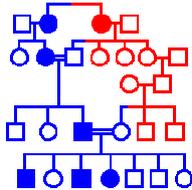




Padrões de Herança Monogênica



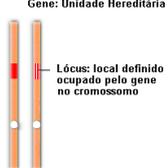
Sibele Borsuk
sibele@ufpel.tche.br

Herança monogênica

É determinado por alelos em um único *locus*.

Depende de dois fatores:

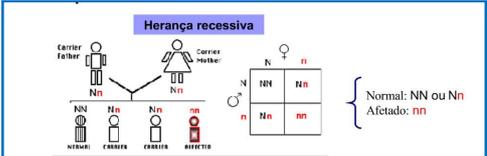
- O local cromossômico do *locus gênico* (**autossômico ou ligado ao X**)
- Se o fenótipo é **dominante ou recessivo**



Gene: Unidade Hereditária
Locus: local definido ocupado pelo gene no cromossomo

Aspectos mendelianos

Herança recessiva

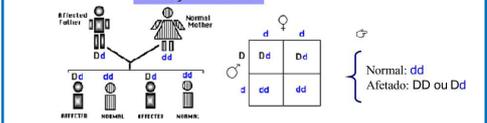


Carrier Father (Nn) x Carrier Mother (Nn)
 Punnett square:

N	n
NN	Nn
Nn	nn

 Normal: NN ou Nn
 Afetado: nn

Herança dominante



Affected Father (Dd) x Normal Mother (dd)
 Punnett square:

d	d
Dd	Dd
dd	dd

 Normal: dd
 Afetado: DD ou Dd

Padrões de Herança

- Autossômica Recessiva
- Autossômica Dominante
- Ligada ao X recessiva
- Ligada ao X dominante
- Restrita ao sexo
- Influenciada pelo sexo
- Extracromossômica - Mitocondrial

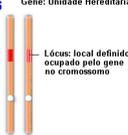
Tipos de herança

Herança monogênica

- Autossômica
 - Dominante
 - Recessiva
- Ligada ao sexo
 - Dominante
 - Recessiva

Algumas definições

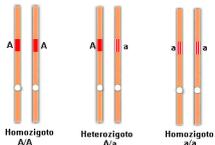
Locus Gênicos
Gene: Unidade Hereditária
Locus: local definido ocupado pelo gene no cromossomo



Genes Alelos
Ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos



Homozigotos e Heterozigotos



Homozigoto AA Heterozigoto Aa Homozigoto aa

Penetrância

COMPLETA - Todos os indivíduos portadores de 1 gene dominante em dose simples ou de 1 gene recessivo em homozigose apresentam uma determinada característica. Ex. Acondroplasia (nanismo) - completa

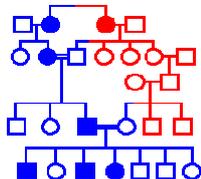
INCOMPLETA - Apesar de possuir um determinado gene, o indivíduo não manifesta o fenótipo. Ex.: Retinoblastoma (tumores na retina) - incompleta, pois 20% das pessoas que possuem o gene não manifestam a doença, porém passam o gene para geração futura.

Expressividade variável

- Quando um determinado gene não se manifesta da mesma forma e intensidade entre indivíduos diferentes. Quando a expressividade for muito variável pode ser confundida com penetrância incompleta.

Heredograma

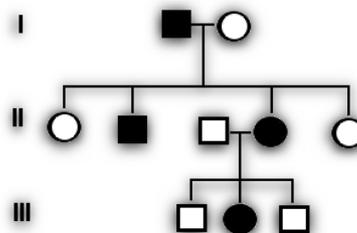
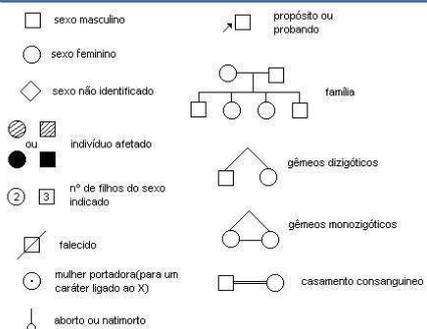
- 1.Árvore genealógica
- 2.Forma de representação de dados sobre características de uma família em relação a características físicas
- 3.Importante para a genética clínica
- 4.Utiliza-se uma série de símbolos internacionalmente estabelecidos



