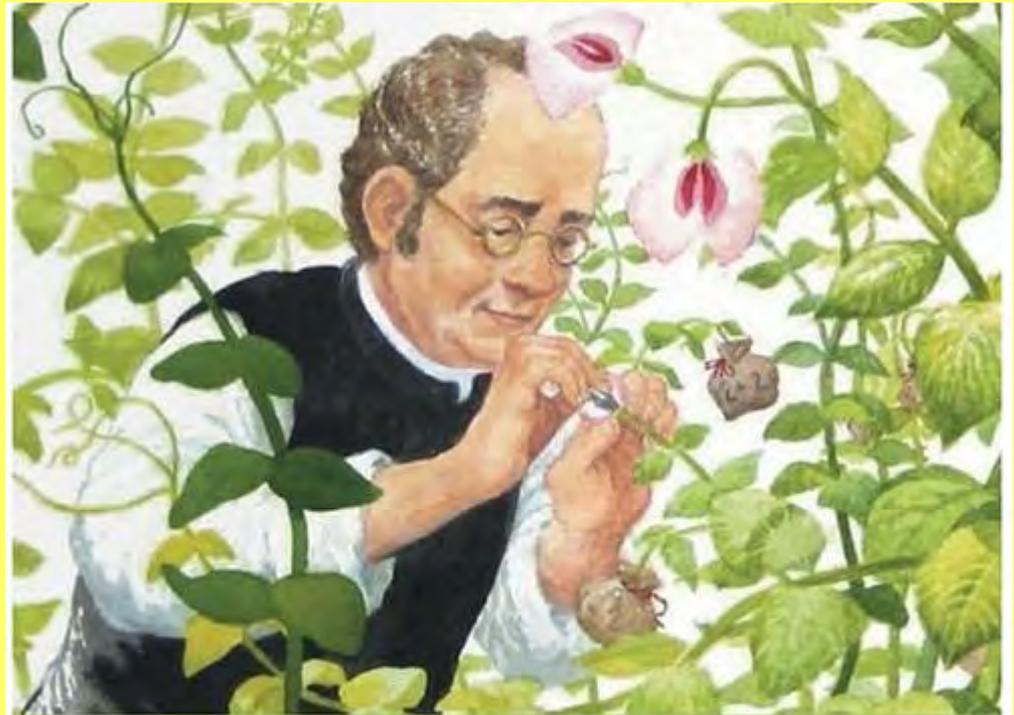


Padrões de Herança I

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

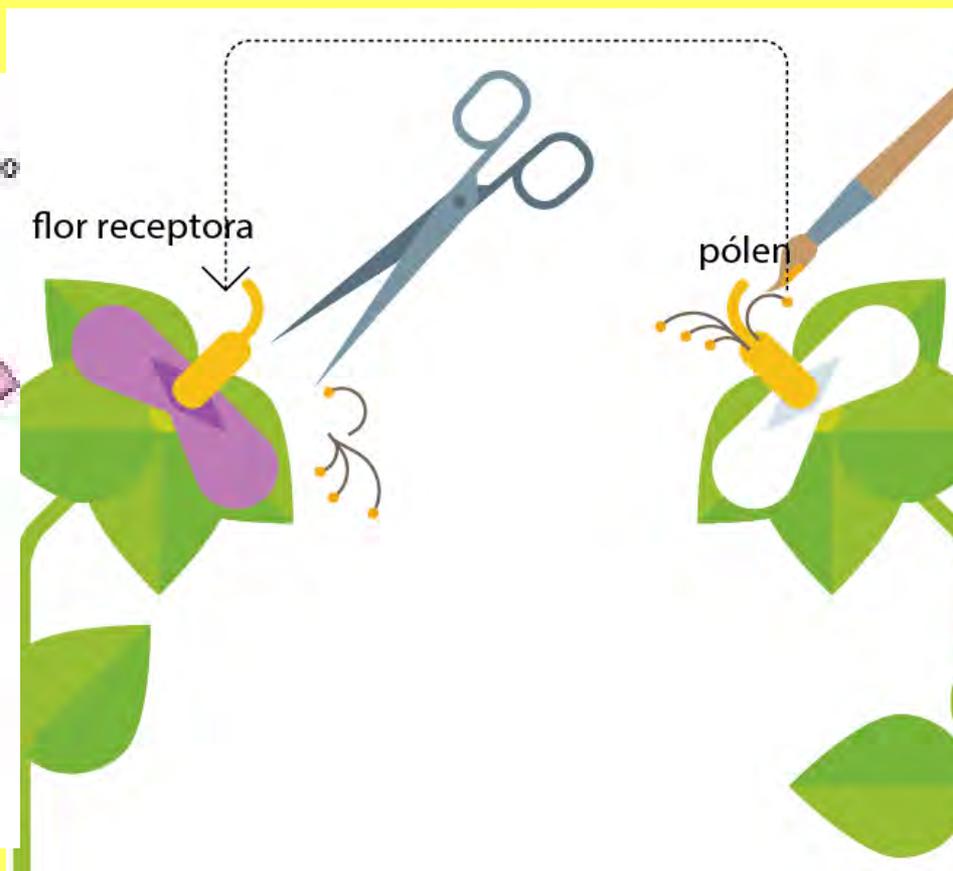
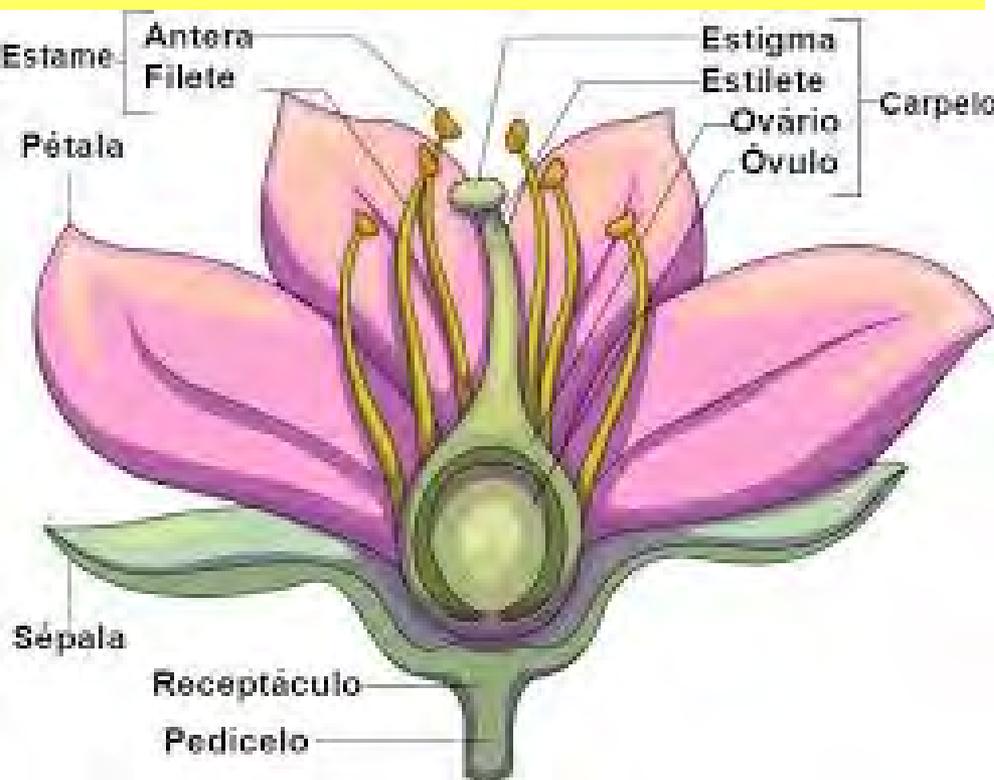


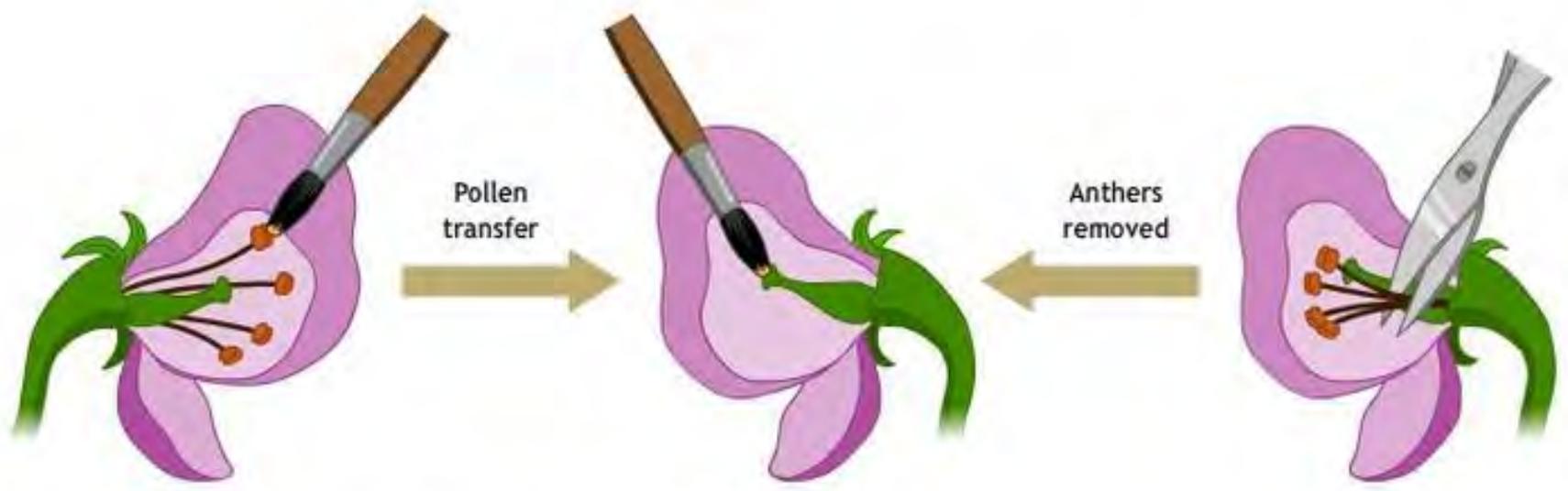
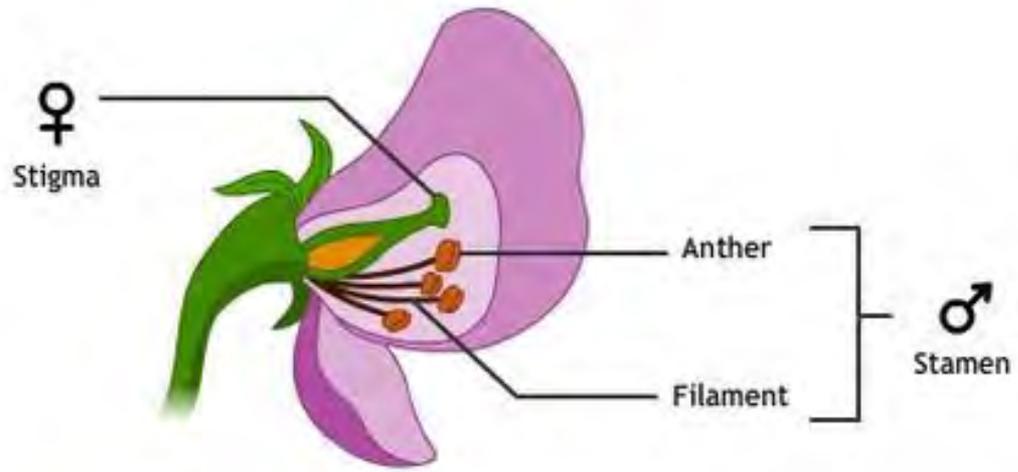
• Porque ervilhas?

