

# Decomposição de Fisher do valor genotípico

LGN 5810 - Genética Quantitativa

---

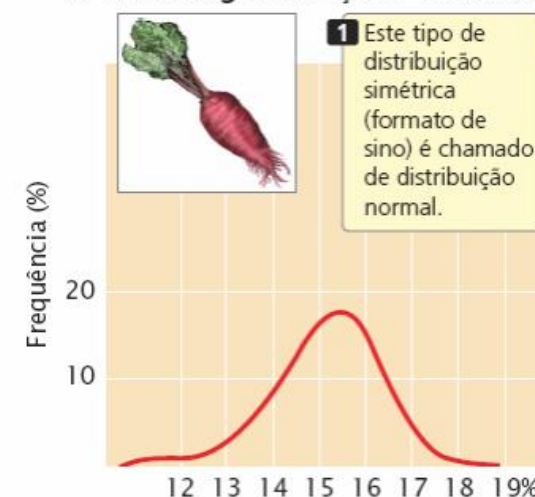
Pedro Carvalho



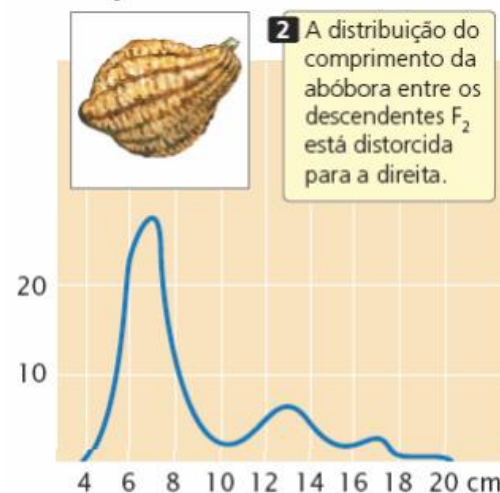
# Introdução

- A decomposição de Fisher dos valores genotípicos está associada ao valor fenotípico:
  - Fenótipo = Genótipo + Ambiente
  - A variância fenotípica ( $V_p$ ) de características quantitativas consiste de um conjunto da variância genética ( $V_g$ ), da variância ambiental ( $V_e$ ) e da variância da interação entre genótipo e ambiente ( $V_{ge}$ ):  $V_p = V_g + V_e + V_{ge}$
  - A variância genética é influenciada por:
    - Variância observada da genética aditiva ( $V_a$ ): Influência de múltiplos genes
    - Variância epistática ( $V_i$ ): Interação entre os genes
    - Variância de dominância ( $V_d$ ): Sobreposição do efeito de um gene sobre outro
    - Como:  $V_g = V_a + V_i + V_d$

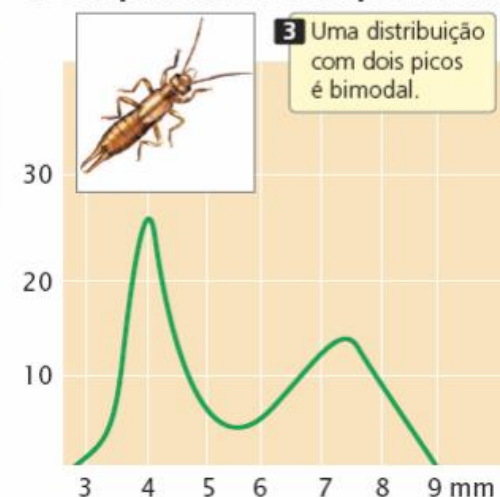
A Porcentagem de açúcar na beterraba



B Comprimento da abóbora

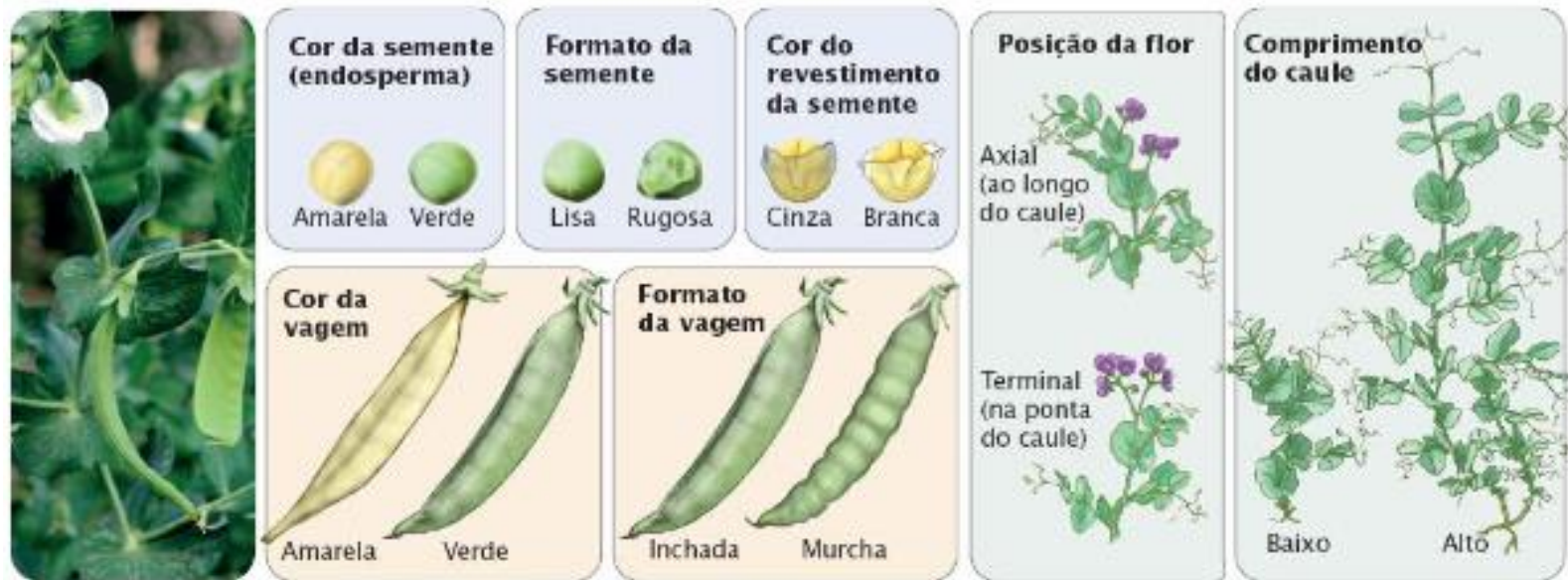


C Comprimento do fórceps da lacraia



# Genética Mendeliana

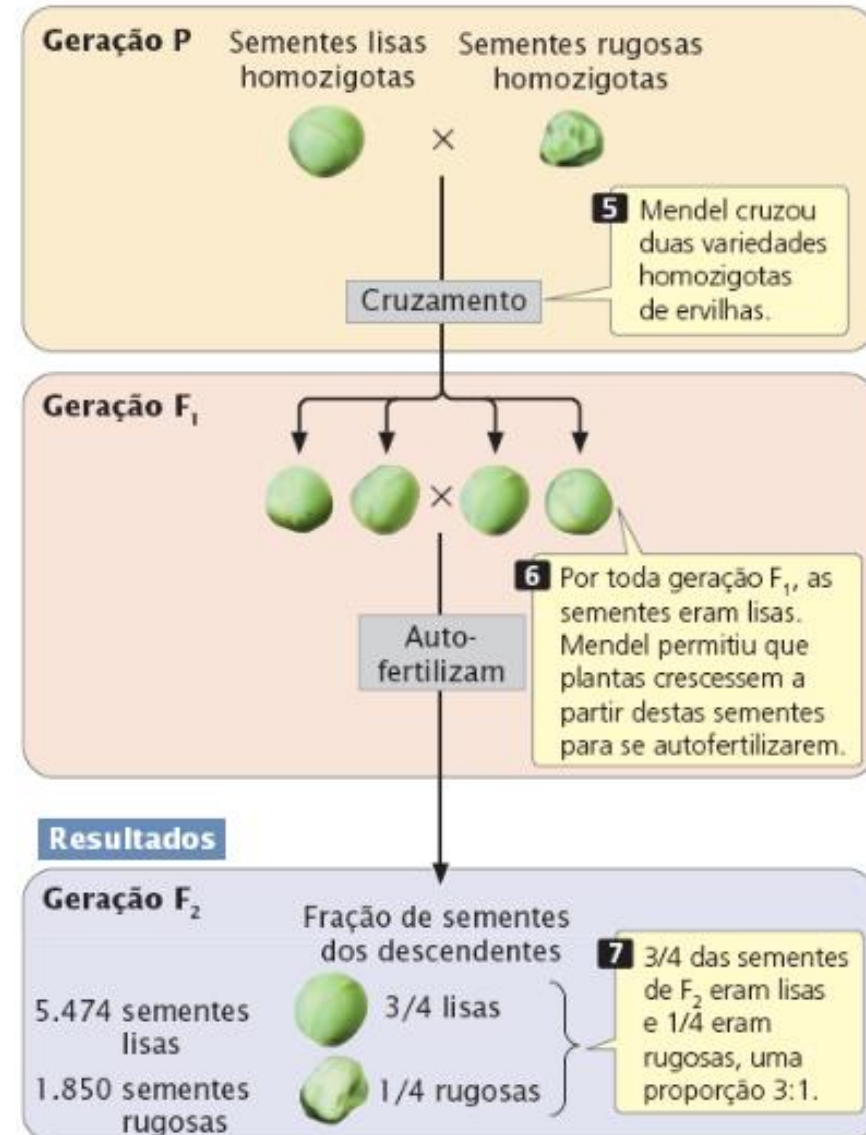
- As conclusões de Mendel baseiam-se em dois experimentos principais:
  - Experimento com monoíbridos: Reprodução de organismos baseados em um único traço
  - Experimento com diíbridos: Associação de traços diferentes



Fonte: Pierce (2014)

