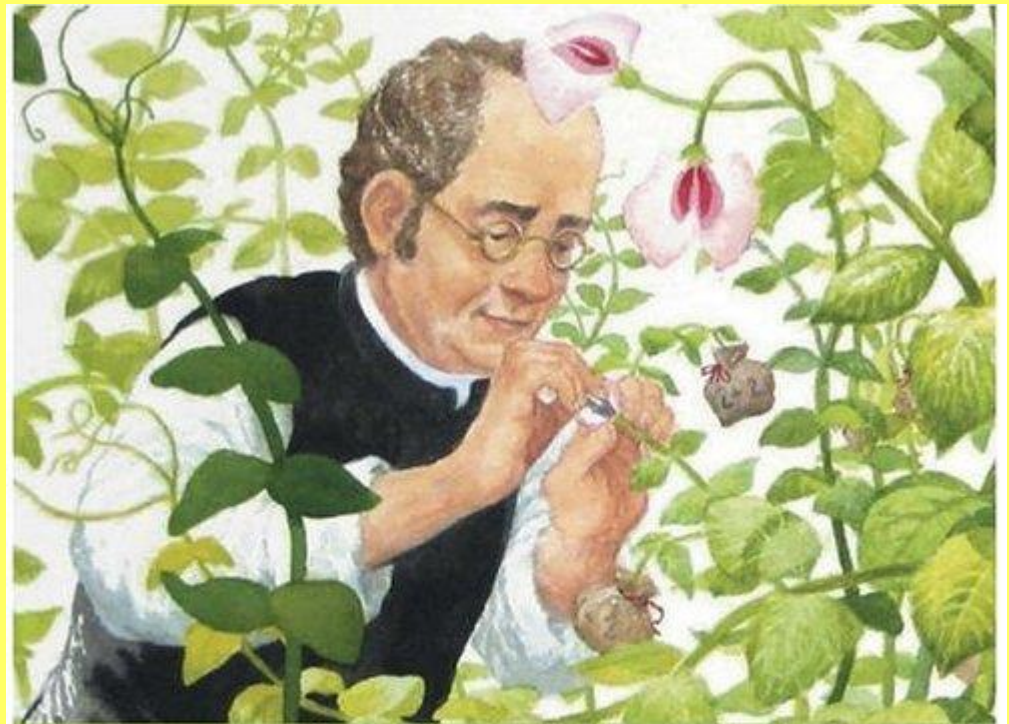
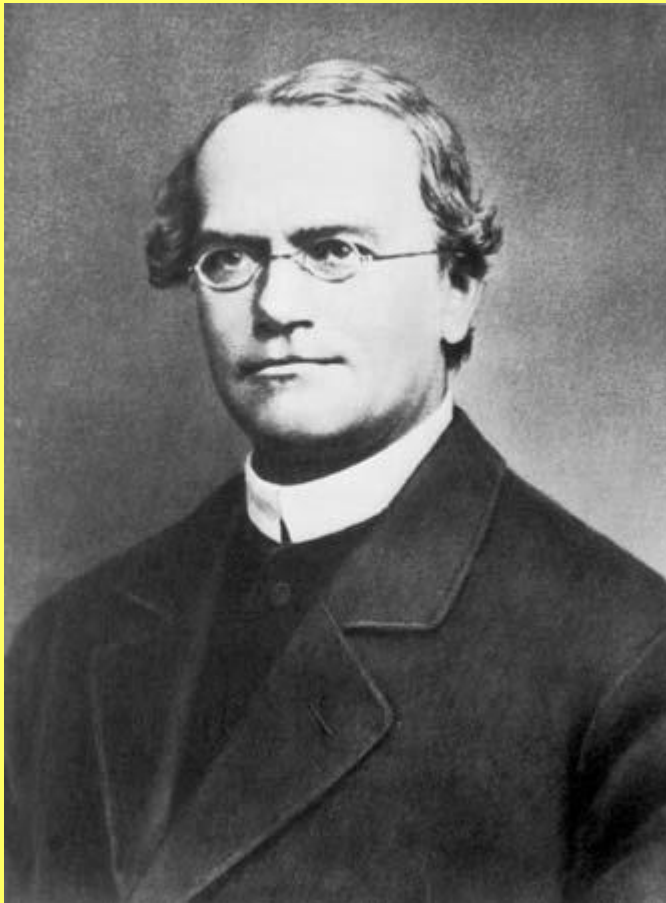


# Herança Clássica

David De Jong  
Depto. de Genética  
FMRP-USP

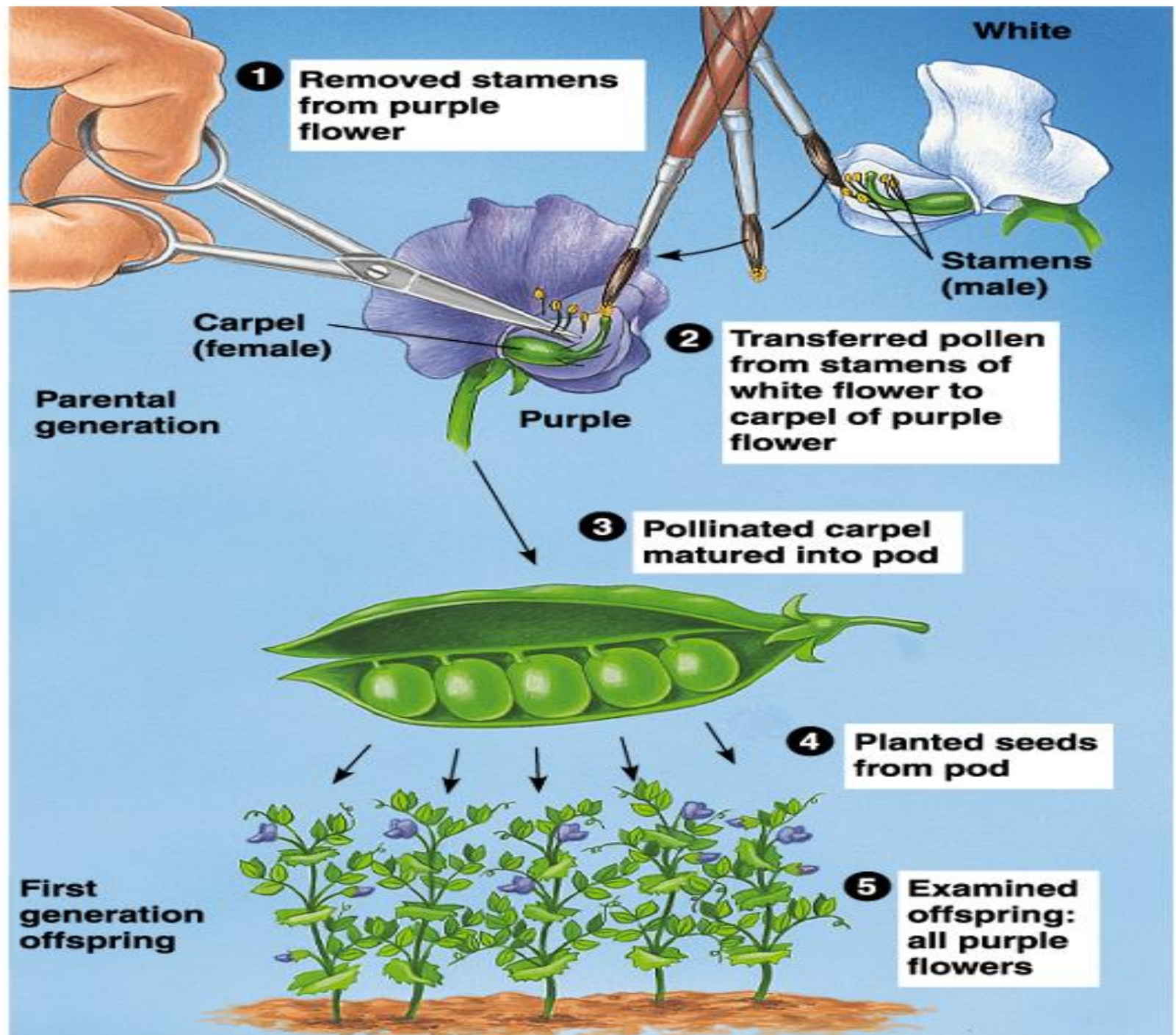
# Mendel



GREGOR MENDEL

*The Friar Who Grew Peas*

by Cheryl Bardoe  illustrated by Jos. A. Smith

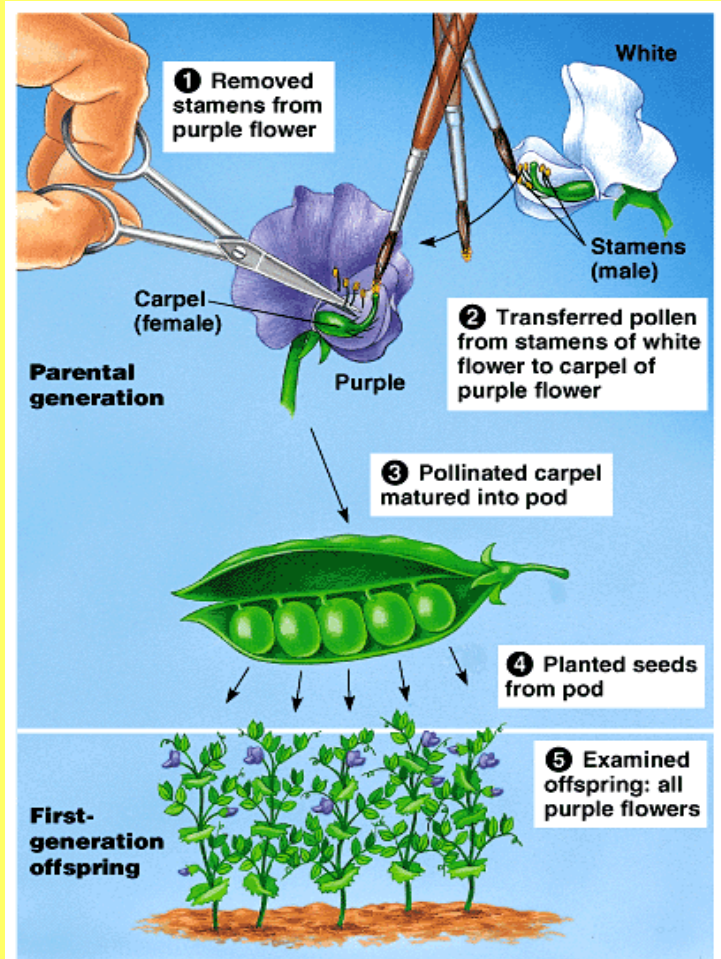


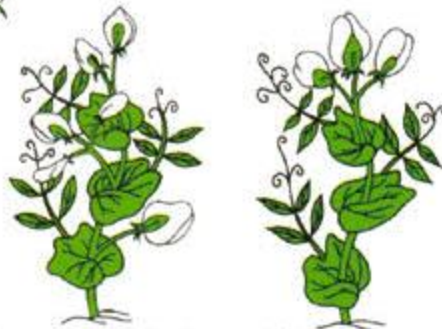
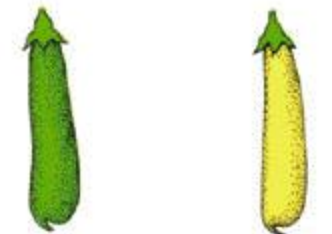
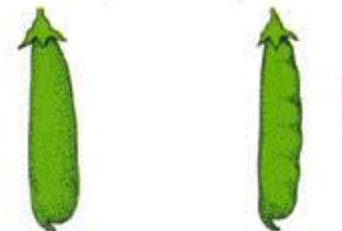
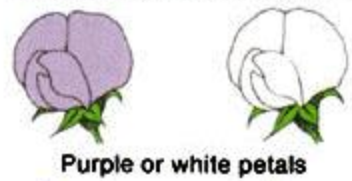
# • Porque ervilhas?

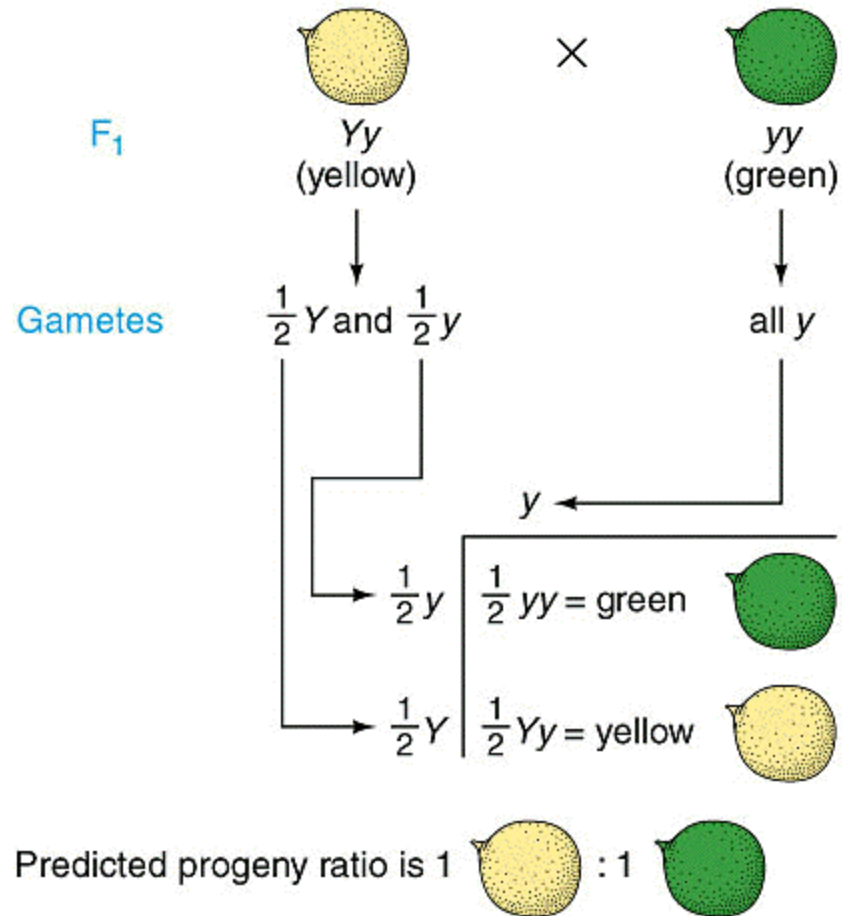
Existem variedades com caracteres herdáveis que variam

