

Genes nas famílias e populações

Prof. David De Jong
Depto. de Genética

Tópicos

Haplótipo

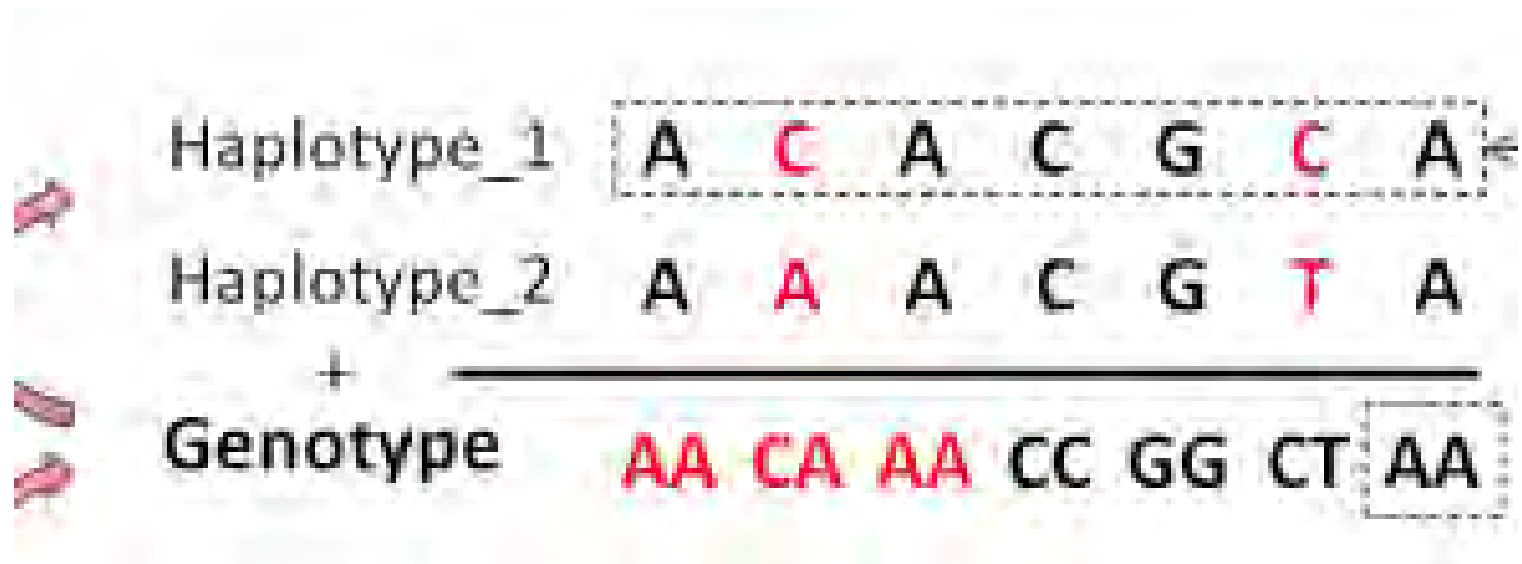
Ligação gênica

Recombinação germinativa

Haplótipo

Uma combinação de um grupo de alelos de loci adjacentes, que fazem parte do mesmo cromossomo, geralmente herdados como uma unidade. Um haplótipo pode ser formado por vários alelos, ou até pelo cromossomo inteiro.