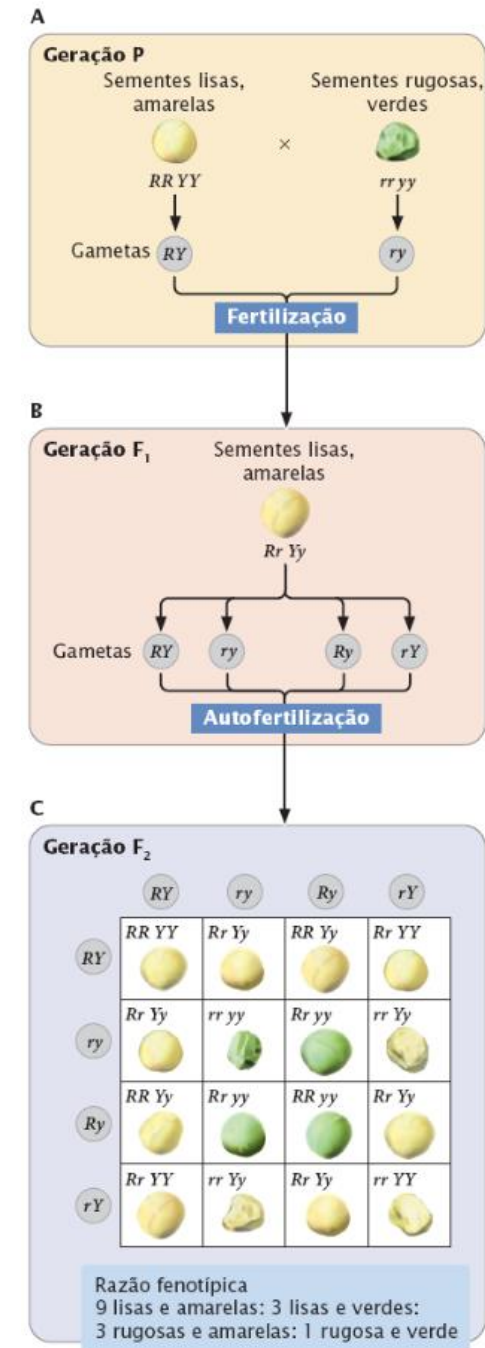
# Genética Mendeliana

- Experimento com monoíbridos: Reprodução de organismos baseados em um único traço (fenótipo):
  - Cruzamento entre parentais homozigotos ( $RR \times rr$ ) resultaram em uma progênie com todos os indivíduos produzindo sementes lisas (**dominância**)
  - O intercruzamento de  $F_1$  (100%  $Rr$ ) resultou em uma proporção de três sementes lisas para uma rugosa
  - Conclusão de que indivíduos heterozigotos ( $Rr$ ) intercruzados produzem gametas  $R$  e  $r$  (**segregação**) que, quando fecundados, resultam em uma progênie  $F_2$  com  $\frac{1}{4}$  de  $RR$ ,  $\frac{1}{2}$  de  $Rr$  e  $\frac{1}{4}$  de  $rr$



# Genética Mendeliana

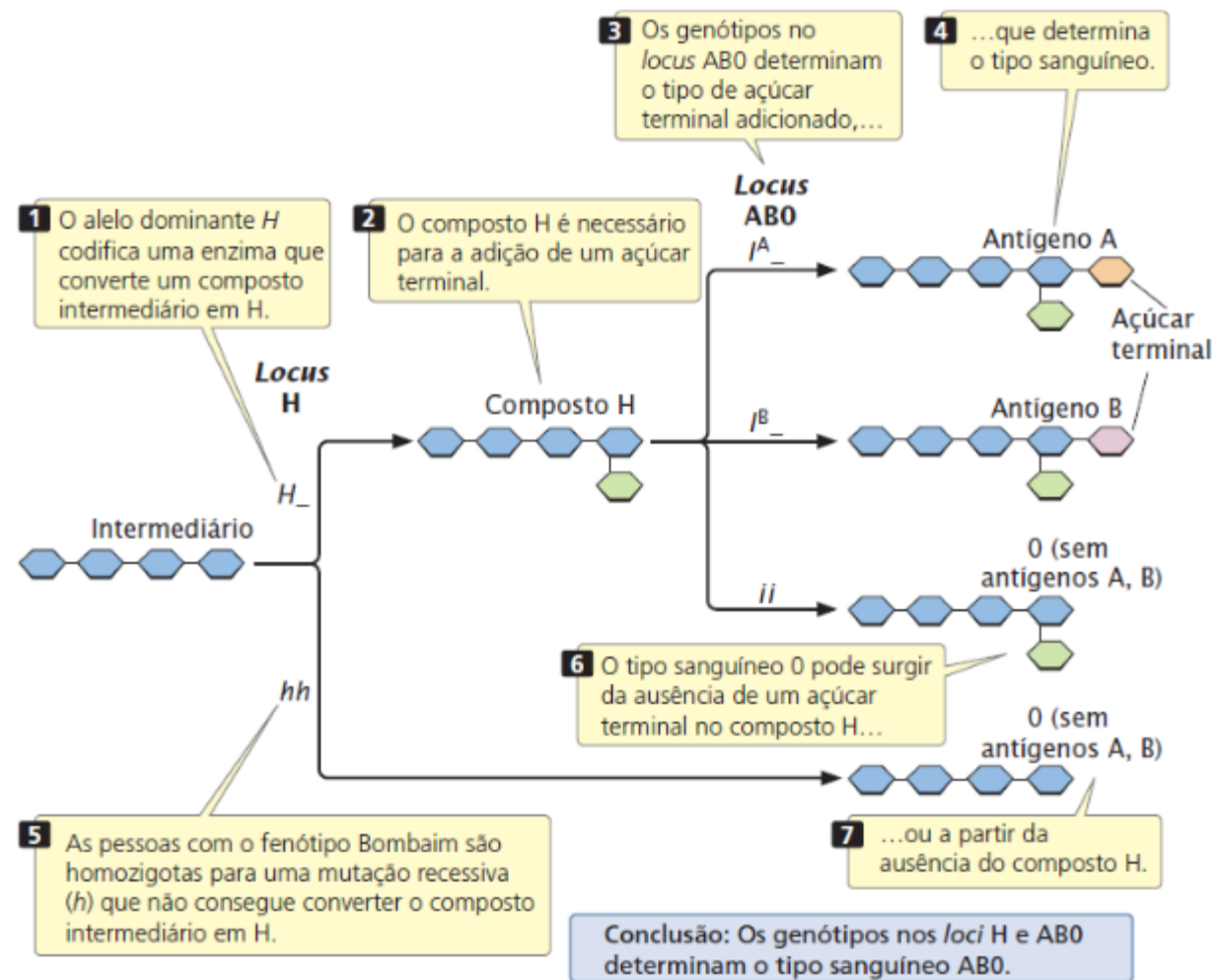
- Experimento com diíbridos: Associação de traços (fenótipos) diferentes:
  - Sendo o locus R para a característica lisa/rugosa e o locus Y para a característica verde/amarela, o cruzamento RRYYY x rraa resulta em F1 com todos os indivíduos lisos e amarelos (RrYy)
  - F2 do intercruzamento de F1 (gametas R, r, Y e y independentes) resultando em sementes lisas e amarelas (RRYY, RRYy, RrYY, RrYy), lisas e verdes (Rryy, Rryy), rugosas e amarelas (rrYY, rrYy) e rugosas e verdes (rryy)
  - Totalizando 16 genótipos: 9 lisas e amarelas, 3 lisas e verdes, 3 rugosas e amarelas e 1 rugosa e amarela.
  - Duas características herdáveis diferentes **segregam de maneira independente**





# Genética Mendeliana

- As leis de Mendel apresentam excessões:
  - Dominância incompleta: Heterozigoto com fenótipo intermediário entre os homozigotos (cor de flores)
  - Codominância: Heterozigoto apresenta simultaneamente os fenótipos de ambos genitores (tipo sanguíneo - ABO)
  - Imprinting genômico: Expressão diferenciada de acordo com a origem parental
  - Desequilíbrio de ligação: Dois genes localizados no mesmo cromossomo são herdados juntos por apresentarem estarem muito próximos
    - O crossing-over quebra a ligação gênica



Fonte: Pierce (2014)

# Genética Mendeliana

- As características estudadas por Mendel (qualitativas) são raras na natureza:
  - Influenciados por um ou poucos genes com efeitos proeminentes
  - Epistasia: Genes podem mascarar o efeito de outros
  - Pleiotropia: Um gene com vários efeitos ao mesmo tempo
  - A maioria dos traços, principalmente associados à agricultura, são determinados por vários genes ao mesmo tempo (quantitativos)
- Fatores externos afetam as frequências fenotípicas da população:
  - Discrepantes das proporções esperadas nas segregações independentes de caracteres monogênicos (3:1) e de caracteres poligênicos (9:3:3:1)
  - Testes de aderência: Análise da interação de duas variáveis pelo estabelecimento de uma hipótese nula (Herança Mendeliana) contra uma hipótese alternativa (Fatores externos)

	Dentro das populações	Entre as populações
Aumenta a variação genética	<b>Mutação</b> <b>Migração</b> <b>Alguns tipos de seleção natural</b>	<b>Mutação</b> <b>Deriva genética</b> <b>Alguns tipos de seleção natural</b>
Reduz a variação genética	<b>Deriva genética</b> <b>Alguns tipos de seleção natural</b>	<b>Migração</b> <b>Alguns tipos de seleção natural</b>

# Hardy-Weinberg

- Aplicação de métodos probabilísticos (teste de aderência) à genética Mendeliana
- As suposições de Hardy-Weinberg atendem o equilíbrio para um único locus baseado em alguns pressupostos para populações:
  - Tamanho infinito
  - Acasalamento aleatório (panmixia)
  - Sem sobreposição de gerações
  - Não afetadas por mutação
  - Não afetadas por seleção
  - Não afetadas por migração
  - Não afetadas por endogamia
  - Não afetadas por deriva
- As frequências alélicas em uma população permanecem inalteradas

		Espermatozoide		
		A p	a q	
Ovócitos	A p	AA $p \times p = p^2$	Aa $q \times p = pq$	$f(A) = p$ $f(a) = q$
	a q	Aa $p \times q = pq$	aa $q \times q = q^2$	$f(AA) = p^2$ $f(Aa) = 2pq$ $f(aa) = q^2$

