

GENÉTICA QUANTITATIVA: HERANÇA DE CARACTERES COMPLEXOS

Aula 7

LGN0218 – Genética Geral



Maria Carolina Quecine

mquecine@usp.br

Maria Lucia Carneiro Vieira

mlcvieir@usp.br

Departamento de Genética



**Herança de caracteres complexos,
cujo fenótipo é influenciado pelo
ambiente**

$$**F = G + E**$$

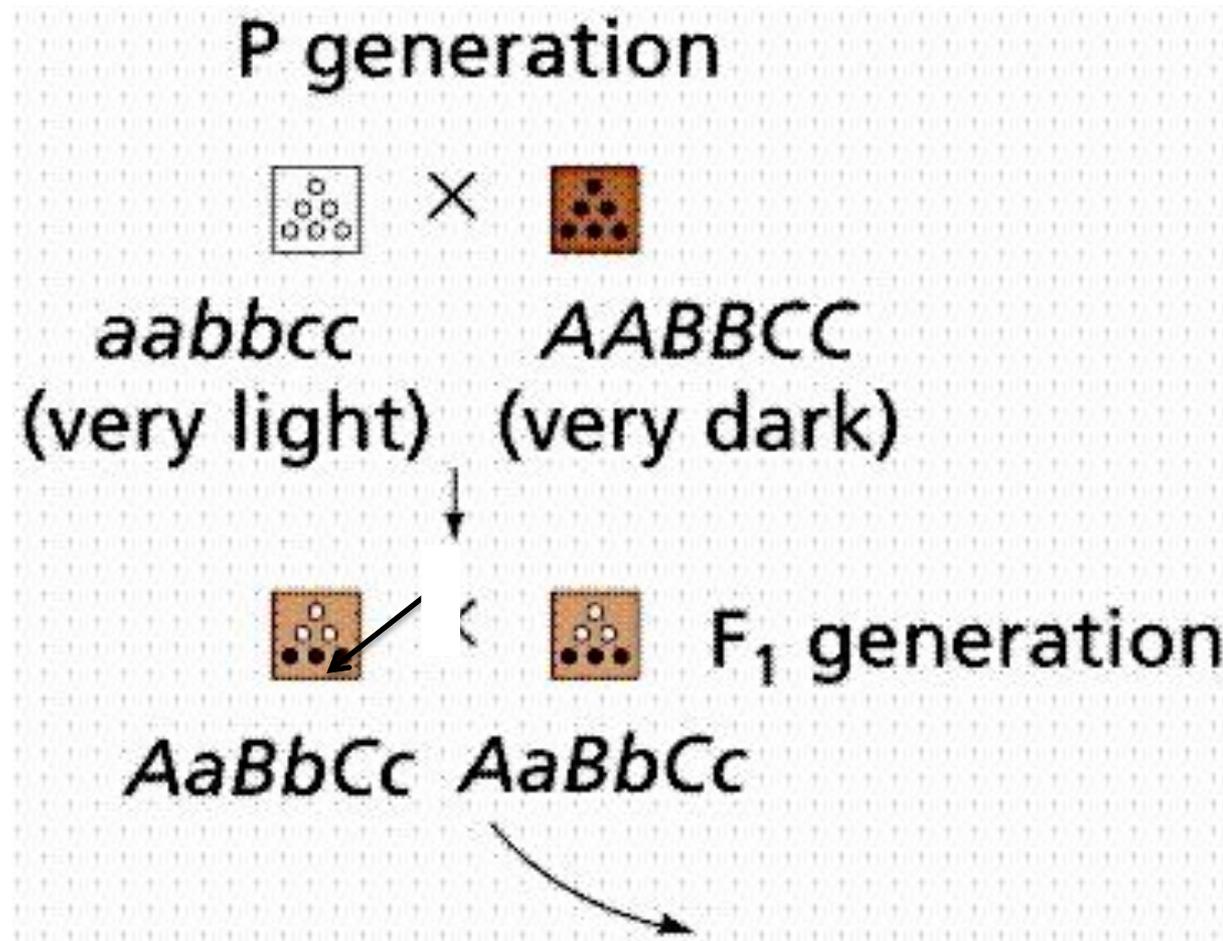
1. HERANÇA POLIGÊNICA