Existem variedades com caracteres herdáveis que variam

Fácil de controlar cruzamentos

Cada planta é macho e fêmea





Forma da semente



Lisa



Rugosa

Cor da semente



Amarela



Verde

Cor da flor

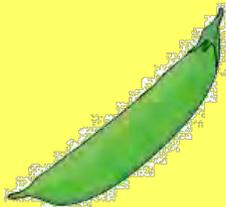


Roxa

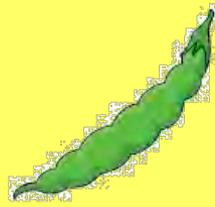


Branca

Forma da vagem

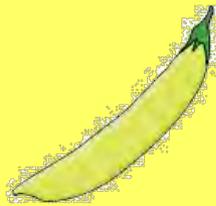


Inflada

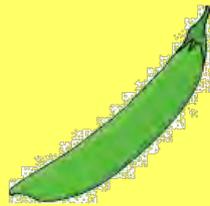


Ondulada

Cor da vagem



Amarela

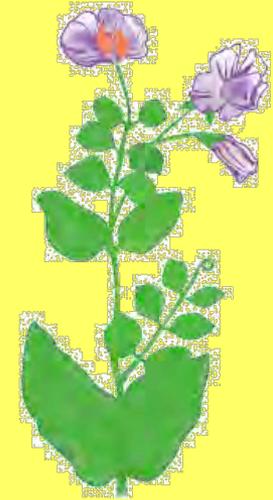


Verde

Posição da flor

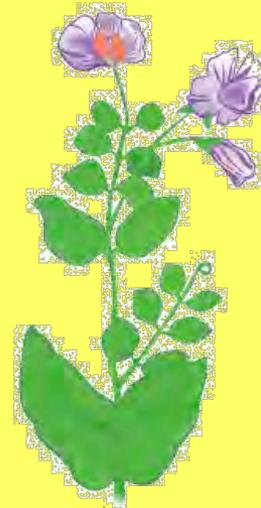


Axial



Terminal

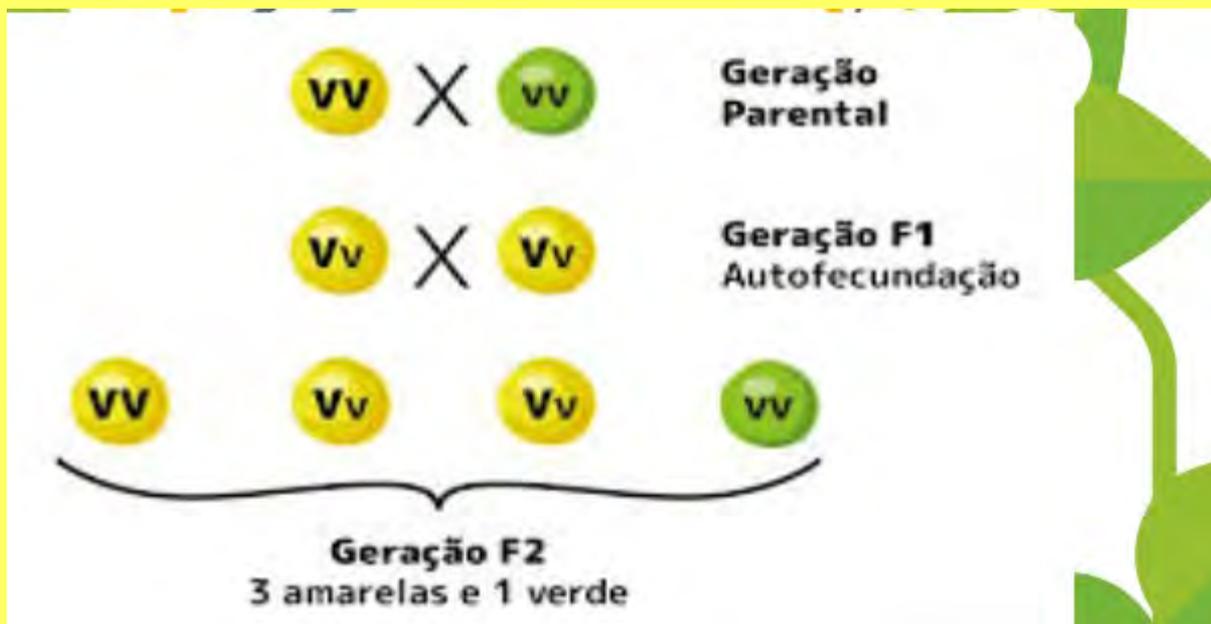
Altura do caule



Alta



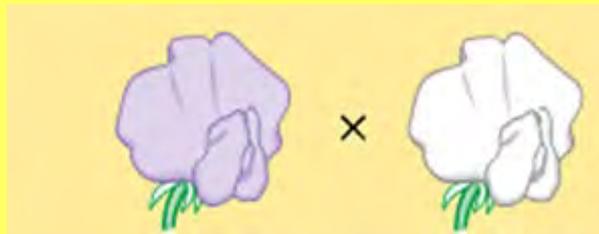
Anã



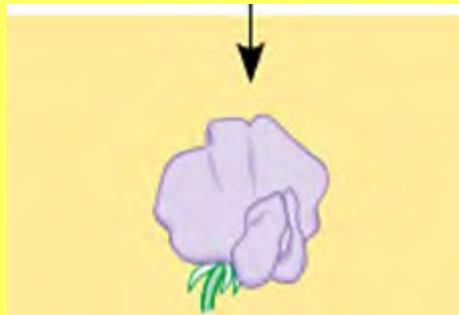
- Mendel cruzava duas variedades com contraste para um caractere (linhagem pura)
 - Os parentais – geração **P** e o progênie híbrido geração **F₁**.
- Deixou os híbridos **F₁** autopolinizar para produzir a geração **F₂**.
- Análise quantitativa do **F₂** revelou os dois princípios fundamentais de herança: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

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

Parentais
Linhagens puras



F₁ sem mistura



- 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

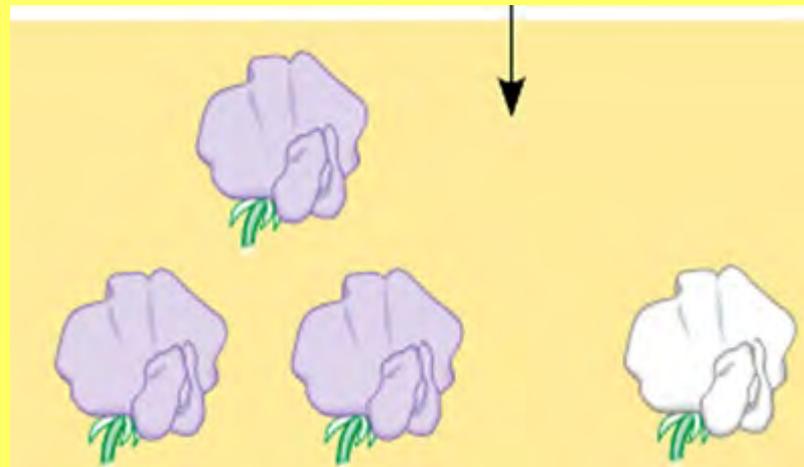
- 705 plantas
flor roxa F_2
e 224

flor branca F_2

.

F_2

F_1



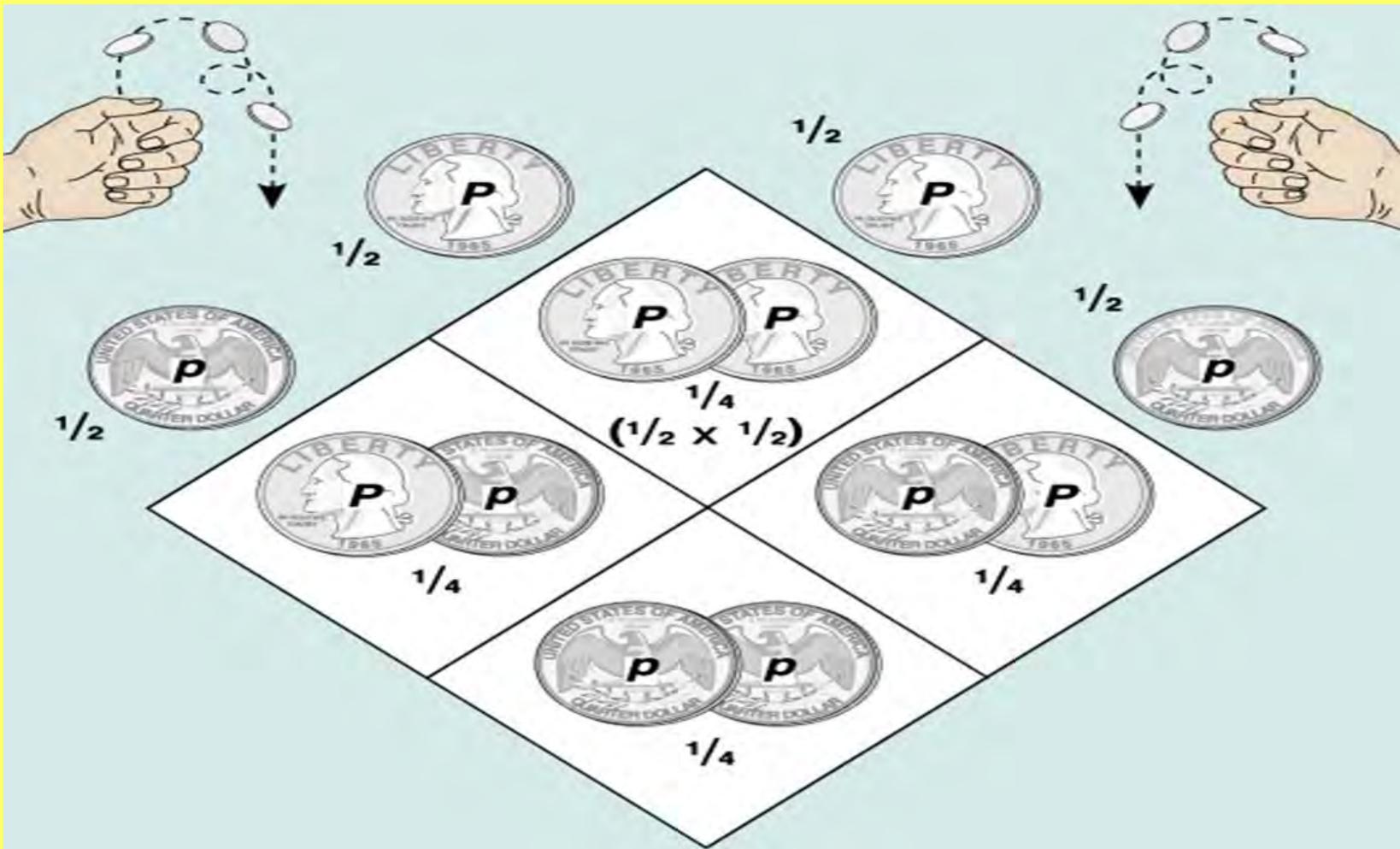
705

224

Herança Mendeliana e as regras de probabilidade

- **F1 x F1 Pp x Pp**
- **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: $\frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \frac{1}{4}$**

Lei de segregação



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

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

Geração P

Lisa e amarela
RR VV

Rugosa e verde
rr vv

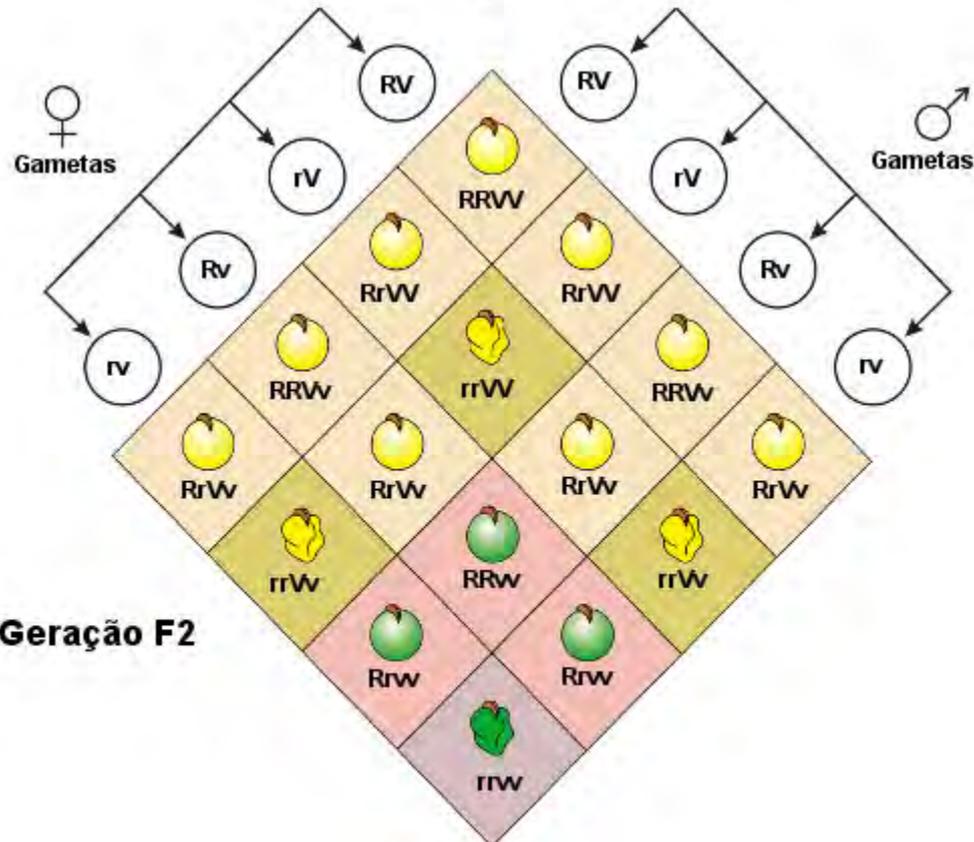
Gametas

RV

rv

Geração F1

Lisa e amarela
RrVv



Geração F2

Cruzamento teste

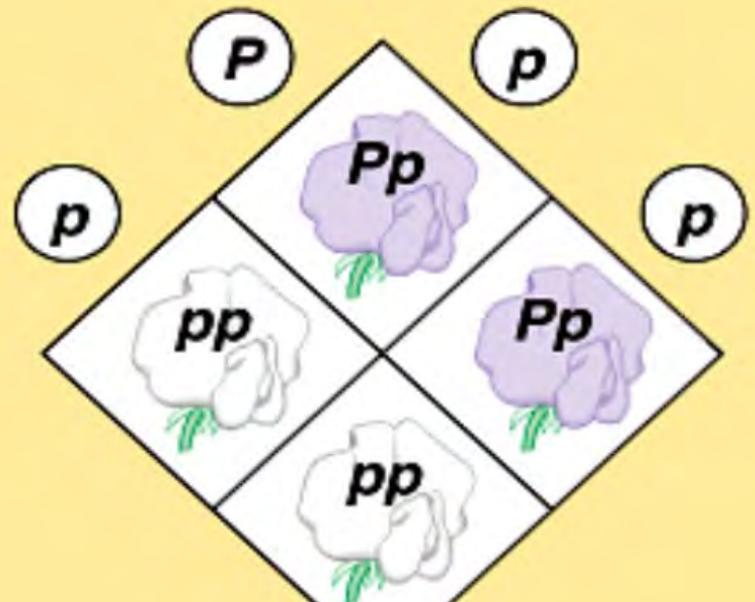
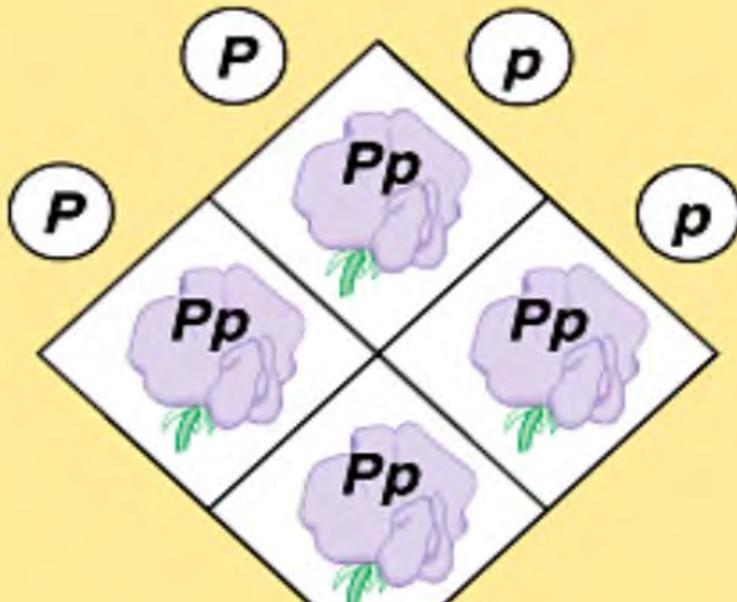


