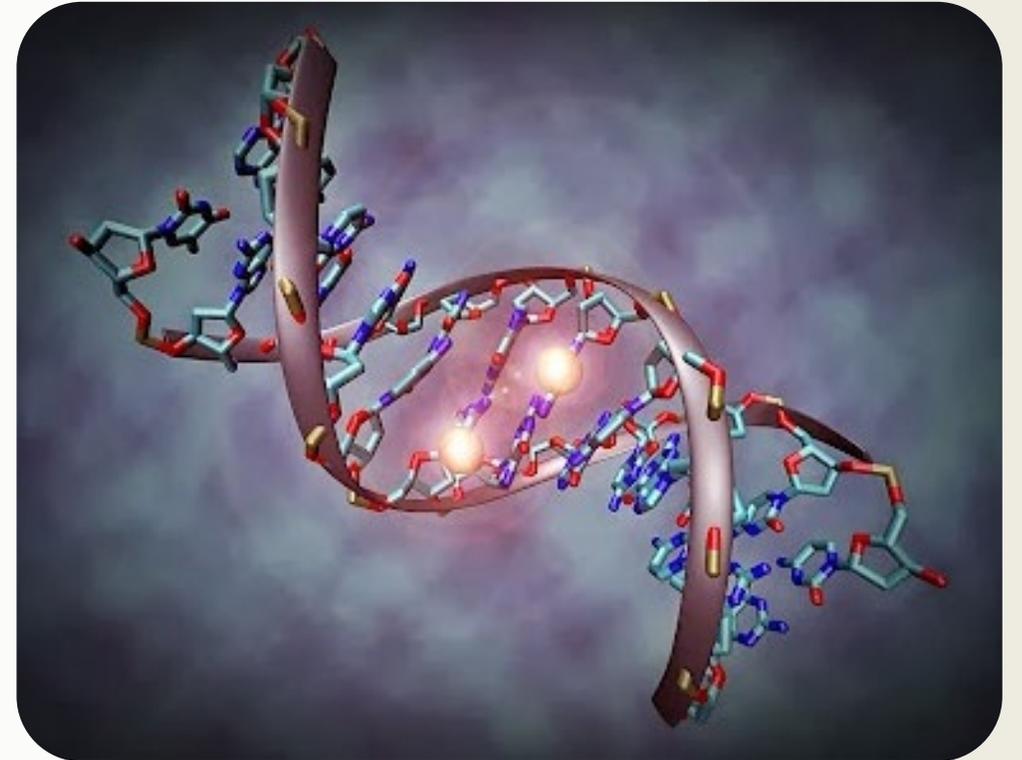


FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ASIGNATURA: GENÉTICA

UNIDAD 2: PATRONES DE HERENCIA

Karina Paredes Páiz PhD.

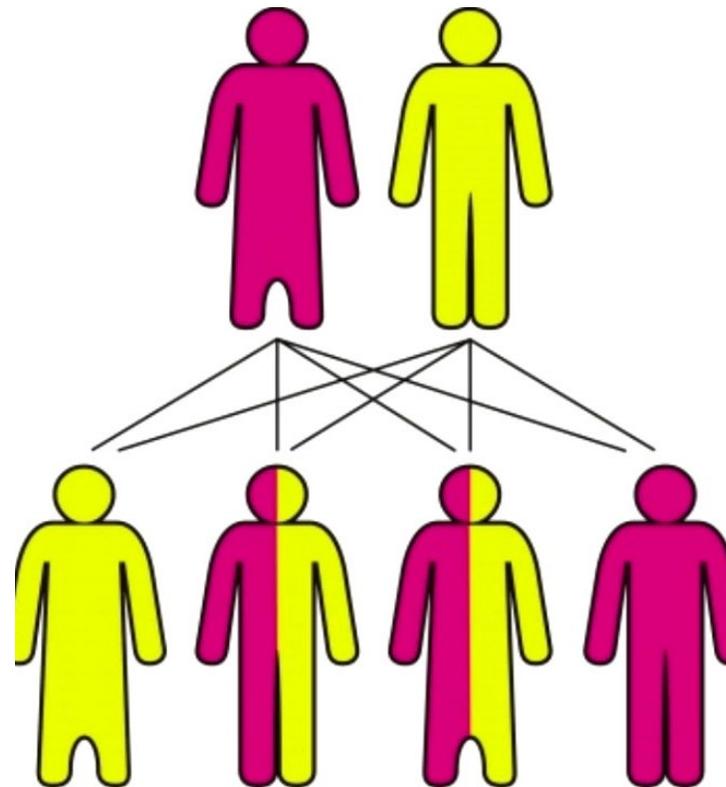


**Unach**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
*Libres por la Ciencia y el Saber*

# HERENCIA MENDELIANA

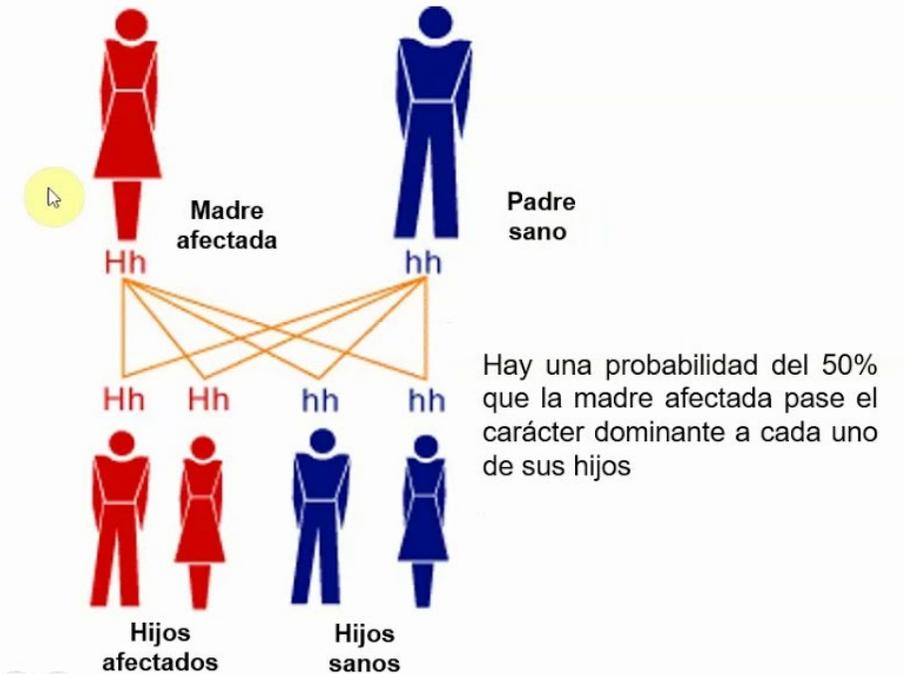
La herencia mendeliana explica objetivamente el **patrón hereditario** de los caracteres entre padres a hijos. Los diferentes tipos de herencias se diferencian en la forma en que estos son expresados o silenciados en las poblaciones.

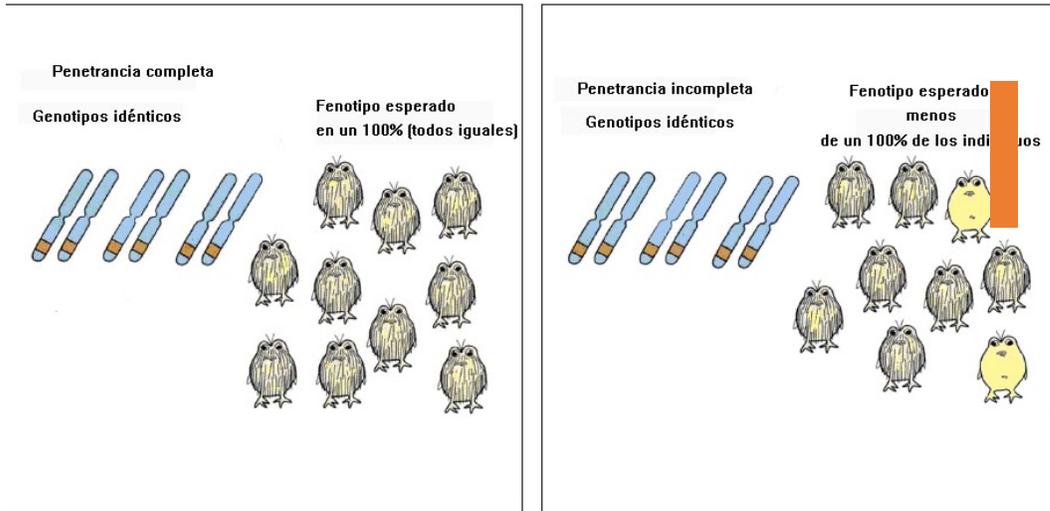


# Herencia autosómica dominante

- Los afectados deben llevar un alelo (variante de un gen) alterado o los dos alterados. Las características de la **herencia dominante** incluyen: el carácter aparece en cada generación (**herencia vertical**), sin pasar por alto ninguno de ellas. Se transmite por un individuo que lo presente con una probabilidad del 50% para cada nuevo embarazo, en el cruce más frecuente (heterocigoto afecto con homocigoto normal).
- Las personas sanas no transmiten la enfermedad ni el carácter a sus hijos. El sexo no influye en la aparición y transmisión del carácter o la enfermedad; **los hombres y las mujeres tienen las mismas probabilidades de presentar o transmitir el carácter**. En condiciones dominantes un padre aparentemente normal podría ocasionalmente portar una mutación en su línea germinal, lo cual se asocia con un riesgo considerable de recurrencia.

## Herencia Autosómica Dominante





## Penetrancia variable

- La proporción de individuos de un determinado genotipo que expresan un cierto fenotipo
- Algunos tipos de cáncer (mama, colon) que se heredan en forma dominante pero con baja penetrancia, por lo tanto para expresarse fenotípicamente necesitan factores externos



• Algunos desórdenes dominantes tienen **penetrancia y expresividad variable**. La **penetrancia** se refiere a la **frecuencia con que se manifiesta un gen o combinación de genes en el fenotipo** de un individuo y es completa cuando los individuos homocigotos u heterocigotos para el carácter, muestran el fenotipo alterado. La penetrancia es incompleta cuando los portadores de un genotipo presentan el carácter en menos del 100%.

• Por lo general, la penetrancia se observa en familias o poblaciones completas, donde existen diferentes manifestaciones y aun diferencias entre mujeres y varones; se la mide en porcentaje uno a cien.



