

Bases da Hereditariedade

Profa. Vanessa Silveira

1. Padrões clássicos de herança - Mendelismo

2. Padrões não clássicos de herança

3. Herança Multifatorial

Landmarks in genetics and genomics

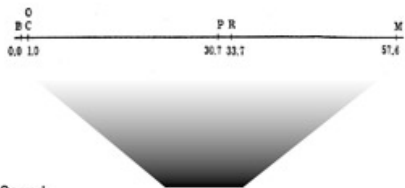


Gregor Mendel
discovers
laws of genetics
1865



Rediscovery of
Mendel's work
1900

Archibald Garrod
formulates
the concept
of human
inborn errors
of metabolism
1905



Alfred Henry
Sturtevant
makes
the first linear
map of genes
1913

Oswald Avery, Colin MacLeod
and Maclyn McCarty
demonstrate that DNA
is the
hereditary material
1944

James Watson and
Francis Crick
describe the
double-helical
structure of DNA
1953

Marshall Nirenberg,
Har Gobind Khorana and
Robert Holley determine
the genetic code
1966



	U	C	A	G	
U	Phe Leu	Ser	Tyr stop stop	Cys stop Trp	U C A G
C	Leu	Pro	His Gln	Arg	U C A G
A	Ile Met	Thr	Asn Lys	Ser Arg	U C A G
G	Val	Ala	Asp Glu	Gly	U C A G

Bases da Hereditariedade

1865 – Gregor Mendel

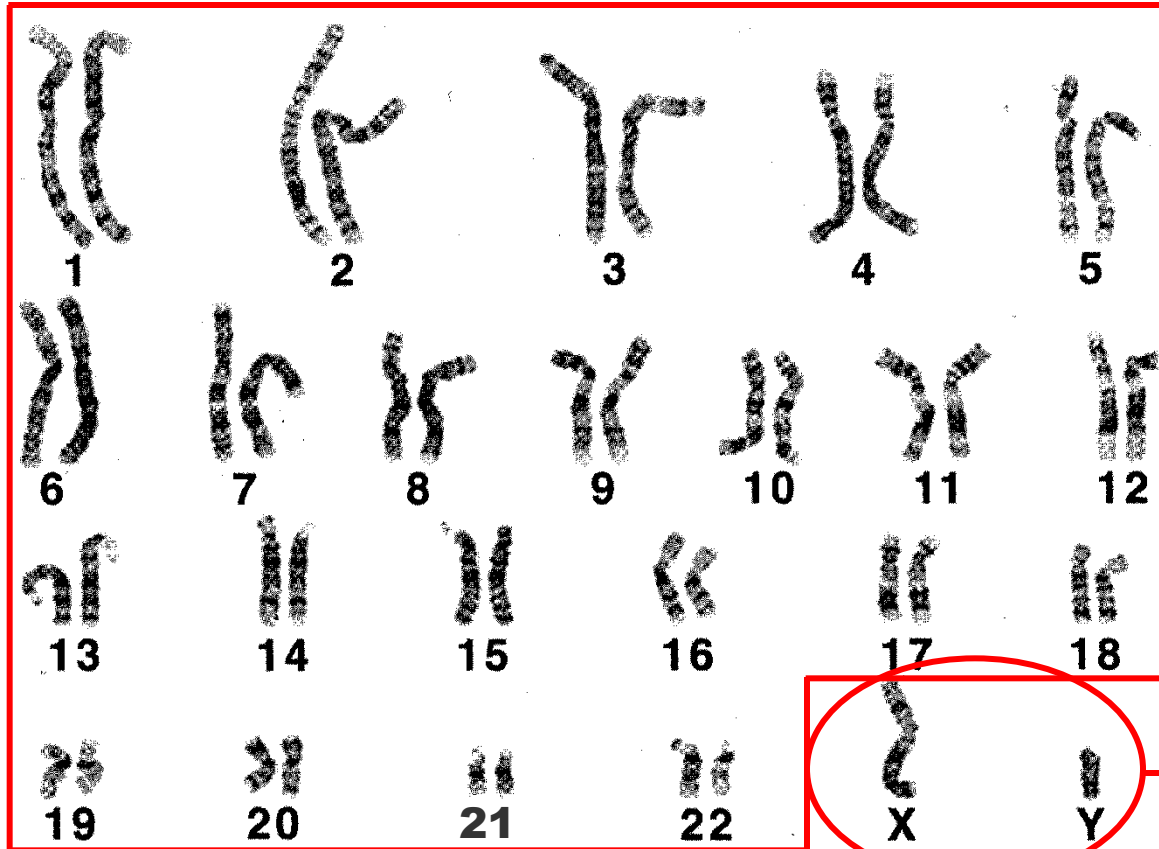
- Segregação
- Dominância
- Segregação Independente



