA: XPA, ERCC3, XPC, ERCC2, DDB2, ERCC4 e ERCC5. Além destes, a forma variante XP-V foi associada a mutações no gene POLH, envolvido na síntese de DNA. Dependendo do gene afetado e do tipo de mutação, o quadro clínico pode ser mais leve ou grave.

Contato:

http://www.icb.usp.br/~mutagene/index_pt-br.php/Pesquisa

Scheme
representing
the different
steps of
nucleotide
excision repair



Suponha um casal heterozigótico para uma doença autossômica **recessiva**. Qual a probabilidade de o casal ter um filho afetado pela doença em uma prole de 3 filhos?

Probabilidade à priori:

$$Aa \times Aa \rightarrow AA (1/4); Aa (1/2); aa (1/4)$$

Portanto: $p = 3/4$ (fenótipo normal) e $q = 1/4$ (fenótipo afetado)

Probabilidade à posteriori:

$$(p + q)^3 = p^3 + 3p^2q + 3pq^2 + q^3$$

$$\text{Resposta: } 3 \times (3/4)^2 \times 1/4 = 3 \times 0,1406 = 0,4218 = 42\%$$

Exemplos: autossômica recessiva (*fibrose cística*) e dominante (*DH*)

➤ *Fibrose Cística*

É uma doença genética pulmonar crônica, o paciente mostra insuficiência pancreática, aumento da concentração de cloreto no suor. Trata-se de uma mutação do gene CFTR que codifica a proteína regulatória envolvida no transporte de íons Cl e Na através da membrana celular. É de herança autossômica **recessiva**.

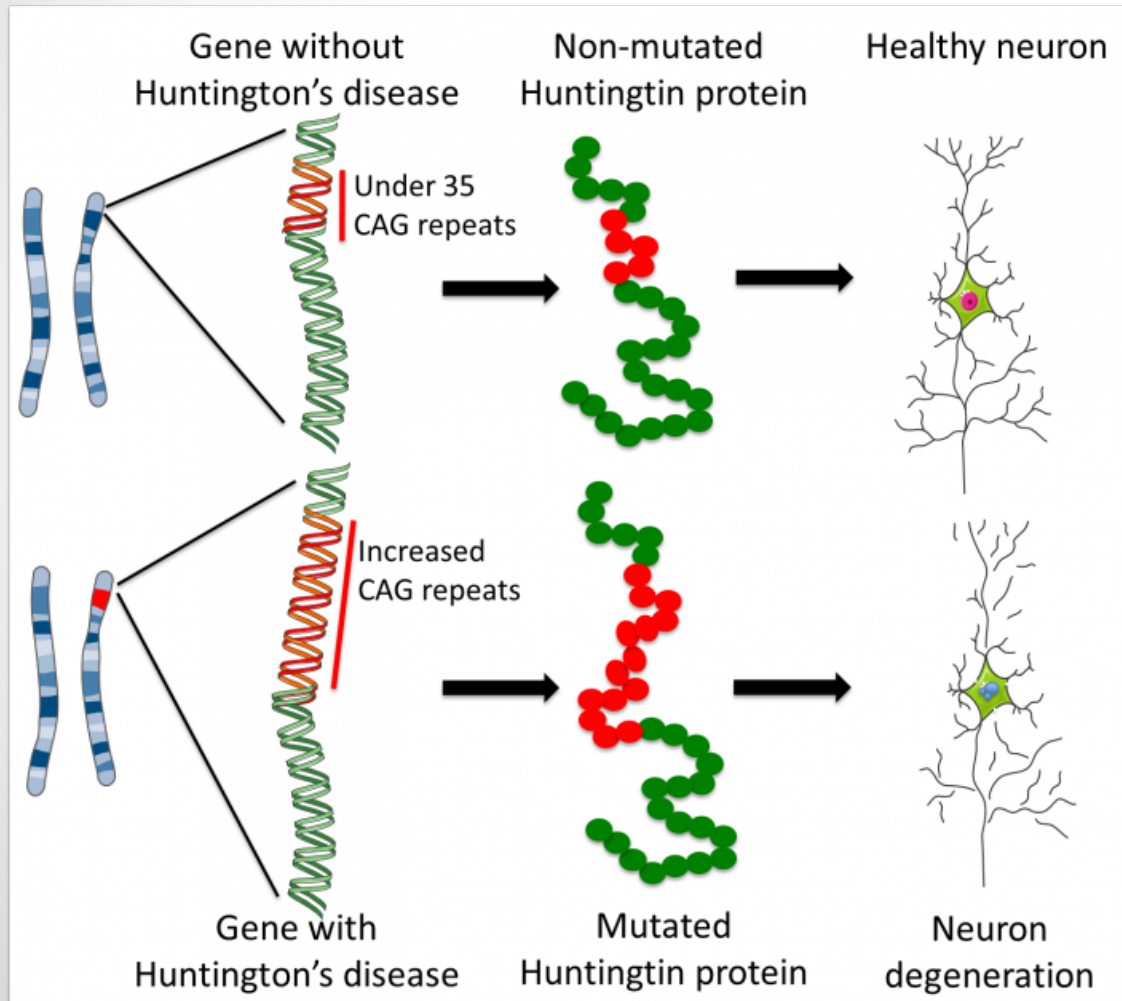
➤ *Doença de Huntington (DH)*

É uma doença genética, neurodegenerativa fatal (há morte de neurônios cerebrais), caracterizada por levar a movimentos involuntários e demência progressiva. O aparecimento da doença se dá entre os 30 a 50 anos de idade. É de herança autossômica **dominante** (1/10.000).



