

GENÉTICA CLÍNICO-LABORATORIAL

Aula 2

Licenciatura em Ciências Biomédicas Laboratoriais

2016/17
1º Semestre

Sumário

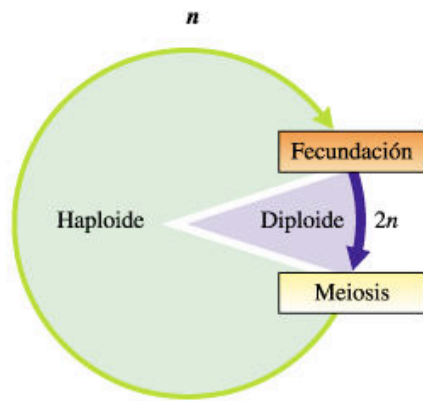
Princípios de hereditariedade

1. Revisão de conceitos básicos
2. Leis de Mendel
3. Quadro de Punnett
4. Probabilidade genética
5. Dominância Incompleta

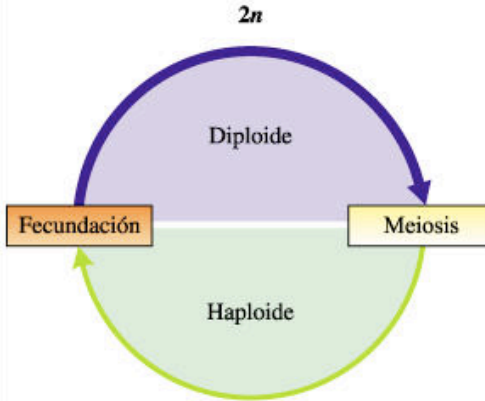
Exercício 1

Cariotipos

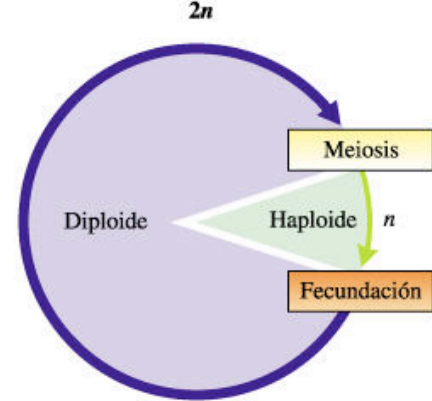
Conjunto cromossómico de um organismo



(a) Protistas, hongos



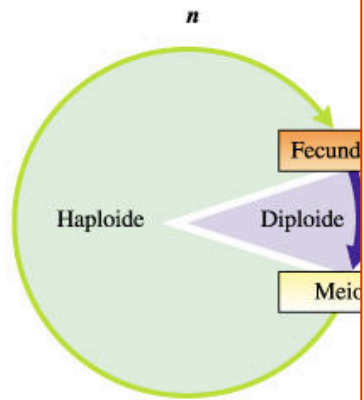
(b) Plantas



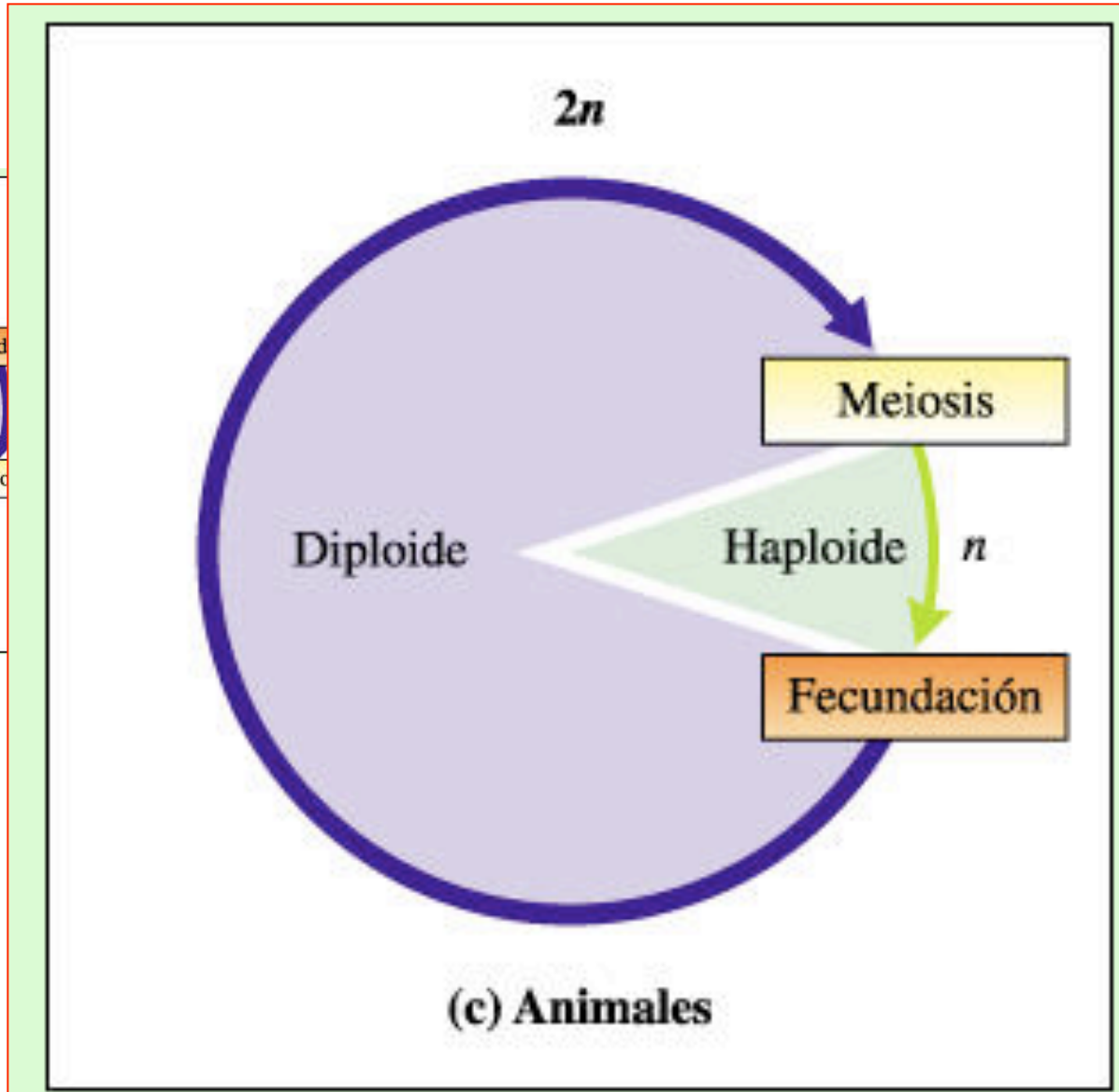
(c) Animales

1. Haploide n
2. Diploide $2n$
3. Haplodiplonte n & $2n$

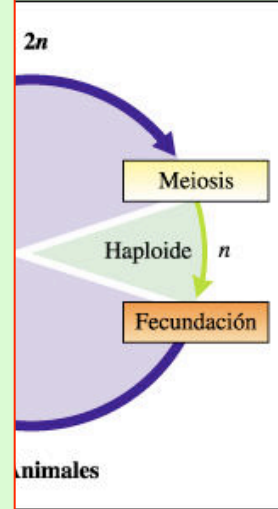
Cariotipos



(a) Protistas, hongos

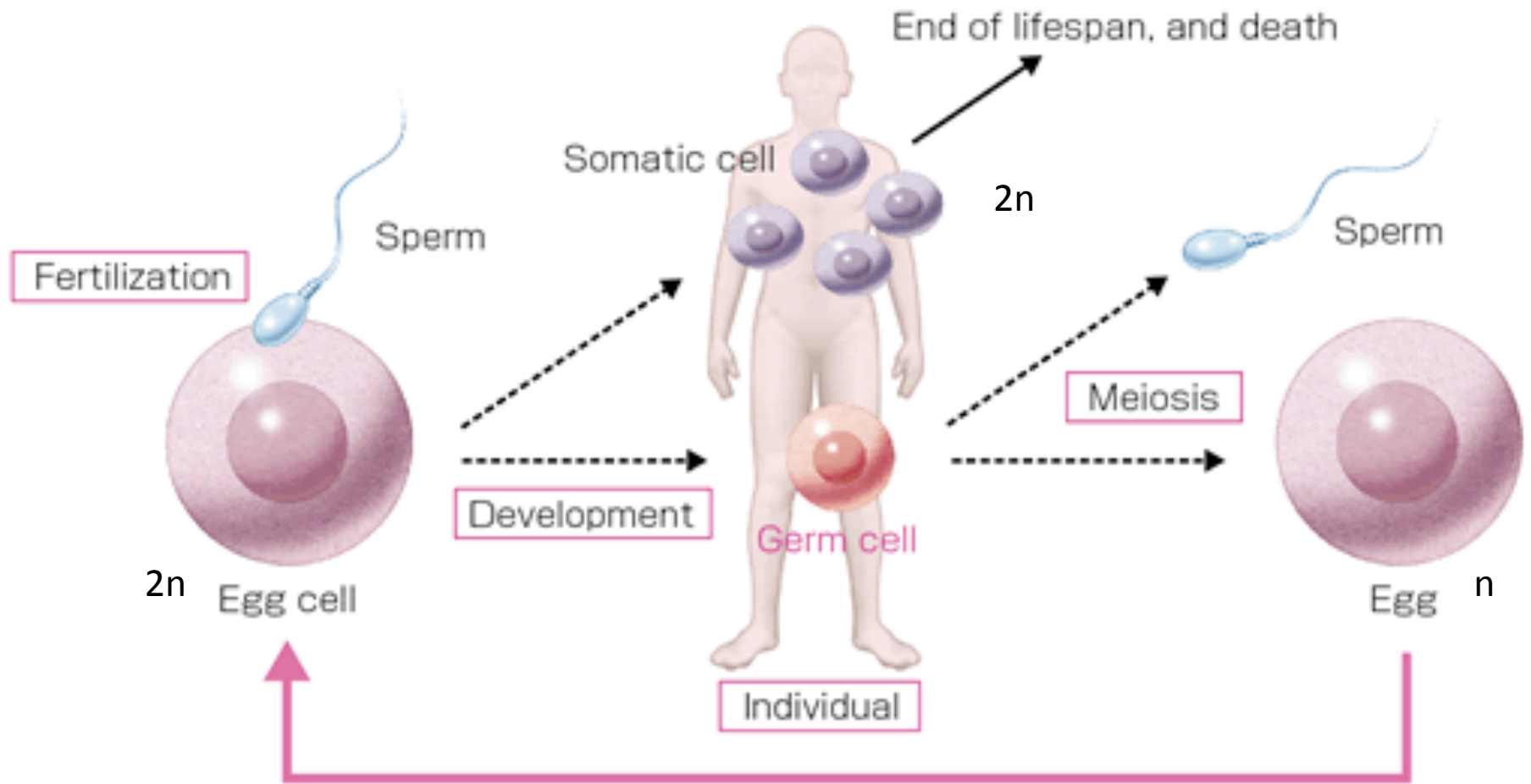


(c) Animales



animales

Células Somáticas vs Células Germinais



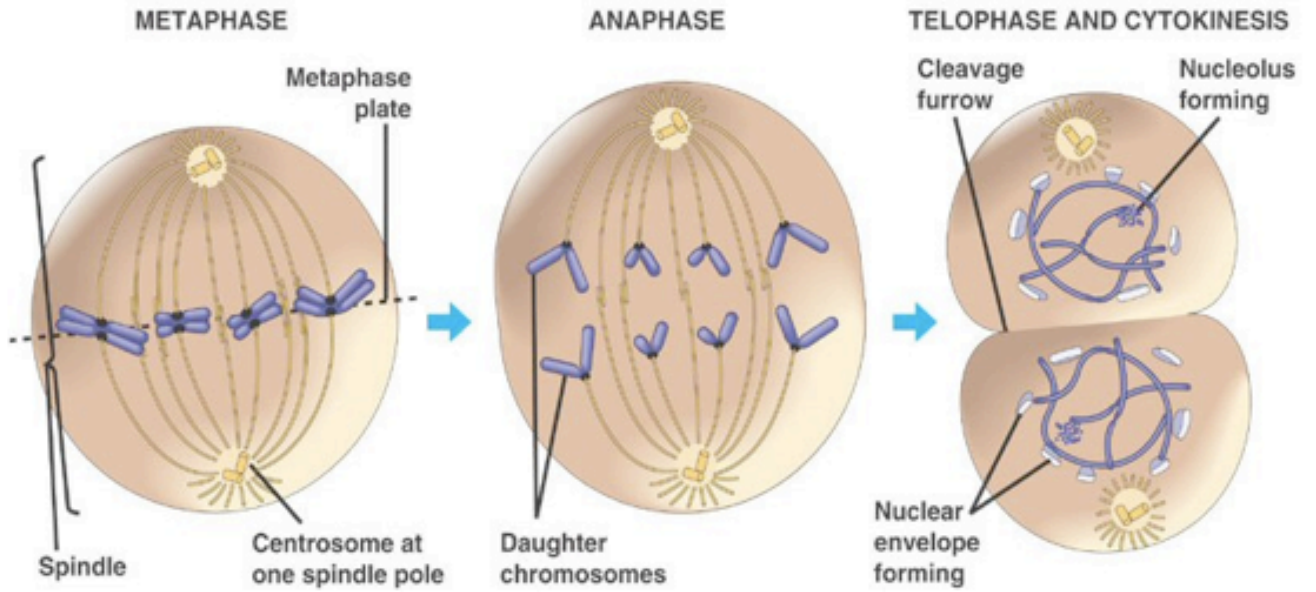
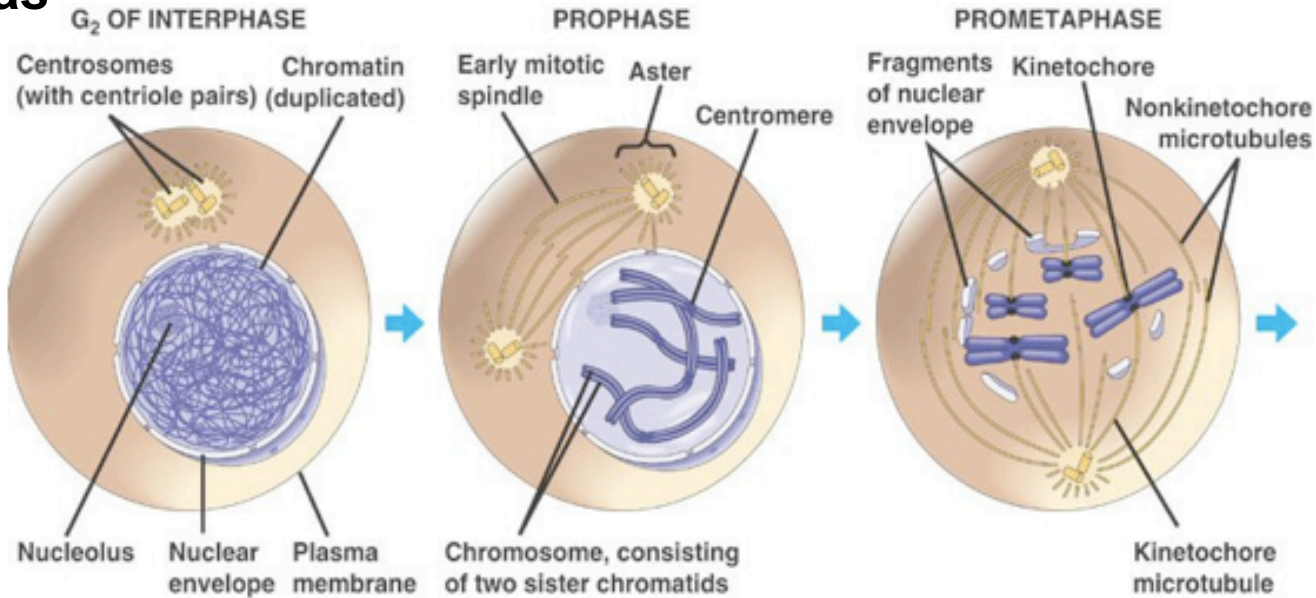
Células Somáticas vs Células Germinais

Células Somáticas: Mitose → garante o crescimento dos organismos e a reposição de células mortas. O DNA é transmitido de forma constante de célula para célula.