Gregor Mendel

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

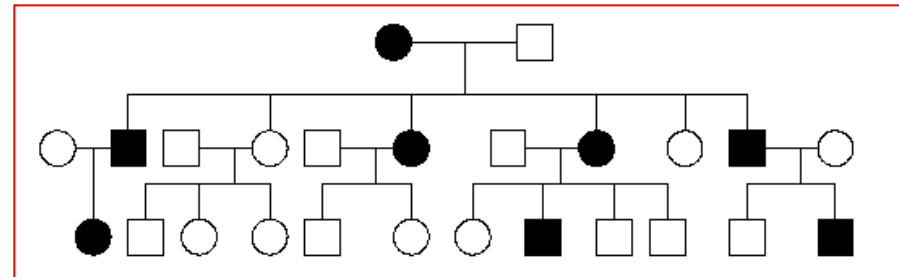
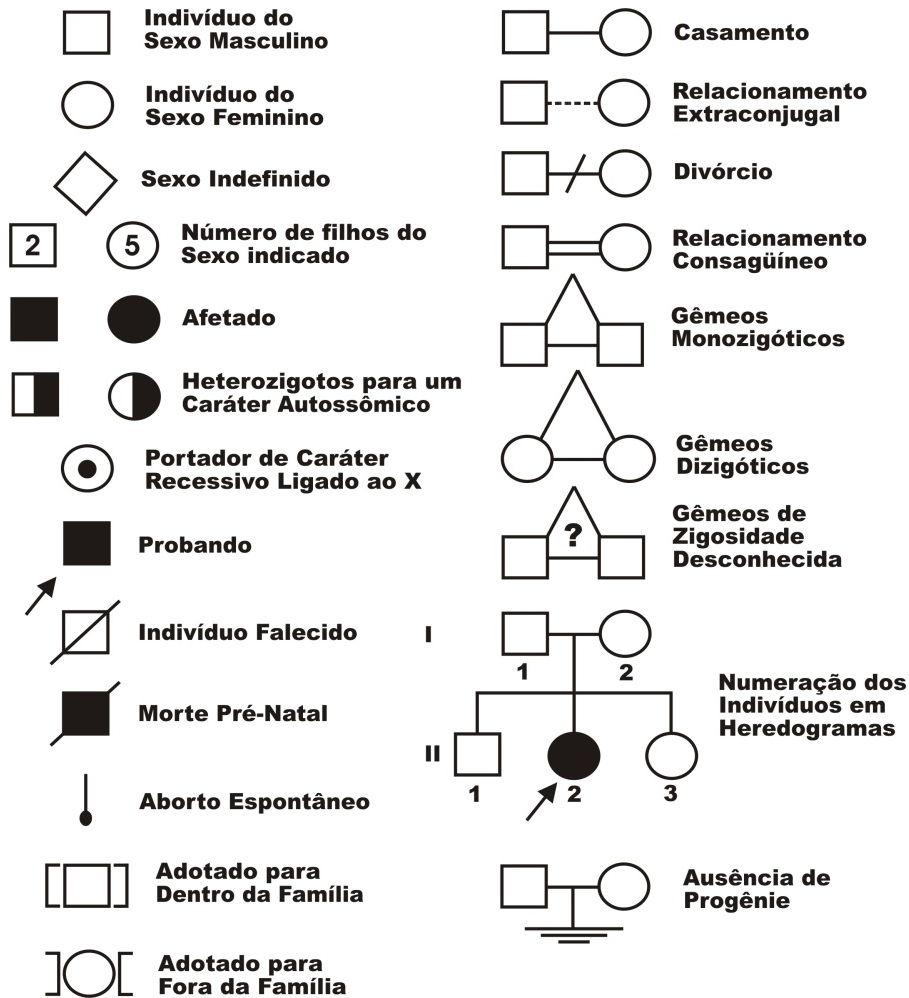
- Acometimento:

- Faixa etária pediátrica
- Modelo de transmissão familiar

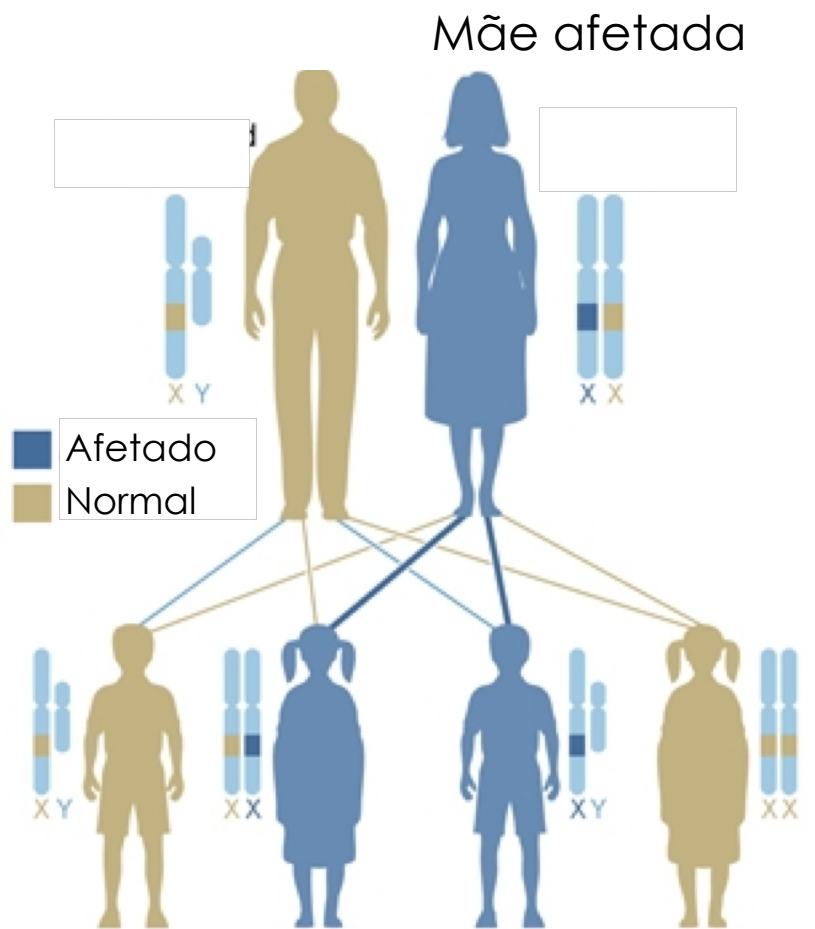


Heredogramas

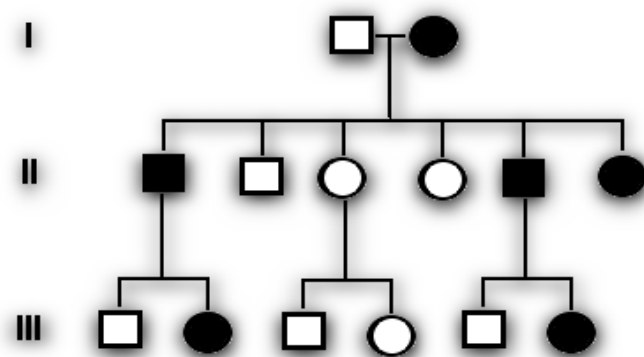
Heredogramas



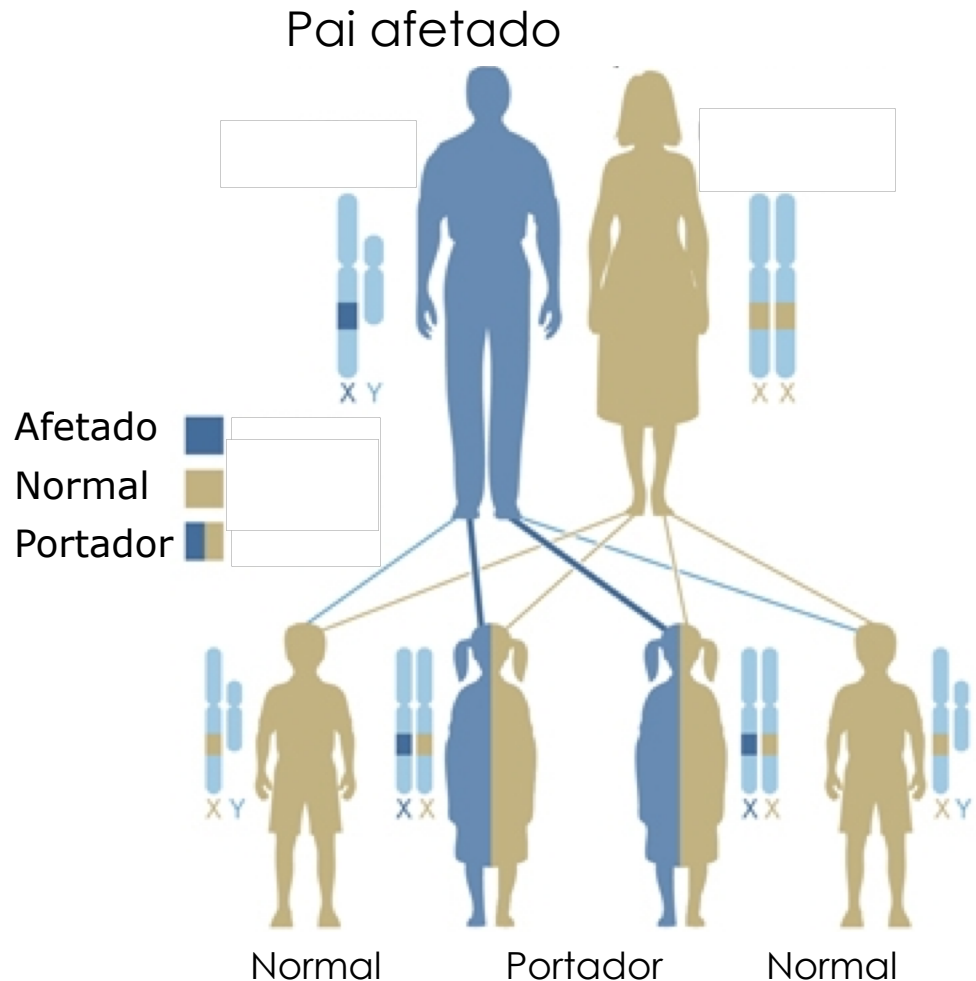
Herança dominante ligada ao X



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

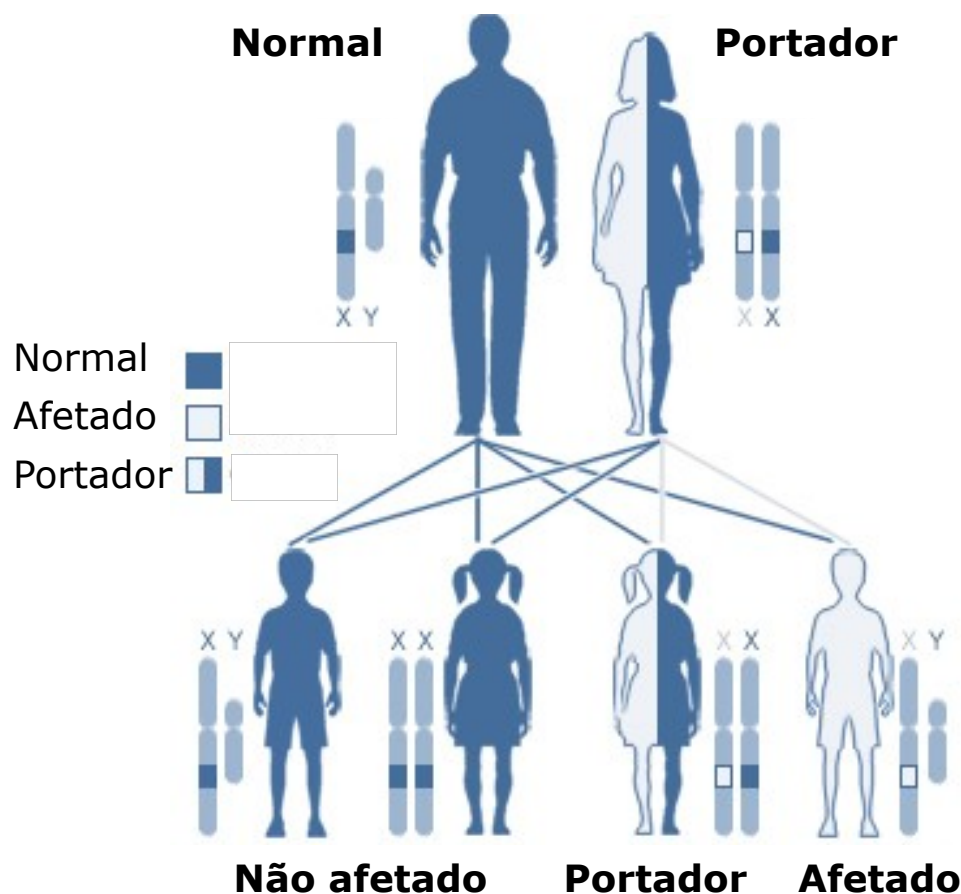


Herança recessiva ligada ao sexo



- ❑ 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.

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

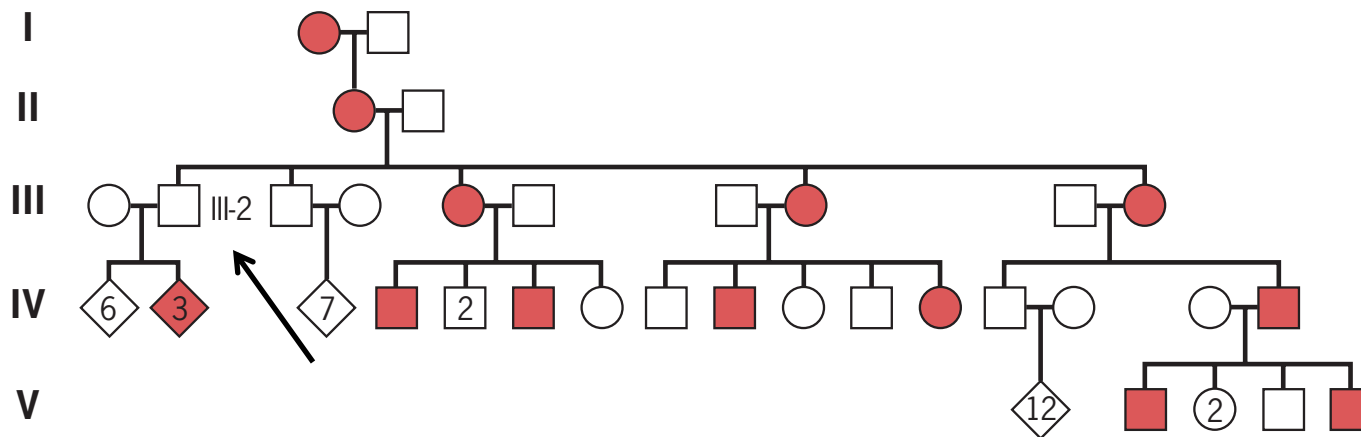


Figura modificada de Griffiths et al. Introduction to Genetics Analysis, 2009.

