

Bases da Hereditariedade

Profa. Vanessa Silveira

Roteiro de Aula

1. A informação genética: conceitos básicos
2. Base da Hereditariedade – Leis de Mendel
3. Padrões clássicos de herança
4. Padrões não clássicos de herança
5. Herança Multifatorial

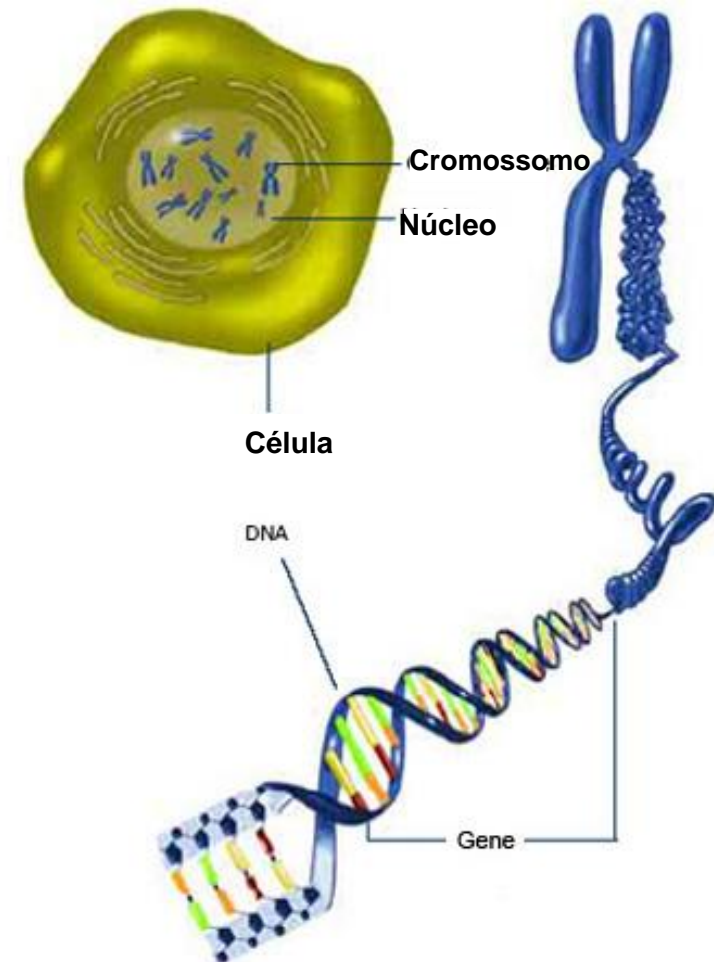
1. Informação Genética

❑ Cromossomos

- ❑ Estrutura, morfologia e número
- ❑ Conjunto de cromossomos: cariótipo

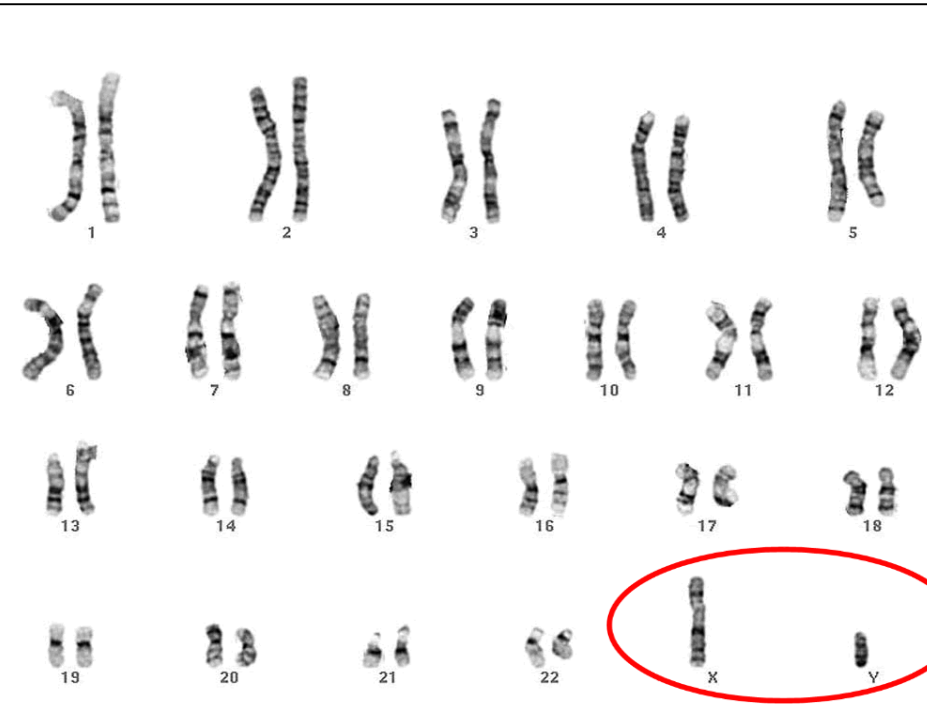
❑ Cariótipo Humano

- ❑ 22 pares - Autossômos
- ❑ 1 par - Cromossomos sexuais



Cariótipo Humano

- Cromossomos autossômicos
- Cromossomos sexuais



Masculino: 46, XY



Feminino: 46, XX

Conceitos básicos

