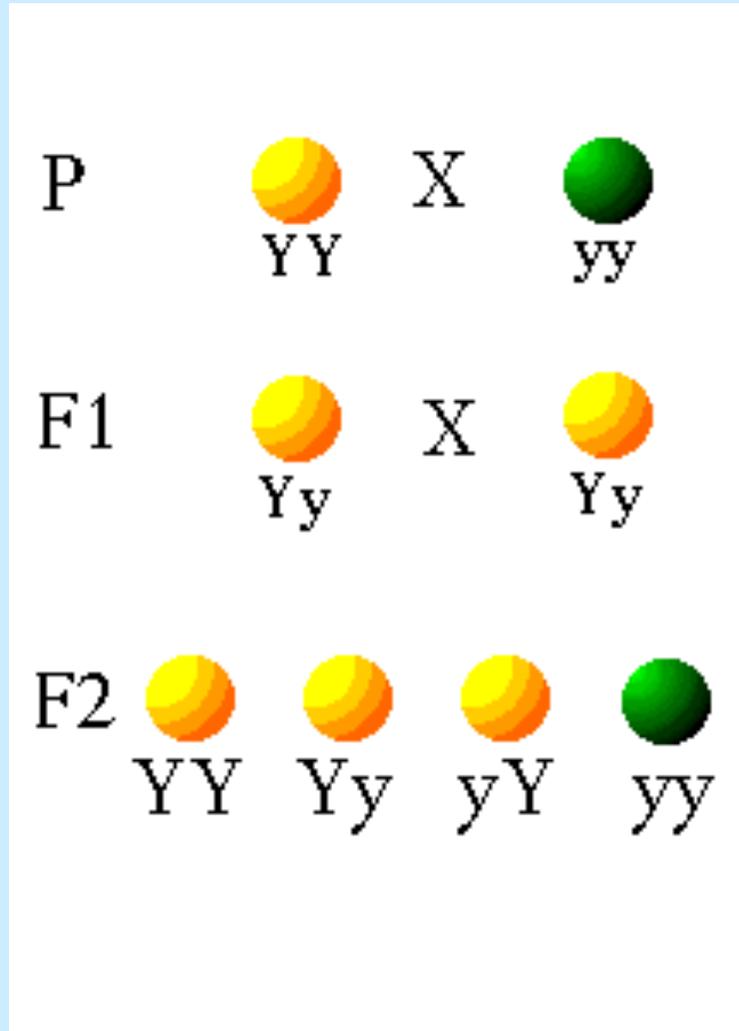


# Genética quantitativa

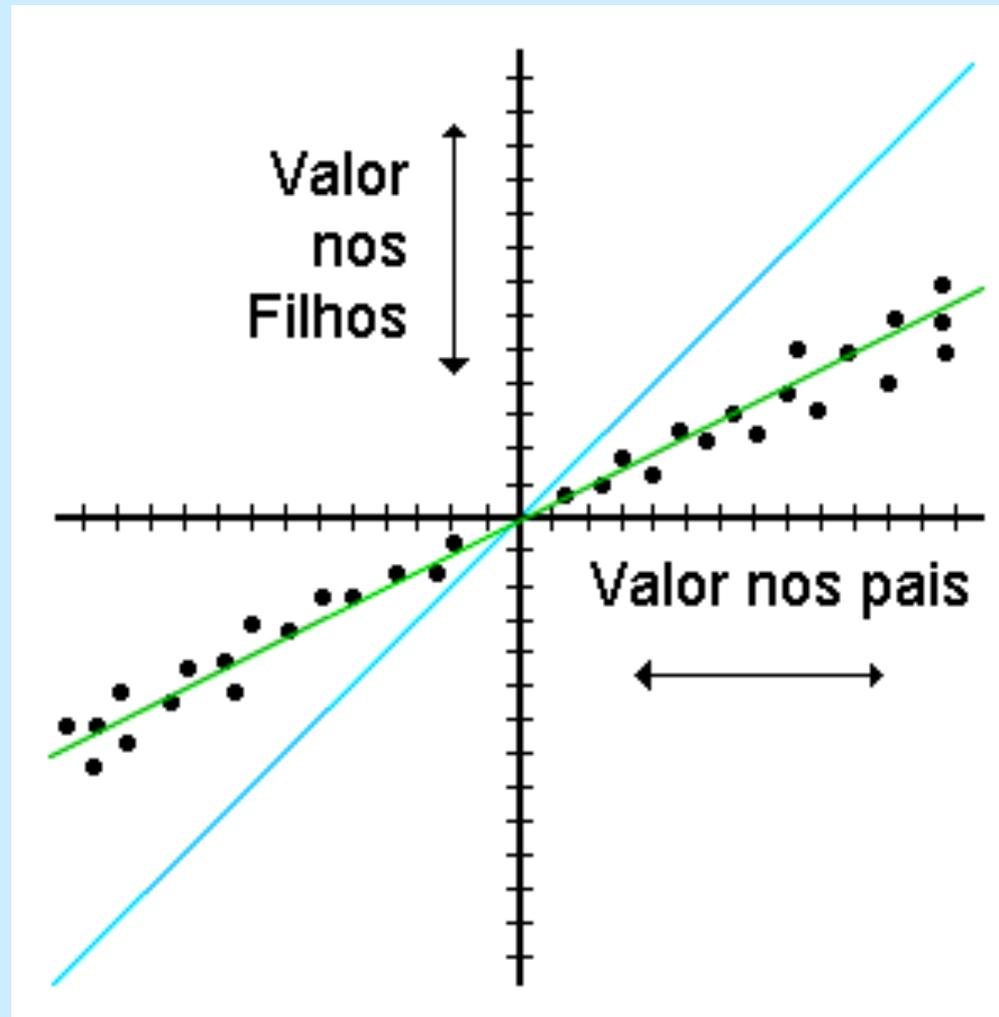
Genética de características com  
herança complexa

Maria Dulcetti Vibranovski  
Sergio Russo Matioli  
IB - USP

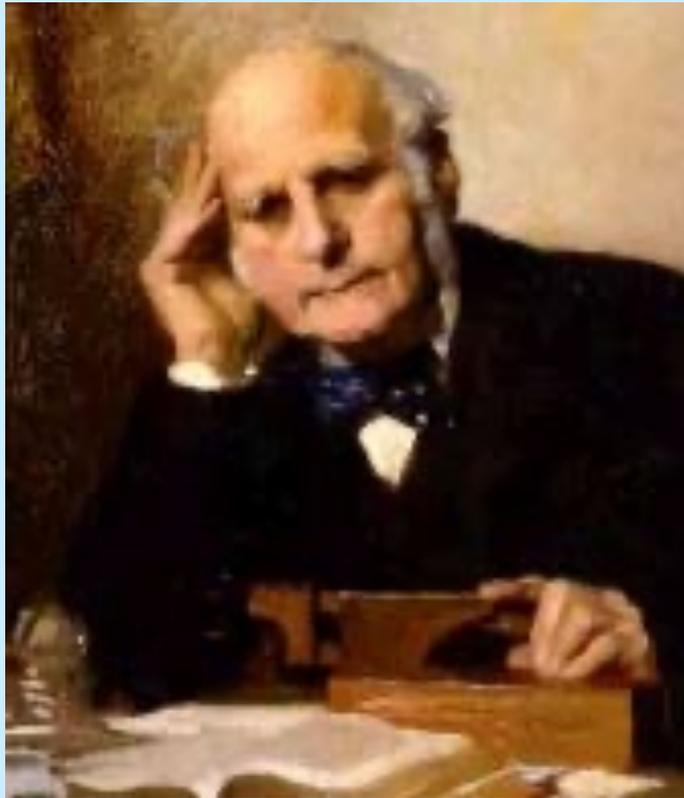
# A primeira lei de Mendel



# A lei da regressão para a média de Galton



# Francis Galton (1822-1911)



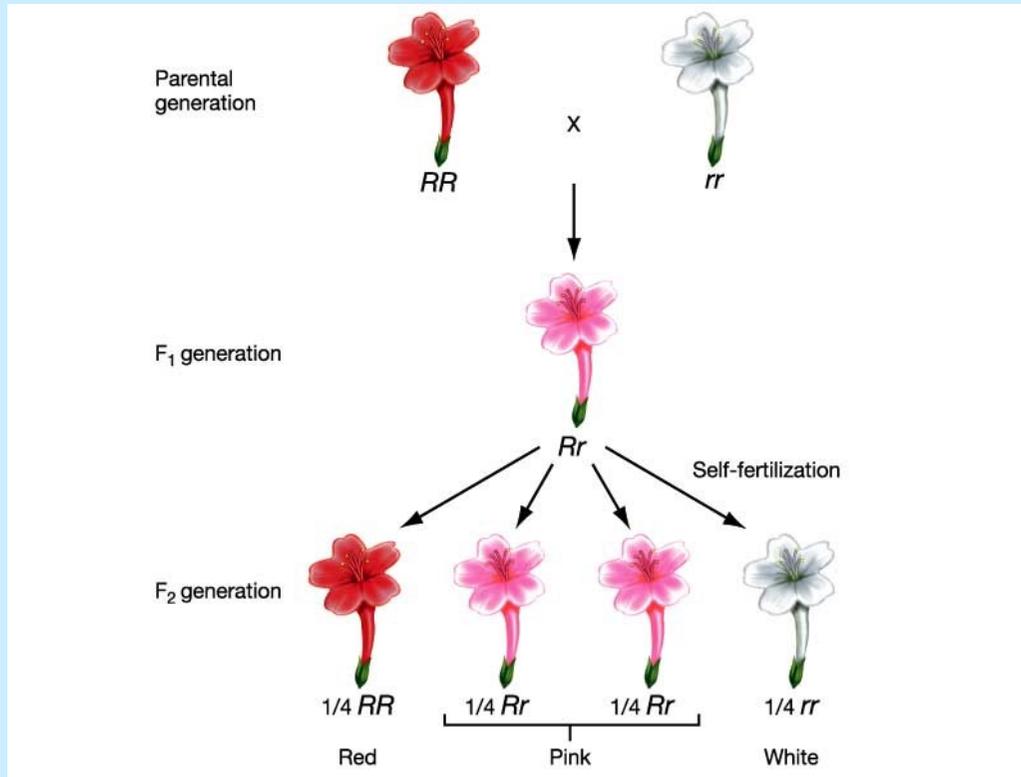
Primo de Darwin, Galton foi um dos fundadores da escola biométrica do pensamento genético. Realizou pesquisas com herança de caracteres quantitativos, defendeu a hipótese gradualista da Evolução tal como Darwin a havia proposto. Contribuiu enormemente com a Estatística tendo Karl Pearson como discípulo. Foi defensor da Eugenia.

# Qual é o interesse de se estudar genética quantitativa humana?

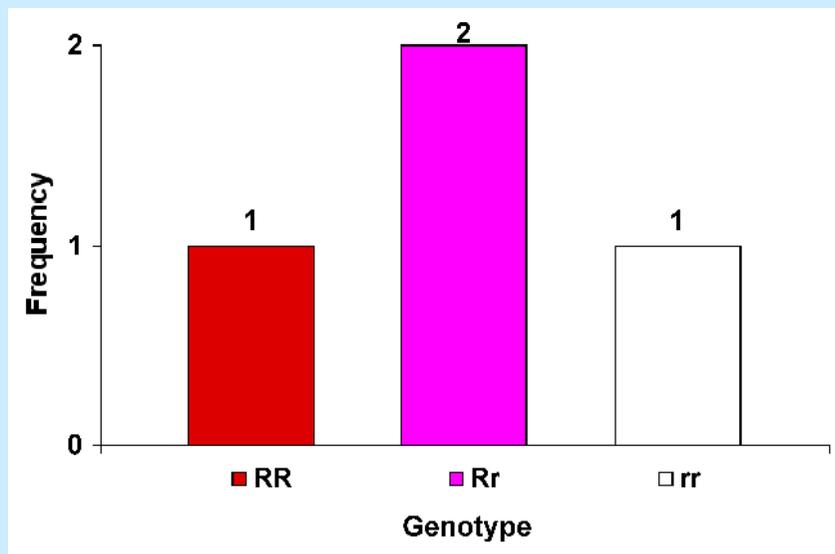
- Muitas doenças genéticas têm herança complexa
- Uma mesma manifestação clínica pode ter causas genéticas múltiplas
- A maioria das características variáveis com componentes genéticos tem variação quantitativa.

- Muitas doenças genéticas têm herança complexa (diabetes, hipertensão arterial, transtornos mentais, insuficiência renal, etc.)
- Uma mesma manifestação clínica pode ter causas genéticas múltiplas (ver acima)
- A maioria das características variáveis com componentes genéticos tem variação quantitativa. (Peso, altura, índice de massa corpórea, atividade metabólica, QI, caracteres biométricos, etc.)