Penetrância

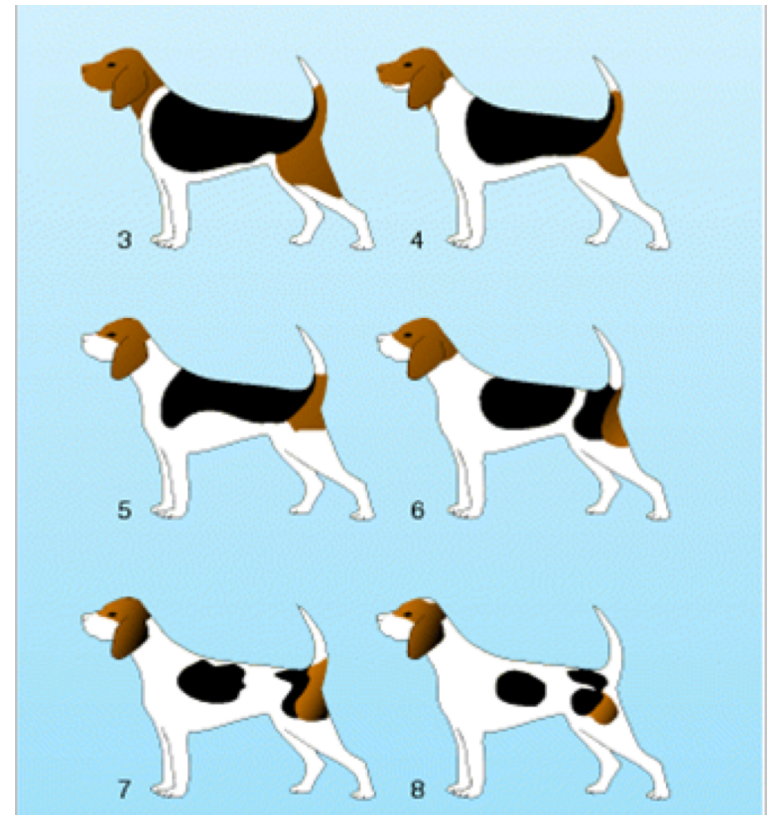
- Porcentagem de indivíduos que manifestam o fenótipo
- Penetrância reduzida: <100%
- Aconselhamento genético

Ocorrência na população!



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

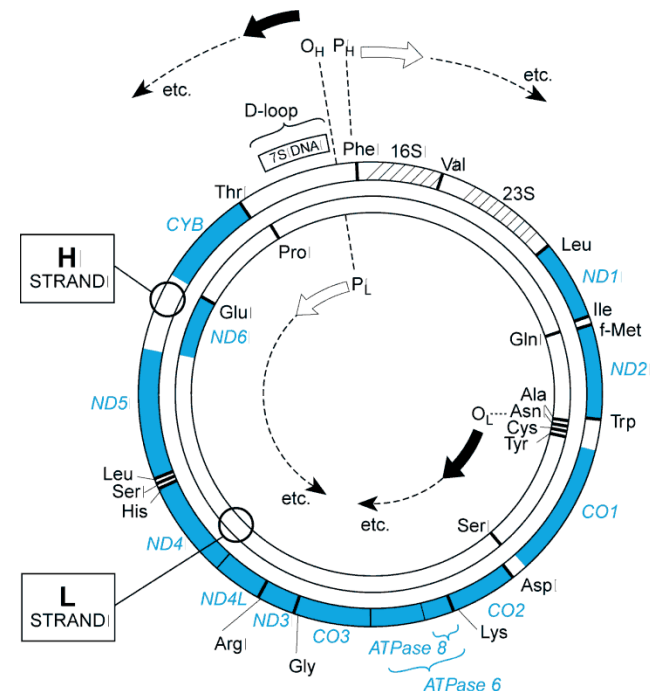
- **Heterogeneidade alélica:** mutações distintas no mesmo locus
 - Ex. Distrofia muscular de Duchene e Becker
 - Anemia falciforme e B Talassemia
- **Heterogeneidade de locus:** mutações em loci diferentes causam fenótipos idênticos ou similares
 - Ex. Surdez

