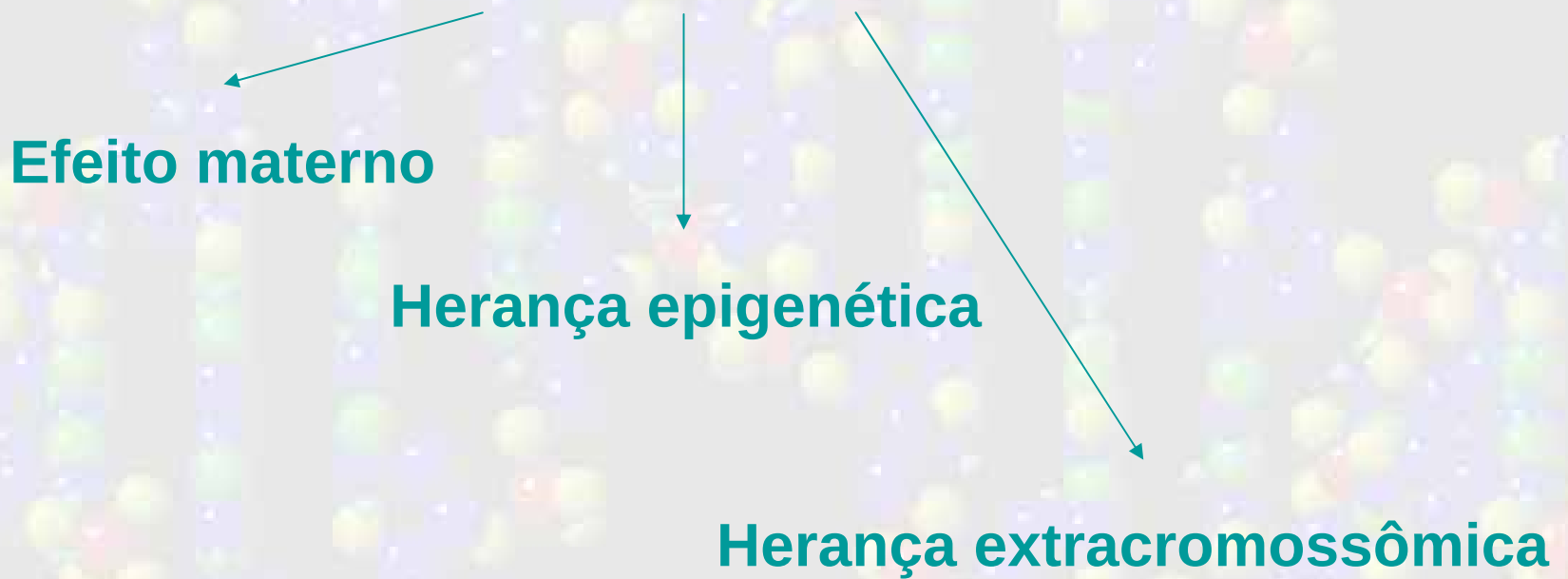


Genética Básica

Herança não mendeliana

Prof. Victor Martin Quintana Flores

Herança não mendeliana



```
graph TD; A[Herança não mendeliana] --> B[Efeito materno]; A --> C[Herança epigenética]; A --> D[Herança extracromossômica];
```

Efeito materno

Herança epigenética

Herança extracromossômica

Herança epigenética

1. Compensação de dosagem

1.1 Mecanismos de compensação

1.1.1 Inativação do cromossomo X

1.1.2 Dosagem em mamíferos

1.1.3 Aspectos moleculares da compensação em mamíferos.

2. “Imprinting”

2.1 Herança em genes que sofreram “imprinting”

2.2 Metilação

2.3 Doenças humanas relacionadas com genes que sofreram “imprinting”

Herança extracromossômica

1. Mitocôndrias e Cloroplastos

1.2. Padrão de herança de cloroplastos e mitocôndrias.

1.3. Variações de herança mitocondrial e de cloroplastos em diferentes espécies.

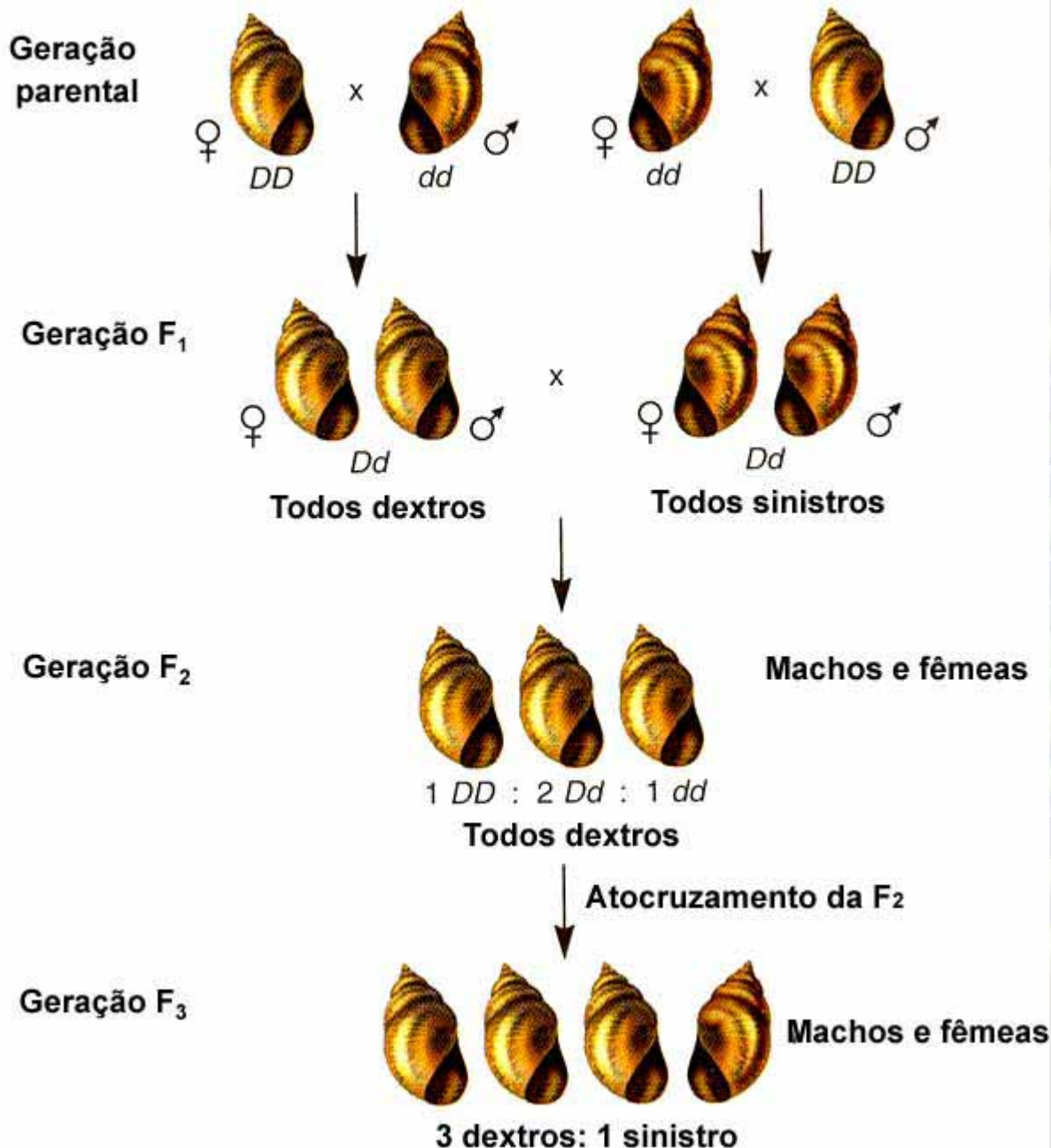
1.4. Doenças humanas causadas por mutações nas mitocôndrias.