×

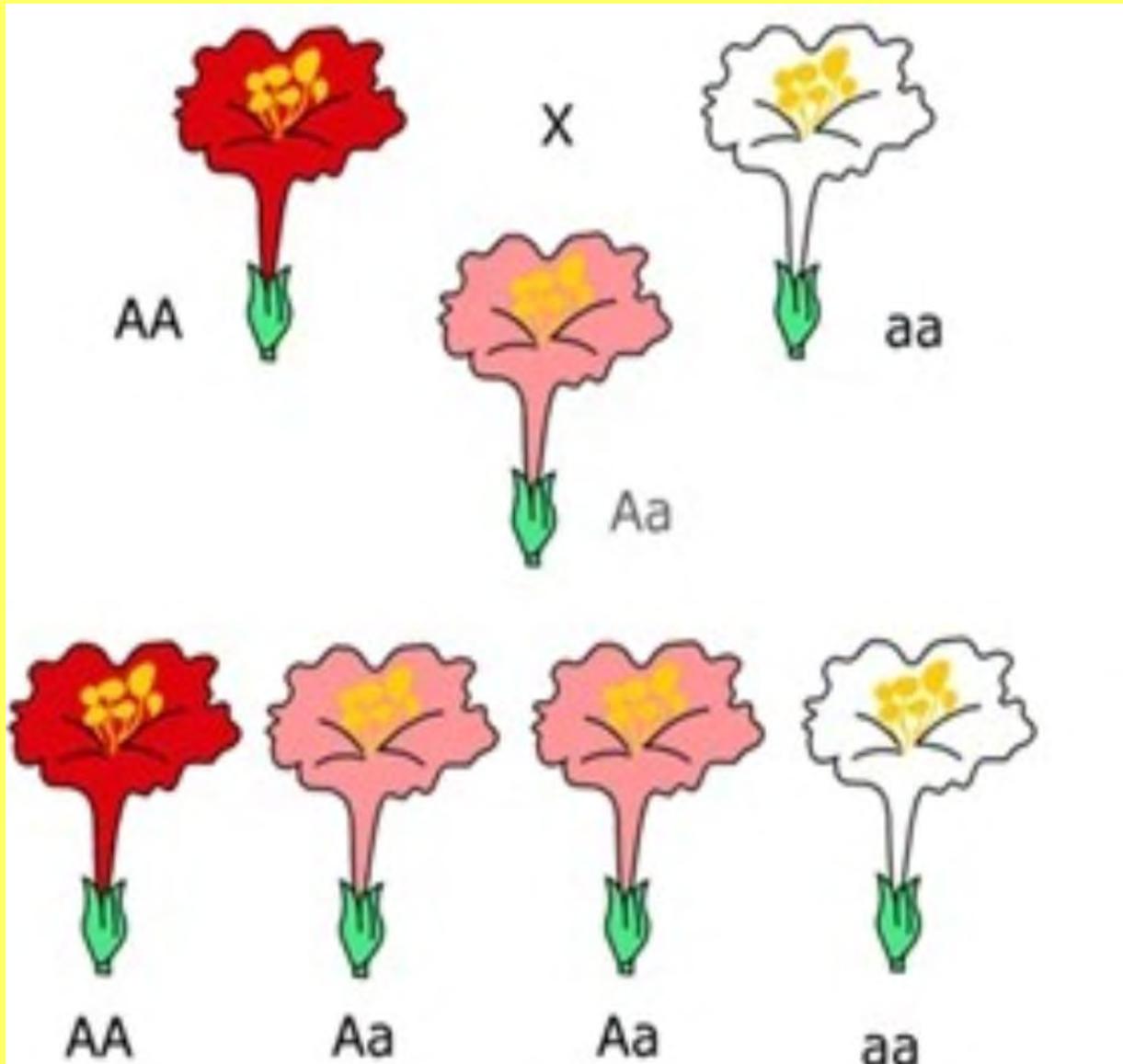


PP ou Pp?

pp



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 progenie e não em um forma intermediária

Sistema ABO – antígenos do sangue – codominância

Fenótipos	Genótipos
A	$I^A I^A$ ou $I^A i$
B	$I^B I^B$ ou $I^B i$
AB	$I^A I^B$
O	ii

Codominancia – cor de pelagem em gado



RR Vermelho

rr Branco

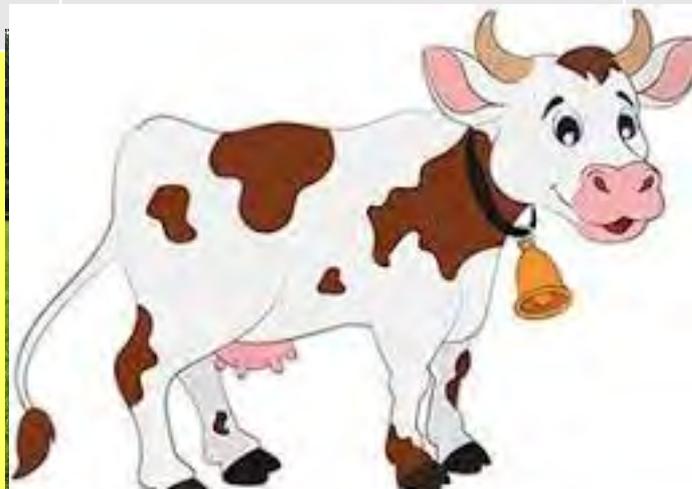
Rr Ruão

- 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 ruão 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 ruão resulta em- 1 vermelho:2 ruão :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: $RR \times rr = \text{todos } Rr$
- 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

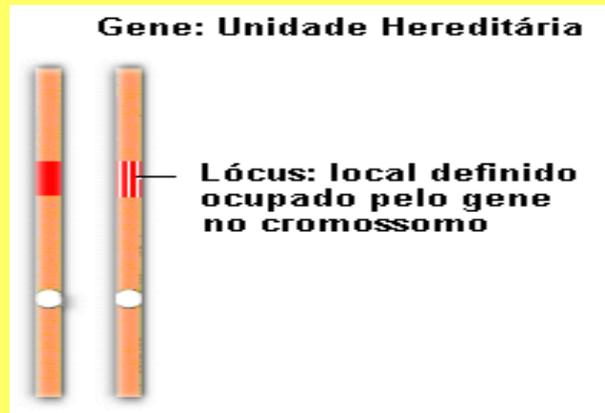
Conceitos Básicos

- **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.



Genótipo – Fenótipo / haplótipos

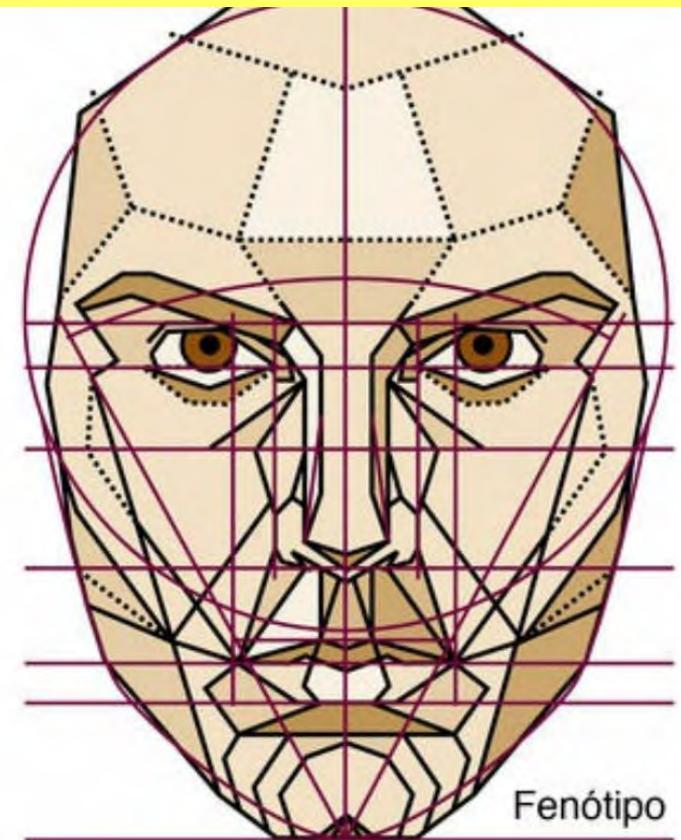
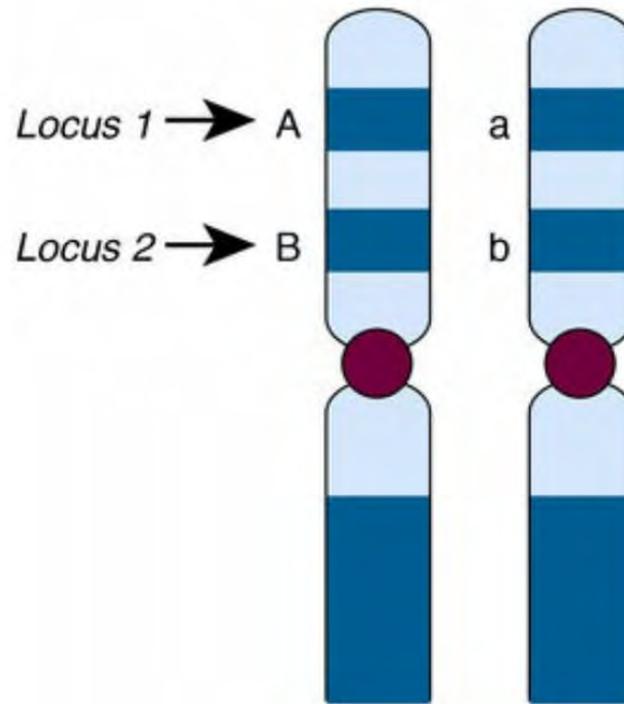


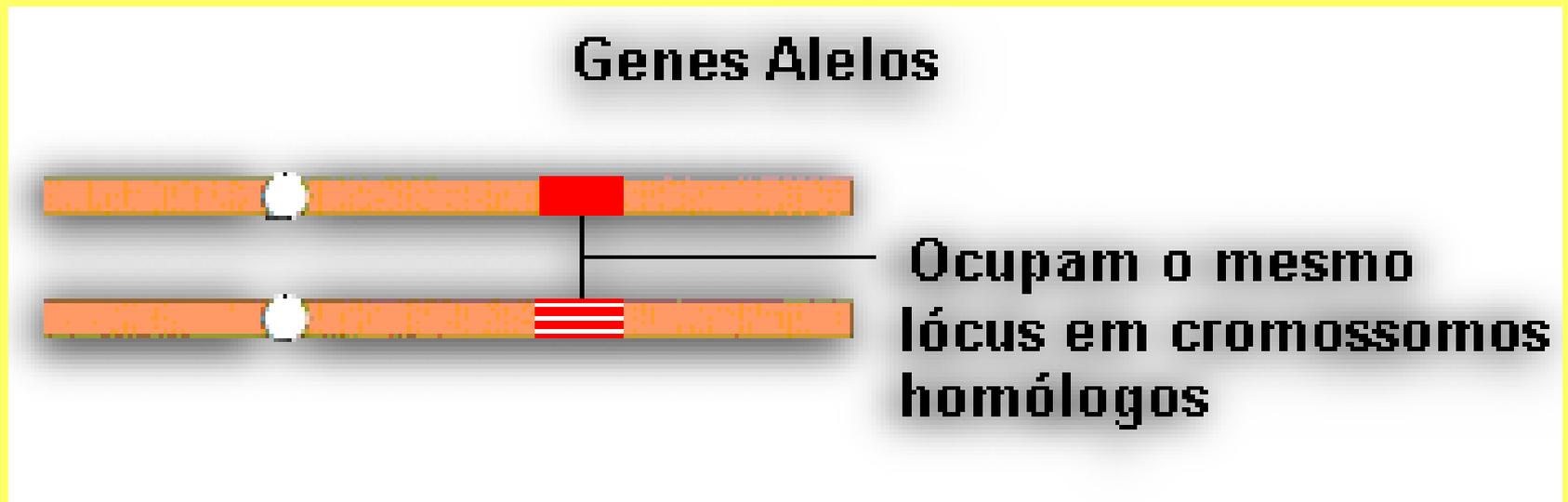
FIGURA 7-1 Os conceitos de genótipo e fenótipo.

Distúrbio monogénico

- **Padrões de herança:**
- Autossômico dominante
- Autossômico recessiva
- Ligada ao X

- **Genes Alelos**

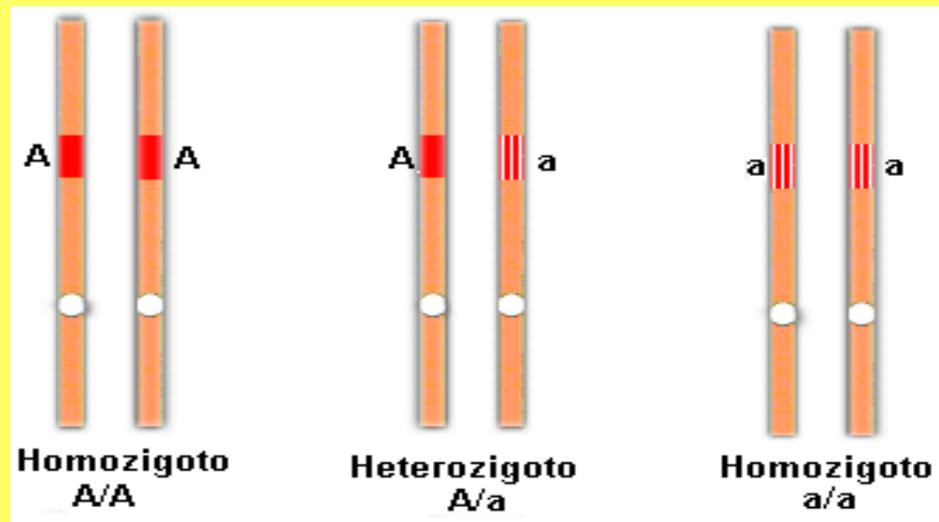
- Os genes que ocupam o mesmo locus em cromossomos homólogos são denominados genes alelos.



