

Genética de Populações para mais de um gene

Diogo Meyer

Bio 0208 -- 2017

Ridley Capítulo

8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.9, 8.10
(desequilíbrio de ligação)

Panorama geral do que vimos

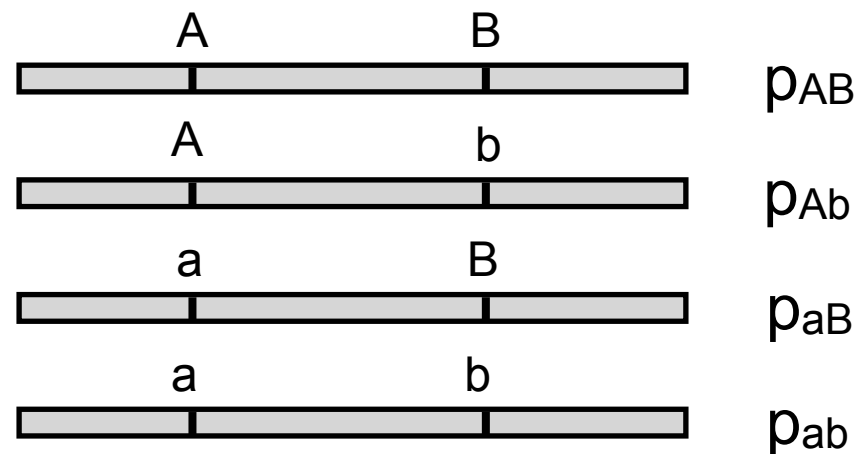
- genética de populações para **genes individuais**
 - HW
 - Deriva
 - Seleção
 - Migração

Teoria evolutiva para mais de um locus

Frequências alélicas para dois loci

Lócus 1: p_A e p_a

Lócus 2: p_B e p_b



Teoria evolutiva para mais de um locus

cromossomo	gene 1	gene 2
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	B
5	A	B
6	A	B
7	A	B
8	A	b
9	a	b
10	a	b

Vamos calcular

- **frequências haplotípicas** p_{AB} , p_{aB} , p_{aB} , p_{ab}
- **frequências alélicas** p_A , p_a , p_B , p_b
- **frequências esperadas sob independência**

Definições

Coeficiente de Desequilíbrio de ligação:

$$D = p_{AB} - p_A p_B$$

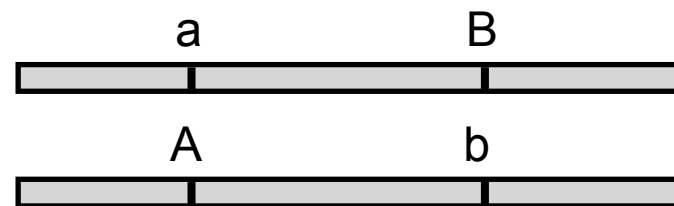
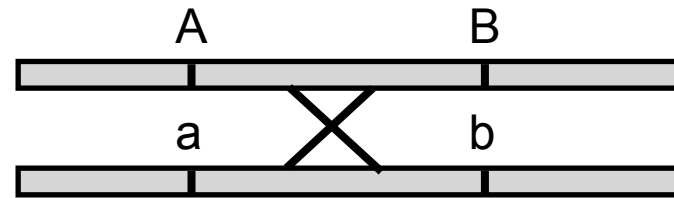
Desequilíbrio de ligação: quando a frequência alélica em um locus trás informação sobre a de outro locus

Equilíbrio de ligação: frequência de um locus não diz nada sobre o outro

Teoria evolutiva para mais de um locus

cromossomo	gene 1	gene 2
1	A	B
2	A	B
3	A	B
4	A	B
5	A	B
6	A	B
7	A	B
8	A	b
9	a	b
10	a	b

Exemplo do efeito de recombinação



Estava ausente e foi introduzido por recombinação

Teoria evolutiva para mais de um lócus

Recombinação embaralha alelos e reduz desequilíbrio de ligação:

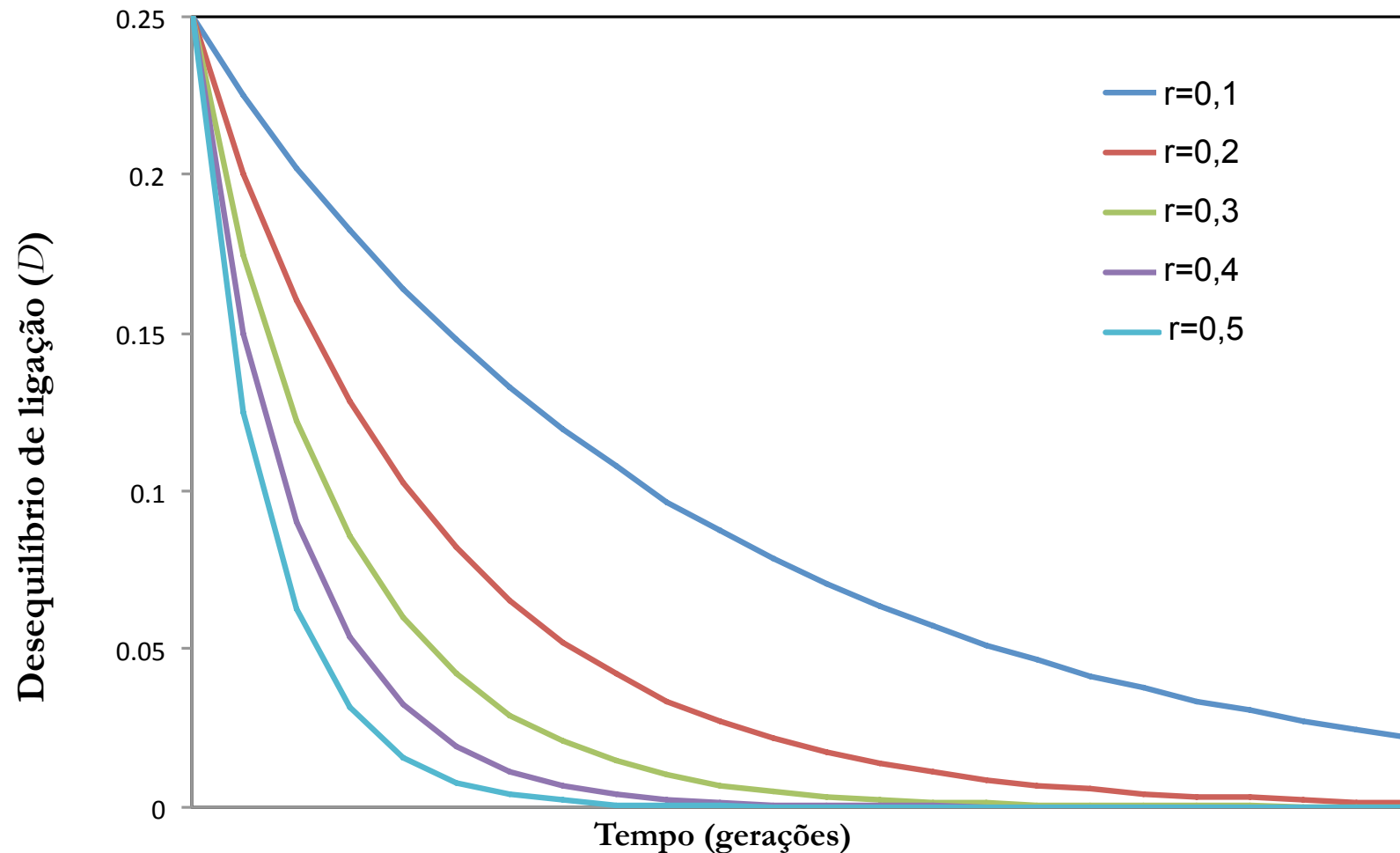
Quantitativamente temos:

$$D' = D (1 - r)$$

Onde “r” é a taxa de recombinação entre os genes. Com recombinação baixa, a diminuição do desequilíbrio de ligação é lenta.

