

Determinação e Herança do Sexo

Cromossomos Sexuais

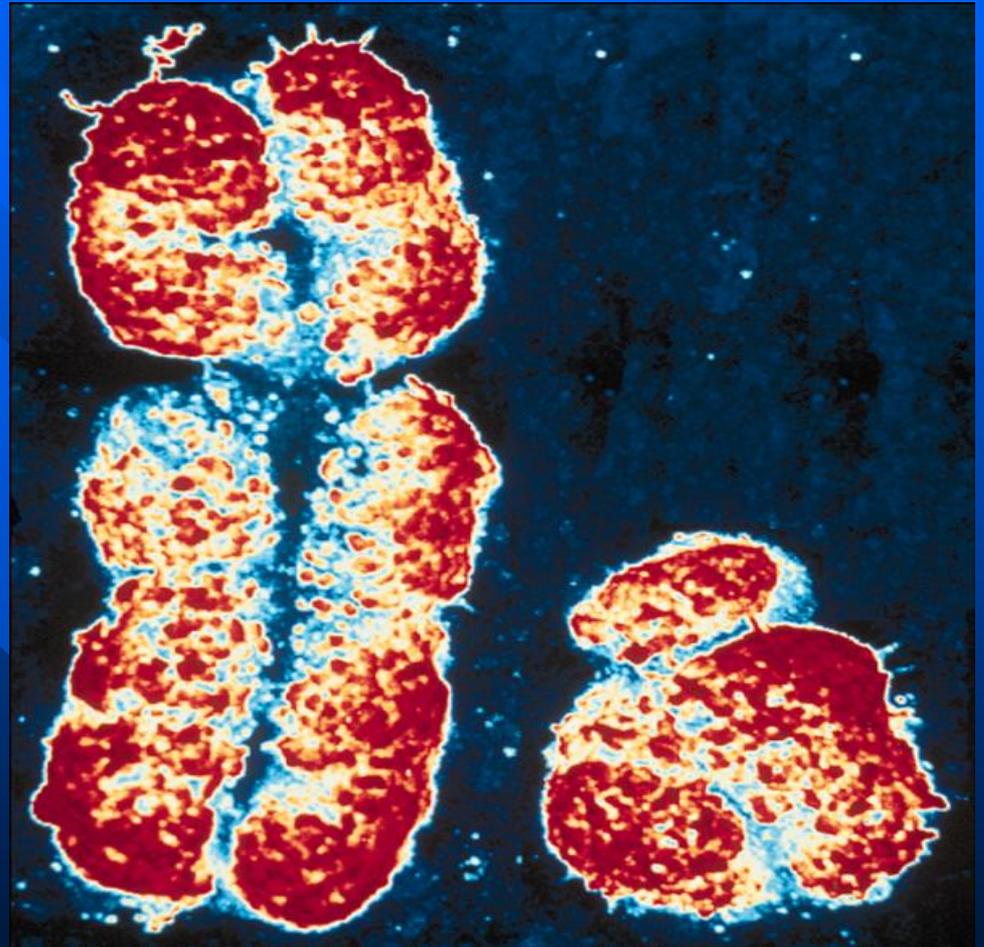
- Embora diferenças anatómicas e fisiológicas entre homens e mulheres são numerosas, a base cromossômica do sexo é simples.
- Nos humanos e em outros animais existem dois tipos de cromossomos sexuais: X e Y.
 - Um indivíduo que herda dois cromossomos X se desenvolve em fêmea.
 - Um indivíduo que herda os cromossomos X e Y se desenvolve em macho.

Cromossomos sexuais

A nível celular o sexo de um indivíduo é determinado geneticamente pelos cromossomos sexuais.

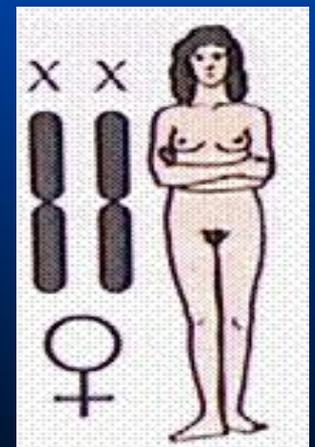
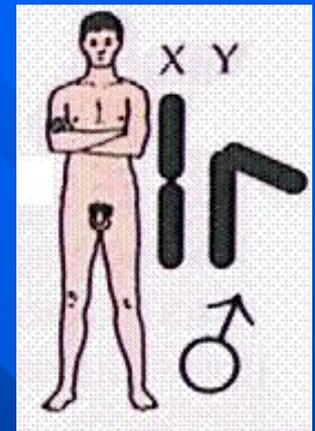
X e Y -> macho

X e X -> fêmea



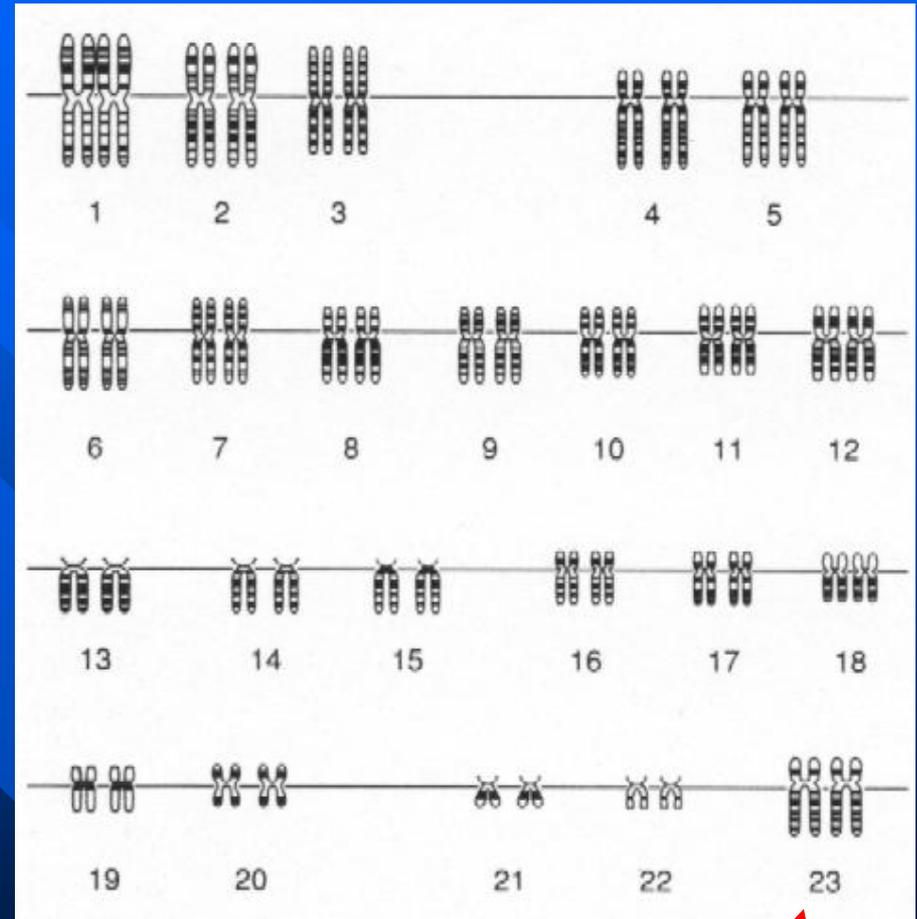
Determinação do Sexo na Espécie Humana

- A espécie humana apresenta 23 pares de cromossomos. 22 pares são autossomos e não tem relação direta com a determinação do sexo. Um par, chamado de alossomos (X e Y), são os *cromossomos sexuais*.
- A mulher apresenta dois alossomos X e é chamada de sexo homogamético, pois seus gametas sempre terão o cromossomo X.
- O homem apresenta um X e um Y e é o sexo heterogamético, pois seus gametas serão metade com cromossomo X e metade com cromossomo Y.



Cariotipagem revela muitas informações.

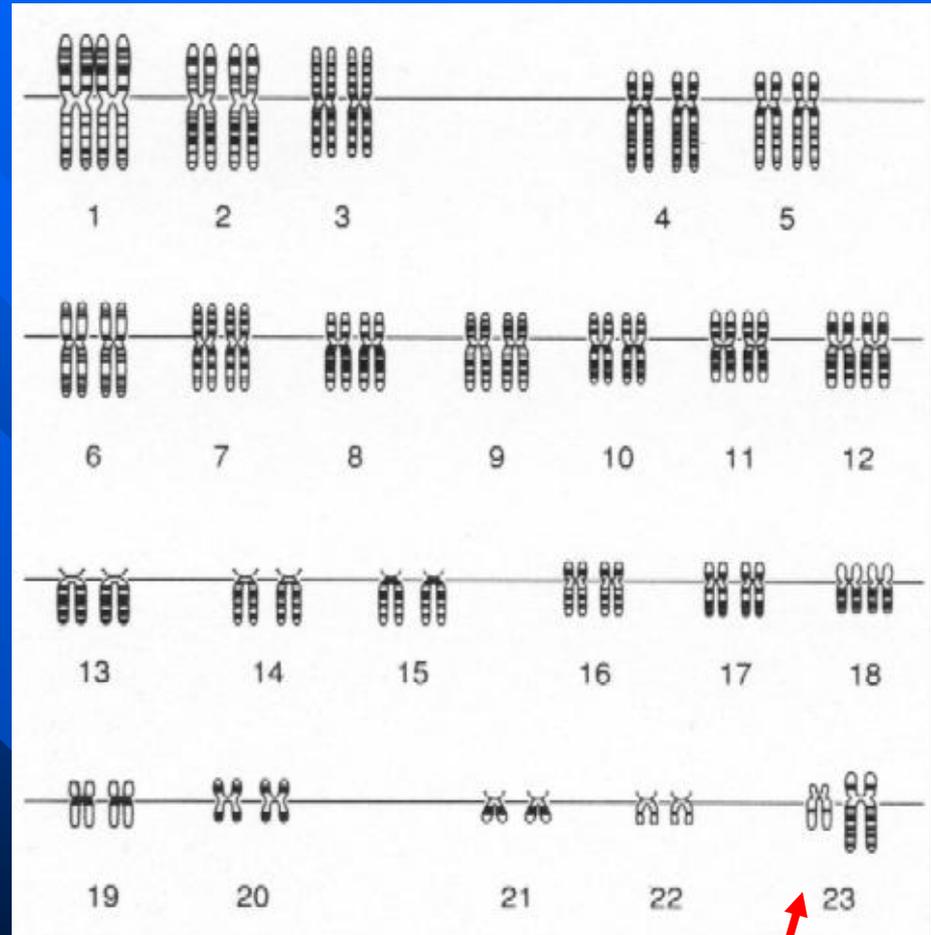
- Normal: 23 pares de cromossomos
- Dos 23 pares, 22 são pares autosomos e 1 par é de cromossomos sexuais
- Fêmeas tem dois cromossomos idênticos(XX),
- Enquanto machos tem um cromossomo X e um cromossomo menor chamado de Y.