- **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

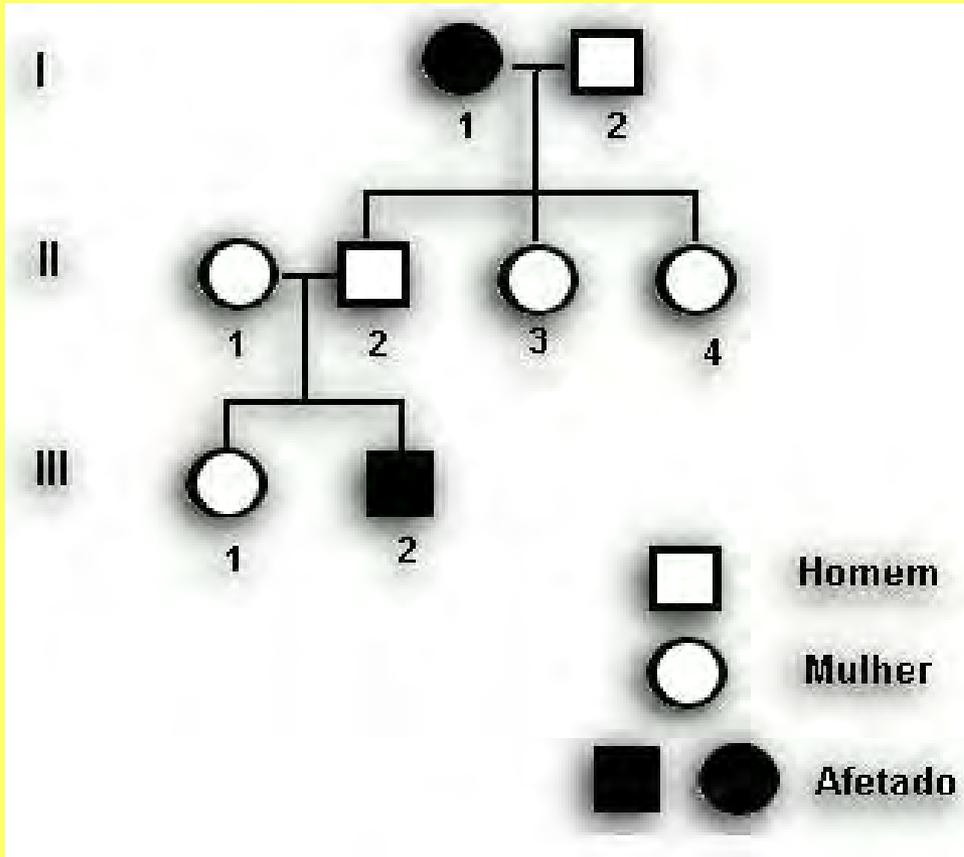
Quando um único gene ou par de genes anormal produz **efeitos fenotípicos diversos**, diz-se que sua expressão é pleitrópica. Como exemplo, podemos citar a Síndrome de Bardet-Bield, que é um raro distúrbio autossômico recessivo caracterizado por retardamento mental, obesidade, polidactilia, hipogenitalismo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



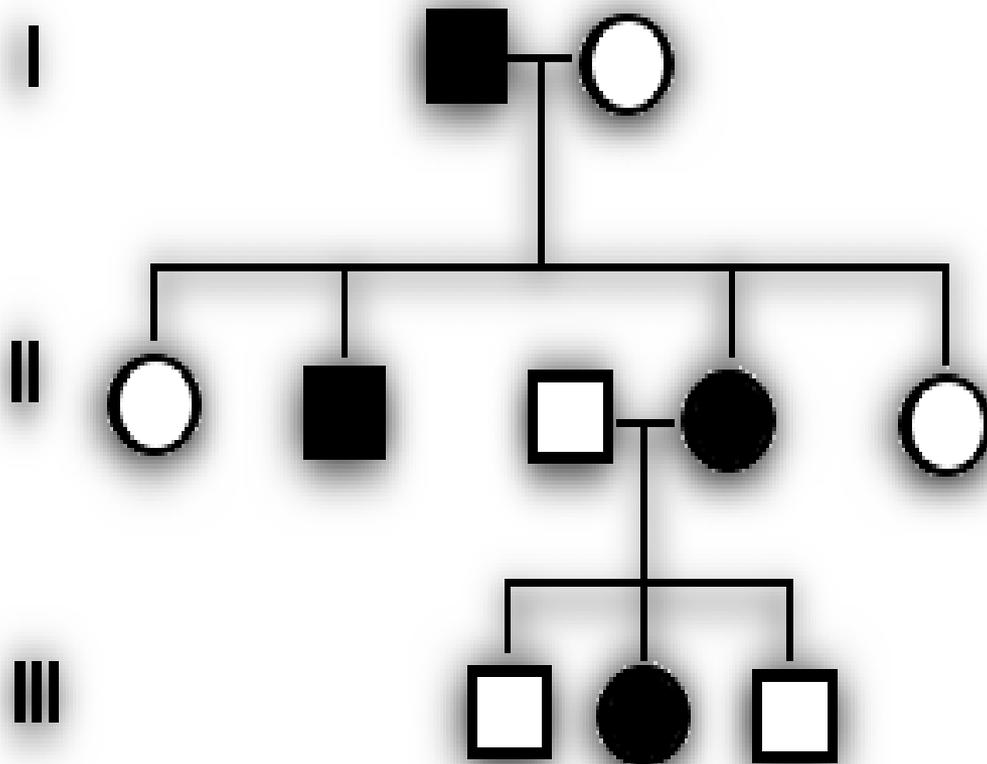
Hereditograma – símbolos



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

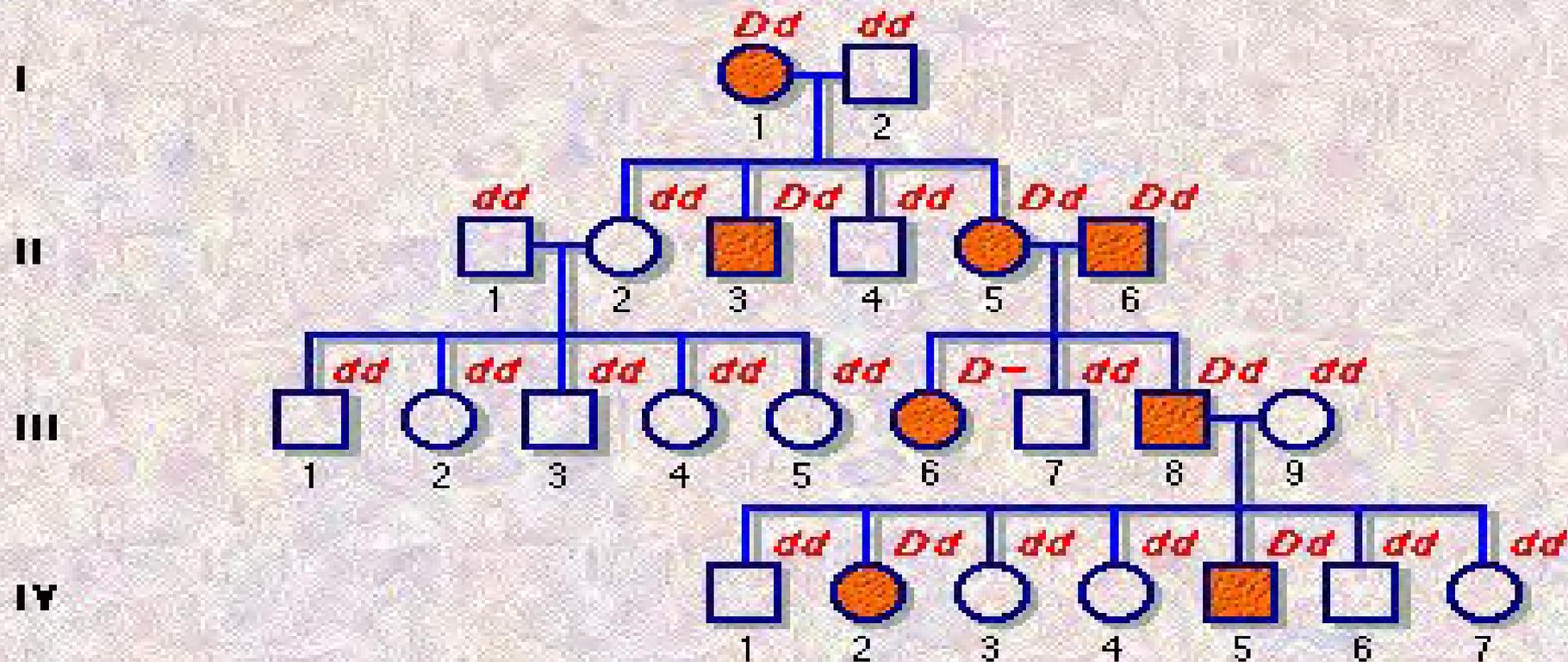


- Nos casamentos que produzem filhos com uma doença autossômica dominante, um genitor geralmente é heterozigotico para a mutação e o outro genitor é homozigótico para o alelo normal.
- Cada filho desse casamento tem uma chance de 50% de receber o alelo anormal (A) do genitor afetado e, portanto ser afetado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



○ Female □ Male ● Affected female ■ Affected male

Huntington's Disease

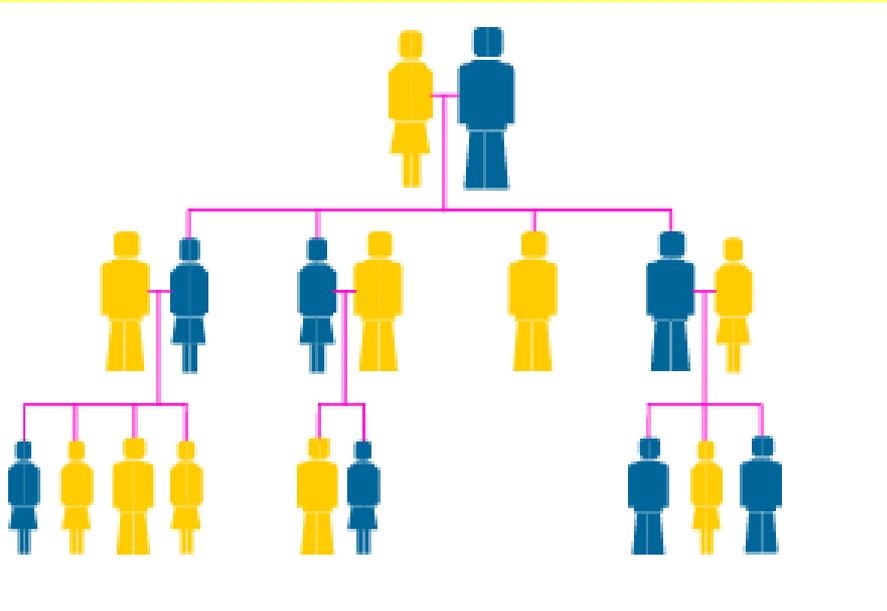


Herança Autossômica

Dominante • *Doença de Huntington (DH)*

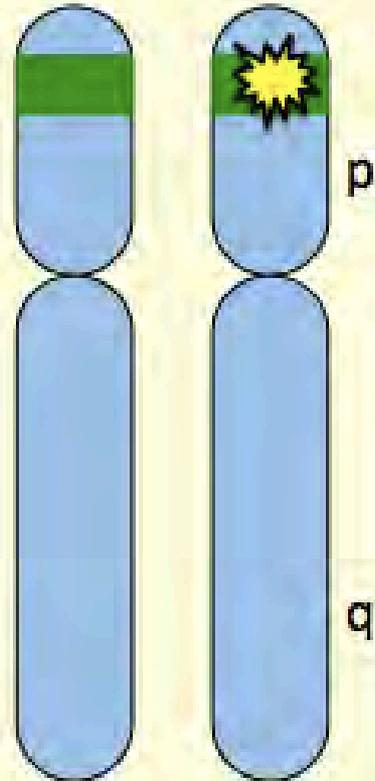
É uma doença neurodegenerativa fatal de herança autossômica dominante caracterizada por movimentos involuntários e demência progressiva. O aparecimento da doença se dá entre os 30-50 anos de idade sendo 38 a idade média de aparecimento.

O gene foi mapeado no cromossomo 4p16 em 1981 por técnicas de genética molecular. É possível identificar os indivíduos portadores do gene.



