

HERANÇA MONOGÊNICA

Aula 2

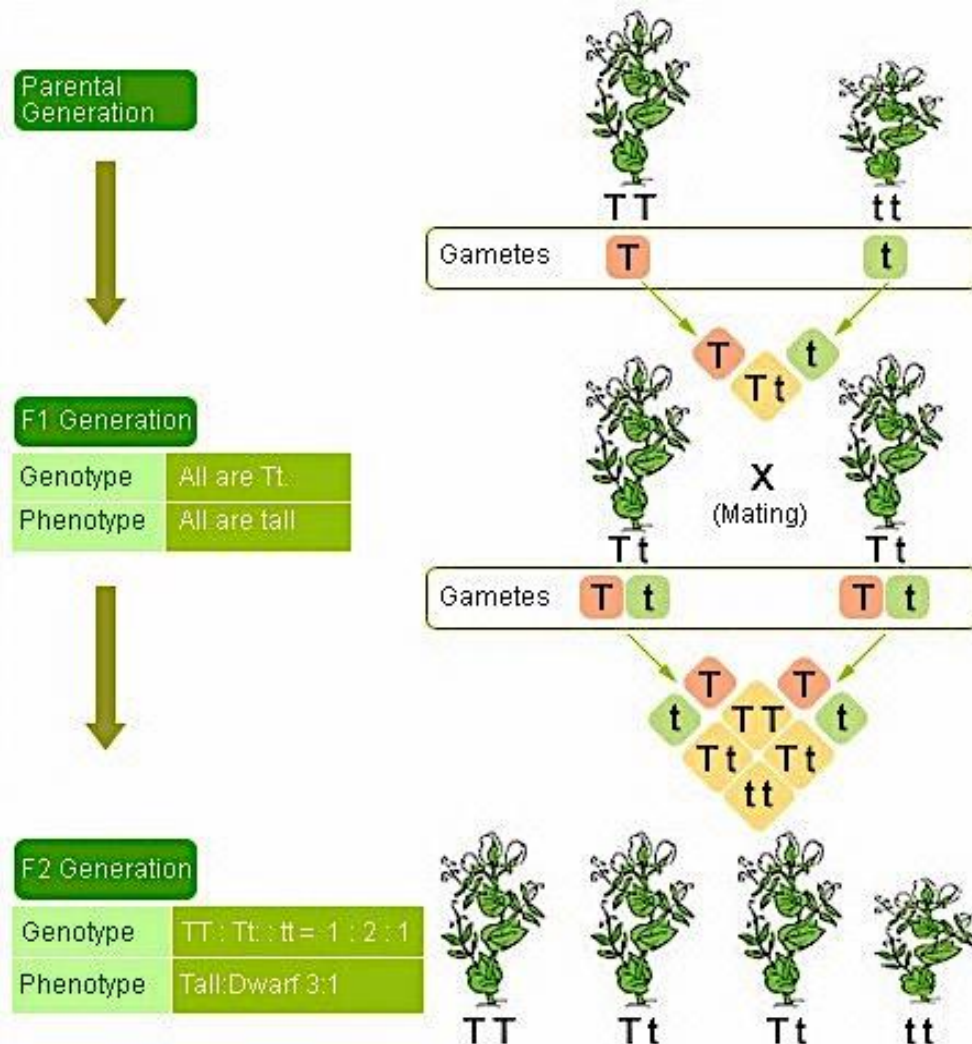
LGN0218 – Genética Geral



✓ **Gregor Mendel**
(1822-1884)

Maria Carolina Quecine
mquecine@usp.br
Maria Lucia Carneiro Vieira
mlcvieir@usp.br
Departamento de Genética

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

P_1 Flores brancas
(ww) × P_2 Flores
vermelhas (WW)



F_1 Flores
vermelhas e
brancas (Ww)

White Camellia



X



Red Camellia

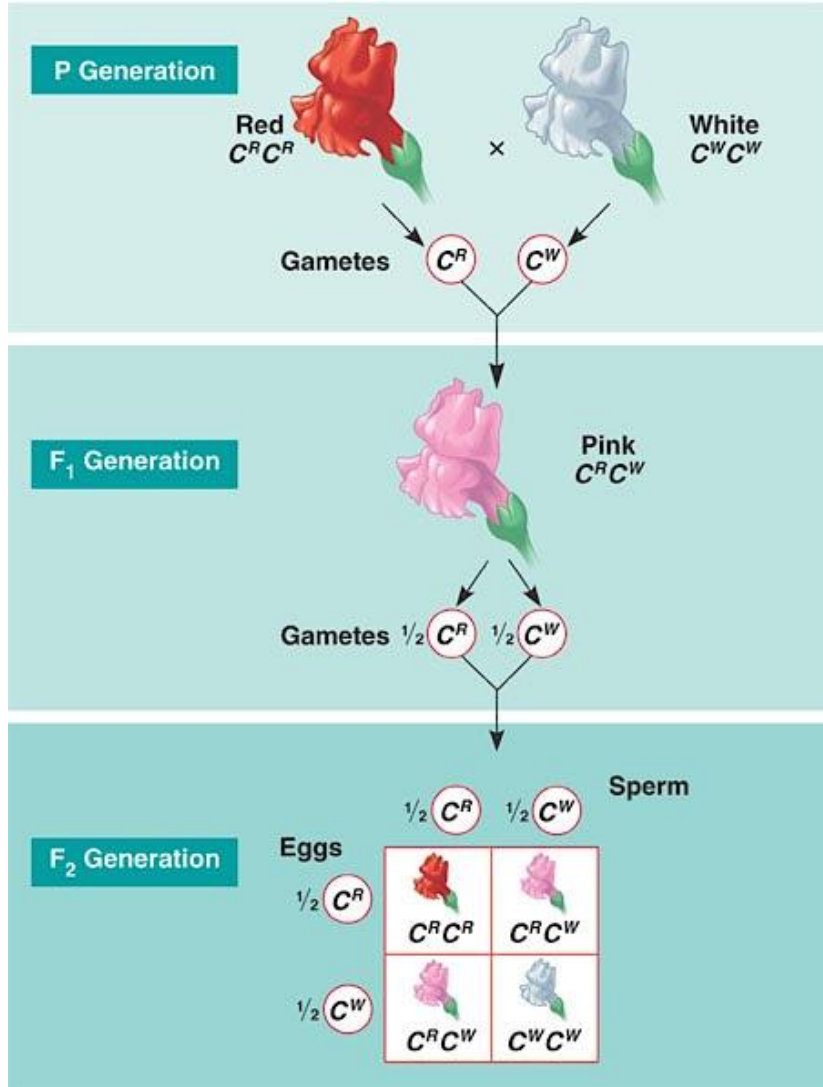


Red and White Camellia



Herança monogênica com ausência de dominância (ação aditiva)

Em F₂ →
As proporções
fenotípicas =
proporções
genotípicas = 1: 2: 1
ou 1/4 : 1/2 : 1/4



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 F₁ (center). Picture from Iowa State University News Service

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

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)

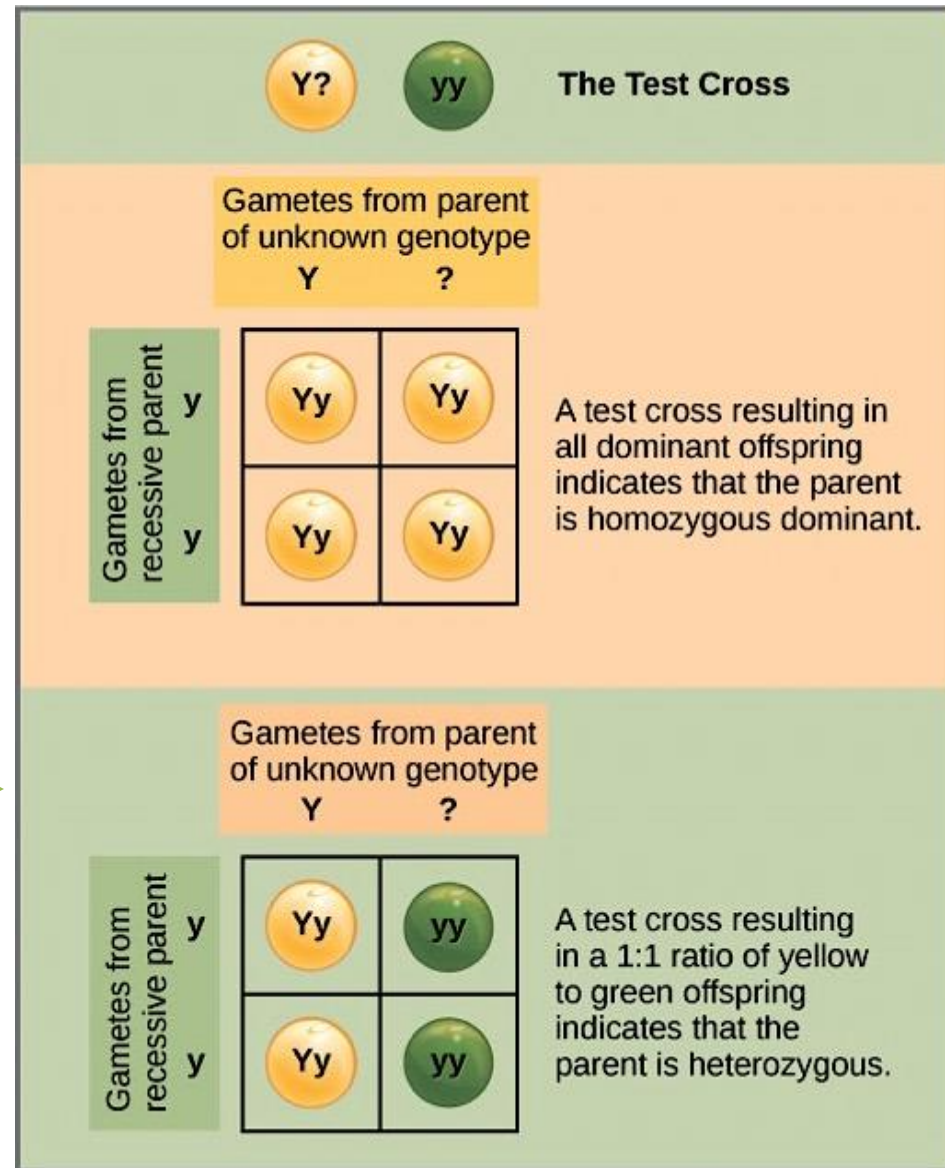
- ◆ Gerações estudadas por Mendel: P, F₁ e F₂
- ◆ Cruzamento-teste, retrocruzamento e cruzamento recíproco
- ◆ Alelismo múltiplo;
- ◆ Estudos familiares autossômicos (heredogramas);
- ◆ Alelos letais;
- ◆ Cromossomos sexuais e Herança ligada ao sexo, Hemizigose;
- ◆ Diversidade genética: número de genótipos,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