Cromossomos sexuais

Macho vs. Fêmea

- Fêmeas são determinadas por cromossomos XX
- Machos por cromossomos XY
- Machos obtêm o X da mãe, o Y do pai
- Fêmeas obtêm o X de cada pai

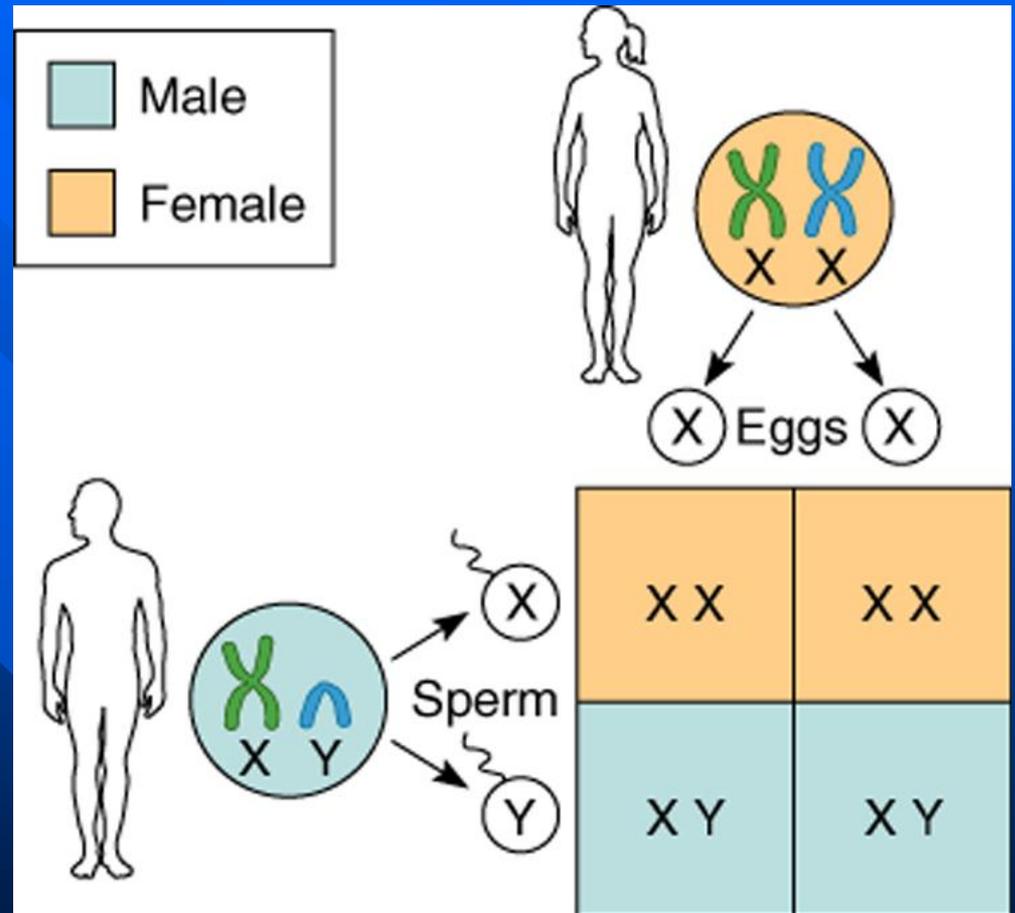


Cromossomos Sexuais

Cromossomos Sexuais Determinam o Sexo

Machos humanos são heterogaméticos com dois cromossomos sexuais diferentes (XY).

•Fêmeas humanas são o sexo homogamético (XX).

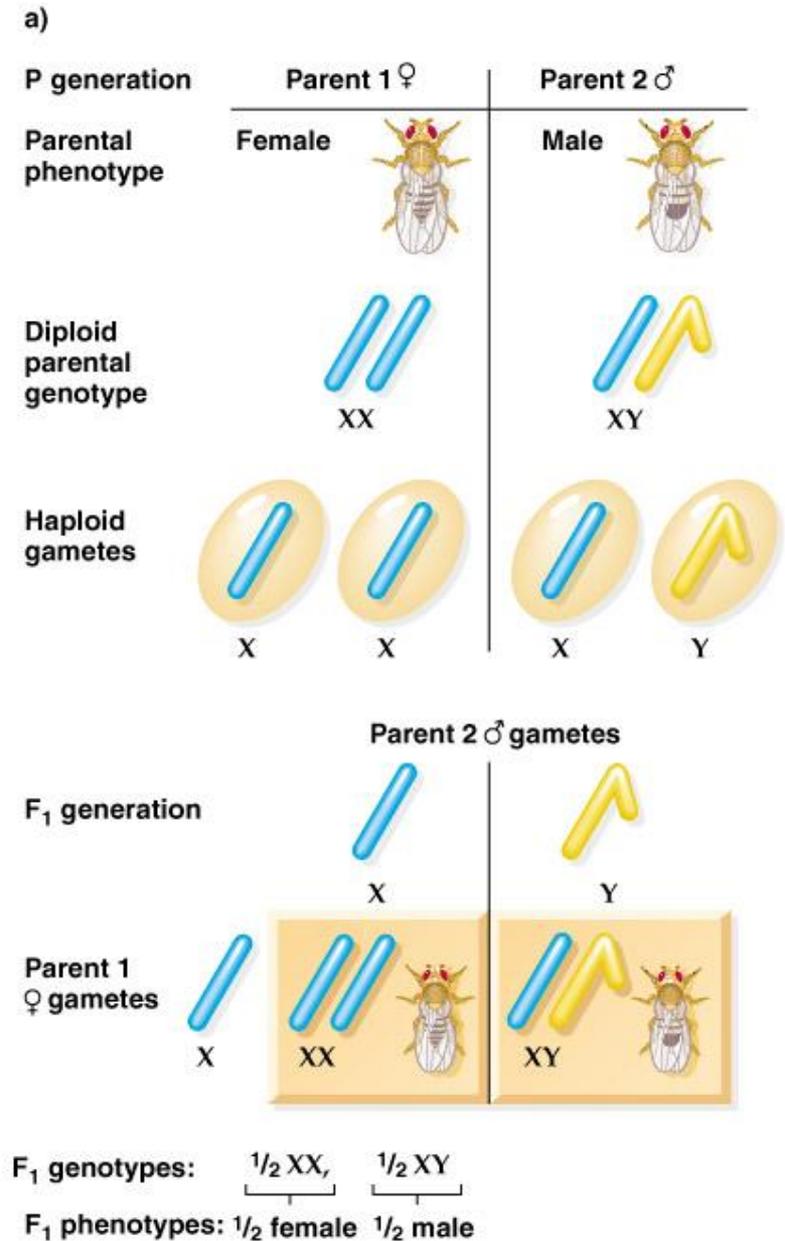


- No sistema X-Y, cromossomos X e Y comportam-se como cromossomos homólogos durante a meiose.
- Na realidade, eles são somente parcialmente homólogos e raramente sofrem crossing over.
- Nos testículos (XY) e ovários (XX), os dois cromossomos sexuais segregam durante a meiose e cada gameta recebe um dos cromossomos.
- Cada ovulo recebe um cromossomo X.
- Metade dos espermatozoides recebem o cromossomo X e metade recebe o cromossomo Y.
- Devido a isto, cada concepção tem cerca de 50% de chance de produzir um sexo particular.

Cromossomos sexuais em humanos e *Drosophila*:

Fêmeas **XX**
Homogaméticas
(um tipo de gameta, X)

Machos **XY**
Heterogaméticos
(dois tipos de gametas, X or Y)





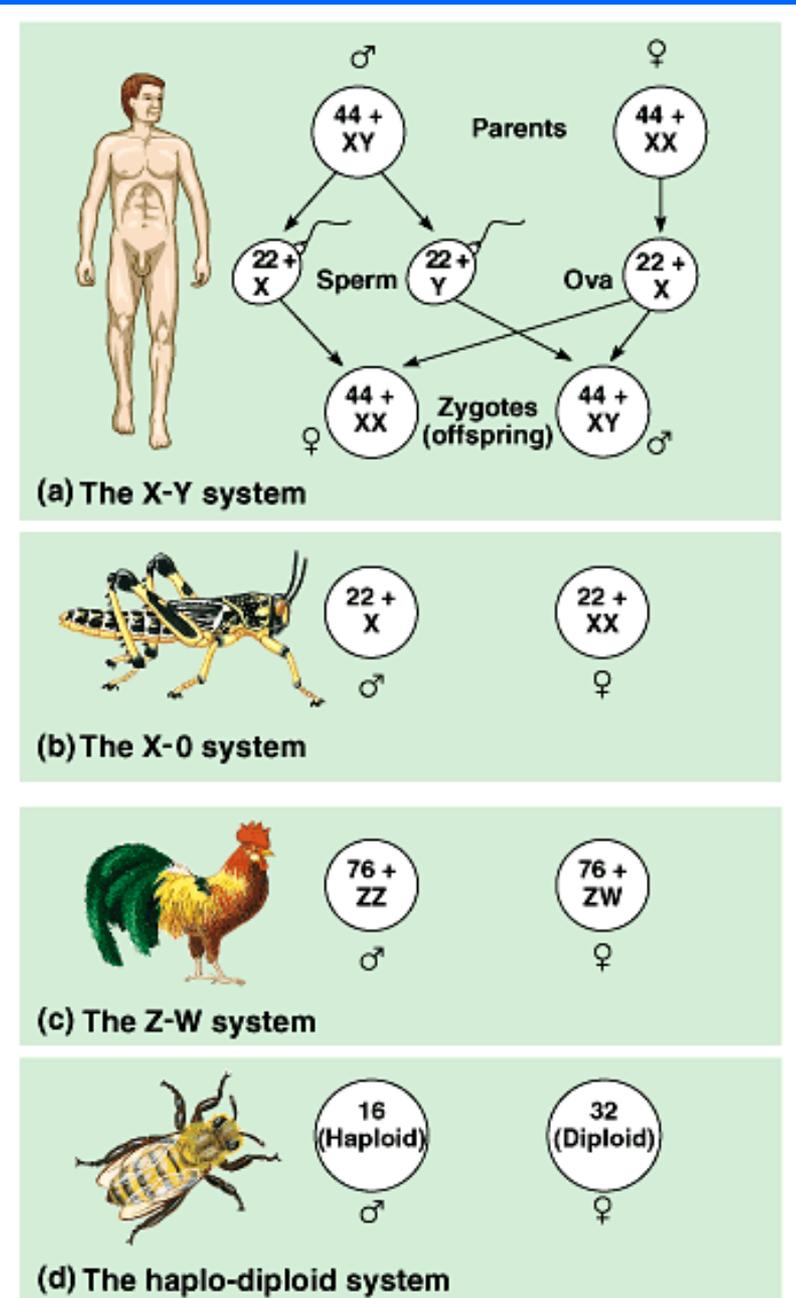
2.3

 Determinação Cromossômica do Sexo
 em *Drosophila* e Humanos

CROMOSSOMOS SEXUAIS

Espécie	XX	XY	XXY	XO
<i>Drosophila</i>	♀	♂	♀	♂
Humanos	♀	♂	♂	♀

- Este sistema X-Y não é o único mecanismo cromossômico de determinação do sexo.
- Outras opções incluem o sistema X-0, o sistema Z-W, e o sistema haplóide-diplóide.



Teoria Cromossômica da Hereditariedade



1910: Thomas Hunt Morgan (Prêmio Nobel 1933)

Experimentos com *Drosophila* demonstrou a teoria cromossômica da hereditariedade.