# Caráter simples: Cor de flores

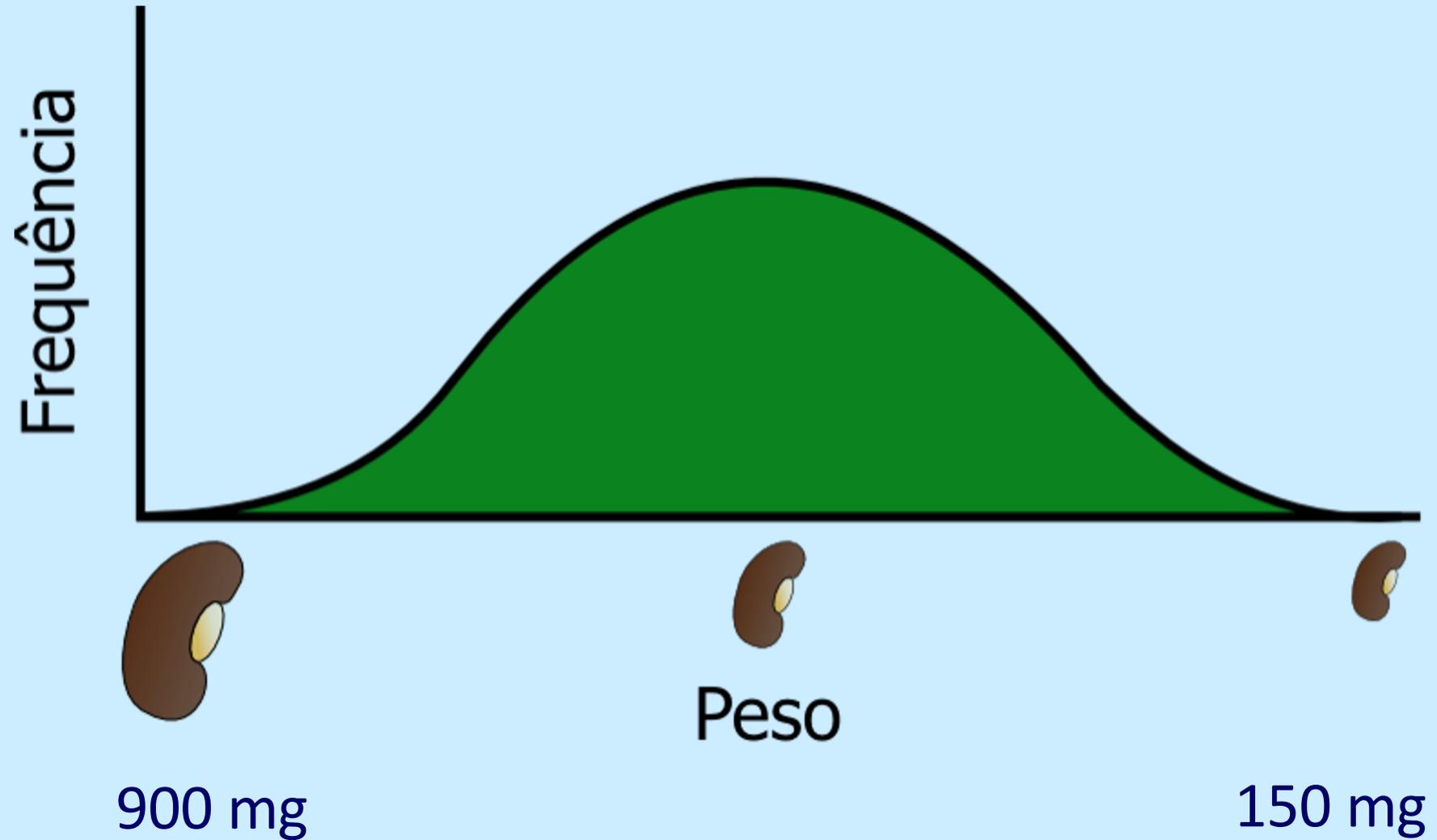


Efeito aditivo



Distribuição descontínua

# Caracteres contínuos (Wilhelm Johannsen)

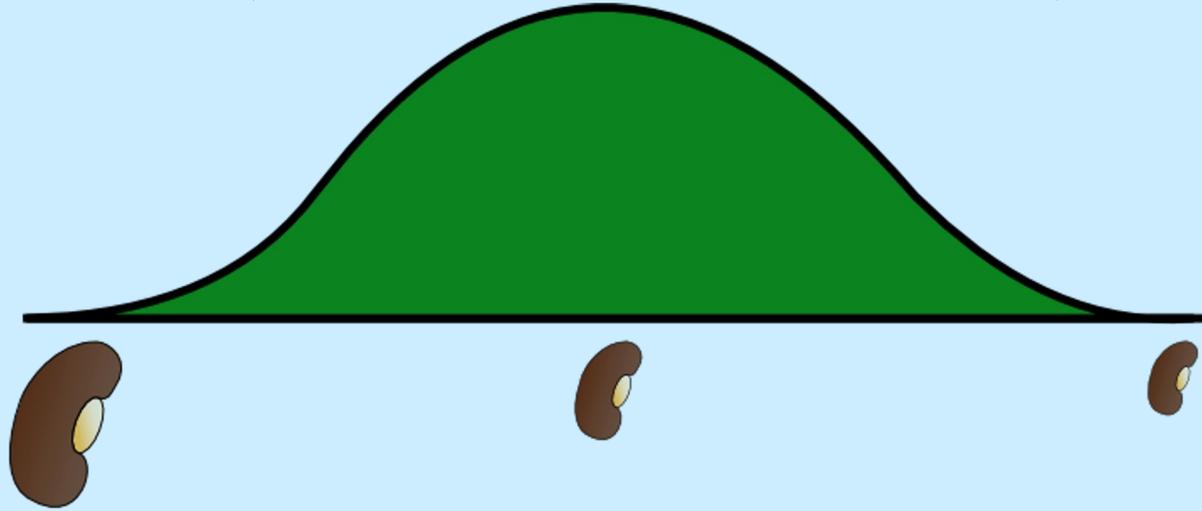


# Caracteres contínuos (Wilhelm Johannsen)

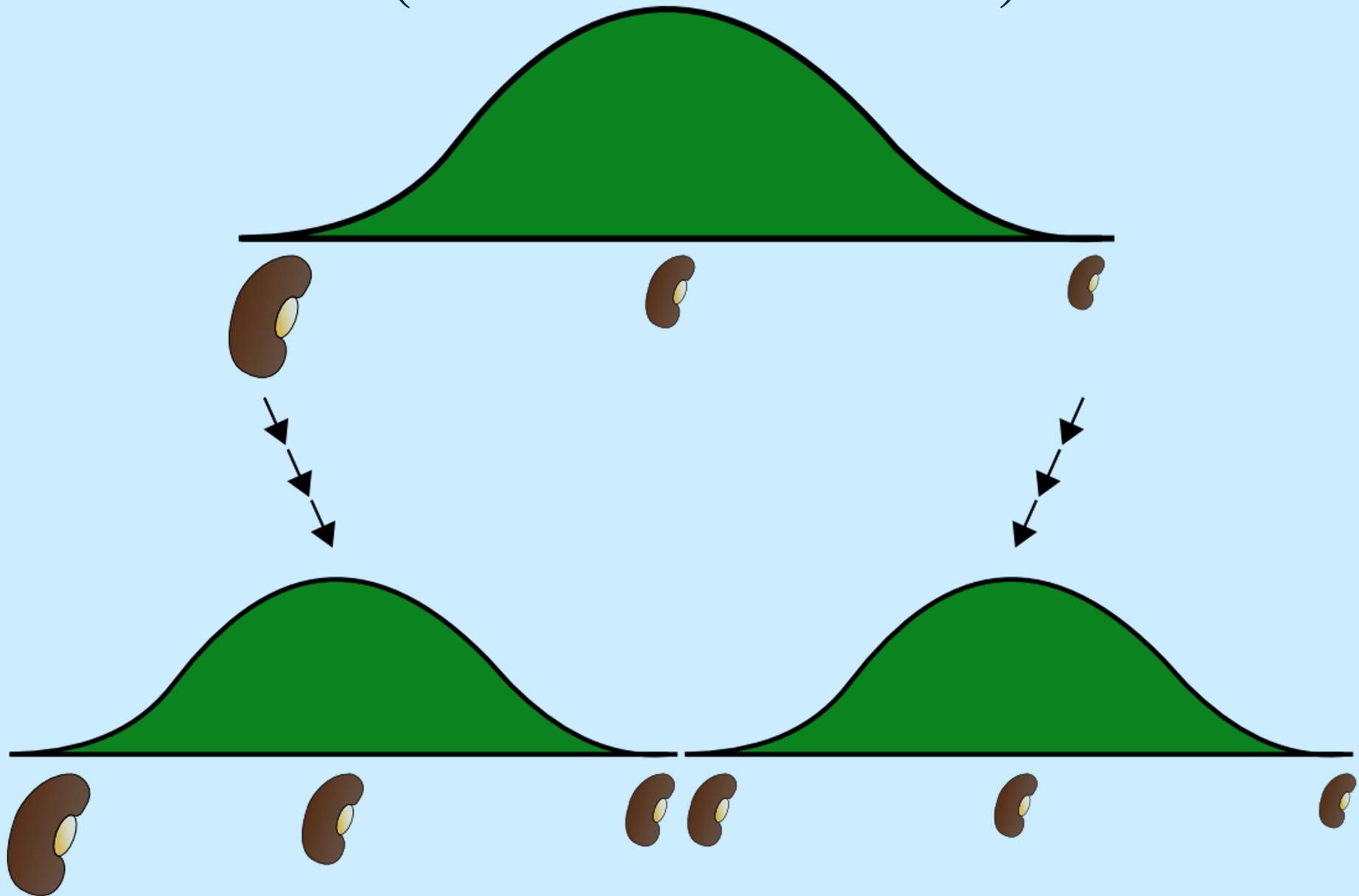


Seleção dos feijões maiores OU menores

# Caracteres contínuos (Wilhelm Johannsen)



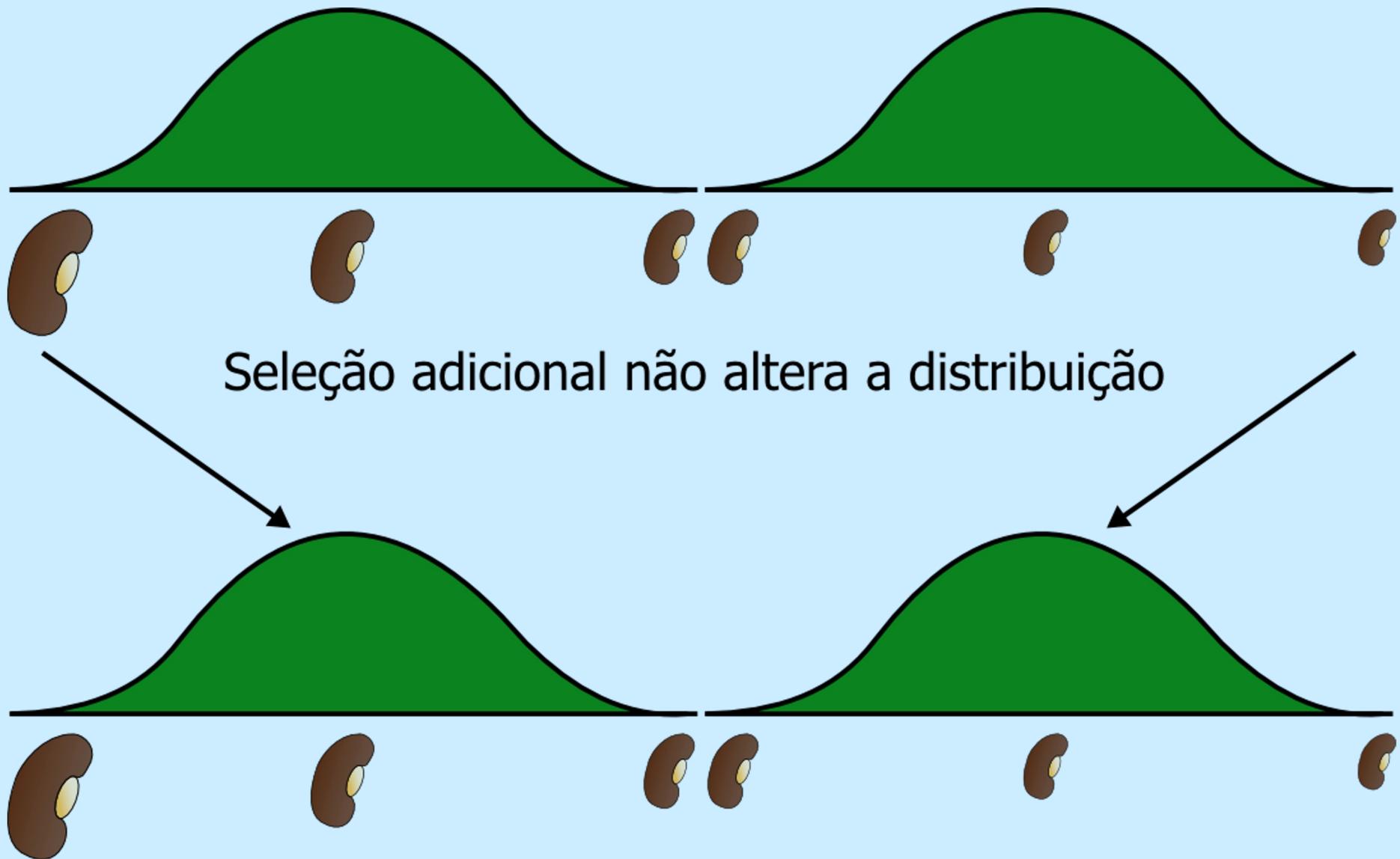
# Caracteres contínuos (Wilhelm Johannsen)



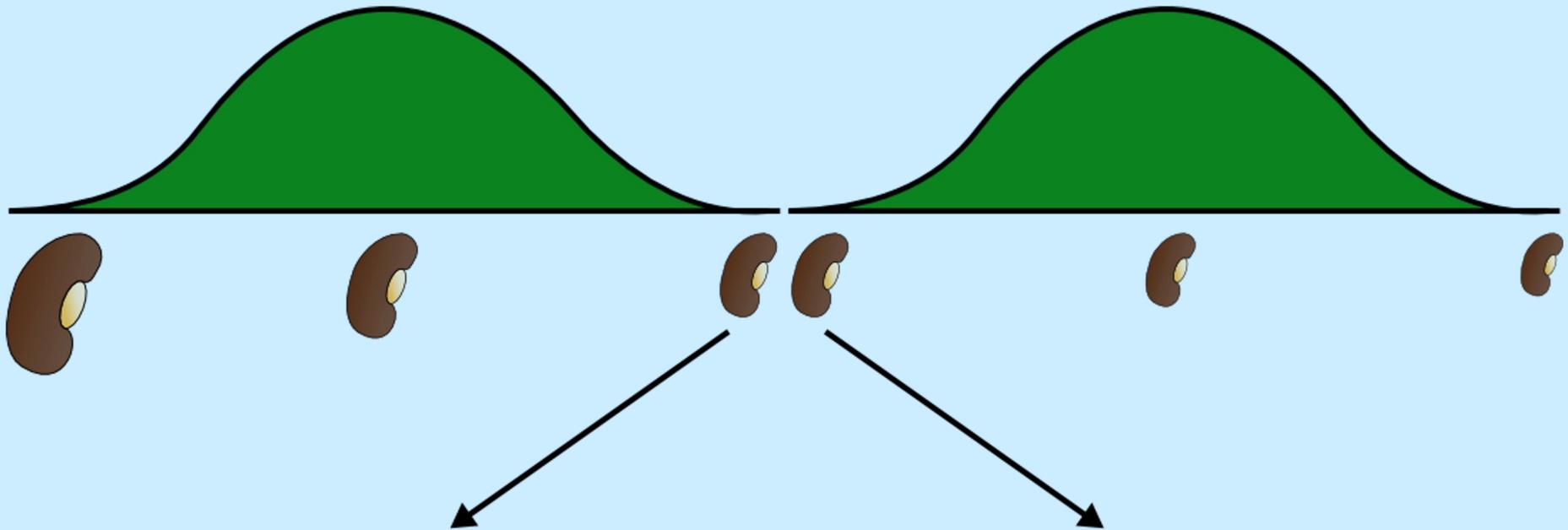
# Caracteres contínuos (Wilhelm Johannsen)