Retrocruzamentos (Backcrosses ou BC), Cruzamento-teste

Há 2 tipos de retrocruzamentos:

$F_1 \times P_1$ (ou BC_1)
 $Y_ \times YY$
 $BC_1 = 100\%$
amarelos

$F_1 \times P_2$ (ou BC_2)
Test-cross
 $Y_ \times yy$



















Cruzamento recíproco



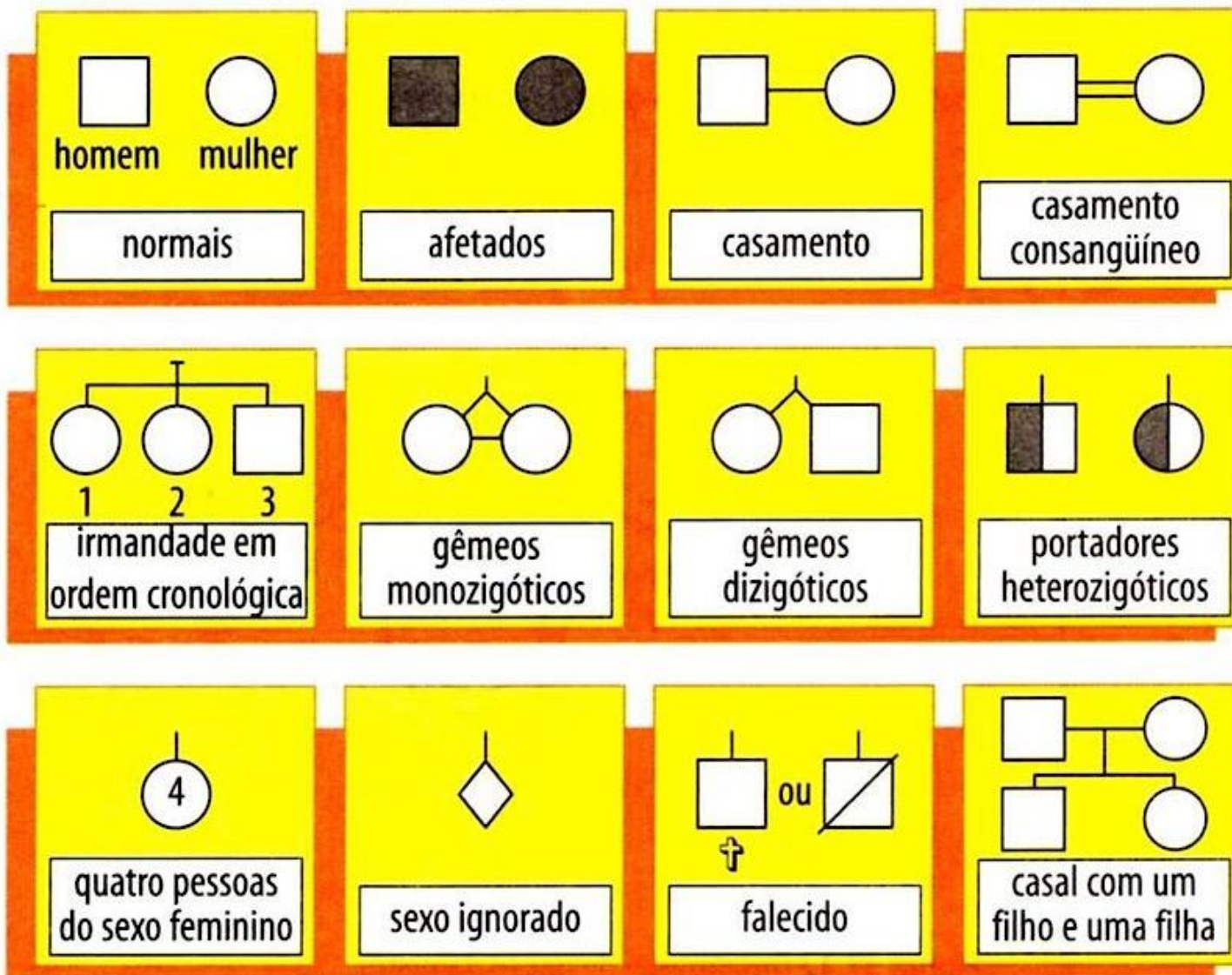
* Quando cruzamentos recíprocos produzem resultados distintos significa que há outro efeito sobre a herança (efeito materno por ex.)

Locos 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			
			O	A	B	AB
O	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	$I^A I^B$	—				

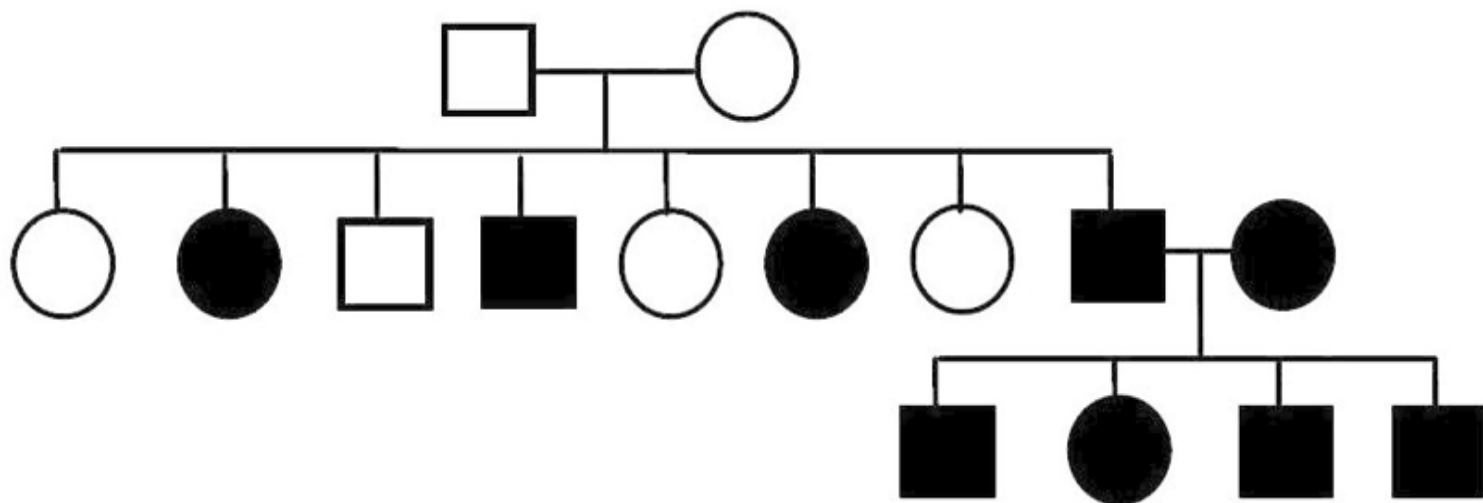
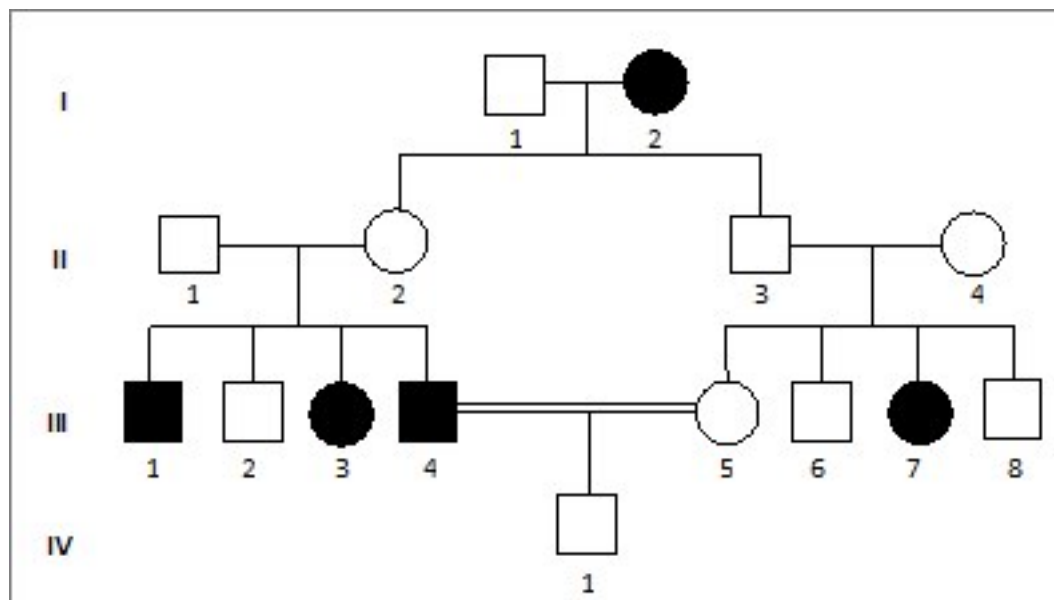
Na população humana existem 4 fenótipos, 6 genótipos sendo que o loco tem três alelos: i (recessivo), I^A e I^B

Símbolos usados nos Heredogramas.