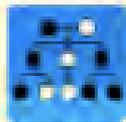
Huntington's Disease

HD gene
4p16



Doença de Huntington

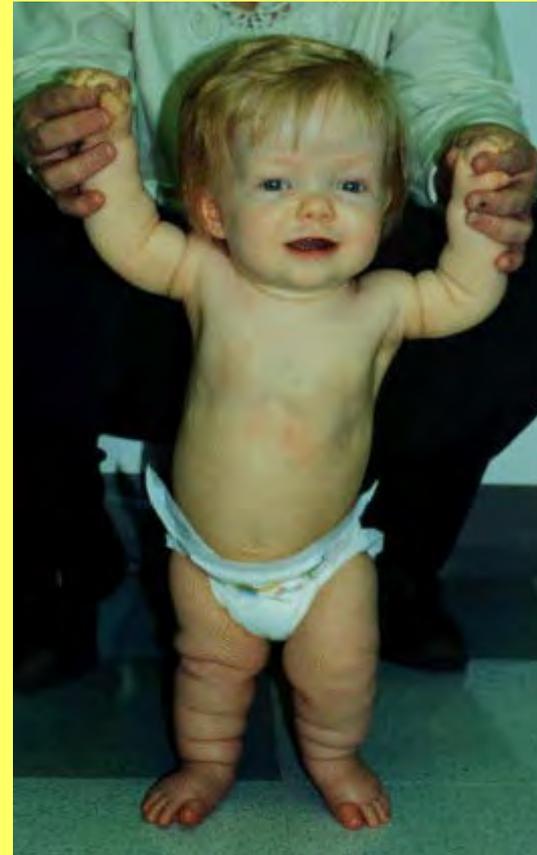
Cromossomo 4



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

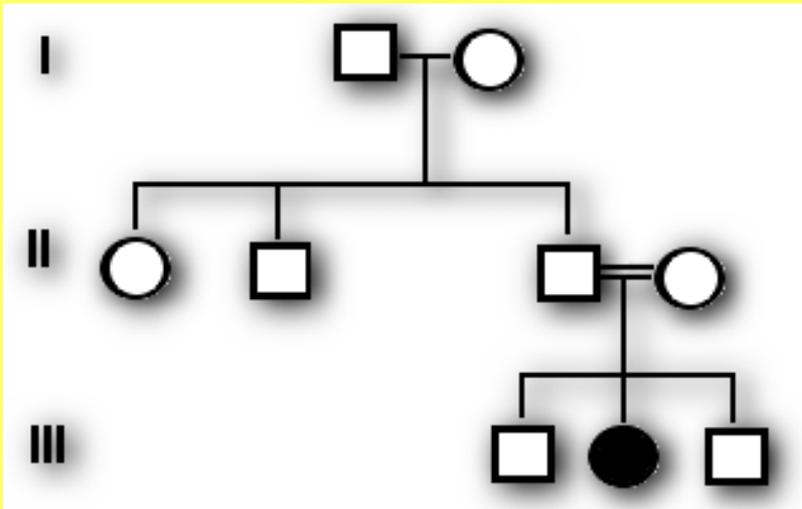
Herança Autossômica Dominante

- Acondroplasia
 - Nanismo genético mais comum



Herança Autossômica

Recessiva

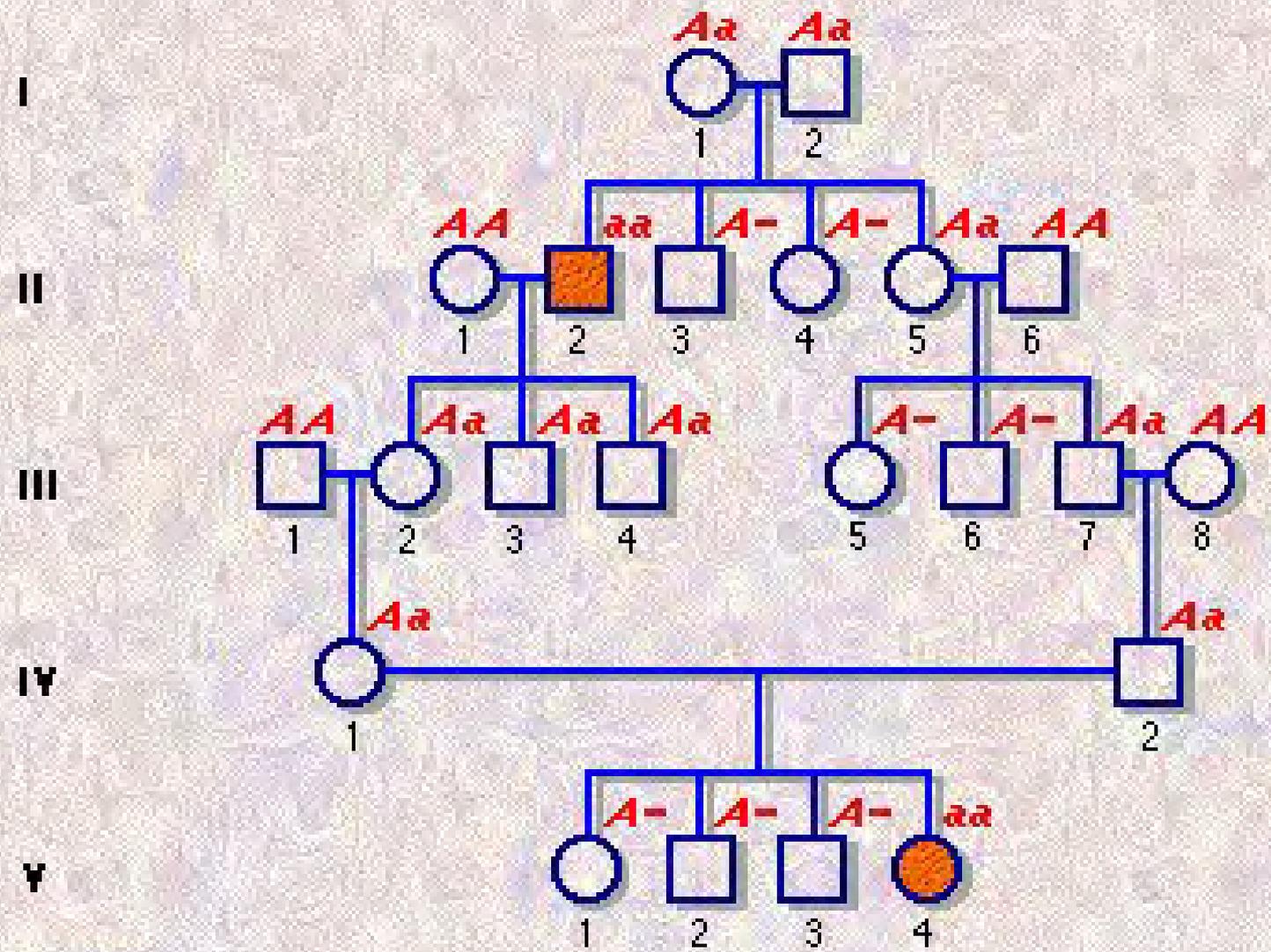


- Os distúrbios autossômicos recessivos expressam-se apenas em homozigotos, que, portanto, devem ter herdado um alelo mutante de cada genitor
- O risco de seus filhos receberem o alelo recessivo de cada genitor, e serem afetados é de $1/4$. Eles podem ser transmitidos nas famílias por numerosas gerações 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



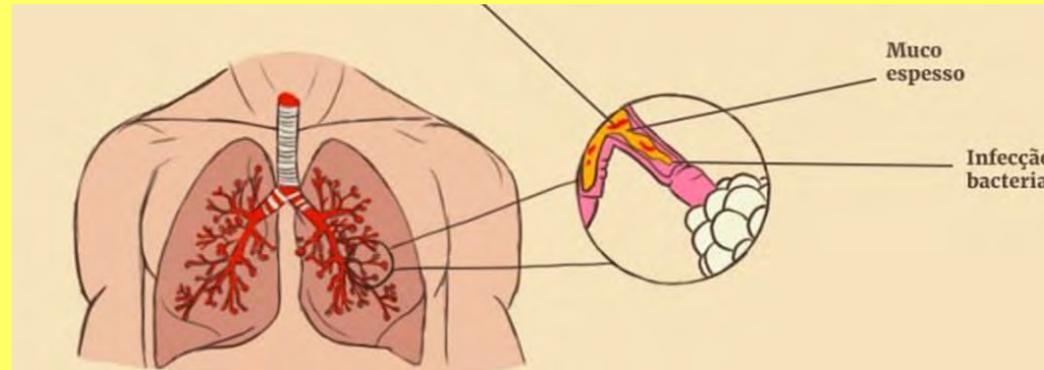
Female
 Male
 Affected female
 Affected male

- **Fibrose Cística**

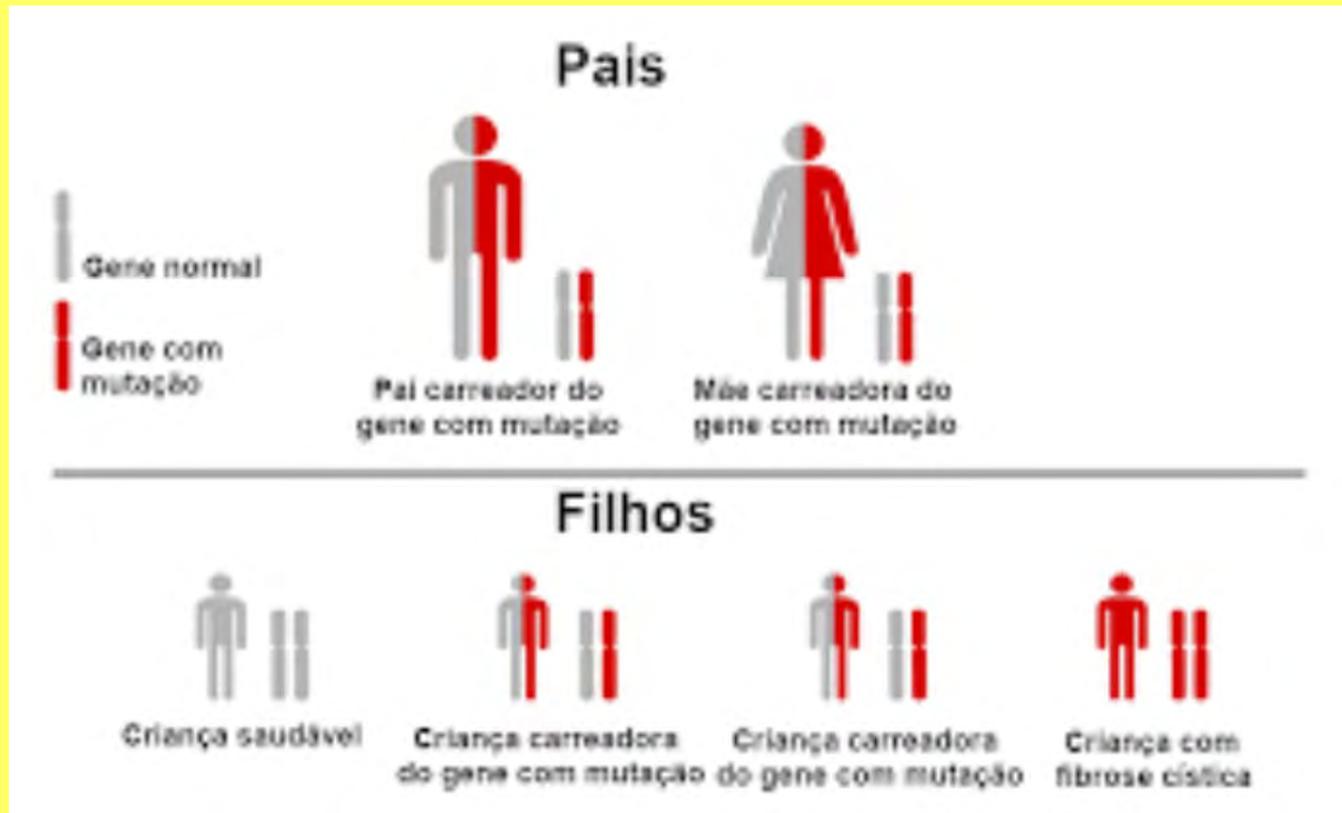
- Doença autossômica recessiva
- caracterizada por doença
- pulmonar crônica, insuficiência
- pancreática exócrina, aumento da

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.