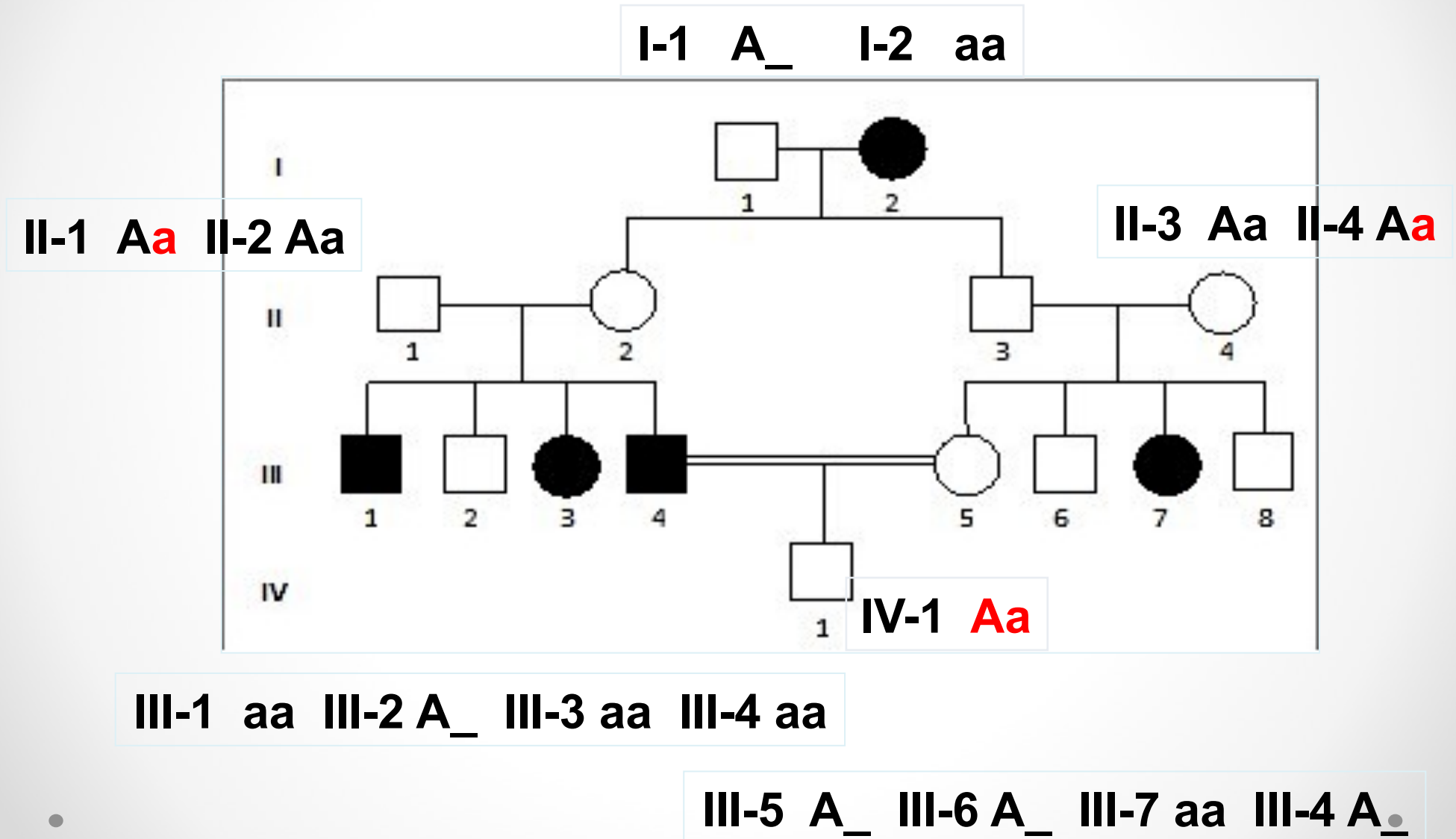
<https://healthprep.com/conditions/understanding-huntingtons-disease/5/>

Huntington's disease (HD) is a fatal genetic disorder that causes the progressive breakdown of nerve cells in the brain. It deteriorates a person's physical and mental abilities and has no cure. HD is known as a family disease because every child of a parent with HD has a 50/50 chance of carrying the faulty gene. Today, there are approximately 30,000 symptomatic Americans and more than 200,000 at-risk of inheriting the disease.



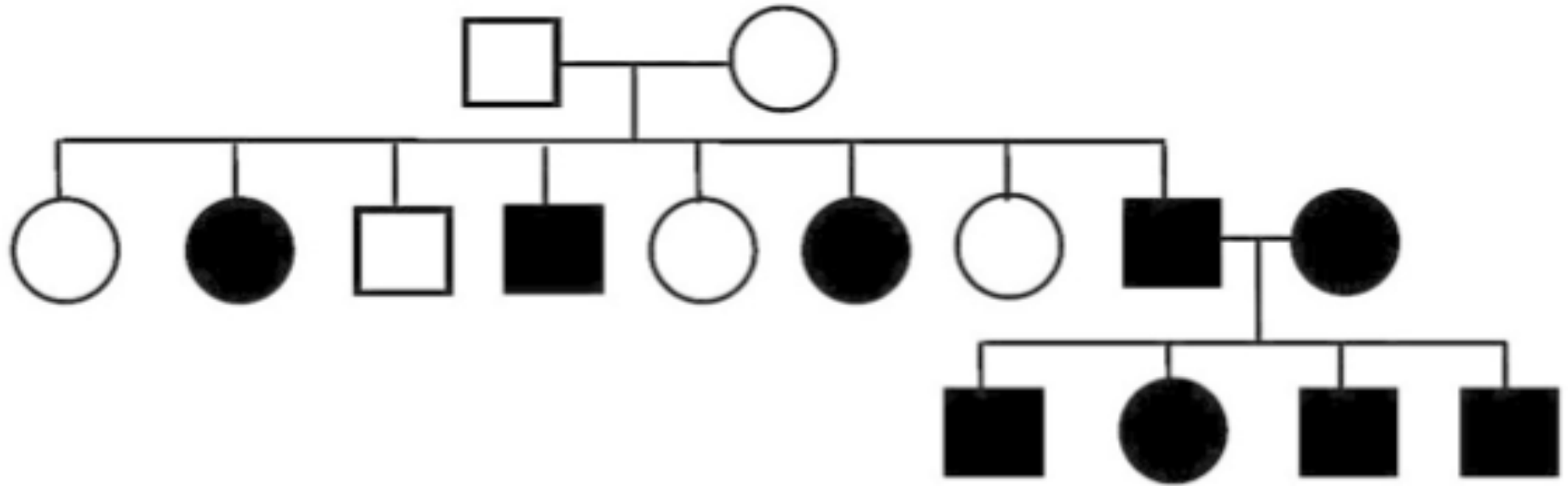
- ✓ O gene que codifica a proteína normal tem 35 repetições CAG, porém os pacientes com a doença (HD) tem uma versão mutada que tem mais de 35 repetições CAG.
- ✓ Em alguns casos raros, até 250 repetições CAG são encontradas. As cópias extras da sequência CAG criam uma versão da proteína defeituosa e tóxica. Quanto mais alto é o número de repetições CAG, mais tóxica é a proteína, e mais cedo tendem a aparecer os sintomas da enfermidade.

