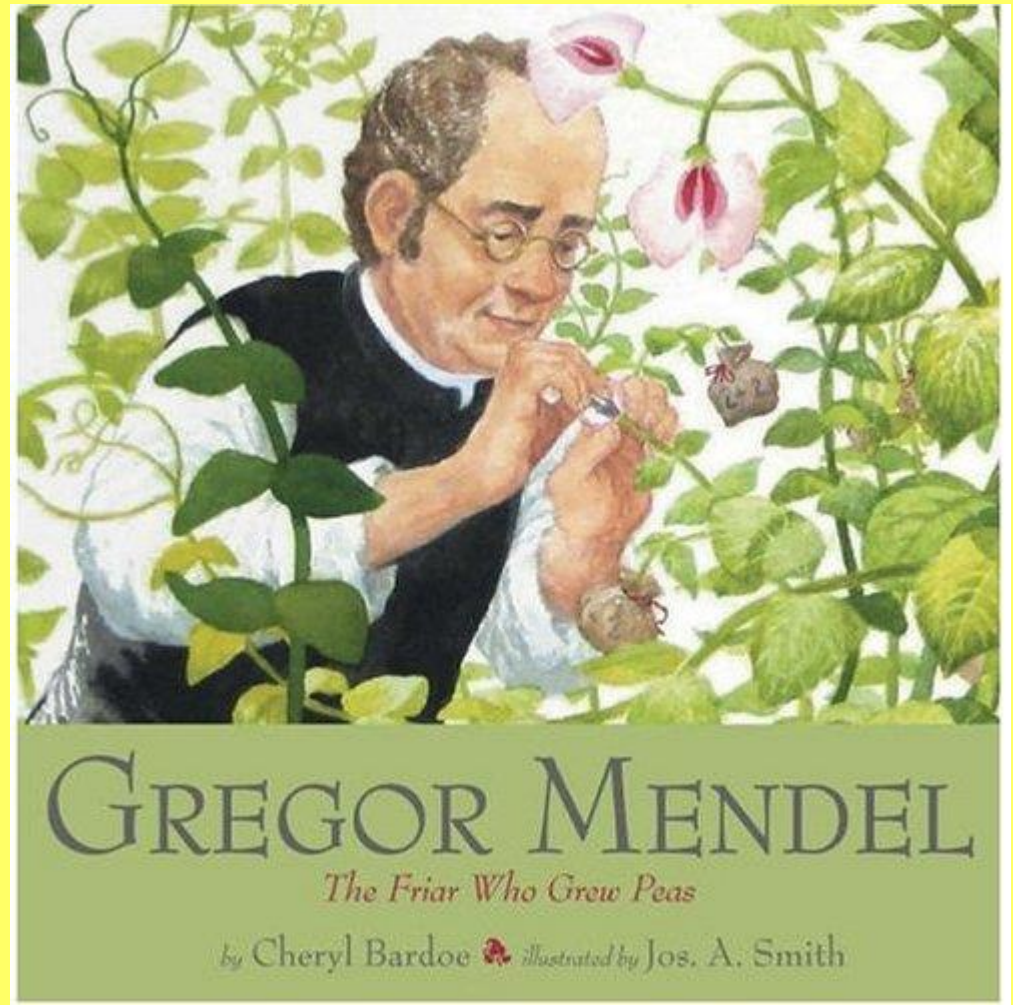
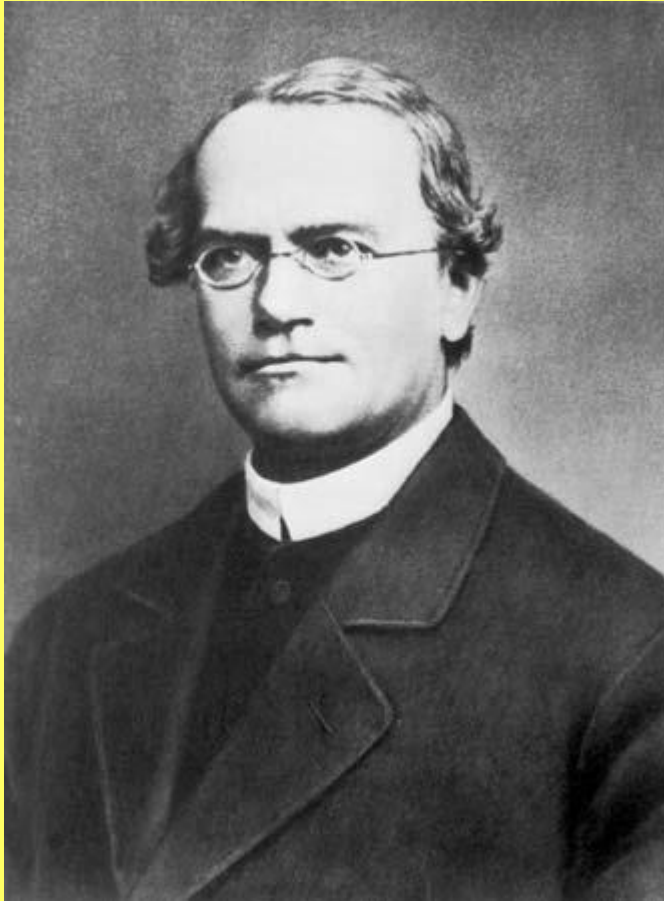
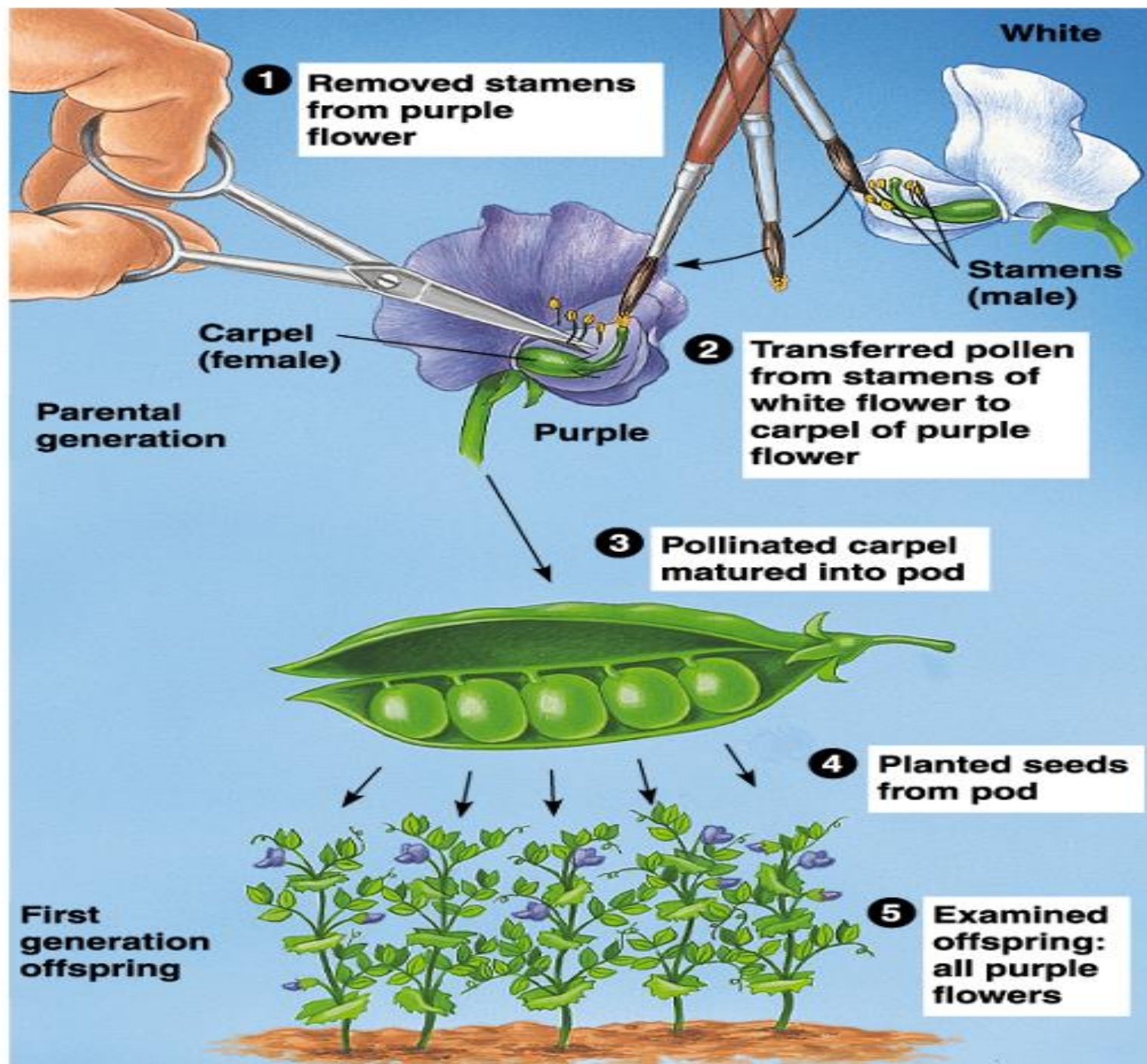


Herança Clássica

David De Jong
Depto. de Genética
FMRP-USP

Mendel



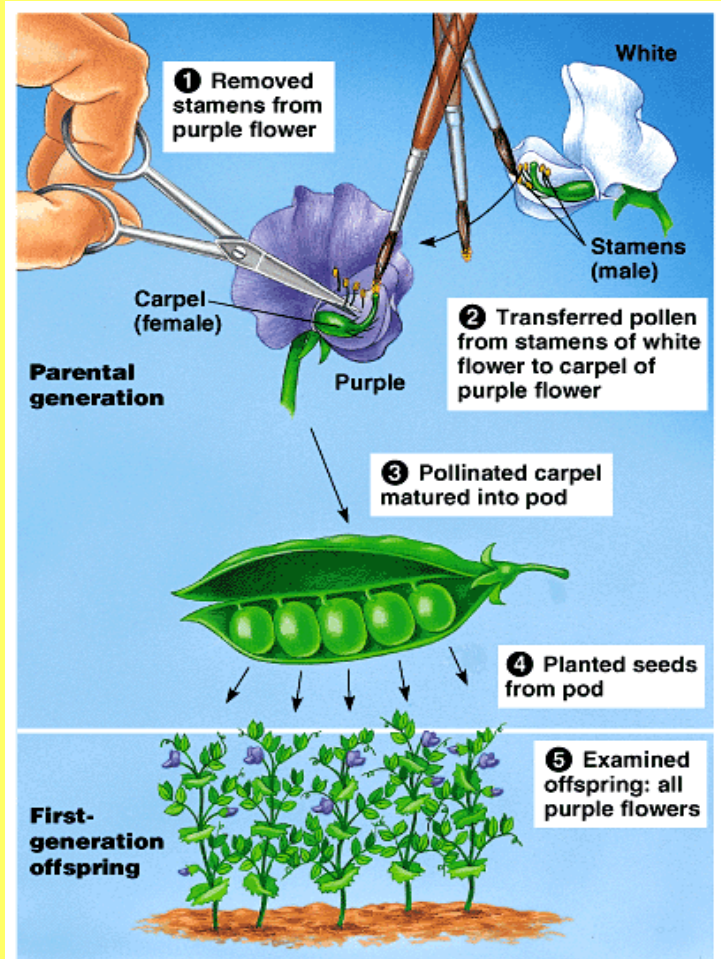


- # Porque ervilhas?