Entendendo um heredograma

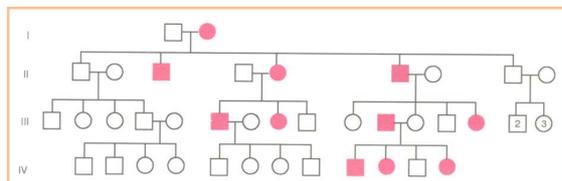


Heredograma



Autossômica Dominante

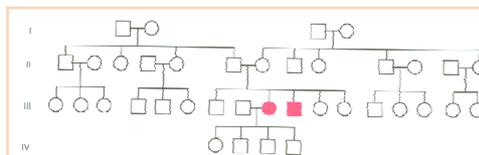
- Aparece igualmente entre homens e mulheres
- Pode ser transmitida de homem p/ homem
- Não há saltos de gerações;
- Somente casais afetados, quando ambos são heterozigotos, podem ter filhos afetados (75%) e filhos normais (25%);



Exemplos: Acondroplasia, Polidactilia, Dentinogênese Imperfeita, Polipose Múltipla do Cólon e Prognatismo Mandibular.

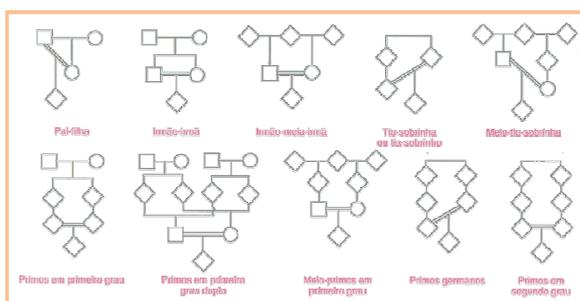
Autossômica Recessiva

- Aparece igualmente entre homens e mulheres
- Pode ser transmitida de homem p/ homem
- Há saltos de gerações;
- Casais normais, quando ambos são heterozigotos, podem ter filhos afetados (25%)
- Pais podem ser consanguíneos.

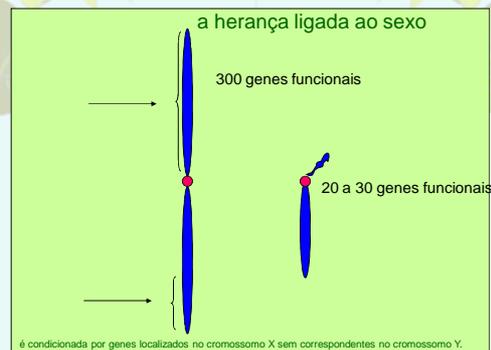


Exemplos: Albinismo, Fibrose Cística, Fenilcetonúria (PKU), etc.

Consangüinidade:

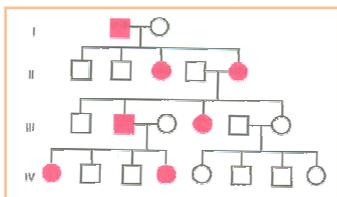


Herança e sexo



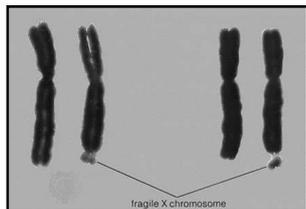
Ligada ao X Dominante

- Não se distribui igualmente em homens e mulheres;
- Não há transmissão direta de homem p/ homem;
- Manifesta em homozigose ou heterozigose nas mulheres e em hemizigose, nos homens;
- Há mais mulheres afetadas
- Todas as filhas de um homem afetado, serão afetadas;



Na síndrome do X frágil

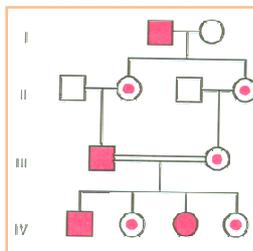
- Causada pela **mutação** do **gene** FMR1 (Estudos demonstram que o gene FMR1 está ligado à formação dos dendritos nos neurônios).
- O gene FMR1 normal contém entre 6 e 53 repetições do **codão** CGG
- Na síndrome do X frágil, o **alelo** FMR1 tem mais de 230 repetições
- Uma expansão desta magnitude resulta na **metilação** dessa porção do **DNA**, silenciando eficazmente a expressão da **proteína** FMR1. A metilação do locus FMR1, situado no cromossomo Xq27.3, resulta numa constrição e fragilidade do **cromossoma** X nesse local.



