

Teoria cromossômica da herança e genes ligados ao sexo

Herança ligada ao sexo

Genética Básica

Prof. Victor Martin Quintana Flores

Nesta aula veremos como a transmissão de cromossomos está relacionada com os padrões de herança observados por Mendel.

Esta relação é chamada de Teoria cromossômica da herança.

Esta teoria é o resultado de várias frentes de investigação científica.

1-Trabalhos de Mendel. Trabalhos de cruzamento analisando a transmissão de caracteres de pais a filhos.

2- Estudos envolvendo o componente químico responsável pela hereditariedade de caracteres.

Biólogo alemão August Weismann, e o botânico suíço Carl Nägeli lançam a idéia (1883) de que existia uma substância nas células vivas que era responsável pela transmissão de traços físicos de pais para filhos. Nägeli, sugeriu também que os pais contribuíam com quantidades iguais destas substâncias na geração dos filhos.

Vários cientistas como Oscar Hertwig, Eduard Strasburger e Walter Flemming, conduziram experimentos que sugeriam que os cromossomos carregavam o material genético. Hoje sabemos que o DNA contido nos cromossomos é o material genético.

3- A terceira frente de investigação foram os estudos de microscopia examinando os processos de mitose, meiose e fertilização

A teoria cromossômica de herança relaciona o comportamento dos cromossomos com a herança mendeliana de traços

De acordo com a teoria cromossômica de herança, os padrões de herança de traços pode ser explicada pelo padrão de transmissão dos cromossomos durante a gametogênese e fertilização.

Esta teoria é baseada em alguns princípios fundamentais.

1- Os cromossomos contêm o material genético, que é transmitido de pais para filhos, e de célula para célula.

2- Os cromossomos replicam-se e são passados de pais a filhos de geração em geração. Eles são passados também de células para célula durante o desenvolvimento multicelular do organismo. Cada tipo de cromossomo mantém sua individualidade durante a divisão celular e gametogênese.

3- O núcleo da maioria das células eucarióticas contém cromossomos que são encontrados em pares homólogos (i.e., são diplóides). Um membro de cada par é herdado pela mãe e o outro pelo pai. Na meiose um dos componentes do par é segregado em um núcleo das células filhas, e o outro segrega para a outro núcleo. Os gametas contêm somente um conjunto de cromossomos (i.e., são haplóides).

4- Durante a formação das células haplóides diferentes tipos (não homólogos) de cromossomos segregam independentemente um do outro.

5- Cada célula parental contribui com um conjunto de cromossomos para gerar a célula filha. O conjunto de cromossomos materno e paterno são funcionalmente equivalentes. Cada conjunto carrega um complemento completo de determinantes genéticos (genes).

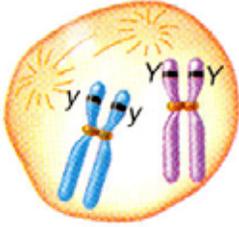
Célula heterozigótica (Yy)
de uma planta com sementes
amarelas

Yy

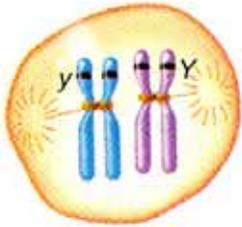
A lei da segregação de Mendel pode ser explicada pelo pareamento e segregação de cromossomos durante a meiose.

Meiose

Profase I

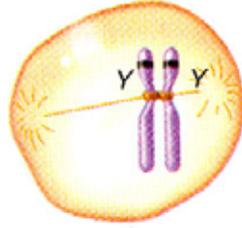
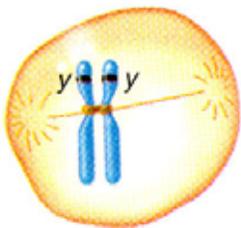


Metafase I

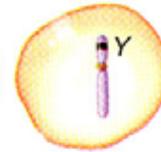
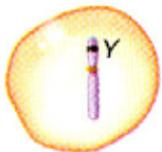
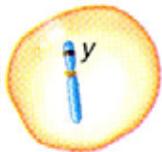
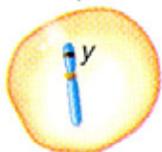


Anafase I

Telofase I



Meiose II



Células haploides

Y: cor de semente amarela

y: cor de semente verde

A cor diferente dos cromossomos indicam que cada um pertence a conjuntos diferentes. Como existem dois conjuntos (duas cores) o organismo neste caso (ervilha) é diplóide.

