



Universidade Federal do Acre

Mutações e Padrões de Herança

Profa. Leila P Peters

Rio Branco - AC

O que veremos hoje?

- Mutações
- Mosaicismo
- Conceitos genéticos;
- Leis de Mendel;
- Herança monogênica;

Alto grau de diversidade genética

O que tem assegurado o alto grau de diversidade genética?



A sequência do DNA nuclear é aproximadamente 99,5% idêntica entre humanos não aparentados.

Alto grau de diversidade genética

- O que tem assegurado o alto grau de diversidade genética?

Fluxo constante de nova variações de nucleotídeos

{ Variações genéticas:
Alterações dos nucleotídeos na sequência do genoma;



Mutações

Alto grau de diversidade genética

➤ Mutações moleculares

Quanto a adição/deleção e substituição de nucleotídeos

▪ Mutação de ponto

Nucleotídeo alterado ($G \rightarrow C$)

▪ Inserção

Nucleotídeos a mais na sequência de DNA ($G \rightarrow ATC$)

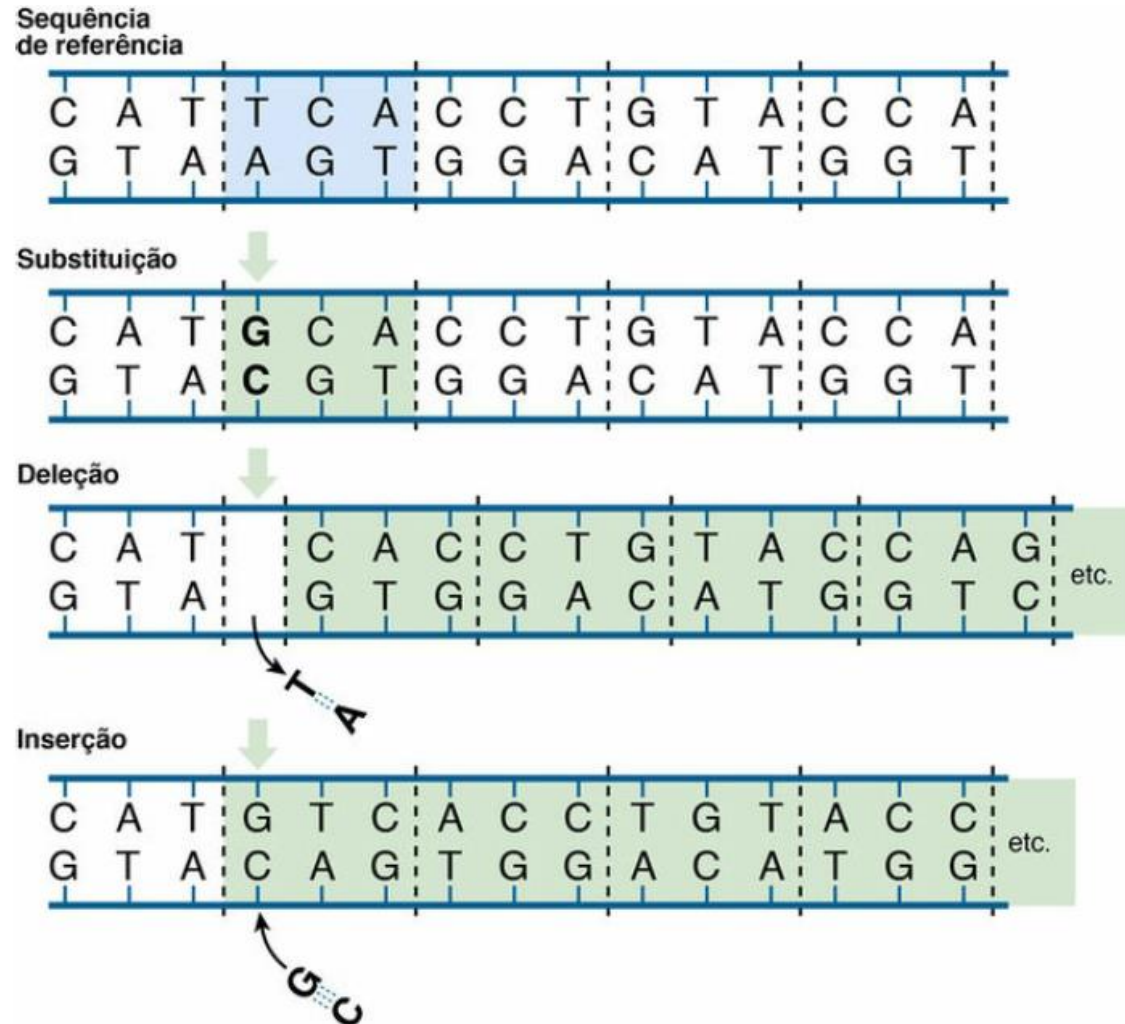
▪ Deleção

Nucleotídeos retirados da sequência de DNA ($AC \rightarrow A$)

Alto grau de diversidade genética

➤ Mutações moleculares

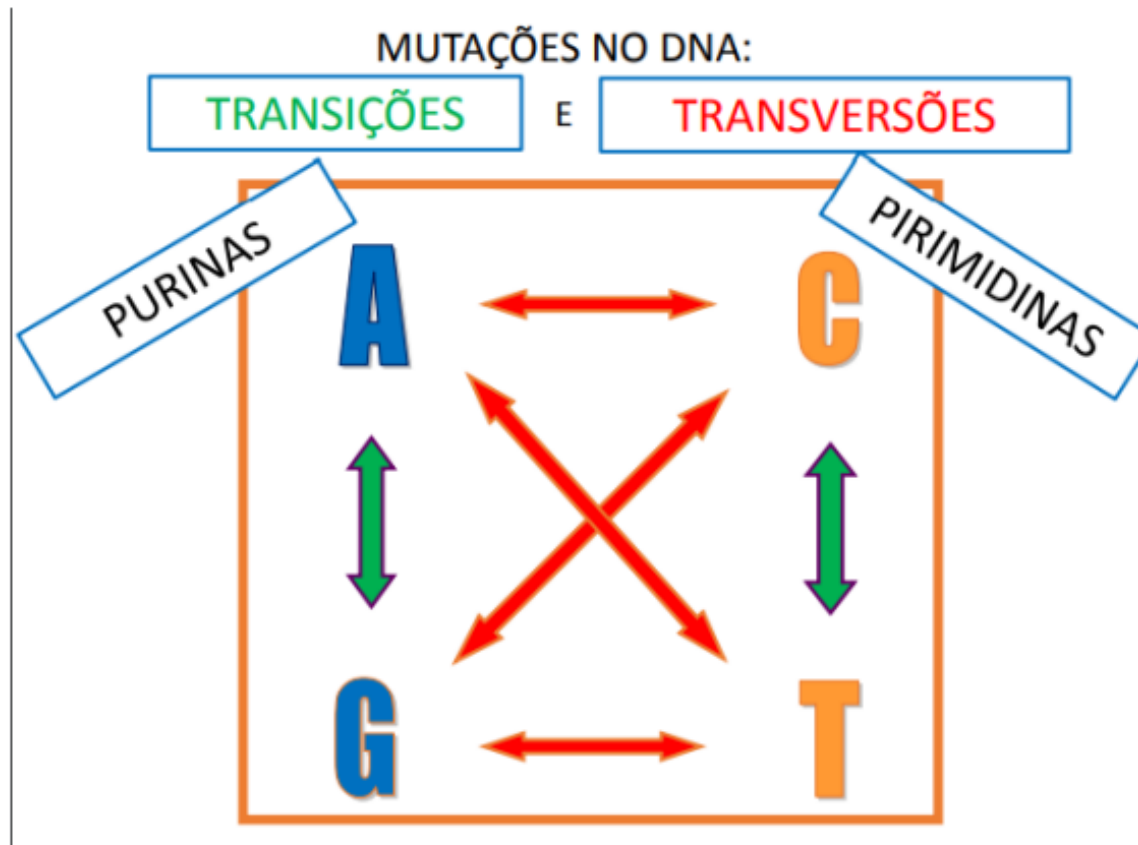
Quanto a adição/deleção e substituição de nucleotídeos



Alto grau de diversidade genética

➤ Mutações moleculares

Classificação quanto à substituição de base



Alto grau de diversidade genética

➤ Mutações moleculares

Classificação quanto ao efeito na proteína codificada

- Silenciosa – não afeta o aminoácido codificado

		Second Base					
		U	C	A	G		
First Base	U	UUU } Fenilalanina F UUC } UUA } Leucina L UUG }	UCU } UCC } Serina S UCA } UCG }	UAU } Tirosina Y UUC } UAA } Códon de parada UAG }	UGU } Cisteína C UGC } UGA } Códon de parada UGG } Triptofano W	U C A G	Third Base
	C	CUU } Leucina L CUC } CUA } CUG }	CCU } CCC } Prolina P CCA } CCG }	CAU } Histidina H CAC } CAA } Glutamina Q CAG }	CGU } CGC } Arginina R CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Isoleucina I AUC } AUA } AUG } Metionina, M Códon de iniciação	ACU } ACC } Treonina T ACA } ACG }	AAU } Asparagina N AAC } AAA } Lisina K AAG }	AGU } Serina S AGC } AGA } Arginina R AGG }	U C A G	
	G	GUU } Valina V GUC } GUA } GUG }	GCU } GCC } Alanina A GCA } GCG }	GAU } Ácido aspártico D GAC } GAA } Ácido glutâmico E GAG }	GGU } GGC } Glicina G GGA } GGG }	U C A G	

Alto grau de diversidade genética

➤ Mutações moleculares

Classificação quanto ao efeito na proteína codificada

- Missense – **mutação de sentido trocado** - troca o sentido da proteína

codificadora T G C G G A T T T G C T
molde A C G C C T A A A C G A DNA

U G C G G A U U U G C U mRNA

cys gly phe ala Proteína

substituição A→T

codificadora A G C G G A T T T G C T
molde T C G C C T A A A C G A DNA

A G C G G A U U U G C U mRNA

ser gly phe ala Proteína

Alto grau de diversidade genética

➤ Mutações moleculares

Classificação quanto ao efeito na proteína codificada

- Nonsense – **mutação sem sentido** – substituição de uma base de DNA, resultando em um códon de parada

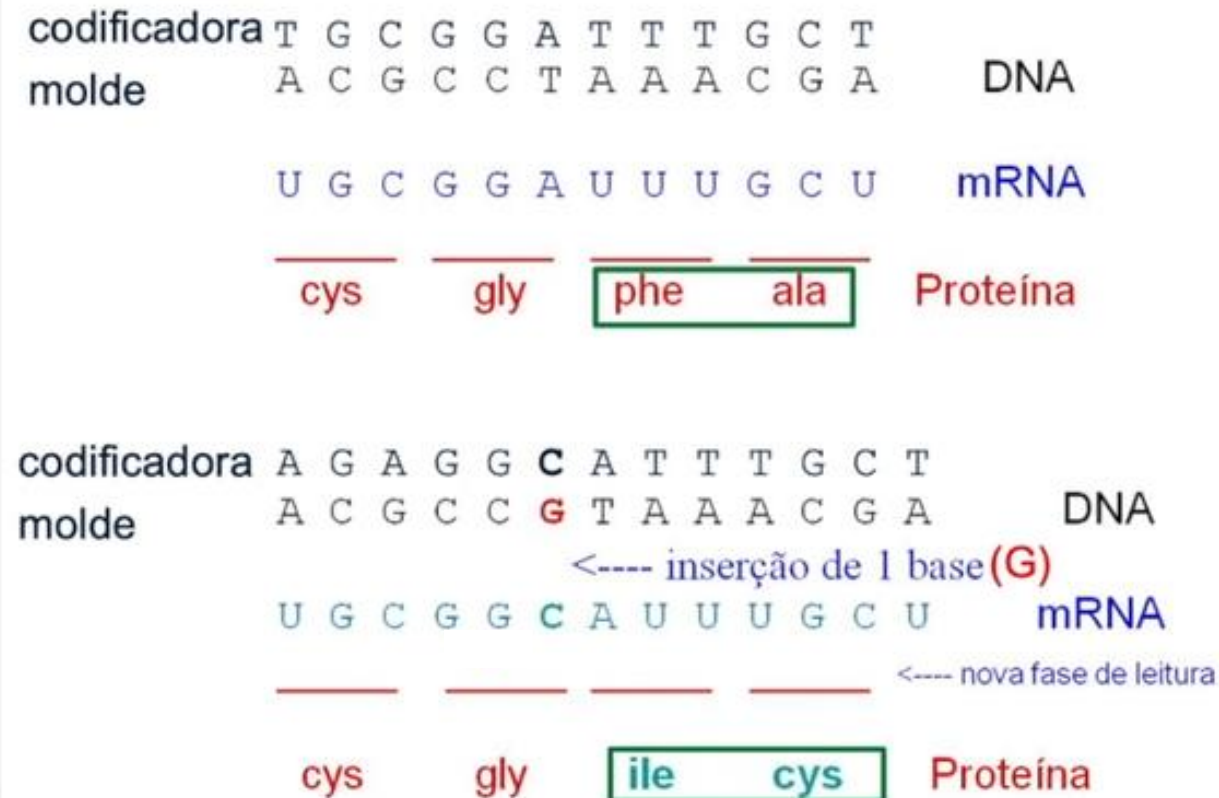
		Second Base				
		U	C	A	G	
First Base	U	UUU } Fenilalanina F UUC } UUA } Leucina L UUG }	UCU } UCC } Serina S UCA } UCG }	UAU } Tirosina Y UUC } UAA } Códon de parada UAG }	UGU } Cisteína C UGC } UGA } Códon de parada UGG } Triptofano W	U C A G
	C	CUU } CUC } Leucina L CUA } CUG }	CCU } CCC } Prolina P CCA } CCG }	CAU } Histidina H CAC } CAA } Glutamina Q CAG }	CGU } CGC } Arginina R CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } Isoleucina I AUC } AUA } AUG } Metionina, M Códon de iniciação	ACU } ACC } Treonina T ACA } ACG }	AAU } Asparagina N AAC } AAA } Lisina K AAG }	AGU } Serina S AGC } AGA } Arginina R AGG }	U C A G
	G	GUU } GUC } Valina V GUA } GUG }	GCU } GCC } Alanina A GCA } GCG }	GAU } Ácido aspártico D GAC } GAA } Ácido glutâmico E GAG }	GGU } GGC } Glicina G GGA } GGG }	U C A G

Alto grau de diversidade genética

➤ Mutações moleculares

Classificação quanto ao efeito na proteína codificada

- Frameshift – mutação que envolve deleção ou inserção de base que não seja múltiplo de 3, alterando a matriz de leitura.



