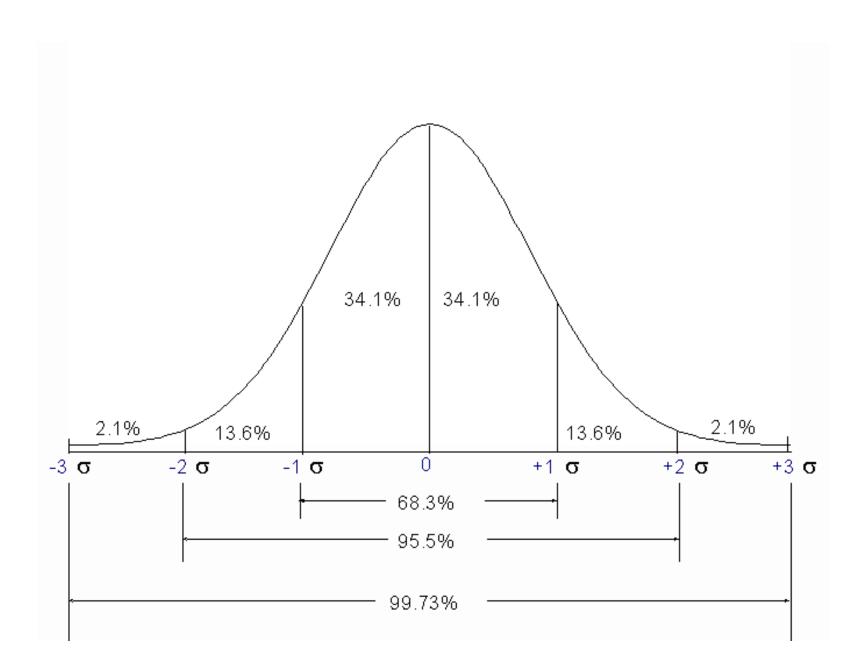
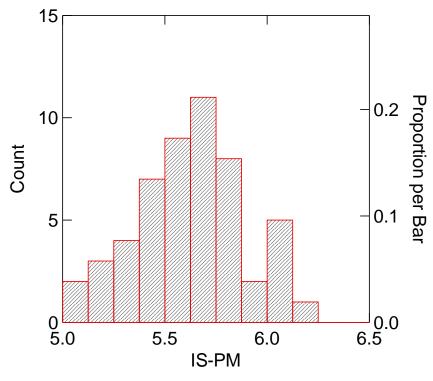
"Genética quantitativa e o conceito de herdabilidade"

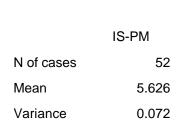


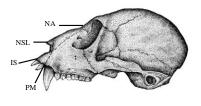
Média fenotípica e variância de um caráter fenotípico

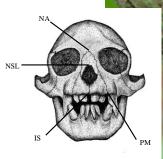


$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} x_i$$

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^{n} (x_i - \overline{x})^2$$
,









Média e variância de uma distribuição

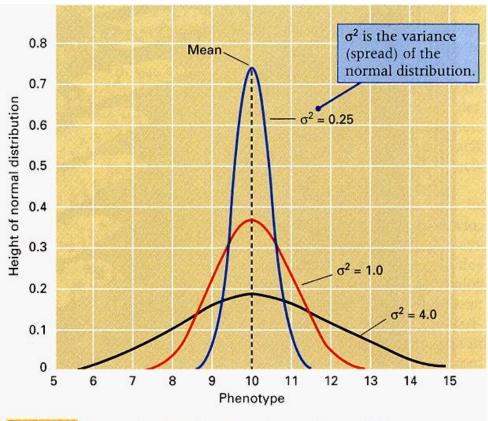
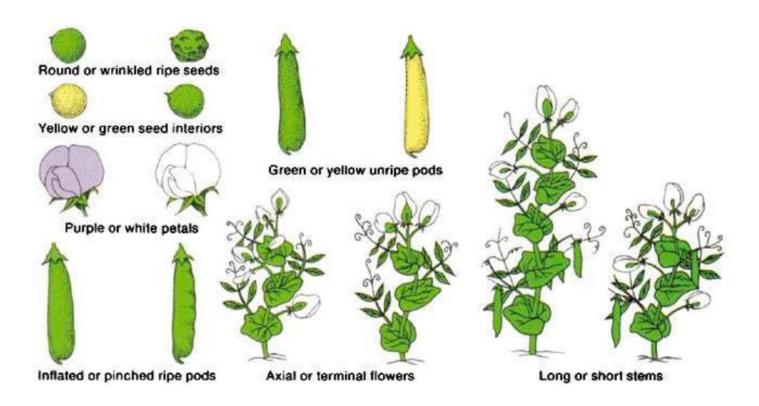


Figure 14.4 Graphs showing that the variance of a distribution measures the spread of the distribution around the mean. The area under each curve covering any range of phenotypes equals the proportion of individuals having phenotypes within the range.

Genética Quantitativa x "Mendeliana"

- Mendel descreveu a herança 'particulada'
 - Lei da segregação dos fatores
 - Lei da segregação independente
- Foco em Caracteres Qualitativos
 - Classifica fenótipos em classes discretas
- Na genética moderna
 - 'Genes de efeito maior'
 - Mutantes de perda de função (knockouts)
 - Diferenças fenotípicas discretas





Genética quantitativa?

- Estudo da variação genética em caracteres complexos
 - Tipicamente com distribuição contínua
- Historicamente vindo da genética do melhoramento ("breeders")
 - Seleção para o melhoramento de plantas e animais de uso econômico
- Hoje em dia focada mais amplamente em compreender a base genética dos caracteres complexos
 - E suas implicações evolutivas

Caracteres complexos?

- Muitos genes
- Interações entre genes
- Efeitos ambientais
- interações genes-ambiente
- Efeitos epigenéticos
- Exemplo, considere tamanho corporal (peso)
 - Caracter composto (soma de todas as partes do corpo)
 - Afetado por: hormônios, metabolismo, fatores de crescimento, tempo de desenvolvimento, forma do organismo etc.

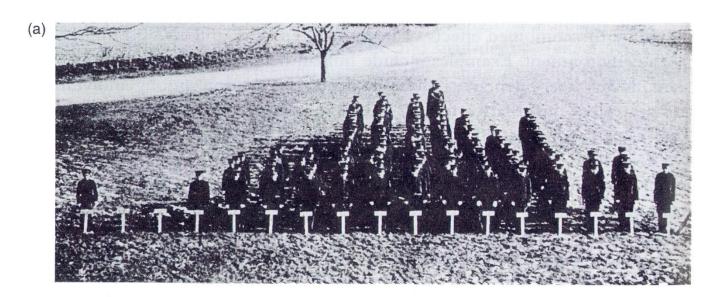


Figure 6.11 Normally distributed variation in a trait
(a) A photograph, published in the Journal of Heredity in 1914 by Albert Blakeslee, of a group of students at Connecticut Agricultural College sorted by height. The arrangement of the students forms a living histogram. (b) A graphical histogram representing the distribution of heights among the students shown in (a).

