

Disciplina: Genética Geral (LGN 0218)

9^a e 10^a semanas



Genética Quantitativa: Herança de Caracteres Complexos

***Material Didático do Departamento de
Genética - ESALQ/USP***



Herança de caracteres complexos, cujo fenótipo é influenciado pelo ambiente

$$\mathbf{F = G + E}$$

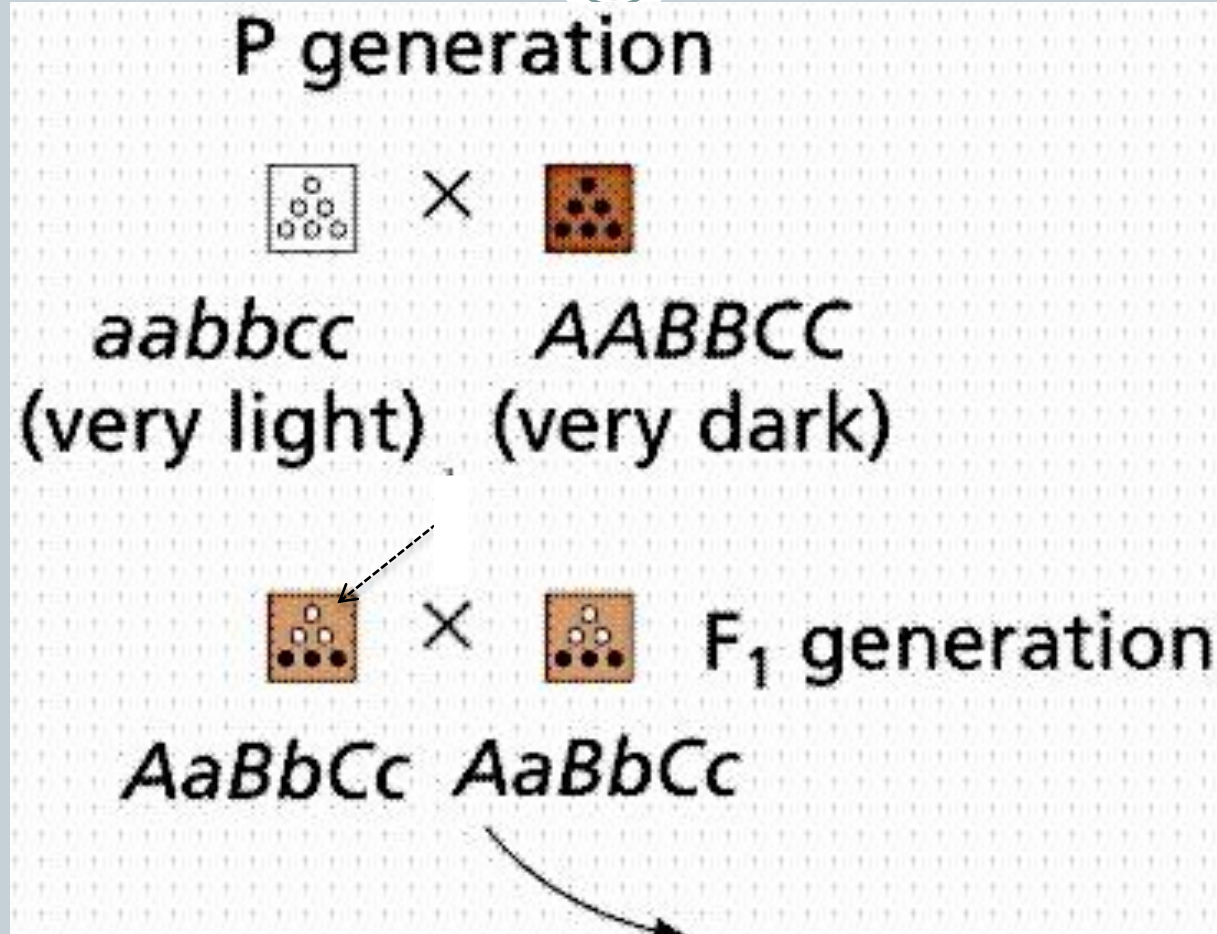
1. HERANÇA POLIGÊNICA



A human rainbow of skin colors