Fácil de controlar cruzamentos

Cada planta é macho e fêmea

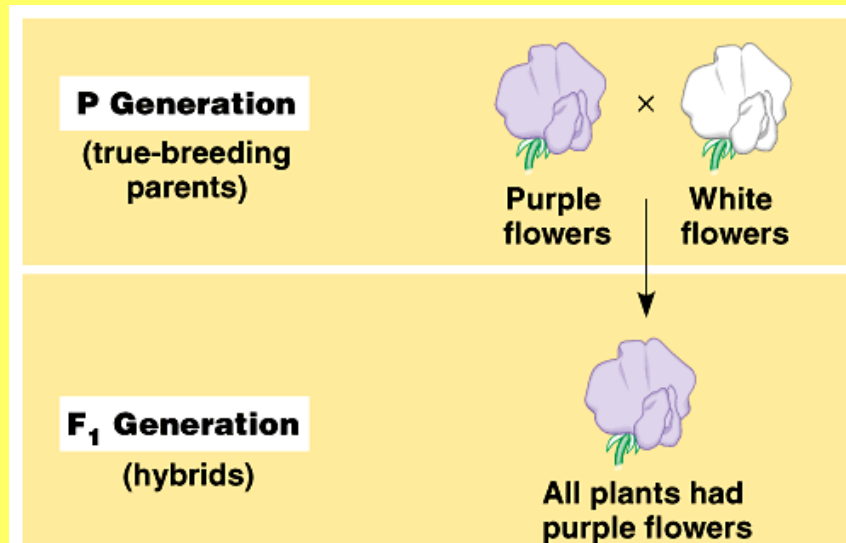






- Mendel cruzava duas variedades com contraste para um caractere (linhagem pura)
  - Os parentais – geração **P** e o progênie híbrido geração **F<sub>1</sub>**.
- Deixou os híbridos **F<sub>1</sub>** autopolinizar para produzir a geração **F<sub>2</sub>**.
- Análise quantitativa do **F<sub>2</sub>** revelou os dois princípios fundamentais de herança: lei de segregação e a lei de variação independente

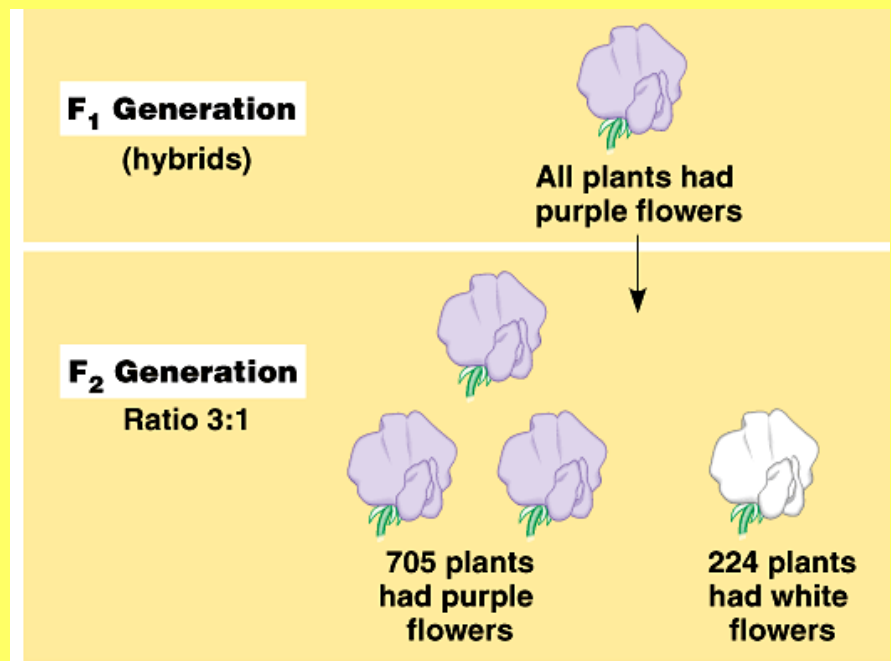
## 2. Lei de segregação: os dois alelos para um caractere estão em gametas separados



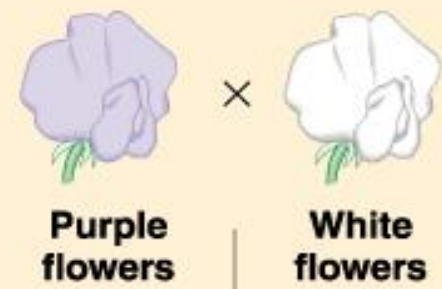
- Se o modelo de misturar fosse correto, os híbridos F<sub>1</sub> resultante do cruzamento entre flor roxa e branca dariam roxa clara.
- Mas os F<sub>1</sub> são tão roxa como as originais (P)



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



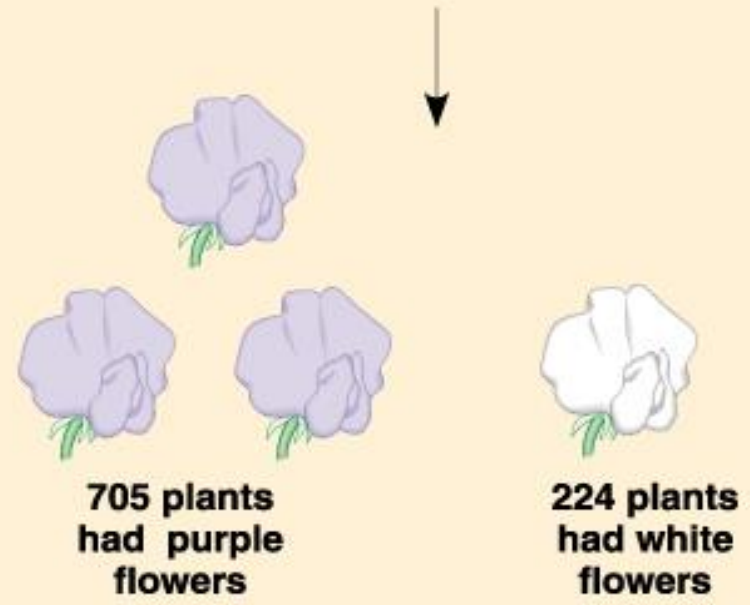
**P GENERATION**  
(true-breeding  
parents)



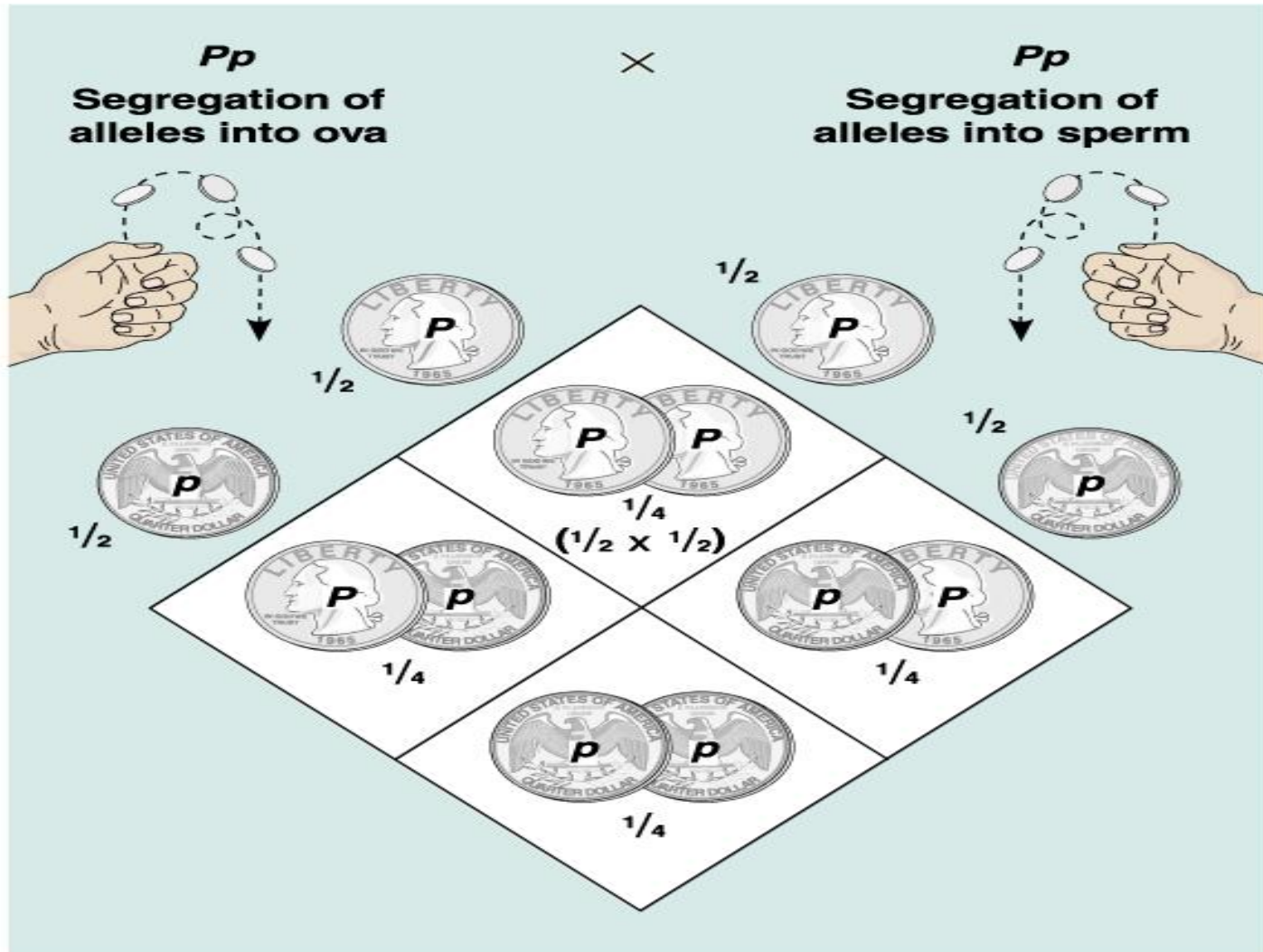
**F<sub>1</sub> GENERATION**  
(hybrids)