- Rosto alongado e estreito com leve projeção da mandíbula para a frente.
- Orelhas proeminentes, com implantação mais baixa.
- Macroorquidismo (aumento do tamanho dos testículos por transtornos endocrinológicos) após a puberdade
- Segunda maior causa de retardo mental

Ligada ao X Recessiva

- Não se distribui igualmente em homens e mulheres;
- Não há transmissão de pai para filho;
- Há mais homens afetados do que mulheres afetadas;
- Manifesta em homozigose nas mulheres e em hemizigose, nos homens;
- Todas as filhas de um homem afetado, serão no mínimo portadoras;



Exemplos: Hemofilia e Daltonismo.

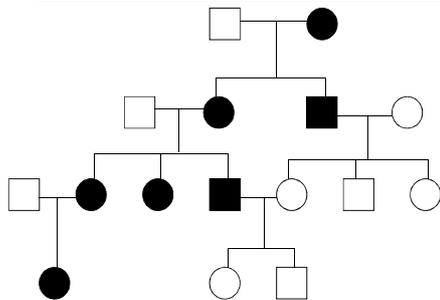
Tipos especiais de Herança monogênica

- Herança Mitocondrial
- Alelos Múltiplos
- Co-Dominância

Herança Mitocondrial

- Somente a mãe fornece mitocôndrias para os filhos de ambos os sexos.
- Filhos e filhas de mães afetadas são afetados.
- O grau de severidade da doença dependerá da quantidade de mitocôndrias defeituosas passadas da mãe para os filhos.
- Miopatias e encefalopatias

Herança Mitocondrial



Alelos Múltiplos

- Quando existem três ou mais tipos de genes que ocupam o mesmo loco - sendo assim um indivíduo terá sempre dois genes para uma determinada característica, porém na população existirá mais que dois genes possíveis para o loco em questão.
- Ex. Sistema ABO - tipos sanguíneos são determinados por três alelos: I^A , I^B e i . I^A e I^B são codominantes e ambos são dominantes sobre i .

ALELOS MÚLTIPLOS: Sistema Sanguíneo ABO

Três alelos:
 I^A → Síntese do tipo A antígeno
 I^B → Síntese do tipo B antígeno
 i → Não síntese de tipo A, B ou B antígenos

Genotype	Phenotype	Anti A	Anti B
$I^A I^A$ / $I^A i$	Blood type A	Agglutination	No agglutination
$I^B I^B$ / $I^B i$	Blood type B	No agglutination	Agglutination
$I^A I^B$	Blood type AB	Agglutination	Agglutination
ii	Blood type O	No agglutination	No agglutination

Figura obtida no livro de ANDERSON, P. & QUANTENY, S. An Electronic companion to Genetics. Digital Learning Media 1997

Codominância

É um tipo de interação entre alelos de um gene onde não existe relação de dominância, o indivíduo heterozigoto que apresenta dois genes funcionais, produz os dois fenótipo.

Exemplo: O tipo sanguíneo humano, apresenta 3 alelos IA, IB e i. Portanto apresenta 6 genótipos diferentes que originam 4 fenótipos diferentes: o tipo A, B, AB e O.

IA/IA; IA/i --> Tipo A

IB/IB; IB/i --> Tipo B

IA/IB --> Tipo AB

i/i --> Tipo O

Exemplo: Hb^A e Hb^S

Variações na expressão dos genes

- Penetrância reduzida
- Expressividade variável
- Pleiotropia
- Heterogeneidade genética
- Limitada pelo sexo
- Influenciada pelo sexo
- Idade de manifestação variável
- Antecipação
- Impressão genômica

Penetrância incompleta/reduzida

• Quando alguns indivíduos que têm o genótipo apropriado e **não** o expressam fenotipicamente.

• É detectada em características dominantes

• Ocorre por :

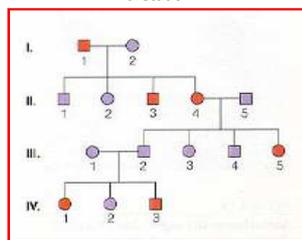
- Genes epistáticos
- Genes modificadores
- Idade variável de manifestação
- Limiar bioquímico

Penetrância de um gene

Nº de irmandades com pelo menos um irmão e genitor afetados

Penetrância% =

Nº de irmandades com pelo menos um irmão afetado



Expressividade variável

- Quando a manifestação de um fenótipo difere em pessoas que apresentam o mesmo genótipo.
- Ação de genes modificadores.
- Heterogeneidade alélica



Ex. polidactilia

Pleiotropia

Quando um único gene anormal produz um efeito primário e a partir daí efeitos fenotípicos diversos, diz-se que sua expressão é pleiotrópica.