Existem variedades com caracteres herdáveis
que variam

Fácil de controlar cruzamentos

Cada planta é macho e fêmea





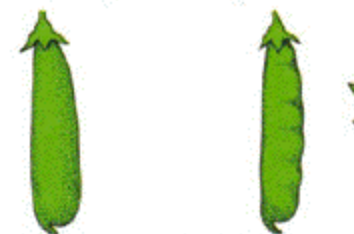
Round or wrinkled ripe seeds



Yellow or green seed interiors



Purple or white petals



Inflated or pinched ripe pods



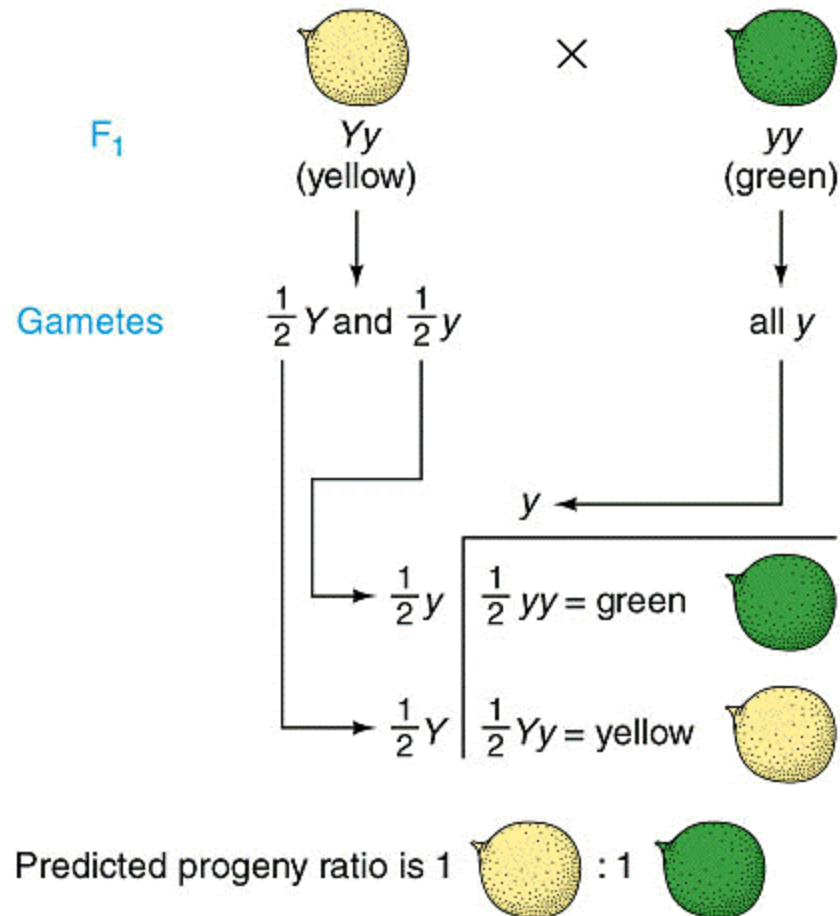
Green or yellow unripe pods



Axial or terminal flowers

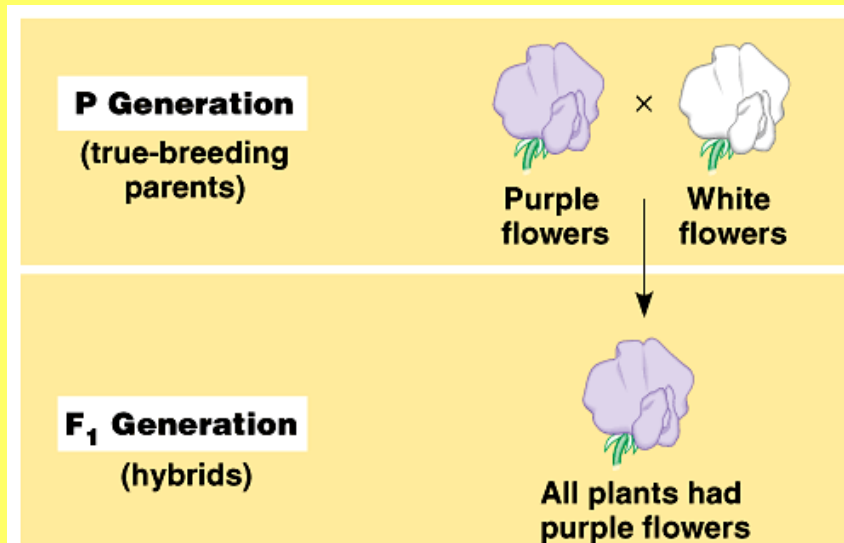


Long or short stems



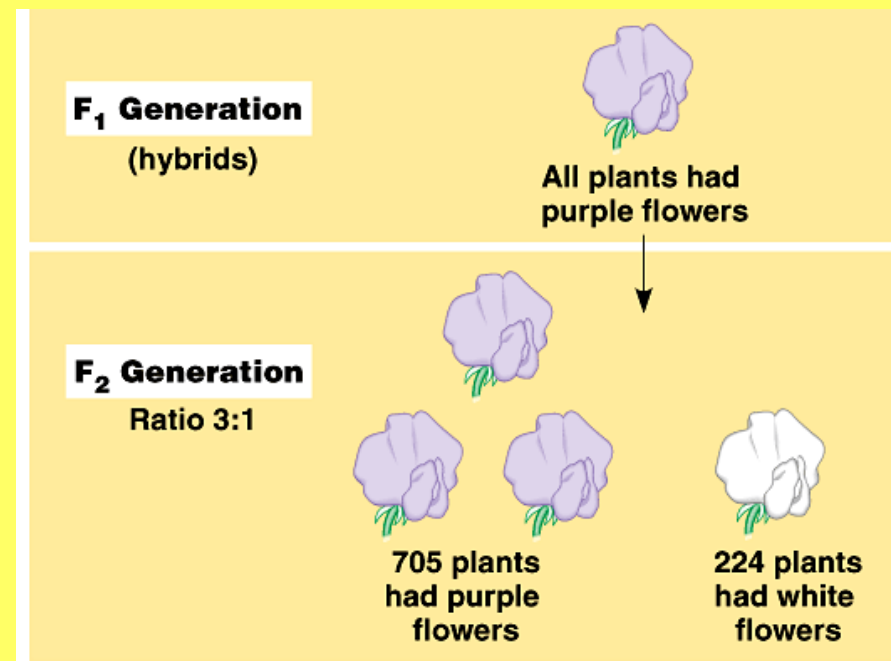
- Mendel cruzava duas variedades com contraste para um caractere (linhagem pura)
 - Os parentais – geração **P** e o progênie híbrido geração **F₁**.
- Deixou os híbridos F₁ autopolinizar para produzir a geração F₂.
- Análise quantitativa do F₂ revelou os dois princípios fundamentais de herança: lei de segregação e o lei de variação independente

2. Lei de segregação: os dois alelos para um caractere estão em gametas separados



- Se o modelo de misturar fosse correto, os híbridos F₁ resultante do cruzamento entre flor roxa e branca dariam roxa clara.
- Mas os F₁ são tão roxa como as originais (P)

- Autofecundação do F_1 resultou na reaparecimento do branco – no F_2
- 705 plantas flor roxa F_2 e 224 flor branca F_2



P GENERATION
(true-breeding
parents)

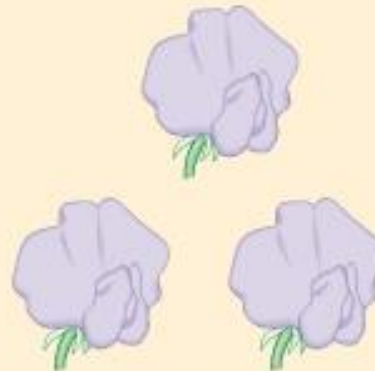


F₁ GENERATION
(hybrids)



All plants had
purple flowers

F₂ GENERATION
Ratio 3:1

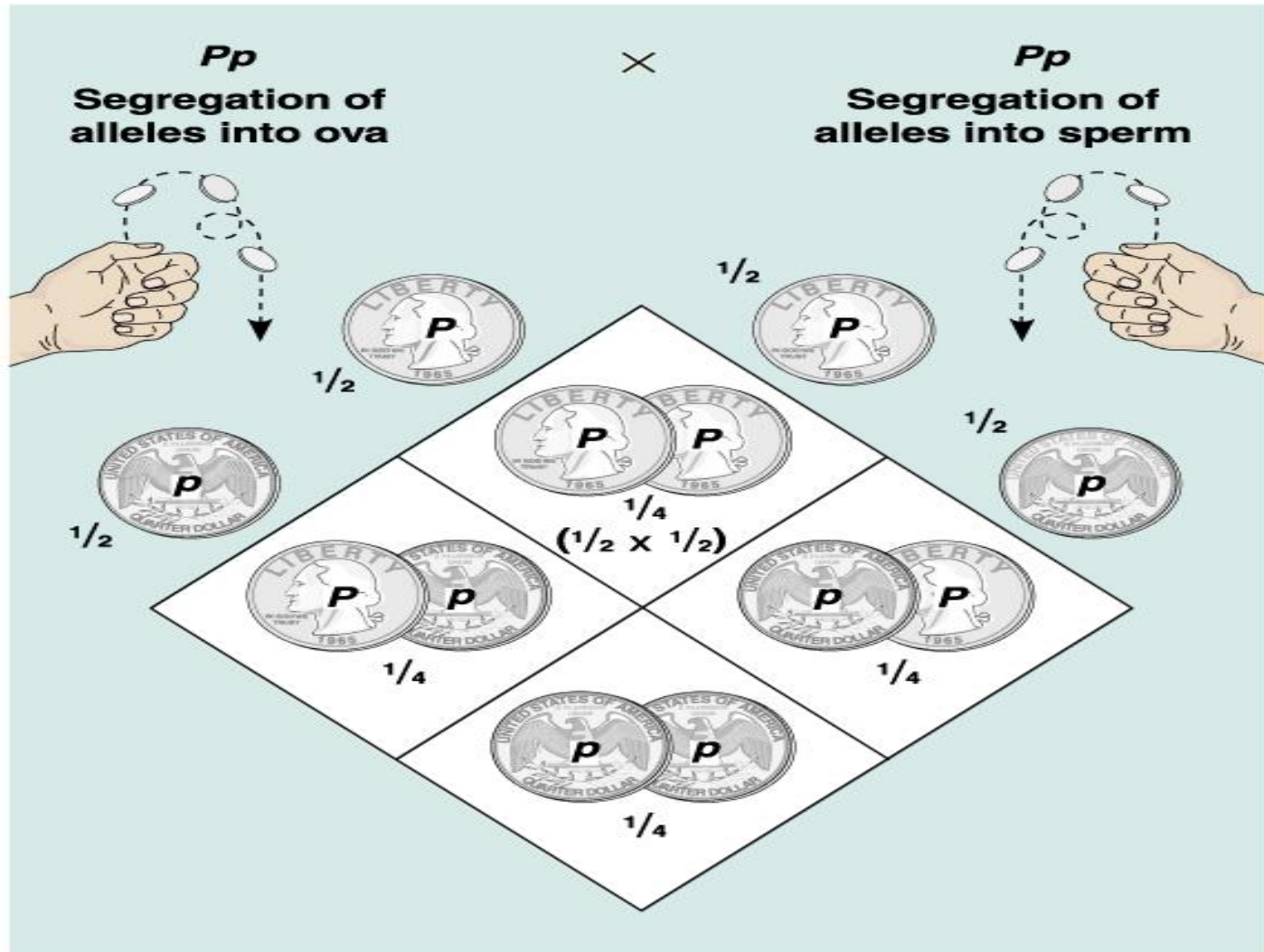


705 plants
had purple
flowers



224 plants
had white
flowers

Lei de segregação



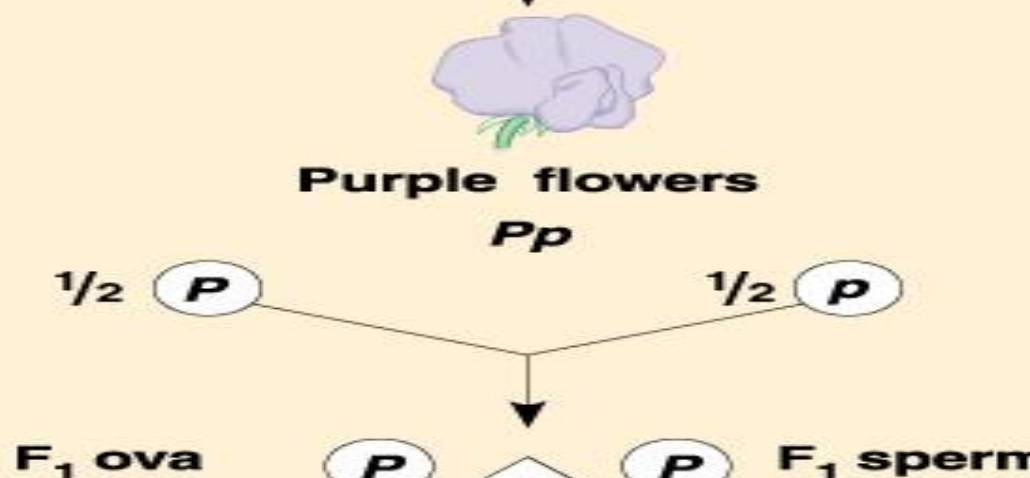
P GENERATION

Appearance:
Genetic makeup:
Gametes:

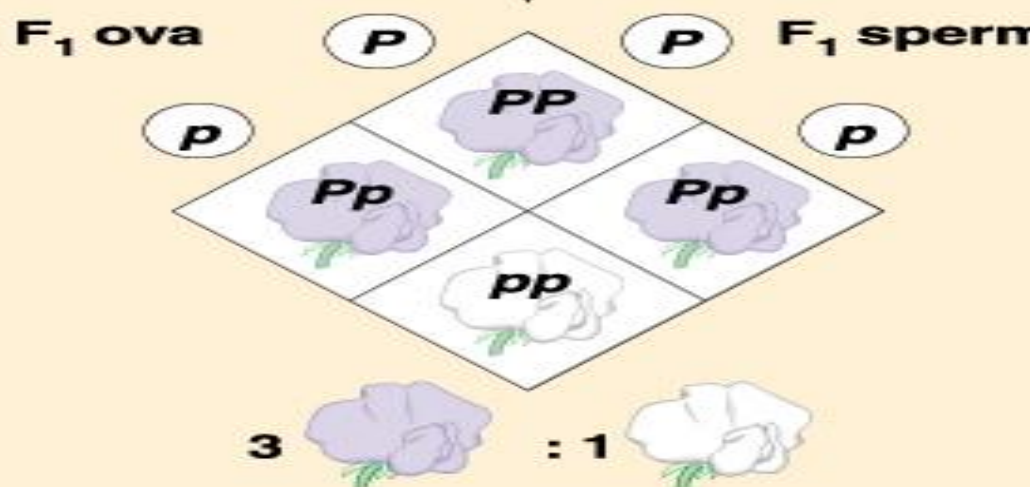


F₁ GENERATION

Appearance:
Genetic makeup:
Gametes:



F₂ GENERATION



**Lei de distribuição (segregação)
independente –**

**cada grupo de alelos segrega
independente dos outros**

Haplótipo = Genótipo do Haploide

Haplótipo corresponde a uma combinação de um grupo de alelos de loci adjacentes, que fazem parte do mesmo cromossomo, geralmente herdados como uma unidade

Um haplótipo pode ser formado por um ou vários alelos, ou até pelo cromossomo inteiro.