A lei da segregação independente de Mendel pode ser explicada pelo comportamento relativo de cromossomos diferentes (não homólogos).

YyRr

Cor de semente

Y: cor de semente amarela

y: cor de semente verde

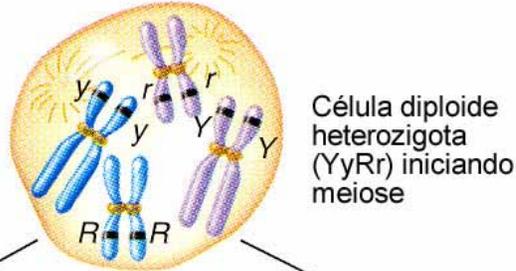
Textura de semente

R: lisa

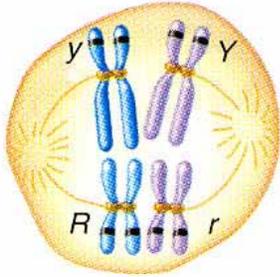
r: rugosa

A cor diferente dos cromossomos indicam que cada um pertence a conjuntos diferentes. Como existem dois conjuntos (duas cores) o organismo neste caso (ervilha) é diplóide.

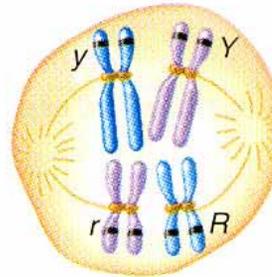
YyRr



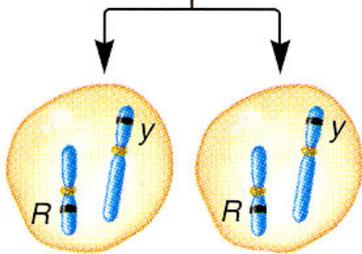
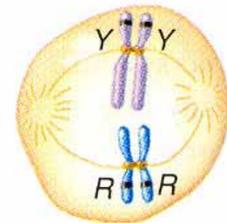
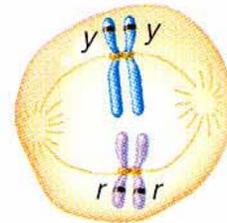
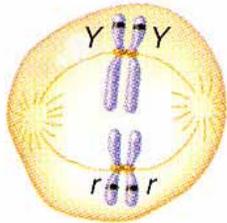
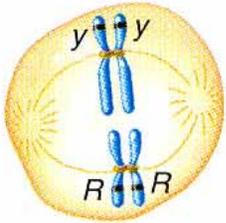
Meiose I



ou

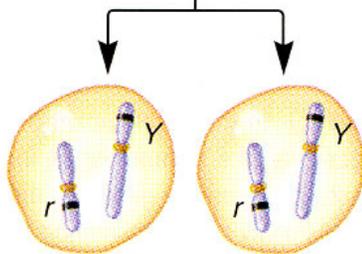


Meiose II

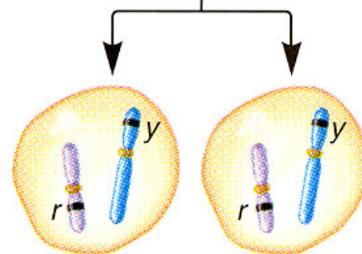


2 Ry

:

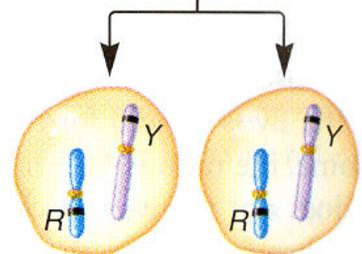


2 rY



2 ry

:



2 RY

Pelo observado podemos concluir que o pareamento aleatório dos pares de cromátides durante a meiose I leva necessariamente à segregação de forma independente de genes que são encontrados em cromossomos diferentes (não homólogos).