Padrões de herança não clássicos

- **Herança mitocondrial**
- *Imprinting genético*
- *Mosaicismo*

Genoma Humano

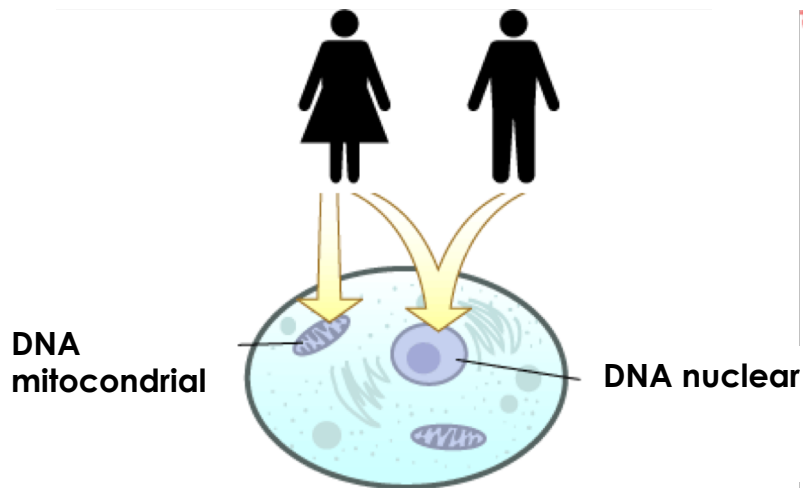
Genoma mitocondrial
16.6 kb / 37 genes



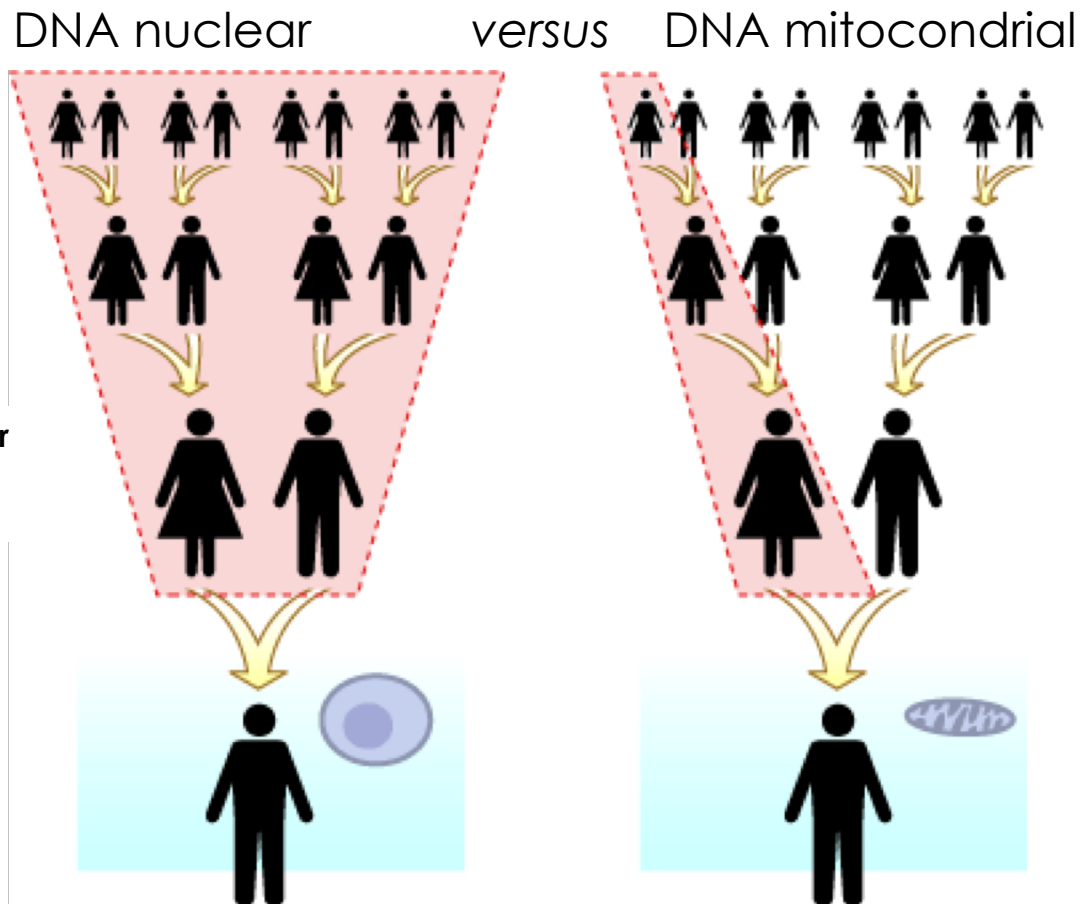
Herança mitocondrial

Aplicabilidade:

Estudos de ancestralidade

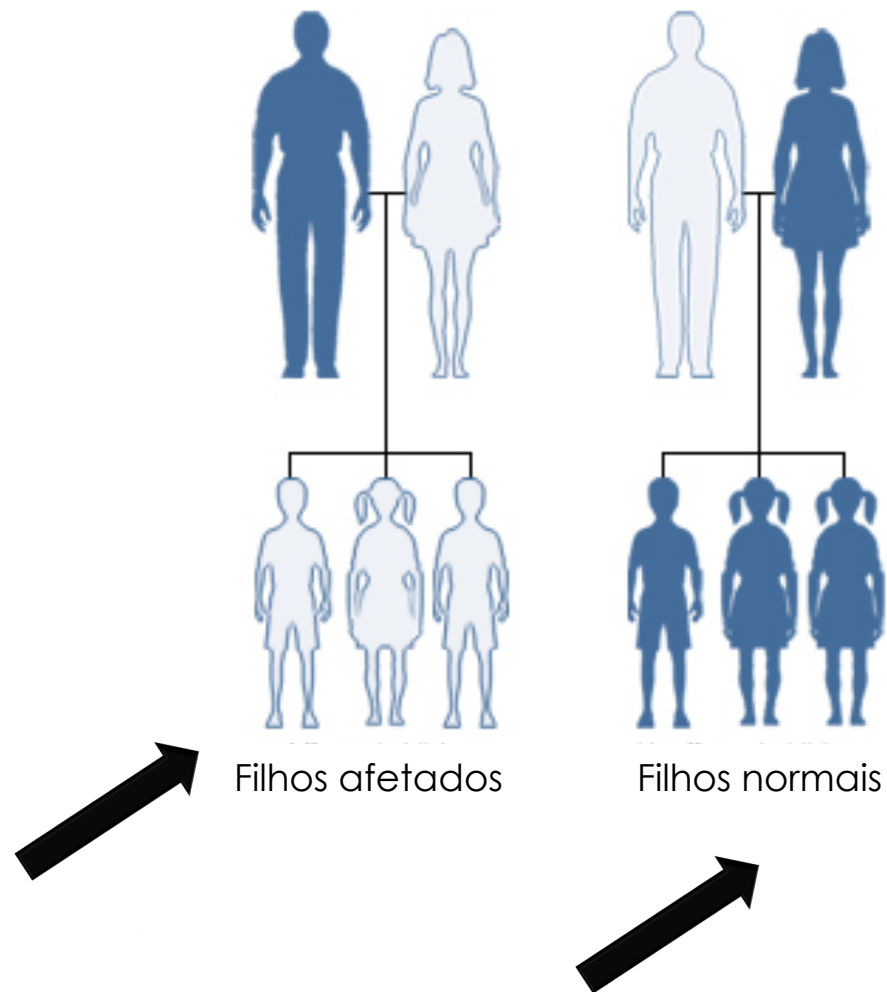


➤ Exclusivamente materna



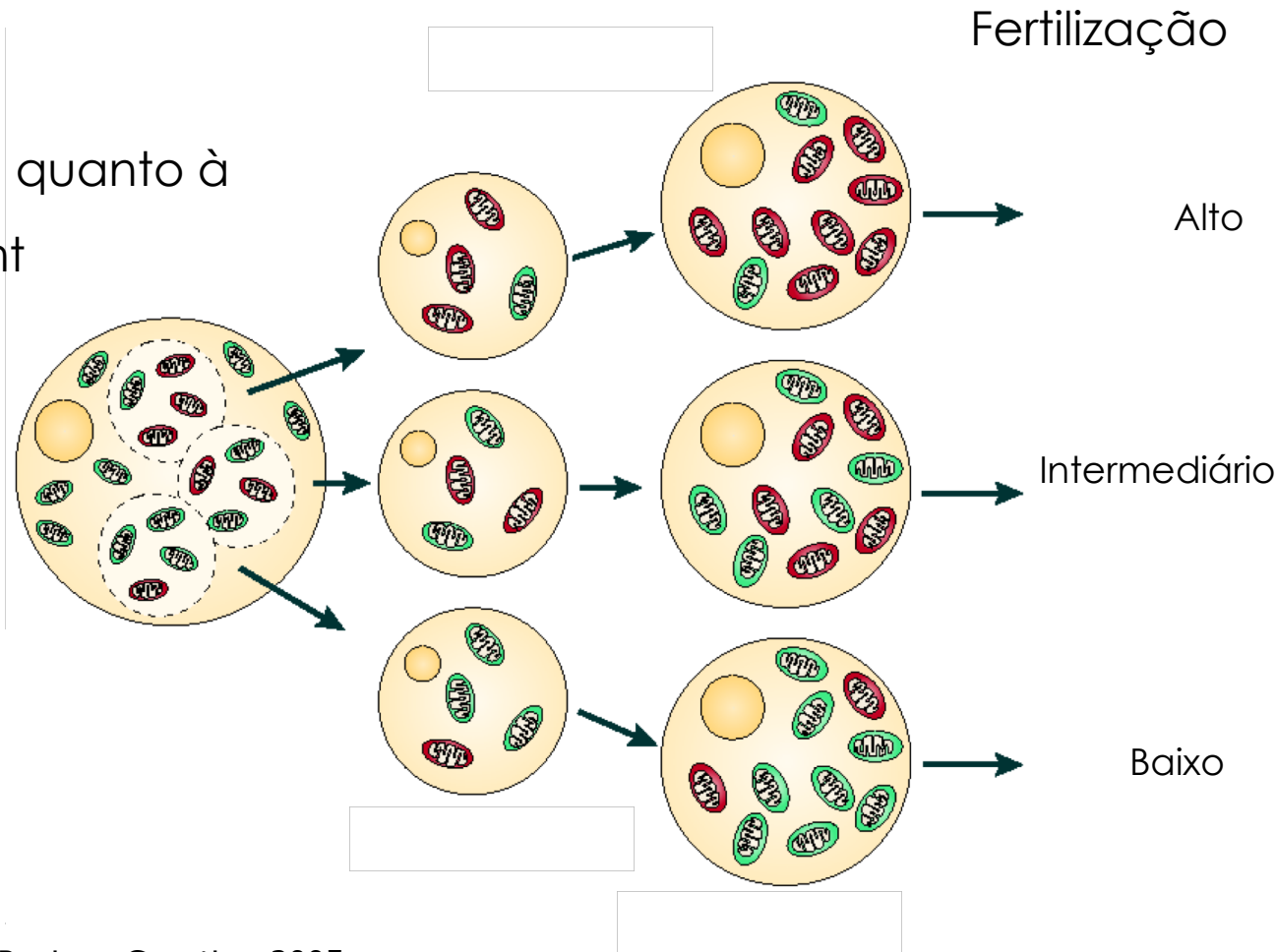
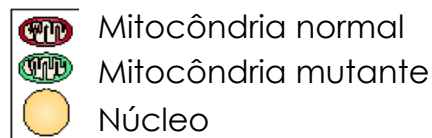
Herança materna

Aplicabilidade:
Estudos de ancestralidade



Heteroplasmia

- Célula: centenas de mitocôndrias
- Divisão aleatória
- Descendentes diferem quanto à composição do DNAm^t



Imprinting genômico

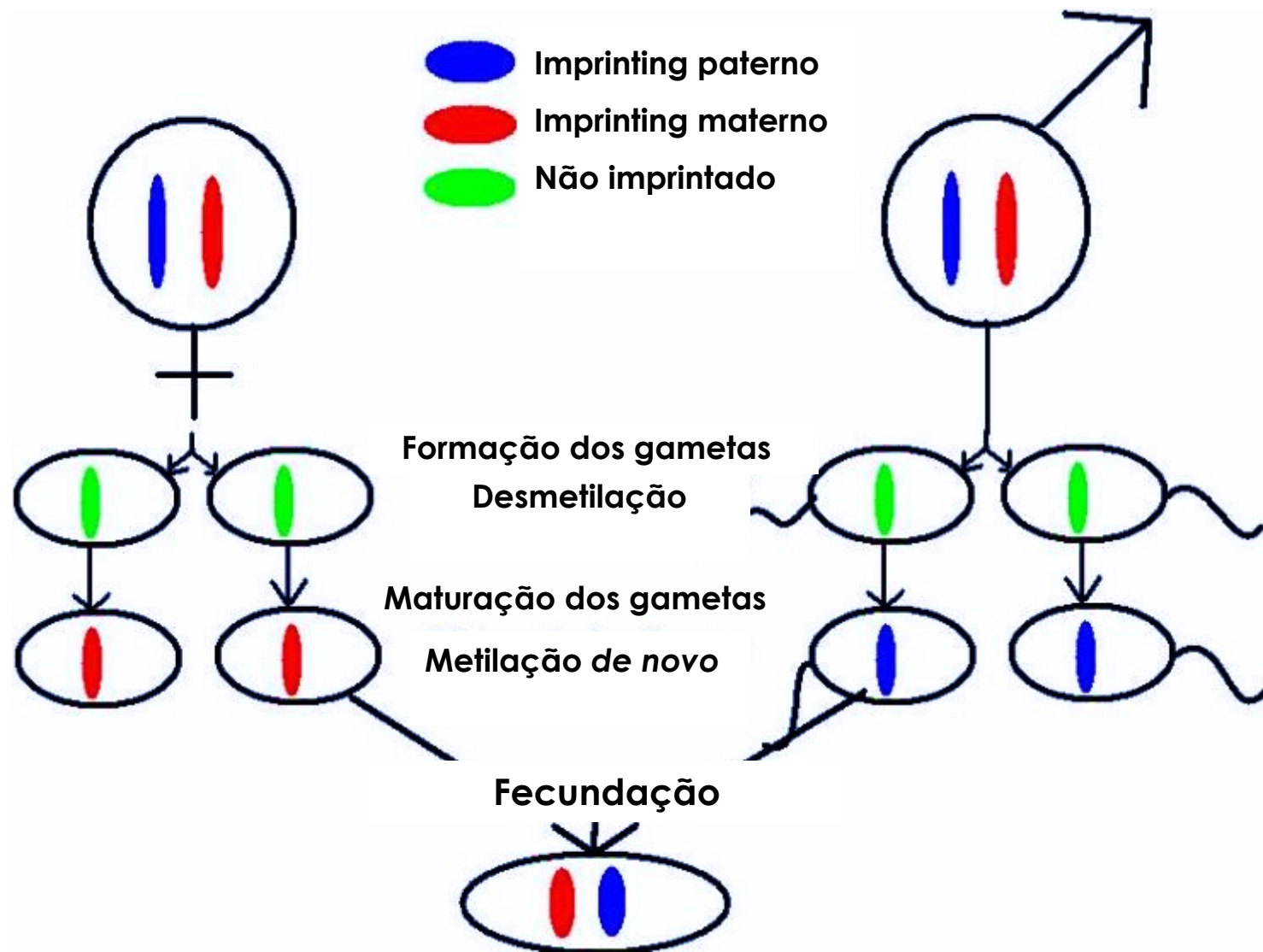
■ Definição

- ❑ Marcação bioquímica
 - ❑ Origem parental
 - ❑ Ativação ou inativação da expressão de um certo gene/ conjunto de genes
- ❑ Processo biológico normal