Herança autossômica recessiva



Herança autossômica recessiva

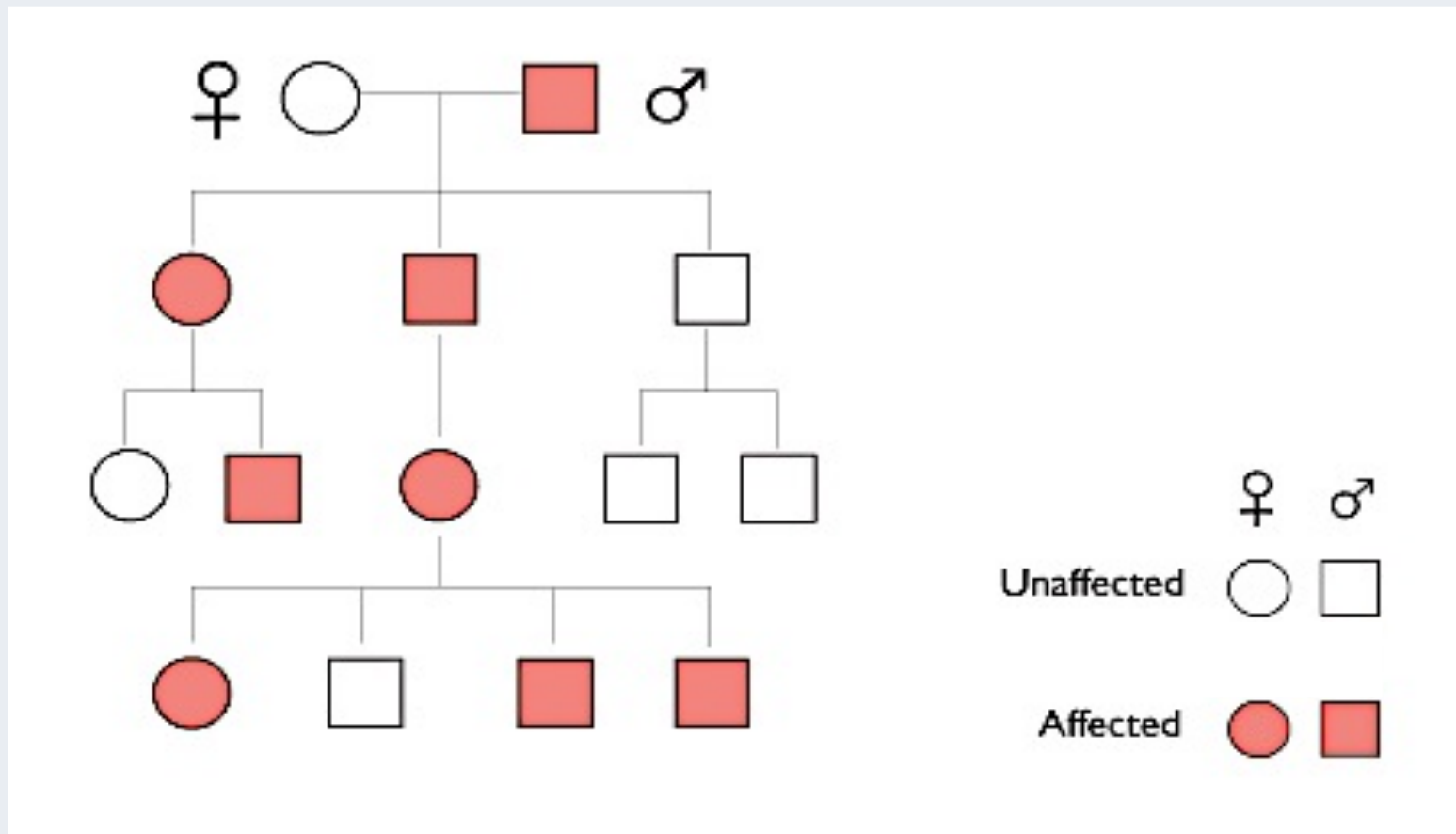
I-1 **Aa** I-2 **Aa**



II-1 A_{-} II-2 aa II-3 A_{-} II-4 aa II-5 A_{-} II-6 aa II-7 A_{-} II-8 e 9 aa

III-1, 2, 3, 4 aa

Herança autossômica dominante



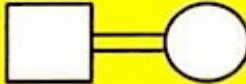
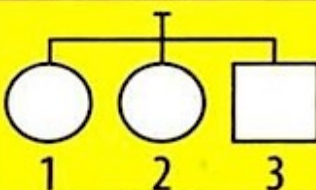
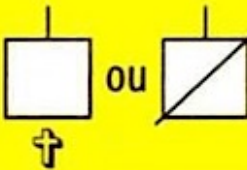
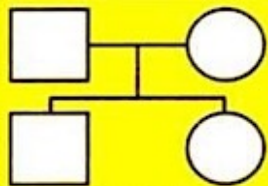
A maioria dos indivíduos com doenças dominantes são heterozigóticos Aa).
Crianças homozigóticas afetadas (AA) são filhas de pais heterozigóticos e,
em geral, tem sintomas mais severos.

One interesting example of **autosomal dominant** is **variegate porphyria** (purple pigment), a disease caused by the loss of **one copy** of the PPOX gene on chromosome 1, resulting in reducing levels of an enzyme that participated in the biosynthesis of a component of the hemoglobin. This causes *heme* **precursors** to accumulate in the body. In South Africa, all cases of this disease could be traced back to one person living in the late 17th century.

This person was the source of the mutation that originally generated the disease allele.

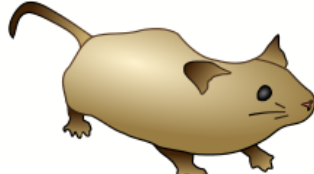
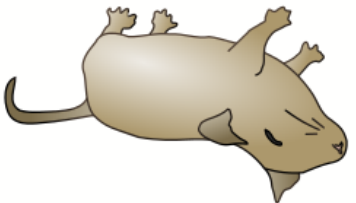


Símbolos usados nos Heredogramas.

 homem	 mulher	 afetados		 casamento	 casamento consanguíneo	
 1 2 3 irmandade em ordem cronológica		 gêmeos monozigóticos		 gêmeos dizigóticos		 portadores heterozigóticos
 quatro pessoas do sexo feminino		 sexo ignorado		 † ou falecido		 casal com um filho e uma filha

Alelos letais:
as proporções se alteram em relação ao esperado:
Exemplificando, em F2 $\frac{1}{3}$: $\frac{2}{3}$

Lethal alleles are a result of mutations in genes that are essential to growth or development. Lethal alleles may be recessive or dominant.

