

BIO0230 Genética e Evolução

Ciências Biomédicas 2023

Prova 2 (P2)

Prazo: 14/11/2023 às 10:00 am

Instruções:

A Prova consiste em elaborar questões sobre quatro tópicos específicos de genética no nível de prova para o curso de Biomedicina da USP. Para cada questão, é necessário fornecer: a pontuação de cada subitem (totalizando 2,5 pontos), um gabarito e explicar quais conceitos genéticos o estudante deve compreender para responder corretamente.

A nota de cada uma questão será dada visando os seguintes quesitos:

- 1) Nível de dificuldade adequado
- 2) Originalidade
- 3) Redação e compreensão das questões
- 4) Definição e importância dos conceitos abordados e explicitados.
- 5) Precisão das questões e seus gabaritos

Tópicos:

- 1) Genética Quantitativa
- 2) Abordagens integrativas para se estudar doenças complexas
- 3) Epigenética e Inativação do cromossomo X
- 4) Aconselhamento Genético/Diagnóstico Pré-Natal/ Possibilidades Terapêuticas

A avaliação será realizada em grupo, com os mesmos membros que compõem o projeto final. Após a entrega da prova, cada membro do grupo deverá preencher um questionário para avaliar a participação dos outros membros. Importante ressaltar que esse questionário será estritamente confidencial e acessado apenas pelo professor, garantindo o anonimato das avaliações.

A avaliação dos pares servirá como um fator multiplicativo para a nota final da prova. Se a avaliação média recebida pelo estudante for igual ou superior a 80%, sua nota na prova será multiplicada por 1. Caso contrário, sua nota será multiplicada por um valor inferior a 0,8, correlacionado a sua avaliação por pares. Essa prática de multiplicação das notas tem como objetivo representar o trabalho em equipe e evitar a distribuição injusta da nota final. Ela reflete o compromisso com a colaboração e o desempenho equitativo dos membros do grupo.

É permitido que o grupo consulte o material que julgar necessário durante a realização da prova, inclusive o chat GPT. Entretanto, é importante observar que esta inteligência artificial pode conter erros em relação às questões de genética. A seguir, veja exemplos de questões e seus gabaritos. Desejamos a todos uma excelente prova!

1) Genética Quantitativa

Questão:

Em um grande rebanho, três características apresentando distribuição contínua foram medidas, e as variâncias foram calculadas e estão apresentadas na tabela abaixo.

| Variância | Característica | | |
|------------|-----------------------|------------------------|---------------------|
| | Comprimento da canela | Comprimento do pescoço | Conteúdo de Gordura |
| Fenotípica | 310,20 | 730,40 | 106,0 |
| Ambiental | 248,10 | 438,20 | 53,0 |
| Genética | 62,10 | 292,20 | 53,0 |

- (1.0 ponto) Calcule a herdabilidade para cada característica (suponha que não exista co-variância entre variação ambiental e variação genética).
- (1.0 ponto) Na população de animais estudados, qual a característica que responderia melhor a seleção? Explique sua resposta.
- (0.5 pontos) Um projeto está sendo desenvolvido para reduzir a gordura no rebanho. O percentual médio de gordura da população é de 10.5%. Animais com 6.5 de percentual médio de gordura são inter-cruzados como parentais da próxima geração. Qual conteúdo de gordura (em média) é esperado para os descendentes destes animais? Explique sua resposta

Gabarito:

a. Comprimento da canela: $H^2 = \frac{62,1}{310,2} = 0,2$

Comprimento do pescoço: $H^2 = \frac{292,2}{730,4} = 0,4$

Conteúdo de gordura: $H^2 = \frac{53}{106} = 0,5$

b. A característica que responderia melhor à seleção é o conteúdo de gordura, já que, dentre as três, ela é a que apresenta maior herdabilidade. Isso porque a influência genética (hereditária) para essa característica deve ser maior que a ambiental, então selecionar parentais artificialmente trará uma prole com fenótipo mais próximo daquele desejado.

c. $R = H^2 \times S$

$$H^2 = 0,5$$

$$S = 10,5 - 6,5 = 4\%$$

$$R = 0,5 \times 4 = 2\%$$

$$\text{Média do conteúdo de gordura} = 10,5 - 2 = 8,5\%$$

A média de conteúdo de gordura esperado para esses descendentes é de 8,5%, já que a herdabilidade é de 0,5 e o diferencial de seleção é de 4%, dando à prole uma diferença fenotípica de 2% com relação à média da população original. Isso quer dizer que os indivíduos com média de gordura menor do que a média da população original gerarão descendentes com média ainda menor de gordura, refletindo a alta herdabilidade dessa característica.

Conceitos genéticos:

Herdabilidade: A herdabilidade é a proporção da variação fenotípica de uma característica que é devida à variação genética em relação à variação total (genética e ambiental). Ela é uma medida da influência genética sobre uma característica.

