

Genética de Populações para mais de um gene

Diogo Meyer

Bio 0208 -- 2018

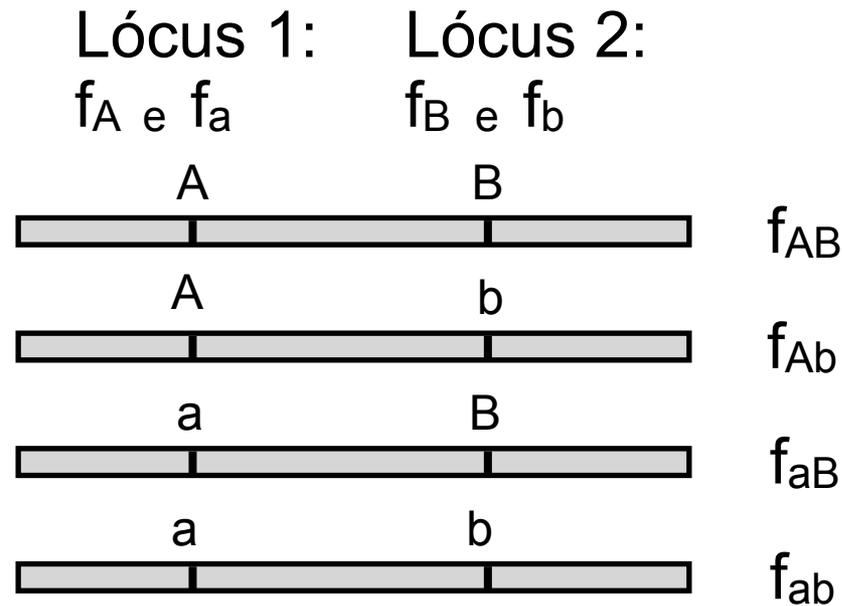
Ridley Capítulo

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
 - Interação entre deriva e seleção

Teoria evolutiva para mais de um locus



Frequências de haplótipos ($f_{AB}, f_{Ab}, f_{aB}, f_{ab}$).

Haplótipo: combinação de alelos em mais de um locus, ao longo de um cromossomo.

Teoria evolutiva para mais de um locus: exemplo

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 alélicas** f_A , f_a , f_B , f_b

- **frequências haplotípicas** f_{AB} , f_{aB} , f_{Ab} , f_{ab}

- **frequências esperadas sob independência**

Interpretando as frequências haplotípicas e alélicas

- Modelo que usaremos: o que observamos no locus 1 é independente do locus 2
- Nesse caso, qual a chance de “A” ocorrer no mesmo cromossomo que “B”?

Definições

Coeficiente de Desequilíbrio de ligação:

$$D = f_{AB} - f_A f_B$$

Desequilíbrio de ligação: associação não aleatória entre alelos de diferentes loci

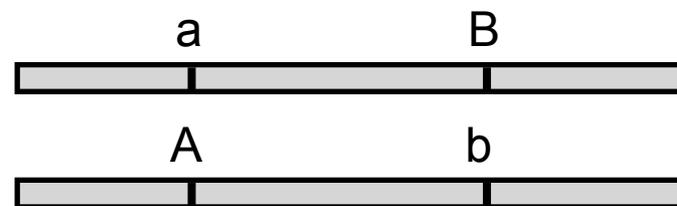
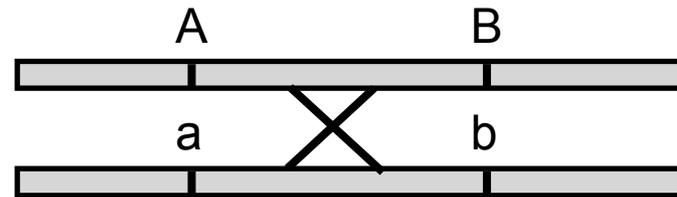
Outra forma de expressar: quando a frequência alélica em um locus trás informação sobre a de outro locus

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

Revertendo o DL

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

Detalhado no item 8.5 do Ridley

Teoria evolutiva para mais de um lócus

Recombinação embaralha alelos e reduz desequilíbrio de ligação:

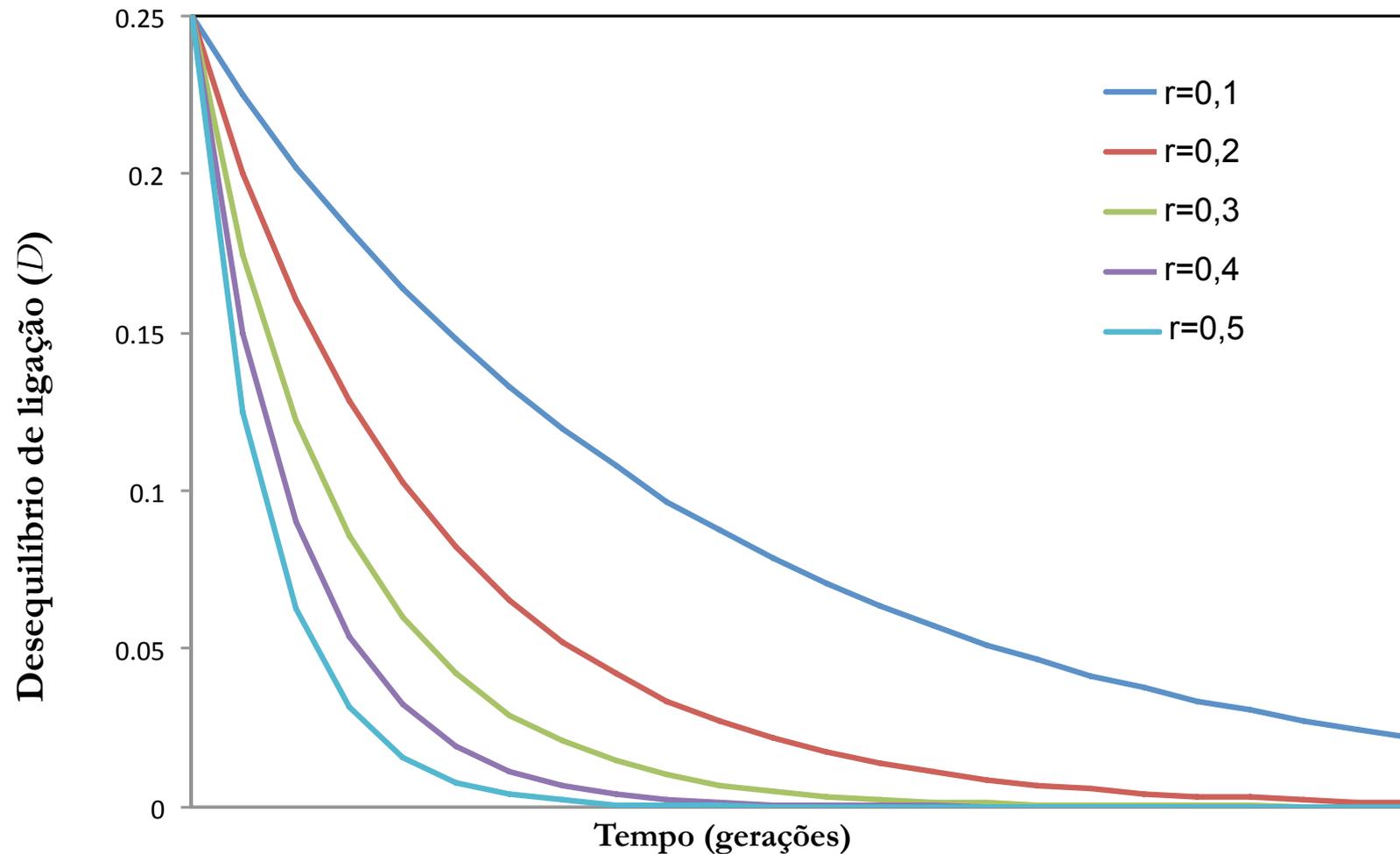
$$D' = D(1 - r)$$

“r”: taxa de recombinação entre os genes.

Com recombinação baixa, a diminuição do desequilíbrio de ligação é lenta.

DL decai com recombinação

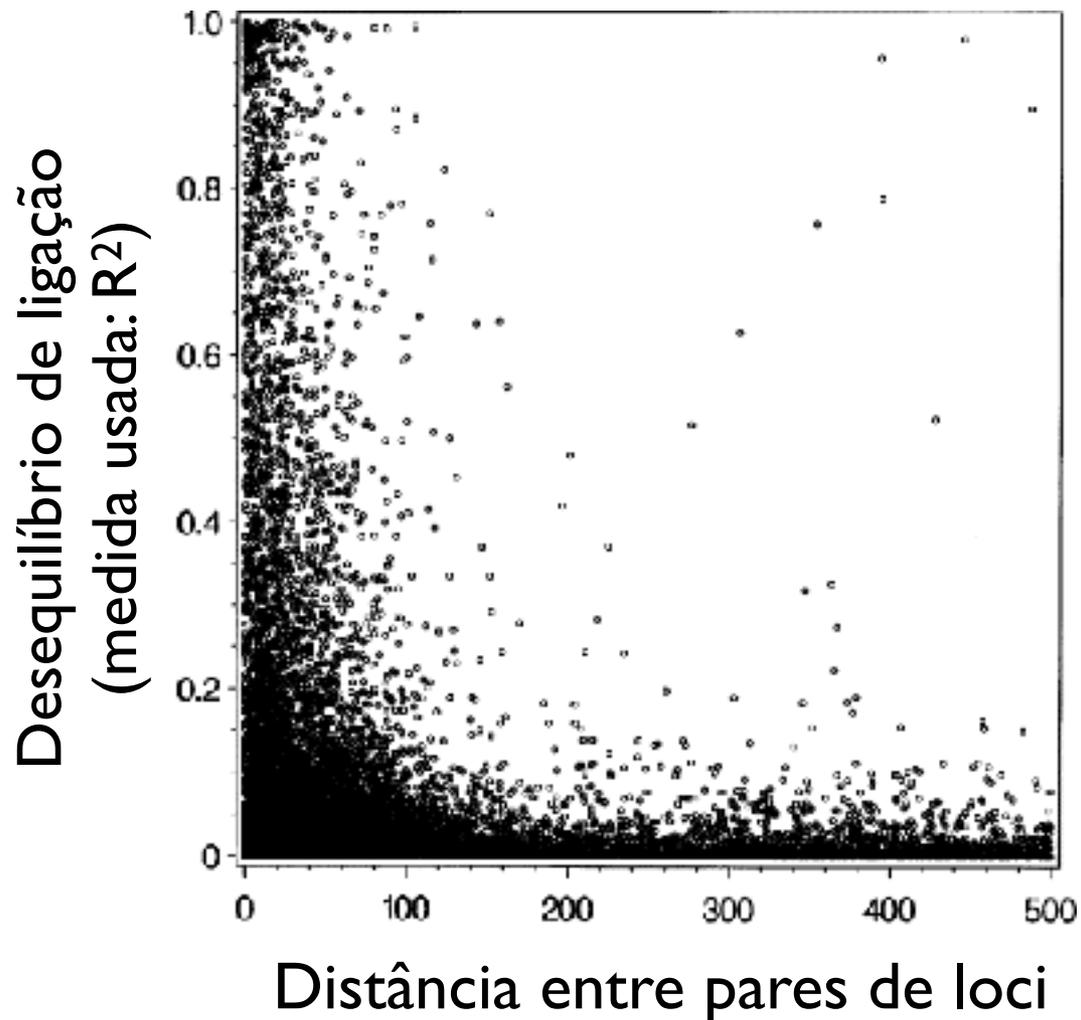
Quanto maior a taxa de recombinação, mais rápida é a queda do DL.