Células Gâmetas: Meiose → forma novos gâmetas. O material genético é reduzido a metade para garantir a quantidade de DNA necessária a cada espécie. Ocorre troca de material genético paterno e materno provocando um aumento da variabilidade das células resultantes.

Células Somáticas

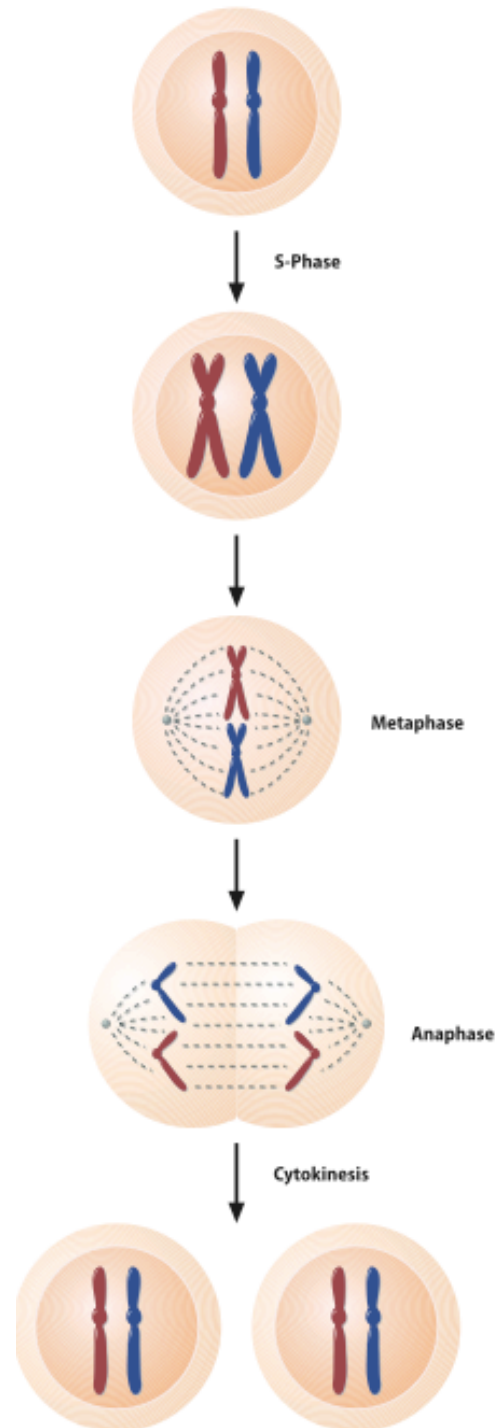
Mitose



Células Somáticas

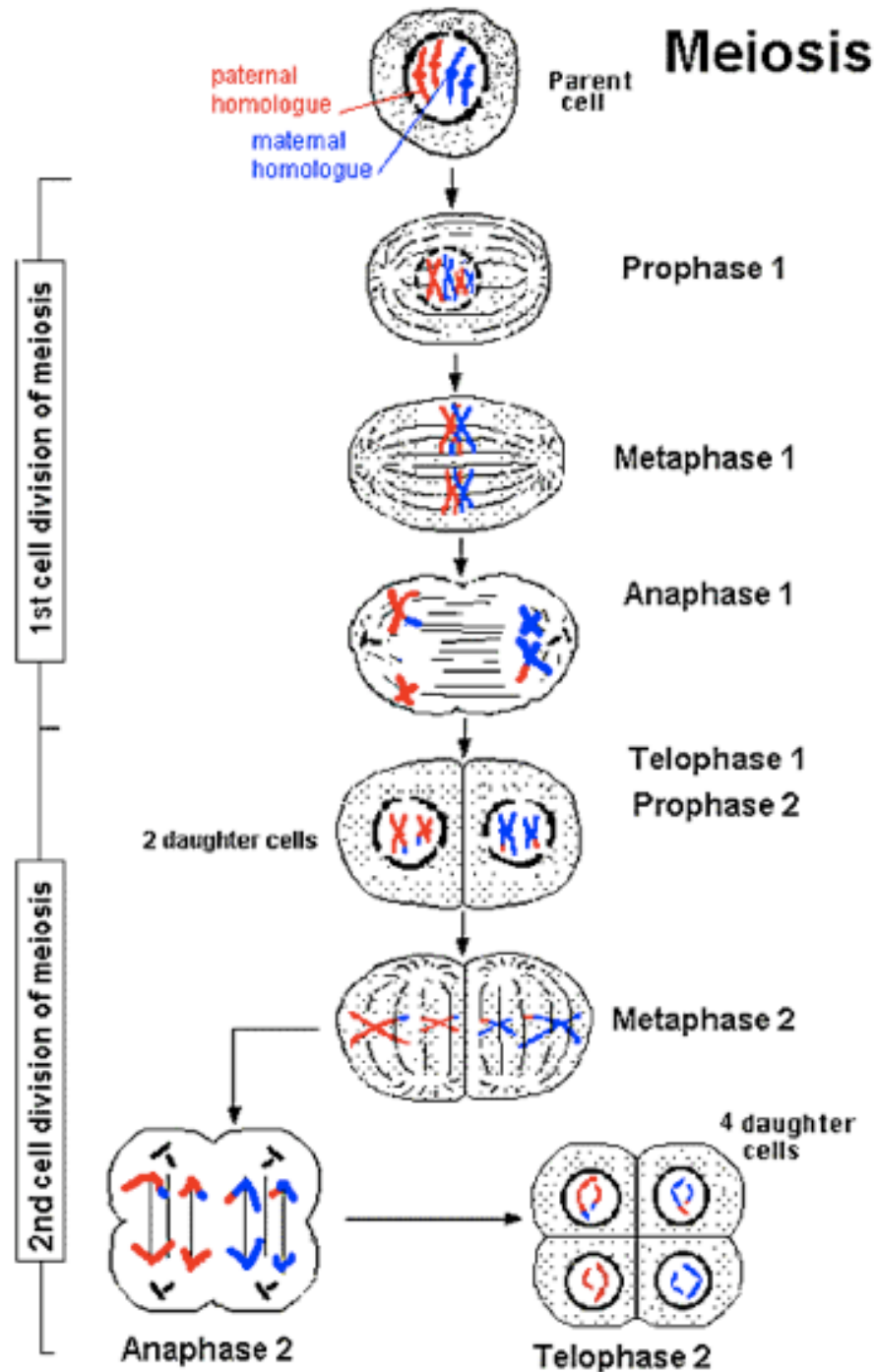
Mitose

Figure 2.8. Mitosis. (From Löffler et al., 2007.)