(b)

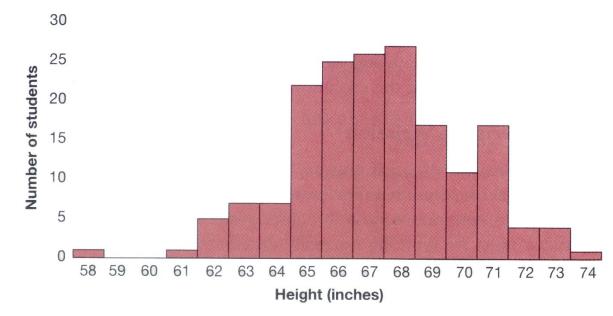
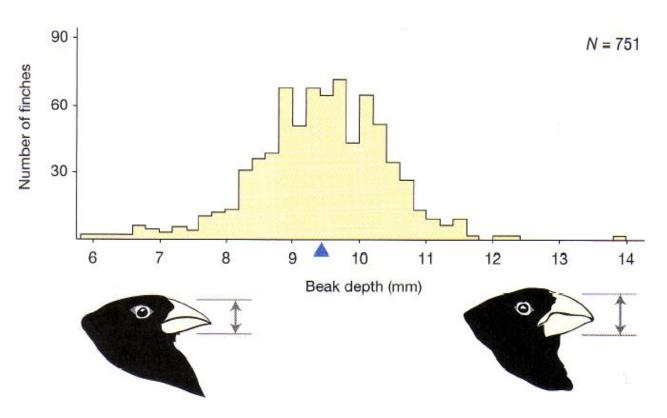


Figure 3.3 Beak depth in medium ground finches This histogram shows the distribution of beak depth in medium ground finches on Daphne Major in 1976, at the start of the Grant study. A few birds have shallow beaks, less than 8 mm deep. Most birds have medium beaks, 8 to 11 mm deep. A few birds have deep beaks, more than 11 mm deep. (N stands for sample size; the blue arrow along the x axis indicates the mean, or average.)

When variation in the characteristics of organisms is plotted, it is common to observe a bell-shaped curve like the one formed by this histogram. The extent, cause, and nature of variation in traits is a focus of Chapter 4 and Chapter 7.



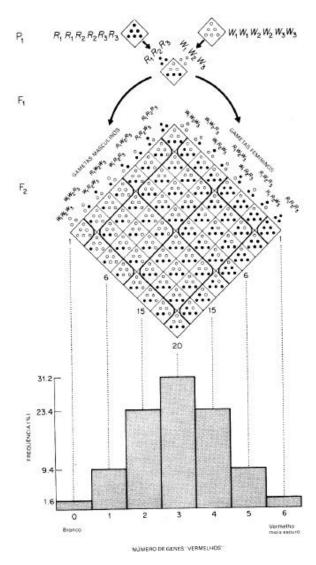
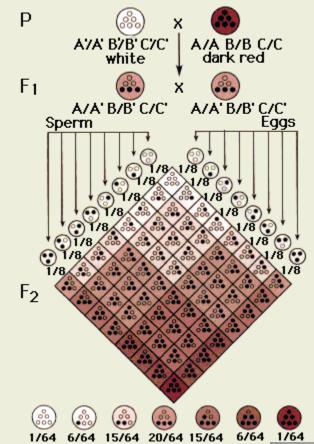


FIGURA 11.1 Herança da cor do grão no trigo. Cada ponto preto representa um gene "vermelho". (Redesenhado com pequena modificação e com permissão da Macmillan Publishing Co., Inc., de Genetics, por Monroe W. Strickberger.)



Nilsson-Ehle (1909)



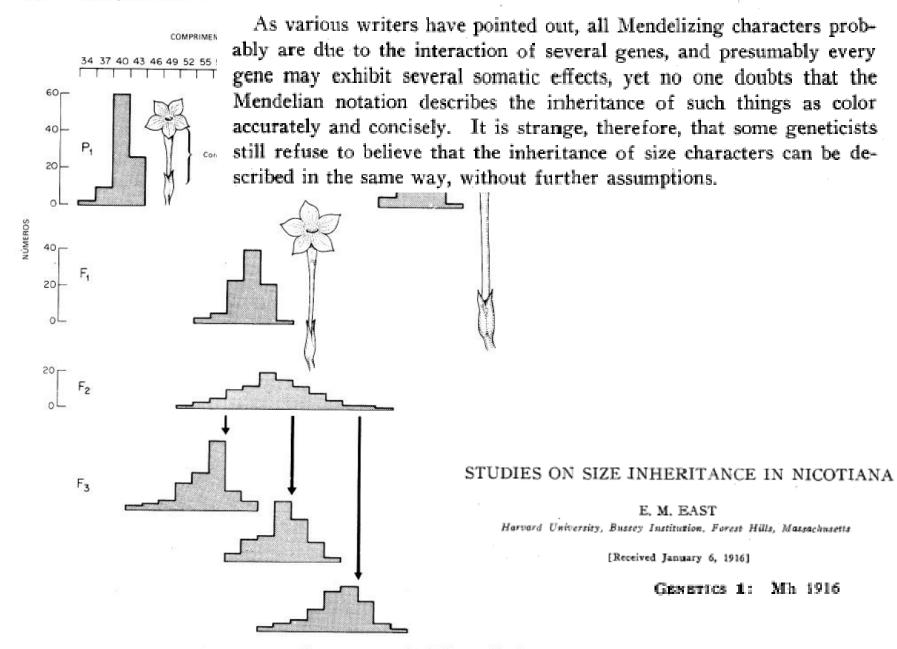
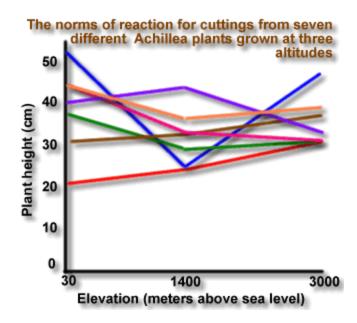


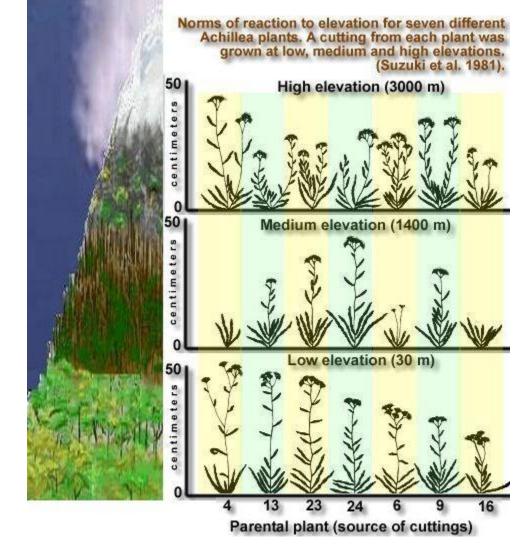
FIGURA 11.2 Experimentos de cruzamento referentes ao tamanho da flor em *Nicotiana longiflora*. (Dados de East, 1915. Redesenhado e ligeiramente modificado com permissão da Macmillan Publishing Co., Inc., de *Genetics*, por Monroe W. Strickberger.)