- ❑ Cromossomos que possuem genes para as mesmas características

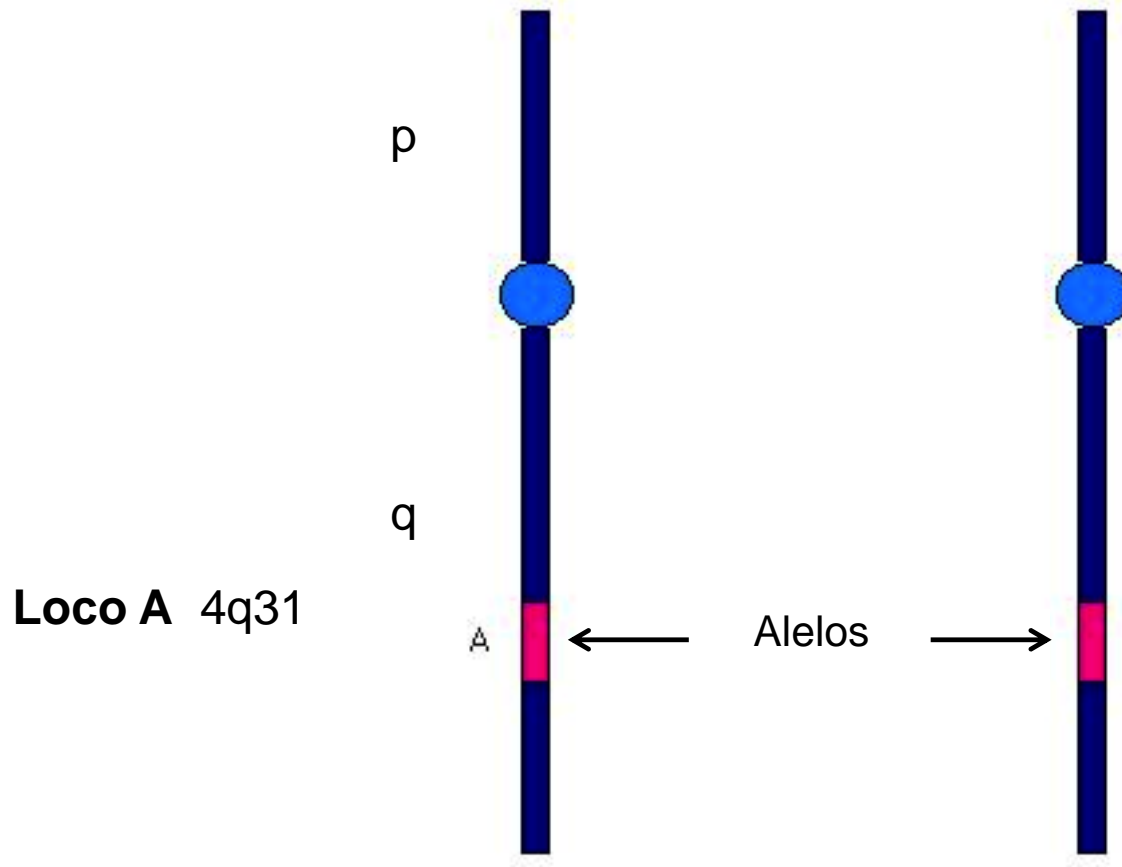
❑ Locus

- ❑ Local, no cromossomo, onde se encontra o gene

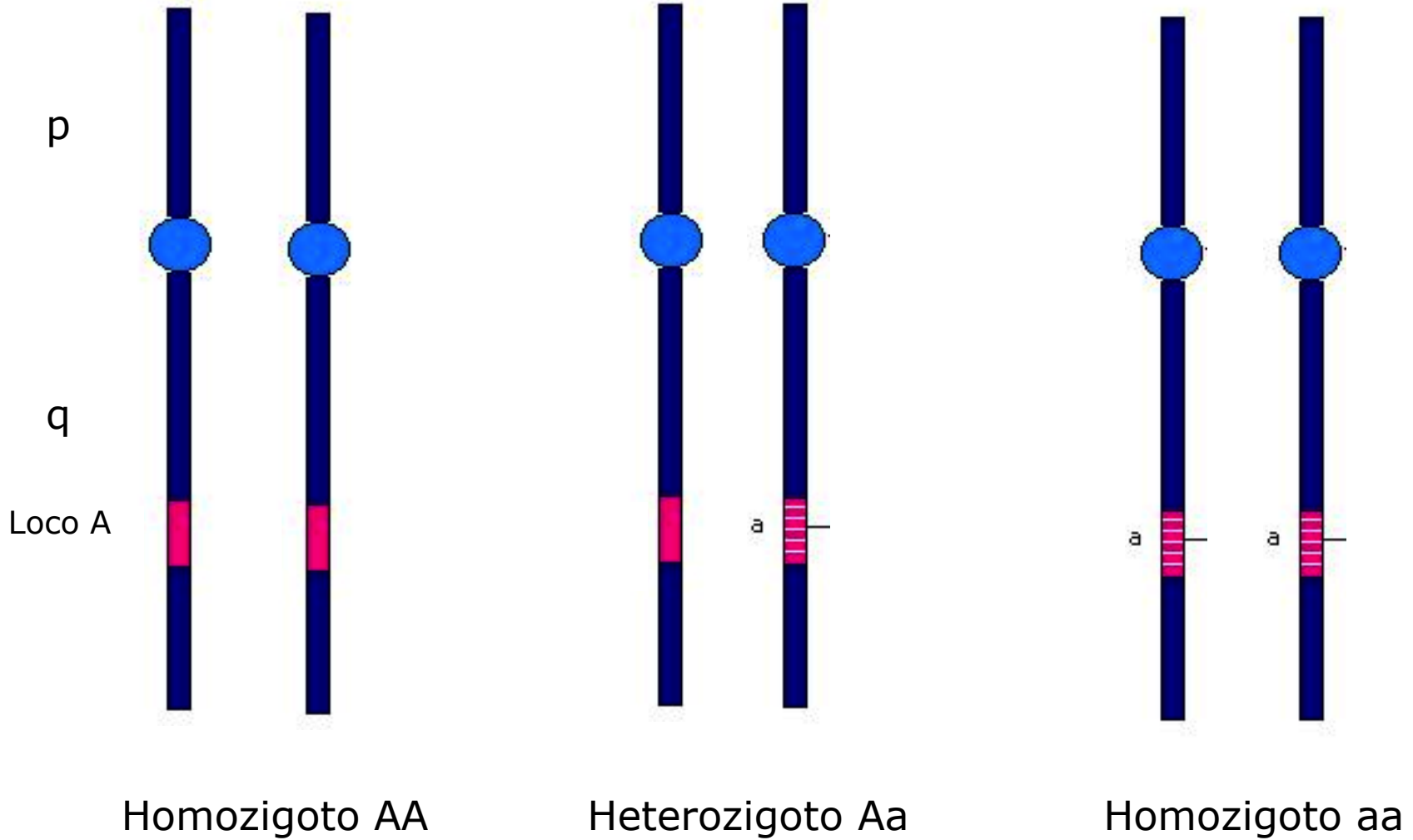
❑ Alelos

- ❑ Genes que ocupam o mesmo loco em cromossomos homólogos

Alelos: mesmo locus em cromossomos homólogos



➤ Homozigotos *versus* Heterozigotos



2. Bases da Hereditariedade

2. Bases da Hereditariedade

1865 – Gregor Mendel

- Segregação
- Dominância
- Segregação Independente



Gregor Mendel

1ª Lei de Mendel

“Cada característica é determinada por dois fatores que se segregam na formação dos gametas, onde ocorrem em dose simples”