Estudos familiares: interpretação de heredogramas ou pedigrees

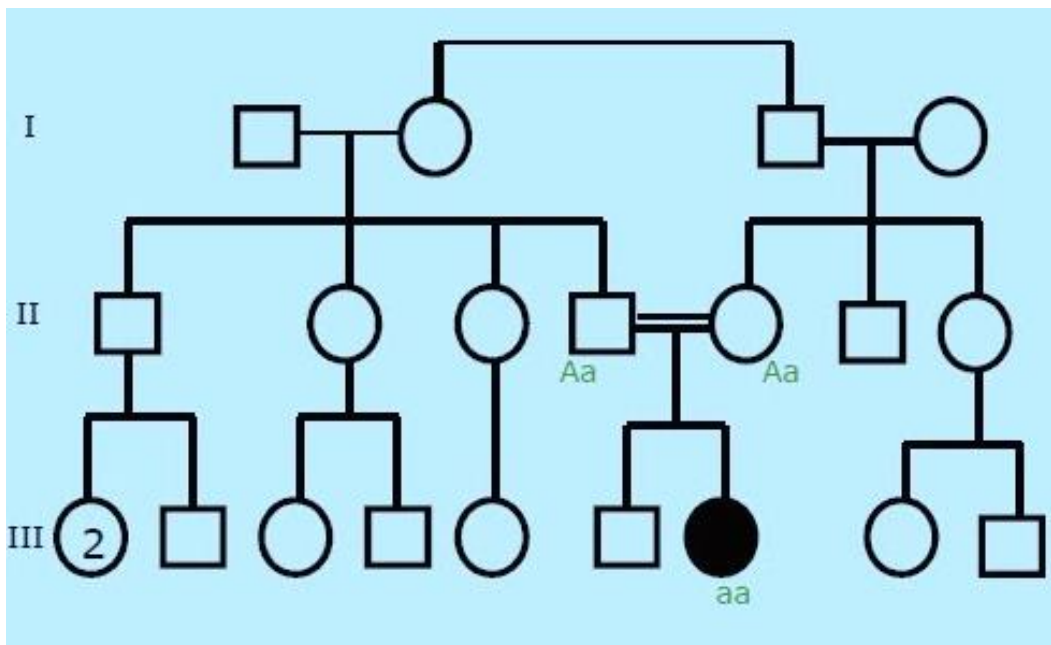
Ambos os casos são de herança autossômica recessiva



Xeroderma pigmentoso



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



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 **XX%**.

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.

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:

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

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

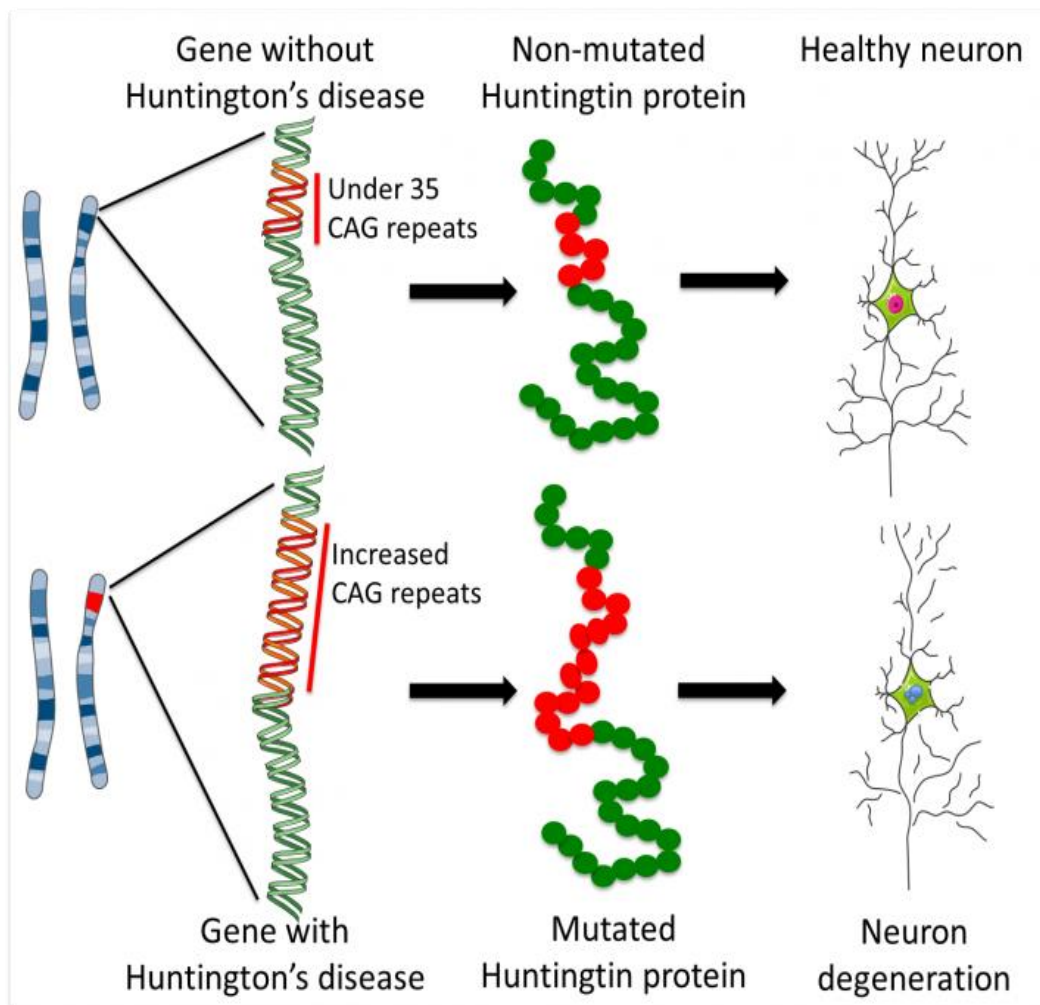
Exemplos: autossômica recessiva (*fibrose cística*) e autossômica dominante (*DH*)

- *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/>

A doença de Huntington (DH) é uma doença genética fatal que causa a degradação progressiva das células nervosas no cérebro. Deteriora as capacidades físicas e mentais de uma pessoa e não tem cura. A DH é conhecida como uma doença familiar porque cada filho de um progenitor com DH tem uma probabilidade de 50/50 de carregar o gene. Hoje, há aproximadamente 30.000 americanos sintomáticos.

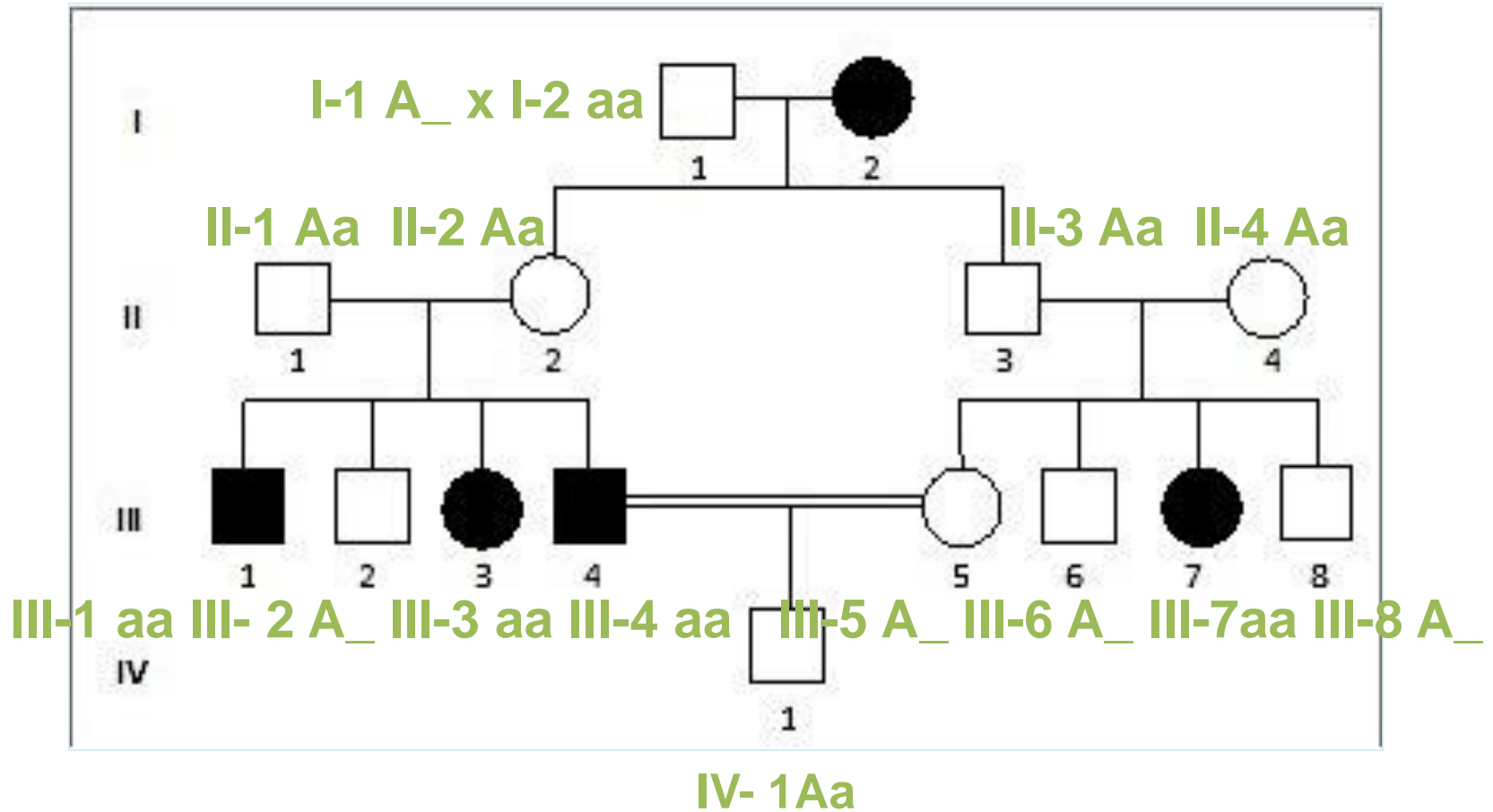


- ✓ O gene que codifica a proteína normal tem 35 repetições CAG, porém os pacientes com a doença (HD) tem uma versão mutada que tem mais de 35 repetições CAG.
- ✓ Em alguns casos raros, até 250 repetições CAG são encontradas. As cópias extras da sequencia CAG criam uma versão da proteína defeituosa e 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.