A human rainbow of skin colors
Photograph by Sarah Leen

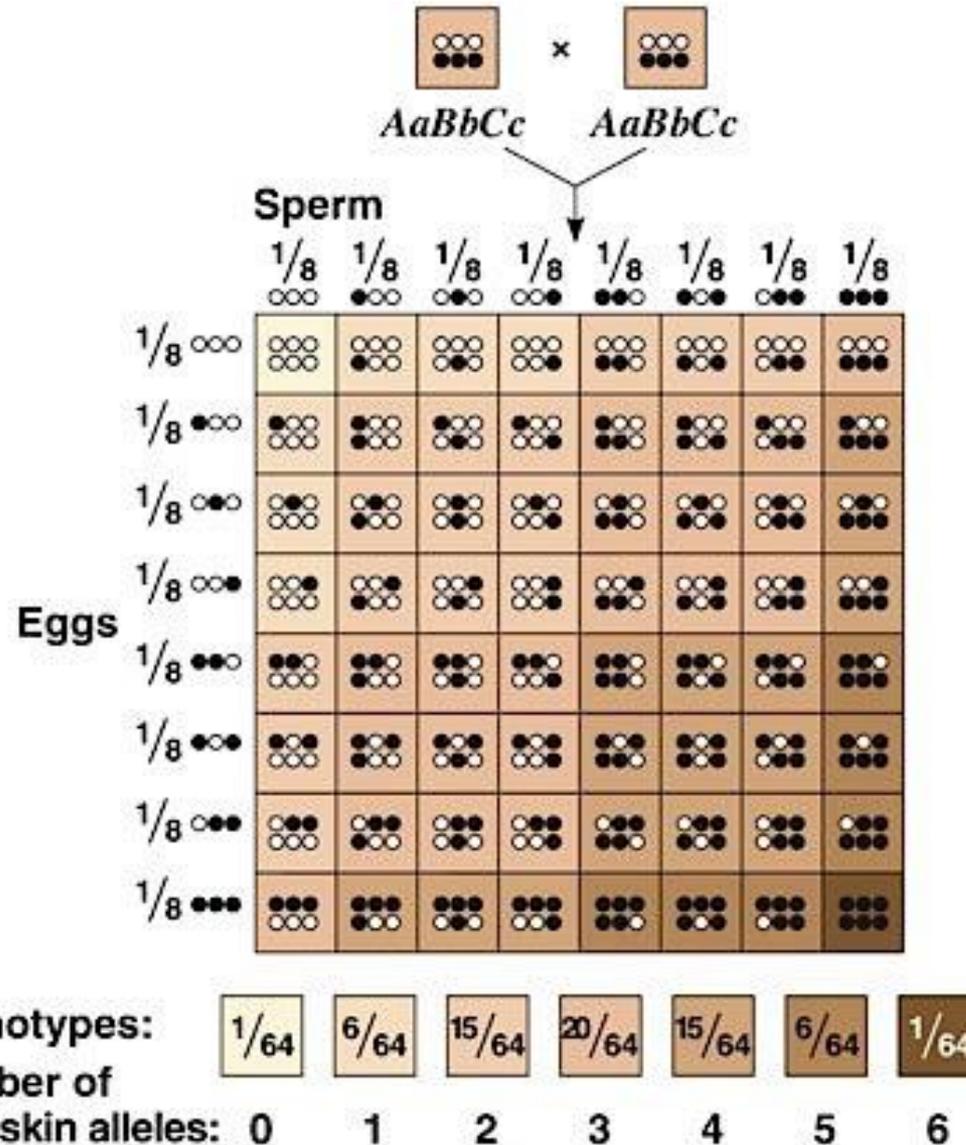
 NATIONAL
GEOGRAPHIC

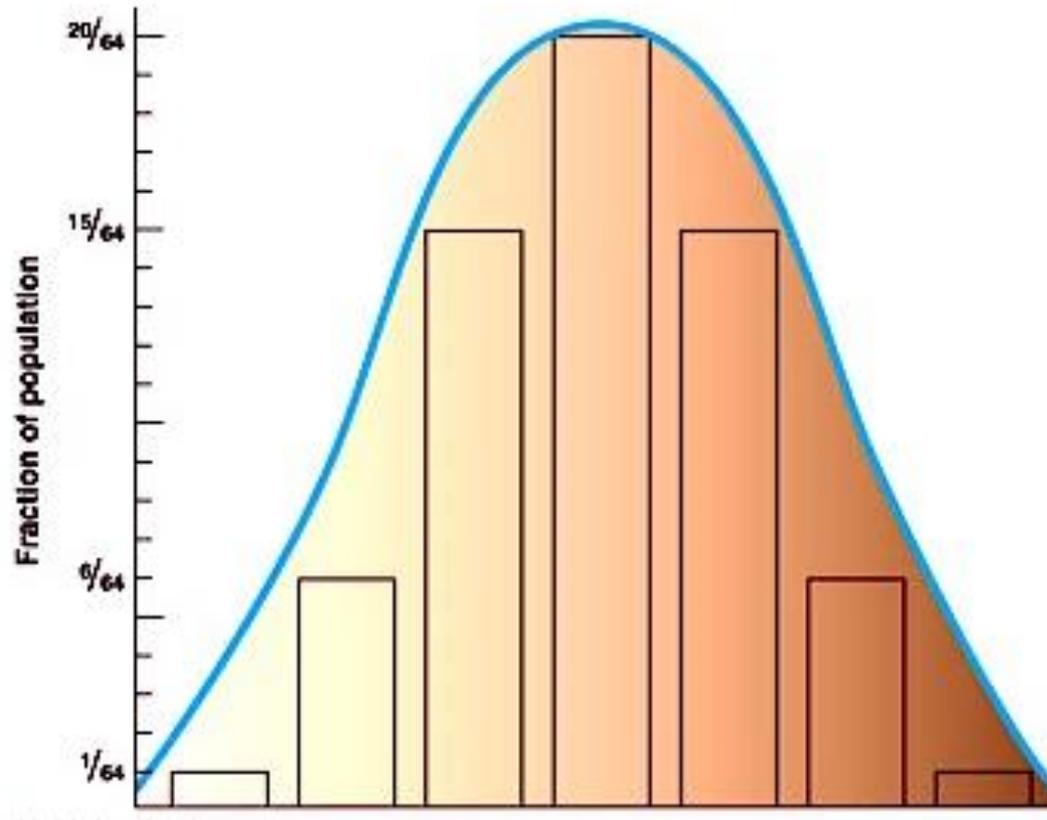
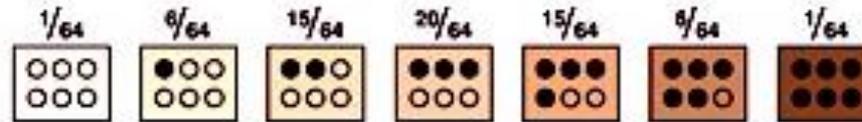
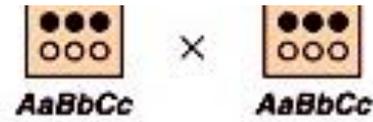
Herança da cor da pele em humanos



Herança poligênica: o fenótipo é produzido a partir de efeitos cumulativos de muitos genes