1.5. Teorias sobre o DNA extranuclear

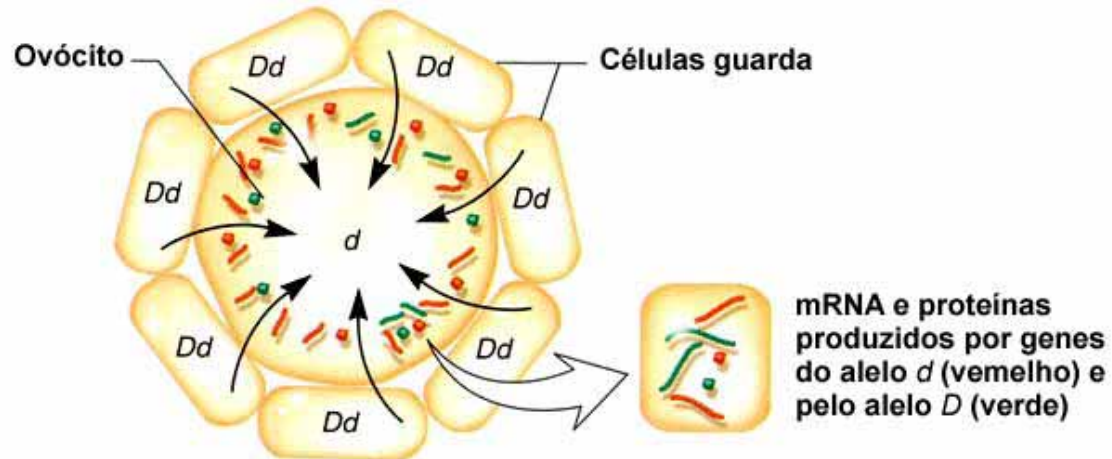
Efeito materno

Caracol aquático

Limnea peregra

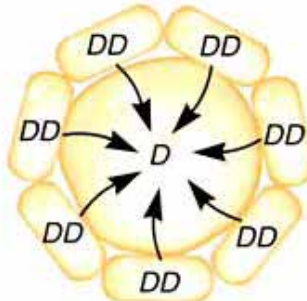


Mecanismos do efeito materno



(a) Transferência de produtos gênicos das células guarda para o ovócito

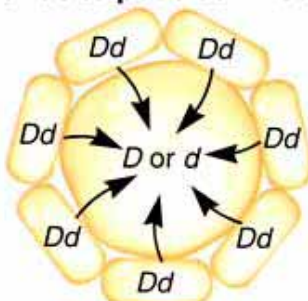
Mãe é DD
Ovócito é D



Toda a descendência é dextra pois o ovócito recebe os produtos gênicos do alelo D materno

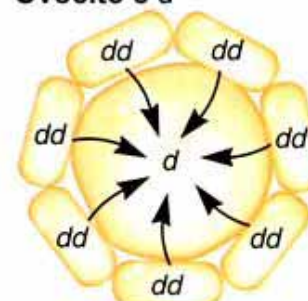
(b) Maternal effect in snail coiling

Mãe é Dd
Ovócito pode ser D ou d



Toda a descendência é dextra pois o ovócito recebe os produtos gênicos do alelo dominante D

Mãe é dd
Ovócito é d



Toda a descendência é sinistral pois o ovócito recebe somente os produtos gênicos do alelo d

O efeito materno portanto é devido ao genótipo materno. O genótipo paterno é insignificante no fenótipo pois estes genes serão expressos tardiamente.

O RNA e o produto gênico primário dos genes maternos das células guarda, dura um tempo considerável após o ovócito ser fecundado

Certamente que as evidências de efeito materno são encontradas em outras espécies, principalmente quando se estuda os primeiros estágios embrionários. Em *Drosophila* os pesquisadores identificaram algumas dúzias de genes que apresentam efeito materno

Herança epigenética

Compensação de dosagem

Mecanismos de compensação de dosagem em diferentes espécies

Cromossomos sexuais em:

Espécie	Fêmeas	Machos	Mecanismo de compensação
Placenta de mamíferos	XX	XY	Um dos cromossomos X nas células somáticas é desativado. Em certas espécies o cromossomo X paterno é desativado enquanto que em outras espécies como humanos a inativação é aleatória nas células somáticas da fêmea
Mamíferos marsupiais	XX	XY	O cromossomo X paterno é desativado nas células somáticas femininas
<i>Drosophila melanogaster</i>	XX	XY	O nível de expressão do cromossomo X nos machos é incrementado duas vezes
<i>Caenorhabditis elegans</i>	XX*	X0	O nível de expressão dos dois cromossomos X do hermafrodita é reduzido 50% com respeito ao cromossomo no macho

* Em *C. elegans* o indivíduo XX é hermafrodita e não fêmea

No sistema de aves e peixes o sistema de compensação não está entendido completamente existindo algumas evidências que suportam algumas teorias as quais precisam ser testadas e validadas futuramente.

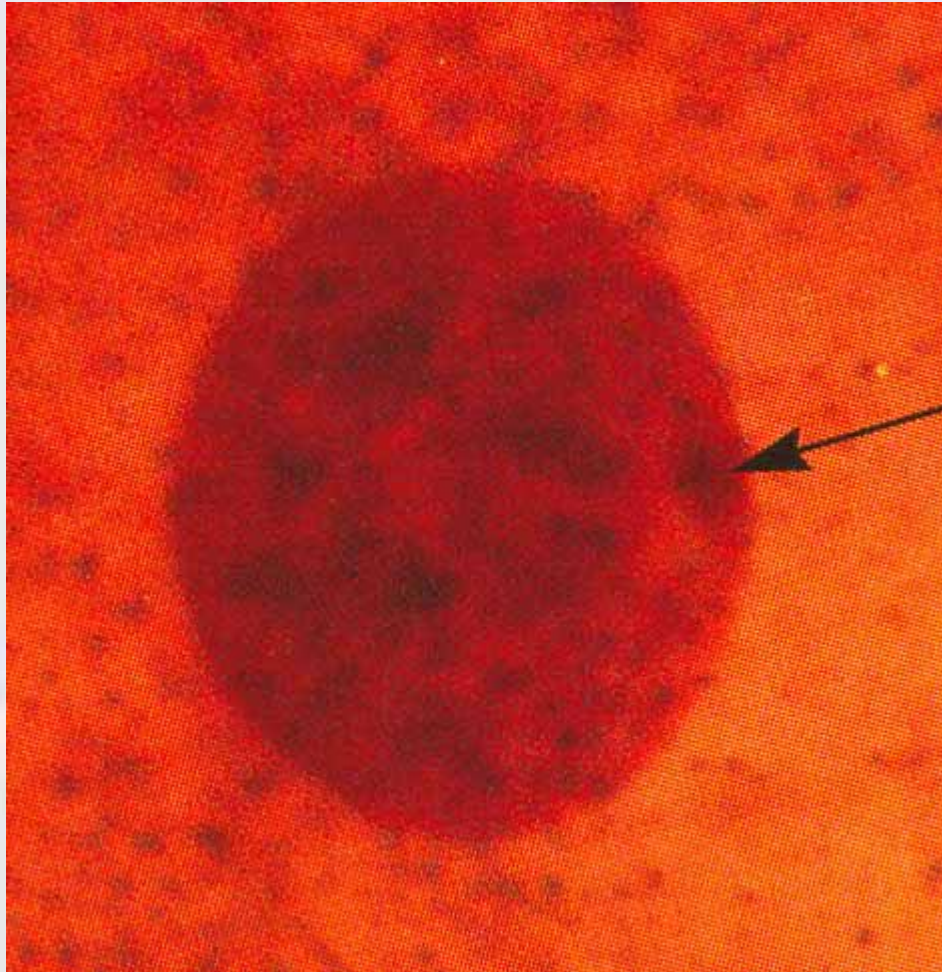
Em aves o cromossomo **Z** é um dos maiores, está entre o quarto ou quinto cromossomo em tamanho, no entanto o cromossomo **w** é o menor de todos analogamente ao cromossomo y em mamíferos O cromossomo **Z** contém quase a totalidade de todos os genes relacionados ao sexo O cromossomo **w** além de ser pequeno possui muitas seqüências repetidas que não codificam nenhuma proteína.