**F<sub>2</sub> GENERATION**  
Ratio 3:1



# Lei de segregação



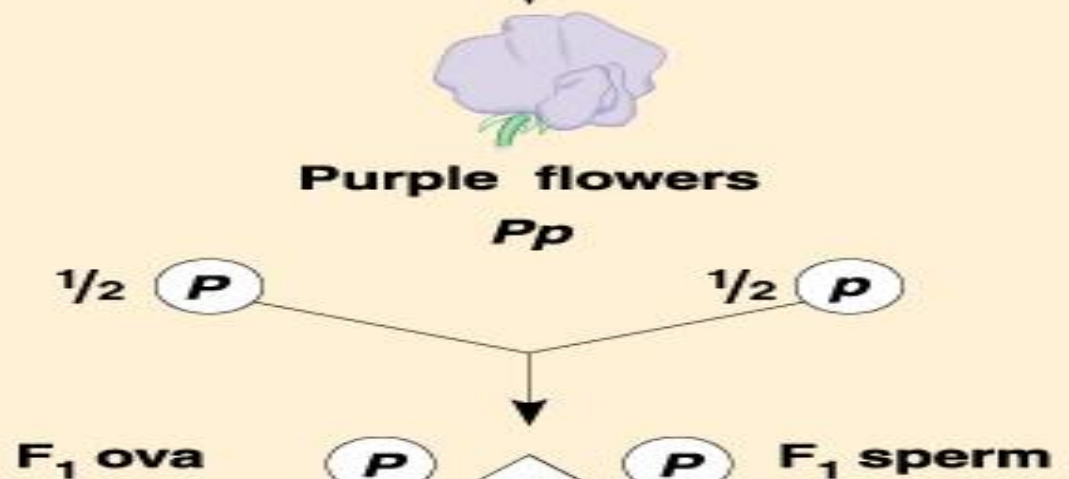
### P GENERATION

**Appearance:**  
**Genetic makeup:**  
**Gametes:**

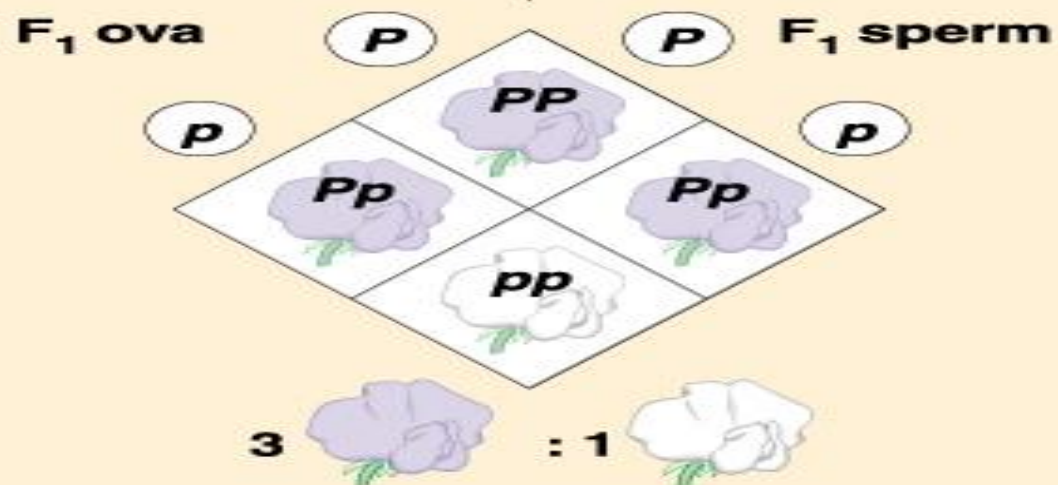


### F<sub>1</sub> GENERATION

**Appearance:**  
**Genetic makeup:**  
**Gametes:**



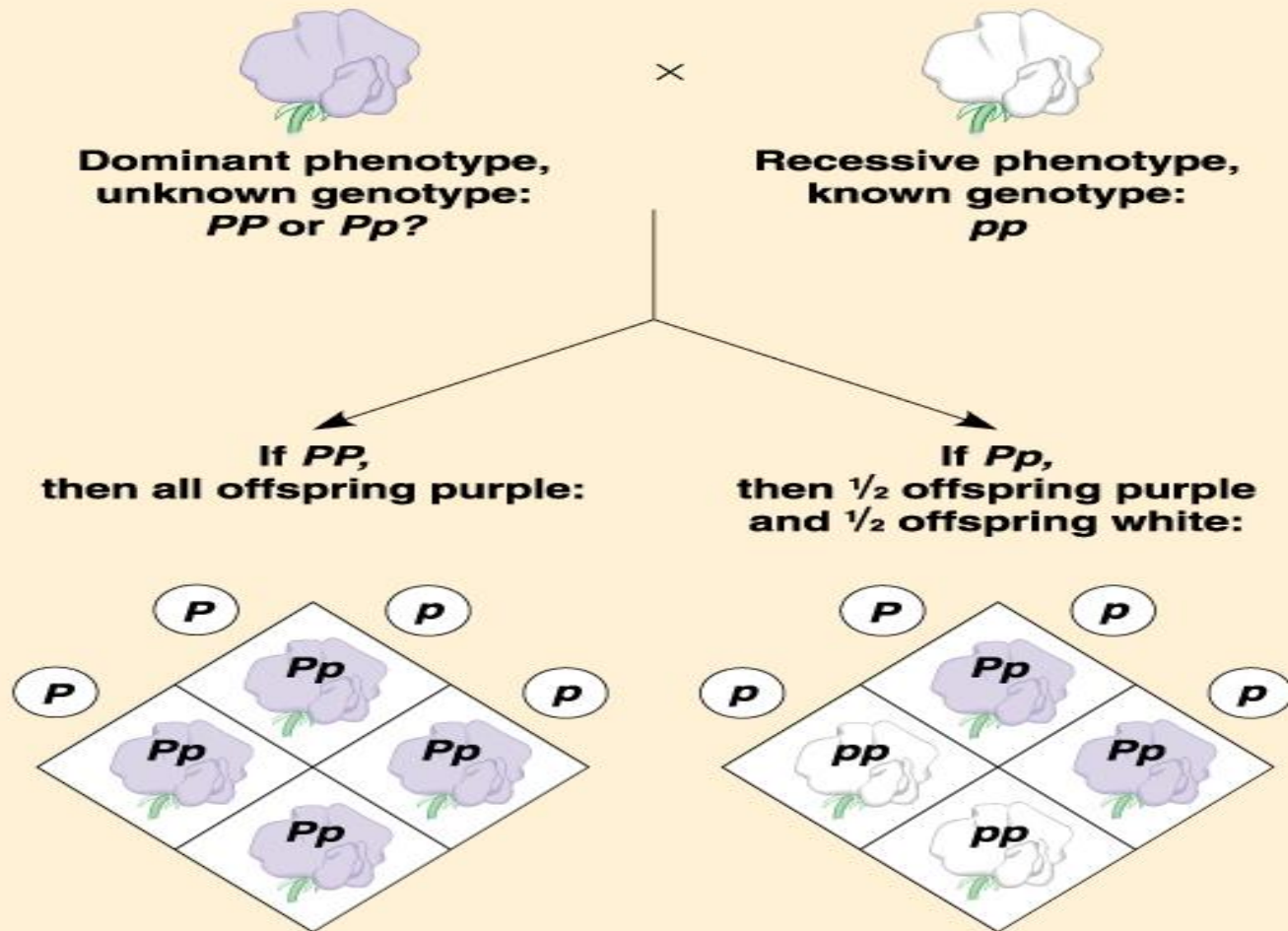
### F<sub>2</sub> GENERATION



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

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

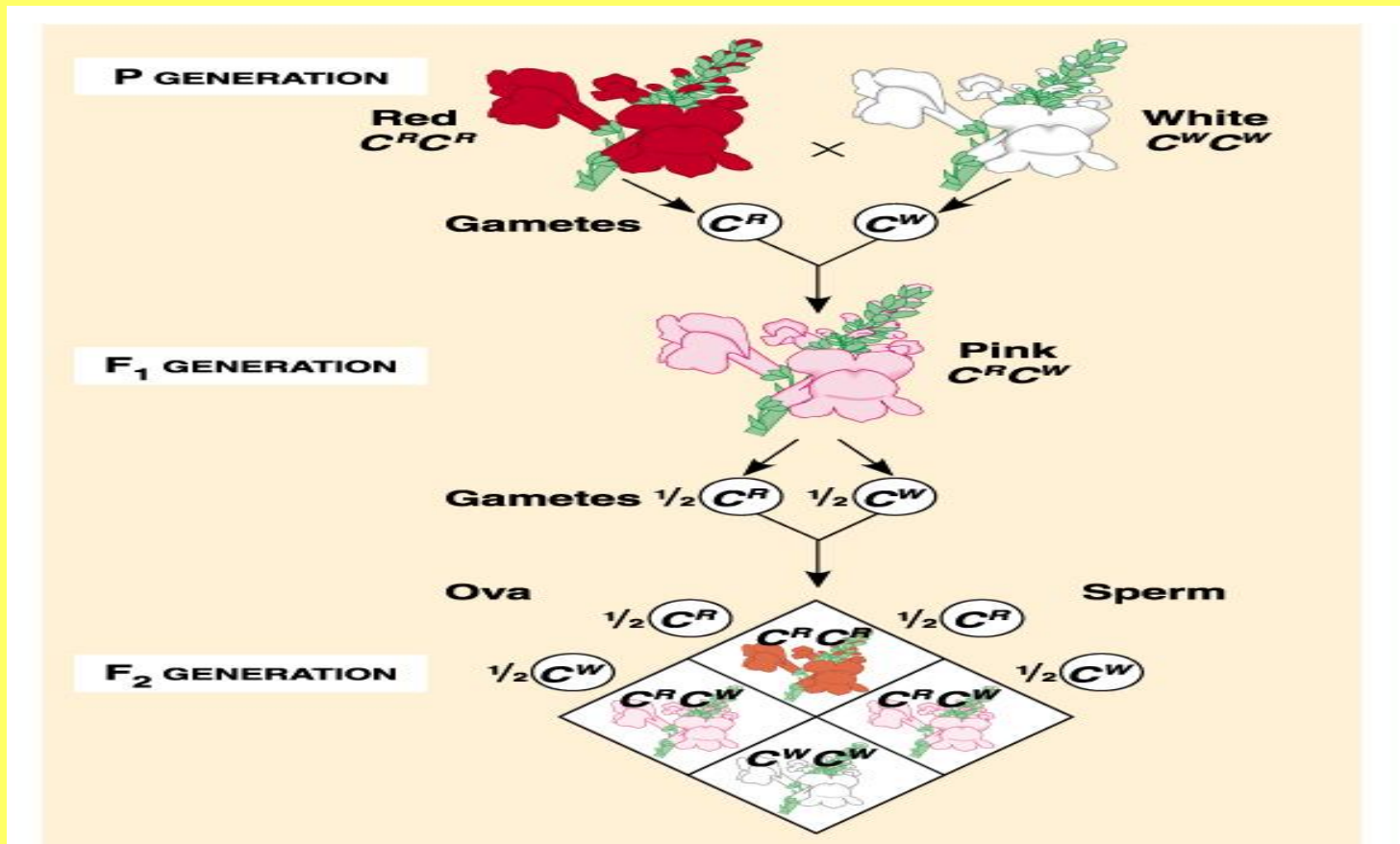
# Cruzamento teste



# 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 como resultado da 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

# Codominância: Cor da pelagem na raça de gado Shorthorn

Cor da pelagem na raça Shorthorn:



- 1) em gado, cor ruão (pelos brancos e vermelhos misturados) ocorrem no heterozigoto ( $Rr$ ) resultante do cruzamento entre vermelho ( $RR$ ) e branco ( $rr$ ) homozigotos. Cruzando dois gados roan resulta em- 1 vermelho : 2 ruão : 1 branco.
- 



ruão x ruão: Rr x Rr

Alelos	R	r
R	RR	Rr
r	Rr	rr



- 1) em gado, cor ruão (pelos brancos e vermelhos misturados) ocorrem no heterozigoto ( $Rr$ ) resultante do cruzamento entre vermelho ( $RR$ ) e branco ( $rr$ ) homozigotos. Cruzando dois gados roan resulta em- 1 vermelho:2 roan:1 branco.
- 
- Qual cruzamento daria mais gado ruão?
- A) ruão x ruão
- B) vermelho x branco
- C) branco x ruão
- D) vermelho x ruão
- E) tudo igual

- Qual cruzamento daria mais gado ruão?
- A) ruão x ruão:  $Rr \times Rr = 1 RR : 2 Rr : 1 rr$
- B) vermelho x branco:  $RR \times rr = Rr$
- C) branco x ruão:  $rr \times Rr = 1 Rr : 1 Rr$
- D) vermelho x ruão:  $RR \times Rr = 1 RR : 1 Rr$
- E) tudo igual?

# Herança Monogênica

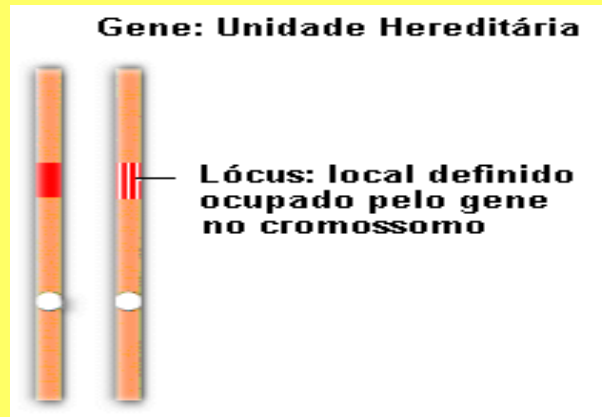
## Conceitos Básicos

- **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.

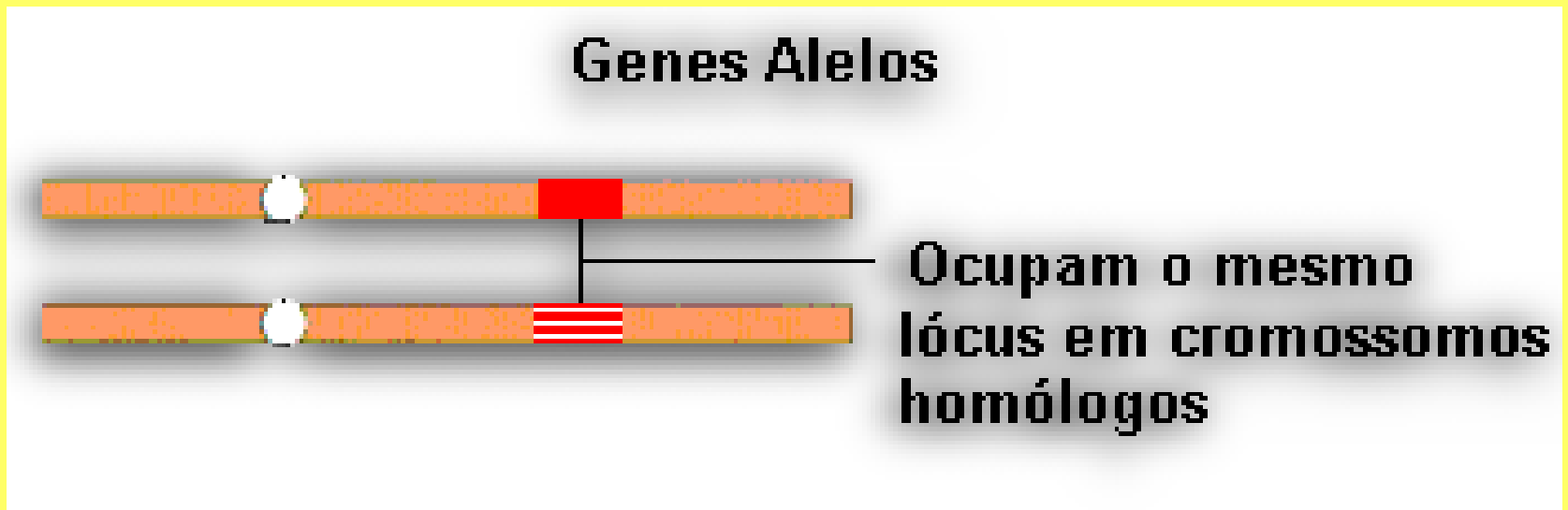
- **Locos Gênicos**

- 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.

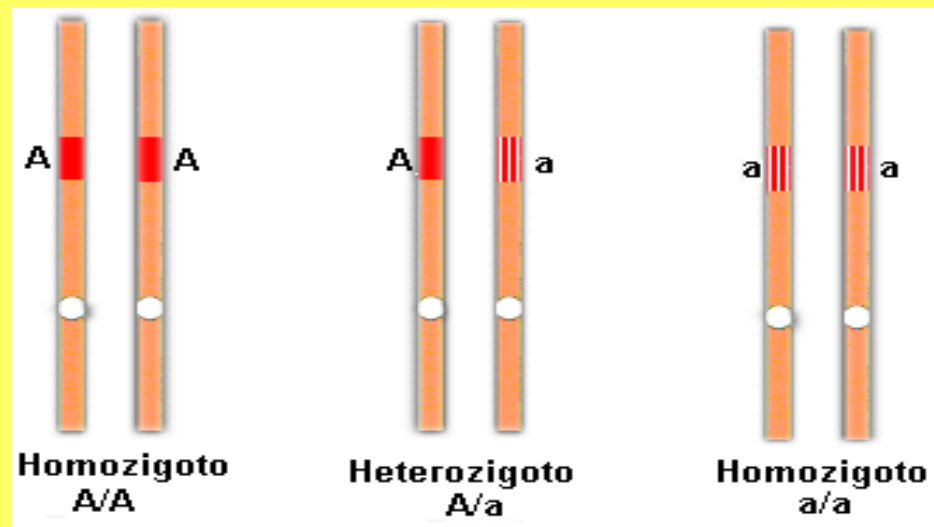




- **Homozigotos e Heterozigotos**

- 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

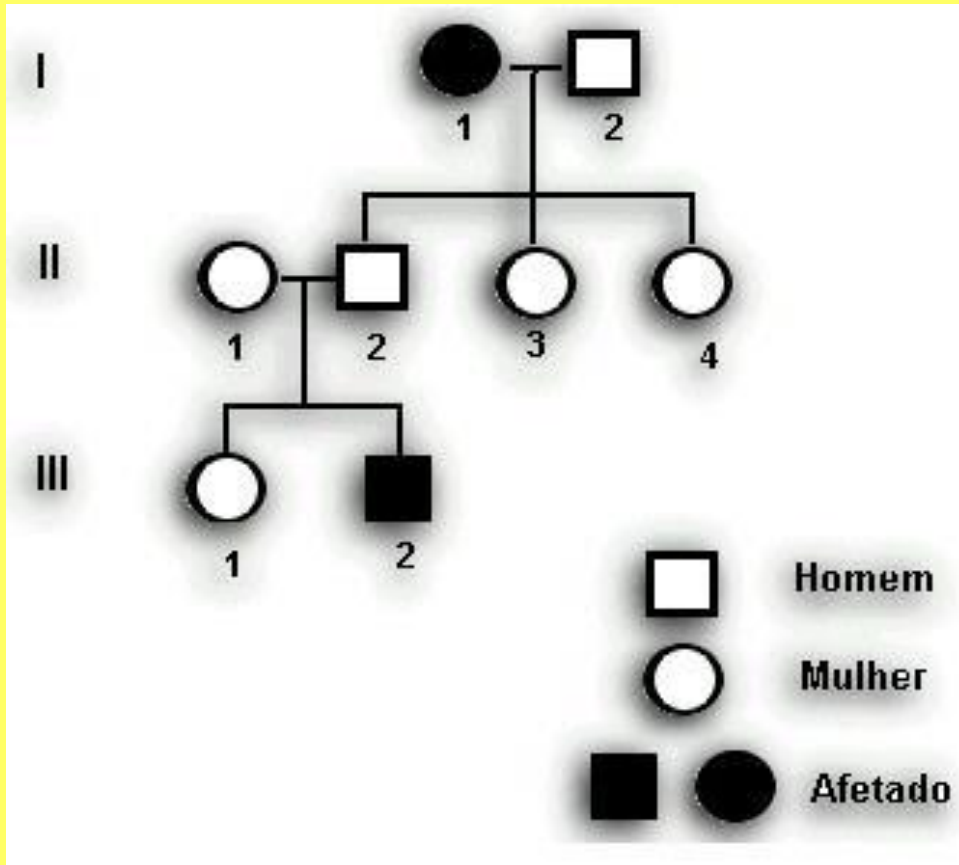
Quando um único gene ou par de genes anormal produz **efeitos fenotípicos diversos**, diz-se que sua expressão é pleitrópica. Como exemplo, podemos citar a Síndrome de Bardet-Bield, que é um raro distúrbio autossômico recessivo caracterizado por retardamento mental, obesidade, polidactilia, hipogenitalismo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