Haplótipo - genótipo



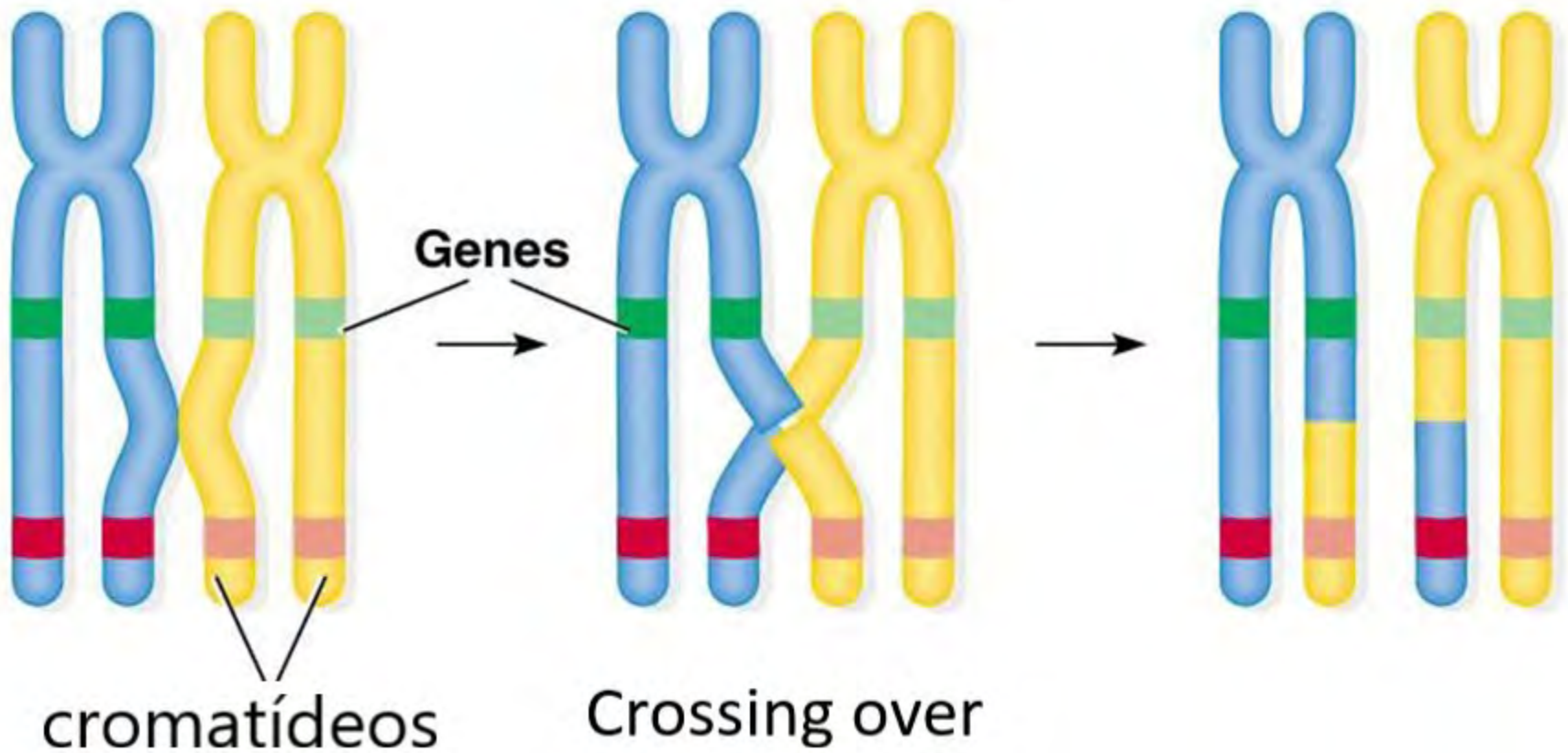
Ligação gênica

Genes no mesmo cromossomo e não são
distantes

Não segrega de forma independente

Recombinação germinativa

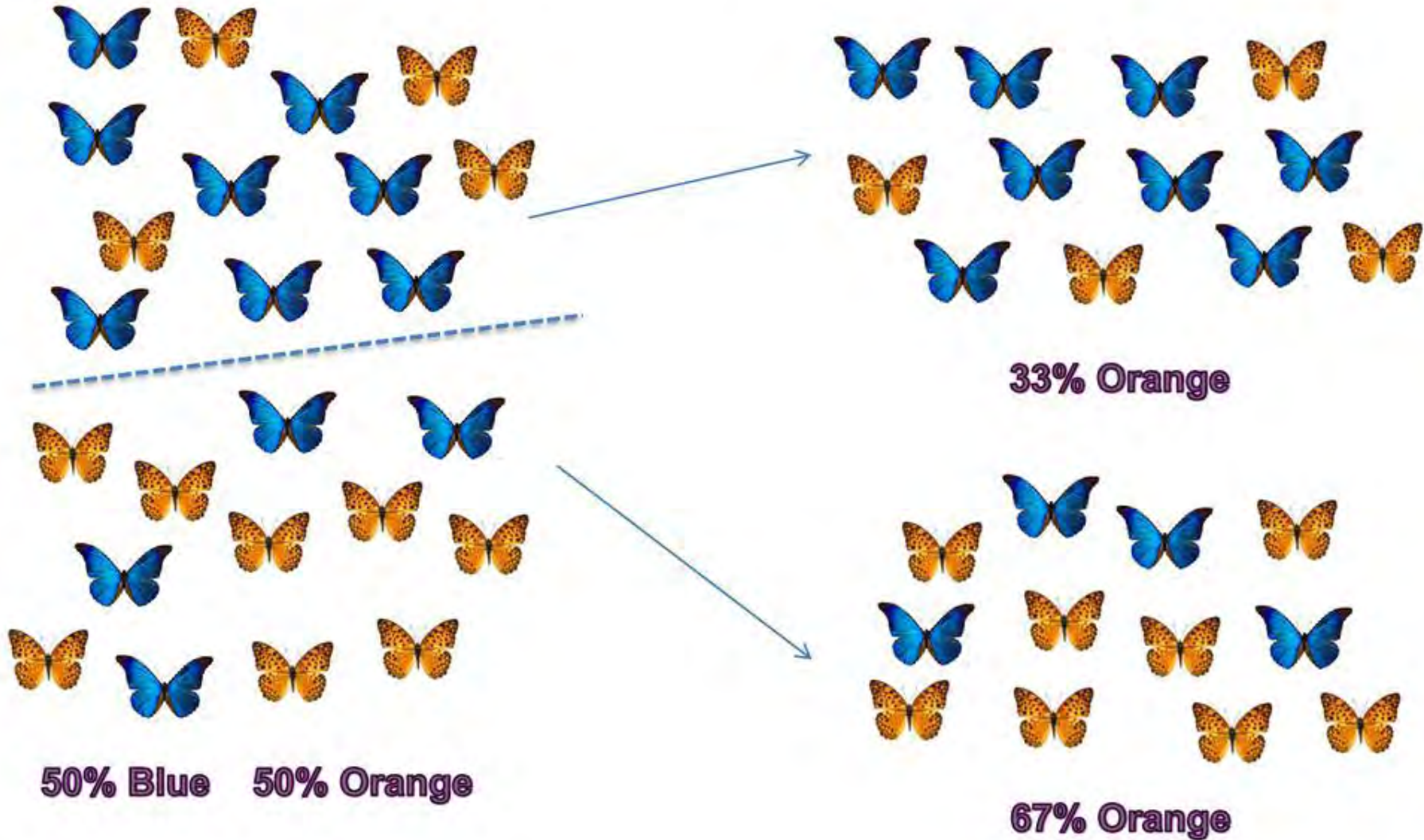
cromossomos
homólogos



Genética de populações

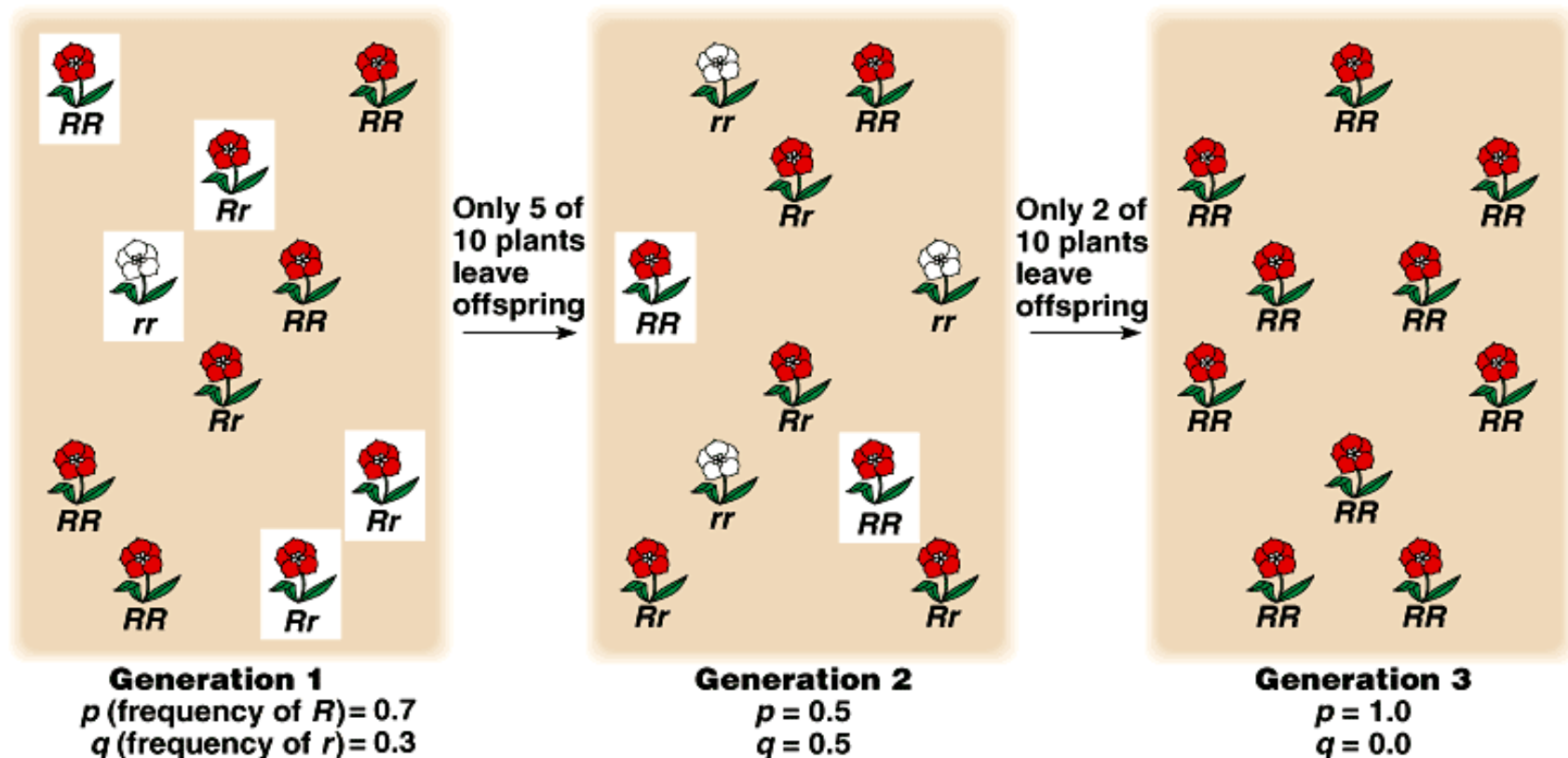
Variações e porque ocorrem

Deriva Genética Genetic Drift

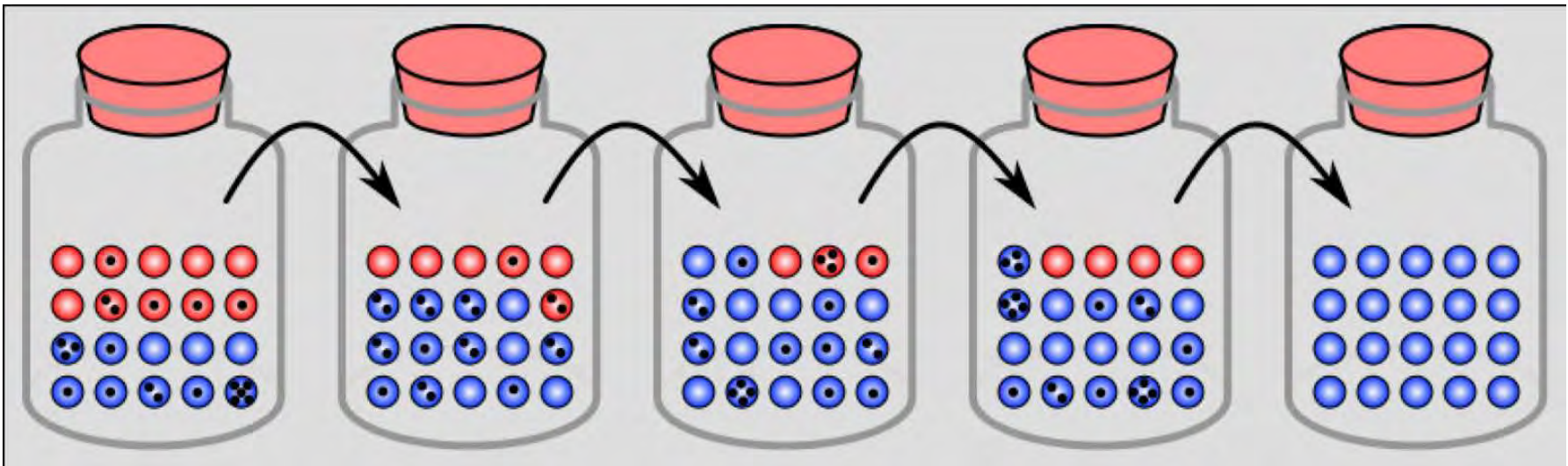
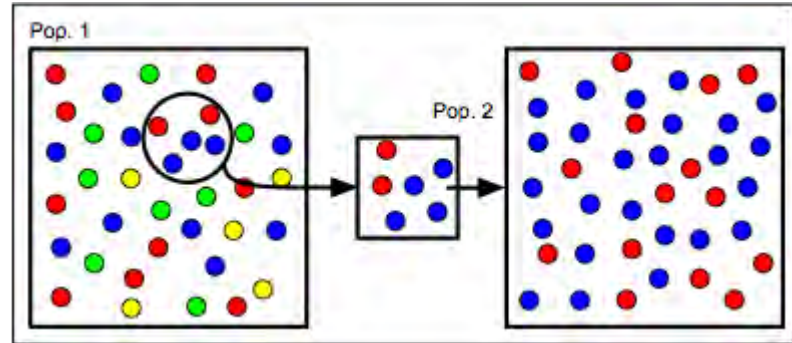


Deriva genética muda populações.....

Mudança aleatória em frequência do alelo pode tornar um alelo comum



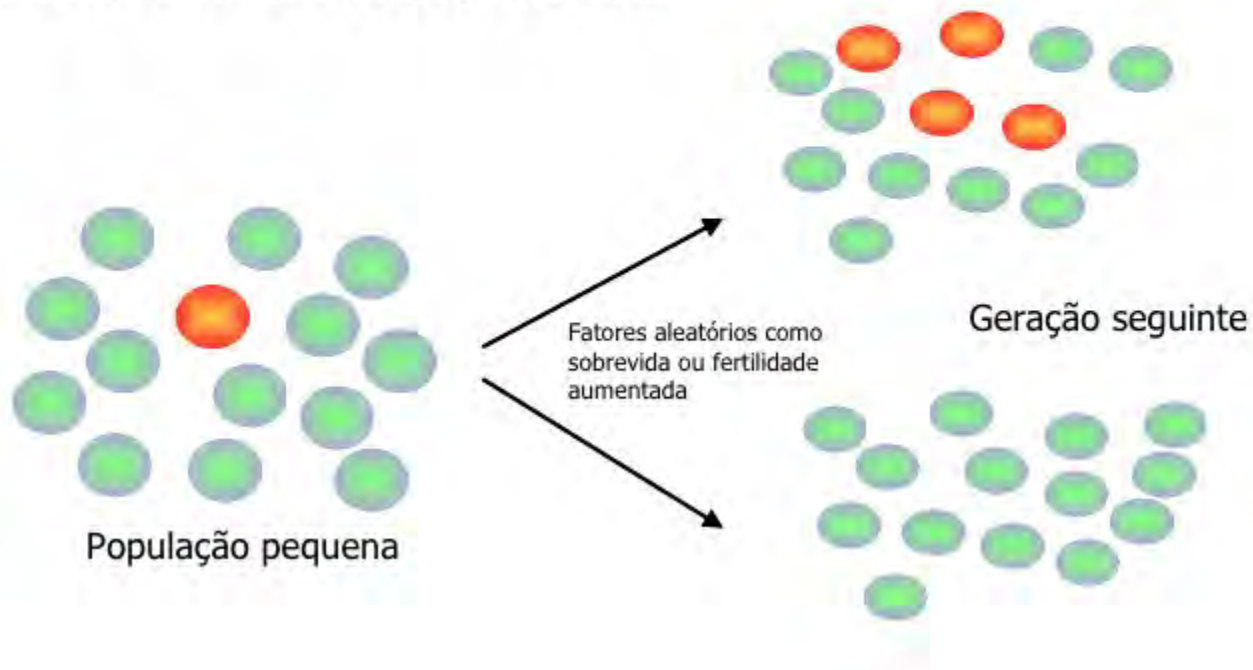
Deriva genética



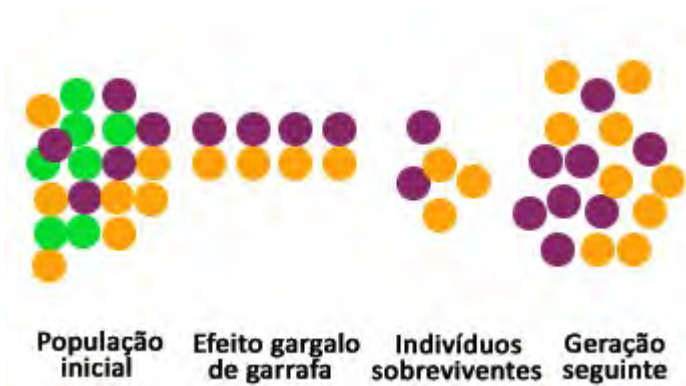
Deriva Genética

... outra causa das altas frequências para alelos de condições deletérias ou letais em uma população.

= flutuação da frequência alélica aleatória que opera em um pequeno pool de genes contido em uma população pequena.



Efeito gargalo



Variabilidade genética

Grande variabilidade é melhor

Por que?

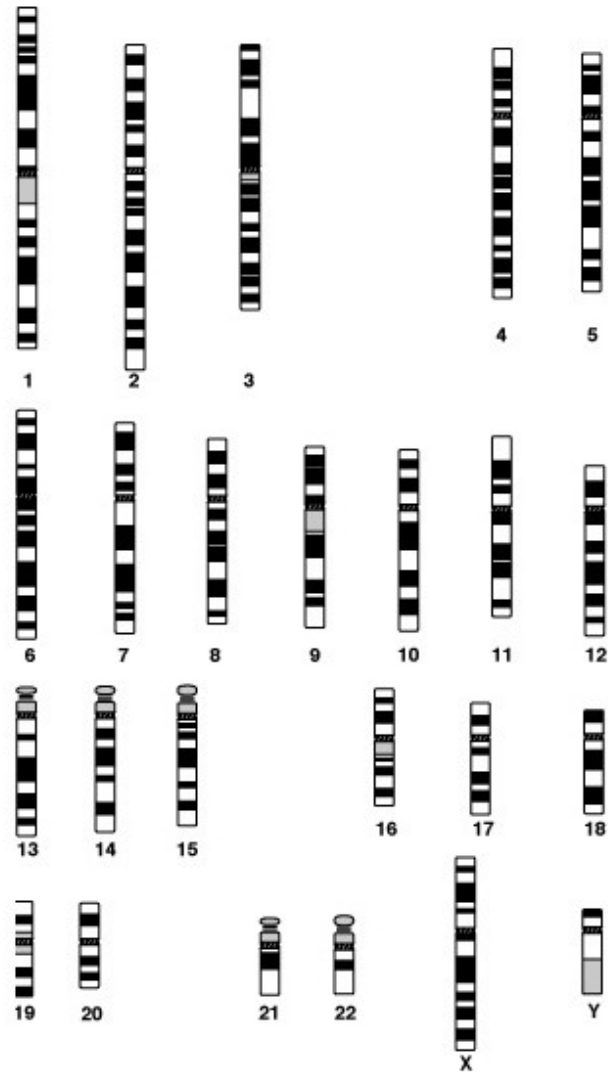
Agricultura

Natureza

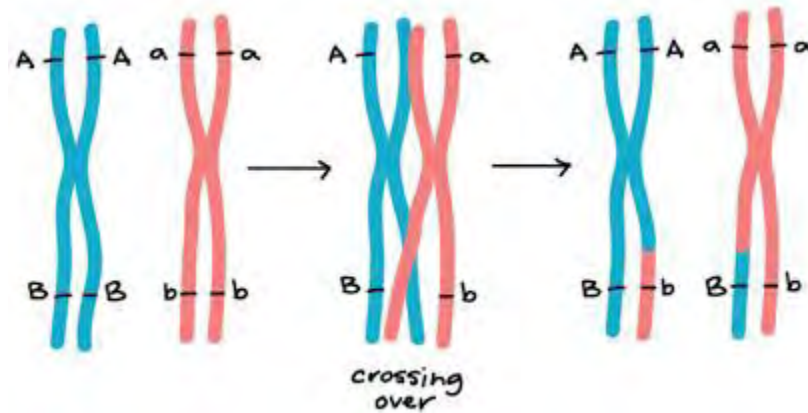
Tipos de Mapas

- Mapas de sequencias de Nucleotidios
 - Organismos completamente ou parcialmente sequenciados
- Mapas citogeneticas
- Mapas de ligações geneticas
 - Marcadores
- Mapas fisicas