- 1. Descobriu um macho mutante olho-branco (olho selvagem é vermelho).**
- 2. Depois, cruzou fêmea selvagem com macho olho-branco. Todos filho F_1 tinham olhos vermelhos (portanto alelo branco é recessivo).**
- 3. Cruzou $F_1 \times F_1$**
- 4. Todas as moscas de olho-branco eram machos**
- 5. Morgan concluiu que o gene do olho branco está localizado no cromossomo X.**

Primeiro Exemplo de herança ligada ao X

T.H. Morgan - White-eye in *Drosophila*



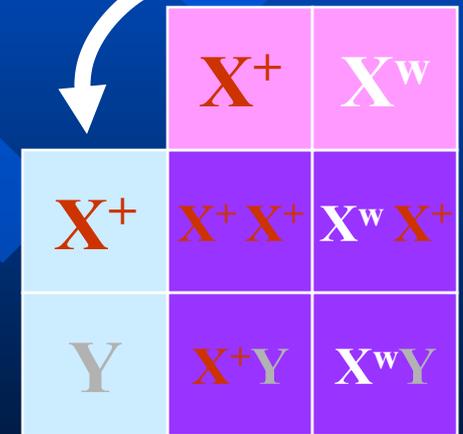
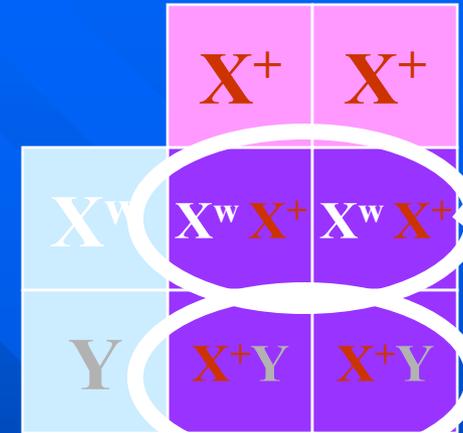
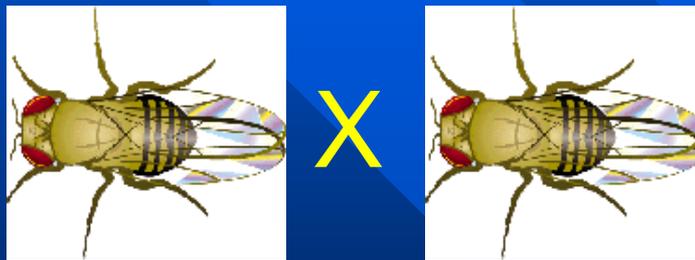
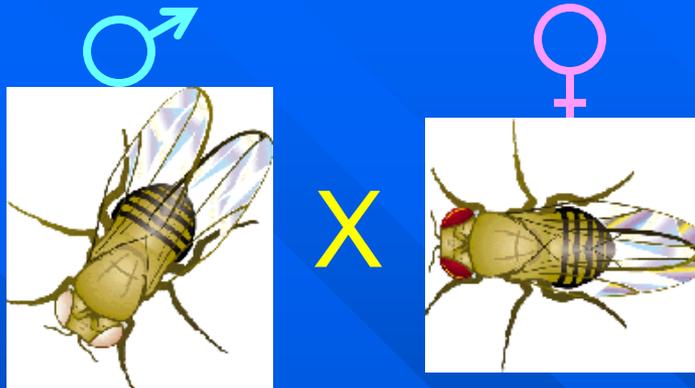
Courtesy of Stanley J. P. Iyadurai

A descoberta de Morgan

- A descoberta chave de Morgan foi a observação de que todos os indivíduos olho branco na geração F_2 eram machos.
- Sem este dado vital na associação de olhos brancos serem machos, o gene para olhos brancos poderiam ser considerados como uma simples característica ligada a um autossomo.

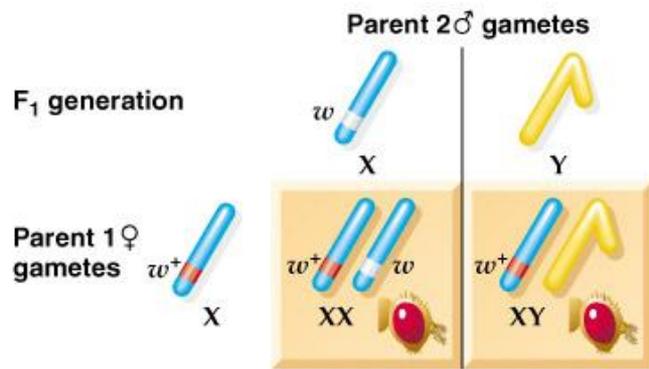
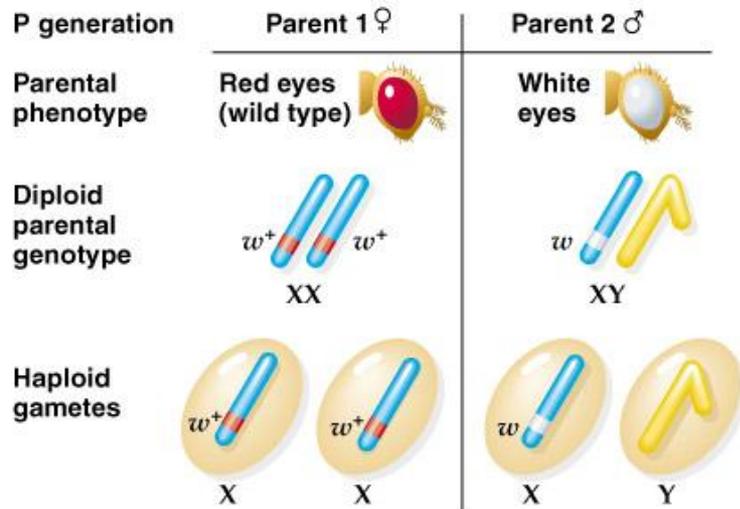
Descoberta de Morgan de um gene de *Drosophila* ligado ao X

Um macho de olho branco foi descoberto



Cruzamento parental

a)

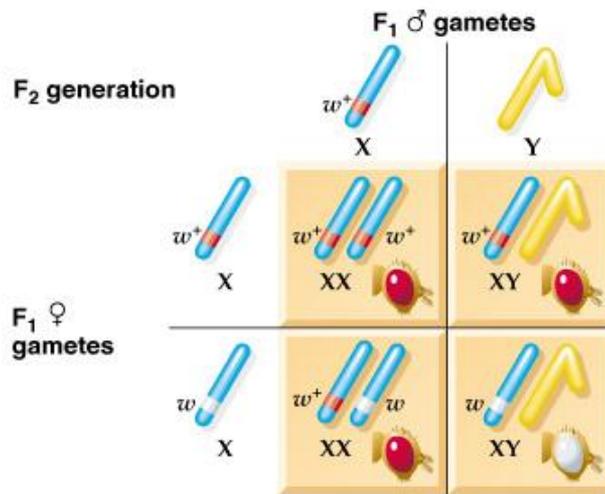
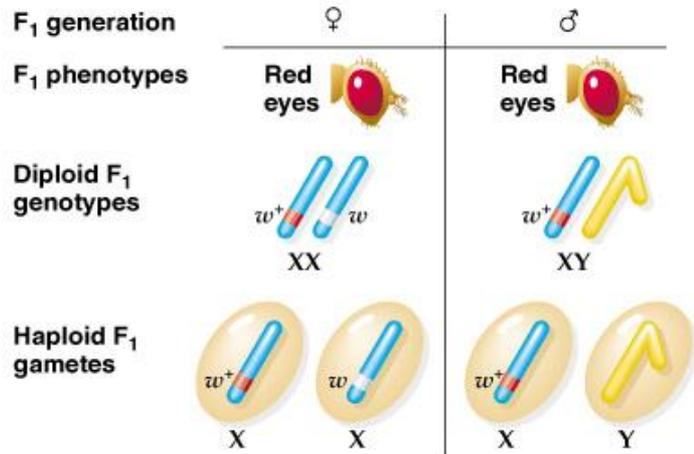


F₁ genotypes: $1/2 w^+/w$ (or $+/w$), $1/2 w^+/Y$ (or $+/Y$)

F₁ phenotypes: $1/2$ female, $1/2$ male
All red-eyed (wild type)

F₁ x F₁

b)



F₂ genotypes: $1 w^+/w$, $1 w^+/w^+$, $1 w^+/Y$, $1 w/Y$

F₂ phenotypes: $3/4$ red eyes (2♀, 1♂) $1/4$ white eyes (1♂)

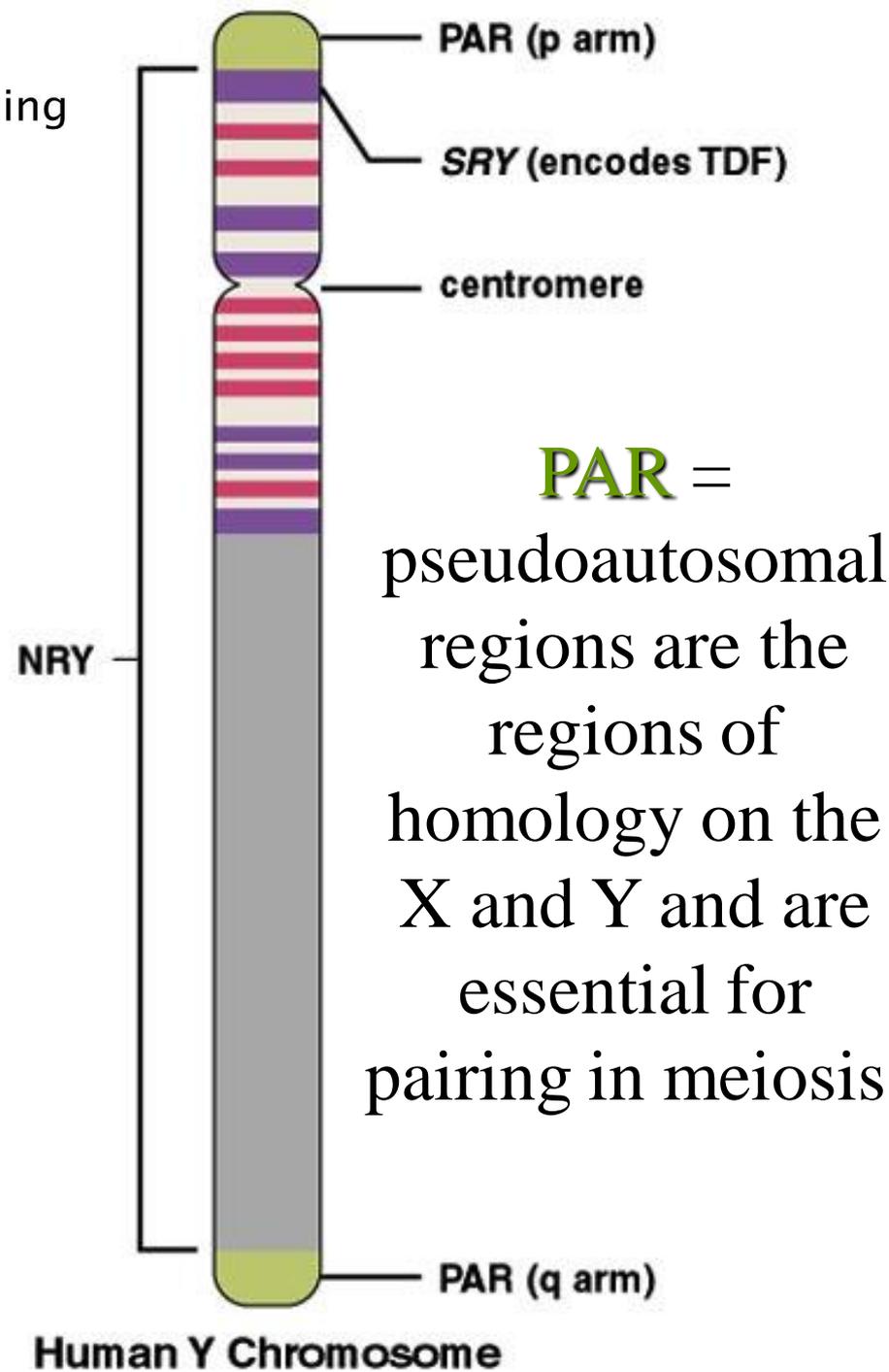
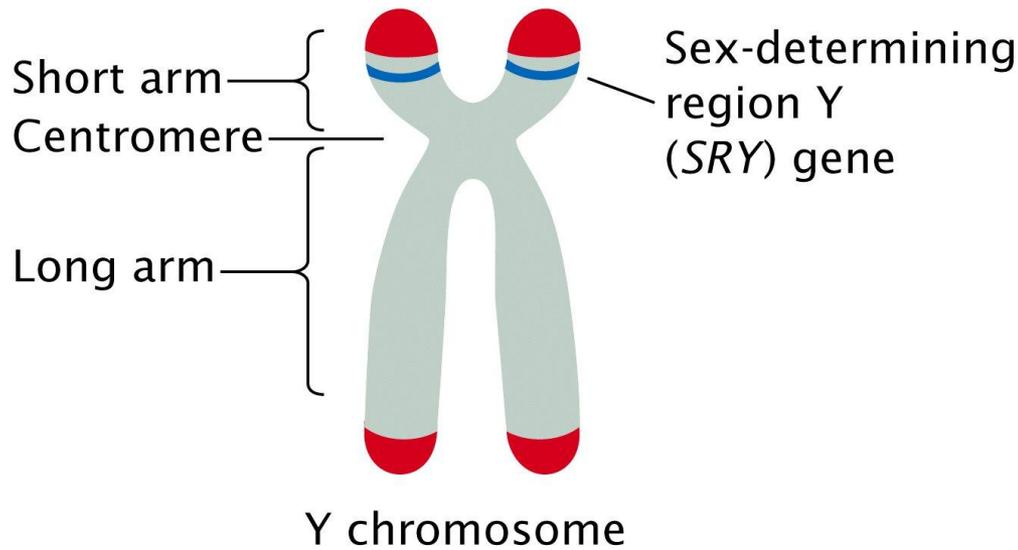
- **Em humanos, os sinais anatômicos do sexo aparecem quando o embrião tem cerca de dois meses.**
- **Em indivíduos com o *SRY* (região determinante do sexo do cromossomo Y), as gônadas embrionárias genéricas são modificadas em testículos.**
- **A atividade do gene da região *SRY* dispara uma cascata de regulação gênica levando a mudanças bioquímicas, fisiológicas e anatómicas do indivíduo.**
 - **Em adição, outros genes no cromossomo Y são necessários para a produção de um esperma funcional.**
- **Em indivíduos que não possuem o gene *SRY*, as gônadas embriônicas não diferenciadas se desenvolve em ovários**

O que é SRY?