Da teoria à prática: há LD no genoma?

- Se recombinação remove DL, embaralhando alelos, o genoma não deveria ser livre de DL?

DL diminui com distância entre marcadores

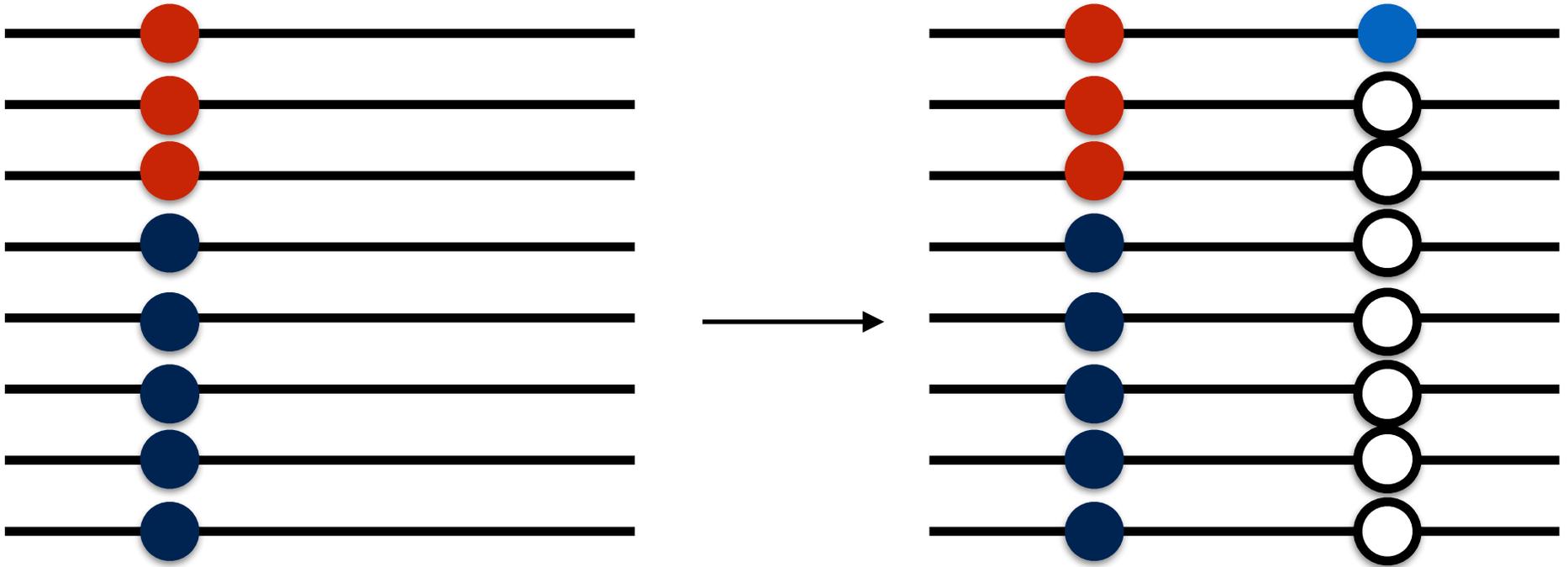


**Padrão de
DL no
genoma
humano**

Quais processos geram DL?