ZZ macho

Zw fêmea

Núcleo de célula somática de mulher

A seta indica o corpúsculo de Barr (Murray Barr Ewart Bertram 1949).
Cromossomo X inativado (Susumo Ohno 1961).

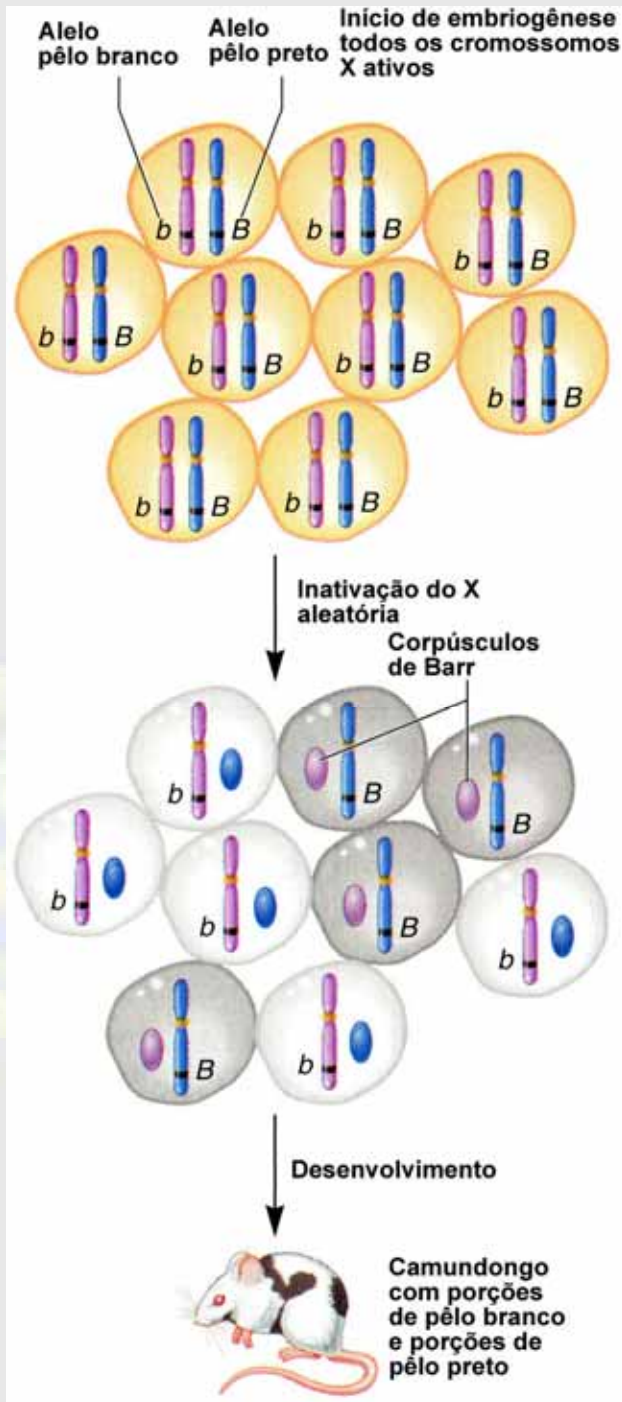


Gato calico

A diferença entre as cores laranja e preta é devida a inativação aleatória do cromossomo X. A região laranja possui o cromossomo com o gene para pêlo preto desativado. A região preta possui o cromossomo para cor laranja desativado. Somente a exceção XXY pode fazer com que machos possam apresentar este fenômeno. As fêmeas que apresentam este fenômeno devem ser heterozigotas para os genes de cor de pêlo. A cor branca é devido a um outro alelo dominante localizado em gene diferente.







B Cromossomo materno que contém o gene para cor de pelo preto

b Cromossomo paterno que contém o gene para cor de pelo branco

Inativação aleatória do cromossomo X
Corpúsculos de Barr

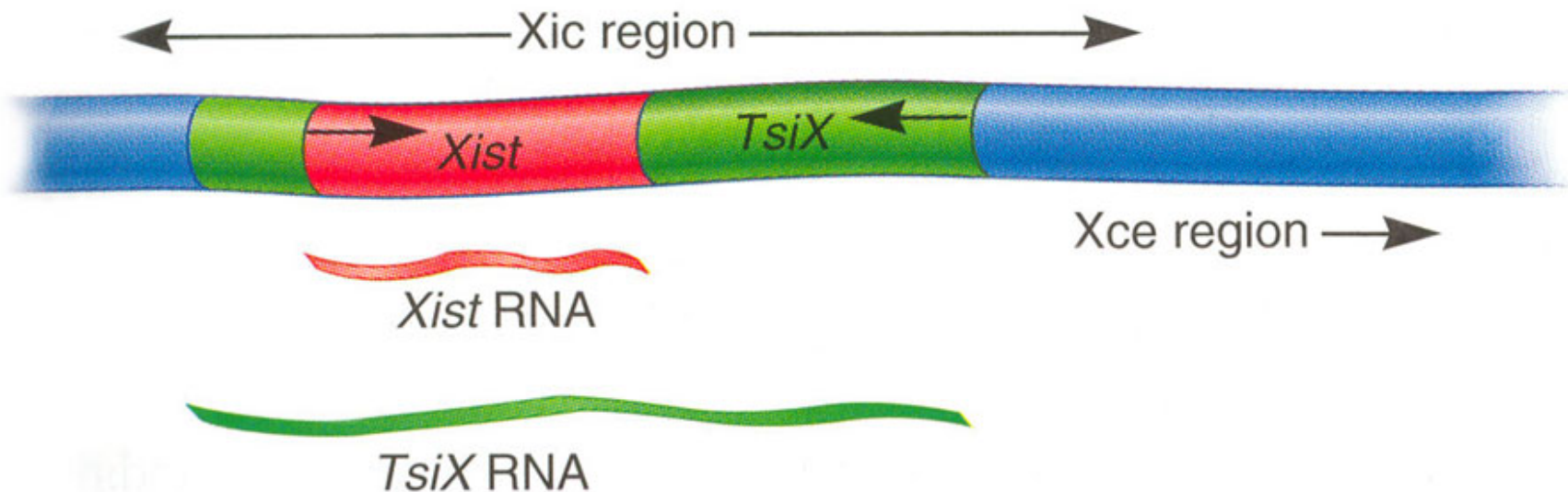
Posterior desenvolvimento

Camundongo com manchas brancas e pretas

Inativação do cromossomo X em mamíferos depende do locus *Xic* e do gene *Xist*

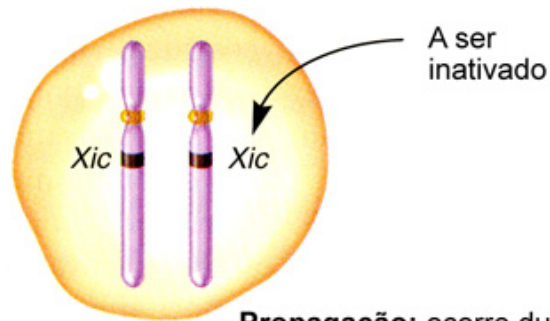
Eeva Therman e Klaus Patau

Portion of the X chromosome

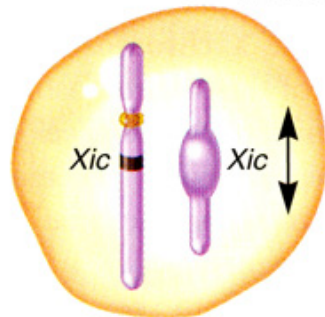


A presença do locus *Xic* é fundamental para a inativação do cromossomo X. Evidências mostraram que em células onde se perdeu por mutação cromossômica um dos loci *Xic*, nenhum cromossomo era desativado.

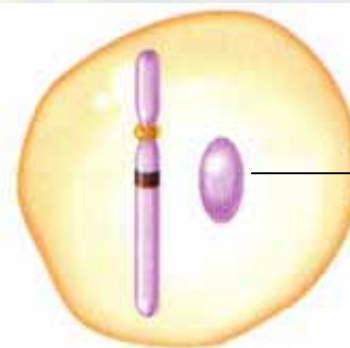
Início: Ocorre durante o desenvolvimento embrionário. O número de centros de inativação (Xics) são contados, como resultado um dos cromossomos é inativado.