Variância Genética: A variância genética é a parte da variabilidade total que é devida à variação genética, ou seja, às diferenças nas sequências de DNA dos indivíduos.

Variância Ambiental: A variância ambiental é a parte da variabilidade total que é devida às influências do ambiente, como dieta, exposição a condições ambientais, etc.

Nesta questão, você deve calcular a herdabilidade para cada característica usando a fórmula: $\text{Herdabilidade} = \frac{\text{Variância Genética}}{\text{Variância Fenotípica}}$. É importante supor que não existe covariância entre a variação ambiental e a variação genética.

Você precisa determinar qual característica responde melhor à seleção. Isso envolve compreender que características com herdabilidade mais alta (ou seja, maior influência genética) são mais suscetíveis à seleção se o objetivo for melhorar essa característica em uma população.

2) Abordagens integrativas para se estudar doenças complexas

Questão:

Estudos com parentes adotivos e parentes biológicos de pessoas que apresentam esquizofrenia, demonstraram que existe uma tendência para os parentes biológicos apresentarem mais frequentemente a doença do que os parentes adotivos. Veja a tabela abaixo.

| | Casos de Esquizofrenia entre parentes biológicos | Casos de Esquizofrenia entre parentes adotivos |
|---|--|--|
| i) Casos crônicos de esquizofrenia em pessoas adotadas (n=47) | 44/279 (15,8%) | 2/111 (1,8%) |

| | | |
|---|--------------|--------------|
| ii) Adotados controles (n=47): mesma idade, sexo, padrão social da família adotiva e mesma quantidade de anos em cuidado institucional anterior a adoção que o grupo (i). | 5/234 (2,1%) | 2/117 (1,7%) |
|---|--------------|--------------|

A tabela mostra que para 47 casos crônicos de esquizofrenia de pessoas adotadas (i), 15,8% dos seus parentes biológicos apresentam esquizofrenia, enquanto que menos de 2% dos seus parentes adotivos apresentam a doença. Já para 47 casos de adotados sem esquizofrenia (ii) do grupo controle, ~ 2% dos parentes biológicos e parentes adotivos apresentam esquizofrenia.

- a) (1,0 ponto) Em termos genéticos, o que este estudo usando relação entre parentes adotivos e biológicos mostra em relação a doença esquizofrenia? Explique a sua resposta.
- b) (1,0 ponto) Quais são normalmente os argumentos desfavoráveis ao uso da comparação entre parentes adotivos e biológicos em estudos genéticos de doenças complexas?
- c) (0,5 pontos) Por que é usado o grupo controle (ii)? Explique exatamente a lógica do seu uso.

Gabarito:

a. O estudo indica que a esquizofrenia deve ter alguma determinação genética. Não necessariamente 100% dos fatores são genéticos. Isto porque pessoas que compartilham mais material genético como pais biológicos tem mais chance de apresentar a doença caso seus parentes apresentem a doença.

b. Falta de histórico familiar dos pais biológicos, o que leva a um tamanho amostral pequeno e pouca informações sobre o ambiente; Semelhança de características na adoção, desta forma, pais biológicos e pais adotivos podem compartilhar características aumentando a chance de características genéticas parecerem ser devida ao ambiente compartilhado pelos pais adotivos e a criança adotada.

c. Pais esquizofrênicos podem ter mais chance de deixar seus filhos para adoção do que pais sem a doença, assim haveria um aumento de esquizofrenia em pais que deixam seus filhos para adoção em geral. Mas o controle mostra que pais biológicos de filhos adotivos sem esquizofrenia do mesmo grupo social controlando para vários fatores não apresentam este aumento de frequência de esquizofrenia.

Conceitos genéticos:

Hereditariedade de Doenças Complexas: Compreensão de que a esquizofrenia é uma doença complexa com uma componente genética.

Estudos de Parentes Adotivos vs. Biológicos: Familiaridade com o uso de estudos comparativos entre parentes biológicos e parentes adotivos para avaliar a influência genética em doenças complexas. Entendimento de que compartilhamento de fenótipo pode ser devido a similaridade genética, mas que fatores ambientais

compartilhados ou externos podem influenciar o fenótipo e por isso o estudante precisa do entendimento do uso de controle experimental.

3) Epigenética e Inativação do cromossomo X

Questão:

(2,5 pontos) Uma criança está na rua e vê um gatinho malhado, vira para sua mãe e diz: 'Mãe, olha que gatinho lindo'. A mãe, que é uma professora de biologia no curso de Biomedicina da USP, imediatamente corrige a criança: 'Gatinho não, querida, gatinha'. Com base em seu conhecimento, explique por que a mãe tem certeza de que o gatinho é do sexo feminino, considerando os princípios genéticos relacionados à coloração da pelagem em gatos.