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





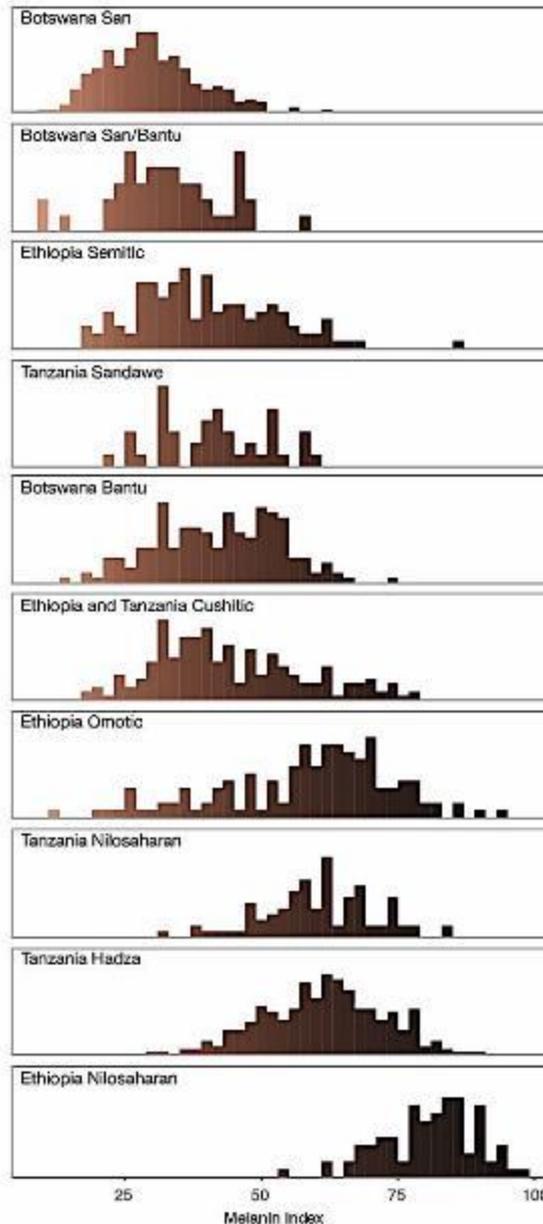
**Distribuição
contínua ou
gaussiana**

**7 classes ou
fenótipos**

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



- A cor da pele humana é uma característica poligênica, o que significa que múltiplos loci gênicos estão envolvidos em sua expressão. A Federação Internacional de Sociedade de Células Pigmentares determinou que existem aproximadamente **370 loci** genéticos envolvidos na determinação da cor da pele em humanos e camundongos. Em humanos, o pigmento melanina é o principal determinante da cor da pele e também é encontrado no cabelo e na íris.
- A predominância do alelo SLC24A5 mutante (substituição de pares de base única) na população europeia sugere uma forte pressão seletiva por tons de pele mais pálidos em regiões com baixos níveis de radiação UV, possivelmente associada à regulação da síntese de vitamina D e tolerância ao frio.
- **Todas as populações asiáticas e africanas carregam o alelo original.**



O **albinismo** ocorre quando a produção de melanina é alterada por uma mutação (herança mendeliana). Afeta a pele, cabelo e olhos do organismo (Efeitos pleiotrópicos da mutação)

Pleiotropia: A pleiotropia é o controle de algumas características por um único gene.
Herança poligênica: A herança poligênica é o controle de uma única característica por vários genes.

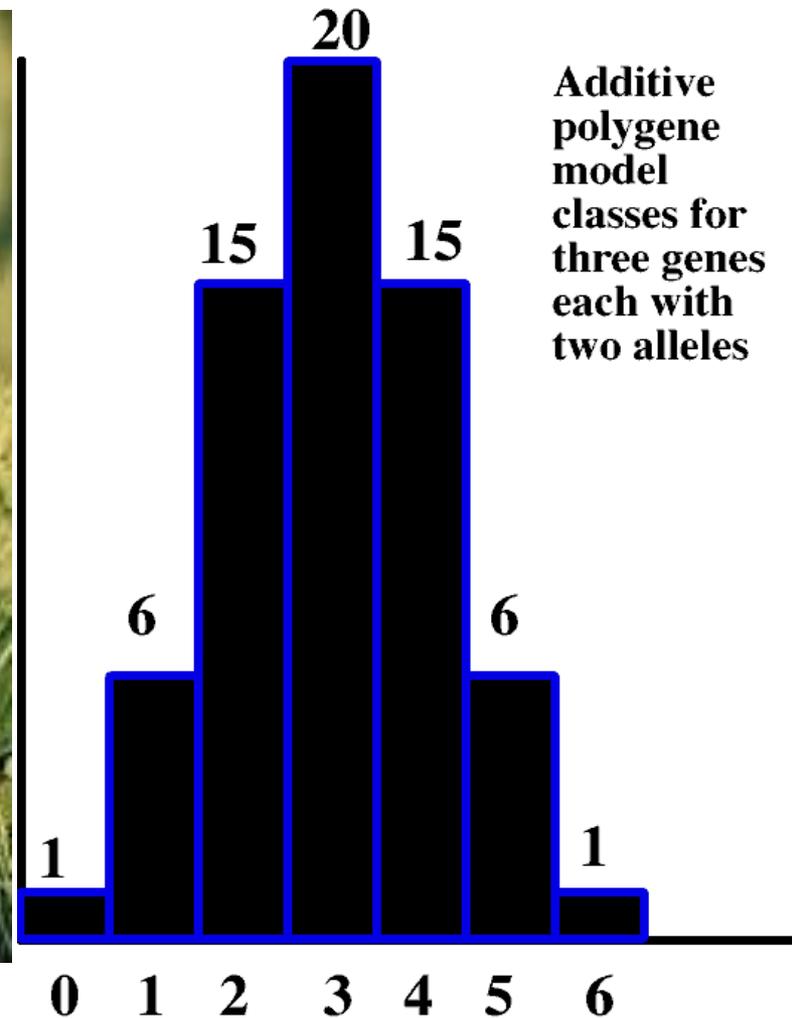
Pleiotropia: O efeito de um gene em sua propriedade é de 100%.
Herança poligênica: A influência de cada gene na característica é pequena.

Pleiotropia: A pleiotropia segue padrões de herança mendeliana.
Herança poligênica: A herança poligênica é um padrão de herança não mendeliano.

Pleiotropia: Normalmente, a pleiotropia não é influenciada por fatores ambientais.
Herança poligênica: As características da herança poligênica são fortemente influenciadas por fatores ambientais.