Veremos na aula de mapeamento cromossômico que esta lei é violada se dois genes diferentes estiverem muito próximos num mesmo cromossomo

Diferenças sexuais correlacionam com a presença de cromossomos sexuais



44 +
XY
♂

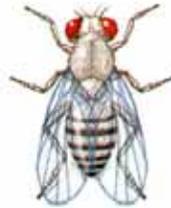


44 +
XX
♀

(a) Sistema X-Y em mamíferos



6 +
X
♂



6 +
XX
♀

(b) Sistema X-0 em certos insetos



16 +
ZZ
♂



16 +
ZW
♀

(c) Sistema Z-W em aves



16
haploid
♂



32
diploid
♀

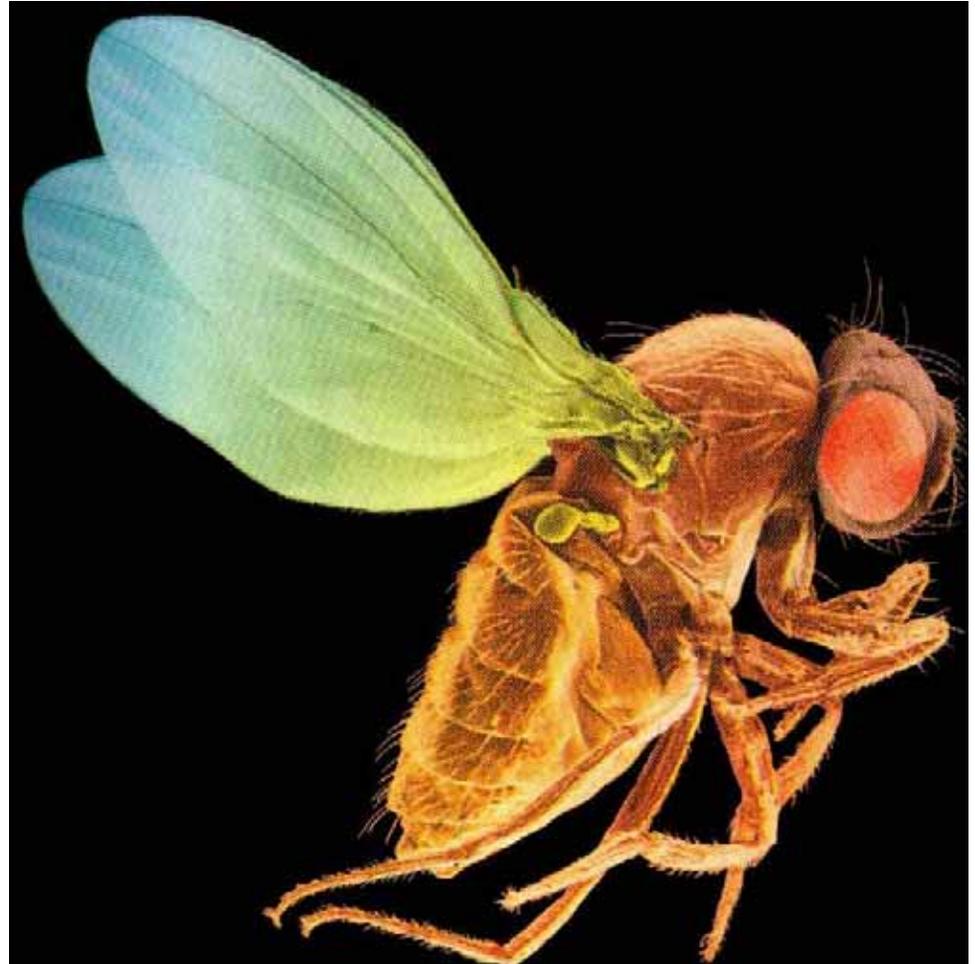
(d) Sistema haploide - diploide em abelhas

Primeira correlação entre sexo e determinados cromossomos foi feita por C. E. McClung em 1901 em trabalhos envolvendo drosophila.

