

Genética de Populações para mais de um gene

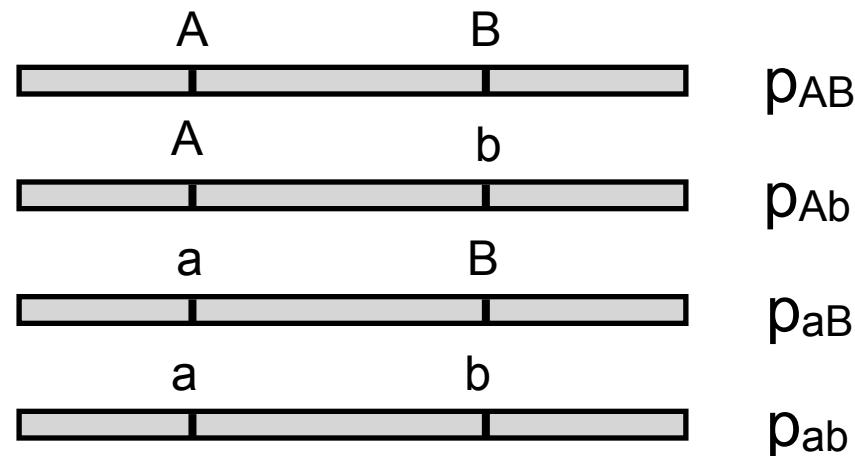
Diogo Meyer

Bio 0208 -- 2015
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 lócus



Teoria evolutiva para mais de um lócus

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

Teoria evolutiva para mais de um lócus

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

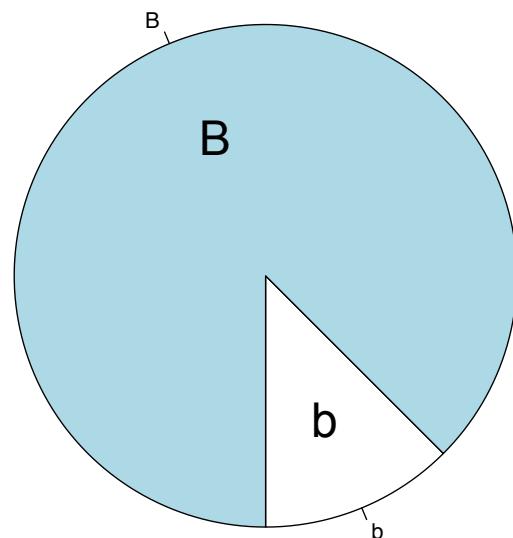
- **frequências haplotípicas** p_{AB} , p_{aB} , p_{Ab} , p_{ab}
- **frequências alélicas** p_A , p_a , p_B , p_b
- **frequências esperadas sob independência**

Definições

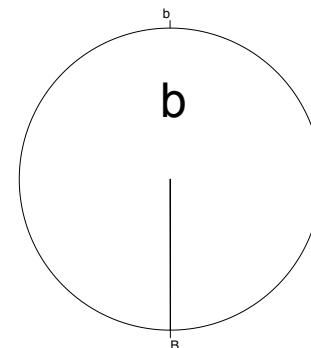
Desequilíbrio de ligação: quando a frequência alélica em um lócus trás informação sobre a de outro lócus

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

Cromossomos com “A” ($p_A=0,8$)



Cromossomos com “a” $p_A=0,2$



Evidência de
desequilíbrio de
ligação:

“b” é mais comum em
cromossomos com “a”

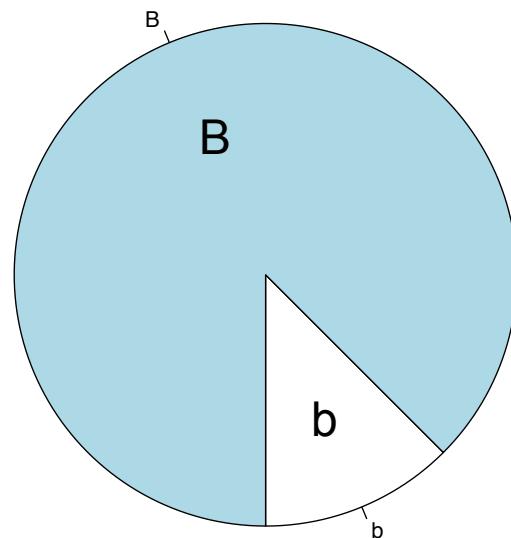
Baseado em slides de Alan Rogers

Definições

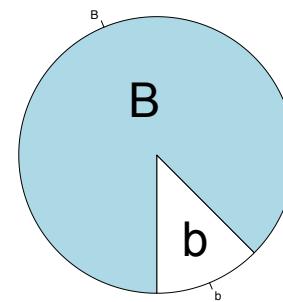
Desequilíbrio de ligação: quando a frequência alélica em um lócus trás informação sobre a de outro lócus

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

Cromossomos com A ($p_A=0,8$)



Cromossomos com a $p_A=0,2$



Como é um caso de
equilíbrio de ligação:
“b” é igualmente comum em
cromossomos com “A” e “a”

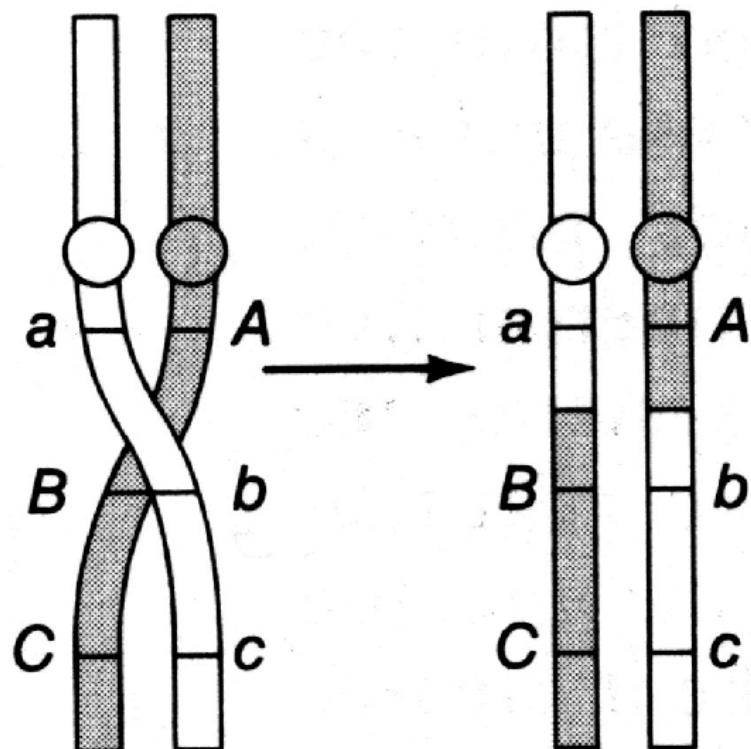
Baseado em slides de Alan Rogers

Definições

Coeficiente de Desequilíbrio de ligação:

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

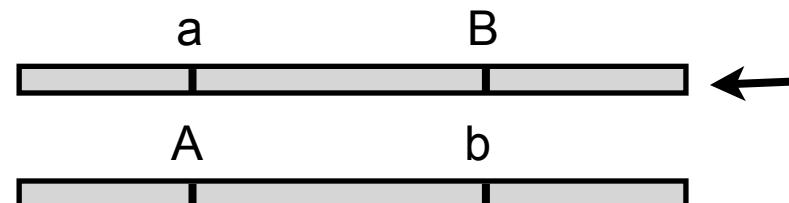
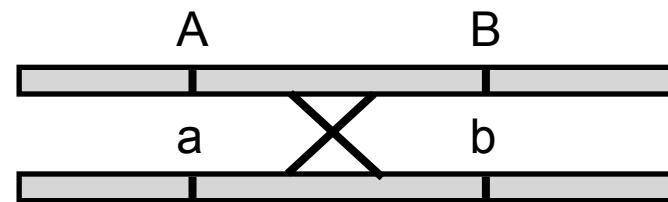
Relação entre DL e recombinação



- Recombinação ocorre na formação de gametas
- Cromossomos parentais são embaralhados
- Sítios mais distantes tem mais chance de serem embaralhados
- Qual a consequência para o desequilíbrio de ligação?