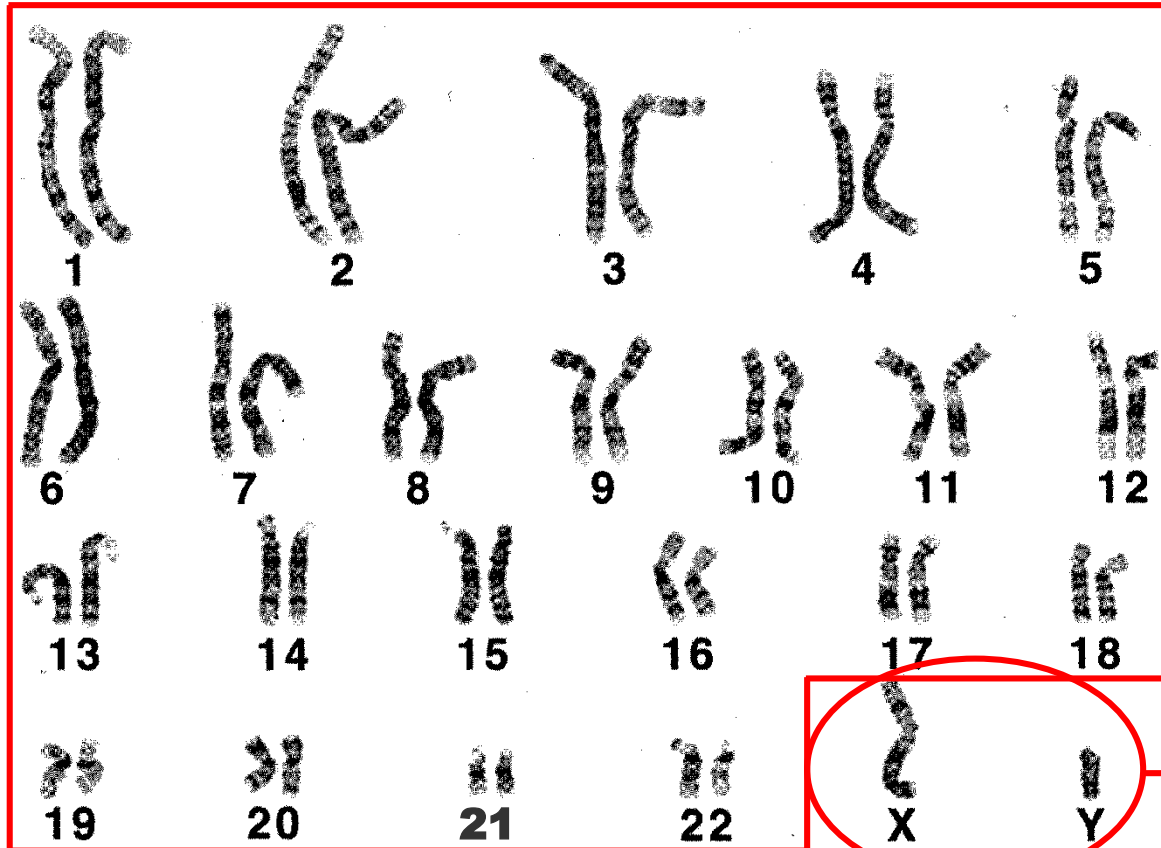
2ª Lei de Mendel

“Genes que determinam características diferentes distribuem-se aos gametas de maneira totalmente independente formando todas as combinações possíveis”

3. Padrões Clássicos de Herança

HERANÇA MONOGÊNICA

Tipo de herança determinada por um **único gene**



Autossômica

Ligada ao sexo

Herança nas populações humanas

	Dominante	Recessivo
Autossômico	Autossômico Dominante	Autossômico Recessivo
Ligado ao X	Dominante ligado ao X	Recessivo ligado ao X

Herança Monogênica

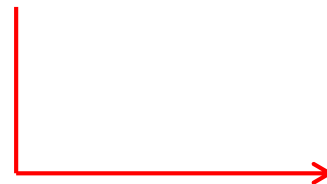
- Distúrbios caracterizados pela alteração de um **único gene**

- **Mendelianos**

- Lei da segregação mendeliana
- Ocorrem em proporções fixas entre a prole de tipos específicos de cruzamento

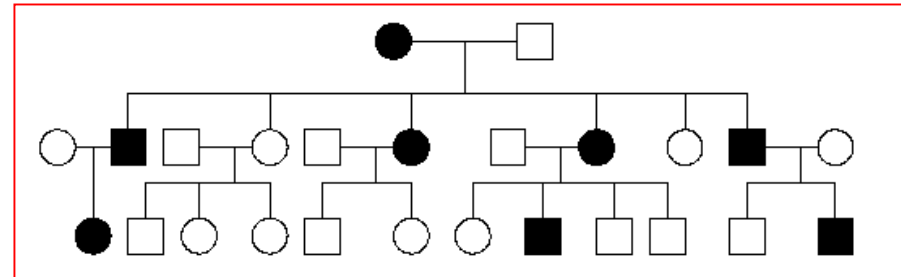
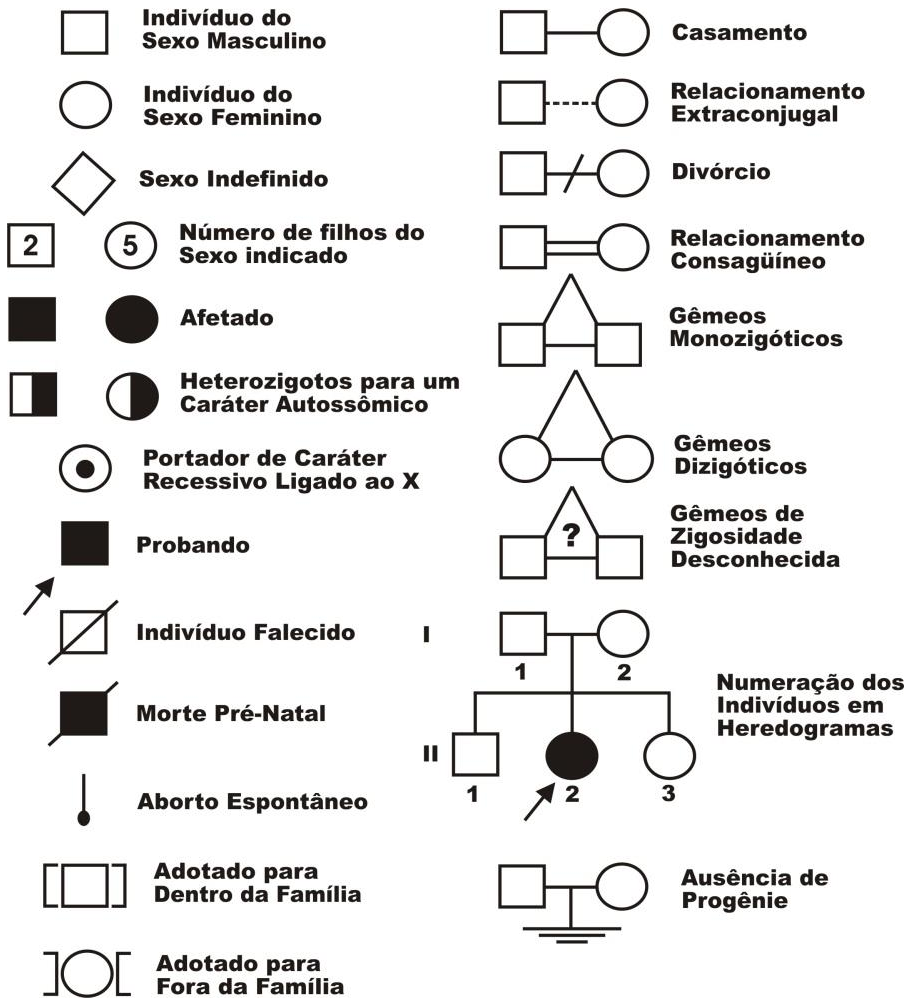
- Acometimento:

- Faixa etária pediátrica
- Modelo de transmissão familiar



Heredogramas

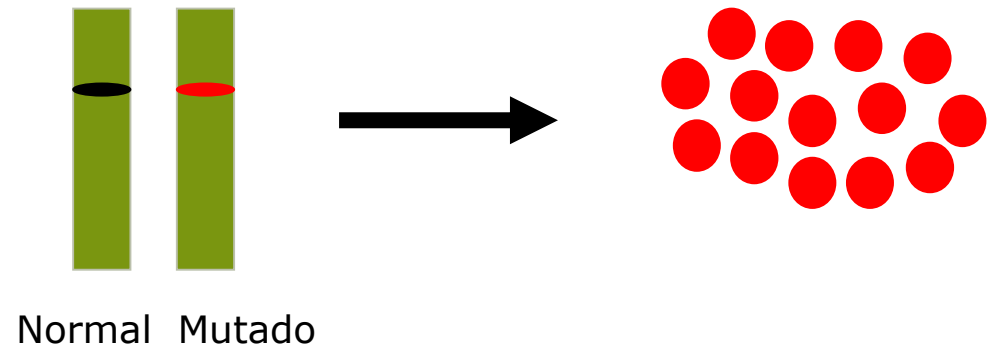
Heredogramas



Distúrbios monogênicos

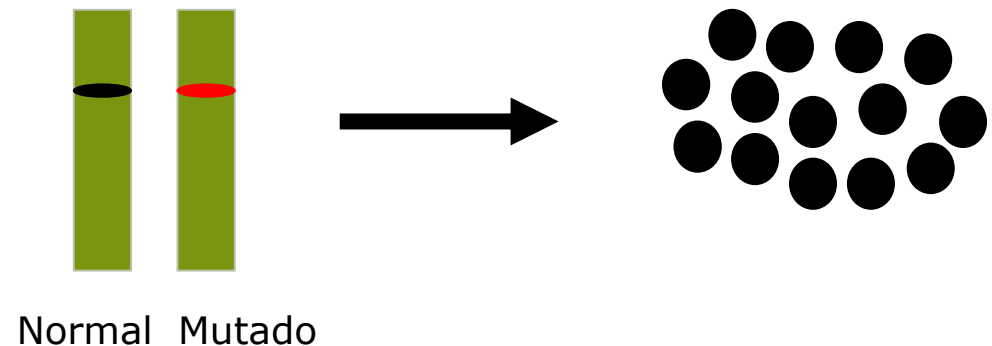
Herança Dominante

- Alelo normal é recessivo!
- Alelo mutante é dominante!



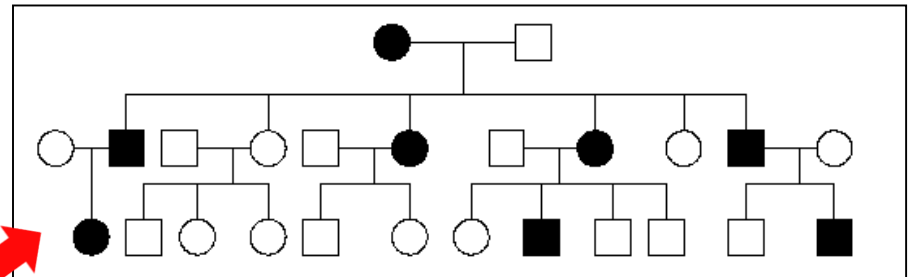
Herança Recessiva

- Alelo normal é dominante!
- Alelo mutante é recessivo!



Herança autossômica dominante

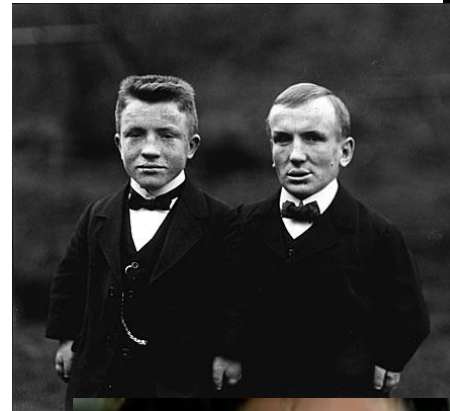
- ❑ O fenótipo aparece em todas as gerações, e toda pessoa afetada tem um genitor afetado.
- ❑ Qualquer filho de genitor afetado tem um risco de 50% de herdar o fenótipo.
- ❑ Familiares fenotipicamente normais não transmitem o fenótipo para seus filhos.
- ❑ Homens e mulheres têm a mesma probabilidade de transmitir o fenótipo aos filhos de ambos os sexos.



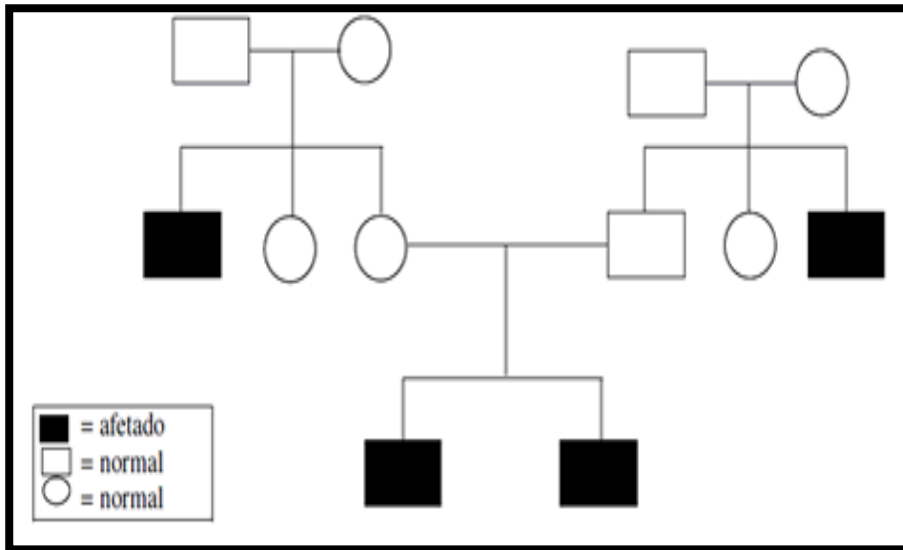
Dominantes puros são raros

Distúrbios autossômicos dominantes

- Acondroplasia
- Doença de Huntington
- Polidactilia
- Distrofia miotônica
- Hipercolesterolemia familiar
- Osteogênese imperfeita
- Neurofibromatose NF1



Herança autossômica recessiva

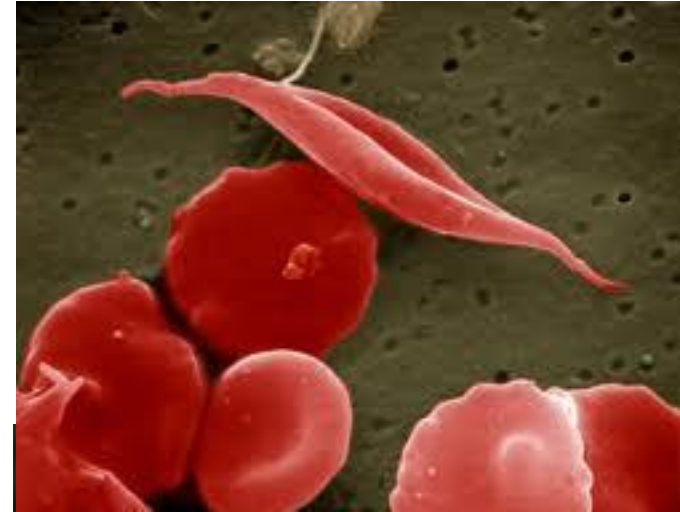


Heterozigotos compostos

- ❑ Os genitores raramente são afetados.
- ❑ A anomalia afeta indivíduos de ambos os sexos na mesma proporção.
- ❑ Os genitores de um afetado têm probabilidade de 25% de gerar outro filho afetado.
- ❑ De um casal de afetados nascem apenas filhos afetados, enquanto que de casais constituídos de um afetado e outro normal nascem, em geral, indivíduos normais.
- ❑ A proporção de casais consangüíneos entre os genitores de afetados é mais alta do que da população.