1990 - o gene presente no SRY foi caracterizado -
codifica um fator de transcrição.

TDF – testis determining factor (fator determinante do
testículo)

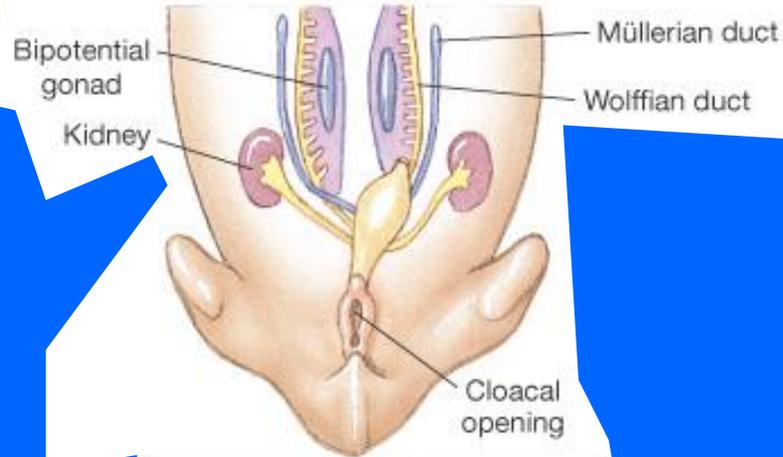
SRY – começa o desenvolvimento do macho por:
- ligando os genes determinantes dos testículos.
- desligando os genes determinantes do ovário.



- X homologous genes
- Testis specific genes

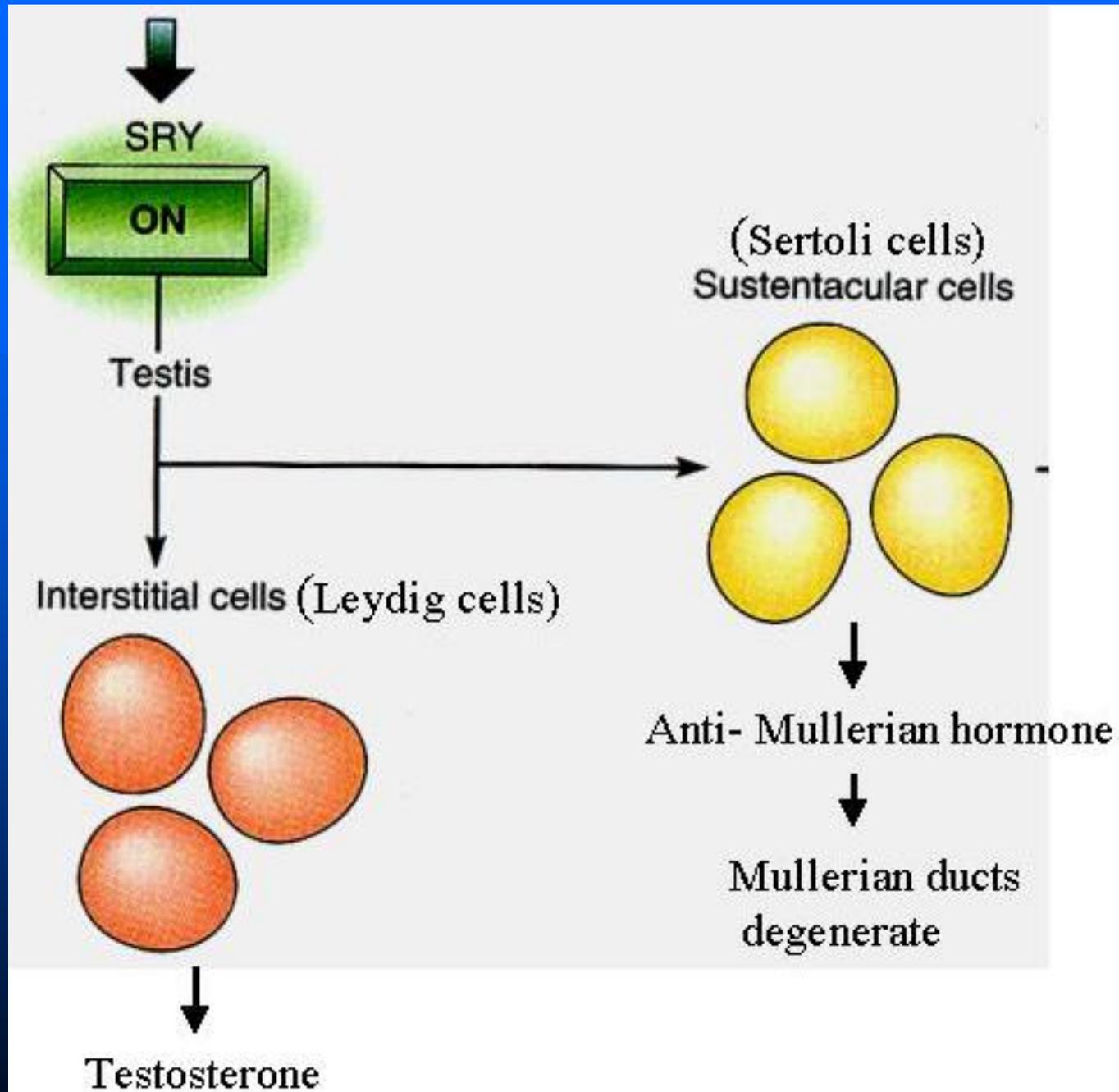
Diferenciação sexual: desenvolvimento embrionário interno

(a) Development of internal organs



Bipotential stage

At 6 weeks of fetal development the internal reproductive organs have the potential to develop into male or female structures.



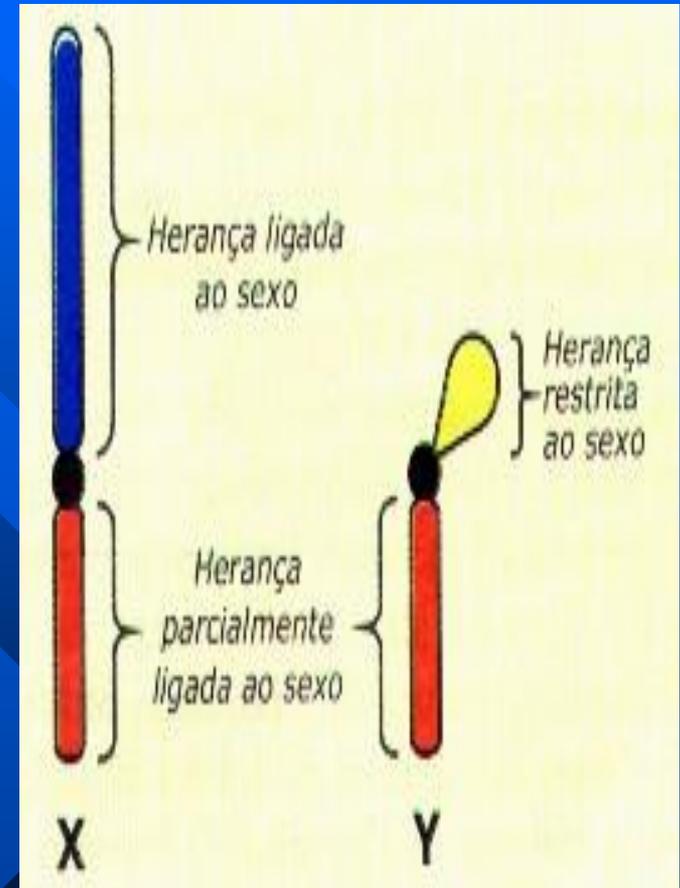
Genética Relacionada ao Sexo

As principais são:

- Herança ligada ao sexo: genes localizados na porção não homóloga do cromossomo X.
- Herança restrita ao sexo: localizada na porção não homóloga do cromossomo Y.
- Herança influenciada pelo sexo: genes localizados em cromossomos autossomos que sofrem influência dos hormônios sexuais.

Herança Ligada ao Sexo

- Genes localizados na porção não homóloga do cromossomo X.
- Quando dominantes, o caráter é transmitido pelas mães a todos os descendentes e pelos pais somente às filhas.
- Quando recessivos, o caráter é transmitido pelas mães aos filhos homens. As meninas só terão a característica se o pai também a tiver.
- Ex.: Daltonismo e Hemofilia.



Genética Relacionada ao Sexo

Herança Restrita ao Sexo Herança Influenciada pelo Sexo

- Genes localizados na porção não homóloga do cromossomo Y.
 - Genes Holândricos.
 - Só ocorrem no sexo masculino.
- Genes autossômicos cujo efeito sofre influência dos hormônios sexuais.
 - Só se manifestam em um dos sexos.
 - Ex.: Produção de leite em bovinos.

Herança Influenciada pelo Sexo

- Genes autossômicos cujo efeito sofre influência dos hormônios sexuais.
- Comportamento diferente em cada sexo, agindo como dominante em um e como recessivo em outro (variação de dominância).
- Ex.: Calvície (alopecia).

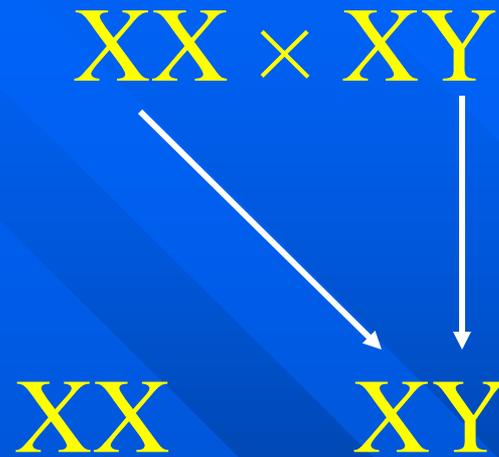
Genótipos	Fenótipos	
<i>CC</i>	Homem calvo	Mulher calva
<i>Cc</i>	Homem calvo	Mulher não-calva
<i>cc</i>	Homem não-calvo	Mulher não-calva

Características ligadas ao Sexo

- Cada cromossomo X possui cerca de 1.000 genes, enquanto o Y contem muito poucos.
- Assim, se o macho adquire um cromossomo X com um gene defeituoso de sua mãe, ele irá expressar este gene
- A fêmea, por sua vez, tem uma segunda cópia no X para funcionar..

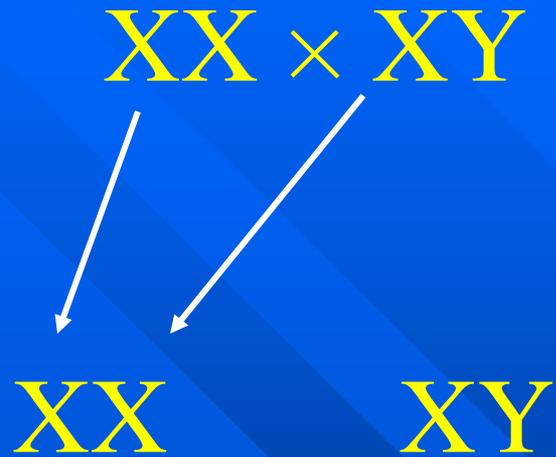
- Se uma característica ligada ao sexo é devida a um alelo recessivo, uma fêmea irá ter este fenótipo somente se homocigota.
 - Fêmeas heterocigotas serão carreadoras.
 - Porque os machos tem somente um cromossomo X (hemizigoto), qualquer macho recebendo o alelo recessivo de sua mãe irá expressar a característica. A chance de uma fêmea herdar uma dose dupla do alelo mutante é muito menor do que a chance de um macho herdar uma dose única.
 - Portanto, machos tem uma maior probabilidade de herdar desordens recessivas ligadas ao sexo do que as fêmeas.