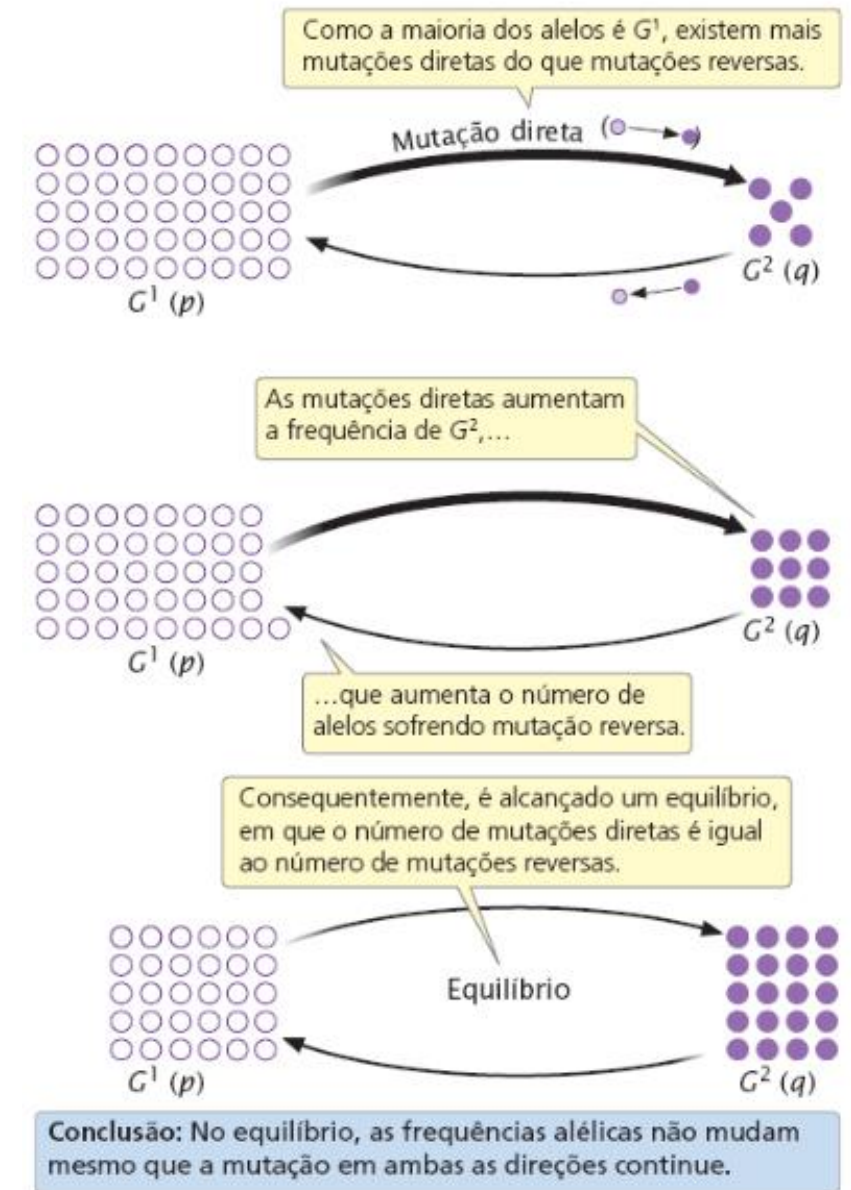
Conclusão: O acasalamento aleatório produzirá genótipos na geração seguinte nas proporções  $p^2(AA)$ ,  $2pq(Aa)$ , e  $q^2(aa)$ .

Fonte: Pierce (2014)



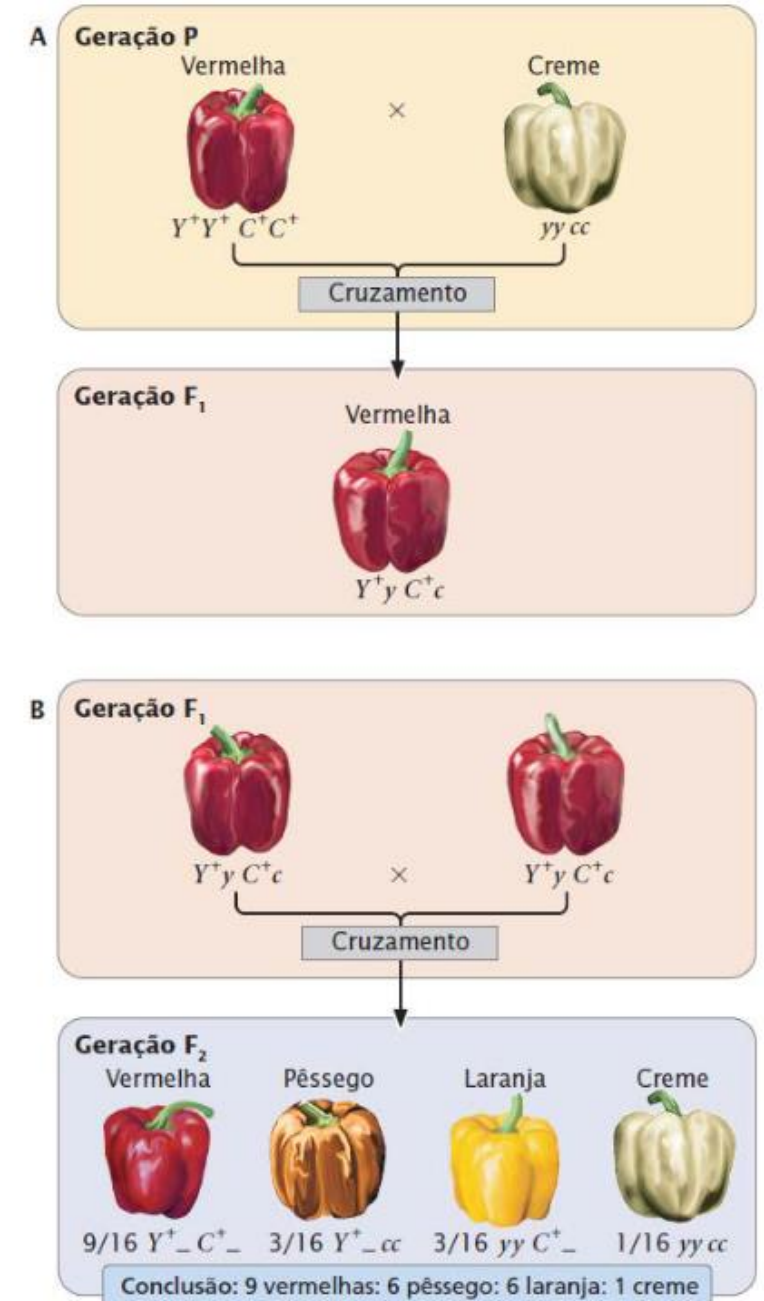
# Hardy-Weinberg

- Quando as frequências genotípicas ou alélicas de uma população não estão de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg, indica que alguma força evolutiva está atuando:
  - Se afetadas por forças evolutivas, as frequências alélicas são estabilizadas após uma geração de acasalamento aleatório
  - Qui-quadrado:
    - $\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(O_i - E_i)^2}{E_i}$
  - Teste de probabilidade:
    - $G = -2 \sum_{i=1}^n \sum_{j \geq i}^n N_{ij} \ln \frac{\hat{N}_{ij}}{N_{ij}}$



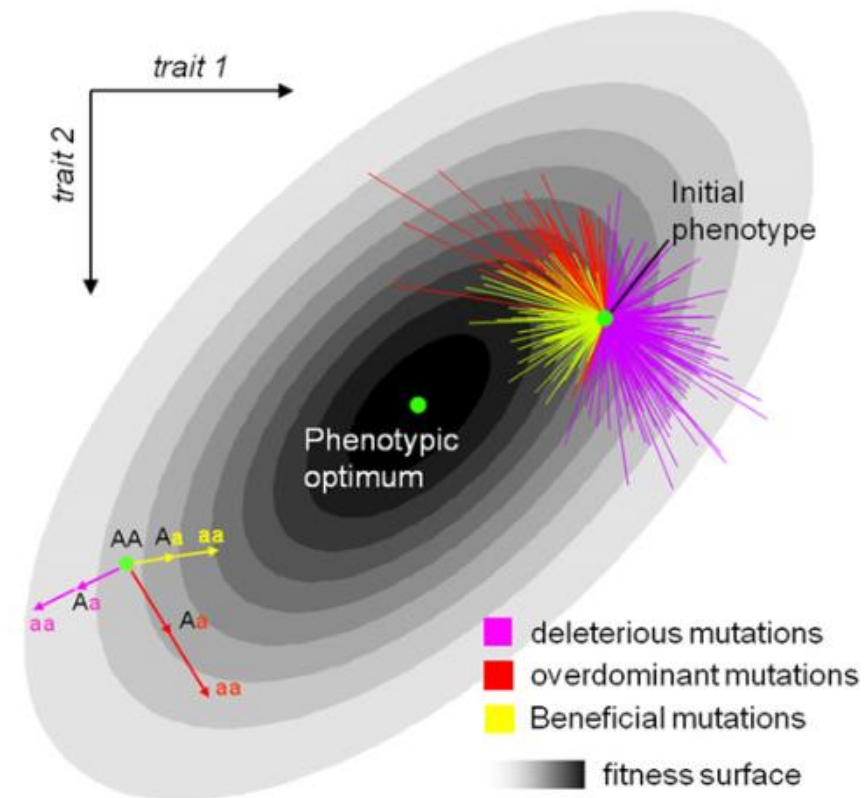
# Genética Quantitativa

- A maioria dos caracteres são representados por múltiplos loci e alelos, em populações com forte sobreposição de gerações, dificultando sua representação genotípica
- Ronald Fisher demonstrou, em 1918, que a herança de características quantitativas poderia ser explicada pelos efeitos cumulativos de muitos genes, cada um seguindo as regras de Mendel:
  - Este método é limitado, uma vez que considera que todos os genes influenciam igualmente uma característica, que seus efeitos são aditivos e que os loci não estão ligados, o que geralmente não ocorre em características multigênicas.



# Genética Quantitativa

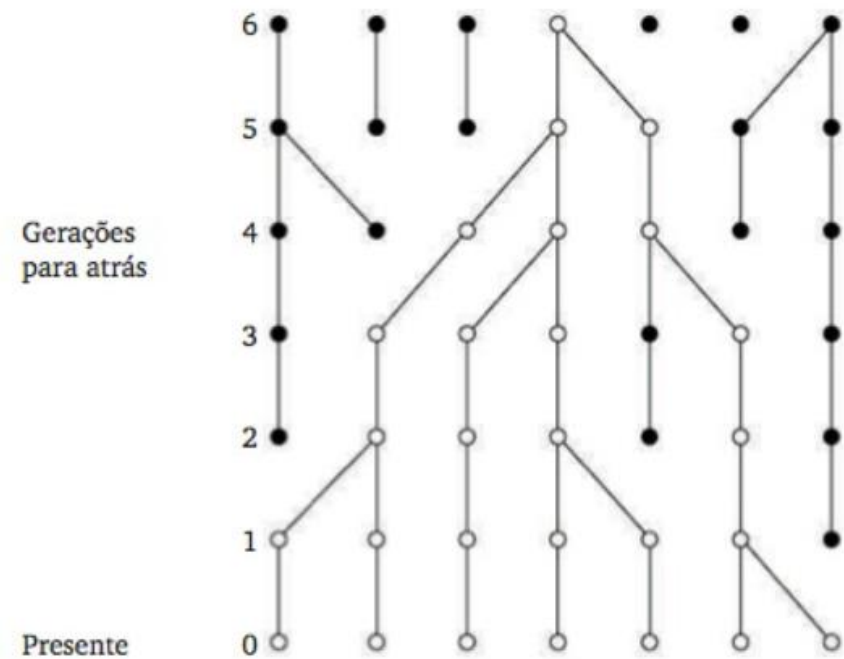
- Fisher (1928 e 1929) sugeriu que, como alelos deletérios raros são encontrados majoritariamente nos heterozigotos, a seleção deveria favorecer alelos que causam os heterozigotos a assemelhar-se aos homozigotos:
  - A seleção atua nos efeitos médios dos alelos
  - Força lenta e cumulativa
- Wright (1929 e 1934) questionou que a intensidade de seleção atuando sobre o loci modificador dificilmente será uma força evolutiva significativa:
  - A dominância seria majoritariamente fisiológica
  - Estas fracas forças de seleção não poderiam superar a deriva e outras forças evolutivas