Casos por ano: menos de 150 mil (Brasil)

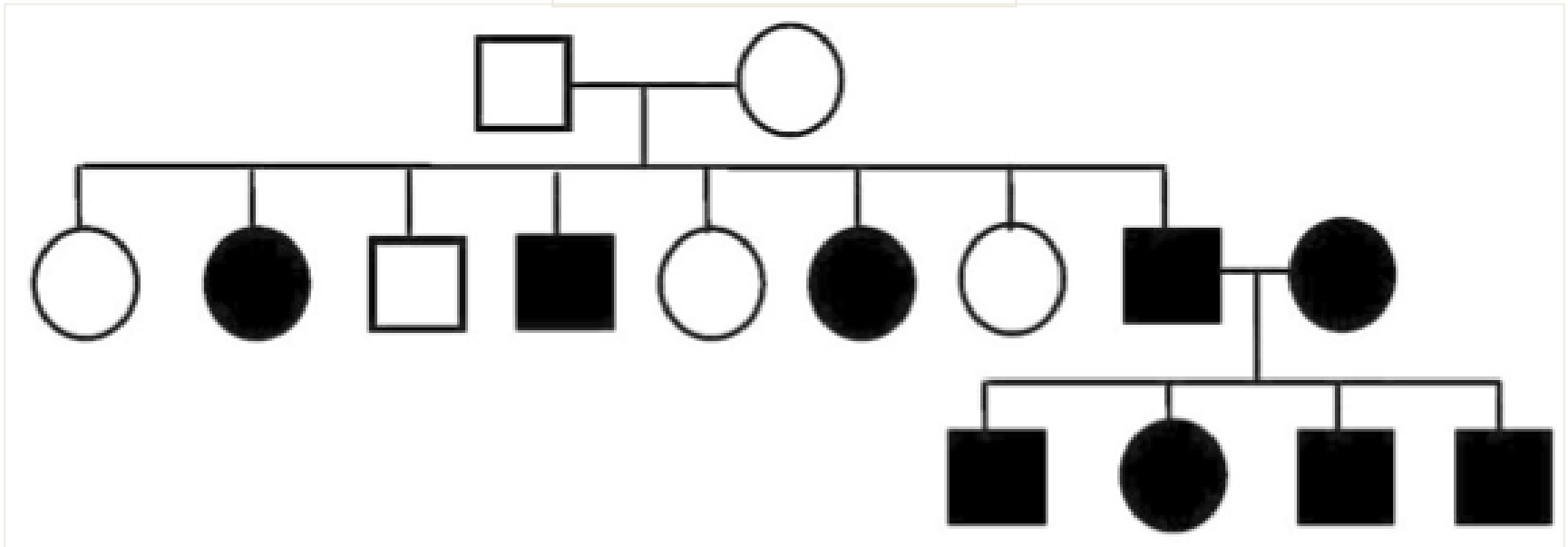
Herança autossômica recessiva

Quais os genótipo dos indivíduos?



Esse é mais fácil...

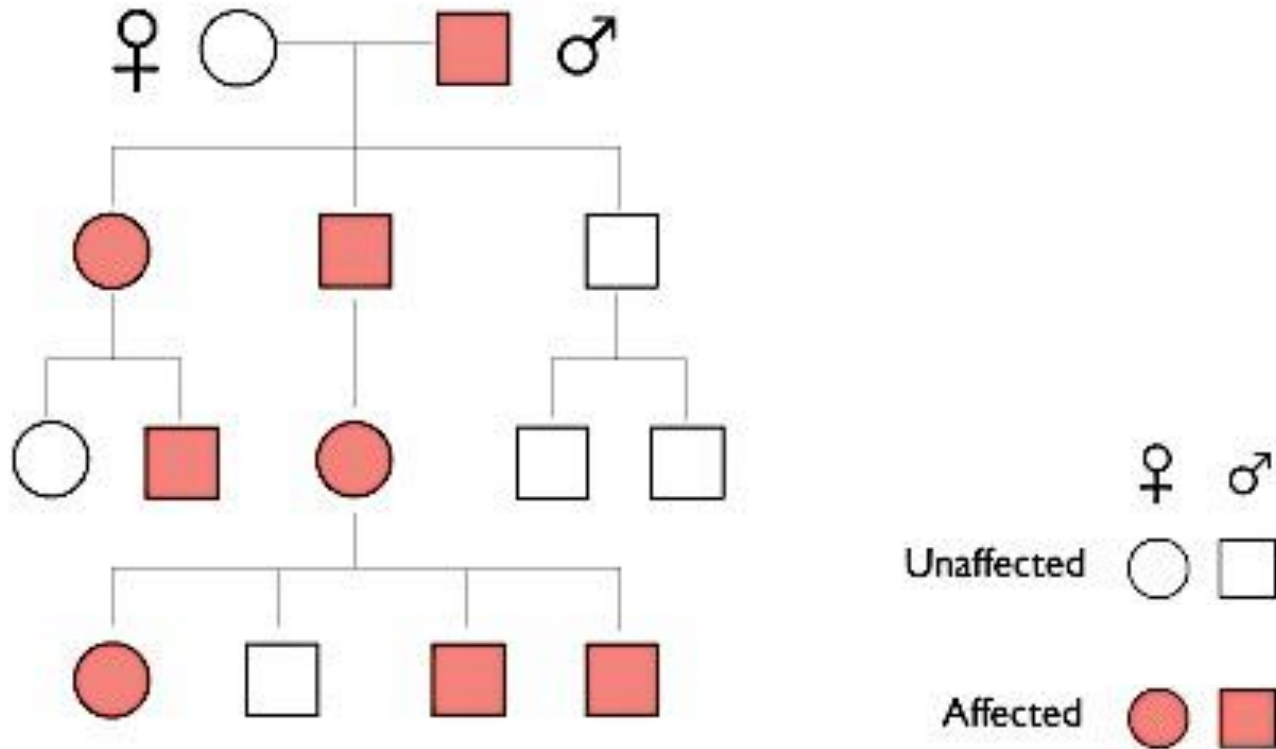
I-1 Aa I-2 Aa



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).


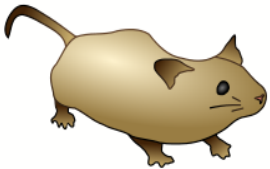

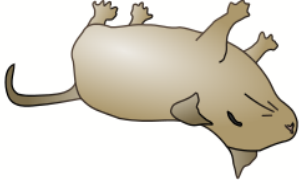
Crianças homozigóticas afetadas (AA) são filhas de pais heterozigóticos e, em geral, tem sintomas mais severos.

Um exemplo interessante de autossômica dominante é a porfiria variegada (pigmento roxo), doença causada pela perda de uma cópia do gene PPOX no cromossomo 1, resultando na redução dos níveis de uma enzima que participou da biossíntese de um componente da hemoglobina. Isso faz com que os precursores de heme se acumulem no corpo.

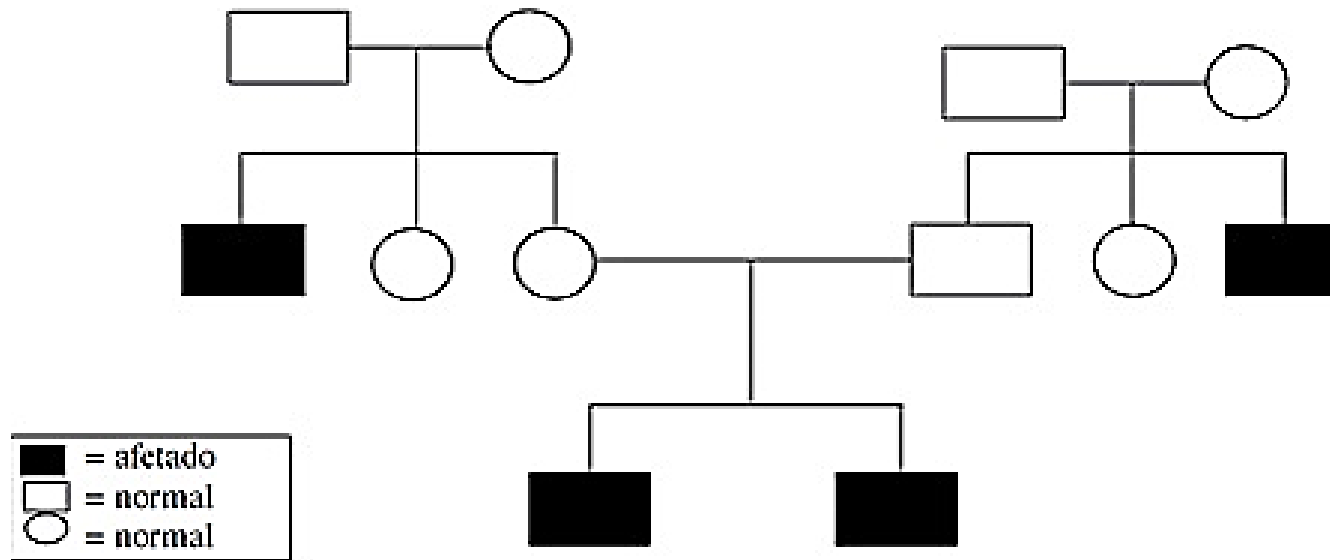


Alelos letais:
as proporções se alteram em relação ao
esperado:
Exemplificando, em F2 $\frac{1}{3}$: $\frac{2}{3}$

Os alelos letais são resultado de mutações em genes essenciais ao crescimento ou desenvolvimento. Os alelos letais podem ser recessivos ou dominantes.