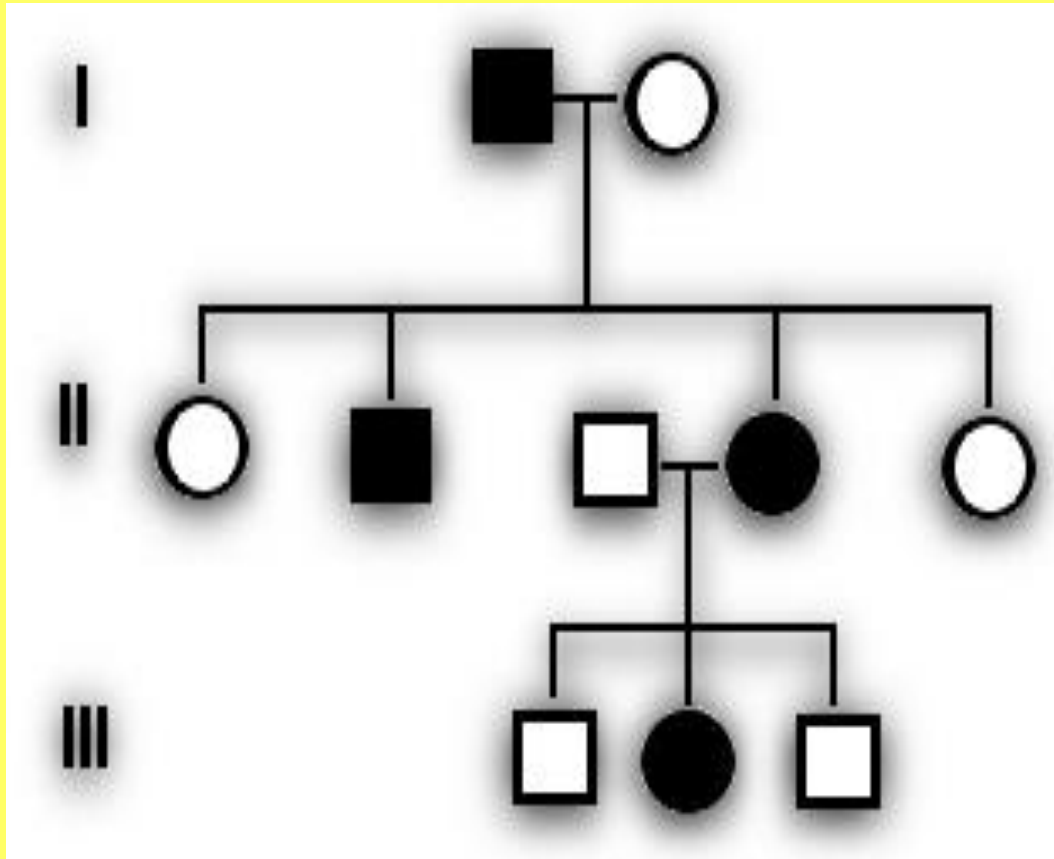




# Tipos de Herança Monogênica

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

# Herança Autossômica Dominante

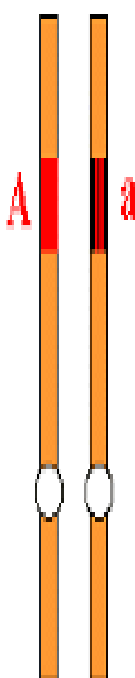


- Na herança autossômica dominante um fenótipo é expressado da mesma maneira em homozigotos e heterozigotos. Toda pessoa afetada em um heredograma possui um genitor afetado, que por sua vez possui um genitor afetado

# Herança Autossômica Dominante

Casal A/a x a/a

		GENTOR NORMAL	
		a	a
GENTOR AFETADO	A	A/a Afetado	A/a Afetado
	a	a/a Normal	a/a Normal



A é o gene dominante para o fenótipo anormal

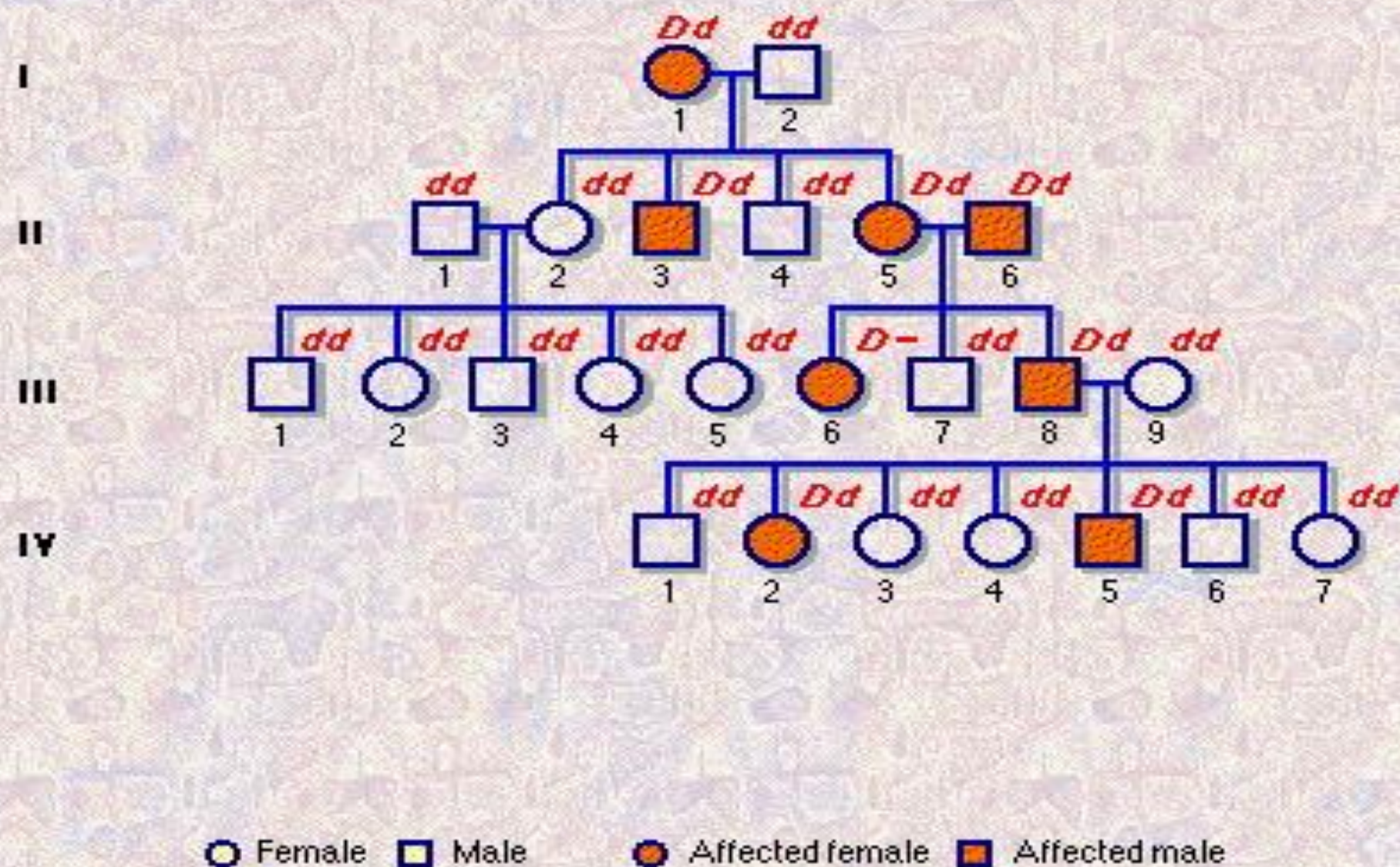
a é o alelo normal

- 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 afetados (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

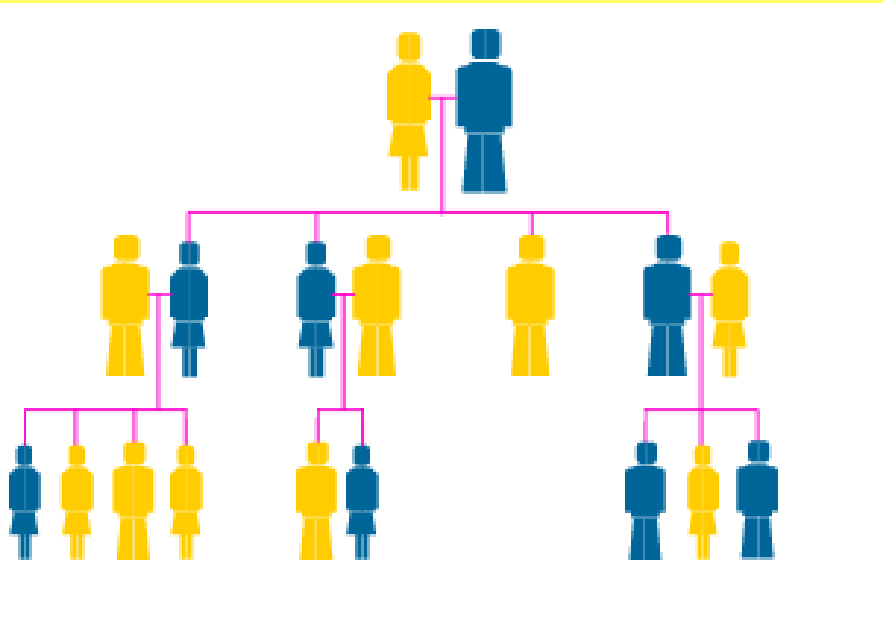


# Herança Autossômica

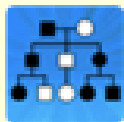
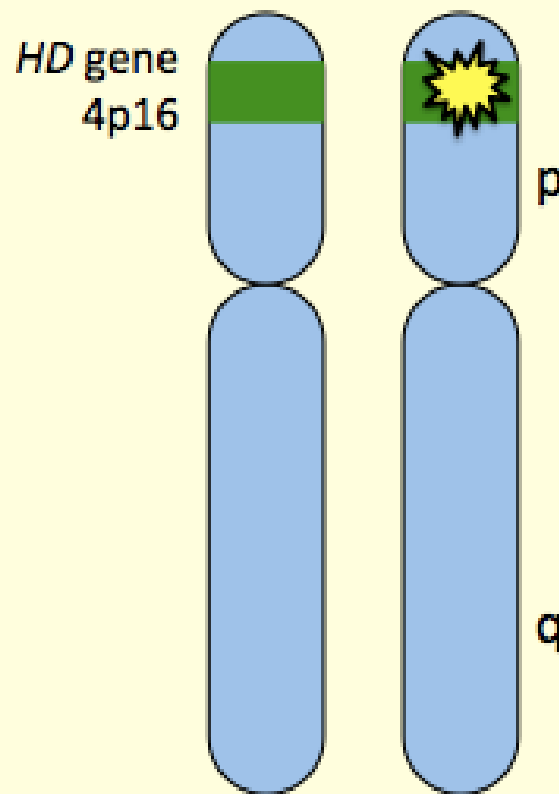
## Dominante • *Doença de Huntington (DH)*