Photograph by Sarah Leen

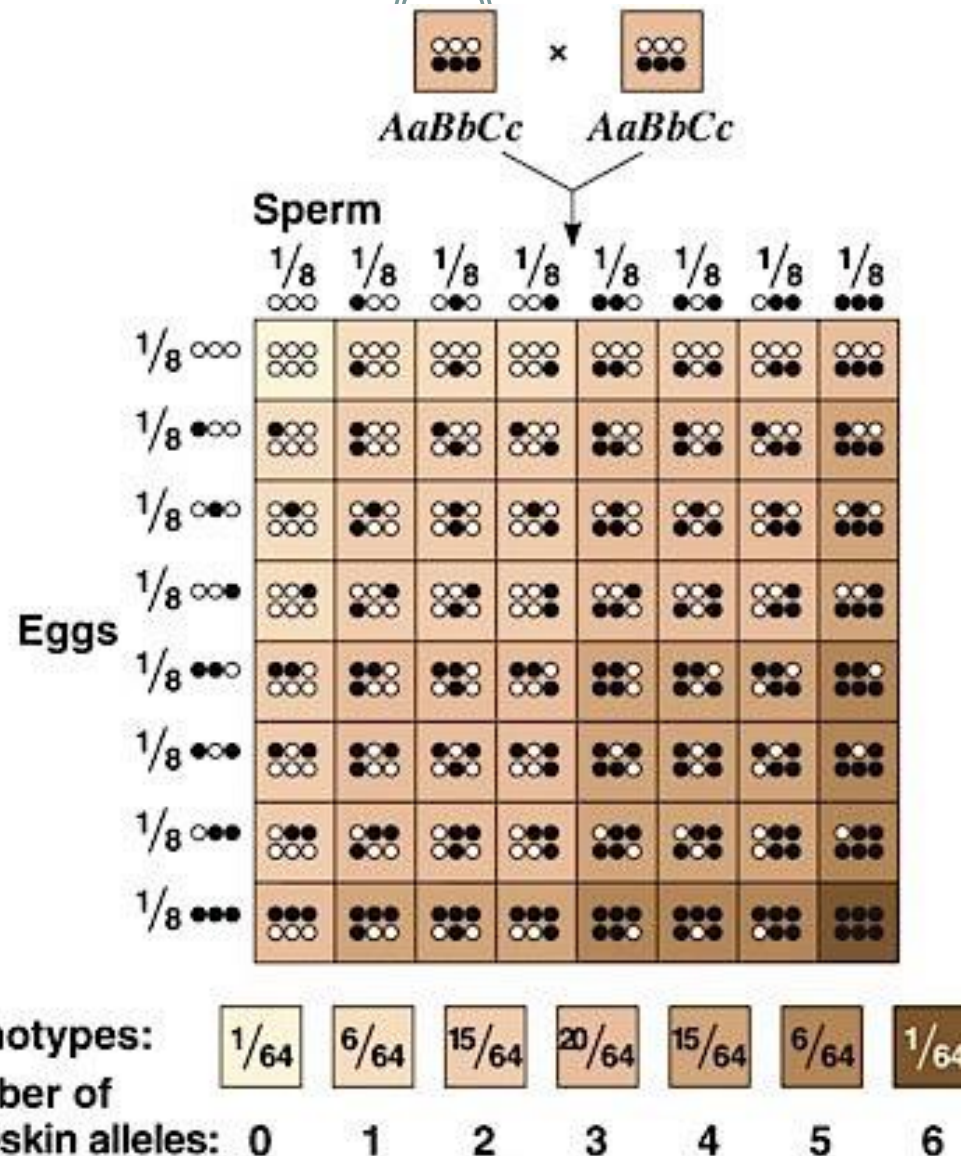


Herança da cor da pele em humanos



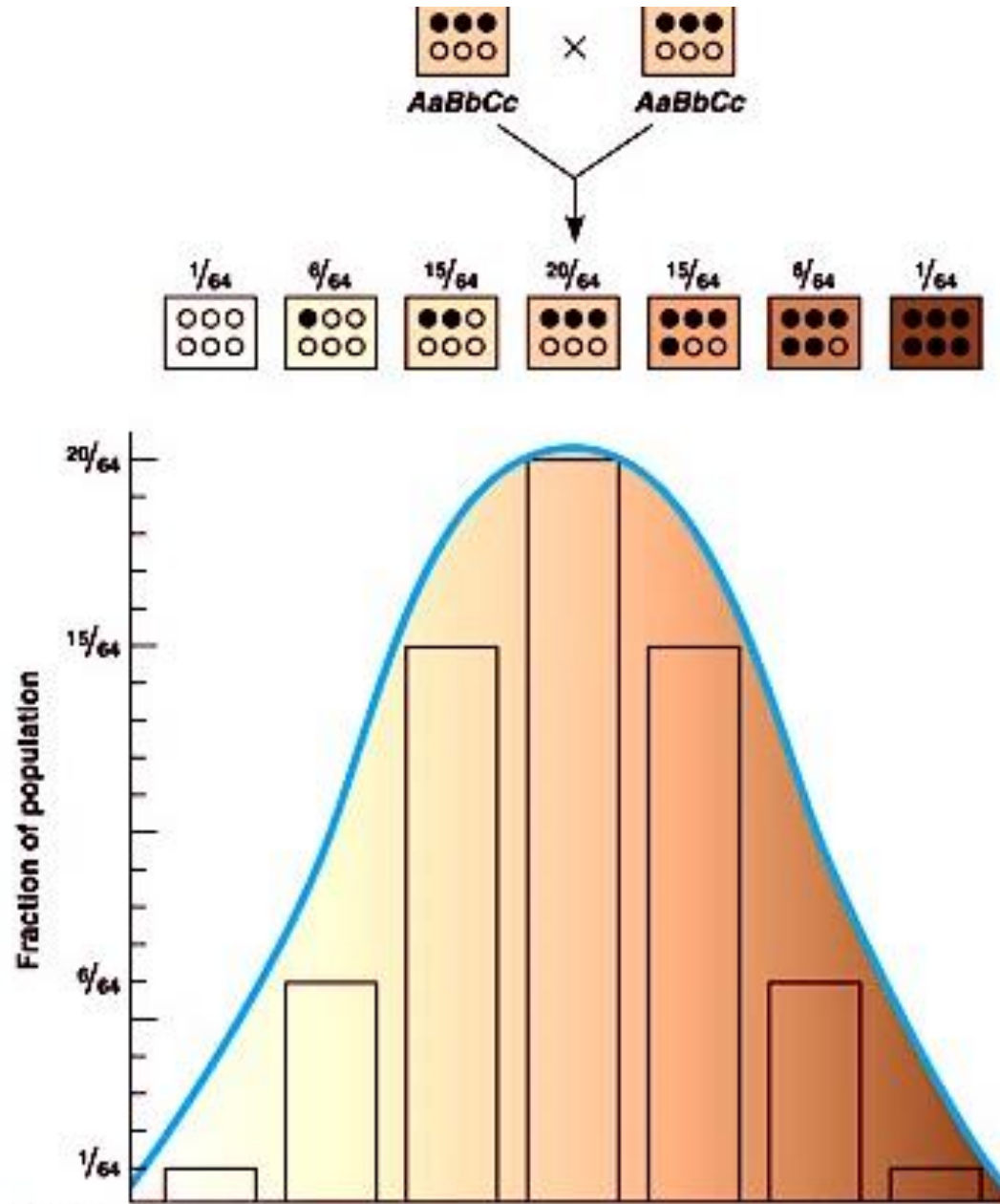
Polygenic inheritance: the phenotype is produced from cumulative effects of many genes

Simulando que há 3 locos com efeito aditivo, seria necessário avaliar 64 indivíduos para que a distribuição gaussiana fosse observada (7 fenótipos)