# Caracteres contínuos (Wilhelm Johannsen)

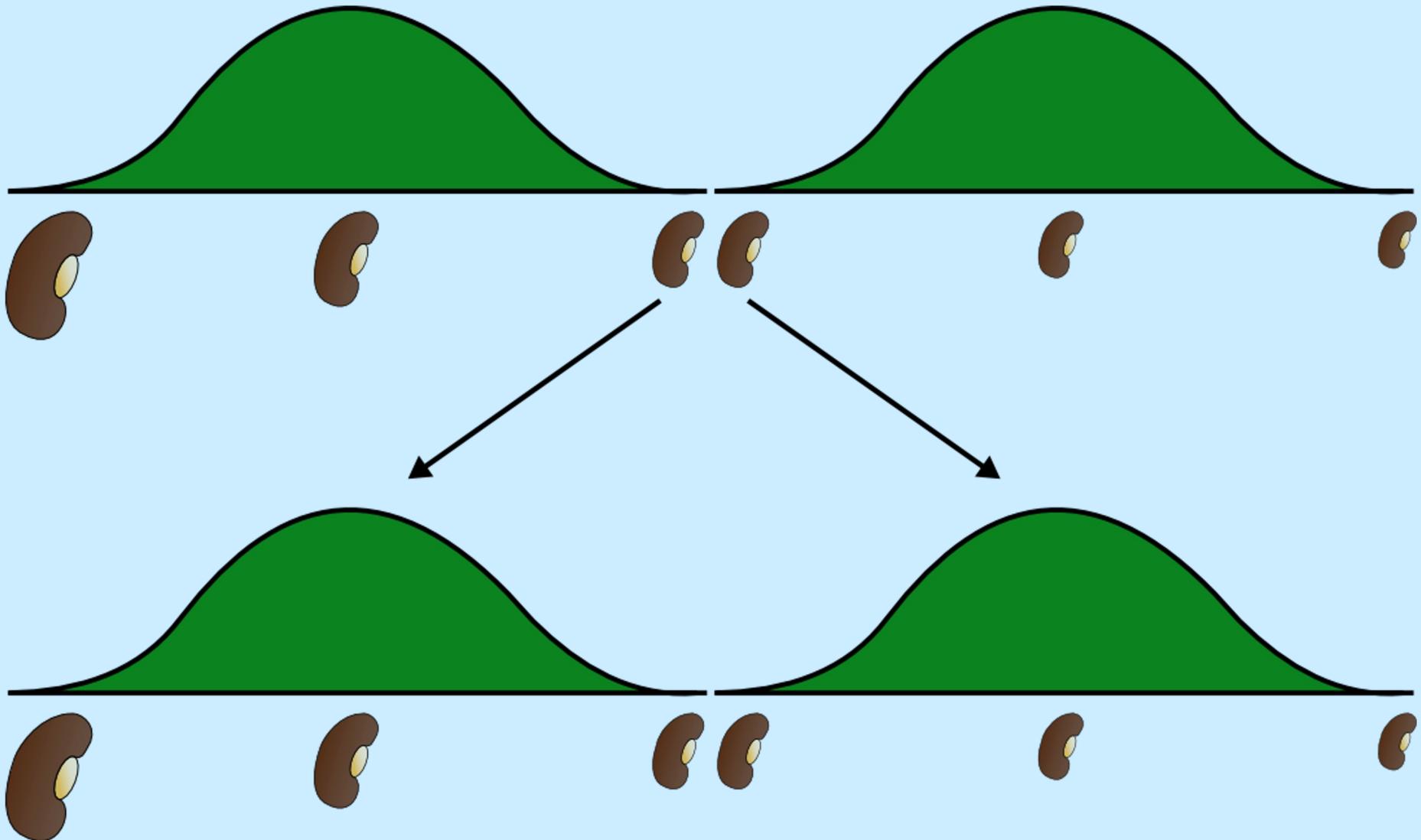


# Caracteres contínuos (Wilhelm Johannsen)

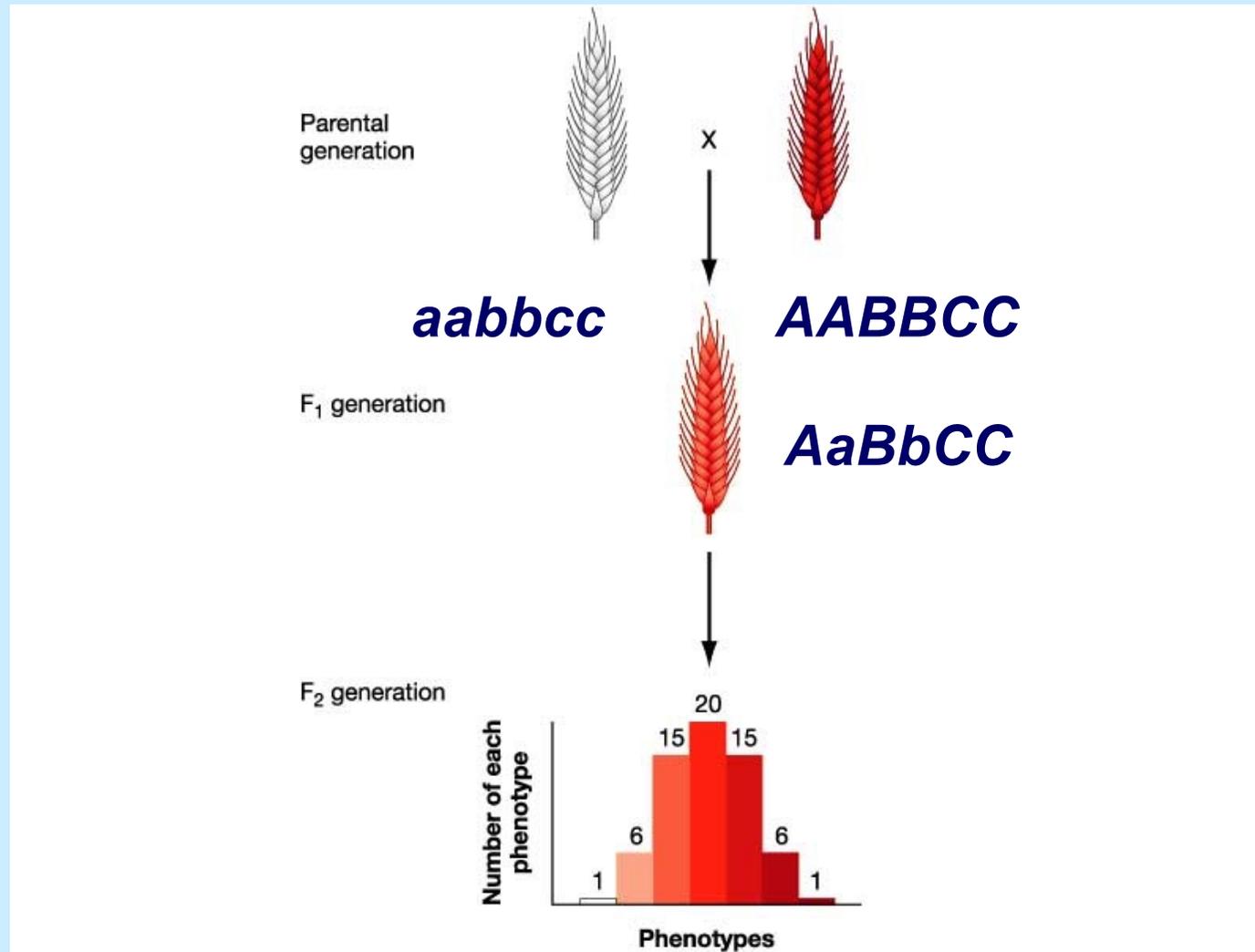


?

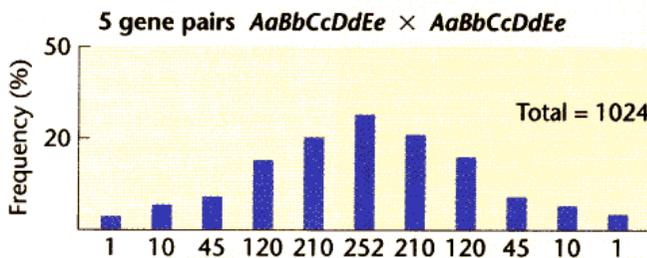
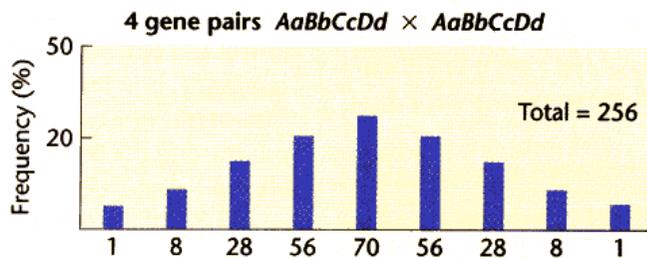
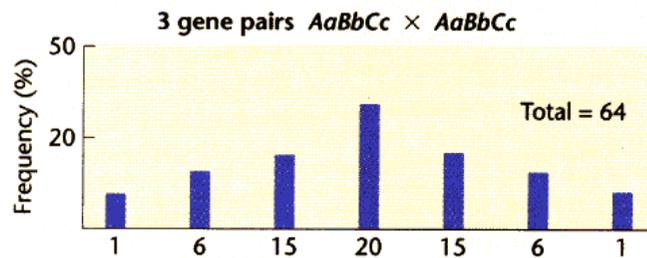
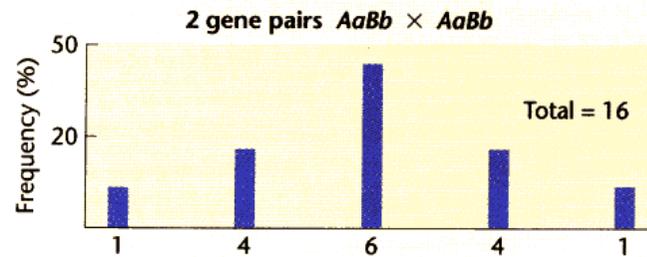
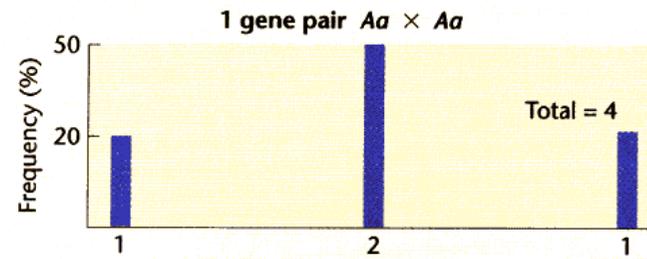
# Caracteres contínuos (Wilhelm Johannsen)



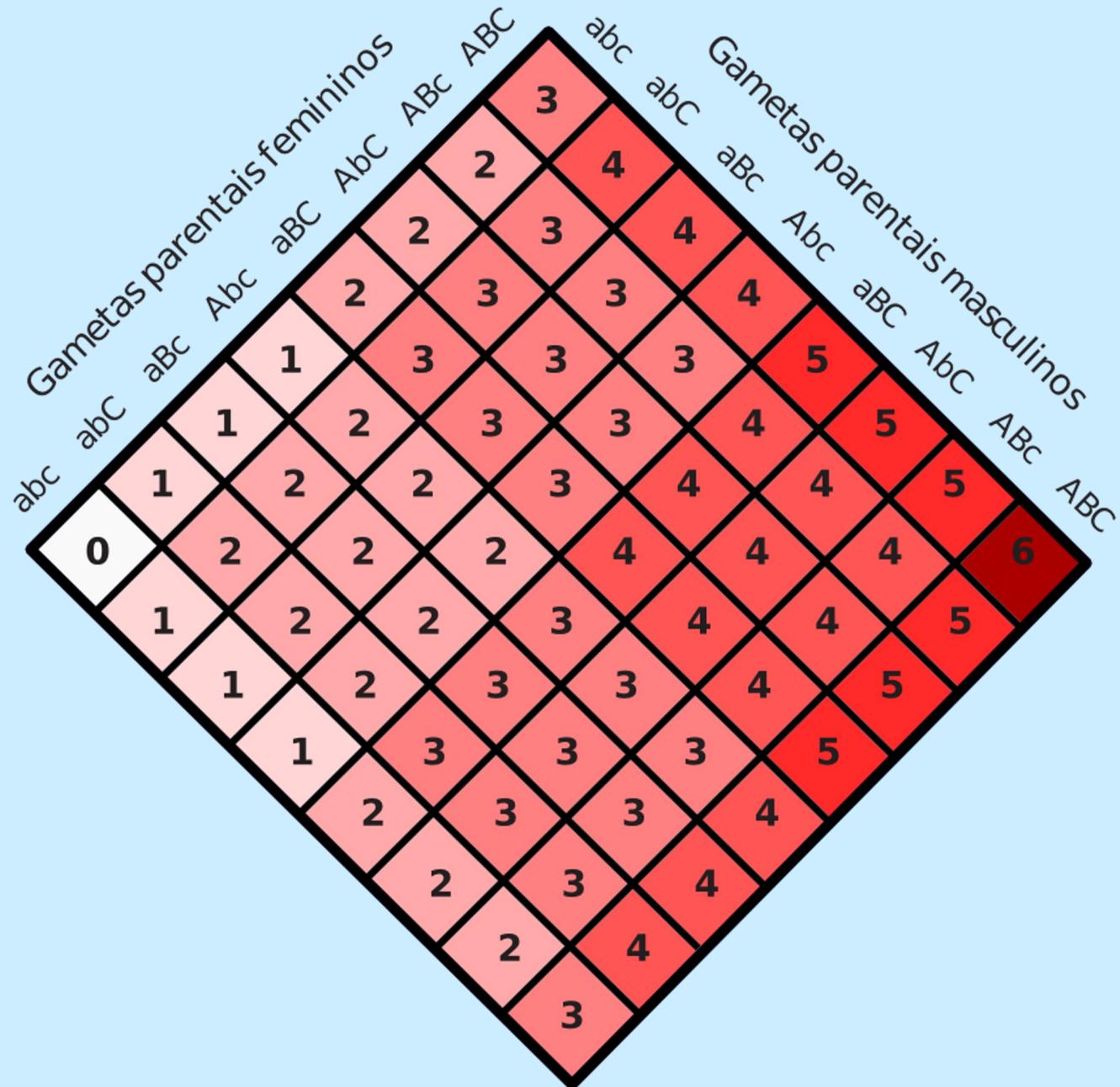
# Característica mais complexa: 3 locos com efeito aditivo (trigo)



# Efeitos genéticos em características quantitativas



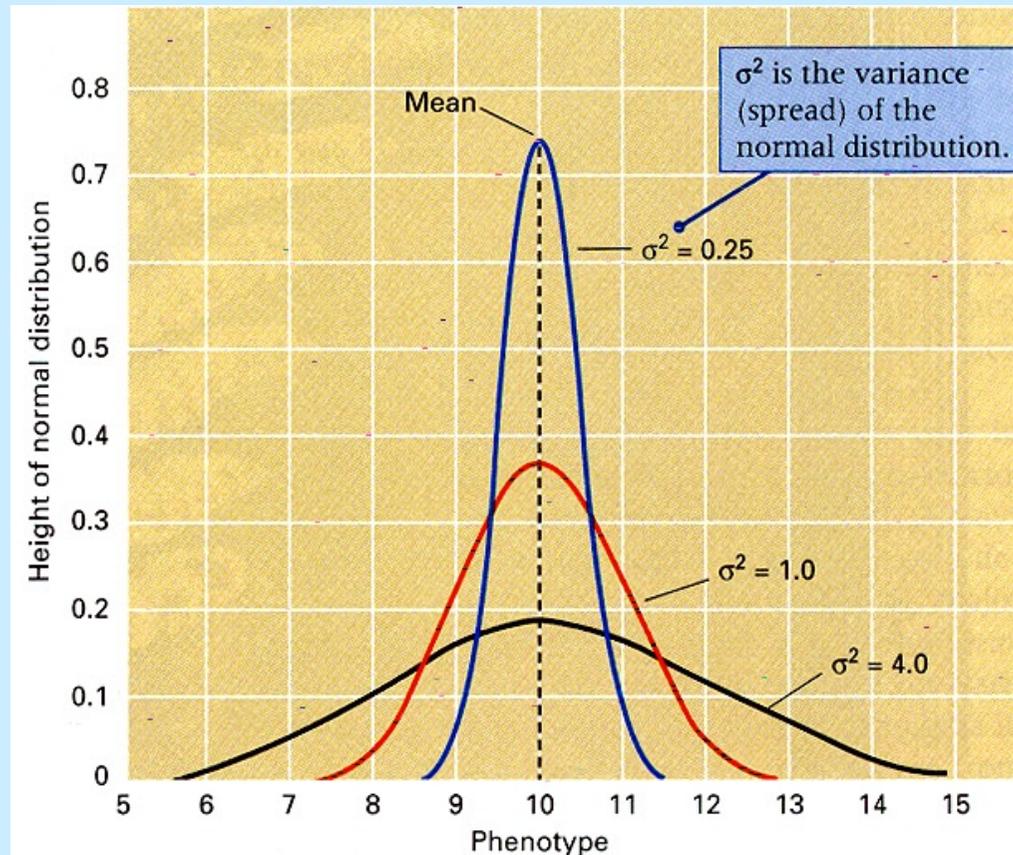
F<sub>2</sub>



# Características de herança complexa: efeitos genéticos e não genéticos



# 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.

# Média fenotípica e variância de um caráter fenotípico

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

Média

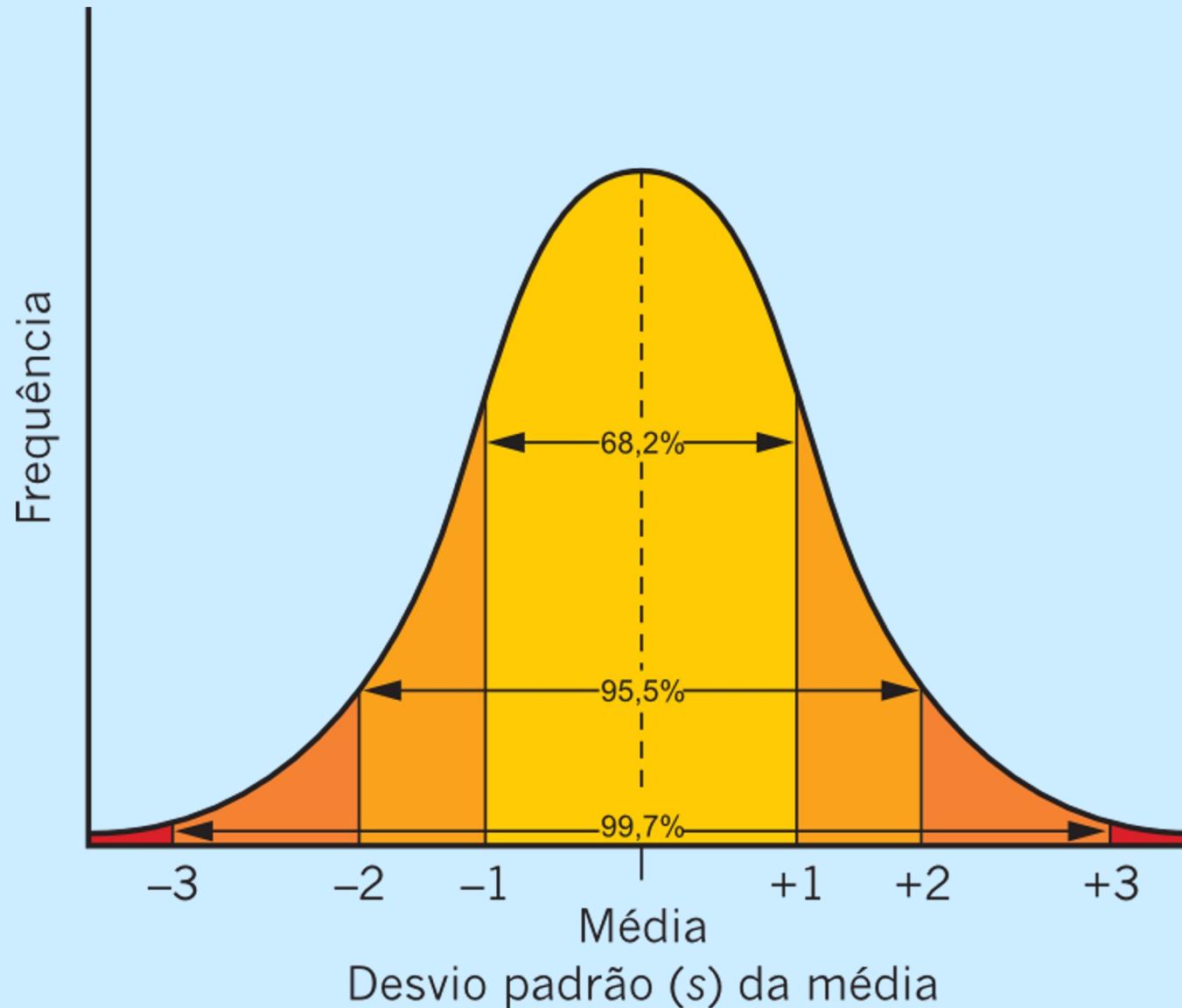
$$s^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}$$

Variância

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n X_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^n X_i\right)^2}{n}}{n-1}}$$

Desvio padrão

# Média fenotípica e variância de um caráter fenotípico



# Pergunta:

Se duas populações têm médias fenotípicas diferentes, a causa tem natureza genética ou ambiental?