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.<sup>39</sup>



# Huntington's Disease

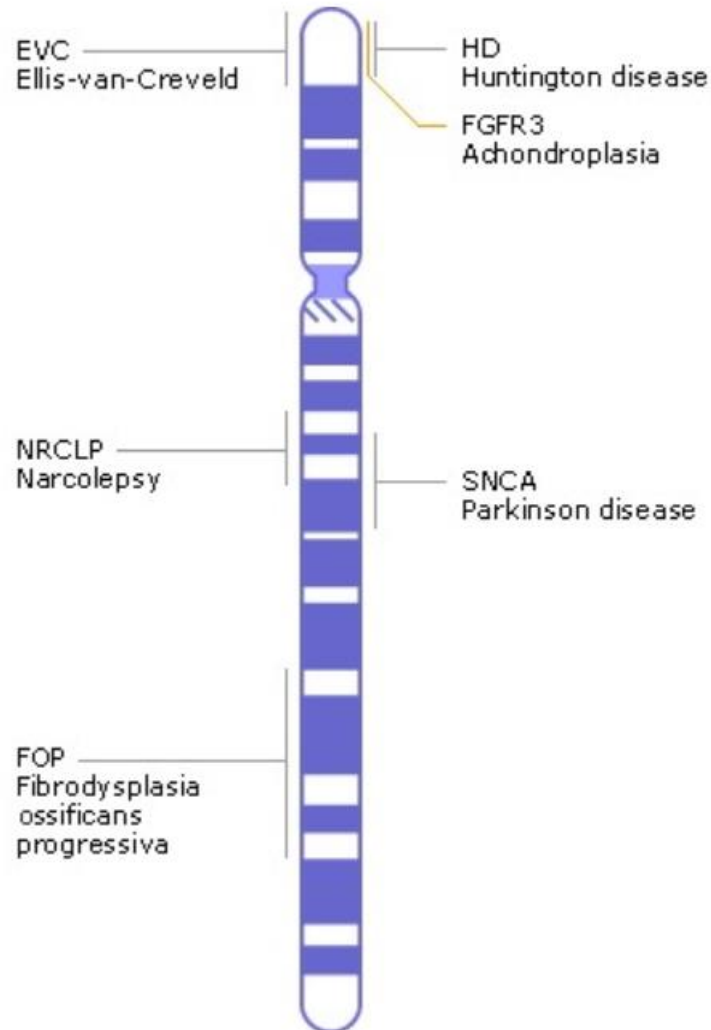


<http://www.genetics4medics.com/huntington-disease.html>



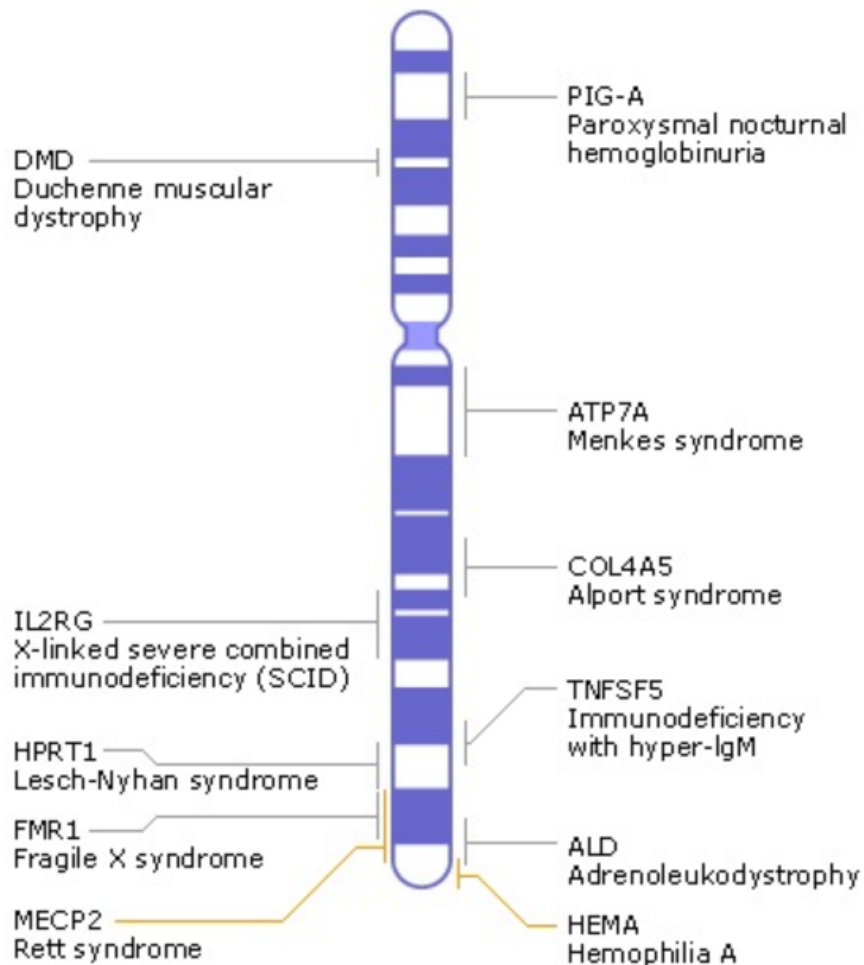
## Chromosome 4

- 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](#).

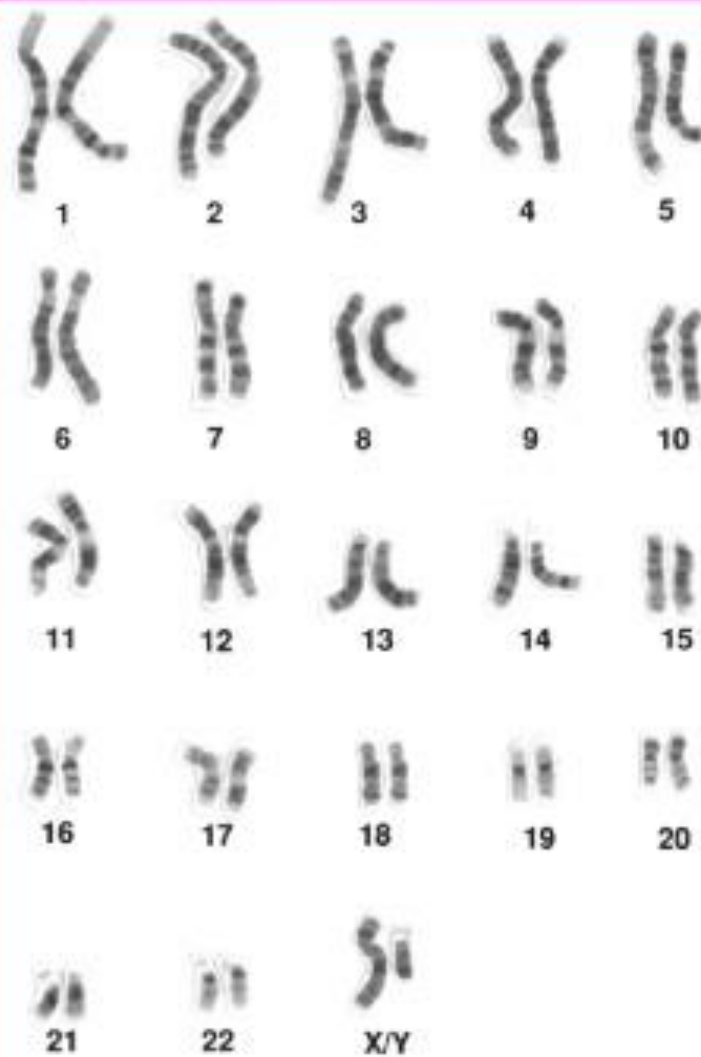


## Chromosome Y

---

- 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](#).



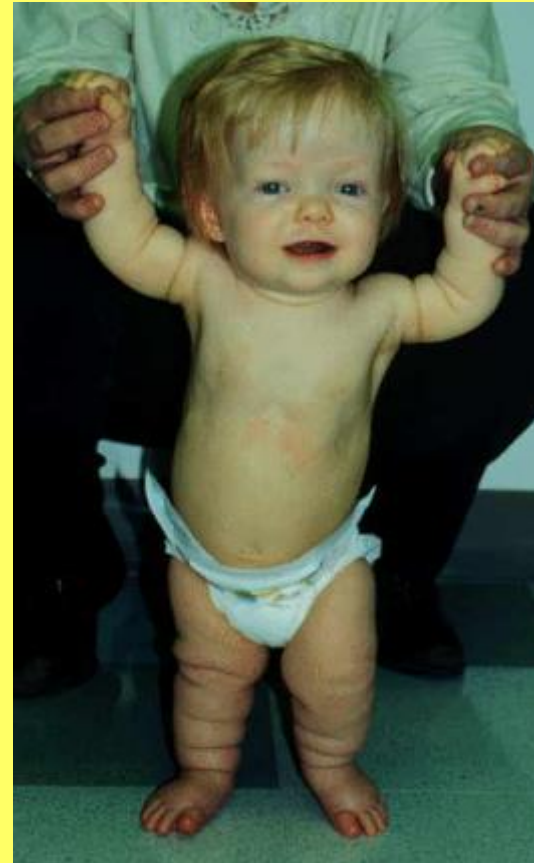


### Karyogram of a human male.

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

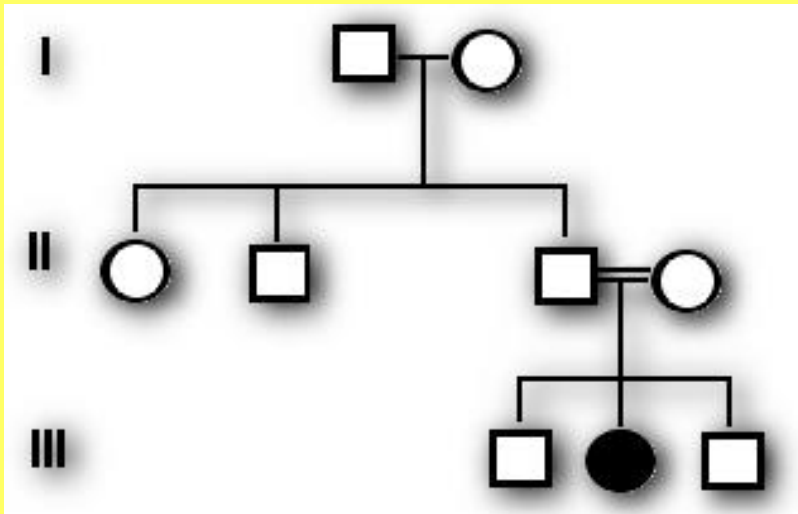
- Acondroplasia
  - Nanismo genético mais comum



# Herança Autossômica

## Recessiva

- Os distúrbios autossômicos recessivos expressam-se apenas em homozigotos, que, portanto, devem ter herdado um alelo mutante de cada genitor

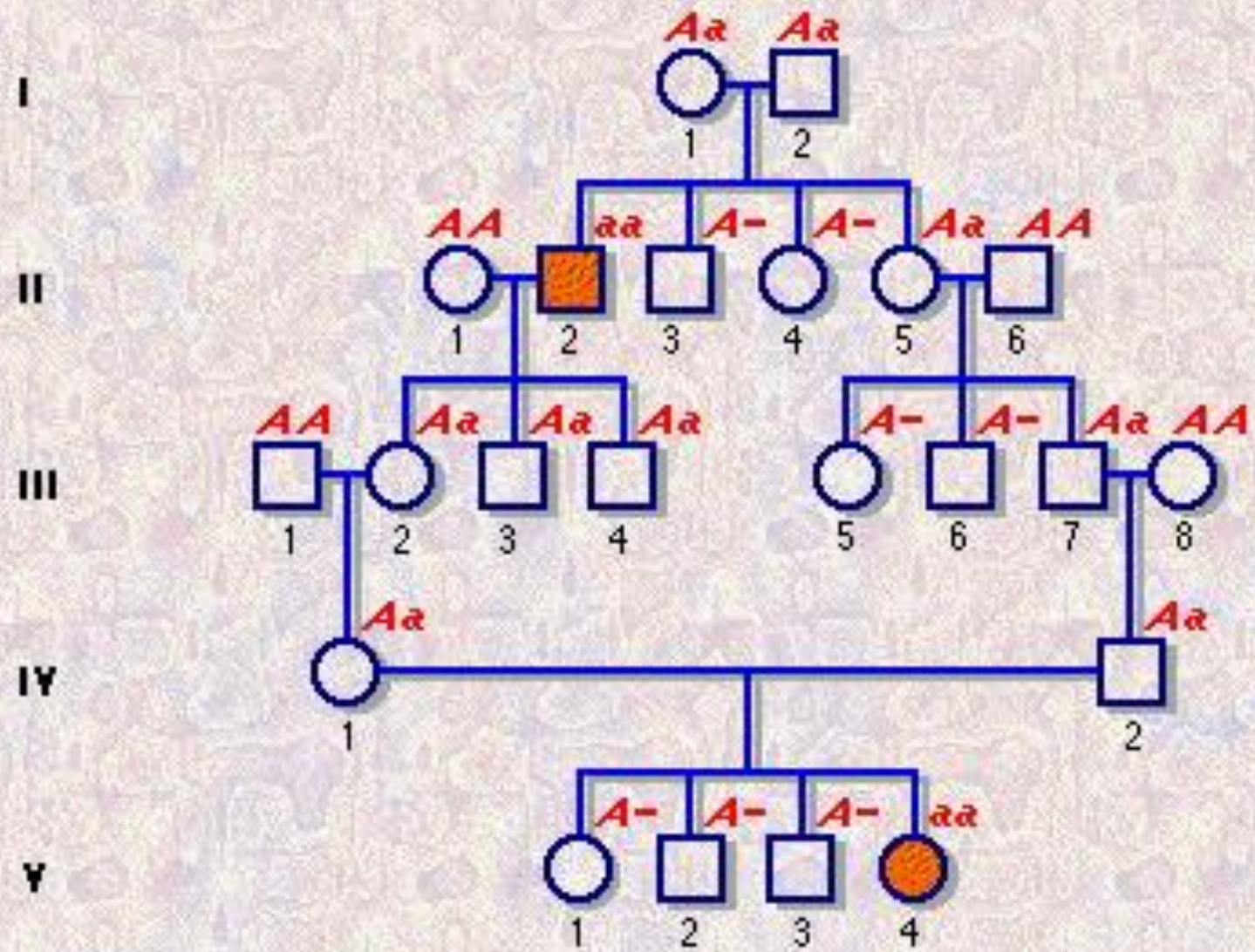


- O risco de seus filhos receberem o alelo recessivo de cada genitor, e serem afetados é de  $1/4$ . Eles podem ser transmitidos nas famílias por numerosas gerações sem jamais aparecer na forma homozigótica.
- A chance de ter um filho com sintomas é aumentada se os pais forem aparentados.