O haplótipo não é definido apenas pelo genótipo

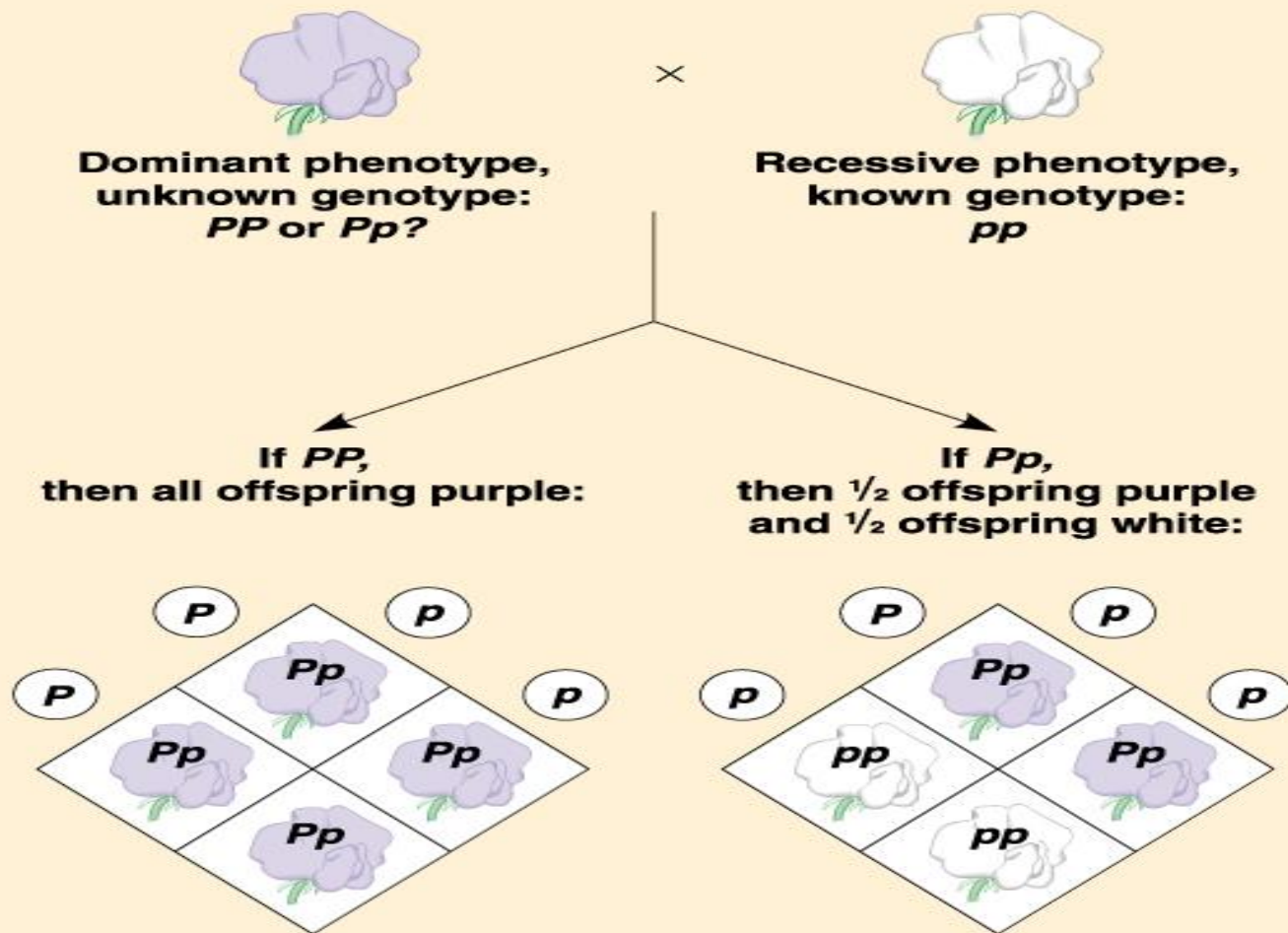
AaBb – genótipo

Haplótipos = AB / Ab / aB / ab

Então, o indivíduo $AaBb$ pode ser:

- 1.
 - AB ou Ab
 - ab aB
-
- Possibilidade 1. = AB em um cromossomo; ab no cromossomo homólogo
 - Possibilidade 2. =

Cruzamento teste

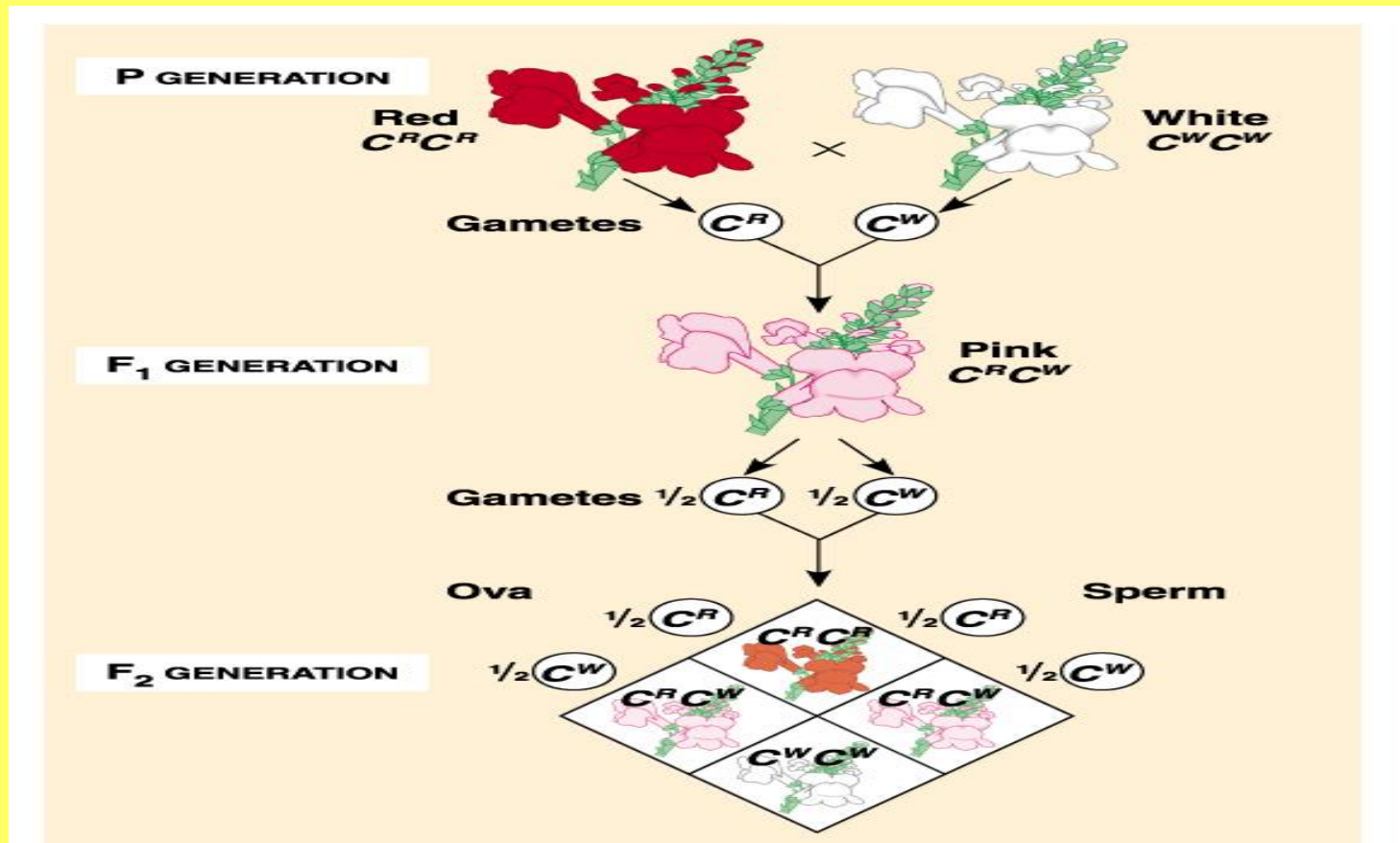


Herança Mendeliana e as regras de probabilidade

- **Regra de multiplicação – a probabilidade que dois eventos vão ocorrer simultaneamente é o produto das probabilidades individuais**
- **Probabilidade que um ovo do F1 (Pp) vai receber p = $\frac{1}{2}$**
- **Probabilidade que uma esperma do F1 (Pp) vai receber p = $\frac{1}{2}$**
- **Probabilidade de um progênie receber dois alelos recessivos durante fecundação**

$$\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$$

Dominância Incompleta



Co-dominância

- Dois alelos afetam o fenótipo em diferentes maneiras que podem ser distinguidos
- Nenhum dos alelos esconde o outro e ambos são expressos na prole e não em uma forma intermediária

Herança Monogênica

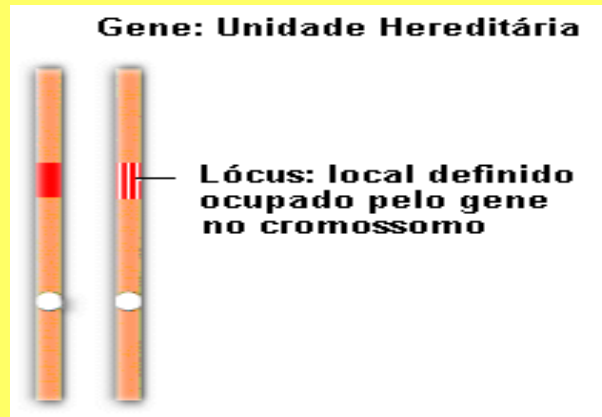
Conceitos Básicos

- **Genótipo e Fenótipo**

- O genótipo de uma pessoa é a sua constituição genética. O fenótipo é a expressão observável de um genótipo como um caractere morfológico, bioquímico ou molecular.

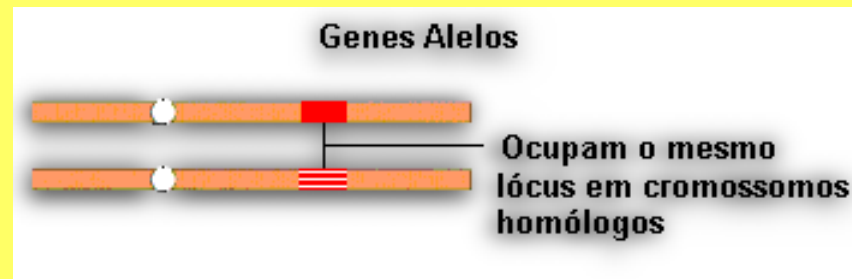
- **Locos Gênicos**

- Os cromossomos existem aos pares nas células somáticas. Cada gene ocupa um lugar definido no cromossomo. Esse lugar definido é denominado locus gênico.



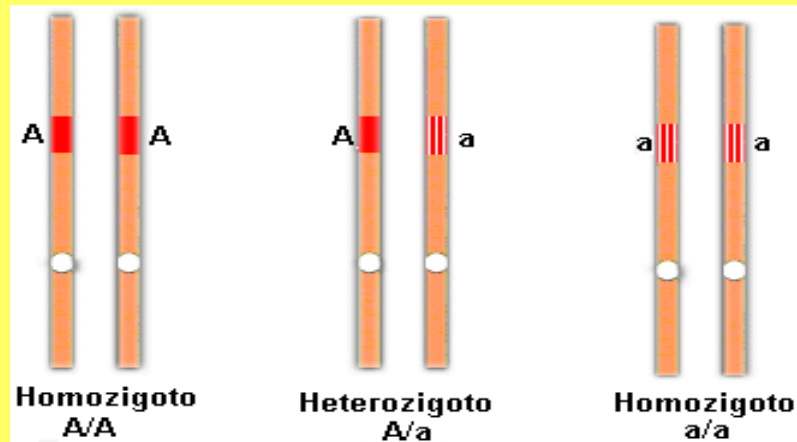
- **Genes Alelos**

- Os genes que ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos são denominados genes alelos.



- **Homozigotos e Heterozigotos**

- Os genes alelos não são necessariamente idênticos. Quando nas células de um indivíduo os genes alelos para um determinado caráter não são idênticos, o indivíduo é denominado heterozigoto para o caráter denominado pelo par de genes. Quando os genes alelos são idênticos, o indivíduo é denominado homozigoto para aquele caráter



- **HERANÇA AUTOSSÔMICA**

- Quando os genes estão localizados nos cromossomos que não são os sexuais (1 a 22)

- **HERANÇA LIGADA AO SEXO**

- Quando os genes estão localizados nos cromossomos sexuais

- **GENE DOMINANTE**

- Quando seu efeito se faz notar, mesmo que ocorra em dose simples.