Distúrbios autossômicos recessivos

- ❑ Albinismo
- ❑ Anemia falciforme
- ❑ Fibrose cística
- ❑ Doença da Tay-Sachs
- ❑ Fenilcetunúria



Herança monogênica ligada ao sexo

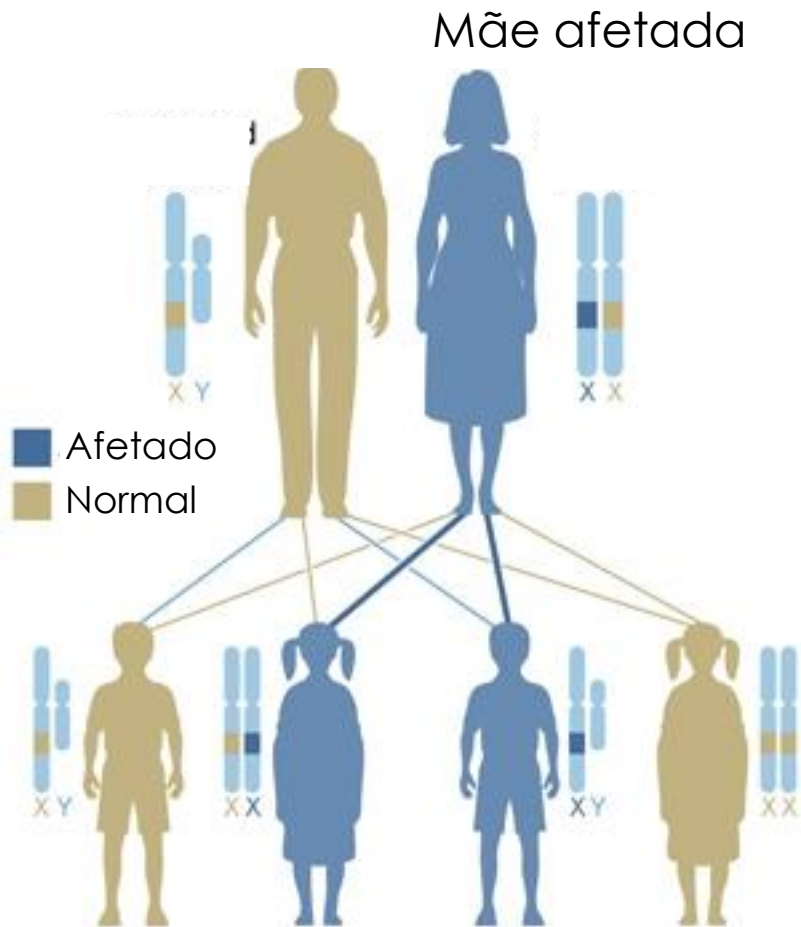
Ligada ao Sexo



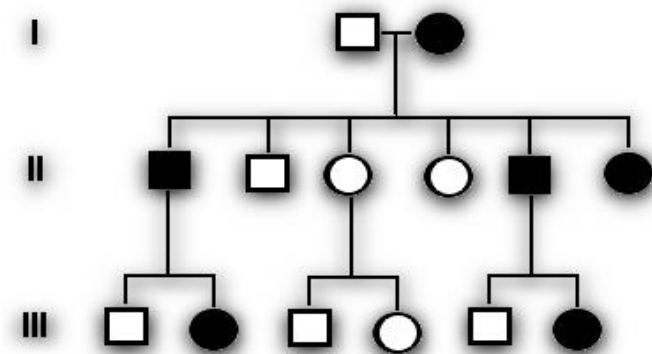
Dominante

Recessiva

Herança dominante ligada ao X



- Os filhos de ambos os sexos de portadoras possuem um risco de 50% de herdar o fenótipo.

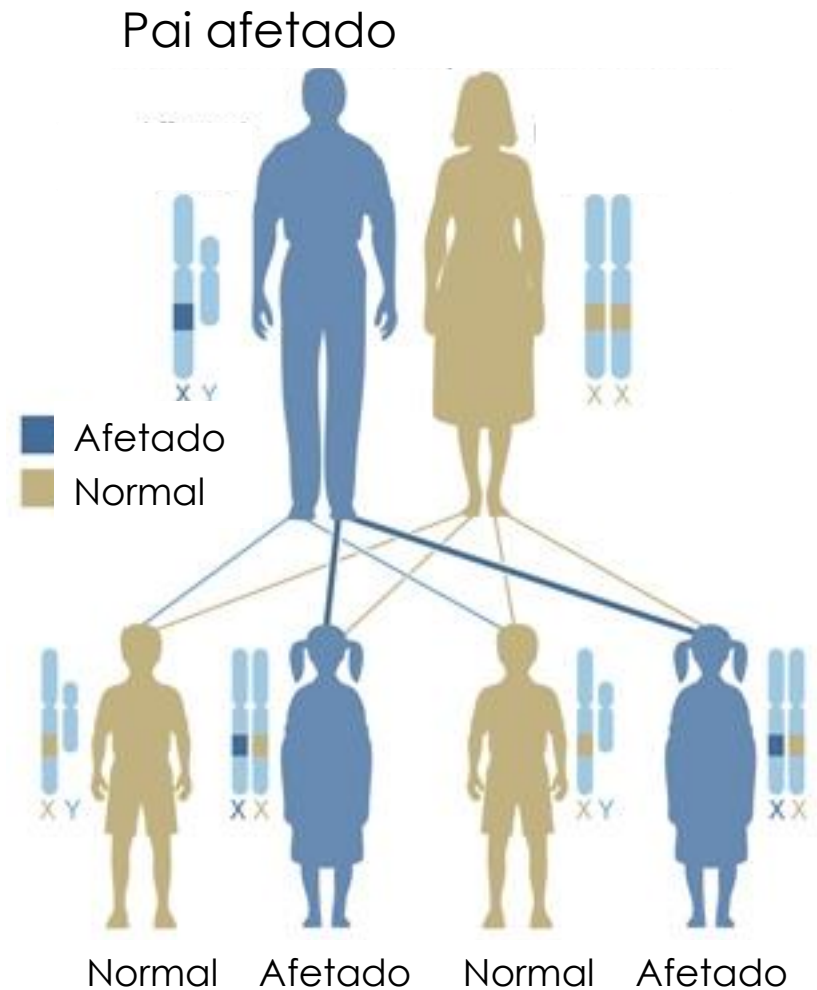


Herança dominante ligada ao X

- ❑ Os homens afetados com companheiras normais não têm nenhum filho afetado e nenhuma filha normal.