# 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



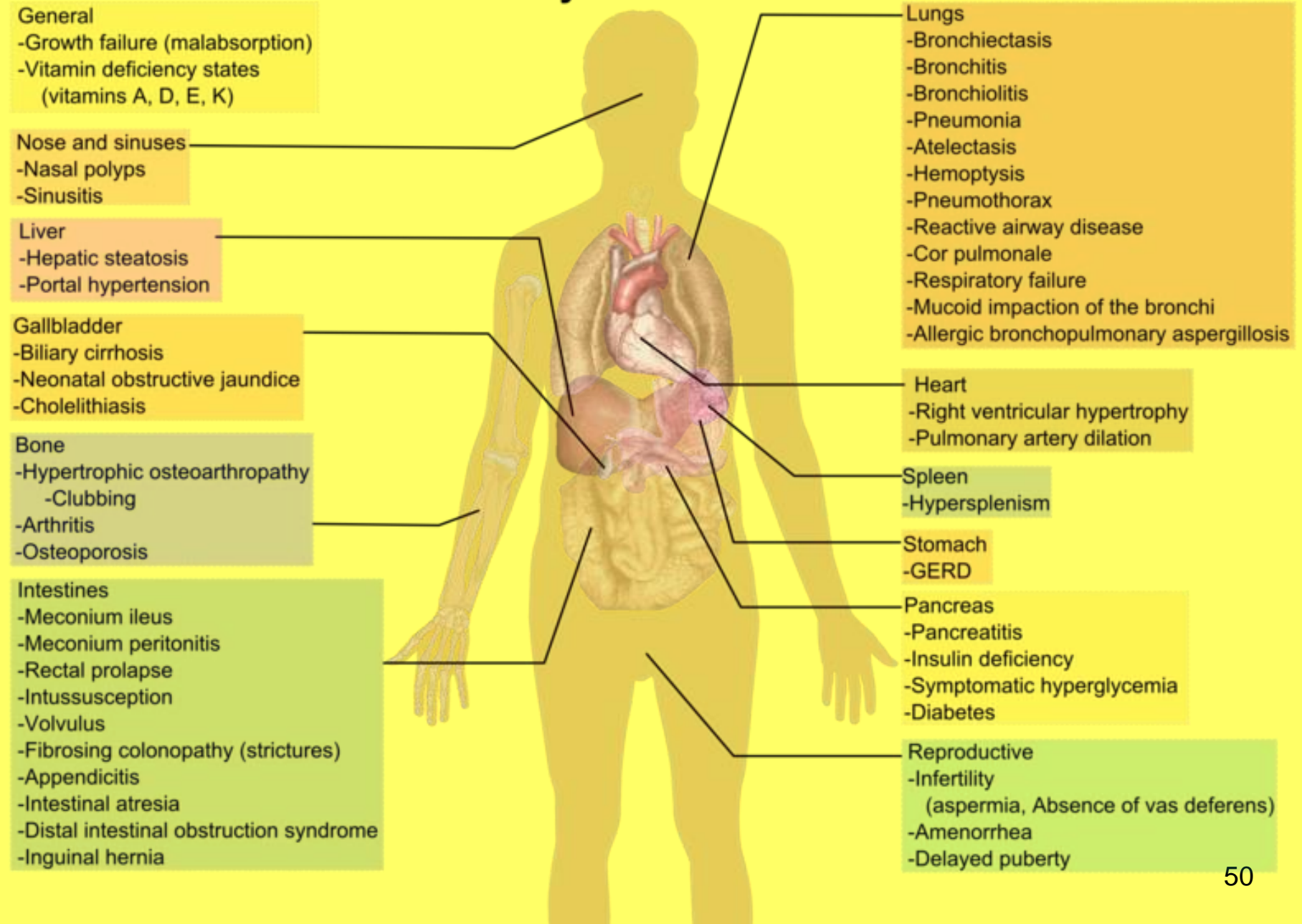
○ Female   □ Male   ● Affected female   ■ Affected male



- **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.

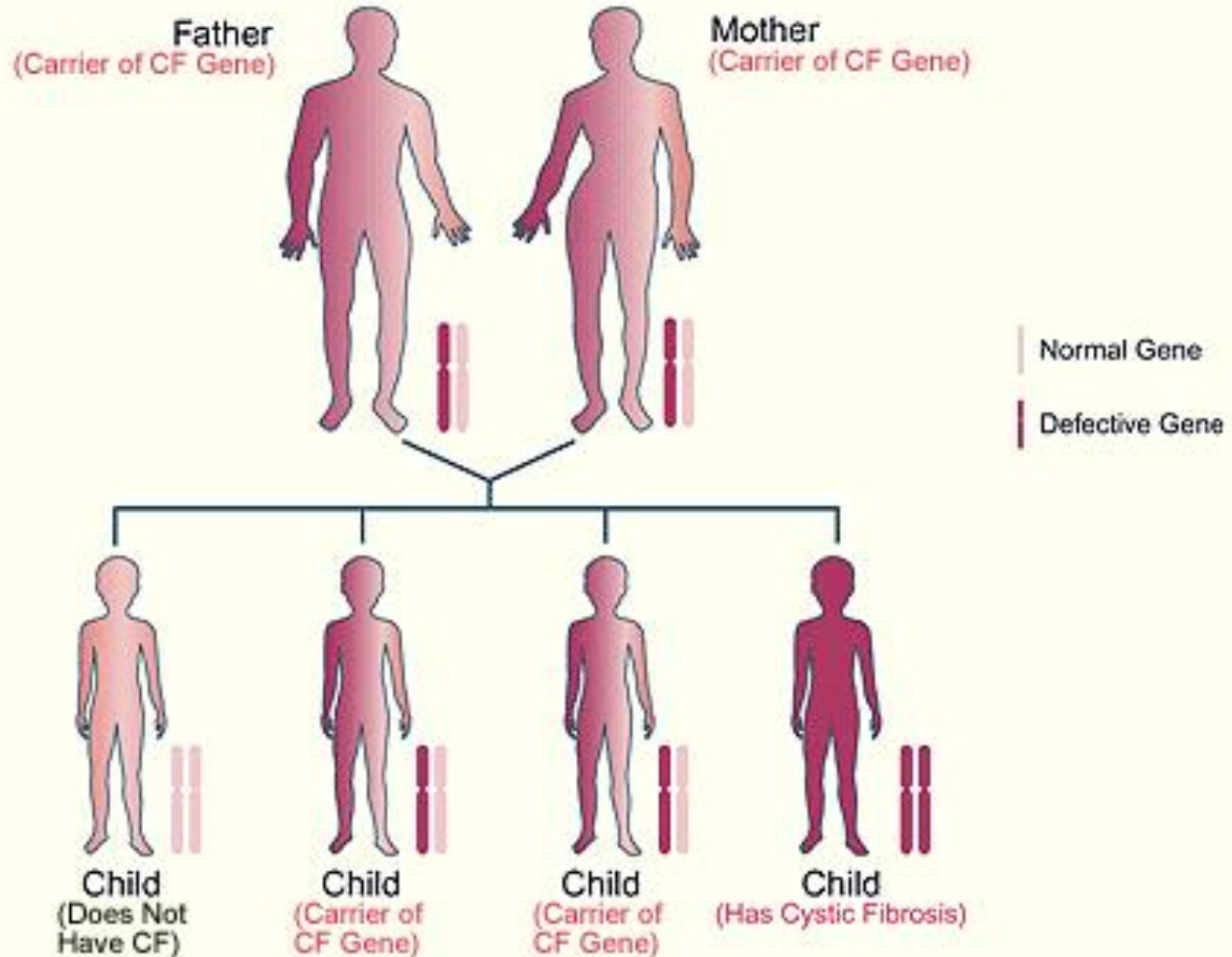


# Manifestations of Cystic Fibrosis



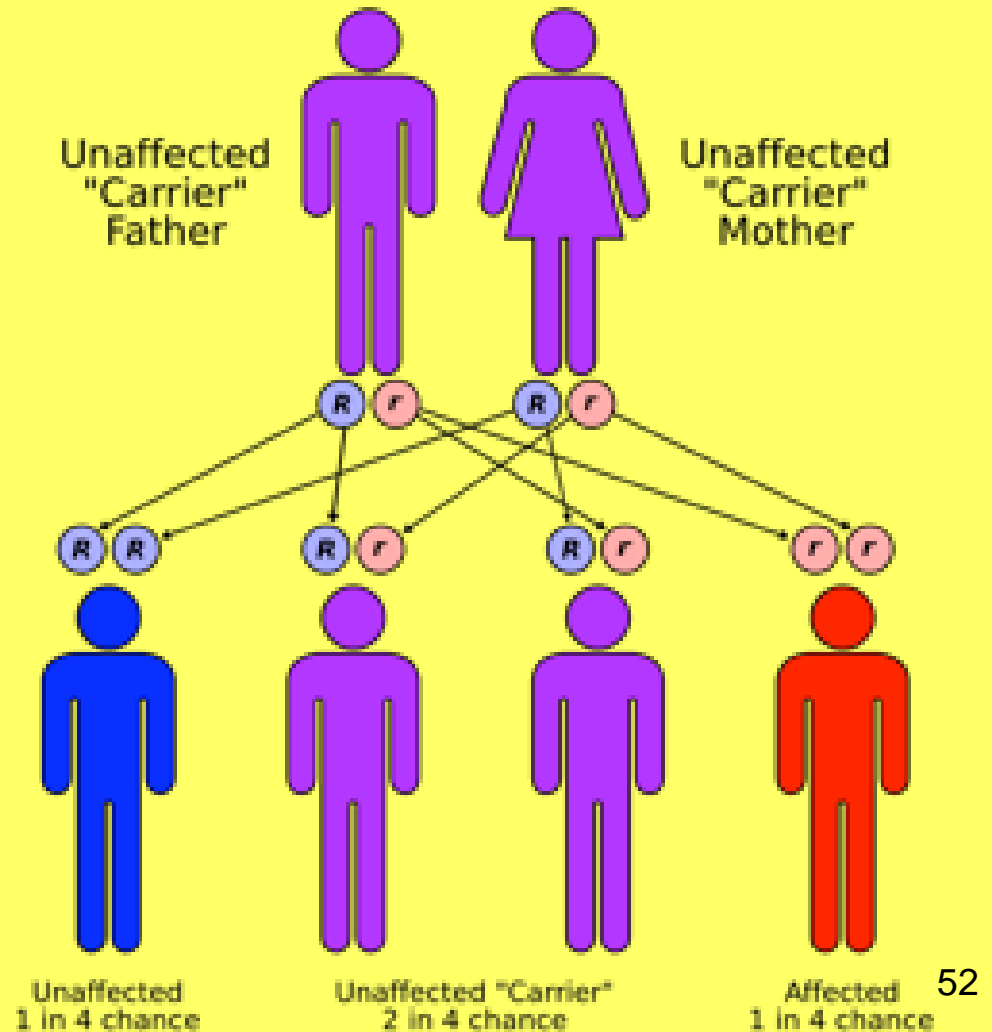
# Fibrose cística - Autossômico recessiva

## Inheritance of Cystic Fibrosis (CF)

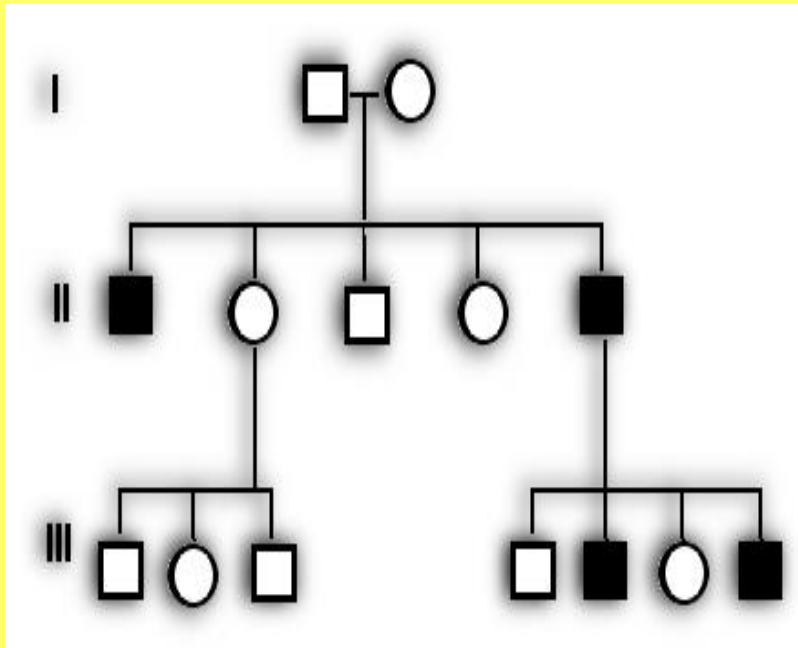


# Herança Autossômica Recessiva

## 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)

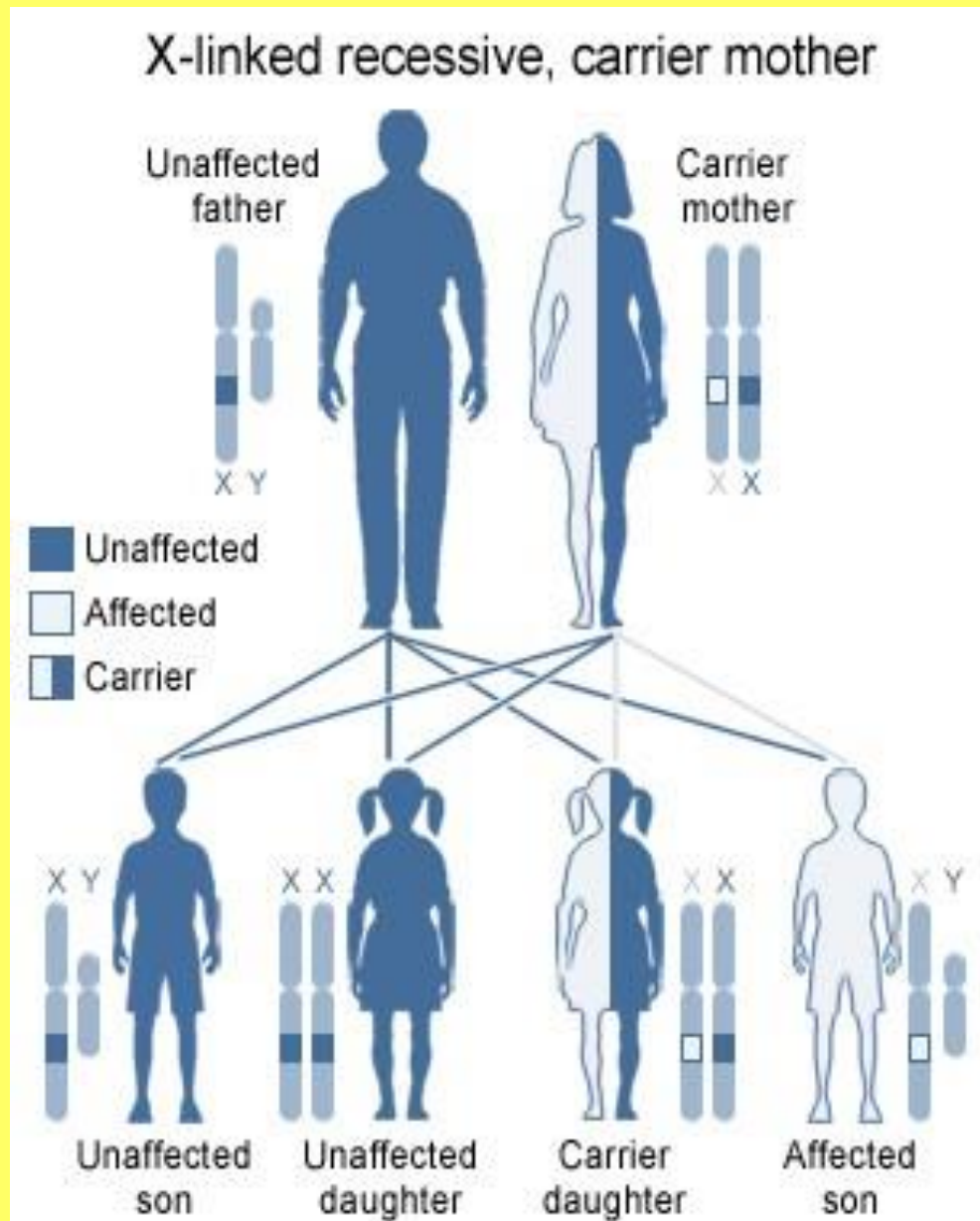
- Distúrbio recessivo ligado ao X caracterizado por uma Fraqueza Muscular Progressiva. O defeito básico é uma anormalidade do gene estrutural da proteína distrofina causando níveis nulos ou bastante reduzidos de distrofina no músculo. Normalmente, a distrofina é ligada à membrana muscular e ajuda a manter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