- Vamos examinar:
 - mutação
 - seleção
 - deriva

1. Mutação cria DL



Mutação azul só
ocorre com a
vermelha: há DL

2. Seleção cria DL (epistasia)

Exemplo com genes HLA em europeus:

Lócus HLA-A

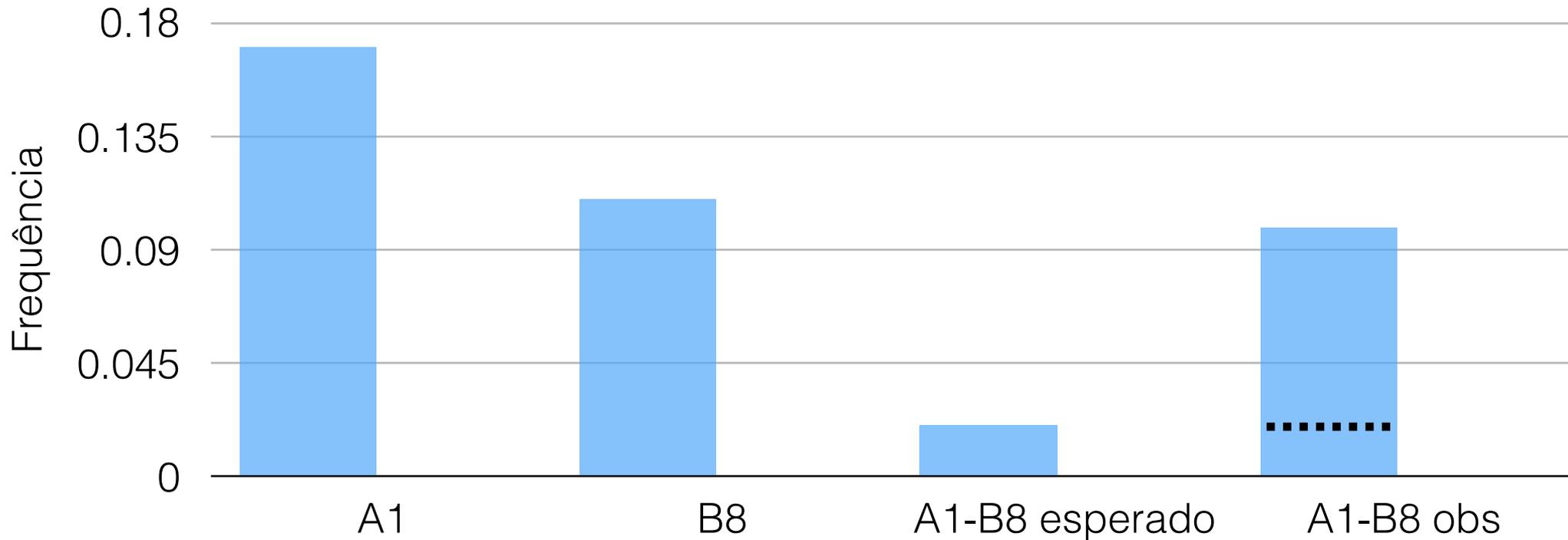
frequência de alelo A1: 17%

Lócus HLA-B

frequência do alelo B8: 11%

Haplótipo A1-B8: 10%

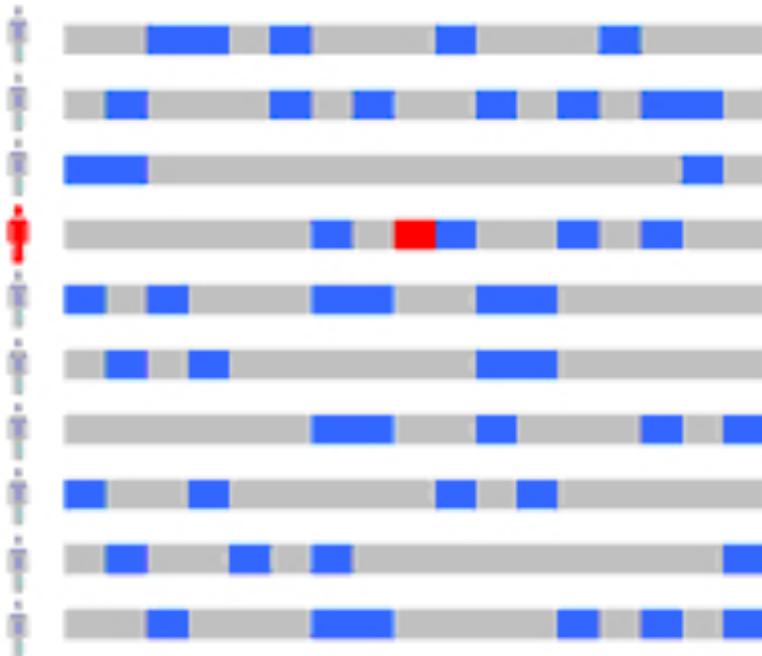
2. Seleção cria DL (epistasia)