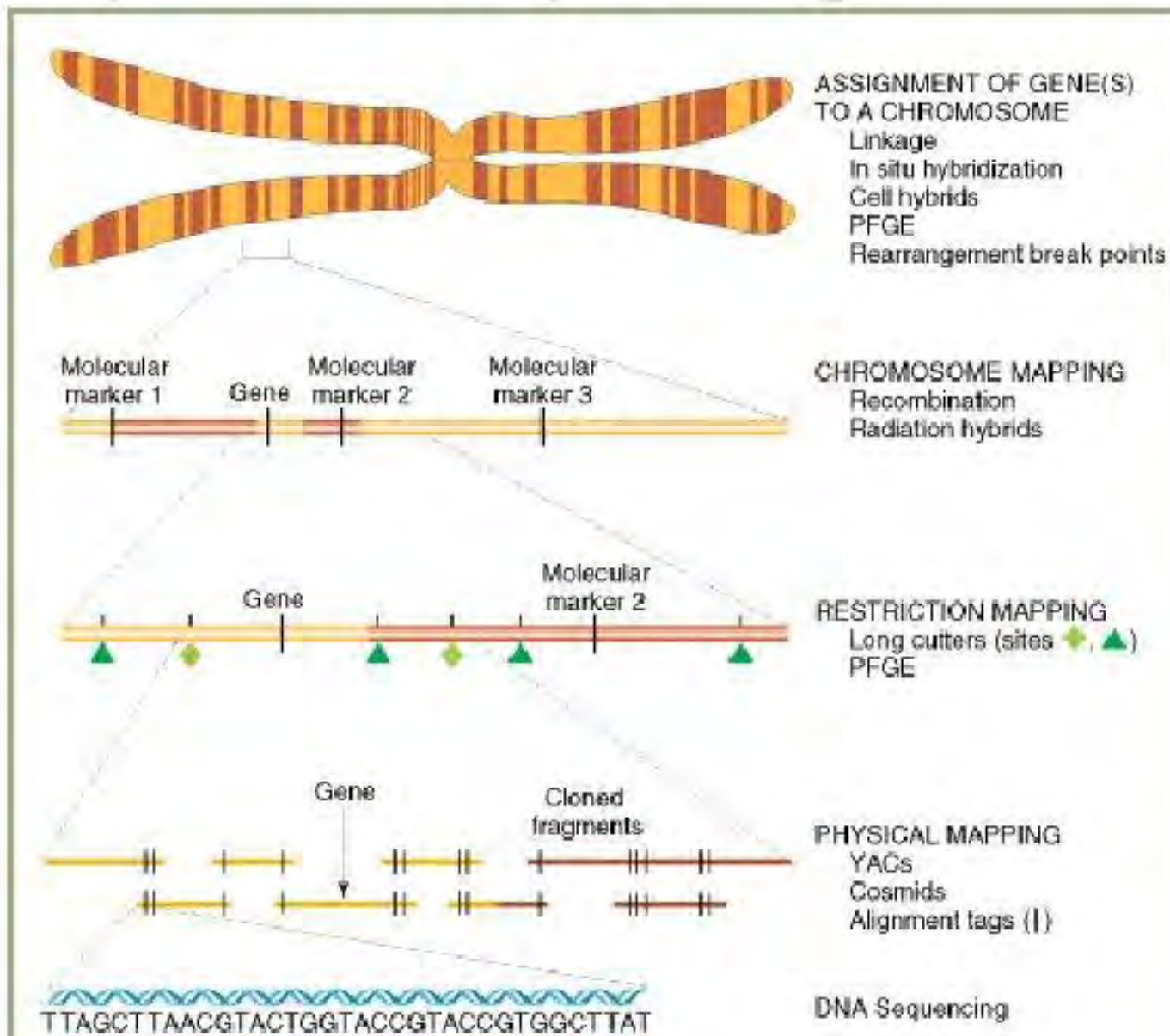
Mapas citogeneticas



Mapas de ligações geneticas



Map-based sequencing



Chromosome



Genetic mapping



Physical mapping

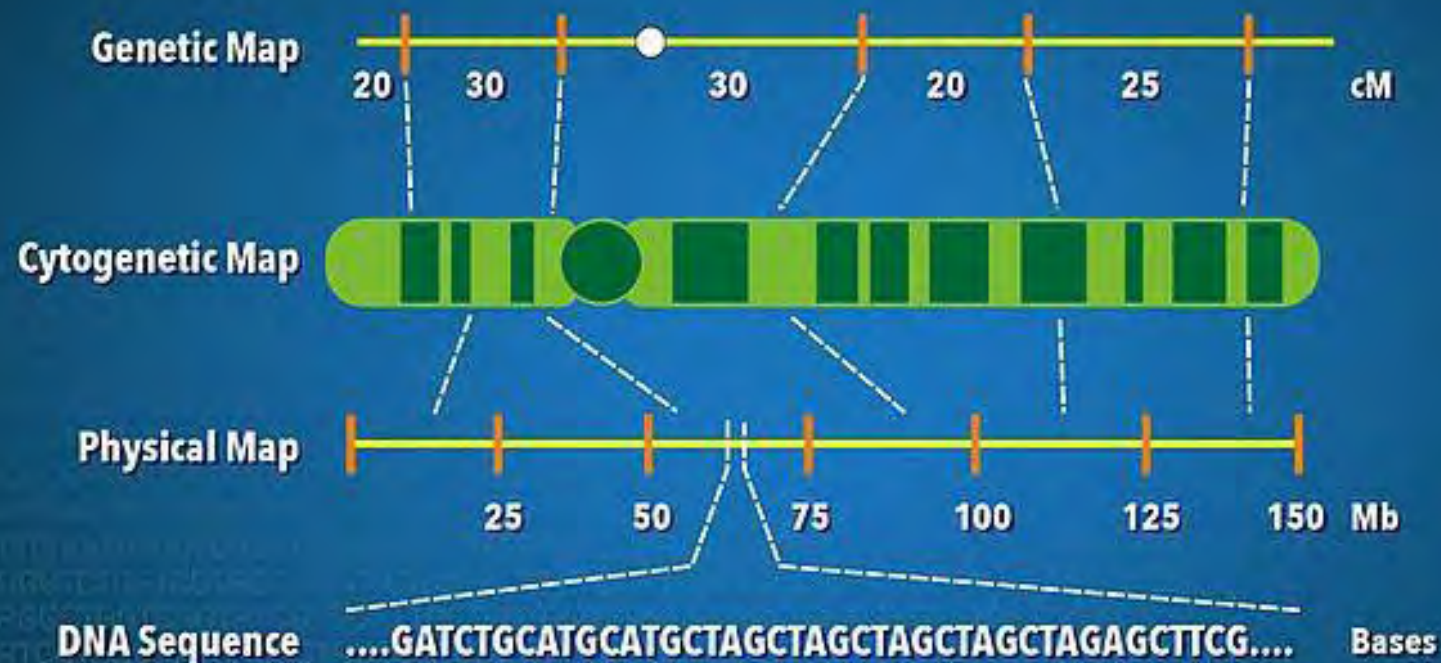




GENETIC MAPPING

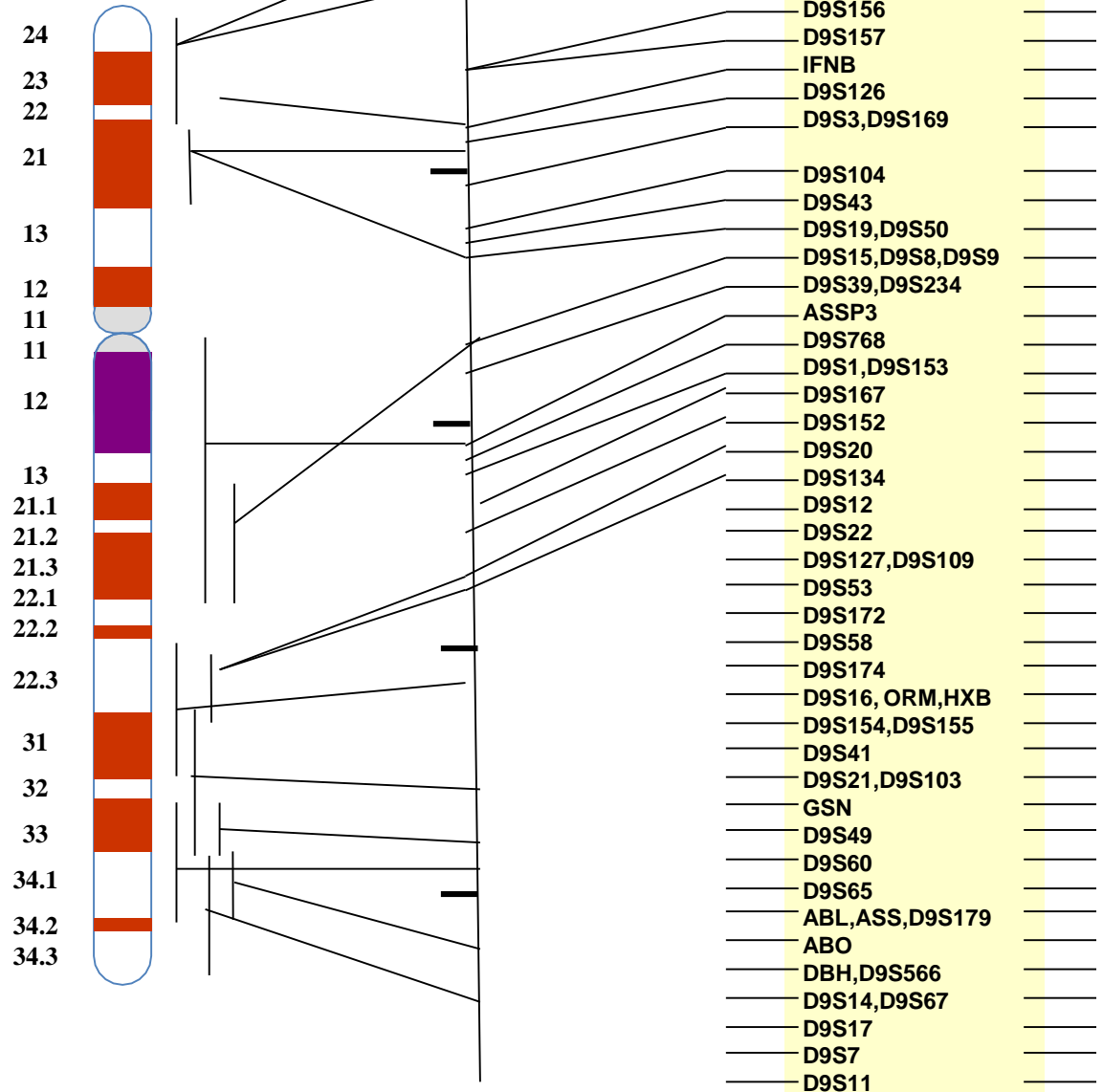
NHGRI FACT SHEETS

genome.gov



- Maioria dos marcadores são apenas sítios do DNA
- Mapa genético do Homem é diferente do da Mulher
- Se 1 cM corresponde a 1 Mpb, qual é o tamanho genético do cromossomo 9? – 145 milhões de pb

E do genoma humano que tem 3 bilhões de pb?