- **GENE RECESSIVO**

- Quando para manifestar seu efeito tem de estar em dose dupla

- **CODOMINÂNCIA**

- Quando dois alelos influem de maneira detectável sobre o fenótipo (Ex: HbA/HbS e sistema ABO)

- **PENETRÂNCIA – em populações**

- **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 – em indivíduos

- Quando um determinado gene não se manifesta da mesma forma e intensidade entre indivíduos diferentes.

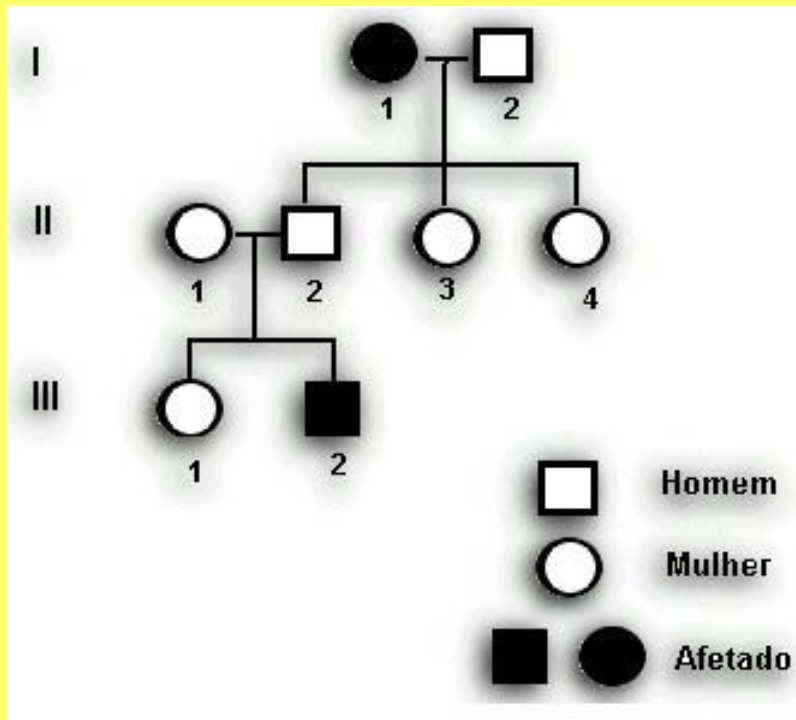
PLEIOTROPIA

Quando um único gene ou par de genes anormal produz **efeitos fenotípicos diversos**, diz-se que sua expressão é pleitrópica. Como exemplo, podemos citar a Síndrome de Bardet-Bield, que é um raro distúrbio autossômico recessivo caracterizado por retardamento mental, obesidade, polidactilia, hipogenitalismo e retinite pigmentosa

Heredograma

- Árvore genealógica ou Pedigree.
- Forma de representação de dados sobre características de uma família em relação a características físicas ou traços.
- Utiliza-se uma série de símbolos internacionalmente estabelecidos
- A montagem de uma genealogia é realizada a partir de informações prestadas pelo **probando**, **propósito** ou **caso-índice**

Heredograma



- Em uma árvore desse tipo, as mulheres são representadas por círculos e os homens por quadrados. Os casamentos são indicados por linhas horizontais ligando um círculo a um quadrado. Os algarismos romanos I, II, III à esquerda da genealogia representam as gerações.

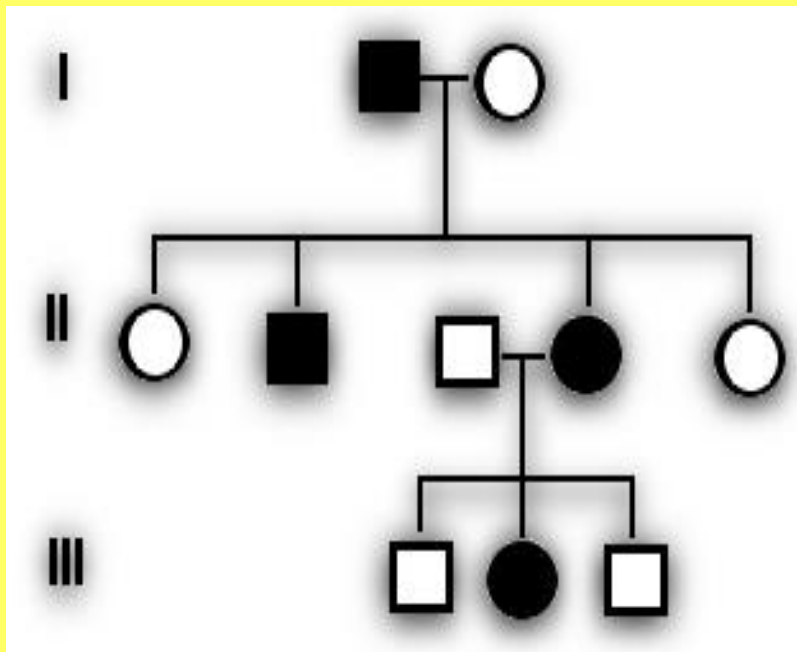
Heredograma – símbolos



Tipos de Herança Monogênica

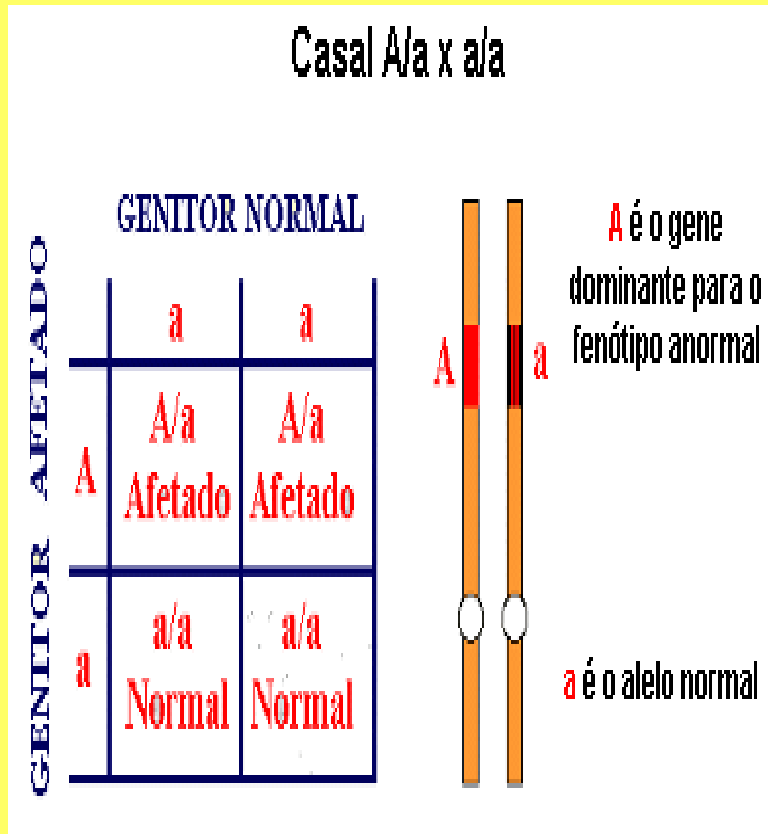
- **Herança Autossômica Dominante**
- **Herança Autossômica Recessiva**
- **Herança Dominante Ligada ao X**
- **Herança Recessiva Ligada ao X**

Herança Autossômica Dominante



- Na herança autossômica dominante um fenótipo é expressado da mesma maneira em homozigotos e heterozigotos. Toda pessoa afetada em um heredograma possui um genitor afetado, que por sua vez possui um genitor afetado

Herança Autossômica Dominante

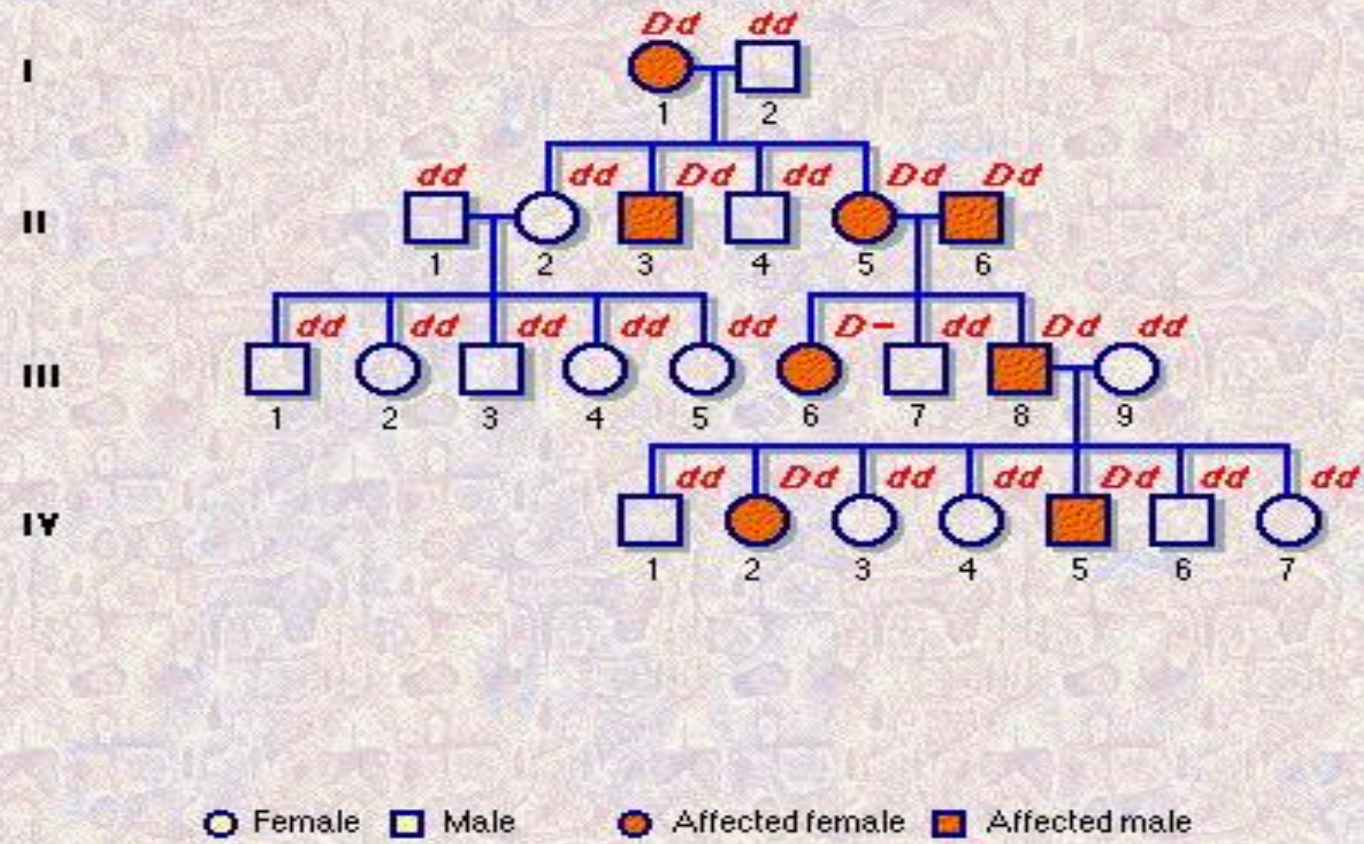


- Nos casamentos que produzem filhos com uma doença autossômica dominante, um genitor geralmente é heterozigotico para a mutação e o outro genitor é homozigótico para o alelo normal.
- Cada filho desse casamento tem uma chance de 50% de receber o alelo anormal (A) do genitor afetado e, portanto ser afetado (A/a), e uma chance de 50% de receber o alelo normal (a) e, assim não ser afetado (a/a).

Herança Autossômica Dominante Critérios

1. O fenótipo aparece em todas as gerações, e toda pessoa afetada tem um genitor afetado.
2. Qualquer filho de genitor afetado tem um risco de 50% de herdar o fenótipo.
3. Familiares fenotipicamente normais não transmitem o fenótipo para seus filhos.
4. Homens e mulheres têm a mesma probabilidade de transmitir o fenótipo aos filhos de ambos os sexos.