Nature vs. Nurture (Natureza ou criação?)

Como saber?

# A variação é genética ou ambiental?

Cultive indivíduos de populações com diferentes médias fenotípicas em um mesmo ambiente



Cultive indivíduos com o mesmo genótipo em diferentes condições.



# 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 às diferenças genéticas existente entre os indivíduos da população. Exclui a variação causada por fatores ambientais.

# Variância fenotípica



Média = 1,72 m

Var = 61 cm<sup>2</sup>

**Variância  
fenotípica**

**V<sub>P</sub>**

**=**

**Variância  
Genética**

**V<sub>G</sub>**

**+**

**Variância  
Ambiental**

**V<sub>E</sub>**

**Variância  
fenotípica**

$V_P$

=

**Variância  
genética**

$V_G$

+

**Variância  
ambiental**

$V_E$

**Variância genética = Variância aditiva + Variância de dominância**

$V_G$

=

$V_A$

+

$V_D$

$V_P$

=

$V_A$

+

$V_D$

+

$V_E$

**O que significam “Variância genética aditiva” e  
“Variância genética de dominância”?**

# 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 será o seu valor genotípico:

AA

Aa

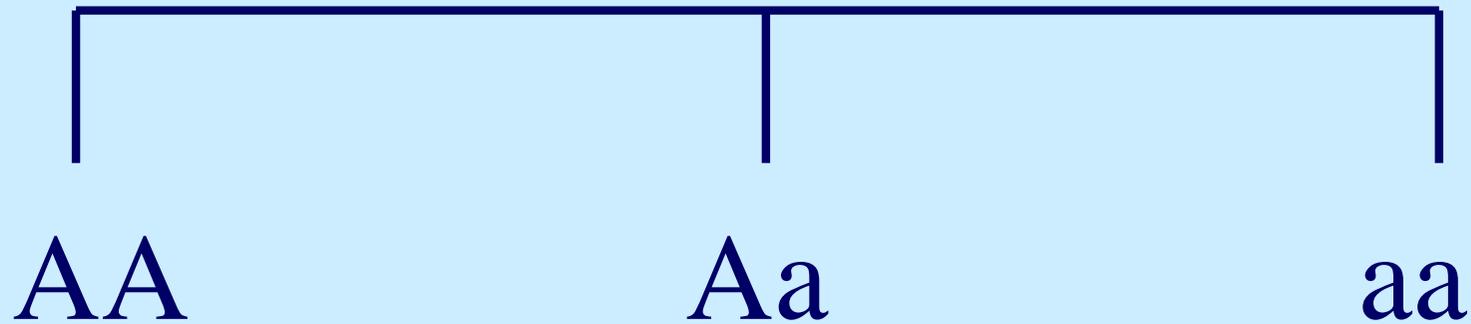
aa

33,7

21,5

17,4

# 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.

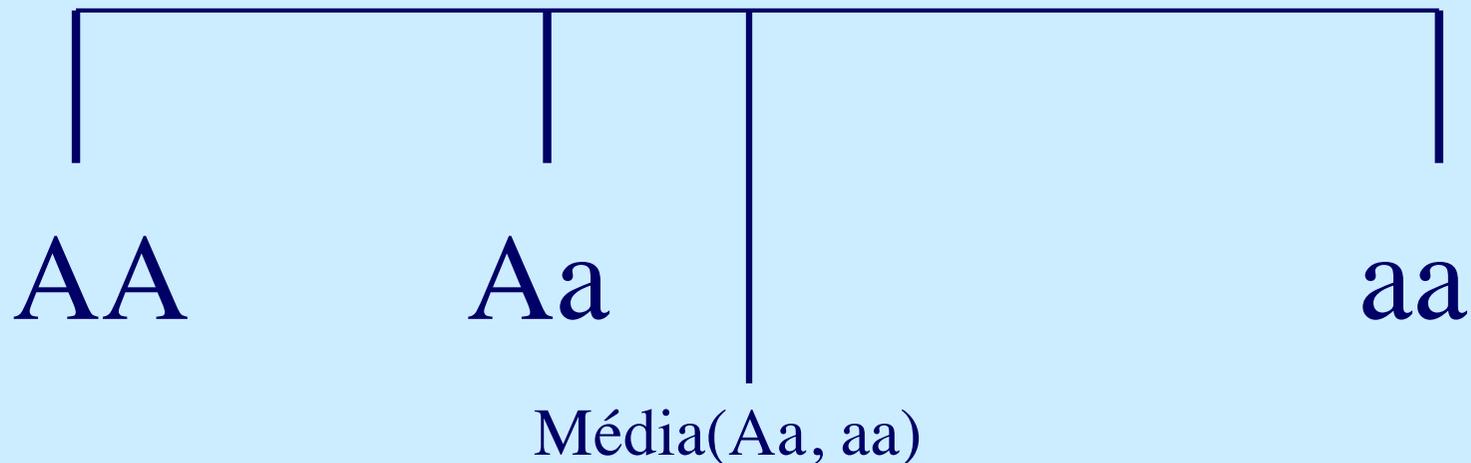
# Efeito de dominância



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.

# Outros “complicadores”

Sobredominância e subdominância = heterozigoto fora da faixa entre homozigotos.

Epistasia = interação entre alelos de locos diferentes

Pleiotropia = efeito de um loco sobre mais de um caráter

# Particionamento da variação

**Qual a fração da variância fenotípica observada é genética?**

# Particionamento da variação

**Qual a fração da variância fenotípica observada é genética?**

$$h^2 = \frac{V_G}{V_T}$$

**$h^2 =$  herdabilidade**

# Herdabilidades

Herdabilidade *sensu lato*

$$\frac{\text{Variância genética}}{\text{Variância fenotípica}}$$

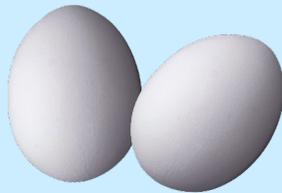
Herdabilidade *sensu stricto*

$$\frac{\text{Variância genética aditiva}}{\text{Variância fenotípica}}$$

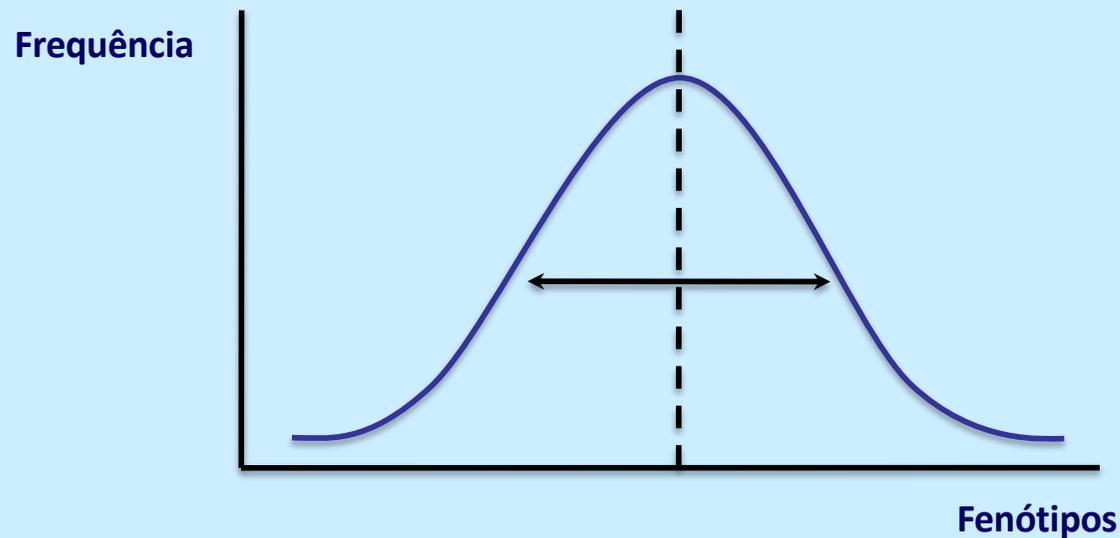
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE EXEMPLO

Produção de ovos tem herdabilidade de 0,20



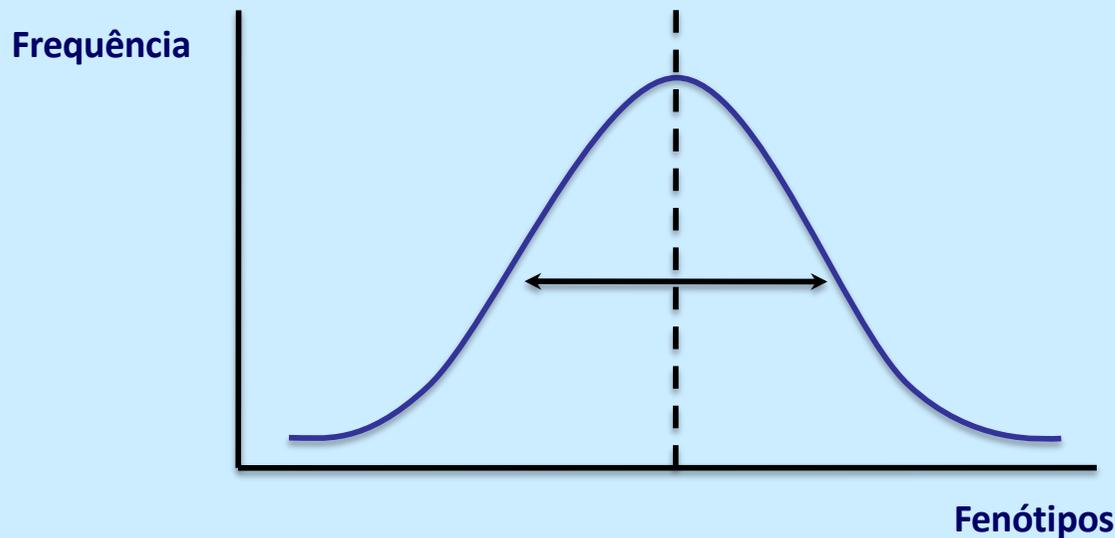
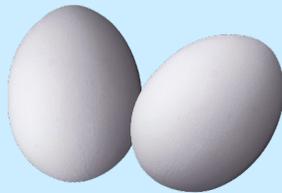
100 ovos/ano



# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE EXEMPLO

Produção de ovos tem herdabilidade de 0,20



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

20%

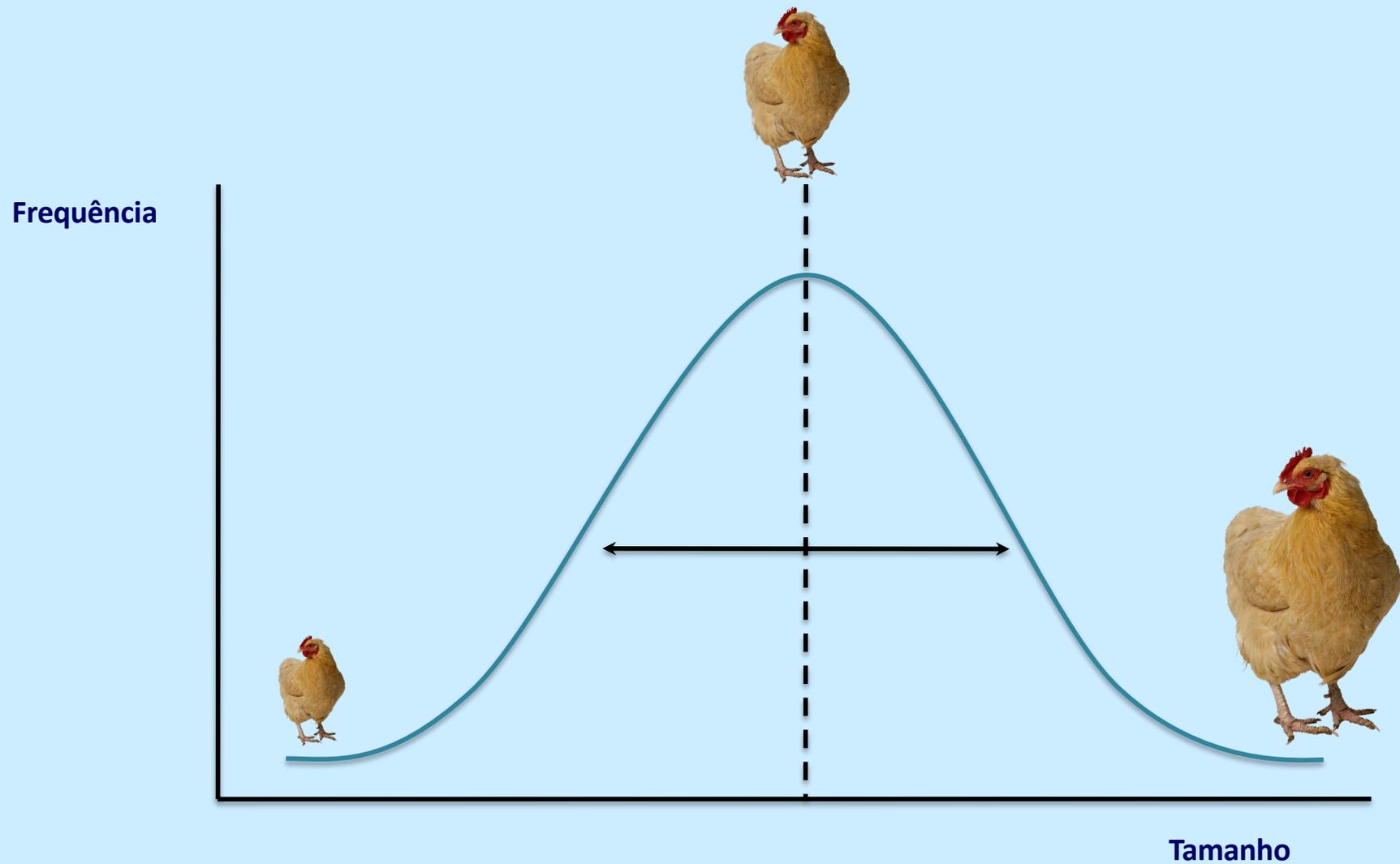
80%

GENÉTICA

AMBIENTE

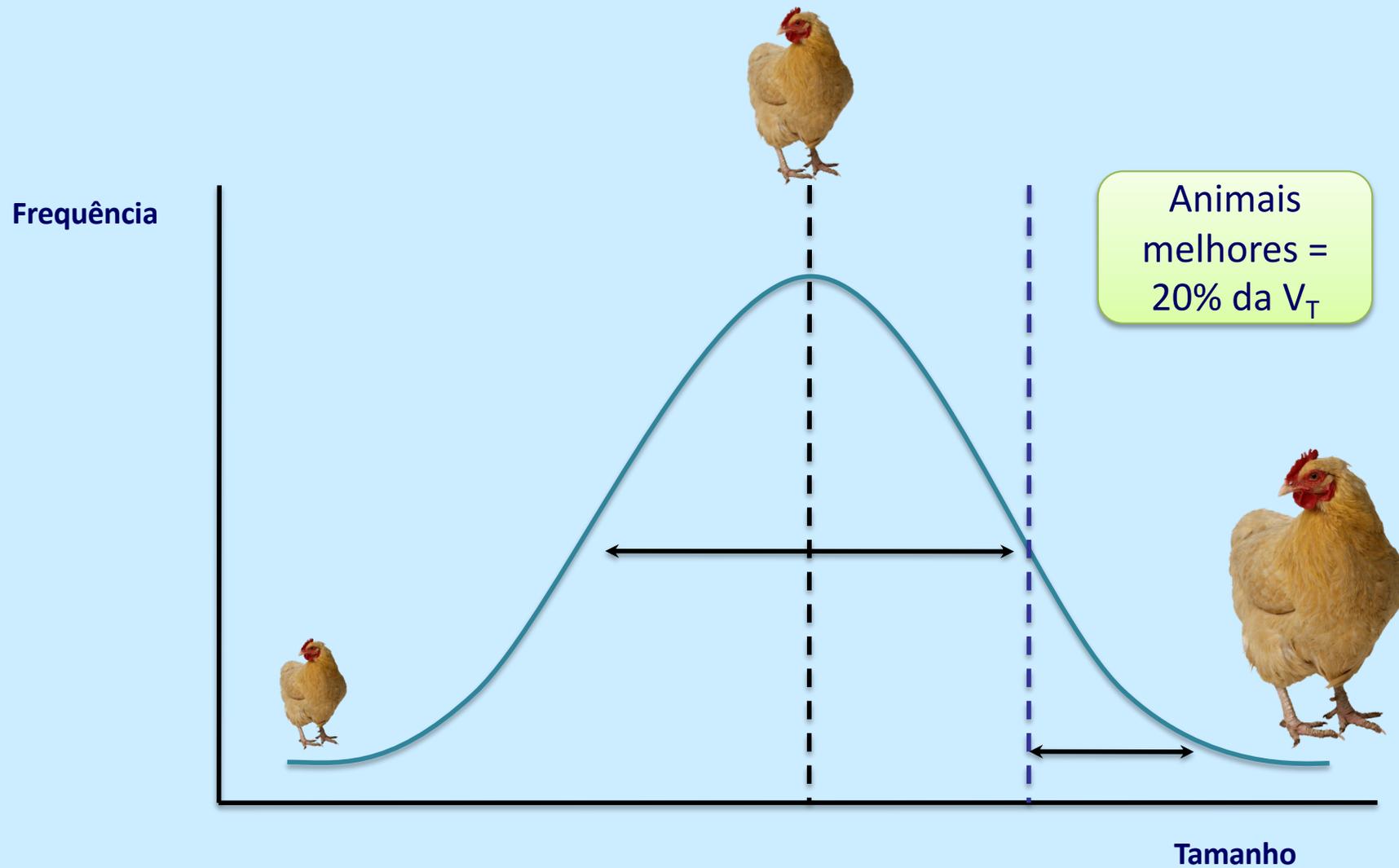
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