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

Tudo certo nesse heredograma?



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

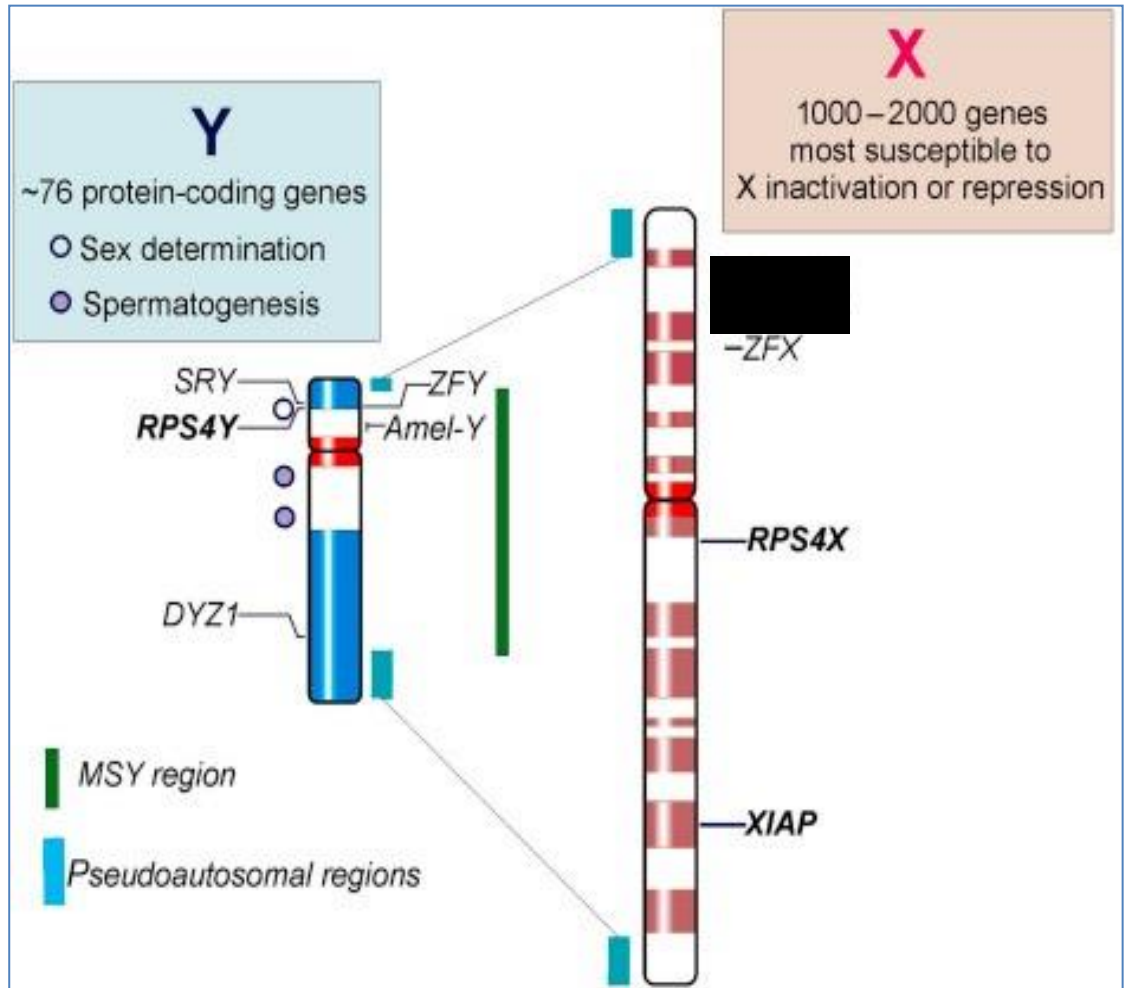
<https://www.genome.gov>

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.

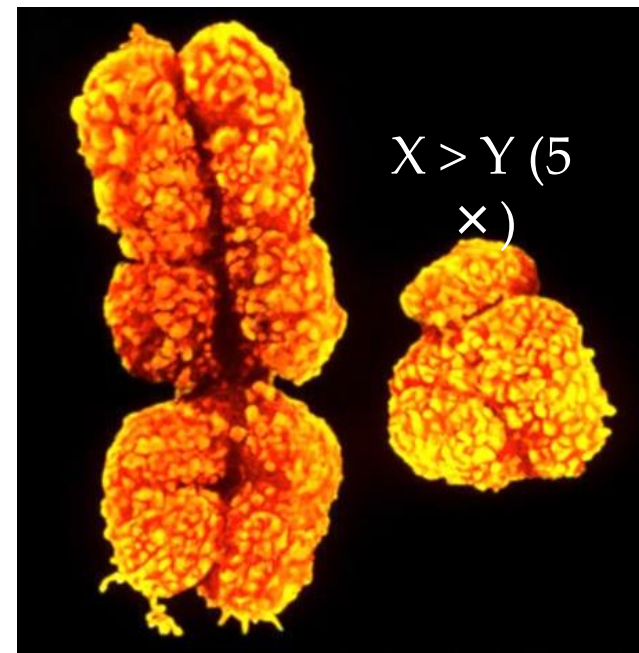
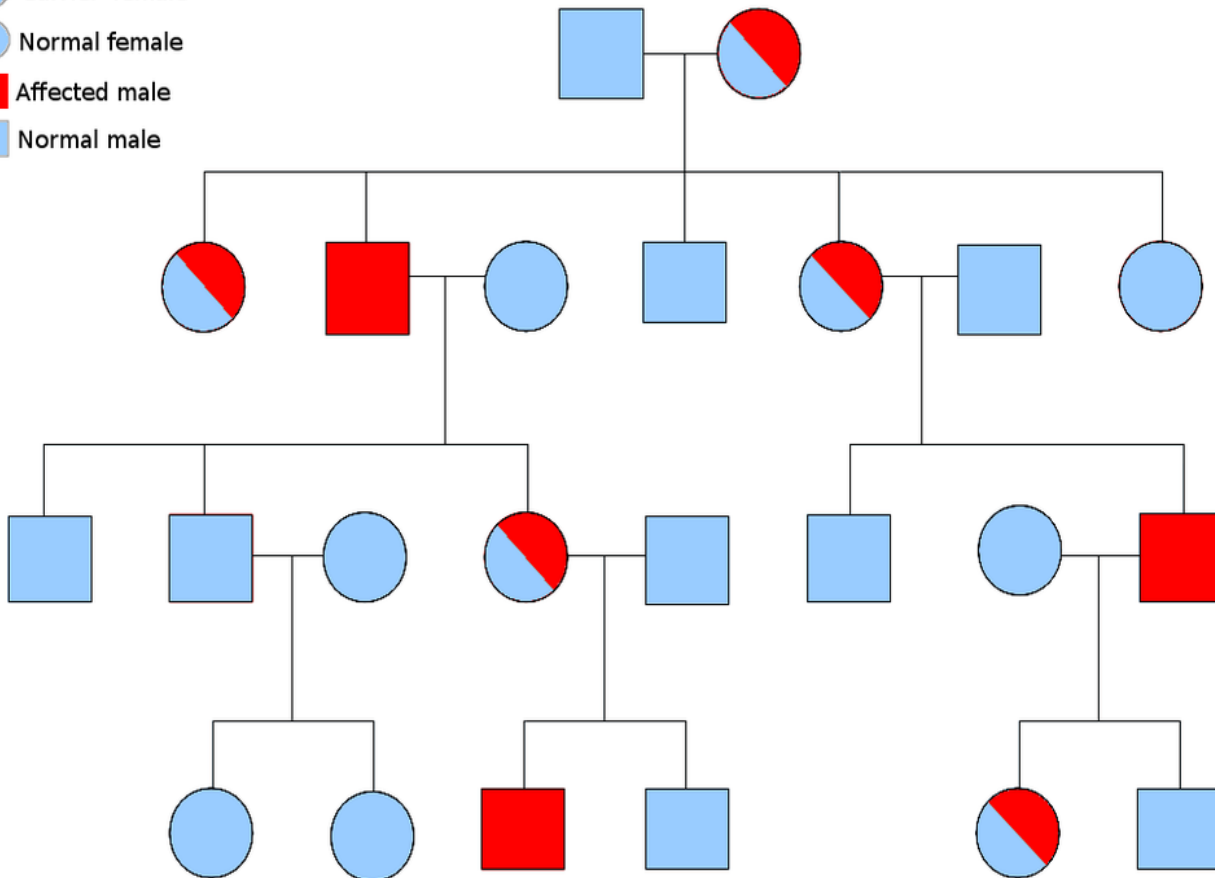
MSY male-specific Y region
SRY sex determining region