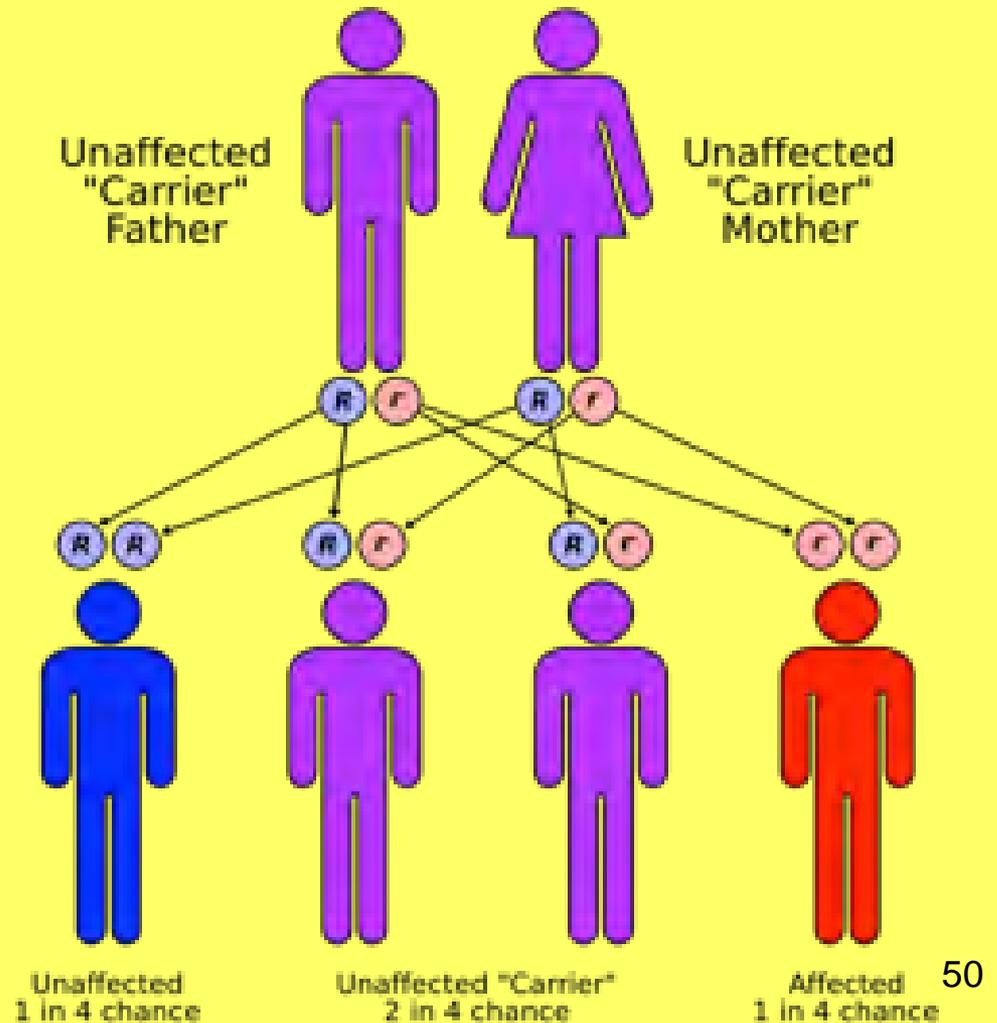


Fibrose cística - Autossômico recessiva

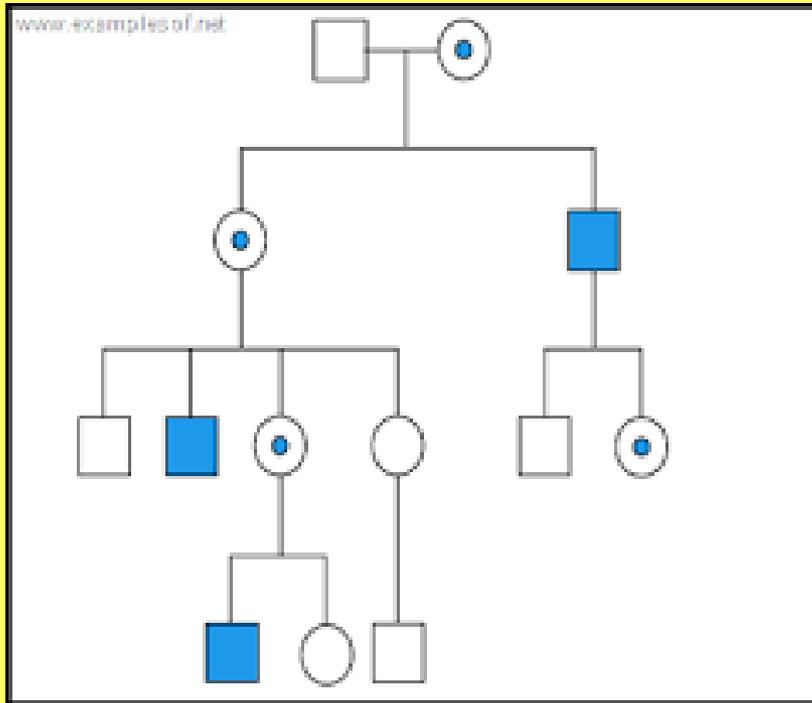


Herança Autossômica Recessiva

Albinismo



Herança Recessiva Ligada ao X



- 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.

Herança Recessiva Ligada ao X -Critérios

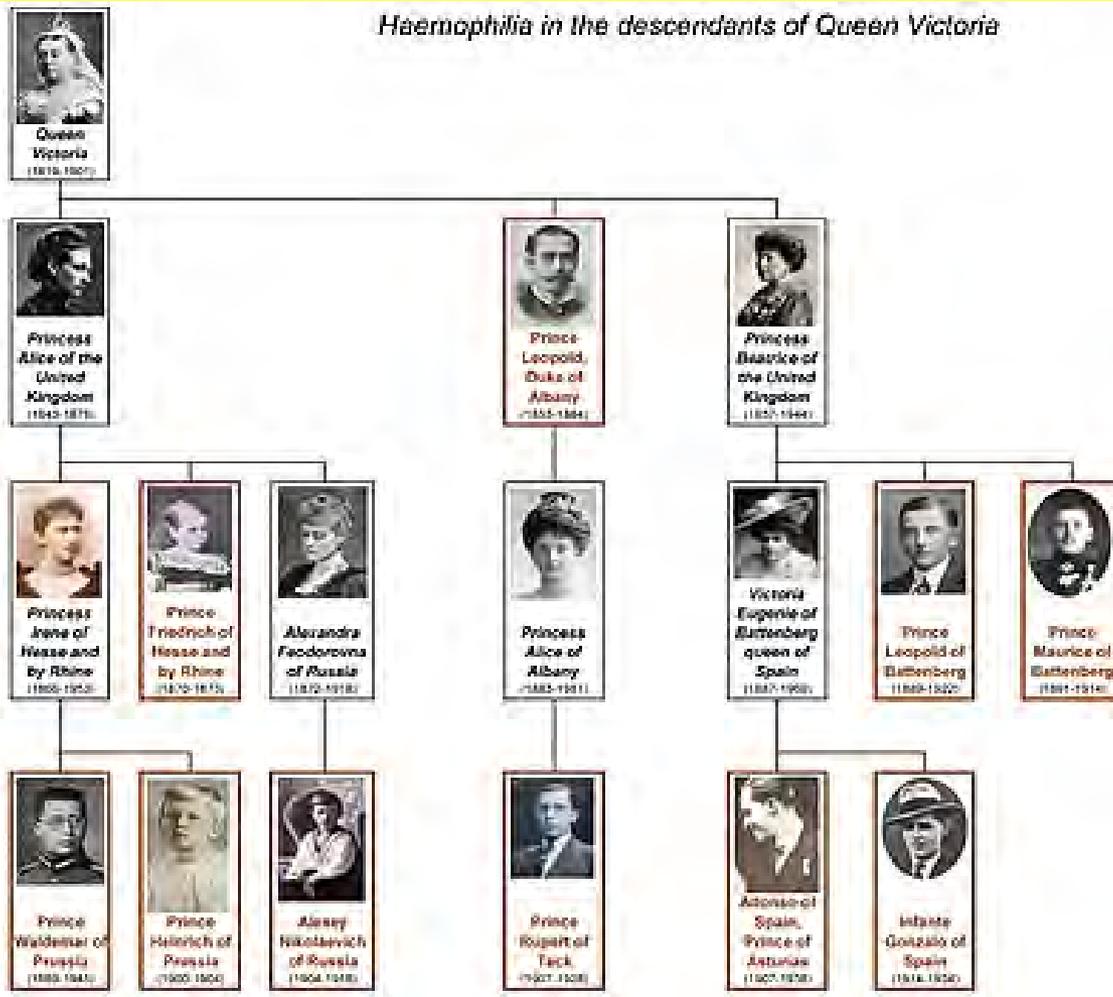
1. A incidência do fenótipo é muito mais alta em homens do que em mulheres.
2. O gene responsável pela afecção é transmitido de um homem afetado para todas as suas filhas.
3. O gene jamais se transmite diretamente do pai para o filho, mas sim de um homem afetado para todas as suas filhas.
4. As mulheres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

Herança Recessiva Ligada ao X

- **Hemofilia A**

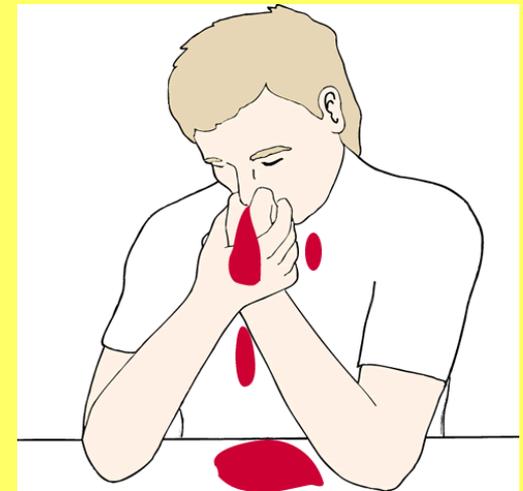
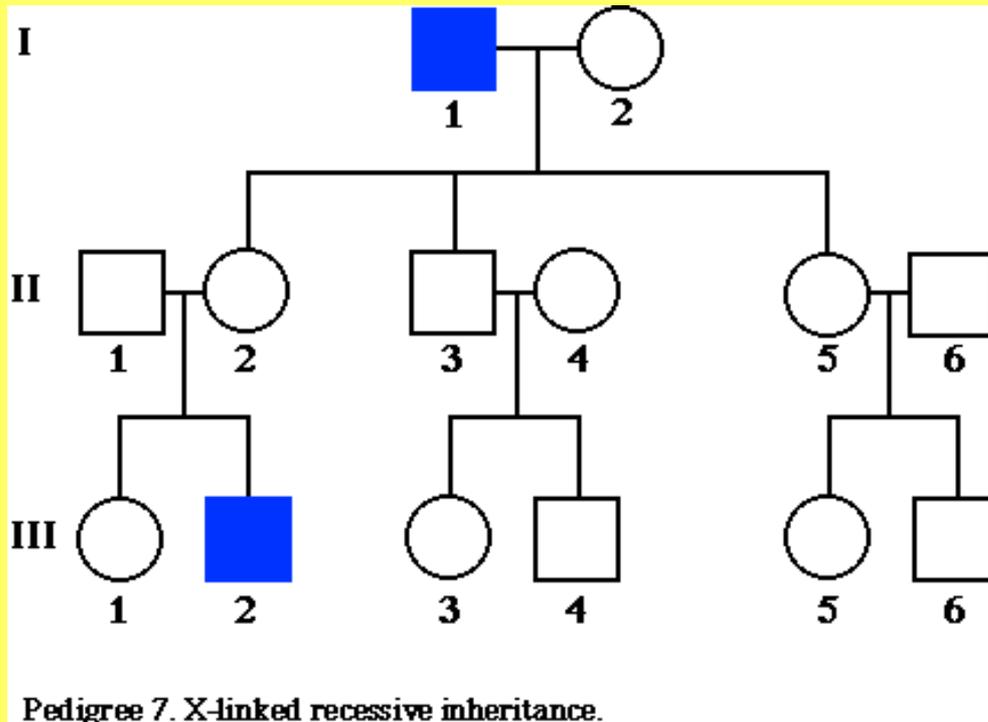
Distúrbio recessivo ligado ao X clássico. É um distúrbio da coagulação caracterizado por tempo de sangramento prolongado. Causado por mutações no gene que codifica o fator VIII, componente da cascata da coagulação. A deficiência do fator VIII resulta numa formação defeituosa de fibrina, comprometendo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

Haemophilia in the descendants of Queen Victoria



Ligado a X – recessivo

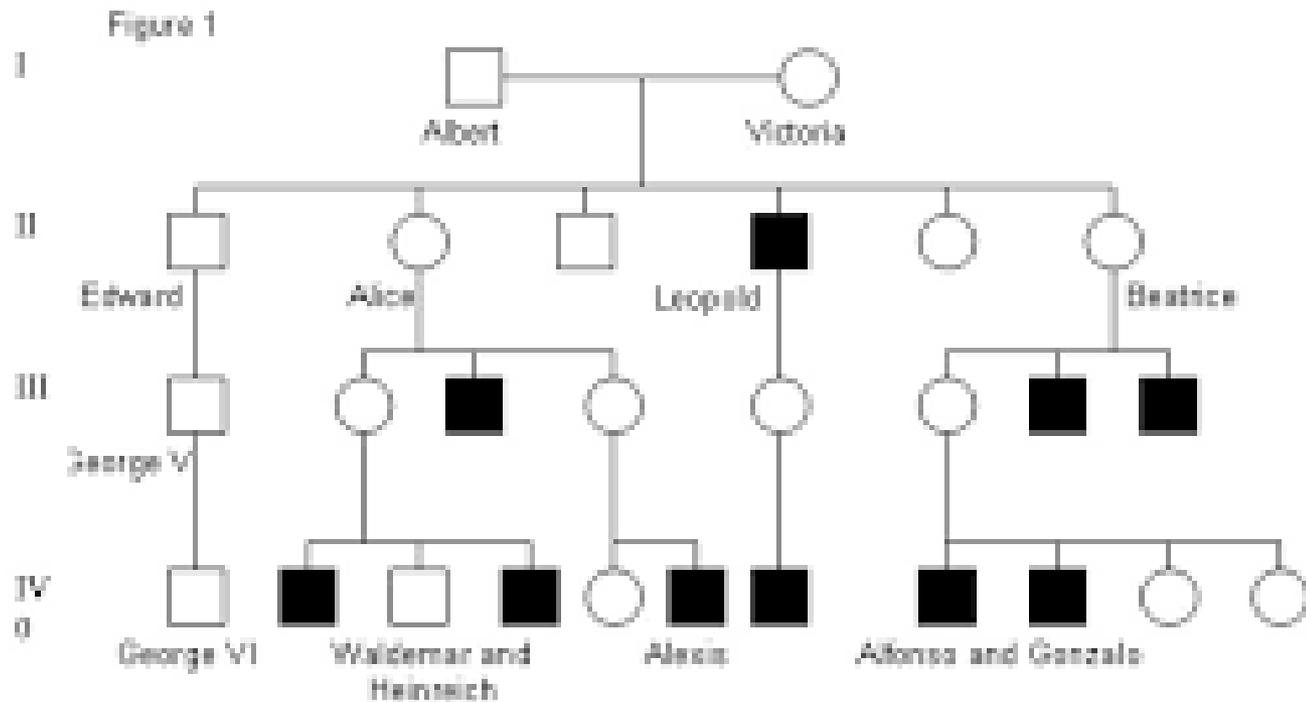
hemofilia



Hemofilia – familia real

Pedigree charts

Hemophilia in the royal family



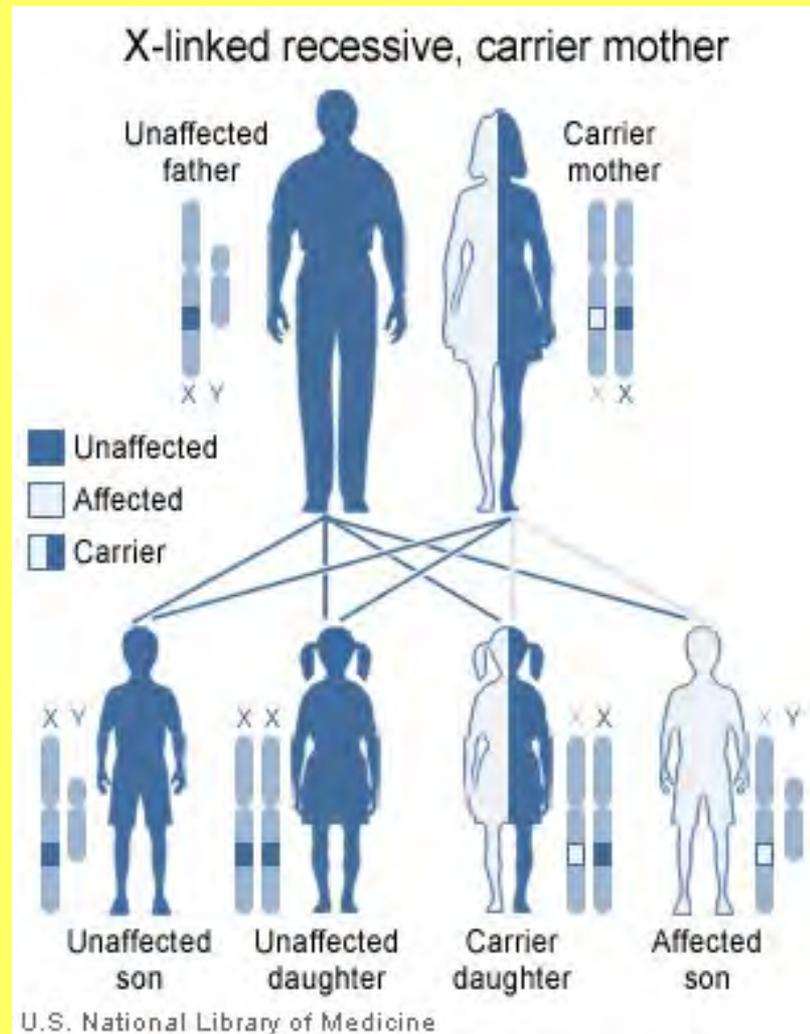
Distrofia Muscular de Duchene (DMD)