1/3.600



# Herança Recessiva Ligada ao X

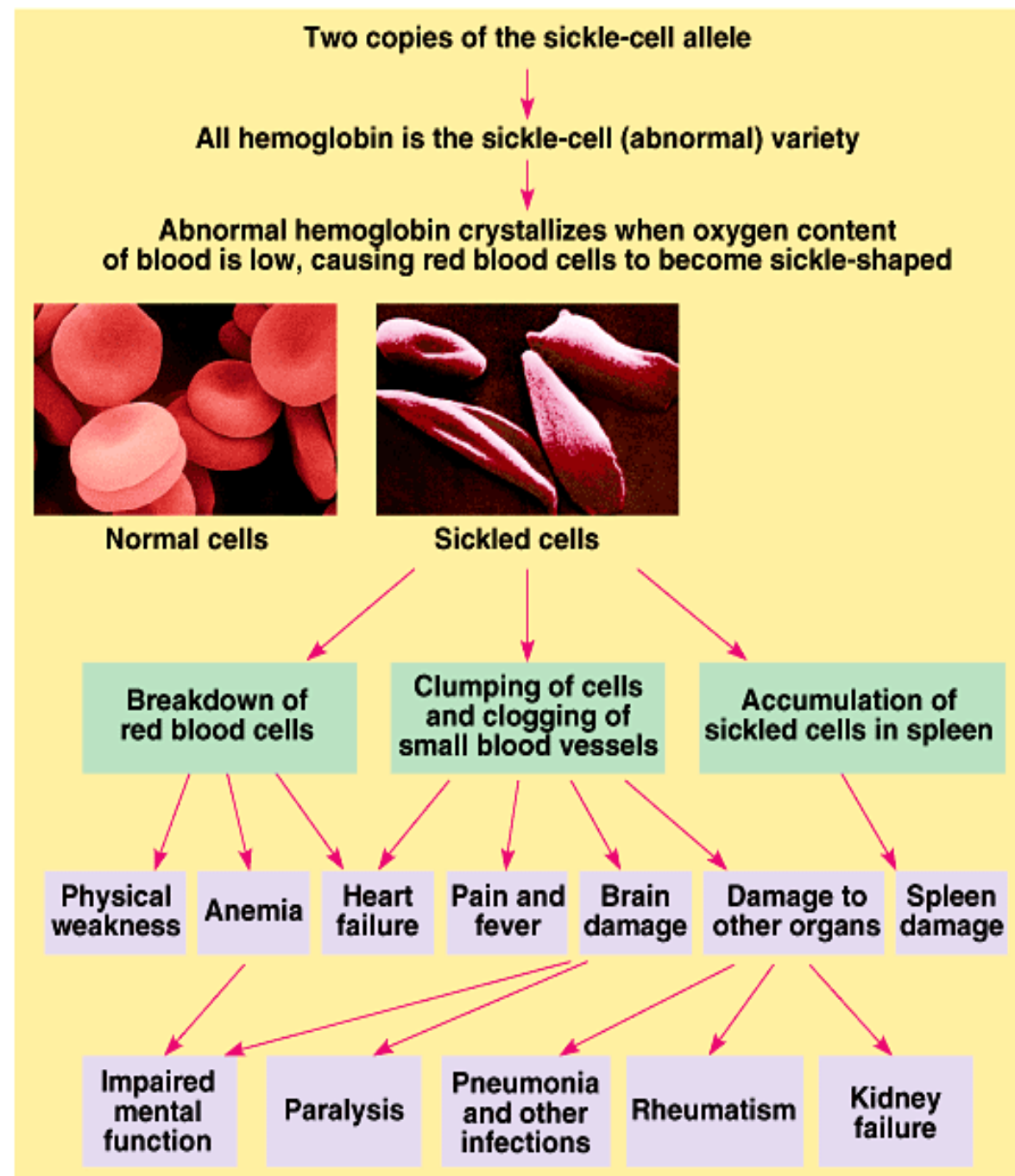


# Alelos múltiples

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

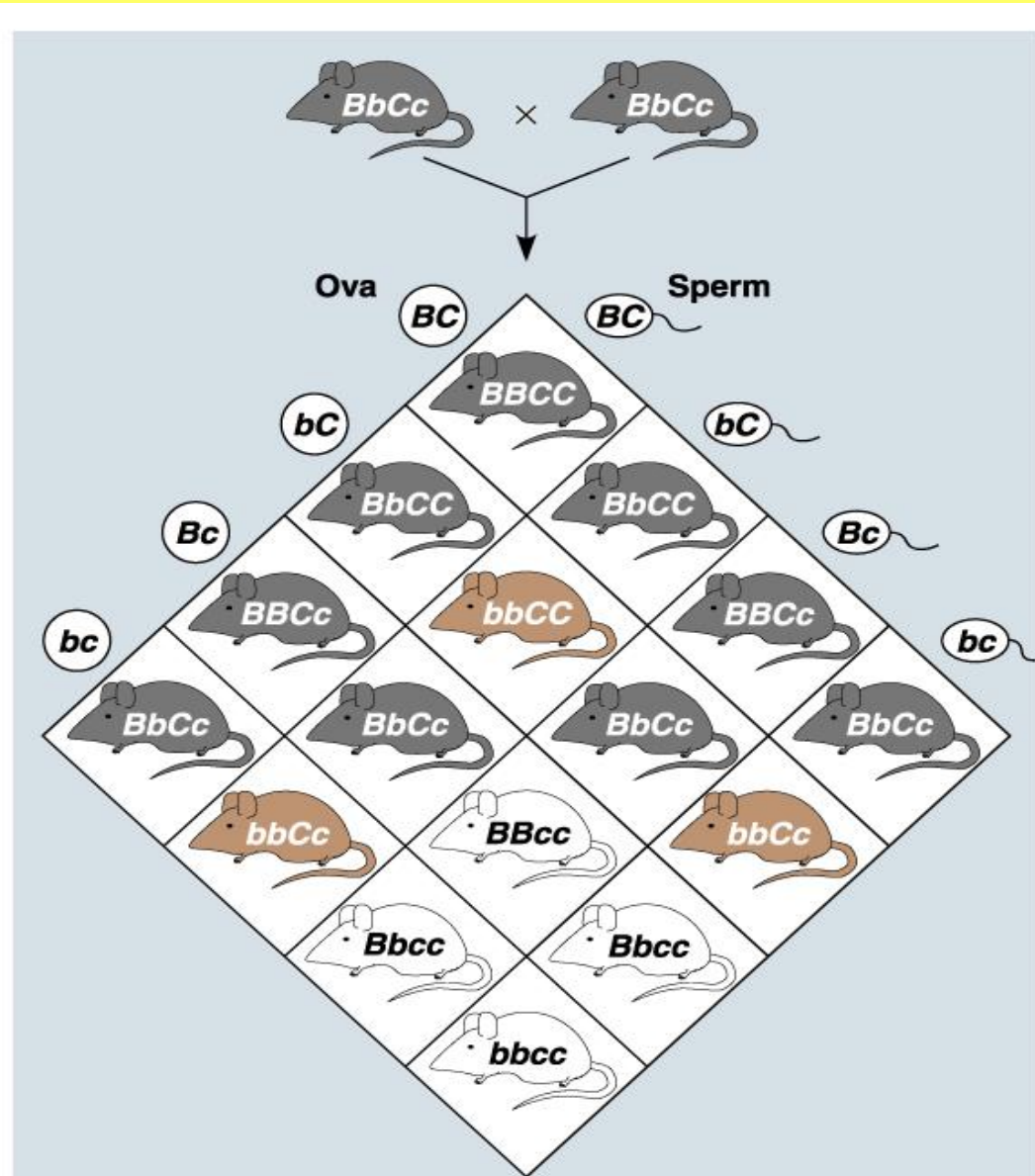
# Pleiotropia

- Múltiplos efeitos fenotípicos de um gene



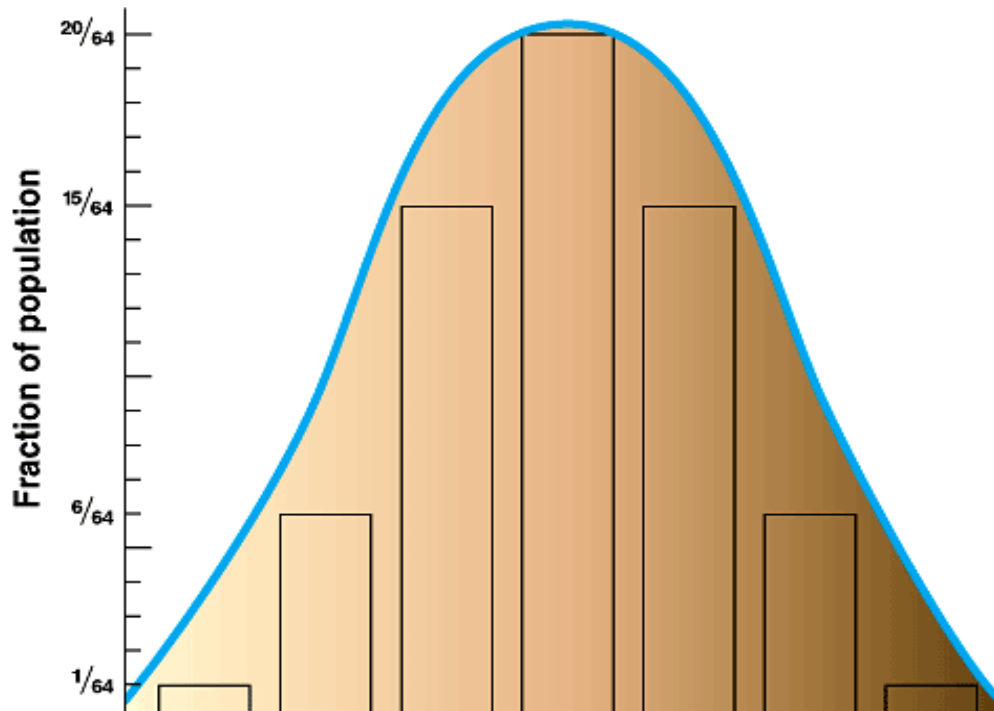
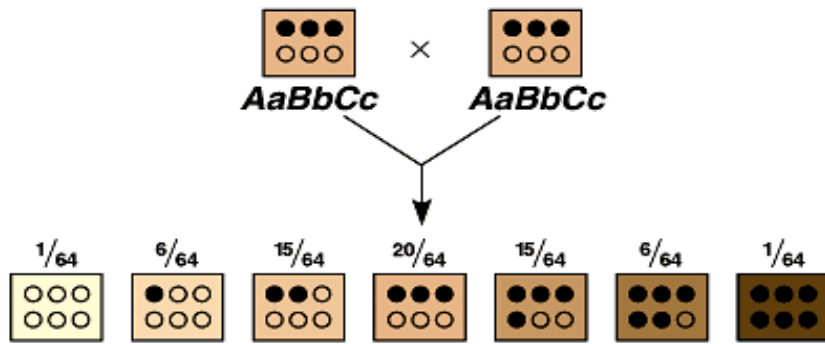
# Epistase

- 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.