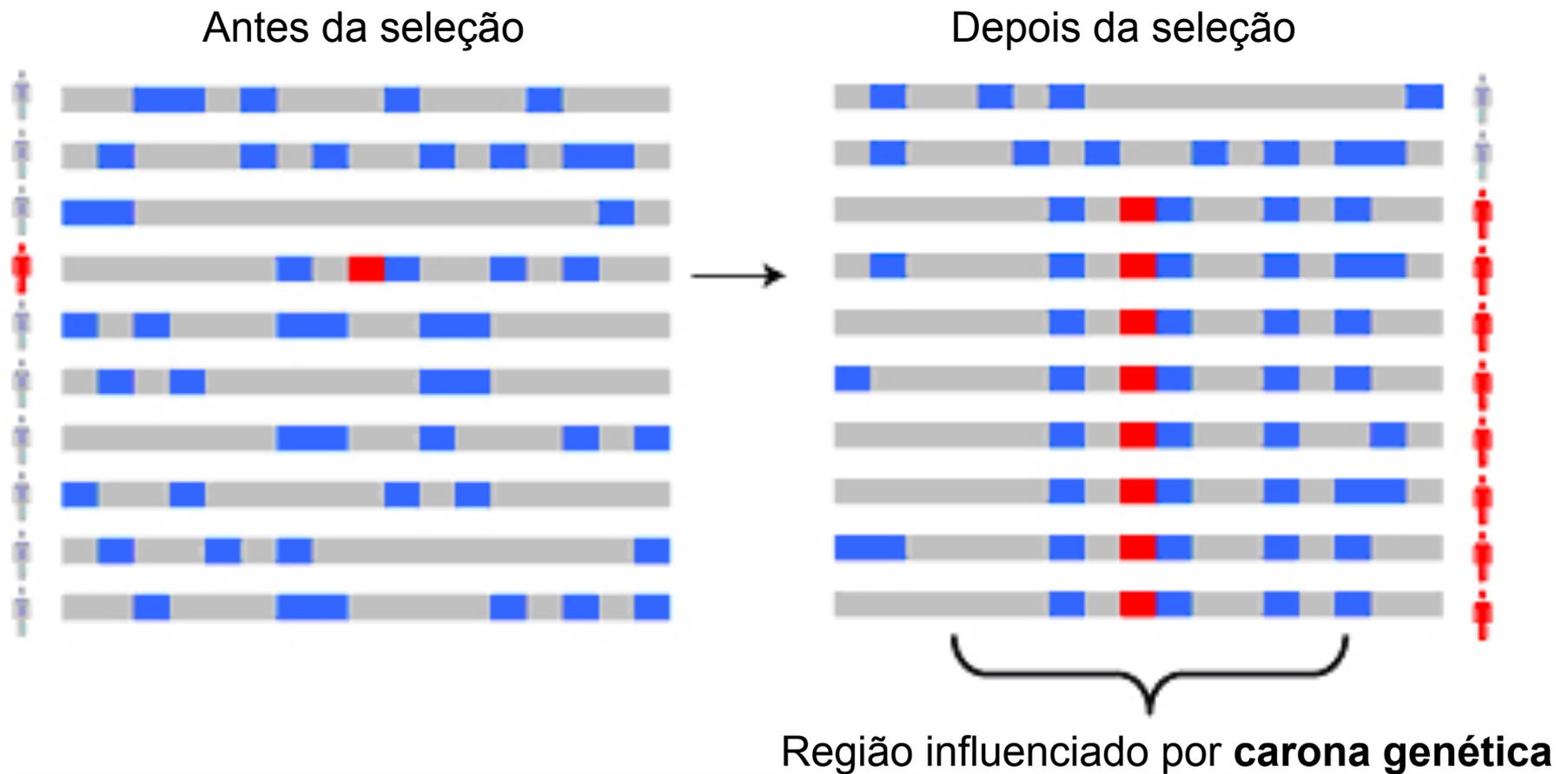
- Alelos “A1” e “B8” dos locos HLA-A e HLA-B, com alto DL
- Ocorrem juntos muito mais frequentemente do que esperado.
- Possível explicação: a interação entre eles é vantajosa. Forma de **epistasia**.
- (Modelo matemático: item 8.8 do Ridley, para quem quiser mais detalhes) ¹⁵