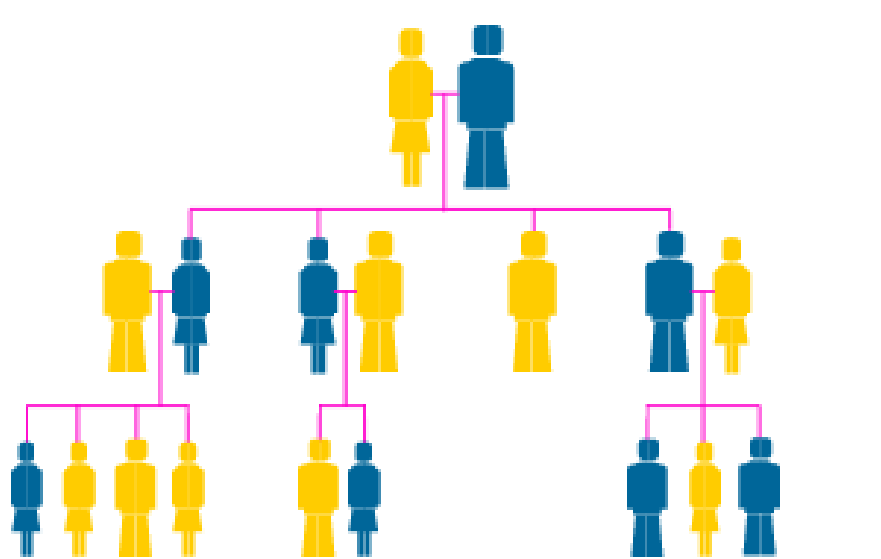
Herança Autossômica Dominante



Huntington's Disease

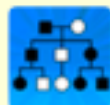
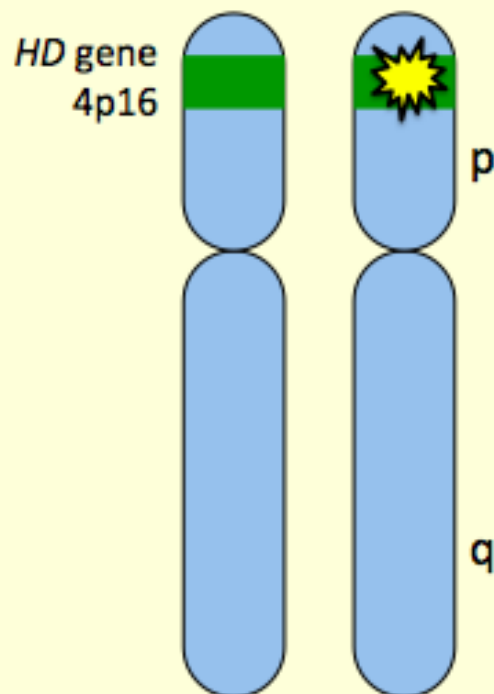


Herança Autossômica Dominante



- ***Doença de Huntington (DH)***
É uma doença neurodegenerativa fatal de herança autossômica dominante caracterizada por movimentos involuntários e demência progressiva. O aparecimento da doença se dá entre os 30-50 anos de idade sendo 38 a idade média de aparecimento. O gene foi mapeado no cromossomo 4p16 em 1981 por técnicas de genética molecular. É possível identificar os indivíduos portadores do gene.

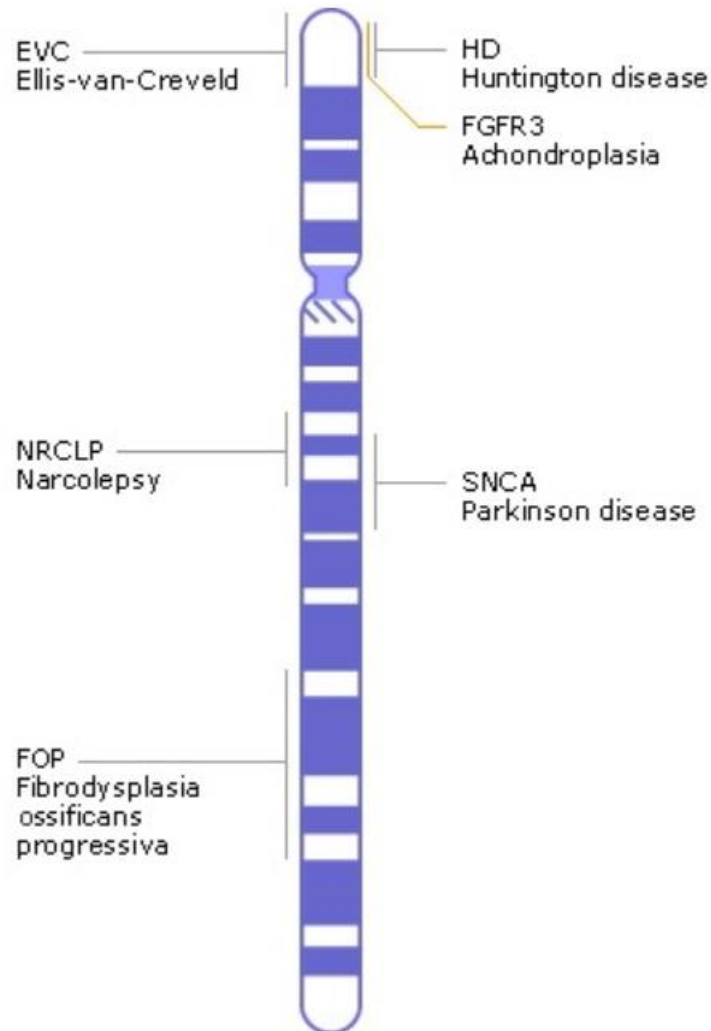
Huntington's Disease



<http://www.genetics4medics.com/huntington-disease.html>

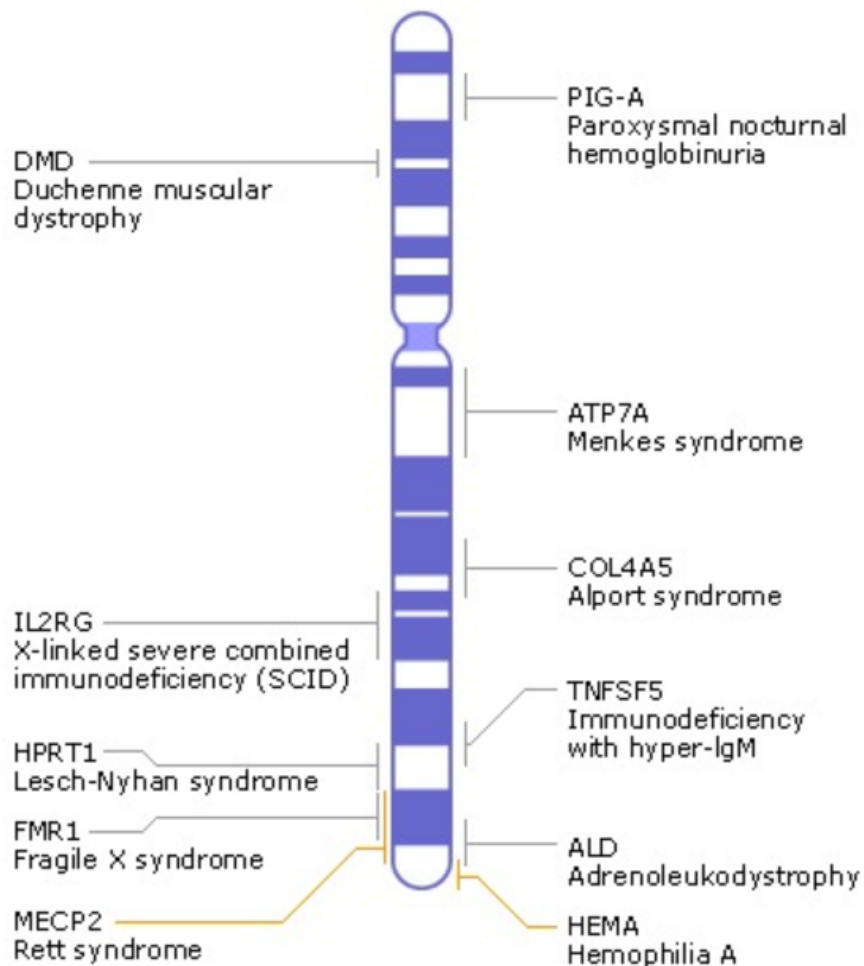
Chromosome 4

- Contains approximately 1600 genes
- Contains approximately 190 million base pairs, of which ~95% have been determined
- See the diseases associated with chromosome 4 in the [MapViewer](#)



Chromosome X

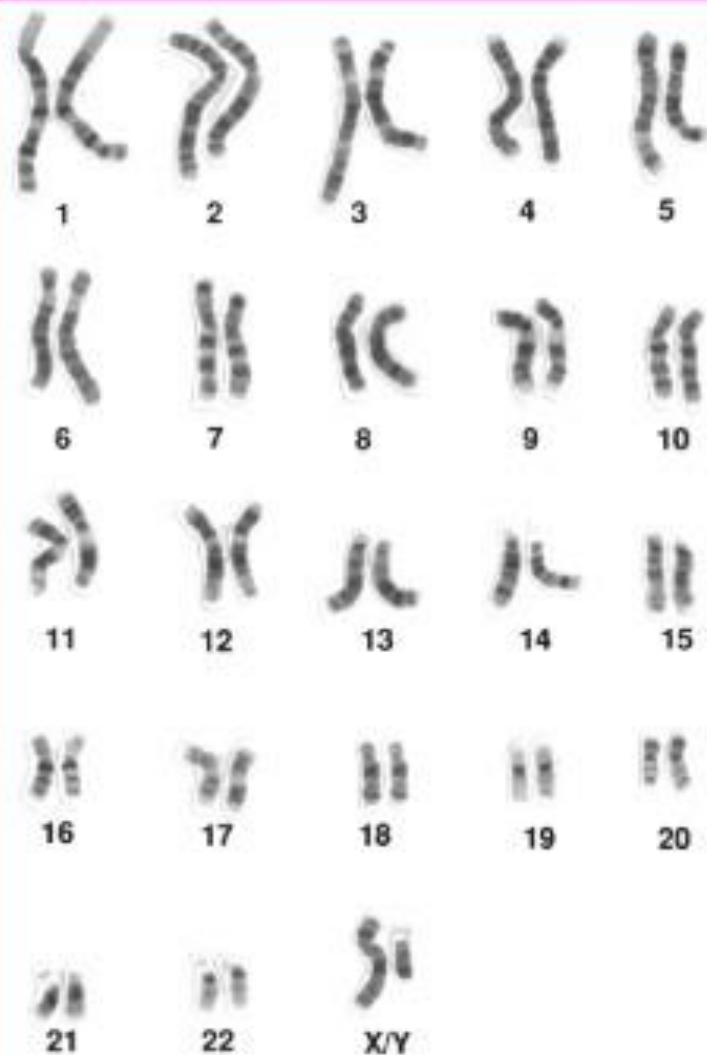
- Contains over 1400 genes
- Contains over 150 million base pairs, of which approximately 95% have been determined
- See the diseases associated with chromosome X in the [MapViewer](#).



Chromosome Y

- Contains over 200 genes
- Contains over 50 million base pairs, of which approximately 50% have been determined
- See the diseases associated with chromosome Y in the [MapViewer](#).



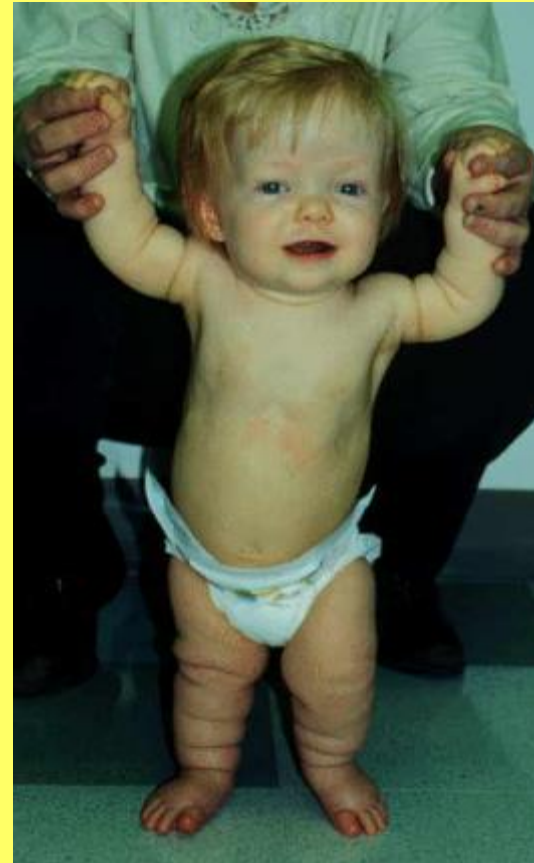


Karyogram of a human male.

This is a photo of human chromosomes. They have been stained and arranged in order of decreasing size. The presence of the Y chromosome in the last pair of chromosomes tells us that these chromosomes are from a man.