Gabarito:

A mãe tem certeza de que o gatinho é do sexo feminino porque as fêmeas gatas possuem dois cromossomos X (XX), enquanto os machos têm um cromossomo X e um cromossomo Y (XY). Além disso, a genética da coloração da pelagem em gatos está ligada ao cromossomo X. A inativação aleatória do cromossomo X ocorre nas células somáticas das fêmeas e é um processo em que um dos cromossomos X é desativado em cada célula. Isso resulta na expressão variável de genes ligados à cor da pelagem, levando à pelagem malhada, que só aparece em fêmeas.

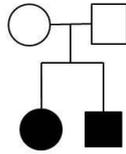
Conceitos genéticos:

- a) Determinação do sexo nos mamíferos: A pergunta pressupõe que o estudante saiba que, em mamíferos, os machos geralmente têm um cromossomo sexual X e um cromossomo sexual Y (XY), enquanto as fêmeas têm dois cromossomos sexuais X (XX).
- b) Genética da coloração da pelagem: A pergunta implica que o aluno conheça a relação entre os cromossomos sexuais e a herança dos alelos que determinam a coloração da pelagem em gatos.
- c) Inativação do cromossomo X: A correção da mãe da criança sugere que a mãe está ciente da inativação do cromossomo X, um processo importante para equilibrar a expressão gênica entre os sexos, que é mais comum em fêmeas com dois cromossomos X.
- d) Inativação aleatória do cromossomo X em células somáticas de mamíferos.

4) Aconselhamento Genético/Diagnóstico Pré-Natal/ Possibilidades Terapêuticas

Questão:

Considere o pedigree abaixo para um trato autossômico dominante raro em humanos. Indivíduos afetados são mostrados em preto e apresentam uma doença craniofacial.



O casal apresentado no pedigree acima procurou um médico geneticista após o diagnóstico da primeira filha e antes do nascimento do primeiro filho. O casal queria saber qual era a chance de um segundo filho do casal nascer com a mesma doença. O geneticista disse que esta era uma mutação autossômica dominante e que como nenhum dos pais era afetado a mutação não era hereditária e sim uma mutação de novo. O geneticista então concluiu que a chance do novo filho ter a doença era igual a chance de qualquer outra família da população ter uma doença de trato raro: ínfima.

- Explique a diferença entre mutação hereditária e mutação de novo.
- Dado que o filho menino nasceu após a menina e afetado, você concorda com o aconselhamento do primeiro geneticista? Explique sua resposta.
- Que tipo de aconselhamento você daria? Suponha que você pode fazer o teste genético desta doença em qualquer paciente da família. Quais pessoas você testaria? Que resultado você esperaria encontrar?
- Caso a doença seja causada por mutação herdada de um dos pais, como você pode explicar os pais serem portadores de uma doença autossômica dominante, mas não apresentarem o fenótipo?

Gabarito:

a. Hereditária: herdada dos pais para os filhos, isto é, já estava presente no genótipo de pelo menos um dos pais e foi passada para o filho(a). Mutação de novo: Mutação que ocorreu no gameta de um dos pais, ou no desenvolvimento do embrião.

b. Na época em que o aconselhamento foi feito, as evidências disponíveis realmente apontavam para uma mutação de novo. Entretanto, o fato do filho menino também ser afetado pela doença acrescenta novas evidências e, assim, não concordo. Se fosse mutação de novo, a chance de ocorrer novamente no segundo filho era igualmente baixa como foi a do primeiro filho. Por isso, muito provavelmente era uma mutação herdável.

c. Para dar um aconselhamento correto, o geneticista deve fazer um teste molecular para verificar se a mutação encontrada no filho está presente em um dos pais. Logo, eu testaria os pais e os filhos. Espero encontrar a mutação autossômica dominante em um dos pais porque é um trato raro e, portanto, dificilmente ambos os pais são portadores a não ser que eles sejam aparentados. Espero que um dos pais seja heterozigoto pela mesma razão.

d. Algumas explicações são possíveis para explicar o porquê dos pais não apresentarem fenótipo. Primeiramente, a doença pode ter expressividade variável. Isto é, pessoas portadoras da mutação podem apresentar fenótipos desde brando (no caso imperceptível) até severo. Uma segunda hipótese seria que a doença apresenta penetrância incompleta. Como consequência, seria possível que um indivíduo portador não apresente a doença. Por último, pode ser também que um dos pais seja um mosaico e possua a mutação nas suas células germinativas e não nas células que dão origem aos fenótipos craniofaciais.

Conceitos genéticos:

Autossômico Dominante: Entender que a doença é causada por um alelo dominante em um dos cromossomos autossômicos.

Pedigree: Compreender como interpretar um pedigree para rastrear a herança de uma condição genética na família.

Mutação de Novo: Compreender o conceito de mutação de novo, que ocorre quando uma mutação genética é espontânea e não é herdada dos pais.

Portadores: Entender que os pais podem ser portadores de uma doença autossômica dominante, o que significa que eles têm uma cópia do alelo mutado, mas não expressam o fenótipo da doença.

Conselho Genético: Compreender a importância do aconselhamento genético para famílias com condições genéticas, incluindo a avaliação de risco para futuros filhos.