

Disciplina: Genética Geral
(LGN 0218)
7ª semana

HERANÇA POLIGÊNICA
HERANÇA MULTIFATORIAL

MATERIAL DIDÁTICO DO
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA -
ESALQ/USP

Herança de caracteres complexos, cujo fenótipo é influenciado pelo ambiente

$$F = G + A \text{ (em inglês, } P = G + E \text{)}$$

Causes and Symptoms of Dysplasia

Hip and elbow dysplasia are caused by different factors that combine to advance the conditions most commonly associated with the disease.

Causes	Symptoms
Potential risk factors include: ✗ Genetics ✗ Rapid growth ✗ Large size of breed ✗ Diets that are rich in calories, fat and calcium	Dogs with dysplasia typically limp. Other symptoms can include: • Difficulty standing up • Hind-end "bunny hopping" (hip dysplasia) • Loss of muscle mass in the affected leg • Difficulty using stairs • Pain when jumping

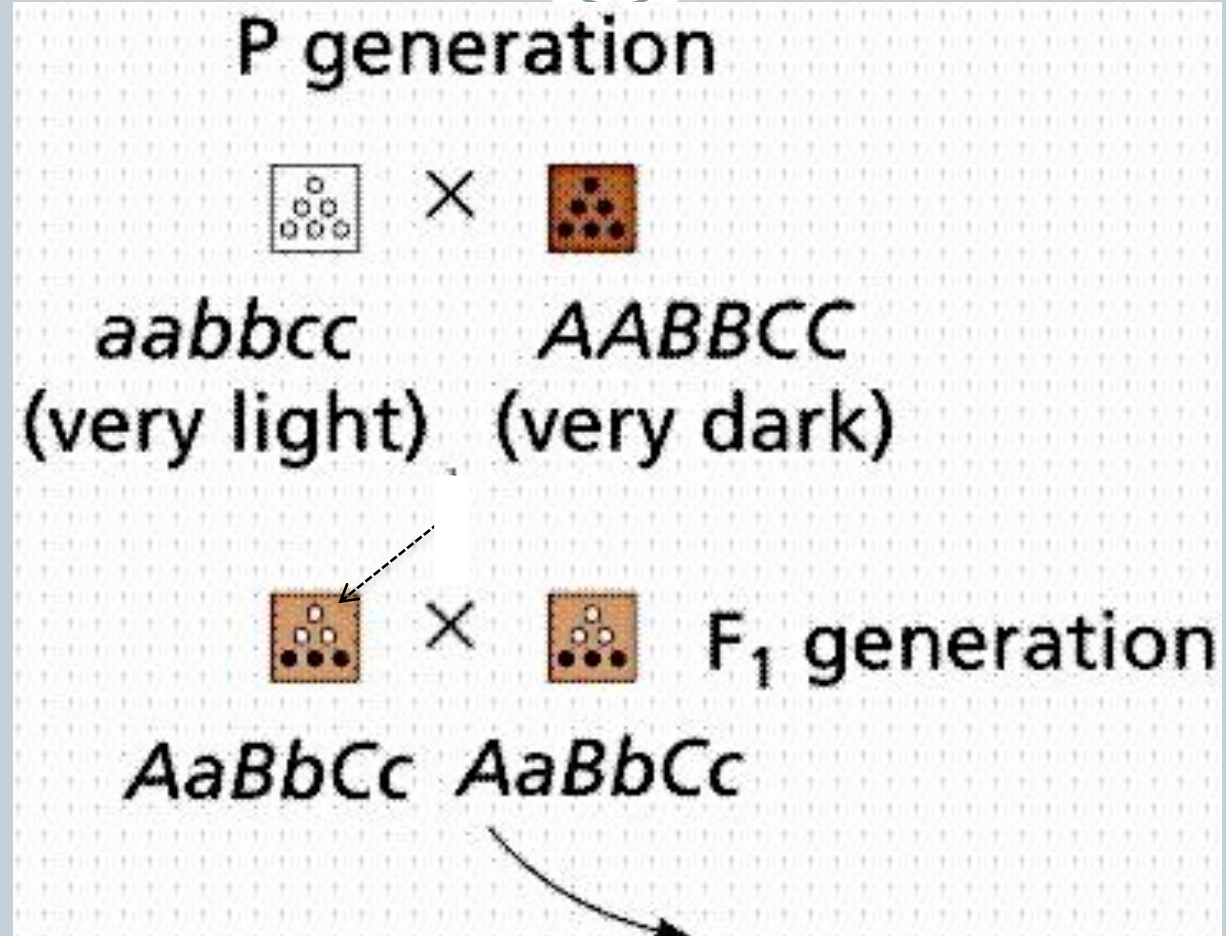
SOURCES: PETMD, THE AMERICAN SOCIETY FOR THE PREVENTION OF CRUELTY TO ANIMALS

R. TORO / © **vet DEPOT.**
Save more. Give your pet the best.

1. HERANÇA POLIGÊNICA

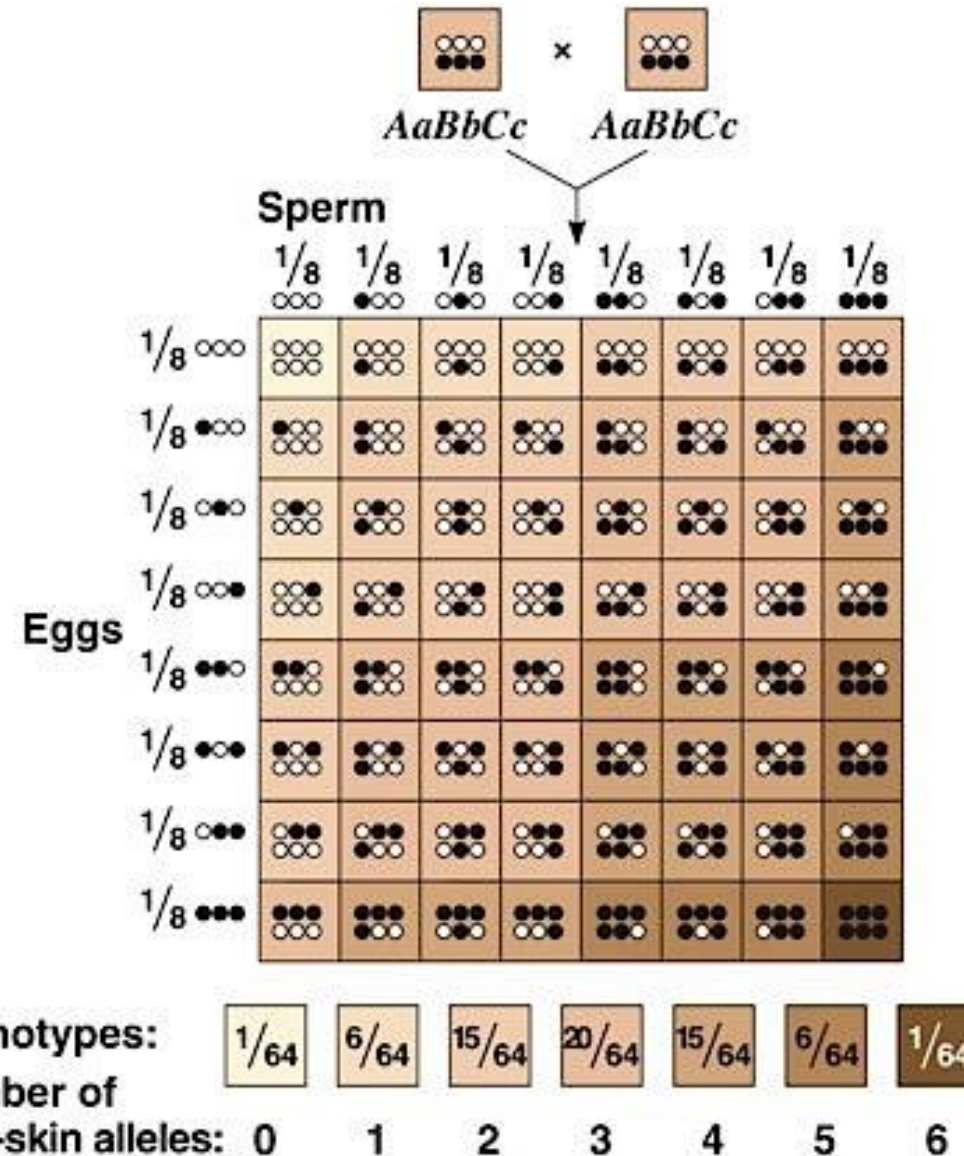


Herança da cor da pele em humanos



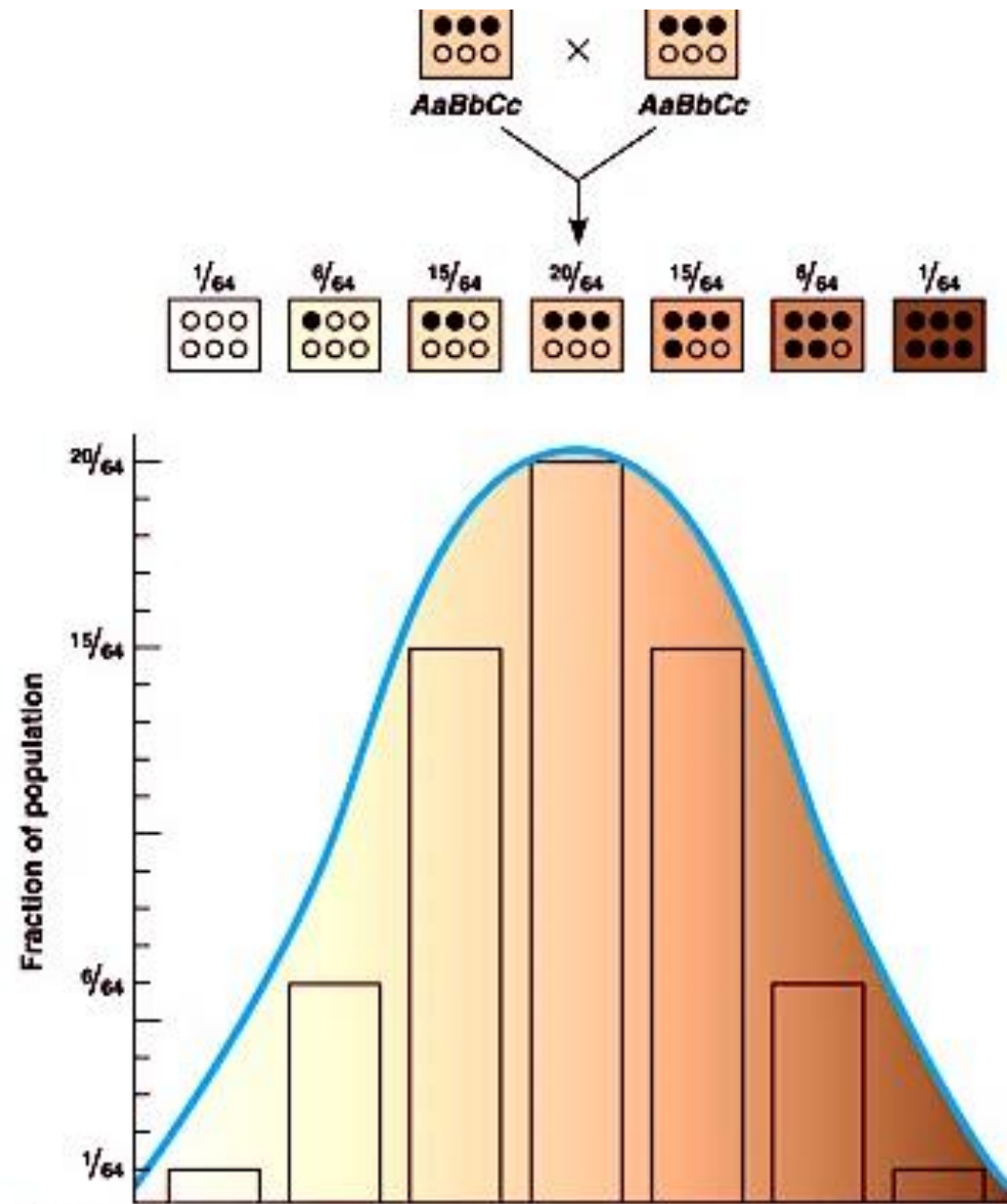
Polygenic inheritance: the phenotype is produced from cumulative effects of many genes