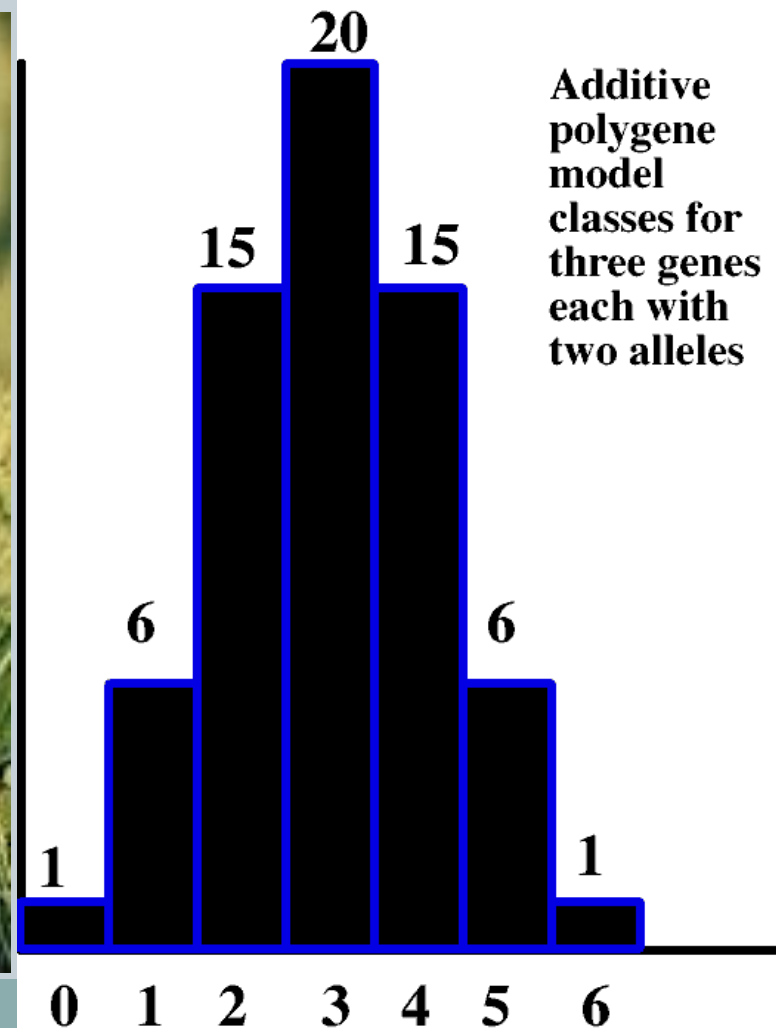
**Distribuição
contínua ou
gaussiana**

**7 classes ou
fenótipos**

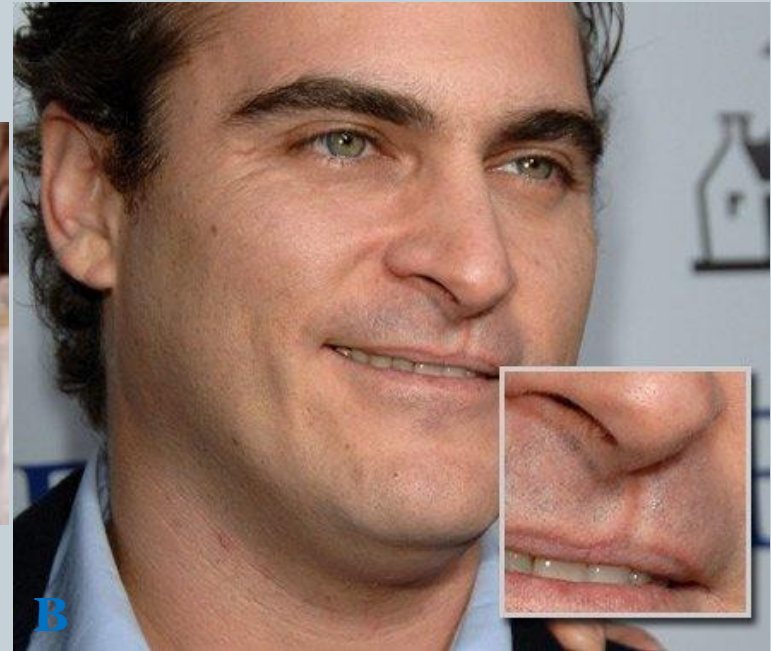


- Human skin color is a polygenic trait, meaning **multiple gene loci** are involved in its expression. The International Federation of Pigment Cell Society has determined that there are approximately **370** genetic loci involved in determining skin color in human and mice. In humans, the **pigment melanin** is the primary determinant of skin color and is also found in hair and the iris.
- The dominance of the mutant **SLC24A5** allele (**single base pair substitution**) in the European population suggests a strong selective pressure for paler skin tones in regions with low levels of UV radiation, possibly associated with the regulation of Vitamin D synthesis and cold tolerance.
- **All Asian and African populations carry the original allele.**

Herança da altura das plantas de uma população milho, sendo $F = G + E$



Cleft lip/palate: Severe (A) and mild (B) forms of cleft lip/palate (Polygenic, even though non-continuous)

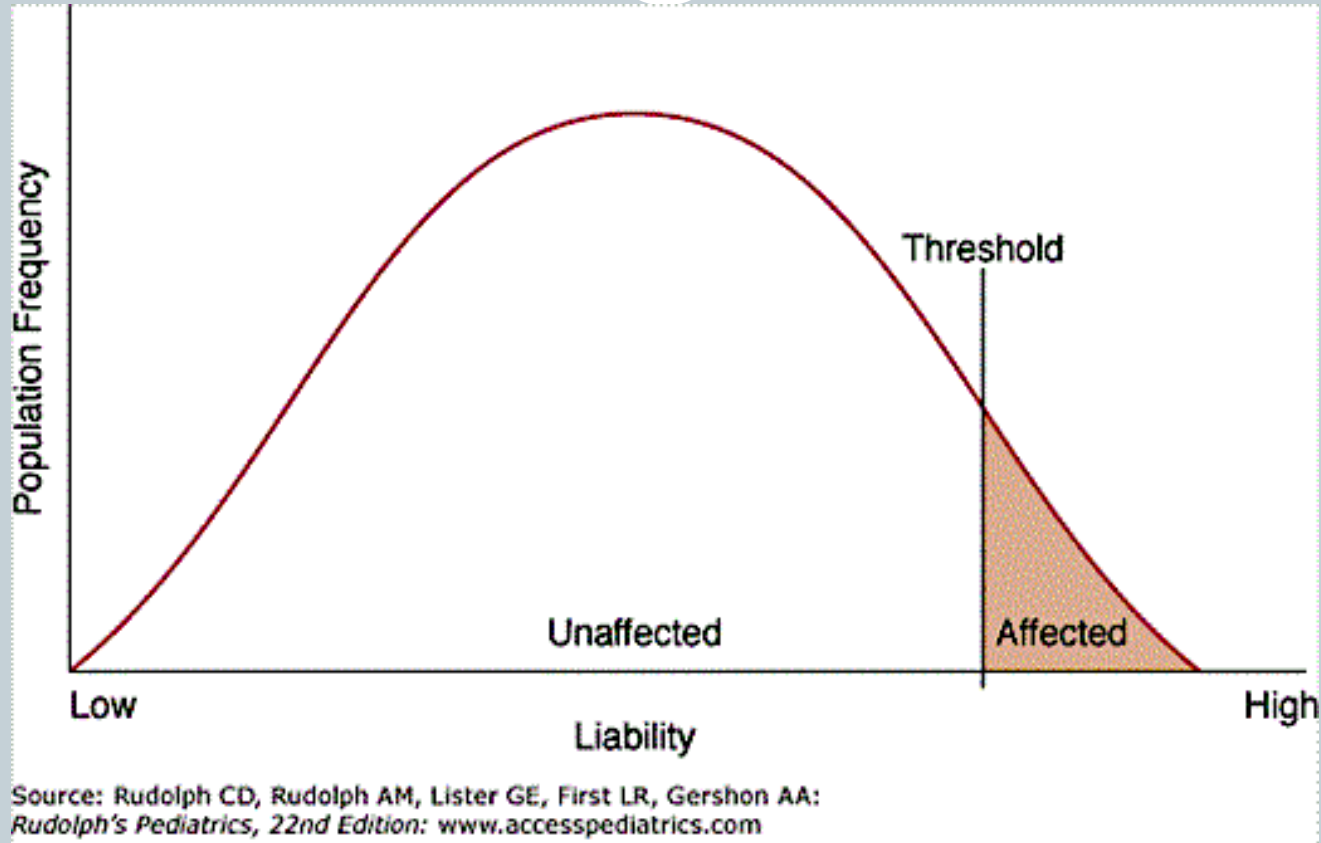


- In cleft lip/palate the proportion of affected first degree relatives (parents, siblings and offspring) is 6% if the patient has bilateral cleft lip and palate, but only 2% if the patient has an unilateral cleft lip.

2. HERANÇA MULTIFATORIAL

- Há muitos genes (locos) envolvidos, porém há um limiar que separa a população em 2 classes
- De acordo com o modelo limiar (= *threshold*), todos os fatores que influenciam o desenvolvimento de uma doença multifatorial (genéticos ou ambientais) podem ser tratados como “susceptibilidade” (= *liability*).