■ Mecanismo

- ❑ Marca Covalente: Grupo metil
- ❑ Metilação do DNA: impede a ligação dos fatores de transcrição
 - ❑ Inibição da expressão gênica.
- ❑ 60 genes

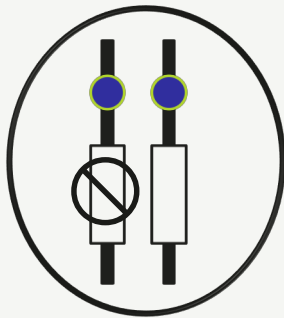
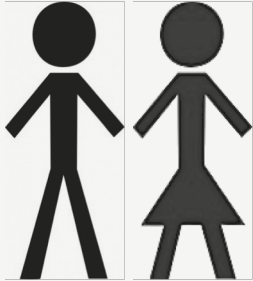
Consequências: Haploidismo uniparental



Padrão Herança e doenças humanas

EX. Gene responsável é regulado por *imprinting* **paterno**

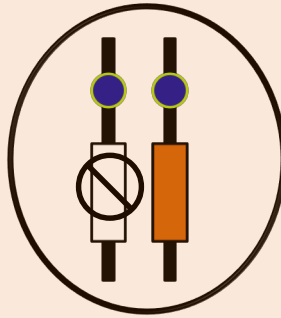
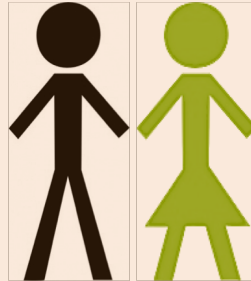
Normal



Alelo normal **paterno**
imprintado
Alelo normal **materno** ativo

= Indivíduo normal!

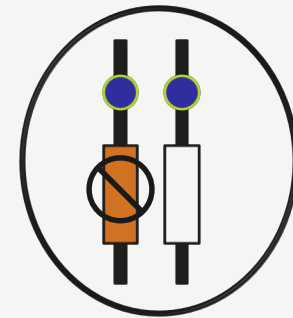
Mãe afetada



Alelo normal **paterno**
imprintado
Alelo mutado **materno**
ativo

= Indivíduo afetado!

Pai afetado

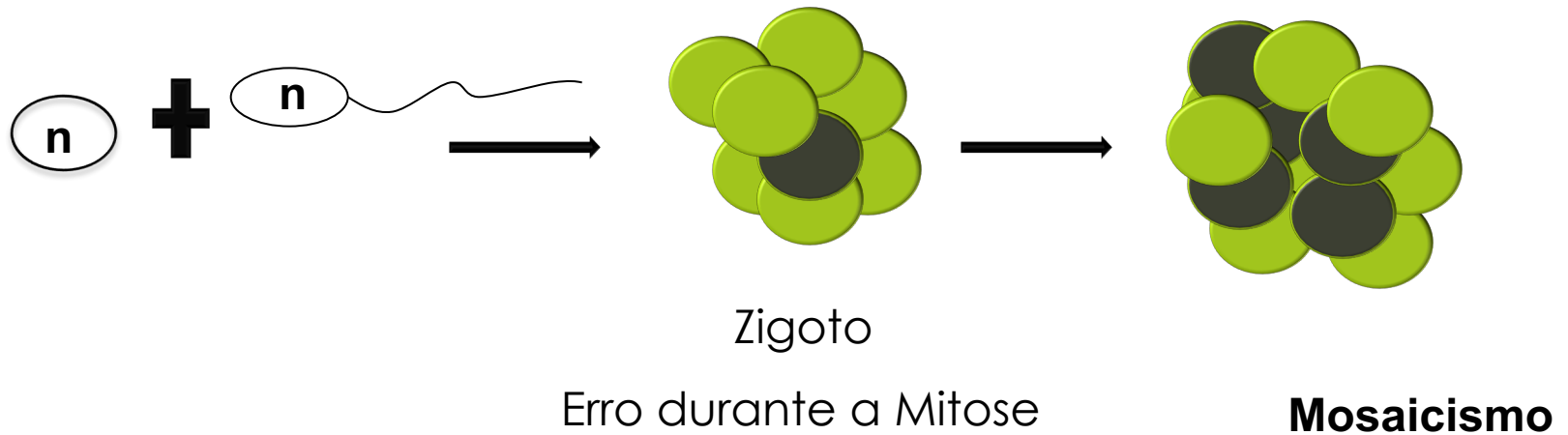


Alelo mutado **paterno**
imprintado
Alelo normal **materno** ativo

= Indivíduo normal!