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



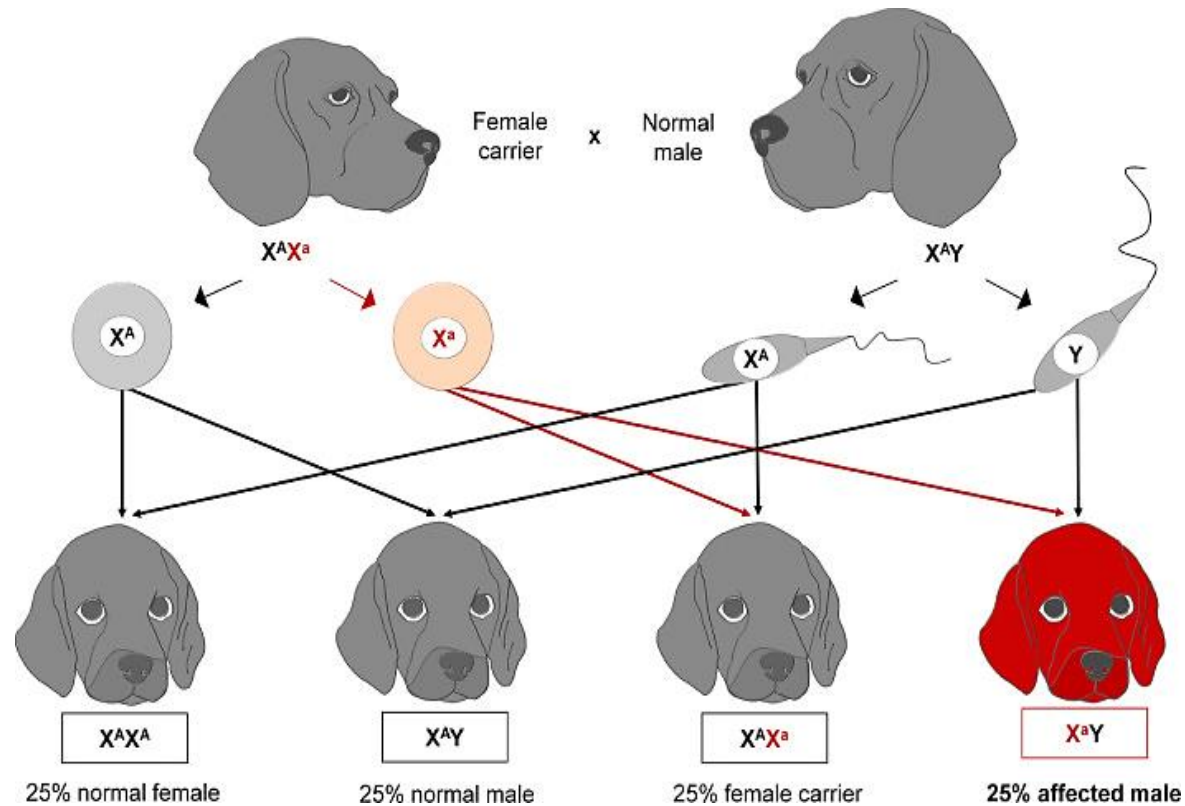
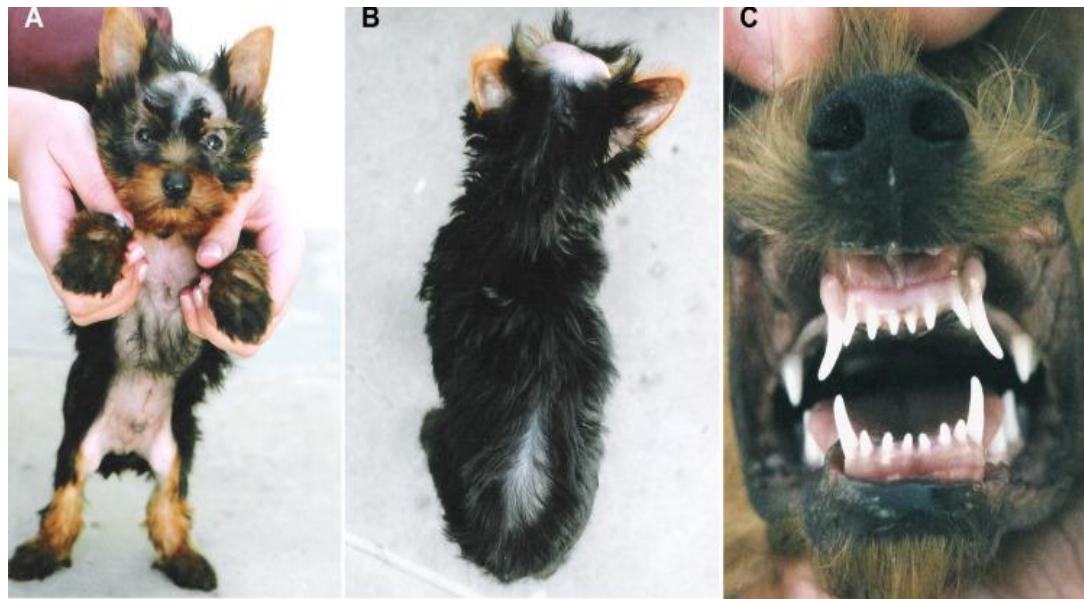
Herança ligada ao sexo