DL decai com recombinação

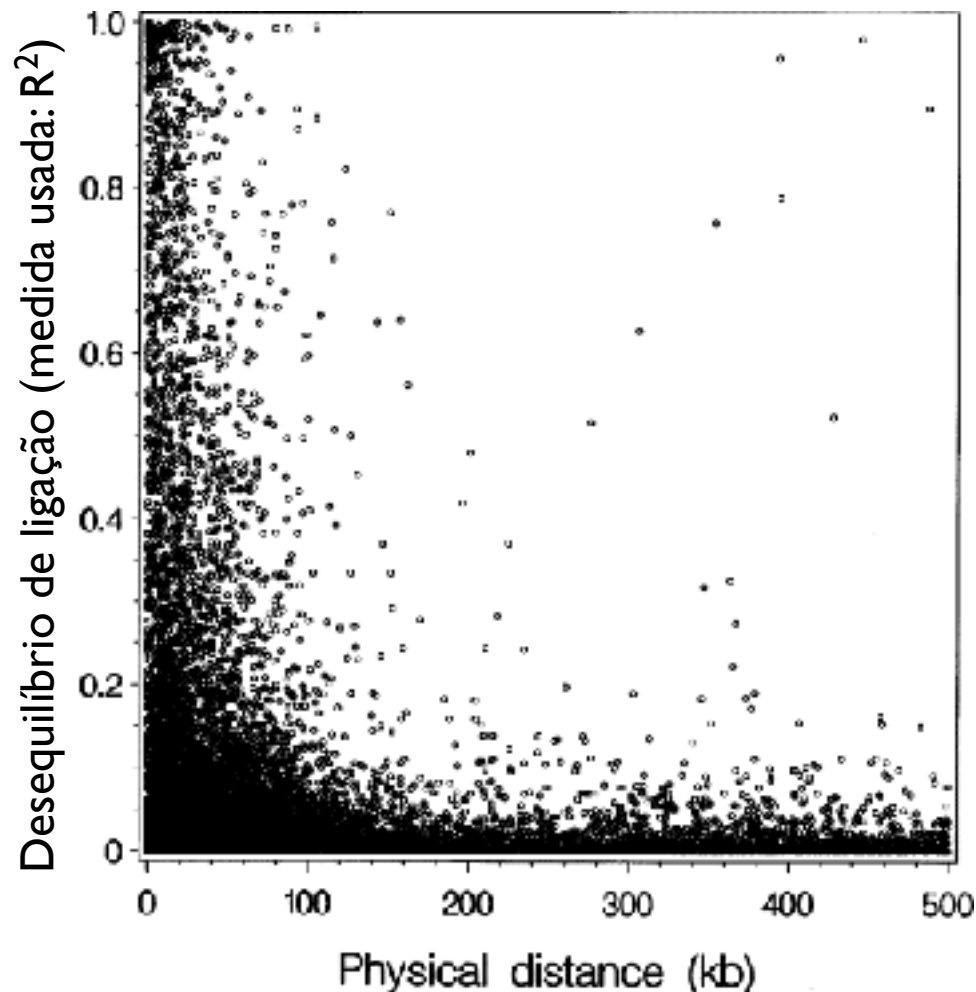
Quanto maior a taxa de recombinação, mais rápida é a queda.



Padrões empíricos de desequilíbrio de ligação (DL)

- Como varia em função da distância entre marcadores?
- Como varia ao longo do genoma?
- Como varia entre populações?

DL diminui com distância entre marcadores



Padrão de
DL no
genoma
humano

Desequilíbrio de ligação em regiões específicas

Exemplo com genes HLA em europeus:

Lócus HLA-A

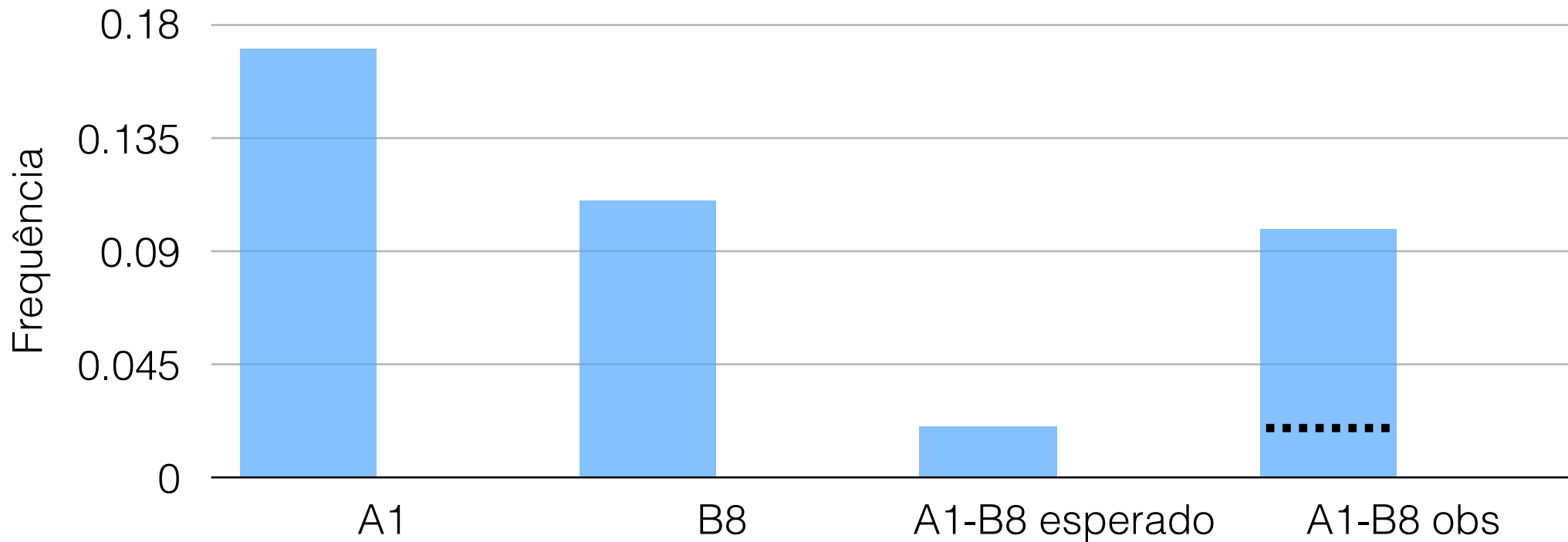
frequência de alelo A1: 17%

Lócus HLA-B

frequência do alelo B8: 11%

Haplótipo A1-B8: 10%

Desequilíbrio marcantes em regiões específicas

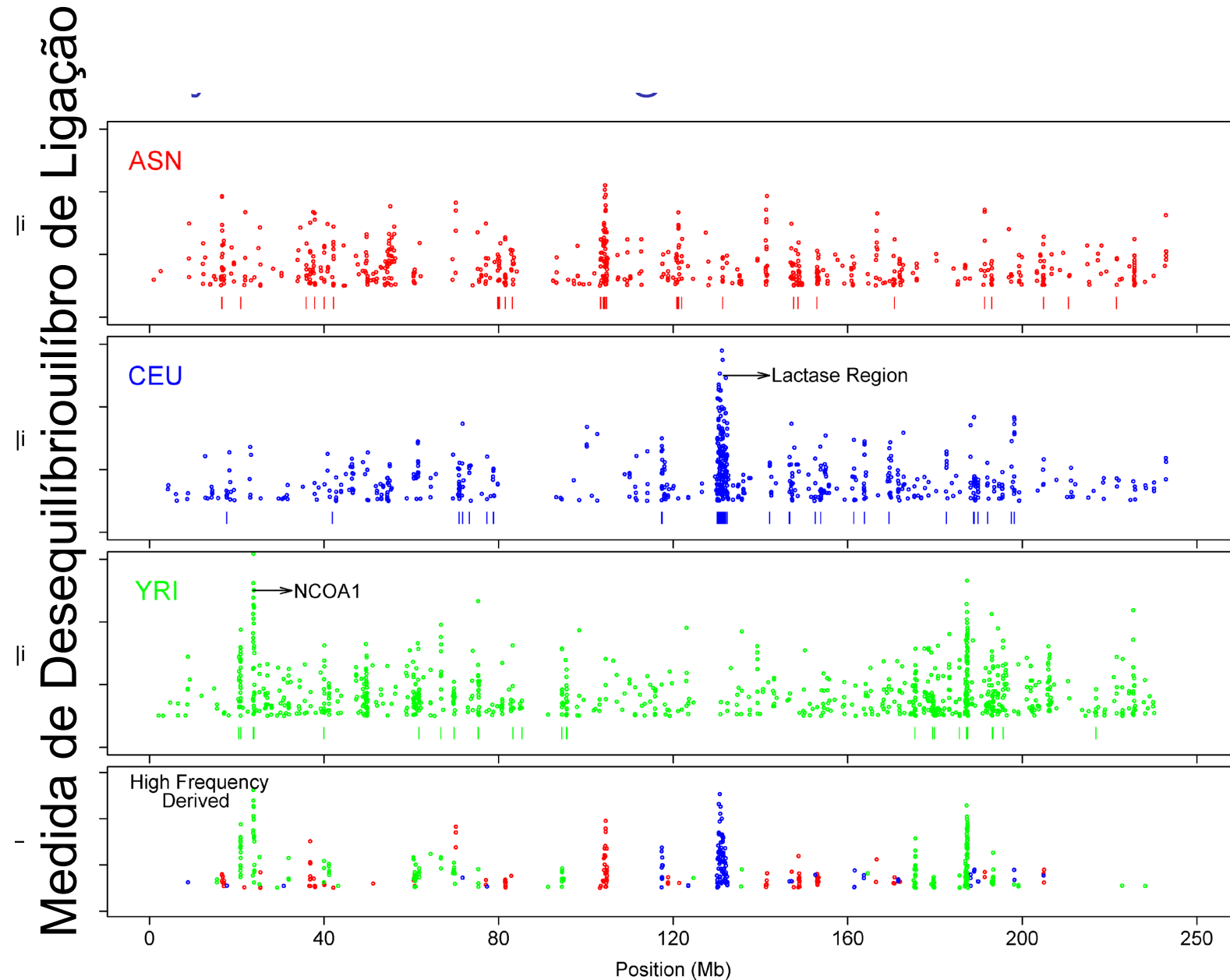


