

Genética de Populações para mais de um gene

Diogo Meyer

Bio 0208 – 2014
Ridley Capítulo
8.4-8.10 (desequilíbrio de ligação)

Panorama geral do que vimos

- mudança de frequências alélicas para loci individuais
 - **HW**
 - **Deriva**
 - **Seleção**
 - **Migração**

Teoria evolutiva para mais de um lócus

Gameta	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

Gameta	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

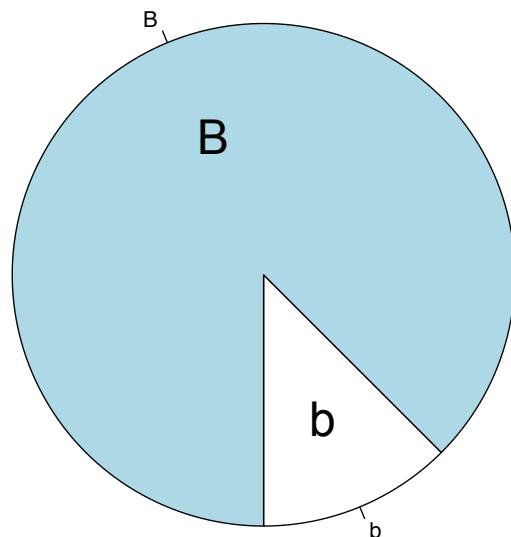
- frequências p_{AB} , p_{aB} , p_{aB} , p_{ab}
- frequências alélicas p_A , p_a , p_B , p_b
- frequências esperadas sob independência

Definições

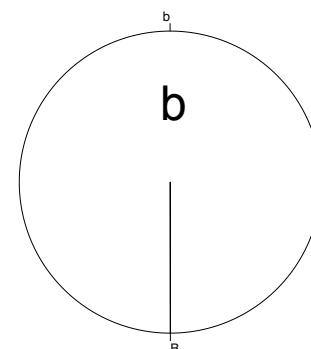
Desequilíbrio de ligação: quando a frequência alélica em um lócus trás informação sobre a de outro lócus

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

Gametas com “A” ($p_A=0,8$)



Gametas com “a” $p_A=0,2$



Evidência de LD:
“b” é mais comum
em gametas com
“a”

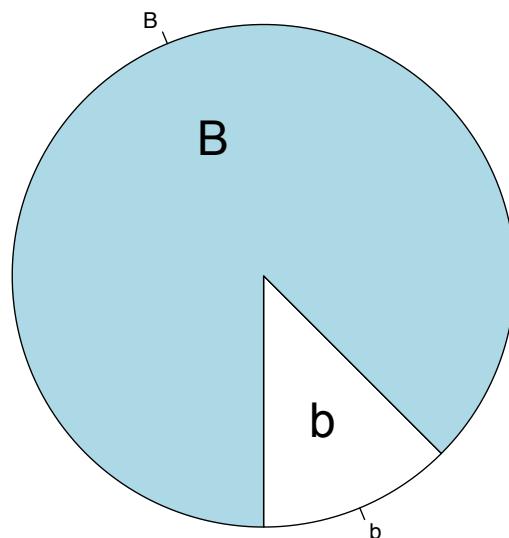
Baseado em slides de Alan Rogers

Definições

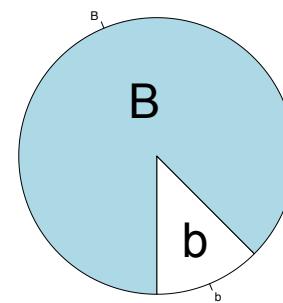
Desequilíbrio de ligação: quando a frequência alélica em um lócus trás informação sobre a de outro lócus

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

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



Gametas com a $p_A=0,2$



Equilíbrio de ligação:
“b” é igualmente
comum em gametas
com “A” e “a”

Baseado em slides de Alan Rogers

Desequilíbrio de ligação (DL): exemplos

	Nucleotide position											
	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
	3	8	2	3	3	6	6	7	9	0	2	3
	1	9	4	6	4	4	3	3	3	5	2	0
	2	7	7	1	3	4	4	9	3	1	0	3

Chimp	T	G	C	A	T	G	T	A	A	T	G	C	T
A	A	G	A	A	.
B	A	G	A	.	.
C	T	.	G	.	.	.	C	.
D	C	G	G	.	.	.	C	.
E	C	C	G	G	.	.	.	C	.
F	C	C	G	C	.
G	C	.	T	.	.	C	G	C	.
H	C	.	T	G	.	C	G	C	.

(GARRIGAN ET AL 2004)

Baseado em slides de Alan Rogers

Desequilíbrio de ligação (DL): exemplos

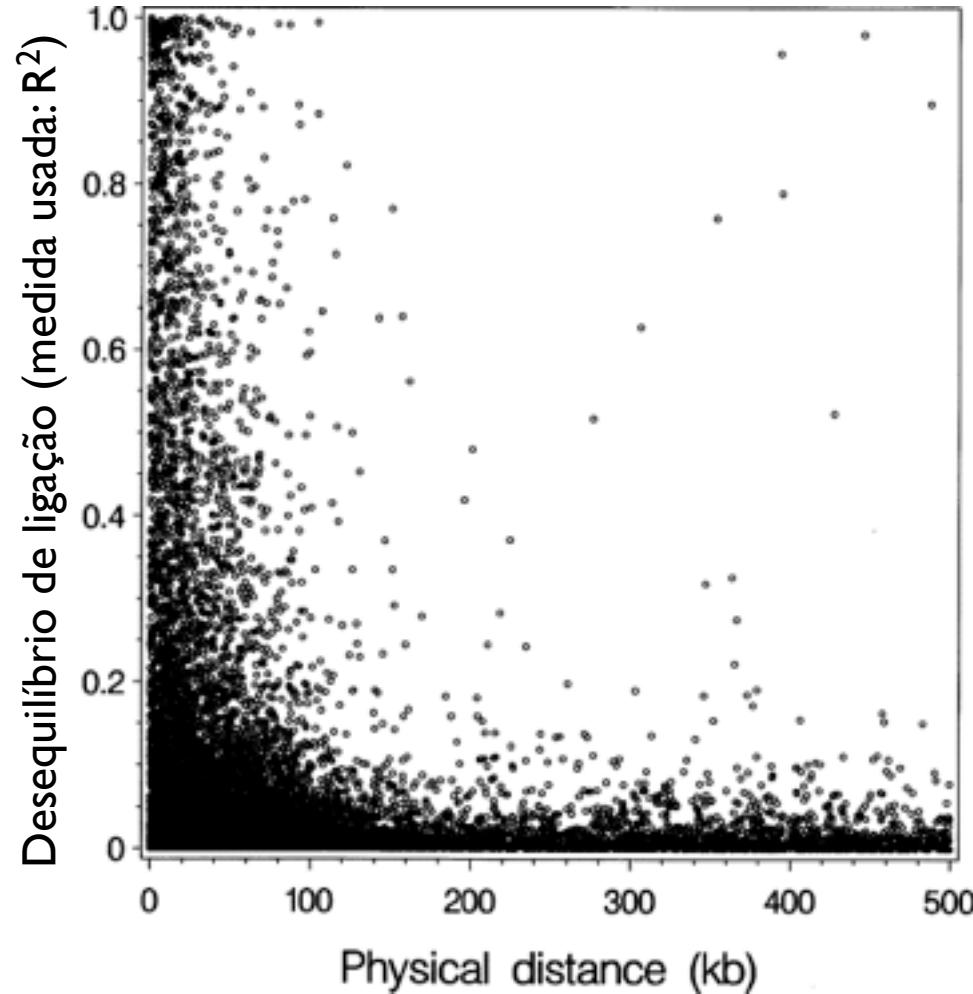
	Nucleotide position											
	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	
	3	8	2	3	3	6	6	7	9	0	2	3
	1	9	4	6	4	4	3	3	3	5	2	0
	2	7	7	1	3	4	4	9	3	1	0	3