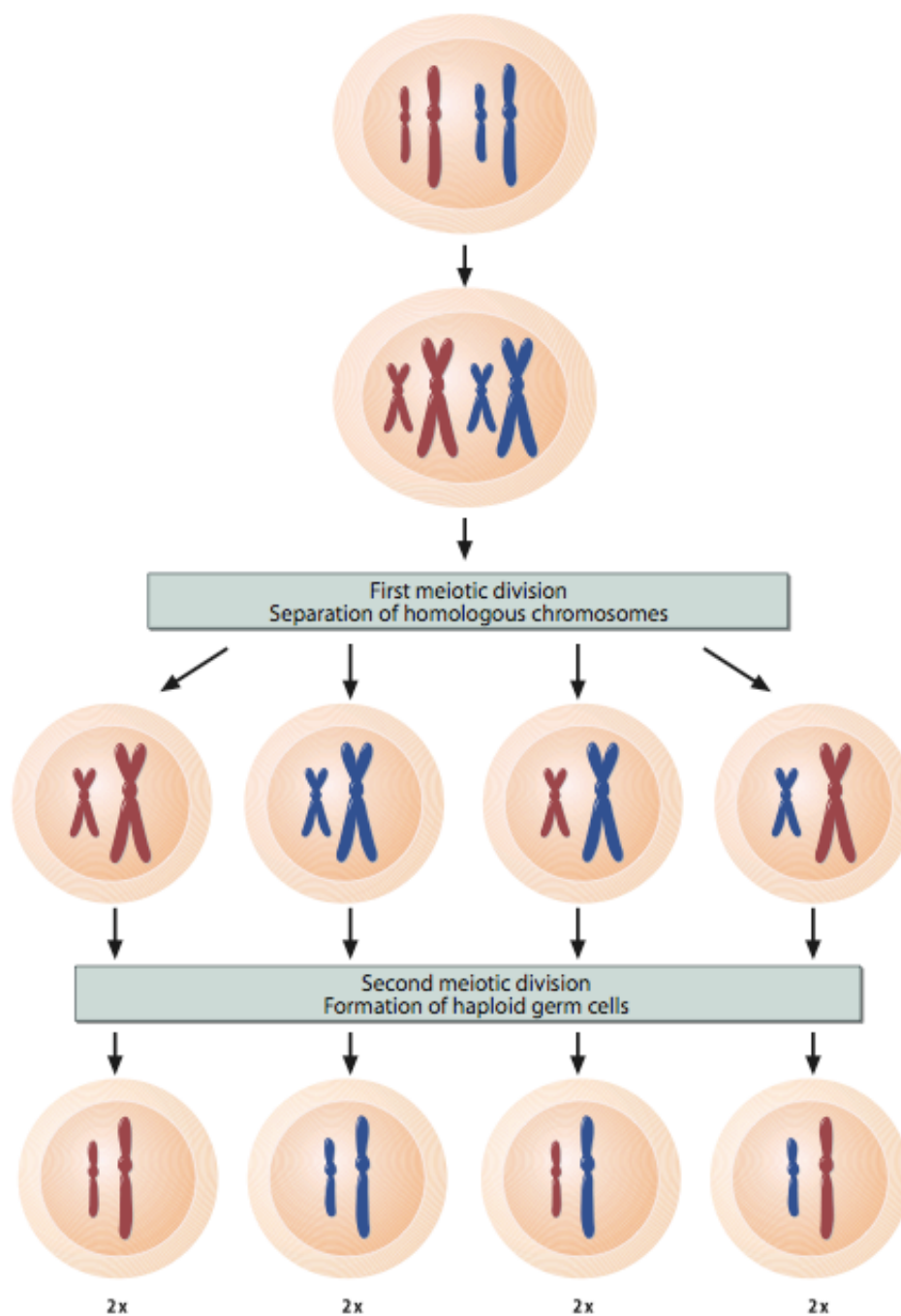
Células Gâmetas

Meiose



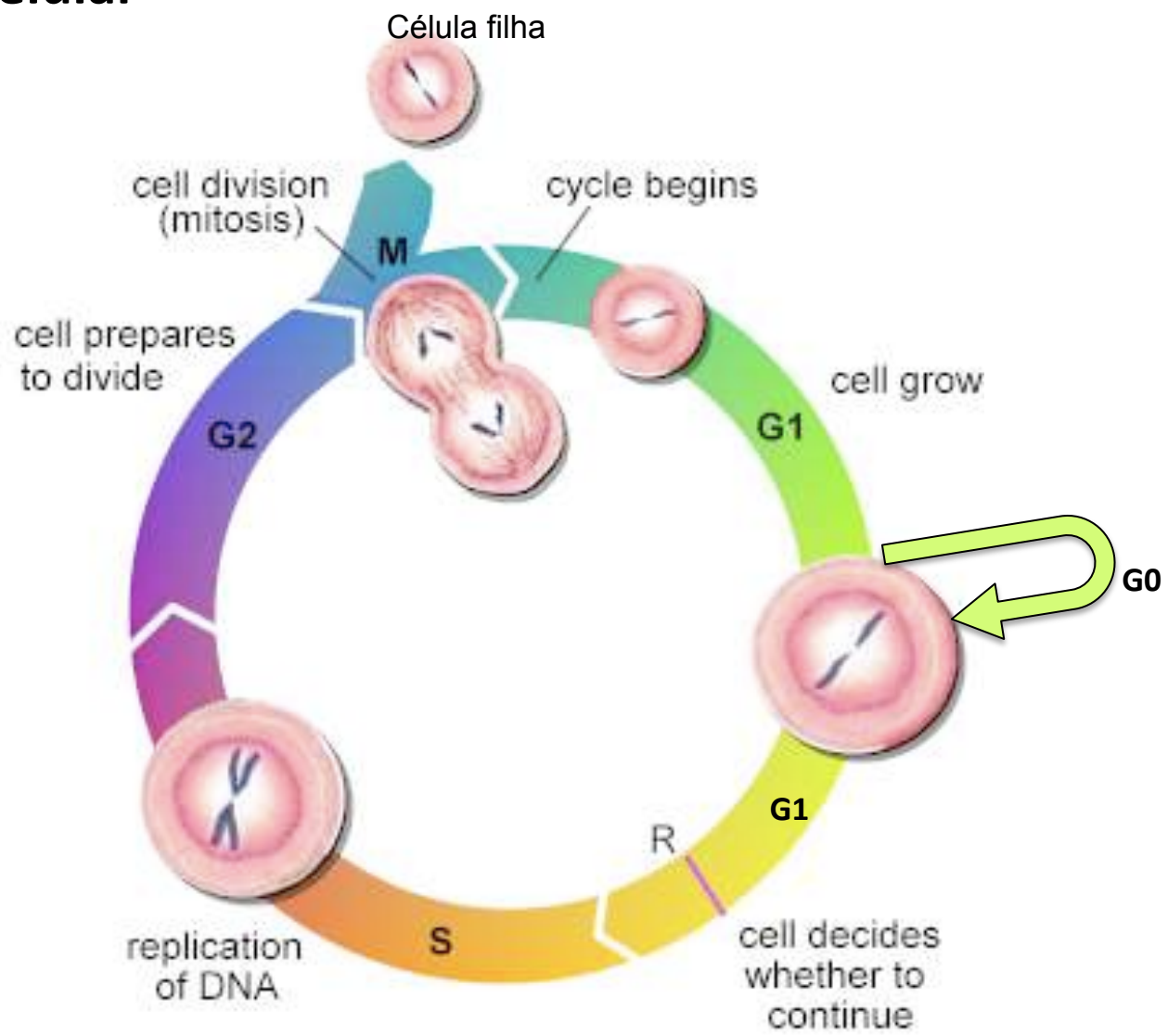
Gâmetas

Meiose

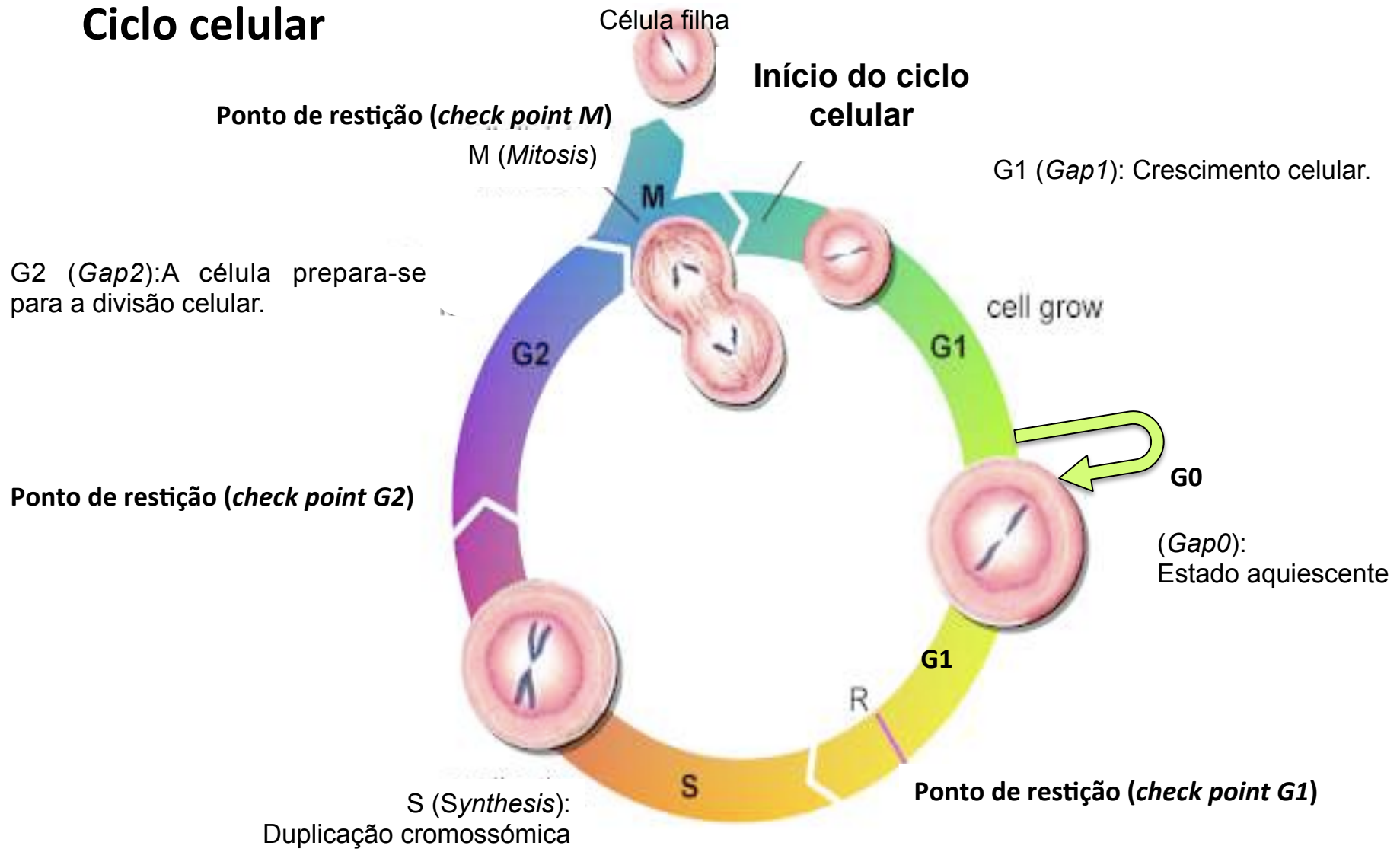


■ Figure 2.9. Meiosis. (From Löffler et al., 2007.)

Ciclo celular



Ciclo celular



Ciclo celular

G1 (*Gap1*): Crescimento celular - Todos os componentes celulares excepto os cromossomas são replicados

(*Gap0*): Estado aquiescente (a célula não plorifera, nem se divide)

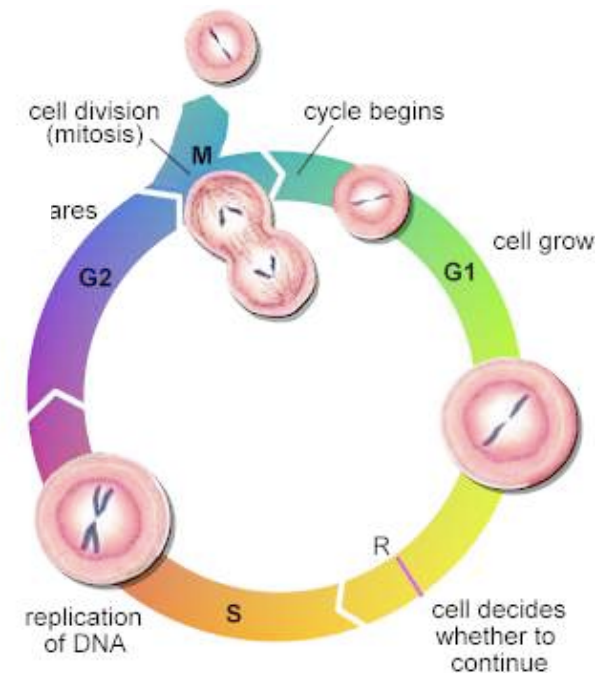
Ponto de restição (*check point G1*)

Ponto de restição (*check point G2*)

S (*Synthesis*): Duplicação cromossómica

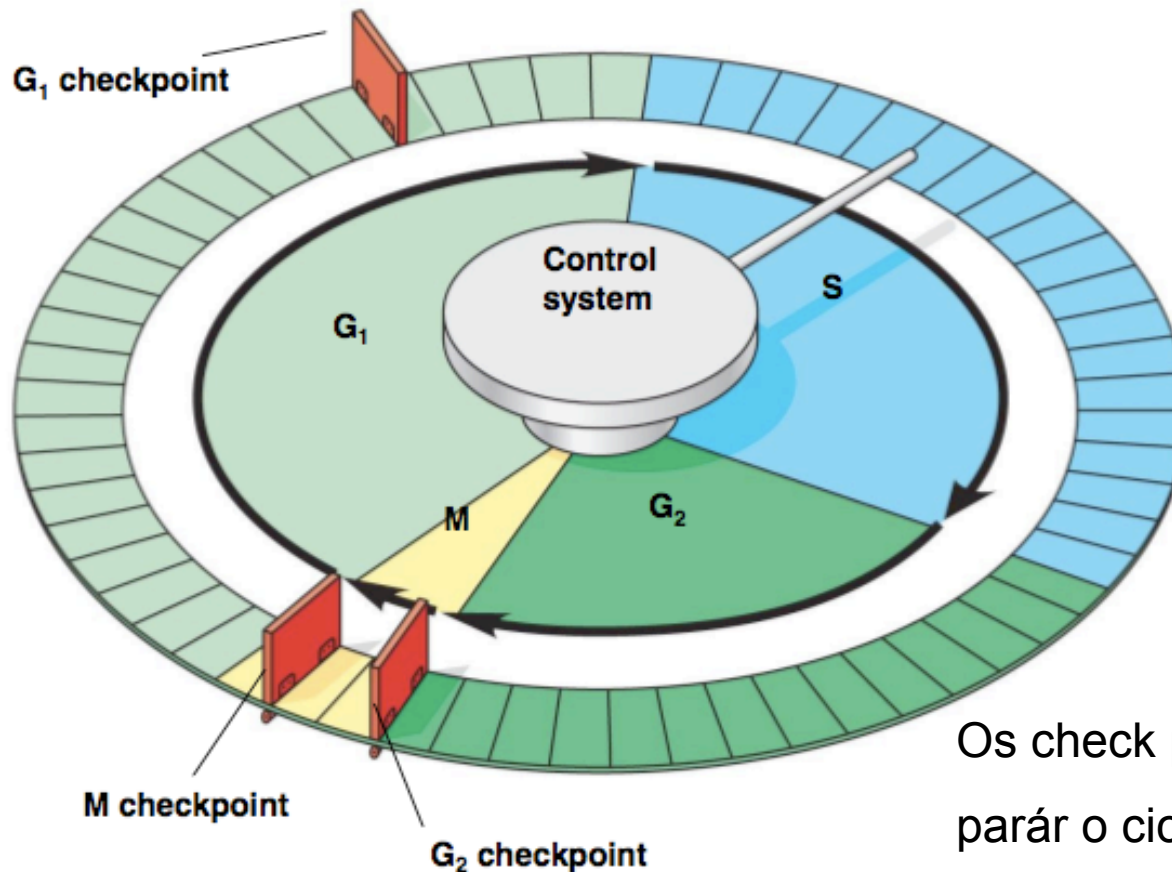
G2 (*Gap2*): A célula prepara-se para a divisão celular. Os cromossomas duplicados são analisados para a correção de erros de replicação

Ponto de restição (*check point M*)



Ciclo celular

A sequencia de acontecimentos do ciclo celular funciona como uma especie de relógio, com sitios de controlo: *check points*



Os check points podem parár o ciclo celular caso existam sinais de regulação negativos

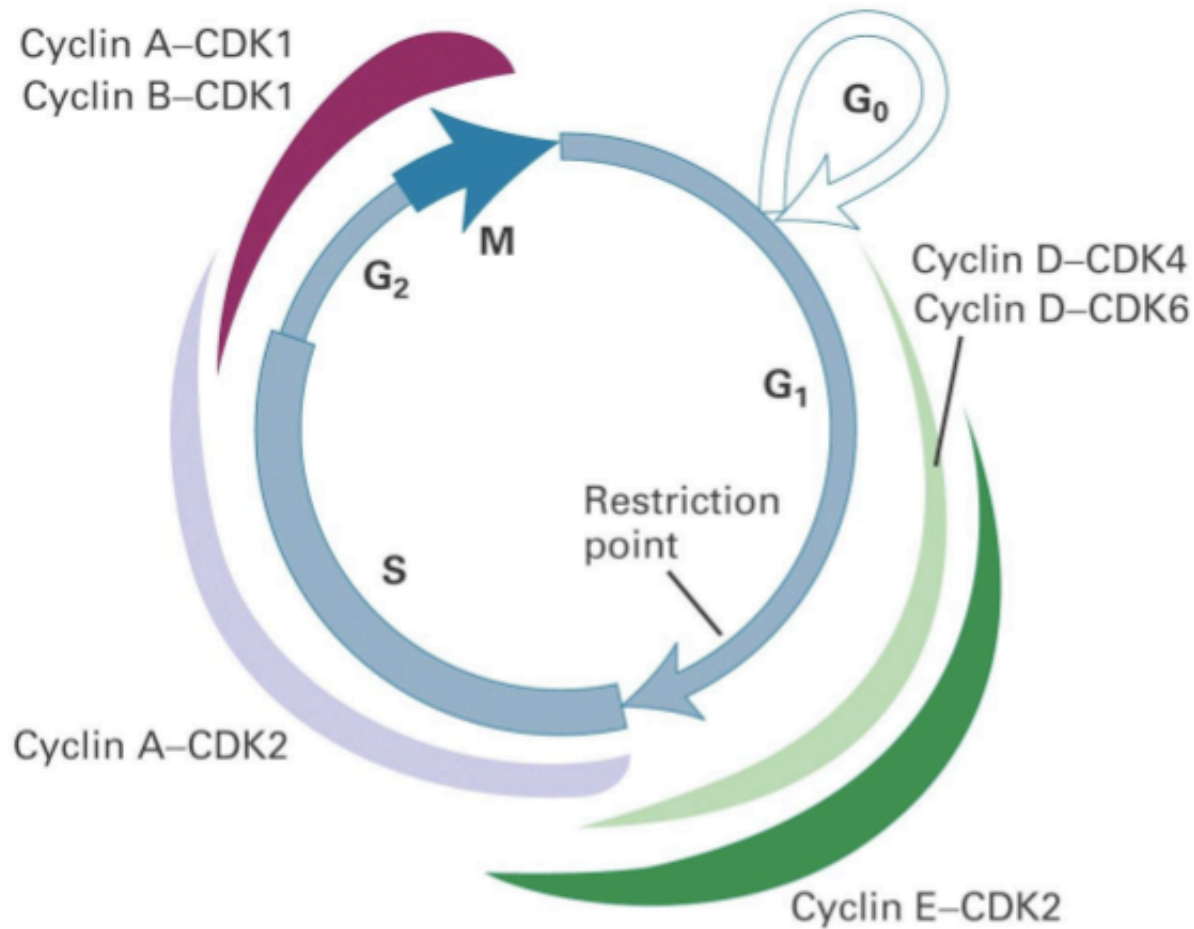
Ciclo celular

Pontos de Restrição/controlo: *Check Points*

- **G1 check point:** pára o ciclo celular quando detecta DNA danificado, impedindo a sua síntese na fase S
- **G2 check point:** Pára o ciclo celular em resposta a DNA danificado ou não replicado, assegurando desta forma que a fase S é devidamente concluída
- **M check point:** Pára o ciclo celular quando são detectados erros na mitose: Problemas na segregação cromossómica

Ciclo celular

A passagem da célula pelas várias fases do ciclo celular é coordenada e regulada fundamentalmente pelo complexo ciclina-quinase:



Morte Celular (necrose) & Apoptose

- É um processo de morte celular, que no caso da apoptose é programada
- A necrose celular ocorre devido a lesões irreversíveis na célula.
- Na apoptose a célula é alvo de processos bioquímicos que determinam o seu destino final
- Na Necrose celular há evasão do citoplasma devido a desintegração celular

Apoptose

- Controla o número de células num organismo
- É essencial ao desenvolvimento, morfogénese e homeostase
- Elimina as células danificadas num tecido sem afectar as células vizinhas
- É um processo altamente regulado por cascatas de sinalização
- Encontra-se em equilíbrio com a mitose (ciclo celular) em tecidos adultos são

Morte Celular (necrose) & Apoptose

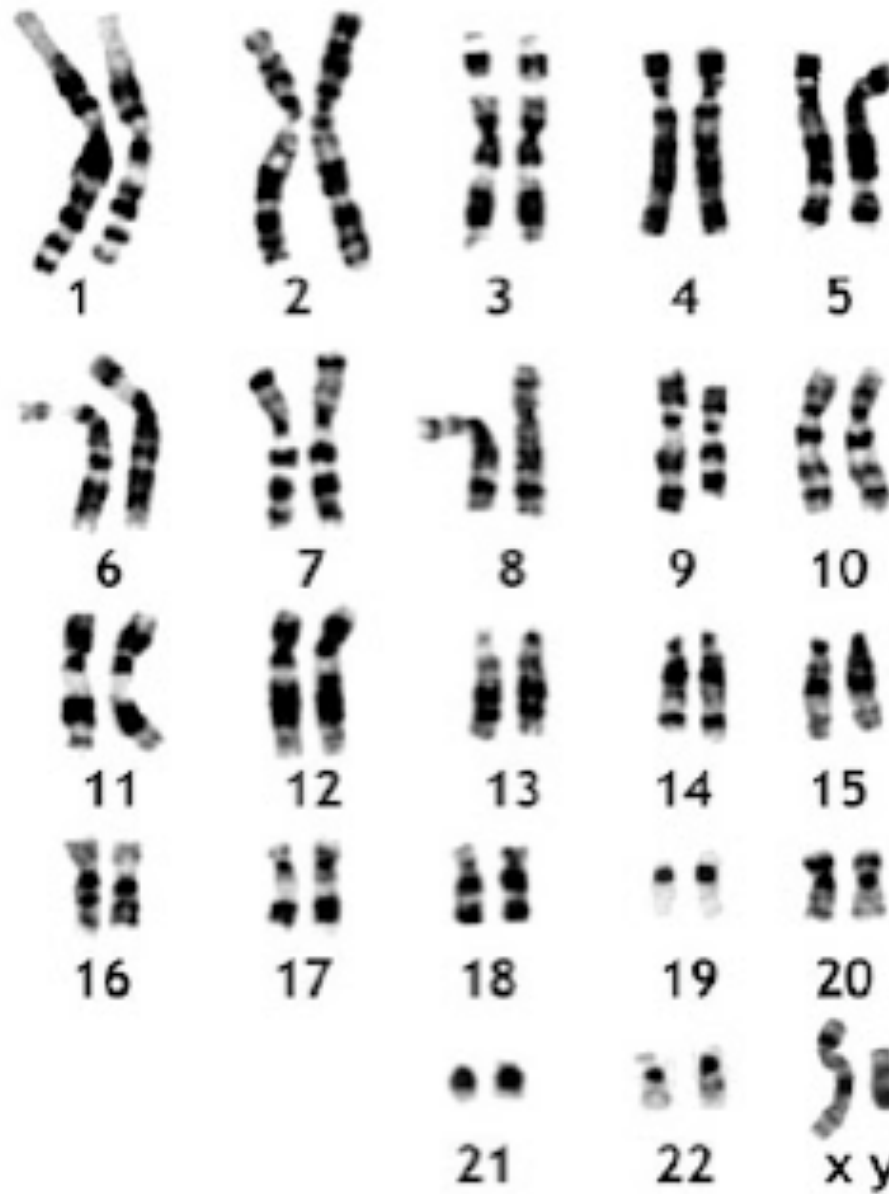
- Na Apoptose a membrana nunca se rompe, pelo que não há invasão do espaço extracelular com restos celulares