	A	A ^y
A	Agouti coat AA 	Yellow Coat AA ^y 
A ^y	Yellow coat AA ^y 	Dead A ^y A ^y 

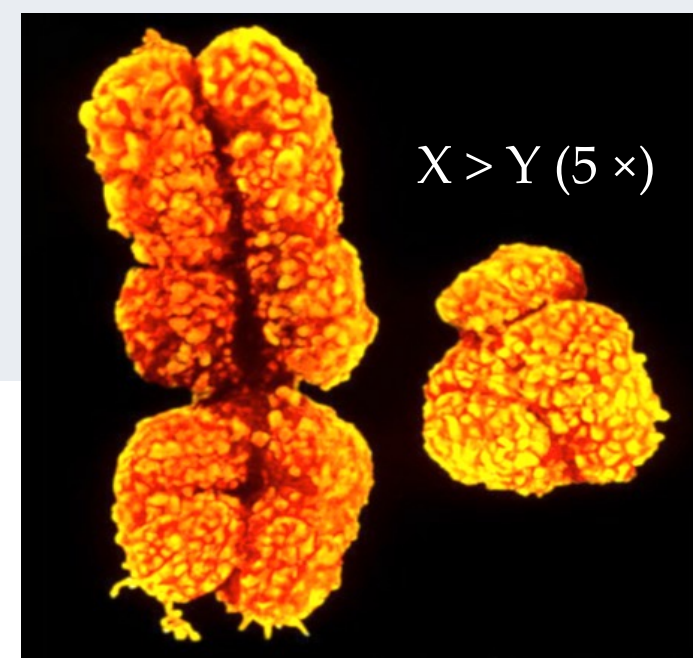
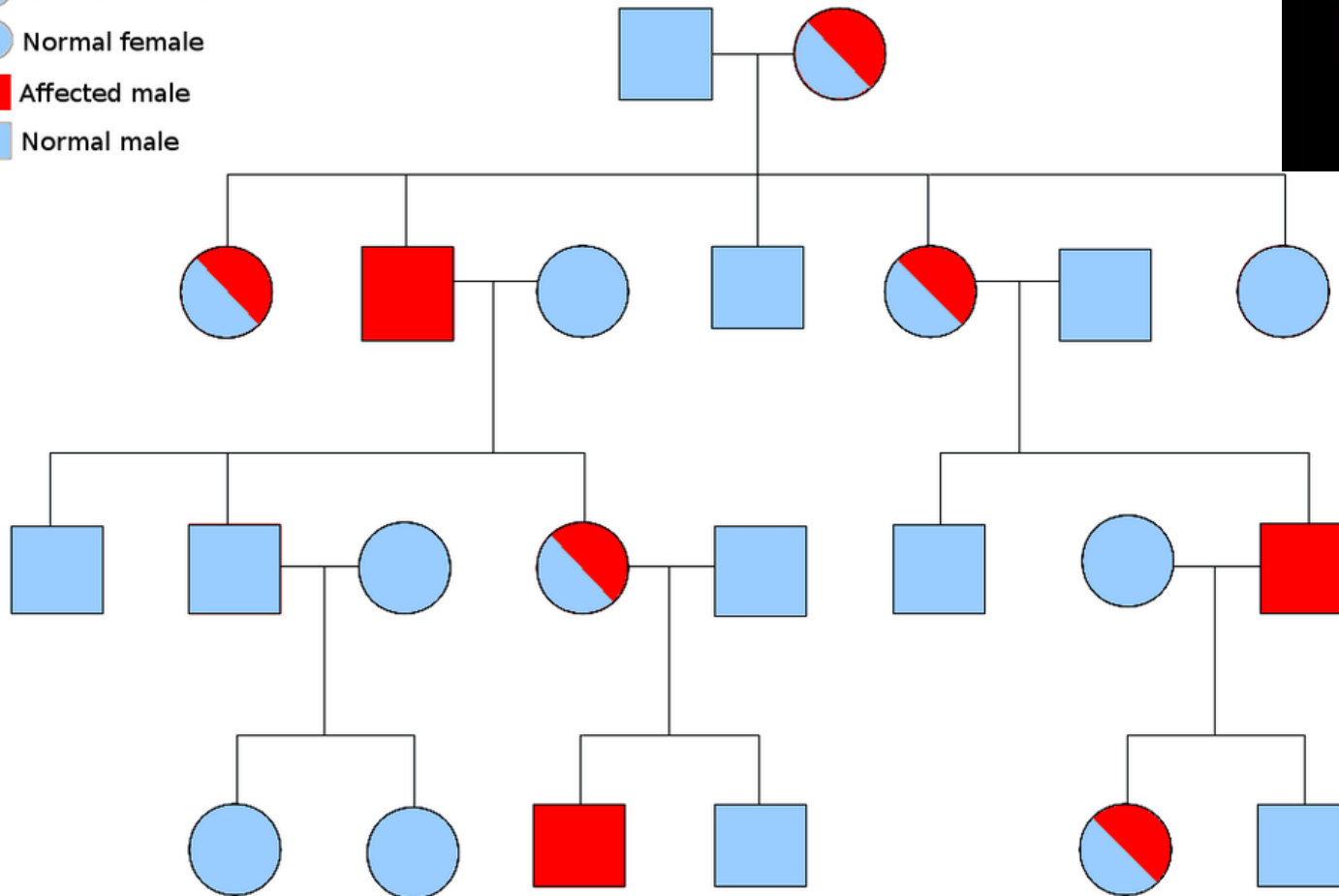
Gene letal: mosquitos geneticamente modificados para combate à dengue no Brasil



Male mosquitoes were genetically modified to carry a dominant lethal gene. They were released into the wild to mate with female mosquitoes (who are actually the ones who bite humans – since they need the blood for their eggs) and once the lethal gene is passed on to the offspring they die in the larvae stage and never make it to adulthood. The target is dengue fever and prevention largely has failed (the effect of the lethal gene is inhibited in the presence of tetracycline in the laboratory).