E. M. East (1916)

Efeitos genéticos e não genéticos em caracteres quantitativos

Expressos em termos de variância genética e não genética

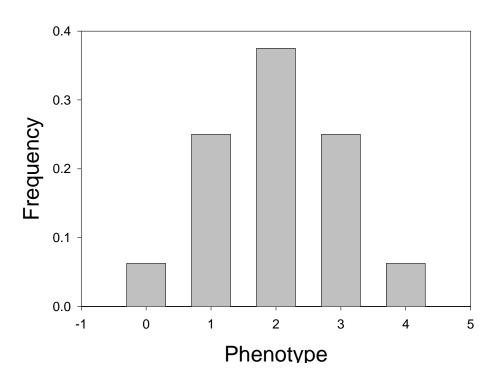




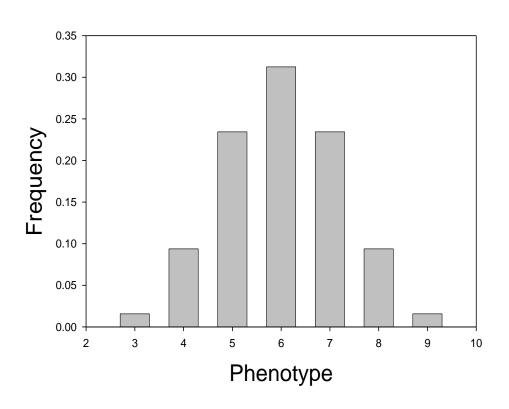
Dos genes as distribuições

- Com muitos fatores Mendelianos subjacentes a um único caracter - assim perdemos categorias discretas facilmente identificáveis
- Podemos entender a genética e herança como um problema estatístico
- Considere:
 - Cada locus tem dois alelos com frequências similares
 - Os alelos são codominantes (aditivos)

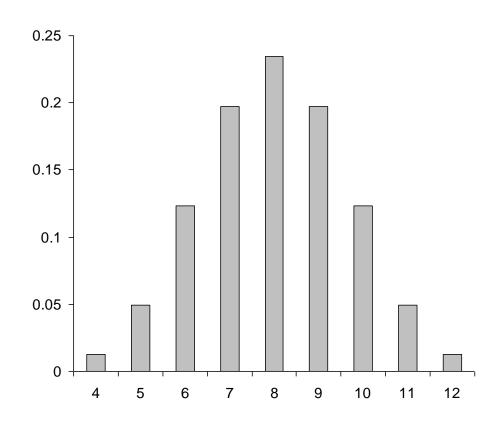
Dois Loci



Três Loci aditivos



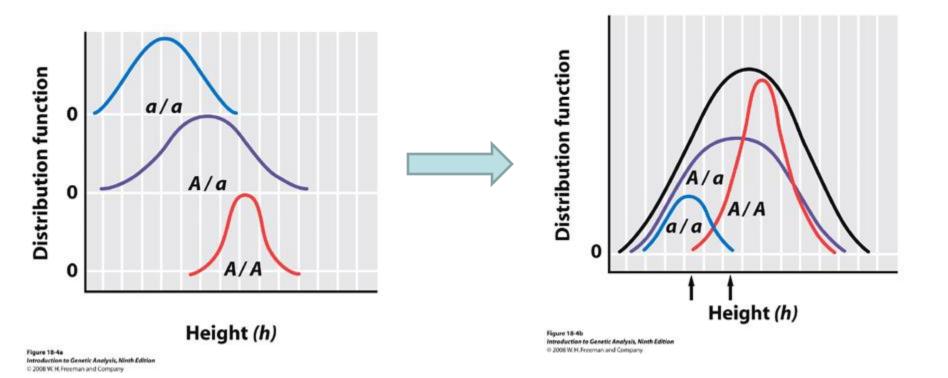
Quatro loci aditivos



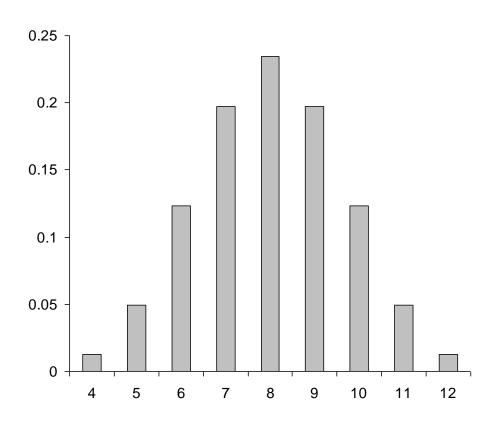
Biologia é 'ruidosa'

- Caracteres tipicamente mostram algum grau de erro aleatório ou ruído
 - Um genótipo produz uma distribuição de fenótipos
 - Expressão gênica e desenvolvimento são imperfeitos
 - Heterogeneidade ambiental adiciona ruído
 - Exemplo: disponibilidade de nutriente afeta o tamanho de partes relacionadas; assimetria individual (olho de Drosophila)

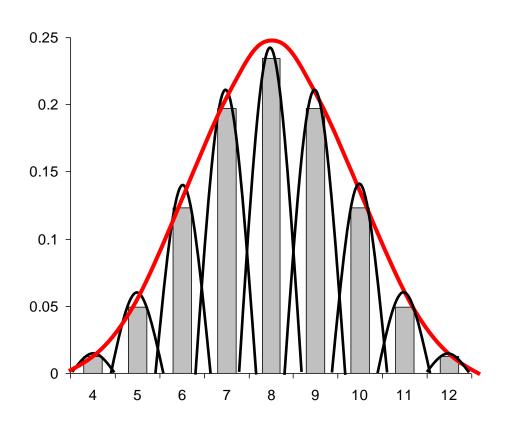
Biologia é 'ruidosa'



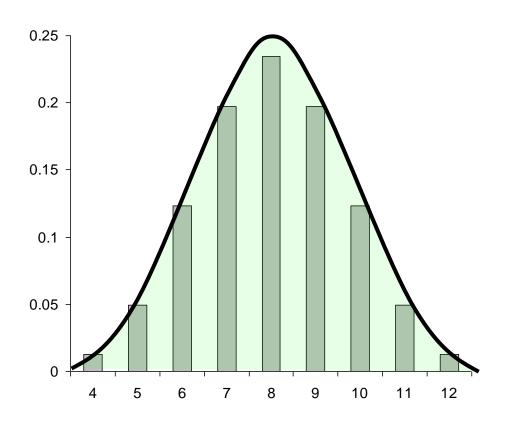
Assim não vemos isto...



... vemos isto

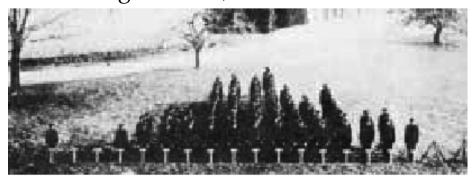


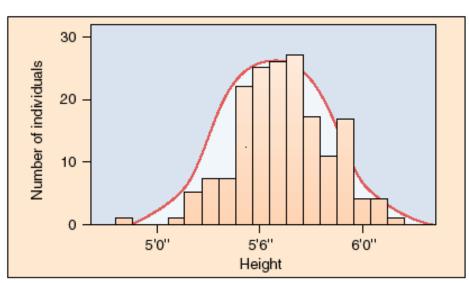
... ou isto

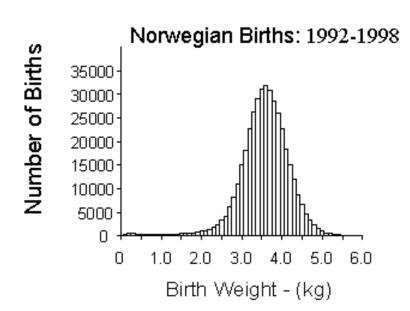


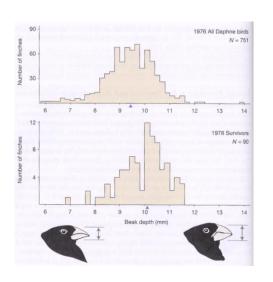
Distribuições de caracteres sob herança poligênica inheritance