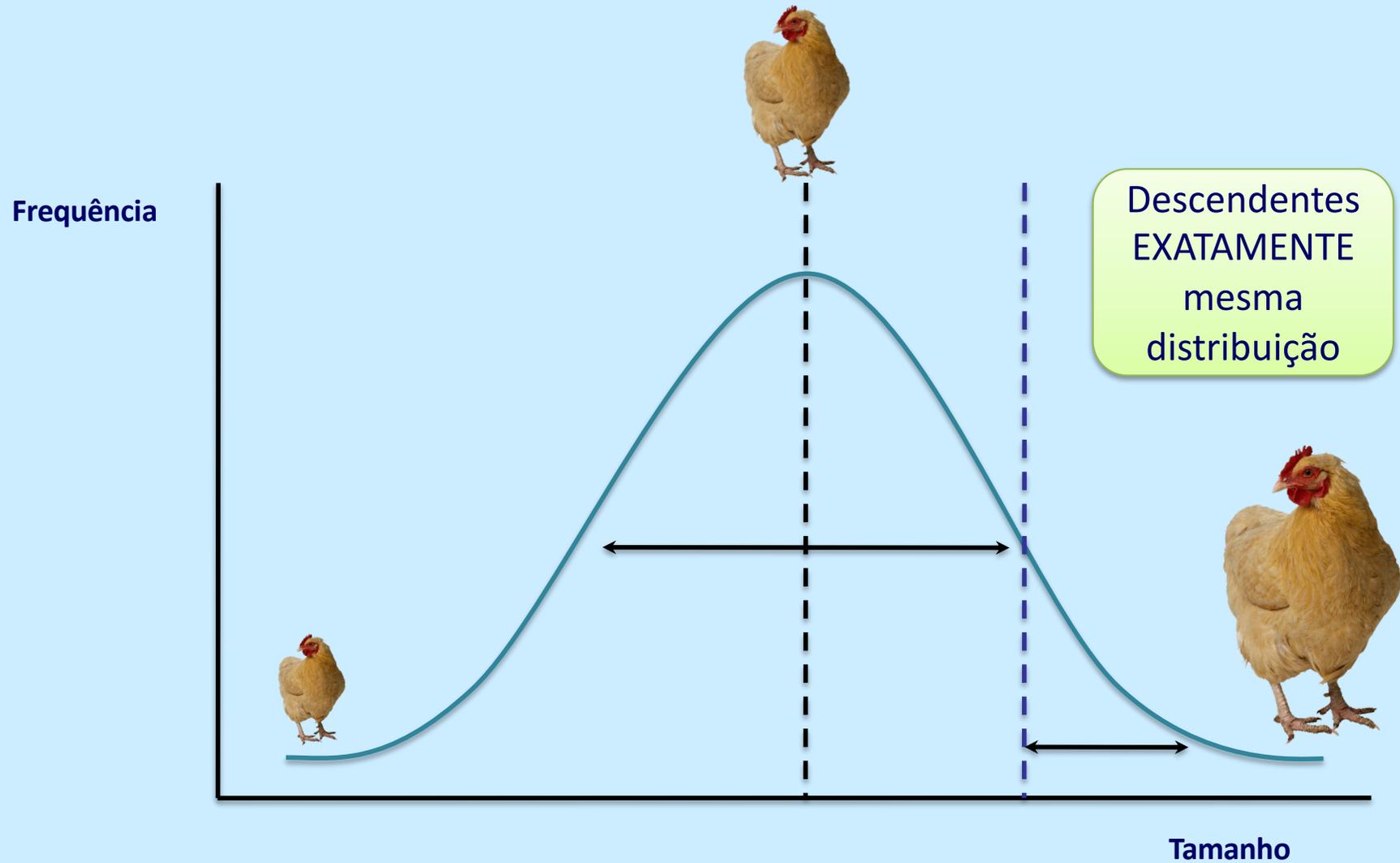
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



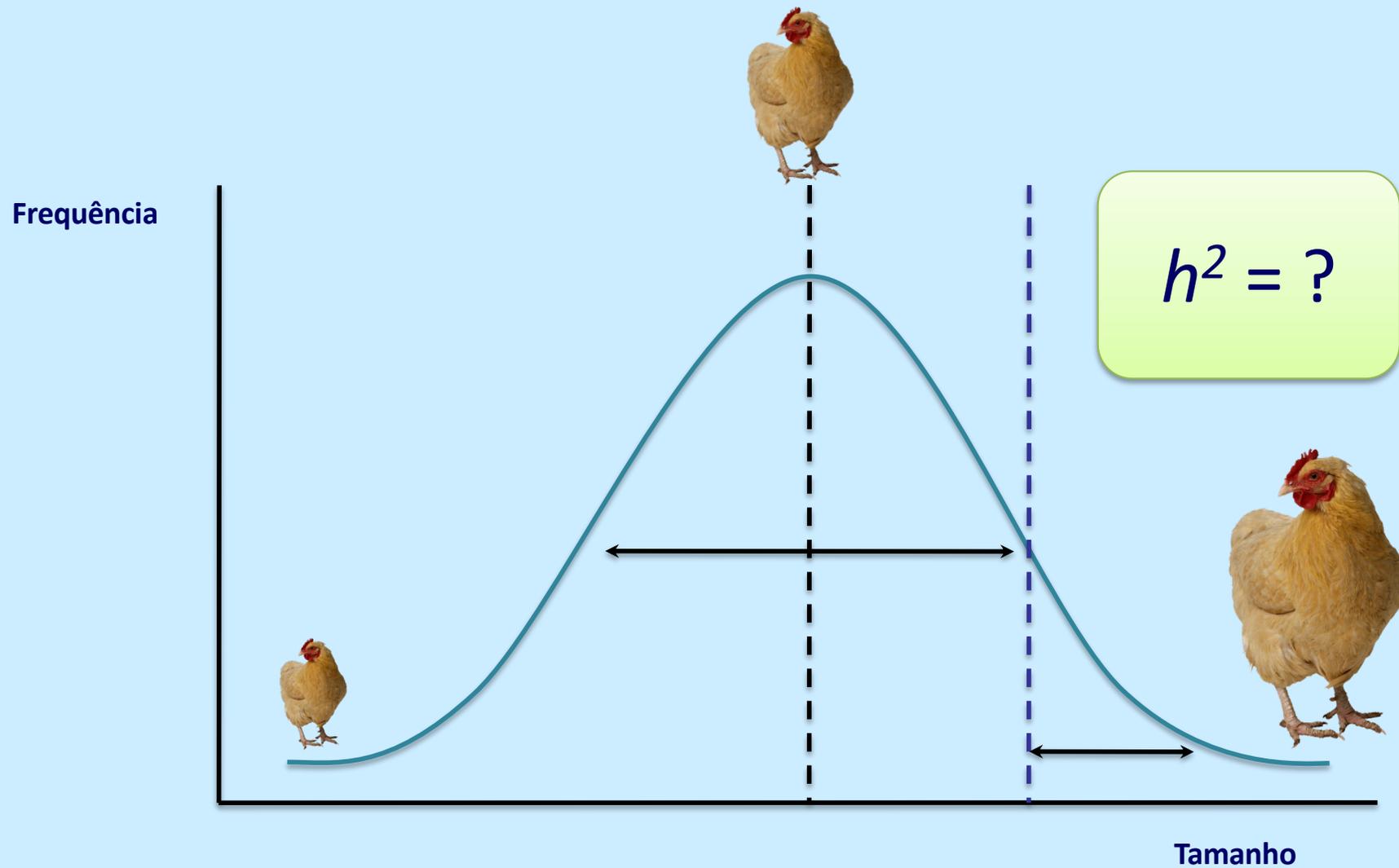
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



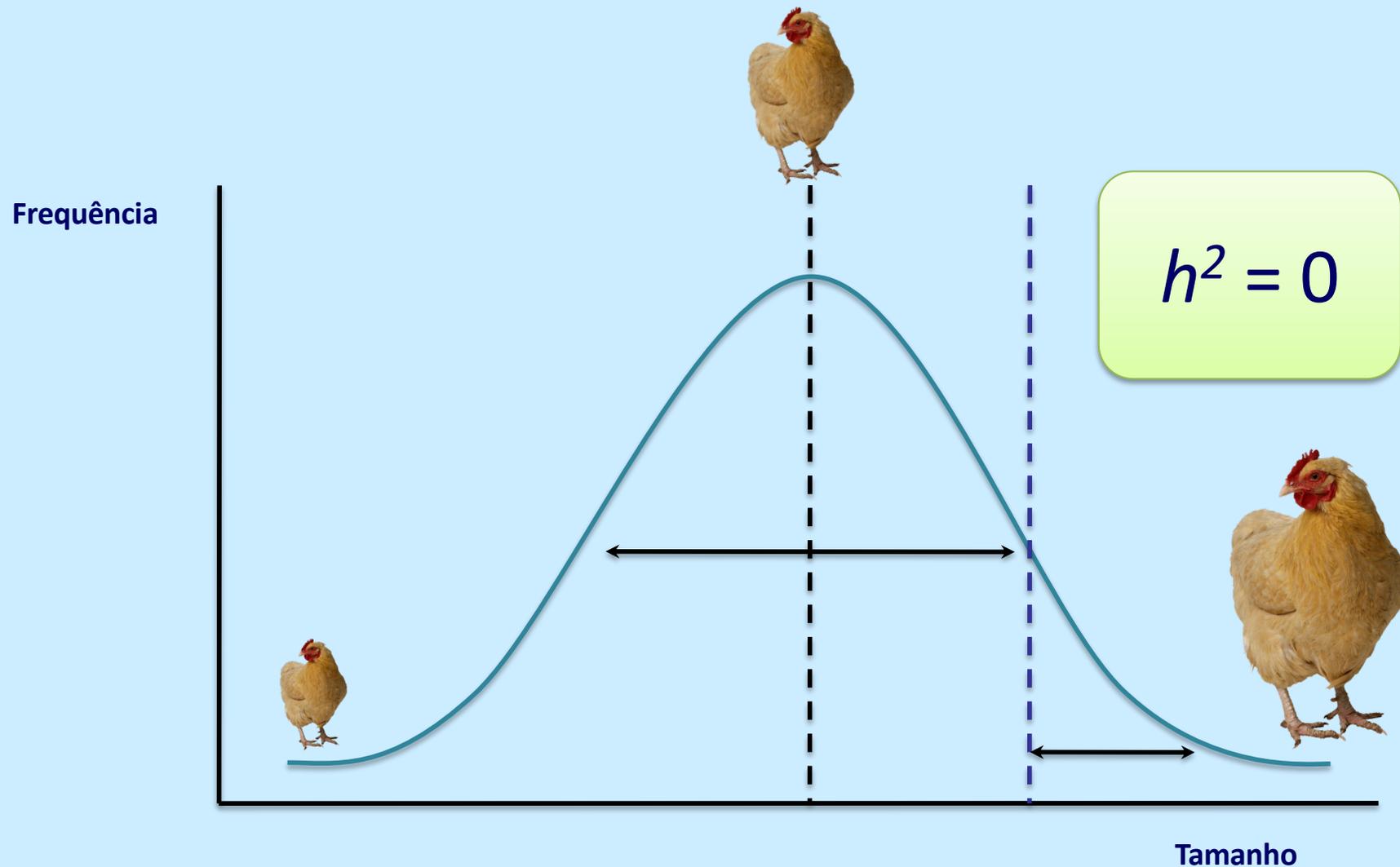
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



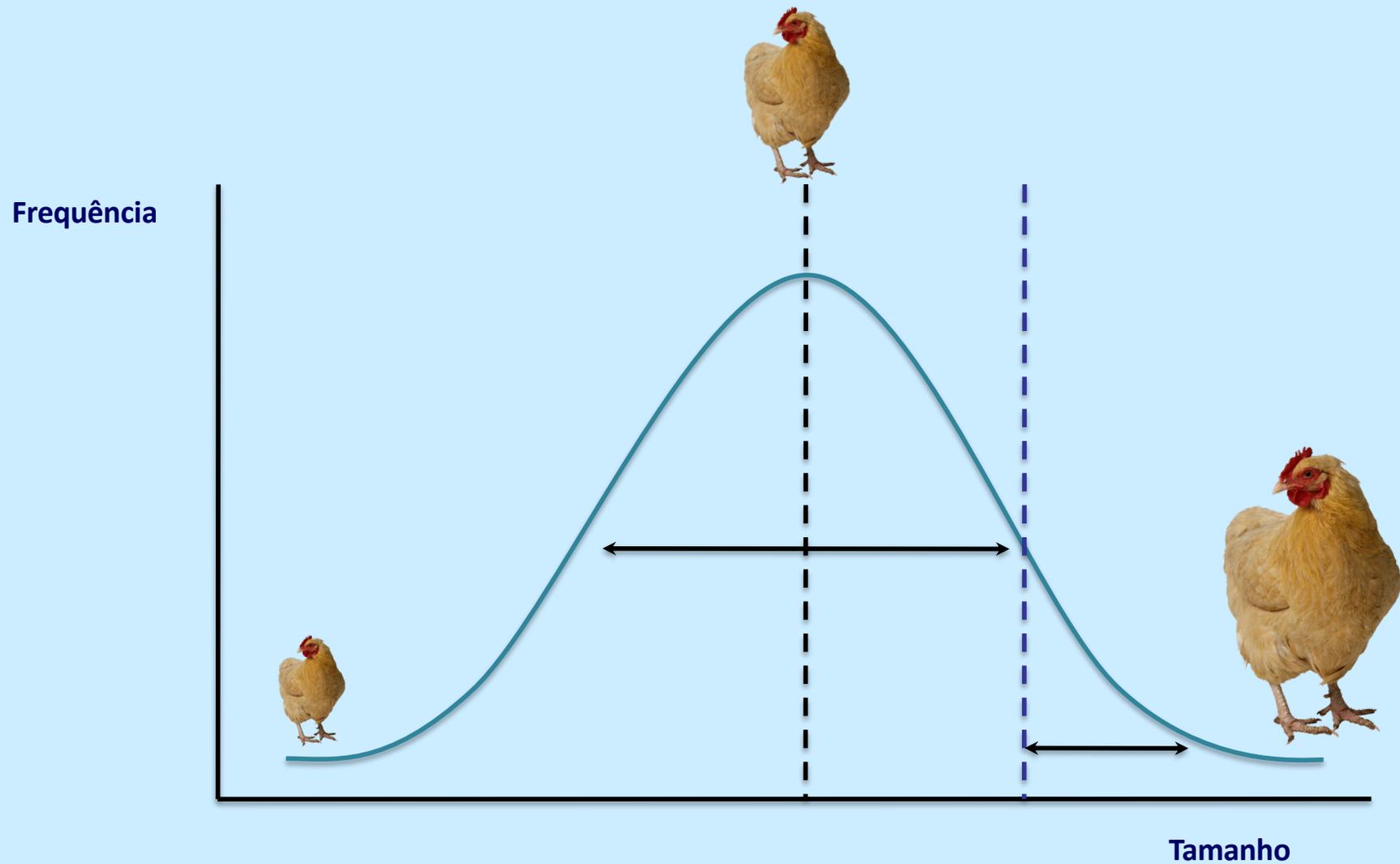
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