Herança Ligada ao Sexo



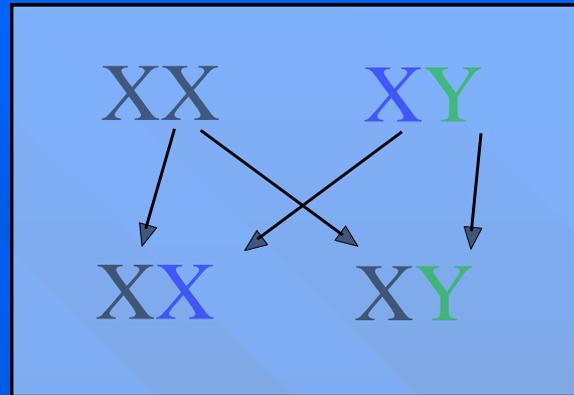
Um pai transmite o seu cromossomo Y para os seus filhos.

Herança Ligada ao Sexo



Um pai transmite o seu cromossomo X para as sua filhas.

Herança ligada ao X em humanos



- Se uma fêmea expressa uma característica recessiva, seu pai também a expressou (e sua mãe é também uma carreadora).
- Um macho não pode herdar uma característica ligada ao X de seu pai.

Doenças Recessivas ligadas ao Cromossomo X

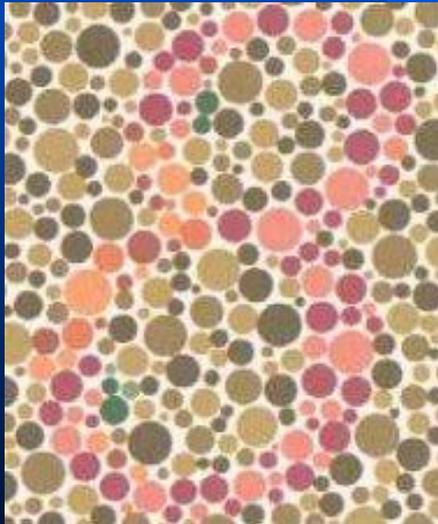
Table 4.3 Some X-Linked Recessive Traits

Trait	Phenotype	M
Adrenoleukodystrophy	Atrophy of adrenal glands; mental deterioration; death 1 to 5 years after onset	
Color blindness		
Green blindness	Insensitivity to green light; 60 to 75% of color blindness cases	
Red blindness	Insensitivity to red light; 25 to 40% of color blindness cases	
Fabry disease	Metabolic defect caused by lack of enzyme alpha-galactosidase A; progressive cardiac and renal problems; early death	
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	Benign condition that can produce severe, even fatal anemia in presence of certain foods, drugs	
Hemophilia A	Inability to form blood clots; caused by lack of clotting factor VIII	
Hemophilia B	"Christmas disease"; clotting defect cause by lack of factor IX	
Ichthyosis	Skin disorder causing large, dark scales on extremities, trunk	
Lesch-Nyhan syndrome	Metabolic defect caused by lack of enzyme hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT); causes mental retardation, self-mutilation, early death	
Muscular dystrophy	Duchenne-type, progressive; fatal condition accompanied by muscle wasting	

Herança Ligada ao Sexo

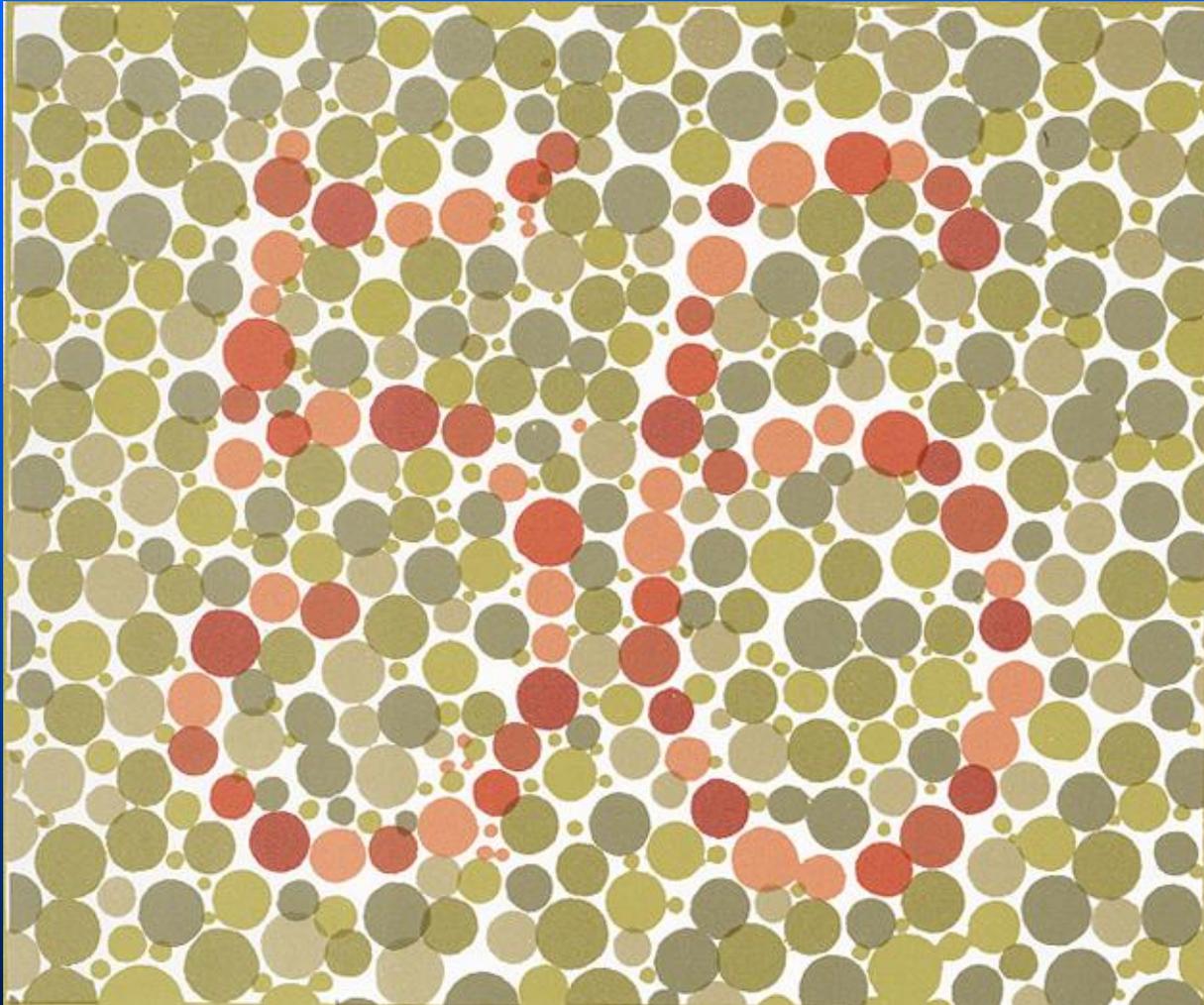
Daltonismo

- Anomalia visual recessiva em que o indivíduo tem deficiência na distinção das cores vermelha ou verde.
- Os homens daltônicos (8%) tem um gene X^d pois são hemizigotos e as mulheres daltônicas (0,64%) devem ser homozigotas recessivas.



Fenótipo	Genótipo
Mulher normal	$X^D X^D$
Mulher portadora	$X^D X^d$
Mulher daltônica	$X^d X^d$
Homem normal	$X^D Y$
Homem daltônico	$X^d Y$

Daltonismo



- X-linked recessive red/green color confusion

Herança Ligada ao Sexo

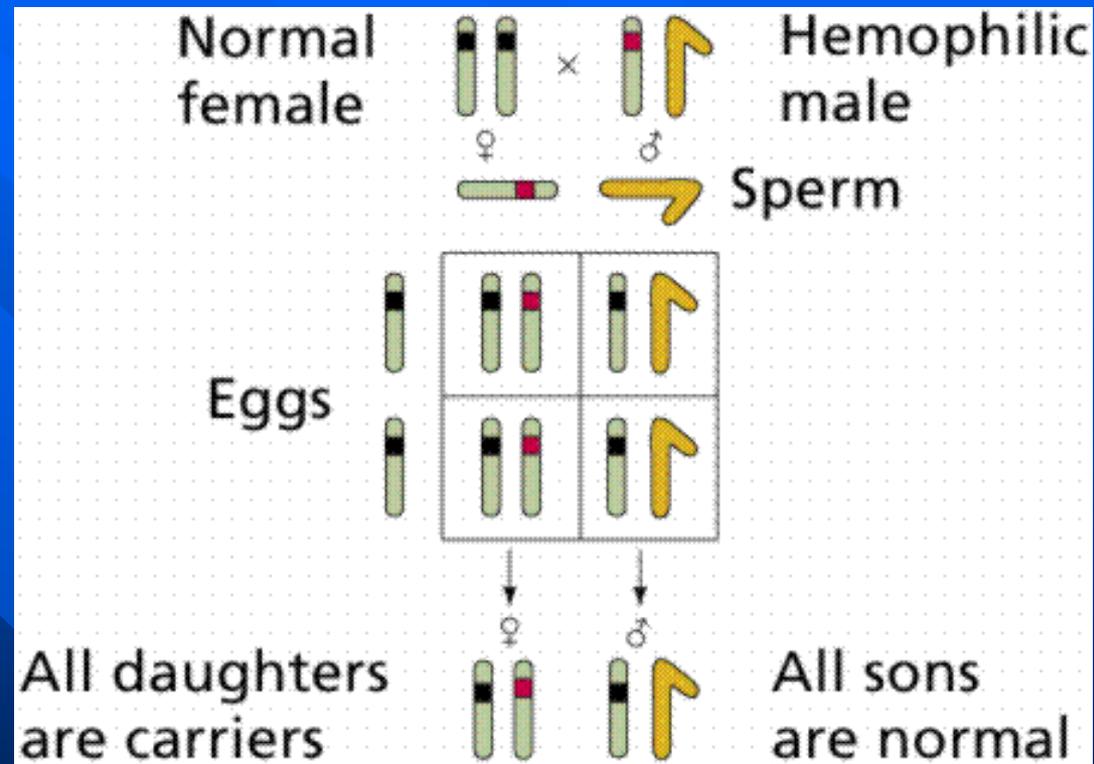
Hemofilia

- Anomalia que provoca a falta de coagulação do sangue.
- Homens hemofílicos são hemizigotos (1/10.000) e mulheres hemofílicas são homozigotas recessivas (1/100.000.000).