Connecticut Agricultural College Undergraduates, 1914

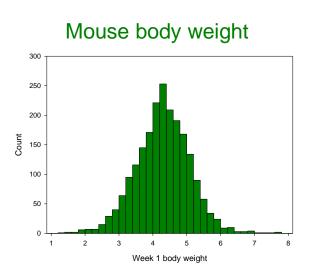


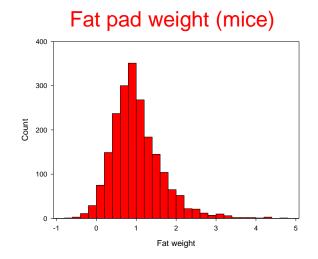


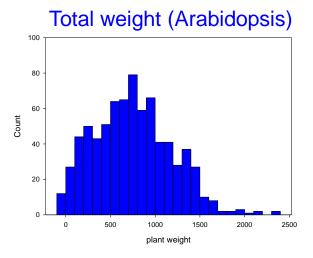




Caracteres Quantitativos

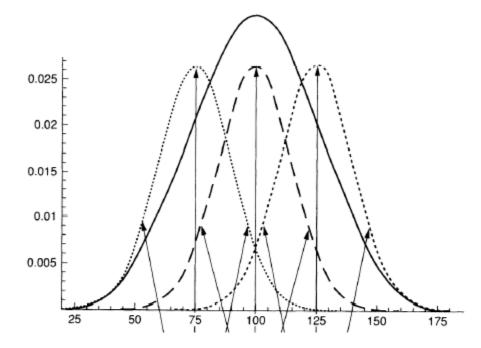








Sir Ronald Aylmer Fisher (1890-1962)



Reproduced by permission of the Royal Society of Edinburgh from Transactions of the Society, vol. 52: 399-433 (1918)



XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. By R. A. Fisher, B.A. Communicated by Professor J. Arthur Thomson. (With Four Figures in Text.)

(MS. received June 15, 1918. Read July 8, 1918. Issued separately October 1, 1918.)

ronmental variation, a thin dashed line the phenotypic distribution associated with Aa, and a thin dotted line with aa. The thick solid line indicates the overall phenotypic distribution in the population that represents a mixture of the three genotypic specific distributions as weighted by the genotype frequencies.

Sem variação ambiental

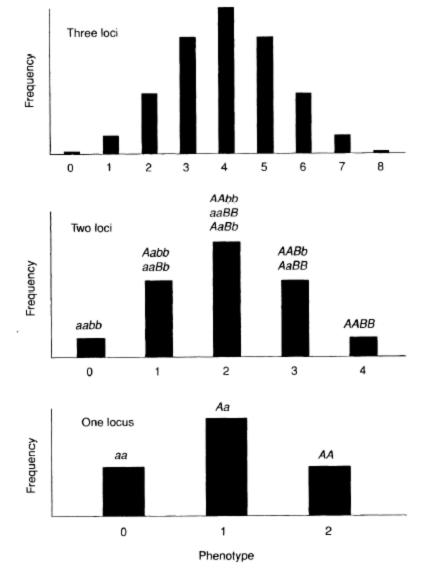
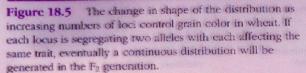
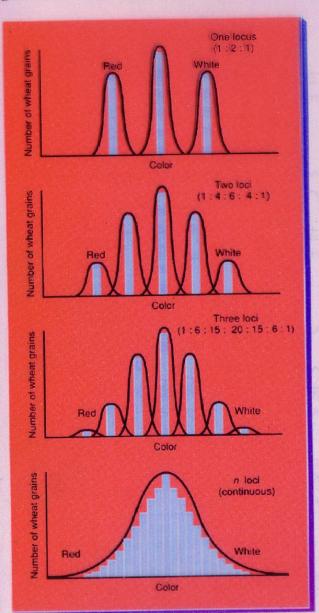


Figure 8.5. Approximate continuous phenotypic distribution produced by increasing number of loci affecting phenotypic variation. A simple genotype-to-phenotype model is assumed in which each allele indicated by a lowercase letter contributes 0 to the phenotype, and each allele indicated by a capital letter contributes +1, with the overall phenotype simply being the sum over all alleles and all loci. At the bottom of the figure, the phenotypic distribution associated with a one-locus, two-allele model with equal allele frequencies is shown, the middle panel shows the phenotypic distribution associated with a two-locus, two-allele model with equal allele frequencies, and the top panel shows the phenotypic distribution associated with a three-locus, two-allele model with equal allele frequencies (the genotypes associated with the phenotypic categories are not indicated in that case). As the number of loci increases, the

COM variação ambiental

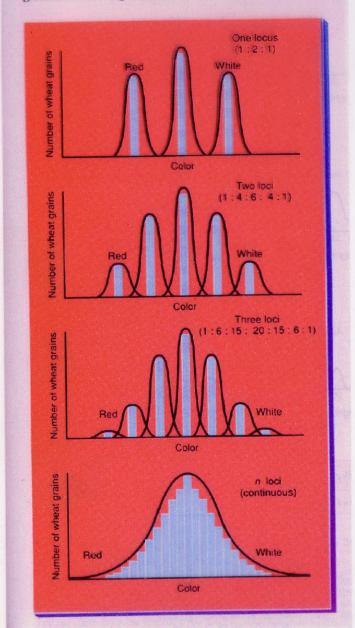




O que acontece quando a variação ambiental é ainda maior que nestes gráficos? Mensagem: Em geral não conseguimos seguir os efeitos individuais dos genes.

Você consegue ver isto na figura abaixo com 3 *loci*?

Figure 18.5 The change in shape of the distribution as increasing numbers of loci control grain color in wheat. If each locus is segregating two alleles with each affecting the same trait, eventually a continuous distribution will be generated in the F₂ generation.



Valor fenotípico = valor genotípico + desvio ambiental P = G + E

Valores genotípicos

São as médias dos valores fenotípicos de cada classe genotípica:

Por exemplo, se uma amostra populacional foi separada em três classes genotípicas, AA, Aa e aa, As médias dos valores fenotípicos de cada genótipo são os seu valores genotípicos (mm em vermelho):

AA	Aa	aa
33,7	21,5	17,4

Desvio Ambiental

É a variação em torno das médias dos valores fenotípicos de cada classe genotípica:

Por exemplo, se uma amostra populacional foi separada em três classes genotípicas, AA, Aa e aa, As médias dos valores fenotípicos de cada genótipo são os seu valores genotípicos (mm em vermelho) mas existe variação em torno desta média (em verde):

aa

28,3 - 33,7 - 39,02 18,06 - 21,5 - 24,94 14,61 - 21,5 - 20,18

Valor fenotípico = valor genotípico + desvio ambiental P = G + E

Teoria completa e suficiente sobre a herança baseada apenas nestes valores?

Organismos de reprodução sexuada passam adiante seus genes e não seus genótipos!

Valor fenotípico = valor genotípico + desvio ambiental
$$P = G + E$$

Organismos de reprodução sexuada passam adiante seus genes e não seus genótipos!

Vamos juntar a informação sobre os valores dos fenótipos + herança mendeliana + grau de parentesco (genealógico) Logo, para deduzir as propriedades de uma população em conjunto com a sua estrutura familiar nós temos que lidar com a transmissão do "valor" dos pais para os filhos e isto não pode ser feito por meio dos valores genotípicos apenas, porque os pais passam adiante apenas seus genes e não seus genótipos intactos para a próxima geração, genótipos sendo criados novamente em cada geração pela fusão de gametas.

Precisamos de uma medida de "valor" que se refere aos genes e não aos genótipos

Efeito médio de um alelo em particular é o desvio médio em relação a média da população daqueles indivíduos que recebem este alelo de um dos pais com o outro alelo vindo ao acaso da população.