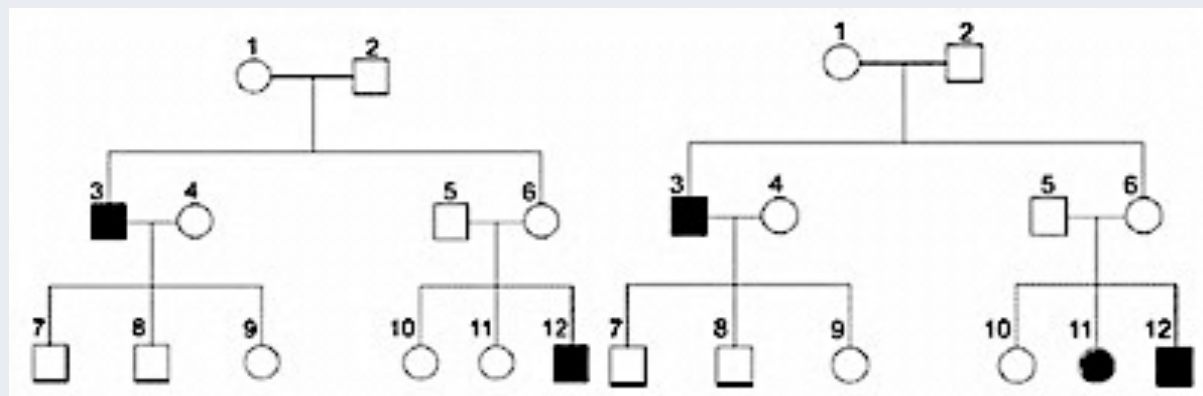
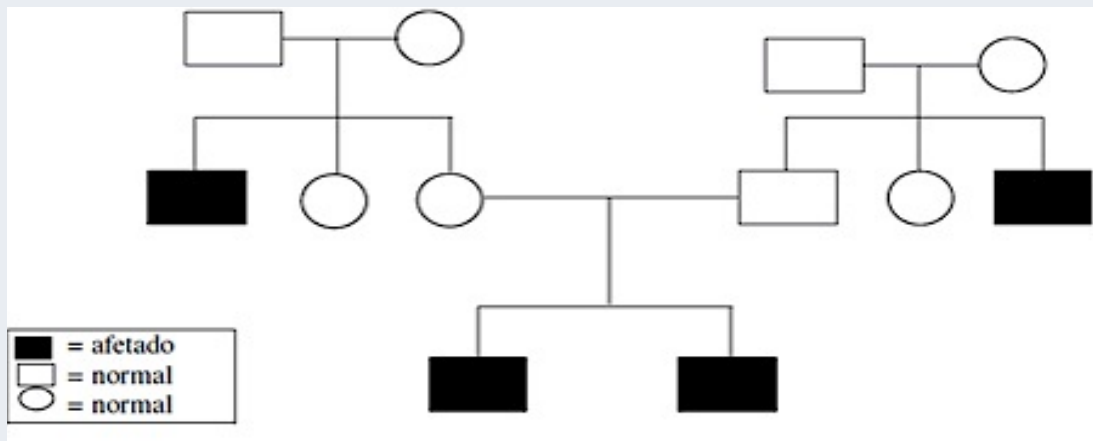
Herança ligada ao sexo

- Affected female
- ◐ 'Carrier' female
- Normal female
- Affected male
- Normal male

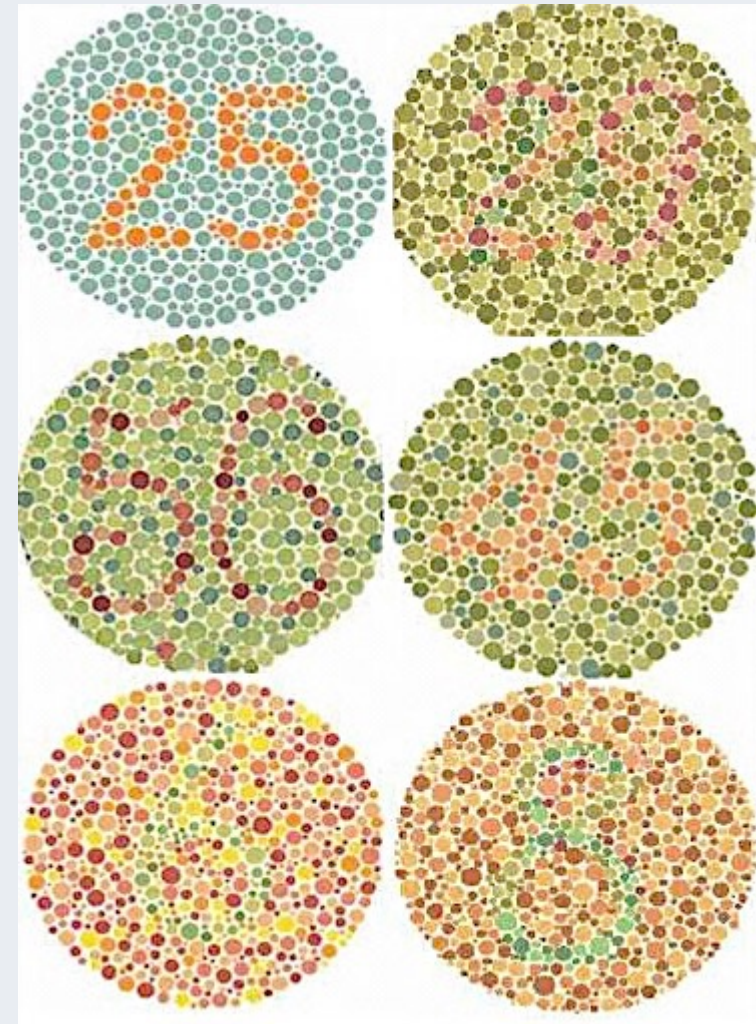


1000 genes

80 genes



Como você explicaria o fenótipo III-11?



Sex Linkage

The sex chromosomes are **non-homologous**.
There are many genes on the X-chromosome which are not present on the Y-chromosome.

Sex-linked traits are those which are carried on the X-chromosome in the non-homologous region. They are more common in males.



X and Y SEM from
http://www.angleseybonesetters.co.uk/bones_DNA.html

<http://sciencevideos.wordpress.com>

X and Y chromosomes are non-homologous.

Non-homologous
region

Non-homologous
region



Examples of sex-linked genetic disorders:

- **haemophilia**
- **colour blindness**

Chromosome images from Wikipedia:
http://en.wikipedia.org/wiki/Y_chromosome

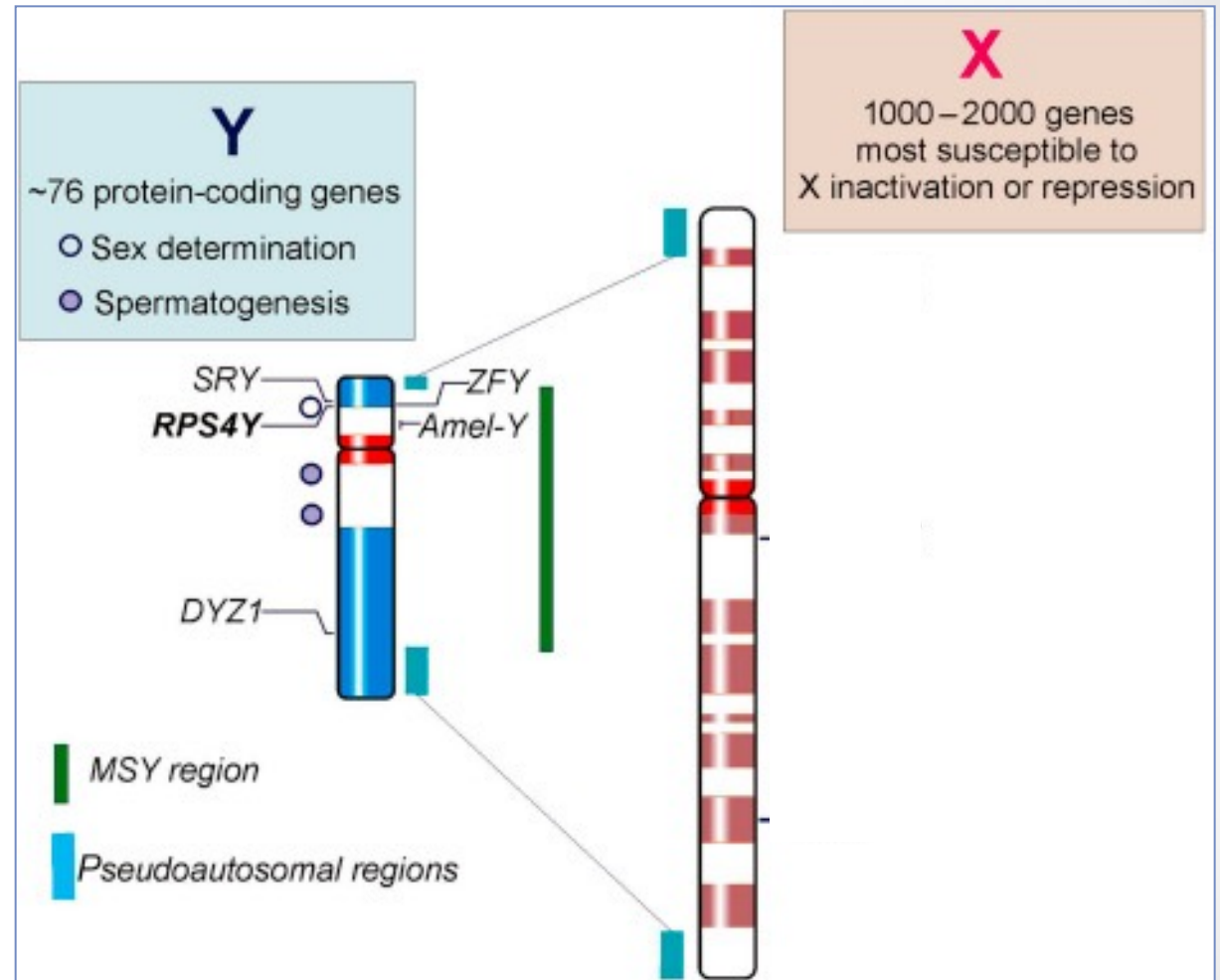
<https://www.genome.gov>

X inactivation to balancing the dose

O cromossomo Y é pequeno (60 Mb) comparativamente aos demais cromossomos humanos. Expressa 45 proteínas associadas com funções reprodutivas (fertilidade, por ex.) além de proteínas ribossômicas (RPS4Y) e fatores de transcrição.

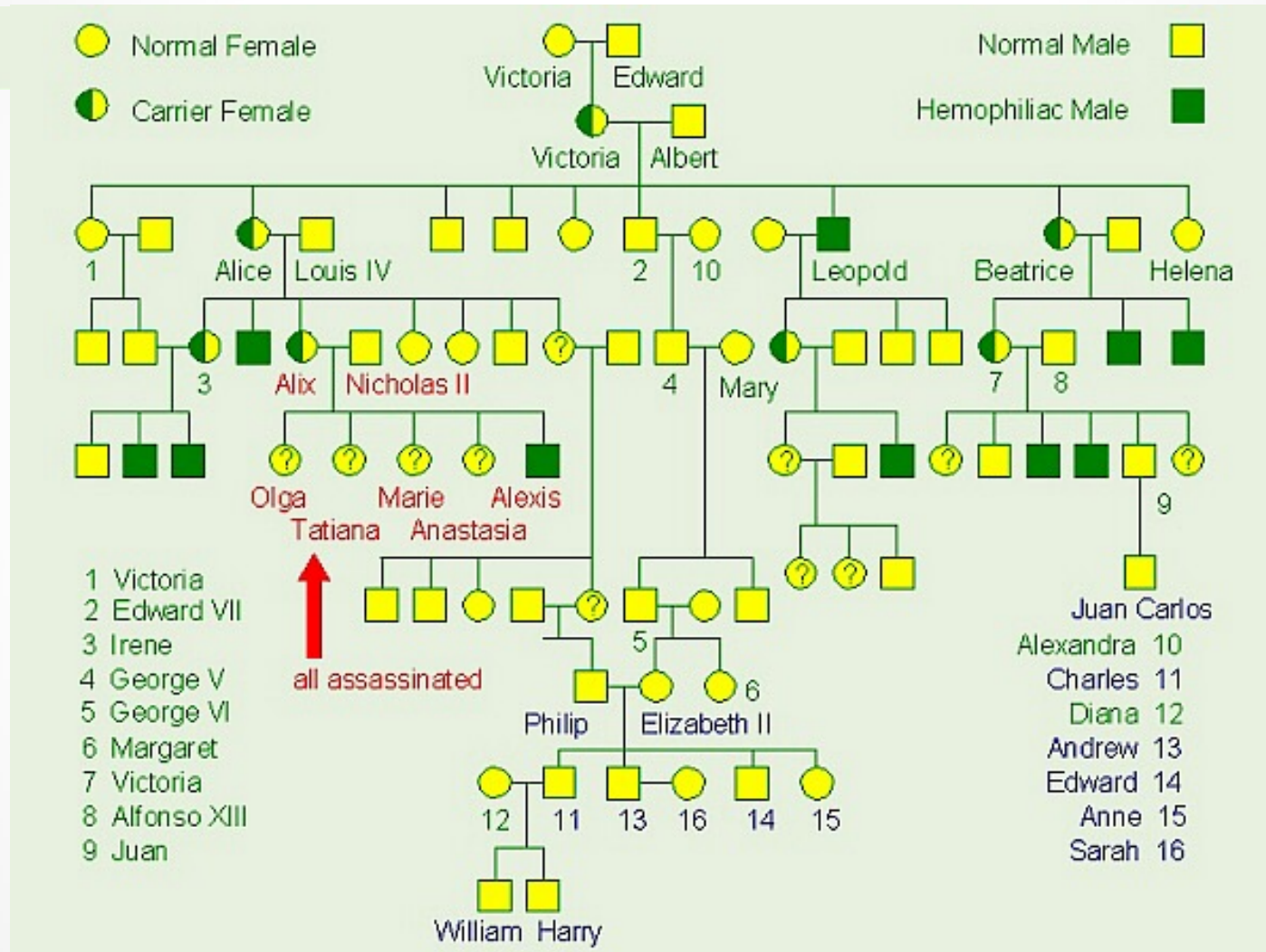
MSY male-specific Y region
SRY sex determining region