Teoria evolutiva para mais de um lócus

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

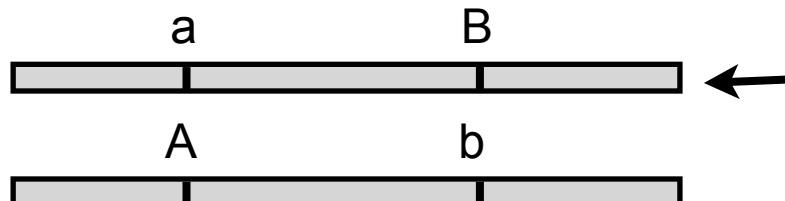
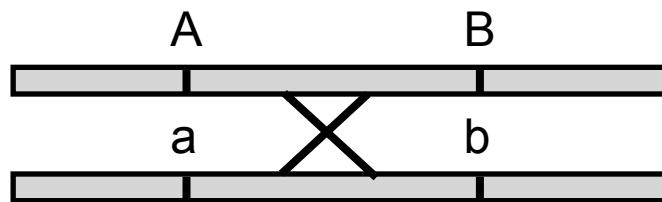


Estava ausente e foi introduzido por recombinação

Teoria evolutiva para mais de um lócus

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: Genótipo mais provável
sofrendo recombinação**



Estava ausente e foi introduzido por recombinação

Teoria evolutiva para mais de um lócus

Recombinação embaralha alelos e reduz desequilíbrio de ligação:

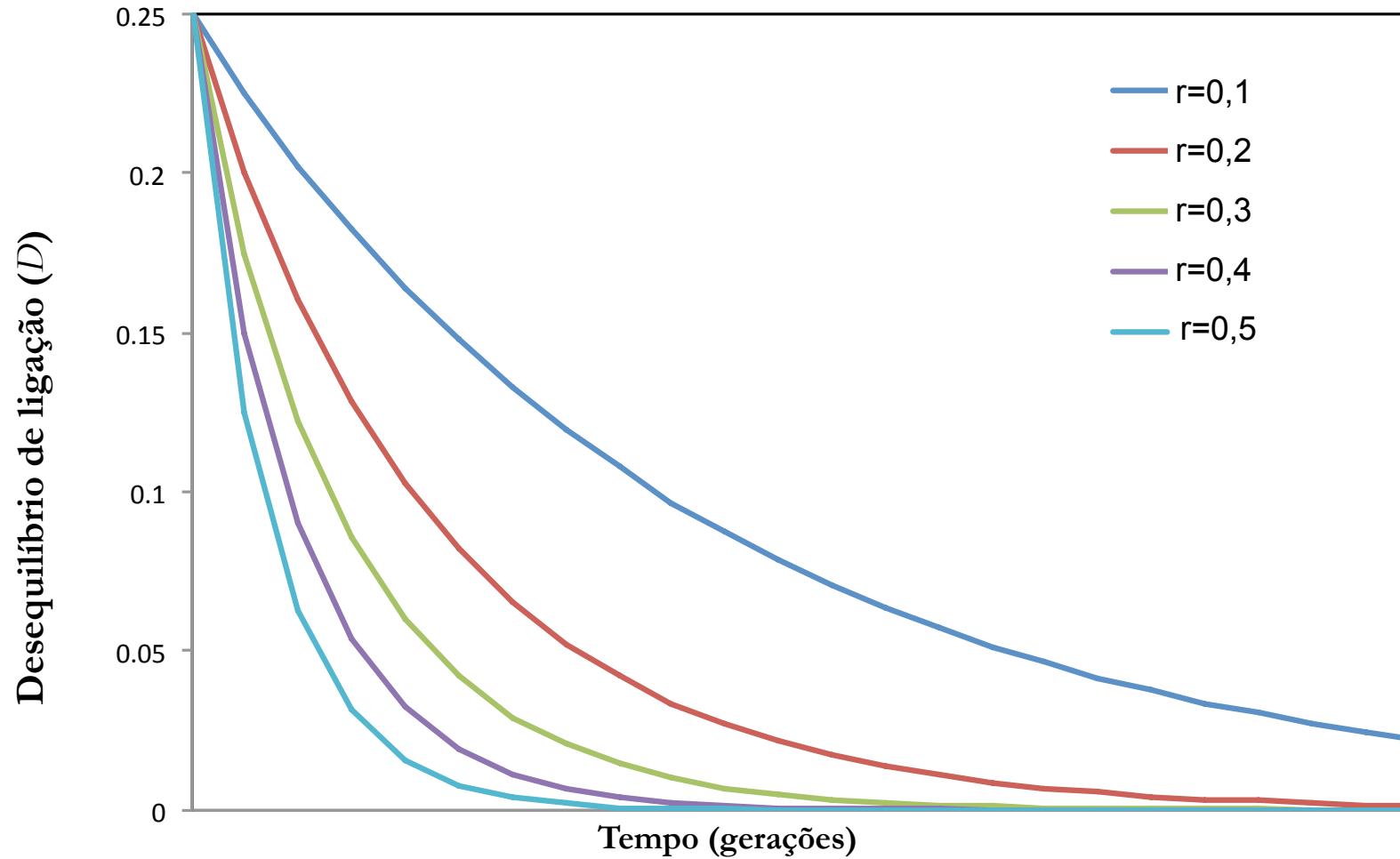
Quantitativamente temos:

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

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

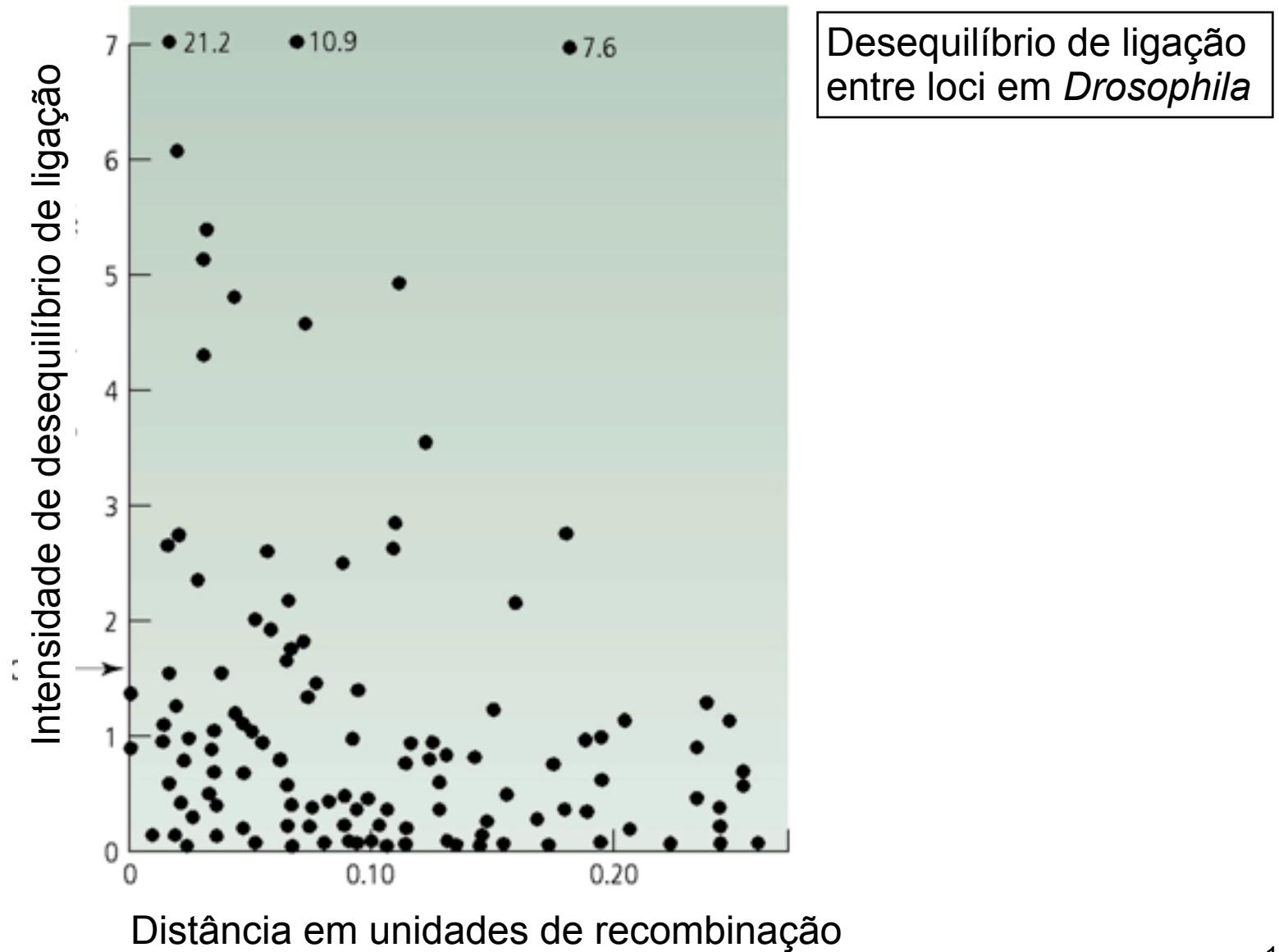
Quanto maior a taxa de recombinação, mais rápida é a queda.



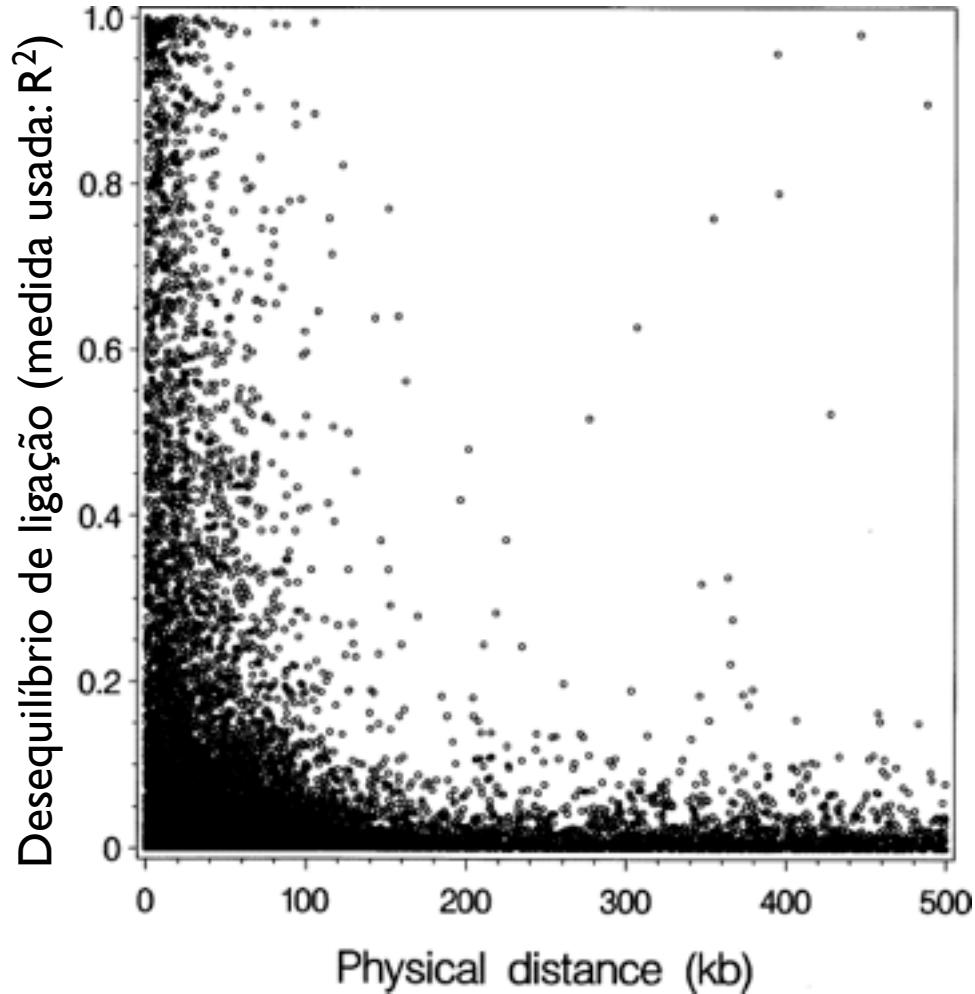
Padrões empíricos de desequilíbrio de ligação (DL)