Colocando isto de outra forma:

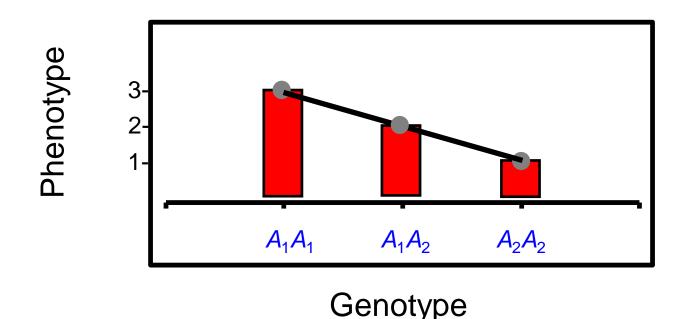
Pegue um número de gametas todos carregando o alelo A_1 , una estes gametas com outros gametas vindo ao acaso da população; a média dos genótipos assim produzidos desvia da média populacional por uma quantidade que é o *efeito médio* do gene A_1 .

Herança Mendeliana

- Relacionamento genótipo-fenótipo faz a ligação entre a variação molecular aos padrões de variação fenotípica
 - Assumindo um locus (vamos chamar de Locus A) com dois alelos, A_1 e A_2
 - Nós podemos examinar como o locus influência o fenótipo (i.e., o efeito daquele locus)
 - ...e examinar o padrão de variação que ele cria na população

Efeito "aditivo" simples

- Assuma que o alelo A₁ torna o valor de um caracter 'maior' (tamanho da ervilha por exemplo) que o alelo A₂
 - Os fenótipos são a soma dos efeitos dos dois alelos
- Phenotypes: $A_1A_1 = 3$, $A_1A_2 = 2$ and $A_2A_2 = 1$



Saindo dos genótipos para uma genética estatística

- Um locus contribui para as propriedades estatísticas de um caracter em relação a frequência dos genótipos (e portanto dos alelos)
- Assumindo que a população esta em equilibrio de Hardy-Weinberg, então:

$$F(A_1A_1) = p^2$$

$$F(A_1A_2) = 2pq$$

$$F(A_2A_2) = q^2$$

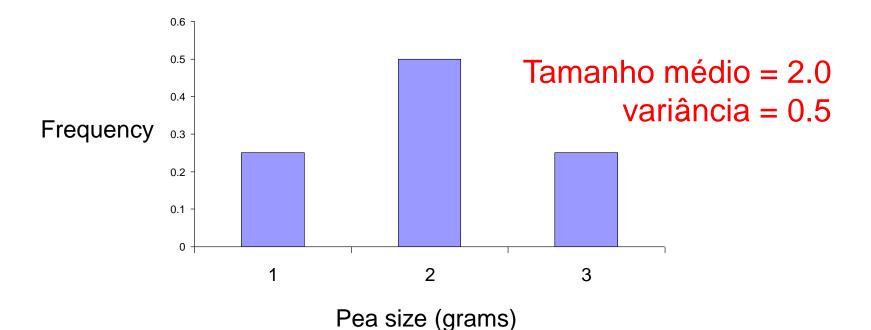
Saindo dos genótipos para uma genética estatística

- Assim nós esperamos que os 3 fenótipos apareçam nestas proporções
- Nós podemos então calcular a média fenotípica esperada e a variância fenotípica
 - Ambas irão depender das frequências
 - O mesmo efeito fisiologico de um locus produz medidas estatisicas diferentes na população de acordo com as frequências dos alelos.

Propriedades estatísticas

 Distribuição do tamanho da ervilha em uma população na qual a frequência do alelo A₁ é a mesma do alelo A₂

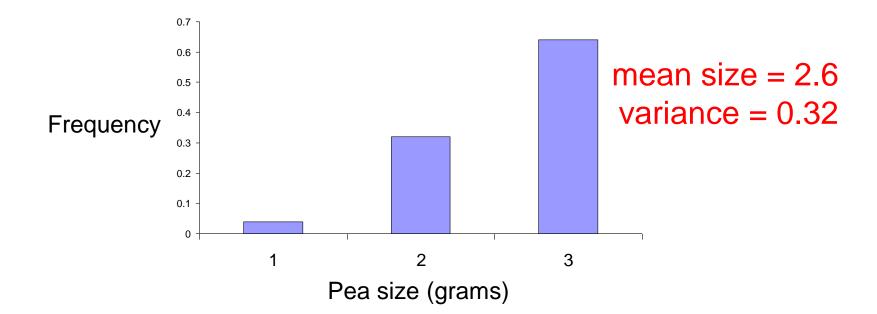
$$p = q = 0.5 (p^2 = 0.25, 2pq = 0.5, q^2 = 0.25)$$



Depende da frequência

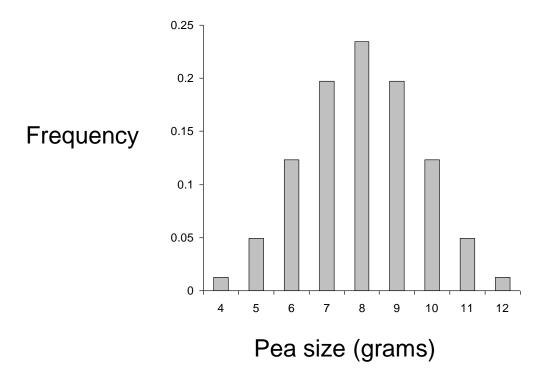
Claro, se um dos alelos é mais comun (ex. p = 0.8, assim o alelo A1 é mais comun que o alelo A₂)

$$p = 0.8 \ q = 0.2 \ (p^2 = 0.64, \ 2pq = 0.32, \ q^2 = 0.04)$$



Estudando a variação

 Assim podemos estudar a variação genética estatisticamente (que é causada em última análise pela variação entre as classes genotípicas em vários loci)



'Variação herdável'

- Como um locus contribue para a semelhança por parentesco entre pais e filhos?
- A prole herda os alelos, não seus genótipos
 - Precisamos entender como o compartilhamento de alelos leva ao compartilhamento de fenótipos parecidos

Variação herdável

- Medindo o efeito herdável dos alelos em um locus
- 'Efeito médio' de um alelo
 - Pode ser medido como o fenótipo médio de um alelo (como o desvio da média populacional)
 - Assume que o segundo alelo foi amostrado ao acaso na população (assume Equilibrio de HW)

Efeito médio de um alelo

- Mede como a herança de um alelo afeta o fenótipo de um indivíduo
- É formalmente definido como a regressão do fenótipo sob o número de copias de um alelo
 - Mean phenotype definition (mentioned earlier) is technically the average excess of an allele, but the two are equivalent unless the population is inbred

Efeitos são específicos da população

Alelo A₁ é raro

Phenotype

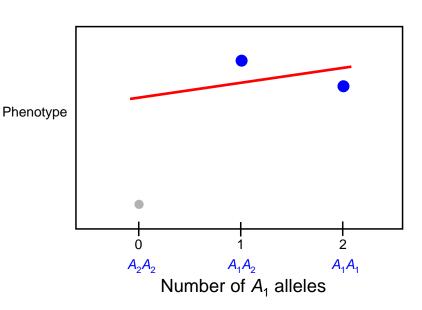
if p = 0.1, then $q^2 = 0.81$, 2pq = 0.18, $p^2 = 0.01$

 A_1A_2

Number of A_1 alleles

 A_1A_1

Alelo A₁ é comun



if p = 0.9, then $q^2 = 0.01$, 2pq = 0.18, $p^2 = 0.81$

Efeitos médios

- Efeitos médios dependem das frequências dos alelos
- Portanto o efeito médio é uma propriedade da população e não do alelo (sua função bioquimica ou impacto fisiológico) por si só
- Uma substituição de um alelo por outro pode ter um efeito grande em uma população e pouco ou nenhum efeito em outra.