Síndrome de Down

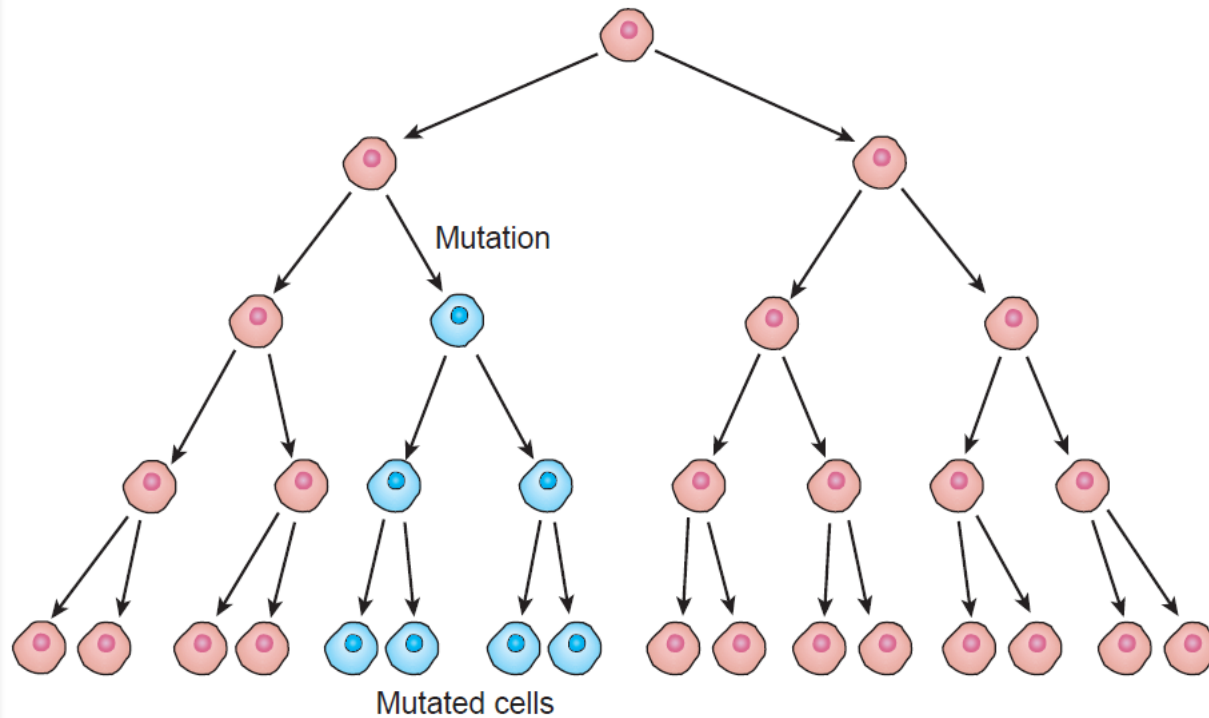
SAÚDE

Sintomas, prevenção e tratamentos para uma vida melhor

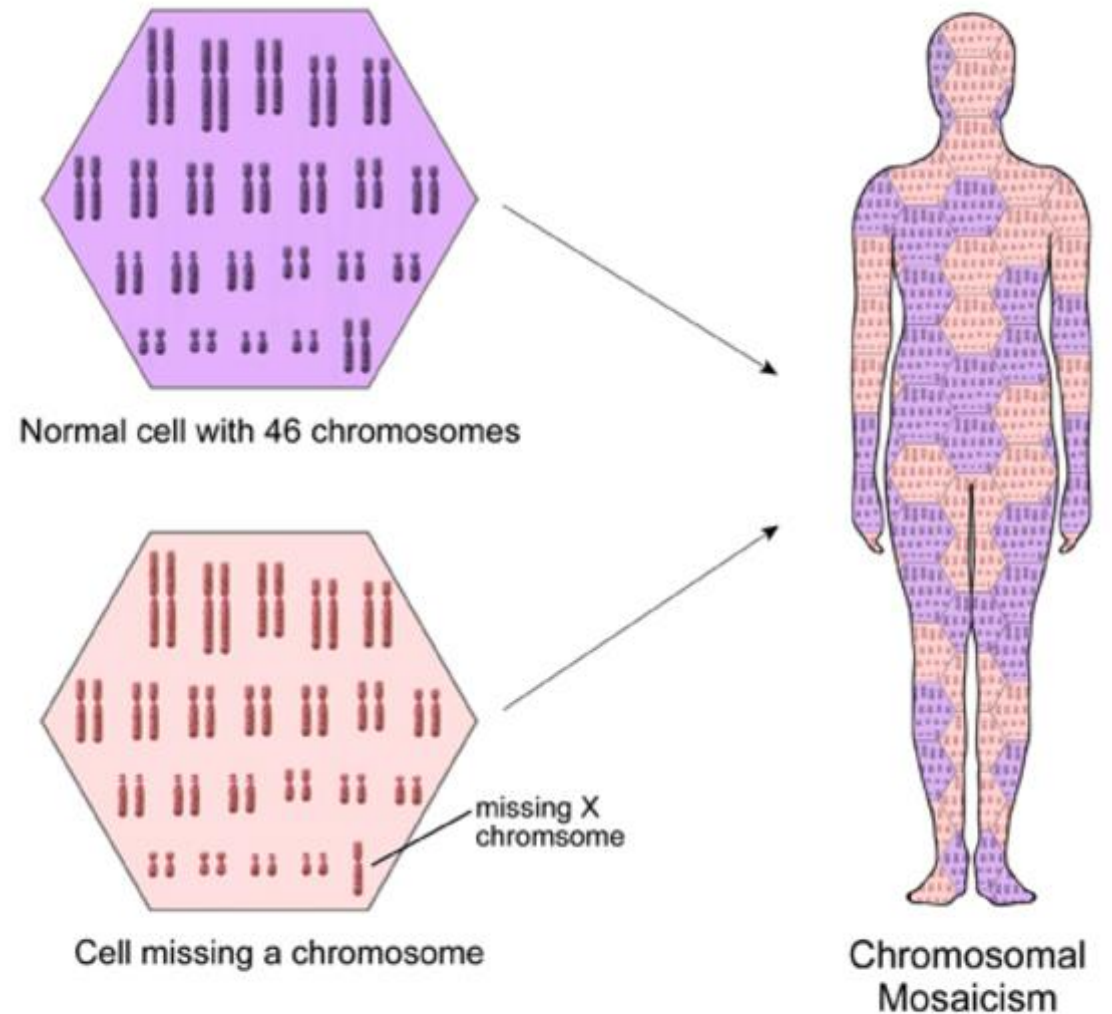
Jovem descobre que tem síndrome de Down aos 22 anos:
"Aceitei numa boa"



Mosaicismo



Mutação nas células somáticas
processo de divisão celular - zigoto



Conceitos

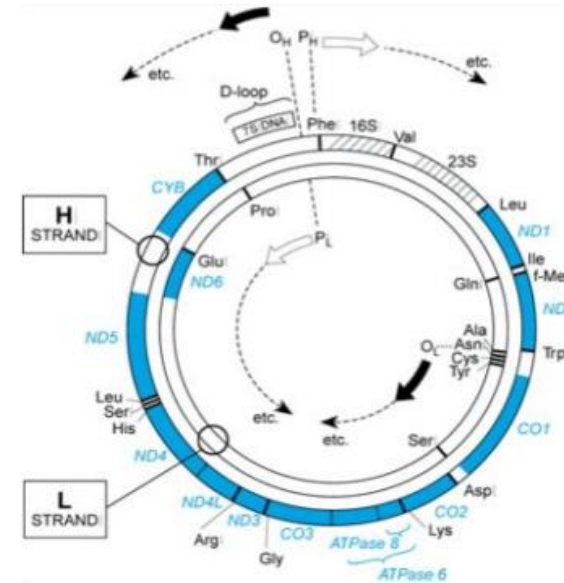
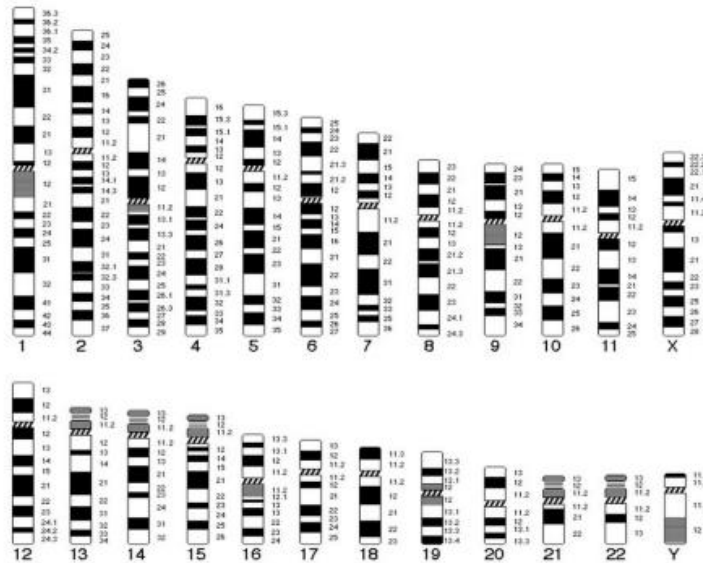
➤ Genoma

Conjunto de toda a informação genética do organismo.

Genoma Humano

Genoma nuclear

Genoma mitocondrial



Conceitos

➤ Genoma

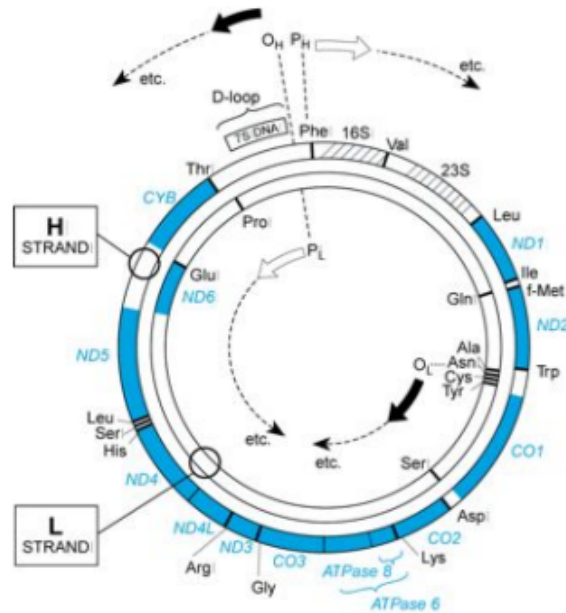
Principais diferenças entre o genoma nuclear e mitocondrial

	Nuclear	Mitocondrial
Tamanho	3.300 Mb	16.6 kb
No. de moléculas de DNA	23 (em XX) ou 24 (em XY), linear	Um molécula de DNA circular
No. total de mol. DNA/células	23 Crom.: Cels. haplóides, 46 Crom.: Cels. Diploídes	Milhares de genomas em uma célula
Proteínas associadas	Várias classes de histonas e proteínas não-histonas	Ausência de histonas
Número de genes	~ 25.000 - 30.000	37
Densidade gênica	~ 1/40 kb	1/0.45 kb
DNA repetitivo	Grande porção	Muito pouca
Transcrição	Os genes são transcritos individualmente	Transcrição contínua de muitos genes
Introns	Encontrado em muitos genes	Ausente
Percentagem de DNA codificador	~ 3%	~ 93%
Recombinação	Pelo menos uma vez por cada par de homólogos	Transcrição contínua de muitos genes
Herança	Mendeliana no cromossomo X e autossomos, paternal no cromossomo Y	Exclusivamente materna

Conceitos

➤ Genoma

O DNA mitocondrial consiste em uma pequena molécula de DNA circular com alta densidade gênica



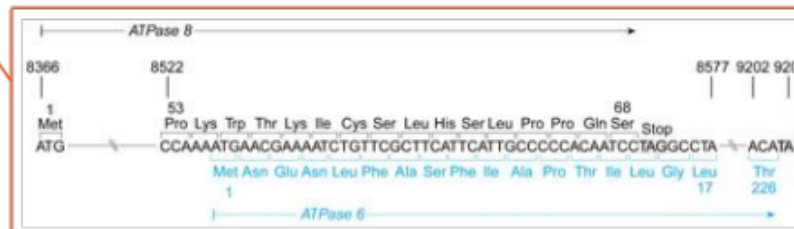
Herança Materna

Genes:

2 RNA ribossomal

22 tRNA

13 subunidades de enzimas da fosforilação oxidativa



Conceitos

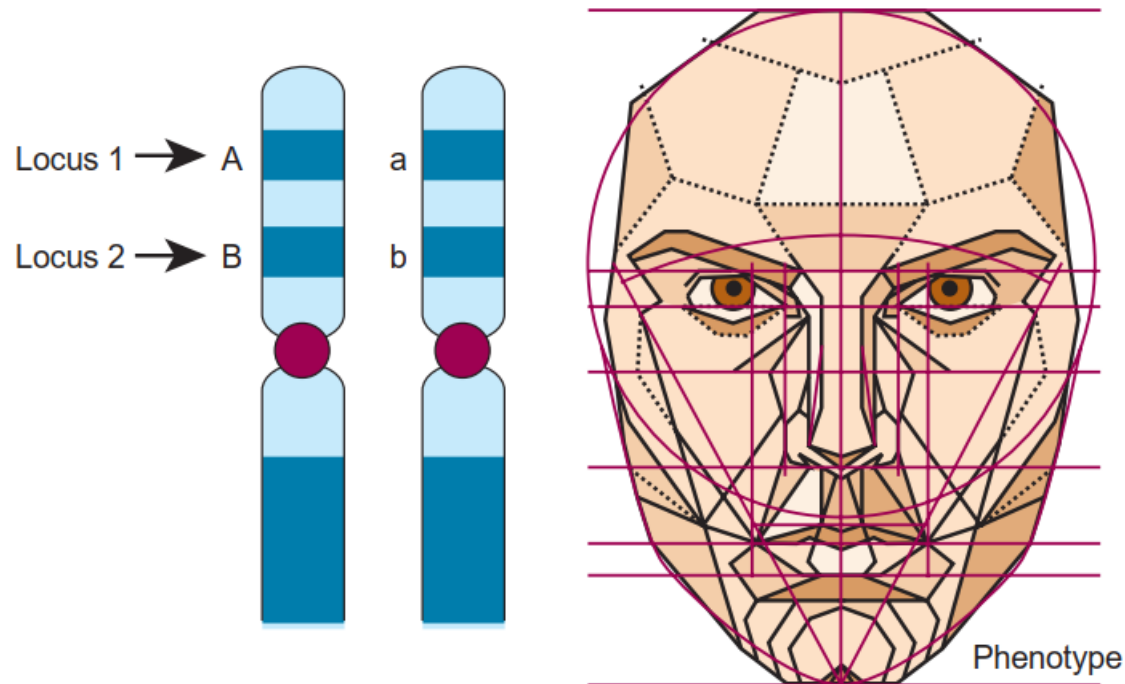
➤ Genótipo x fenótipo

Genótipo

Refere-se a todos os pares de alelos que compõem de forma coletiva a constituição genética de um indivíduo ao longo de todo o genoma;

Fenótipo

É a expressão do genótipo com um traço morfológico, clínico, celular ou bioquímico (ex: glicemia; índice da massa corporal).



Alelo: formas alternativas do mesmo gene

Locus: posição ocupado pelo gene (alelo) no cromossomo.

Conceitos

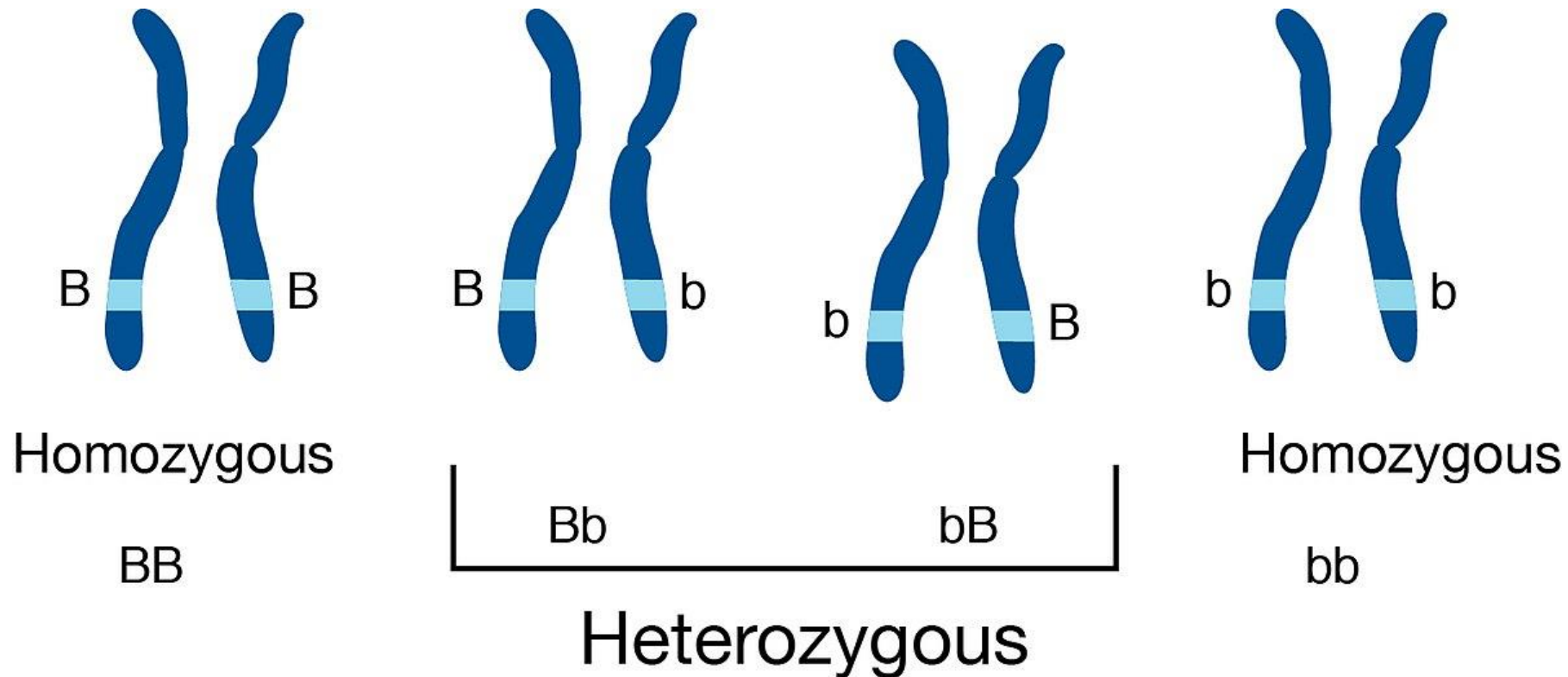
➤ Heterozigoto x Homozigoto

Homozigoto

Quando uma pessoa tem um par de alelos idênticos em um locus de DNA nuclear;

Heterozigoto

Quando uma pessoa tem um dos alelos diferente (mutante) e um deles é do tipo selvagem.

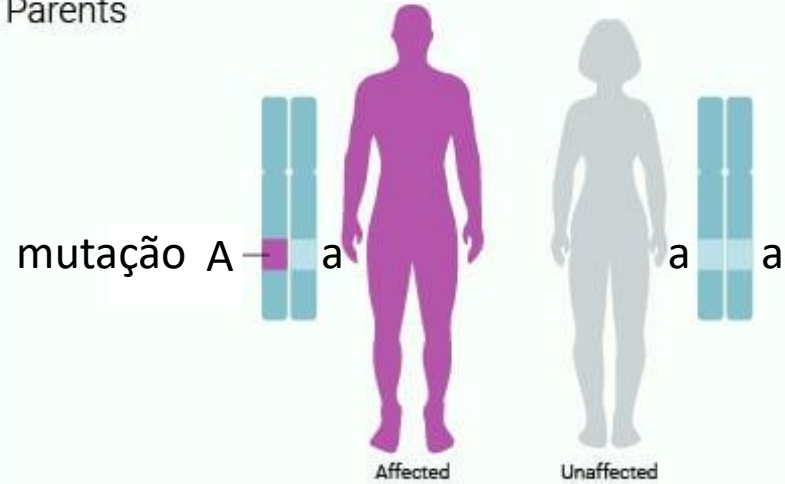


Conceitos

➤ Dominância completa ou dominância total

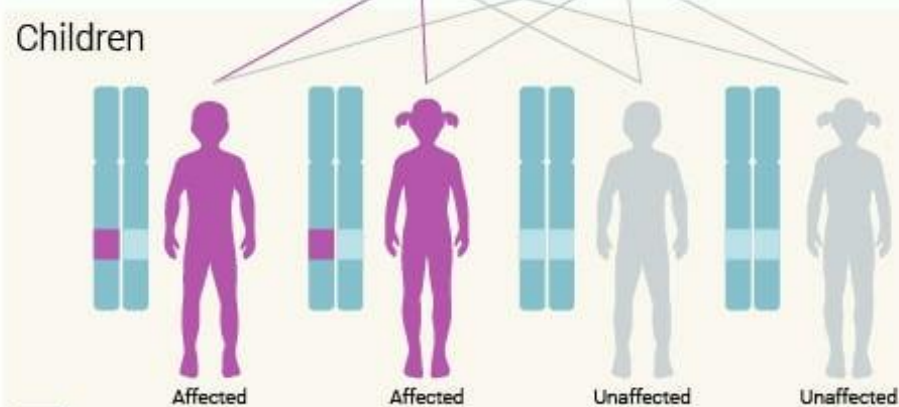
Autosomal Dominant

Parents



Um alelo dominante será expresso no fenótipo quando apenas uma cópia estiver presente, como em um heterozigoto, enquanto o alelo alternativo será totalmente recessivo.

Children



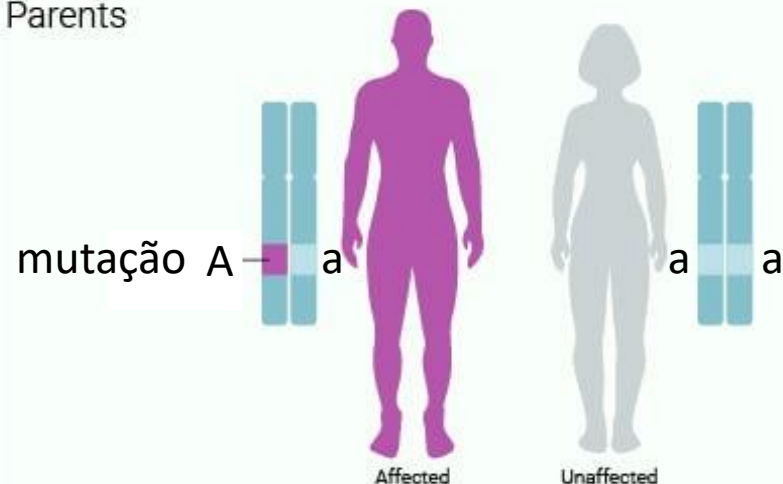
Um dose do alelo A já é suficiente para causar a doença.

Conceitos

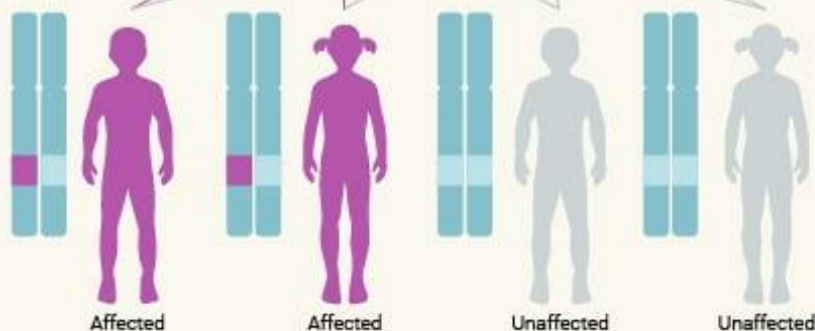
➤ Dominância completa

Autosomal Dominant

Parents



Children



Acondroplasia - nanismo



a) Recém-nascido

Macrocefalia;
Hipoplasia do terço médio da face;
Tórax pequeno;
Encurtamento de todos os membros;
Dobras cutâneas redundantes;

b) Radiografia

Todos os ossos tubulares são curtos, mas a fíbula é relativamente longa em comparação com a tíbia;

c) Criança de 3 anos

As dobras cutâneas redundantes não estão mais presentes. O encurtamento das extremidades é acompanhado por arqueamento tibial.

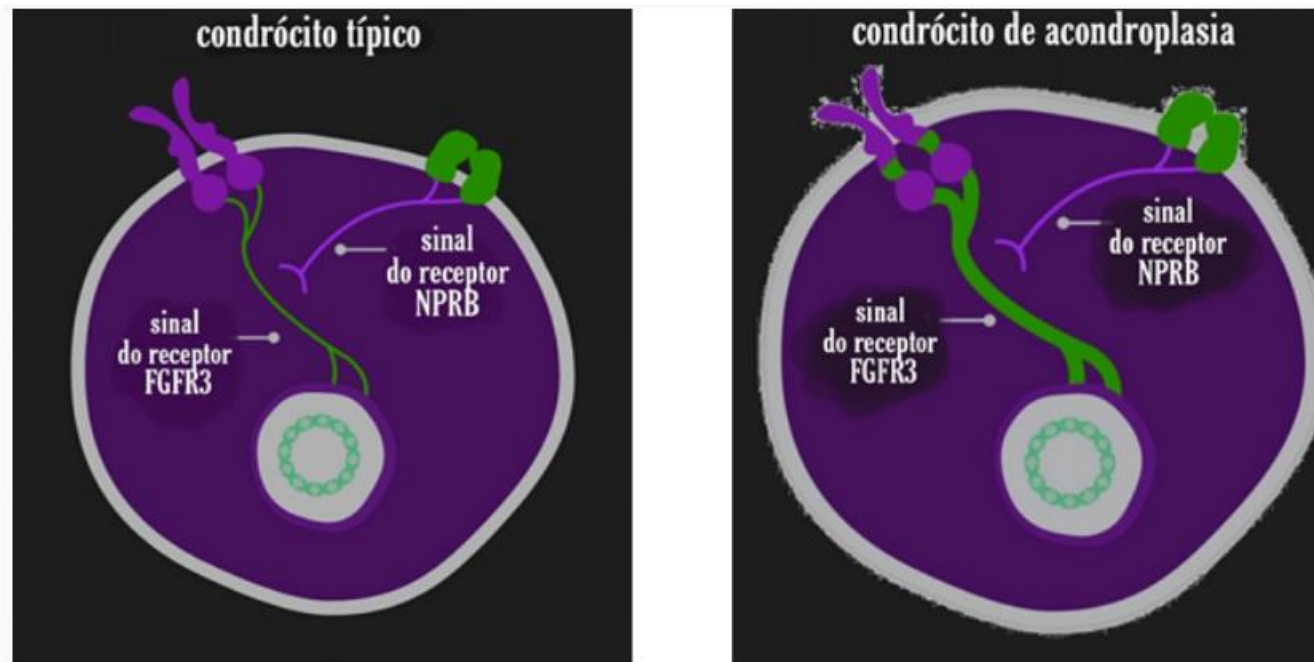
Bases da hereditariedade

➤ Explicar como funciona a acondroplasia

É provocada por mutações no gene codificante do receptor de crescimento dos fibroblastos 3;

A acondroplasia é causada por mutações no gene *FGFR3*.