Loci ligados

- Dois loci próximos, herdados juntos mais frequentemente do que não
- Perto – pouco chance que separam por *crossing over*
- Ligados no mesmo cromossomo - em acoplamento
- Em cromossomos homólogos – em repulsão
- - Fase de ligação

Cruzamento teste

F_1

$$\frac{\underline{\underline{PL}}}{pl} \quad \frac{\underline{\underline{pl}}}{pl}$$

	# of Progeny
Purple, long	39
Purple, short	9
Red, long	10
Red, short	42

Parentais? / Recombinantes?

PL	39
Pl	9
pL	10
pl	42

Parentais? / Recombinantes?

haplotipos

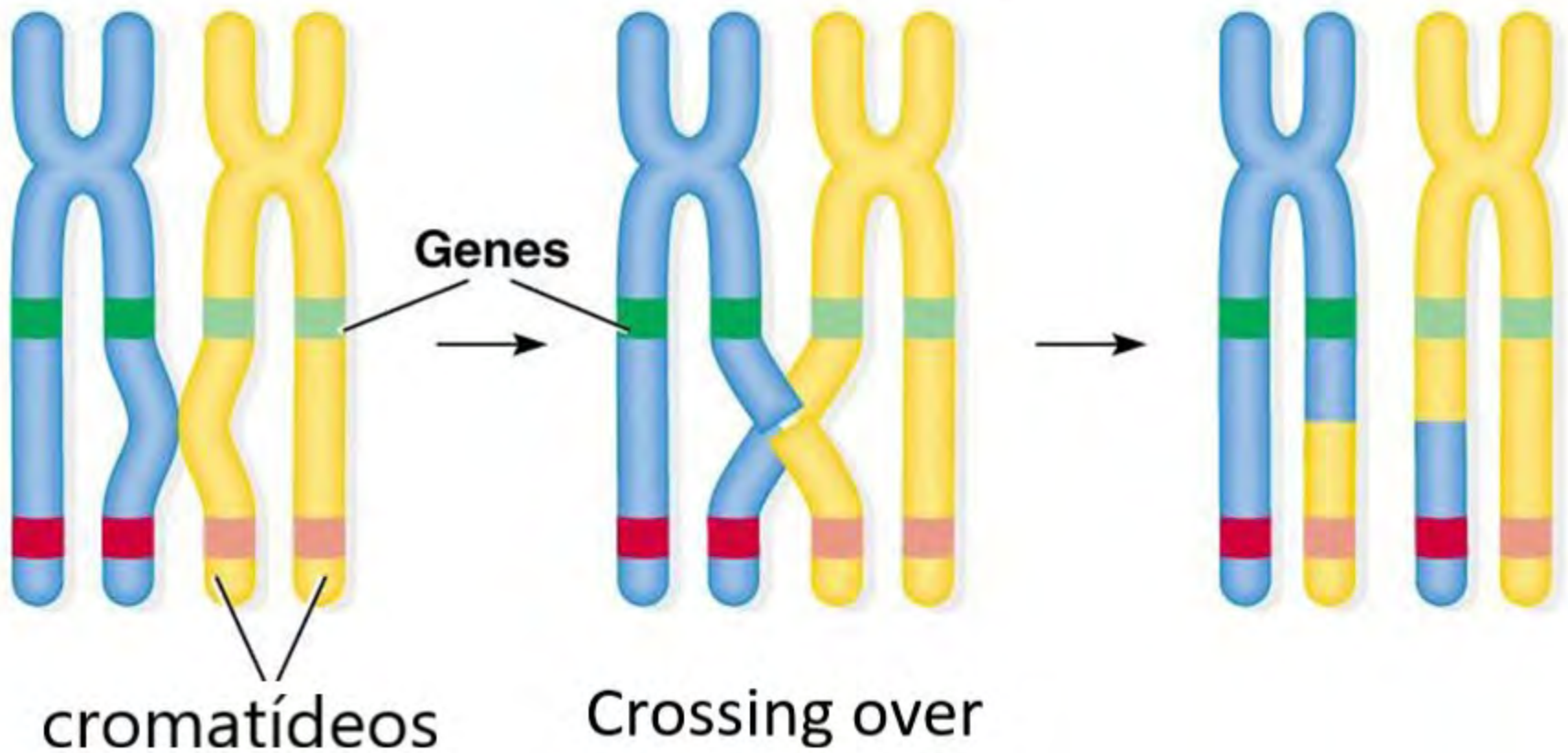
PL	39
Pl	9
pL	10
pl	42

Distancia?

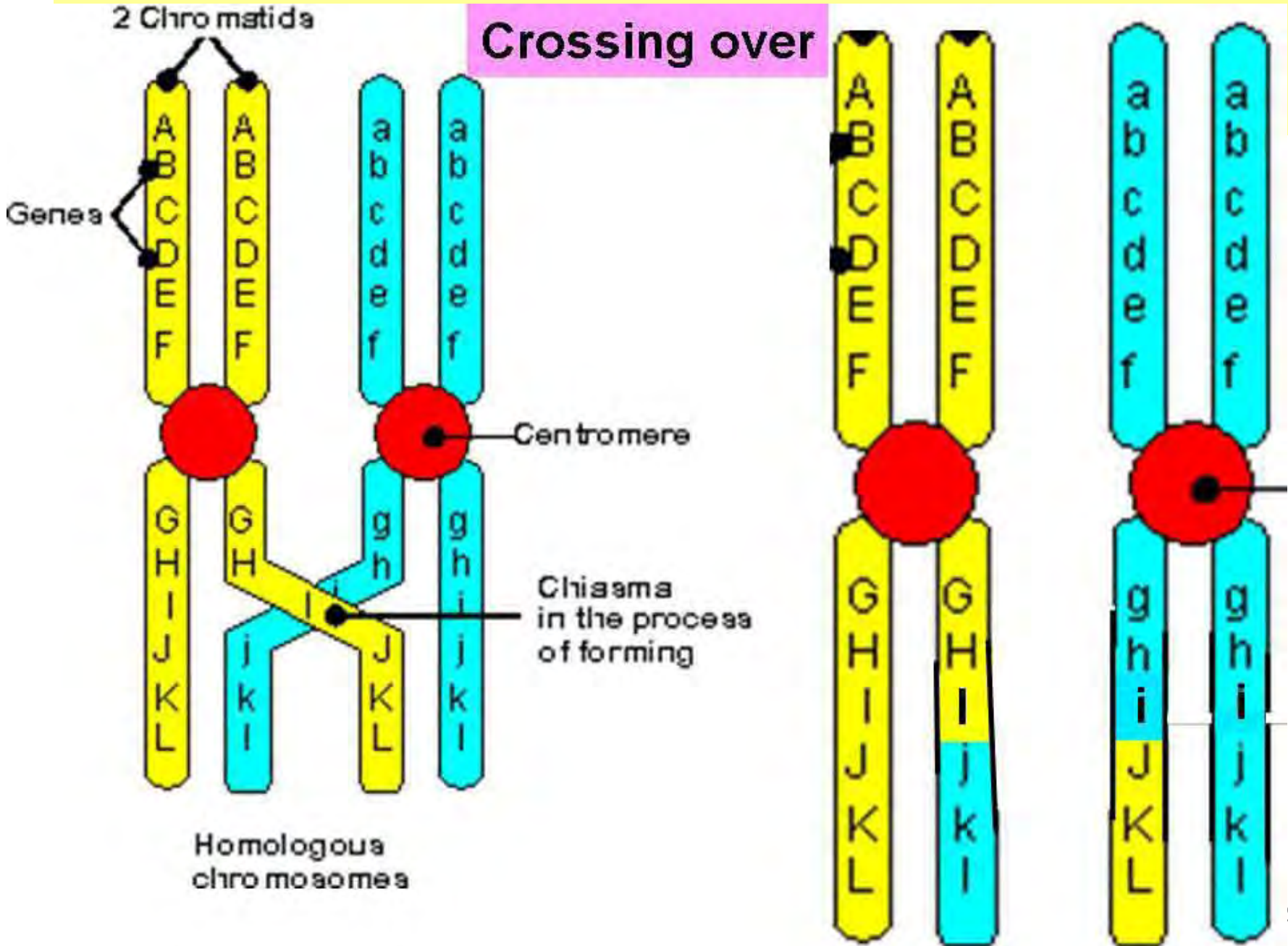
- Total = $39 + 9 + 10 + 42 = 100$
- Recombinantes $9 + 10 = 19$
- Distancia em cM = 19