A variação herdável

- Duas vezes a variância dos efeitos médios dos alelos que afetam um caracter é a variação herdável (variação genética aditiva)
- Esta é fundamental, pois é uma medida da variação que contribue para a semelhança por parentesco seja entre pais e filho(a)s ou qualquer tipo de relacionamento de parentesco
 - Relaciona o compartilhamento de alelos à similaridade fenotípica

Qual a importância do efeito médio de um alelo?

É um conceito que permite fazer a ligação entre a genética Mendeliana Clássica (na qual a segregação de genes individuais pode ser seguida através das gerações) com a genética quantitativa (aonde isto não é possivel), permitindo atribuir ao indivíduo uma medida de valor que pode ser mensurada... Este "valor" é chamado de **valor de acasalamento**

NOTE-SE: Efeito médio de uma alelo é um conceito dual: individual e populacional ("tomado ao acaso")

É o efeito médio dos genes dos pais que irá determinar o valor genotípico (fenotípico) médio da sua prole.

O valor de um indivíduo, avaliado pelo valor médio da sua prole é chamado **Valor de Acasalamento**. Portanto ao contrário do efeito médio de uma alelo (que em geral não é medido), o **Valor de Acasalamento** pode ser medido:

Valor de Acasalamento

"Se um indivíduo é acasalado ao acaso com um número de outros indivíduos tomados ao acaso da população, então seu valor de acasalamento é duas vezes o desvio médio da prole em relação á média da população"

O valor é multiplicado por 2 por que cada indivíduo parental contribui com metade dos genes da prole (outra metade vindo da população ao acaso)

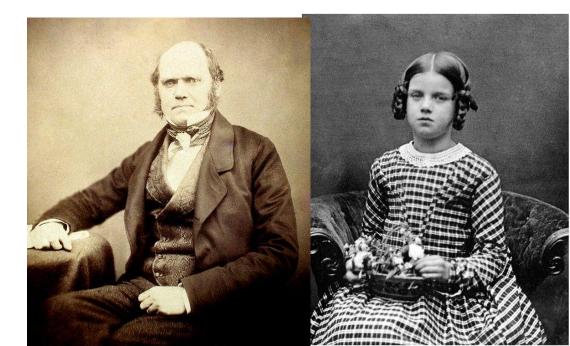
Valor de Acasalamento - Base da semelhança por

parentesco









Tipos de variância

Variância fenotípica: é a variância total da população. Inclui efeitos genéticos e não genéticos.

Variância genética: é a variância que é devida as diferenças genéticas existente entre os indivíduos da população. Exclui a variação causada por fatores ambientais.

Variância Aditiva = parte da variância genética que é devida aos efeitos individuais dos alelos — Variância dos valores de acasalamento

Variância de Dominância - surge da interação entre alelos de um locus (interação entre alelos de um mesmo locus)

Variância Epistática - surge da interação entre loci (interação entre alelos de diferentes loci)

Variância fenotípica = Variância genética + Variância ambiental

$$Vp = Vg + Ve$$

Vg = Va (aditiva) + Vd (dominância) + Vi (epistática)

$$Vp = Va + Vd + Vi + Ve$$

TABELA 11.1 Componentes da variação para quatro caracteres da *Drosophila melanogaster*. Cada componente é expresso como percentagem da variância fenotípica total (segundo Falconer, 1964).

	Caráter			
	1 cerdas	2 tórax	3 ovários	4 ovos
Variância fenotípica	100	100	100	100
Variância genética aditiva	52	43	30	18
Variância genética não aditiva	9	6	40	44
Variância ambiental	39	51	30	38

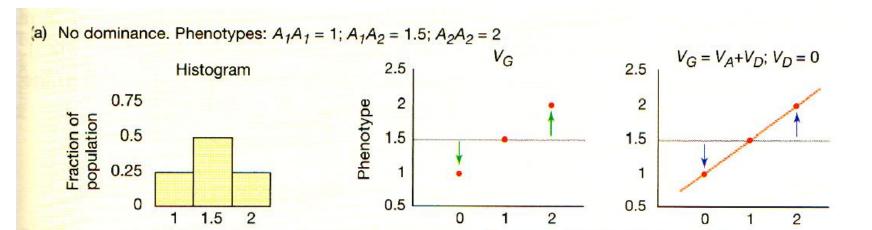
Caracteres:

- número de cerdas nos 4.º e 5.º segmentos abdominais (Clayton, Morris e Robertson, 1957; Reeve e Robertson, 1954);
- 2. comprimento do tórax (Robertson, 1957);
- tamanho dos ovários, isto é, número de ovaríolos em ambos os ovários (Robertson, 1957);
- número de ovos postos em 4 dias (4.º ao 8.º após a emergência) (Robertson, 1957).

Herdabilidade

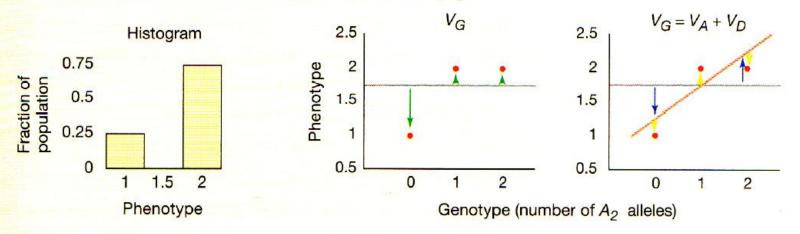
- 'herdabilidade' pode ser definida como a proporção da variação que contribue para a semelhança entre pais-filhos
 - Isto é, a proporção da variação total que é genética aditiva
 - Herdabilidade no sentido estrito

$$h^2 = \frac{V_A}{V_P}$$





Phenotype



Genotype (Number of A2 alleles)

Figure 7.21 Additive genetic variation versus dominance genetic variation in a trait controlled by two alleles at a single locus

Here we use a numerical example to distinguish between additive genetic variation and dominance genetic variation. To simplify the discussion, we will analyze genetic variation at a single locus with two alleles as though were analyzing a quantitative trait. We will assume that there is no environmental variation in the trait in question: An individual's phenotype is determined solely and exactly by its genotype. The alleles at the locus are A_1 and A_2 ; each has a frequency of 0.5, and the population is in Hardy–Weinberg equilibrium. We will consider two situations: (1) the alleles are codominant; (2) allele A_2 is dominant over allele A_1 .

Situation (1): Alleles A_1 and A_2 are codominant.

 A_1A_1 individuals have a phenotype of 1. In A_1A_2 and A_2A_2 individuals, each copy of allele A_2 adds 0.5 to the phenotype. At the left in Figure 7.21a is a histogram showing the distribution of phenotypes in the population. At the center and right are scatterplots that allow us to analyze the genetic variation in the population. The x-axis represents the genotype, calculated as the number of copies of allele A_2 . The y-axis represents the phenotype. The horizontal gray line shows the mean phenotype for the population (= 1.5). The plot at center shows that the total genetic variation V_G is a function of the deviations of the datapoints from the population mean (green arrows). We can quantify V_G by calculating the sum of the squared deviations. The plot

at right shows the best-fit line through the datapoints (red). The additive genetic variation V_A is defined as that fraction of the total genetic variation that is explained by the best-fit line (blue arrows). In this case, the best-fit line explains all of the genetic variation, so $V_G = V_A$. There is no dominance genetic variation.