Esse gene codifica a proteína fator de crescimento de fibroblasto receptor 3, a qual inibe o crescimento ósseo e, portanto, essa mutação resulta na inibição anormal ou excessiva do crescimento.



Peter Dinklage, ator na série Game of Thrones



Bases da hereditariedade

➤ Ideias de herança pré-Mendel → Séc XVII e XVIII

Pré-formismo

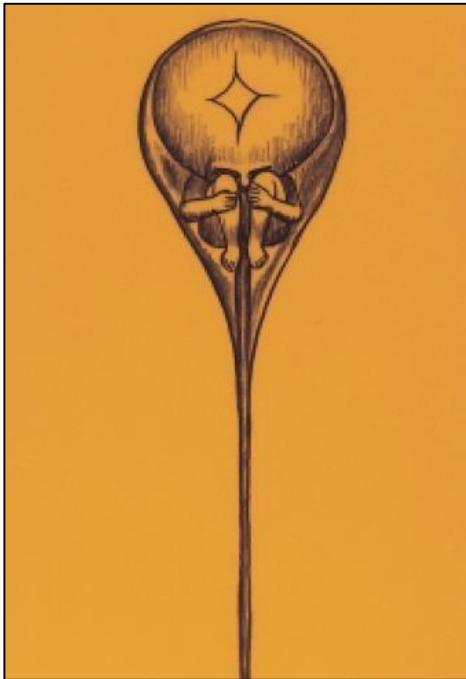


Diagrama de homúnculo dentro de um espermatozoide.

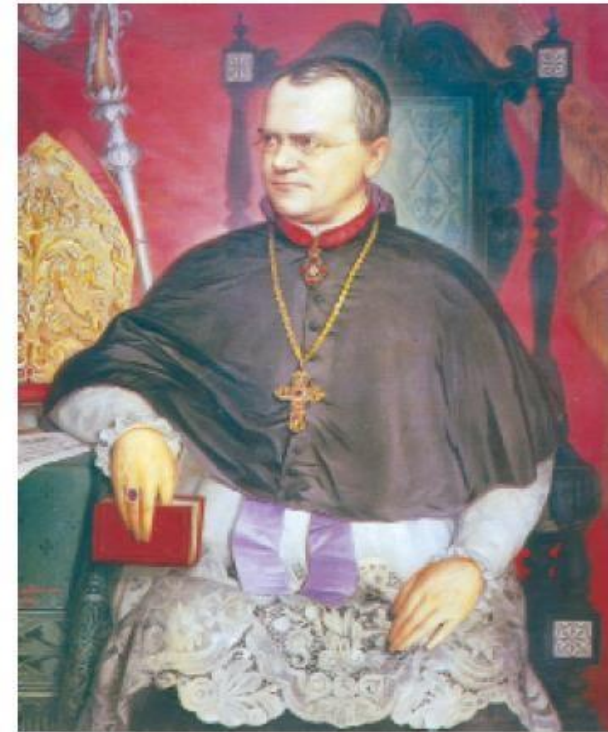
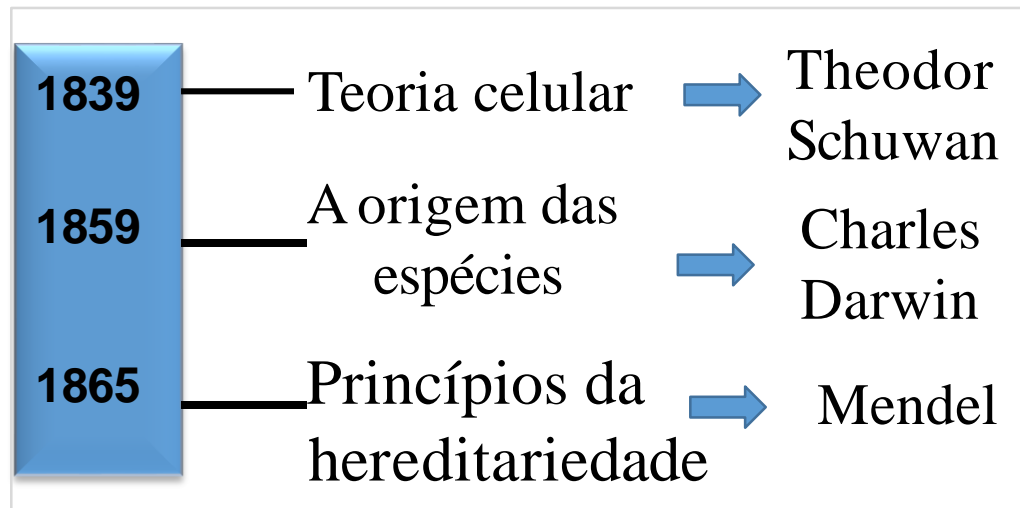
Herança por mistura



Mistura das características parentais.

Bases da hereditariedade

➤ Gregor Mendel



✓ Estudou em um Monastério (padre) ➔ contato com a botânica e fisiologia vegetal

Bases da hereditariedade

- **Gregor Mendel (1822–1884)**
- ✓ Pai da genética moderna;
- ✓ Descreveu os padrões de herança monogênica (herança mendeliana);
- ✓ 8 anos realizando experimentos – utilizou características contrastantes;



1ª Lei de Mendel: cada característica é condicionada por dois fatores que se separam na formação dos gametas

2ª Lei de Mendel: uma característica é herdada independentemente de outra (segregação independente)

EXPERIMENTS IN PLANT HYBRIDIZATION (1865)

GREGOR MENDEL

Read at the February 8th, and March 8th, 1865, meetings
of the Brünn Natural History Society

Mendel, Gregor. 1866. Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn. Bd. IV für das Jahr*

Bases da hereditariedade

➤ Características analisadas

Ervilha – *Pisum sativum* → 7 características

Cor da semente



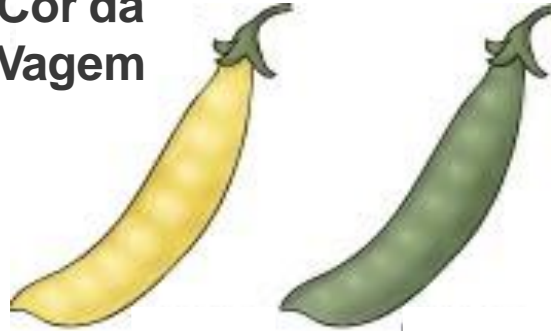
Forma da semente



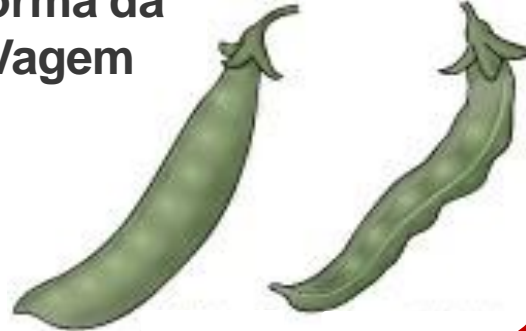
Cor do revestimento da semente



Cor da Vagem



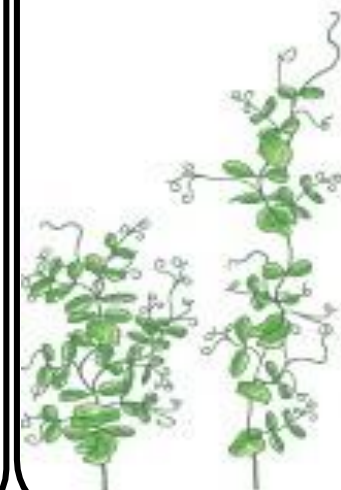
Forma da Vagem



Posição da flor



Tamanho da planta



Axial ou terminal

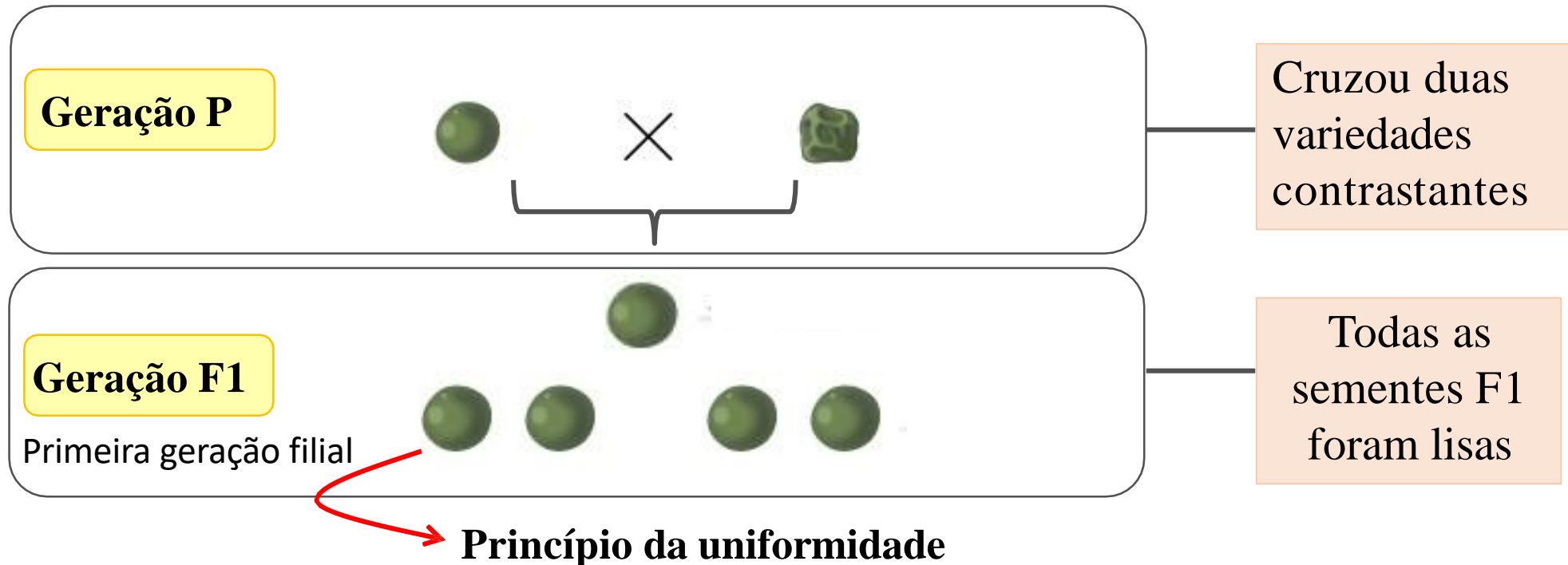
Bases da hereditariedade

➤ Pergunta de Mendel - Hipótese

1. Quando ervilhas com uma característica diferente (sementes lisas e rugosas) são cruzadas, sua prole exibirá uma dessas características, ambas ou uma característica de mistura?

Bases da hereditariedade

➤ 1ª Lei de Mendel



2. Será que a geração F1 teria traços (características) de sementes rugosas de alguma forma oculta?

Palavra filial vem do grego filia (filha) e filius (filho)