Chimp	T	G	C	A	T	G	T	A	A	T	G	C	T
A	A	G	A	A	.
B	A	G	A	.	.
C	T	.	G	.	.	.	C	
D	C	G	G	.	.	.	C	
E	C	C	G	G	.	.	.	C	
F	C	C	G	C	
G	C	.	T	.	.	C	G	C	
H	C	.	T	G	.	C	G	C	

(GARRIGAN ET AL 2004)

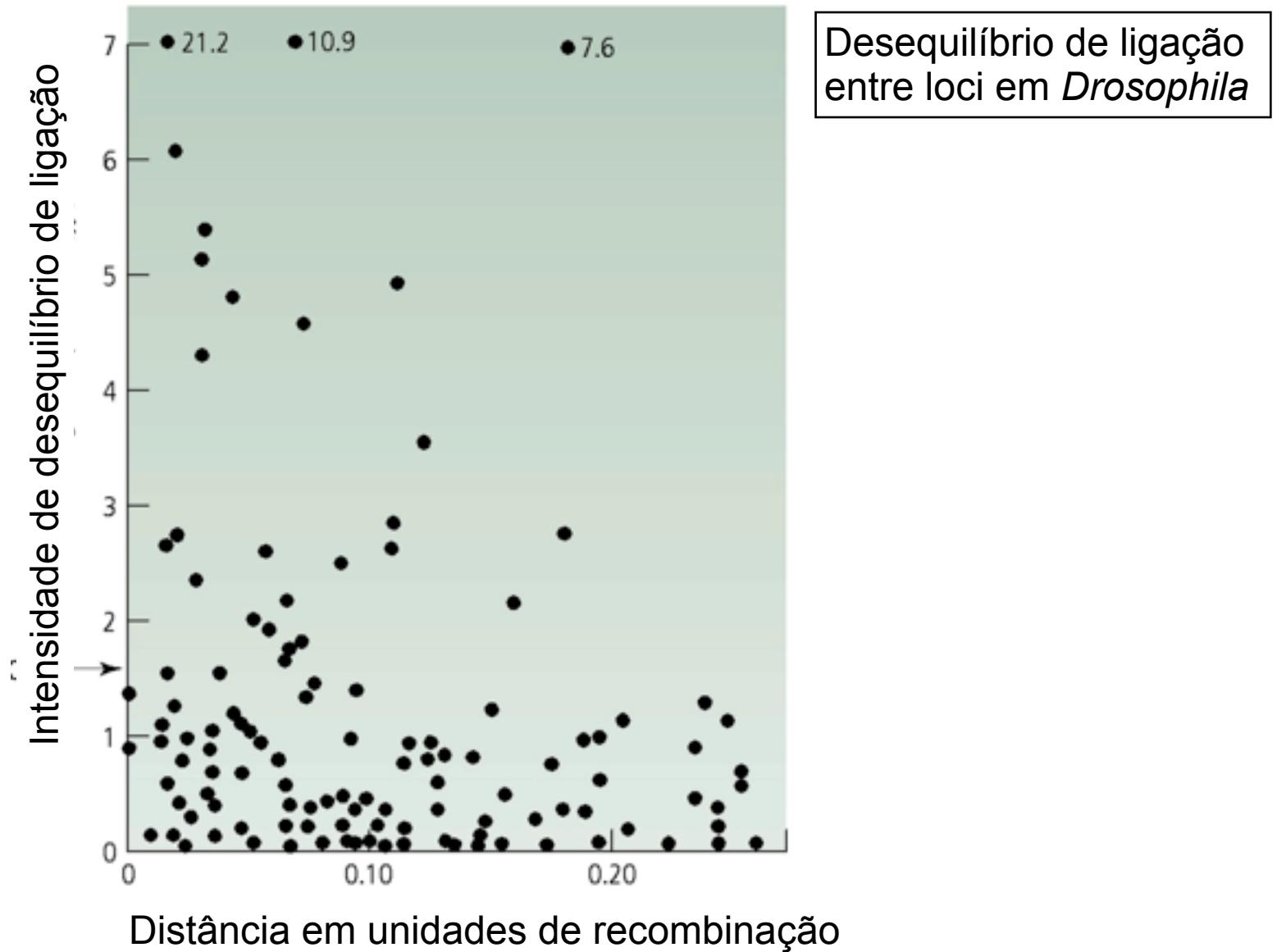
Baseado em slides de Alan Rogers

DL diminui com distância entre marcadores

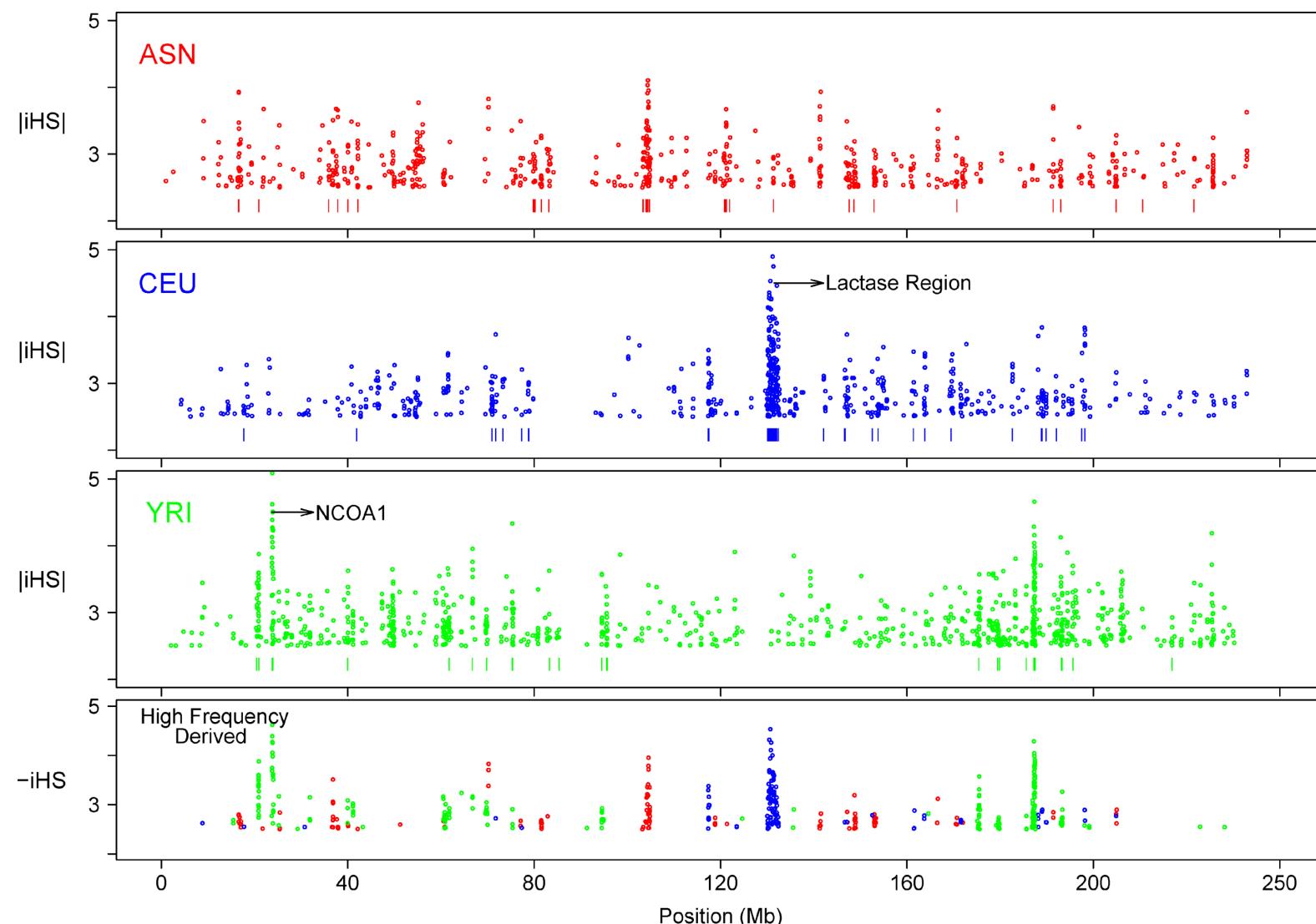


Padrão de DL no genoma humano

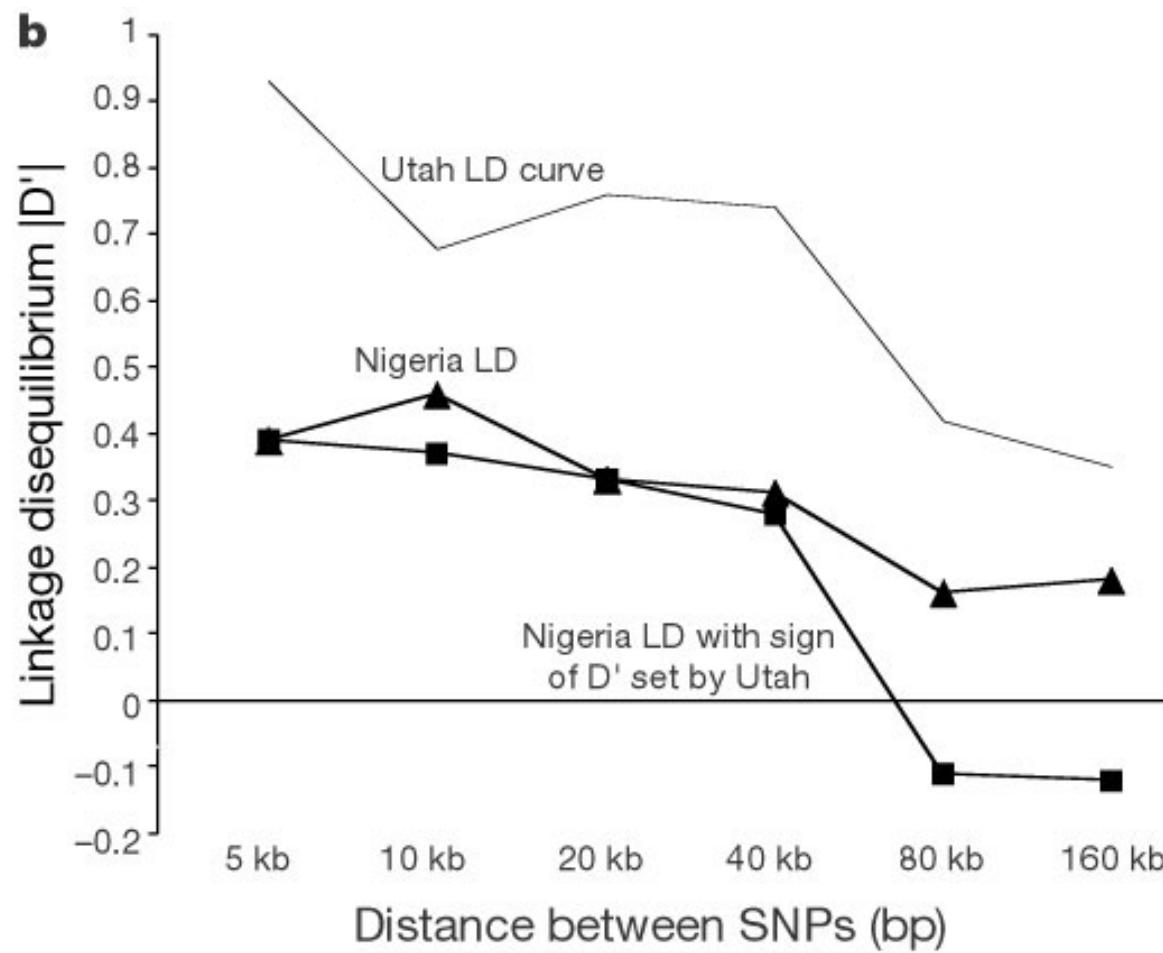
DL diminui com distância entre marcadores



DL varia entre regiões do genoma