2. Seleção cria DL (carona)

Antes da seleção



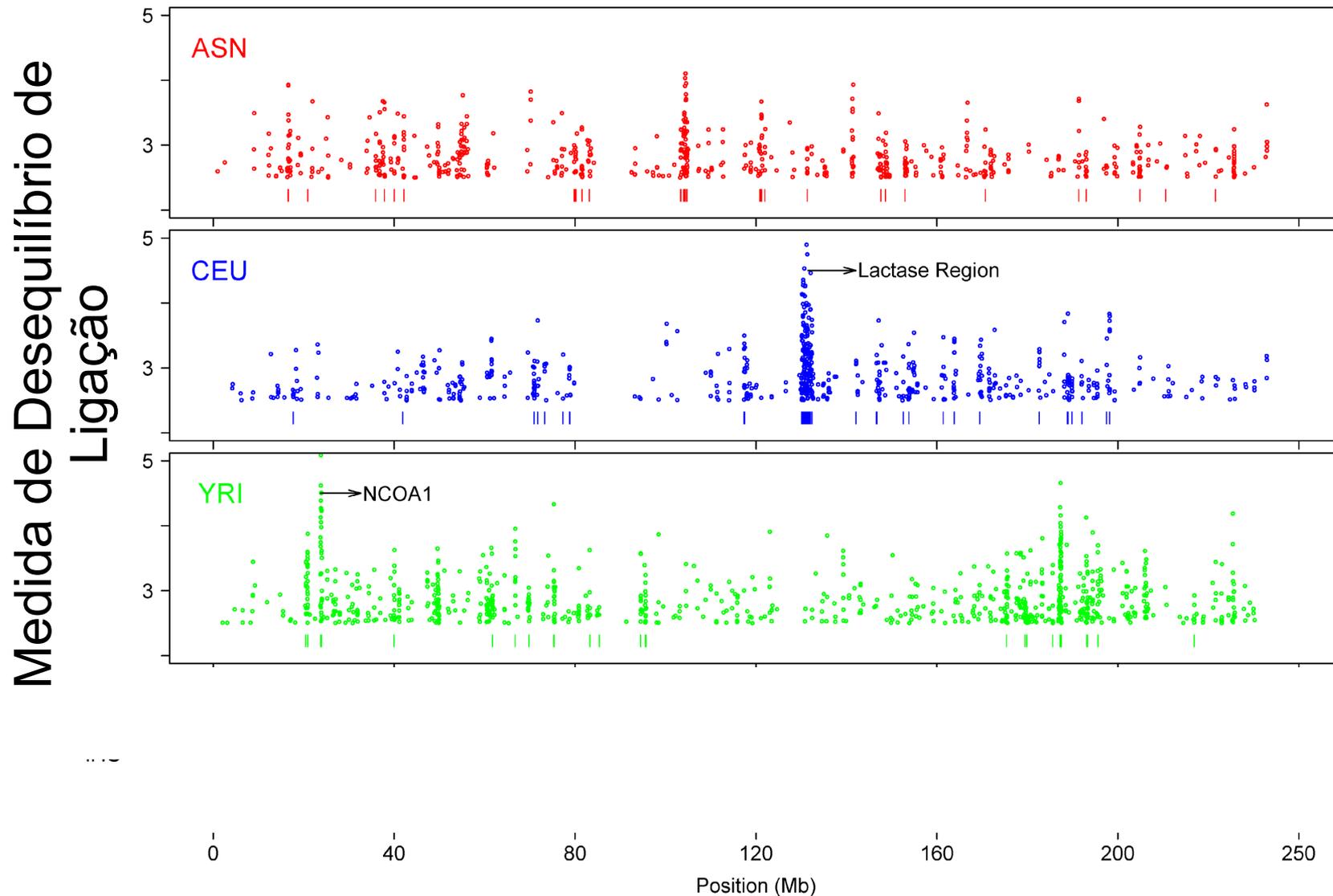
Seleção via carona genética cria DL



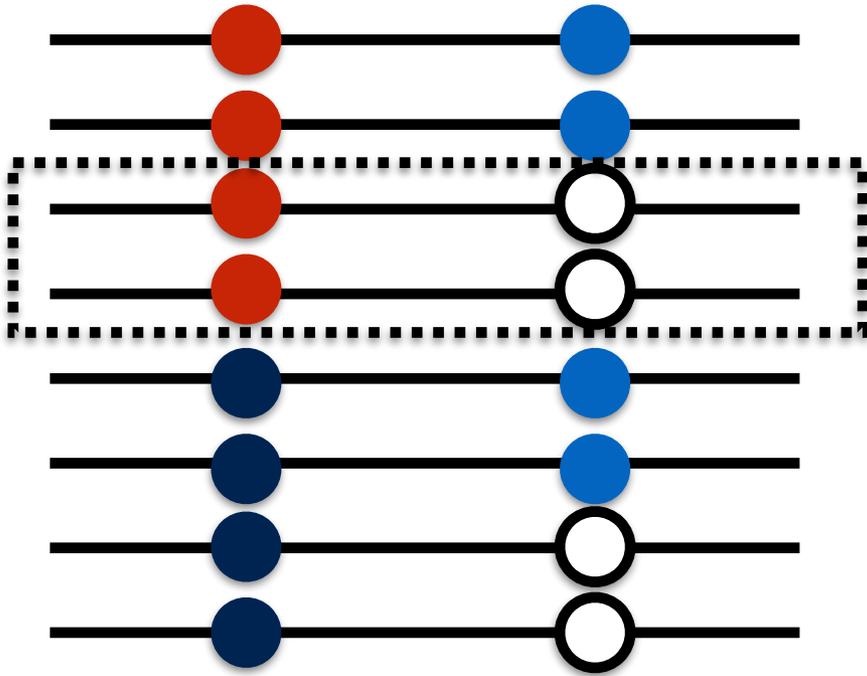
Carona genética produz **desequilíbrio de ligação**