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



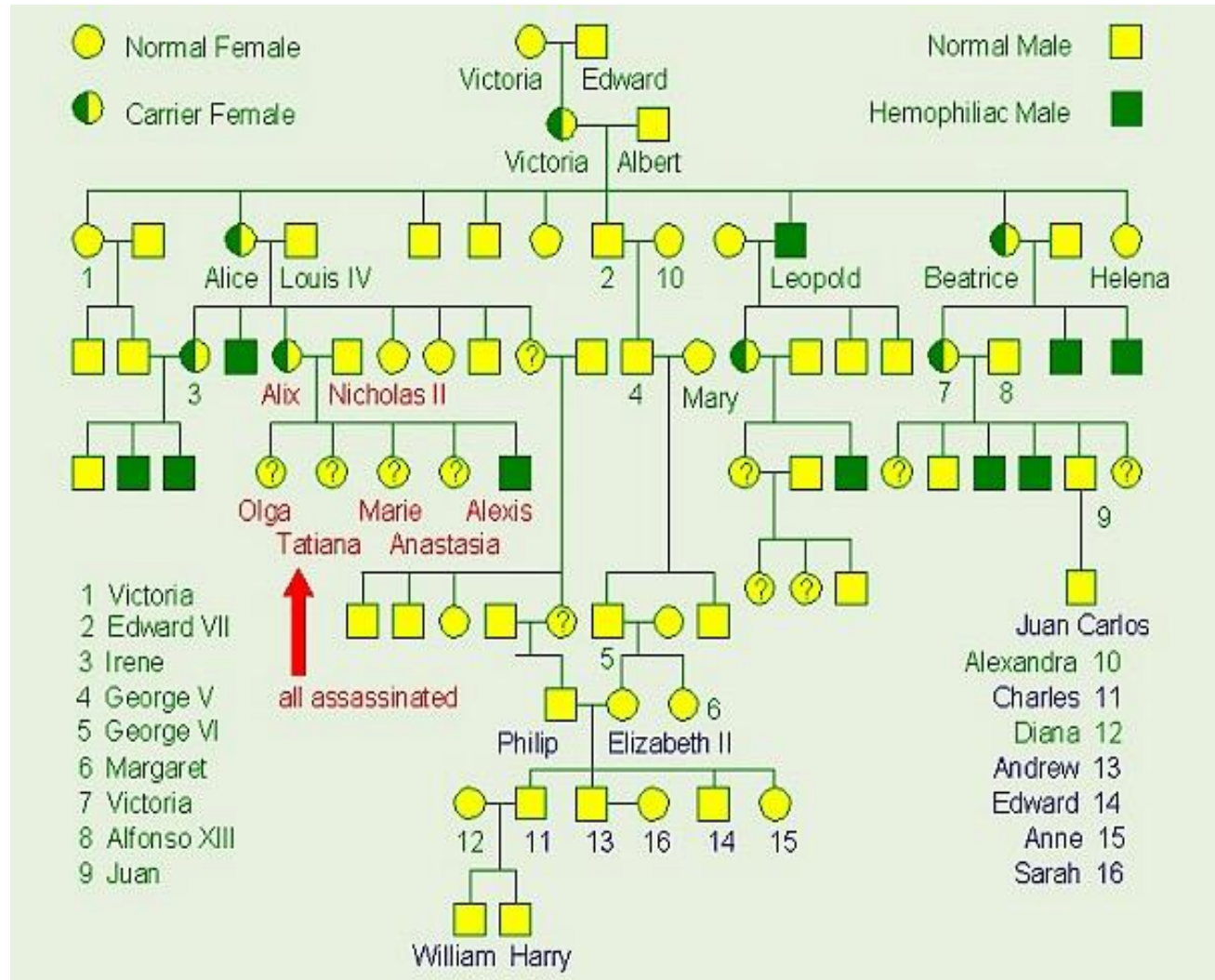
1000 genes

80 genes



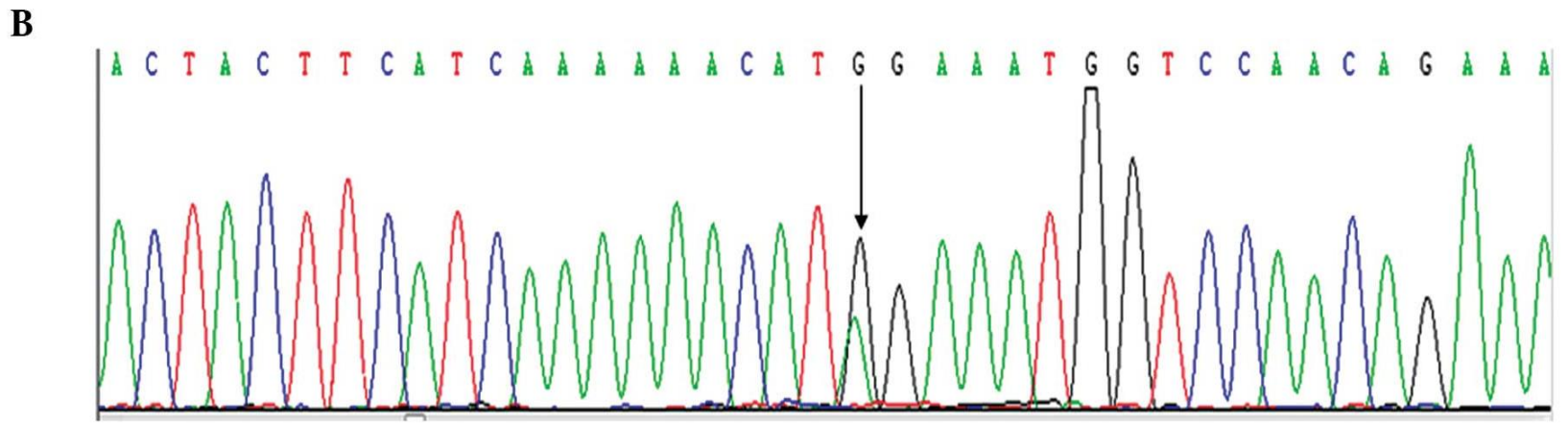
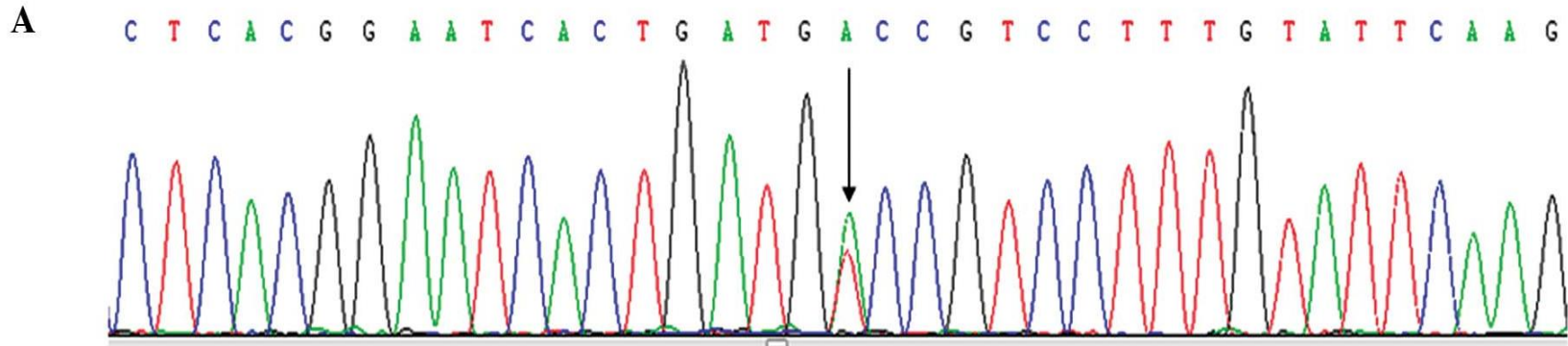
Displasia ectodérmica em cães: alopecia e anormalidades na forma e número de dentes

Herança ligada ao sexo: hemofilia B (Reino Unido)



Hemofilia A é uma doença recessiva ligada ao cromossomo X causada pela deficiência no fator VIII (FVIII) resultante de uma mutação no respectivo gene. Ocorre em homens com uma frequência ~ 1 in 5.000. Mulheres hemofílicas são de rara ocorrência mas podem carregar o alelo mutante localizado no braço longo do cromossomos X: o gene consiste de 26 exons e 25 íntrons. A proteína mutante não é ativa.

A proteína FVIII é composta por 2.332 amino ácidos, é um cofator essencial para a coagulação.



- Heterozygous hemophilia A in a female patient (Figure A, exon 10) and the identification of a novel mutation (Figure B, exon 14, moderate phenotype)

<https://www.spandidos-publications.com/10.3892/mmr.2013.1841>

Em cada gravidez, se a mãe é portadora de uma determinada doença recessiva (ela tem apenas um cromossomo X anormal) e o pai não é afetado, o resultado esperado é:

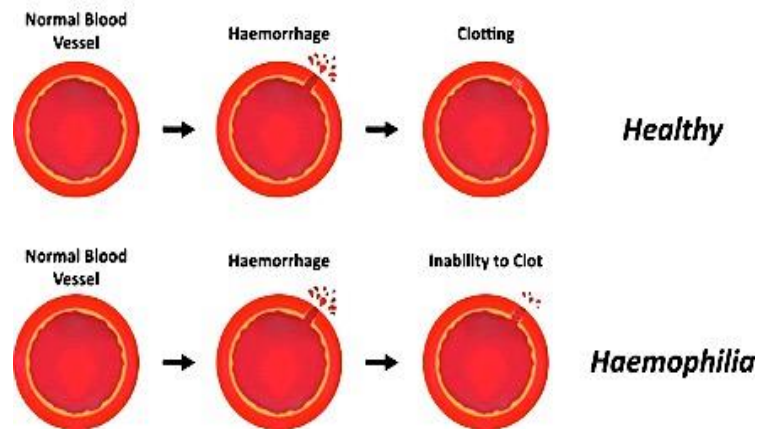
25% de chance de um menino saudável

25% de chance de um menino com doença

25% de chance de uma menina saudável

25% de chance de uma menina portadora sem doença

Haemophilia



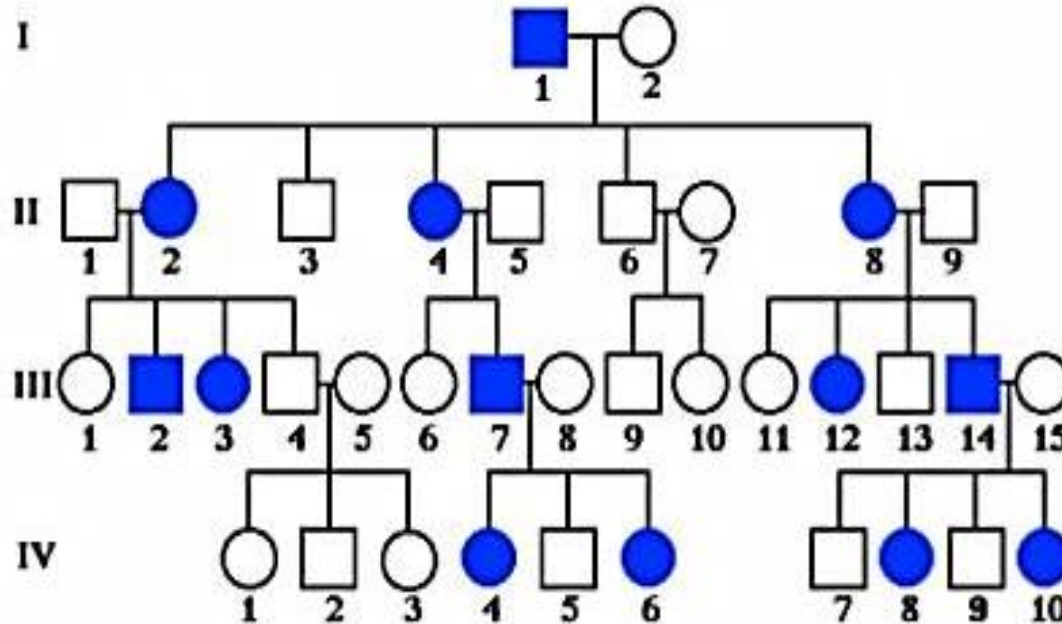
SERÁ QUE EU APRENDI???