- Na necrose há evasão dos tecidos adjacentes ao contrário do que ocorre na apoptose que ocorre numa célula individual, independentemente do tecido em que se encontre

Hereditariiedade

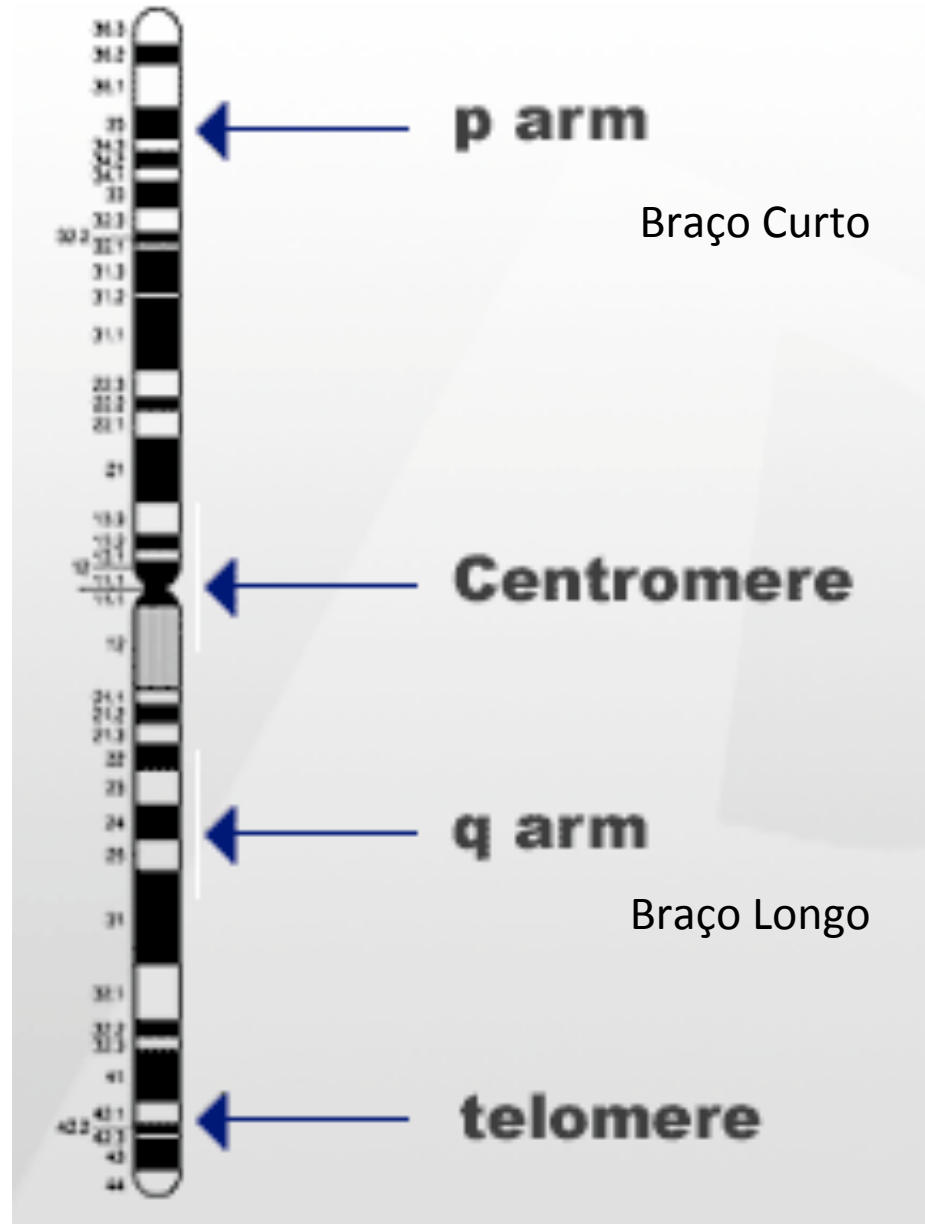
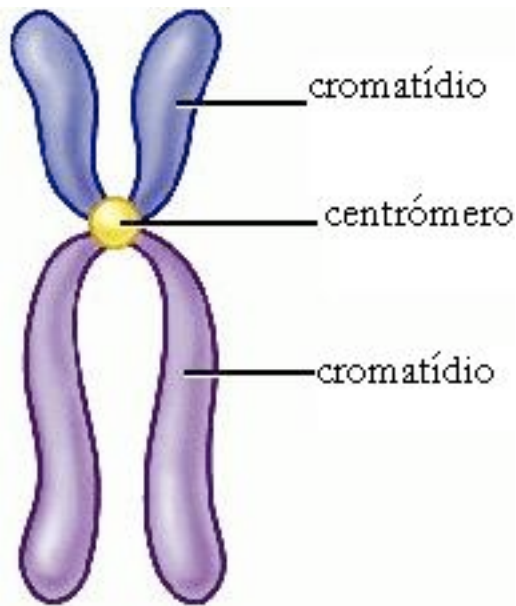
Mendeliana

Cariótipo

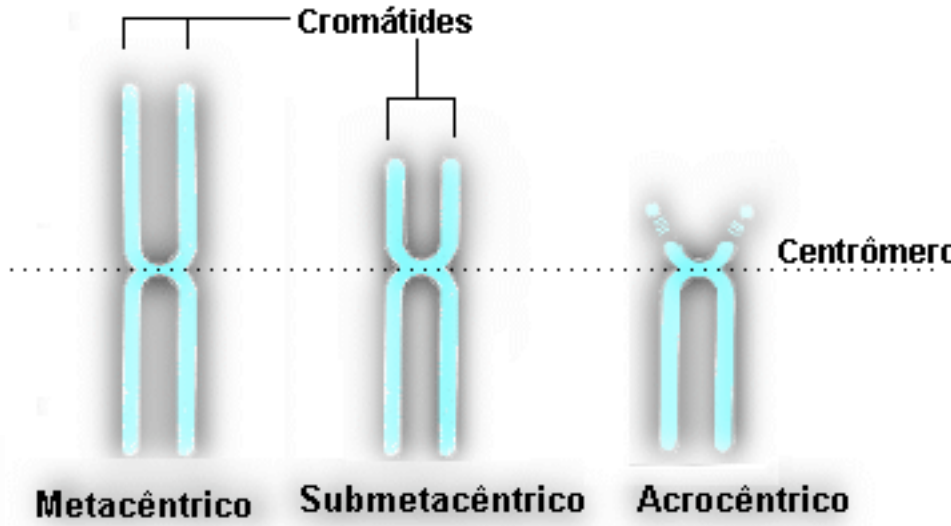


Na espécie humana existem 46 cromossomas nas células somáticas ($2n = 46$),
23 nas células germinais

Cromossoma



Cromossomas....



a)



b)



c)



d)



e)

Distintas morfologías de los cromosomas:

- a) cromosoma metacêntrico
- b) cromosoma submetacêntrico
- c) cromosoma submetacêntrico con zona satélite
- d) cromosoma acrocêntrico
- e) cromosoma telocêntrico

Herança Monogénica

Herança Mendeliana



Gregor Mendel

1822 – 1884

Nasceu em Heinzendorf, na Áustria.

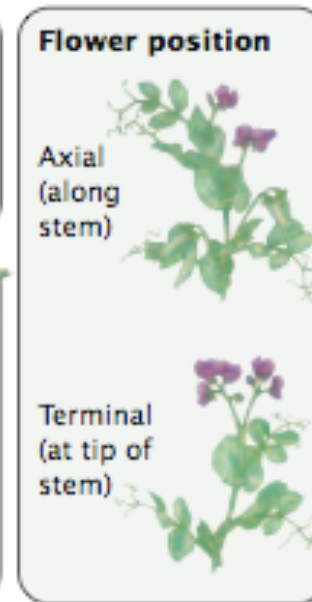
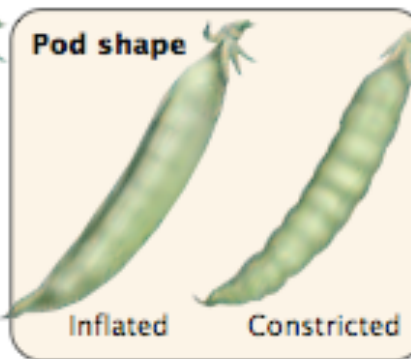
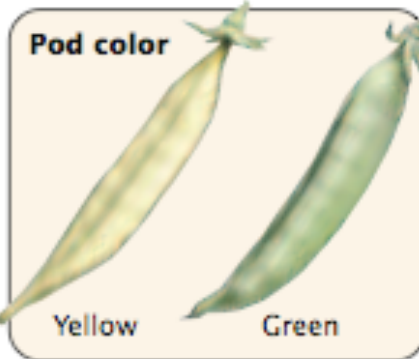
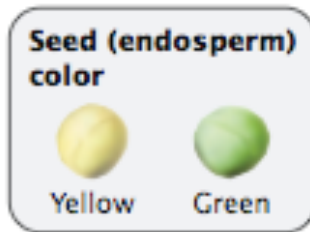
Era filho de pequenos fazendeiros, tinha dificuldades financeiras para conseguir estudar.

Em 1843, ingressou como noviço no mosteiro de agostiniano da cidade de Brünn, hoje Brno, na atual República Checa.

A observação minuciosa do mundo que o rodeava valeu-lhe o reconhecimento para a história da vida

Herança Monogénica

Herança Mendeliana



- Análise da transmissão de características fenotípicas entre ervilhas
- 7 características diferentes
- Formulação de uma hipótese sobre a transmissão das características entre as gerações
- Observação da transmissão de características durante 10 anos

Herança Monogénica

Herança Mendeliana

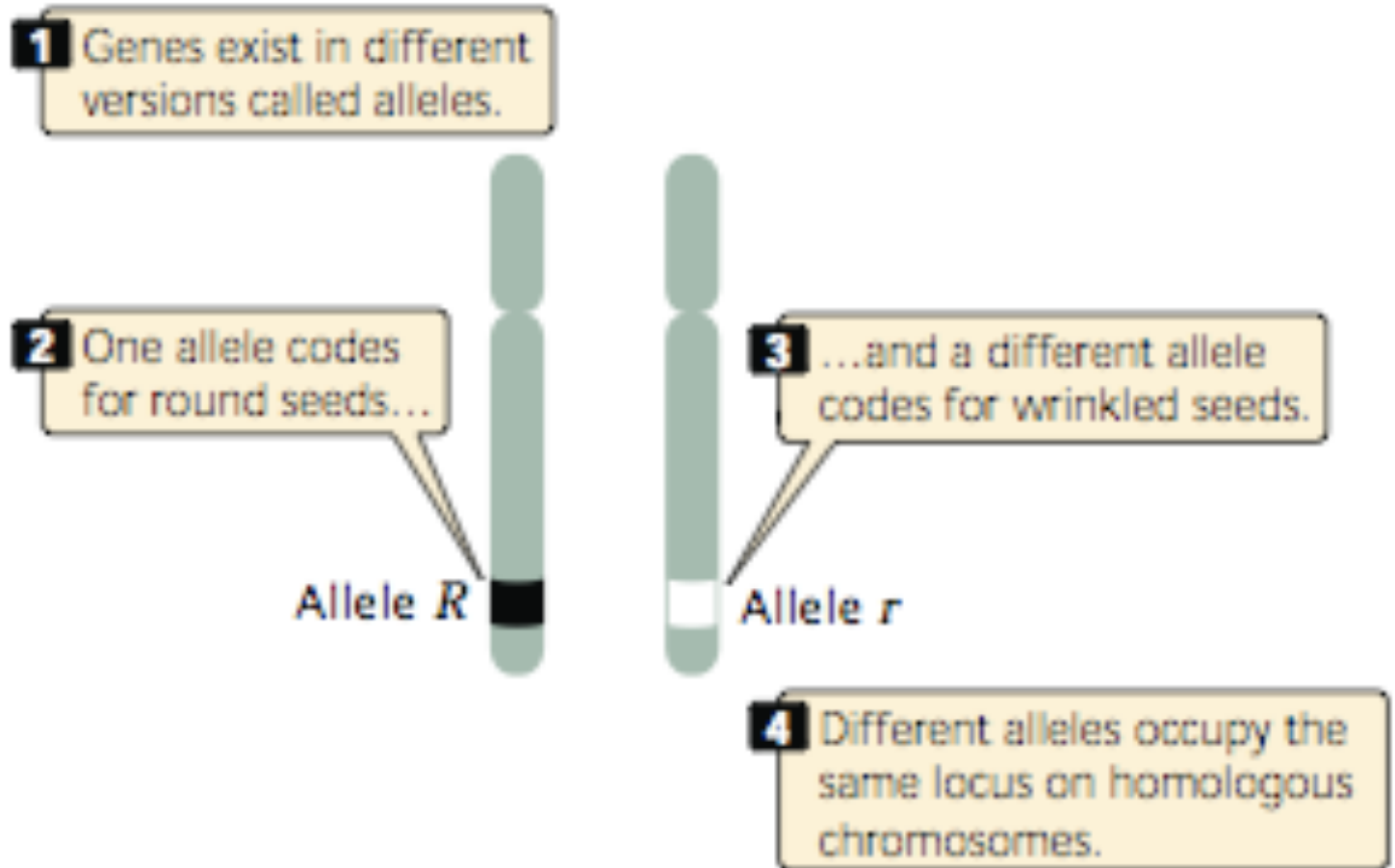
Terminologia em Genética

Term	Definition
Gene	A genetic factor (region of DNA) that helps determine a characteristic
Allele	One of two or more alternate forms of a gene
Locus	Specific place on a chromosome occupied by an allele
Genotype	Set of alleles that an individual possesses
Heterozygote	An individual possessing two different alleles at a locus
Homozygote	An individual possessing two of the same alleles at a locus
Phenotype or trait	The appearance or manifestation of a character
Character or characteristic	An attribute or feature