O cromossomo X humano tem 156 Mb e contém ~800 genes codificadores de proteínas



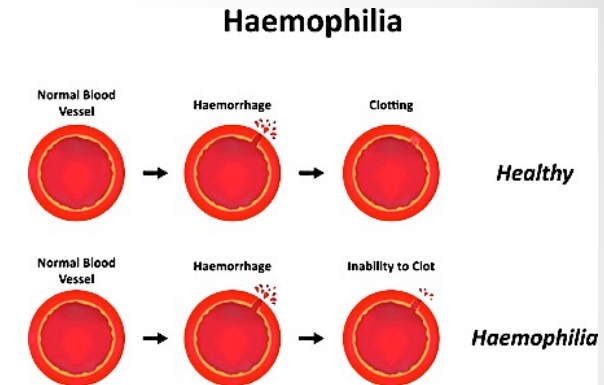
Herança ligada ao sexo: hemofilia B (Reino Unido)

Spontaneous mutations account for about a third of cases



In each pregnancy, if the mother is a carrier of a certain disease (she has only one abnormal X chromosome) and the father is not a carrier for the disease, the expected outcome is:

- 25% chance of a healthy boy
- 25% chance of a boy with disease
- 25% chance of a healthy girl
- 25% chance of a carrier girl without disease



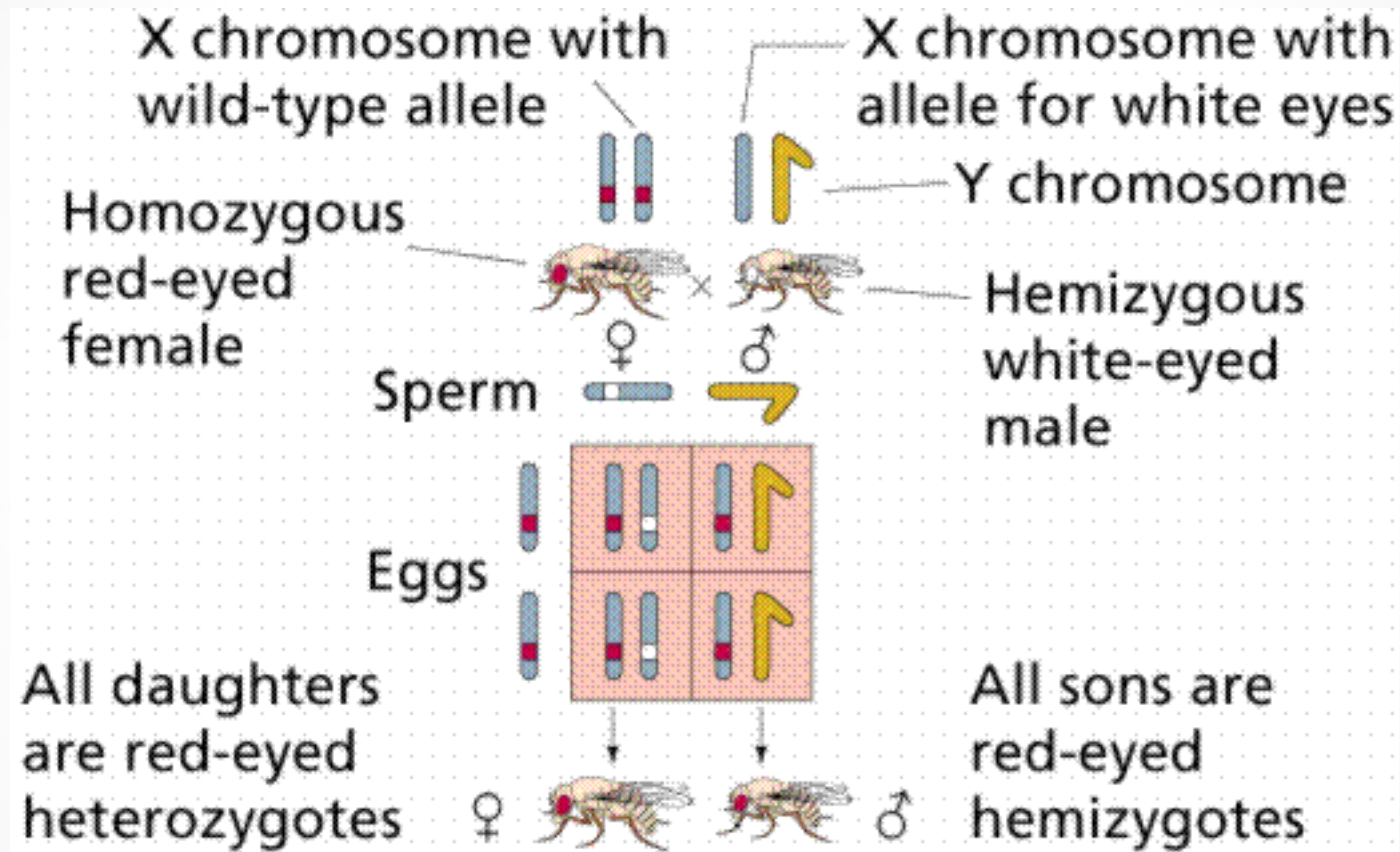
We now know that many carriers do experience symptoms of hemophilia. As our knowledge about the disorder has increased, so has our understanding of why and how women can be affected.

Hemophilia A (Factor VIII gene mutation) is the most common type: 1 in 5,000 to 10,000 males worldwide have hemophilia A. Hemophilia B (Factor IX gene mutation) is less common, and it affects 1 in 20,000 to 34,500 males worldwide.