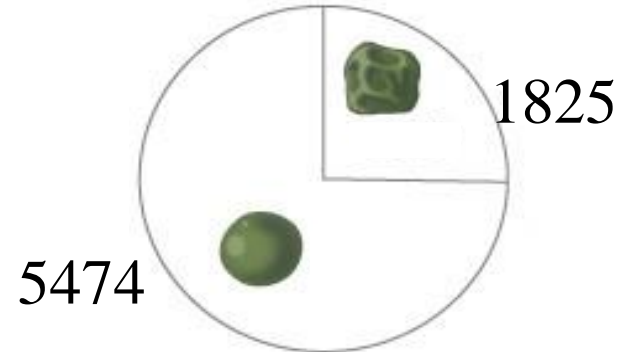
Bases da hereditariedade

➤ 1ª Lei de Mendel

Geração F1



Geração F2



$\frac{3}{4}$ de sementes lisas e $\frac{1}{4}$ sementes rugosas

Proporção 3:1

Bases da hereditariedade

➤ Conclusão de Mendel

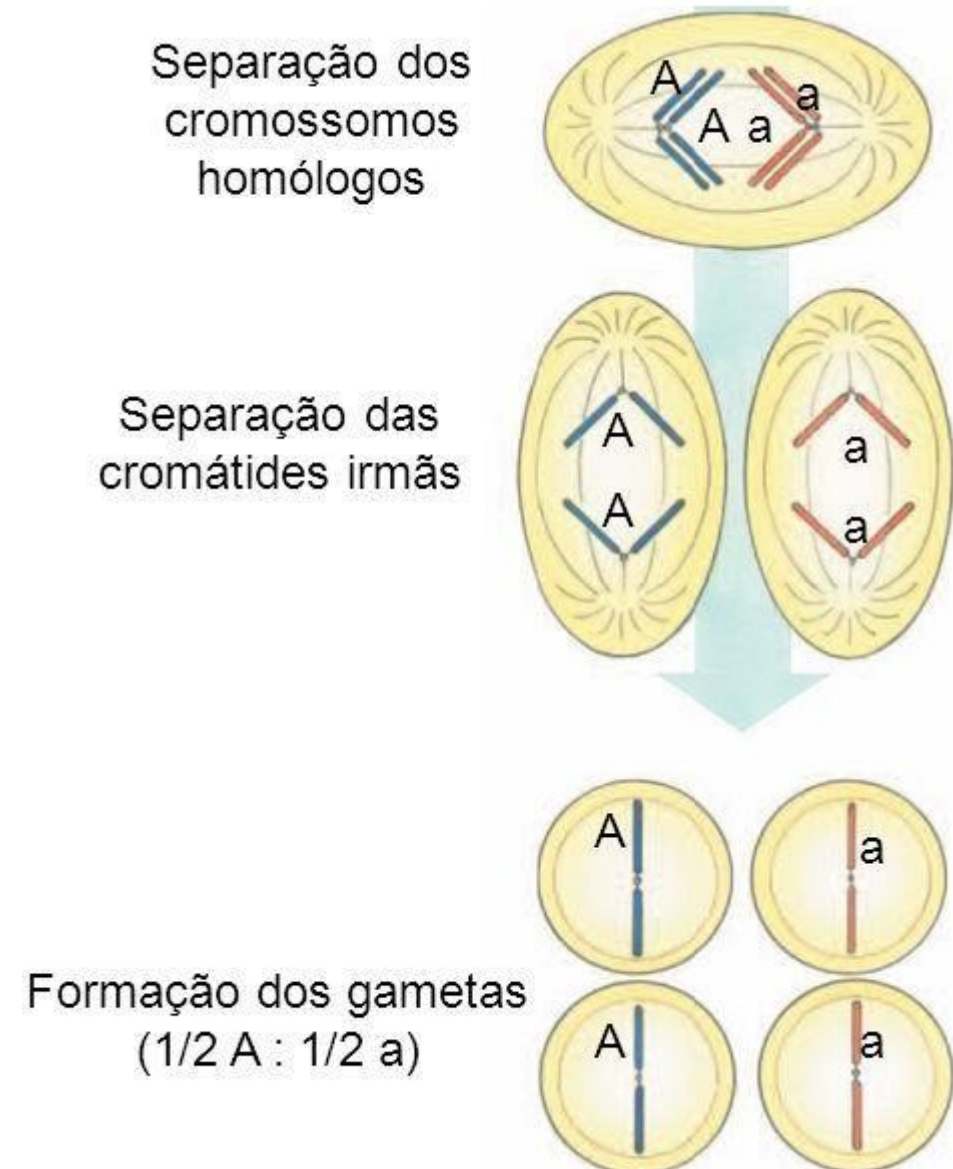
As características das plantas parentais não se misturam. Em F1, as plantas apresentam somente um fenótipo de um genitor, mas ambas as características são passadas para a prole F2 na proporção de 3:1.

1ª lei de Mendel: os dois alelos de um par de gene segregam (se separam) um do outro na formação dos gametas com igual probabilidade.

Princípio de Herança proposto por Mendel

➤ Princípio da segregação

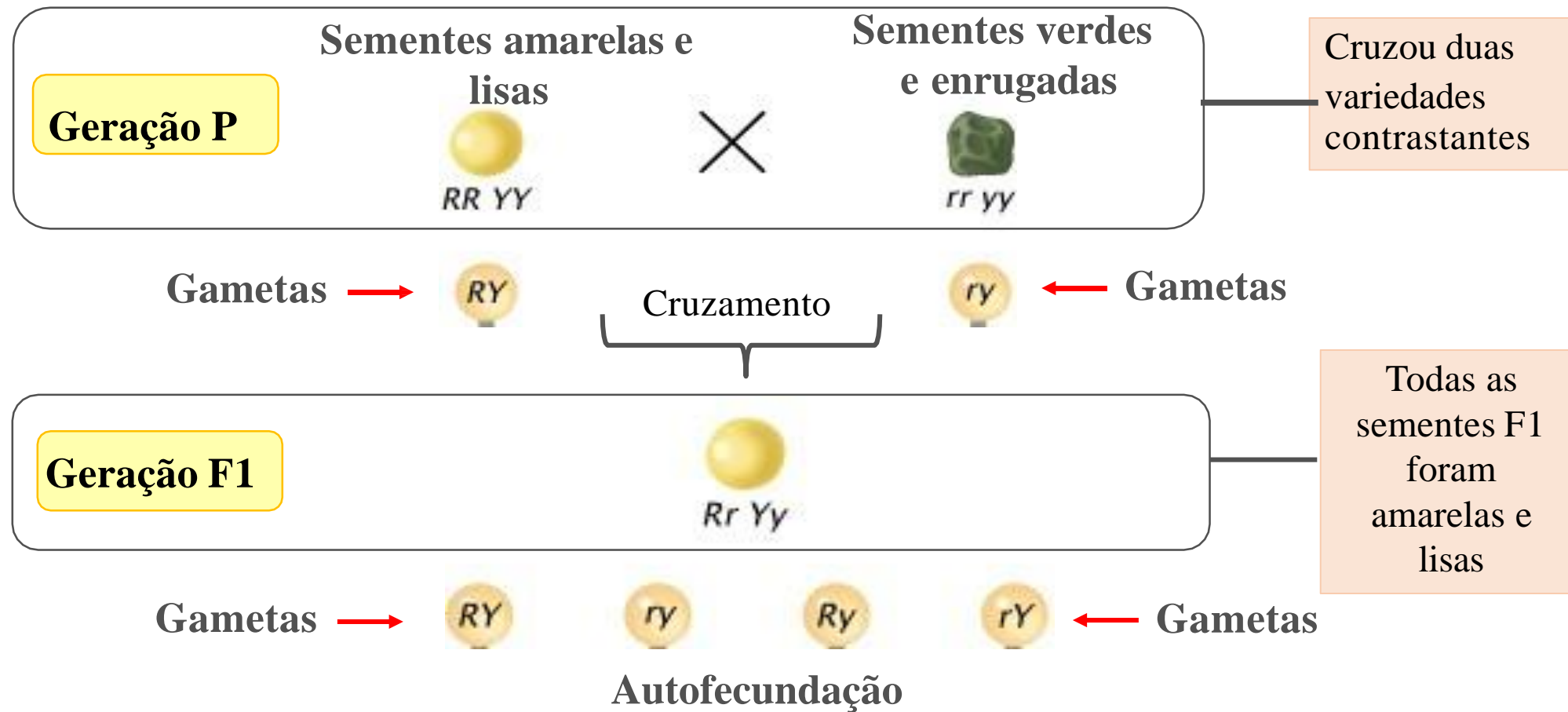
“As partículas” (alelos) que determinam as características são separadas na formação dos gametas (durante a meiose).



Bases da hereditariedade

➤ 2ª Lei de Mendel

Cruzamento di-híbridos



















Bases da hereditariedade

➤ 2ª Lei de Mendel

Geração F2

Quadro Punnett

	RY	ry	Ry	rY
RY	$RR YY$ 	$Rr Yy$ 	$RR Yy$ 	$Rr YY$ 
ry	$Rr Yy$ 	$rr yy$ 	$Rr yy$ 	$rr Yy$ 
Ry	$RR Yy$ 	$Rr yy$ 	$RR yy$ 	$Rr Yy$ 
rY	$Rr YY$ 	$rr Yy$ 	$Rr Yy$ 	$rr YY$ 

Textura $\begin{cases} \text{Lisa} = R \\ \text{Rugoso} = r \end{cases}$

Cor $\begin{cases} \text{Amarela} = Y \\ \text{Verde} = y \end{cases}$

**Proporção
fenotípica**

9:3:3:1

Bases da hereditariedade

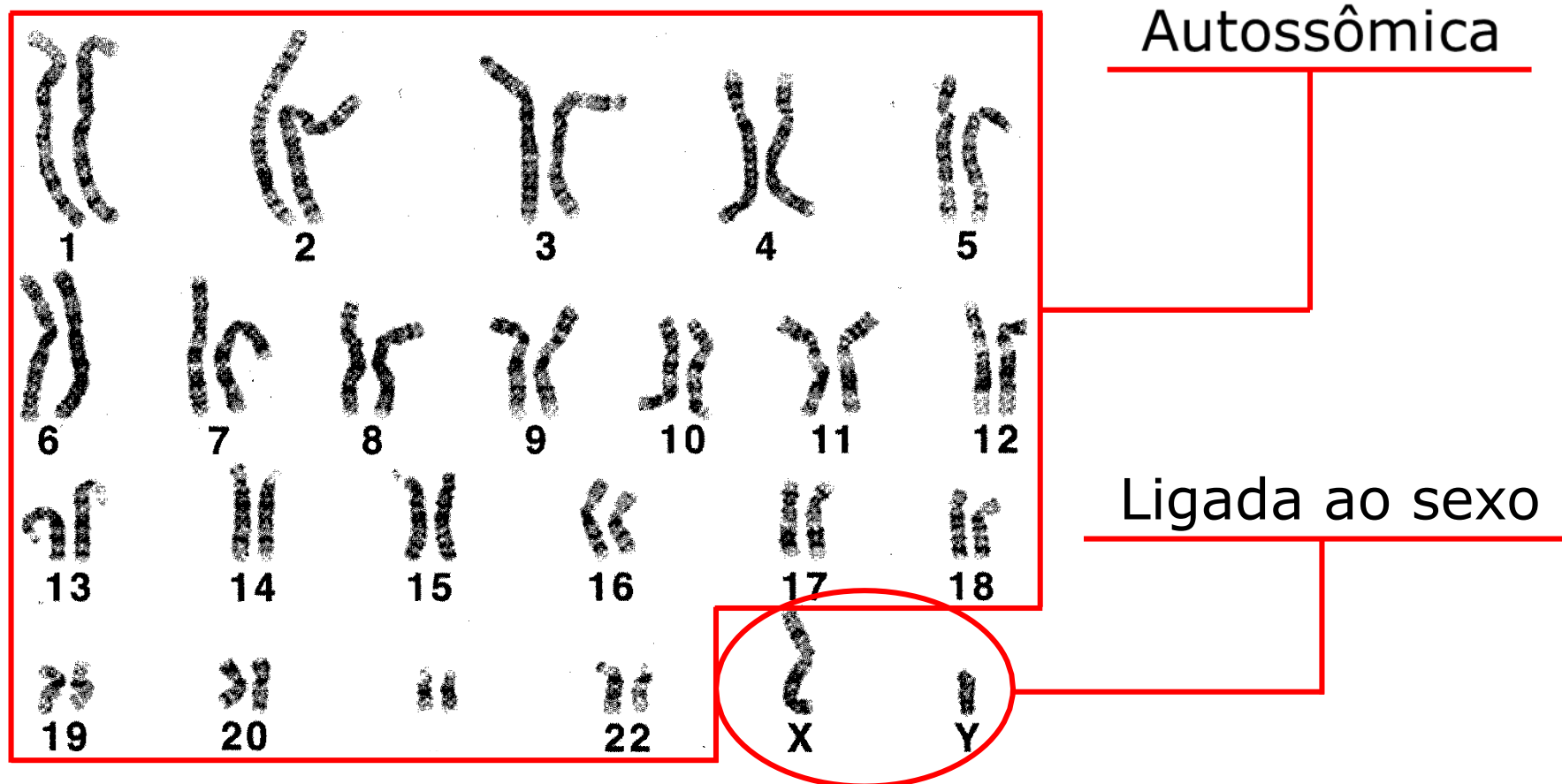
- **2ª Lei de Mendel:** princípio da segregação independente

Uma característica é herdada independentemente de outra (segregação independente)

Esse princípio diz que alelos em loci diferentes separam-se independentemente uns dos outros

Padrões de Herança

- Herança monogênica → Tipo de herança determinada por um **único gene**
- Padrão mendeliano



Padrões de Herança

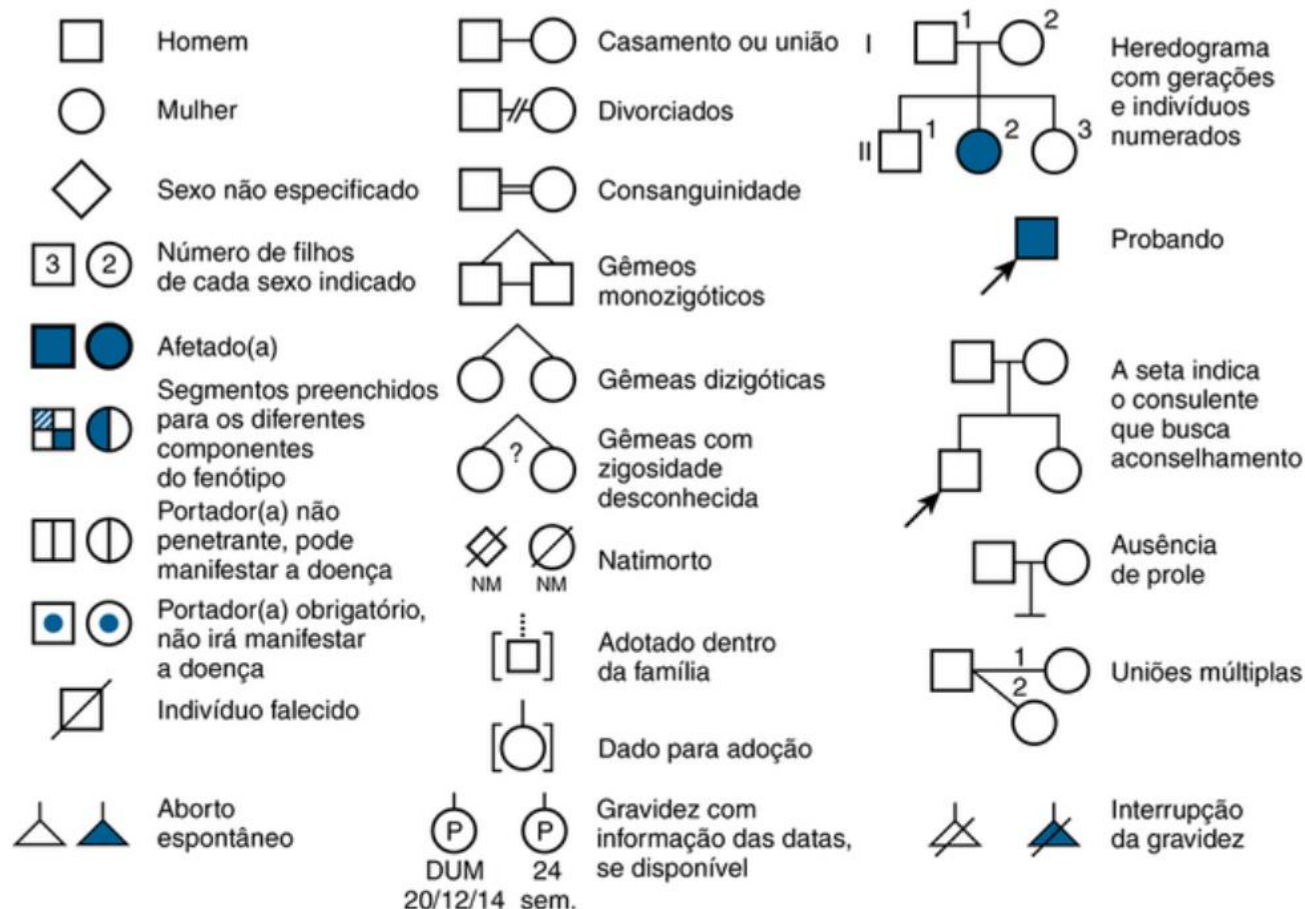
- Herança monogênica → Tipo de herança determinada por um **único gene**
- Padrão mendeliano

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

Padrões de Herança

- Distúrbios monogênicos → são caracterizados pelo seus padrões de transmissão nas famílias – qual o primeiro passo a ser realizado?