Recombinação germinativa

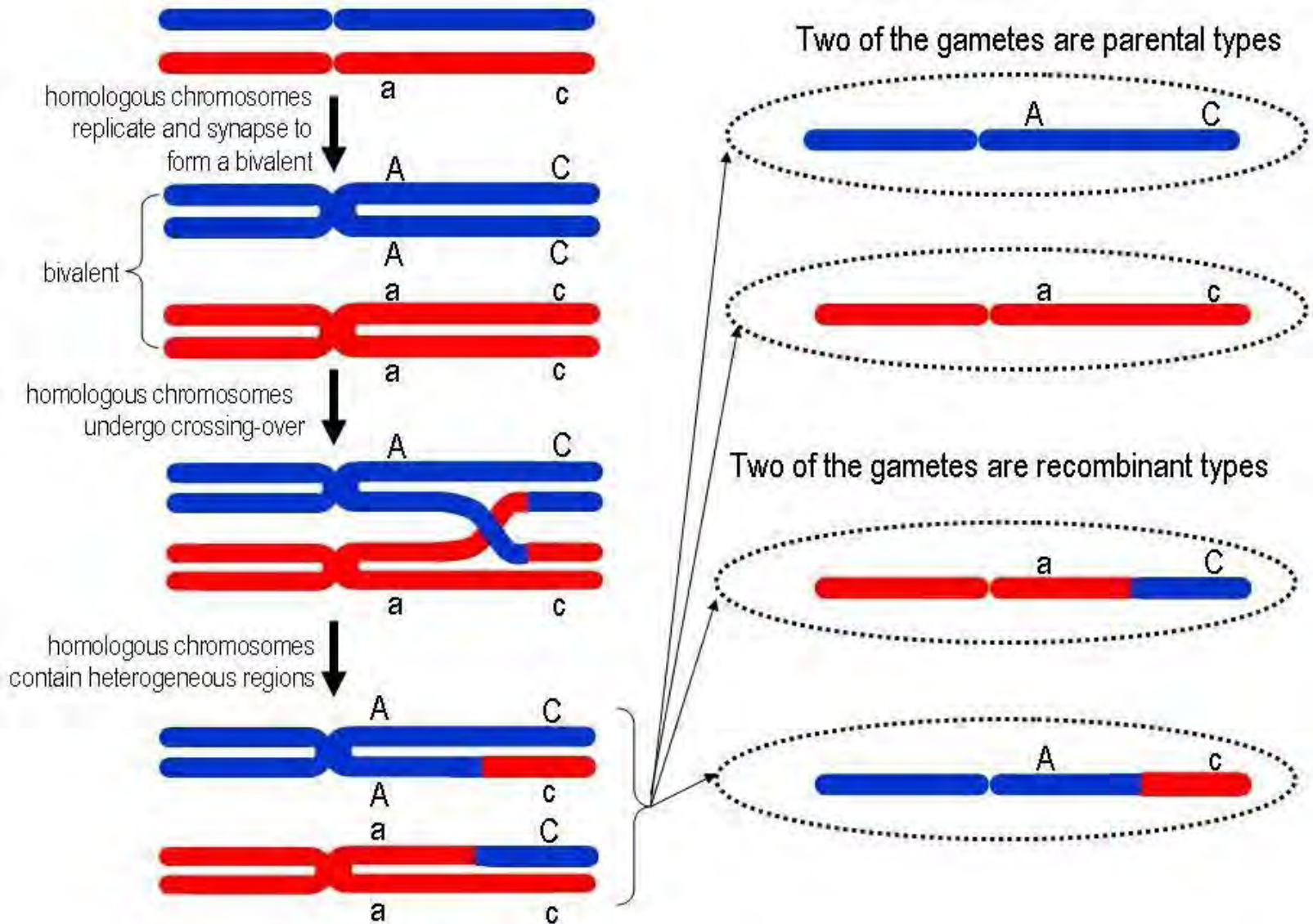
cromossomos
homólogos



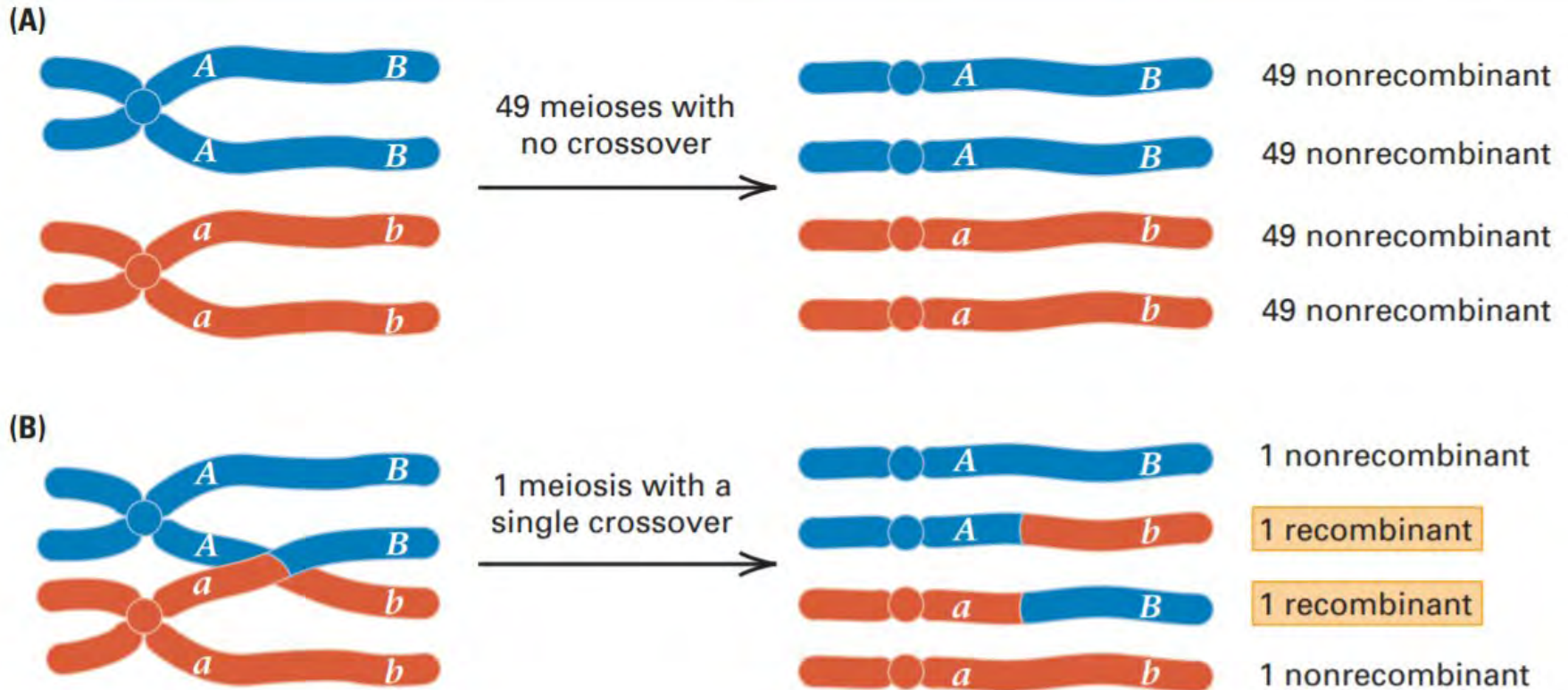
Crossing over



Resultado de crossing over



Distancias - % de recombinação

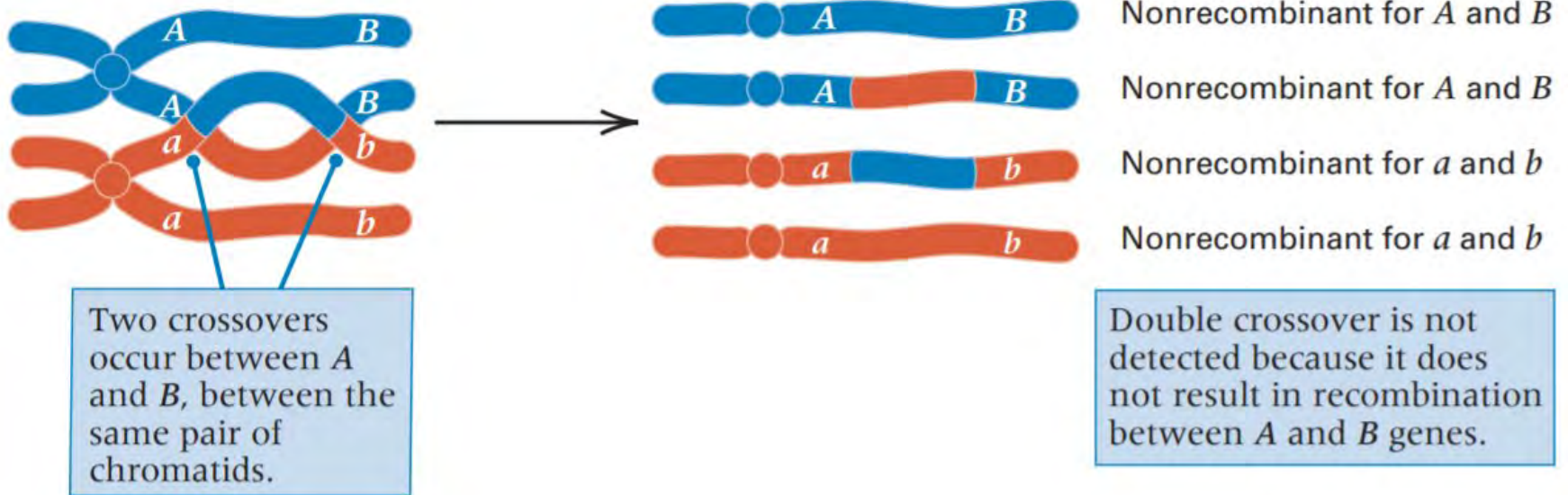


(C) Frequency of recombination:

$$r = \frac{1 + 1}{49 + 49 + 49 + 49 + 1 + 1 + 1 + 1} = \frac{2}{200}$$

= 1 percent = 1 map unit = 1 cM

Crossing over duplo

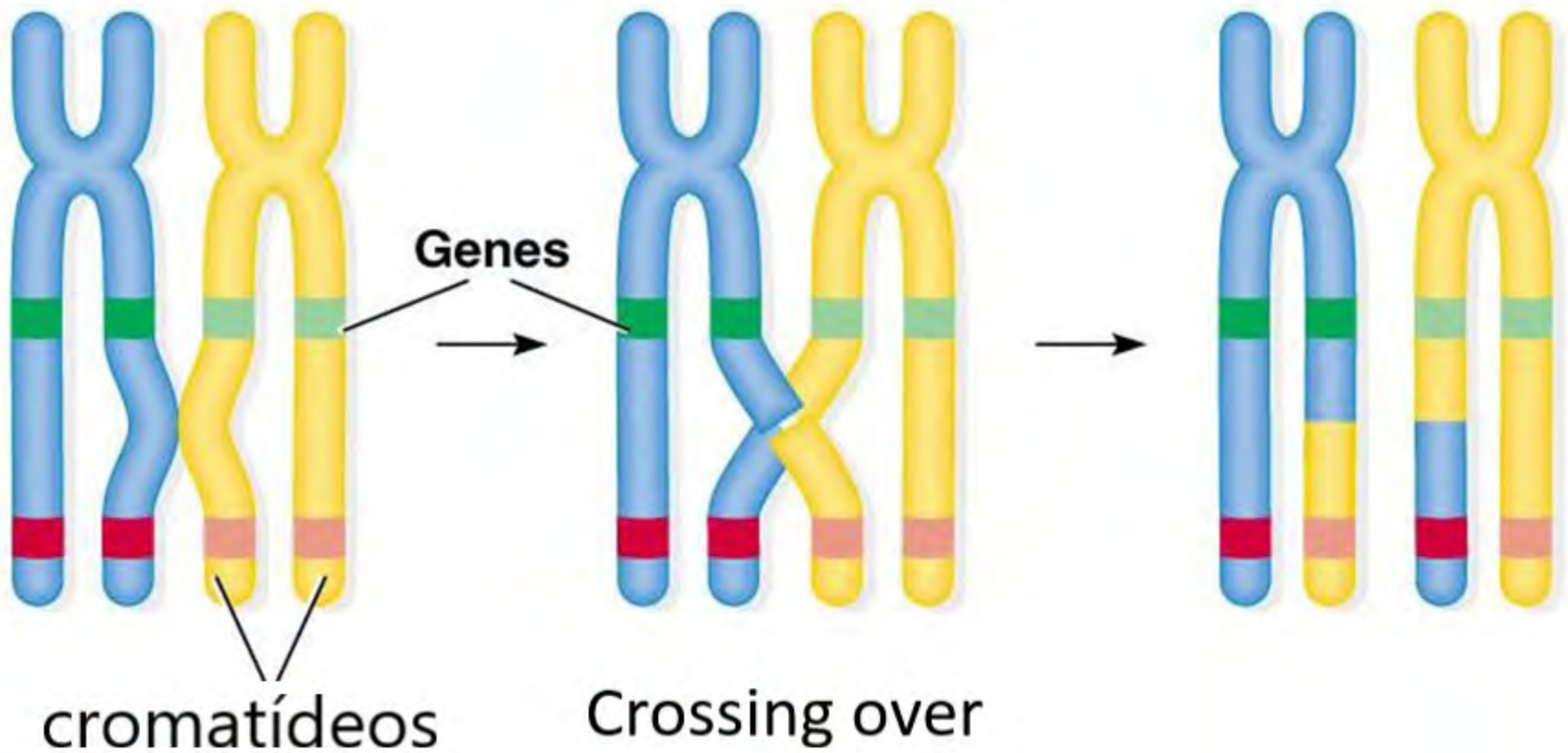


Fração de Recombinação

- θ
- Medida de distancia que separa dois loci
- Indicação da probabilidade que ocorre um *crossing-over* entre eles
- Dois loci não ligados. $\theta = 0,5$
- $\theta = 0,05$ - um crossing em media 1 em 20 meioses