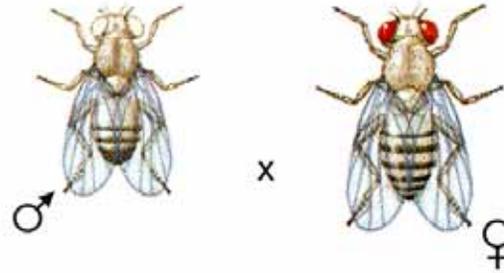
- macho: indivíduo heterogamético, fêmea: indivíduo homogamético. A presença do cromossomo Y determina a masculinidade da espécie. Evidências encontradas em mutações, como XXY.
- Este sistema é comum a muitos insetos. Os machos podem ser X0 ou XY (drosophila). Portanto não é o cromossomo Y em si que determina o sexo nestes insetos e sim o balanço entre os cromossomos X e o número de conjuntos de cromossomos autossômicos. $\frac{1}{2}=0,5$ macho. $\frac{2}{2}=1$ fêmea.



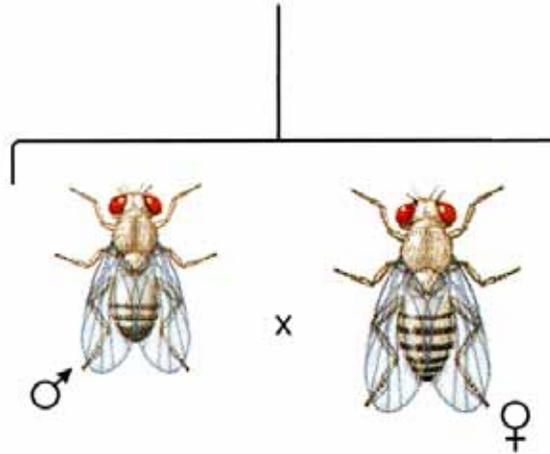
Thomas Hunt Morgan
Premio Nobel Medicina 1933
1866-1945
California Institute of Technology, Pasadena, CA



1. Cruzamento de macho com cor de olho branco e fêmea com cor de olho vermelho.

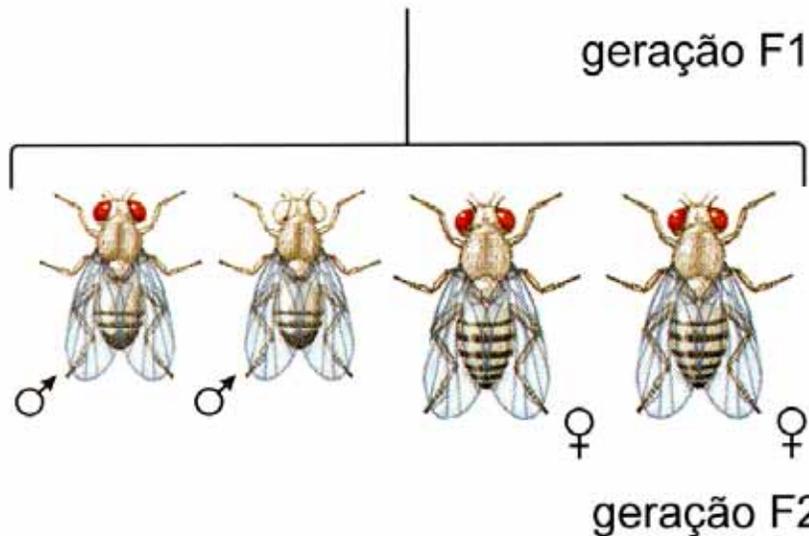


2. Coletar dados da F1. Isto quer dizer anotar o sexo e a cor de olho de milhares de moscas.



Machos $X^{w+} Y$, e fêmeas: $X^{w+} X^w$ com olhos vermelhos
 $X^{w+} Y \times X^{w+} X^w$