DL varia entre populações



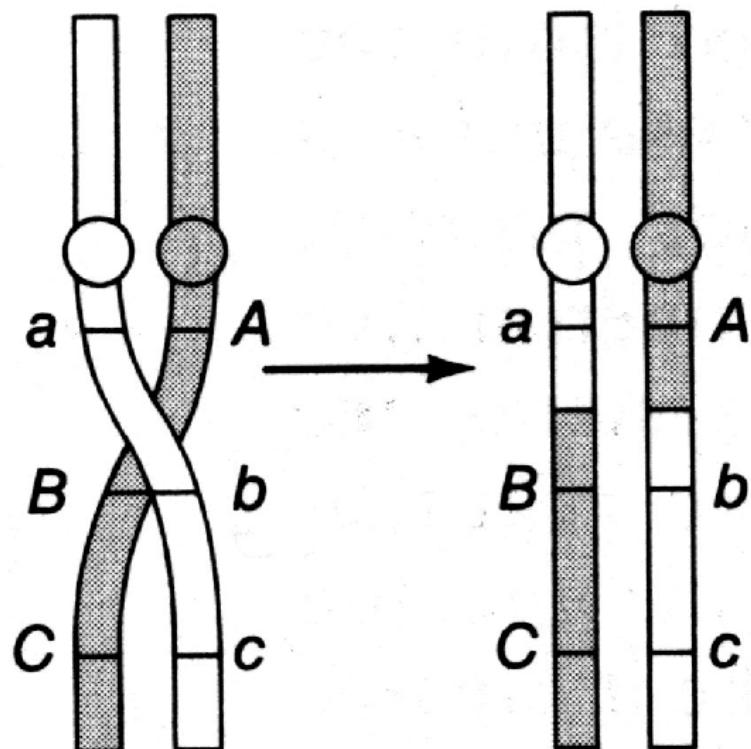
Dois exercícios sobre desequilíbrio de ligação

1. Qual o valor máximo que a medida de desequilíbrio de ligação pode atingir? (Dica: crie uma população com desequilíbrio total)
2. Imagine uma população com as seguintes frequências de haplótipos

A B
A B
A B
A b
A b
A b

Suponha que ocorre uma mutação num alelo A do gameta “A b” tornando-o “a b”. Haverá desequilíbrio de ligação entre os loci? Qual o seu valor?