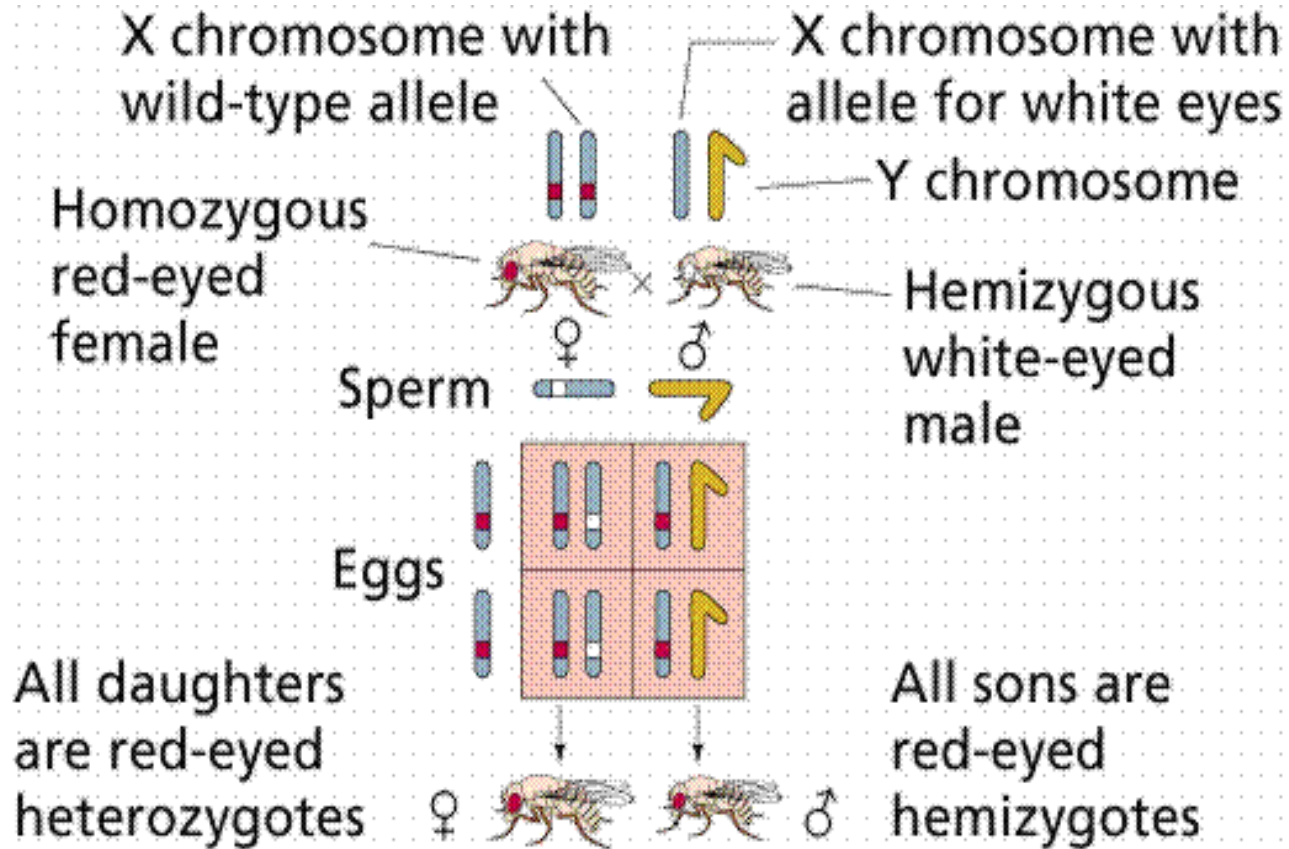
Exercício:

- ✓ 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.

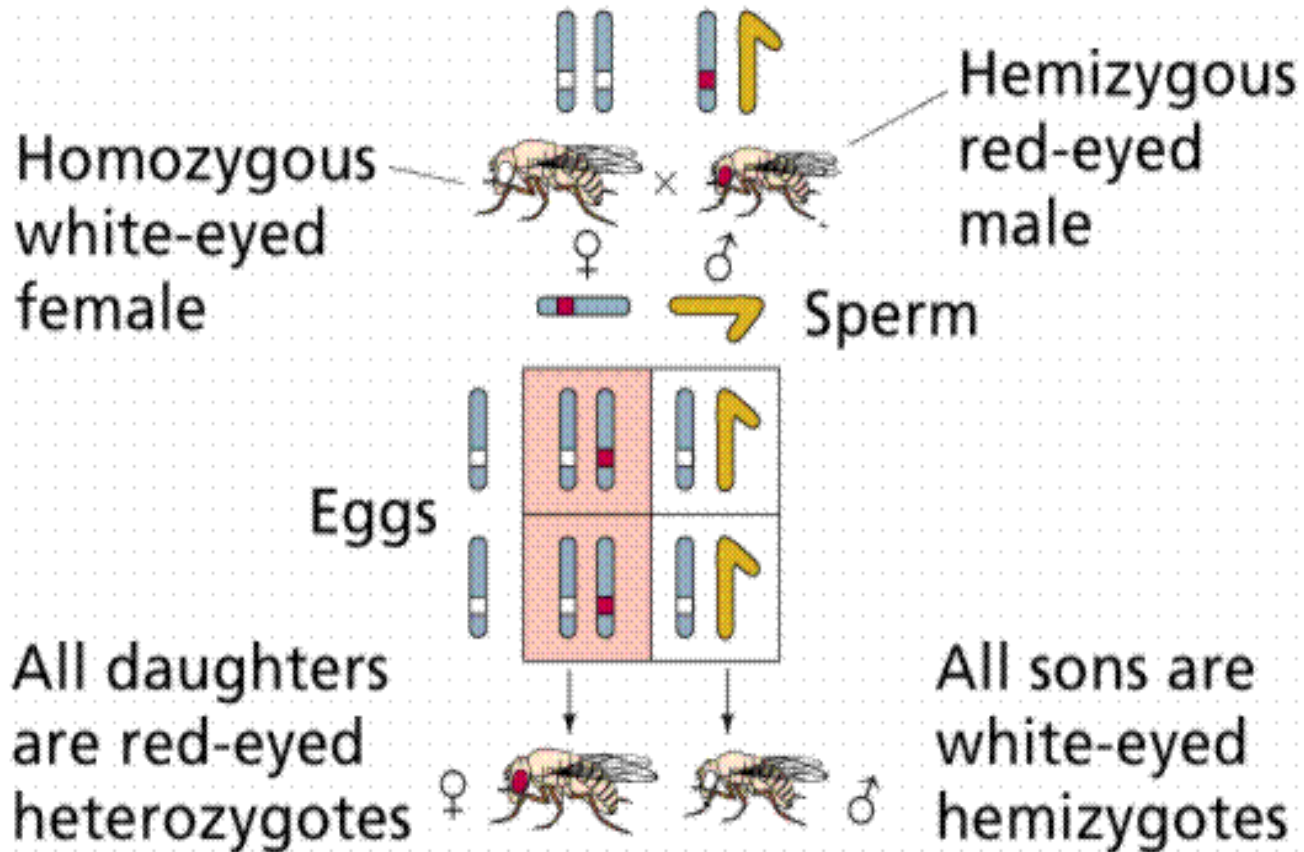
Com base na análise da genealogia, qual o tipo de herança?



Sex-linked in *Drosophila*



Cruzamiento recíproco



Estudar os conceitos de:

Genótipo

Homozigoto e Heterozigoto

Fenótipo

Alelo

Geração dos pais ou Linhas puras

Geração F_1

Geração F_2



















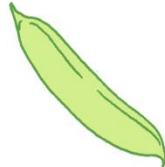
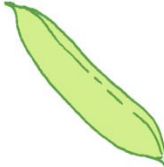

Proporção genotípica

Proporção fenotípica com dominância

1ª lei da Genética: conceito

Teste estatístico

TRAITS THAT MENDEL OBSERVED FOR F1 PROGENY

	flower color	flower position	seed color	seed shape	pod shape	pod color	stem length
P	purple	axial	yellow	round	inflated	green	tall
	 x 	 x 	 x 	 x 	 x 	 x 	 x 
F ₁	 purple	 axial	 yellow	 round	 inflated	 green	 tall

F₂

3, 15:1

3, 14:1

2, 82:1

2, 96:1

2, 95:1

3, 02:1

2, 84:1

Supor que foram cruzadas linhas puras e obtidas plantas F_1 . Em F_2 foram coletadas 310 flores púrpuras e 90 brancas. Sugere-se que a herança é controlada por um gene com dominância completa. A hipótese está correta?

F_0 Frequência observada (dados)	F_E Frequência esperada (hipótese)	$F_0 - F_E$ (desvio dos dados em relação à hipótese)	$(F_0 - F_E)^2$ (desvio ao quadrado)	$\chi^2 = \frac{\sum(F_0 - F_E)^2}{F_E}$
310	300	10	100	$100/300=0,333$
90	100	-10	100	$100/100=1$
400	400	zero	Não preencher	$\chi^2 = 0,333 + 1 = 1,333$

Genética e testes estatísticos

Para saber se um determinado caráter segue a herança Mendeliana, é necessário empregar a análise estatística com os dados experimentais. A estatística nos ajuda a saber quão distantes os resultados observados podem estar afastados do teórico esperado e serem considerados reais, e não apenas se deverem a um erro do experimento ou da formulação da hipótese.

Existem dois tipos de erros que podem ocorrer na tomada de decisão: (1) O pesquisador pode decidir que a proporção verdadeira não segue o modelo esperado (ou teórico), por exemplo de 3:1, quando na verdade segue (2) o pesquisador pode decidir que a proporção real é de 3:1 quando não é. Esses dois exemplos são conhecidos como erros Tipo I e II. O objetivo da aplicação estatística é o de amenizar a ocorrência desses erros nas tomadas de decisão.

Karl Pearson desenvolveu o **método do qui-quadrado** (χ^2) que permite testar se um determinado grupo de dados está próximo dos valores esperados teóricos (propostos com base numa hipótese). Para isso, é necessário agrupar os dados em classes distintas, por exemplo, sementes lisas e enrugadas. O cálculo do qui-quadrado é dado pela equação:

$$\chi^2 = \sum (F_o - F_e)^2 / F_e$$

Onde:

F_o corresponde ao dado observado em cada classe

F_e corresponde ao dado com base na hipótese teórica

O símbolo Σ representa o somatório de todas as classes

O valor de χ^2 obtido é confrontado com os dados da tabela do qui-quadrado, para obter a probabilidade do evento

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.

$$\checkmark \chi^2 = \sum (d^2 / e)$$

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.

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

- Para a consulta dessa tabela é necessário levar em consideração o número de graus de liberdade (GL).
GL = n° de classes menos 1.
- Se a probabilidade dada pela tabela é um valor alto, existe uma boa concordância entre os valores esperados e os observados.
- Por outro lado, se a probabilidade é muito pequena consideramos que os dados não confirmam a hipótese e são rejeitados.
- A seguinte regra pode ser empregada: se a probabilidade é maior do que 0,05 os dados observados são normalmente considerados em concordância com o esperado e as diferenças entre o observado e o esperado explicam-se provavelmente apenas pelo acaso.