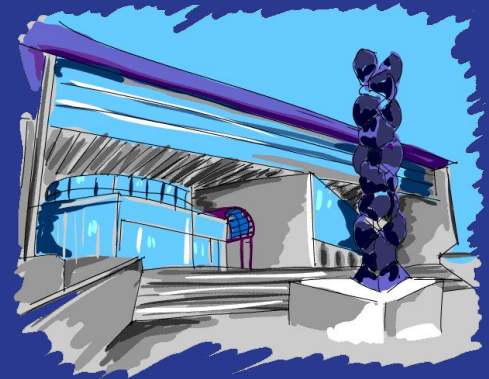
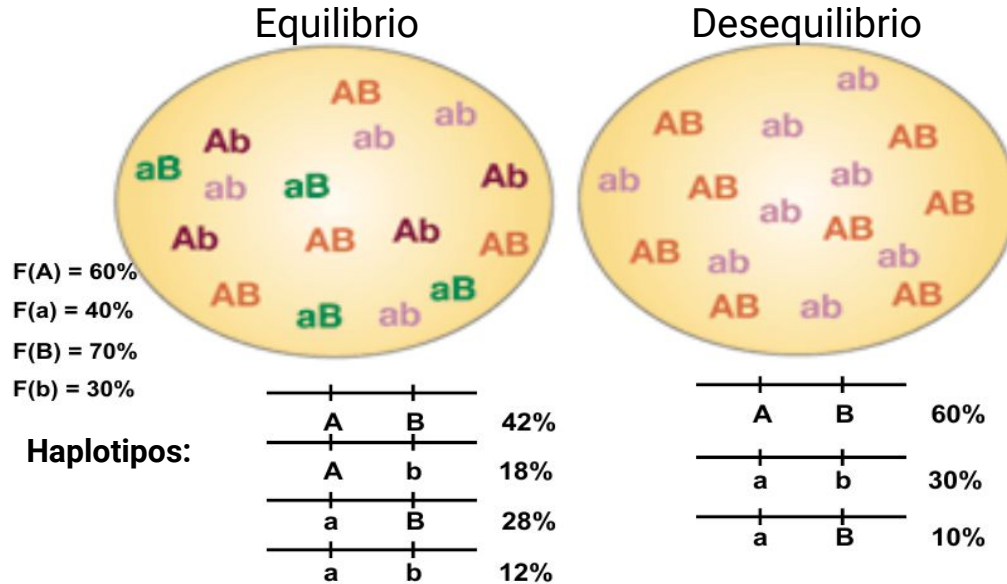