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

DL diminui com distância entre marcadores

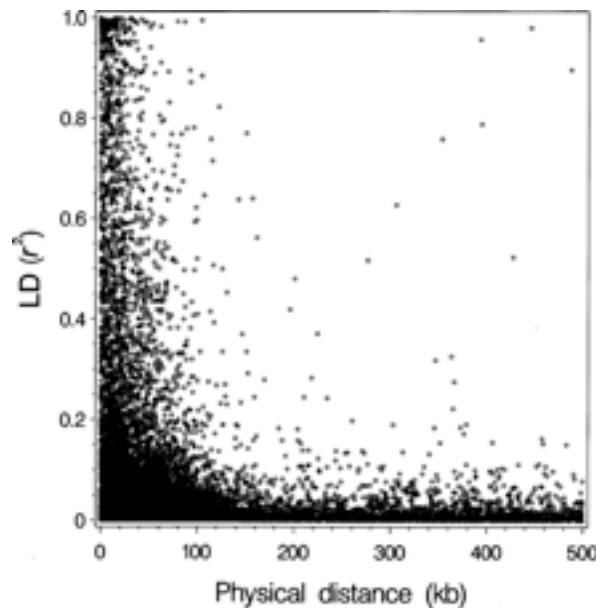


DL diminui com distância entre marcadores



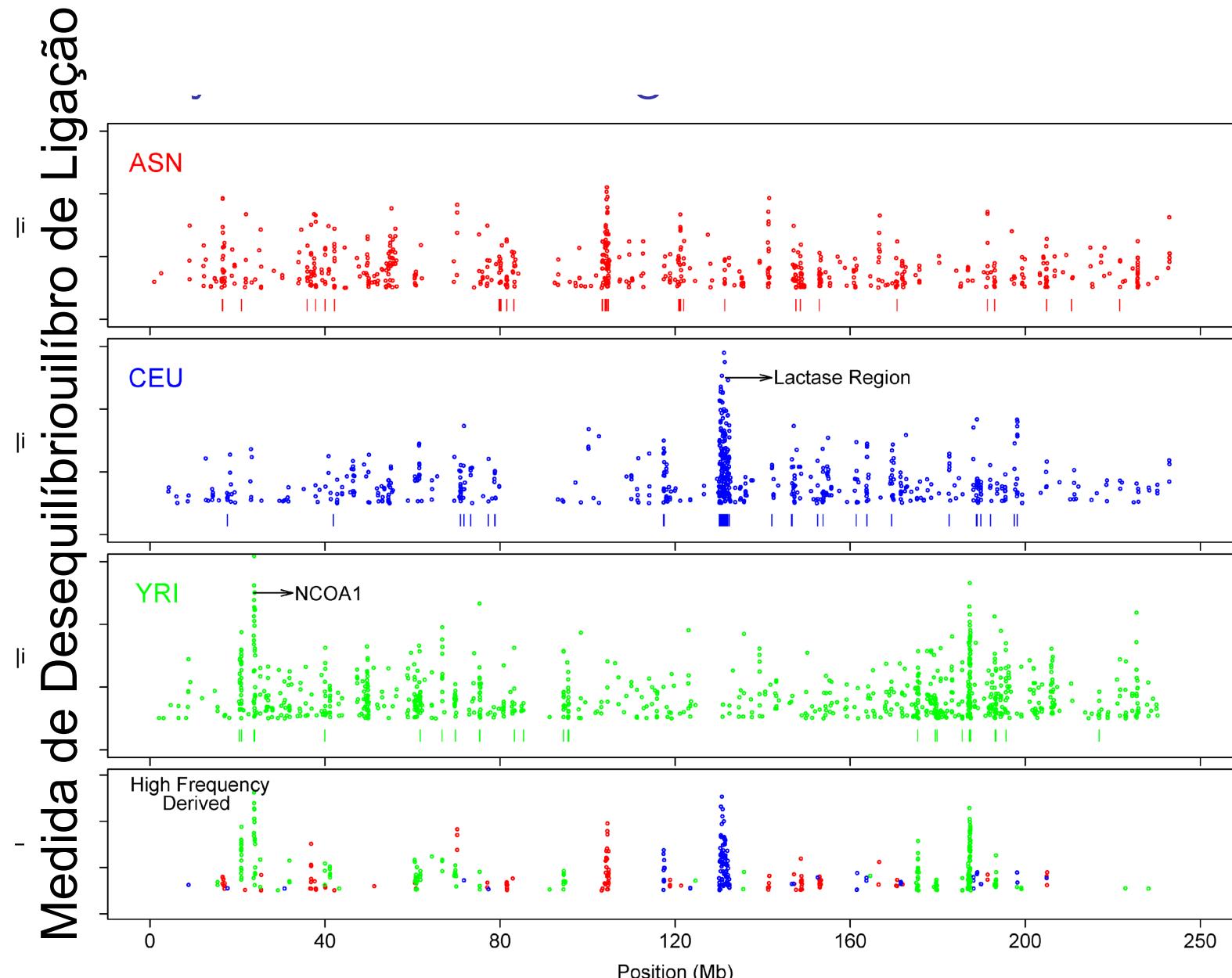
Padrão de
DL no
genoma
humano

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



Mais **recombinação** entre marcadores distantes explica DL

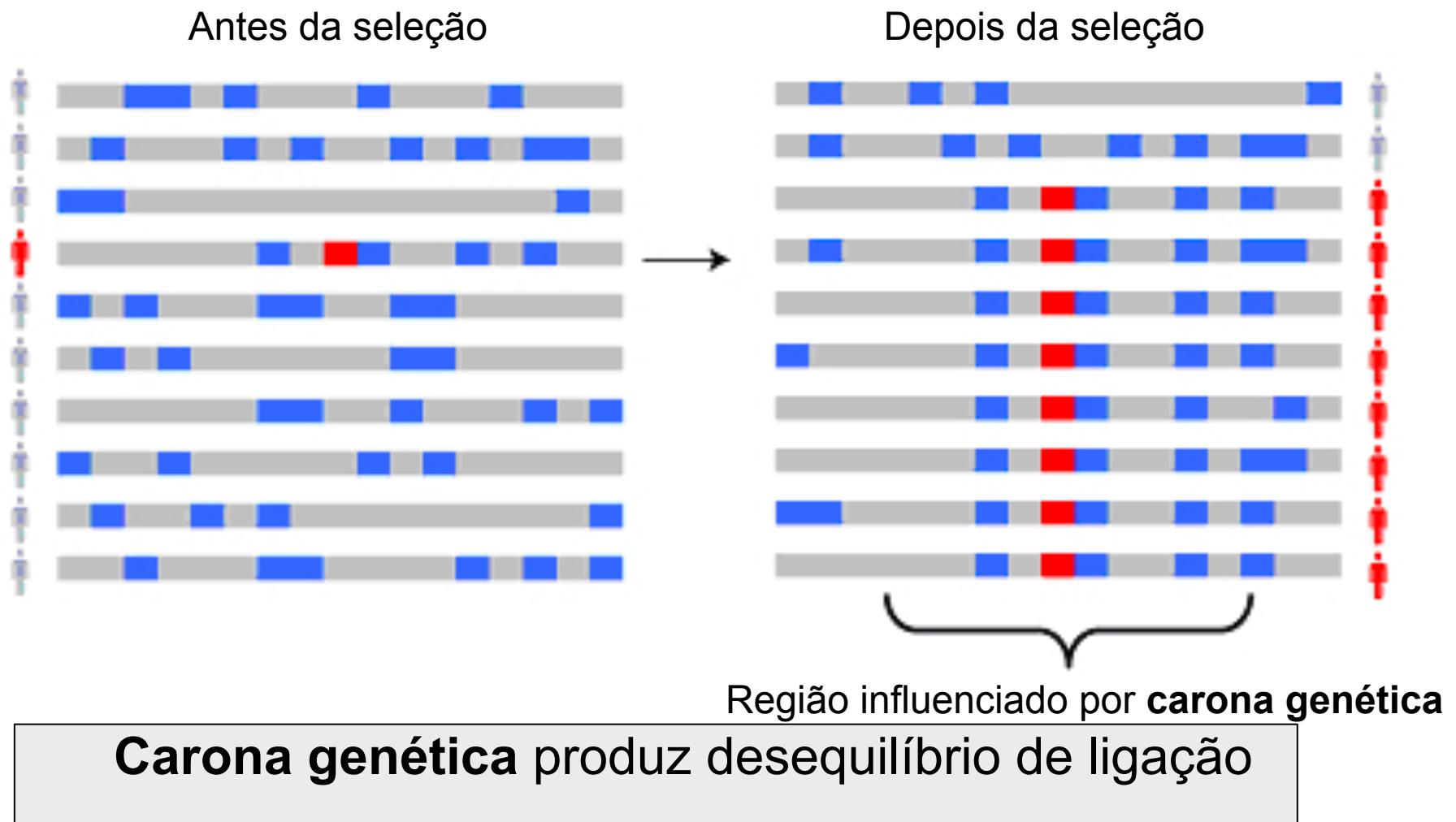
DL varia entre regiões do genoma



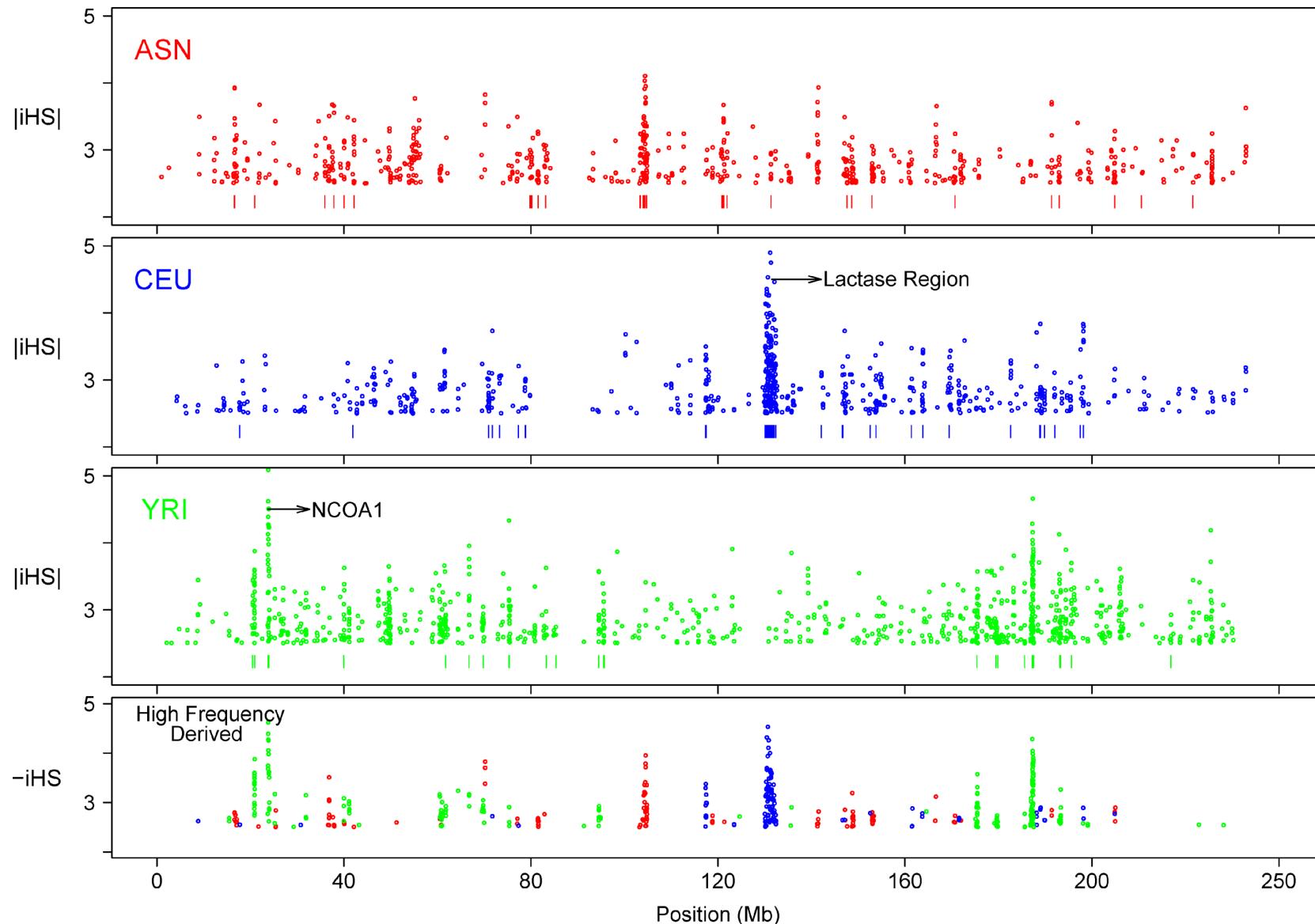
O que explica a variação nos padrões de desequilíbrio de ligação?



Seleção via carona genética pode produzir desequilíbrio de ligação



Desequilíbrio de ligação varia entre regiões do genoma



Exemplo de desequilíbrio de ligação em genes humanos

Gene da Lactase

```
cgcttcaggcattcttatctaaacagaccaacgtaAgggtacaatgcctaaccagacgttcaactct
20 ..... .
21 ..... .
22 ..... .
23 ..... .
24 ..... .
25 ..... .
26 ..... .
27 ..... t.
28 ..... t.
29 ..... c.
37 ..... G..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
38 ...ccgga....gat..at..gg..c.....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....c...t.t...
39 ...ccgga....gat..at..gg..c.....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....c...t.t...
40 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t..ttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
41 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
42 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
43 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.g.tc.gG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
44 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.ttc.gG..acgt.....t.....gac.c.tgtct.
45 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttc.gG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
46 ...ccgga....gat..at..gg..c.....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....cg.gt.t..c
47 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
48 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