Herança Monogénica

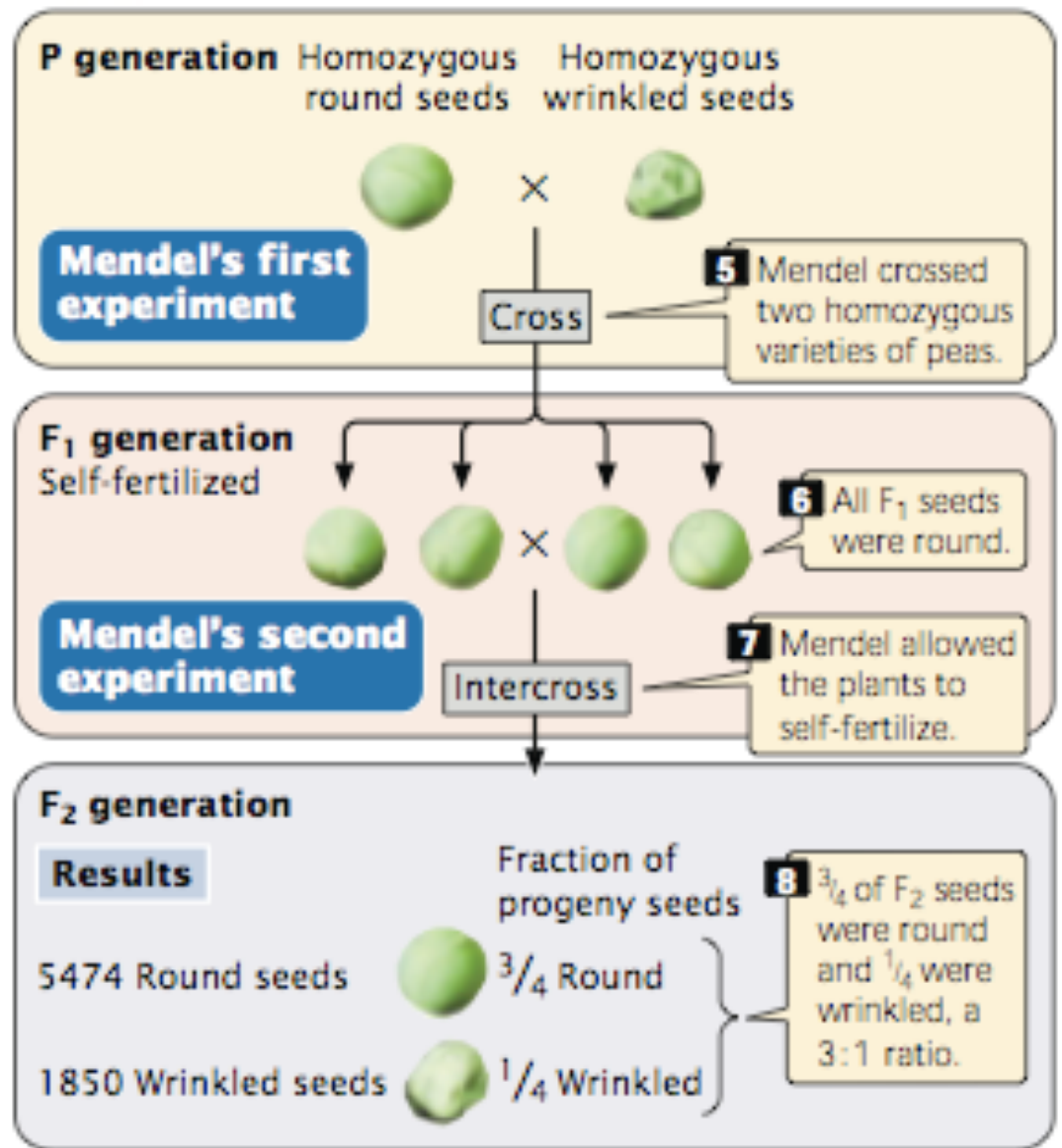
Herança Mendeliana

Terminologia em Genética



Herança Monogénica

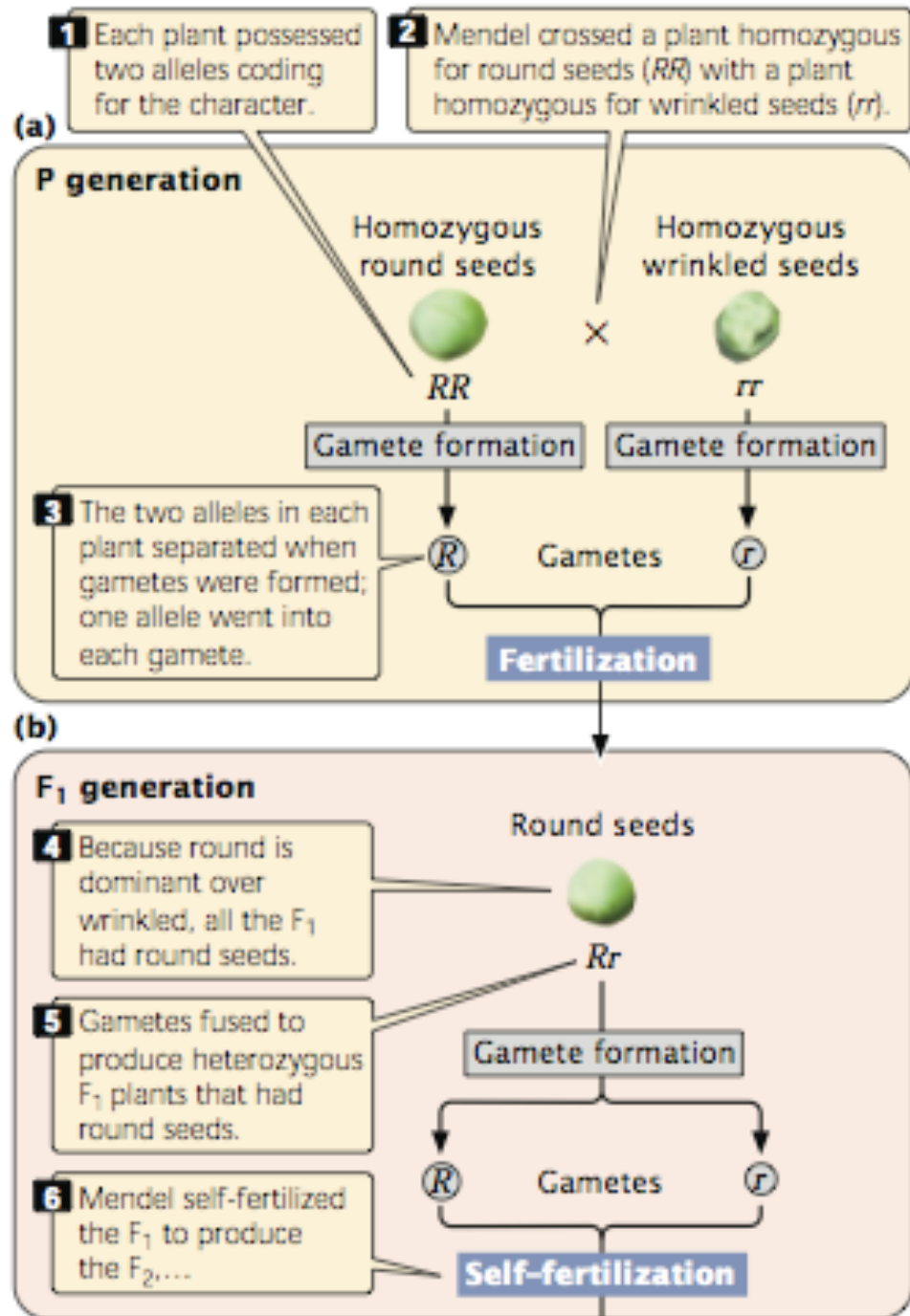
Herança Mendeliana



Conclusion: The traits of the parent plants do not blend. Although F₁ plants display the phenotype of one parent, both traits are passed to F₂ progeny in a 3:1 ratio.

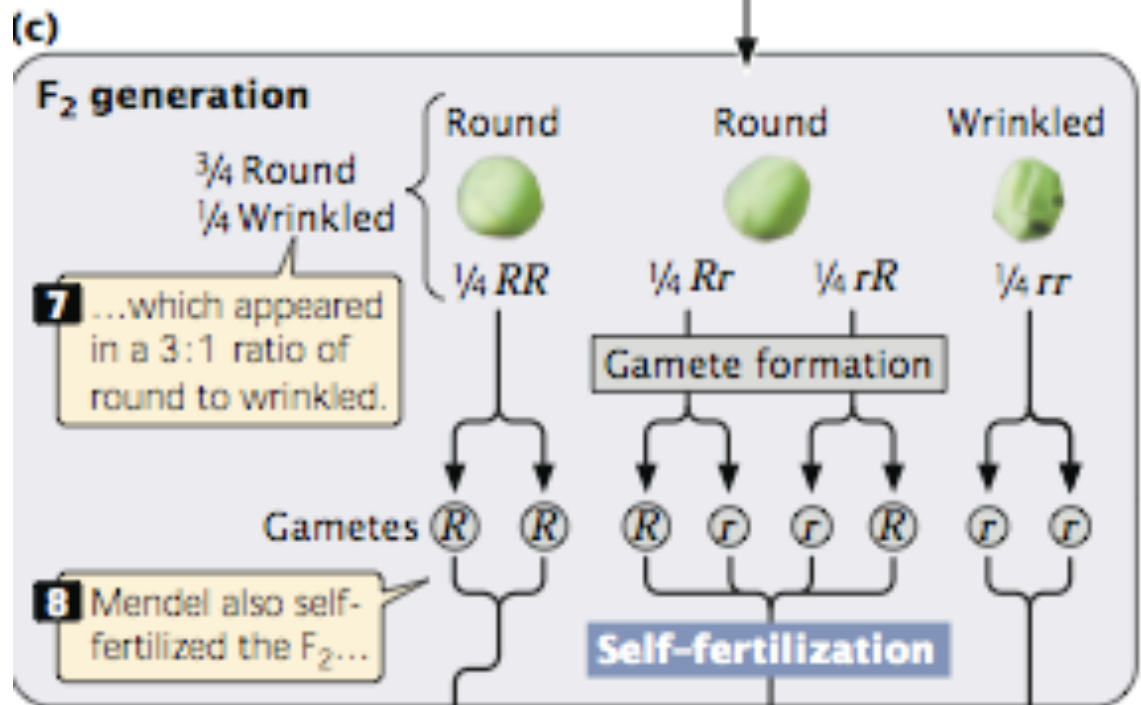
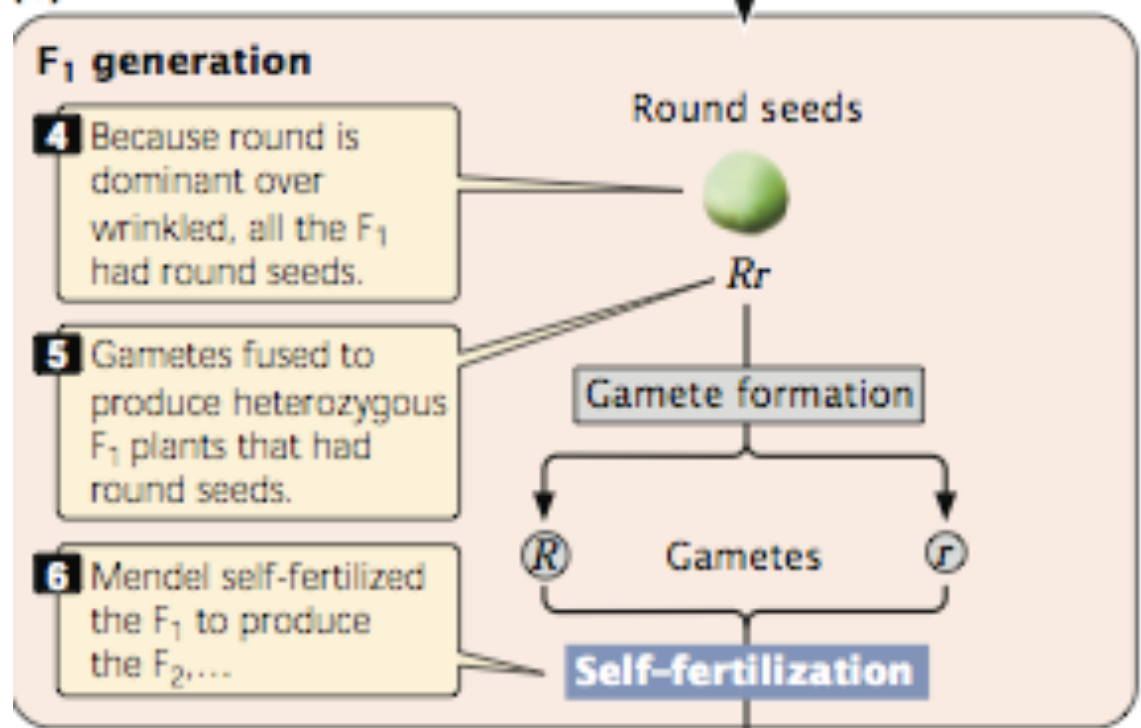
Herança Monogénica

Herança Mendeliana



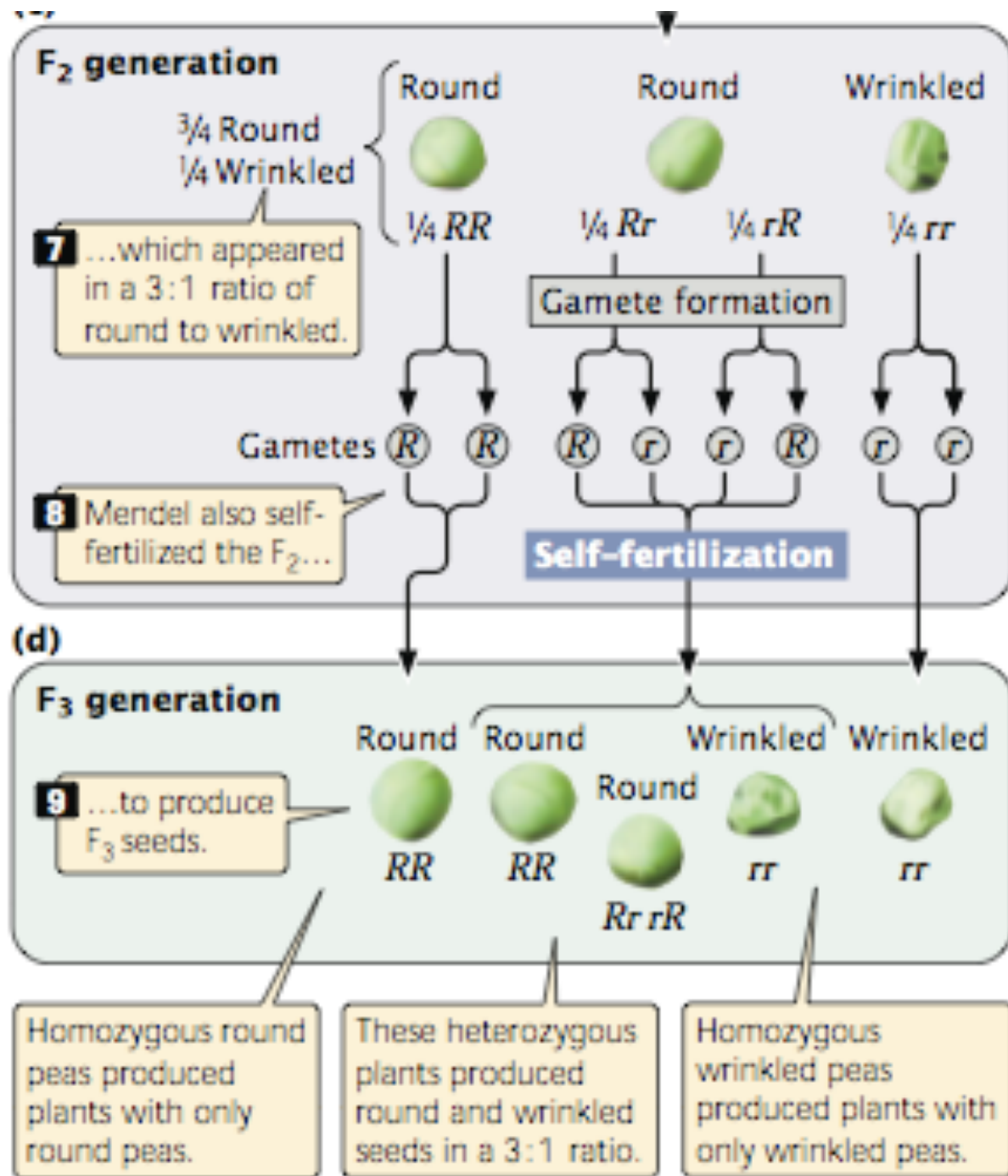
Herança Monogénica

Herança Mendeliana



Herança Monogénica

Herança Mendeliana



Herança Monogénica

Leis de Mendel:

1ª: Lei da Segregação: os organismos diploides possuem genes que ocorrem aos pares e apenas um membro de cada par é transmitido á geração seguinte.