## Expresividad

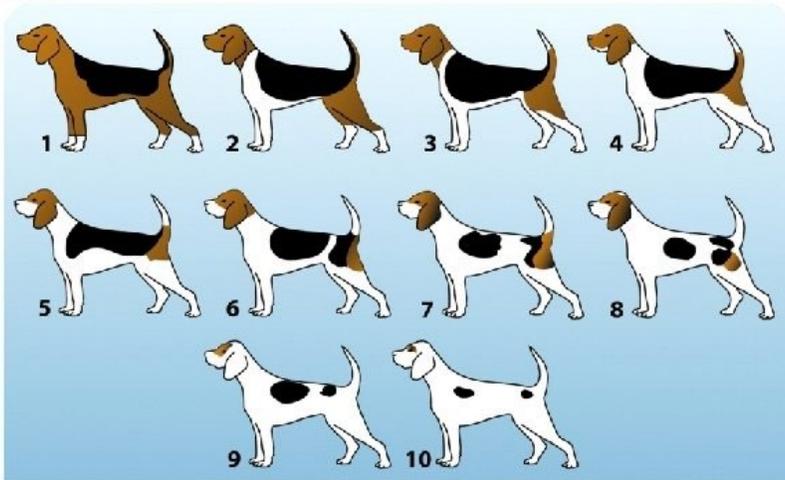


Figure 6-27

Introducción a Genética /  
© 2005 W. H. Freeman and  
Company. All rights reserved.  
www.whfreeman.com

Dr. Antonio B. Bahalló

dom

10 grados de expresividad variable en el carácter piel manchada en perros de la raza beagle.

La **expresividad variable** hace relación a la gravedad de una característica o enfermedad y se la mide entre cero y uno; puede mostrar variaciones intersexuales. Es importante considerar que la expresividad diferente exige un detallado análisis y examen de parientes de los afectos, en busca de fenotipos truncados.

# Penetrancia y expresividad

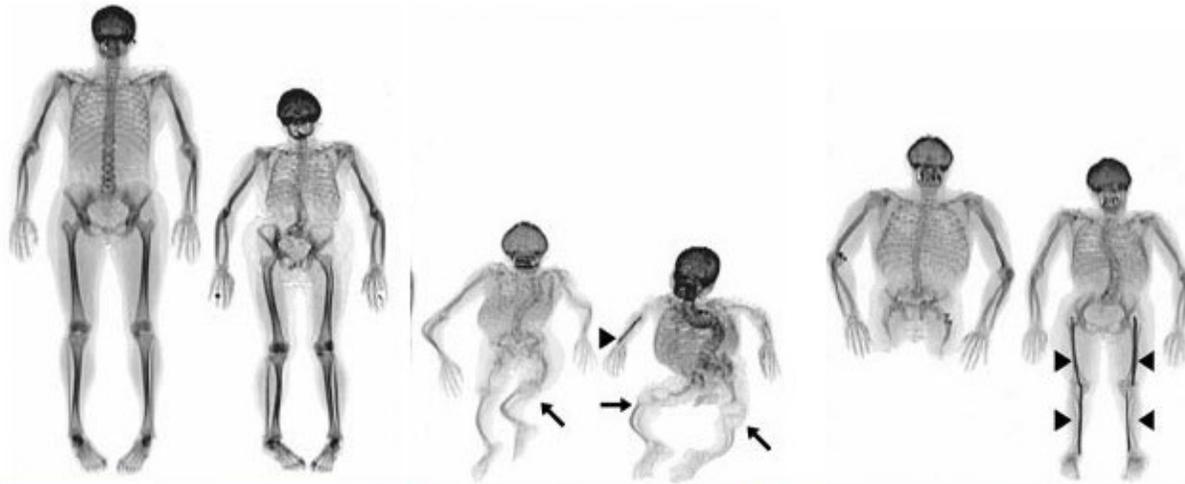


3 Polidactili

---

Tanto la penetrancia como la expresividad podrían ser **moduladas por el ambiente**. Muchos trastornos incluso tienen una franca influencia de uno de los sexos o están limitados a uno. La **alopecia prematura**, autosómica dominante, aunque el gen puede presentarse en mujeres, es muy raro que lo haga antes de la menopausia, posiblemente por influencia hormonal femenina. Tanto la expresividad como la penetrancia probablemente se deban a la acción del alelo normal que portan los afectos heterocigotos.

# Tipos de osteogenesis Mutaciones de los genes del colágeno



**Tipo I:** Fragilidad ósea variable, escleras azules, sordera presenil.

Tipo A. Con dientes normales  
Tipo B. Con

**Tipo III:** Deformante y progresiva, escleras normales.

**Tipo IV:** moderada a severa  
Tipo A con dientes normales  
Tipo B Con dentinogénesis imperfecta

**Tipo II:** Perinatal letal, muerte intrauterino o perinatal

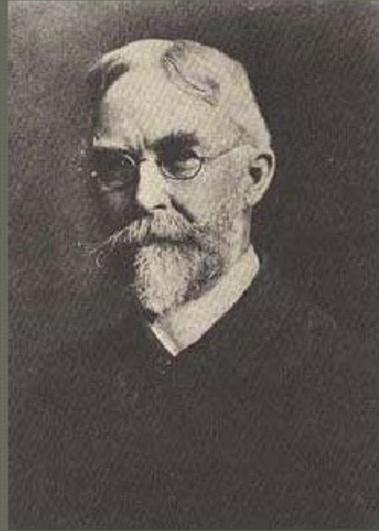
N ENGL J MED 355:26 WWW.NJMJ.ORG DECEMBER 28, 2006

Un término adicional es el de **pleiotropía**, esto es, que el efecto de **un gen puede difundirse hacia muchas características** y alteraciones orgánicas o tisulares (un gen - varios efectos). Así, en la **osteogénesis** imperfecta, aparte de existir anomalías en los genes del colágeno, los pacientes presentan sordera, escleróticas azuladas, problemas en válvulas cardíacas e hiperlaxitud de articulaciones.

El término contrario es **heterogeneidad**, que se refiere a que **una misma enfermedad puede ser determinada por varios genes y tipos de herencia**, por ejemplo la sordera o retinosis pigmentosa puede ser por herencia dominante, recesiva o ligada al sexo. Un ejemplo de herencia autosómica dominante es la enfermedad de Huntington, también denominada **corea de Huntington**.

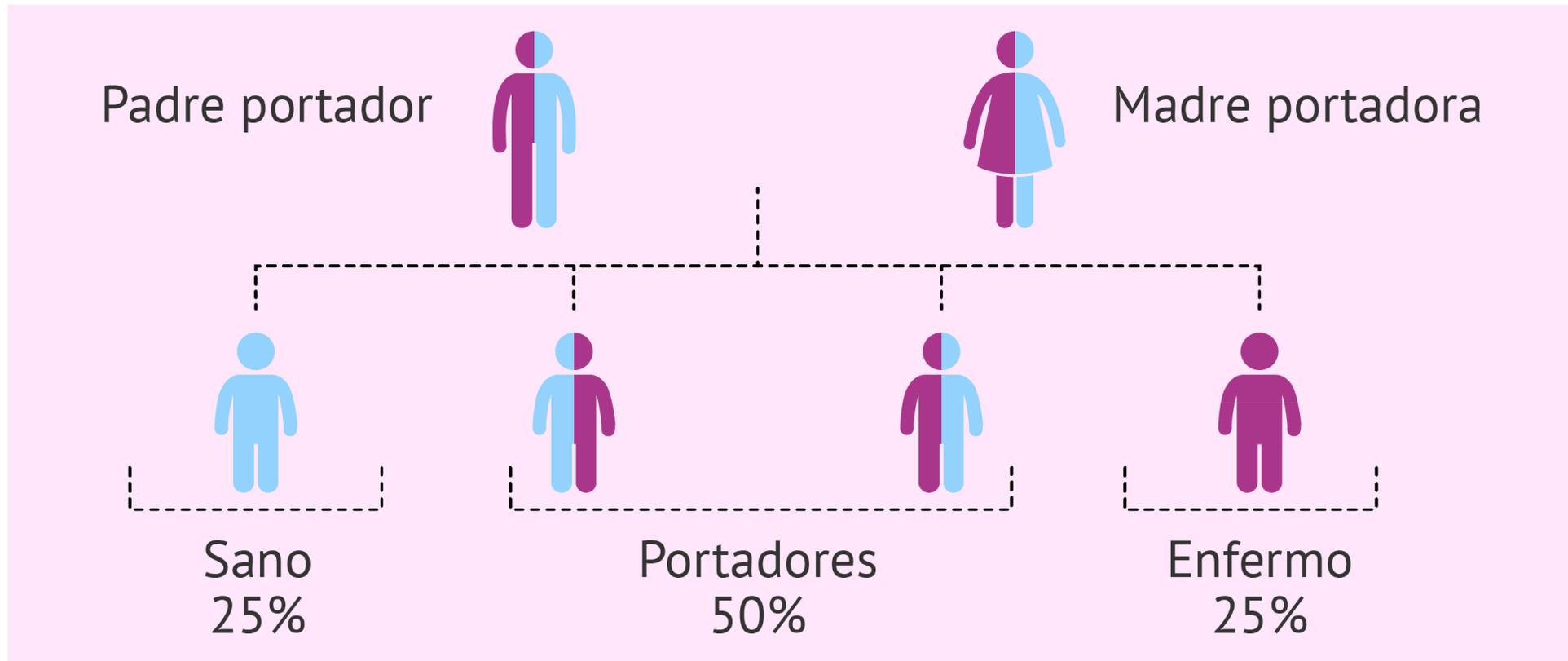
## Corea de Huntington

- La enfermedad recibe el nombre porque fue descrita por George Huntington en 1872, también conocida como Corea (del griego danza) por el movimiento característico de las personas afectadas. Durante mucho tiempo ha sido conocida como "Baile de San Vito".

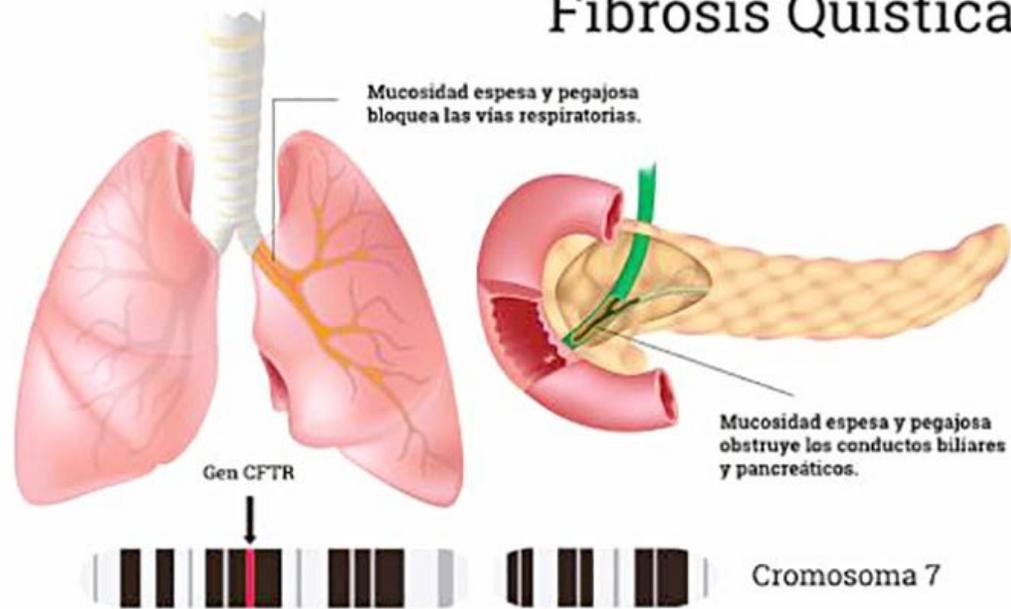


# Herencia autosómica recesiva

Para que se presente la enfermedad los individuos deben portar sus **dos alelos mutados**. Los rasgos típicos del carácter sólo se manifiestan en los hermanos, pero no en sus padres, progenie u otros familiares (herencia horizontal). **La recurrencia es del 25%** para los hermanos del individuo afecto, en el cruce más frecuente (heterocigotos recesivos). Los padres del afecto por lo general son consanguíneos o endogámicos. Los hombres y las mujeres tienen las mismas probabilidades de ser afectados.