49 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
50 tatccgga....g.tc.atcgg.tc.g.tg.tc.gG..a.g.g....tg....ggt...cg.gt.t..c
51 ta.ccggaa....g.t..atcgg.tc.g.tg.tc.gG..a.g.g....tg....ggt...cg.gt.t..c
52 ta.ccggaa....g.t..atc.g.tc.g.tg.tc.gG..a.g.g....tg....ggt...cg.gt.t..c
53 ta.ccggaa....g.t..atcgg.tc.g.tg.tc.gG..a.g.g....tg....ggt...cg.gt.t..c
```

Exemplo de desequilíbrio de ligação em genes humanos

Gene da Lactase

```
20 cgcttcaggcattcttatctaaacagaccaacgtaAgggtacaatgcctaaccagacgttcaactct
21 ..... .
22 ..... .
23 ..... .
24 ..... .
25 ..... .
26 ..... .
27 ..... t.
28 ..... t.
29 ..... c.
37 ..... G..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
38 ...ccgga....gat..at..gg..c....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....c...t.t...
39 ...ccgga....gat..at..gg..c....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....c...t.t...
40 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t..ttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
41 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
42 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
43 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.g.tc.gG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
44 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.ttc.gG..acgt.....t.....gac.c.tgtct.
45 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttc.gG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
46 ...ccgga....gat..at..gg..c....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....cg.gt.t..c
47 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
48 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
49 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.
50 tatccgga....g.tc.atcgg.tc.g.tg.tc.gG..a.g.g....tg....ggt...cg.gt.t..c
51 ta.ccggaa....g.t..atcgg.tc.g.tg.tc.gG..a.g.g....tg....ggt...cg.gt.t..c
52 ta.ccggaa....g.t..atc.g.tc.g.tg.tc.gG..a.g.g....tg....ggt...cg.gt.t..c
53 ta.ccggaa....g.t..atcgg.tc.g.tg.tc.gG..a.g.g....tg....ggt...cg.gt.t..c
```