Recombinação germinativa

cromossomos
homólogos

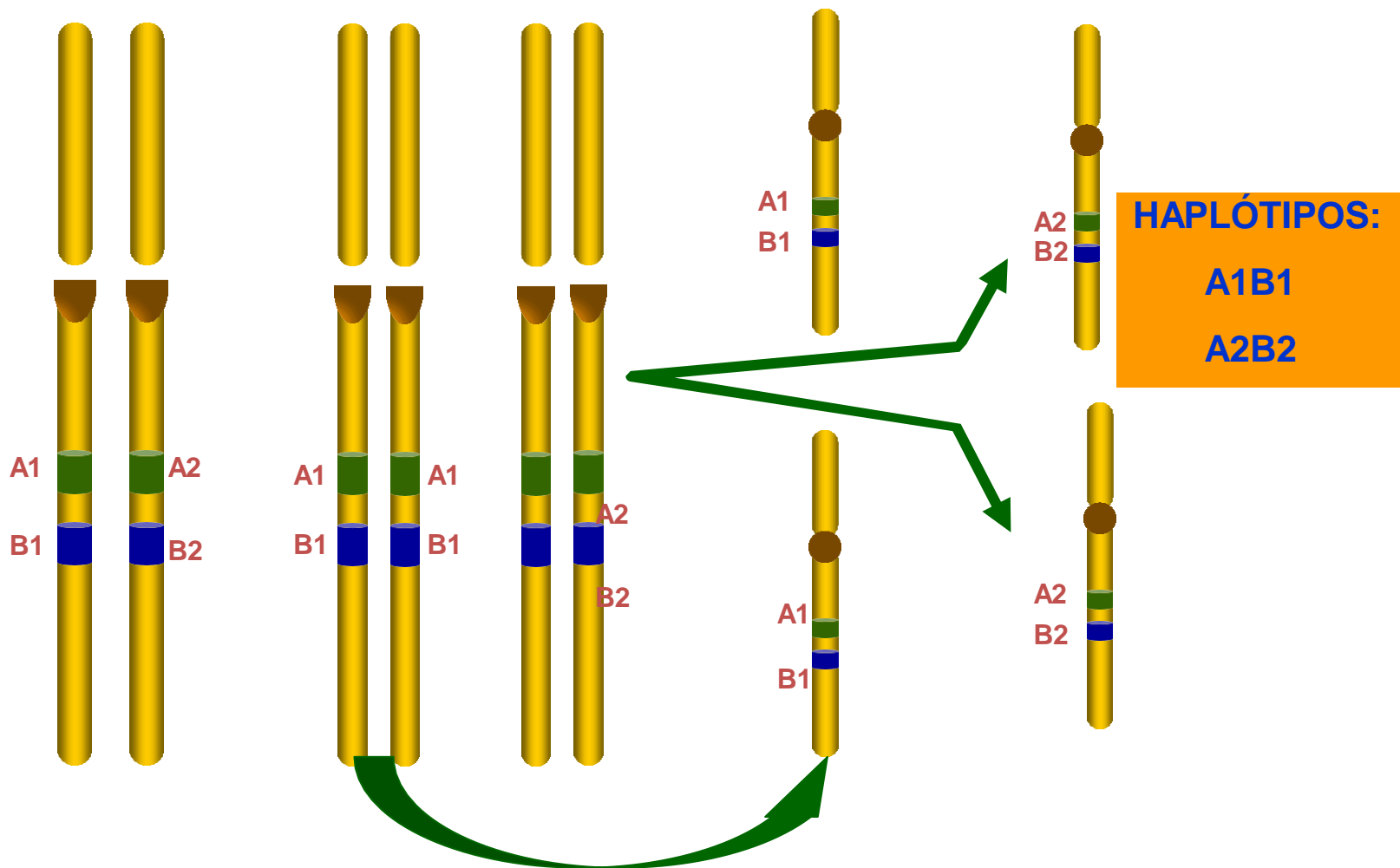


Centimorgans

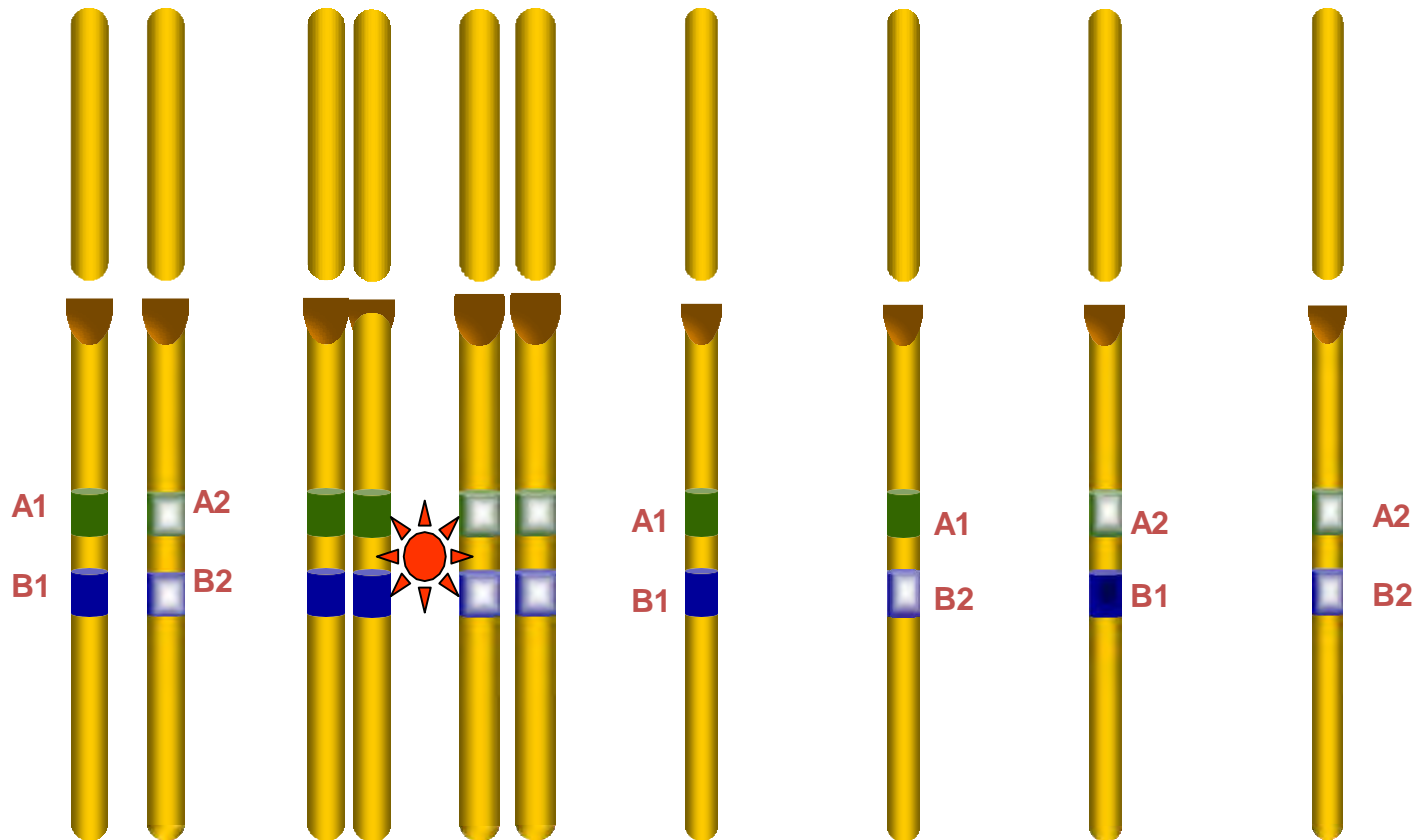
- Unidade de mapa (cM)
- 1 cM – crossing over 1 em cada 100 meioses
- $\theta = 0,01$

- Não é distancia física
- Kb – quilobases 1.000 pares de bases
- Mb – 1.000 kb
- Mais ou menos 1 cM = 1 Mb

Alelos LIGADOS segregam juntos, formando HAPLÓTIPOS



ALELOS LIGADOS PODEM RECOMBINAR-SE



PROPORÇÃO MÁXIMA DE RECOMBINAÇÃO

- Se 100% das células apresentam *crossing over*:
 - 25% A1B1 25%A2B2 25% **A1B2** 25%**A2B1**
- Se 50% das células apresenta *crossing over*,
 - (25+12,5)% A1B1 e (25+12,5%) A2B2 **PARENTAIS**
 - 12,5% **A1B2** e 12,5%**A2B1** **RECOMBINANTES**
- Considerando-se vários loci:
 - Frequência máxima de recombinação entre qualquer par de loci: 50%
 - Distância entre o primeiro e o último locus de uma série é igual à soma das distâncias entre os loci intermediários.

FASE

- Dois alelos de loci diferentes em um mesmo cromossomo constituem um haplótipo e, por isso, diz-se que estão em fase de CIS ou de ACOPLAMENTO.
- Em um indivíduo A1 B1 / A2 B2, diz-se que A1 e B1 estão em acoplamento; idem os alelos A2 e B2;
- A1 e B2 estão em fase TRANS ou de REPULSÃO.

Cruzamento entre parentais

	MACHO	FÊMEA	GERAÇÃO
			F1
GENÓTIPOS	AABB	aabb	AaBb
FENÓTIPOS	AB	ab	AB

QUADRO 1. Genótipos possíveis na prole de um cruzamento entre dois indivíduos duplo heterozigotos (AaBb x AaBb).

GAMETAS FEMININOS	GAMETAS MASCULINOS			
	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

QUADRO 2. Freqüências das classes genotípicas e fenotípicas na prole de um cruzamento entre duplo heterozigotos (*AaBb* x *AaBb*).

CLASSES GENOTÍPICAS		CLASSES FENOTÍPICAS	
TIPO	FREQÜÊNCIAS	TIPO	FREQÜÊNCIAS
<i>AABB</i>	1/16		
<i>AABb</i>	2/16	AB	9/16
<i>AaBB</i>	2/16		
<i>AaBb</i>	4/16		
<i>AAbb</i>	1/16	Ab	3/16
<i>Aabb</i>	2/16		
<i>aaBb</i>	2/16	aB	3/16
<i>aaBB</i>	1/16		
<i>aabb</i>	1/16	ab	1/16

Quadro 3: Genótipos e Fenótipos obtidos após união dos Gametas F1, com o único tipo de gametas (ab) produzindo pelo duplo recessivo *aabb*

GAMETAS F1	GAMETA PARENTAL	GENÓTIPOS F2	FENÓTIPOS F2	FREQÜÊNCIAS ESPERADAS
AB	ab	<i>AaBb</i>	AB	25 %
Ab	ab	<i>Aabb</i>	Ab	25 %
aB	ab	<i>aaBb</i>	aB	25 %
ab	ab	<i>aabb</i>	ab	25 %

Olho vermelho / marrom

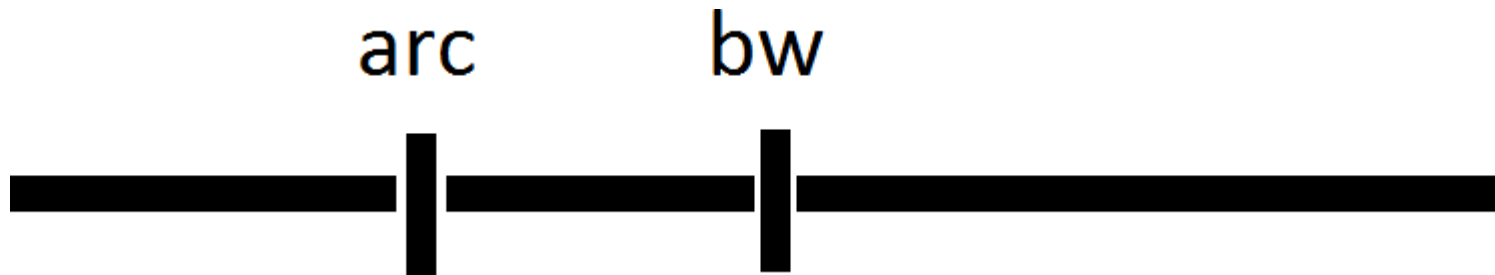
Asa reta / arqueada



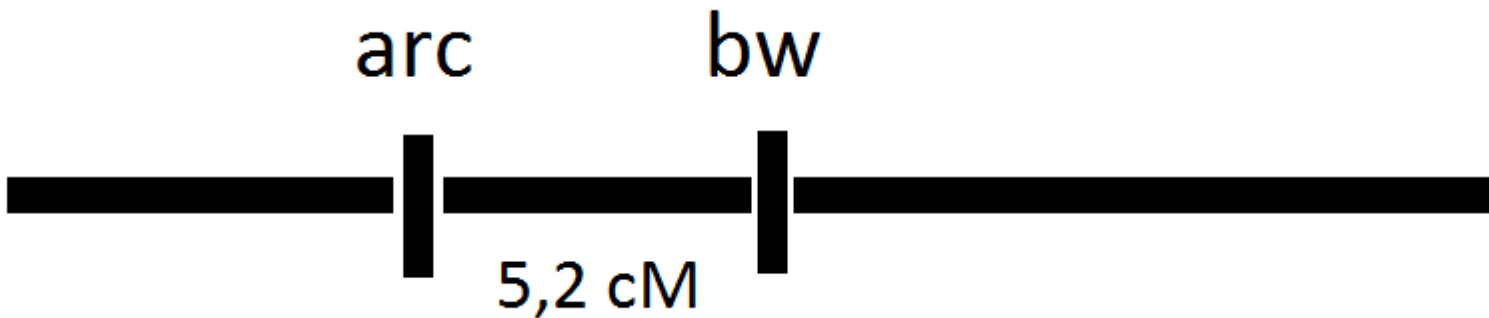
Quadro 4. Descendência de cruzamento teste entre fêmea duplo heterozigota e macho duplo homozigoto recessivo para as características cor de olho e tipo de asa em drosófila.

GAMETAS MATERNOS	GENÓTIPO DA GERAÇÃO F2	FENÓTIPOS DA GERAÇÃO F2	FREQÜÊNCIAS OBSERVADAS
bw+arc+	bw+arc+/bw arc	Selvagem (olhos e asas normais)	47,4%
bw+arc	bw+arc/bw arc	Olho normal, asa arqueada	2,6%
bw arc+	bw arc+/bw arc	Olho marrom e asa normal	2,6%
bw arc	bw arc/bw arc	Olho marrom-asa arqueada	47,4%

Mapear – distancia?



Mapear – distancia?