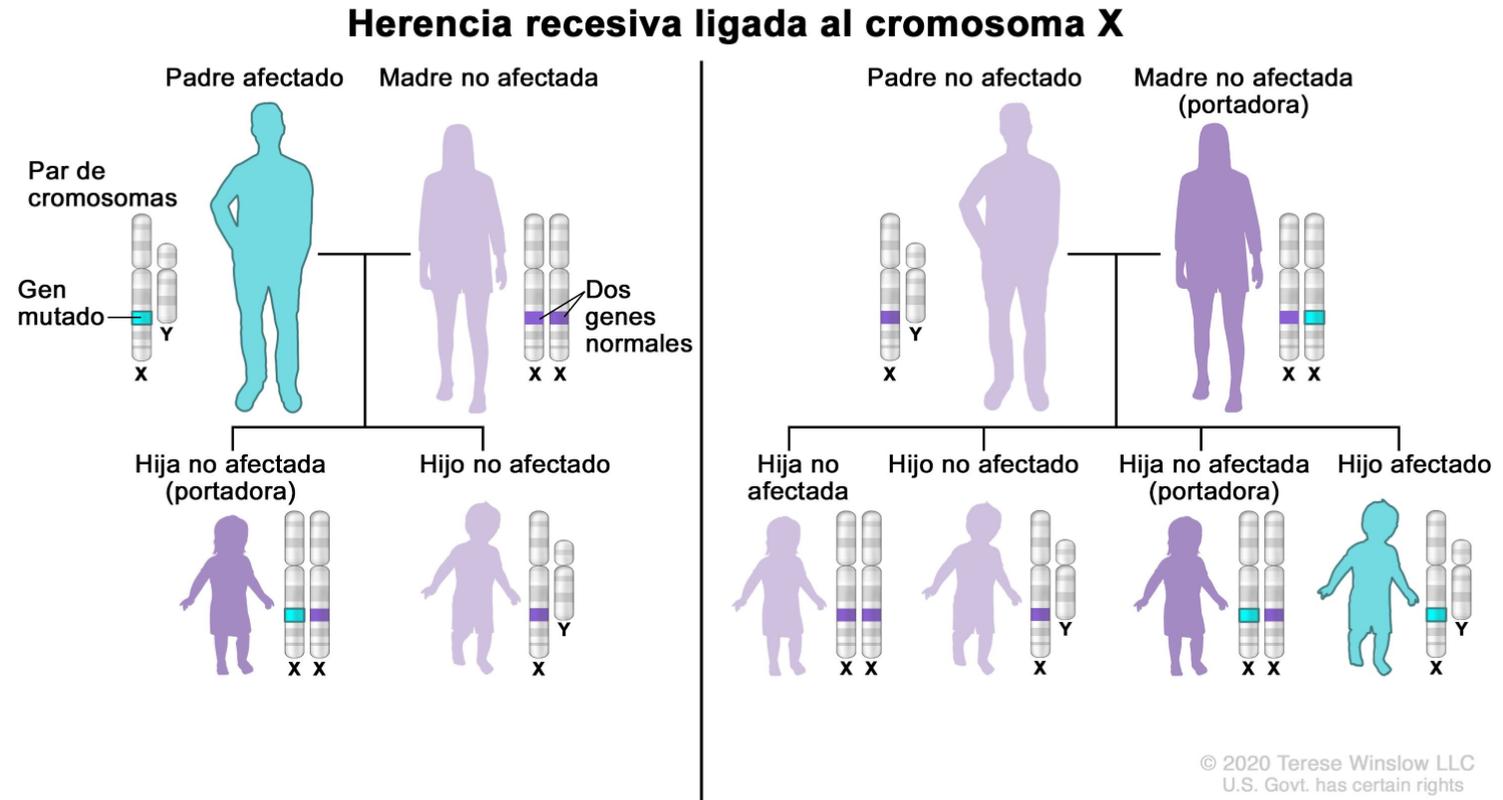
# Fibrosis Quística



Los fenotipos de los afectos suelen ser similares, ya que sus dos alelos están alterados, pero se puede encontrar heterogeneidad clínica, dependiendo de las zonas del gen alteradas. En los casos en que el defecto genético afecte a una proteína específica (enzimas), los heterocigotos pueden mostrar cantidades reducidas de la enzima. Ejemplos de la herencia autosómica recesiva son la **fibrosis quística del páncreas** y la **hipoacusia no sindrómica recesiva**.

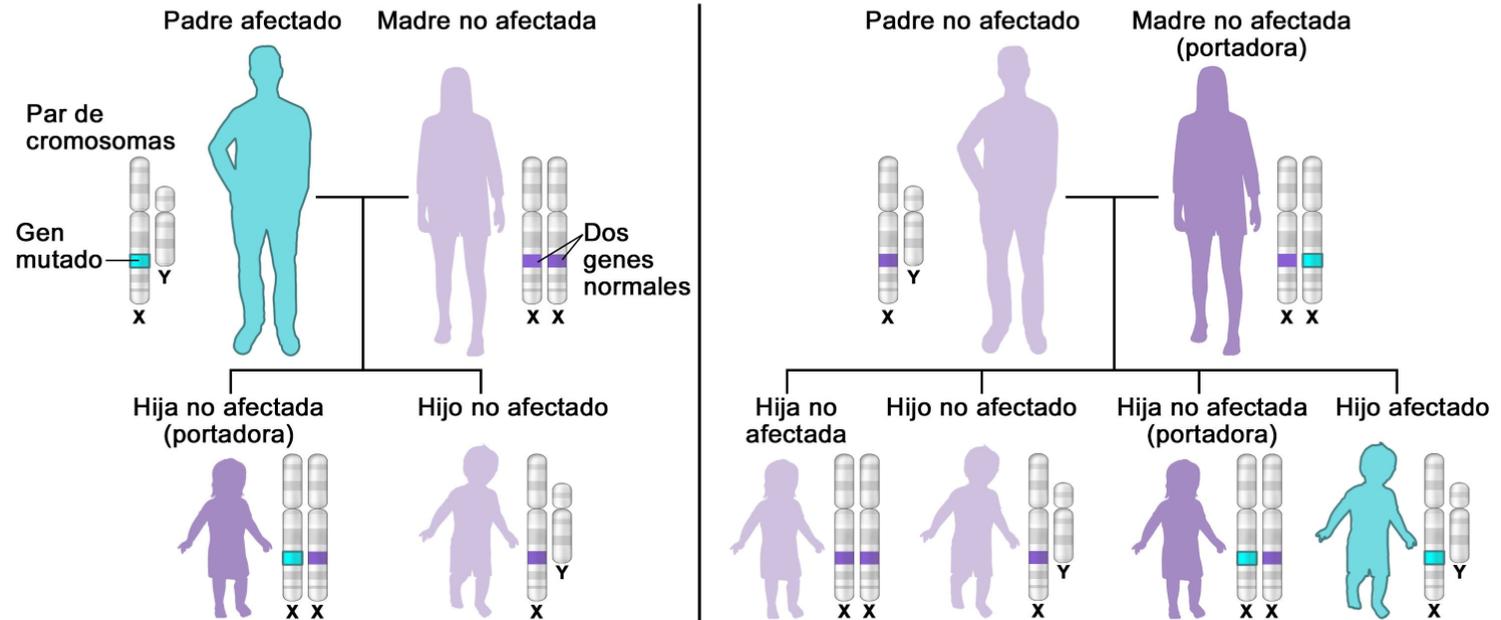
# Herencia recesiva ligada al sexo

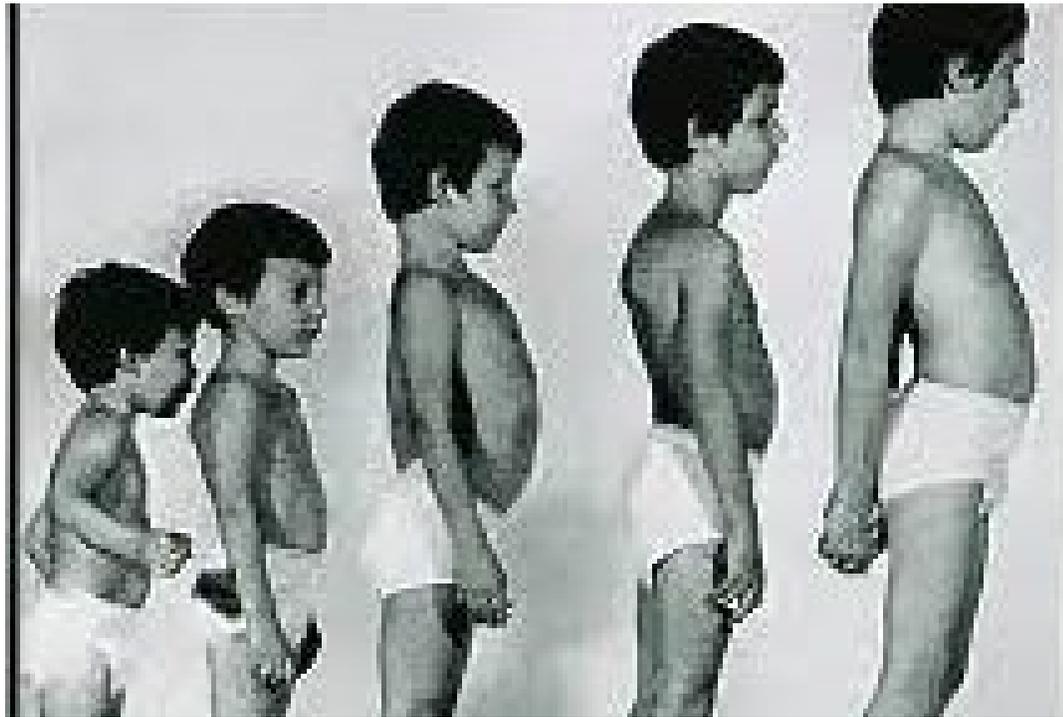
En este tipo de herencia hay que considerar que los genes presentes en los  **cromosomas X**, **tendrán dos posibilidades de manifestación**. En el caso de las mujeres, que tienen dos cromosomas X, si uno de ellos está alterado, serán tan sólo portadoras del carácter y el otro será el que comande el fenotipo, que suele ser normal o con presentaciones truncadas de las afecciones; la mayoría de ocasiones, el cromosoma X alterado será el que se inactive (heterocromatina – corpúsculo de Barr). **Los varones, al tener un solo cromosoma X, presentarán siempre la enfermedad en caso de que el gen esté alterado**.