2ª: Lei da distribuição independente: Os genes de diferentes *locus* são transmitidos independentemente em proporções definidas.

Conceito de dominância: quando dois alelos diferentes (heterozigoto) estão presentes num genótipo, apenas é observado no genótipo as características do alelo dominante.

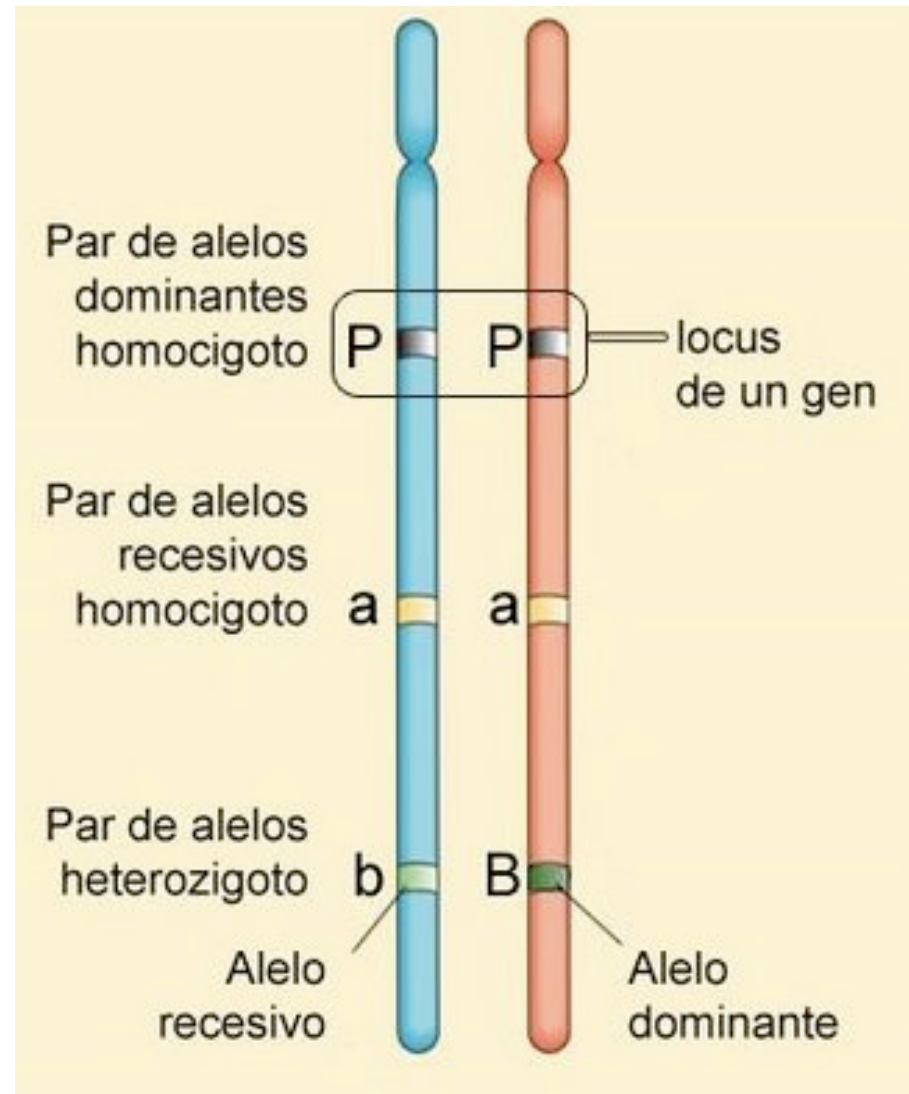
Características autossómicas:



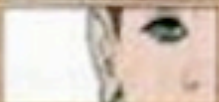




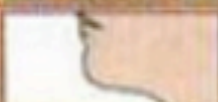








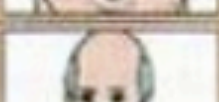





Aparecem igualmente em homens e em mulheres.

Podem ser transmitidas diretamente de homem para homem.

Herança Monogénica - Conceitos

- **Locus:** posição do gene no cromossoma
- **Alelos:** genes que ocupam o mesmo *locus* em cromossomas homólogos
- **Alelos iguais:** Indivíduo homocigoto
- **Alelos diferentes:** Indivíduo heterocigoto
- **Gene Dominante:** As características são manifestadas quando o gene está em dose simples (Heterocigótico)
- **Gene Recessivo:** As características só são manifestadas quando o gene está em dose dupla (Homocigótico)



	ALELO DOMINANTE		ALELO RECESSIVO	
Nariz		Aquilino		Reto
Lobo da orelha		Destacado		Colado
Queixo		Com covinha		Sem covinha
Queixo		Prognato		Reto
Lábios		Grossos		Finos
Olhos		Escuros		Azuis
Cabelos		Escuros		Loiros
Língua		Capacidade de enrolar		Sem capacidade de enrolar
Calvície (nos homens)		Sim		Não
Dedo mindinho		Curvado		Reto
Curvatura do polegar		Curvado		Reto

Herança Monogénica

Tipos de Herança Monogénica:

- **Autossómica Dominante**
- **Autossómica Recessiva**
- **Dominante ligada ao sexo**
- **Recessivo Ligado ao sexo**

Previsão de fenótipos

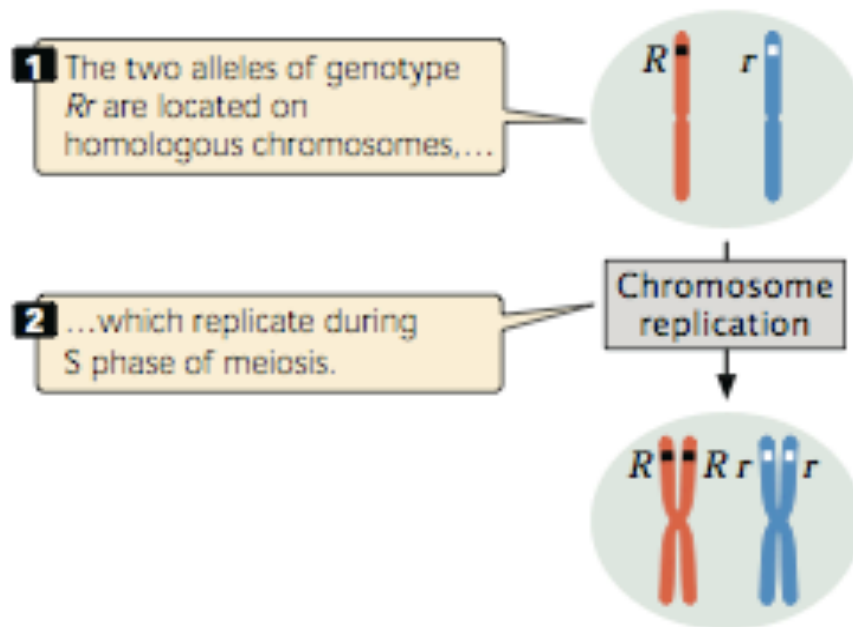
- Quadro de Punnett
- Probabilidade genética



Reginald Crundall Punnett
1875-1967

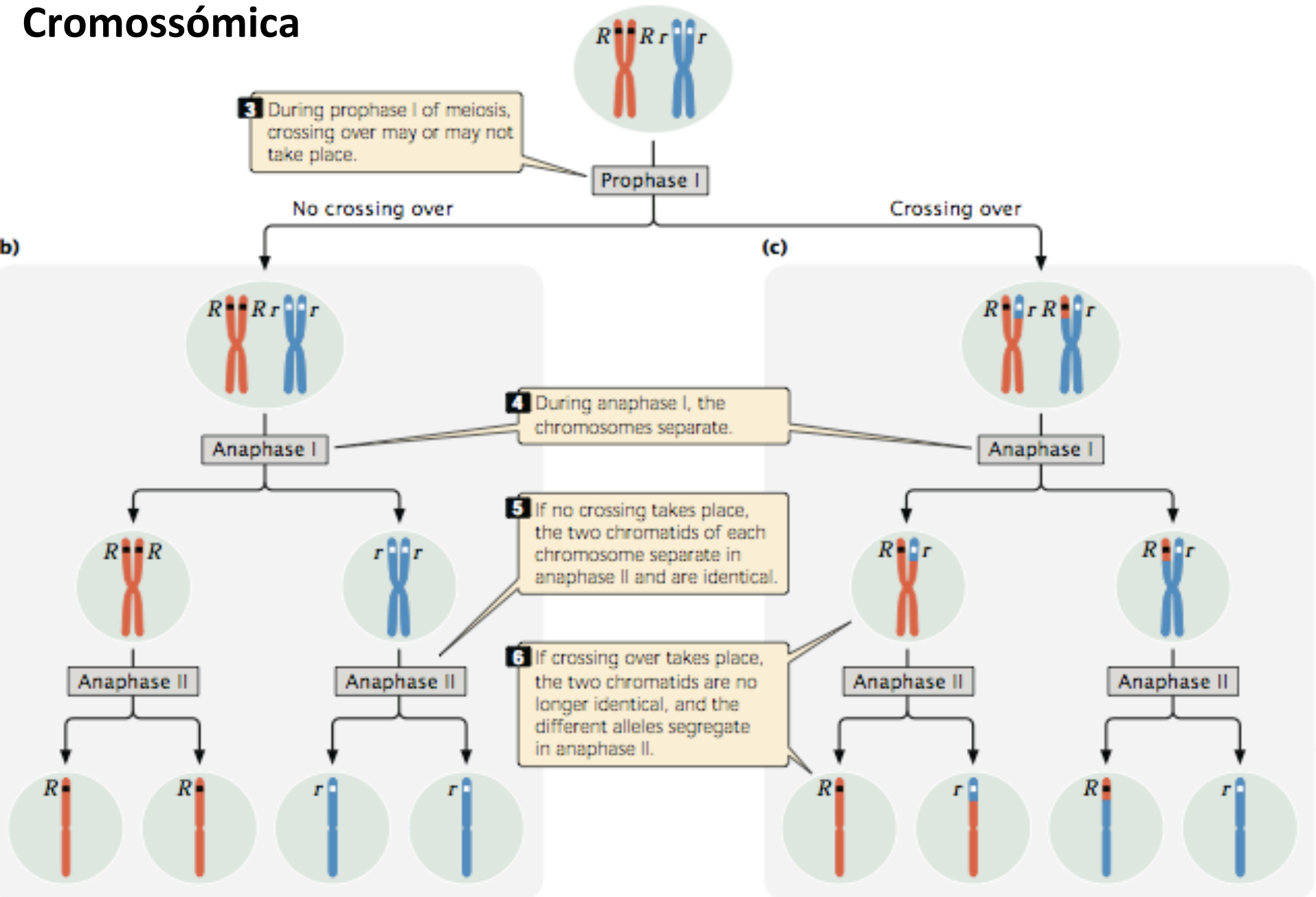
Segregação Cromossômica

- Apenas um alelo de cada progenitor é transmitido para a geração seguinte através dos gametas
- A segregação cromossômica acontece devido à separação de cromossomas homólogos durante a meiose



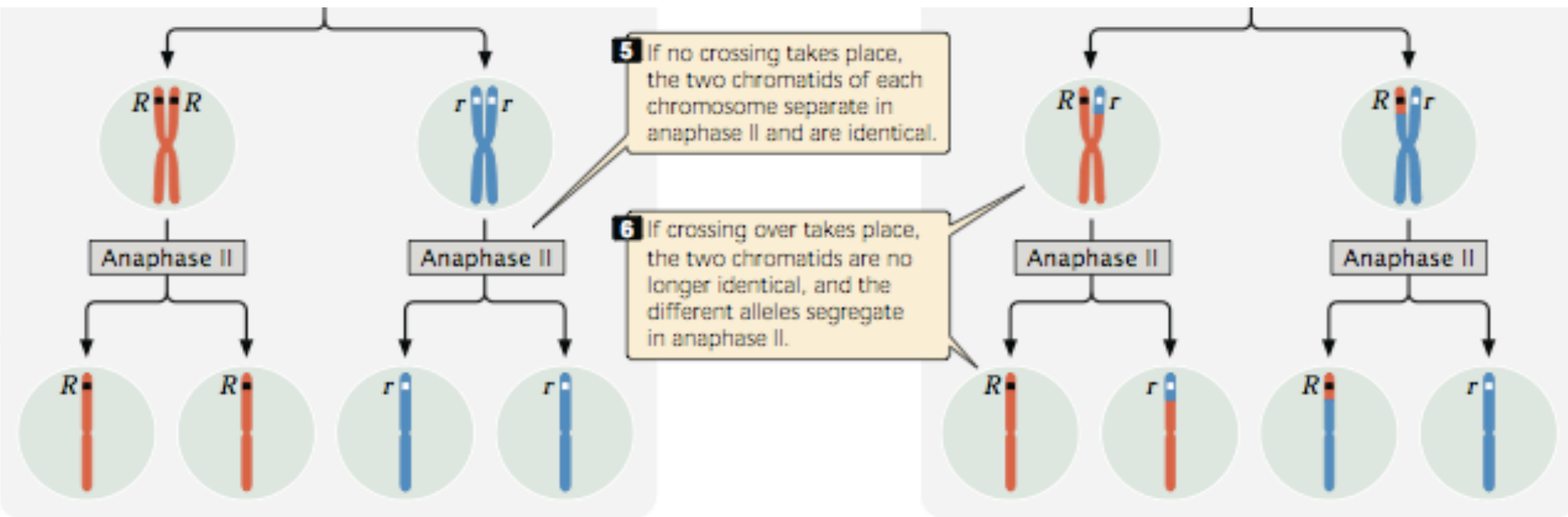
Durante a fase S da interfase meiótica, os cromossomas são replicados resultando em duas cópias de cada alelo, uma em cada cromatídeo.