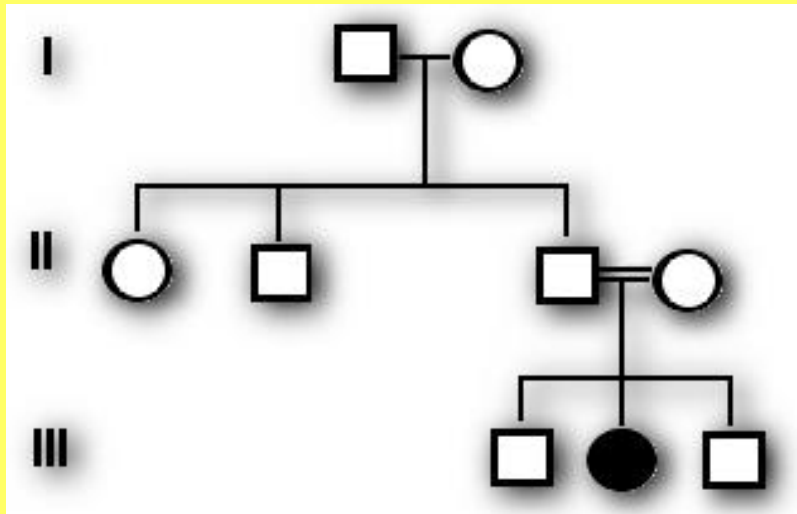
Herança Autossômica Dominante

- Acondroplasia
 - Nanismo genético mais comum



Herança Autossômica Recessiva

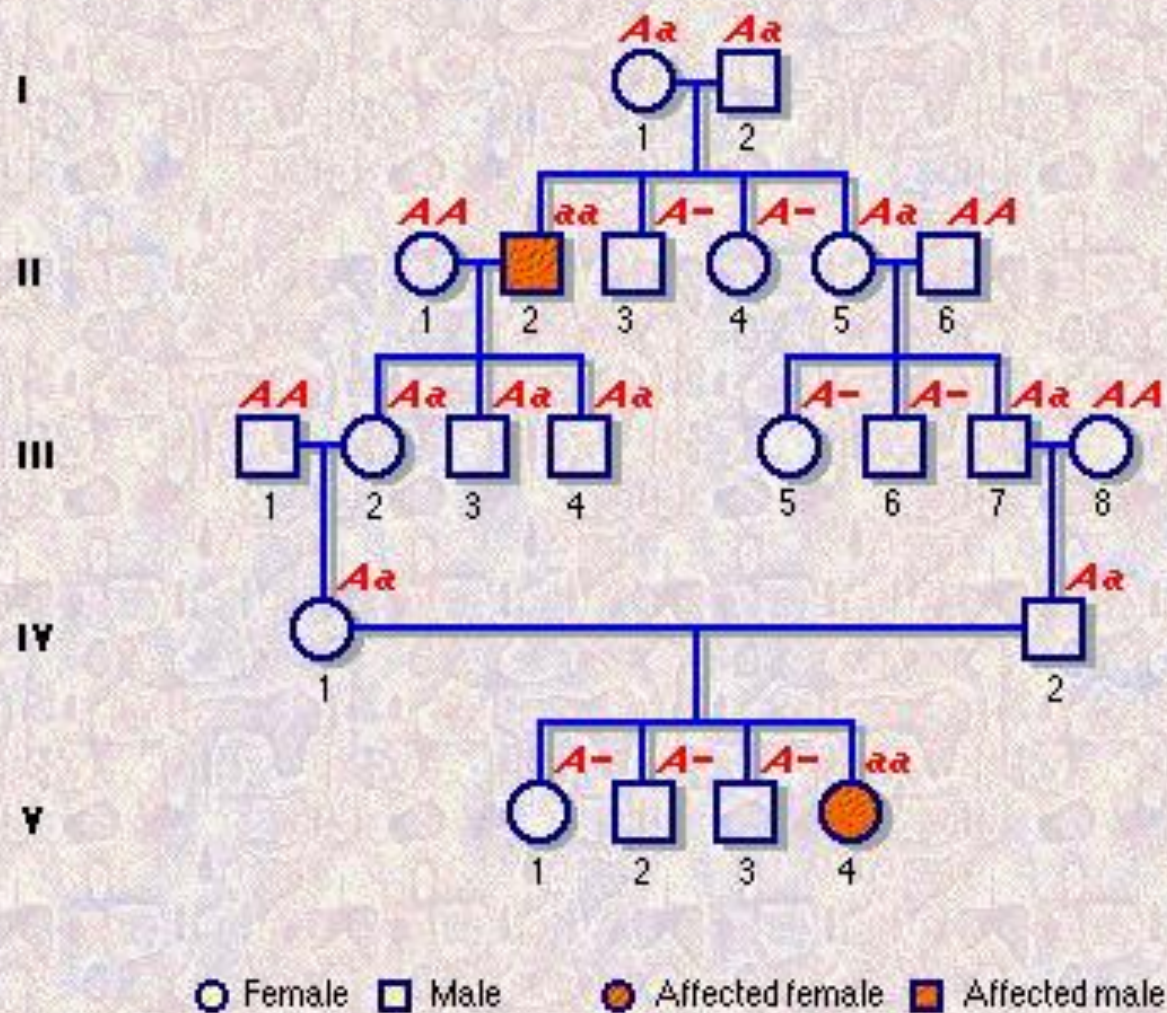
- Os distúrbios autossômicos recessivos expressam-se apenas em homozigotos, que, portanto, devem ter herdado um alelo mutante de cada genitor
- O risco de seus filhos receberem o alelo recessivo de cada genitor, e serem afetados é de $1/4$. Eles podem ser transmitidos nas famílias por numerosas gerações sem jamais aparecer na forma homozigótica.
- A chance de ter um filho com sintomas é aumentada se os pais forem aparentados.



Herança Autossômica Recessiva - Critérios

1. O fenótipo é encontrado tipicamente apenas na irmandade do probando e o fenótipo salta gerações.
2. O risco de recorrência para cada irmão do probando é de 1 em 4.
3. Os pais do indivíduo afetado em alguns casos são consanguíneos.
4. Ambos os sexos têm a mesma probabilidade de serem afetados.

Herança Autossômica Recessiva



- **Fibrose Cística**
- Doença autossômica recessiva
- caracterizada por doença
- pulmonar crônica, insuficiência
- pancreática exócrina, aumento da concentração de cloreto no suor. A fibrose cística é causada por uma mutação no gene chamado *regulador de condutância transmembranar de fibrose cística* (CFTR).
- Esse gene intervém na produção do suor, dos sucos digestivos e dos mucos.



Manifestations of Cystic Fibrosis

General

- Growth failure (malabsorption)
- Vitamin deficiency states (vitamins A, D, E, K)

Nose and sinuses

- Nasal polyps
- Sinusitis

Liver

- Hepatic steatosis
- Portal hypertension

Gallbladder

- Biliary cirrhosis
- Neonatal obstructive jaundice
- Cholelithiasis

Bone

- Hypertrophic osteoarthropathy
- Clubbing
- Arthritis
- Osteoporosis

Intestines

- Meconium ileus
- Meconium peritonitis
- Rectal prolapse
- Intussusception
- Volvulus
- Fibrosing colonopathy (strictures)
- Appendicitis
- Intestinal atresia
- Distal intestinal obstruction syndrome
- Inguinal hernia

Lungs

- Bronchiectasis
- Bronchitis
- Bronchiolitis
- Pneumonia
- Atelectasis
- Hemoptysis
- Pneumothorax
- Reactive airway disease
- Cor pulmonale
- Respiratory failure
- Mucoid impaction of the bronchi
- Allergic bronchopulmonary aspergillosis

Heart

- Right ventricular hypertrophy
- Pulmonary artery dilation

Spleen

- Hypersplenism

Stomach

- GERD

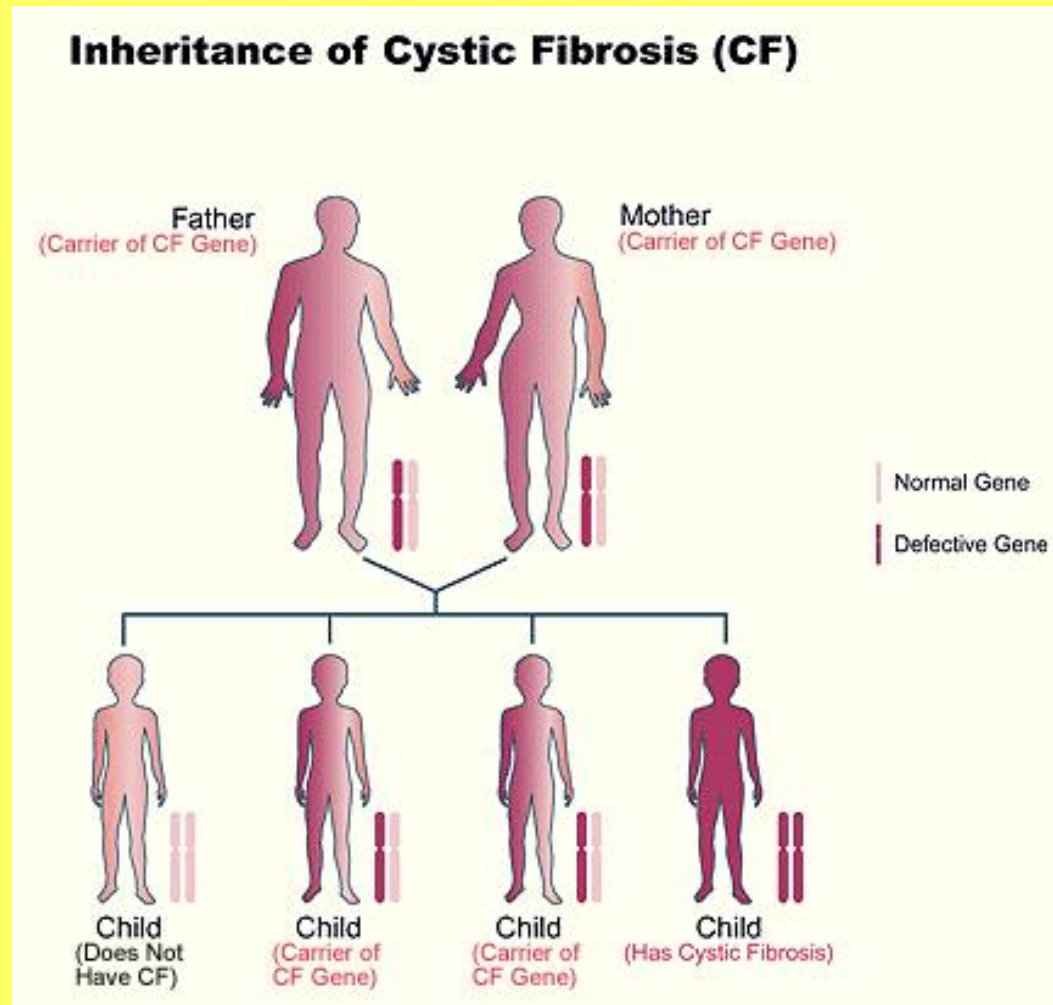
Pancreas

- Pancreatitis
- Insulin deficiency
- Symptomatic hyperglycemia
- Diabetes

Reproductive

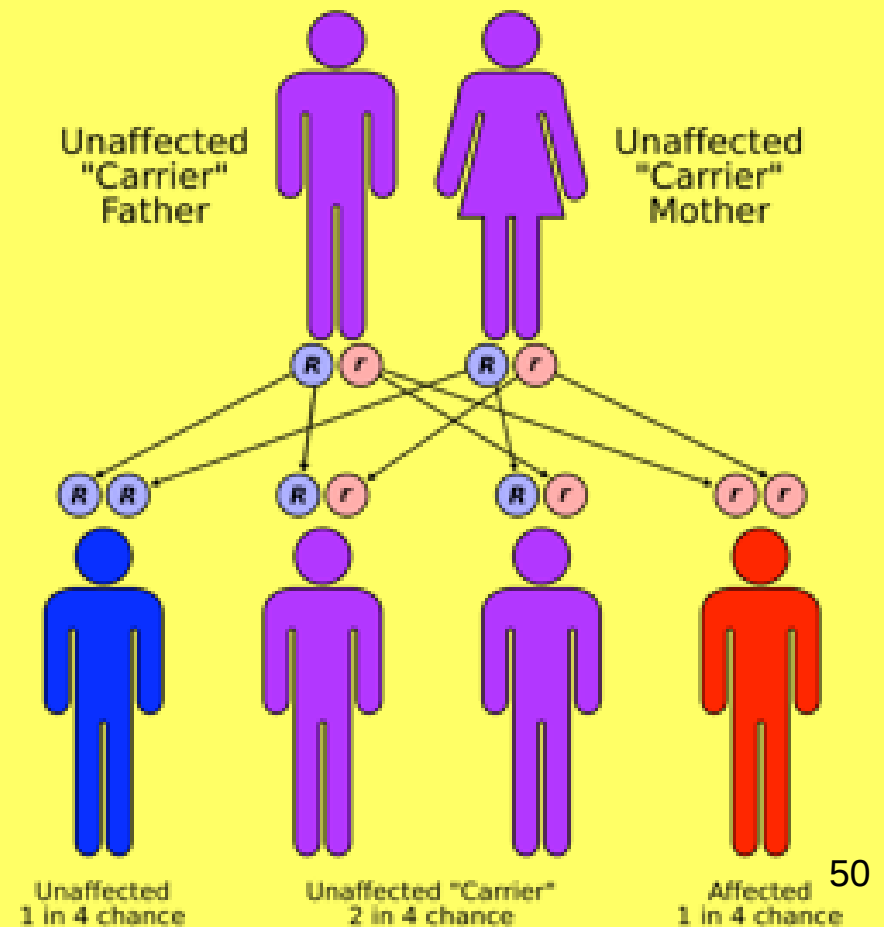
- Infertility (aspermia, Absence of vas deferens)
- Amenorrhea
- Delayed puberty