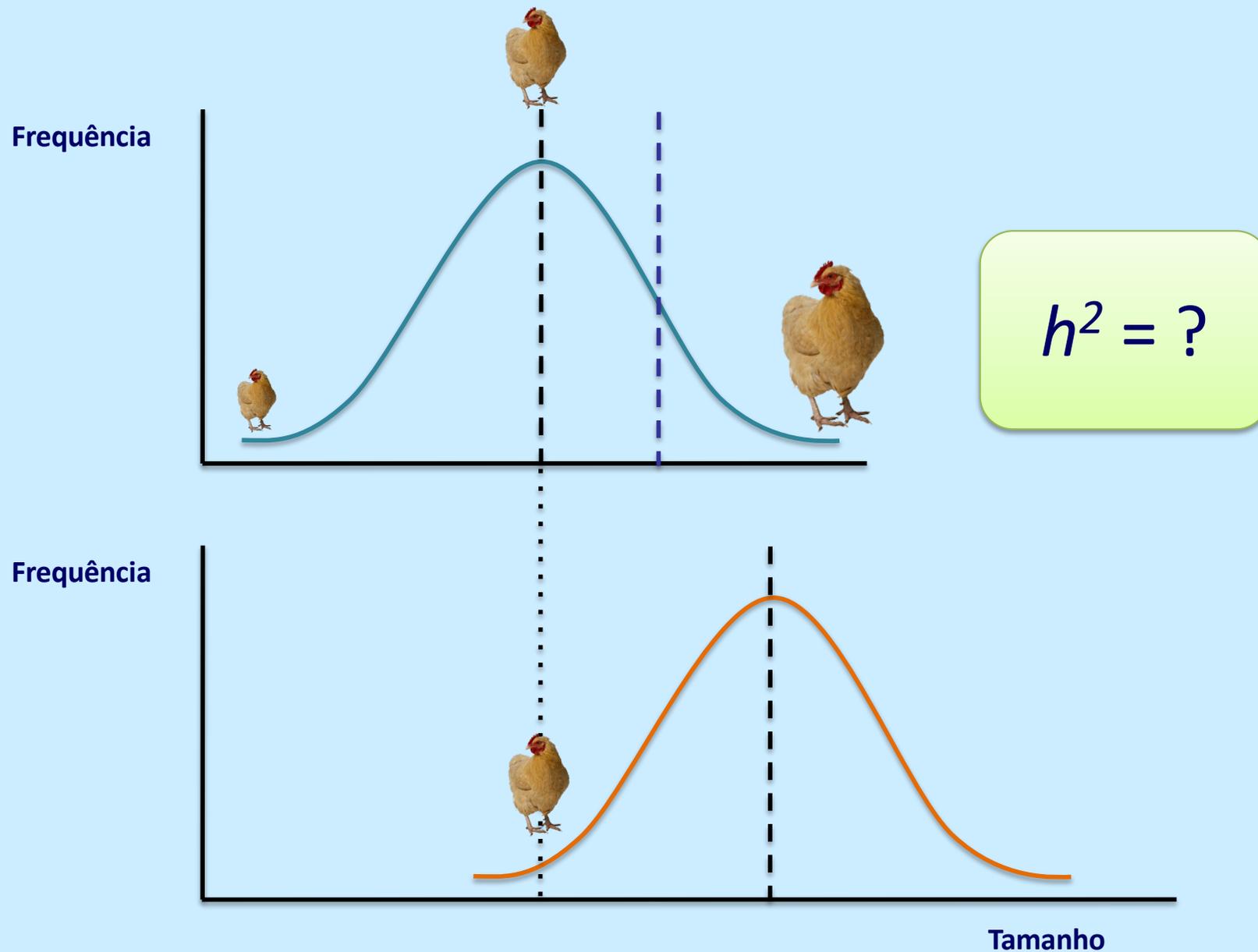
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



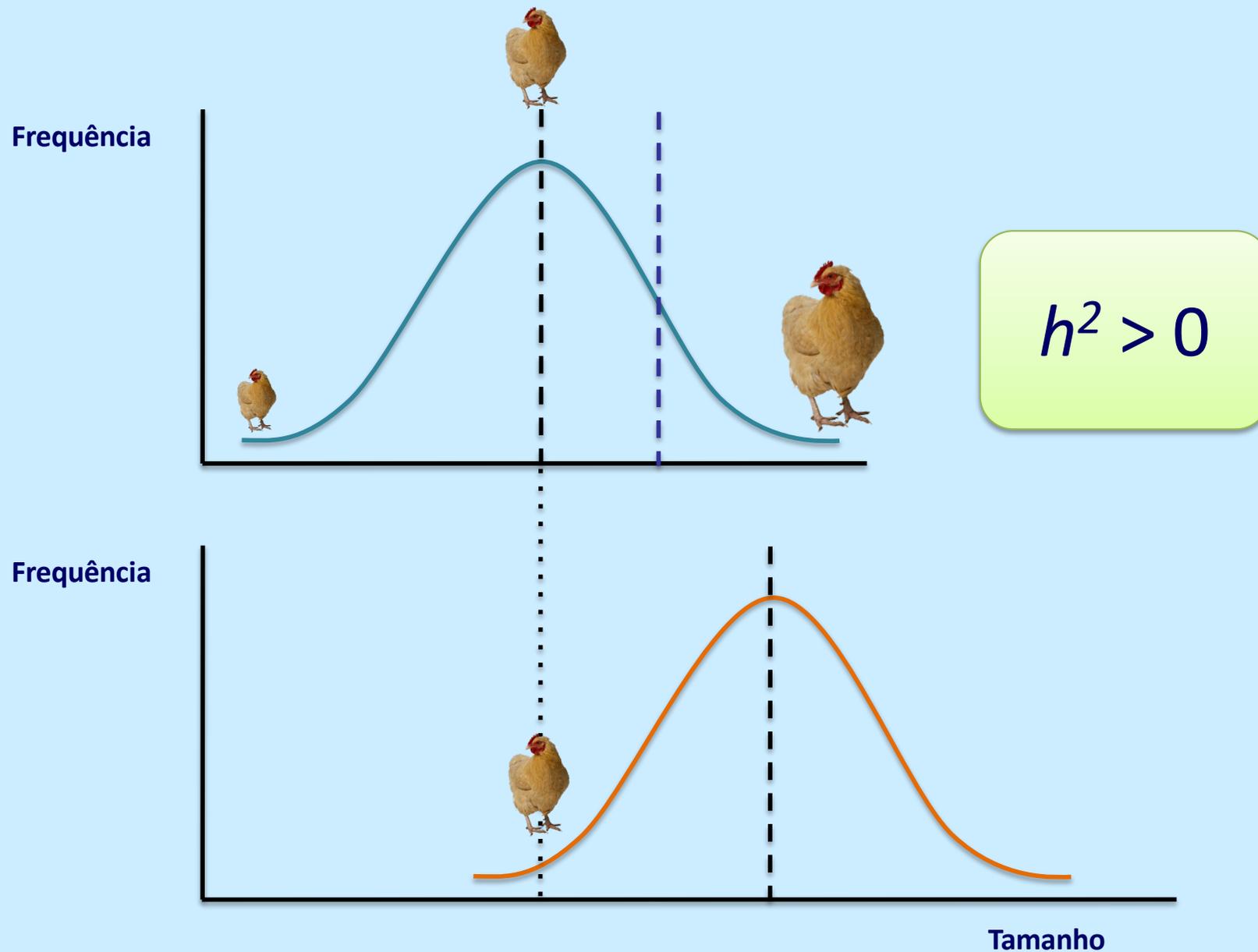
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



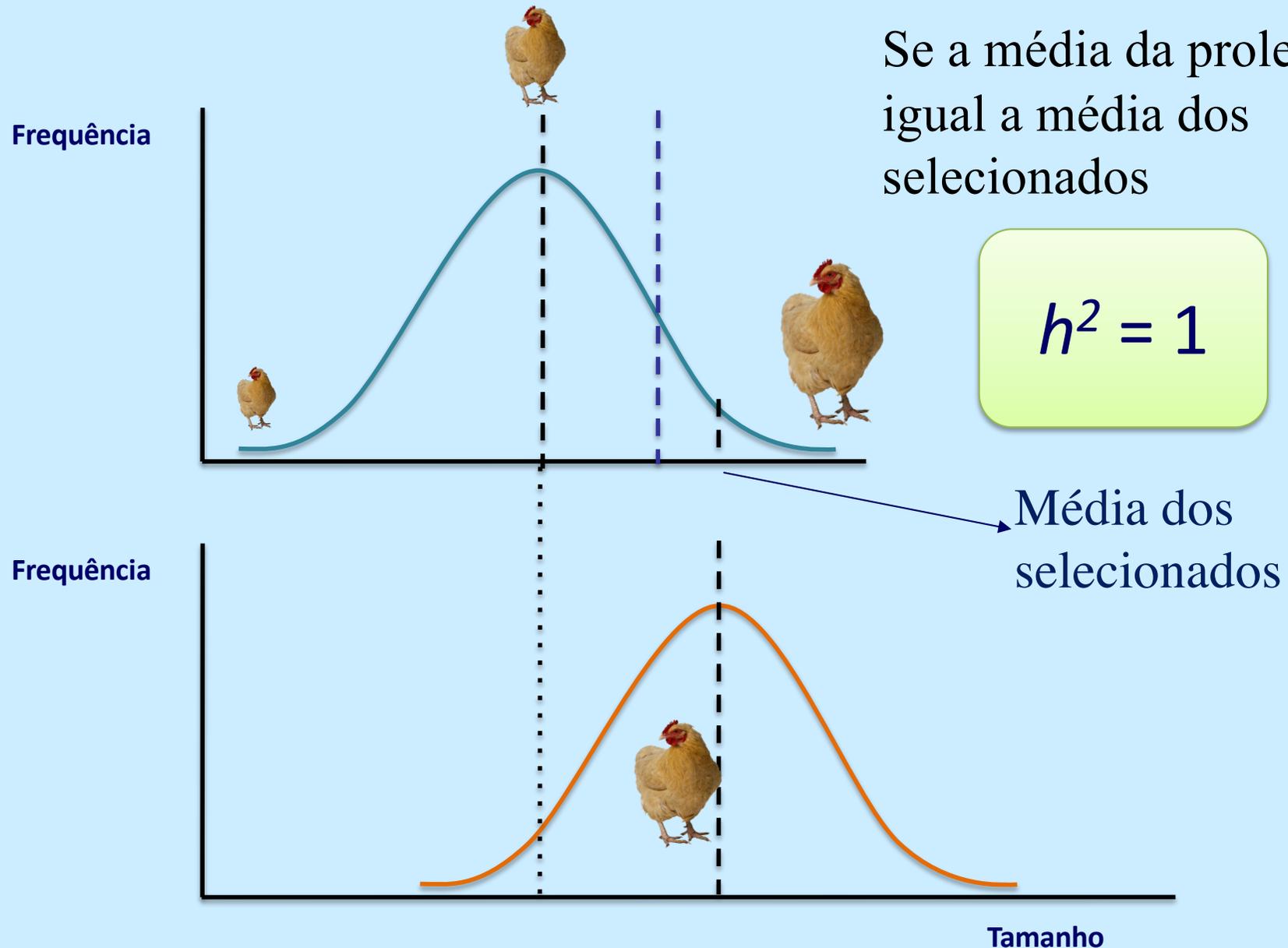
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



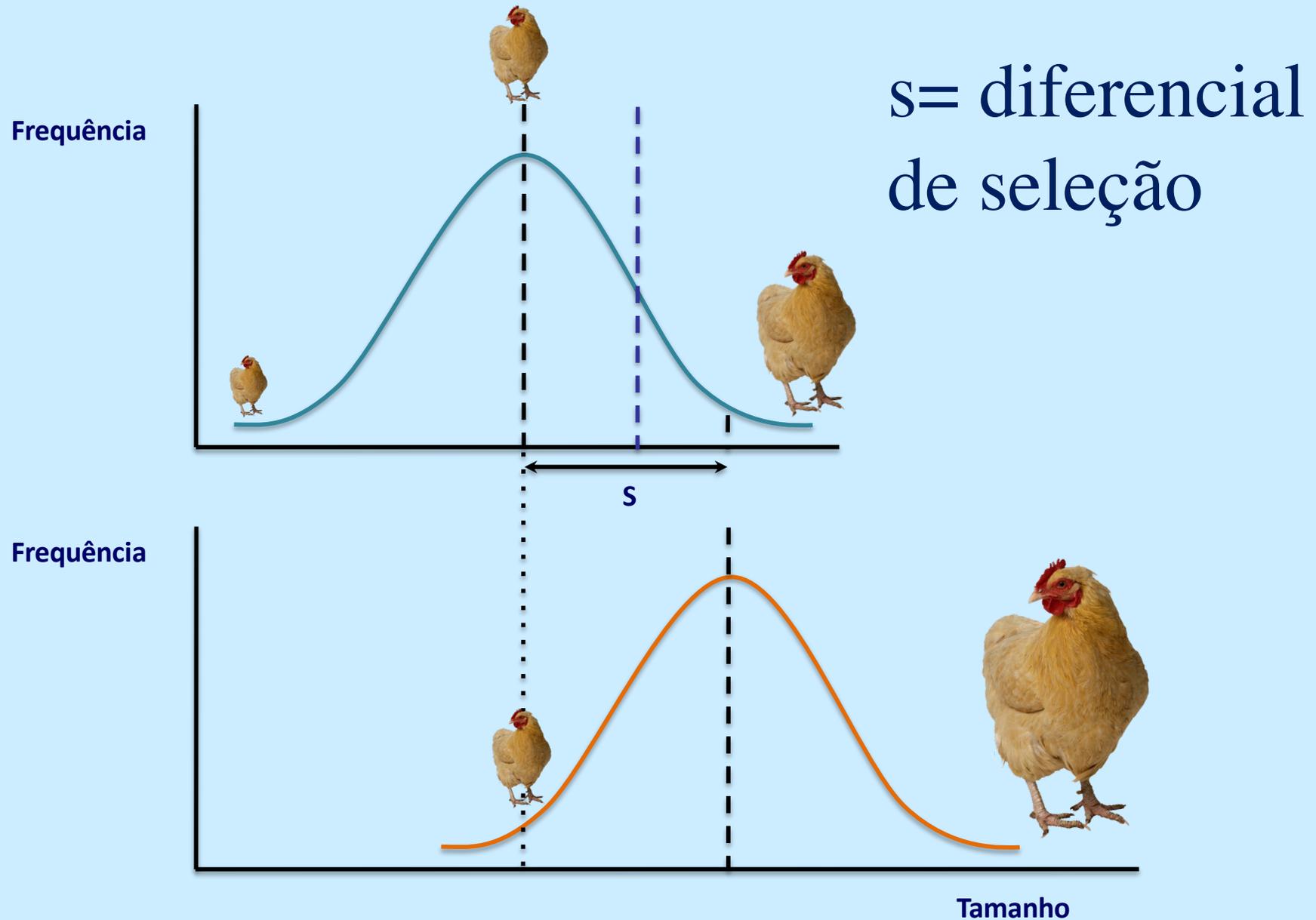
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