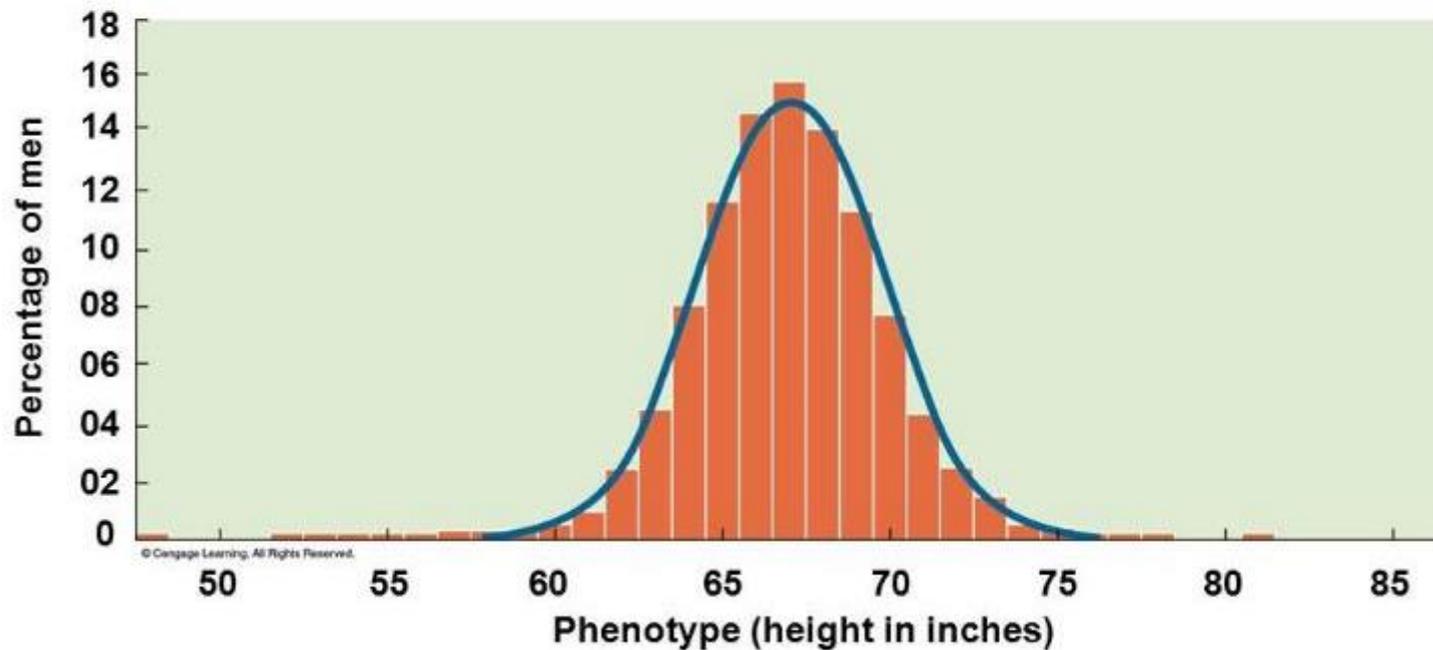
Pleiotropia: Albinismo
Herança poligênica: altura, peso, forma corporal, cor da pele dos seres humanos são controlados pela herança poligênica.

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



HERANÇA POLIGÊNICA

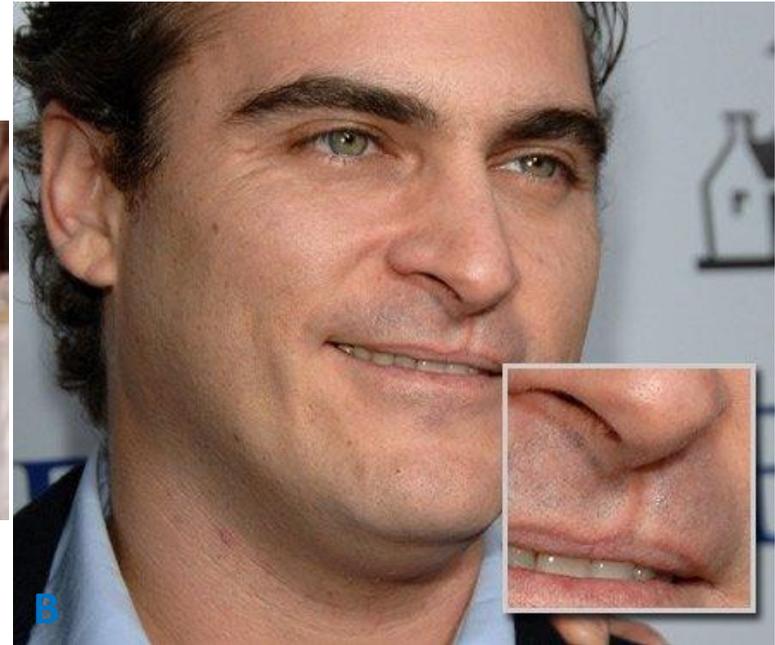
- The distribution of polygenic traits through the population follows a bell-shaped (normal) curve



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*).

Fissura lábio-palatina: formas severas (A) e leves (B) de fissura lábio-palatina



Na fissura labiopalatina, a proporção de parentes de primeiro grau afetados (pais, irmãos e descendentes) é de 6% se o paciente tiver fissura labiopalatina bilateral, mas apenas 2% se o paciente tiver fissura labial unilateral.

Summary of risk factors for CL/CP in humans

Positive family history

- Prior affected infant or parent confers highest risk

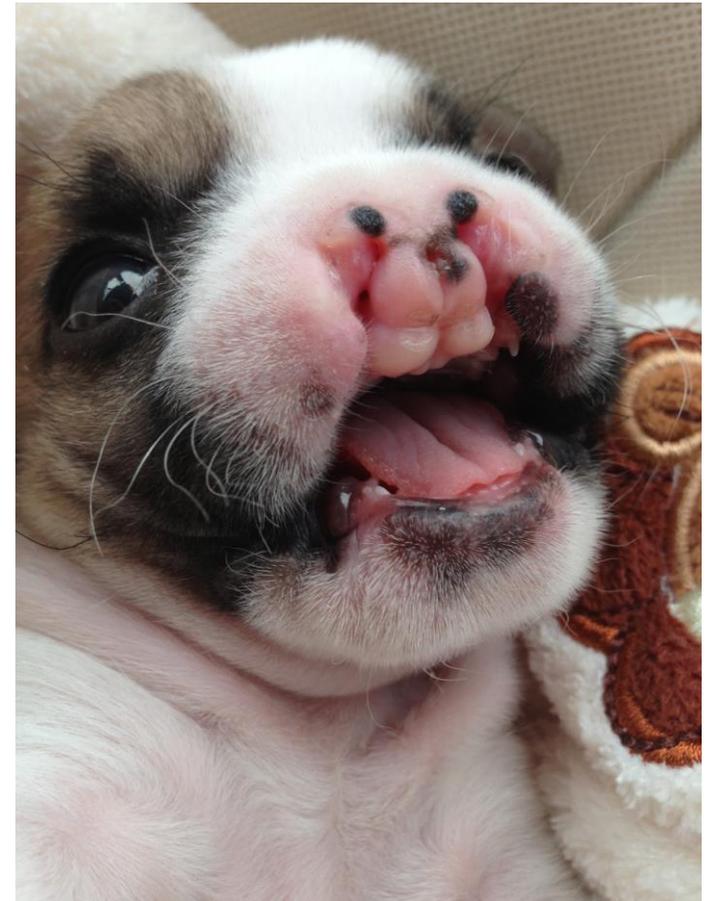
Advancing age

- Maternal age (<20 or >39 yrs.)
- Increasing paternal age

Teratogen exposure

- Smoking, especially if combined with alcohol exposure
- Medications taken during the first trimester:
 - Benzodiazepines
 - Phenytoin
 - Opiates
 - Penicillin
 - Salicylates
 - Cortisone
 - High doses of vitamin A