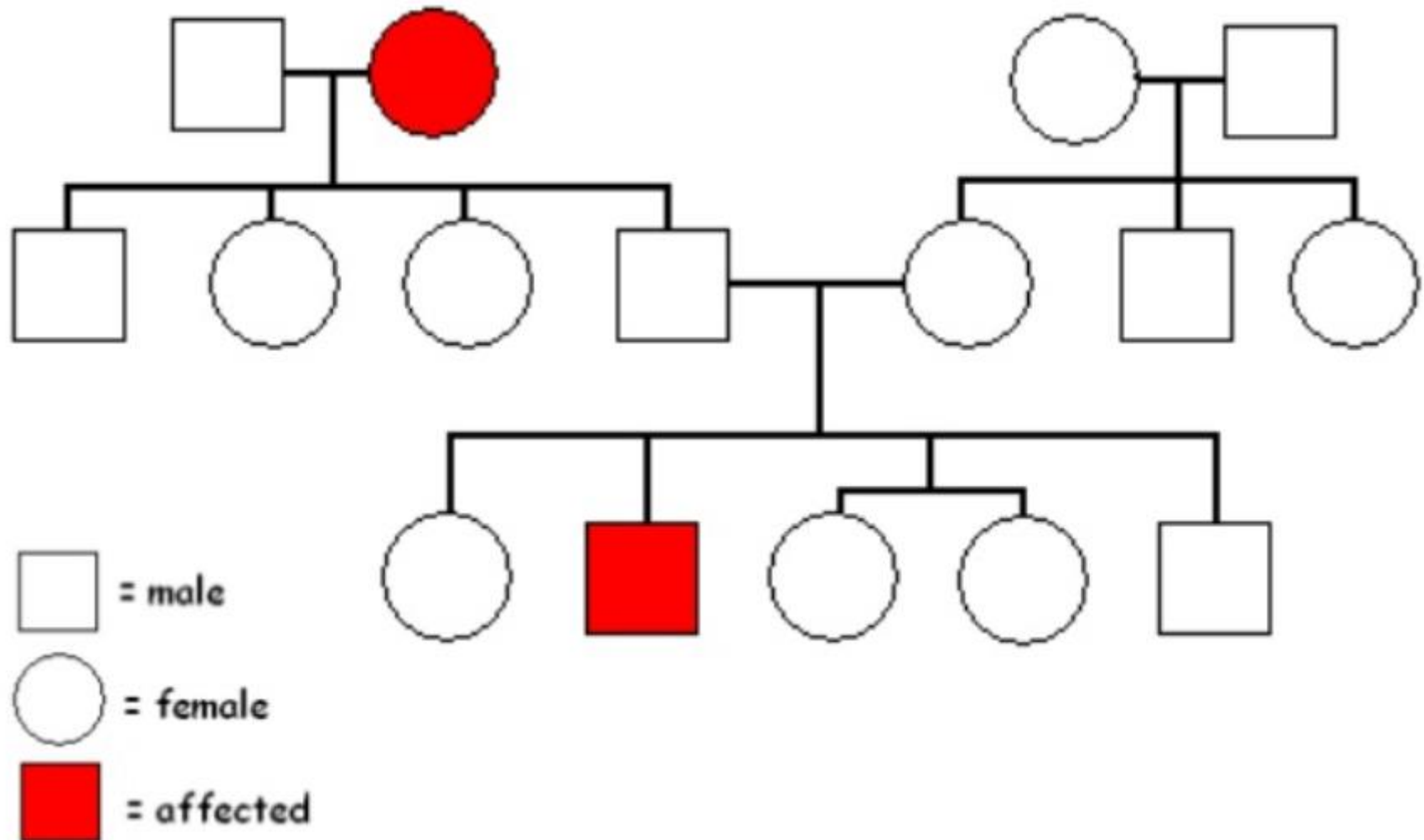


# Herança poligênica

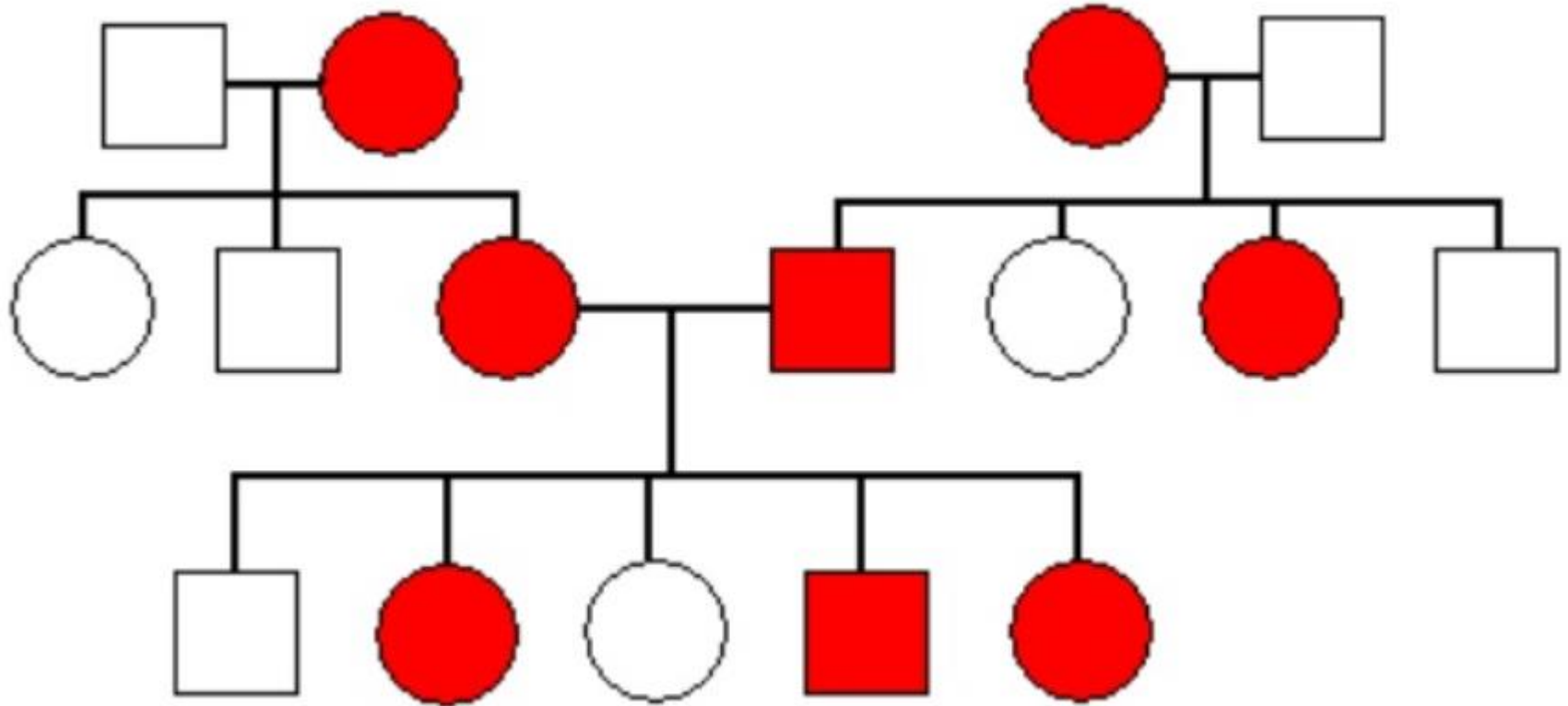
**Pigmentação em humanos – pelo menos tres (3) genes.**



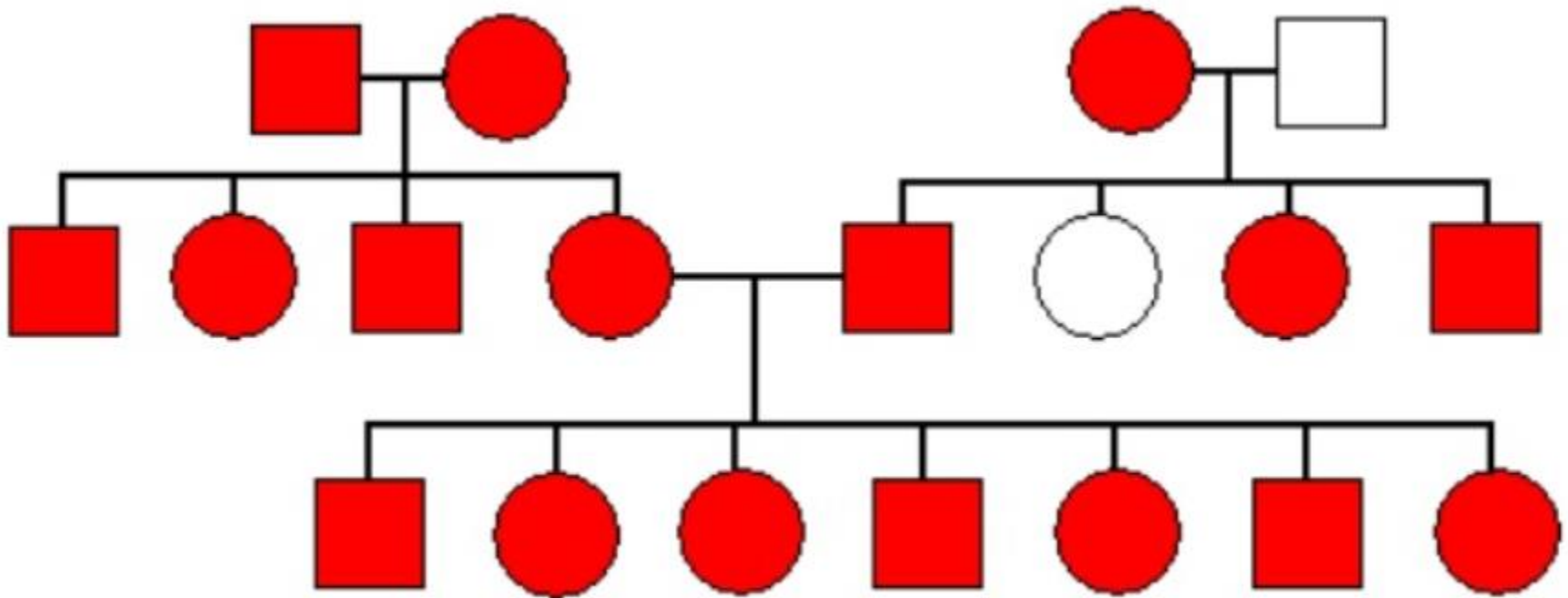
# 1. Padrão de Herança? Mostra genótipos



## 2. Padrão de Herança? Mostra genótipos

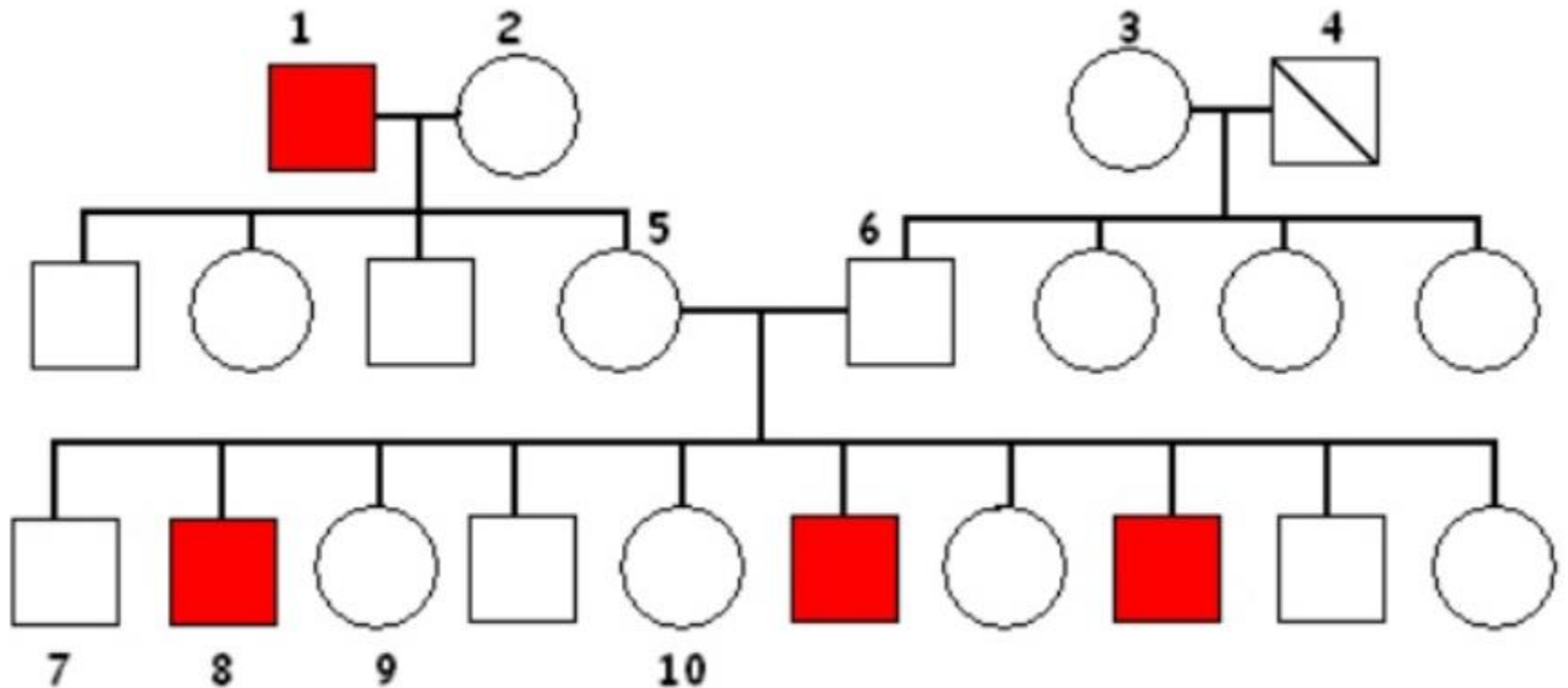


### 3. Padrão de Herança? Mostra genótipos

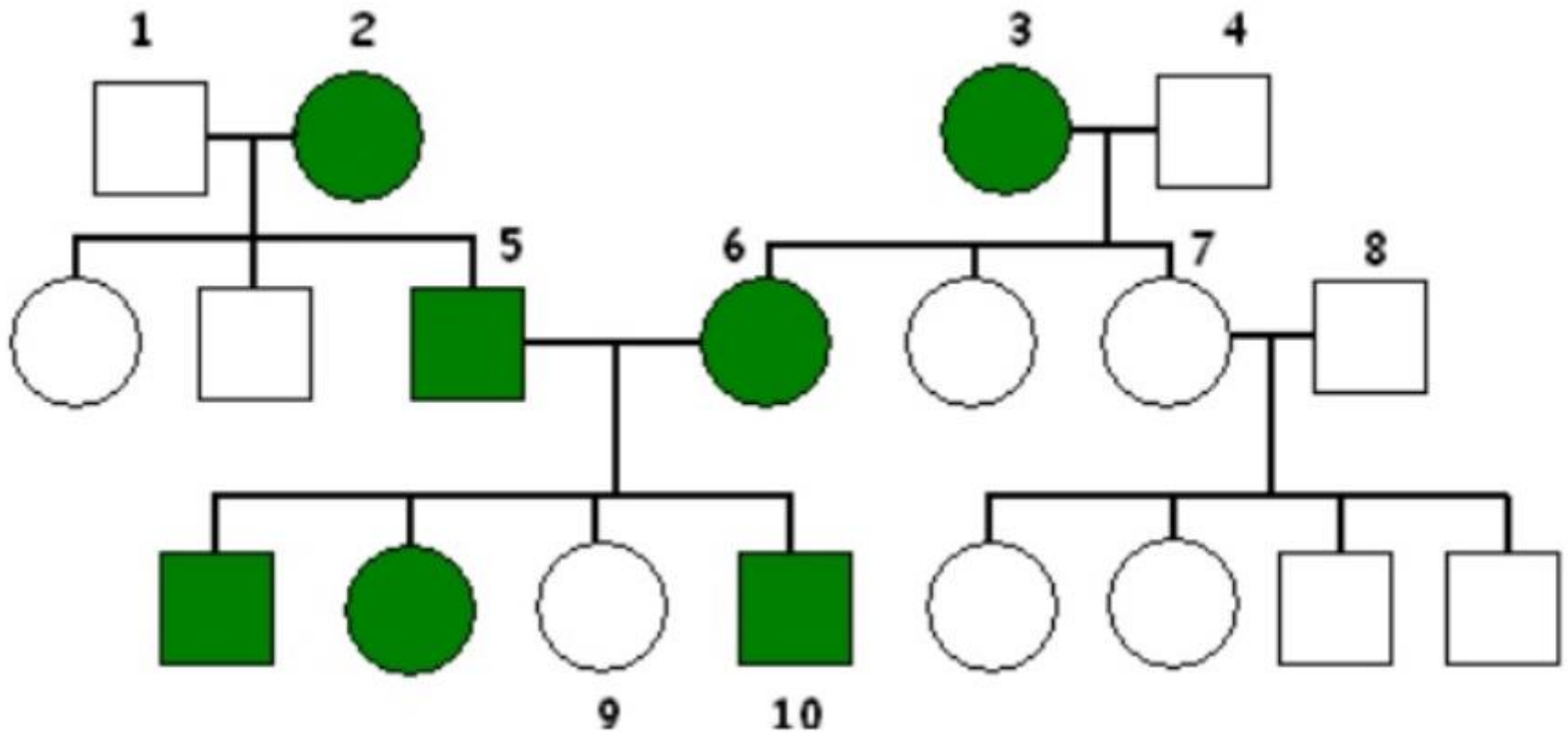




# 4. Padrão de Herança? Mostra genótipos



# 5. Padrão de Herança? Mostra genótipos



# 6. Padrão de Herança? Mostra genótipos