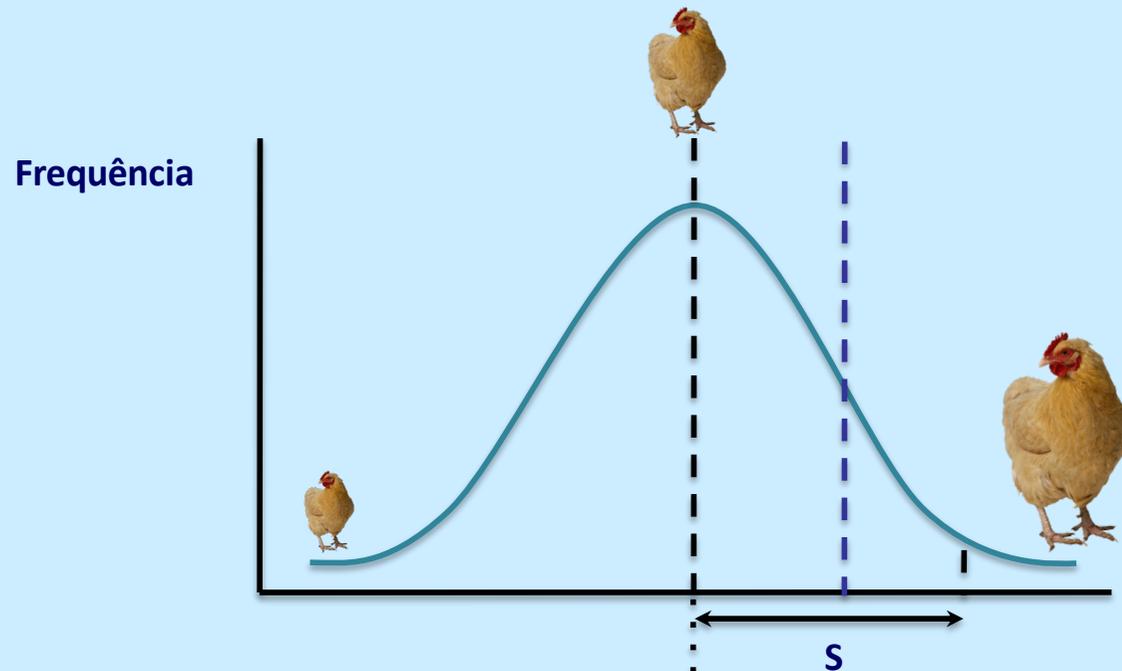
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA

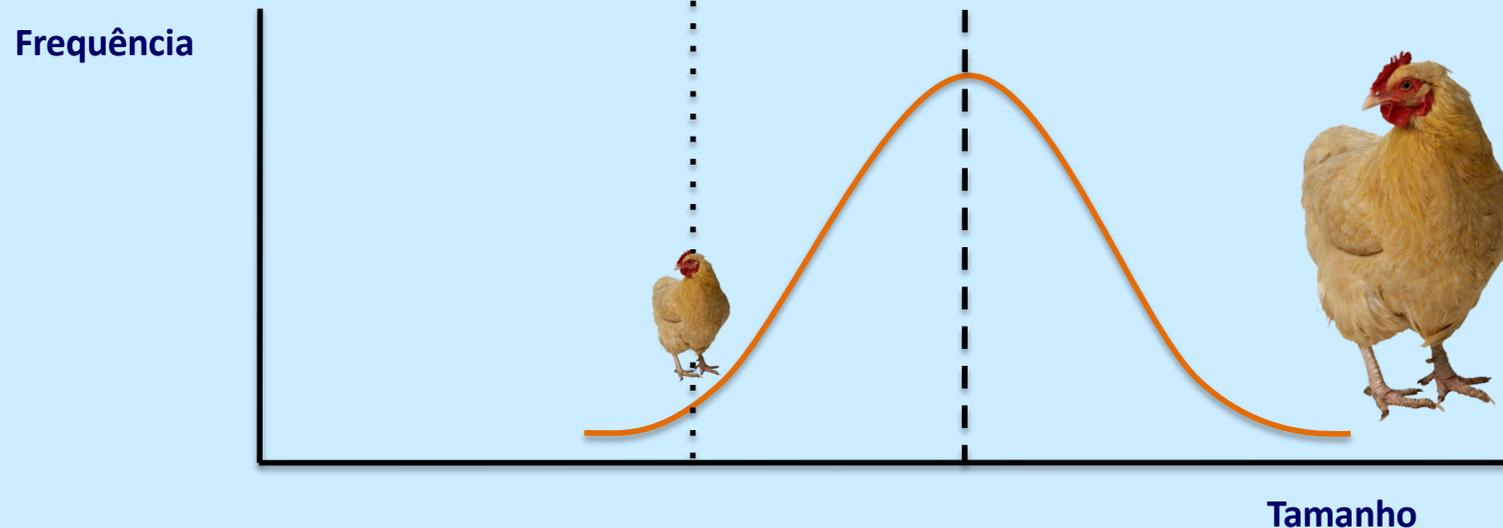


# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA

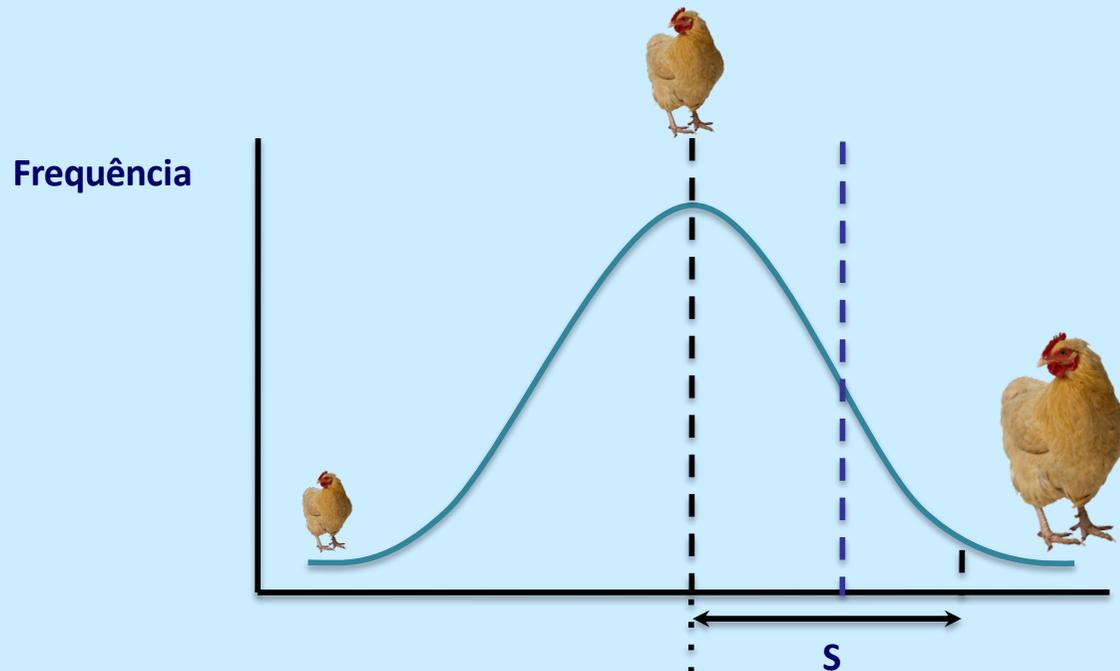


Diferencial de seleção ( $s$ )  
diferença entre a média  
da população original e a  
média dos selecionados

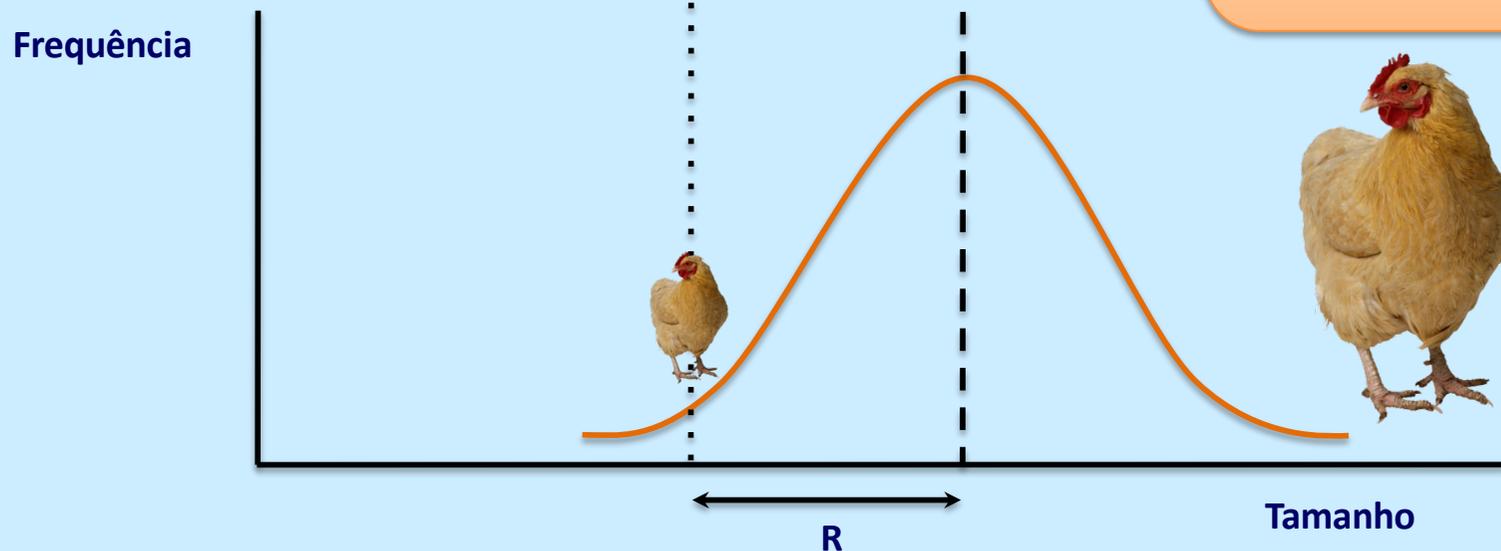


# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



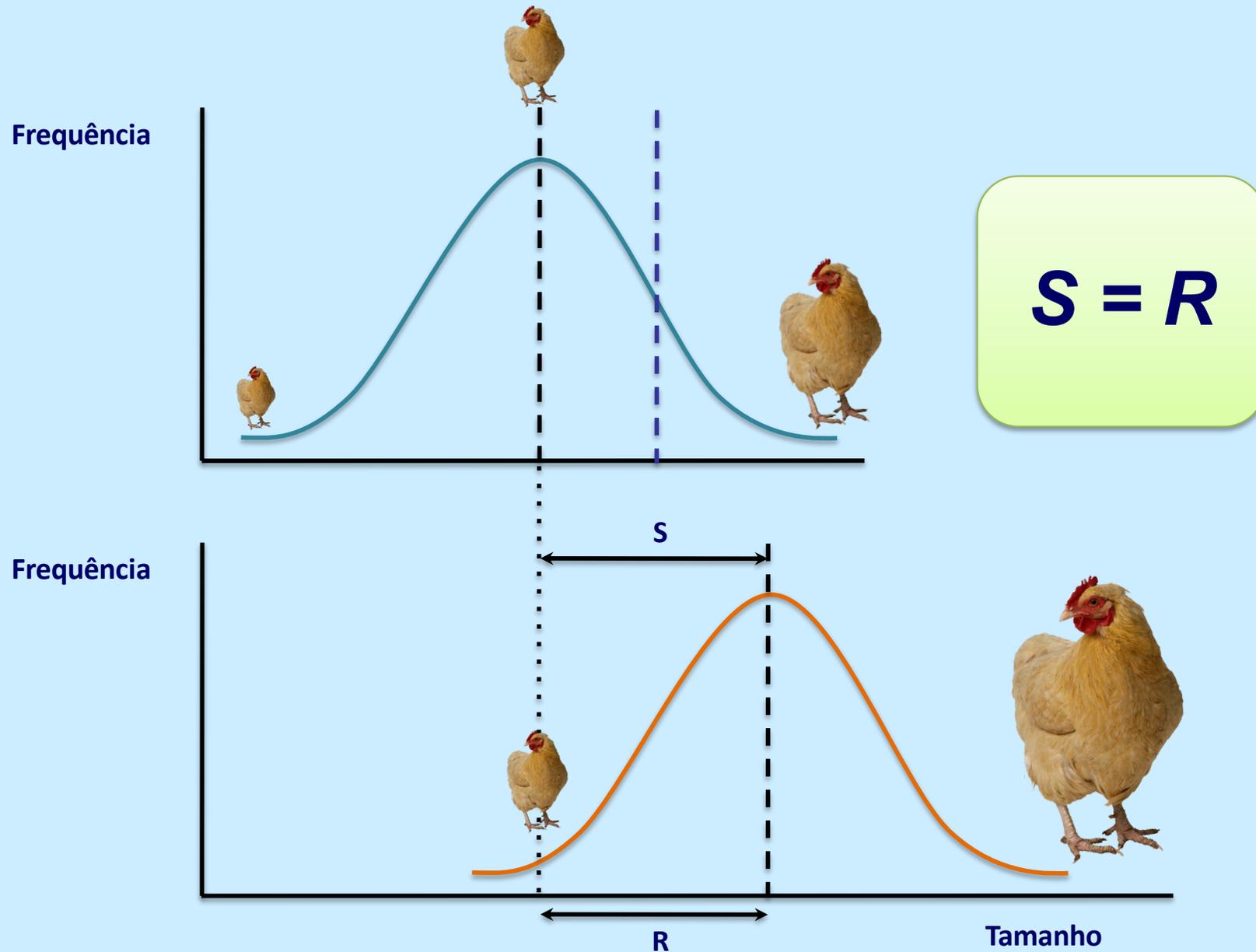
Diferencial de seleção (S)  
diferença entre a média  
da população original e a  
média dos selecionados



Resposta à seleção (R)  
diferença entre a média  
da população original e a  
média da nova população

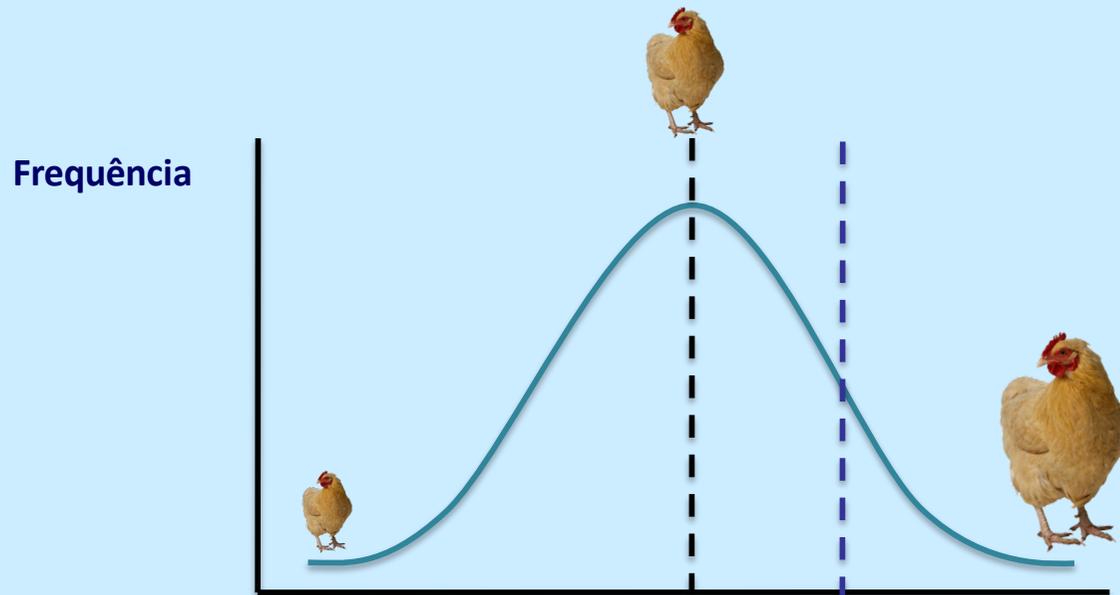
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