Failure to take prophylactic folic acid

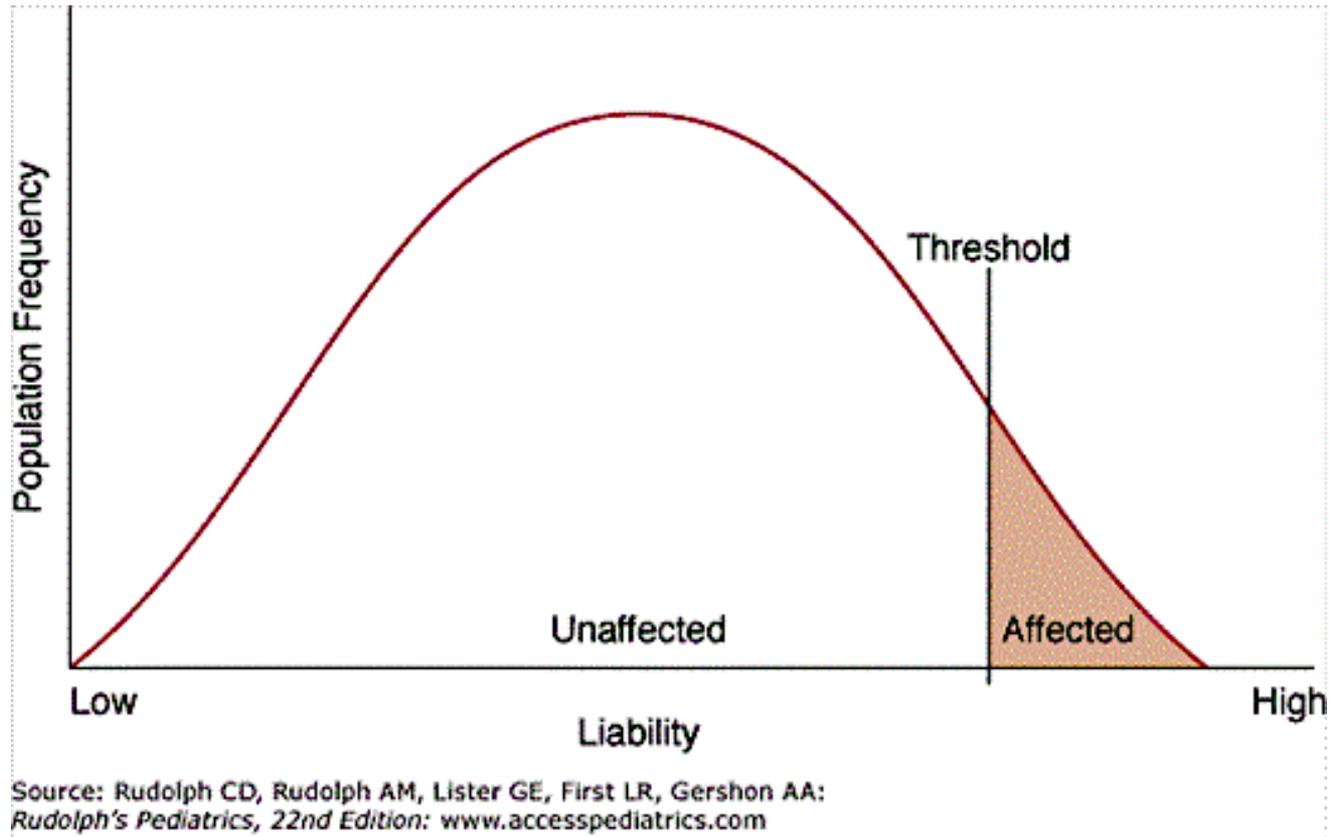


Teratogen exposure

- Variantes do gene MSX 1 foram encontradas para tornar o embrião suscetível à fumaça materna.
- O resultado de um estudo, envolvendo 412 casos e 399 controles, mostrou que a fumaça pré-concepcional de ambos os pais interagiu com uma variante alélica específica do MSX 1, aumentando significativamente o risco de fissura labiopalatina de seus filhos.

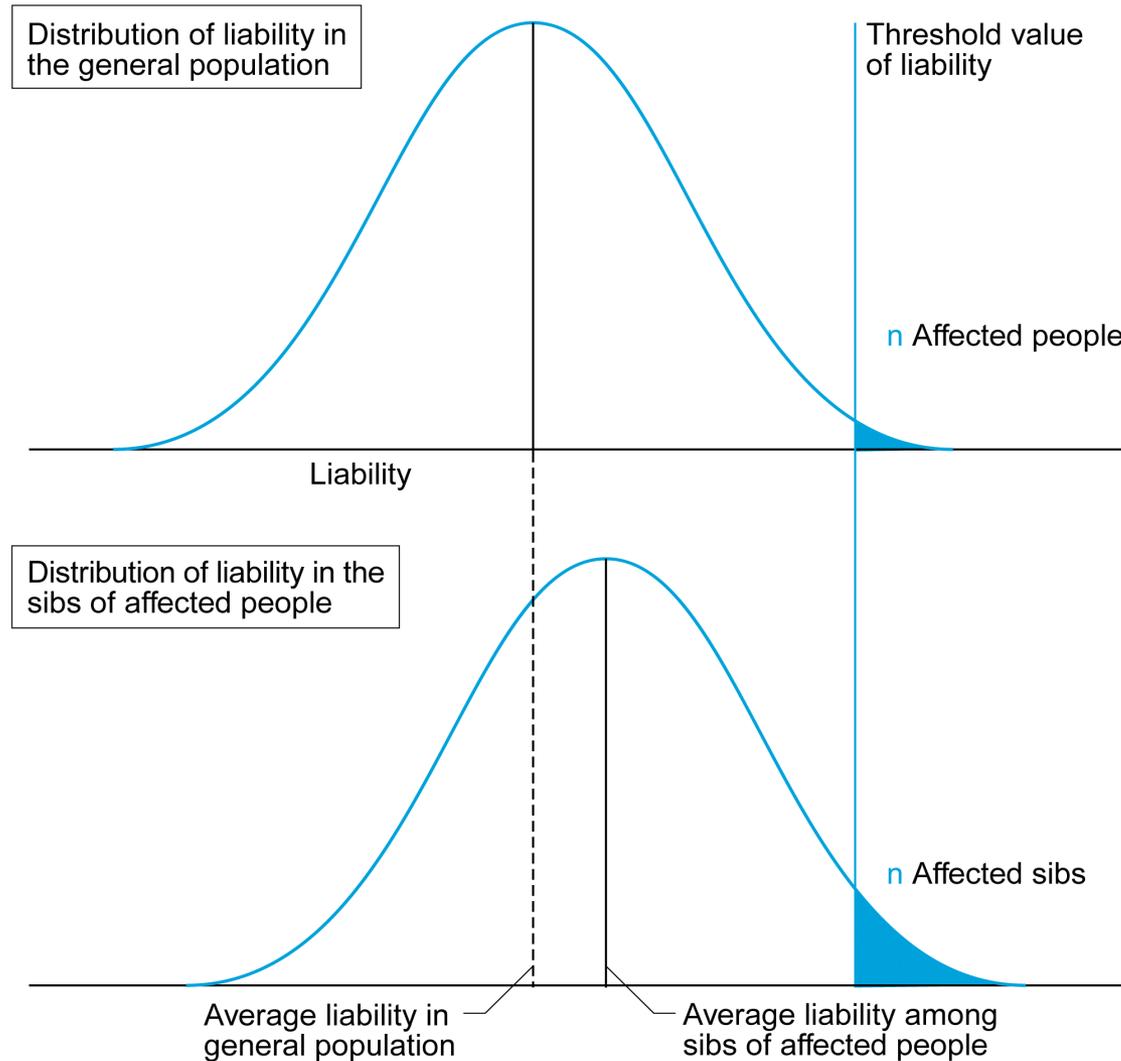
- Muitos caracteres quantitativos como altura, pressão arterial e QI exibem distribuição normal nas populações, consequência de múltiplos fatores genéticos e ambientais determinando o fenótipo.
- Entretanto, em outros caracteres quantitativos, o fenótipo está **ausente ou presente** em um indivíduo. 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 .