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



**Distribuição
contínua ou
gaussiana**

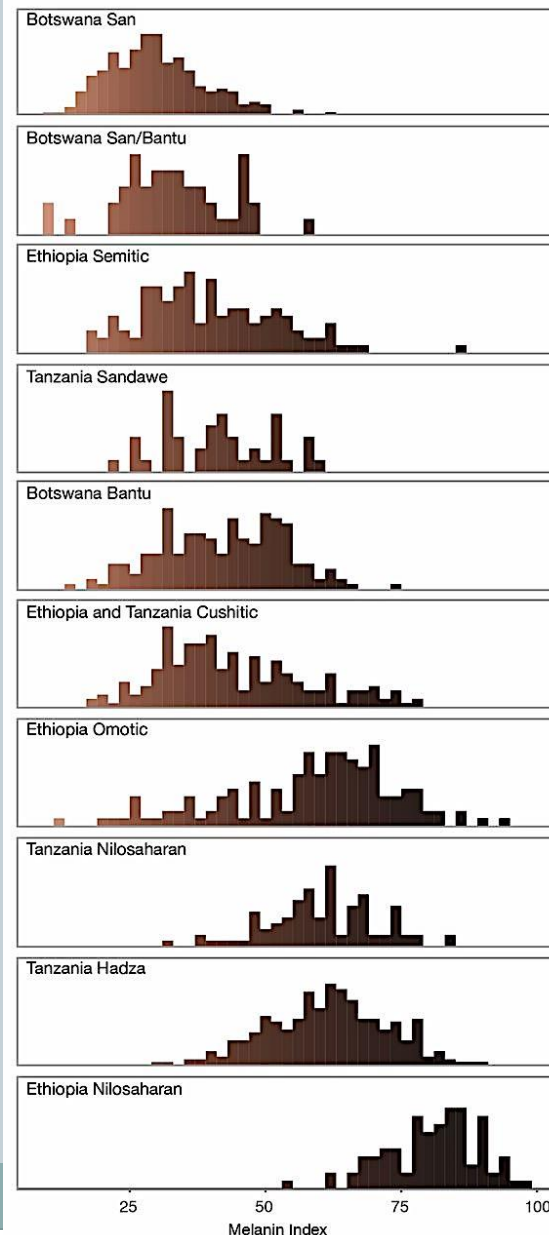
**7 classes ou
fenótipos**



Distribuição da melanina

A pigmentação da pele é muito variável no continente africano. Populações do sudeste (San) são menos pigmentadas, enquanto as do norte (Nilo-Saharan) são as mais pigmentadas no mundo.

Nicholas G. Crawford e colaboradores, Science, 2017.