Alelos “A1” e “B8” dos locos HLA-A e HLA-B, com alto valor de desequilíbrio de ligação.

Eles ocorrem juntos muito mais frequentemente do que esperado.

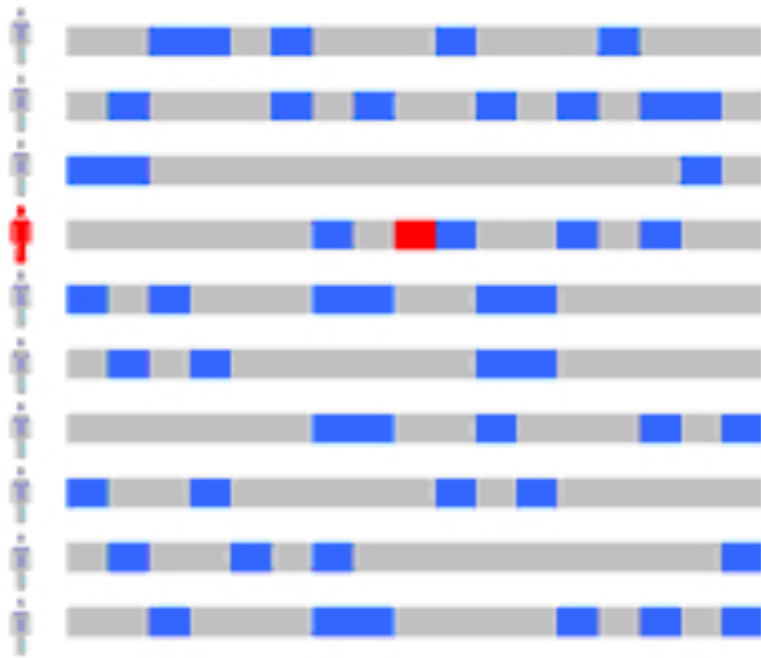
Possível explicação: a interação entre eles é vantajosa. Isso é uma forma de **epistasia**.