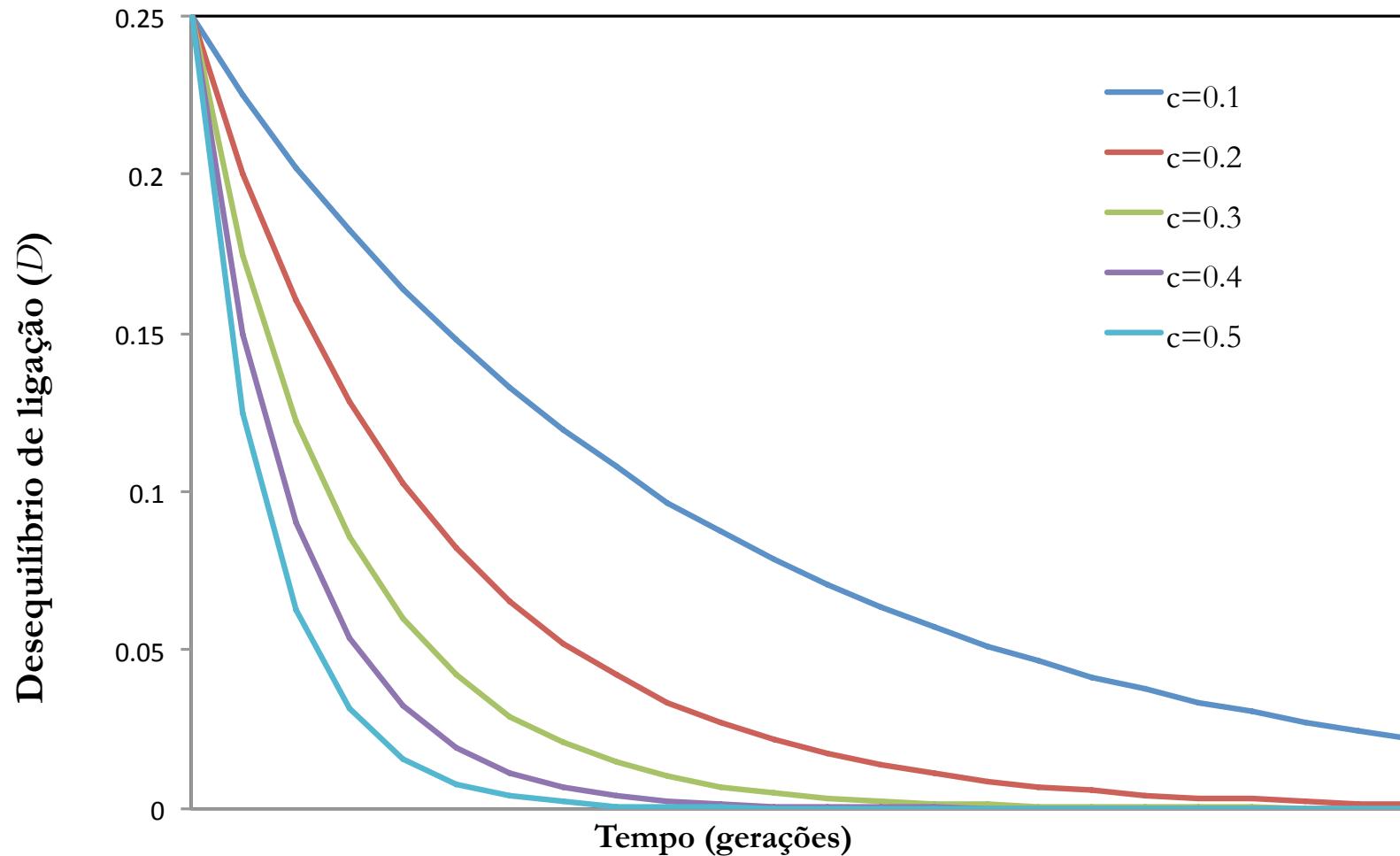
Relação entre DL e recombinação



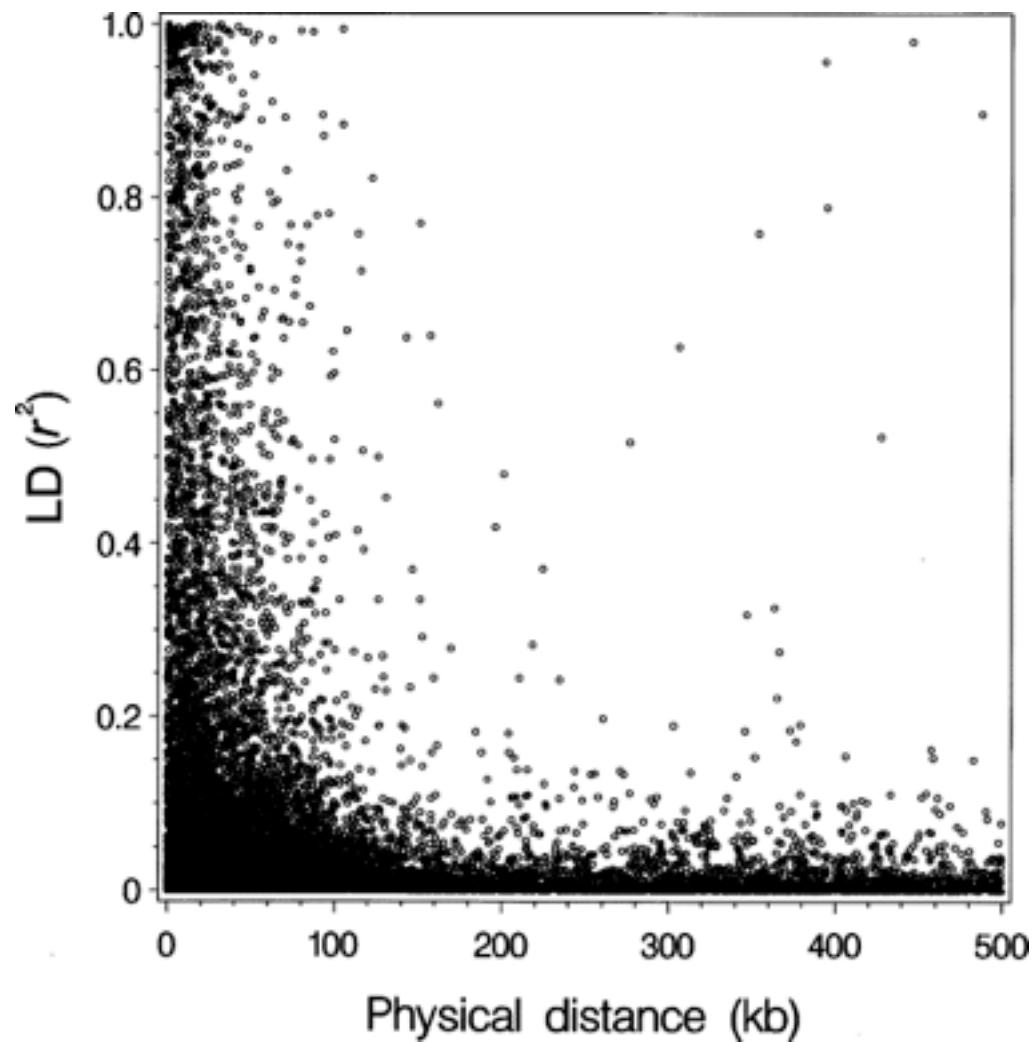
- Recombinação ocorre na formação de gametas
- Cromossomos parentais são embaralhados
- Sítios mais distantes tem mais chance de serem embaralhados
- Qual a consequência para o desequilíbrio de ligação?