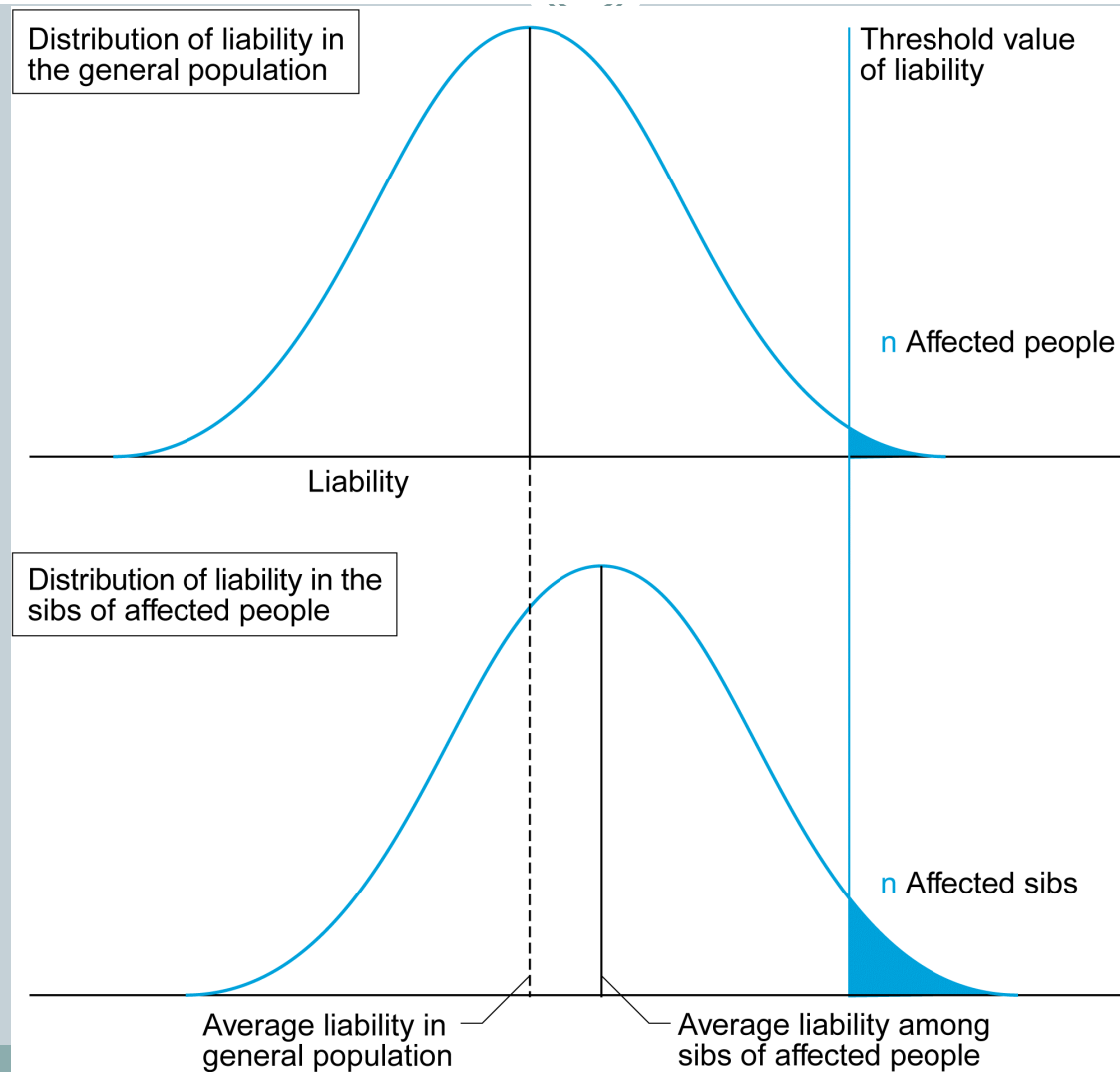
Autismo tem distribuição segundo o gráfico (distribuição descontínua)



A herança é **multifatorial** e há um limiar (*threshold*) que separa os afetados dos não afetados

- Muitos caracteres quantitativos como altura, pressão arterial e QI exibem distribuição normal nas populações, consequência de múltiplos fatores genéticos e ambientais determinando o fenótipo.
- Entretanto, em outros caracteres quantitativos, o fenótipo está **ausente ou presente** em um indivíduo. A curva de distribuição da susceptibilidade nestes casos é deslocada para a direita no gráfico.
- Se um indivíduo acumula fatores de risco (genéticos ou ambientais) que **ultrapassam o limiar**, ele é afetado.
- Dependendo do caráter, o limiar pode ser maior ou menor dependendo do **sexo**. O autismo é um exemplo de herança multifatorial que segue este modelo: a proporção de meninos autistas é ~4 vezes maior .

Herança multifatorial: a incidência da doença é maior entre aparentados de pacientes severamente afetados



Exemplos de herança poligênica com distribuição gaussiana, e multifatorial com distribuição descontínua

Polygenic (Multifactorial) Traits – (Non-Mendelian Genetic Inheritance)

Continuous		Discontinuous	
Traits	Diseases	Congenital Malformations	Diseases
Height	Hypertension	Cleft lip and palate	Manic-depressive psychosis
Intelligence	Diabetes	Pyloric stenosis	Schizophrenia
Blood pressure		Anencephaly	Rheumatoid arthritis
Skin color		Congenital heart disease	
Metabolic parameters			

Prevalência na população e risco de recorrência de doenças multifatoriais

Disease	Risk (percent)			
	<i>General Population</i>	<i>First-Degree Relative</i>	<i>Second-Degree Relative</i>	<i>Third-Degree Relative</i>
Cleft lip/palate	0.1	4.0	0.7	0.3
Clubfoot	0.1	2.5	0.5	0.2
Developmental dysplasia of hip	0.2	5.0	0.6	0.4
Infantile autism	0.04	4.5	0.1	0.05



Metodologia de estudo: concordância em gêmeos



Doença	Concordância em gêmeos monozigóticos (MZ)*	Concordância em gêmeos dizigóticos (DZ)*
Autismo	60	0
Lábio/Palato fendido	38	8
Clubfoot	32	3
Spina bifida	72	33
Sarampo	95	90

*Valores em %

3. GENÉTICA QUANTITATIVA



- Os estudos são populacionais, os fenótipos são métricos
- Há muitos locos envolvidos (~ 20 , ~ 40 , ... ~ 100)
- Há diferentes tipos de interação alélica envolvidos no controle do caráter (locos com dominância, ação aditiva, sobredominância, ocorre epistasia)
- A Genética Quantitativa estabelece modelos para calcular o efeito de cada um dos tipos de ação gênica
- Exige: cálculo da média, da variância e do erro de um conjunto de dados (amostra de uma população) por caráter sob estudo
- É possível decompor a variância fenotípica

http://bioserv.fiu.edu/~walterm/GenBio2004/new_chap13_inheritance/pics.htm



Os caracteres quantitativos (produção de leite, por ex.) são estudados em populações e são descritos através de parâmetros tais como a média, a variância e a covariância. Sofrem influência do genótipo dos animais (raça, por ex.) e do ambiente (dieta, manejo)

Os fenótipos são dados métricos (medidas) sendo que $F = G + E$



Exemplos de unidades adotadas:

Abóboras: Ton. de frutos/ha

Maçã: Peso de frutos/planta

Banana: Número de cachos/ha

Eucalipto: Diâmetro da árvore, DAP

Cálculo da média, variância amostral, desvio padrão

Suponhamos a amostra aleatória de dados relativos à altura de 21 crianças (X_i) em cm:

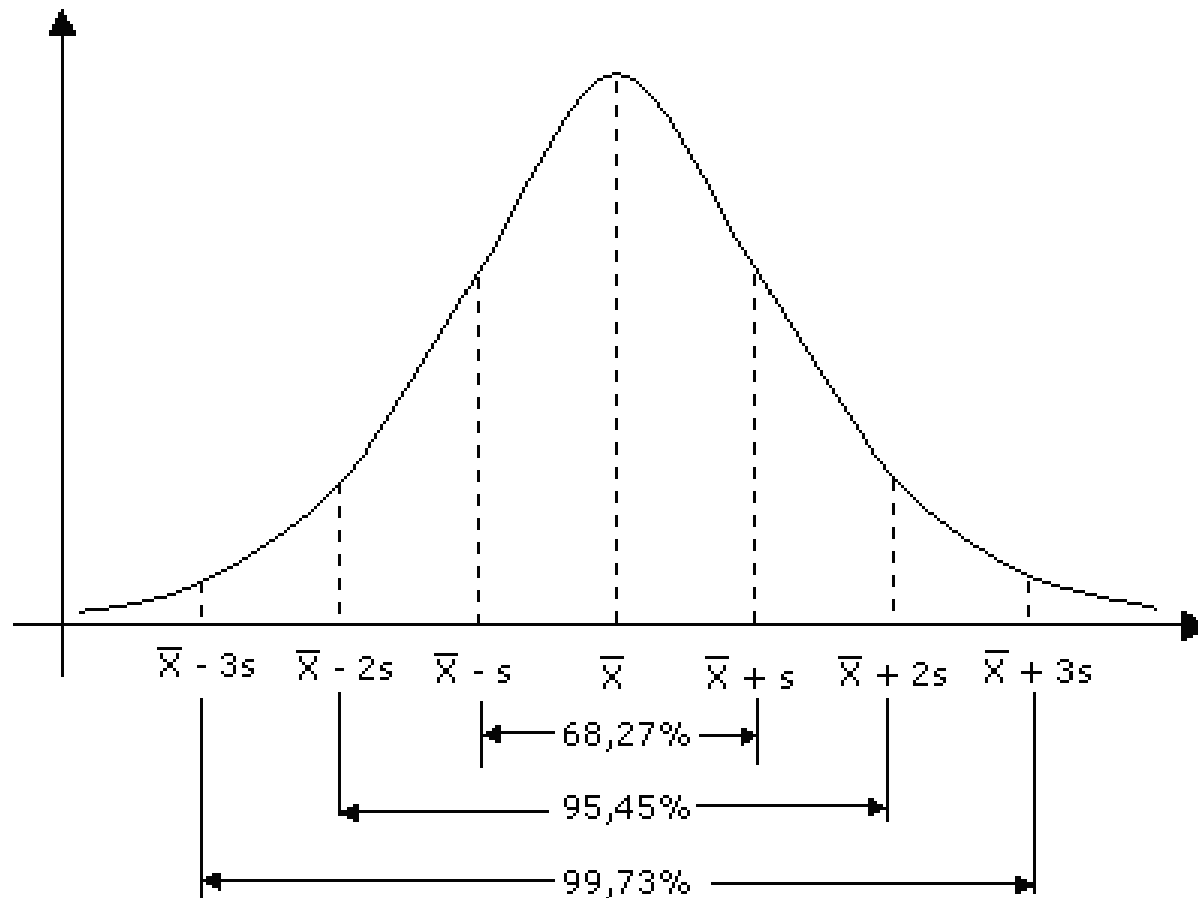
50	56	70	Média = $\bar{X} = \sum \frac{X_i}{n} = 1248/21 = 59,42$
54	54	70	
58	56	70	

50	71	65	Variância = $s^2 = \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 / n - 1 =$
55	56	70	
59	56	52	

55	56	70	$s^2 = (50 - 59,42)^2 + (54 - 59,42)^2 + (58 - 59,42)^2 + \dots + (70 - 59,42)^2 / n - 1$
59	56	52	
50	56	70	

Desvio padrão = $s = \sqrt{s^2}$

Numa distribuição amostral aproximadamente normal é de se esperar que 68,27% das medidas da amostra estejam no 1º intervalo, 95,45% estejam no 2º intervalo e 99,73% estejam no 3º intervalo.



Parâmetros estatísticos: estimativa da variância



Variância

- Desvio padrão ao quadrado

- ▶ $s^2 \rightarrow$ variância amostral

- ▶ $\sigma^2 \rightarrow$ variância populacional

$$s^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}$$

$$\sigma^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N}$$

Observação:

A unidade da variância é a mesma unidade do conjunto de dados, elevada ao quadrado.

Parâmetros estatísticos: estimativa do desvio padrão



Desvio Padrão

- De uma amostra

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

- De uma população

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x - \bar{x})^2}{N}}$$

Observação:

A unidade do desvio padrão é a mesma unidade dos valores originais, ou conjunto de dados.

Genética Quantitativa



- Os estudos são familiares ou populacionais (design genético), os fenótipos são métricos
- Há muitos locos envolvidos (~ 20 , ~ 40 , ... ~ 100)
- Podem haver locos com dominância, locos com ação aditiva ou sobredominância entre os genes envolvidos no controle do caráter quantitativo e pode ocorrer epistasia
- Exige conhecimento de Estatística: Cálculo da média, da amplitude, da variância e do erro do conjunto de dados para cada caráter sob estudo
 - **$F = G + E$ portanto $\sigma^2_F = \sigma^2_G + \sigma^2_E$**
 - **$s^2_F = s^2_G + s^2_E$ (amostras)**

Exercício: Os dados são referentes à taxa de colesterol total (mg/dL) de 80 indivíduos. Calcule a média, amplitude, variância e o desvio padrão desse conjunto de dados (o valor desejável deve ser menor que 200 mg/dL).

- 164 171 173 176 176 178 179 179
- 180 180 181 181 183 184 185 186
- 186 186 187 189 189 190 190 192
- 194 195 196 198 199 199 199 201
- 203 204 205 205 206 209 210 211
- 211 212 213 215 216 216 217 217
- 218 218 219 219 219 221 221 223
- 223 224 225 228 230 231 231 231
- 232 234 234 238 238 239 239 240
- 240 243 246 248 251 255 256 259

Distribuição de frequência em intervalos de classes: Dados quantitativos contínuos

- Construção de Histogramas:
- Organize a tabela de dados em uma coluna e a respectiva frequência na outra coluna
- Calcule a amplitude de variação dos dados
- Obtenha o número de intervalos de classes, segundo a fórmula: $k = 1 + 3,3 \times (\log_{10} n)$, sendo n o tamanho do conjunto de dados
- Construa o gráfico de barras
- Calcule a média, a variância e o desvio padrão deste conjunto de dados



- **Ocorrem vários tipos de ação entre os genes (locos) que controlam o caráter quantitativo:**
- **Locos com Dominância**
- **Locos com Ação aditiva**
- **Locos com Sobredominância**
- **Há epistasia**

Exemplo: híbridos de crisântemos comerciais

- Supor duas variedades puras de crisântemo **A** e **B** que são utilizadas para a produção de híbridos comerciais
- Supor que o caráter “**tamanho da haste**” seja controlado por 6 genes (locos)



Variedade A (Bronze)
 $aa\ bb\ cc\ dd\ ee\ ff$



Variedade B (Polaris)
 $AA\ BB\ CC\ DD\ EE\ FF$

F_1 $AaBbCcDdEeFf$

Se os 6 locos tiverem ação dominante, qual será o fenótipo do F₁?