Heredograma



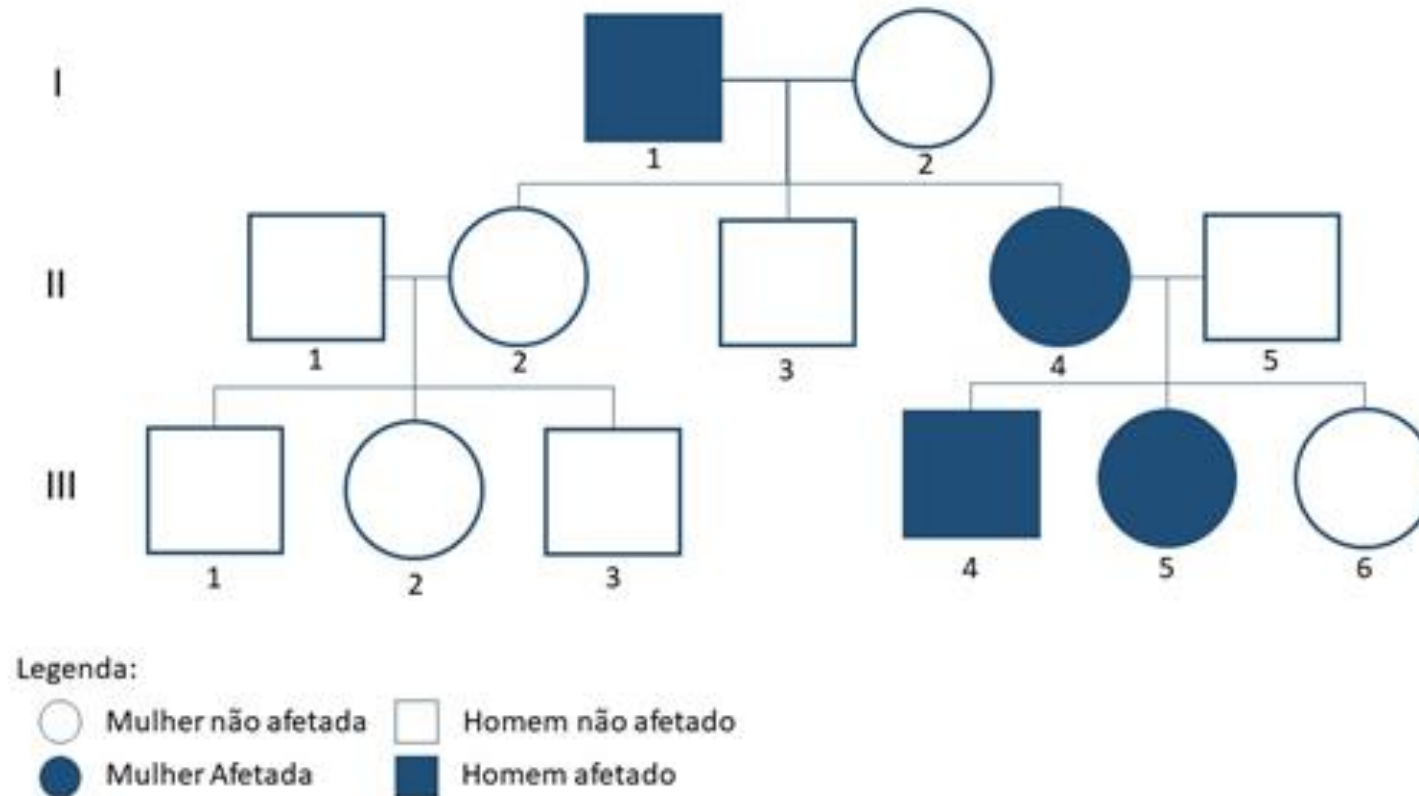
Representação gráfica de uma árvore familiar, usando símbolos padronizados;

A extensão familiar retratada em um heredograma é uma genealogia.

FIGURA 7-2 Símbolos comumente utilizados em heredogramas. Embora não haja um sistema uniforme de notação para os heredogramas, os símbolos usados aqui estão de acordo com as recomendações recentes feitas por profissionais no campo do aconselhamento genético.

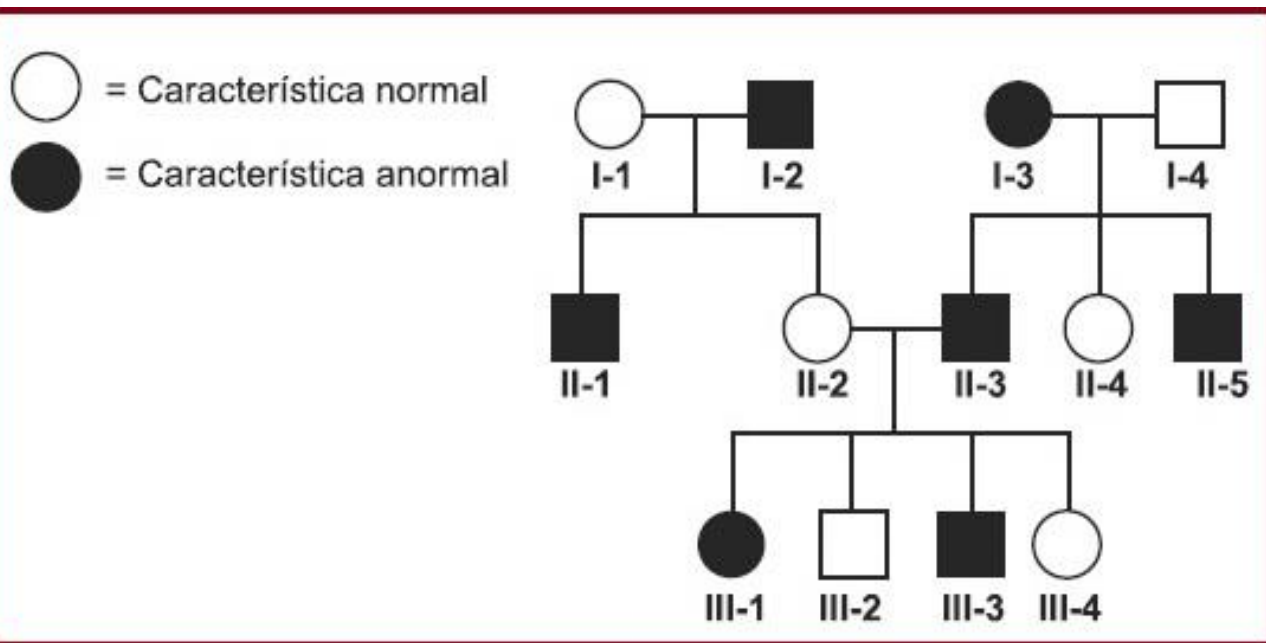
Padrões de Herança

➤ Genealogia



Padrões de Herança

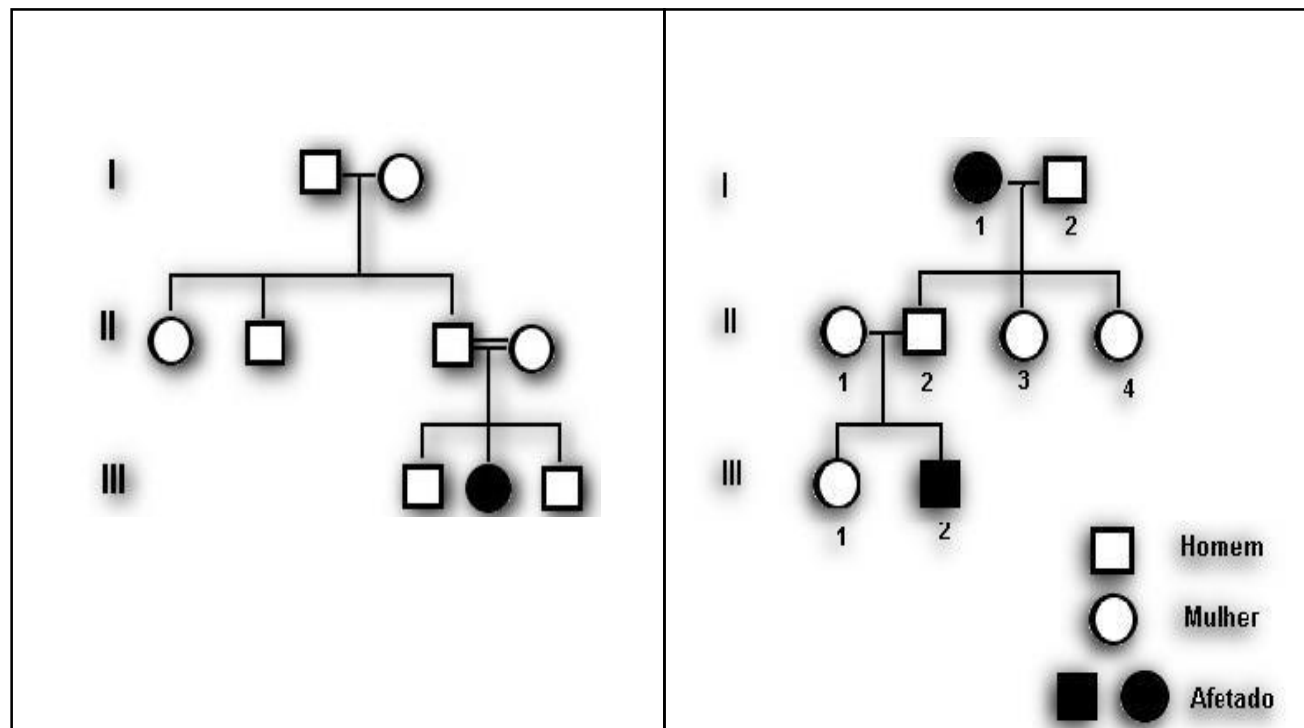
➤ Herança monogênica autossômica dominante



- ✓ O fenótipo geralmente aparece em todas as gerações (exceções – mutações novas);
- ✓ A partir de um genitor afetado, qualquer criança tem o risco de 50% de herdar a característica;
- ✓ Homens e mulheres são afetados em proporções aproximadamente iguais;

Padrões de Herança

➤ Herança monogênica autossômica recessiva

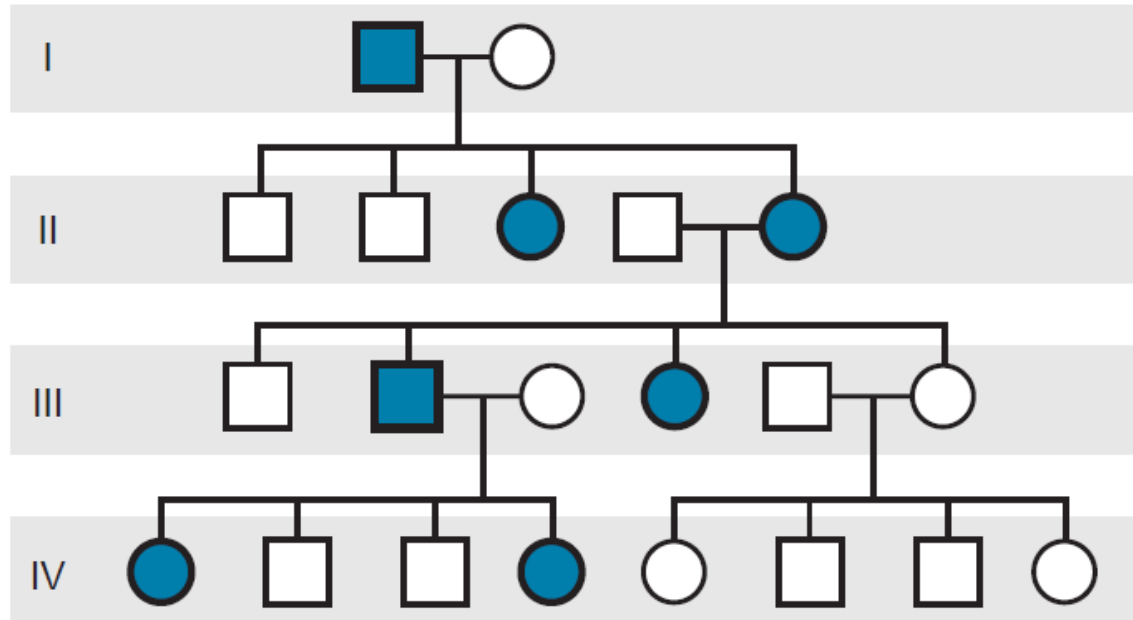


- ✓ Homens e mulheres são afetados em proporções aproximadamente iguais;
- ✓ Os pais de uma criança afetada são portadores assintomáticos dos alelos mutados;
- ✓ Os pais de uma pessoa afetada podem, em alguns casos, ser consanguíneos;
- ✓ O risco de recorrência para a irmandade de um probando é de 1 em 4 (25%);
- ✓ Pulo de gerações.