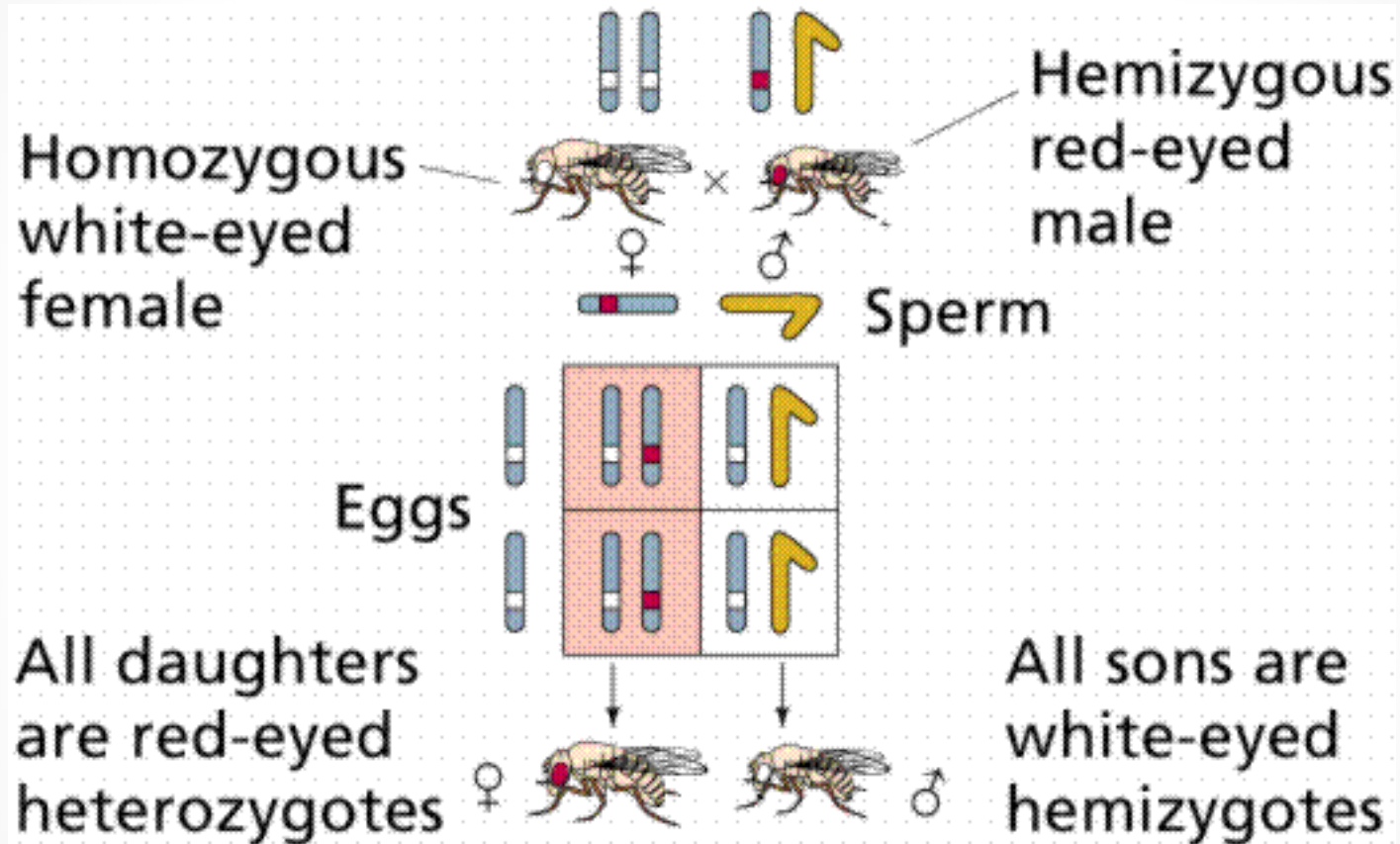
Exercício:

- ✓ Qual a descendência de um casal em que o homem é normal e a mulher é portadora do alelo da hemofilia?
- ✓ Qual a descendência de uma casal em que o homem é hemofílico (hemizigótico) e a mulher é normal, não portadora?
- ✓ Desenhe os cromossomos para responder.

Sex-linked in *Drosophila*



Cruzamento recíproco



Percentage Points of the Chi-Square Distribution

Degrees of Freedom	Probability of a larger value of χ^2								
	0.99	0.95	0.90	0.75	0.50	0.25	0.10	0.05	0.01
1	0.000	0.004	0.016	0.102	0.455	1.32	2.71	3.84	6.63
2	0.020	0.103	0.211	0.575	1.386	2.77	4.61	5.99	9.21
3	0.115	0.352	0.584	1.212	2.366	4.11	6.25	7.81	11.34
4	0.297	0.711	1.064	1.923	3.357	5.39	7.78	9.49	13.28
5	0.554	1.145	1.610	2.675	4.351	6.63	9.24	11.07	15.09
6	0.872	1.635	2.204	3.455	5.348	7.84	10.64	12.59	16.81
7	1.239	2.167	2.833	4.255	6.346	9.04	12.02	14.07	18.48
8	1.647	2.733	3.490	5.071	7.344	10.22	13.36	15.51	20.09
9	2.088	3.325	4.168	5.899	8.343	11.39	14.68	16.92	21.67
10	2.558	3.940	4.865	6.737	9.342	12.55	15.99	18.31	23.21
11	3.053	4.575	5.578	7.584	10.341	13.70	17.28	19.68	24.72
12	3.571	5.226	6.304	8.438	11.340	14.85	18.55	21.03	26.22
13	4.107	5.892	7.042	9.299	12.340	15.98	19.81	22.36	27.69
14	4.660	6.571	7.790	10.165	13.339	17.12	21.06	23.68	29.14
15	5.229	7.261	8.547	11.037	14.339	18.25	22.31	25.00	30.58
16	5.812	7.962	9.312	11.912	15.338	19.37	23.54	26.30	32.00
17	6.408	8.672	10.085	12.792	16.338	20.49	24.77	27.59	33.41
18	7.015	9.390	10.865	13.675	17.338	21.60	25.99	28.87	34.80
19	7.633	10.117	11.651	14.562	18.338	22.72	27.20	30.14	36.19
20	8.260	10.851	12.443	15.452	19.337	23.83	28.41	31.41	37.57

Definição de Qui-Quadrado (χ^2)

- ✓ O princípio deste método é comparar proporções, isto é, as possíveis divergências entre as frequências observadas e esperadas para um certo evento;
- ✓ Quando as diferenças entre as frequências observadas e as esperadas em cada categoria forem muito pequenas, próximas a zero, significa que os desvios não são significativos;
- ✓ Portanto, o teste é utilizado para verificar se a frequência com que um determinado acontecimento observado em uma amostra se desvia significativamente ou não da frequência com que ele é esperado.
- ✓ $\chi^2 = \sum (d^2 / e)$

Procedimento

- ✓ É necessário conhecer χ^2 calculado e χ^2 tabelado.
- ✓ O χ^2 calculado é obtido a partir dos dados experimentais, considerando os valores observados e os esperados, tendo em vista uma hipótese;
- ✓ O χ^2 tabelado depende do número de graus de liberdade (GL) e do nível de significância adotado. **A tomada de decisão:**
 - ✓ Se χ^2 calculado $>$ ou $=$ χ^2 tabelado: Rejeita-se a hipótese.
 - ✓ Se χ^2 calculado $<$ χ^2 tabelado: Aceita-se a hipótese.