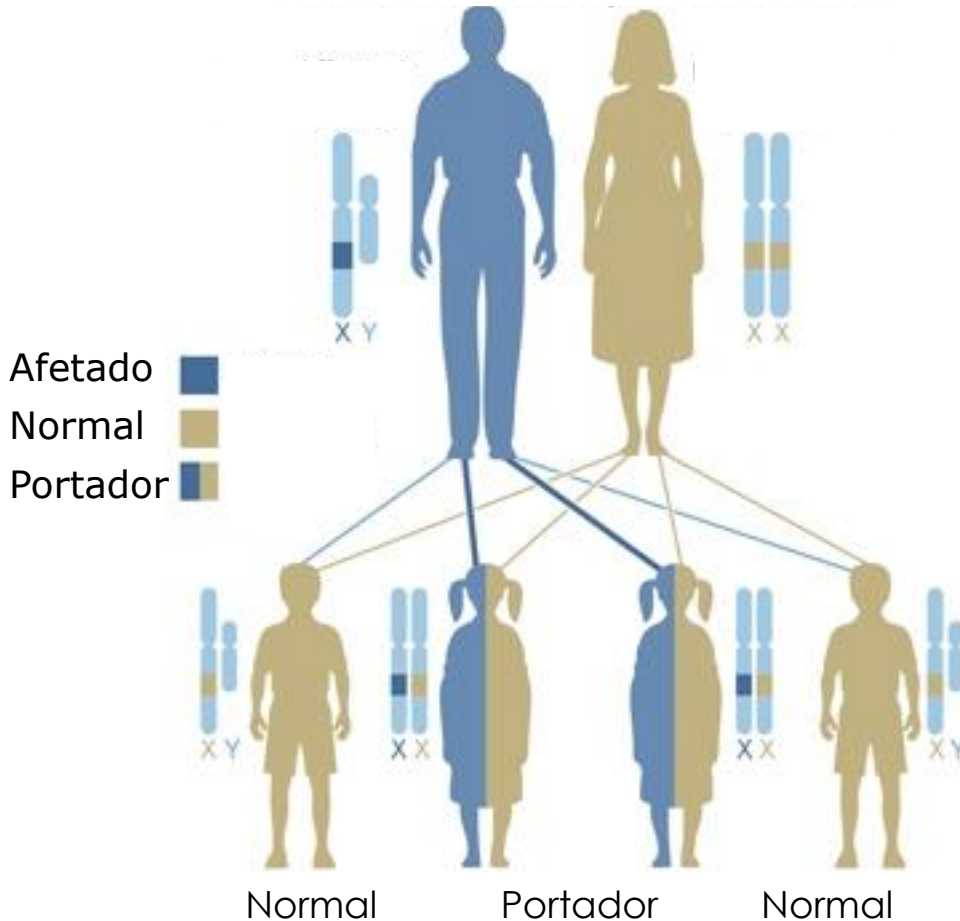
Exemplos

- Síndrome de Rett
- Raquitismo hipofostatêmico
- Hipertricose



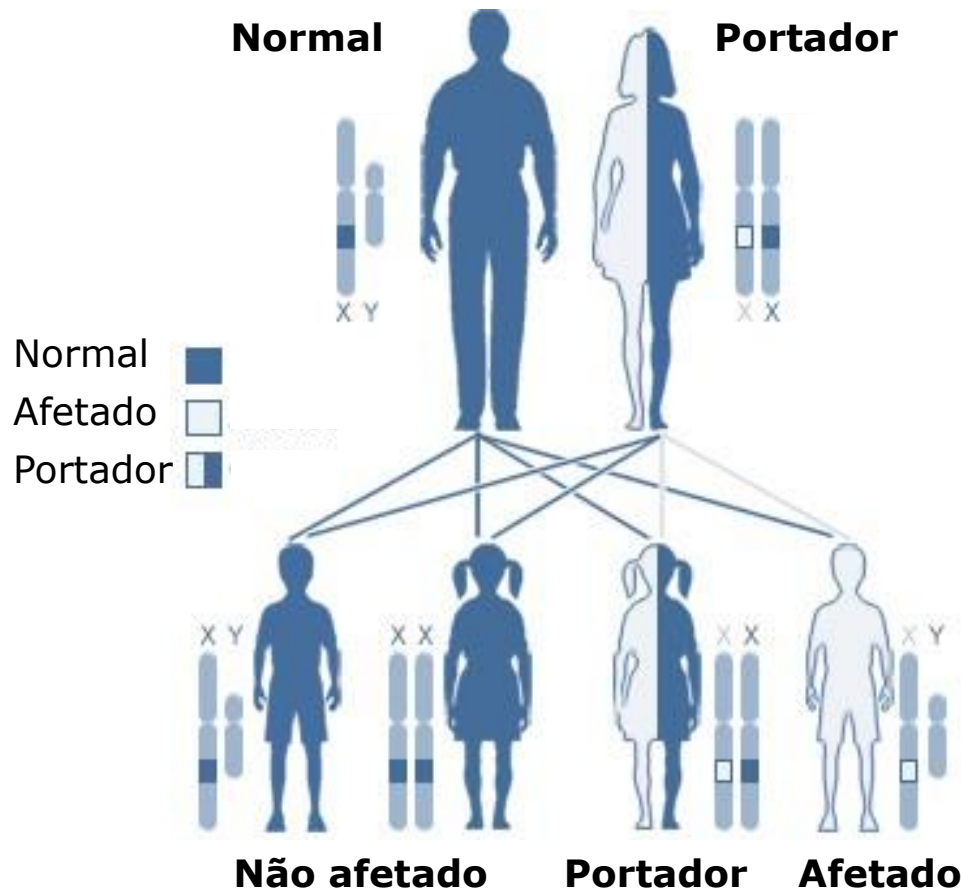
Herança recessiva ligada ao sexo

Pai afetado



- ❑ A incidência do fenótipo é superior em homens
- ❑ O gene responsável pela afecção é transmitido de um homem afetado para todas as suas filhas.
- ❑ O gene jamais se transmite diretamente do pai para o filho, mas sim de um homem afetado para todas as suas filhas.
- ❑ As mulheres heterozigóticas geralmente não são afetadas, mas algumas expressam a afecção com intensidade variável.