Propagação: ocorre durante o desenvolvimento embrionário. Inicia no Xic e progride na direção das extremidades até a completa inativação. O gene Xist codifica mRNA que cobre o cromossomo X promovendo a sua compactação formando assim o corpúsculo de Barr.

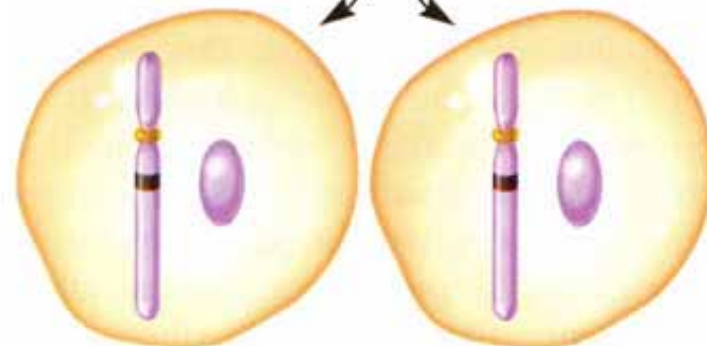


Posterior propagação



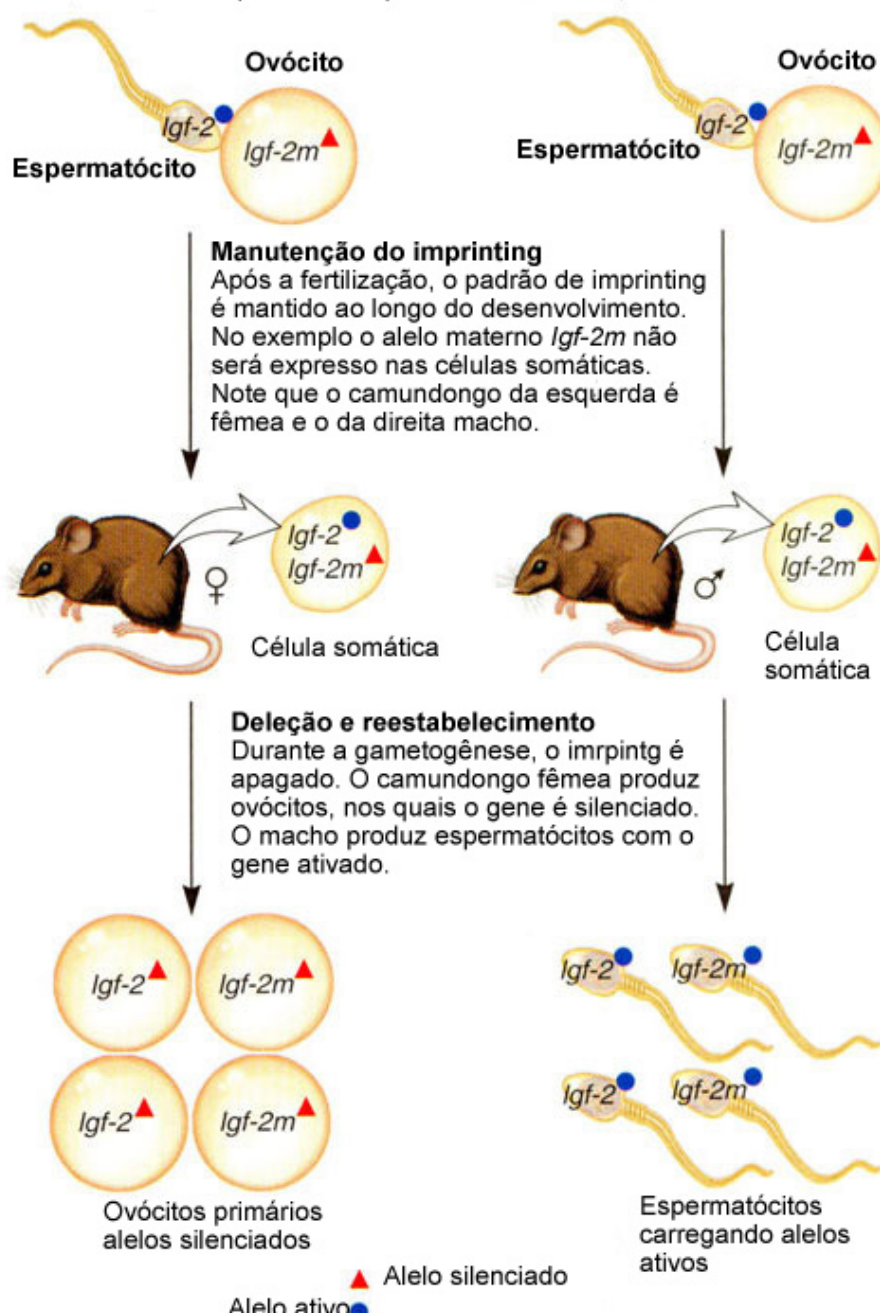
Corpúsculo de Barr

Manutenção: ocorre a partir do desenvolvimento embrionário até a vida adulta. A inativação do cromossomo X é mantida ao longo da vida do organismo.



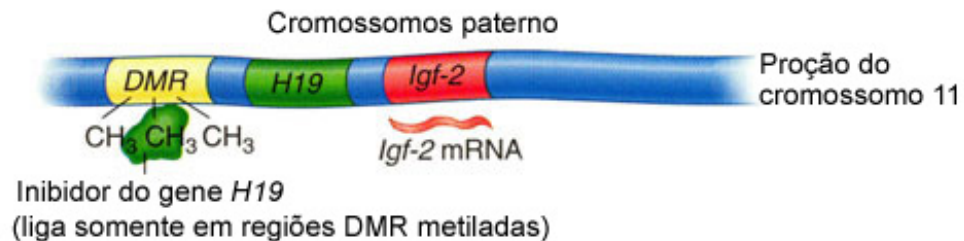
Estabelecimento do imprinting

Neste exemplo, o imprinting ocorre no gene *Igf2* que existe nas formas *Igf2* no macho e *Igf2m* na fêmea. O imprinting ocorre de maneira que somente o alelo paterno é expresso.