Seleção via carona genética cria DL

DL ao longo do cromossomo 3 em populações

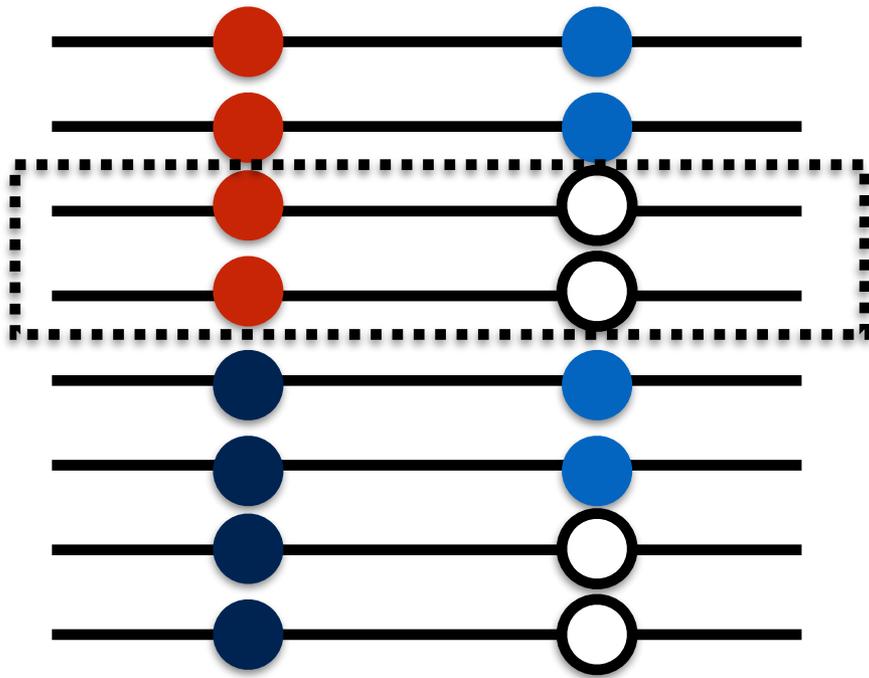


3. Deriva genética produz DL

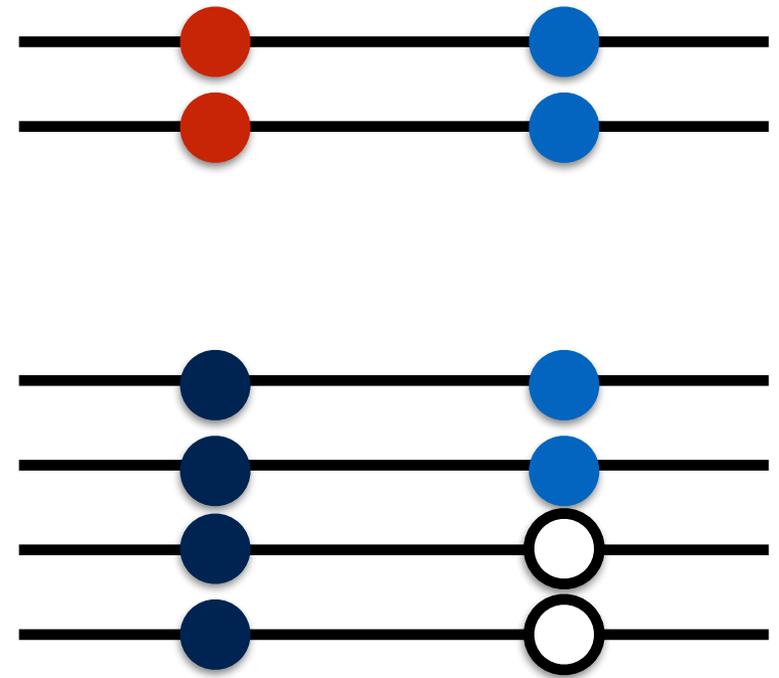


Não há DL

Deriva genética produz LD



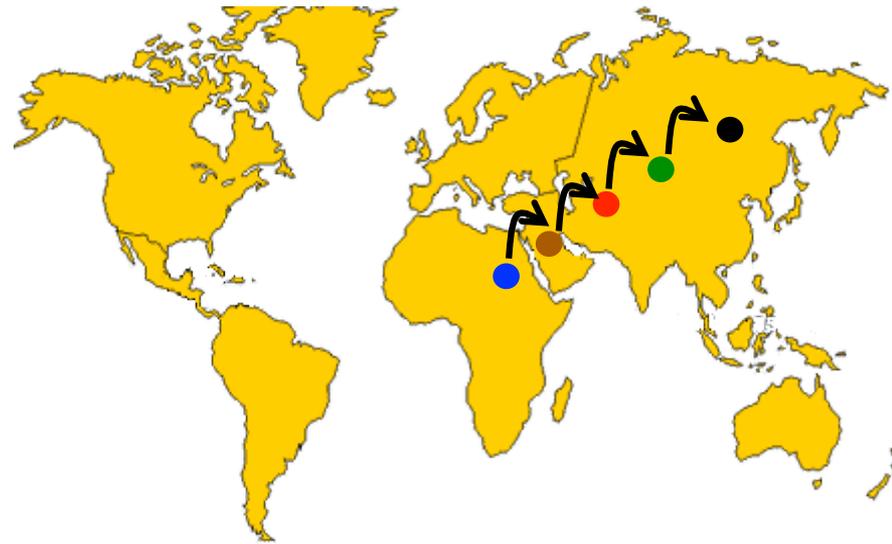
Não há DL



Há DL