Fonte: Manna et al. (2011)

# Genética Quantitativa

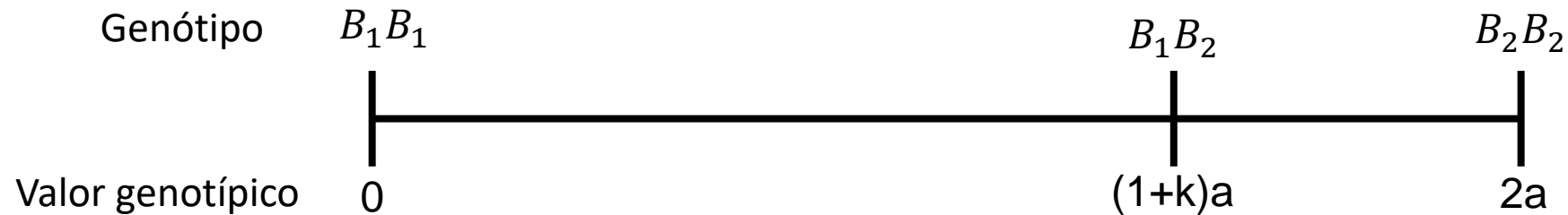
- O modelo mais simples de distribuição genética em populações finitas foi introduzido por Fisher (1930) e Wright (1931):
  - População de tamanho N constante de geração em geração
  - Organismos diplóides
  - Sem sobreposição de gerações
  - Reprodução aleatória
  - Frequências alélicas não são afetadas por mutação, migração ou seleção
- Efeito da deriva:
  - Após algumas gerações, um alelo é fixado e o outro é perdido, não como resultado da seleção, mas exclusivamente da aleatoriedade



Fonte: Hartl e Clark (2010)

# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- A decomposição de Fisher dos valores genotípicos está associada ao valor fenotípico:
  - Fenótipo = Genótipo + Ambiente
  - Os valores genotípicos representam todos os genes associados a determinado fenótipo

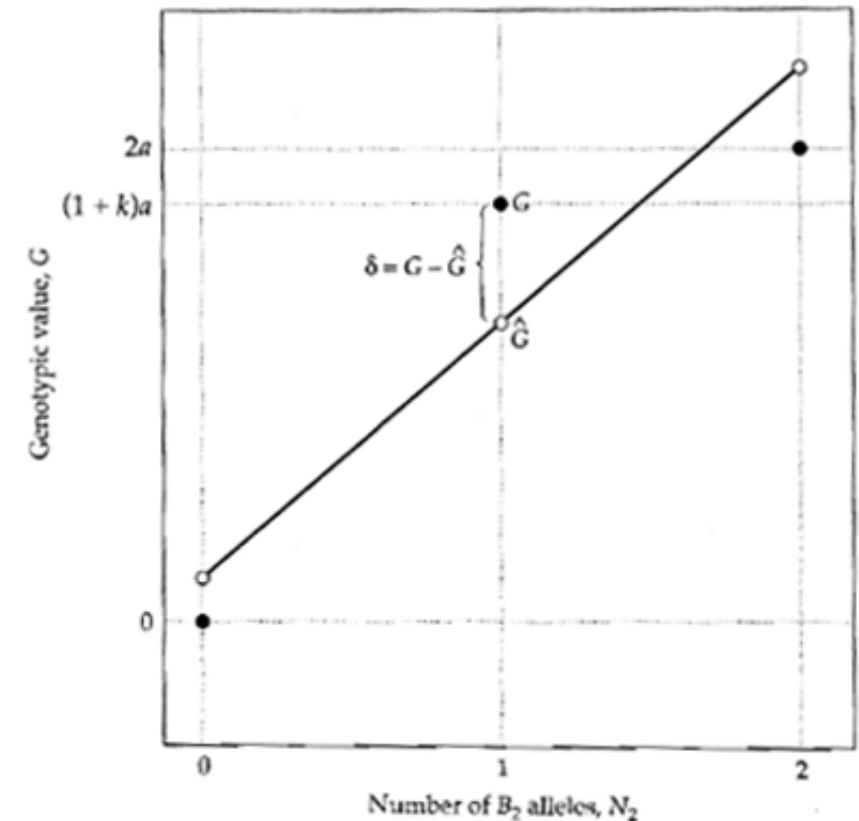


- A diferença entre as médias dos fenótipos dos homozigotos  $B_2B_2$  e  $B_1B_1$  é representado por  $2a$
- A dominância é medida por  $k$ :
  - $k=1$  implica em completa dominância de  $B_1$
  - $k=-1$  implica em completa dominância de  $B_2$
  - $k=0$  implica em falta de dominância, de forma que  $B_1$  e  $B_2$  são aditivos.
  - Se  $k>1$ , a expressão fenotípica do heterozigoto é maior que de ambos homozigotos, e o locus apresenta superdominância
  - Se  $k<1$  os homozigotos apresentam expressão fenotípica maior que do heterozigoto, representando uma subdominância.



# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- O valor genotípico em qualquer locus pode ser decomposto em:
  - Valor genotípico médio da população
  - Efeitos aditivos dos dois genes (valor genético)
  - Valor de desvio de dominância derivado da interação entre os genes
- A relação entre o conteúdo gênico e o valor genotípico não é linear:
  - A melhor aproximação desta relação consiste da regressão dos menores quadrados dos valores genotípicos do número de alelos  $B_1$  e  $B_2$  no genótipo  $N_1$  e  $N_2$
  - Declive influenciado pelo conteúdo gênico, dos efeitos aditivos, das frequências alélicas e do grau de dominância



Fonte: Lynch e Walsh (1998)

# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- Particionamento baseados na aditividade do valor genotípico ( $\hat{G}$ ) e derivações destes valores resultado da dominância ( $\delta$ ):
  - $G_{ij} = \hat{G}_{ij} + \delta_{ij}$
- Sendo  $\mu G$  a média do valor genotípico na população,  $\alpha_1$  e  $\alpha_2$  os declives de regressão,  $N_1$  e  $N_2$  os valores preditivos e  $\delta_{ij}$  o erro residual:
  - $G_{ij} = \mu G + \alpha_1 N_1 + \alpha_2 N_2 + \delta_{ij}$
- Em função do genótipo  $N_1$  em organismos diplóides:
  - $N_1 + N_2 = 2 \Rightarrow N_1 = 2 - N_2$
  - $G_{ij} = \mu G + \alpha_1(2 - N_2) + \alpha_2 N_2 + \delta_{ij}$
- Reduzindo o valor do intercepto da curva para  $\iota = \mu G + \alpha_1$ , têm-se que:
  - $G_{ij} = \iota + (\alpha_2 - \alpha_1)N_2 + \delta_{ij}$
- Reduzindo o valor do declive da curva para  $\alpha = \alpha_2 - \alpha_1$ , têm-se que:
  - $G_{ij} = \iota + \alpha N_2 + \delta_{ij}$

# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- Tomando os valores de esperança para  $G_{ij} = \mu G + \alpha_1 N_1 + \alpha_2 N_2 + \delta_{ij}$  para dois alelos, têm-se que:
  - O valor esperado do erro residual ( $\delta_{ij}$ ) é 0, uma vez que o desvio de dominância é perdido na produção dos gametas (interação entre os dois parentais):
    - $\mu G = \mu G + \alpha_1 E(N_1) + \alpha_2 E(N_2) + 0$
  - $\hat{G}_{ij} = \mu G + \alpha_i + \alpha_j$ , ou seja:
    - Para  $G_{11}$ :  $\hat{G}_{11} = \mu G + \alpha_1 + \alpha_1 \Rightarrow \hat{G}_{11} = \mu G + 2\alpha_1$
    - Para  $G_{21}$ :  $\hat{G}_{21} = \mu G + \alpha_2 + \alpha_1 \Rightarrow \hat{G}_{21} = \mu G + \alpha_2 + \alpha_1$
    - Para  $G_{22}$ :  $\hat{G}_{22} = \mu G + \alpha_2 + \alpha_2 \Rightarrow \hat{G}_{22} = \mu G + 2\alpha_2$

# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- O excesso médio do alelo  $B_2$  ( $\alpha_2^*$ ) é a diferença entre o valor genotípico médio de indivíduos com ao menos uma cópia de  $B_2$  e o valor genético médio de um indivíduo aleatório da população:
  - $\alpha_2^* = (G_{12}P_{12|2} + G_{22}P_{22|2}) - \mu_G$ , para o qual  $P_{ij|i}$  representa a probabilidade condicional do genótipo  $B_iB_j$
- Todos os indivíduos recebendo o alelo  $B_2$  de um genitor, possuem uma probabilidade (acasalamento aleatório)  $p_2$  de receber outro  $B_2$  do outro genitor, e uma porção  $p_1$  de receber  $B_1$ :
  - $\alpha_2^* = G_{12} + p_1 + G_{22} + p_2 - \mu_G$
  - Os valores genotípicos destes dois casos, respectivamente, são de  $2a$  e  $a(1+k)$ , assim, a subtração da média populacional pelas condições é:
    - $\alpha_2^* = \{p_1[a(1+k)] + p_2(2a)\} - 2ap_2(1 + p_1k)$ , reduzido como:
      - $\alpha_2^* = p_1a[1 + k(p_1 - p_2)] \Rightarrow \alpha_2^* = p_1a$
  - Enquanto para o alelo  $B_1$ :
    - $\alpha_1^* = -p_2a[1 + k(p_1 - p_2)] \Rightarrow \alpha_1^* = -p_2a$
  - Os desvios apresentam sinais diferentes pois representam desvios do valor genotípico médio da população, e apresentam valor esperado de 0

# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- O valor aditivo ( $\alpha_i$ ) é definido como o coeficiente de regressão dos quadrados mínimos do valor genotípico no conteúdo gênico:
  - Refere-se aos efeitos médios que distinguem-se dos efeitos médios de outras ações, como dominância
  - $M = E(\delta_{ij}^2) \Rightarrow M = E \left[ (G_{ij} - \mu_G - \alpha_i - \alpha_j)^2 \right] \Rightarrow M = (G_{11} - \hat{G}_{11})^2 P_{11} + (G_{12} - \hat{G}_{12})^2 P_{12} + (G_{22} - \hat{G}_{22})^2 P_{22}$
  - Sendo  $P_{11} = p_1^2$ ,  $P_{12} = 2p_1p_2$  e  $P_{22} = p_2^2$ , o excesso médio  $\alpha_i^*$  (parâmetro biológico) e o valor aditivo  $\alpha_i$  (parâmetro de regressão dos mínimos quadrados) são parâmetros equivalentes em populações com acasalamento aleatório, assim, os valores são os mesmos:
    - $\alpha_2 = p_1 \alpha$
    - $\alpha_1 = -p_2 \alpha$



# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- Sabendo que o declive da curva de uma regressão univariada é a covariância entre a variável resposta e a variável preditiva, dividida pela variância da variável preditiva, o declive pode ser representado por:
  - $\alpha = \frac{\sigma(G, N_2)}{\sigma^2(N_2)}$
- Para os quais os termos de covariância e variância estão em função dos efeitos dos genes (a e k) e das frequências dos alelos ( $p_1$  e  $p_2$ ):

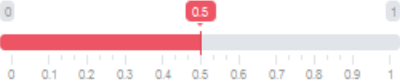
Genotype	Gene Content (N)	Genotypic Value (G)	Freq.	G · N	N <sup>2</sup>	Regression Value ( $\hat{G}$ )	Dominance Deviation ( $\delta = G - \hat{G}$ )
$B_1B_1$	0	0	$p_1^2$	0	0	$\iota$	$-\iota$
$B_1B_2$	1	$(1 + k)a$	$2p_1p_2$	$(1 + k)a$	1	$\iota + \alpha$	$(1 + k)a - \iota - \alpha$
$B_2B_2$	2	$2a$	$p_2^2$	$4a$	4	$\iota + 2\alpha$	$2a - \iota - 2\alpha$

# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- Assim, os valores genotípicos ponderados por suas frequências (G) são expressos em função conteúdo gênico (N) com o declive ( $\alpha$ ) da regressão dos quadrados mínimos, em função das frequências alélicas do alelo recessivo ( $p_2$ )
- Diferentes graus de dominância (k) podem ser preditos:
  - Sem dominância, ou aditividade completa ( $k=0$ )
  - Dominância parcial ( $k=0,75$ )
  - Superdominância ( $k=2$ )
- Sob acasalamento aleatório, a frequência média para a qual o alelo  $B_2$  é substituído aleatoriamente por  $B_1$  é representado pelo valor médio de substituição alélica ( $\alpha$ ):
  - $\alpha = a[1 + k(p_1 - p_2)]$
  - No caso de aditividade completa ( $k=0$ ),  $\alpha$  é  $a$ , enquanto para todos os outros casos  $\alpha$  está em função de k e as frequências alélicas na população
  - Sob dominância, o efeito fenotípico de uma substituição gênica depende do estado do alelo não substituído

Genetic Parameters

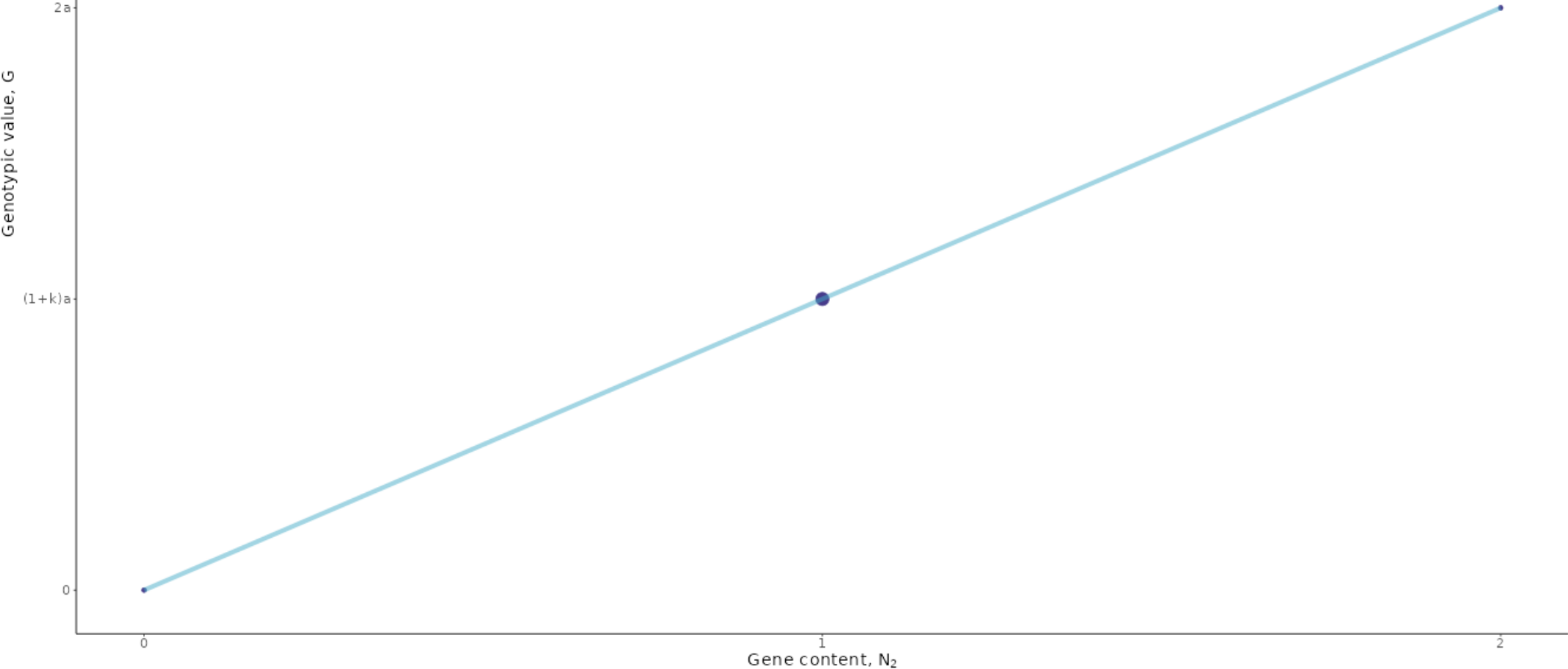
Frequency of allele B2:



Dominance (k):



Gene content	Genot. value	Adj. value	Frequency
0	0	0	0.25
1	1	1	0.50
2	2	2	0.25

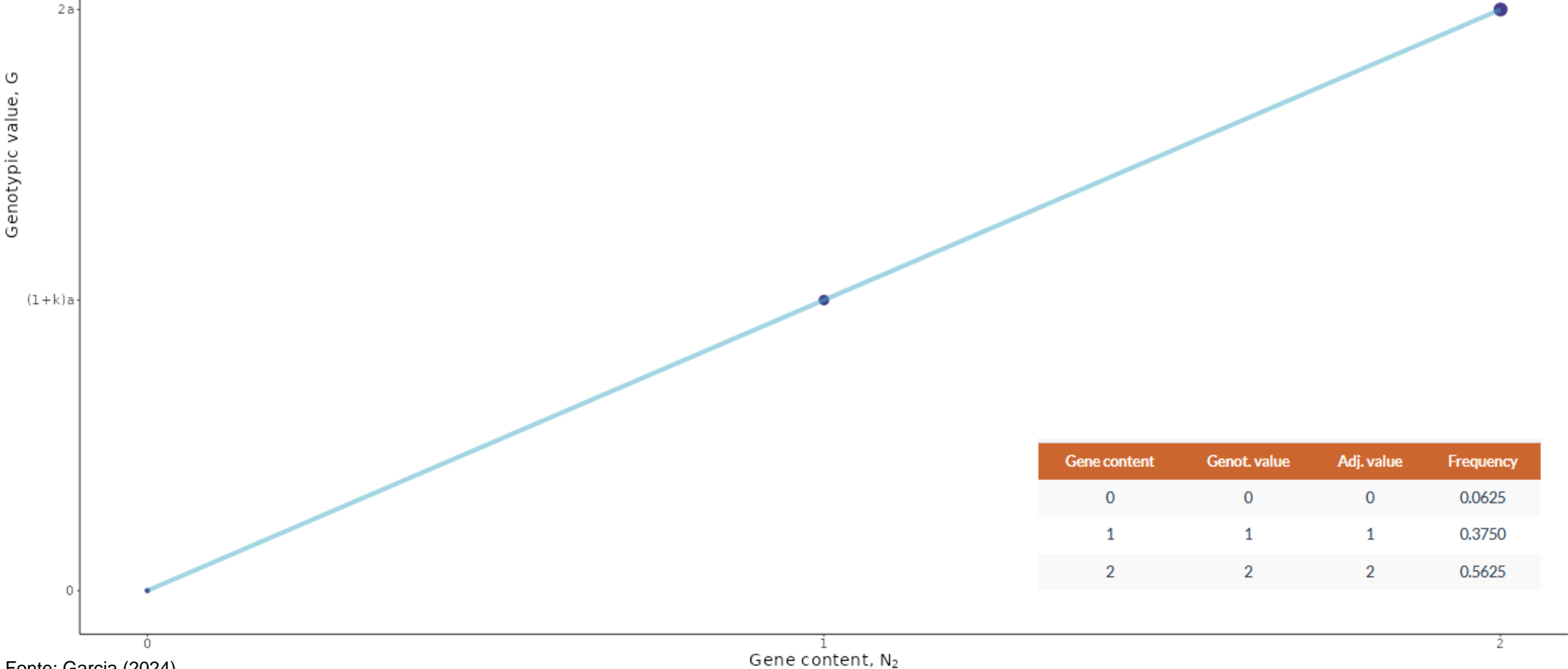


# Genetic Parameters

Frequency of allele B2:



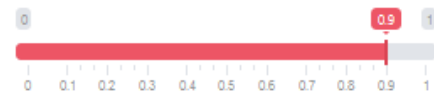
Dominance (k):