- Supor a seguinte contribuição de cada gene (loco) para o tamanho da haste:
- $A_ = B_ = \dots = F_ = 2 \text{ cm}$
- $aa = bb = \dots = ff = 1 \text{ cm}$

Variedade A (6 cm)

$aa \ bb \ cc \ dd \ ee \ ff$

Variedade B (12 cm)

$AA \ BB \ CC \ DD \ EE \ FF$

$F_1 \quad AaBbCcDdEeFf \quad (12 \text{ cm})$

Se os 6 locos locos tiverem ação aditiva, qual será o fenótipo do F₁



Supor a seguinte contribuição de cada alelo, por loco, para o tamanho da haste:

- $A = B = \dots = F = 1 \text{ cm}$
- $a = b = \dots = f = 0,5 \text{ cm}$

Variedade A (6 cm)

aa bb cc dd ee ff

Variedade B (12 cm)

AA BB CC DD EE FF

F_1 AaBbCcDdEeFf (**9 cm**)

Se os 6 locos locos tiverem ação sobredominante, qual será o fenótipo do F₁

Supor a seguinte contribuição de cada gene (loco) para o tamanho da haste:

- $AA = BB = \dots = FF = 2 \text{ cm}$
- $aa = bb = \dots = ff = 1 \text{ cm}$
- $Aa = Bb = \dots = Ff = 3 \text{ cm}$

Variedade A (6 cm)

$aa \ bb \ cc \ dd \ ee \ ff$

Variedade B (12 cm)

$AA \ BB \ CC \ DD \ EE \ FF$

F_1 $AaBbCcDdEeFf$ (**18 cm**)

Herdabilidade: σ^2_G / σ^2_F

$$\sigma^2_F = \sigma^2_G + \sigma^2_E$$

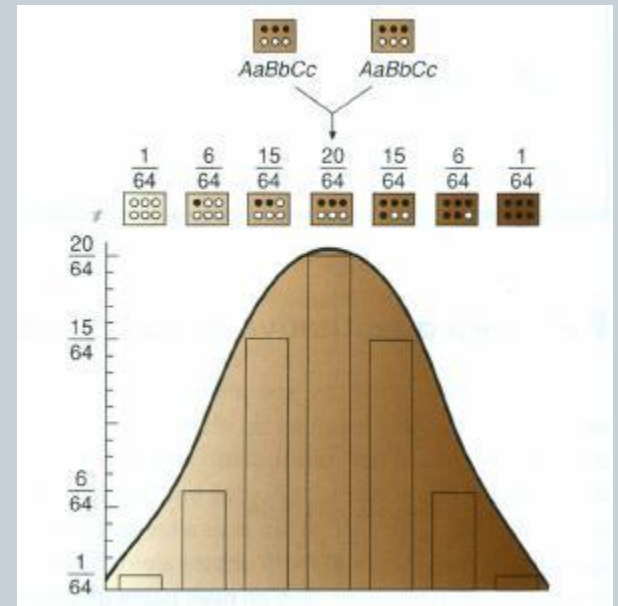

- Herdabilidade (h^2) é a proporção da variância fenotípica que é devida a variância genética, ou seja:
- **$H = h^2 = \sigma^2_G / \sigma^2_F$ ou $H = h^2 = s^2_G / s^2_F$**
- O valor da herdabilidade varia de 0 a 1
- É igual a zero quando não há variação genética e toda a variação fenotípica é devida ao efeito ambiental (E), como em uma população clonal, por exemplo
- É igual a 1 quando o efeito ambiental é nulo $\sigma^2_E = 0$

Herdabilidade: σ^2_G / σ^2_F

$$\sigma^2_F = \sigma^2_G + \sigma^2_E$$

- A herdabilidade é típica de uma população em um dado ambiente
- Caracteres cuja σ^2_G é devida a locos de efeito aditivo (σ^2_A) tendem a mostrar herdabilidade mais alta e a sofrer menor efeito do ambiente

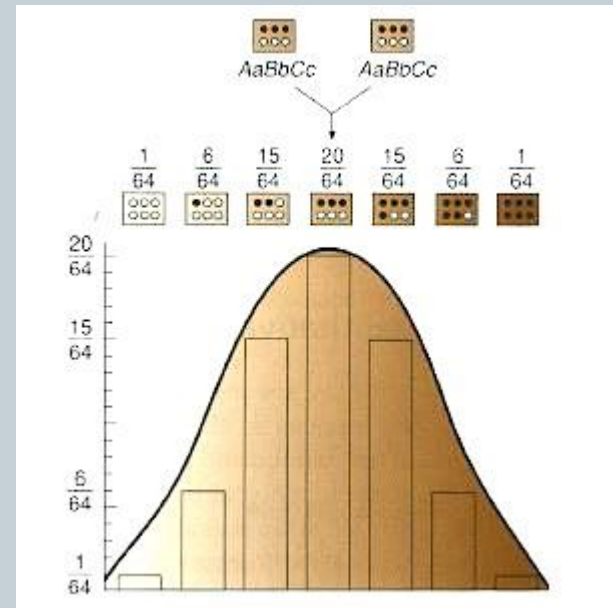
- Herança poligênica da cor da pele em humanos mostra herdabilidade alta devido a alta proporção da σ^2_A como parte da σ^2_G



Herdabilidade: σ^2_G / σ^2_F

$$\sigma^2_G = \sigma^2_A + \sigma^2_D + \sigma^2_I$$

- Na prática, são muitos locos envolvidos (~ 20 , ~ 40 , ... ~ 100), sendo o fenótipo resultado da ação de todos os locos, além do efeito do ambiente
- Há uma parcela dos locos com dominância, outros com ação aditiva, etc.
- No caso da cor da pele, a maioria tem **ação aditiva (σ^2_A)** e nestes casos diz-se que cada alelo contribui com uma pequena parcela do fenótipo e a distribuição é contínua (gaussiana) em uma população panmítica



Como se estima o valor da herdabilidade?

$$H^2 = s^2_G / s^2_F$$



- Em **plantas**, como se procede para decompor a variância fenotípica?

$$s^2_F = s^2_G + s^2_E$$

A variação dos dados fenotípicos em uma população é estimada pela s^2_F que, por sua vez, é decomposta em $s^2_G + s^2_E$

Como se estima o valor da herdabilidade?