Situation (2) Allele A_2 is dominant over allele A_1 .

This time, A_1A_1 individuals again have a phenotype of 1. The effects of substituting copies of A_2 for copies of A_1 are not strictly additive, however: The first copy of A_2 (which makes the genotype A_1A_2) changes the phenotype from 1 to 2. The second copy of A_2 (which makes the genotype A_2A_2) does not alter the phenotype any further. At left in Figure 7.21b is a histogram showing the distribution of phenotypes in the population. At center and right are scatterplots that allow us to analyze the genetic variation in the population. The plot at center shows that the total genetic variation V_G is a function of the deviations of the datapoints (green arrows) from the population mean (gray line; = 1.75). The plot at right shows the best-fit line through the datapoints (red). The additive genetic variation V_A is that fraction of the total genetic variation that is explained by the best-fit line (blue arrows). The dominance genetic variation V_D is that fraction of the total genetic variation left unexplained by the best-fit line (yellow arrows). In this case, the best-fit line explains only part of the genetic variation, so $V_G = V_A + V_D$.

Tudo lindo e maravilhoso – Mas como vamos fazer isto se nem sabemos quem são os alelos ou genótipos de cada indivíduo????

Semelhança por parentesco = expectativa mendaliana

Quadro 23.2 Proporção de variância aditiva (s_a^2) e variância de dominância (s_d^2) na covariância genética entre vários indivíduos relacionados

	Proporção estimada de		
Parentes	s_a^2	$s_{\mathbf{d}}^{2}$	
Cov (gêmeos idênticos)	1	1 .	
Cov (pais-prole)	$\frac{1}{2}$	0	
Cov (meio-irmãos)	$\frac{1}{4}$	0	
Cov (irmãos)	$\frac{1}{2}$	1/4	

$$COV(x,y) = \frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \overline{x})(y_i - \overline{y})}{n-1}$$

$$s^2 = \hat{\sigma}^2 = \frac{\sum (X_i - \overline{X})^2}{(n-1)}$$

$$r_{(x,y)} = \frac{COV(x,y)}{s_x s_y}$$

$$h^2 = Va/Vp = b = COV_{xy} / S_x^2$$

(VARIÂNCIA DOS PAIS S_x^2)

Onde x são as médias dos pais e y dos filhos

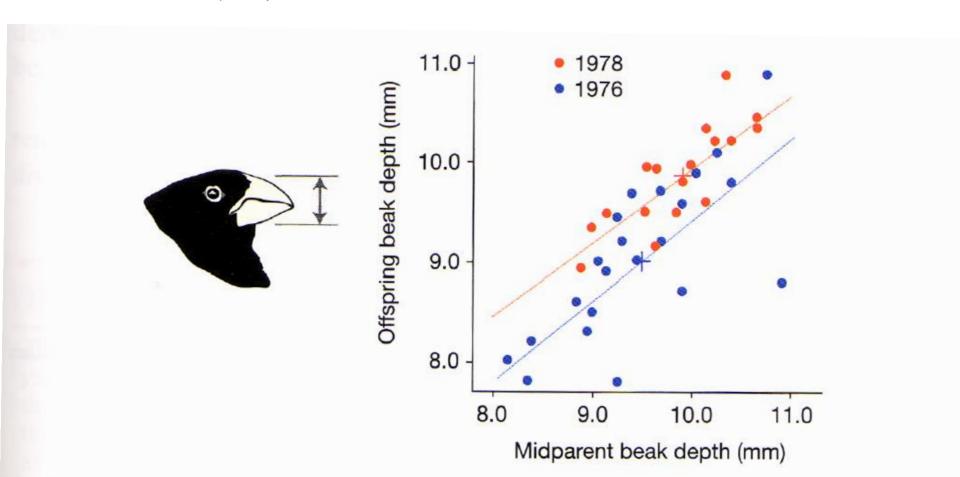


Figure 3.4 Heritability of beak depth in *Geospiza fortis* This graph shows the relationship between the beak depth of parents and their offspring. Midparent value is the average of the maternal and paternal measurements. Using this measurement is important because male *G. fortis* are bigger than females.

Precisamos de uma medida de "valor" que se refere aos genes e não aos genótipos

Efeito médio de um alelo em particular é o desvio médio em relação a média da população daqueles indivíduos que recebem este alelo de um dos pais com o outro alelo vindo ao acaso da população.

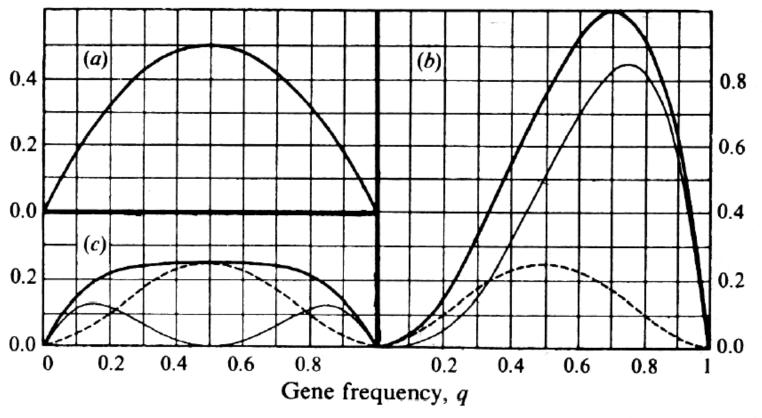
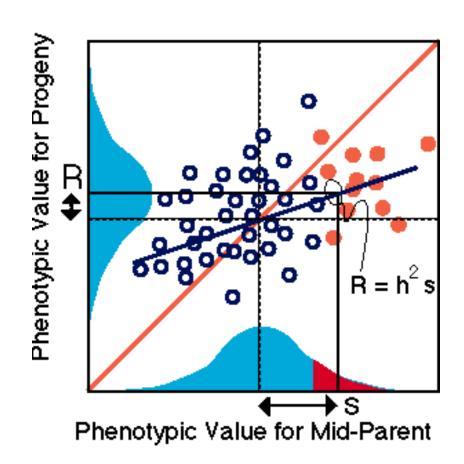


Fig. 8.1. Magnitude of the genetic components of variance arising from a single locus with two alleles, in relation to the gene frequency. Genotypic variance – thick lines; additive variance – thin lines; dominance variance – broken lines. The gene frequency, q, is that of the recessive allele. The degrees of dominance are: in (a) no dominance (d=0); in (b) complete dominance (d=a); and in (c) 'pure' overdominance (a=0). The figures on the vertical scale, showing the amount of variance, are to be multiplied by a^2 in graphs (a) and (b), and by d^2 in graph (c).