DL decai com recombinação

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

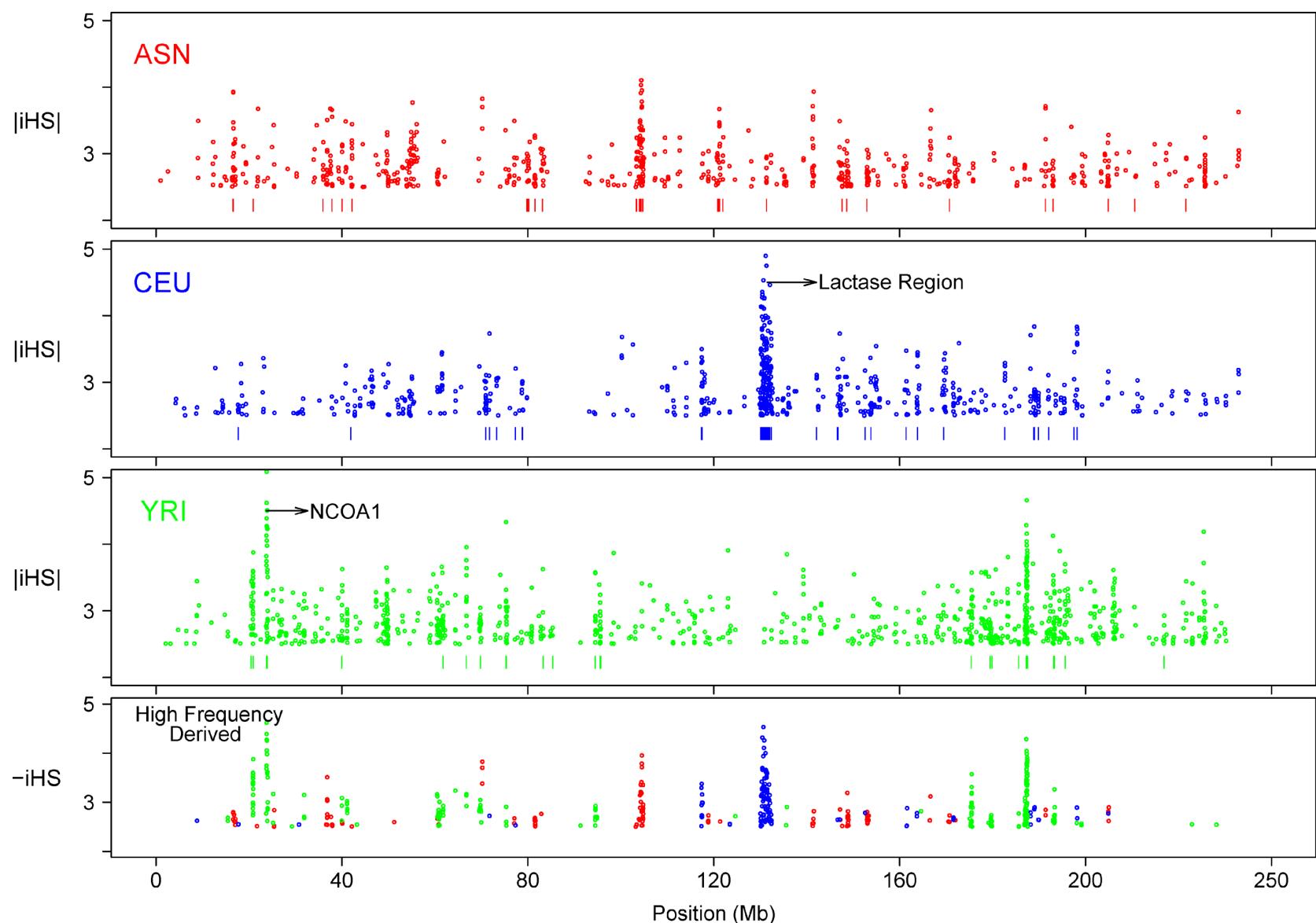


DL diminui com distância entre marcadores



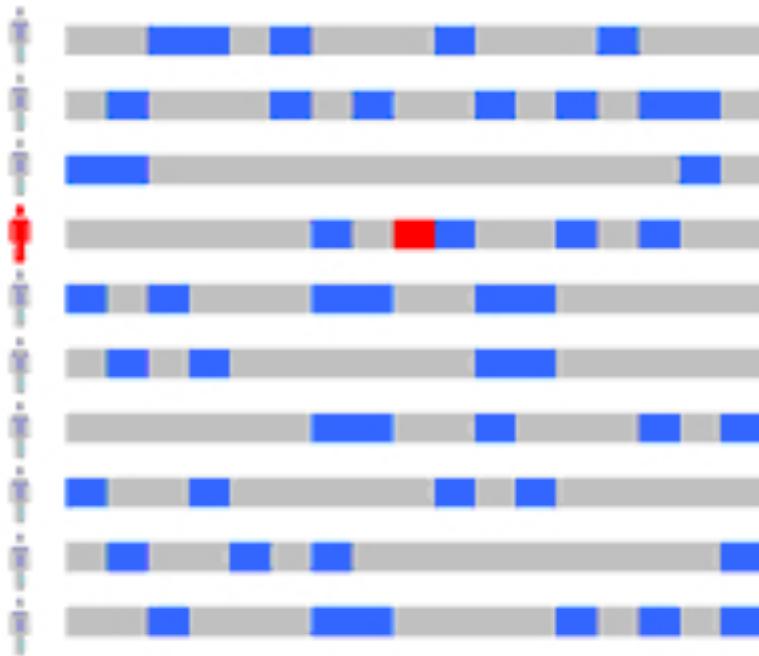
DL no genoma humano

Desequilíbrio de ligação varia entre regiões do genoma

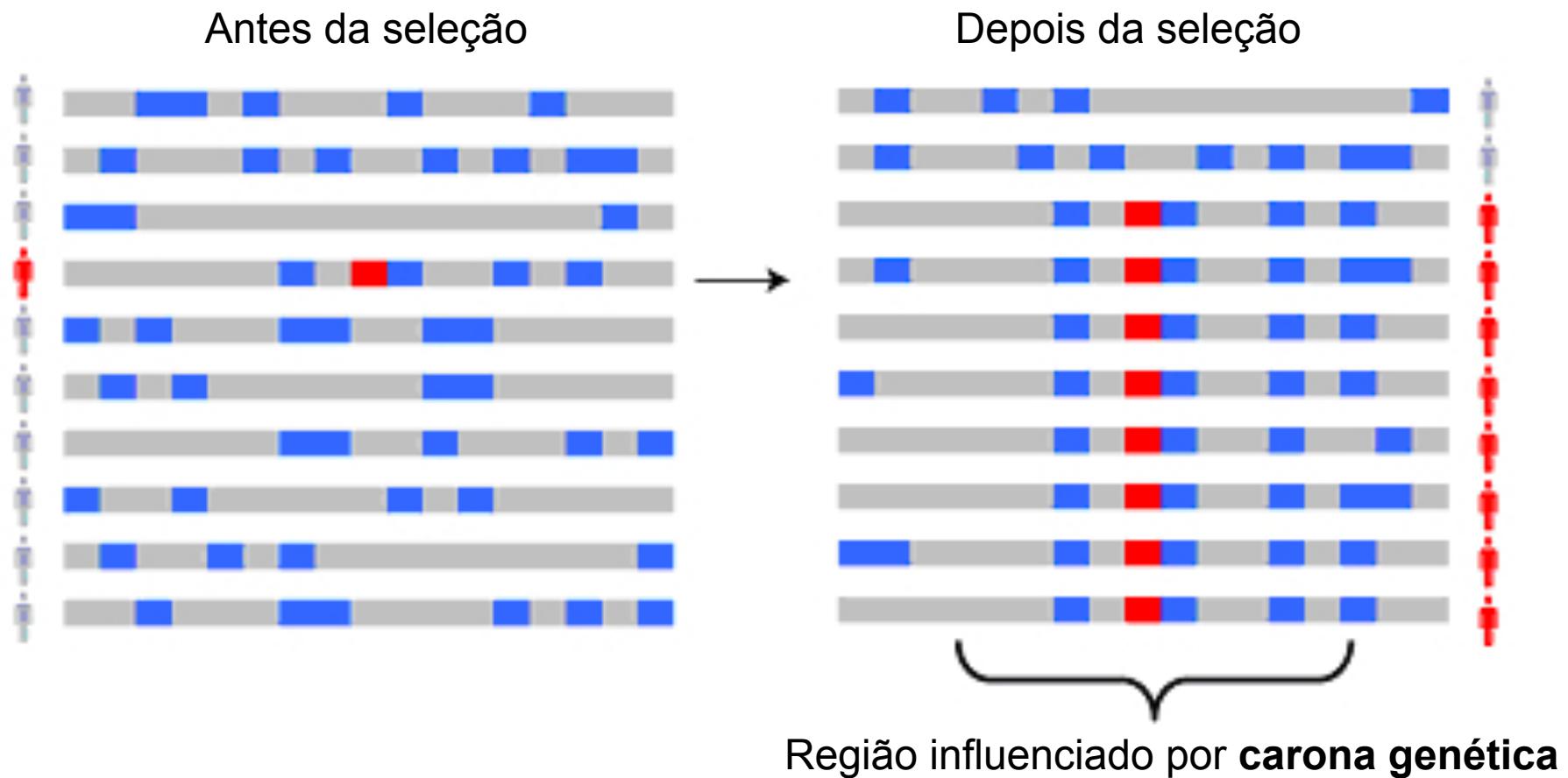


Efeito da seleção num lócus sobre desequilíbrio de ligação

Antes da seleção



Efeito da seleção num lócus sobre desequilíbrio de ligação