Fibrose cística - Autossômico recessiva

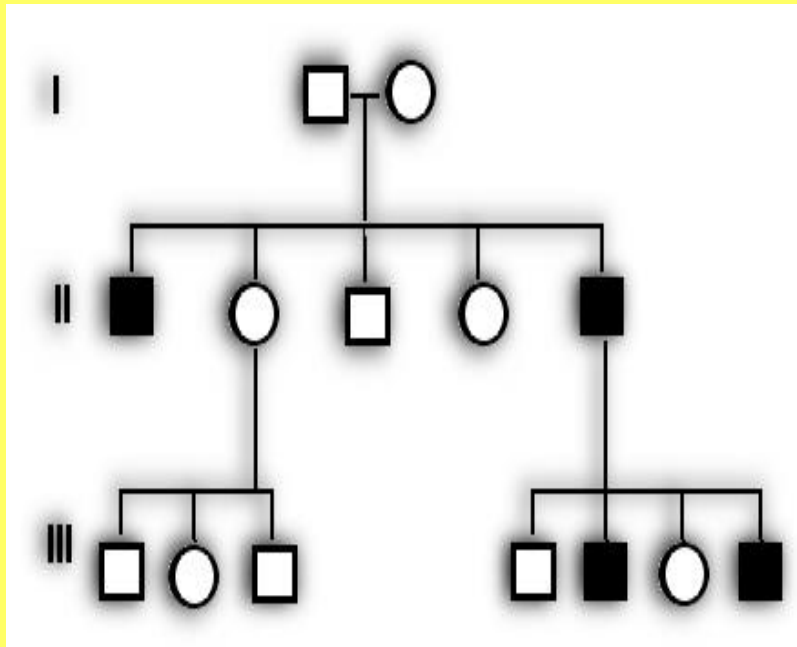


Herança Autossômica Recessiva

Albinismo



Herança Recessiva Ligada ao X



Este heredograma é possível !
– neste caso a mãe também tem a mutação em um dos cromossomos X – ela é portadora

- Uma mutação ligada ao X expressa-se fenotipicamente em todos os homens que a recebem, mas apenas nas mulheres que são homozigóticas para a mutação.
- O gene de um distúrbio ligado ao X às vezes está presente num pai e numa mãe portadora e, então, as filhas podem ser homozigóticas afetadas. Neste caso a mãe dos filhos afetados na geração III era portadora

Herança Recessiva Ligada ao X

Critérios

1. A incidência do fenótipo é muito mais alta em homens do que em mulheres.
2. O gene responsável pela afecção é transmitido de um homem afetado para todas as suas filhas.
3. O gene jamais se transmite diretamente do pai para o filho, mas sim de um homem afetado para todas as suas filhas.
4. As mulheres heterozigóticas geralmente não são afetadas, mas algumas expressam a afecção com intensidade variável.

Herança Recessiva Ligada ao X

- **Hemofilia A**

Distúrbio recessivo ligado ao X clássico. É um distúrbio da coagulação caracterizado por tempo de sangramento prolongado. Causado por mutações no gene que codifica o fator VIII, componente da cascata da coagulação. A deficiência do fator VIII resulta numa formação defeituosa de fibrina, comprometendo a capacidade de coagulação.

Distrofia Muscular de Duchene (DMD)

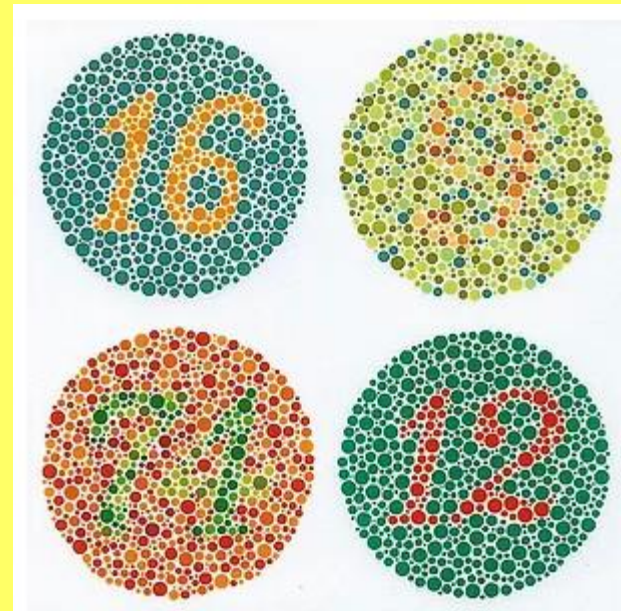
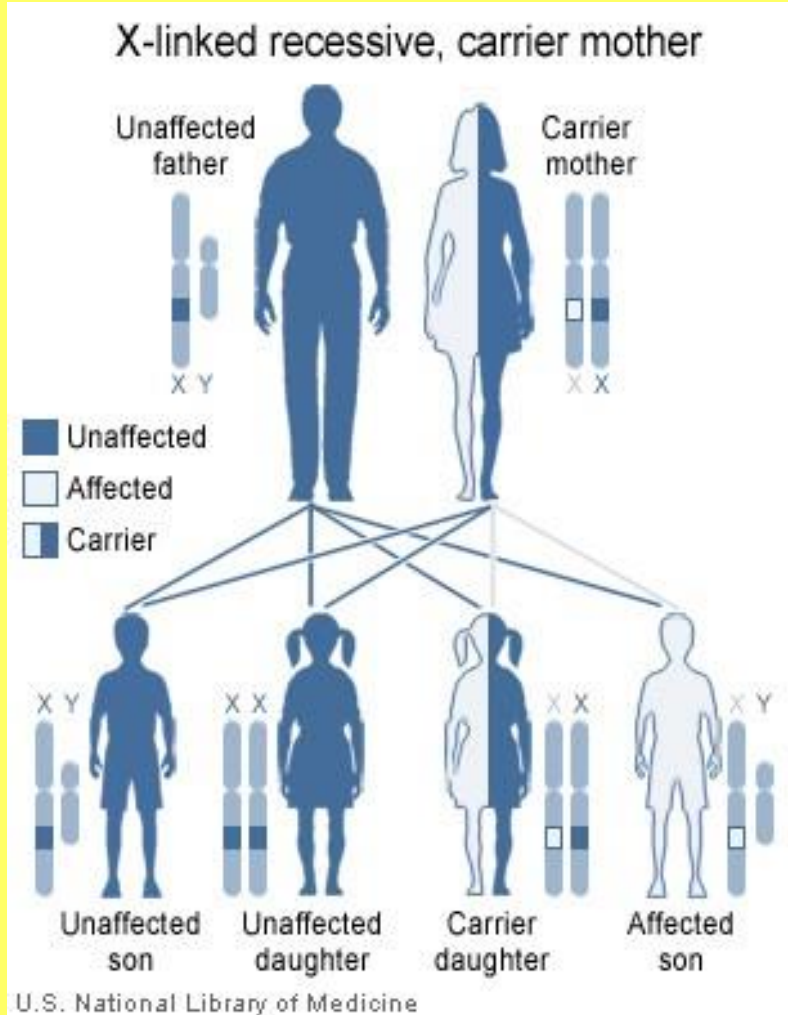
- Distúrbio recessivo ligado ao X caracterizado por uma Fraqueza Muscular Progressiva. O defeito básico é uma anormalidade do gene estrutural da proteína distrofina causando níveis nulos ou bastante reduzidos de distrofina no músculo. Normalmente, a distrofina é ligada à membrana muscular e ajuda a manter a integridade da fibra muscular; na ausência, a fibra muscular degenera.