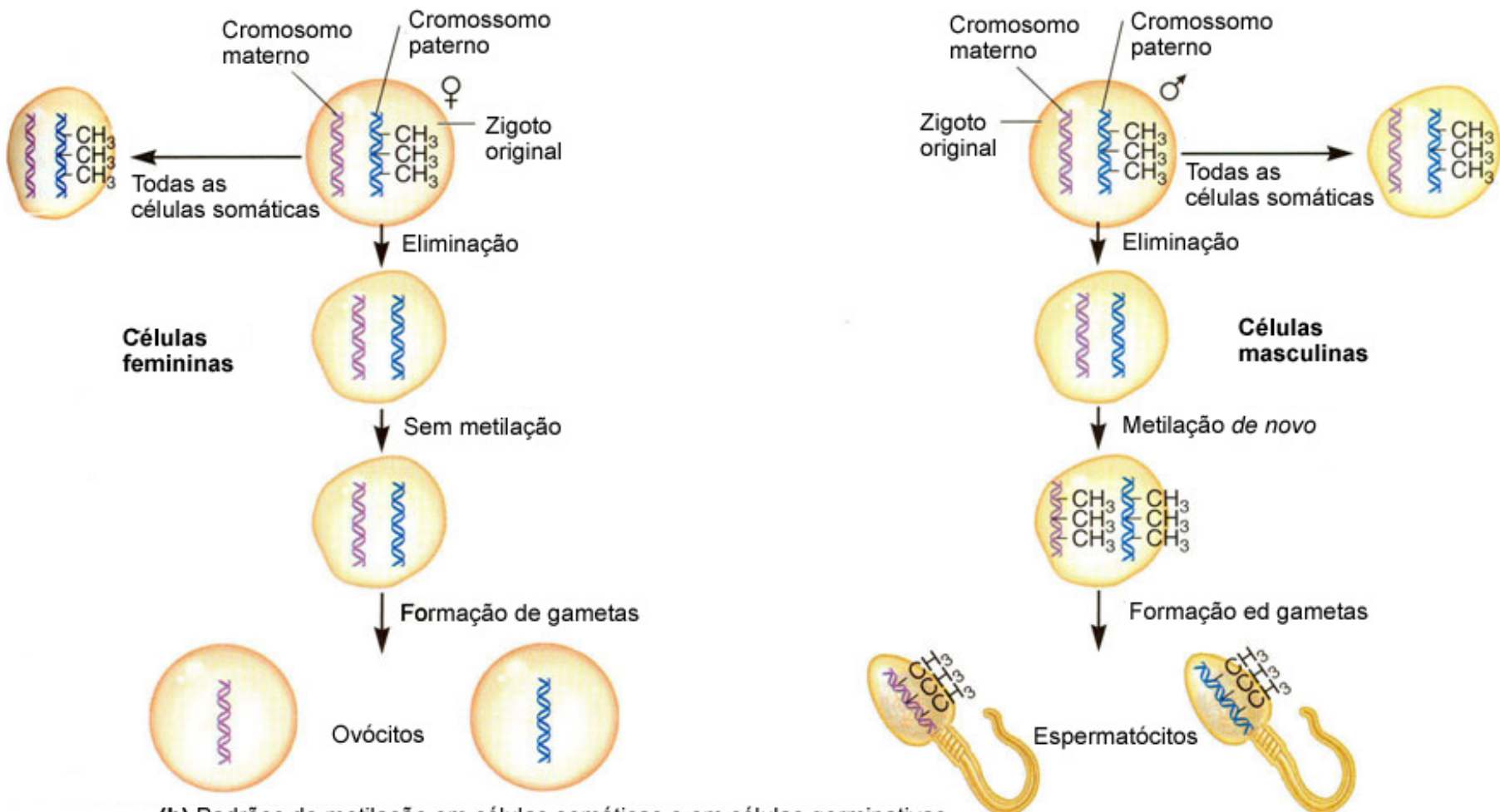


Os mecanismos de “imprinting” ocorrem em numerosas espécies de insetos, plantas e mamíferos. Este mecanismo pode implicar um simples gene, parte de um cromossomo, um cromossomo inteiro ou todos os cromossomos de um dos pais.

“Imprinting” de genomas pode estar envolvido na escolha do cromossomo X a ser desativado, pois pode influenciar na escolha do cromossomo a ser desativado



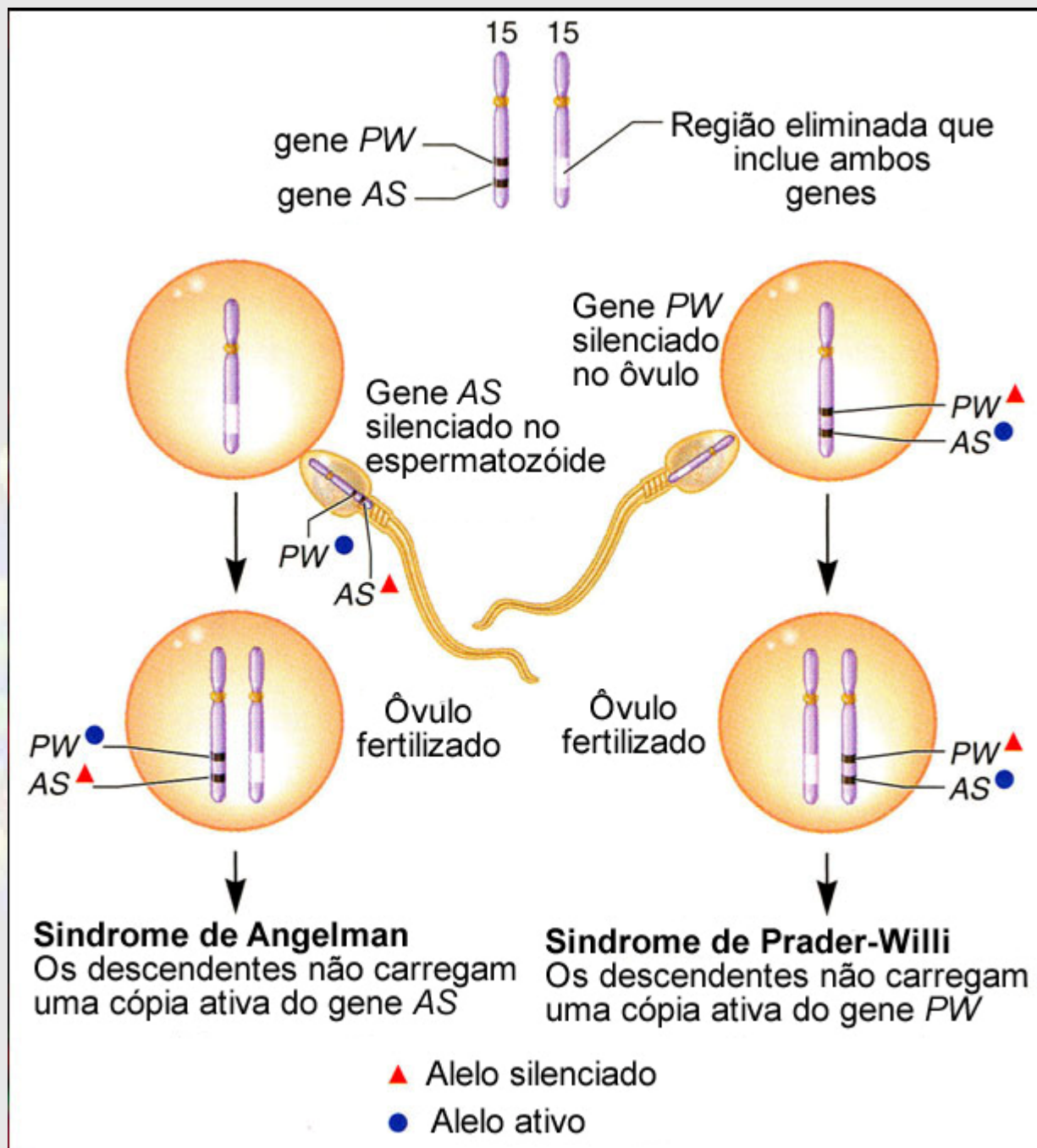
(a) Ação de proteínas reguladores que se ligam regiões DMR metiladas ou não