Padrões de Herança

➤ Herança monogênica – ligado ao X dominante

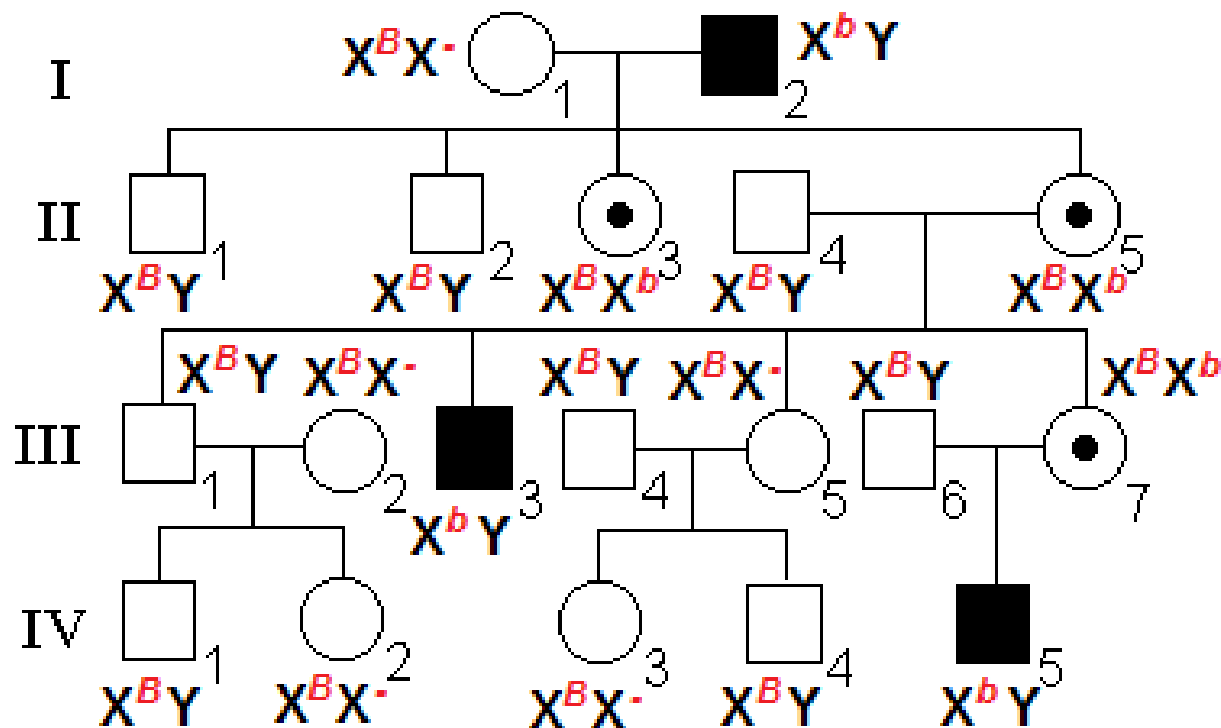
Diferente da autossômica dominante, pois não se tem a transmissão homem a homem



- ✓ Homens afetados casados com mulheres normais, tem todas as filhas afetadas;
- ✓ Mulheres afetadas acontecem em uma frequência aproximadamente duas vezes maior do que homens afetados;

Padrões de Herança

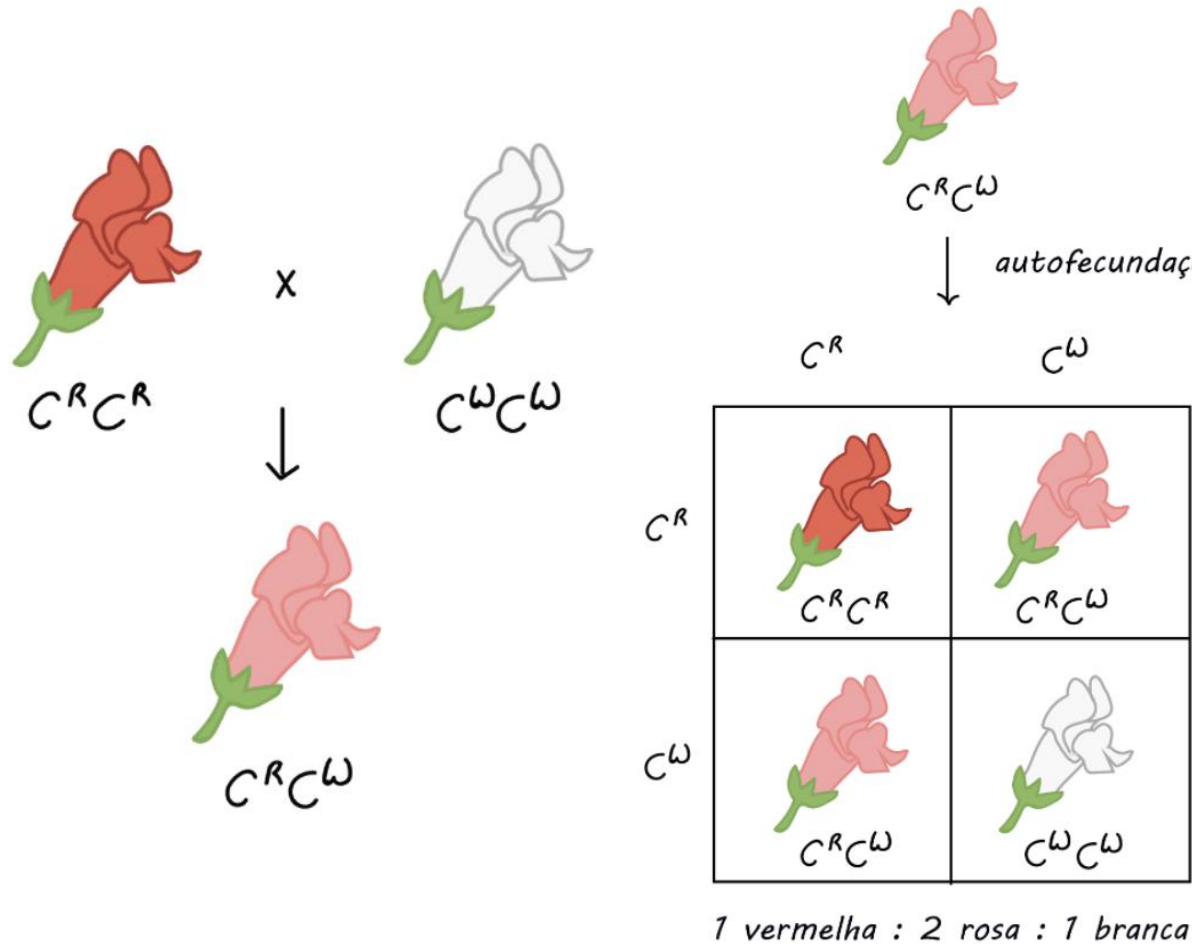
- Herança monogênica – ligado ao X recessiva



- ✓ As características fenotípicas incidem muito mais em homens;
- ✓ As mulheres heterozigotas não são afetadas;
- ✓ O gene responsável pela condição é transmitido de um homem afetado para todas as suas filhas;
- ✓ Uma proporção significativa dos casos isolados se deve a mutações novas;

Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – Dominância incompleta



Cada alelo do tipo selvagem produz uma dose estabelecida de seu conteúdo proteico

Boca-de-leão

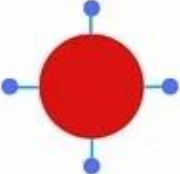


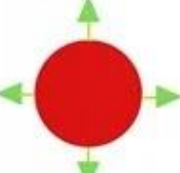


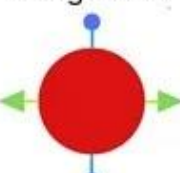



$C^R C^R$ → duas doses produz a maior parte do transcrito
proteína = pigmento

$C^R C^W$ → uma dose produz menos pigmento

$C^W C^W$ → dose zero, não produz pigmento

Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – Codominância

Grupo sanguíneo Fenótipo	Genótipo	Proteínas (aglutinogênios)	Anticorpos (aglutininas)
Sangue A 	$I^A I^A$ $I^A i$	Condicionado pelo gene I^A 	Anti-B 
Sangue B 	$I^B I^B$ $I^B i$	Condicionado pelo gene I^B 	Anti-A 
Sangue AB 	$I^A I^B$		Sem anticorpos.
Sangue O 	ii	Sem aglutinogênios.	Anti-A e Anti-B 

É a expressão de ambos os alelos de um heterozigoto;

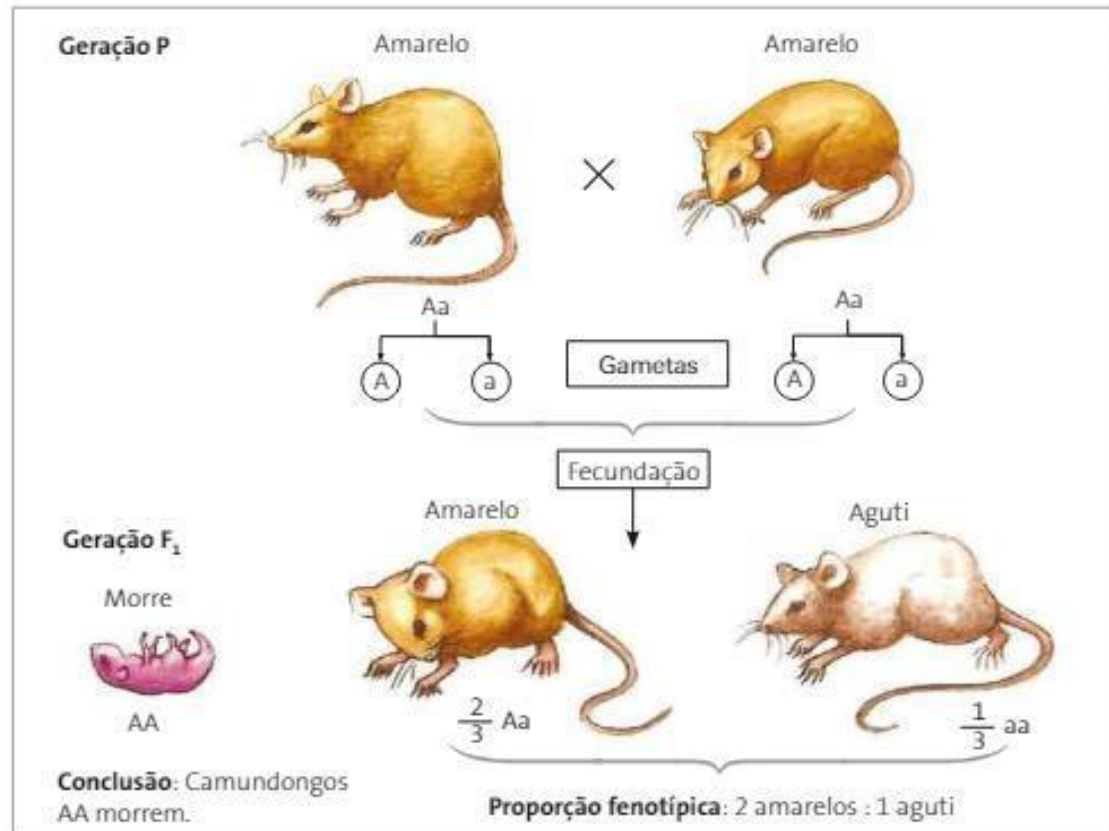
Os alelos determinam a presença de uma molécula (antígeno) complexa sobre a superfície do eritrócito. Antígeno é reconhecido pelo sistema imune;

Alelos I^A e I^B são codominantes.

Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – Genes letais

Um alelo que é capaz de causar morte do indivíduo;

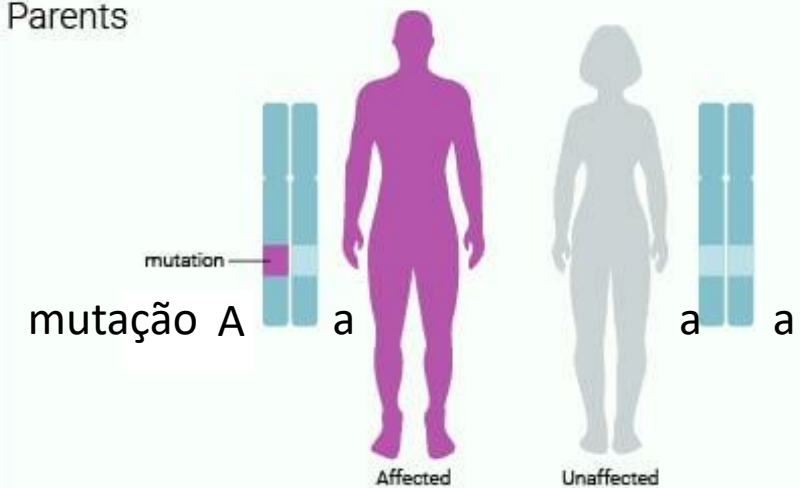


Acondroplasia

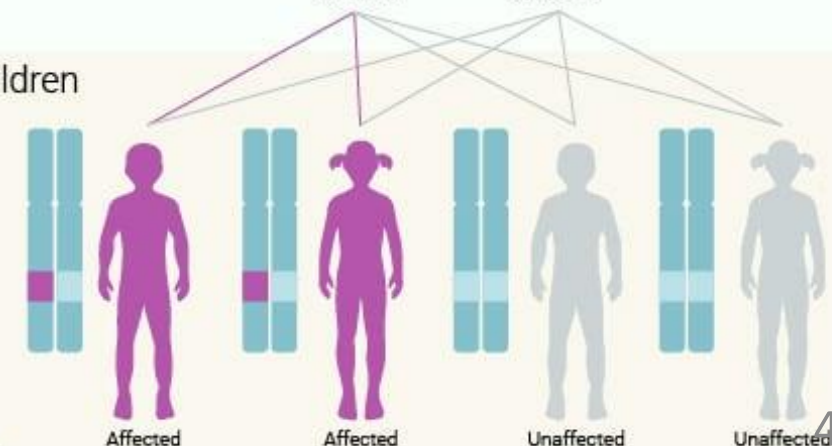
A herança de um alelo de acondroplasia pode causar a doença, a herança de dois alelos letais recessivos é fatal.