Deriva genética pode produzir desequilíbrio de ligação

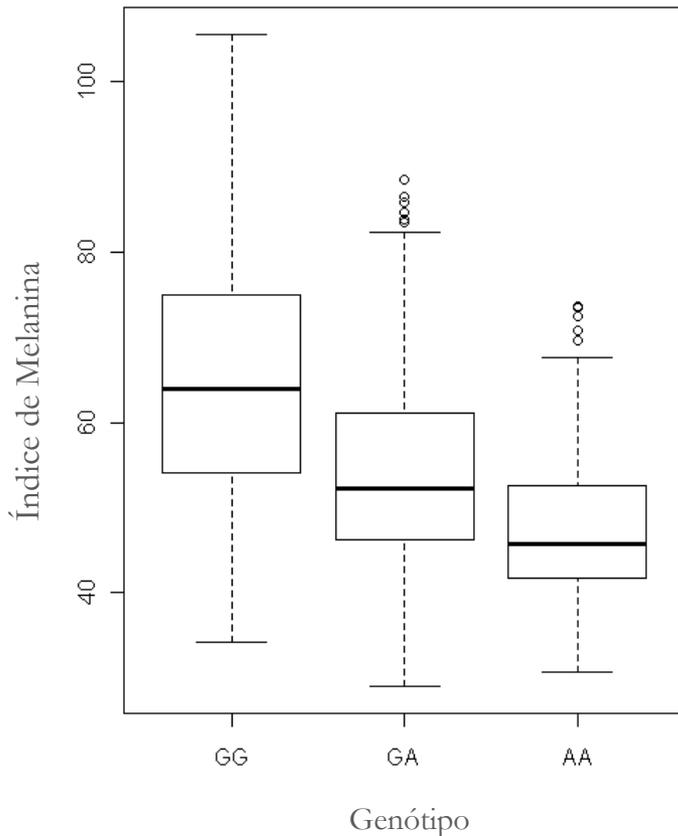
(a)



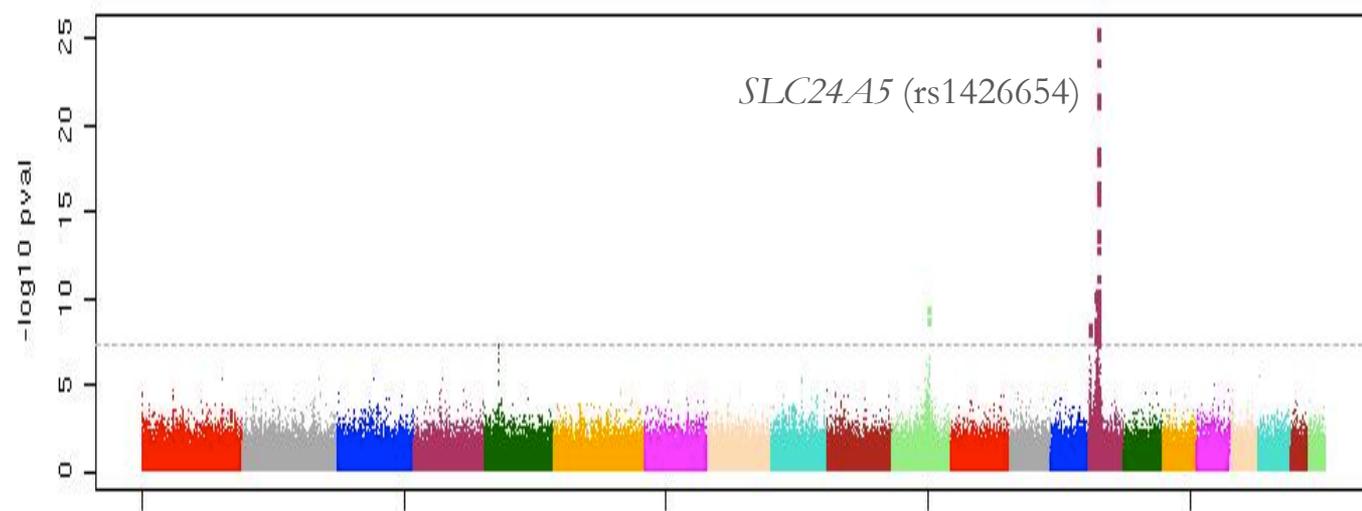
Haplótipos são
“perdidos”
devido a
gargalos,
criando DL.

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)
 - mutação
 - deriva
 - seleção (via carona ou epistasia)