RESULTADOS DO CRUZAMENTO

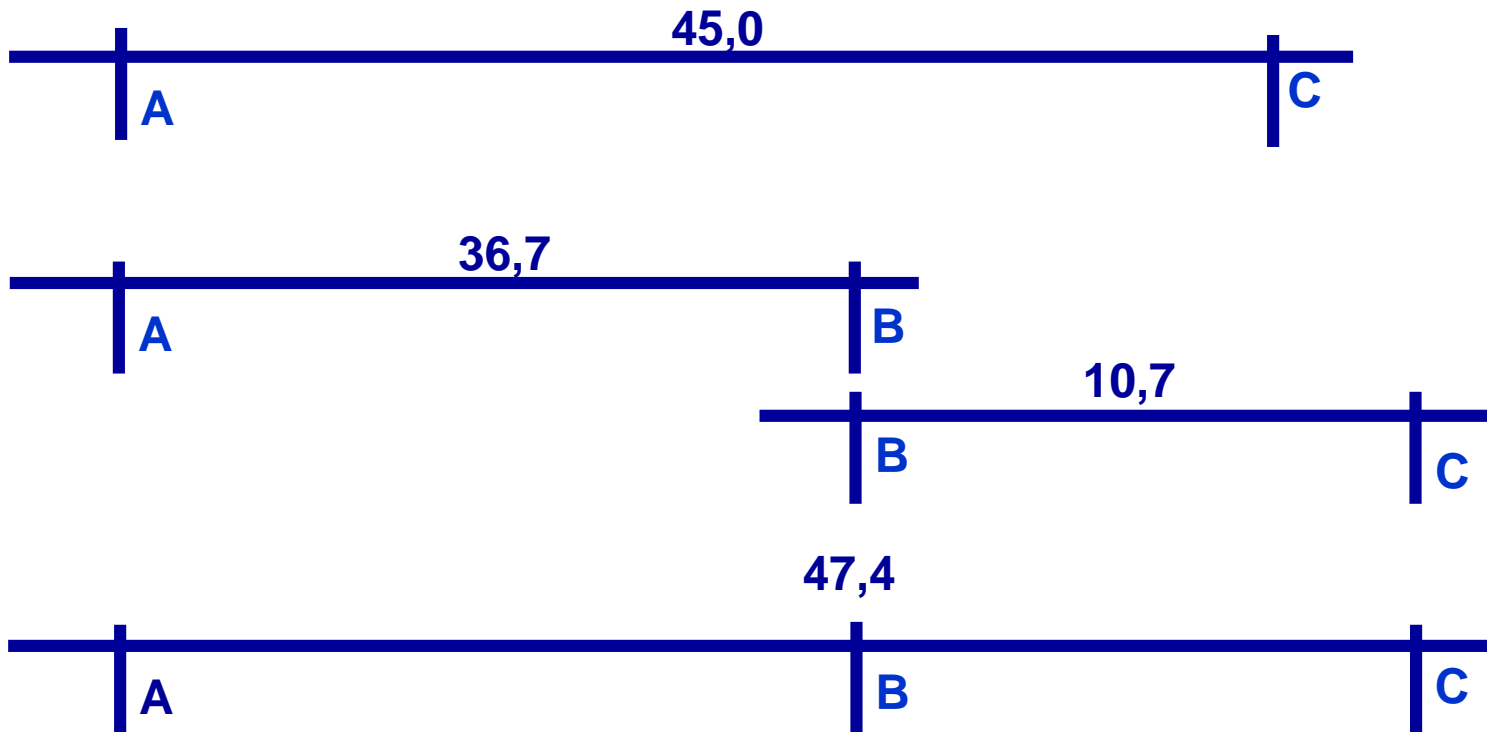
AaBbCc x aabbcc

Quadro 5. Exemplo hipotético de frequências fenotípicas observadas entre os descendentes de um cruzamento teste em relação a três caracteres.

FENÓTIPOS DOS DESCENDENTES	TOTAL DE DESCENDENTES	NÚMERO DE RECOMBINANTES		
		A-B	B-C	A-C
ABC	261	-	-	-
abc	277	-	-	-
Abc	173	173	-	173
aBC	182	182	-	182
ABc	44	-	44	44
abC	51	-	51	51
AbC	5	5	5	-
aBc	7	7	7	-
TOTAIS	1000	367	107	450

Quadro 5. ...

FENÓTIPOS DOS DESCENDENTES	TOTAL DE DESCENDENTES	NÚMERO DE RECOMBINANTES		
		A-B	B-C	A-C
TOTAIS	1000	367	107	450



Cruzamento

ABC x abc

AABBCC x aabbcc

AaBbCc

Cruzamento teste

AaBbCc x aabbcc

Progenie de cruzamento teste

ABC	479
abc	473
abC	15
ABc	13
AbC	9
aBc	9
aBC	1
Abc	1

Fenótipos

ABC

abc

abC

ABc

AbC

aBc

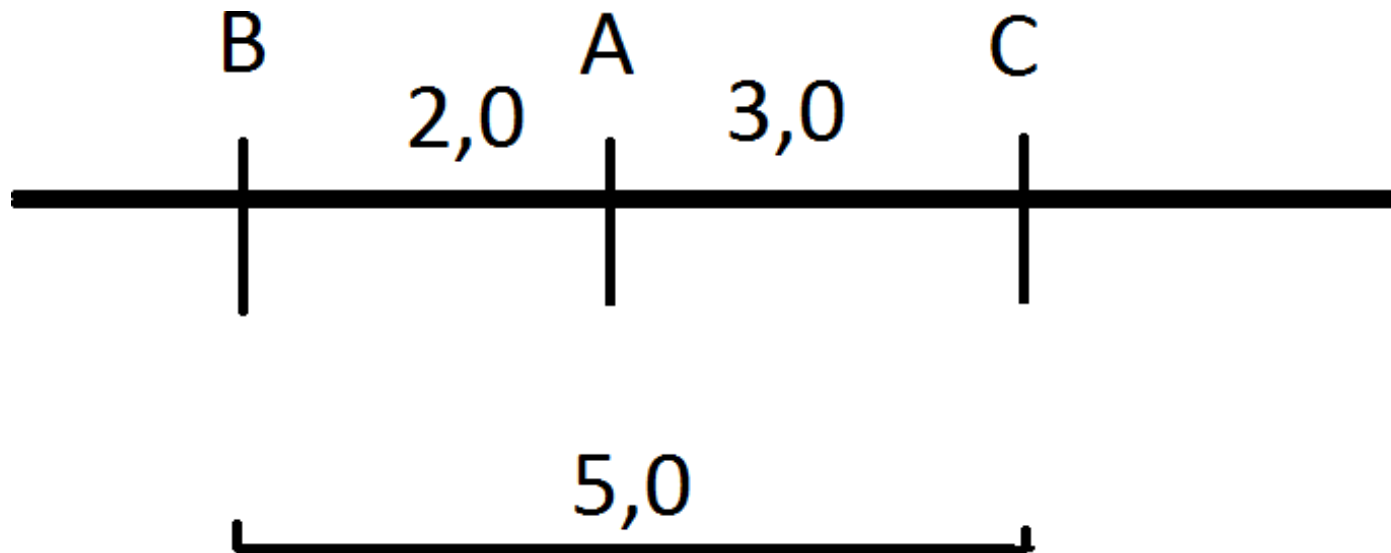
aBC

Abc

Recombinantes

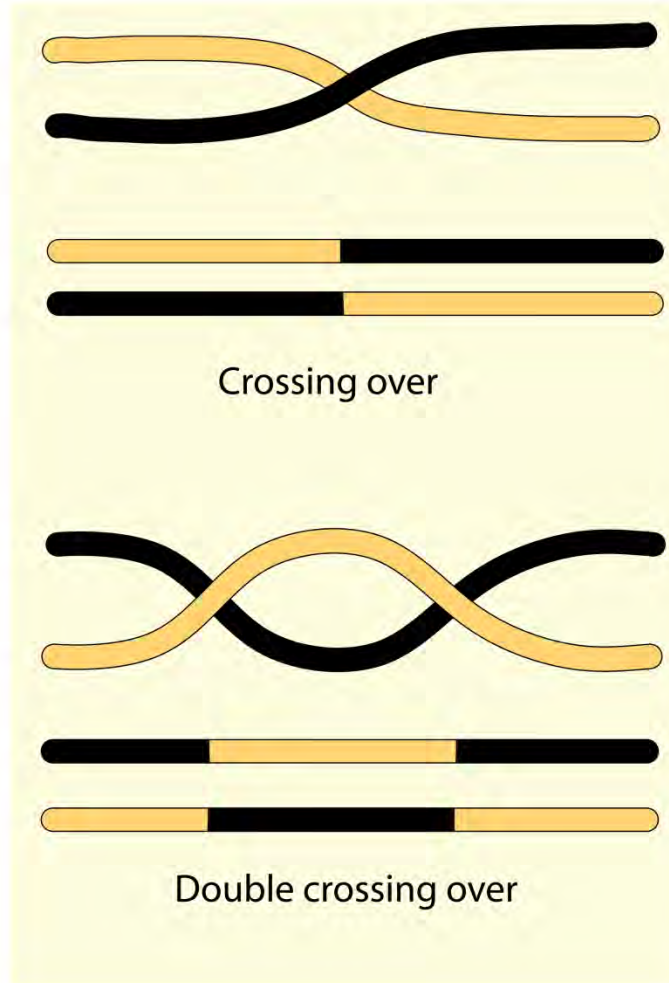
			AB	BC	AC
ABC	479		0	0	0
abc	473		0	0	0
abC	15		0	15	15
ABc	13		0	13	13
AbC	9		9	9	0
aBc	9		9	9	0
aBC	1		1	0	1
Abc	1		1	0	1
			20	46	30

Locando genes



4,6?

Duplo crossing over



Proporções de gametas Recombinantes e Não-recombinantes

Gametas recombinantes	=	θ	
Gametas Gt ou gT	=	$\theta / 2$	CADA UM
Gametas não recombinantes	=	$1 - \theta$	
Gametas <i>GT</i> ou <i>gt</i>	=	$(1 - \theta) / 2$	CADA UM

No exemplo da drosófila, $\theta = 0,052$.

Portanto: $\theta/2 = 0,026$ e $(1 - \theta)/2 = 0,474$

Dois loci dois alelos

Se dois *loci* não estiverem no mesmo cromossomo (isto é, não forem *sintênicos*) ou se estiverem no mesmo cromossomo mas muito distantes entre si ($\theta > 0,5$), haverá igual número dos quatro tipos de gametas.

MAPEAMENTO GENÉTICO VS CITOGENÉTICO (físico)

- Mapeamento Citogenético ou Mapeamento físico
 - Localização regional no cromossomo
- Mapeamento genético
 - Posição relativa dos genes
 - Distância entre genes determinada pela taxa de recombinação (θ)

LIGAÇÃO vs. ASSOCIAÇÃO

- Ao surgir por mutação um novo alelo em um determinado loco, os alelos ligados (próximos) estarão associados ao alelo novo.
- Por exemplo, se o indivíduo for homocigoto L1/L1 no Loco 1 e, no Loco 2, surgir uma mutação D, este novo alelo ficará associado a um dos alelos L1
- Note que todas as vezes em que o alelo D estiver presente, estará presente um alelo L1 no loco vizinho (ligado), mas nem sempre o L1 será acompanhado da mutação D.
- Se a mutação D for dominante e causar uma doença, podemos usar o alelo associado para auxiliar o diagnóstico: diante de um paciente com suspeita da doença, examina-se o Loco 1. Ausência do alelo L1 significa que o paciente NÃO tem a doença, mas a presença dele não confirma a doença. Apenas aumenta a probabilidade.

Marcadores

- QTLs quantitative trait loci – loci de características quantitativas
- SNPs single nucleotide polymorphisms – polimorfismos de um nucleotídeo
- Outros tipos de polimorfismos
- restriction fragment length polymorphisms (RFLPs), simple sequence length polymorphisms (SSLPs), e single nucleotide polymorphisms (SNPs).

Equilíbrio de Hardy-Weinberg

- Para verificar se está ocorrendo evolução
- Mudanças em frequências dos genes na população podem ser detectadas

Equilíbrio de Hardy-Weinberg

- Se não houver evolução, um equilíbrio de frequências alélicas vai se mantendo geração após geração em populações de espécies com reprodução sexuada

Para que o equilíbrio se mantem (não ocorre evolução), há varias condições:

- **Não ha mutações novas para que não sejam incorporadas novos alelos**
- **Não há fluxo gênico (sem migração de indivíduos para a população ou para fora)**
- **Acasalamento ao acaso**
- **A população deve ser grande para que deriva genética (eventos aleatórios) não muda as frequências**
- **Não haja seleção.**

Para que serve?