DL varia entre regiões do genoma

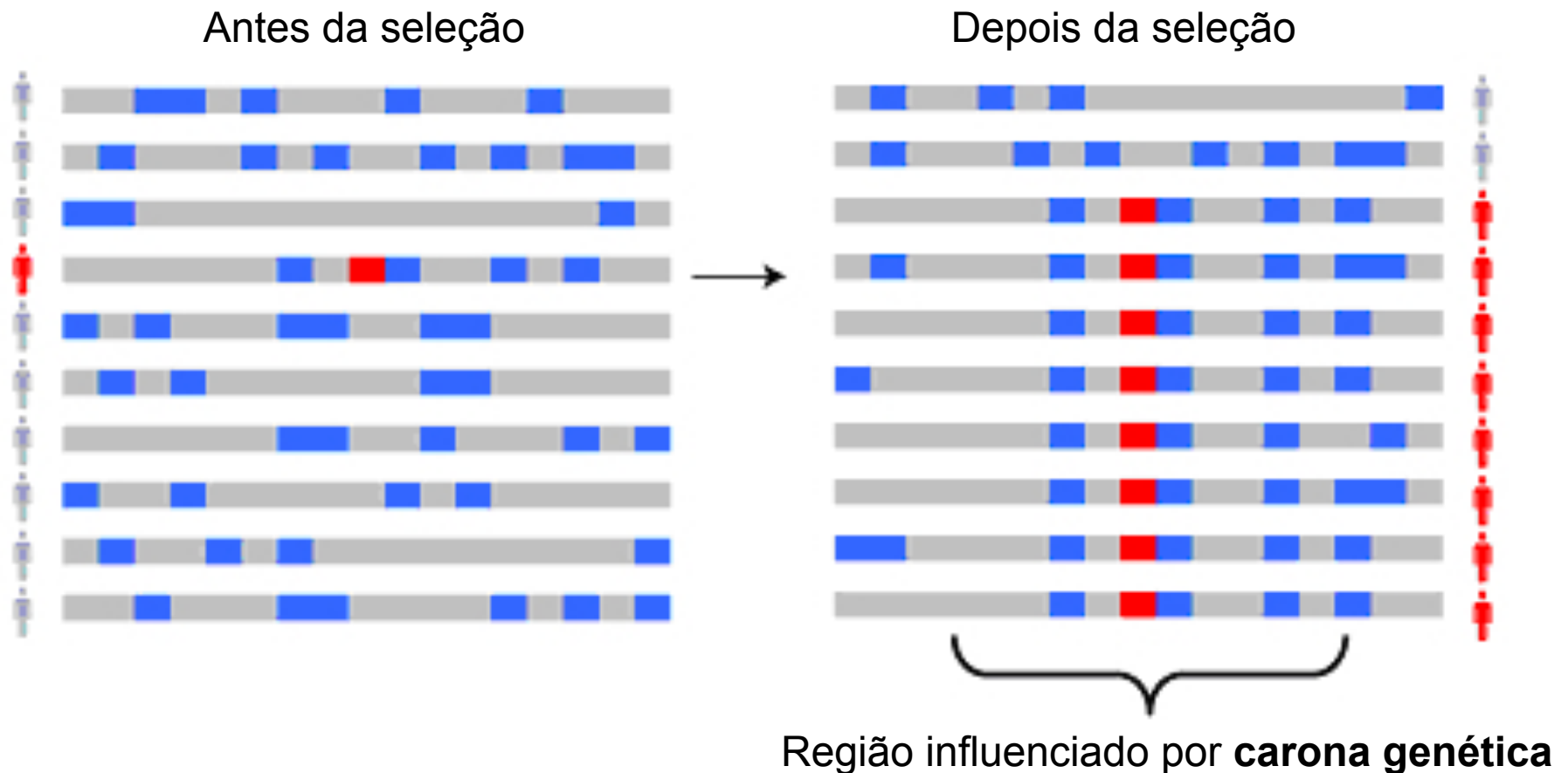


O que explica a variação nos padrões de desequilíbrio de ligação?