1/3.600

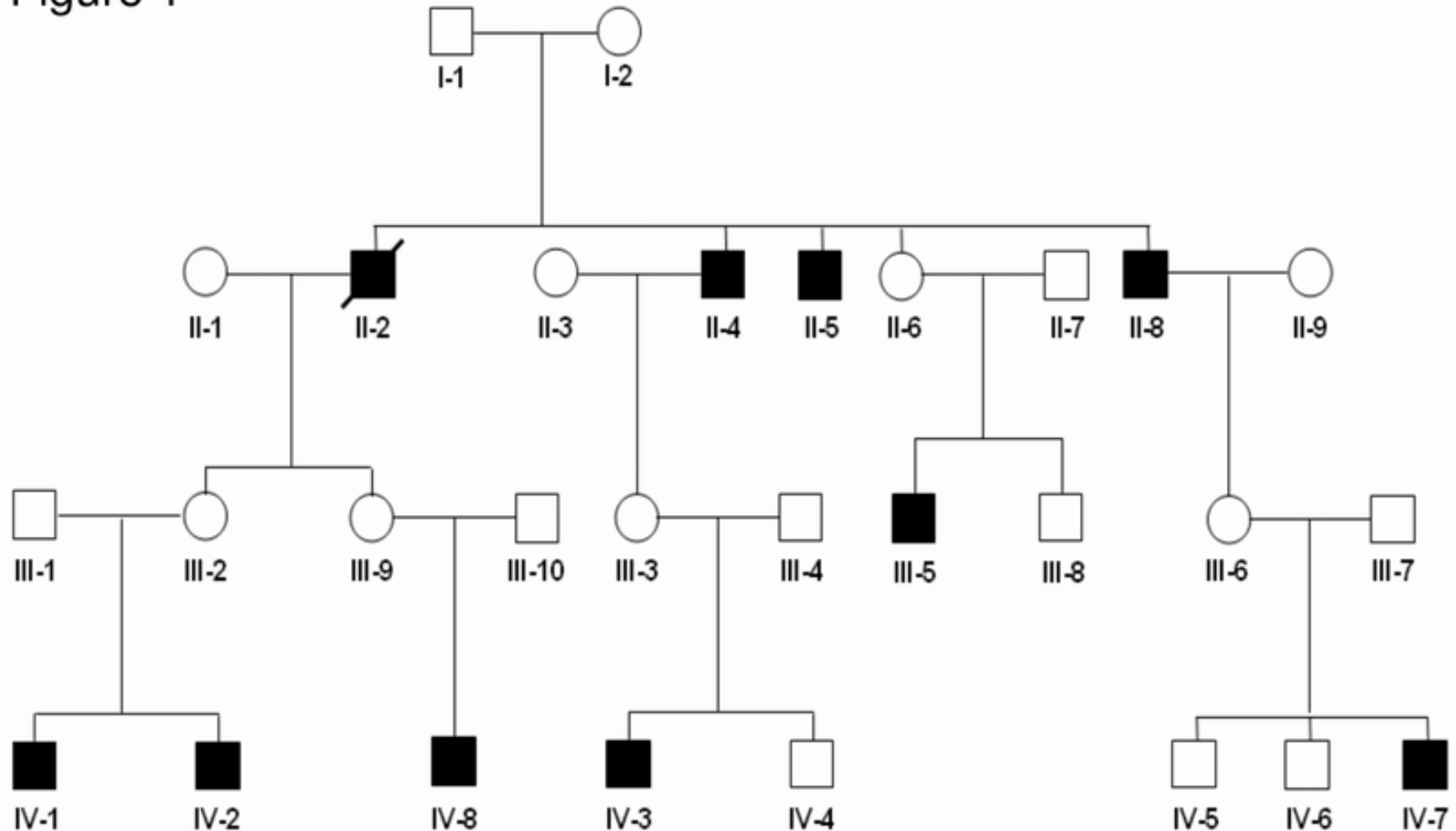
Herança Recessiva Ligada ao X

Daltonismo; Hemofilia A



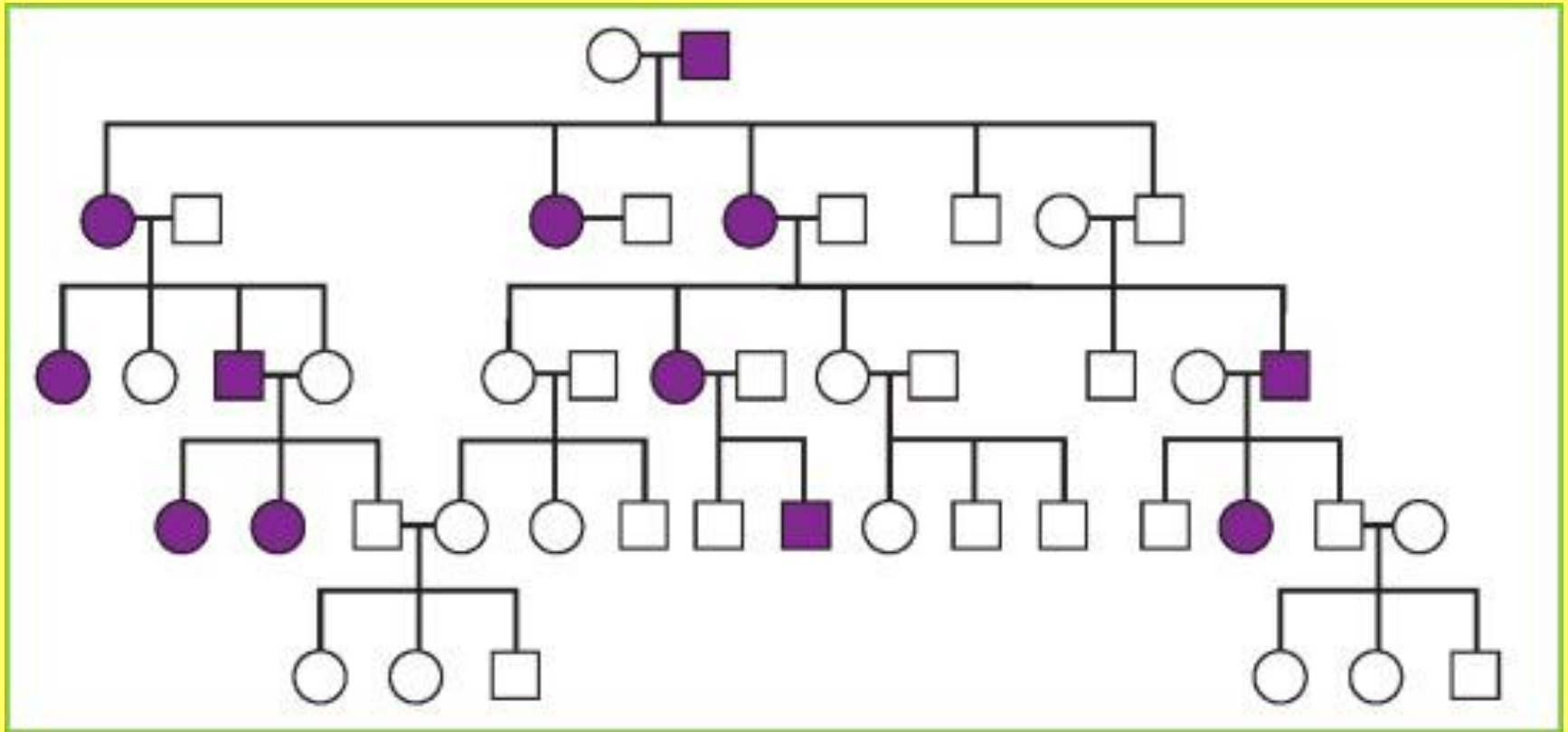
Herança Recessiva Ligada ao X

Figure 1



Herança Dominante Ligada ao X

Síndrome de X frágil – deficiência intelectual

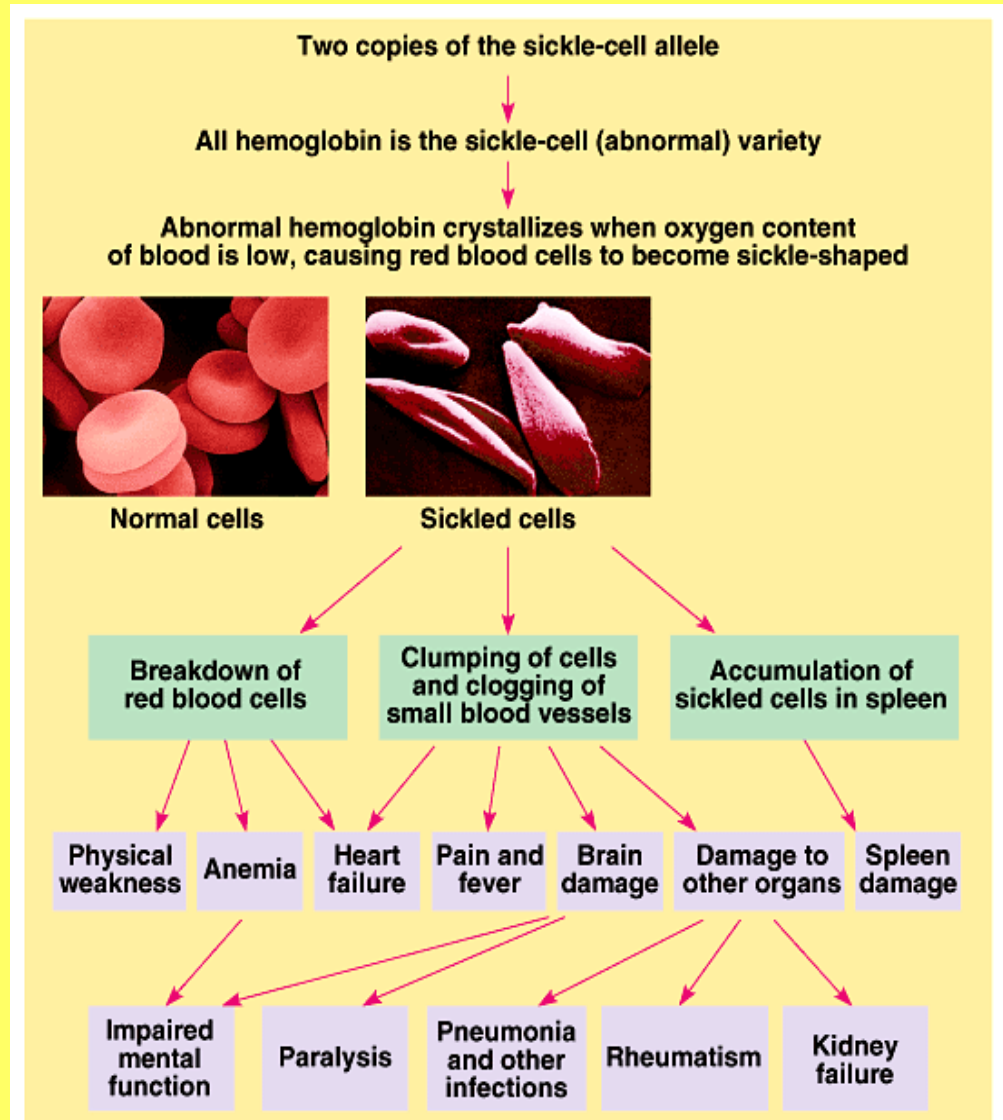


Alelos multiplos

PHENOTYPE (BLOOD GROUP)	GENOTYPES	ANTIBODIES PRESENT IN BLOOD SERUM	REACTS (CLUMPS) WHEN RED BLOOD CELLS FROM GROUPS BELOW ARE ADDED TO SERUM FROM GROUPS AT LEFT?			
			O	A	B	AB
O	<i>ii</i>	Anti-A Anti-B	No	Yes	Yes	Yes
A	$I^A I^A$ or $I^A i$	Anti-B	No	No	Yes	Yes
B	$I^B I^B$ or $I^B i$	Anti-A	No	Yes	No	Yes
AB	$I^A I^B$	—	No	No	No	No

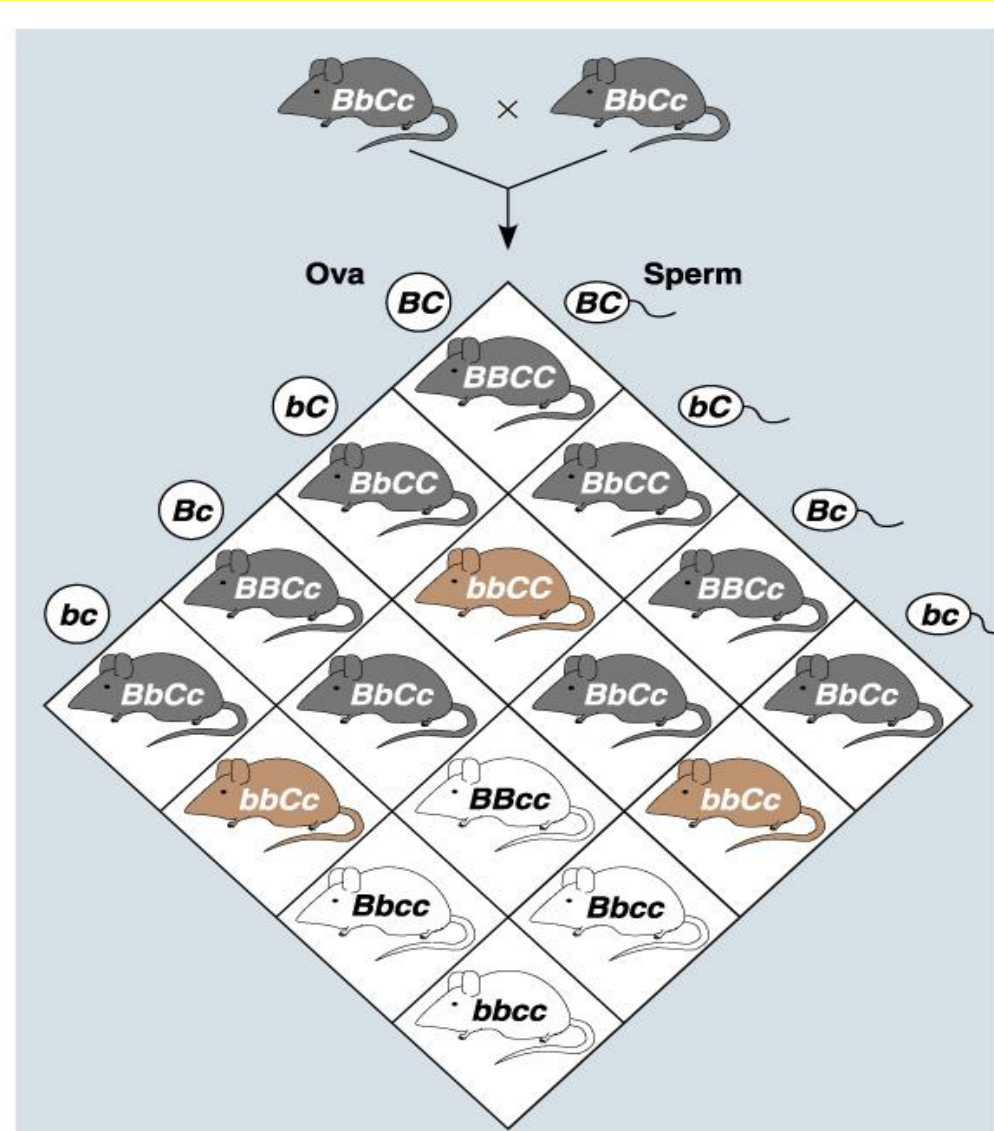
Pleiotropia

- **Múltiplos efeitos fenotipicos de um gene**

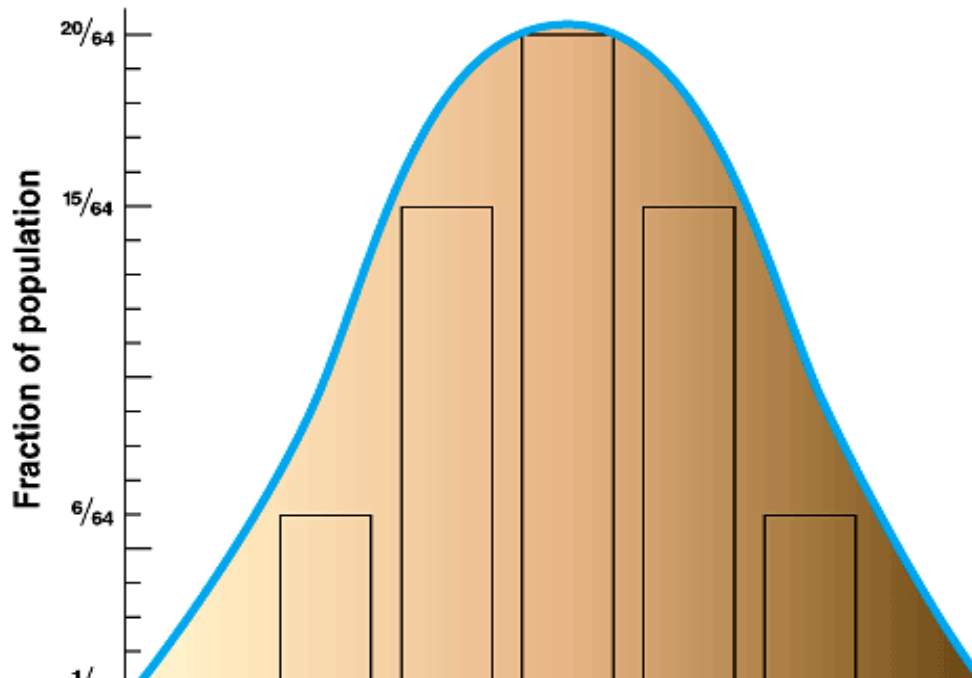
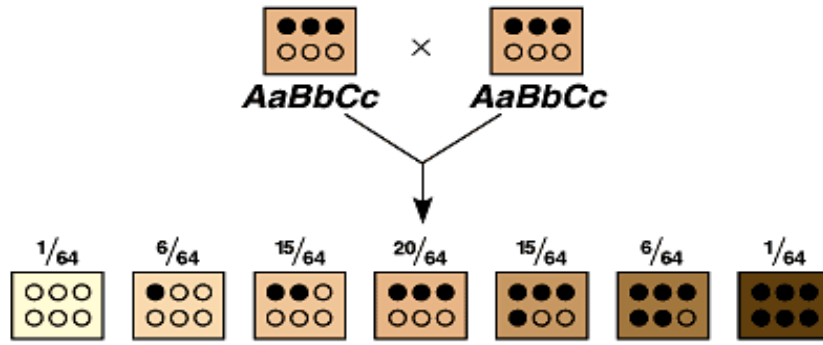


Epistase

- Epistase ocorre quando um gene em um locus altera ou influencia na expressão de um gene em um outro locus. Por exemplo, C é para cor e o alelo dominante tem que estar presente para ter cor.



Herança poligênica



- Pigmentação em humanos – pelo menos três (3) genes.