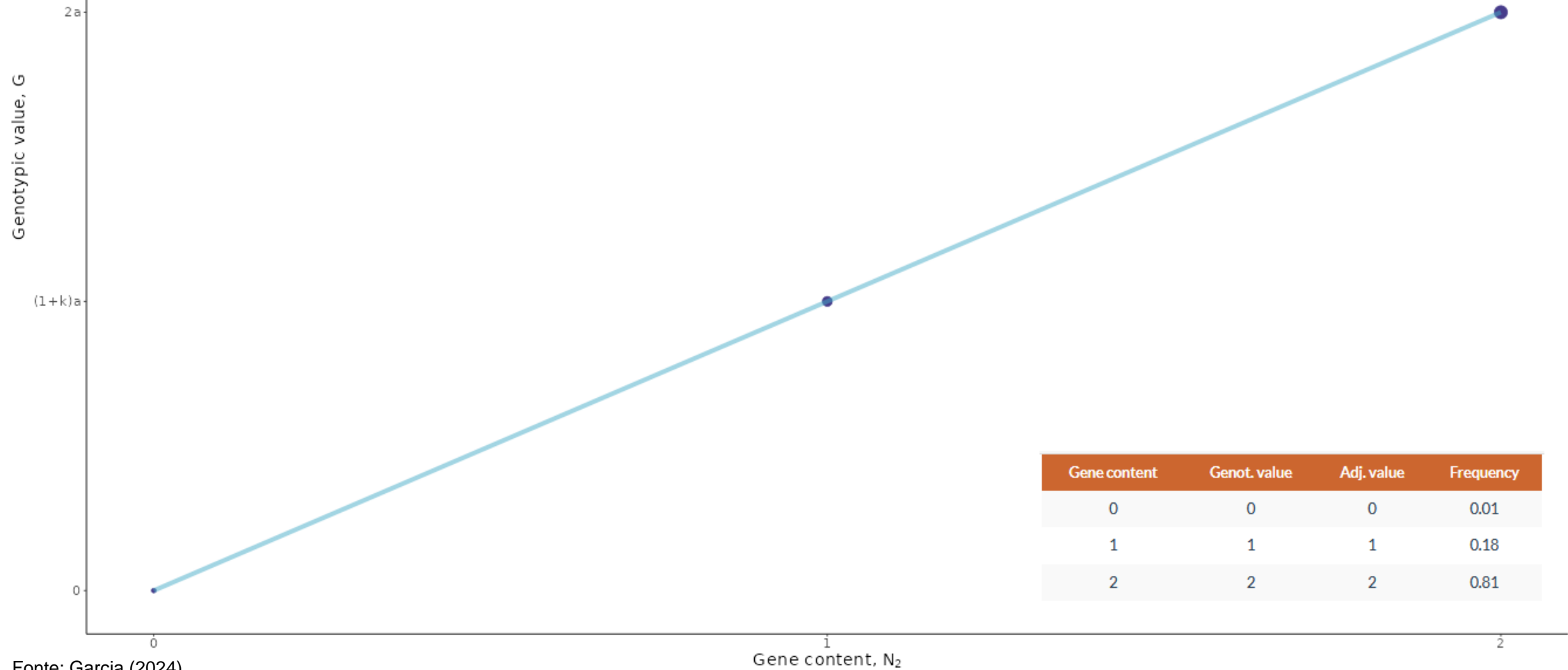
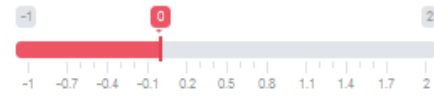
Gene content	Genot. value	Adj. value	Frequency
0	0	0	0.0625
1	1	1	0.3750
2	2	2	0.5625

# Genetic Parameters

Frequency of allele B2:



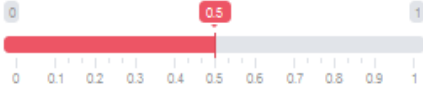
Dominance (k):





# Genetic Parameters

Frequency of allele B2:



Dominance (k):



Gene content	Genot. value	Adj. value	Frequency
0	0.00	0.375	0.25
1	1.75	1.375	0.50
2	2.00	2.375	0.25

Genotypic value, G

2a

(1+k)a

0

1

2

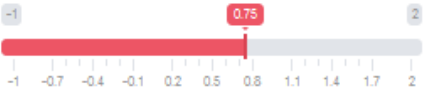
Gene content, N<sub>2</sub>

# Genetic Parameters

Frequency of allele B2:



Dominance (k):



Genotypic value, G

2a

(1+k)a

0

0

1

2

Gene content, N<sub>2</sub>

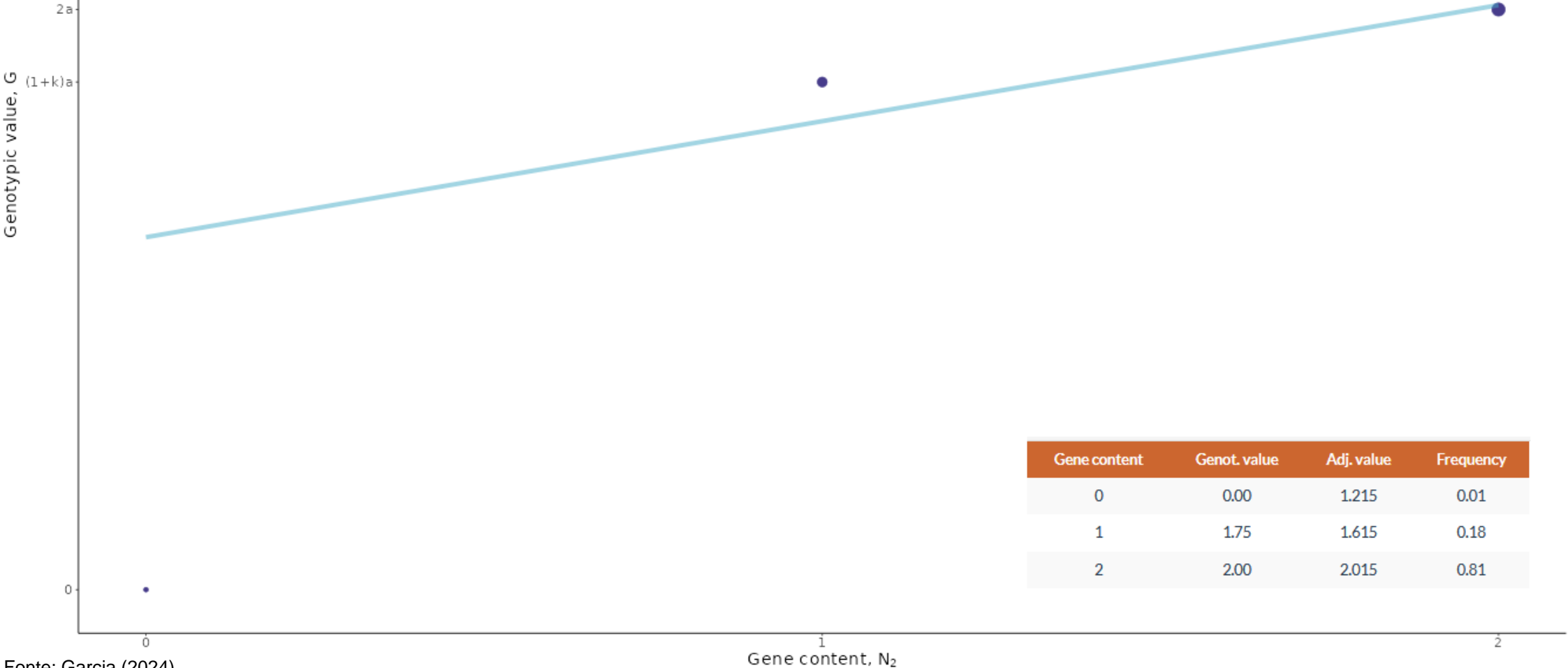
Gene content	Genot. value	Adj. value	Frequency
0	0.00	0.84375	0.0625
1	1.75	1.46875	0.3750
2	2.00	2.09375	0.5625

# Genetic Parameters

Frequency of allele B2:



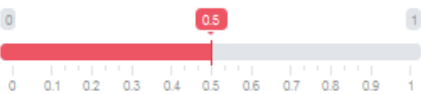
Dominance (k):



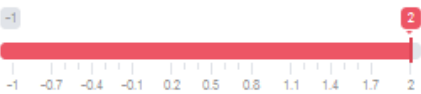
Gene content	Genot. value	Adj. value	Frequency
0	0.00	1.215	0.01
1	1.75	1.615	0.18
2	2.00	2.015	0.81

# Genetic Parameters

Frequency of allele B2:



Dominance (k):



Genotypic value, G



Gene content	Genot. value	Adj. value	Frequency
0	0	1	0.25
1	3	2	0.50
2	2	3	0.25

# Genetic Parameters

Frequency of allele B2:



Dominance (k):



Genotypic value, G



0

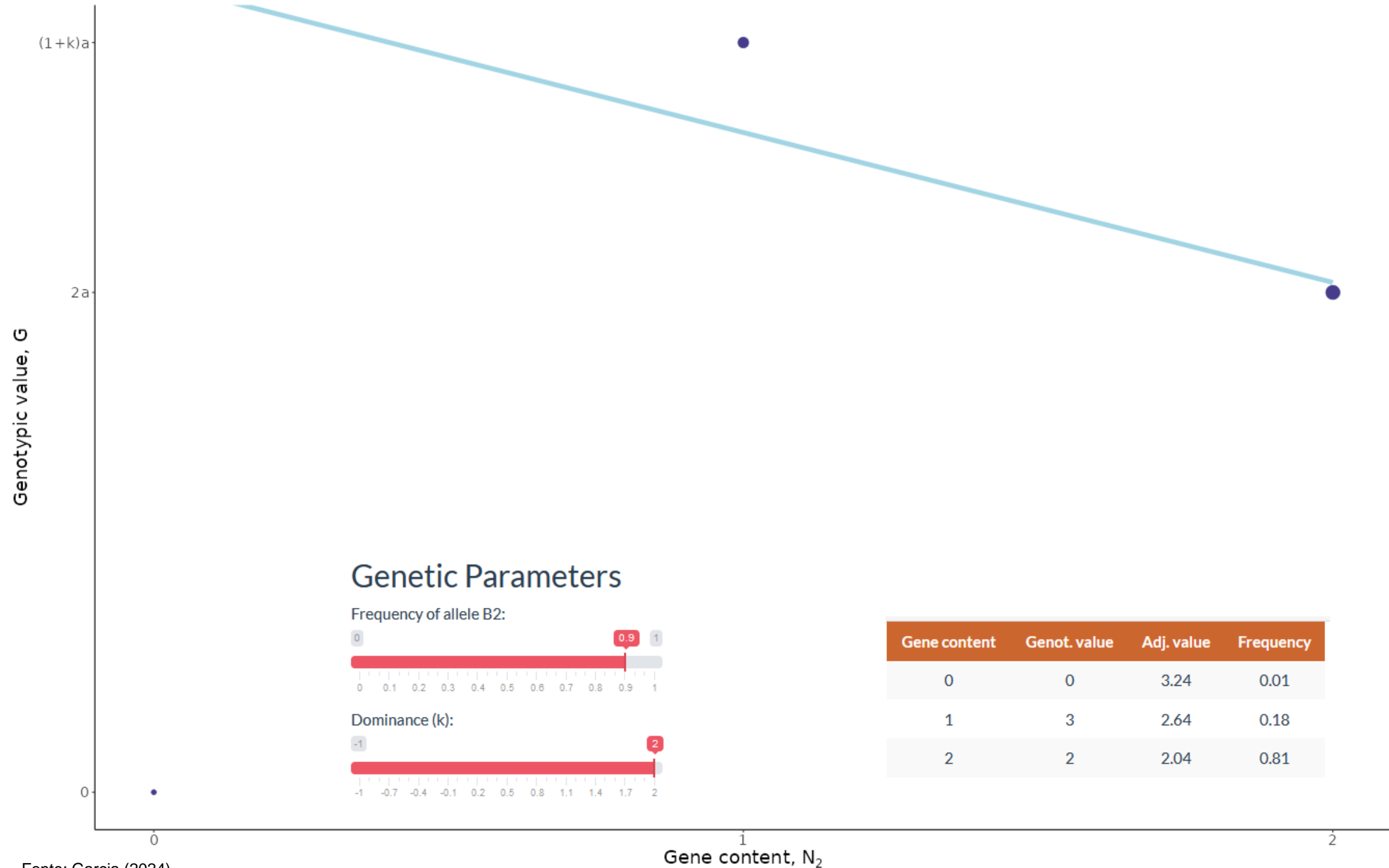
1

2

Gene content,  $N_2$

Gene content	Genot. value	Adj. value	Frequency
0	0	2.25	0.0625
1	3	2.25	0.3750
2	2	2.25	0.5625