Carona genética ilustra a importância de considerar mais de um locus simultaneamente. Resulta em desequilíbrio de ligação.

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 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
```

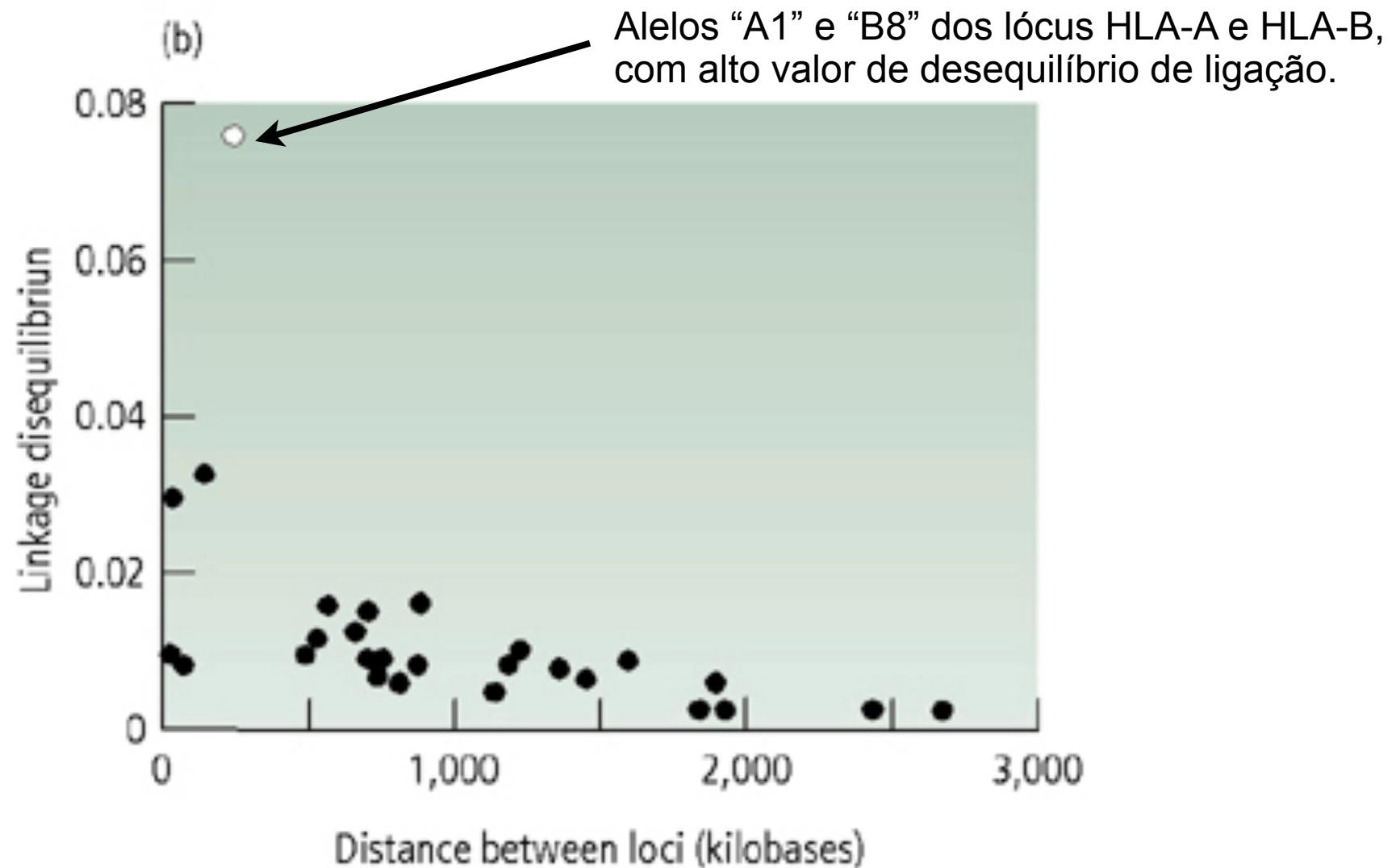
Exemplo de desequilíbrio de ligação em genes humanos

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
```

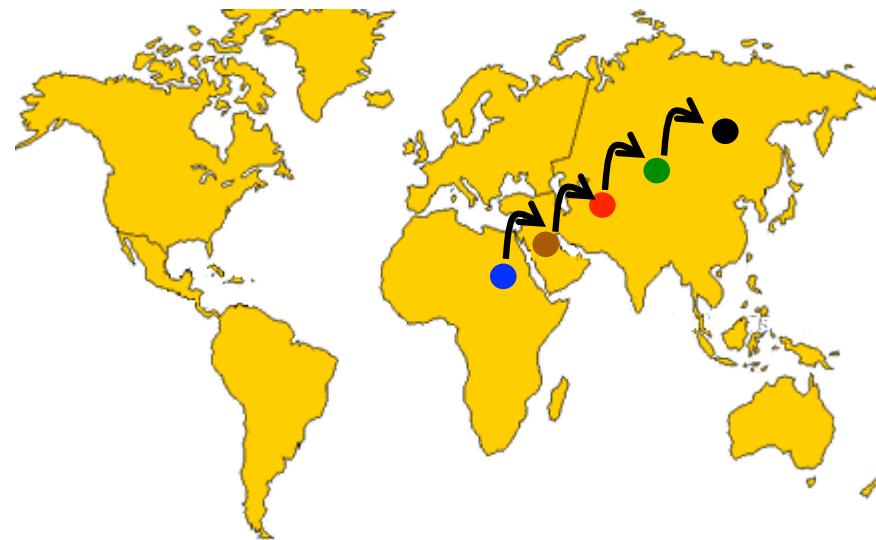
Bloco de desequilíbrio de ligação em Europeus