Herança recessiva ligada ao sexo

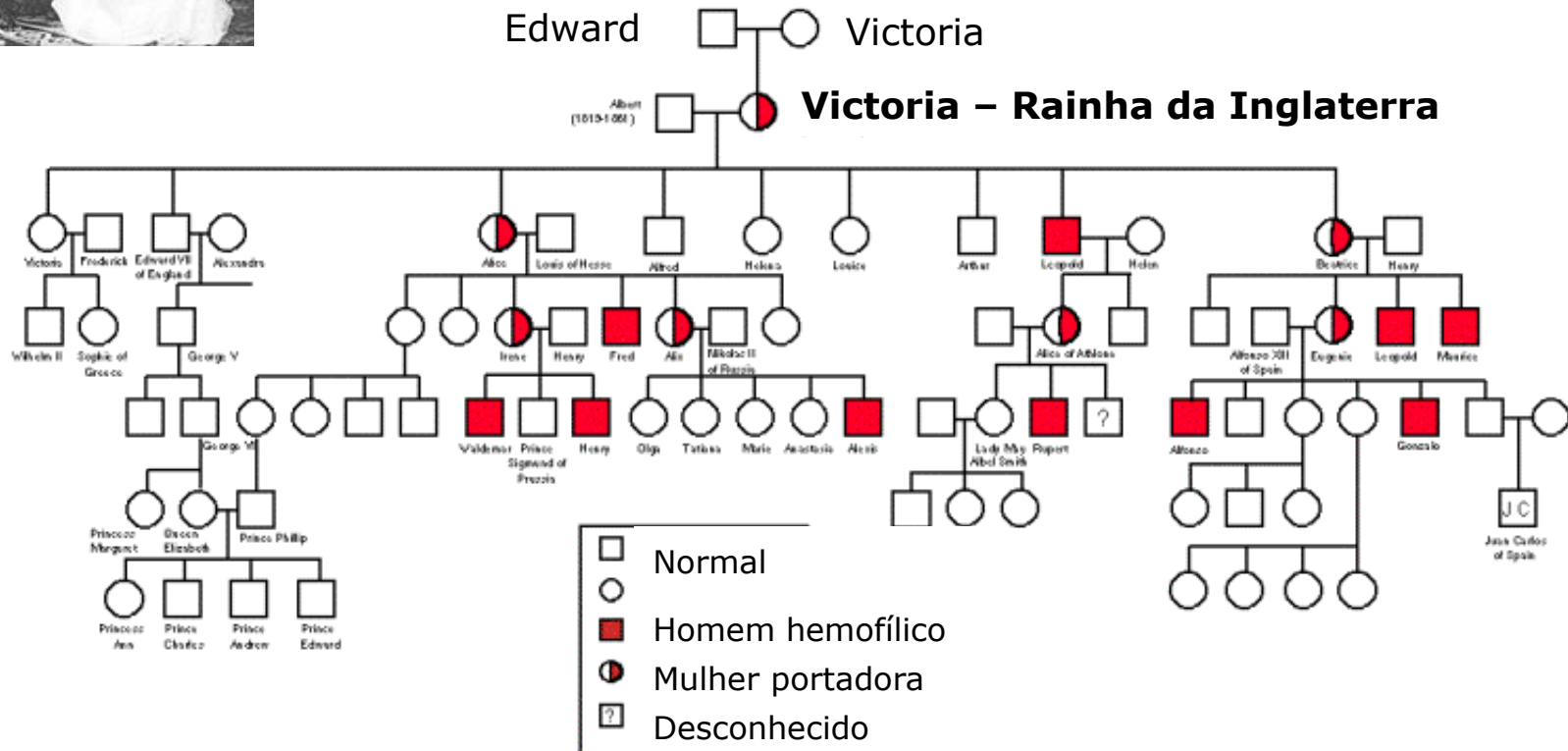


- ❑ As mulheres heterozigóticas geralmente não são afetadas, mas algumas expressam a afecção com intensidade variável.
- ❑ Mulheres portadoras tem 50% de chance de transmitir o gene para suas filhas.



Genealogia da Rainha Vitória

Hemofilia A



Extensões:

Alterações do Padrão de Herança Mendeliano

- Dominância incompleta
- Co-dominância
- Alelos Múltiplos
- Alelos Letais
- Penetrância
- Expressividade
- Heterogeneidade alélica
- Pleiotropia

Dominantes puros são raros!

❑ Dominância incompleta

- Heterozigotos apresentam fenótipos intermediários
- Homozigotos: distúrbios são mais graves



Alelo alterado em homozigose - **Letal**

Alelos letais

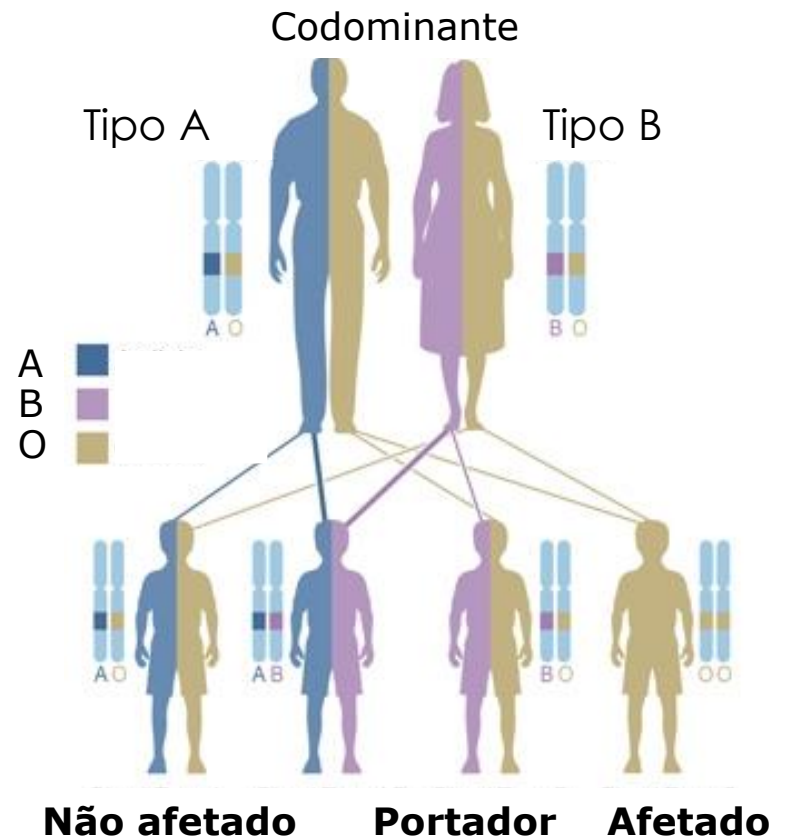
- Manifestação fenotípica de alguns genes: morte do indivíduo
- Alelo letal inteiramente dominante
 - Mutação de um alelo normal
- Indivíduos com um letal dominante morrem antes de deixar descendentes
 - Remoção do mutante letal dominante da população

Codominância

- Expressão fenotípica de dois alelos diferentes para um locus
- Ex. Sistema sanguíneo ABO