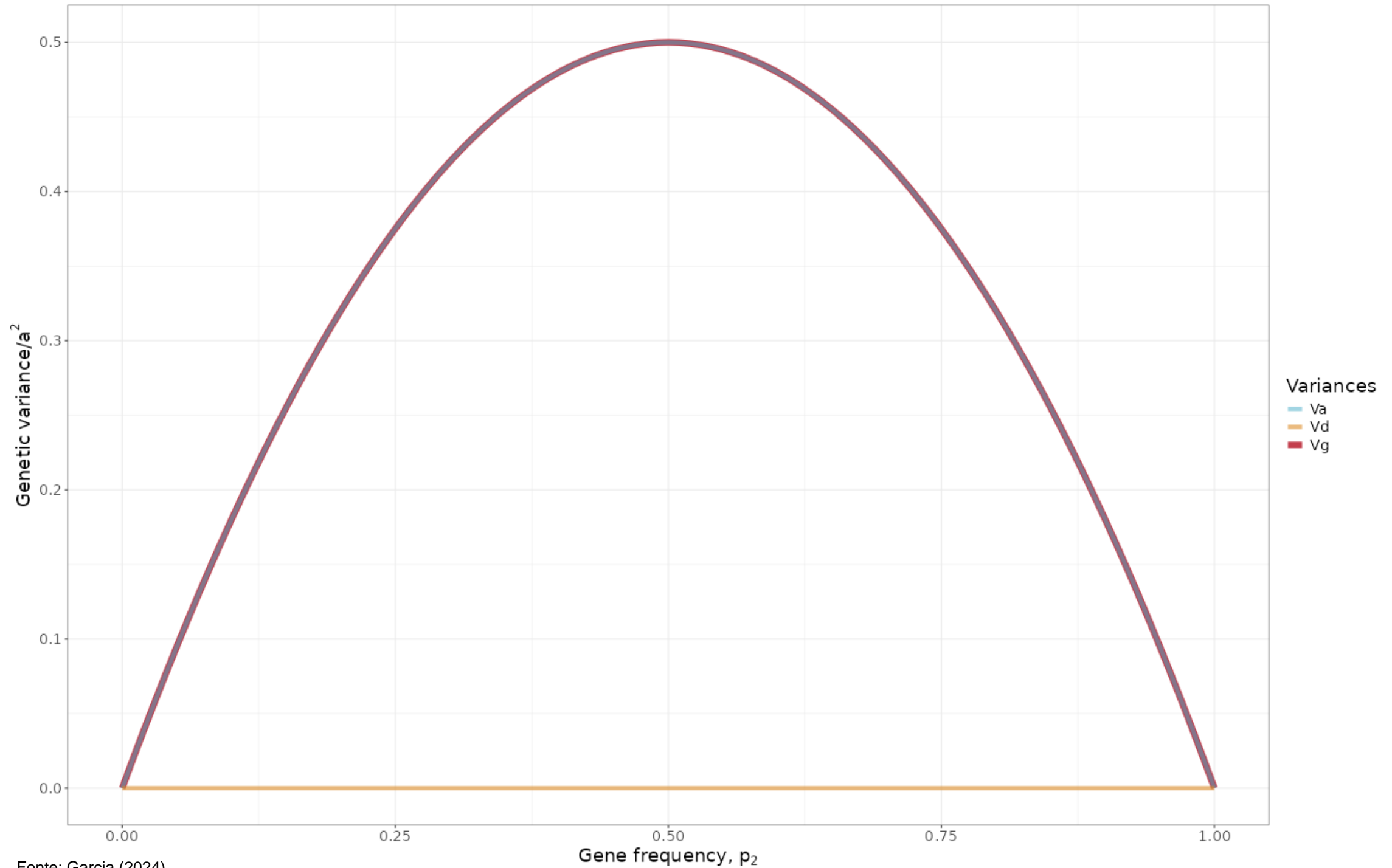


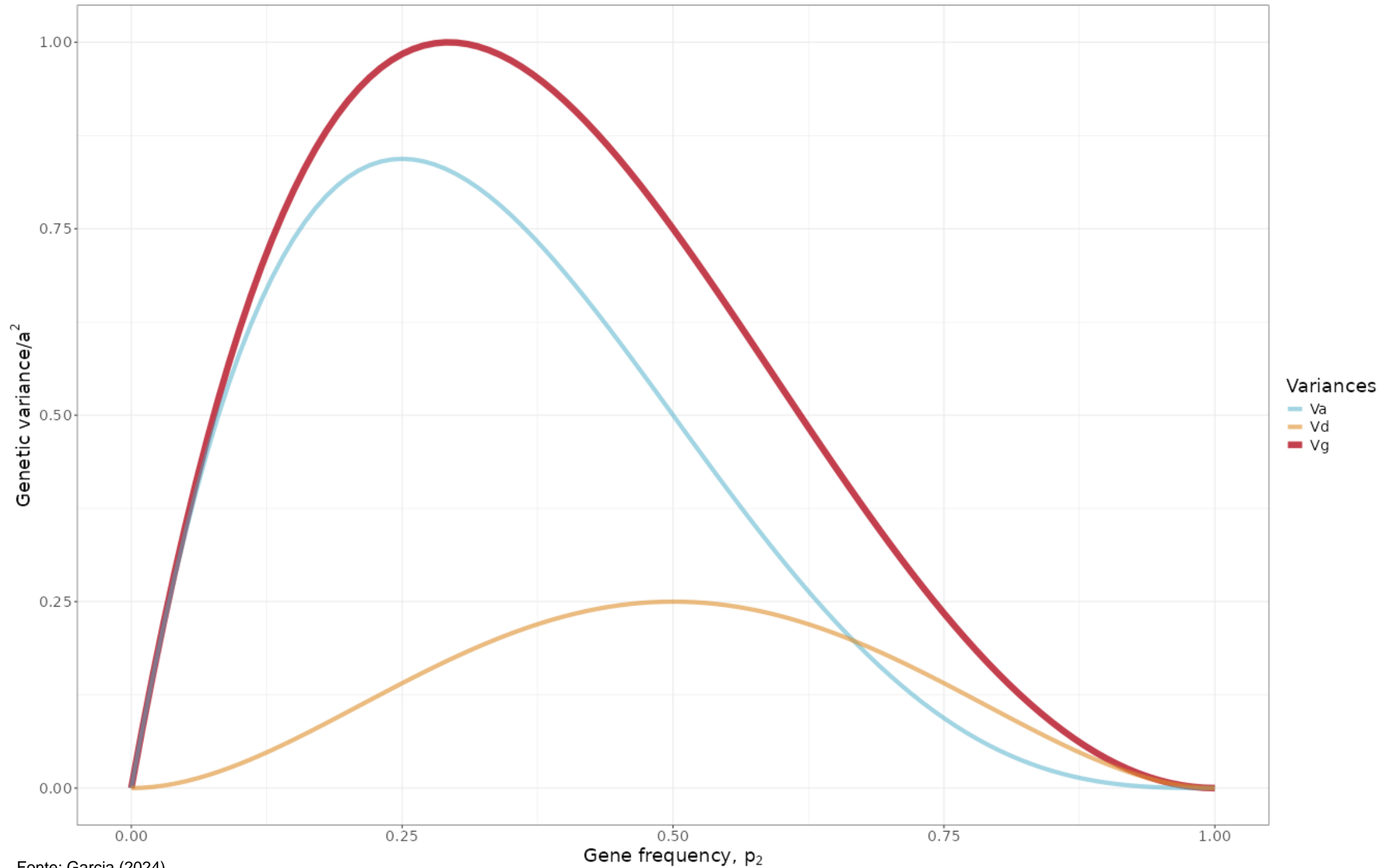
# Decomposição de Fisher do valor genotípico