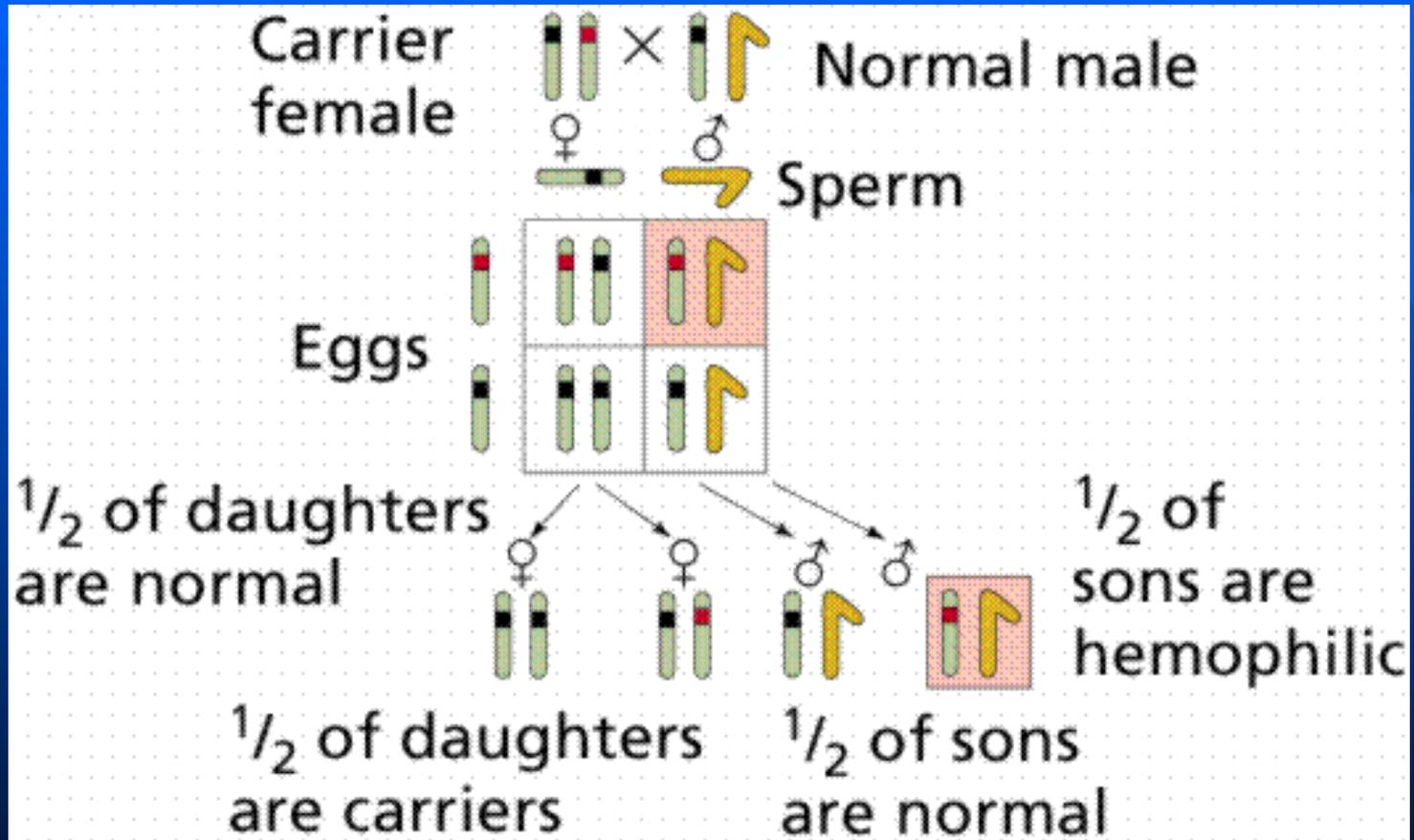
Fenótipos	Genótipos
Mulher normal	$X^H X^H$
Mulher portadora	$X^H X^h$
Mulher hemofílica	$X^h X^h$
Homem normal	$X^H Y$
Homem hemofílico	$X^h Y$

Exemplo : Hemofilia

- uma desordem recessiva ligada ao sexo na qual o sangue não coagula efetivamente.
- Portanto, cortes são difíceis de curar.
- Doença é carregada no cromossomo X.



Fêmeas carreadoras para a hemofilia.



Genética sexual em humanos

XX - fêmea normal

X - fenótipo de fêmea –infértil (síndrome de Turner)

XXX - fêmea normal (triplo-X)

- o cromossomo X é relacionado ao fenótipo de fêmea.
- é necessário o mínimo de XX para fêmea normal.

XY - macho normal

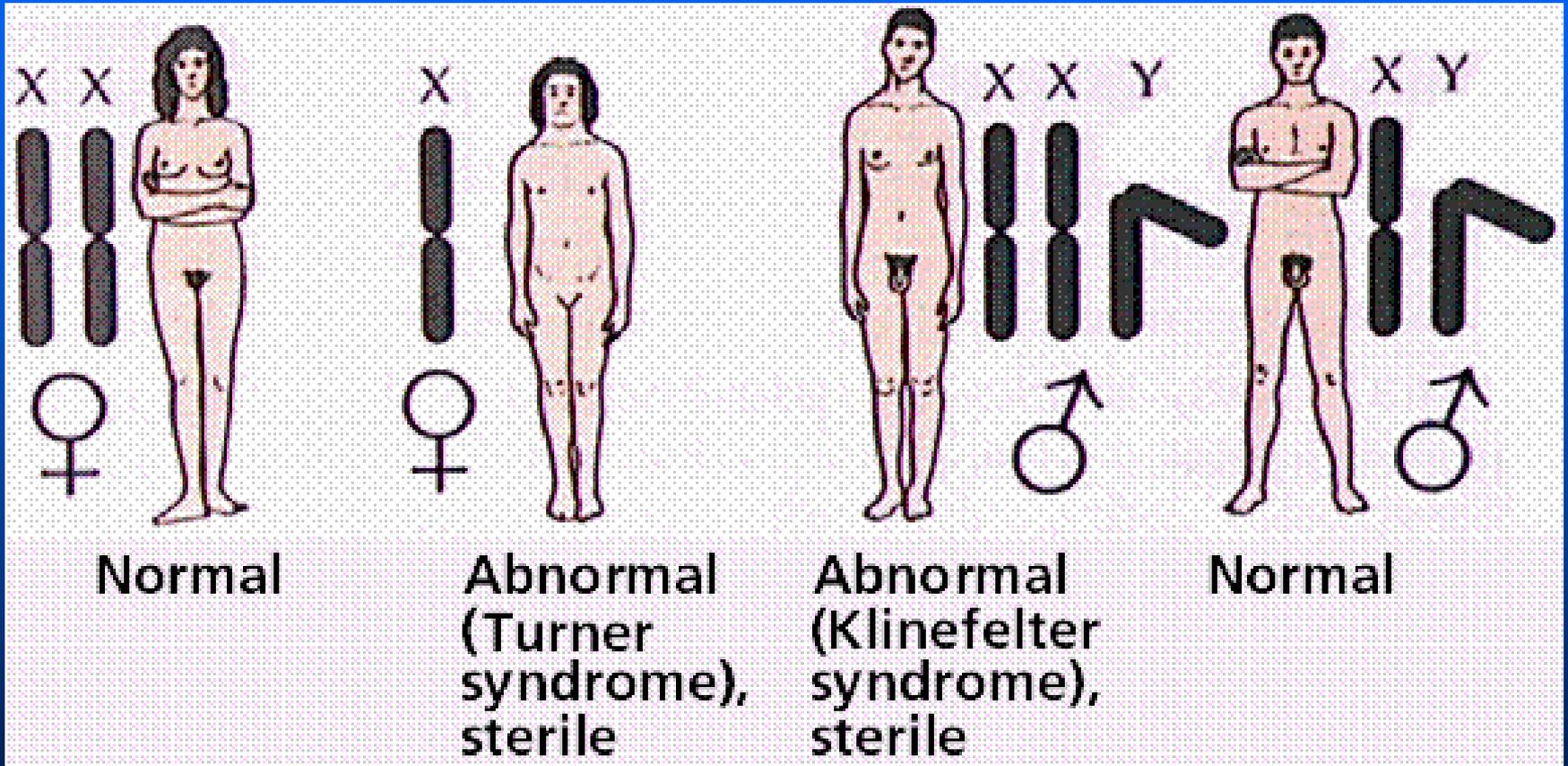
XXY - “macho normal” – estéril (síndrome de Klinefelters)

XXXXY - síndrome de Klinefelters- fenótipo de macho

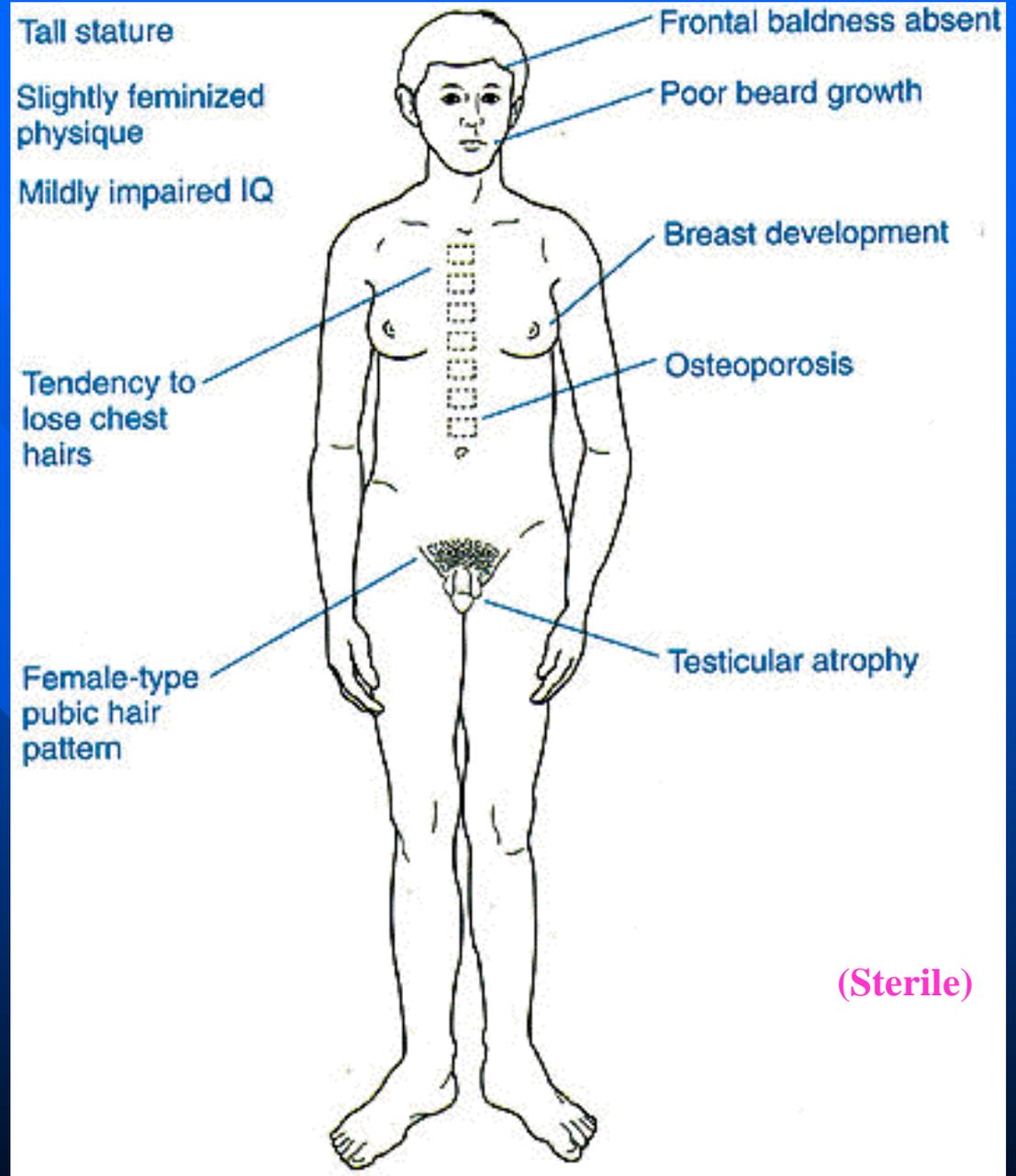
Y - monossomia do Y - letal embrionária

- cromossomo Y direciona o fenótipo masculino
- mínimo XY genótipo necessário para o fenótipo macho