A equação de resposta a Seleção Direcional





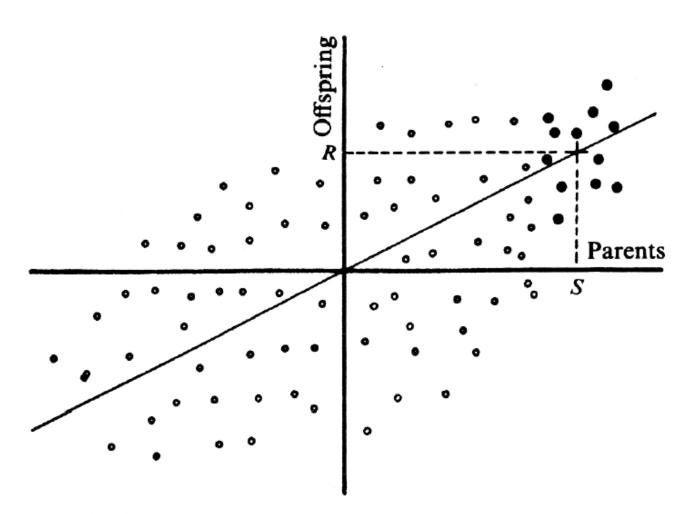
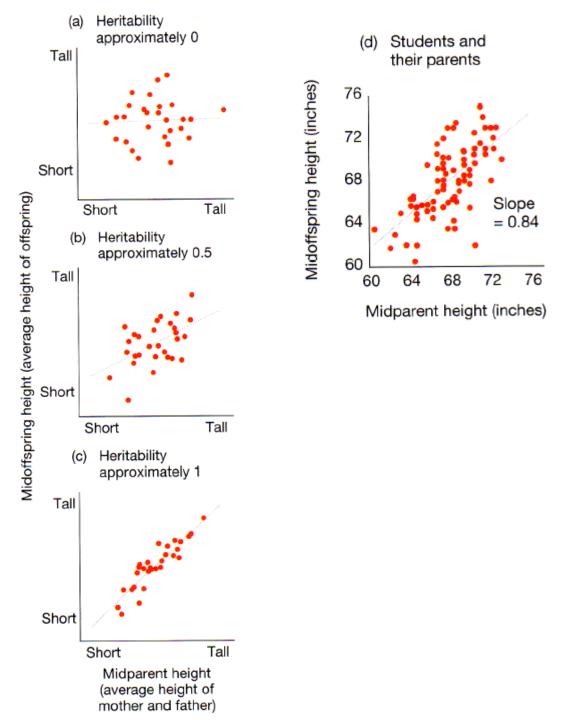
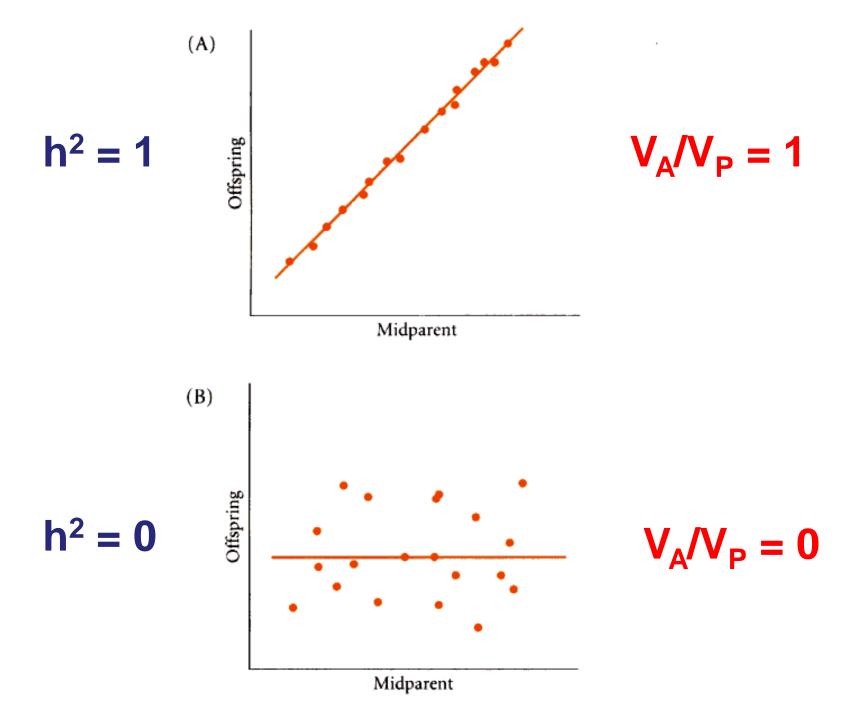
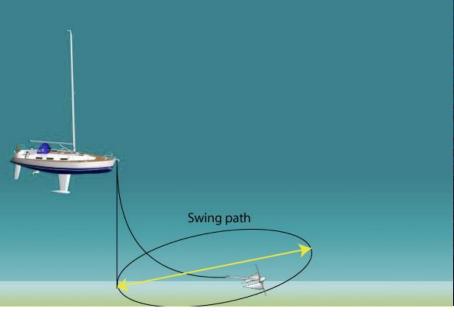


Fig. 11.1. Diagrammatic representation of the mean values of progeny plotted against the midparent values, to illustrate the response to selection, as explained in the text.









Analogia Náutica

Genética Mendeliana Analogia Náutica

Genética Quantitativa

Profundidade rasa
 1 ou poucos loci

 Profundidade oceânica (alto mar) Muitos loci

Ancôra no fundo

 Genética mendeliana

 Ancôra flutuante (sea anchor)

 Genética Quantitativa

 Posição relativa fixa (ou com pouca

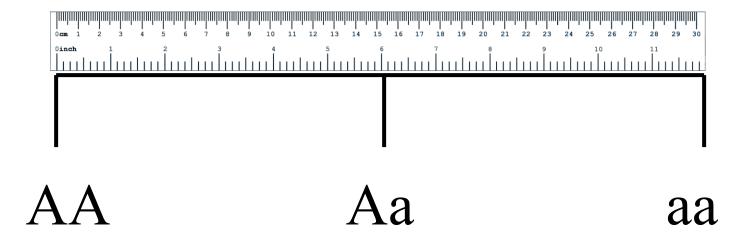
a terra)

 Identifica os efeitos de loci especificos e variação em relação de alelos em uma escala conveniente

Posição relativa

 Identifica os efeitos as ondas e ao vento de multiplos loci em uma escala relativa a média

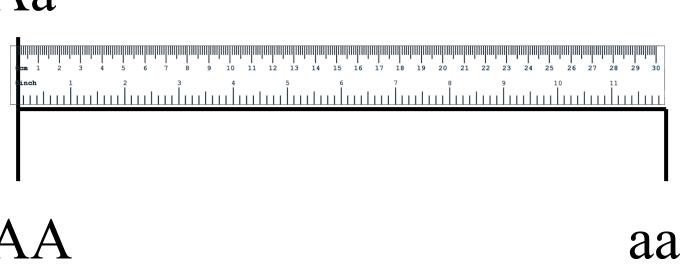
Efeito aditivo



O valor genotípico do heterozigoto é a média dos valores genotípicos dos homozigotos. Cada alelo "a" adiciona um valor constante, daí o nome.

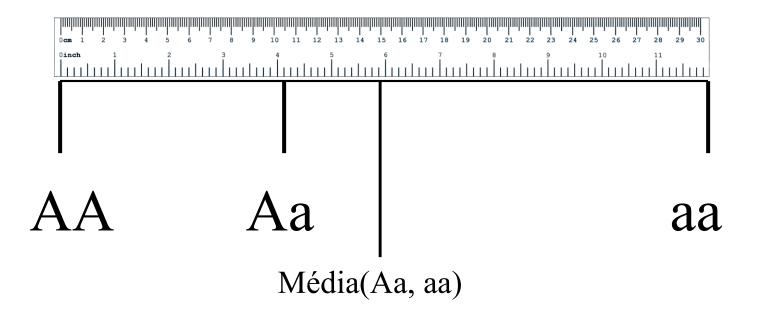
Efeito de dominância

Aa



O valor genotípico do heterozigoto é igual ao valor genotípico de um dos homozigotos. O alelo "A" domina sobre o alelo "a", bastando haver um único "A" para a manifestação do fenótipo.

Efeito parcialmente dominante



O valor genotípico do heterozigoto está entre a média dos valores genotípicos dos homozigotos e o valor de um deles.