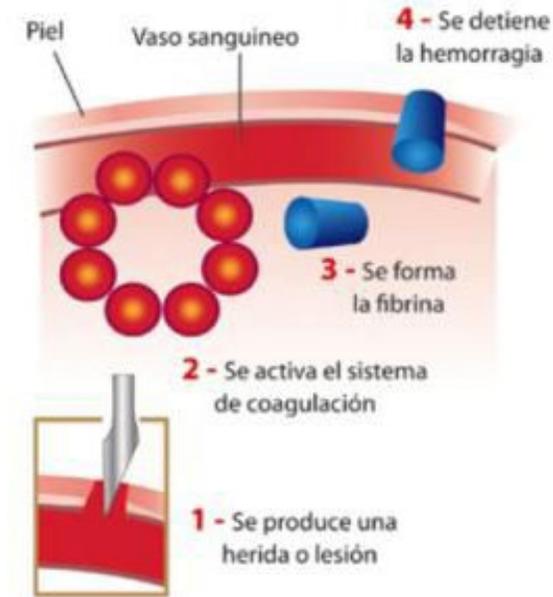
Los criterios de reconocimiento de este tipo de herencia tomarán en cuenta un predominio de varones afectados en las genealogías, donde el desorden suele ser transmitido a través de mujeres sanas que son portadoras. **En el cruce más frecuente, el carácter es transmitido por un hombre afectado, a todas sus hijas mujeres** (que serán portadoras) y nunca a sus hijos varones. Las portadoras transmiten el carácter al 50% de sus hijas, quienes serán igualmente portadoras, y al 50% de sus hijos, quienes serán enfermos. **Una mujer puede ser afecta si se origina de un cruce entre un varón afecto y una mujer portadora.** Por ejemplo, la **hemofilia**, afecta a 1/25000 nv varones y 1/250000 nv mujeres.

## Herencia recesiva ligada al cromosoma X

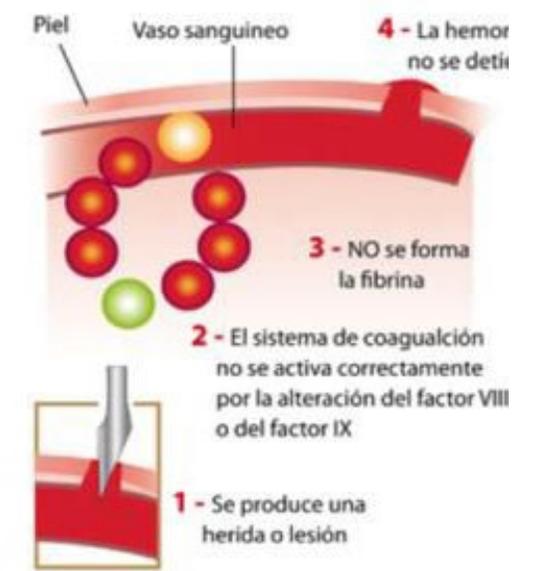




### Persona SIN hemofilia



### Persona CON hemofilia



Otros ejemplos de enfermedades recesivas ligadas al cromosoma X son las **distrofias musculares de Duchenne (DMD) y Becker (DMB)**.



# Herencia dominante ligada al sexo

---

Así, la **incontinencia pigmenti** es **letal en los varones**, mientras que en las mujeres aparecen síntomas abigarrados de pigmentación melánica en piel, alteraciones de dientes, ojos, retina y sistema nervioso central. Los síntomas inician muy temprano en las mujeres (6 semanas de nacidas).

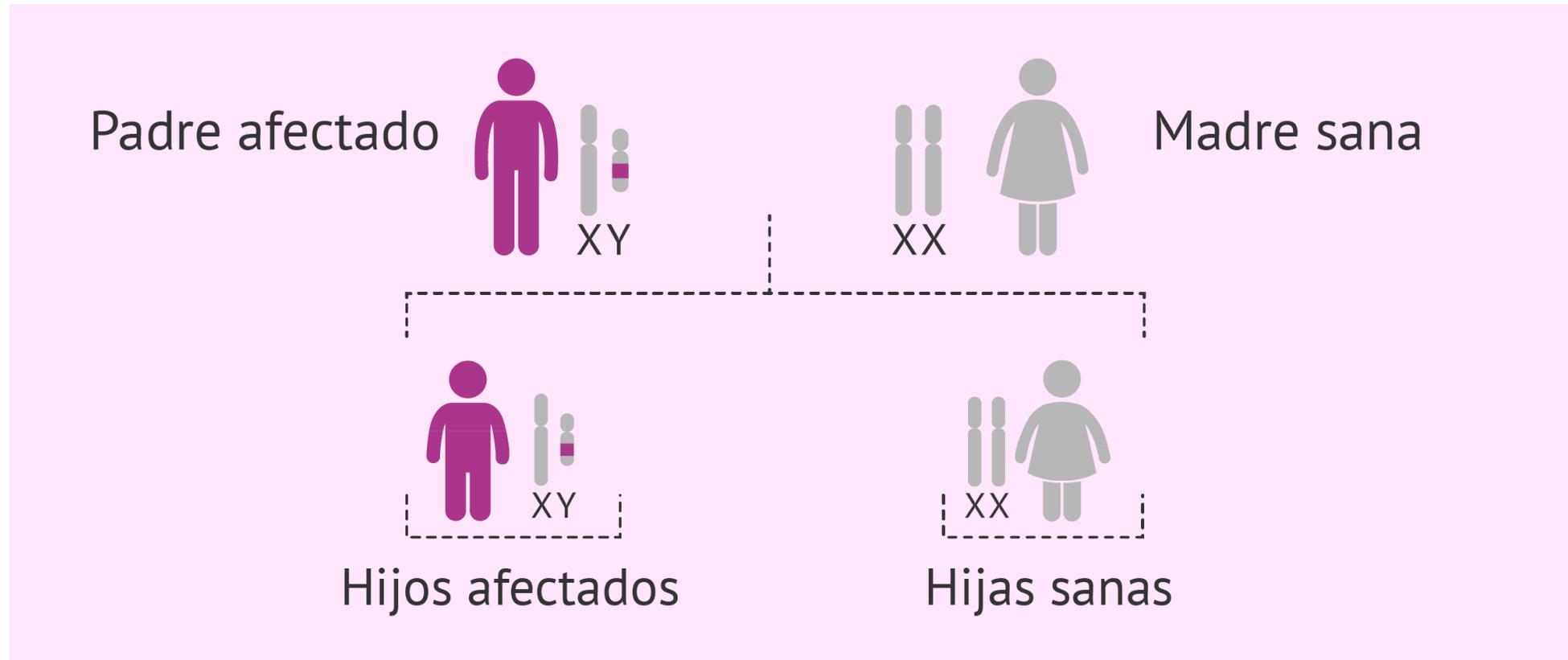


En consulta genética se evaluó tres pacientes varones con incontinencia pigmenti, que presentaban una alteración cromosómica que explicaría su trastorno y en ellos se encontró un **síndrome de Klinefelter (47, XXY)**. Otra de las características de este tipo de herencia es que los varones afectados transmiten el carácter patológico a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos.

**No existe transmisión de varón a varón.** Si una mujer está afecta en forma heterogamética, transmitirá la enfermedad con un riesgo de 50% a su descendencia, sea a mujeres o a varones; en cambio si es homogamética transmitirá la enfermedad a toda sus descendencia.

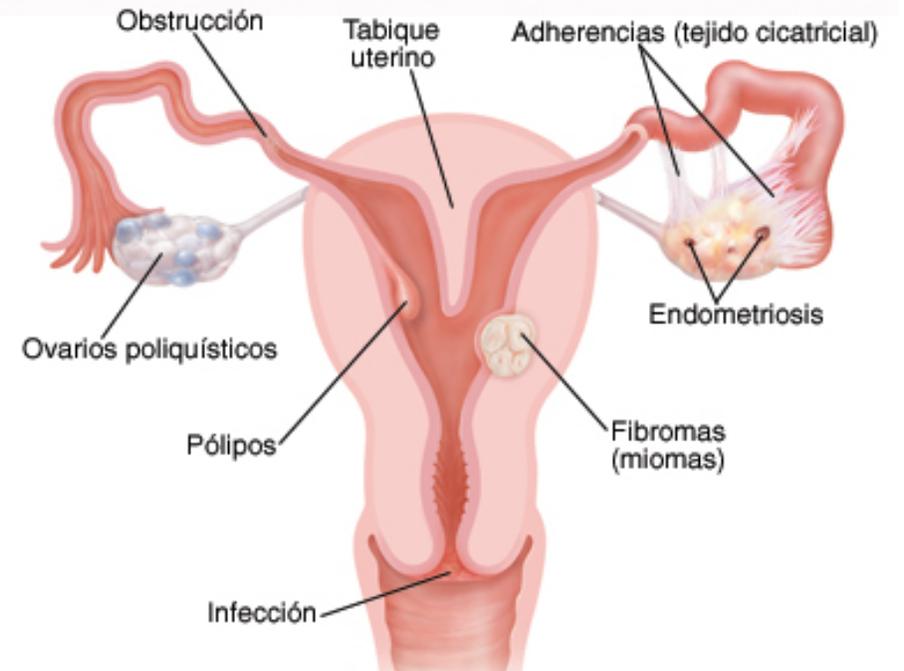
# Herencia ligada al cromosoma Y

En el cromosoma Y se han ubicado unos 280 loci, pero sólo unos 20 han sido asignados o asociados a funciones, es decir, genes. En caso de una enfermedad de este tipo, **solamente los varones son afectados**, siendo la transmisión directa de padre a hijo varón a través del cromosoma Y. El modo de transmisión probablemente sea el de una herencia similar a la autosómica dominante. Ha sido cuestionada esta herencia, ya que existen **muy pocos genes en el cromosoma Y**, y su acción podría estar limitada a problemas de fertilidad e indiferenciación sexual.