Mosaicismo

Não disjunção pós-zigótica



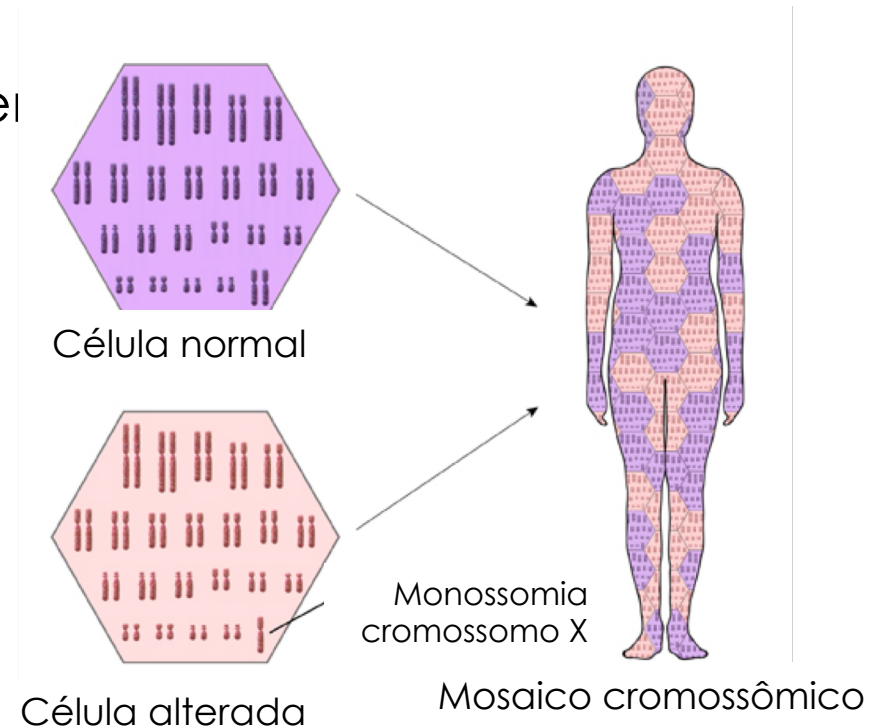
Mosaicismo

❑ Células Germinativas

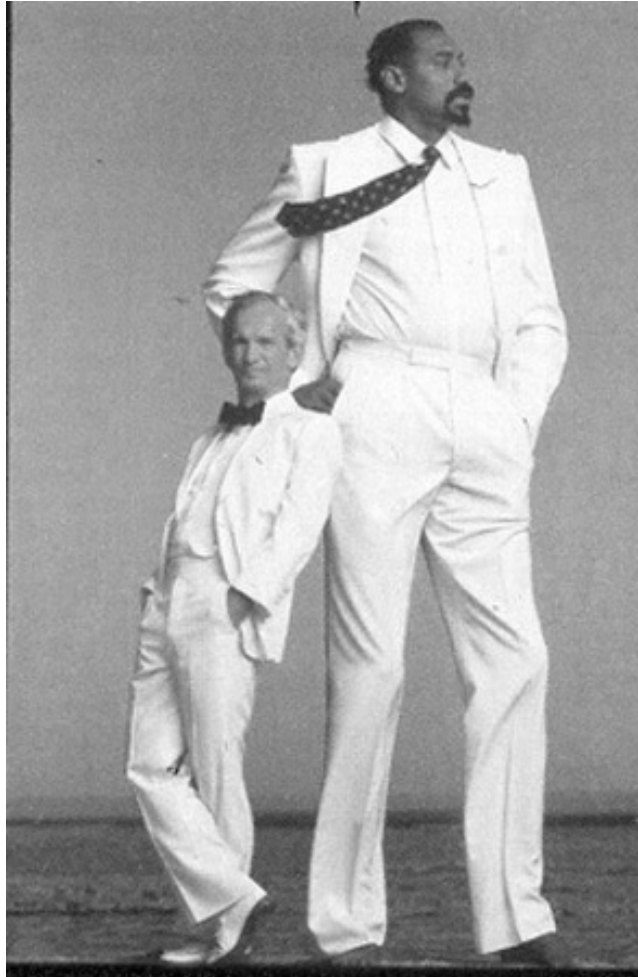
- ❑ Indivíduo normal
- ❑ Autossômicas dominantes
- ❑ Heranças ligadas ao X
 - ❑ Distrofia muscular de Duchenne
 - ❑ Síndrome de Turner

❑ Células somáticas

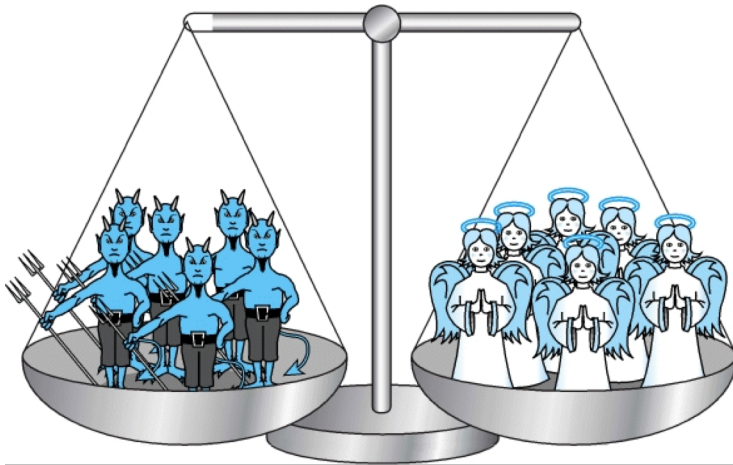
- ❑ Fenótipo médio
- ❑ Síndrome de Down



Herança Multifatorial



Herança Multifatorial



- Características quantitativas
- Distúrbios com efeito limiar
- Doenças comuns da idade adulta

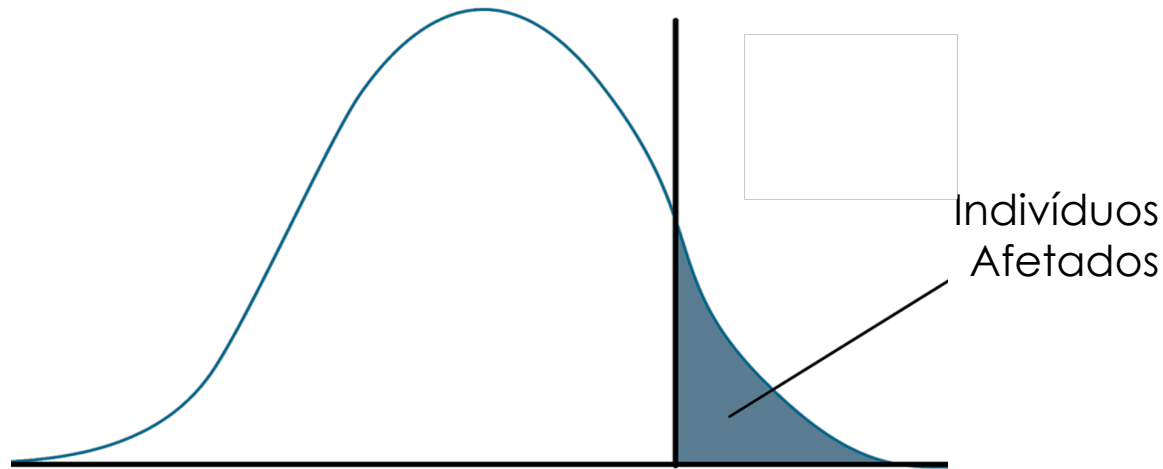
Características quantitativas

- ❑ Múltiplos genes
- ❑ Interação com o **meio ambiente**
 - ❑ Produção da diversidade fenotípica
 - ❑ Quanto maior o número de genes envolvidos, menor a discrepância fenotípica

Exemplos

- ❑ Sistema imunológico, cor dos olhos, altura
- ❑ **Cor da pele**
 - ❑ a, b, c = produção mínima de melanina
 - ❑ A, B, C = intensificam a produção de melanina

Distúrbios com efeito limiar



- ❑ Não seguem um padrão quantitativo
- ❑ Parece existir um limiar para que o distúrbio se manifeste
- ❑ É comum existirem diferenças de limiar entre os sexos

Distúrbios comuns da idade adulta

Doenças de herança complexa

- Alcoolismo
- Derrame
- Diabetes melito
- Doença arterial coronariana
- Doença celíaca
- Doença de Alzheimer
- Hipertensão
- Obesidade
- Transtornos psiquiátricos
- Câncer

Herança Multifatorial