Segregação Cromossômica



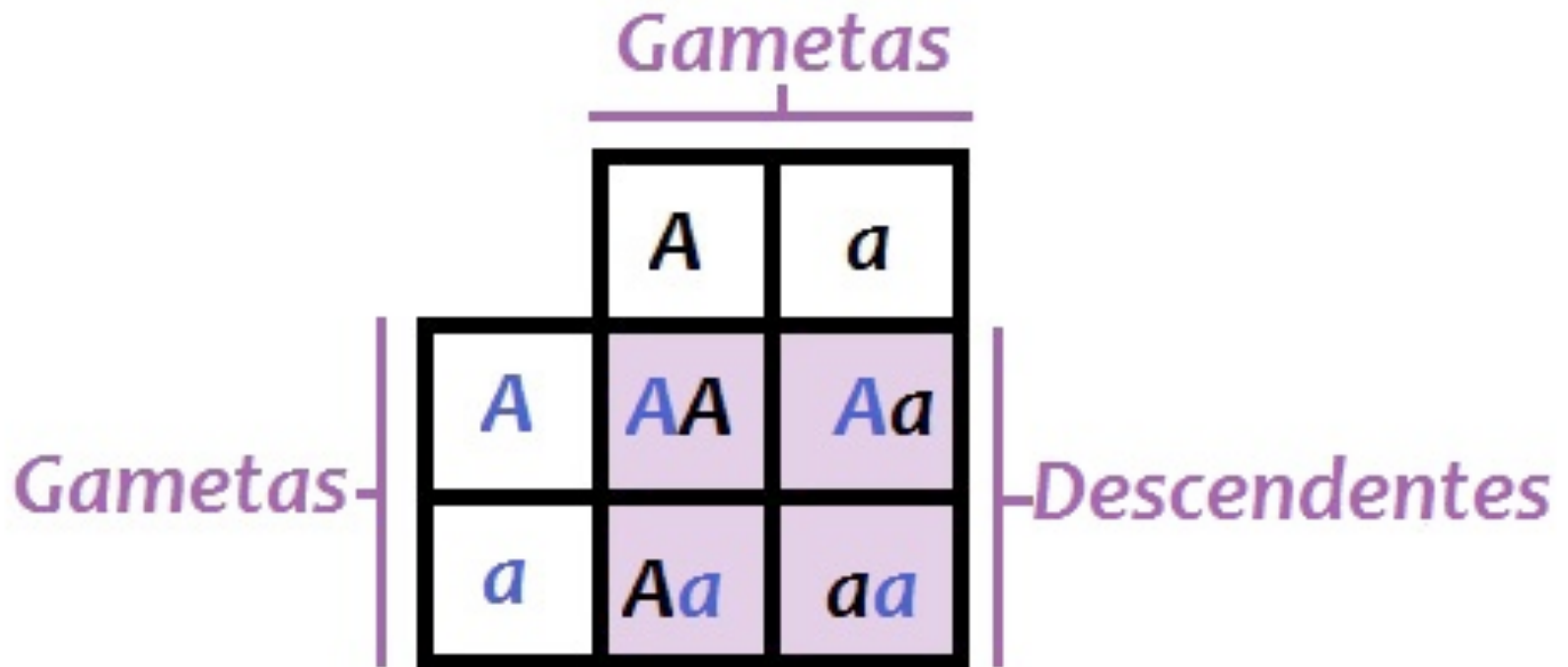
Segregação Cromossômica

Durante a anafase II da meiose, os dois cromatídeos de cada cromossoma replicado separam-se; cada gameta resultante da meiose possui apenas um único alelo de cada *locus*, tal como o princípio da segregação de Mendel prevê



Quadro de Punnett

Sabendo o genótipo dos gametas pode-se aceder às diferentes combinações de alelos de forma a obter genótipos para a seguinte geração

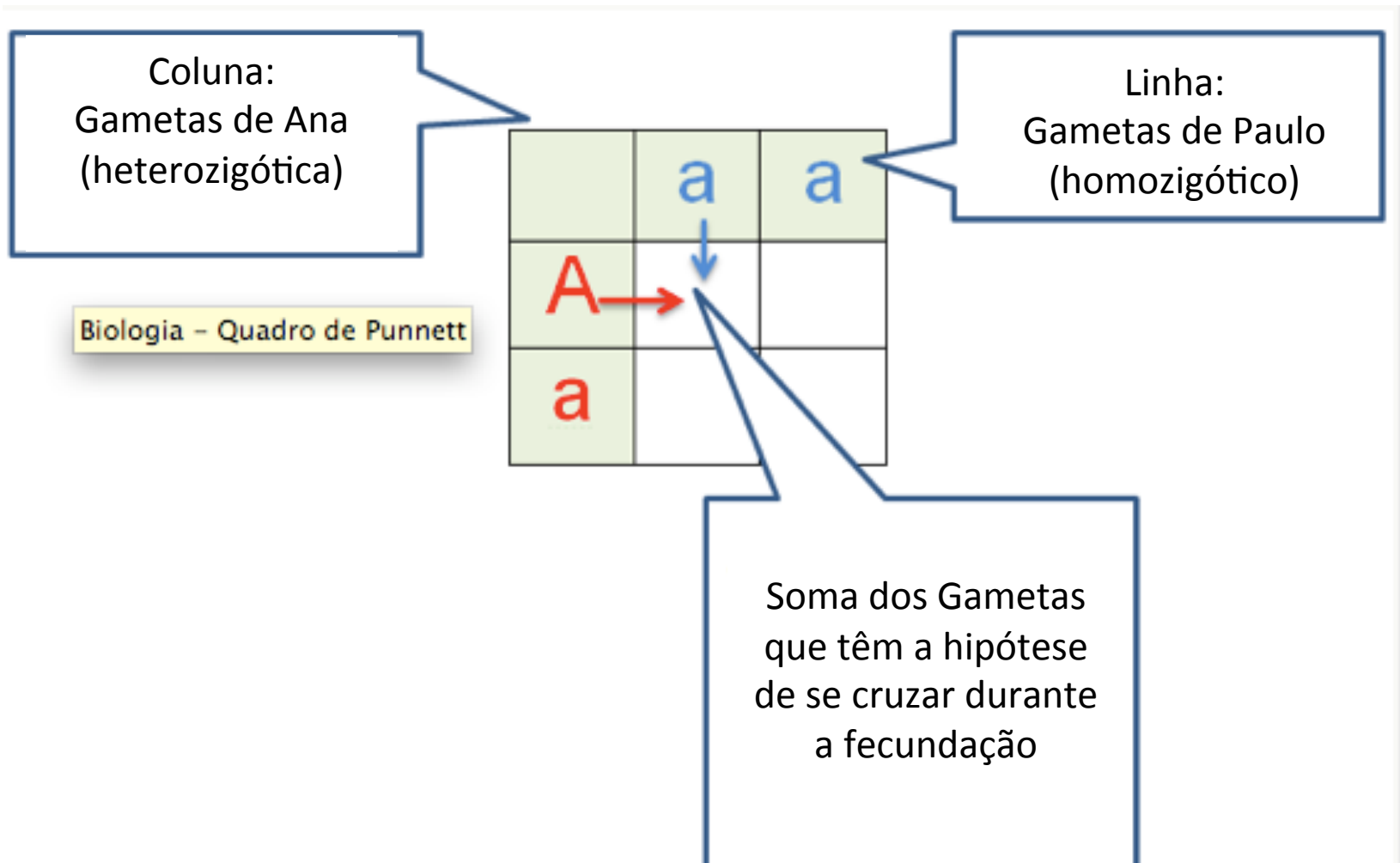


Quadro de Punnett

Paulo: olhos azuis (aa)

Ana: olhos castanhos; Filha de uma mulher com olhos azuis (Aa)

Qual a probabilidade de Paulo e Ana terem filhos de olhos azuis?



Quadro de Punnett

	a	a
A	Aa	Aa
a	aa	aa

Genótipo: 50% Aa OU 2:4

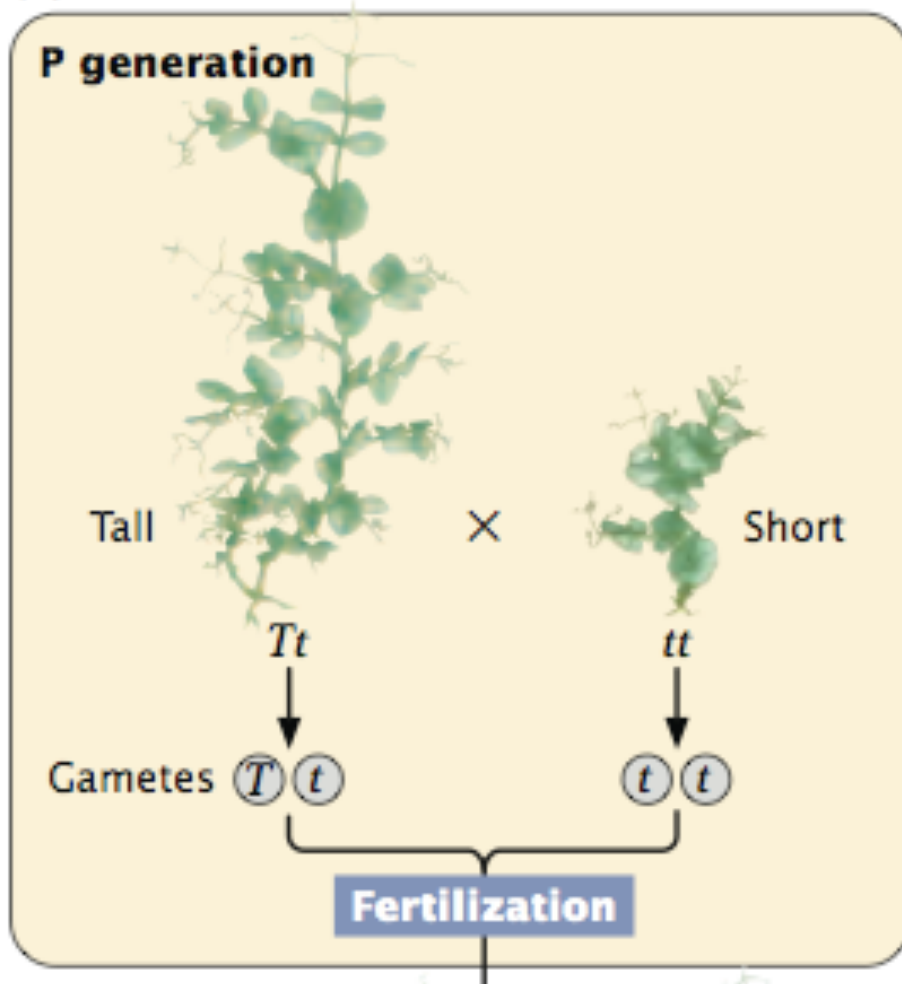
Fenótipo: 50% de hipóteses de ter um filho com olhos castanhos

Genótipo: 50% aa OU 2:4

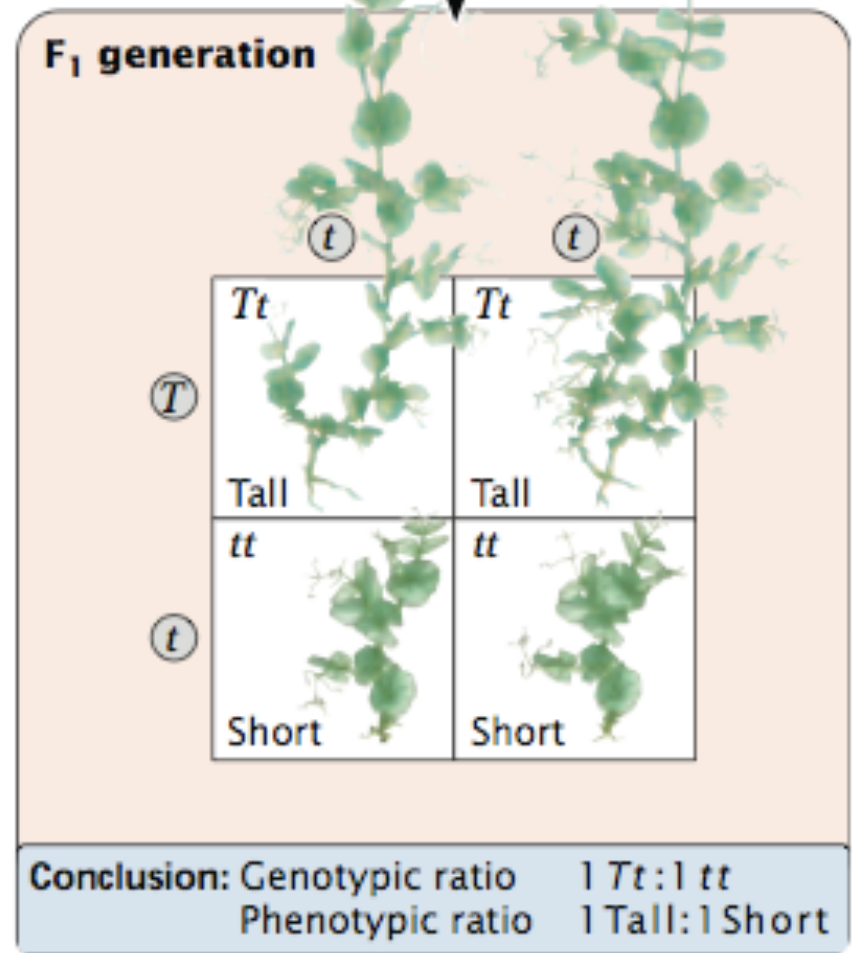
Fenótipo: 50% de hipóteses de ter um filho com olhos azuis

Quadro de Punnett (uma característica)

(a)



(b)



Quadro de Punnett

(Duas características)

Rato Negro com pelo curto (**BBLL**)

Rato Castanho com pelo longo (**bbll**)



Cruzamento Dihíbrido

F1:	♂/♀	BL	BL	BL	BL
	bl	BbLl	BbLl	BbLl	BbLl
	bl	BbLl	BbLl	BbLl	BbLl
	bl	BbLl	BbLl	BbLl	BbLl
	bl	BbLl	BbLl	BbLl	BbLl

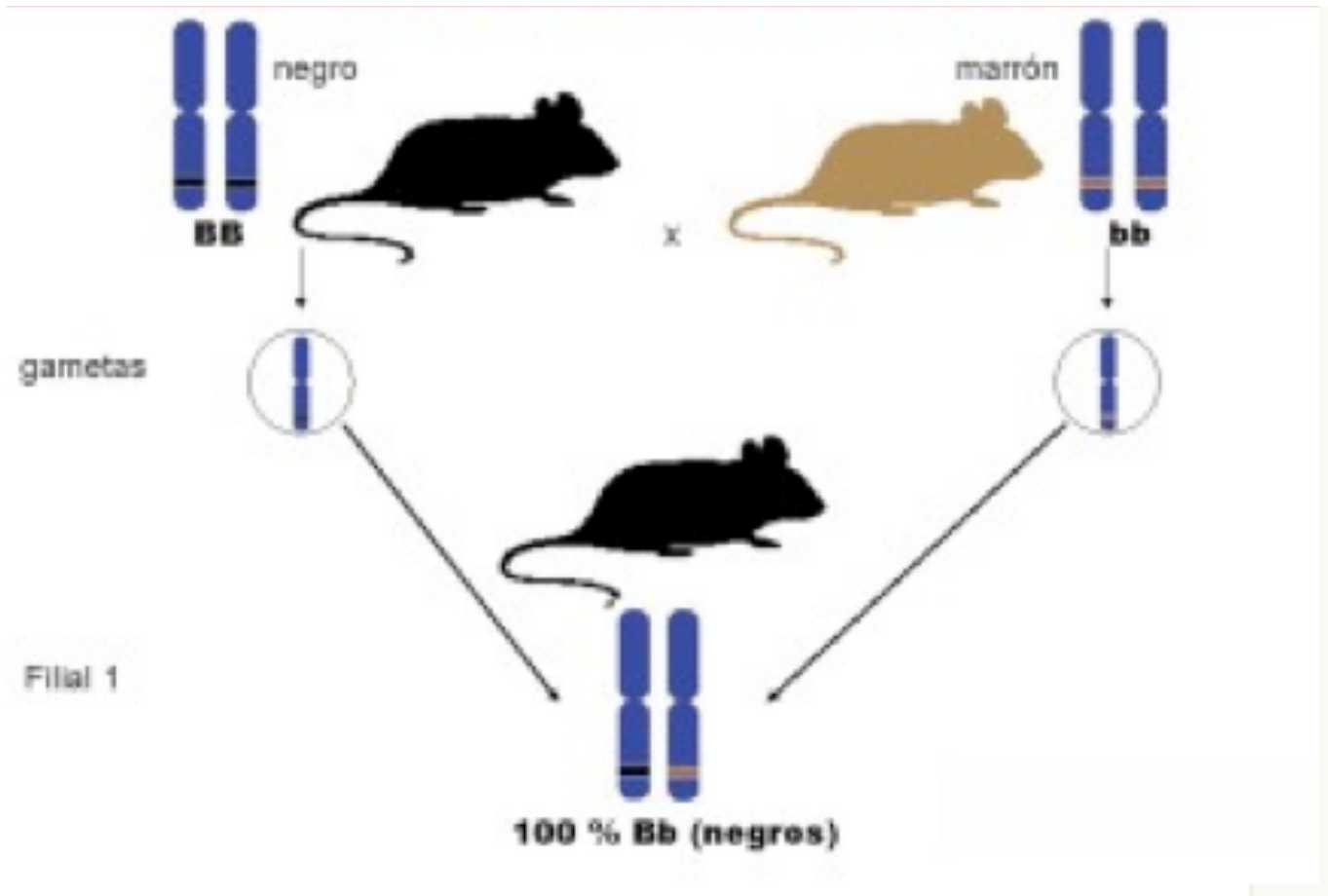
Genótipo de toda a F1: **BbLl**

Fénotipo: Negro com pelo curto

Previsão de Fenótipos

Cruzamento Dihíbrido

(Duas características –F1)