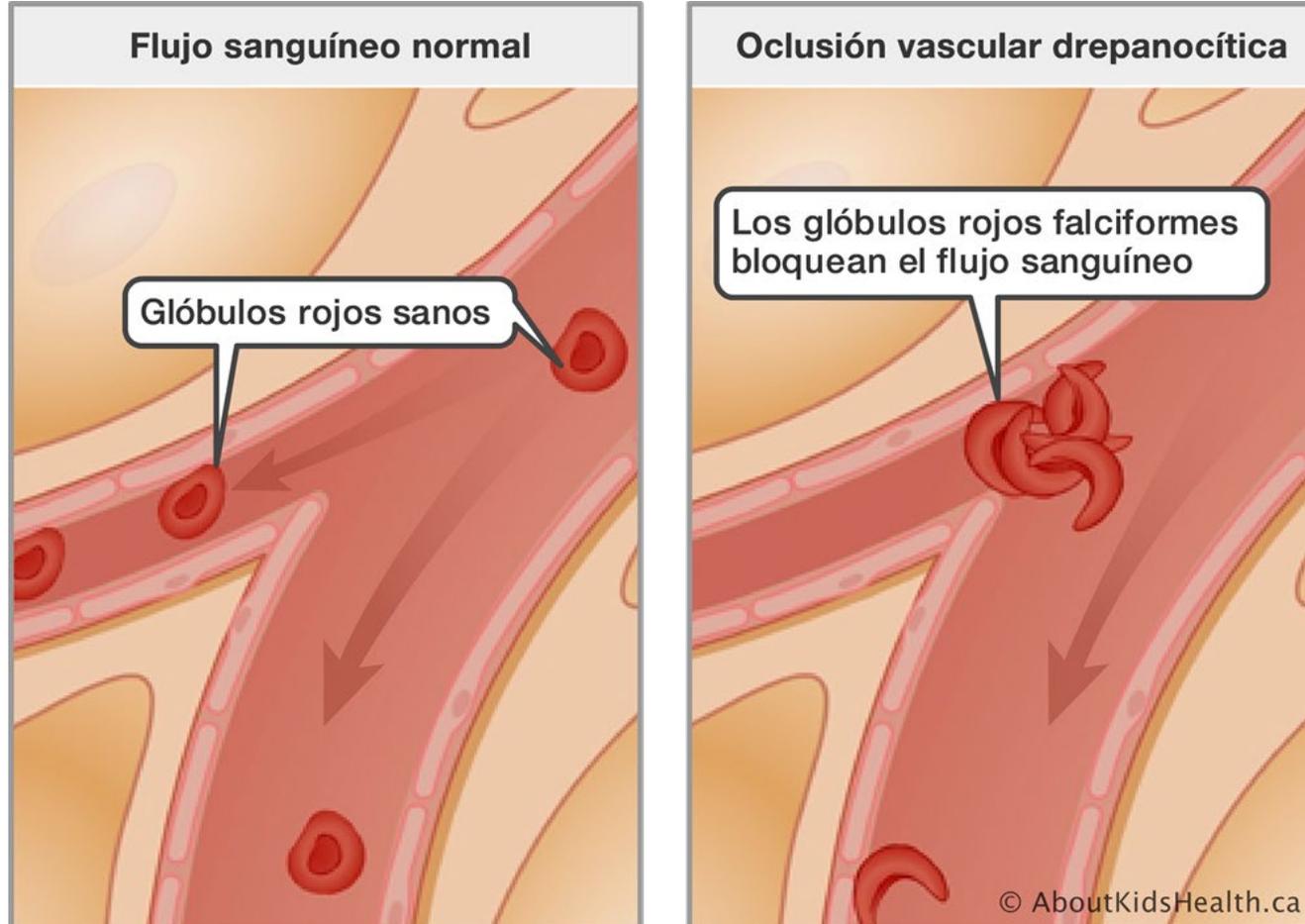


Un término que se debe considerar concomitantemente con la herencia ligada al Y, es el de **herencia limitada a un sexo**. Esto es, la presencia de ciertas enfermedades que por la **propia naturaleza masculina o femenina** se presentan de forma exclusiva en uno de los dos sexos; así, la testotoxicosis, afecta sólo a varones aunque la herencia sea dominante, y los problemas de útero u ovarios, sólo a mujeres.

INDIAN PEDIATRICS



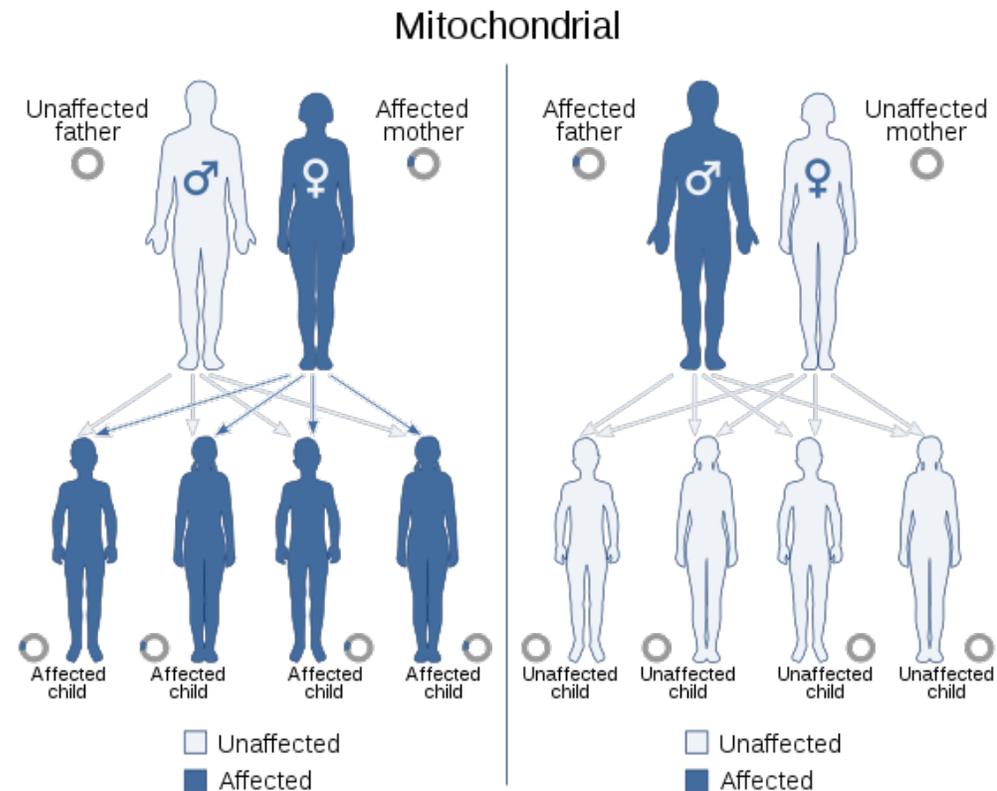
# Herencia intermedia y codominancia



- Si ambos alelos de un par se expresan totalmente en el estado heterocigótico, entonces los alelos (o los rasgos determinados por ellos o ambos) son **codominantes**. Si ambos alelos se mezclan y se expresan de manera similar hablamos de **herencia intermedia**.
- Algunos ejemplos de codominancia se observan en varios grupos sanguíneos y en los sistemas enzimáticos. Si el heterocigoto es diferente de ambos homocigotos, los genes involucrados muestran herencia intermedia. Por ejemplo, los portadores de los alelos para la **anemia drepanocítica o de células falciformes**.

# HERENCIA NO MENDELIANA

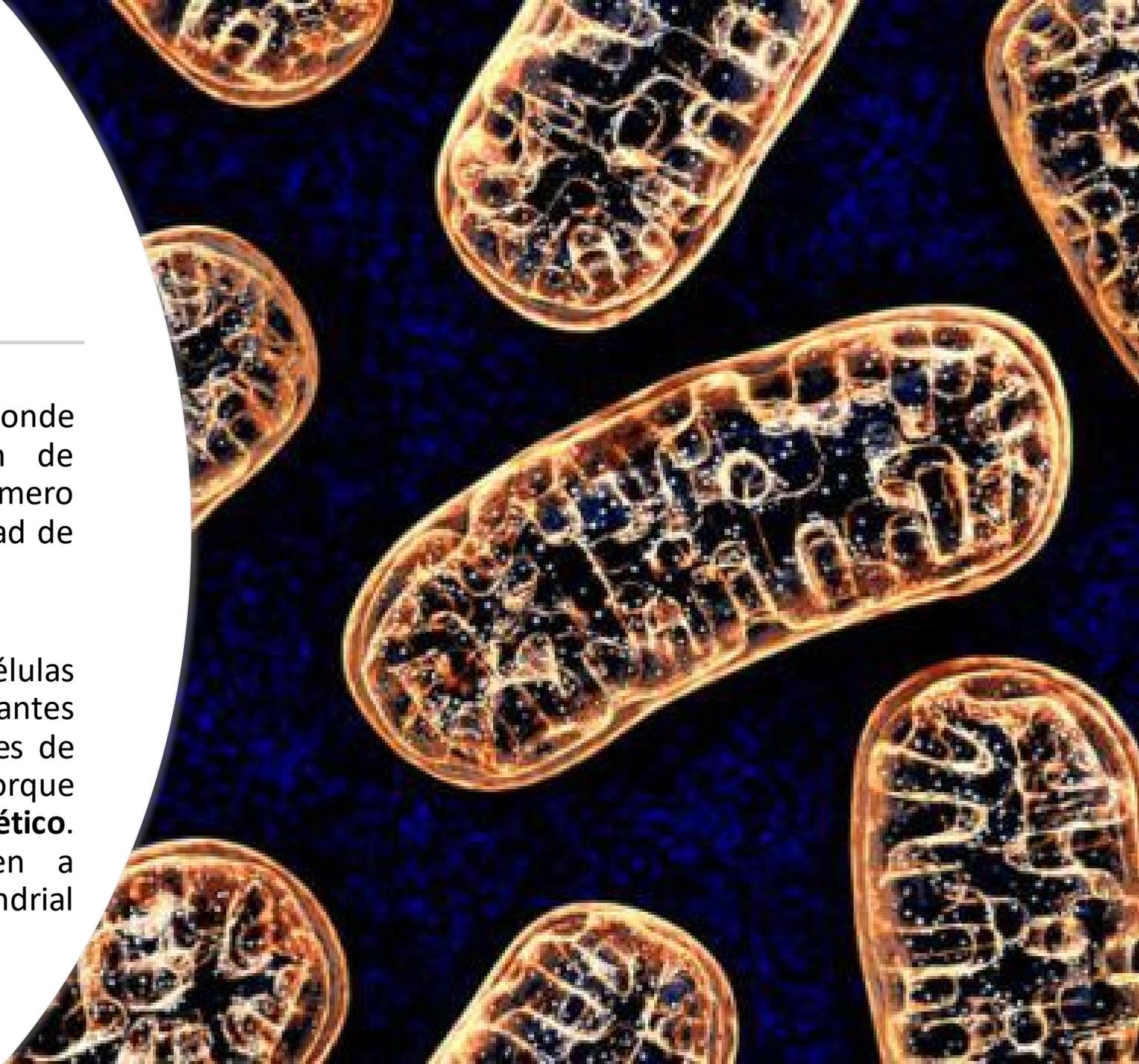
La herencia no mendeliana se relaciona con la herencia mitocondrial, el origen y las enfermedades correlacionadas.