Genótipo $I^A I^B$ – Fenótipo: AB

- **Alelos múltiplos**



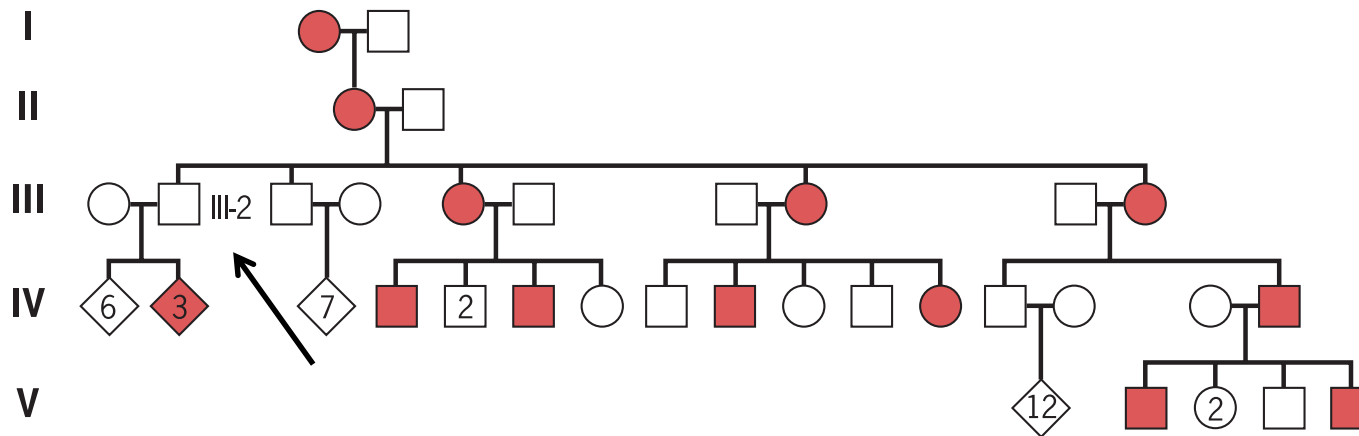


Figura modificada de Griffiths et al. Introduction to Genetics Analysis, 2009.

Penetrância

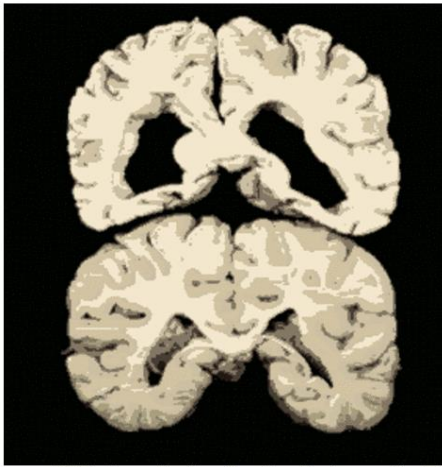
- Porcentagem de indivíduos que manifestam o fenótipo
- Penetrância reduzida: <100%
- **Aconselhamento genético**

Ocorrência na população!



Manifestação tardia

- ❑ Penetrância dependente da idade
 - ❑ Ex. **Doença de Huntington**
- ❑ Distúrbio autossômico dominante
- ❑ Acúmulo de repetições ...CAG...
- ❑ Manifestação: após os 30 anos



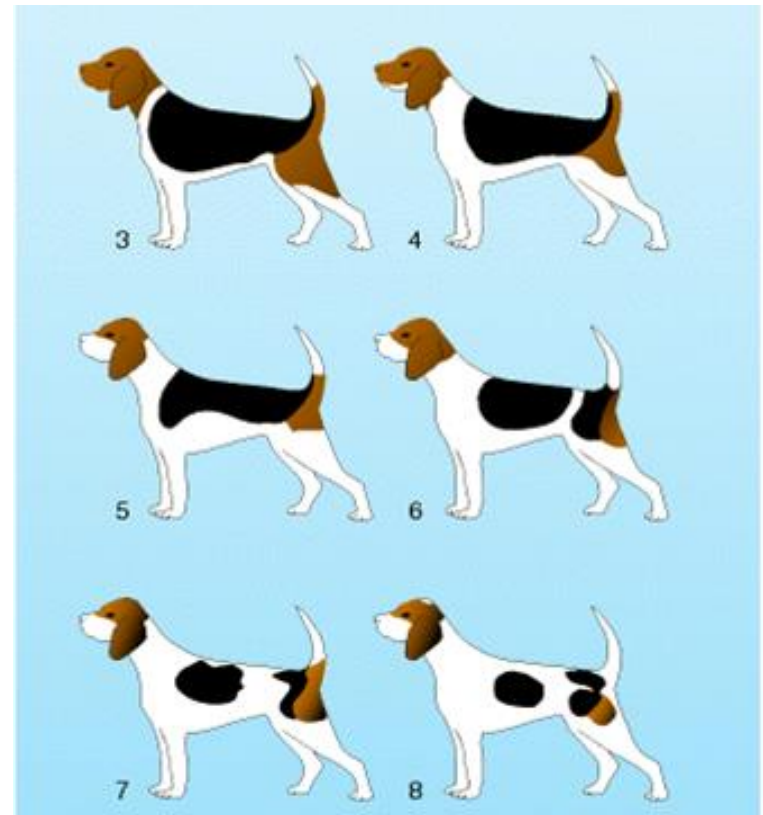
Huntington

Normal



Expressividade

- Gravidade da expressão de um fenótipo
- Variabilidade da expressão clínica
- Faixa dos efeitos fenotípicos em indivíduos portadores de uma dada mutação.
- A variabilidade pode incluir: o tipo e gravidade dos sintomas e a idade de início das manifestações clínicas



Gravidade da manifestação clínica no indivíduo!

Heterogeneidade genética

- **Heterogeneidade alélica:** mutações distintas no mesmo locus
 - Ex. Distrofia muscular de Duchene e Becker
 - Anemia falciforme e B Talassemia

- **Heterogeneidade de locus:** mutações em loci diferentes causam fenótipos idênticos ou similares
 - Ex. Surdez

Pleiotropia

- ❑ Ação de um único gene sob vários fenótipos
- ❑ Exemplo: Fenilcetonúria (PKU)
 - ❑ Distúrbio recessivo
 - ❑ Acúmulo de substâncias tóxicas no cérebro
 - ❑ Síntese de melanina

Extensões do Mendelismo

Tabela 1. Extensões da análise Mendeliana para características monogênicas

Descrição Mendeliana	Extensão	Efeito no genótipo heterozigoto	Proporção de cruzamentos (F1x F1)
Dominância completa	Dominância incompleta Codominância	Diferente de ambos homozigotos	1:2:1
Dois alelos	Alelos múltiplos	Fenótipos múltiplos	3:1
Alelos igualmente viáveis	Alelos letais	Sem efeito	2:1
Um gene – uma característica	Pleiotropia	Traços afetados conforme a relação de dominância	Proporções variáveis

Exercícios fixação

1. Um casal normal tem um filho afetado por uma doença autossômica dominante. Considerando que a paternidade e a maternidade foram comprovadas por testes genéticos, como se explica esta ocorrência?
2. Paula tem 27 anos e é surda, filha de um casal ouvinte, primos em 1º grau. Seu marido Carlos, tem 30 anos e também é surdo, filho de pais normais, e tem um irmão também surdo e um ouvinte. Paula e Carlos tem dois filhos, ambos ouvintes. Explique esta situação, apontando qual o padrão de herança mais provável envolvido na surdez do casal, e porque seus filhos não são afetados. A paternidade e a maternidade foram comprovadas por testes genéticos. Desenhe o heredograma.