3. Cruzar a F1 entre si para obter a F2. Anotar sexo e cor de olho de toda a prole.



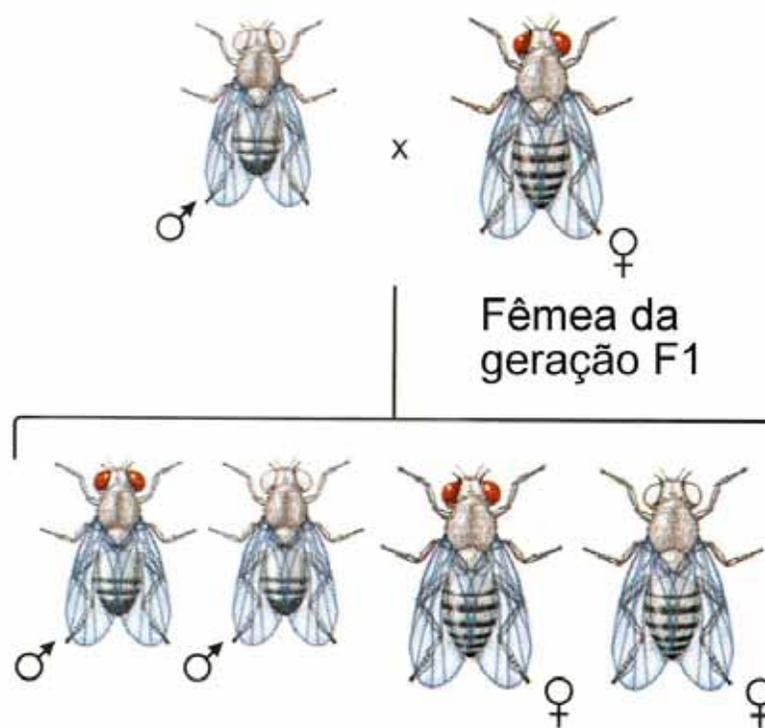
geração F1

geração F2

$1X^{w+}Y:1X^wY:1X^{w+}X^{w+}:1X^{w+}X^w$

1 ver, macho: 1 bran, macho : 2 ver, fêmea

4. Em experimento separado foi feito um cruzamento teste entre um macho de olho branco e uma fêmea de olho vermelho da F1. Resultados anotados



$$X^w Y \times X^{w+} X^w$$

$$1 X^{w+} Y : 1 X^w Y :$$

$$1 X^{w+} X^w : 1 X^w X^w$$

1 macho verm.

1 macho branco

1 fêmea verm.

1 fêmea branco

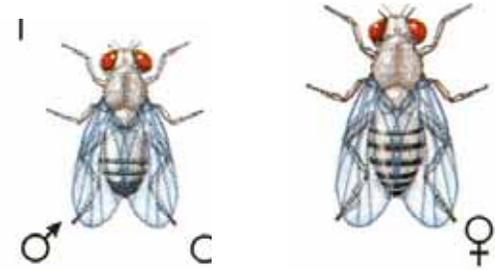
Os dados

Cruzamento		Resultados
Macho com olho branco inicial com fêmea de olhos vermelhos	Geração F1	Todos com olhos vermelhos
Macho da F1 com fêmea da F1	Geração F2	2459 fêmeas de olhos vermelhos 1011 machos de olhos vermelhos 0 fêmeas de olhos brancos 782 machos de olhos brancos
Macho de olhos brancos com fêmea da F1 (olhos vermelhos heterozigota)	Cruzamento teste	129 fêmeas de olhos vermelhos 132 machos de olhos vermelhos 88 fêmeas de olhos brancos 86 machos de olhos brancos

$$(2459+1011): 782 = 4,4:1$$
$$129:132:88:86 = 1,5:1,5:1:1$$

$$\text{Previsão: } 3:1$$
$$1:1:1:1$$

macho F1 é: $X^{w^+}Y$
 fêmea F1 é: $X^{w^+}X^w$



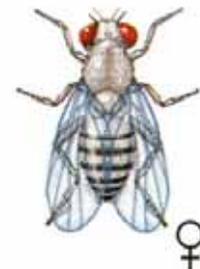
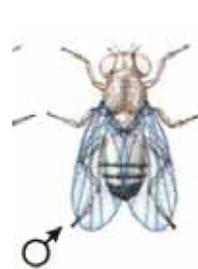
gametas masculinos