Interações entre genes pode favorecer desequilíbrio de ligação

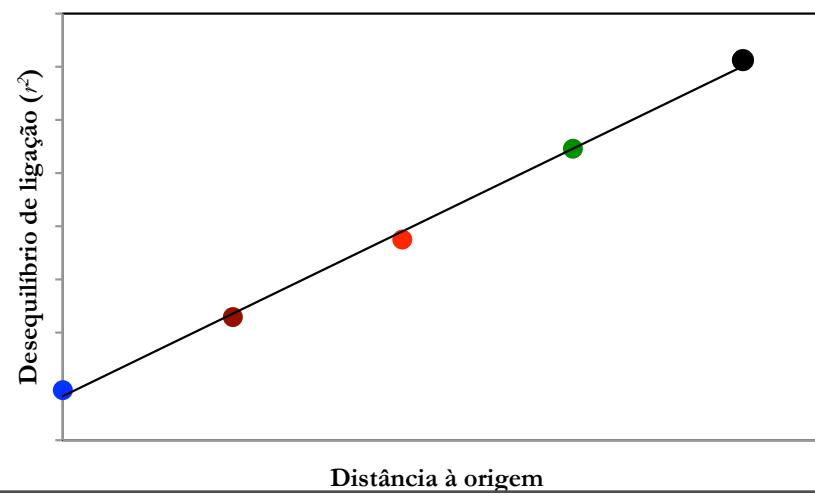


Deriva genética e LD

(a)



(c)



Uma aplicação do conceito de desequilíbrio de ligação

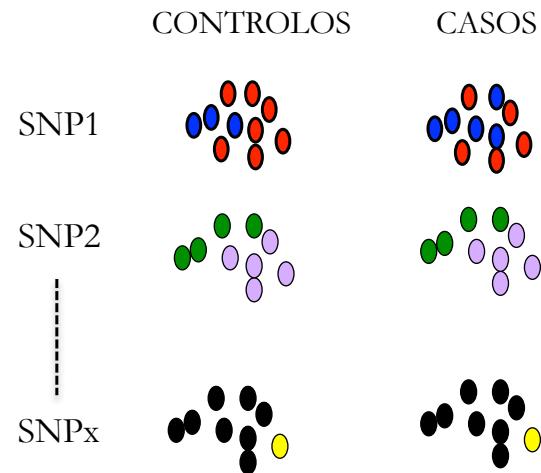


Imagen: Jorge Rocha

21

Uma aplicação do conceito de desequilíbrio de ligação

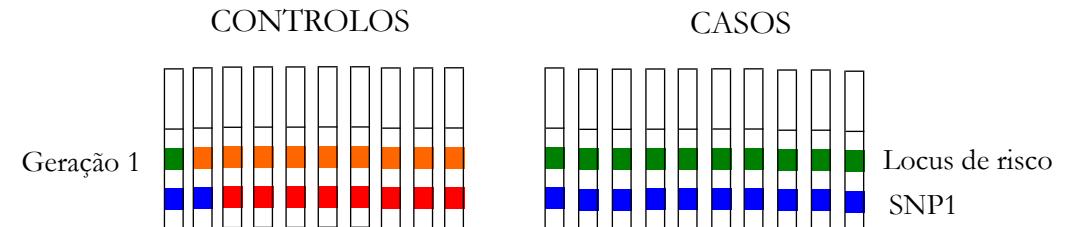
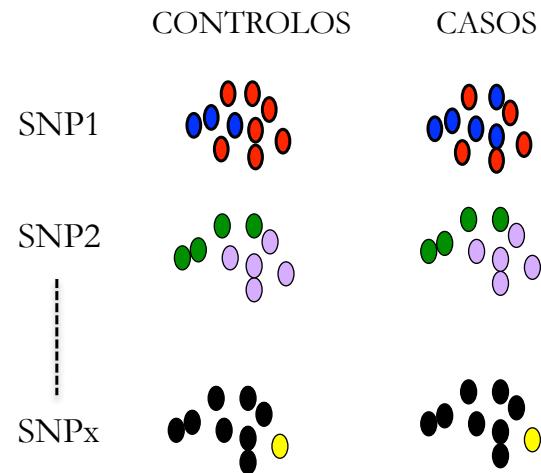


Imagen: Jorge Rocha

22

Uma aplicação do conceito de desequilíbrio de ligação

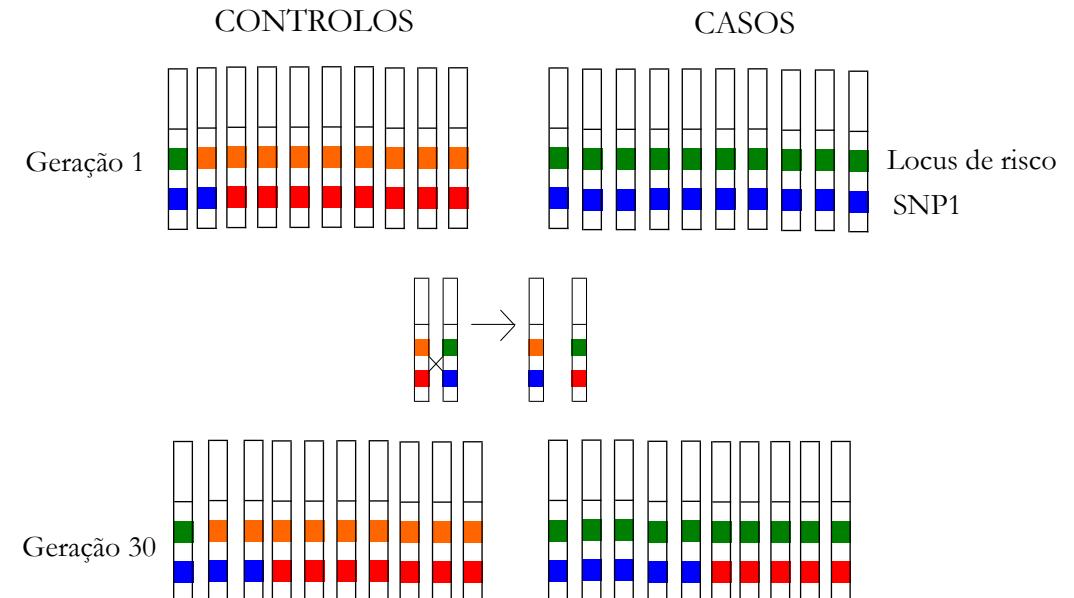
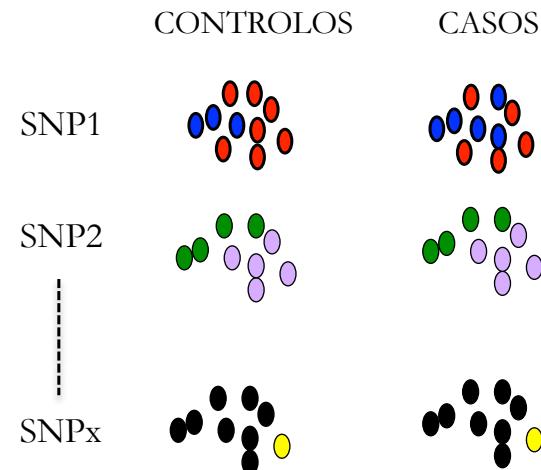