Autismo tem distribuição segundo o gráfico (distribuição descontínua)



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

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 (Continuous) and Multifactorial (Discontinuous) Traits

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)			
	General Population	First-Degree Relative	Second-Degree Relative	Third-Degree Relative
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

- **ESTUDOS COM GÊMEOS APONTAM PARA INFLUÊNCIA GENÉTICA NA MANIFESTAÇÃO DO AUTISMO**
- Se um gêmeo idêntico tem transtorno do espectro autista (TEA), o outro gêmeo tem 76% de chance de também ser diagnosticado com ele.
- Os números são menores para gêmeos fraternos. A porcentagem de gêmeos fraternos que compartilham um diagnóstico de TEA é de 34% para gêmeos do mesmo sexo e 18% para pares de meninos e meninas.
- Essas estatísticas são semelhantes a outros estudos de gêmeos.



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:

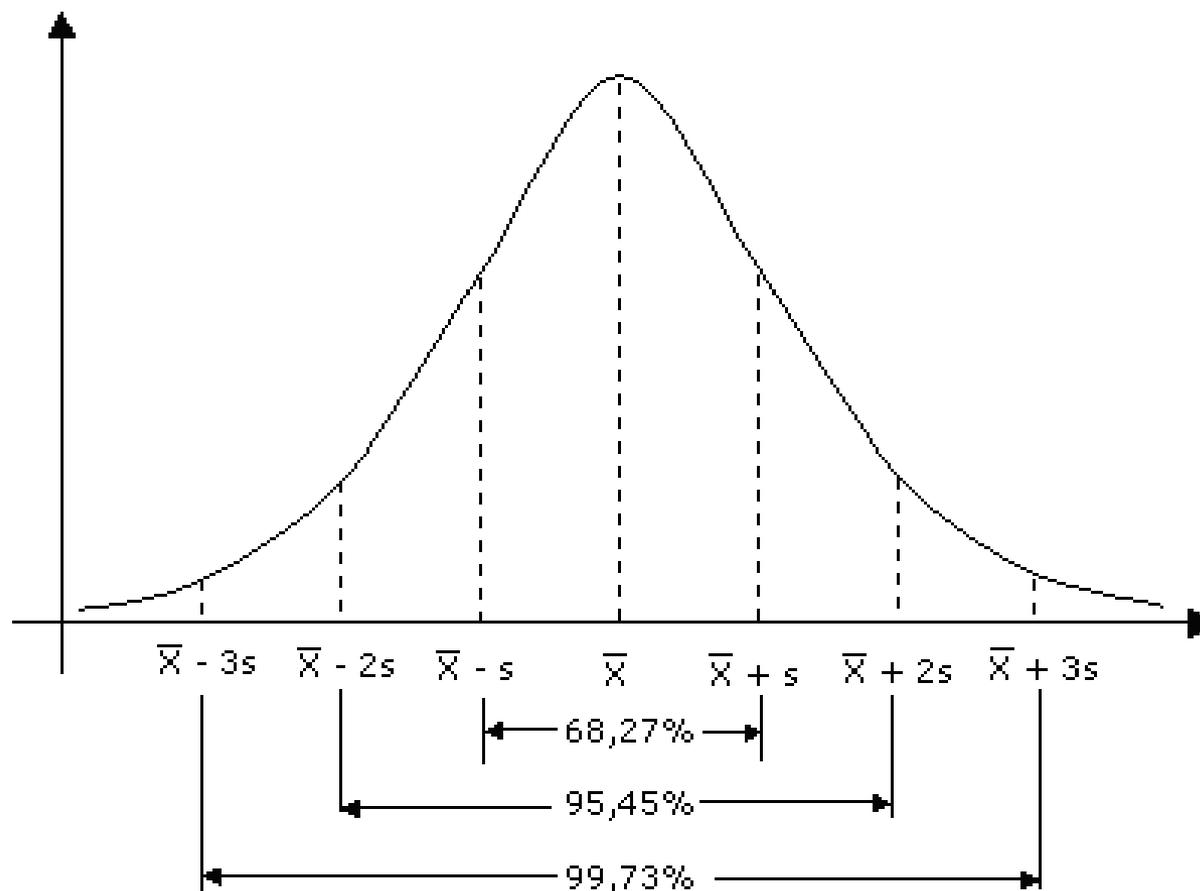
50	56	70	Média = $\bar{X} = \sum \frac{X_i}{n} = 1248/21 = 59,42$
54	54	70	

58	56	70	Variância = $s^2 = \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 / n - 1 =$
50	71	65	

55	56	70	$s^2 = (50 - 59,42)^2 + (54 - 59,42)^2 + (58 -$
59	56	52	

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 (em uma planilha Excel)
- Calcule a amplitude de variação dos 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 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 AaBbCcDdEeFf (12 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 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)