(b) Padrões de metilação em células somáticas e em células germinativas

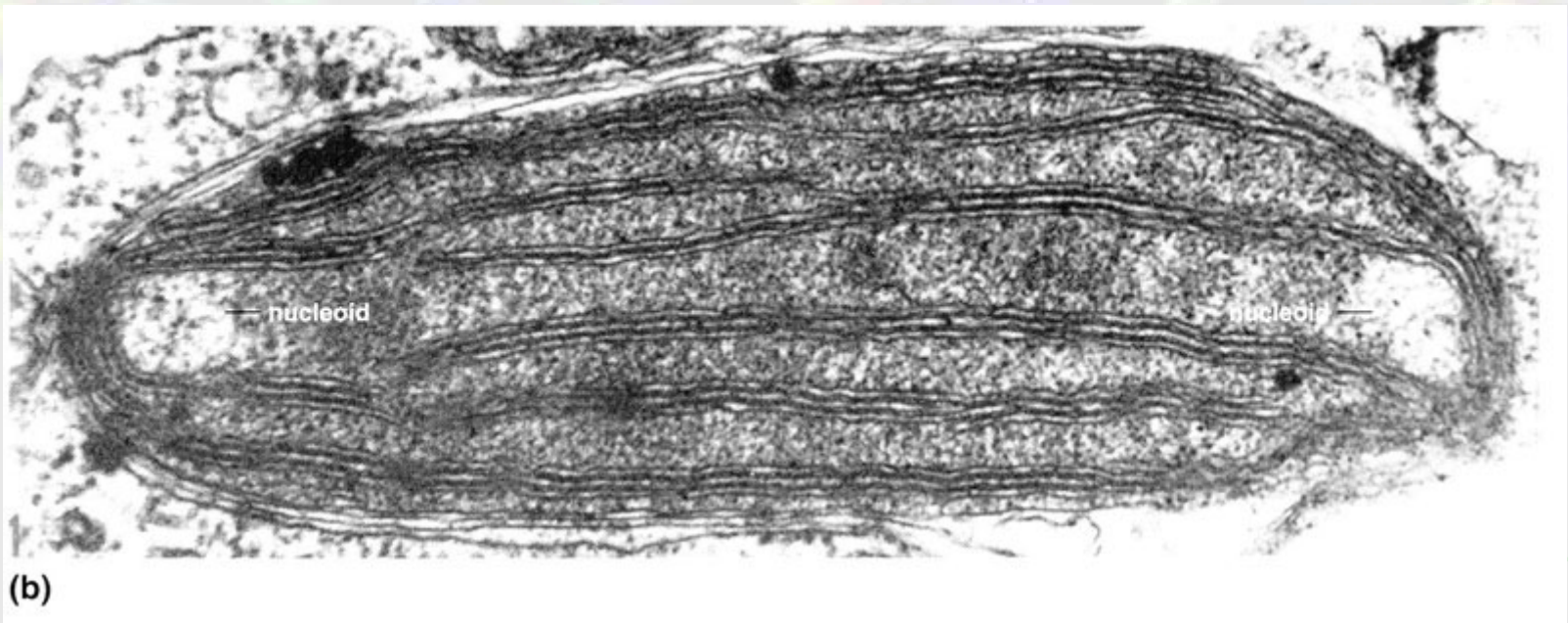
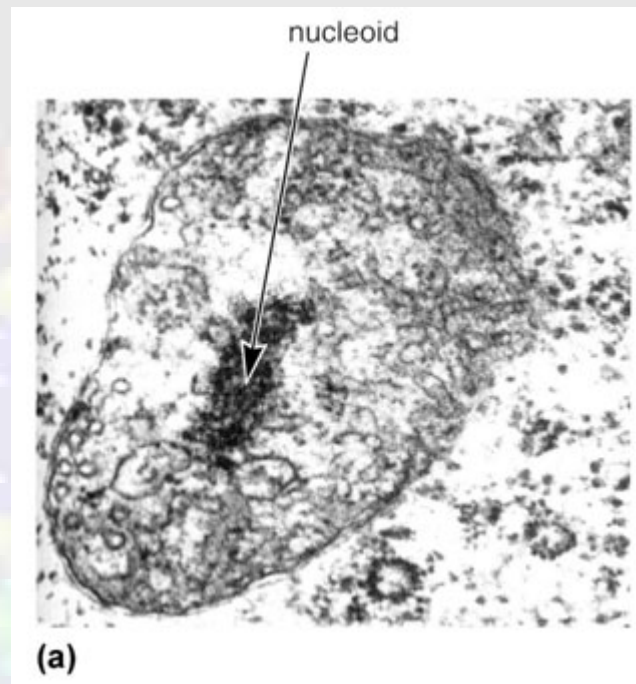
Exemplos de genes de mamíferos e herança de doenças humanas que envolvem genes que sofreram “imprinting”

Gene	Alelo expresso	Função
<i>WT1</i>	Materno	Tumor supressor de gene Wilms. Suprime o crescimento descontrolado das células
<i>INS</i>	Paternal	Insulina. Hormônio envolvido no crescimento celular e no metabolismo.
<i>Igf-2</i>	Paterno	Fator de crescimento 2 do tipo insulina. Similar a insulina.
<i>Igf-2R</i>	Materno	Receptor do fator de crescimento 2 do tipo insulina.
<i>H19</i>	Materno	Desconhecido
<i>SNRPN</i>	Paterno	Fator de “splicing”
<i>Gabrb</i>	Materno	Receptor de neurotransmissor



Herança extranuclear ou extracromossômica

- Herança extranuclear ou herança citoplasmática
- Mitocôndrias e Cloroplastos
- Estudos mostram semelhanças entre o DNA destas organelas com DNA genômico de bactérias.
- O DNA é localizado dentro da organela em uma região denominada NUCLEOIDE
- O genoma organelar é formado por cromossomo único de DNA dupla fita circular, embora possam existir várias cópias deste cromossomo.
- Cloroplastos e mitocôndrias podem conter vários nucleoides
- O tamanho do genoma mitocondrial varia muito entre espécies, por exemplo existe uma variação de 400 vezes entre o tamanho. Em geral o genoma de mitocôndrias de animais tende a ser muito pequeno, os de fungo, algas e protistas de tamanho intermediário e as de planta invariavelmente são os maiores.



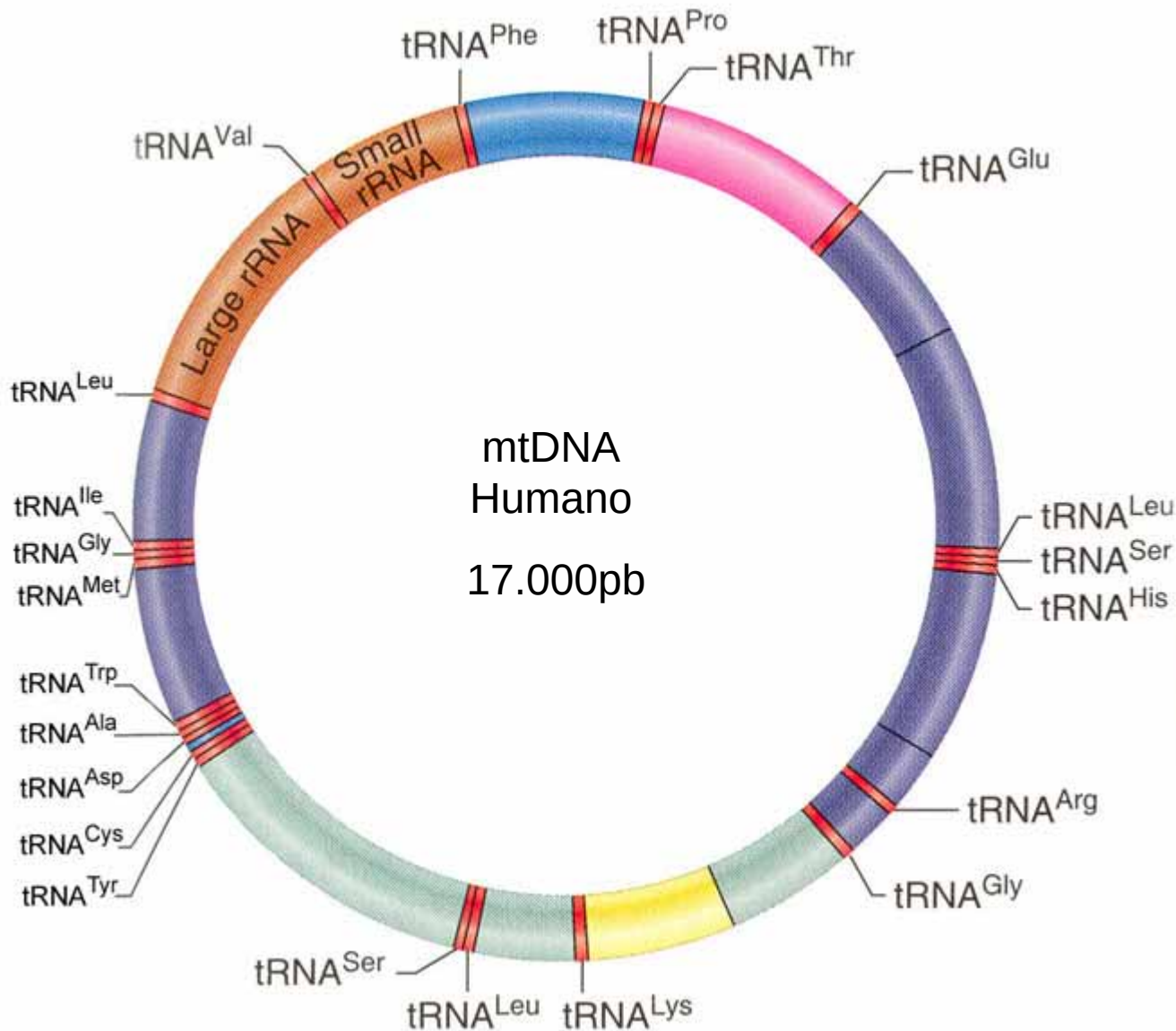
Composição genética de mitocôndrias e cloroplastos