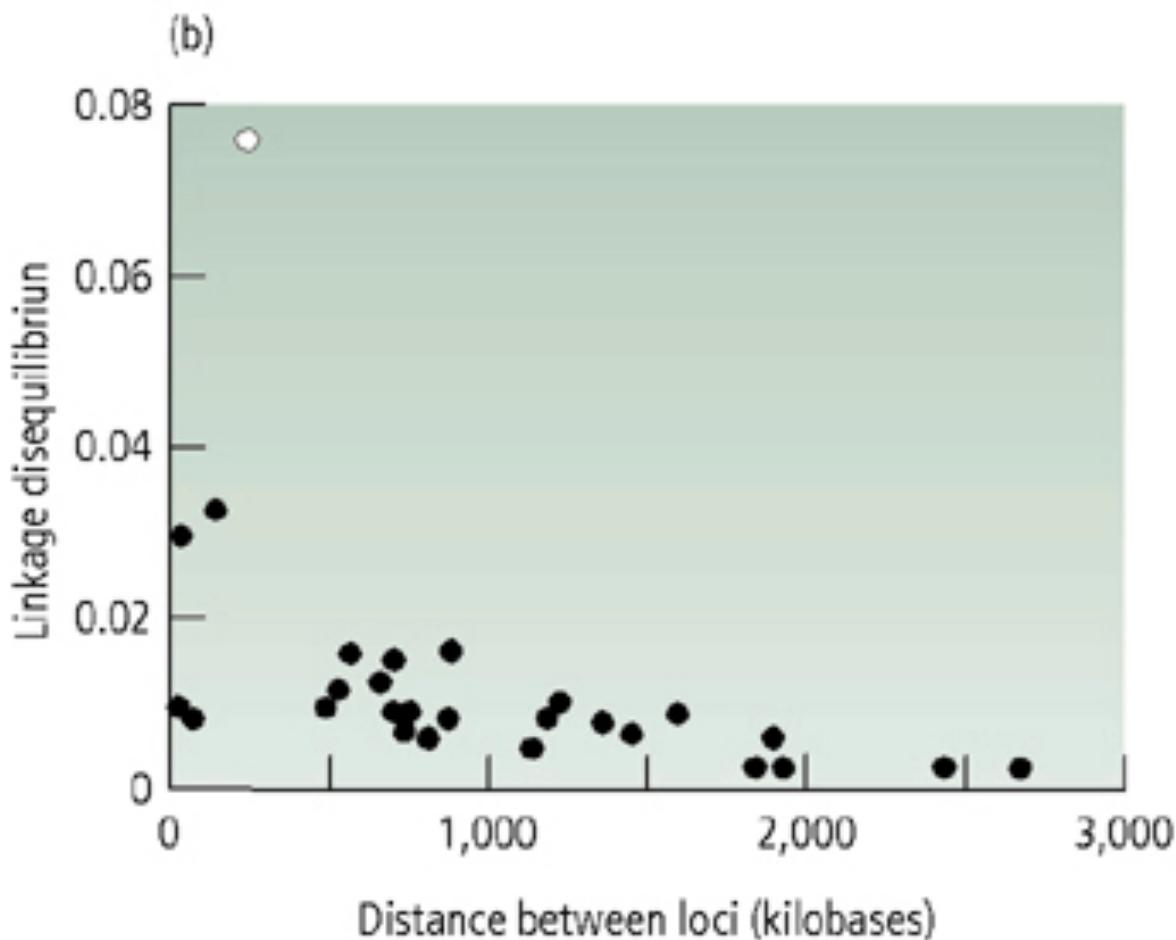
Exemplo de desequilíbrio de ligação em genes humanos

Gene da Lactase

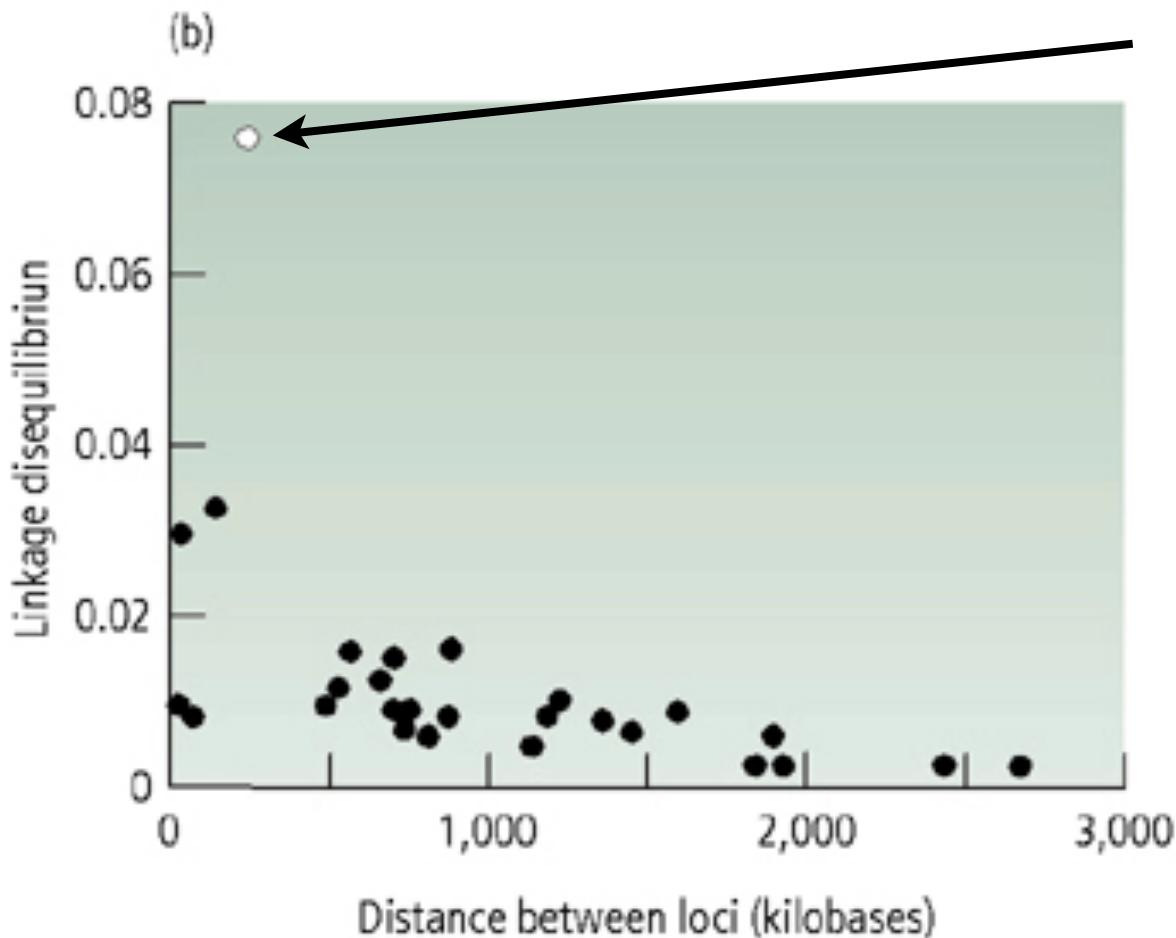
```
20 cgcttcaggcattcttatctaaacagaccaacgtAAGggtaacaatgcctaaccagacgttcaactct  
21 .....  
22 .....  
23 .....  
24 .....  
25 .....  
26 .....  
27 .....t.....  
28 .....t.....  
29 .....c.....  
37 .....G..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
38 ...ccgga....gat..at..gg..c....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....c...t.t...  
39 ...ccgga....gat..at..gg..c....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....c...t.t...  
40 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t..ttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
41 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
42 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
43 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.g..tc.gG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
44 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t..ttc.gG..acgt.....t.....gac.c.tgtct.  
45 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttc.gG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
46 ...ccgga....gat..at..gg..c....tc.gGaaa.g..ccttt...tg.....cg.gt.t..c  
47 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
48 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
49 ..tcc...agtag.t.cat..g.....t.gttccgG..a.gt.....t.....gac.c.tgtct.  
50 tatccgga....g..tc.atcgg.tc.g..tg..tc.gG..a..g..g.....tg.....ggt...cg..gt..t..c  
51 ta.ccggaa....g..t..atcgg.tc.g..tg..tc.gG..a..g..g.....tg.....ggt...cg..gt..t..c  
52 ta.ccggaa....g..t..atc..g..tc..g..tg..tc..gG..a..g..g.....tg.....ggt...cg..gt..t..c  
53 ta.ccggaa....g..t..atcgg..tc..g..tg..tc..gG..a..g..g.....tg.....ggt...cg..gt..t..c
```