		♂ X^{w^+}	Y	
gametas femininos	♀ X^{w^+}	$X^{w^+}X^{w^+}$ vermelho, fêmea	$X^{w^+}Y$ vermelho, macho	
	X^w	$X^{w^+}X^w$ vermelho, fêmea	X^wY branco, macho	

cruzamento teste:

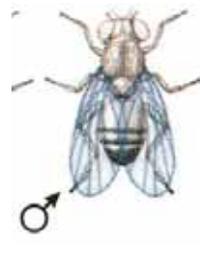
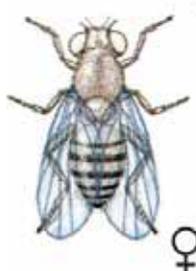
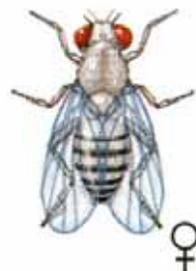
o macho é: $X^w Y$

Fêmea F1 é: $X^{w^+} X^w$



gametas masculinos

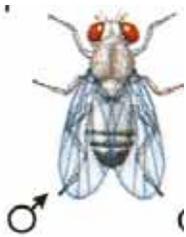
		gametas masculinos	
		♂ X^w	Y
gametas femininos	♀ X^{w^+}	$X^{w^+} X^w$ vermelho, fêmea	$X^{w^+} Y$ vermelho, macho
	♀ X^w	$X^w X^w$ branco, fêmea	$X^w Y$ branco, macho



Cruzamento recíproco

O padrão de herança não é o mesmo num cruzamento recíproco

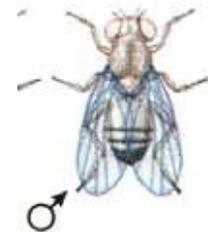
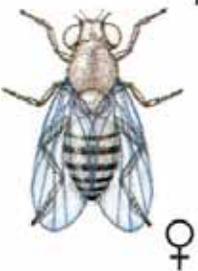
O cruzamento recíproco é realizado para discernir se um gene determinado está localizado em um cromossomo autossômico ou num cromossomo sexual.



gametas masculinos

	♂ X^{w^+}	Y
♀ X^w	$X^{w^+}X^w$ vermelho, fêmea	X^wY branco, macho
	$X^{w^+}X^w$ vermelho, fêmea	X^wY branco, macho