- 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

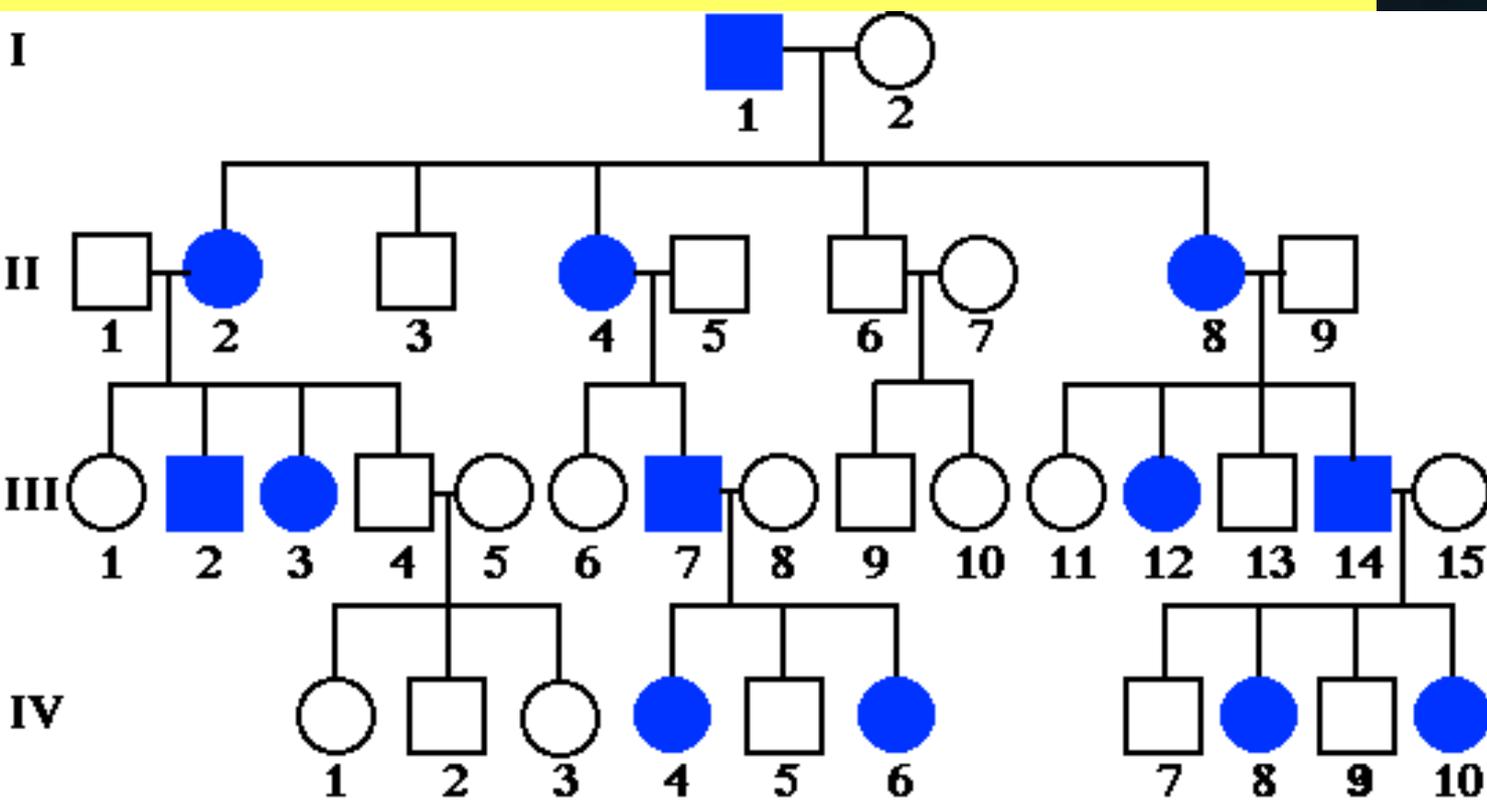
Herança ligada a X



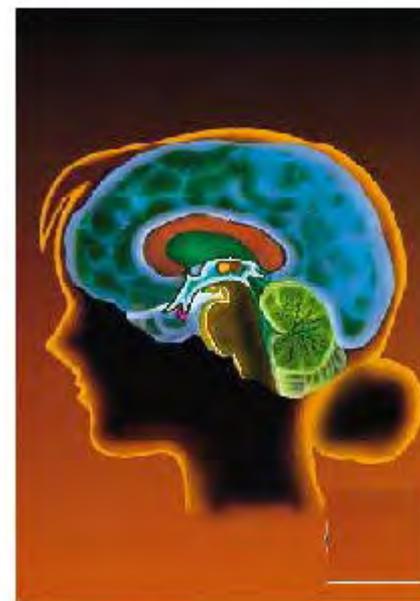
Ligado a X – dominante

síndrome de Rett

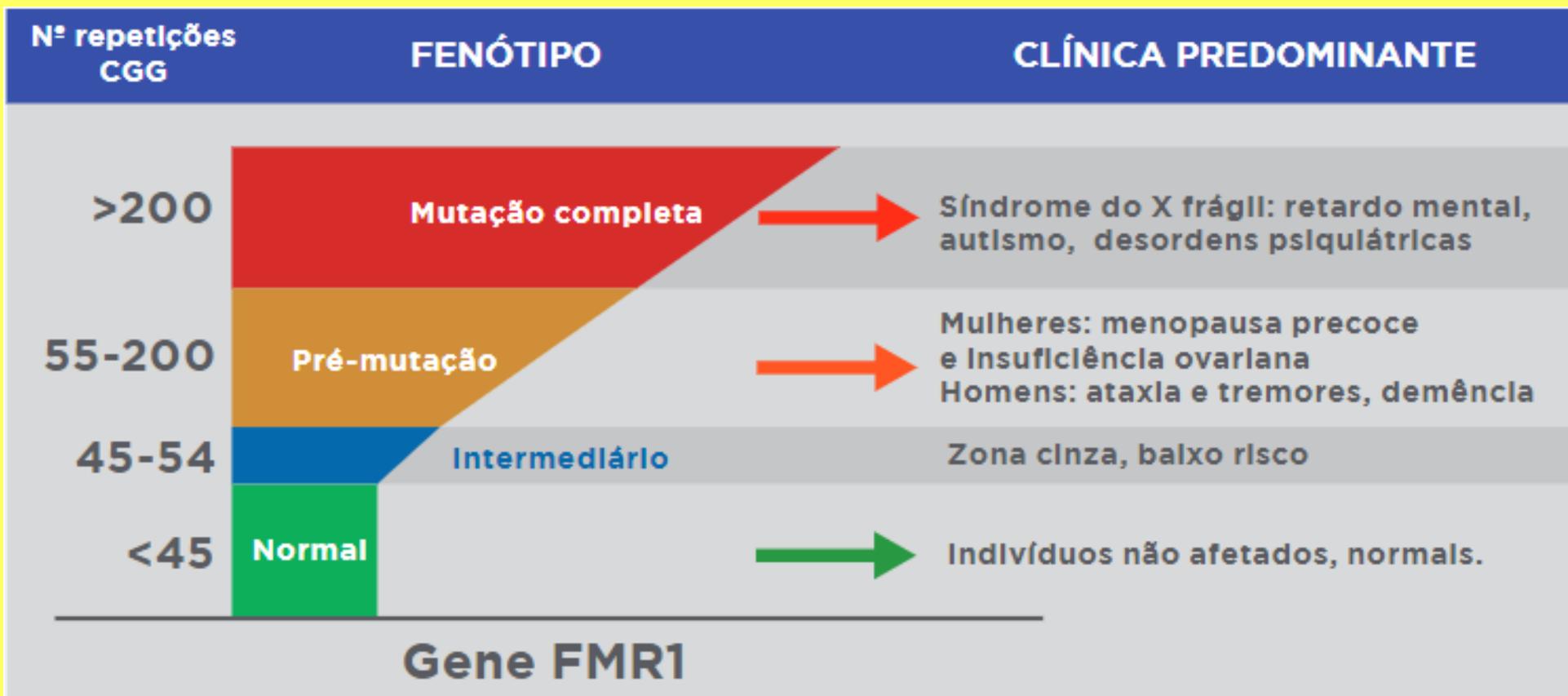
autista, retardo mental, convulsões



Pedigree 5. X-linked dominant inheritance.



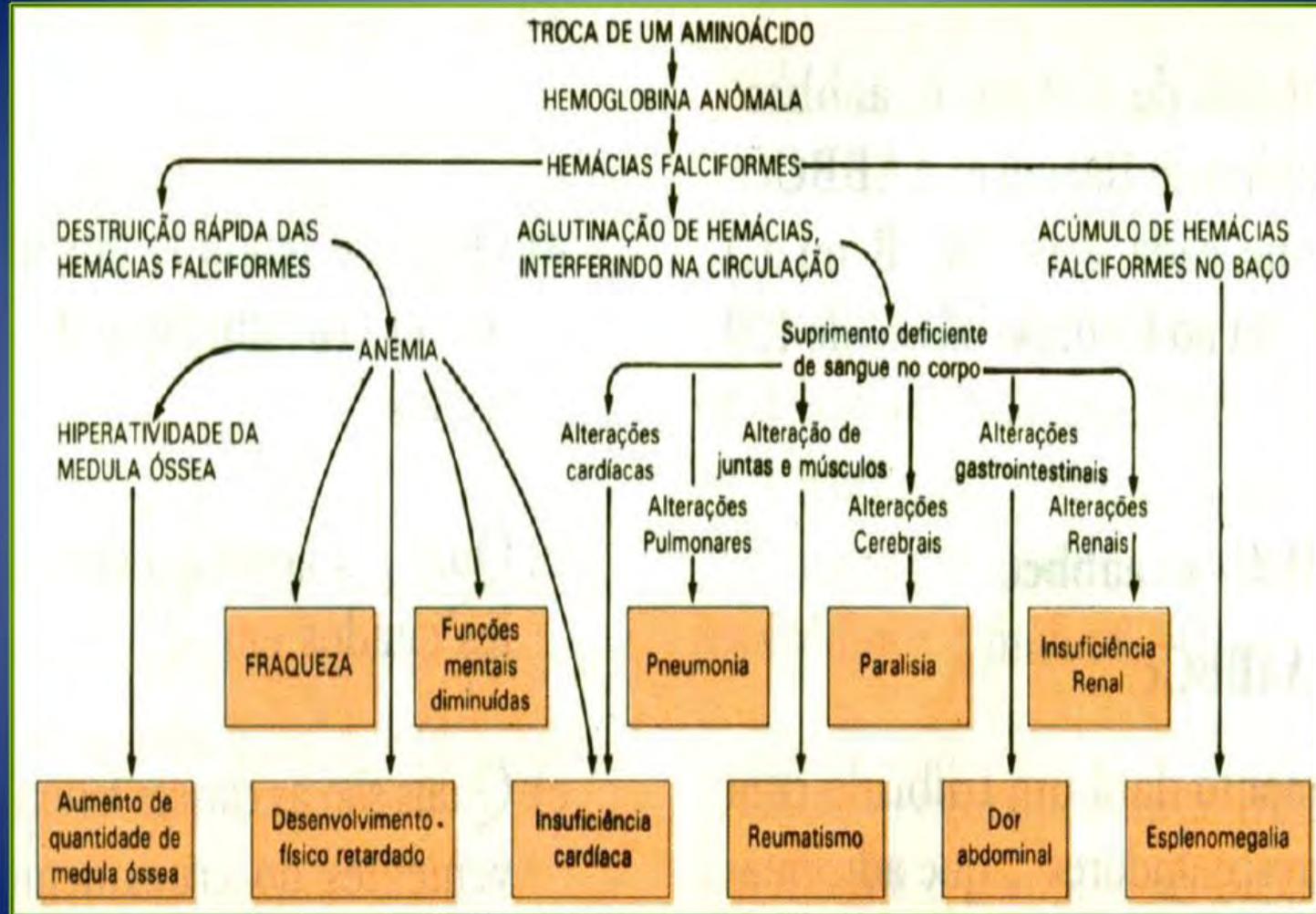
Síndrome de X frágil – ligado a X – dominante – número variável de repetições CGG



Interpretação clínica e avaliação do risco da Síndrome do X frágil e desordens relacionadas.