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

$F_1 \quad AaBbCcDdEeFf \ (18 \text{ cm})$

Herdabilidade: σ^2_G / σ^2_F

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

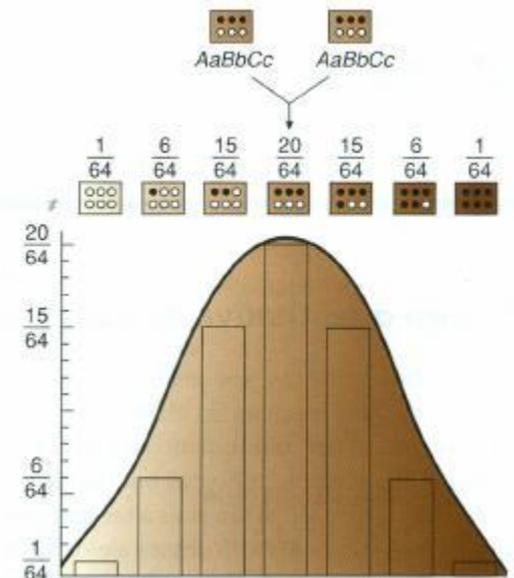
- Herdabilidade (h^2) é a proporção da variância fenotípica que é devida a variância genética, ou seja:
- **$H = h^2 = \sigma^2_G / \sigma^2_F$ ou $H = h^2 = s^2_G / s^2_F$**
- O valor da herdabilidade varia de 0 a 1
- É igual a zero quando não há variação genética e toda a variação fenotípica é devida 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

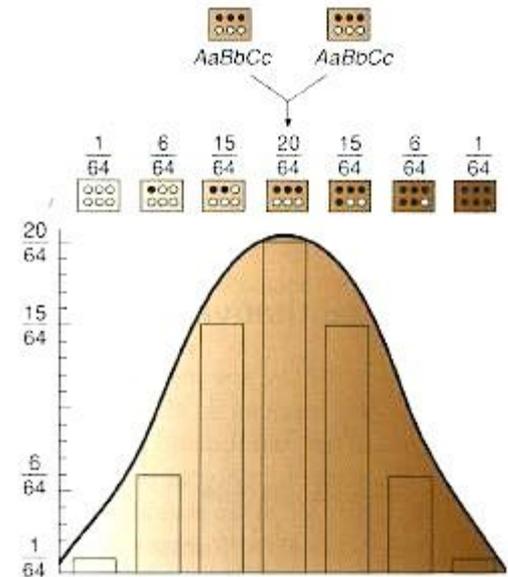


Herdabilidade: σ^2_G / σ^2_F

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

- 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 alogamia, 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	1ª Postura	2ª Postura	3ª 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?



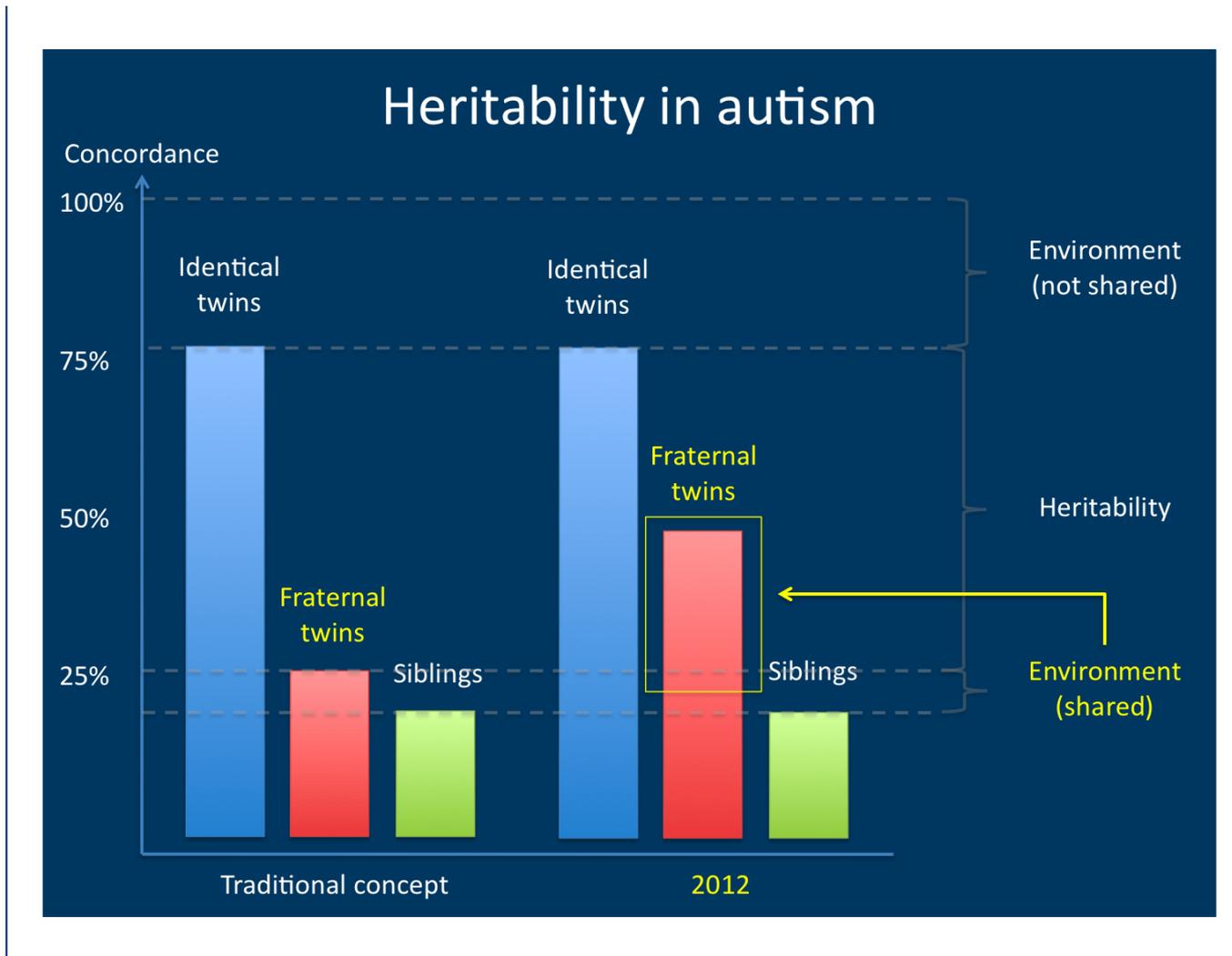
- Em **humanos**, pode se estimar a herdabilidade usando a medição em gêmeos Di- (DZ) e Monozigóticos (MZ)

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.