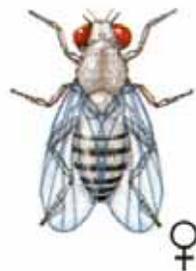
gametas femininos



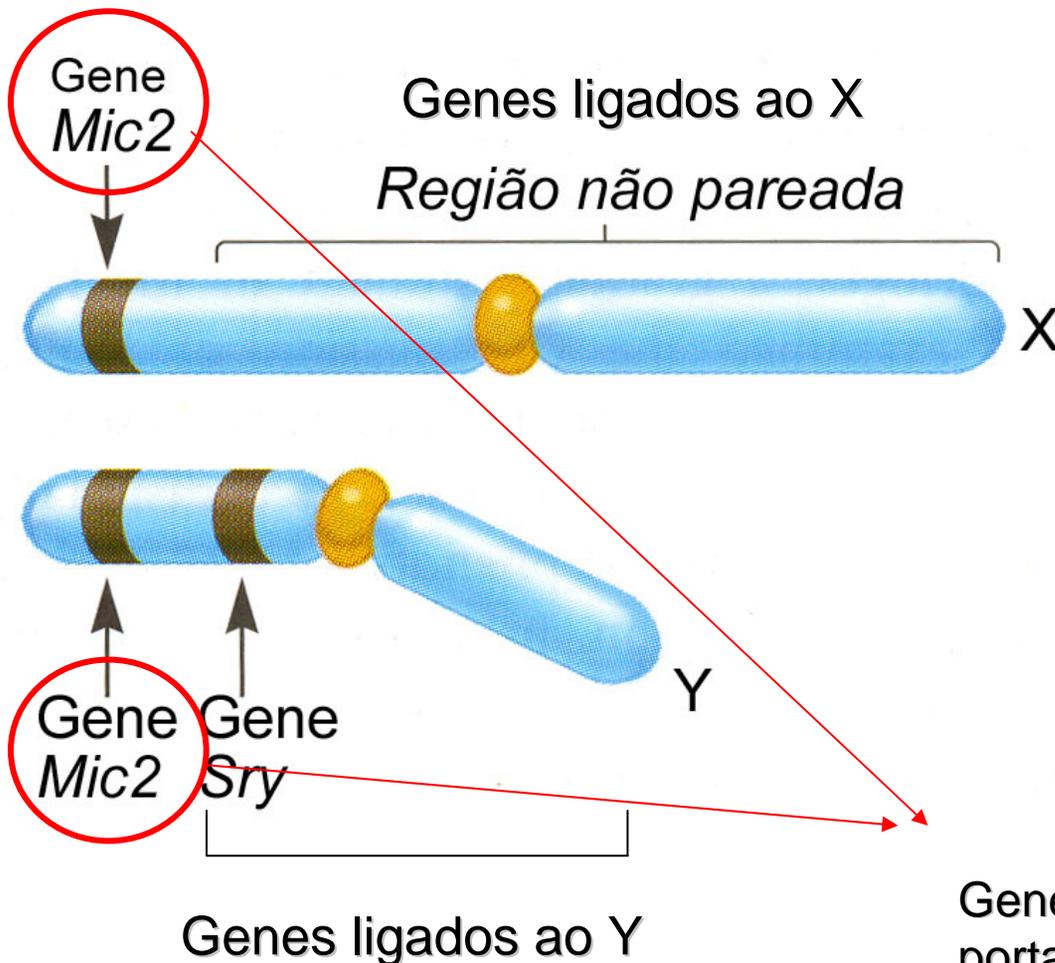
gametas masculinos

	♂ X^w	Y
♀ X^{w^+}	$X^{w^+}X^w$ vermelho, fêmea	$X^{w^+}Y$ vermelho, macho
	$X^{w^+}X^w$ vermelho, fêmea	$X^{w^+}Y$ vermelho, macho

gametas femininos



Genes localizados nos cromossomos sexuais humanos podem ser transmitidos ligados ao cromossomos X, ligados ao cromossomo Y ou de maneira pseudoautossômica.



Organismo hemizigótico, descreve uma cópia simples de um gene ligado ao cromossomo X em machos.

Já que os machos de mamíferos por exemplo possuem somente um único cromossomo X, eles são mais susceptíveis a expressar mutações recessivas.

O termo genes ligados ao sexo é usado para designar genes localizados em um único cromossomo sexual e não nos dois.

Devido a que existem centenas de genes exclusivos no cromossomo X é comum aceitar como sinônimos, genes ligados ao sexo e genes ligados ao X

Genes não ligados ao sexo ou ao X, portanto genes pseudoautossômicos¹⁹

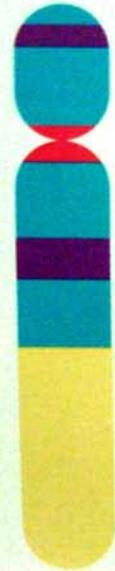
153 million base pairs



- Short stature, idiopathic familial
- Leri-Weill dyschondrosteosis
- Langer mesomelic dysplasia
- Leukemia, acute myeloid, M2 type
- Chondrodysplasia punctata
- Kallmann syndrome
- Ocular albinism, Nettleship-Falls type
- Oral-facial-digital syndrome
- Nance-Horan cataract-dental syndrome
- Hereditary persistence of fetal hemoglobin
- Pyruvate dehydrogenase deficiency
- Glycogen storage disease
- Coffin-Lowry syndrome
- Mental retardation
- Spondyloepiphyseal dysplasia tarda
- Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
- Infantile spasm syndrome
- Aicardi syndrome
- Deafness, sensorineural
- Simpson-Golabi-Behmel syndrome, type 2
- Adrenal hypoplasia, congenital
- Dosage-sensitive sex reversal
- Deafness, congenital sensorineural
- Retinitis pigmentosa
- Wilson-Turner syndrome
- Cone dystrophy
- Aland island eye disease (ocular albinism)
- Optic atrophy
- Night blindness, congenital stationary, type 1
- Erythroid-potentiating activity
- Arthrogyrosis multiplex congenita
- Night blindness, congenital stationary, type 2
- Brunner syndrome
- Wiskott-Aldrich syndrome
- Thrombocytopenia
- Dent disease
- Nephrolithiasis, type I
- Hypophosphatemia, type III
- Proteinuria
- Anemia, sideroblastic/hypochromic
- Cerebellar ataxia
- Renal cell carcinoma, papillary
- Diabetes mellitus, insulin-dependent
- Sutherland-Haas syndrome
- Cognitive function, social
- Mental retardation, nonspecific
- Menkes disease