Bloco de desequilíbrio de ligação em Europeus

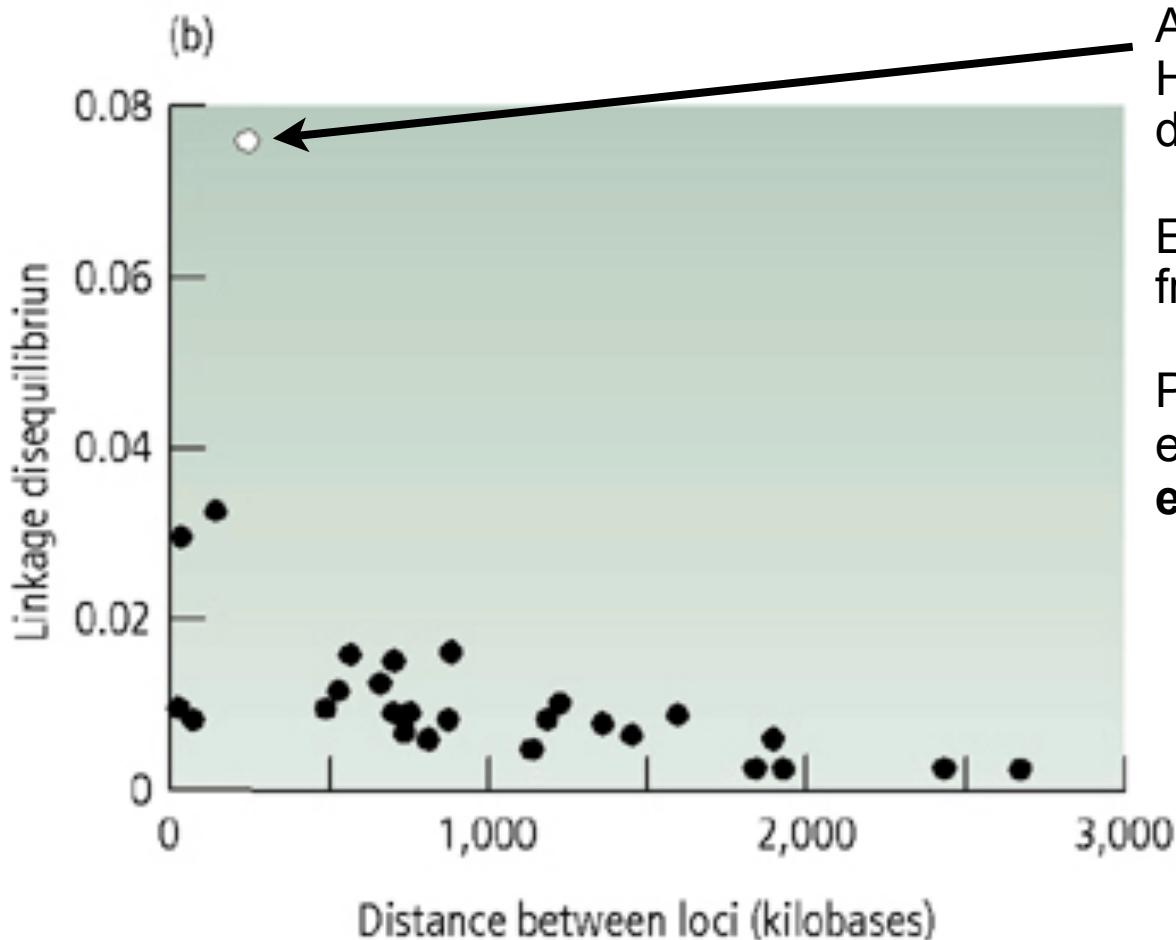
Interações entre genes pode favorecer desequilíbrio de ligação