A mutação em um único gene que codifica a enzima chamada Fenilalanina hidroxilase (FAH), presente no fígado e necessária para o metabolismo da fenilalanina,

Causa múltiplos efeitos, como:

- Incapacitação mental
- Redução de pilosidade
- Pigmentação da pele

Heterogeneidade genética

- Diferentes mutações causam fenótipos idênticos
- Heterogeneidade de loco- surdez congênita
- Heterogeneidade alélica- Distrofia Muscular de Duschene- loco DMD

Exemplo . Surdez congênita

Tipo de surdez	Número de locos
Autossômica recessiva	20-45
Autossômica dominante	15
Ligada ao X recessiva	8

Limitada pelo sexo

- Existem genes que apesar de estarem situados em autossomos, estes se expressam somente em um ou outro sexo, como por exemplo características sexuais secundárias (Barba nos Homens - Volume dos Seios - forma feminina do quadril)

Influenciada pelo sexo

- Genes localizados nos autossomos com manifestação diferenciada nos sexos - Ex. calvície hereditária. Pode ser devido à influência dos hormônios sexuais.

GENÓTIPO	FENÓTIPO
cc	homem: não calvo mulher: não calva
Cc	homem: calvo mulher: não calva
CC	homem: calvo mulher: calva

Idade de manifestação variável

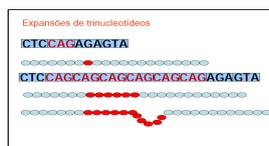
Diabetes tipo II- 0 a 80 anos
Distrofia muscular- 2- 45 anos
Doença de Huntington -15-65 anos

Antecipação

- O início da doença ocorre mais cedo ou de forma mais grave dos descendentes que nos genitores. - Ocorre como resultado de expansões de repetições de seqüências específicas de DNA.

- Exemplo- síndrome do X frágil (número de cópias desta seqüência de CGG varia de 6 a 50. Já na mutação completa o número de repetições é superior a 200).

Doença	Seqüência repetida	Faixa normal/anormal	Genitor
Distrofia miotônica	CTG	5-37; 100 a milhares	ambos
Síndrome do X frágil	CGG	6-50, 230 a 2000	Mãe
D. de Huntington	CAG	6-34; 36 -100	+pai
S. de Haw river	CAG	7-25; 49-88	+ pai



Impressão genômica - *Imprinting*

A expressão destes genes é variável dependendo de qual pai o gene é herdado.

No imprinting ocorre um padrão de metilação, significando que a cópia do gene a ser inativado é coberta com o grupo metil.

Apenas 9 cromossomos são conhecidos terem regiões de genes que são impressos.

[Exemplos. Prader-Willi \(PWS\) e síndrome Angelman \(AS\).](#)

•Síndrome Angelman (AS).

Causado pela deleção ou inativação de genes críticos do [cromossomo 15](#) herdado da materna. 15 (q11-q13)

1 em 20.000

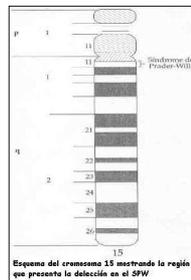
Características

- Baixo tônus muscular;
- Atraso no desenvolvimento psicomotor;
- Retardamento mental;
- Ausência da fala;
- Convulsões;
- Crises de riso.

**Síndrome de Prader-Willi**

Deleção ou não expressão de sete genes do [cromossomo 15](#) no cromossomo paterno.

1 em 15.000 nascimentos



- Obesidade, estatura reduzida;
- Genitália, pés e mãos pequenos;
- Retardo mental- dificuldades de aprendizagem ;
- Problemas comportamentais, entre eles depressão, episódios de violência, mudanças repentinas de humor, impulsividade, agitação e obsessões por determinadas idéias ou atividades

Como montar um heredograma?

Exercício 1: como fica esse heredograma?

- Um homem normal, cujo pai era afetado e a mãe era normal, casa-se com uma mulher normal cujos pais também eram normais. Esse casal tem seis filhos: duas mulheres e um homem afetados, uma mulher normal, um homem e uma mulher afetados nessa ordem.