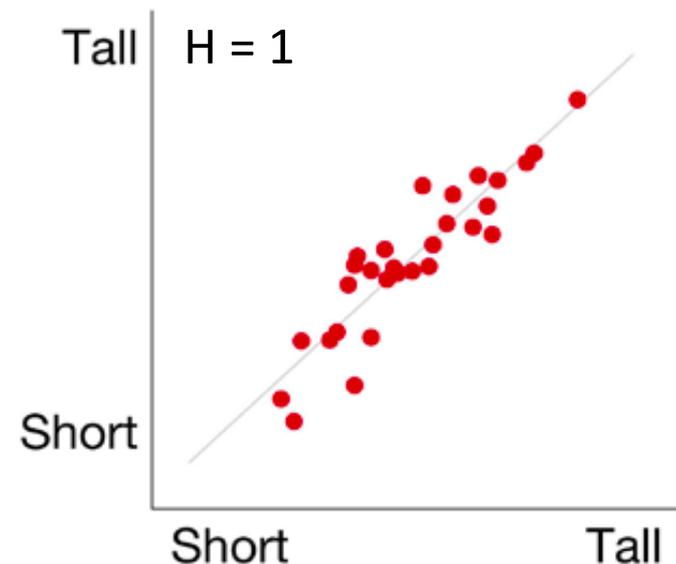
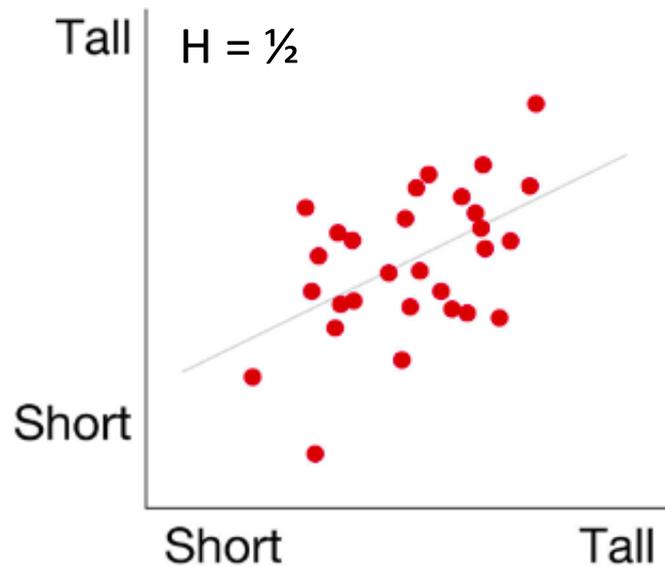


- **Pode se estimar a herdabilidade usando o coeficiente de regressão entre pais e filhos**

- Definição do coeficiente de regressão:

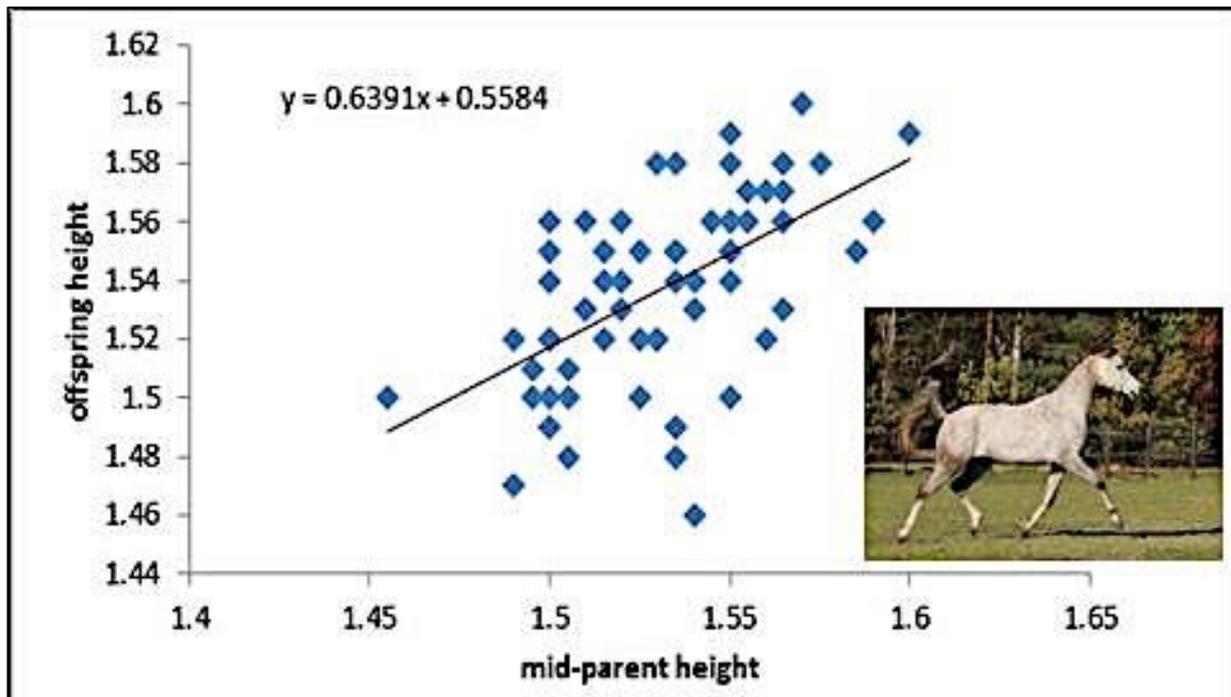
- $H^2 = b_{yx} = cov(x,y)/var(x)$

- 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, $h^2 = 0,64$



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

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>

- A herdabilidade é uma propriedade da população e não do indivíduo
- Herdabilidade é a proporção de variância em uma característica particular, em uma população particular, que é devida a fatores genéticos, em oposição a influências ambientais
- Herdabilidade é a proporção de variação em uma característica explicada por variantes genéticas hereditárias
- A herdabilidade mede a importância da genética para uma característica
- Uma alta herdabilidade, perto de 1, indica que a genética explica muito da variação em um traço entre pessoas diferentes
- Uma baixa herdabilidade, perto de zero, indica que a maior parte da variação não é genética (em uma população clonal, por exemplo)