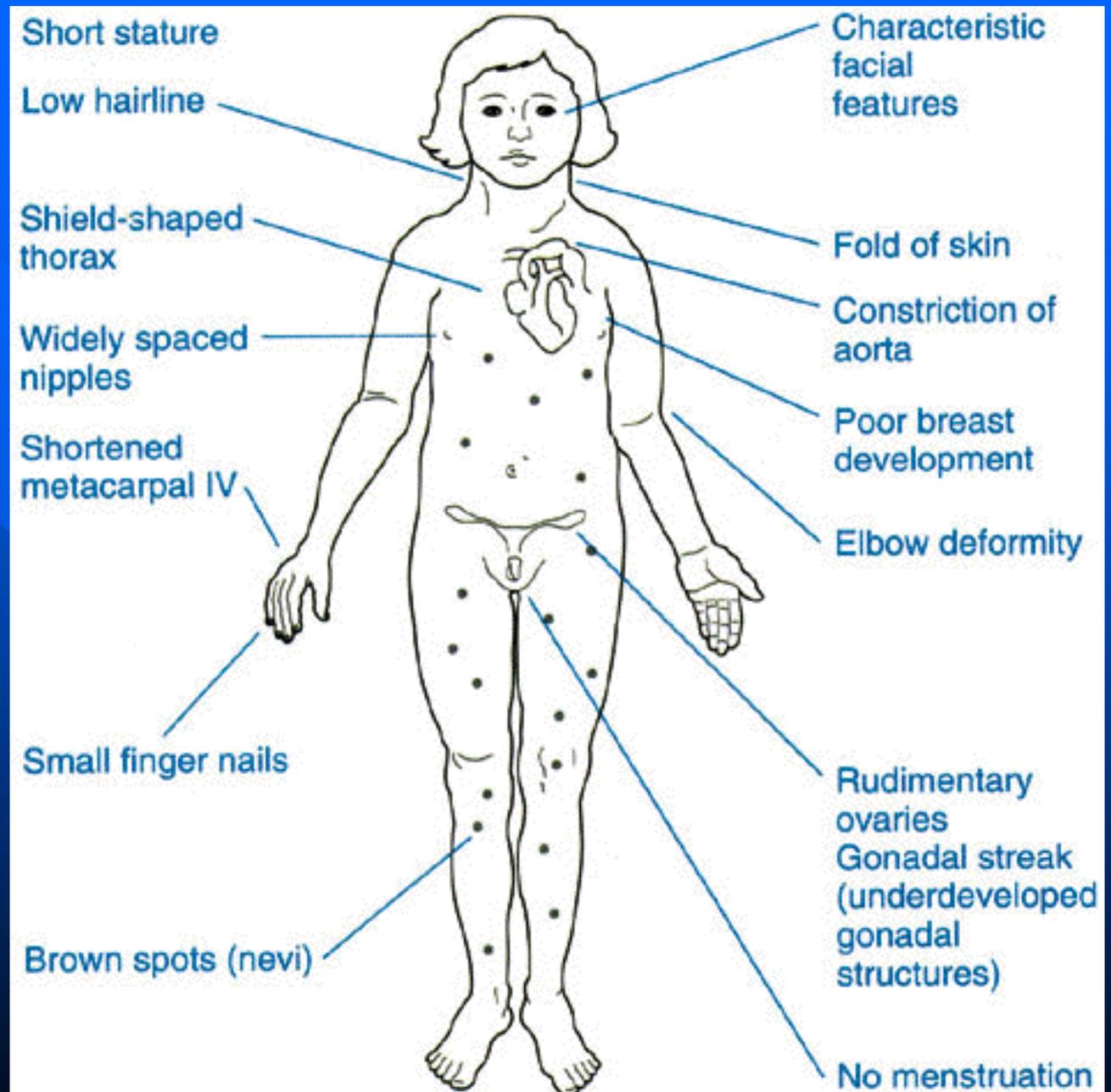
Defeitos Geneticos : *podem ser devidos a desordens cromossomais.*



Síndrome Klinefelter (XXY)



Síndrome de Turner (XO)



Machos com múltiplos cromossomos X

48, XXXY

48, XXYY

49, XXXXY

49, XXXYY

Todos são similares a síndrome Klinefelter XXY, mas usualmente com efeitos mais severos.

47, XYY

Morfologia normal (não é uma síndrome)

Alto (2/3 são $> 1,80$ cm de altura)

Inteligência média ligeiramente reduzida

Risco aumentado de problemas comportamentais.

Fêmeas com múltiplos cromossomos X

47, XXX – predominância fêmeas normais.

48, XXXX

49, XXXXX

Essas tendem ter características sexuais secundárias pouco desenvolvidas, esterilidade e retardo mental.

Compensação de Dose

Fêmeas têm duas cópias de cada gene ligado ao X; machos tem somente um.

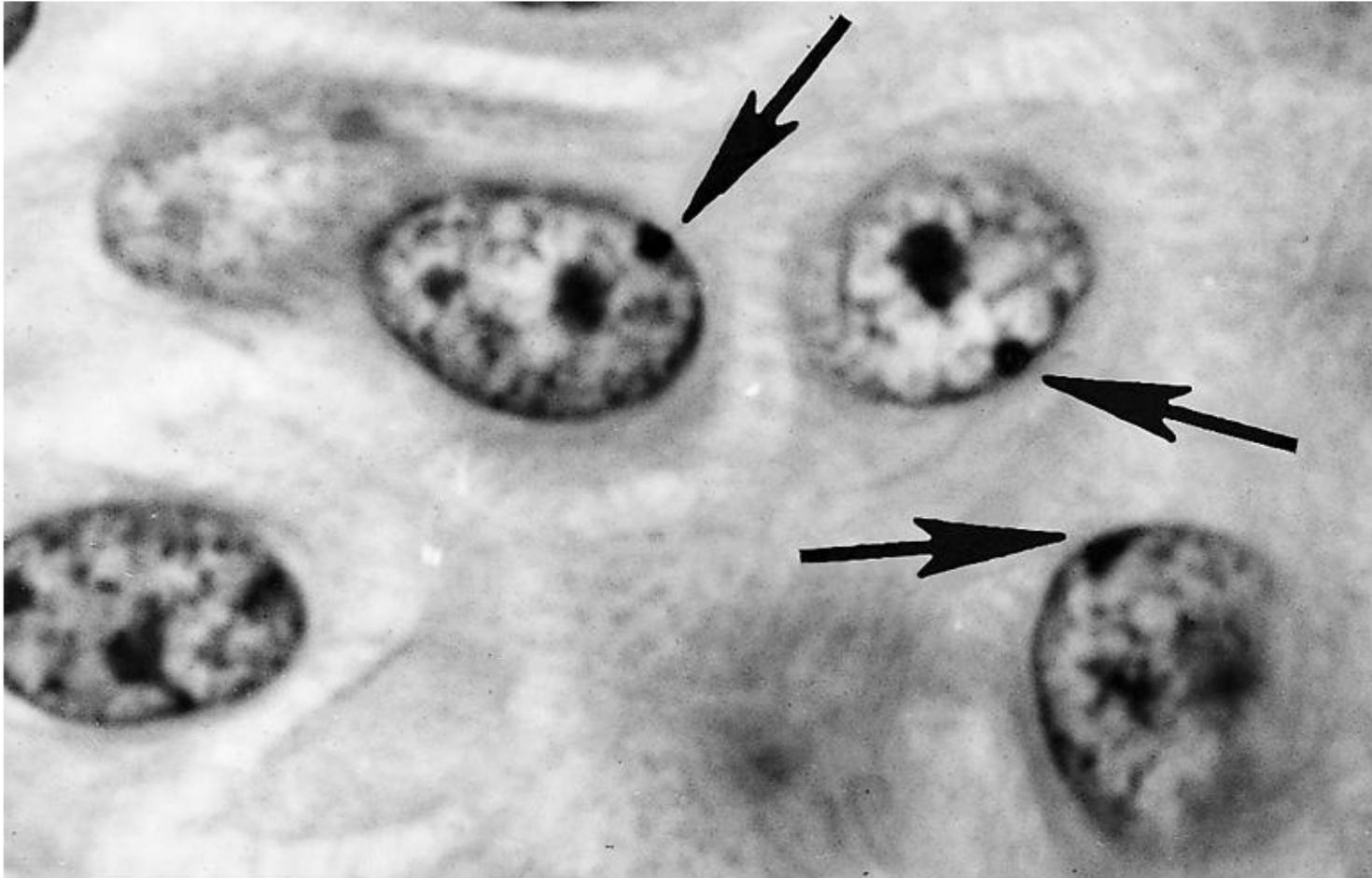
Como esta diferença na dosagem gênica é compensada?

Mamíferos:

Inativação do cromossomo X em fêmeas.

- Embora as fêmeas de mamíferos herdem dois cromossomos X, somente um cromossomo X é ativo.
- Portanto, machos e fêmeas tem a mesma dose efetiva (uma cópia) de genes no cromossomo X.
 - Durante o desenvolvimento da fêmea, um cromossomo X por célula condensa em uma estrutura compacta, o **corpúsculo de Barr**.
 - Este inativa a maioria dos seus genes.

Corpúsculos de Barr



From N. Ason/DeHaan, Figure 9.8, *Biological World*, 1973

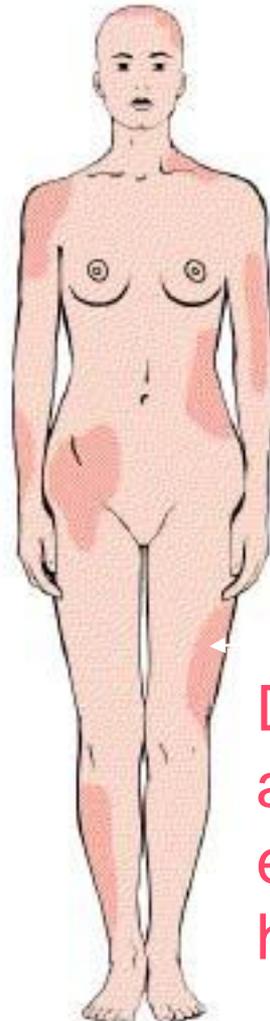
Corpos de Barr representam o cromossomo e são achados normalmente nas células somáticas de fêmea..

- A inativação do X envolve a ligação de grupos metil ($-\text{CH}_3$) às citosinas no cromossomo X que irá tornar-se o corpúsculo de Barr.
- Um dos dois cromossomos X tem um gene *XIST* ativo (X-inactive specific transcript).
 - Este gene produz cópias múltiplas de uma molécula de RNA que recobre quase completamente o cromossomo X a partir do qual é sintetizado.
 - Este processo inicia a inativação do X, mas o mecanismo que conecta *XIST* RNA e metilação do DNA é desconhecido.

- Mary Lyon, uma geneticista britânica, tem demonstrado que a seleção de qual cromossomo será inativado para formar o corpúsculo de Barr body ocorre randomicamente e independentemente em células embriogênicas no momento da inativação do X.
- Como consequência, fêmeas consiste de um mosaico de células, algumas com um cromossomo paternal X ativo, outras com um maternal X ativo.
- Após a formação do corpúsculo de Barr, todas as células descendentes tem o mesmo X inativo. Se a fêmea é heterozigota para uma característica ligada ao sexo, aproximadamente metade de suas células irão expressar um alelo e a outra metade irá expressar o outro alelo.

- Em humanos, este padrão em mosaico é evidente em mulheres que são heterozigotas para uma mutação ligada ao X que previne o desenvolvimento das glândulas sudoríporas.
-
- Uma mulher heterozigota terá regiões com pele normal e regiões com ausência de glândulas sudoríporas.

O mosaicism revela uma inativação randômica de um dos cromossomos X



Regiões onde as glândulas sudoríparas estão ausentes

Displasia ectodermal anidrótica em uma mulher heterozigota

- Similarmente, o padrão de laranja e preto nos gatos tortoiseshell é devido a grupos de células que expressam um alelo laranja enquanto outros tem um alelo preto.