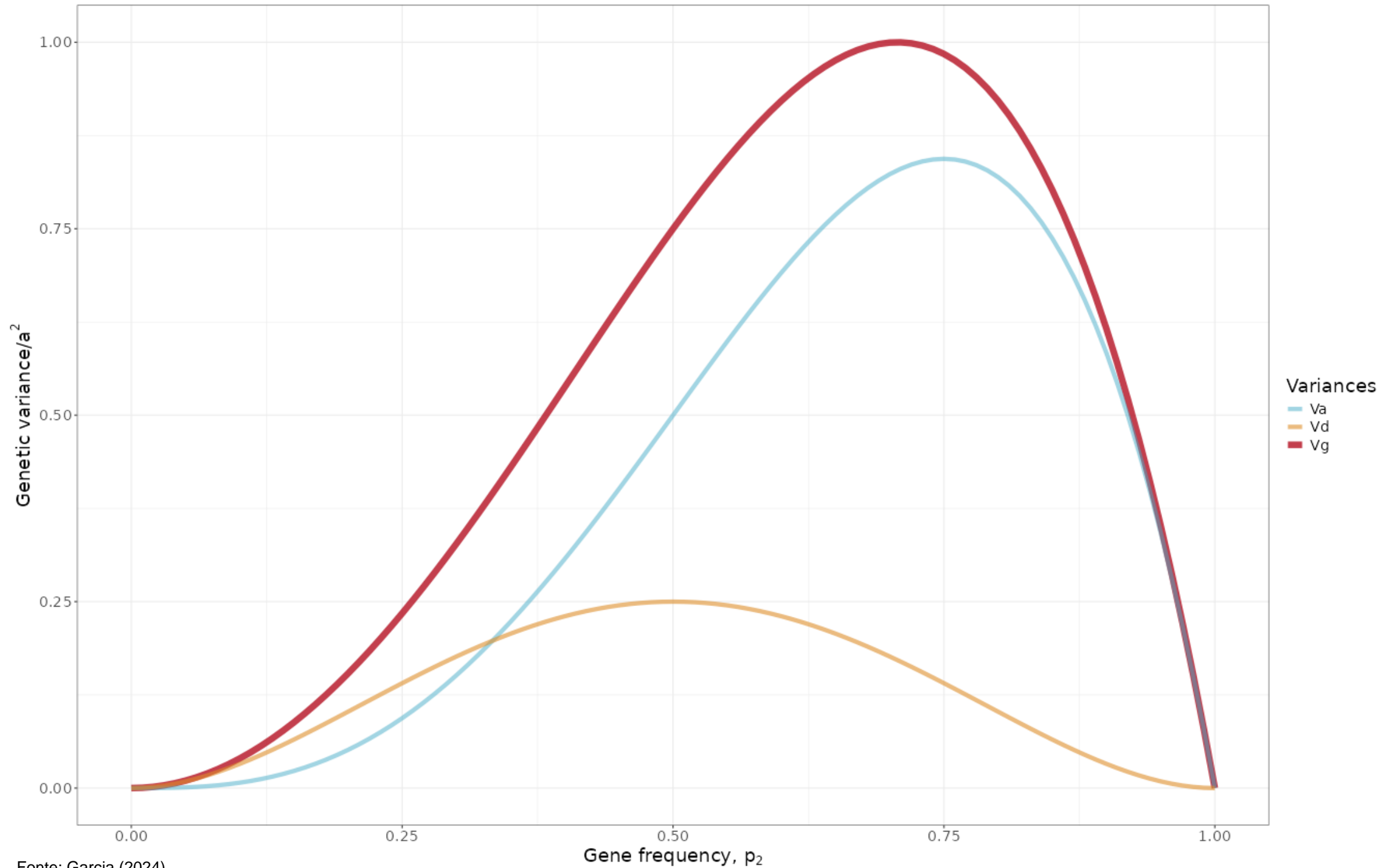
- Após a divisão dos valores genotípicos, as fontes de variação genética também podem ser subdivididas, tomando  $G = \hat{G} + \delta$ , têm-se a variância genética total:
  - $\sigma_G^2 = \sigma^2(\hat{G} + \delta)$ , ou pelas propriedades de identidades úteis:
    - $\sigma_G^2 = \sigma^2(\hat{G}) + 2\sigma^2(\hat{G}, \delta) + \sigma^2(\delta)$
- Das propriedades da regressão dos mínimos quadrados, o preditor de regressão ( $\hat{G}$ ) não está relacionado com o erro residual ( $\delta$ ), assim, a variância genética total atribuível a um locus é a soma dos componentes aditivos ( $\sigma_A^2$ ) e de dominância ( $\sigma_D^2$ ):
  - $\sigma_G^2 = \sigma_A^2 + \sigma_D^2$
  - A variância genética aditiva representa o quanto da variância de G é explicada pela regressão em  $N_2$  ou  $N_1$ :
    - $\alpha_A^2 = 2p_1p_2\alpha^2$
  - A variância genética de dominância representa o quanto da variância de G é explicada pelo efeito dominante:
    - $\alpha_D^2 = (2p_1p_2\alpha k)^2$

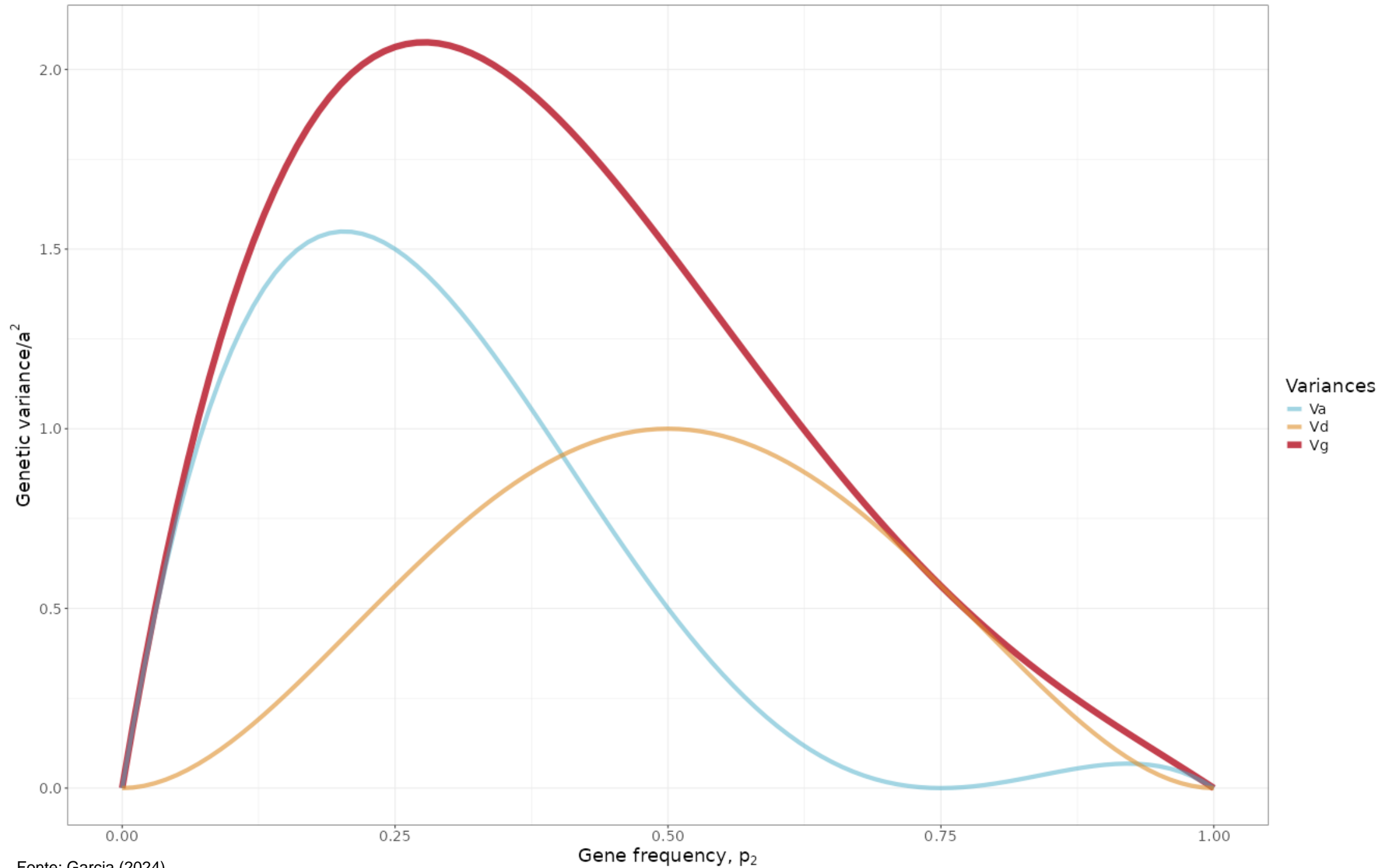
# Decomposição de Fisher do valor genotípico

- Em casos aditivos ( $k=0$ ), a variância genética aditiva máxima é alcançada com  $p_1=p_2=0,5$ , na qual o heterozigoto é mais pronunciado
- Com o efeito de dominância, o valor aditivo da variância genética é maximizado com as maiores frequências do alelo recessivo:
  - Estes alelos raros causam pequenas alterações na variância genética por sua expressão pouco frequente
- As magnitudes relativas de variância genética aditiva e de dominância não fornecem informações do efeito aditivo de um gene:
  - A dominância contribui ao valor de variância genética aditiva
  - Mesmo em casos de dominância completa,  $\sigma_D^2$  dificilmente será superior que  $\sigma_A^2$
  - No caso de superdominância ( $k>1$ ), existem casos intermediários de frequências gênicas em que  $\sigma_A^2$  é zero, quando a regressão dos quadrados mínimos de G em  $N_2$  possui um declive 0











# Conclusões


- A divisão dos valores genotípicos nos componentes aditivos e de dominância são úteis em espécies diploides com acasalamento aleatório, no qual cada genitor fornece um alelo por locus de cada progênie:
  - O desvio de dominância é perdido na produção dos gametas, uma vez que representa uma interação entre os dois parentais
  - $G$  representa o componente herdável e  $\delta$  o componente não-herdável dos valores genotípicos individuais
- Para o melhoramento, a soma dos valores aditivos de seus genes representam o valor genético (*breeding value* -  $A$ ), reforçando a importância da decomposição de Fisher

Parental Genotype	Breeding Value	Mean Genotypic Value of Progeny	Deviation of Expected Progeny Mean from $\mu_G$
$B_2B_2$	$2\alpha_2$	$a[2p_2 + p_1(1 + k)]$	$\alpha_2$
$B_1B_2$	$\alpha_1 + \alpha_2$	$a[p_2 + (1 + k)/2]$	$(\alpha_1 + \alpha_2)/2$
$B_1B_1$	$2\alpha_1$	$ap_2(1 + k)$	$\alpha_1$

# Referências

- Fisher RA. 1919. XV.—The Correlation between Relatives on the Supposition of Mendelian Inheritance. *Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh*. 52(2):399–433.
- Garcia, A. A. F. (2024). Quantitative Genetics. Department of Genetics, ESALQ/USP. Retrieved from <https://statgen.esalq.usp.br/quantgenetics/index/>.
- Glover T, Mitchell K. 2016. An introduction to biostatistics. Third edition. Long Grove, Illinois: Waveland Press Inc.
- Hartl DL, Clark AG. 2010. *Princípios de Genética de Populações-4*. Artmed Editora.
- Lynch M, Walsh B. 1998. *Genetics and analysis of quantitative traits*. Sinauer Sunderland, MA.
- Manna F, Martin G, Lenormand T. 2011. Fitness Landscapes: An Alternative Theory for the Dominance of Mutation. *Genetics*. 189(3):923–937.
- Pierce BA. 2014. *Genetics: a conceptual approach*. 5. ed. New York, NY: W.H. Freeman, a Macmillan Higher Education company
- Skipper RA. 2024. Revisiting the Fisher-Wright Controversy.
- Wang T. 2011. On coding genotypes for genetic markers with multiple alleles in genetic association study of quantitative traits. *BMC Genet*. 12(1):82.

# Obrigado!



carvalhopc@usp.br  
linktr.ee/carvalhopc