Autosomal Dominant

Parents



Children



Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – Genes letais

JOURNAL ARTICLE

An Estimate of the Average Number of Recessive Lethal Mutations Carried by Humans ^{FREE}

Ziyue Gao ✉, Darrel Waggoner, Matthew Stephens, Carole Ober, Molly Przeworski ✉

Genetics, Volume 199, Issue 4, 1 April 2015, Pages 1243–1254,

<https://doi.org/10.1534/genetics.114.173351>

Published: 18 February 2015 **Article history** ▼



PDF

Split View



Cite



Permissions



Share ▼

Abstract

The effects of inbreeding on human health depend critically on the number and severity of recessive, deleterious mutations carried by individuals. In humans, existing estimates of these quantities are based on comparisons between consanguineous and nonconsanguineous couples, an approach that confounds socioeconomic and genetic effects of inbreeding. To overcome this limitation, we focused on a founder population that practices a communal lifestyle, for which there is almost complete Mendelian disease ascertainment and a known

Eles inferiram que os alelos mutantes letais (recessivos) vem de mutações simples que quando homozigotas, levam a morte;

Frequência baixa nas populações humanas;

Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – pleitropia

Único gene pode produzir múltiplos fenótipos em vários sistemas, com uma diversidade de sinais e sintomas acontecendo em diferentes momentos da vida.

Síndrome de Marfan

Na Síndrome de Marfan, o gene *FBN1* que codifica a proteína Fibrilina-1 sofre mutação e traz efeitos múltiplos, por exemplo: no tecido conjuntivo, coração, pulmões, ossos e olhos

- A característica mais marcante desta síndrome rara é o aumento do comprimento dos ossos longos.



O esterno é empurrado para fora

Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – Herança multifatorial

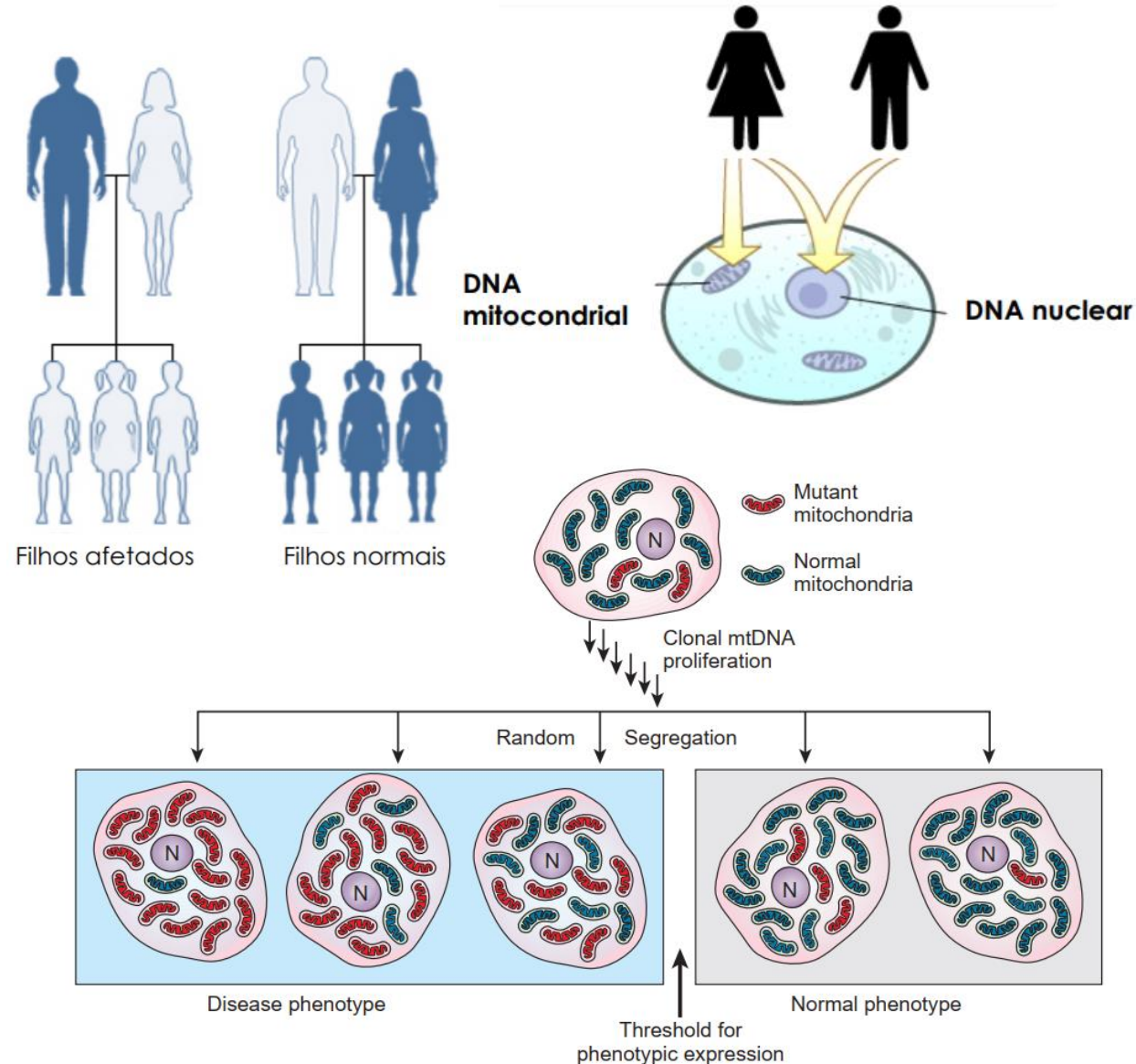
- ❑ Múltiplos genes
- ❑ Interação com o **meio ambiente**
 - ❑ Produção da diversidade fenotípica
 - ❑ Quanto maior o número de genes envolvidos, menor a discrepância fenotípica

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

Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – Herança mitocondrial



Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – Herança mitocondrial

Neuropatia óptica hereditária de Leber

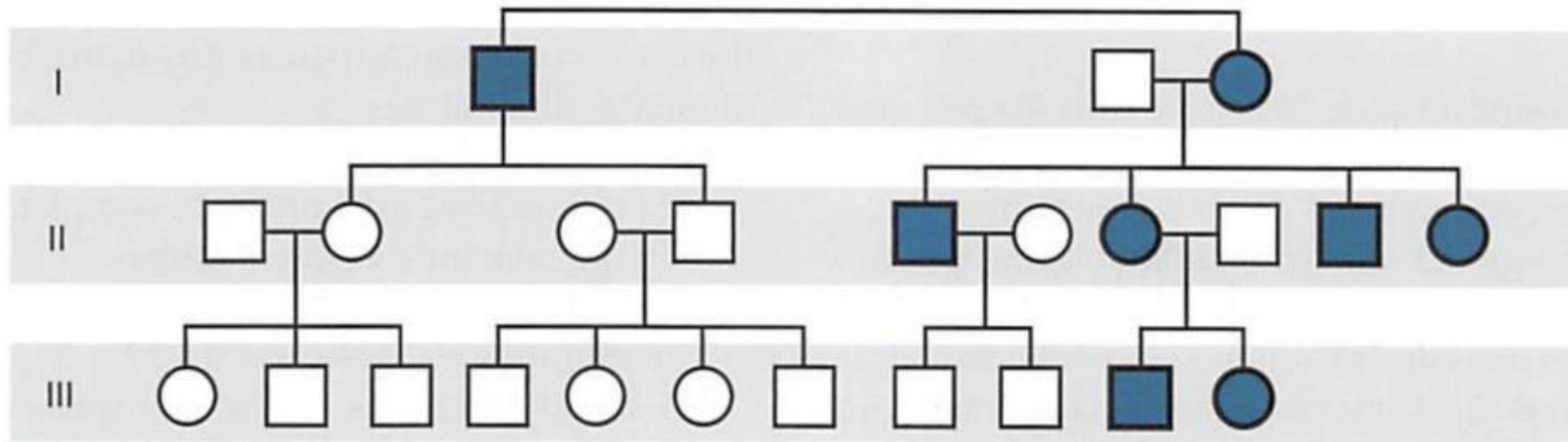
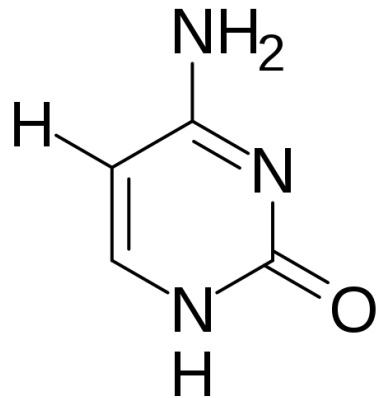


Figura 7-24 Heredograma da neuropatia óptica hereditária de Leber, uma forma de cegueira de início na vida adulta, causada por defeitos no DNA mitocondrial. A herança é dada apenas pela linhagem materna, seguindo o padrão conhecido de herança do DNA mitocondrial. Note que nenhum homem afetado transmite a doença.

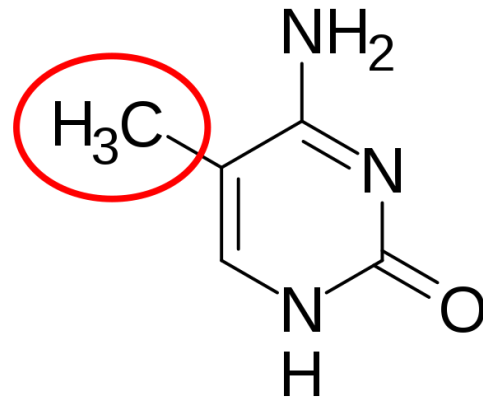
Padrões de Herança

➤ Variações das leis de Mendel – herança epigenética

Metilação do DNA



cytosine



methyated
cytosine

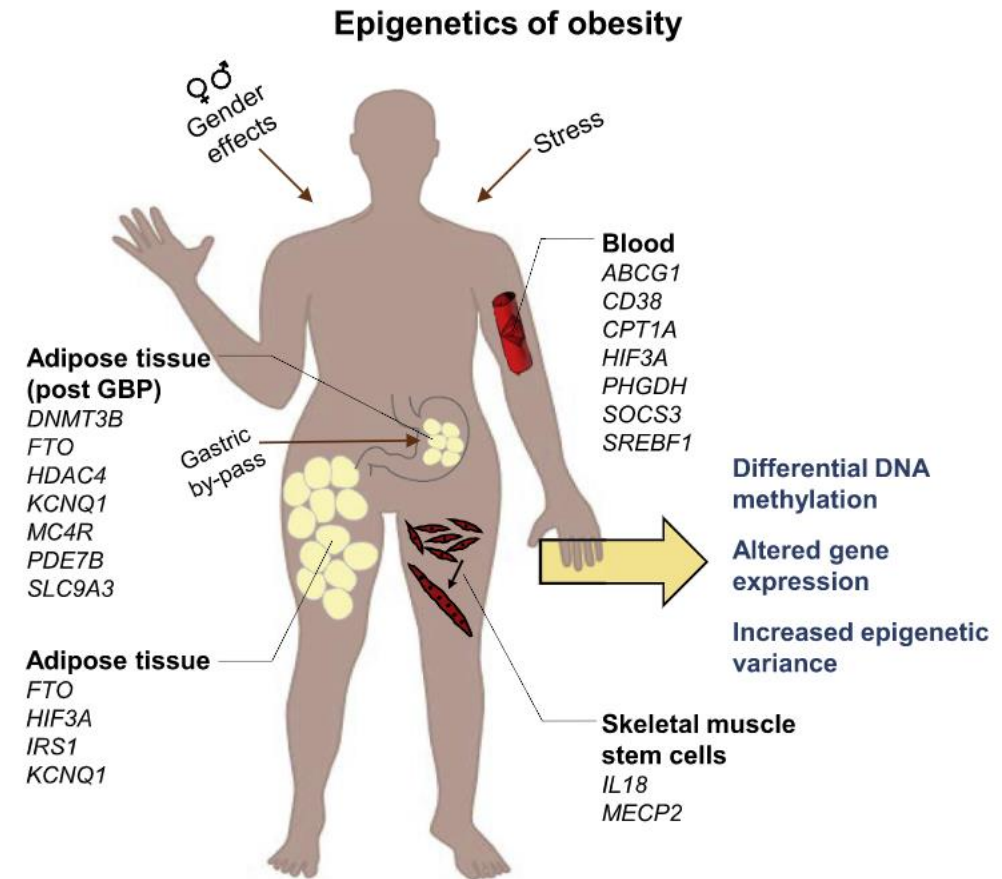


Figure 1. Obesity Is Associated with Differential DNA Methylation and Increased Epigenetic Variability
The figure illustrates tissues and genes with observed alterations in DNA methylation due to obesity and related phenotypes (BMI, waist circumference), some of which are also associated with gene expression. Alterations in DNA methylation are more often a result of obesity than the opposite. GBP, gastric by-pass.

Padrões de Herança

- Variações das leis de Mendel – herança epigenética