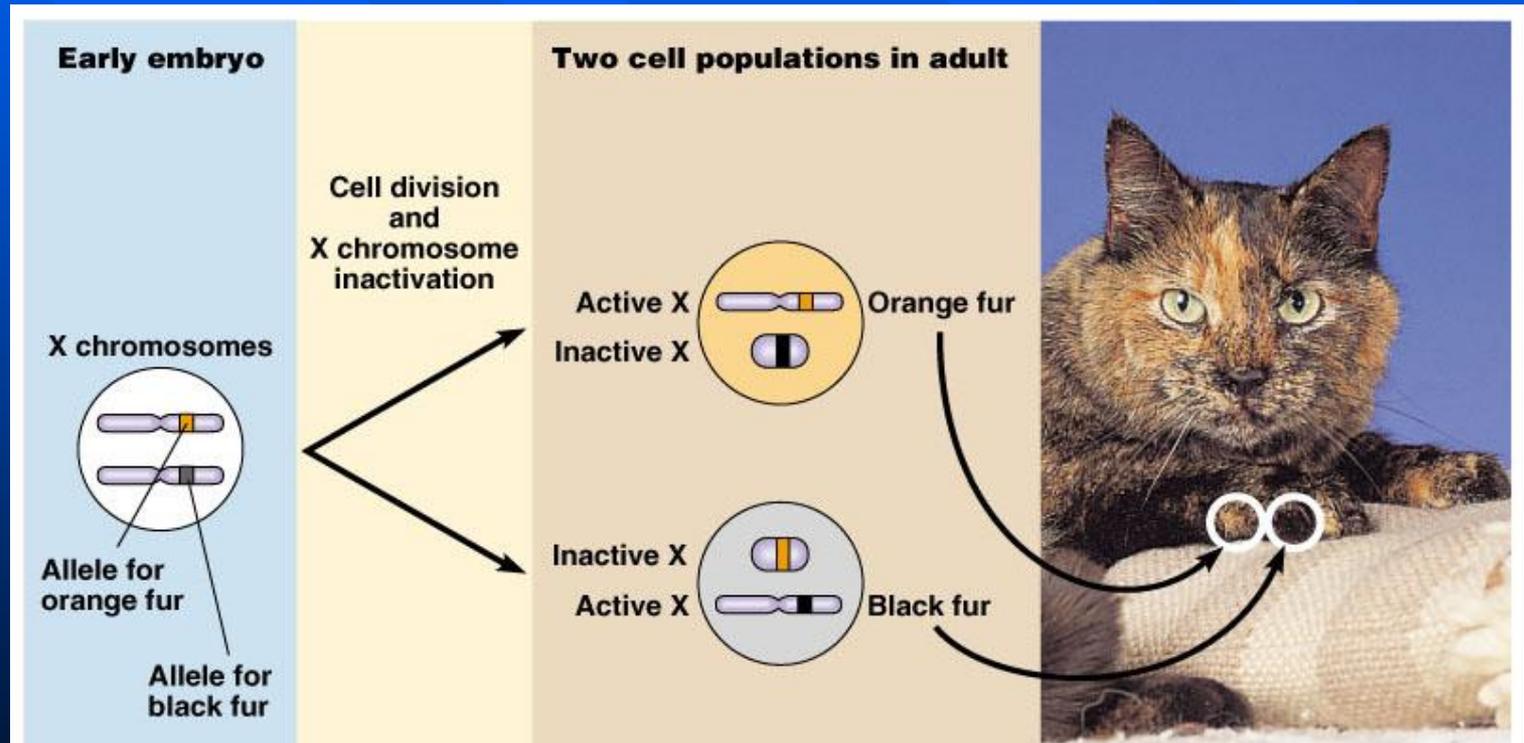
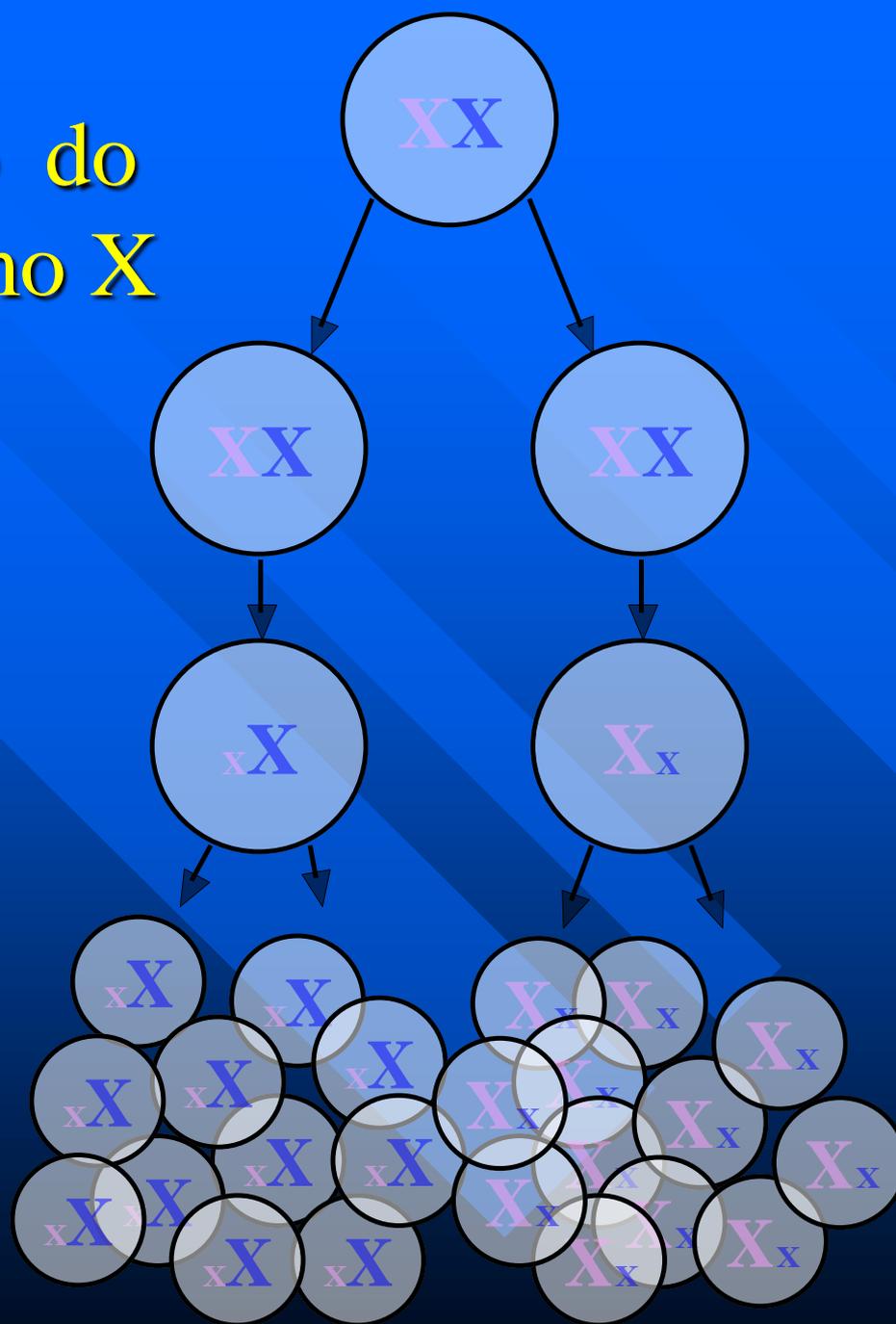


Fig. 15.10

Inativação do cromossomo X



Fêmeas são Mosaicas

gene da cor da pelagem ligado ao X-linked $C^B =$ preto, $C^Y =$ amarelo

Machos:

$X^{C^B}Y$ preto ou $X^{C^Y}Y$ amarelo

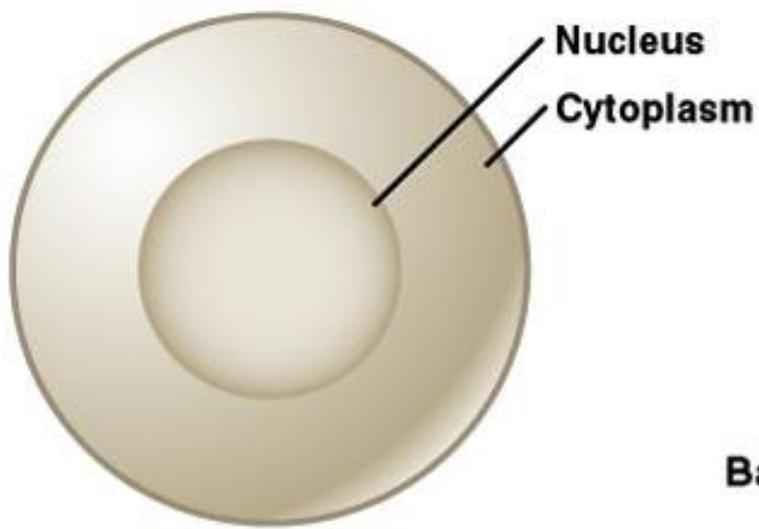
Fêmeas:

$X^{C^B}X^{C^B}$ preto ou $X^{C^Y}X^{C^Y}$ amarelo ou $X^{C^B}X^{C^Y}$
cálculo ou tortoiseshell

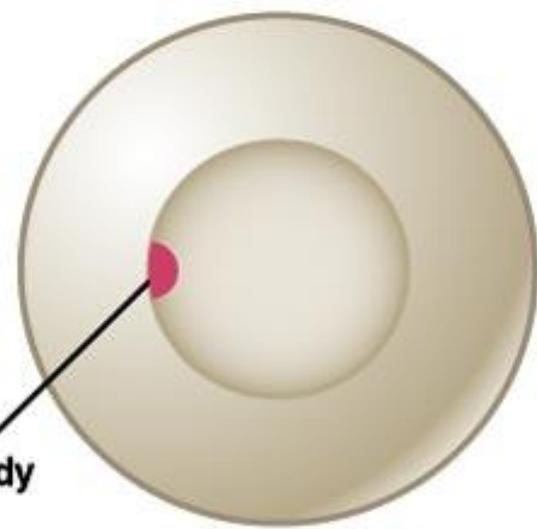
Cromossomos X Múltiplos

Em células com mais de dois cromossomos X, somente um permanece geneticamente ativo e todos os outros tornam-se inativados.

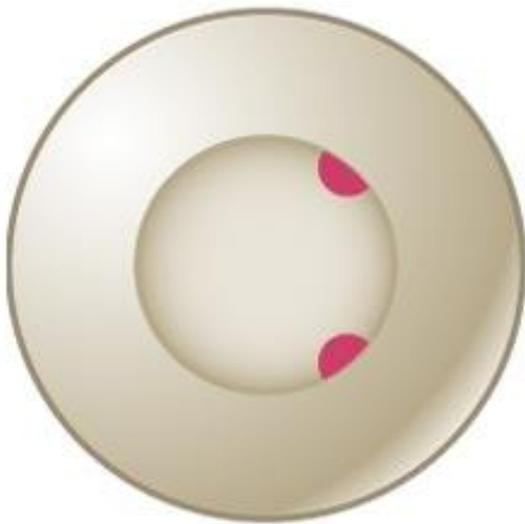
Portanto: uma mulher com a constituição de cromossomos 47, XXX precisam ter 2 corpúsculos de Barr em cada célula.



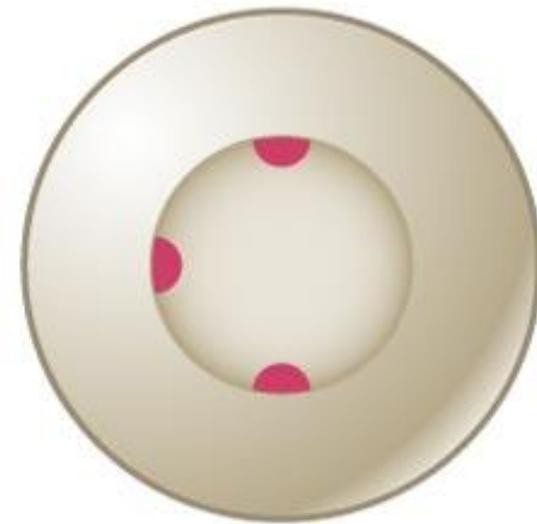
46, XY
45, X $(N-1=0)$



46, XX
47, XXY $(N-1=1)$



47, XXX
48, XXY $(N-1=2)$



48, XXXX
49, XXXXY $(N-1=3)$