Espécie	Organela	Nucleoide por organela	Número total de cromossomos por organela
<i>Tetrahymena</i>	Mitocôndria	1	6-8
Camundongo	Mitocondria	1-3	5-6
<i>Chlamydomonas</i>	Cloroplasto	5-6	~80
<i>Euglena</i>	Cloroplasto	20-34	100-300
<i>Plantas superiores</i>	Cloroplastos	12-25	~60

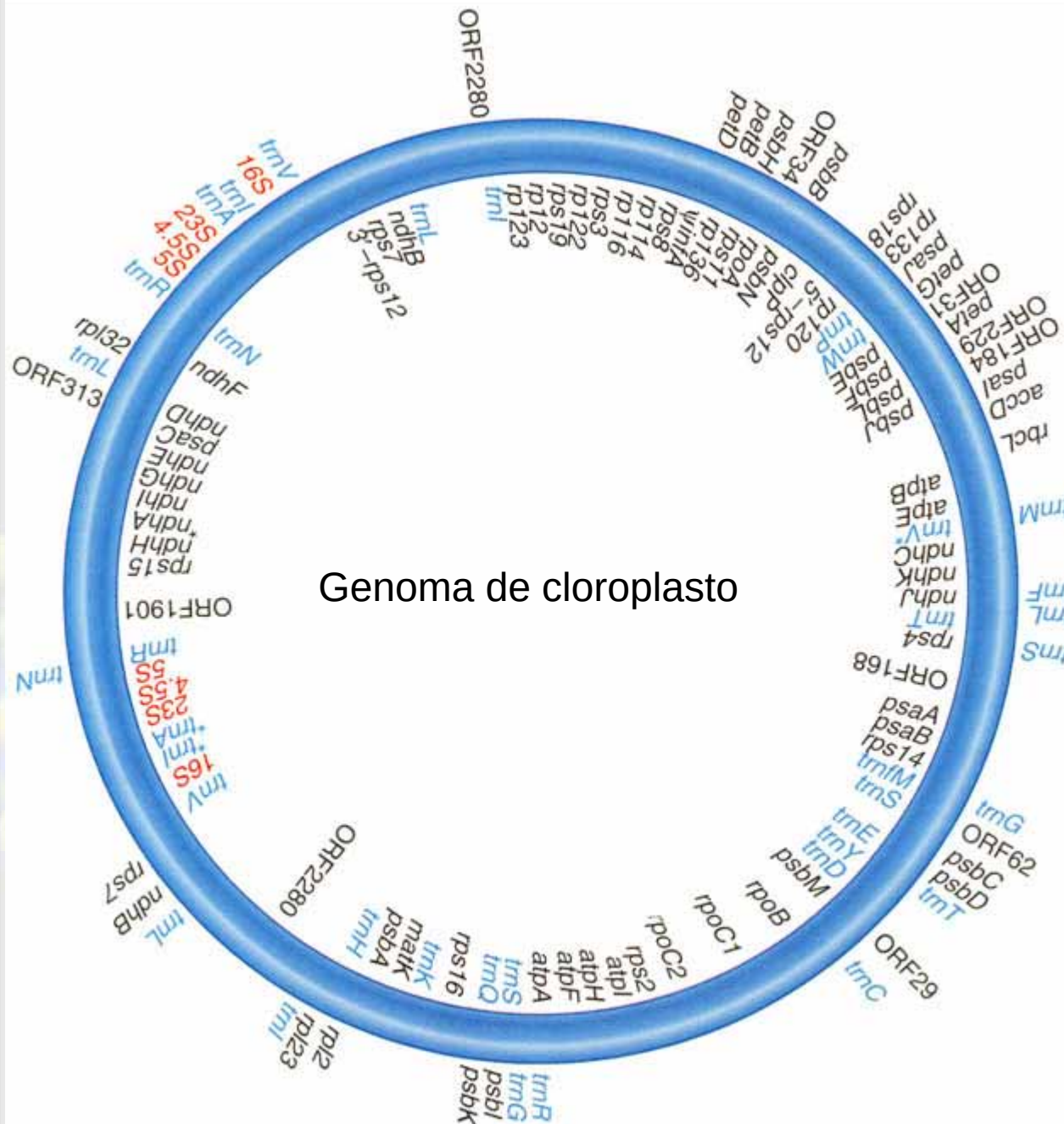
Dados de Gillham, N.W. (1994). Organelle genes and Genomes. Oxford University Press, New York

Genoma de mitocondria humana

- Ribosomal RNA genes
- Transfer RNA genes
- NADH dehydrogenase genes
- Cytochrome *b* gene
- Coenzyme Q–cytochrome *c* reductase genes
- Cytochrome *c* oxidase genes
- ATP synthase genes
- Noncoding DNA

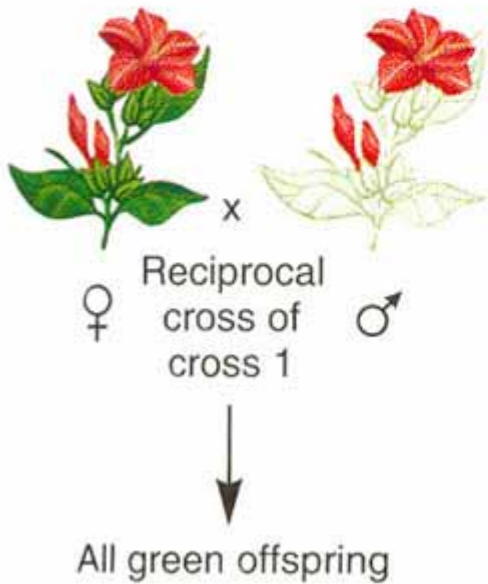
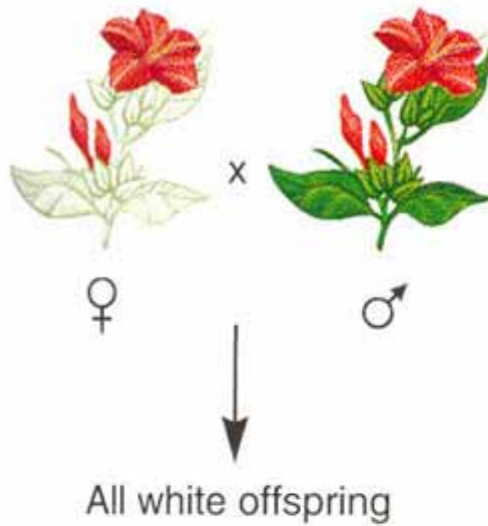


O tamanho é 1% do genoma bacteriano típico.