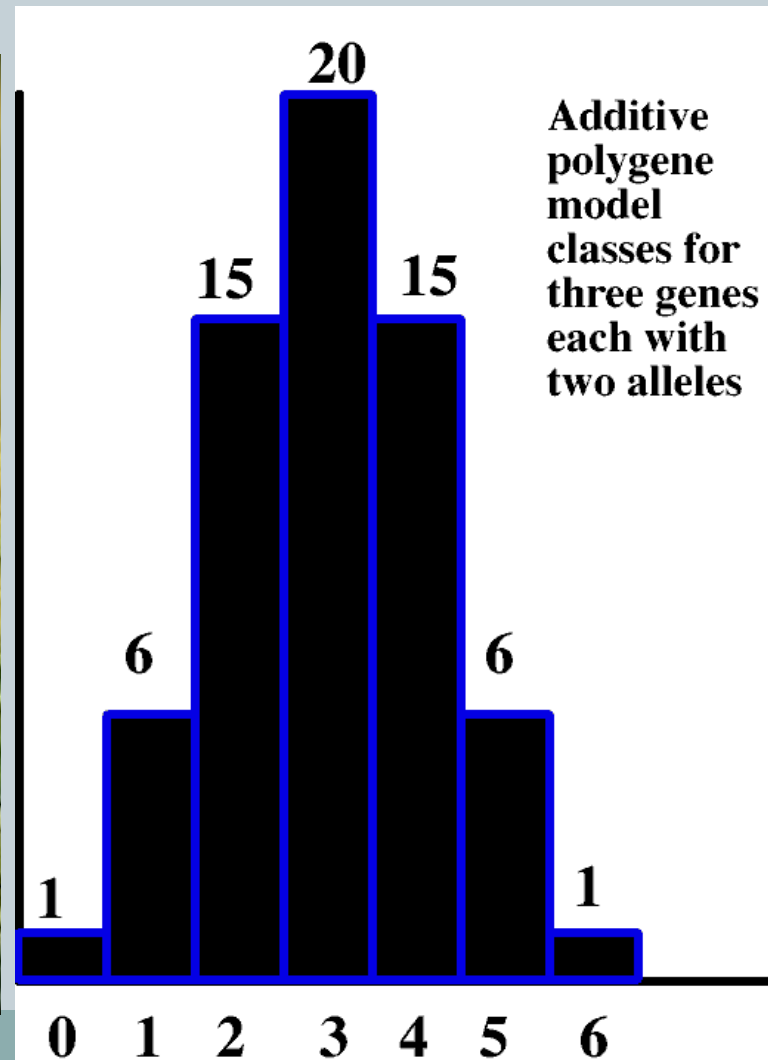


Tamanho da amostra estudada: ~1500 indivíduos



- 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 $F = G + A$

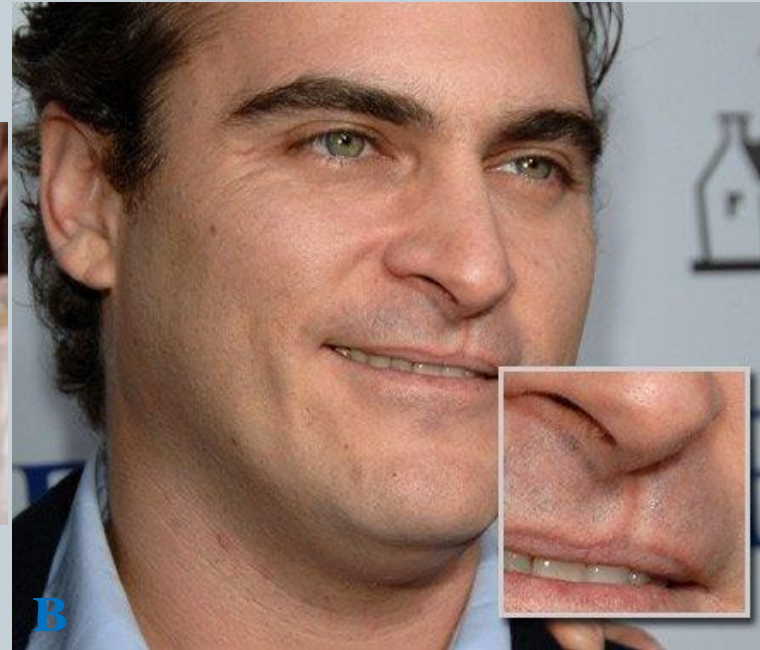


2. HERANÇA MULTIFATORIAL



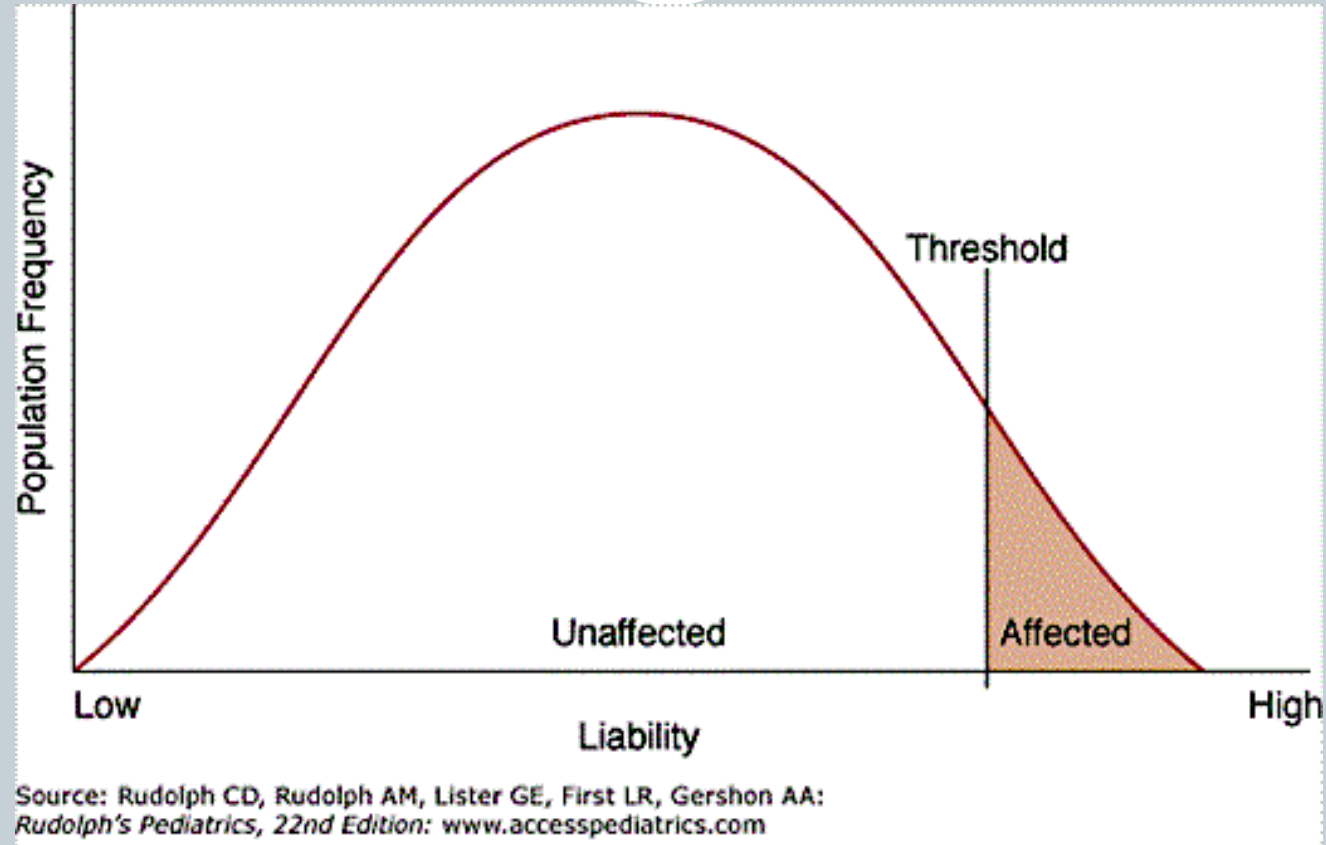
- Há muitos genes (locos) envolvidos, porém há um limiar que separa a população em 2 classes
- De acordo com o modelo limiar (= *threshold*), todos os fatores que influenciam o desenvolvimento de uma doença multifatorial (genéticos ou ambientais) podem ser tratados como “susceptibilidade” (= *liability*).

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.

Autismo tem distribuição segundo o gráfico:

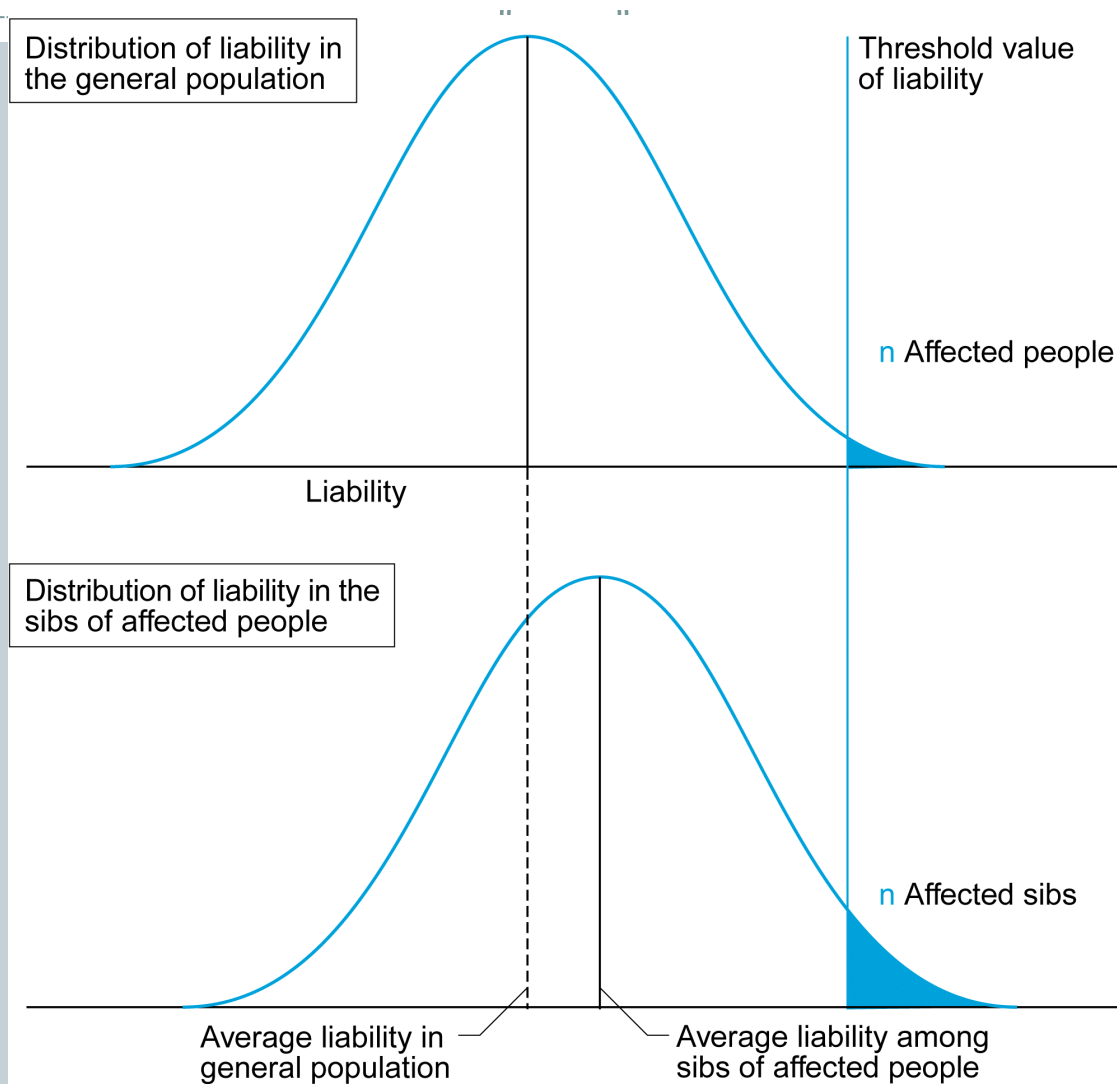


A herança é **multifatorial** e há um limiar (*threshold*) que separa os afetados dos não afetados

- Muitos caracteres quantitativos como altura, pressão arterial e QI exibem distribuição normal nas populações (Gaussiana), consequência de 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



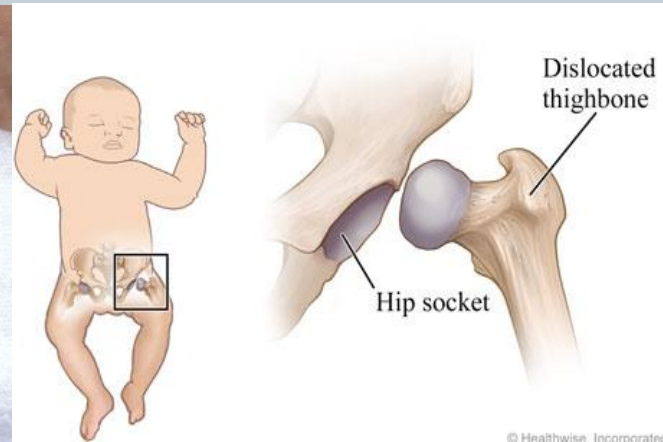
Exemplos de herança poligênica com distribuição gaussiana, e multifatorial com distribuição descontínua

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 %

Multifactorial inheritance



- Although complex disorders often cluster in families, they do not have a clear-cut pattern of inheritance (*threshold*). This makes it difficult to determine a person's risk of inheriting or passing on these disorders.
- Complex disorders are also difficult to study and treat because the specific factors that cause most of these disorders have not yet been identified. Researchers continue to look for major contributing genes for many common multifactorial disorders.
- <https://www.youtube.com/watch?v=dAzDzeoftiI&app=desktop>