# Herencia mitocondrial

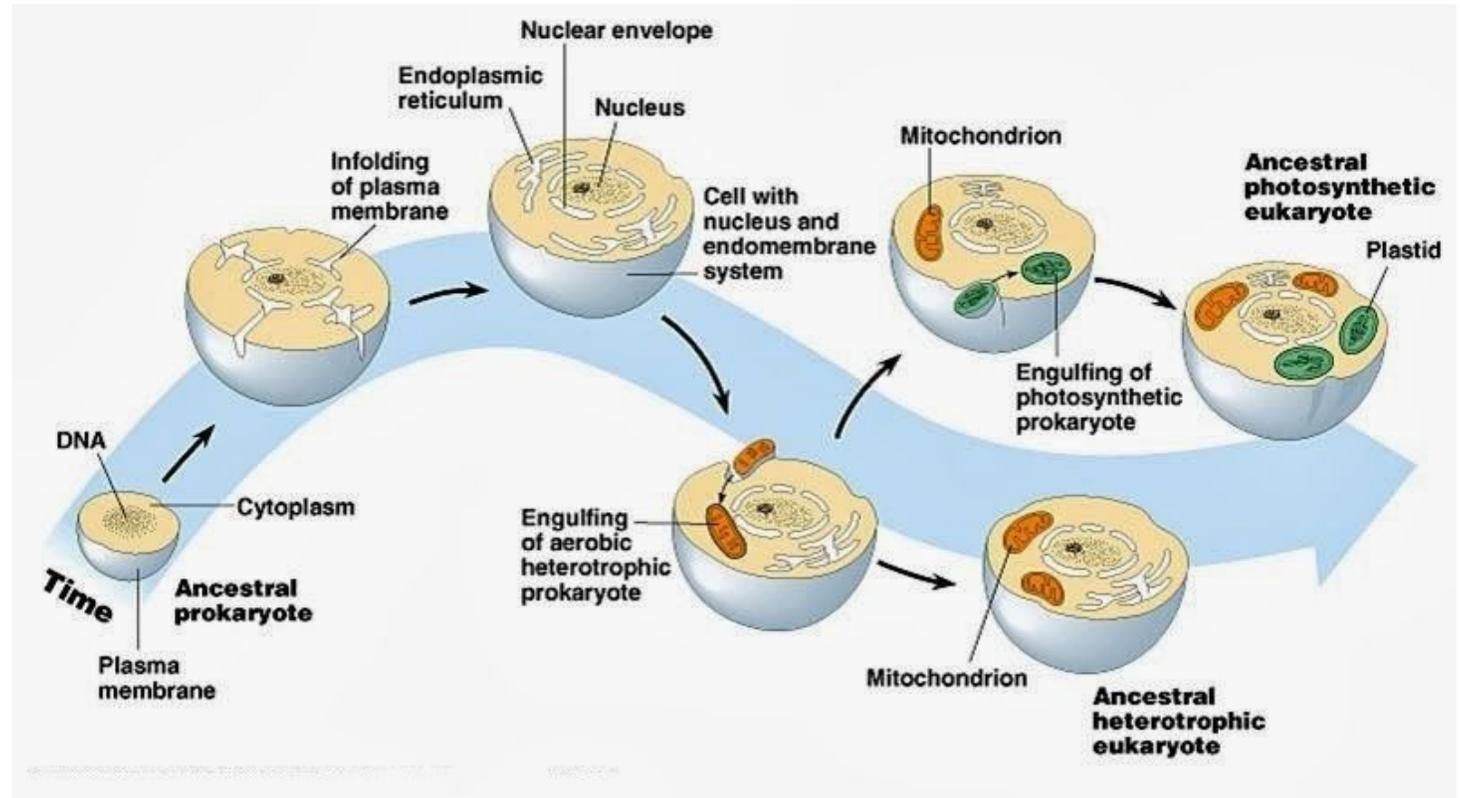
Las mitocondrias son organelas celulares donde ocurre la **respiración celular** (degradación de combustible con liberación de energía). Su número en cada célula está determinado por la cantidad de energía requerida por esta.

Si la requiere en gran cantidad (como las células musculares) entonces contienen bastantes mitocondrias. El estudio de las mitocondrias es de interés dentro del campo de la genética porque estas contienen su **propio material genético**. Muchas enfermedades humanas se deben a defectos o alteraciones en el ADN mitocondrial (**ADNmt**).



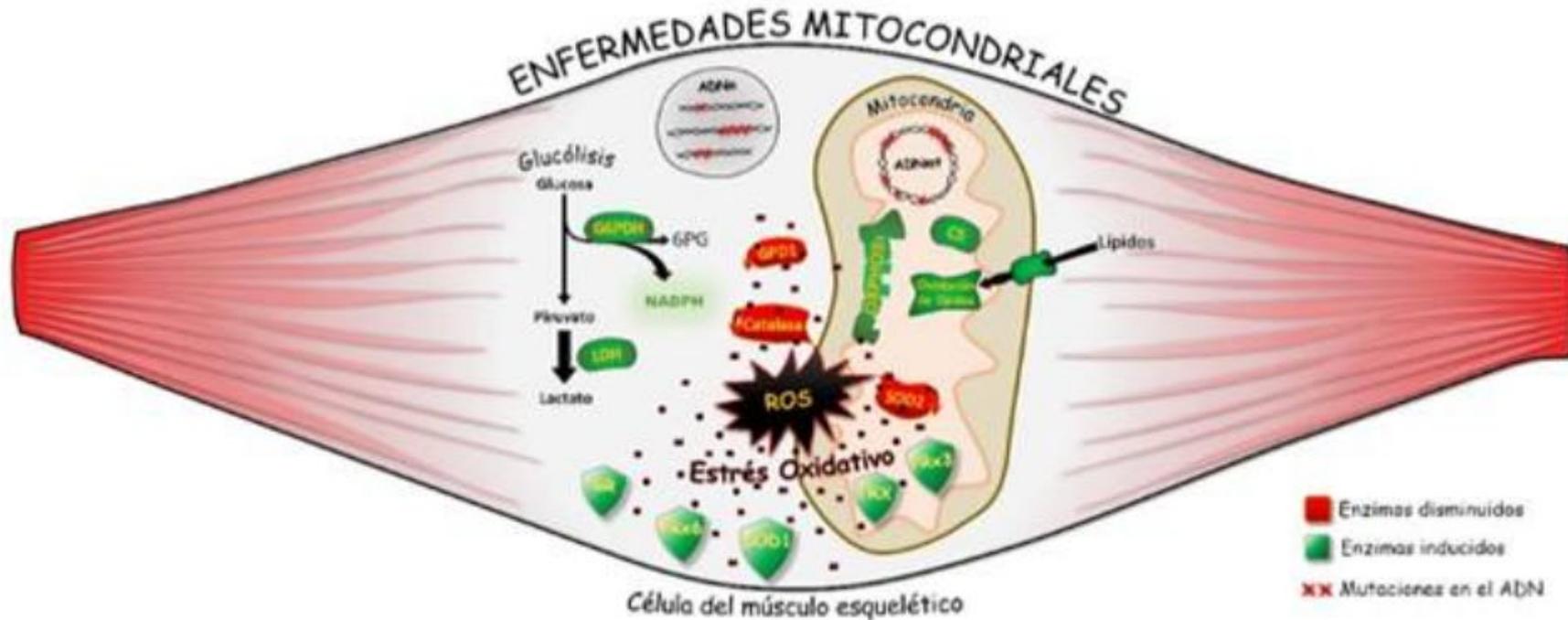
# Origen del ADN mitocondrial

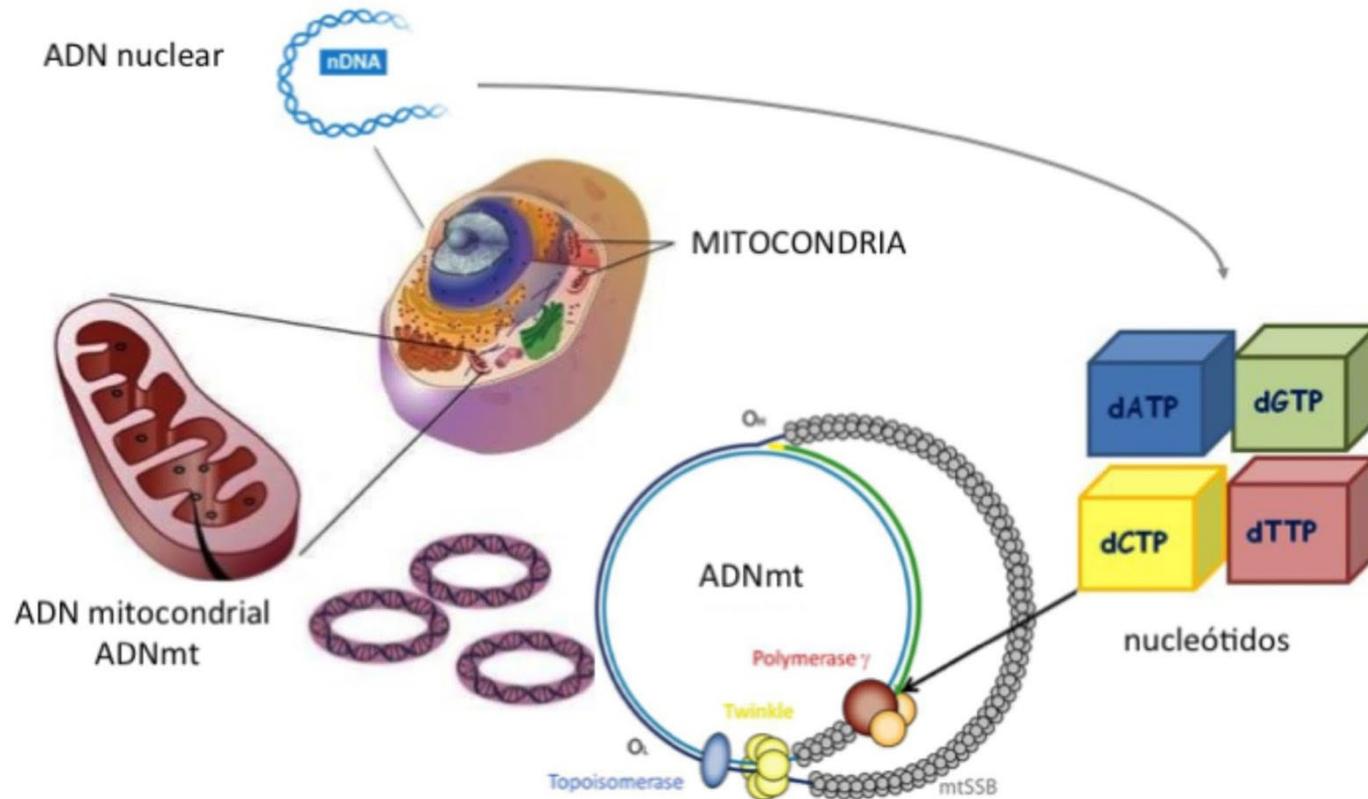
Hace 1500-2000 millones de años cuando el oxígeno escaseaba en la Tierra, una bacteria primitiva que sacaba la energía de la fermentación anaerobia absorbió **una célula menor, la mitocondria**, que se especializó en la respiración. Desde entonces las dos células adquirieron una **relación simbiótica**, en la que una le proporcionaba energía a cambio de refugio y sustento por parte de la otra.