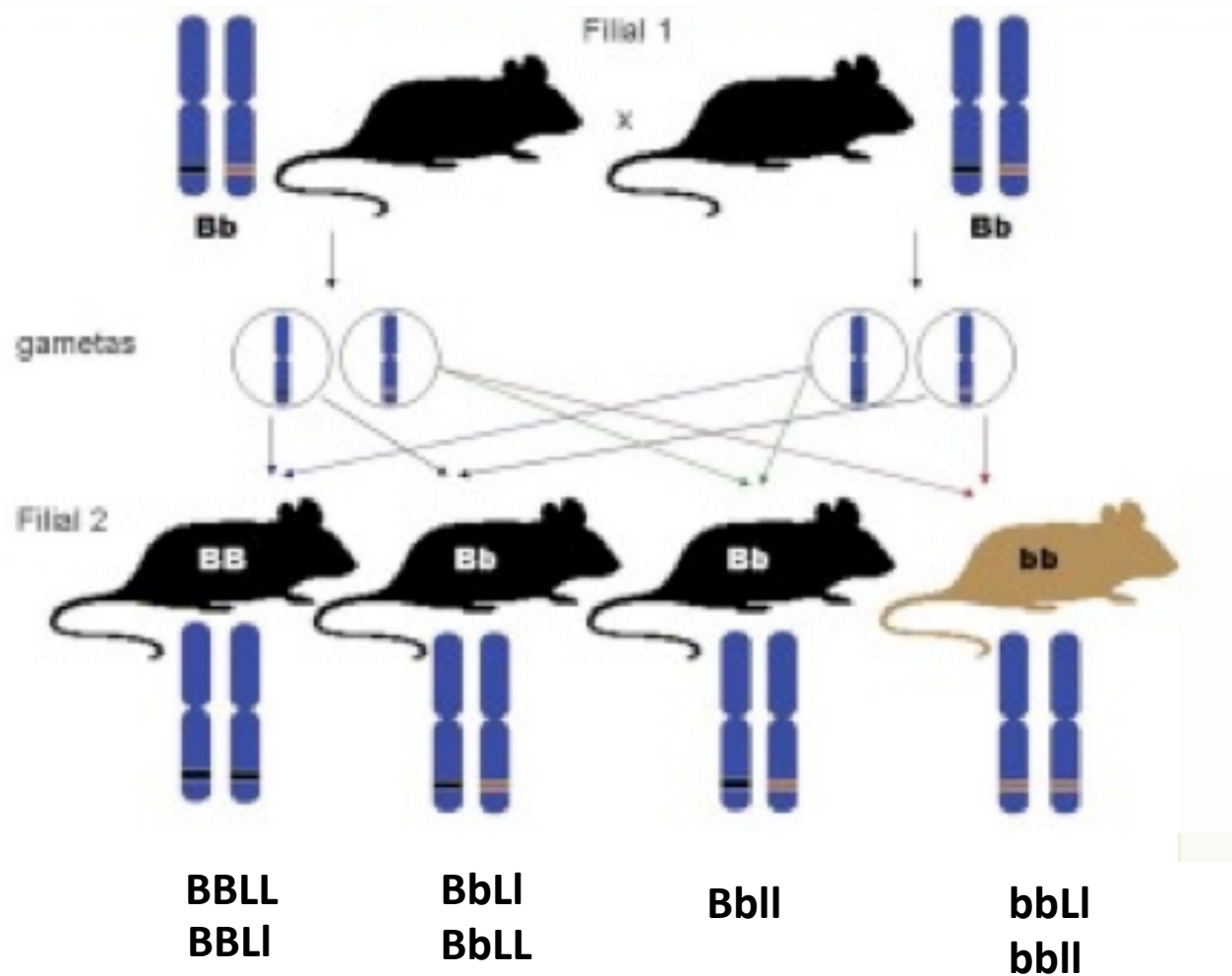


Genótipo de toda a F1: **BbLI**

Previsão de Fenótipos

Cruzamento Dihíbrido

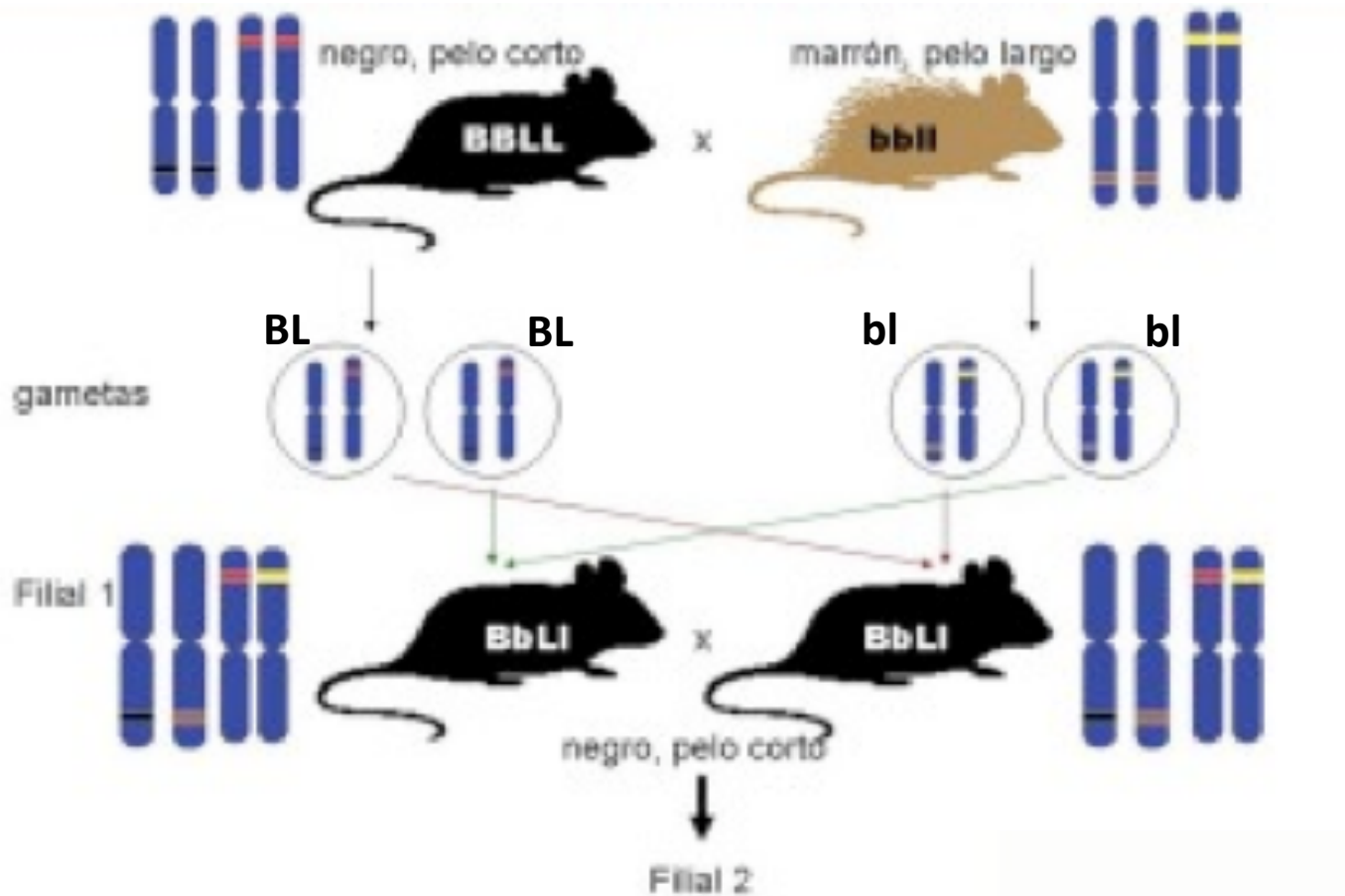
(Duas características –F2)



Previsão de Fenótipos

Cruzamento Dihíbrido

(Duas características –F3)



Cruzamento Dihíbrido

Neste caso analisam-se cruzamentos tendo em conta duas características.

- Quadro de Punnet, no entanto, só pode ser utilizado quando os genes são independentes um do outro, isto é, quando a segunda lei de Mendel é cumprida (a presença de um determinado alelo do gene X não implica a presença de um outro alelo do gene Y).

Exemplo: cruzamento entre AaYy.

Gâmetas: : AY, Ay, aY e ay

4 Fénótipos

16 Génotipos

Cruzamento Dihíbrido

Gâmetas Masculinos

	AY	Ay	aY	ay
AY	AAYY	AAYy	AaYY	AaYy
Ay	AAYy	AAyy	AaYy	Aaay
aY	AaYY	AaYy	aaYY	aaYy
ay	AaYy	Aaay	aaYy	aaay

Fenótipos: 9/16 AY: 3/16 Ay: 3/16 aY: 1/16 ay

Herança Poligénica

A herança poligénica ocorre quando existem genes que individualmente exercem leve efeito num mesmo traço fenotípico.

É um conceito com base mendeliana que é estudado por métodos estatísticos

→ Probabilidade: uma ferramenta em Genética

Probabilidade: uma ferramenta em Genética



Qual a probabilidade de ter uma criança com Albinismo!?

Probabilidade: uma ferramenta em Genética

Albinismo: Doença recessiva (a)

Pai : Aa

Mãe : Aa



Aa x Aa

Gametas possíveis:

AA → 1/4

Aa → 1/2

aa → 1/4

Probabilidade de ter uma criança albina: (aa) = 1/4

Probabilidade de ter uma criança normal: (AA ou Aa) = 3/4

Probabilidade: uma ferramenta em Genética

Albinismo: Doença recessiva (a)

Pai : Aa Mãe : Aa



$a = \text{the probability of a child having albinism} = \frac{1}{4}$

$b = \text{the probability of a child having normal pigmentation} = \frac{3}{4}$

3 crianças normais

2 crianças albinas

$n=5$

Binominal: $(a+b)^n$

$(\frac{1}{4} + \frac{3}{4})^5$

Probabilidade: uma ferramenta em Genética

a = the probability of a child having albinism = $\frac{1}{4}$

b = the probability of a child having normal pigmentation = $\frac{3}{4}$

3 crianças normais

2 crianças albinas

$n=5$

Binominal: $(a+b)^n \rightarrow (\frac{1}{4} + \frac{3}{4})^5$

$$(a + b)^5 = a^5 + 5a^4b + 10a^3b^2 + 10a^2b^3 + 5ab^4 + b^5$$



✓ $(10a^2b^3)$ = probabilidade de ter 2 filhos com albinismo e 3 normais

$$10a^2b^3 = 10\left(\frac{1}{4}\right)^2\left(\frac{3}{4}\right)^3 = \frac{270}{1024} = .26$$

Dominância Incompleta

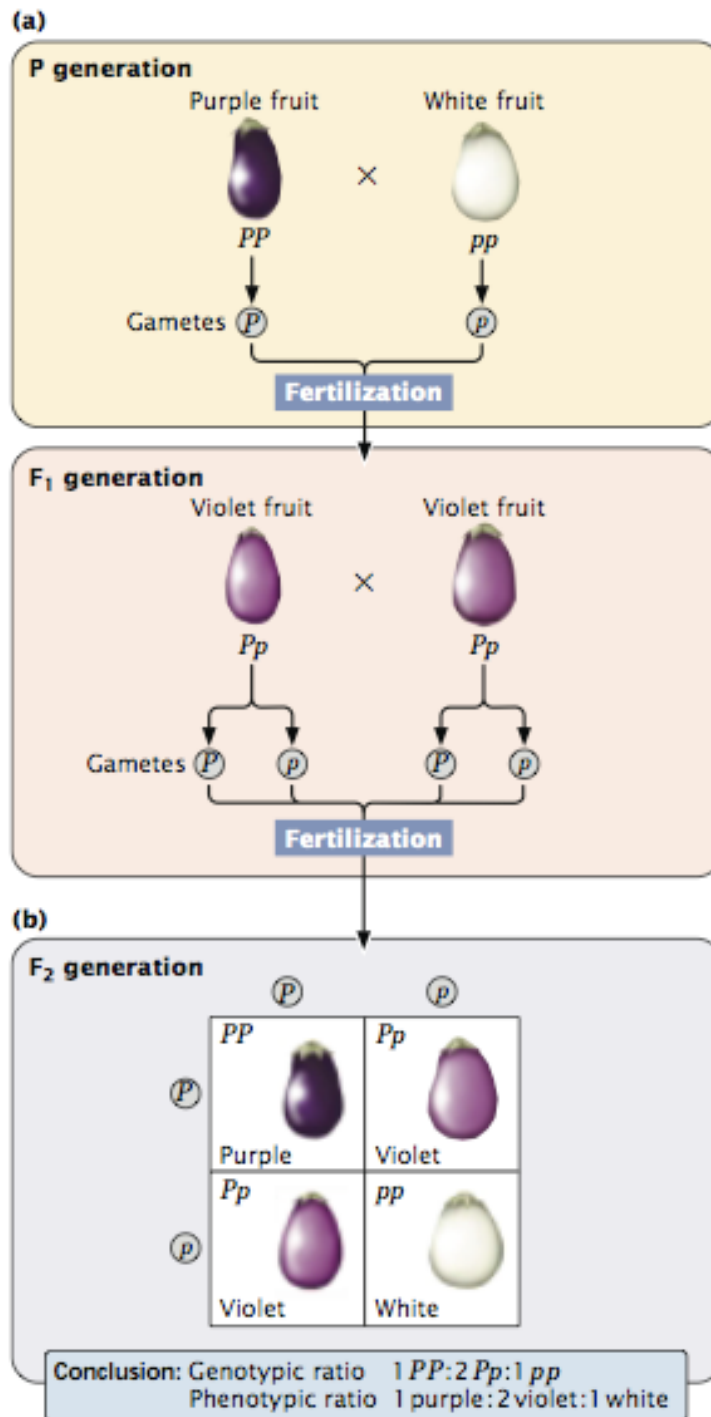
Dominância Incompleta

A dominância incompleta verifica-se quando um indivíduo heterozigótico para uma determinada característica, exibe um fenótipo intermédio entre os dois alelos heterozigóticos.

Cada genótipo heterozigótico, tem o seu um fenótipo específico específico.

Esta forma de dominância não obedece ao conceito de dominância definido por Mendel

Dominância Incompleta



Dominância Incompleta



Mother
Aa Bb



AA BB

AB

Ab

aB

ab

AB



AA BB



AA Bb



Aa BB



Aa Bb



AA Bb

Ab



AA Bb



AA bb



Aa Bb



Aa bb



Aa Bb

aB



Aa BB



Aa Bb



aa BB



aa Bb



Aa bb

ab



Aa Bb



Aa bb



aa Bb



aa bb



aa bb



Father
Aa Bb

EXERCICIO 1

A cor preta nos ratos (**B**) é dominante sobre a cor castanho (**b**); o padrão sólido (**S**) é dominante sobre o padrão machado branco (**s**).

A cor e o padrão são características controladas por genes de segregação independente.

Um rato homozigótico preto com manchas brancas é cruzado com uma fêmea homozigótica castanha sem manchas (padrão sólido).

Todos os filhos resultantes deste cruzamento (F1) são pretos com padrão sólido.

Um rato F1 é cruzado com um rato castanho com manchas brancas.

- a) Indique os genótipos dos progenitores do rato F1
- b) Indique os genótipos e os fenótipos da geração resultante do cruzamento do F1