- No caso de plantas que praticam autofecundação, cultivam-se 2 lotes, lado a lado: um lote A, no qual se quer estudar a herança do caráter, e outro lote B, no qual todas as plantas têm o mesmo genótipo
- No caso de plantas que praticam alogamias, há outros protocolos para se estimar a herdabilidade

Lote A em tomateiro



Lote B em tomateiro



- Cultiva-se um lote (B) no qual todas as sementes foram retiradas do mesmo fruto
O lote é geneticamente uniforme

No caso do tomateiro, as plantas são homozigóticas, pois é uma espécie que pratica autofecundação



Lote A: 28 plantas de tomate oriundas de sementes de plantas diferentes
(valores em kg de frutos/planta)

3,8	6,6	4,7	9,0
7,3	6,9	5,4	4,3
9,7	5,6	5,8	7,3
4,2	10,2	8,8	3,6
7,4	6,2	3,9	6,2
8,6	4,3	10,4	9,3
3,8	2,6	4,4	5,9

Lote B em tomateiro



Lote B: 18 plantas de tomate oriundas de sementes de uma mesma planta (valores em kg de frutos/planta)

5,2	4,8	3,9
4,3	4,1	5,7
6,1	6,0	5,9
4,9	5,5	5,8
3,8	6,1	5,2
4,0	4,2	4,4

- **Lote B:**
- **$s^2_F = 0,69 = s^2_G + s^2_E$**
- **$s^2_G = 0$, pois as plantas são iguais geneticamente**
- **$s^2_E = 0,69$**

- **Lote A:**
- **$s^2_F = 4,99 = s^2_G + s^2_E$**
- **$s^2_E (A) = s^2_E (B) = 0,69$, pois o ambiente é o mesmo**
- **$s^2_G = s^2_F - s^2_E = 4,99 - 0,69 = 4,30$**
- **$s^2_G = 4,30$**
- **$H^2 = s^2_G / s^2_F = 4,30 / 4,99 = 0,86 = 86\%$**

Lote A: seleção de 5 plantas mais produtivas

3,8	6,6	4,7	<u>9,0</u>
7,3	6,9	5,4	4,3
<u>9,7</u>	5,6	5,8	7,3
4,2	<u>10,2</u>	8,8	3,6
7,4	6,2	3,9	6,2
8,6	4,3	<u>10,4</u>	<u>9,3</u>
3,8	2,6	4,4	5,9

Caso seja constituído um novo lote a partir de sementes destas 5 plantas (média = 9,72), há 86% de chance desta superioridade ser transmitida para a nova população .

Campo de produção



- Em **animais** domesticados (aves, por ex.), pode se usar a medição ao longo do tempo e calcular a s^2_E :

Produção de Ovos em g, Raça Brown (80 semanas)

Ave	1 ^a Postura	2 ^a Postura	3 ^a Postura	Média	Variância (s^2_E)
1	251	257	235	241,67	
2	249	255	260		
3	349	358	351		
4	355	352	354		
5	351	358	350		
6	355	349	330		
7	315	320	320		
			Média das $s^2_E = s^2_E$ do plantel		

Estudos em **populações naturais**: o número de ovos sofre influencia ambiental?

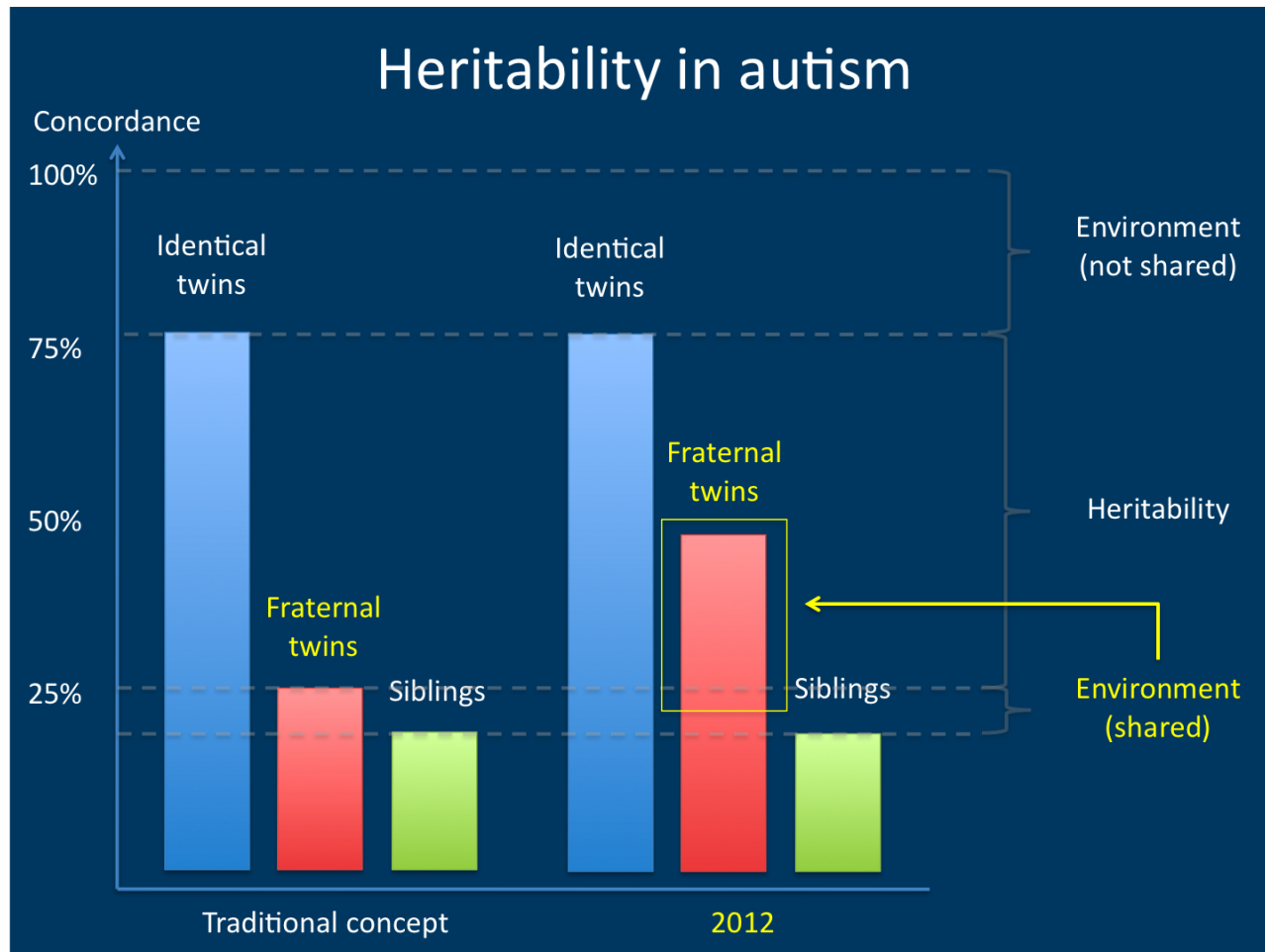


- Em **humanos**, pode se estimar a herdabilidade usando a medição em gêmeos Di (DZ) e Monozigóticos (MZ)

Caráter	s^2_F entre DZ	s^2_F entre MZ	Herdabilidade
Peso	134,1	41,4	69%
Estatura	1620,3	195,4	88%
Circunferência do tórax	1098,8	423,7	61%
Circunferência do quadril	16,1	6,0	63%
Circunferência da cabeça	100,0	26,1	74%

$$H^2 = s^2_{DZ} - s^2_{MZ} / s^2_{DZ}$$

Genes são responsáveis por 38% do risco de autismo.
38% da variância da tendência que leva ao autismo correspondem aos efeitos causados por genes, mas não diretamente corresponde ao risco familiar.