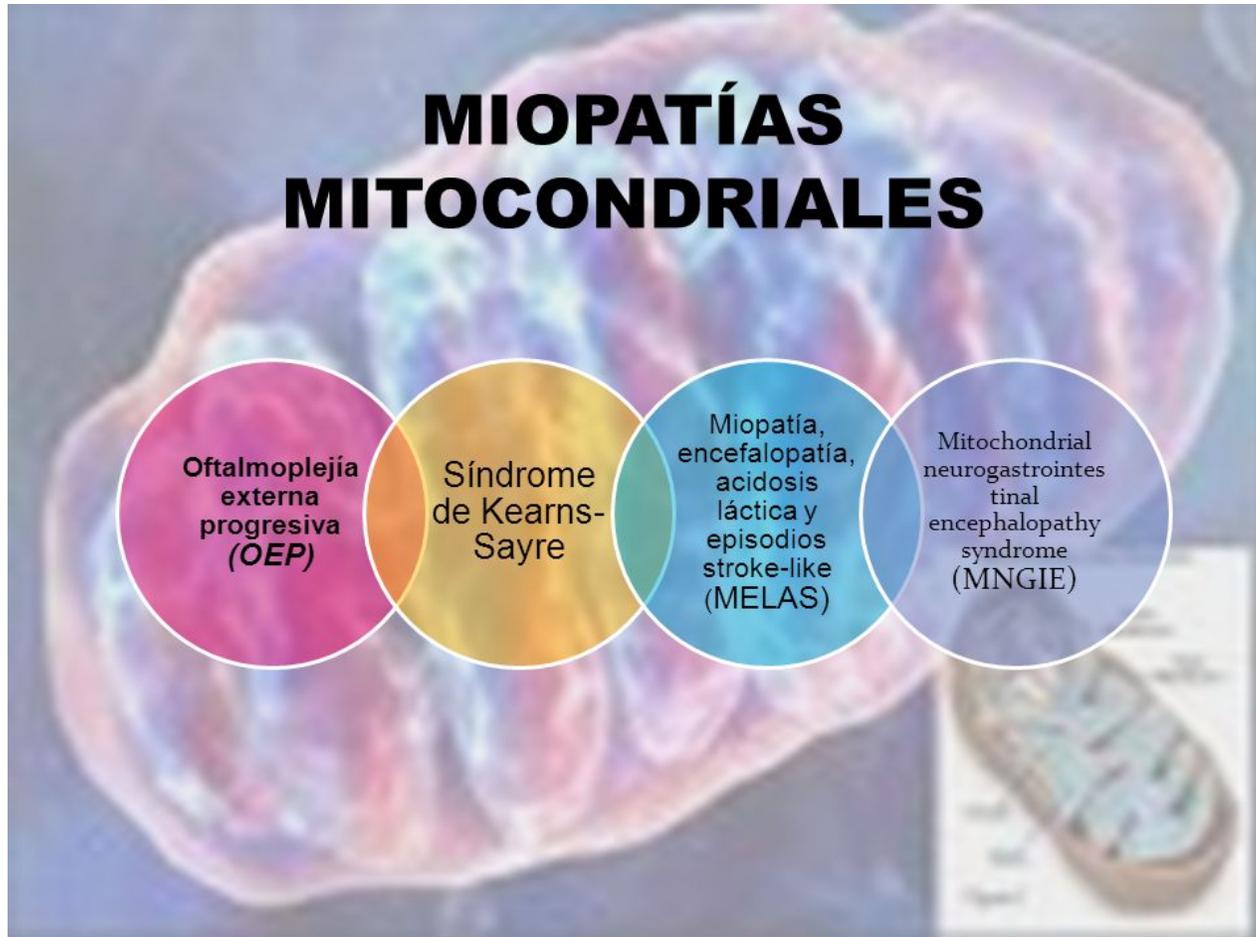
Las mutaciones dentro del ADNmt parecen ser **5 a 10 veces más comunes que las mutaciones en el ADN nuclear** y la acumulación de mutaciones mitocondriales se ha sugerido que tienen un rol importante en el envejecimiento.





Entre las diferencias del ADN nuclear y el mitocondrial están algunas ya anotadas, el **nuclear es lineal**, el **mitocondrial circular**; el código genético en la mitocondria es diferente que en el núcleo, así: los codones de los 22 ARNs de la mitocondria pueden ser reconocidos por 60 codones; cuatro codones extras UAG, UAA, AGA y AGG, son reconocidos como parada; el codón UGA se lee como triptófano en vez de codón de parada; el codón AUA se lee como metionina y no isoleucina como en el núcleo.

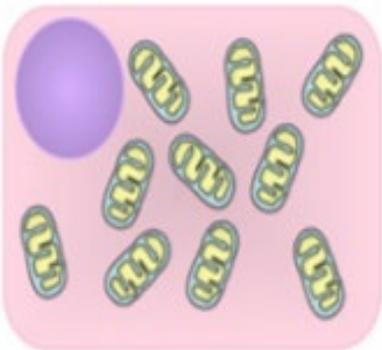
# ADN mitocondrial y enfermedades genéticas



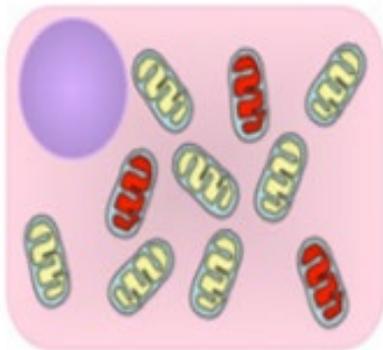
Desde que el genoma mitocondrial humano fue secuenciado en 1981, se ha observado enfermedades genéticas que muestran un patrón de herencia materna, tales como las **miopatías mitocondriales**. A diferencia del ADN nuclear, hay miles de copias de ADN mitocondrial en cada célula nucleada. Cada mitocondria contiene de 2 a 10 copias. En los individuos normales son idénticas.

In normal conditions mtDNA is **HOMOPLASMIC**  
Many pathogenic mutations are **HETEROPLASMIC**