Imagen: Jorge Rocha

23

Uma aplicação do conceito de desequilíbrio de ligação

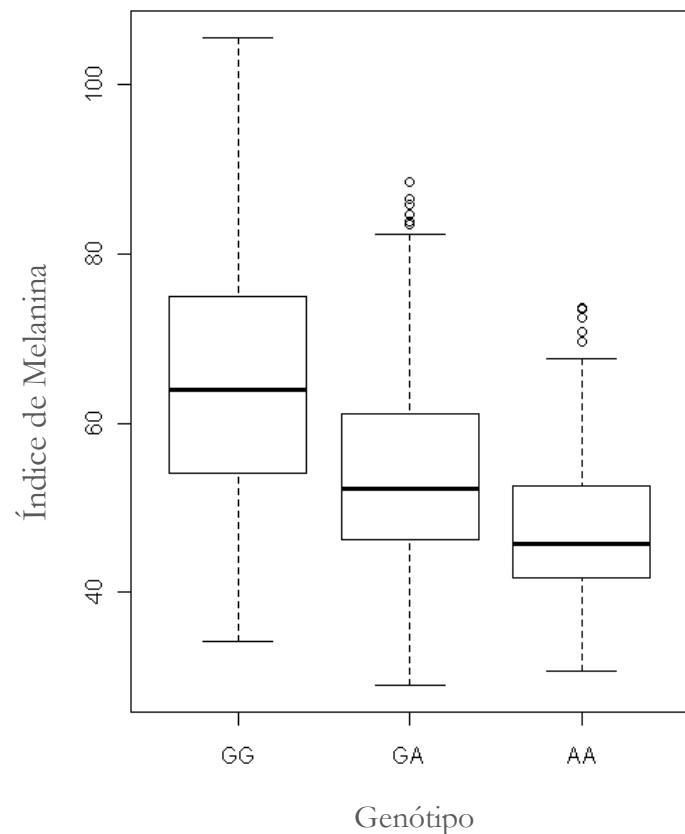


Imagen: Jorge Rocha

24

Uma aplicação do conceito de desequilíbrio de ligação

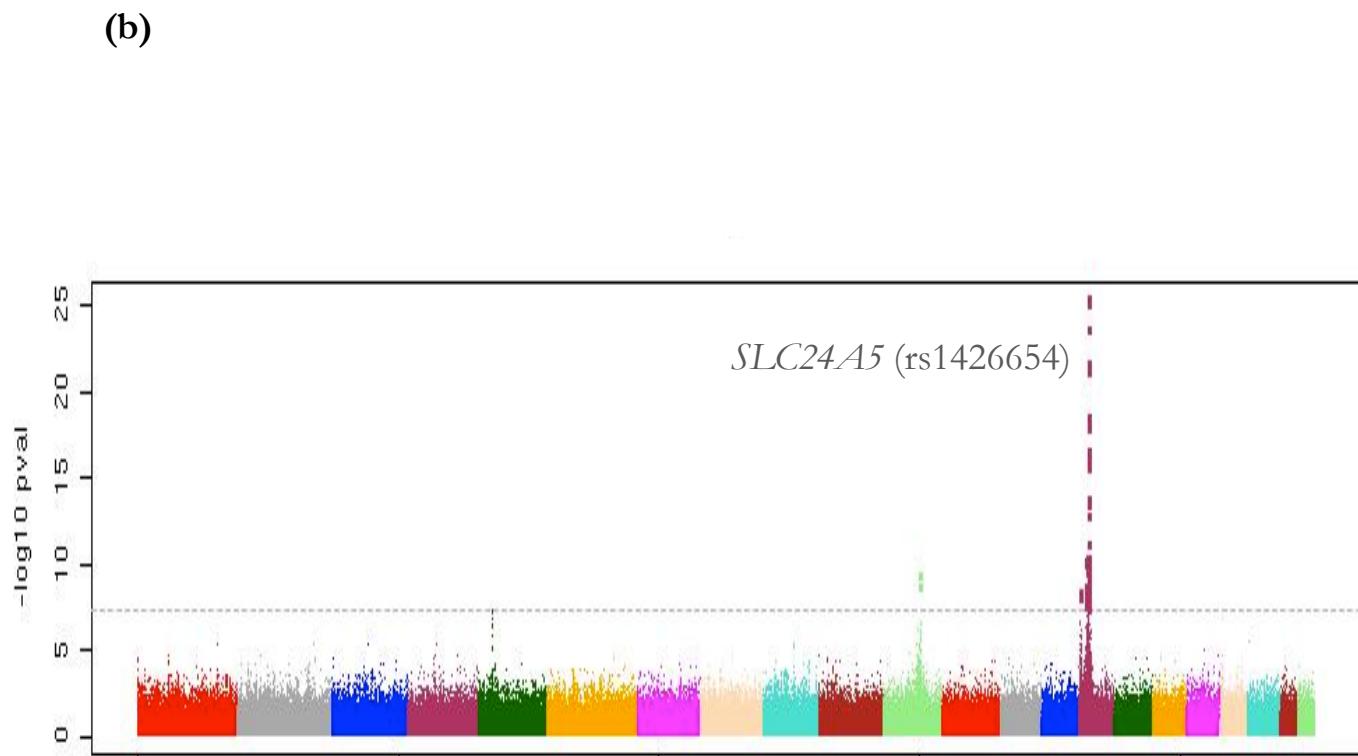
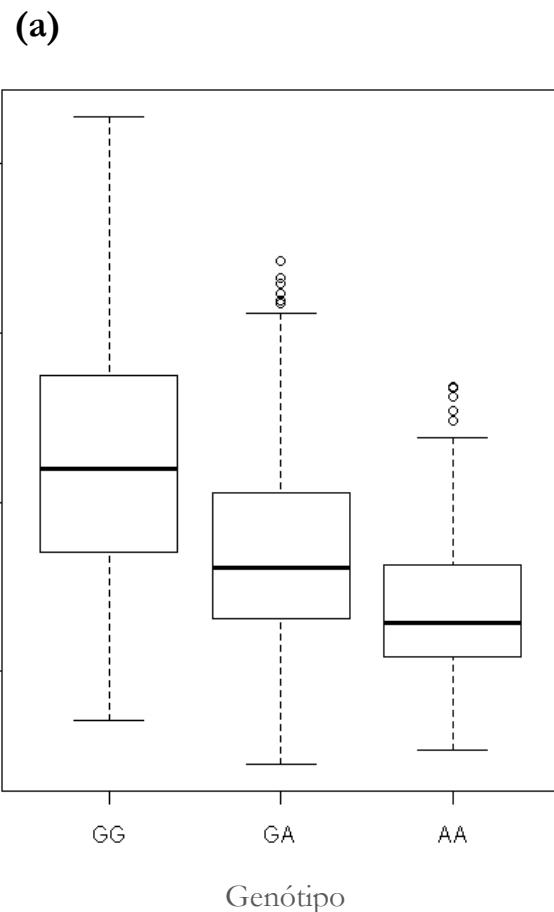


Imagen: Jorge Rocha

25