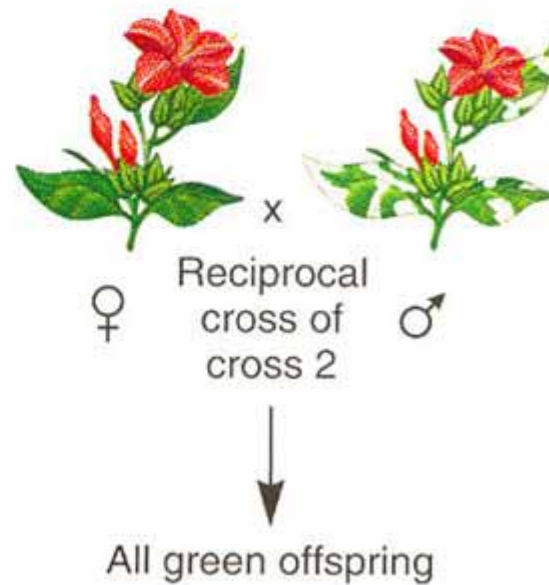
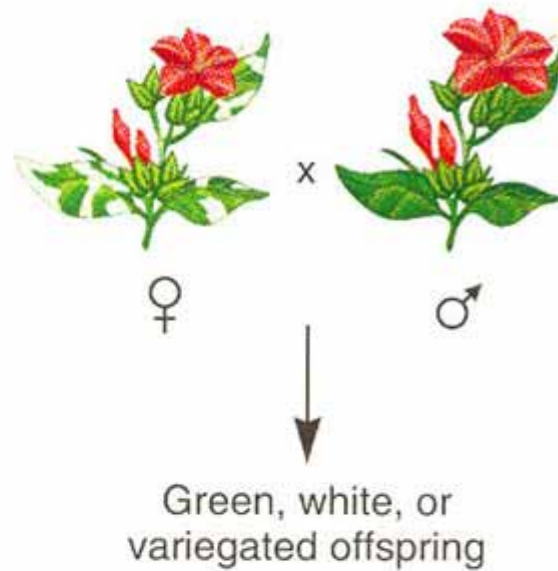


Cloroplastos possuem tamanhos de 100.000 a 200.000pb

Cross 1

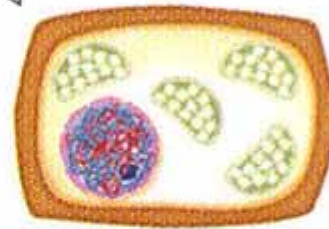


Cross 2

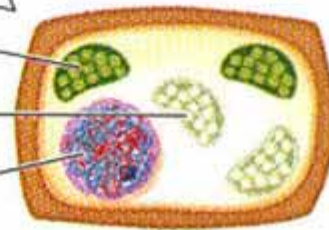




Variegated leaf



All white chloroplasts

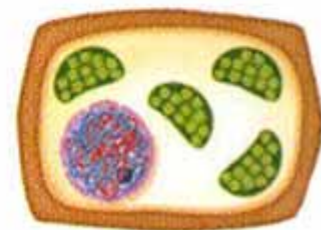


Green chloroplast

White chloroplast

Nucleus

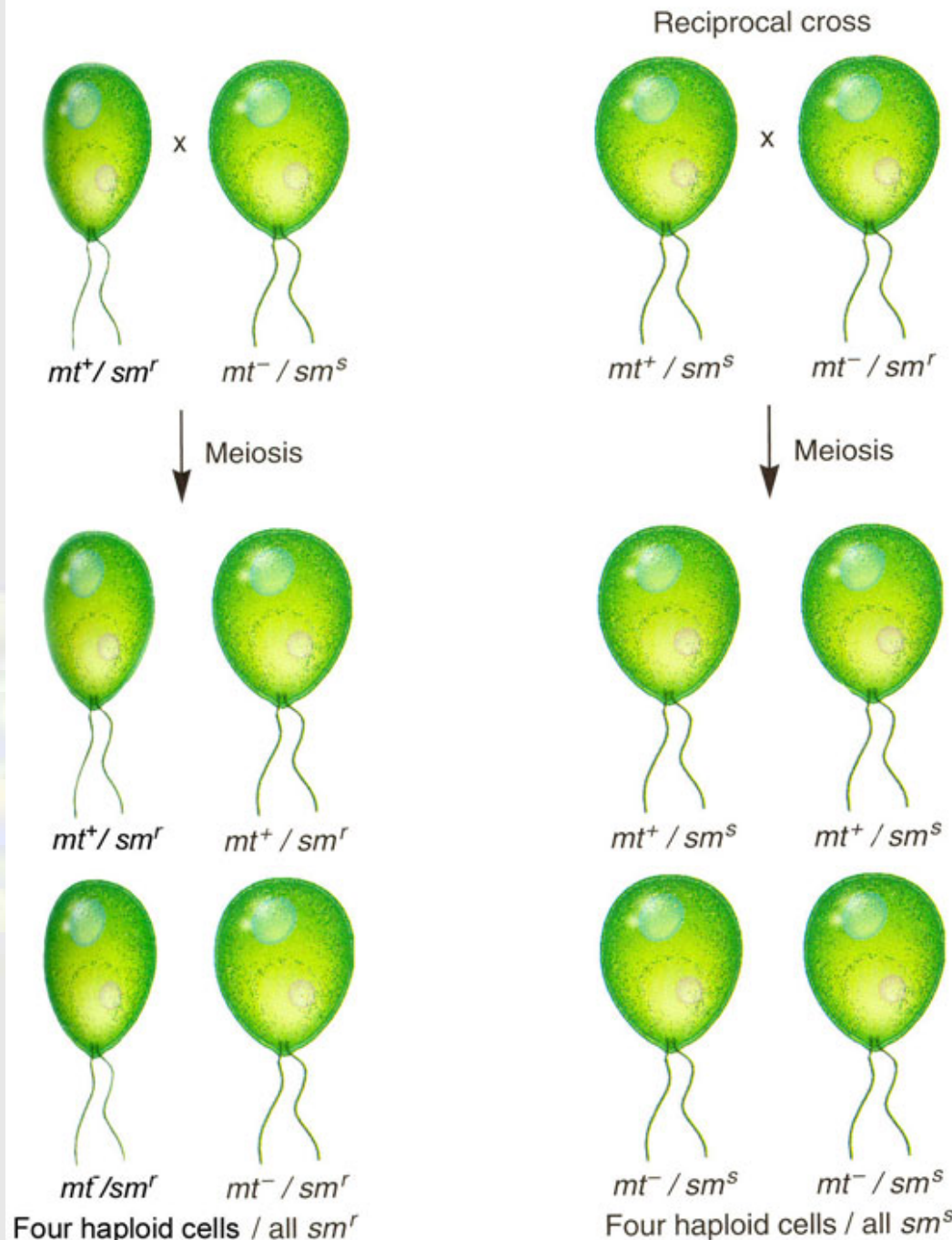
or



All green chloroplasts

Herança de cloroplastos em *Chlamydomonas*

Alga unicelular
Chlamydomonas reinhardtii
 Tipo de alga que possui um único cloroplastos que ocupa 40% do volume celular



Transmissão de organelas em diferentes espécies

Espécie	Organela	Transmissão
Mamíferos	Mitocôndria	Herança materna
Mexilhão	Mitocôndria	Biparental
<i>S. Cerevisiae</i>	Mitocôndria	Biparental
<i>Myxomicetos</i>	Mitocôndria	Usualmente herança materna; porém herança paterna foi encontrada no gênero <i>Allomyces</i>
<i>Chlamydomonas</i>	Mitocôndria	Herança paterna usando o sistema de cruzamento mt ⁻ .
<i>Chlamydomonas</i>	Cloroplastos	Herança materna usando o sistema de cruzamento mt ⁺
Angiospermas	Mitocôndrias e cloroplastos	A herança materna é muito comum, mas a herança biparental não é incomum em várias espécies
Gimnospermas	Mitocôndrias e cloroplastos	Usualmente herança paterna

Exemplos de doenças humanas mitocondriais

Doença	Gene mitocondrial mutado
Neuropatia ótica hereditária de Leber	Uma mutação em algum gene mitocondrial que codificam proteínas envolvidas na respiração celular: <i>ND1</i> , <i>ND2</i> , <i>CO1</i> , <i>ND4</i> , <i>ND5</i> , <i>ND6</i> e <i>cytb</i>
Fraqueza muscular neurogênica	Mutação no gene <i>ATPase6</i> que codifica a subunidade mitocondrial da ATP sintase, necessária para a síntese de ATP
Encefalomiopatia mitocondrial, acidose láctica e paralise local temporária	Mutação em gene que codifica tRNA para leucina e lisina
Miopatia mitocondrial	Mutação em gene que codifica tRNA para leucina
Miopatia materna e cardiomiopatia	Mutação em gene que codifica tRNA para leucina
Epilepsia mioclonica e fibras musculares irregulares	Herança materna usando o sistema de cruzamento mt^+

Dados de : Wallace, D. C. (1993) Mitochondrial diseases: genotype versus phenotype. Trends Genet. 9, 128-33