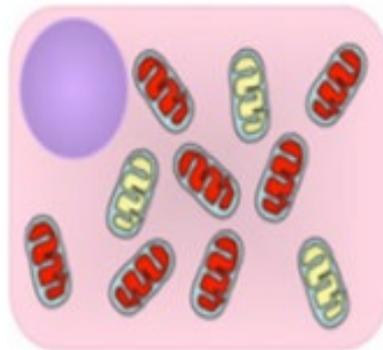
Homoplasmy:  
a single mtDNA type



Heteroplasmy:  
two or more mtDNA types



30% mutation  
load: **no disease**



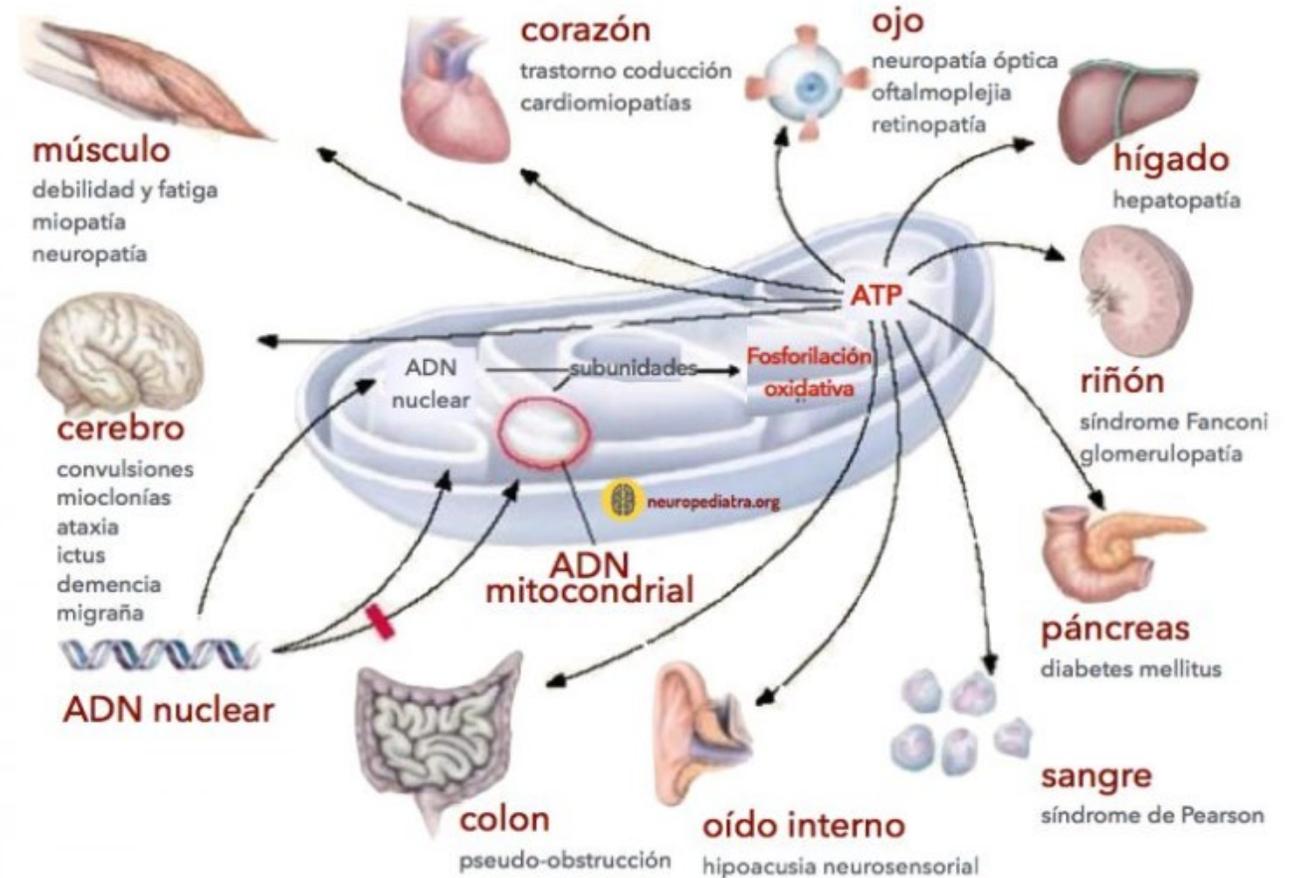
70% mutation  
load: **disease**

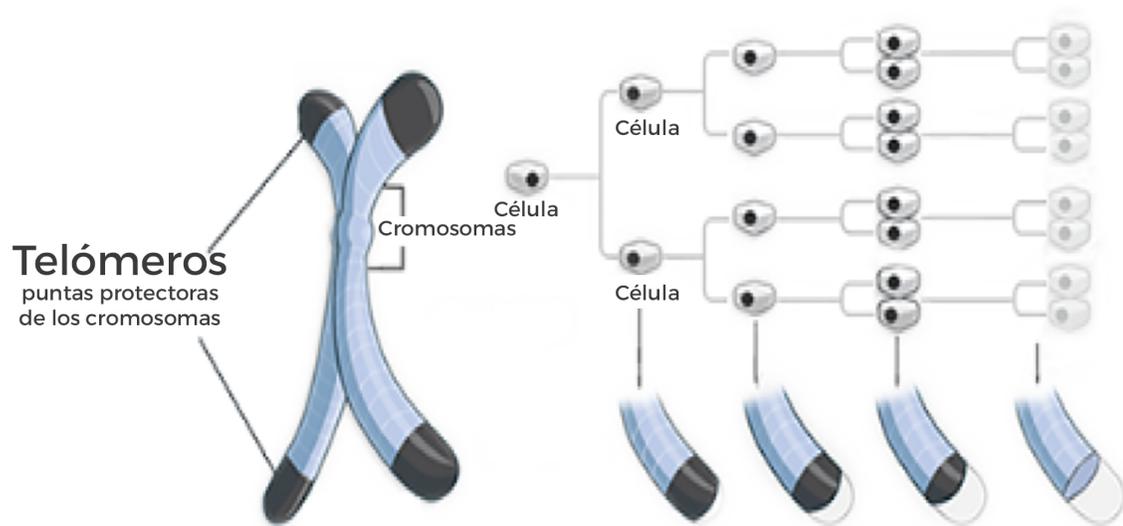
- La primera evidencia de que rearrreglos en el ADN mitocondrial podían ser causa de enfermedades genéticas fue obtenida por estudios con **southern blot**, que **demonstraron largas deleciones en ADNmt** proveniente de células de músculo de individuos con enfermedades musculares. Al comparar el ADN muscular con el de células sanguíneas no se hallaron dichas deleciones.

- En estos pacientes se encontraron tanto **mitocondrias defectuosas como normales**. La existencia de más de un tipo mitocondrial en la misma célula, en el mismo tejido o en el mismo individuo, se conoce como **heteroplasmia**.

- Debido a que múltiples copias de ADNmt están presentes en la célula, las mutaciones mitocondriales son frecuentemente heteroplásmicas, es decir, que una **sola célula contendrá una mezcla de ADNmt mutante y normal.**
- La **severidad** de la enfermedad causada por mutaciones mitocondriales probablemente depende de la presencia de proporciones relativas de ADN mutante y normal, pero es muy difícil predecir en un determinado sujeto. Para determinar cuáles proteínas son codificadas por el ADN nuclear y cuáles no.

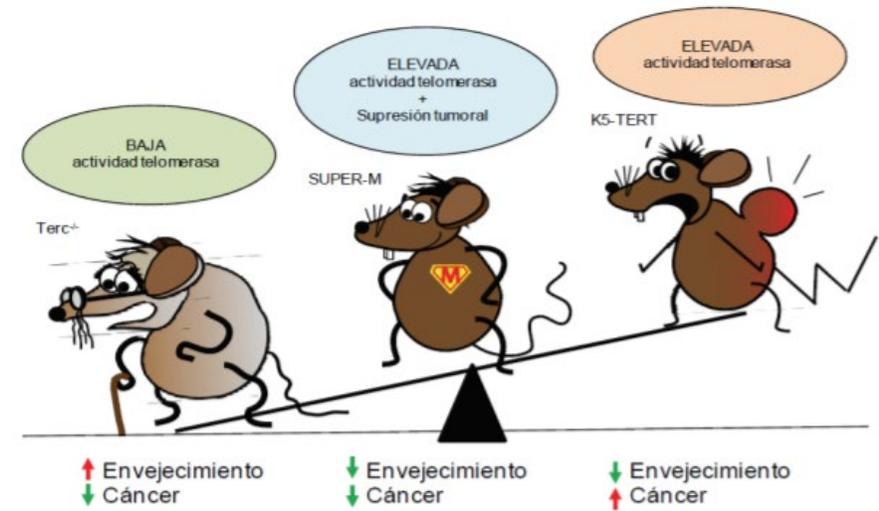
Un amplio espectro de **enfermedades neuromusculares** han sido asociadas con mutaciones en el ADNmt. **Siempre el genotipo de la madre es el que se hereda**, por eso se denomina herencia materna. Lo importante es que predomina el genotipo aportado por el progenitor de un determinado sexo, en contraste con el comportamiento de la herencia mendeliana en la que los cruzamientos recíprocos muestran que la contribución de ambos progenitores se hereda por igual.





Como las células se dividen con el tiempo, los telómeros se acortan y eventualmente la división de las células se detiene.

Algunas investigaciones han demostrado que fragmentos del ADNmt podrían integrarse en el ADN nuclear, y podrían ser neutras o producir mutaciones y enfermedades. Las **mutaciones de las mitocondrias estarían también relacionadas con el envejecimiento y el origen del cáncer**. Existen algunos principios que explicarían el origen de las enfermedades mitocondriales, el cáncer y el envejecimiento: Una mutación en el ADNmt puede proveer a la célula que la contiene una ventaja selectiva de crecimiento en un medio ambiente en particular. La eliminación de mitocondrias mutadas puede resultar en la inserción de un fragmento de ADNmt en el núcleo.



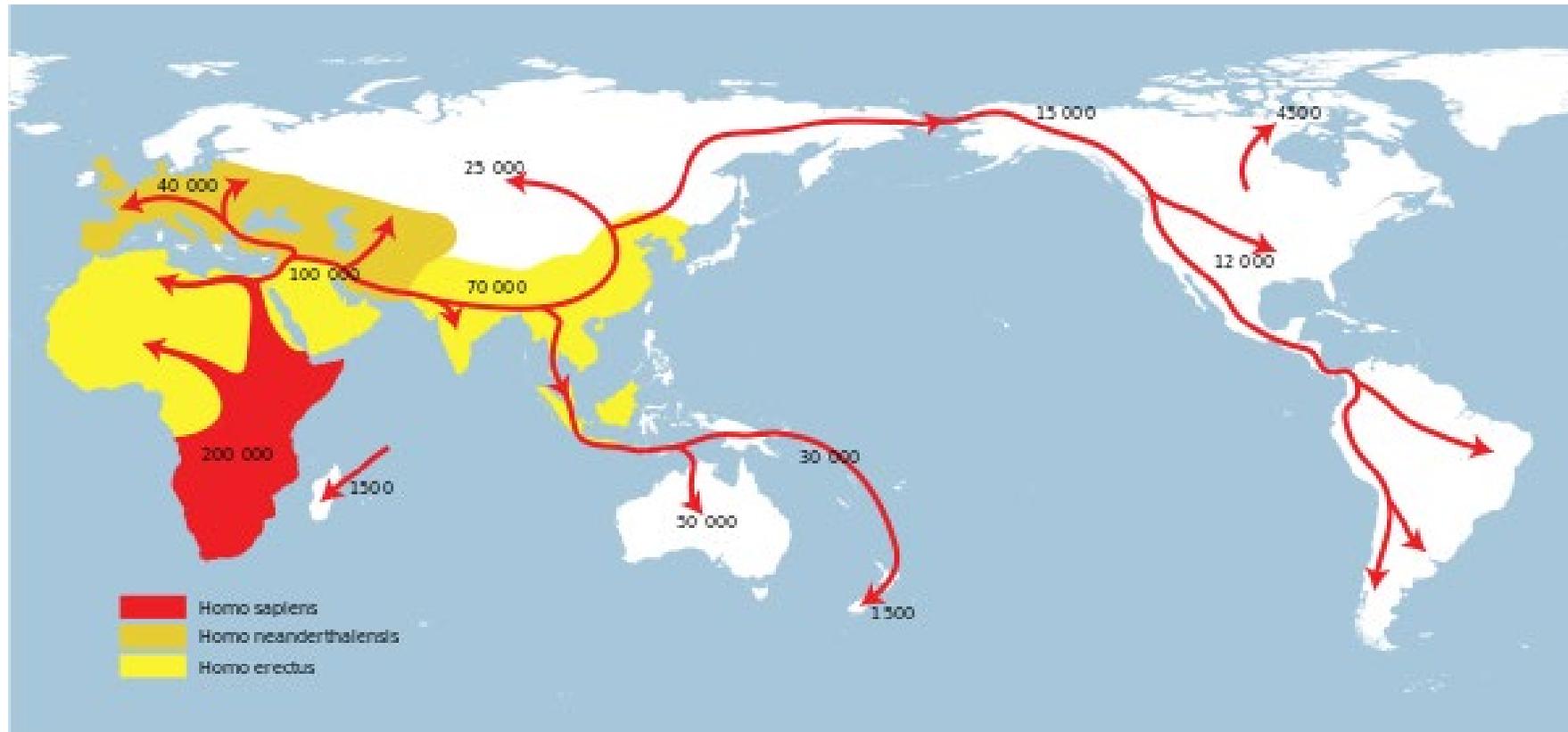
**Figura 6. Estudio de la telomerasa en ratones.** Representación de los tres tipos de ratones en los que se llevaron a cabo estudios sobre la telomerasa. (Foronda et al., 2015)

Para determinar cuáles proteínas son codificadas por el ADN nuclear y cuáles por el mitocondrial, se puede **inhibir uno de los dos sistemas**. Se puede bloquear la síntesis mitocondrial utilizando algunos antibióticos como la **tetraciclina y el cloranfenicol**. De esta manera las proteínas que se produzcan durante el bloqueo necesariamente van a ser codificadas por el ADN nuclear. A su vez, se puede **bloquear la actividad de los ribosomas del núcleo**. Las proteínas producidas mientras uno de los sistemas está bloqueado, pueden ser marcadas con isótopos radioactivos para así distinguir a qué sistema corresponden.



# Variación del ADN mitocondrial

Los estudios con ADNmt provenientes de varias poblaciones han mostrado **149 haplotipos** y **81 sitios polimórficos**, lo cual sirve para estudiar los aspectos evolutivos de la especie humana. Así, se ha demostrado que en la **población africana existe la mayor diversidad de genomas mitocondriales**, y se concluye que la especie humana es de origen africano. Los datos de las investigaciones con ADN mitocondrial indican también que los individuos difieren en un 0,4% en su ADN mitocondrial, valor más alto del que se esperaba. Además, el ADNmt es más heterogéneo interpoblacionalmente a diferencia del ADN nuclear.



Los estudios sugieren que existe un haplotipo ancestral que existió en África hace aproximadamente **200000 años**, del cual provienen todos los genomas mitocondriales humanos. A partir de aquí los genomas se han ido ramificando. **Los humanos más antiguos, encontrados en África, tienen aproximadamente 3 millones de años.** Esto indica que el origen humano es mucho más antiguo que la divergencia del ADNmt y los procesos evolutivos han permitido que las proteínas codificadas por este ADN sean importantes en la fisiología humana.

<https://www.youtube.com/watch?v=YXrNUDu6rjc>