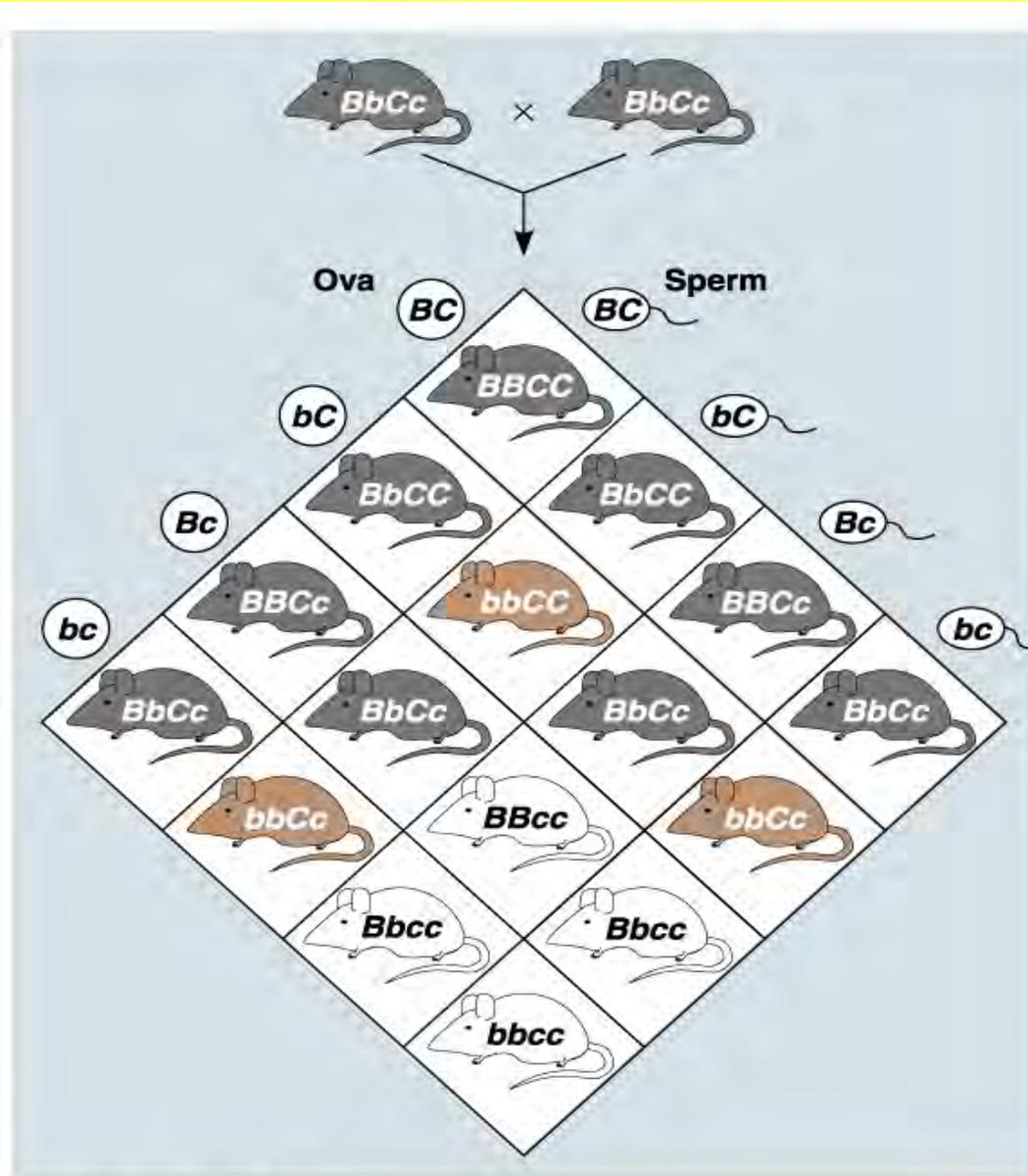
Pleiotropia

Múltiplos
efeitos
fenotípicos
de um gene

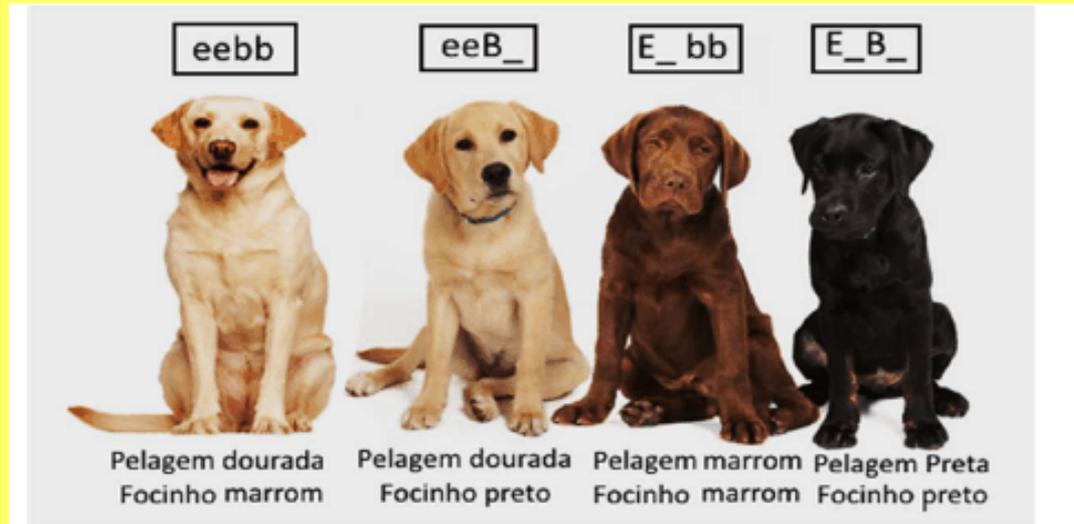


Epistasia

- Epistasia 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.



Epistasia



B- - preto

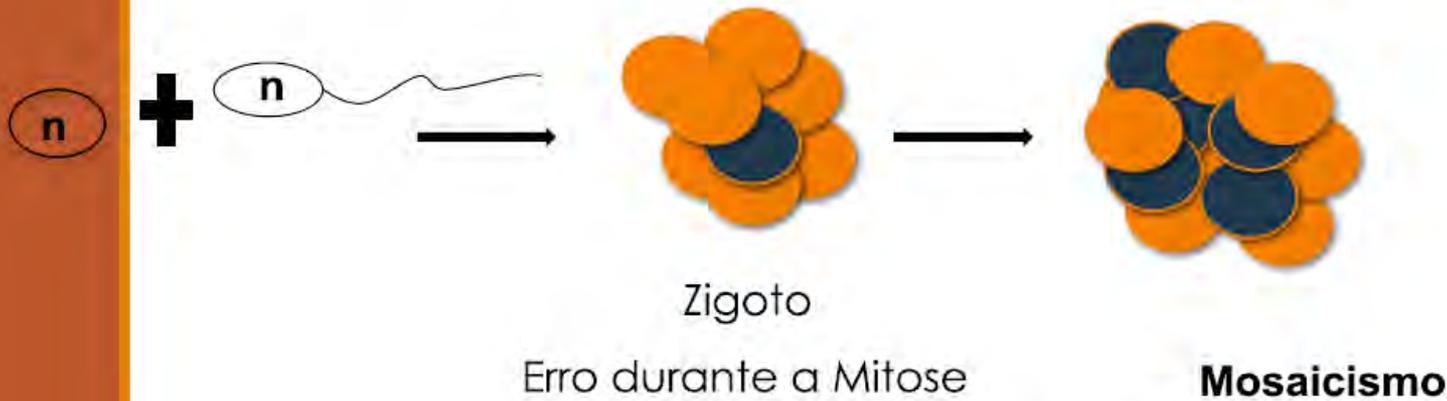
bb – marrom

E- cor

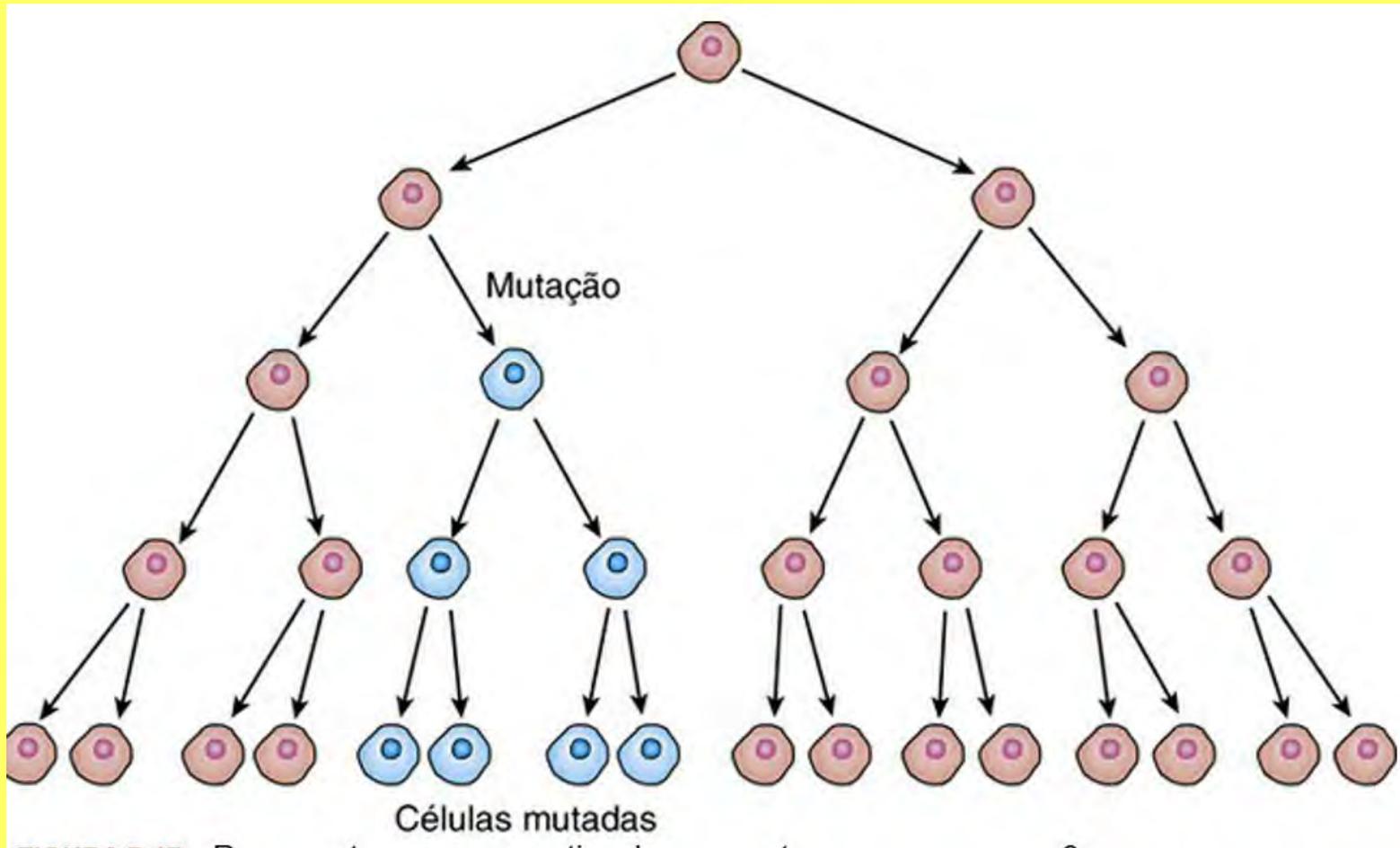
ee – sem cor

Mosaicismo

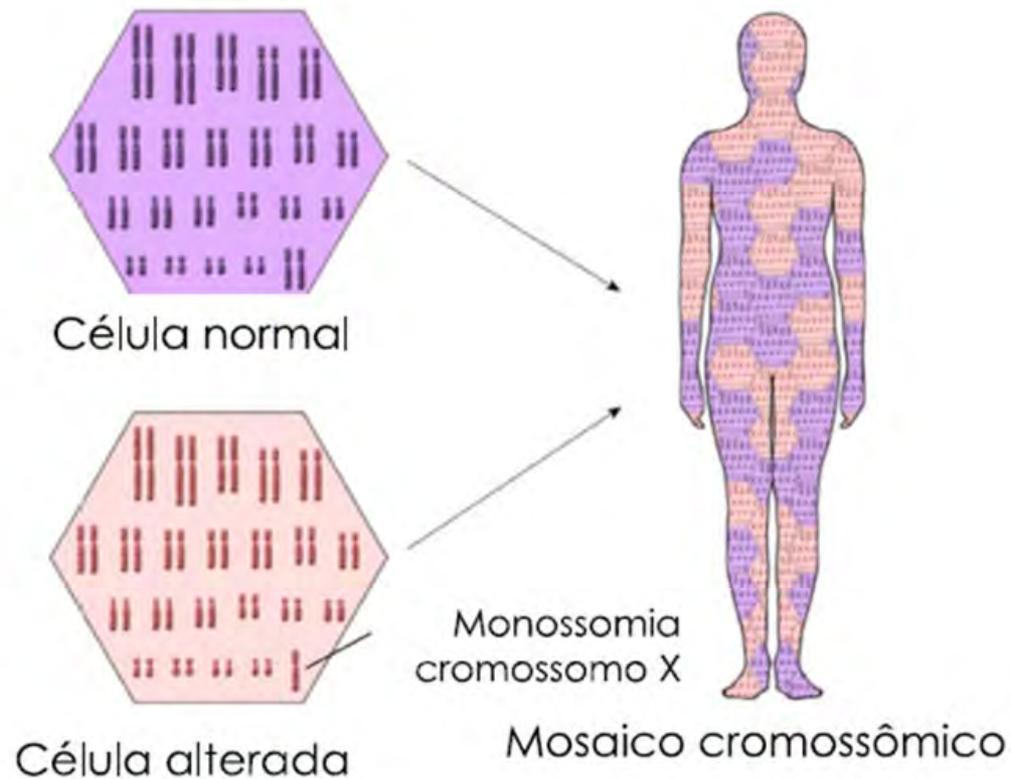
Não disjunção pós-zigótica



Mosaicismo somático



Mosaicismo



Mosaicismo



Mosaicismo

- Mais do que um genótipo de células no corpo
- Pode ser somático ou germinativo

Germinativo pode resultar em
heredogramas inesperadas

Exemplos hemofilia A, B ou DMD

Mosaicism