Antes da seleção



Seleção via carona genética pode produzir desequilíbrio de ligação



Carona genética produz desequilíbrio de ligação

Deriva genética pode produzir desequilíbrio de ligação

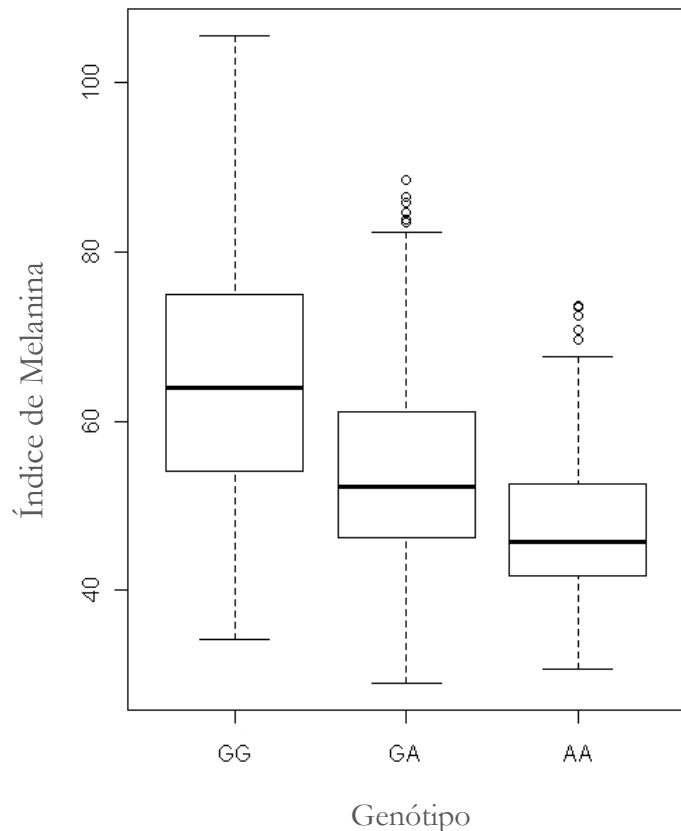
(a)



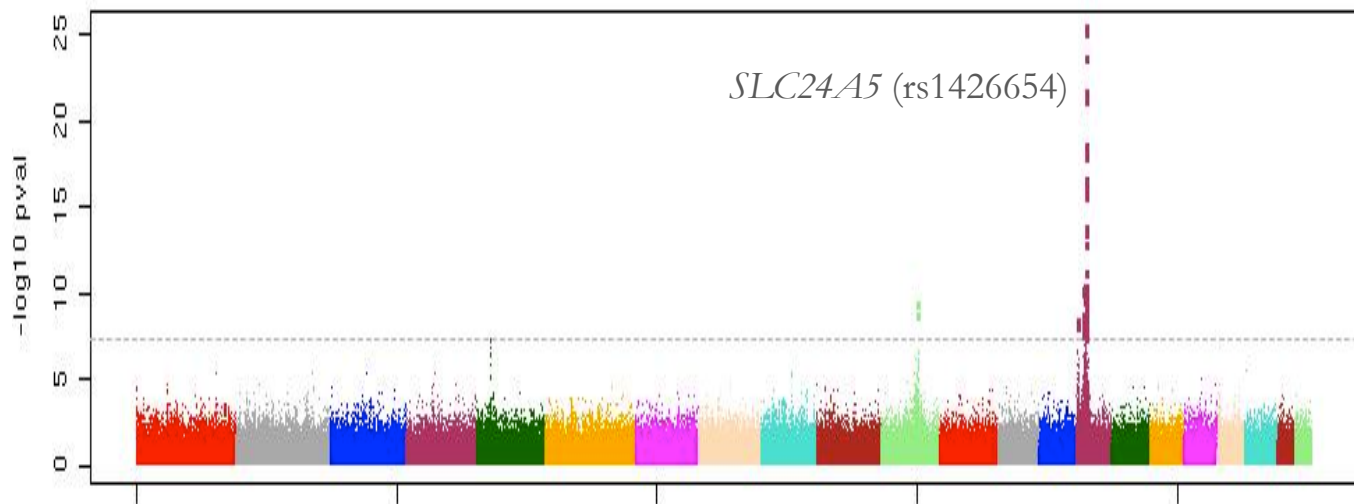
Haplótipos são
“perdidos” devido
a gargalos, e isso
cria desequilíbrio
de ligação.

Uma aplicação do conceito de desequilíbrio de ligação

SNP rs1426654



(b)



Principais pontos da aula

- Podemos descrever frequências haplotípicas para populações
- Podemos quantificar o grau de desequilíbrio de ligação (o quanto alelos de dois genes são independentes)
- Diversos processos determinam o nível de DL:
 - recombinação (diminui DL)
 - deriva
 - seleção (via carona ou epistasia)