Interações entre genes pode favorecer desequilíbrio de ligação



Interações entre genes pode favorecer desequilíbrio de ligação

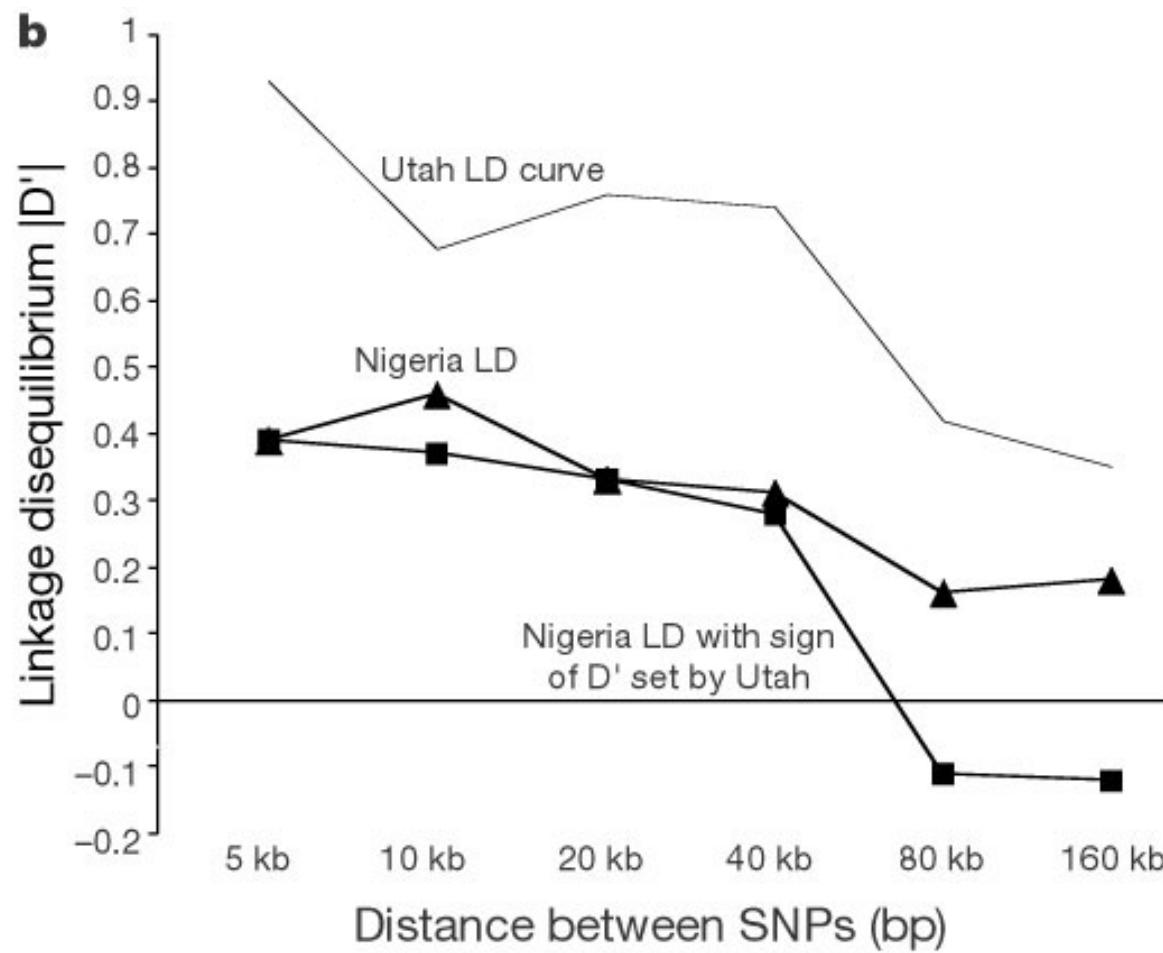


Alelos “A1” e “B8” dos lócus HLA-A e HLA-B, com alto valor de desequilíbrio de ligação.

Eles ocorrem juntos muito mais frequentemente do que esperado.

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

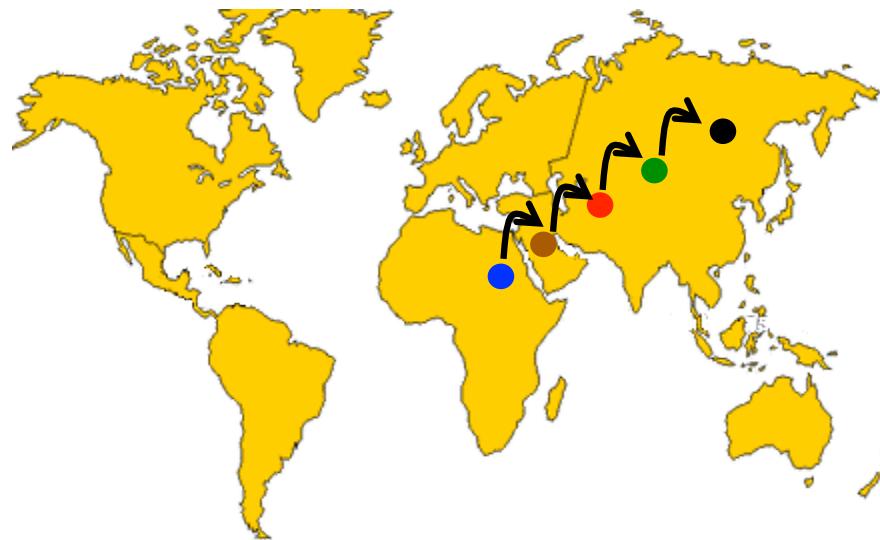
DL varia entre populações



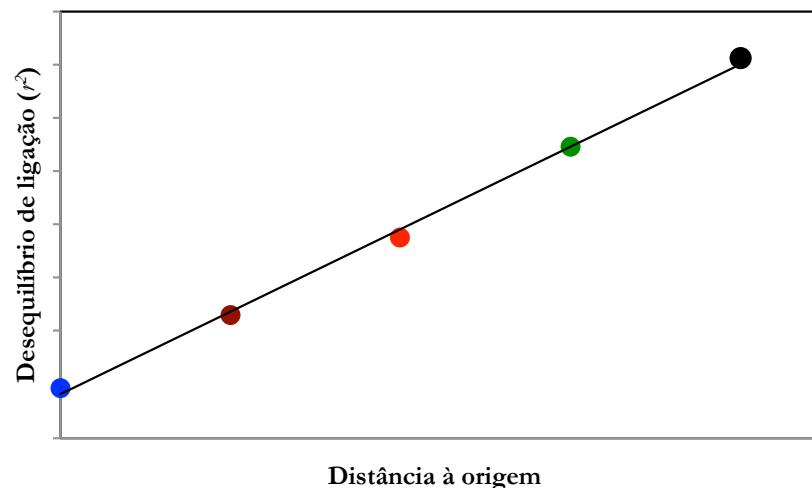
Deriva genética pode produzir desequilíbrio de ligação

Deriva genética pode produzir desequilíbrio de ligação

(a)

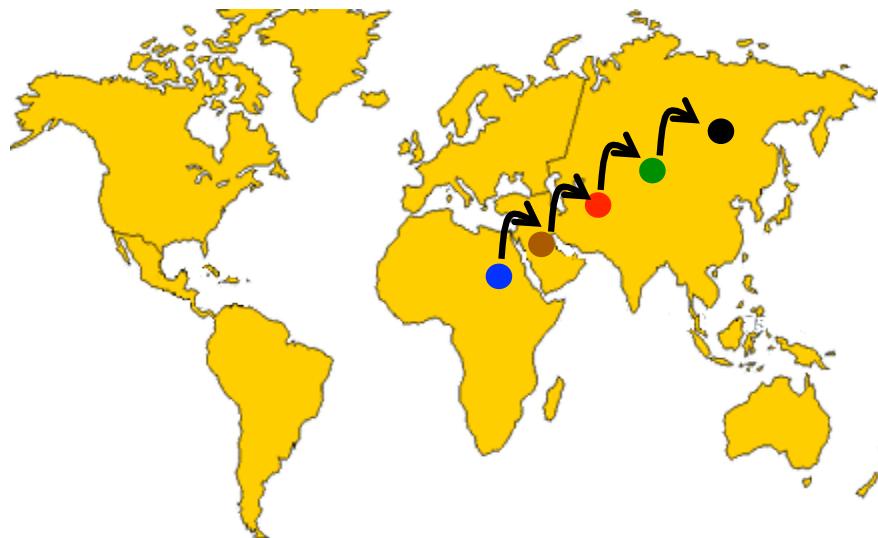


(c)



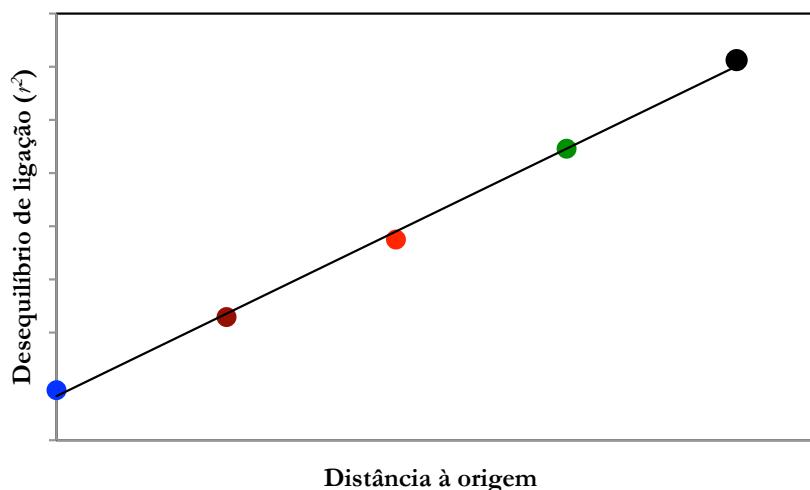
Deriva genética pode produzir desequilíbrio de ligação

(a)



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

(c)



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)