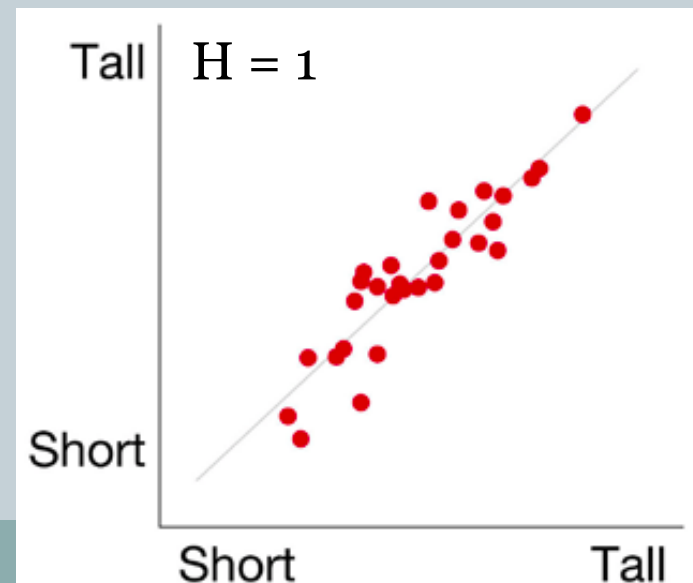
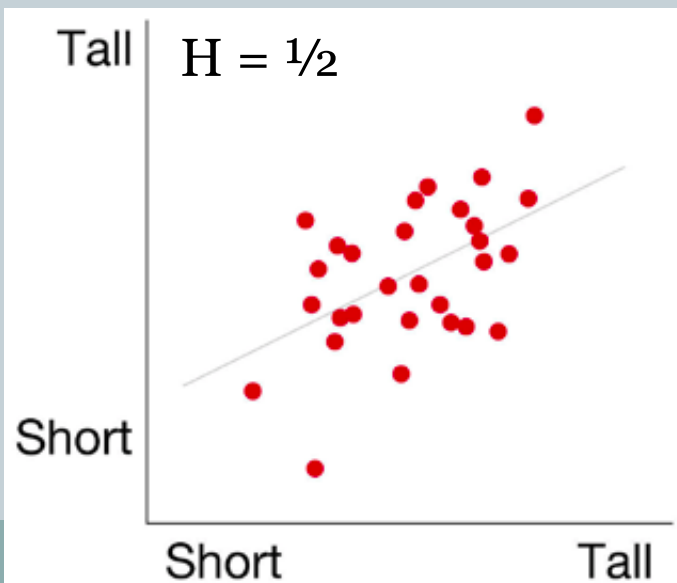


- **Pode se estimar a herdabilidade usando o coeficiente de regressão entre pais e filhos**

- Definição do coeficiente de regressão:

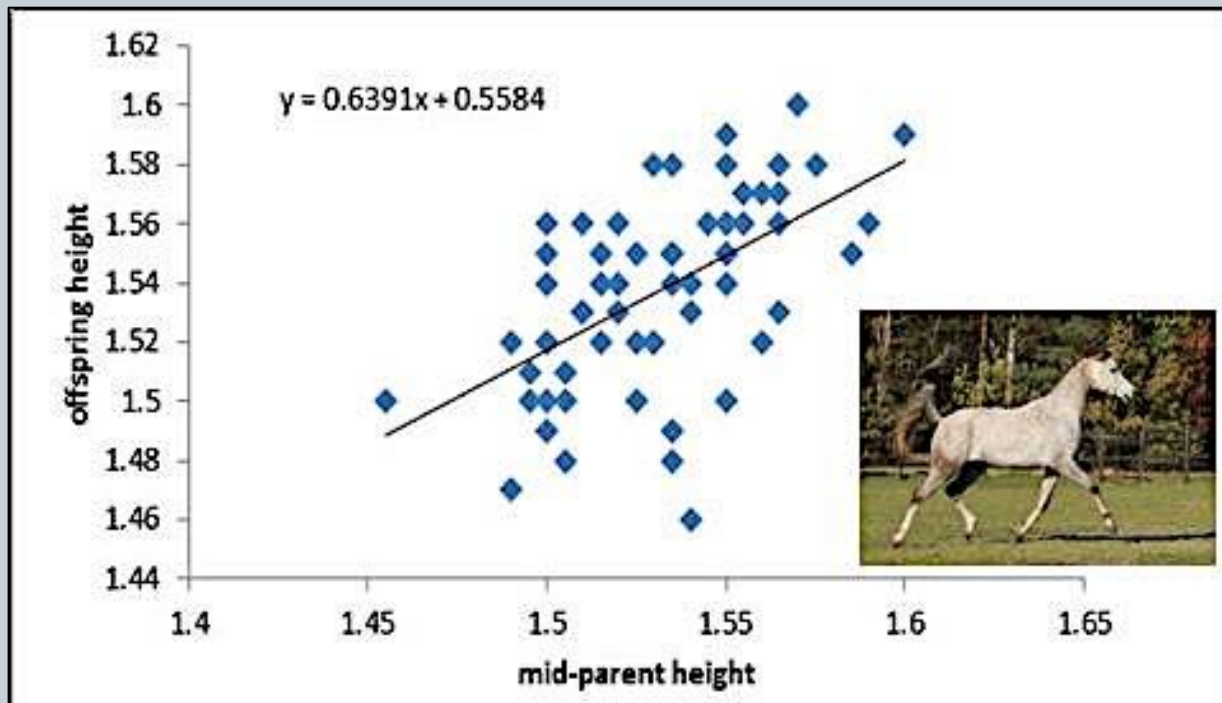
- $H^2 = b_{yx} = cov(x,y)/var(x)$

- Sendo que x (eixo x) é a média de cada casal (pais), y (eixo y) é o valor dos filhos
- Quanto maior o valor do coeficiente de regressão, mais os filhos tendem a se parecer com os seus pais



Coeficiente de regressão entre pais e filhos

Gráfico mostrando os dados da altura (até o garrote) da prole (y) relativamente à média dos pais (x): o coeficiente de regressão indica quanto é herdável este caráter em cavalos árabes, $h^2 = 0,64$



$$H^2 = b_{yx} = \frac{cov(x,y)}{var(x)}$$

Examples of estimated heritability

Trait/Disease	Estimated heritability
Alcoholism	50-60%
Alzheimers	58-79%
Asthma	30%
Bipolar Disorder	70%
Depression	50%
Hair Curliness	85-95%
Lung Cancer	8%
Height	81%
Obesity	70%
Longevity	26%
Sexual Orientation	60%
Schizophrenia	81%
Type 1 diabetes	88%
Type 2 diabetes	26%

<http://snpedia.com/index.php/Heritability>

Leitura complementar:

<https://iweb.langara.bc.ca/biology/mario/Biol2330notes/biol2330chap22.html>

- Heritability is a property of the population not the individual
- Heritability is the proportion of variance in a particular trait, in a particular population, that is due to genetic factors, as opposed to environmental influences
- Heritability is the proportion of variation in a trait explained by inherited genetic variants
- Heritability measures how important genetics is to a trait
- A high heritability, close to 1, indicates that genetics explain a lot of the variation in a trait between different people
- A low heritability, near zero, indicates that most of the variation is not genetic (in a clonal population for example)