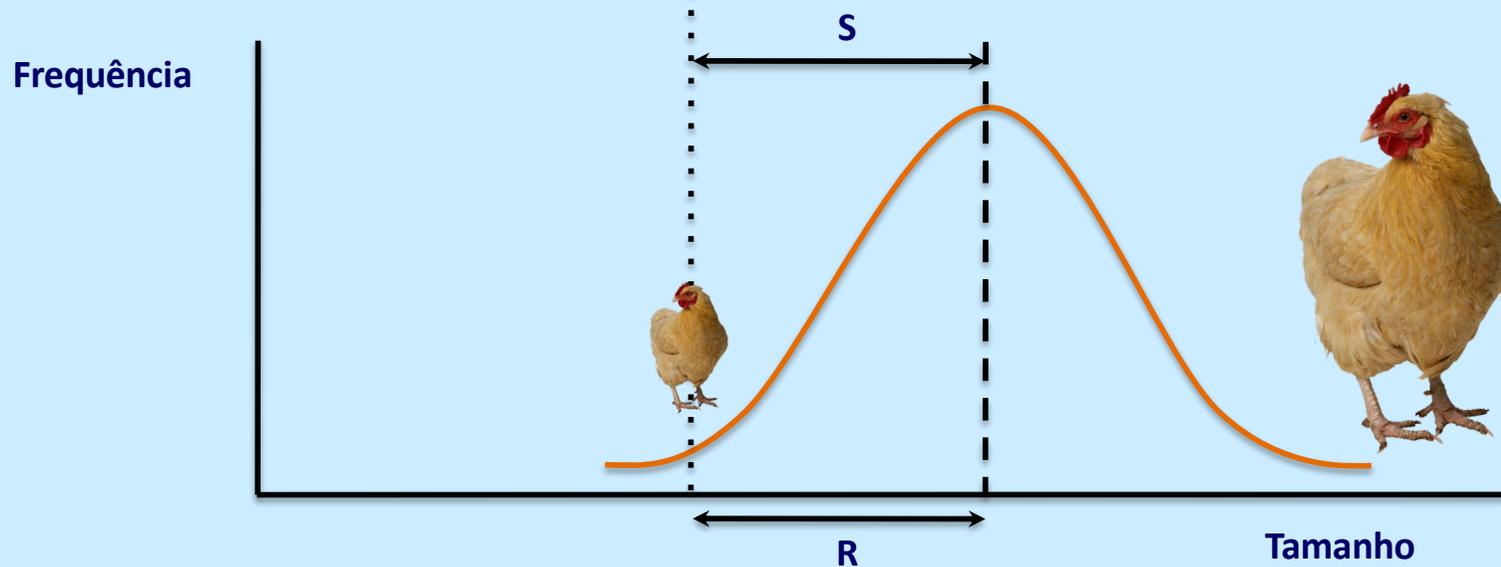
# HERANÇA QUANTITATIVA

## HERDABILIDADE NA PRÁTICA



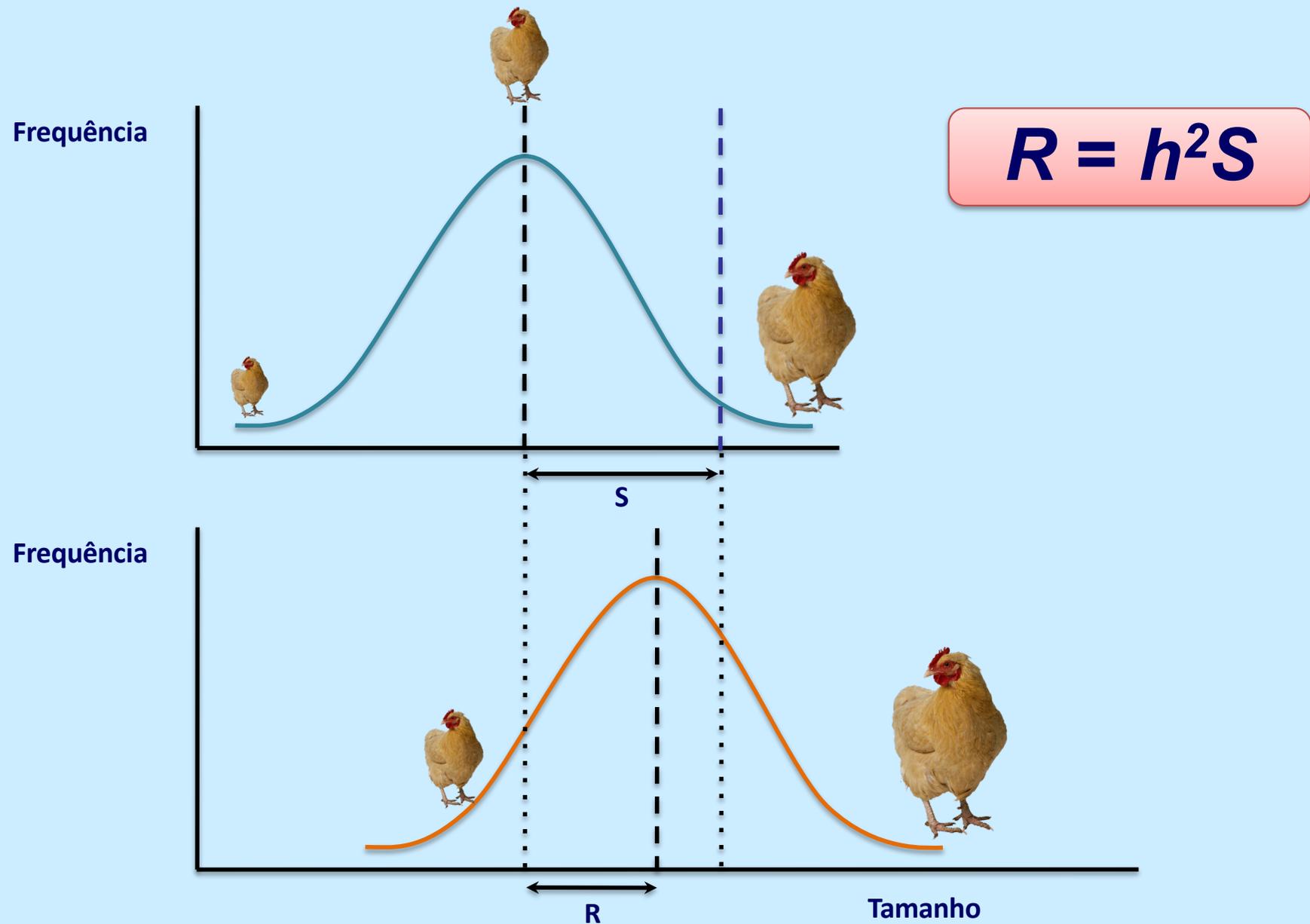
$$S = R$$
$$h^2 = 1$$

$$R = h^2 S$$

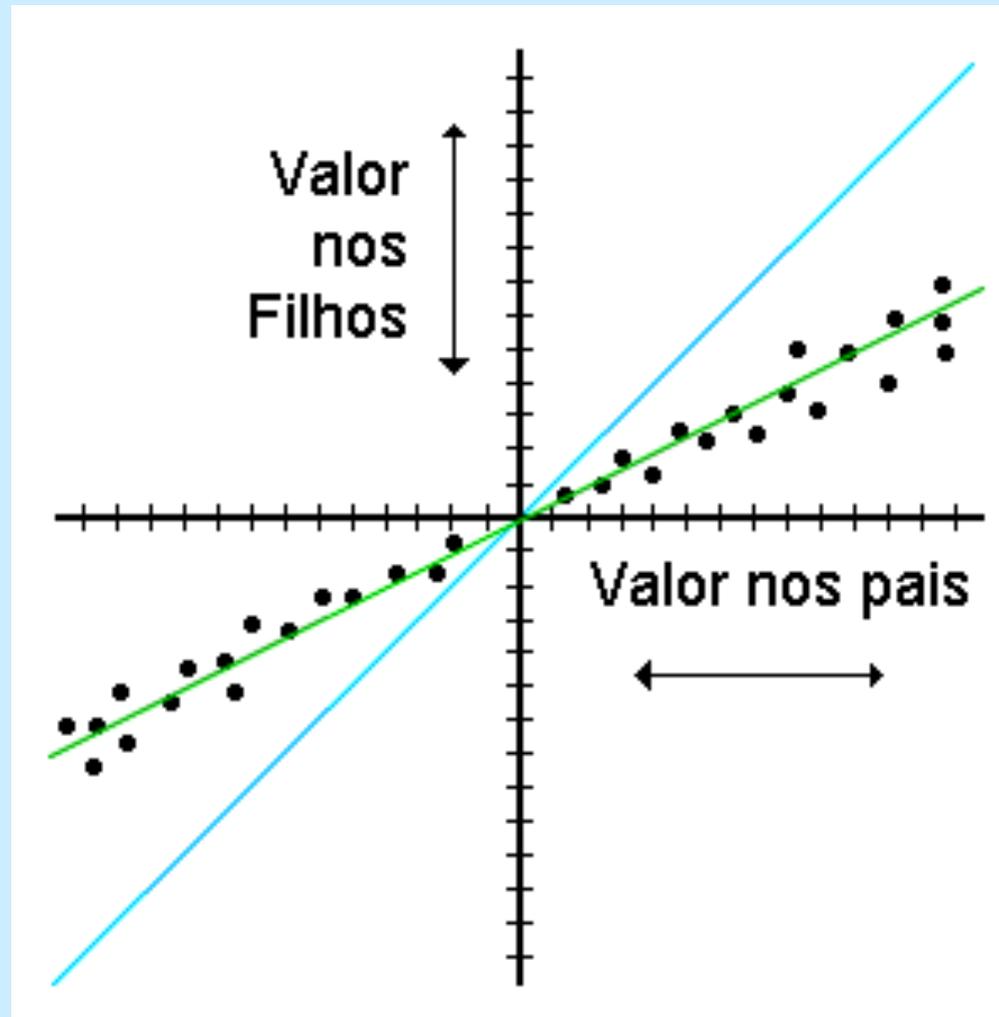


# HERANÇA QUANTITATIVA

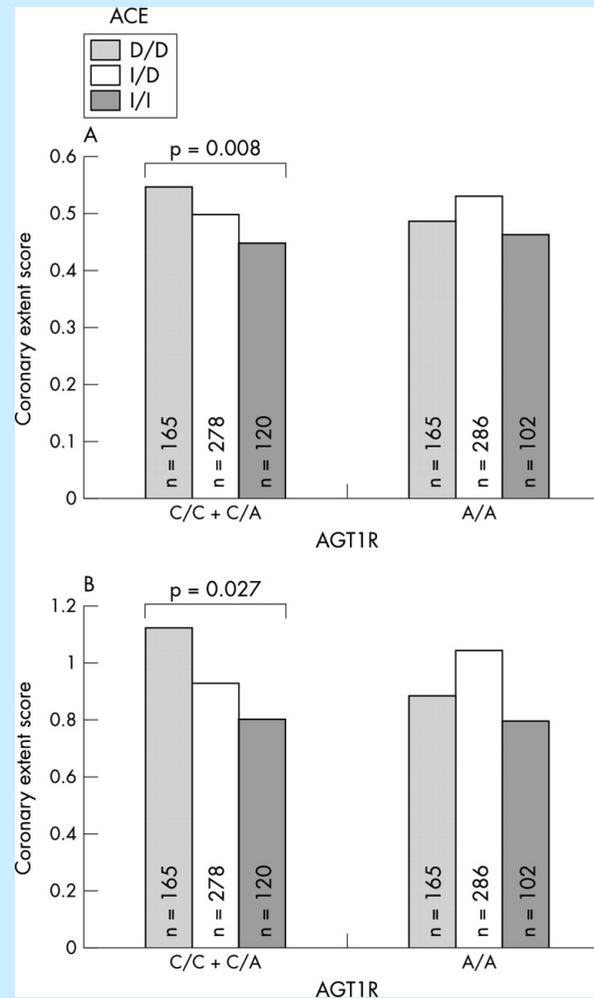
## MÉTODOS PARA ESTIMAR A HERDABILIDADE



# A lei da regressão para a média de Galton



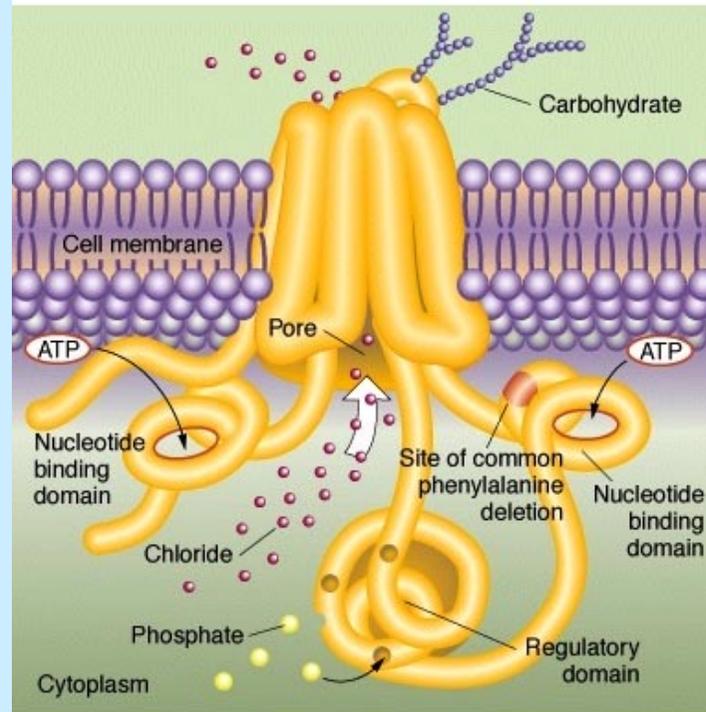
Histogramas mostrando a associação entre os genótipos da ECA (enzima conversora da angiotensina I) com a presença de alelos do gene receptor da angiotensina II do tipo 1. A altura das barras representa o grau de entupimento das artérias.



# Fibrose cística

- Causada por uma mutação do gene CFTR
  - O alelo mais comum é o DF508
- A mutação resulta em uma proteína modificada
  - Trata-se de um canal de íons da membrana celular
    - A proteína modificada muda a dinâmica de transporte de íons cloreto.
    - A proteína continua na membrana, mas tem a atividade bem reduzida

## Cystic Fibrosis: membrane chloride channel



## Organs Affected by Cystic Fibrosis

The genetic defect underlying cystic fibrosis disrupts the functioning of several organs by causing ducts or other tubes to become clogged, usually by thick, sticky mucus or other secretions.

### Airways

Clogging and infection of bronchial passages impede breathing. The infections progressively destroy the lungs. Lung disease accounts for most deaths from cystic fibrosis.

### Liver

Plugging of small bile ducts impedes digestion and disrupts liver function in perhaps 5 percent of patients.

### Pancreas

Occlusion of ducts prevents the pancreas from delivering critical digestive enzymes to the bowel in 85 percent of patients. Diabetes can result as well.

### Small intestine

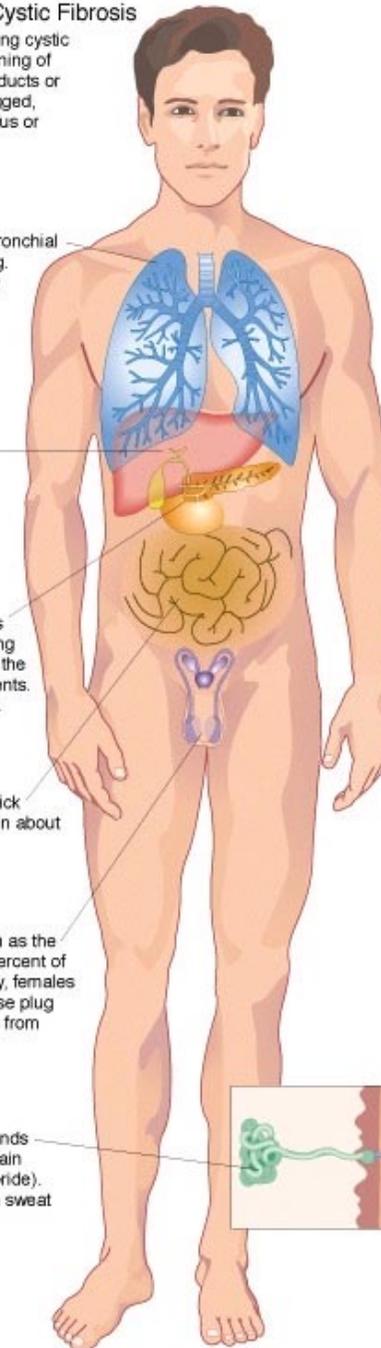
Obstruction of the gut by thick stool necessitates surgery in about 10 percent of newborns.

### Reproductive tract

Absence of fine ducts, such as the vas deferens, renders 95 percent of males infertile. Occasionally, females are made infertile by a dense plug of mucus that blocks sperm from entering the uterus.

### Skin

Malfunctioning of sweat glands causes perspiration to contain excessive salt (sodium chloride). Measurement of chloride in sweat is a mainstay in diagnosis.



# Fibrose cística

- Os heterozigotos são resistentes ao vibrião da cólera (*Vibrio cholerae*), cuja toxina normalmente induz à perda de sais da célula
- Os heterozigotos são mais resistentes à febre tifóide, causada por *Salmonella typhi*

# Considerações finais

- A Genética quantitativa é muito mais geral que a Genética clássica.
- Seus fundamentos são facilmente associáveis aos achados mais recentes de Biologia molecular, Bioquímica, Genômica e Proteômica.
- Entretanto... As análises são muito difíceis e são pouco generalizáveis.