- Hodgkin disease susceptibility, pseudoautosomal
- Ichthyosis
- Microphthalmia, dermal aplasia, and sclerocornea
- Episodic muscle weakness
- Mental retardation
- Ocular albinism and sensorineural deafness
- Amelogenesis imperfecta
- Charcot-Marie-Tooth disease, recessive
- Keratosis follicularis spinulosa decalvans
- Hypophosphatemia, hereditary
- Partington syndrome
- Retinoschisis
- Gonadal dysgenesis, XY female type
- Mental retardation, non-dysmorphic
- Agammaglobulinemia, type 2
- Craniofrontonasal dysplasia
- Opitz G syndrome, type I
- Pigment disorder, reticulate
- Melanoma
- Duchenne muscular dystrophy
- Becker muscular dystrophy
- Cardiomyopathy, dilated
- Chronic granulomatous disease
- Snyder-Robinson mental retardation
- Norrie disease
- Exudative vitreoretinopathy
- Coats disease
- Renpenning syndrome
- Retinitis pigmentosa, recessive
- Mental retardation, nonspecific and syndromic
- Dyserythropoietic anemia with thrombocytopenia
- Chondrodysplasia punctata, dominant
- Autoimmunity-immunodeficiency syndrome
- Renal cell carcinoma, papillary
- Faciogenital dysplasia (Aarskog-Scott syndrome)
- Chorioathetosis with mental retardation
- Sarcoma, synovial
- Prieto syndrome
- Spinal muscular atrophy, lethal infantile
- Migraine, familial typical
- Androgen insensitivity
- Spinal and bulbar muscular atrophy
- Prostate cancer
- Perineal hypospadias
- Breast cancer, male, with Reifenstein syndrome
- Ectodermal dysplasia, anhidrotic

50 million base pairs



- Short stature homeo box, Y-linked
- Short stature
- Leri-weill dyschondrosteosis
- Langer mesomelic dysplasia
- Interleukin-3 receptor, Y chromosomal
- Sex-determining region Y (testis-determining)
- Gonadal dysgenesis, XY type
- Protocadherin 11, Y-linked
- Azoospermia factors
- Male infertility due to spermatogenic failure
- Growth control, Y-chromosome influenced
- Chromodomain proteins
- Retinitis pigmentosa, Y-linked



Existem poucos genes exclusivos do cromossomo Y. Estes são chamados de genes holândricos.

Exemplo de gene holândrico é o gene *Sry* encontrado em mamíferos. Sua expressão é necessária para um desenvolvimento masculino correto.

Em adição aos genes exclusivos dos cromossomos X e Y existem genes comuns nas regiões de pareamento. Como mostrado no slide 20 uma das poucas regiões responsáveis pelo pareamento deste cromossomo durante a gametogênese. Poucos genes estão localizados nesta região. Exemplo o gene *Mic2* que está envolvido na produção de anticorpos. O padrão de herança destes genes é o padrão pseudoautossômico. Este termo se refere a que este tipo de gene segue os mesmos padrões mendelianos que os genes localizados nos cromossomos autossômicos mesmo eles (os genes) estejam localizados nos cromossomos sexuais. Portanto para estes genes o homem possuiria dois alelos (pseudoautossômicos) que serão transmitidos igualmente para os filhos homens e mulheres.