- o equilíbrio Hardy-Weinberg permite detectar frequências alélicas que variam de uma geração para outra, providenciando uma metodologia simples para determinar se está ocorrendo evolução.

As formulas:

- $p^2 + 2pq + q^2 = 1$
- $p + q = 1$

- p = frequência do alelo dominante na população
- q = frequência do alelo recessiva na população

FREQUENCIA DO GENOTIPO VS. ALELOS

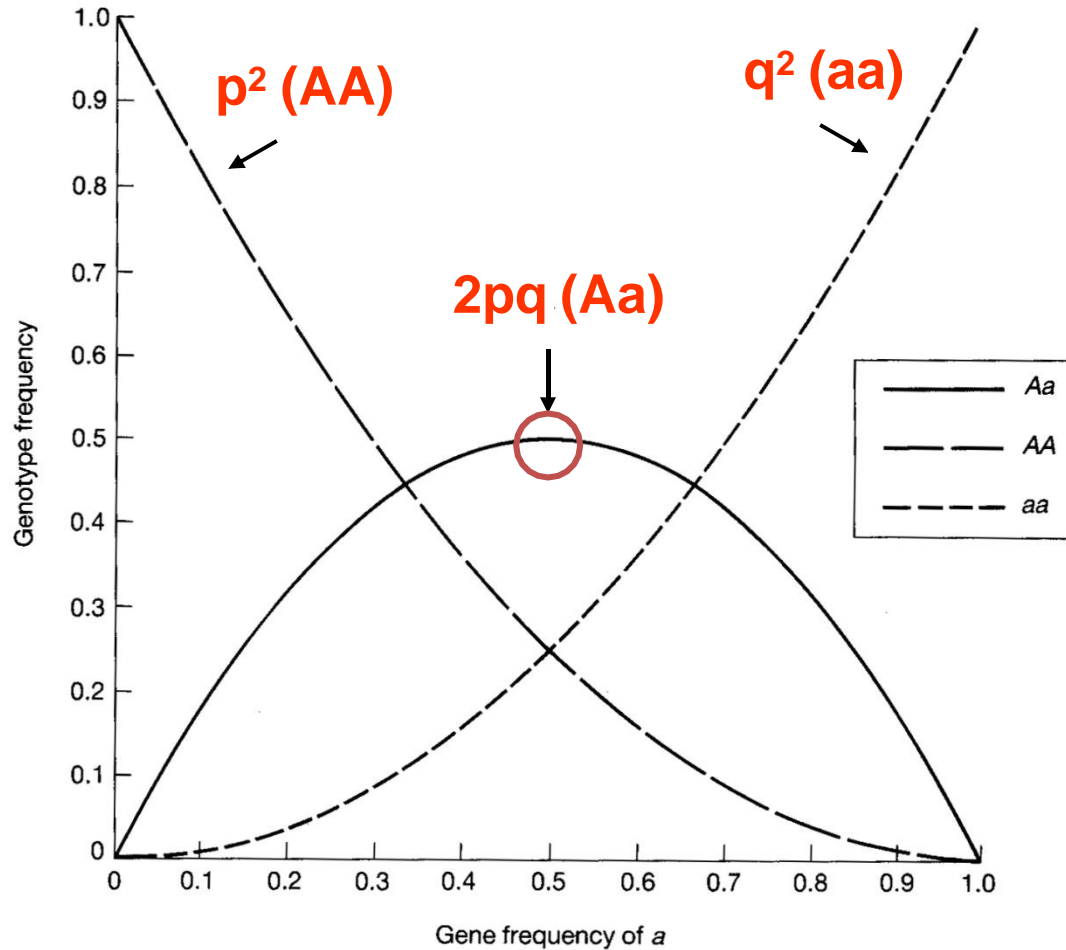


Figure 5.2 Hardy-Weinberg proportions of genotypes AA, Aa, and aa in relation to the frequency of the gene a (q)

UTILIDADES DO PRINCIPIO HARDY WEINBERG:

- 1) Permite que determina frequências dos genótipos geração apos geração
- 2) Serve como um modelo **nulo** em testes para seleção natural, acasalamento sem ser ao acaso, etc. comparando frequências genicas observadas com esperadas.
- 3) Analise forense.

Frequência de genótipos e alélica

	n		A	a
AA	30		60	0
Aa	55		55	55
aa	15		0	30
			115	85
			0,575	0,425

- $p^2 = \%$ de individuos dominante homocigoto
- $q^2 = \%$ de individuos recesivo homocigoto
- $2pq = \%$ de individuos heterocigotos

Hardy Weinberg – calculo dos valores esperados

A	a		p^2	$2 pq$	q^2
60	0				
55	55				
0	30				
115	85				
0,575	0,425		0,33	0,49	0,18

Calculo do qui-quadrado

$$\chi^2 = \sum \frac{(o - e)^2}{e}$$

	o	e	(O-E) ² /E	
AA	30	33	(3*3)/33	0,27
Aa	55	49	(6*6)/49	0,73
aa	15	18	(3*3)/18	0,50
			total	1,50

Genótipo	N
AA	30
Aa	55
aa	15

Alelo	Frequência
A	0,575
a	0,425

Calcular χ^2 . (Qui-quadrado)

Genótipo/Observado	Esperado	$(O-E)^2/E$
AA 30	33	0,27
Aa 55	49	0,73
aa 15	18	0,50
Total 100	100	1,50

$$\chi^2=1,50 < 3,841$$

Grupos sanguíneos

Genótipo

	Observado	Esperado
MM	298	294.3
MN	489	496.4
NN	213	209.3

$$\chi^2=0.222 < 3.841$$

54 pessoas com síndrome Jaeken.

Genótipo	Observado	Esperado
OO	11	19.44
OR	43	25.92
RR	0	8.64

$$\chi^2=23.56>3.841 \quad (1 \text{ GL} - 2 \text{ alelos})$$

Resolver

- Uma população de ovelhas está em equilíbrio Hardy-Weinberg. O alelo para lã branca (B) é dominante sobre o alelo para lã preto (b). Ovelhas pretas tem uma frequência de 0,81; e ovelhas brancas (Bb ou BB) tem uma frequência de 0,19.
- Qual é a porcentagem de indivíduos heterozigotos na população?



Cálculos para as ovelhas

- $q^2 = 0,81$
- $q = 0,9$
- **$p + q = 1$**
- $p = 0,1$

- $2pq = 2 * 0,1 * 0,9 = 0,18$
- **$p^2 + 2pq + q^2 = 1$**
- **$0,01 + 0,18 + 0,81 = 1$**

Resolver

- Em milho, grãos roxos são dominantes sobre amarelo.
- Uma amostra aleatória de 100 grãos é retirada de uma população em equilíbrio Hardy-Weinberg. Encontraram 9 grãos amarelos e 91 roxos.
- Qual é a frequência estimada do alelo amarelo nesta população?



Resolução

- $q^2 = 0,09$
- $q = 0,3$
- $p = 0,7$
- **$p^2 + 2pq + q^2 = 1$**
- $0,7 * 0,7 + 2 * 0,7 * 0,3 + 0,3 * 0,3 = 1$
- $0,49 + 0,42 + 0,09 = 1$

Calcular

- A alelo recessivo b ocorre com uma frequência de 0,8 em uma população em equilíbrio Hardy-Weinberg
- Qual é a frequência de indivíduos homocigotos dominantes?

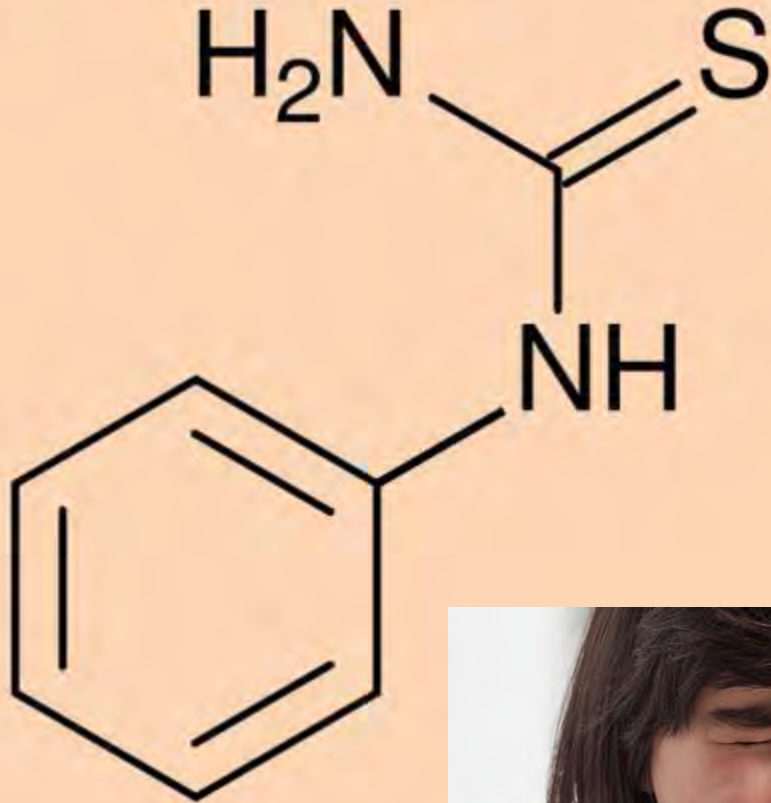
Resolvido

- $q = 0,8$
- $p + q = 1$

- $p = 0,2$
- $p^2 = \%$ de indivíduos dominante homocigoto

- $p^2 = 0,04$

Phenylthiocarbamide



The TAS2R38 gene is determinant of one's ability to taste bitter, which is found in many common foods and drinks like coffee, beer, and bitter tasting vegetables.



Gosto amargo

Hardy-Weinberg - exemplo

Cerca de 64% dos norte-americanos brancos podem sentir o gosto da substância química feniltiocarbamida (PTC) e o restante não pode. A capacidade de sentir o gosto é determinada por um alelo dominante T e a incapacidade de sentir o gosto é determinada por um alelo recessivo t.

Se a população está em Equilíbrio de Hardy-Weinberg, quais são as frequências alélicas nessa população?

64% podem sentir o gosto do PTC

Então 36% não sentem este gosto

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1 \quad p^2 + 2pq = 64\%$$

$$q^2 = 36\% \quad q = 0,6$$

$$p + q = 1 \quad p = 0,4 \quad p^2 = 0,16$$

$$2pq = 2 \times 0,4 \times 0,6 = 0,48$$

$$p^2 + 2pq = 0,16 + 0,48 = 0,64$$

$$p^2 + 2pq + q^2 = 0,16 + 0,48 + 0,36 = 1$$

Problema de mapeamento

Resolver em sala

Fenotipo	Frequencia
ABc	306
abC	305
abc	148
ABC	141
AbC	43
aBc	46
Abc	6
aBC	5
	1000

Hardy-Weinberg - resolver



Em uma população de gatos, tem gatos pretos e gatos brancos. O alelo preto (P) tem dominância completa sobre o alelo branco (p).

Supondo uma população de 500 gatos, 420 preto e 80 branco, determina a frequência dos alelos, a frequência de indivíduos para cada genótipo, e o número de indivíduos para cada genótipo.

Hardy-Weinberg

Espécie fictício com cor controlado por 2 alelos (dominância incompleta)

V – vermelho

A – azul

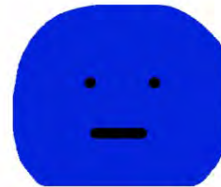
VV – Vermelho - 100



VA – Purpura - 100



AA – Azul – 300



População em equilíbrio Hardy-Weinberg?

Mostrar cálculos

“ About **10-35%** of people in
the world suffer from
photic sneeze reflex. ”



Espirro fótico



Espirro fótico é a tendência de espirrar uma ou várias vezes quando a pessoa de repente é exposta a luz de sol forte. Envolve uma herança dominante. Supondo que um gene com dois alelos determina esta característica que tem uma frequência fenotípica de 36% em uma população de 100 indivíduos em equilíbrio Hardy Weinberg, quantos indivíduos seriam homozigotos dominantes para espirro fótico?