Curso teórico-práctico de estudios de genoma completo en poblaciones mezcladas

Patrón local de desequilibrio de ligamiento



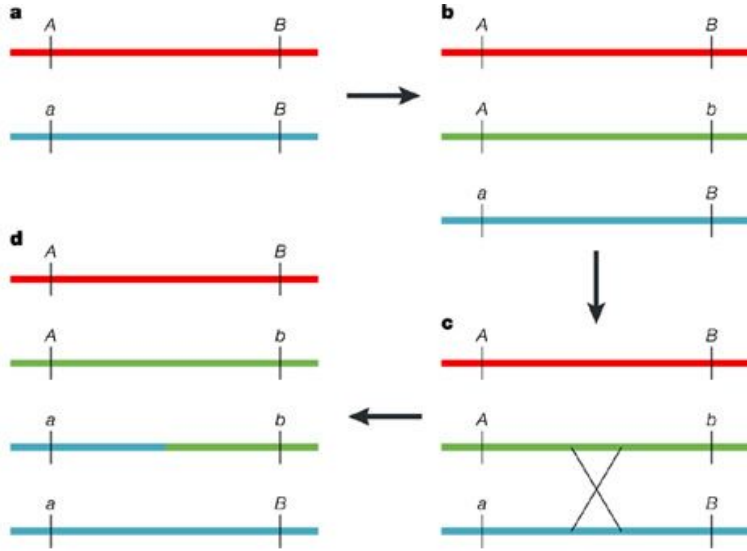
Desequilibrio de ligamiento



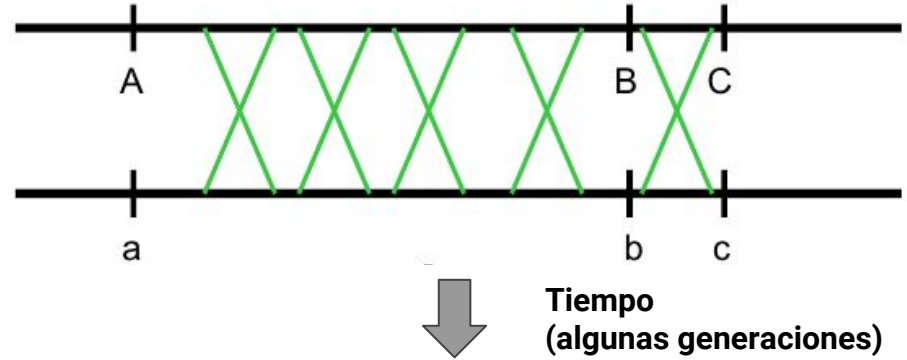
Desequilibrio de ligamiento: Asociación no aleatoria de alelos en 2 o más *loci*

Haplotipo: Conjunto de variaciones del ADN que tienden a ser heredadas juntas

Formación y destino de los haplotipos



Nature Reviews | Genetics



$$p_{AB} = p_A p_B$$

$$p_{BC} > p_B p_C$$

Medidas del desequilibrio de ligamiento

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

Característica: Su signo es arbitrario,
depende de qué alelo se considere primero
Cuando ambos polimorfismos son bialélicos:

$$D_{AB} = -D_{Ab} = -D_{aB} = D_{ab} = D$$

Desventaja: Su rango de valores posibles
está limitado por las frecuencias alélicas

$$\begin{aligned} p_A &= 0.22 \\ p_B &= 0.25 \\ p_{AB} &= 0.206 \end{aligned}$$

$$D = 0.151$$

$$\begin{aligned} p_C &= 0.05 \\ p_D &= 0.07 \\ p_{CD} &= 0.014 \end{aligned}$$

$$D = 0.0105$$

Medidas del desequilibrio de ligamiento

D'

Si queremos normalizar D con respecto a las frecuencias alélicas se puede usar

$$p_A(1-p_B) \text{ o } p_B(1-p_A)$$

Por convención,

Si $D \geq 0$, $D' = D/D_{\max}$, donde $D_{\max} = \min[p_A(1-p_B), p_B(1-p_A)]$

Si $D < 0$, $D' = D/D_{\min}$, donde $D_{\min} = \max[p_A(1-p_B), p_B(1-p_A)]$

- Si $|D'|=1$, uno de los 4 posibles haplotipos no se observa
- Alta correlación con fracción de recombinación
- Inflado cuando las frecuencias alélicas son bajas

$$p_A = 0.22$$

$$p_B = 0.25$$

$$p_{AB} = 0.206$$

$$D = 0.151$$

$$p_A(1-p_B) = 0.165$$

$$p_B(1-p_A) = 0.195$$

$$D' = 0.9152$$

$$p_C = 0.05$$

$$p_D = 0.07$$

$$p_{CD} = 0.014$$

$$D = 0.0105$$

$$p_C(1-p_D) = 0.0465$$

$$p_D(1-p_C) = 0.0665$$

$$D' = 0.2258$$

Medidas del desequilibrio de ligamiento

r^2

Si queremos saber qué tanto A predice B,
conviene normalizar por

$$p_A(1-p_A)p_B(1-p_B)$$

Y para eliminar el signo arbitrario el numerador
es D^2

$$r^2 = D^2 / p_A(1-p_A)p_B(1-p_B)$$

- Si $r^2 = 1$ A implica B,
si $r^2 = 0$ A y B son independientes

$$\begin{aligned}p_A &= 0.22 \\p_B &= 0.25 \\p_{AB} &= 0.206\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}D &= 0.151 \\D' &= 0.9152\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}D^2 &= 0.0228 \\p_A(1-p_A)p_B(1-p_B) &= 0.0322 \\r^2 &= 0.7086\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}p_C &= 0.05 \\p_D &= 0.07 \\p_{CD} &= 0.014\end{aligned}$$

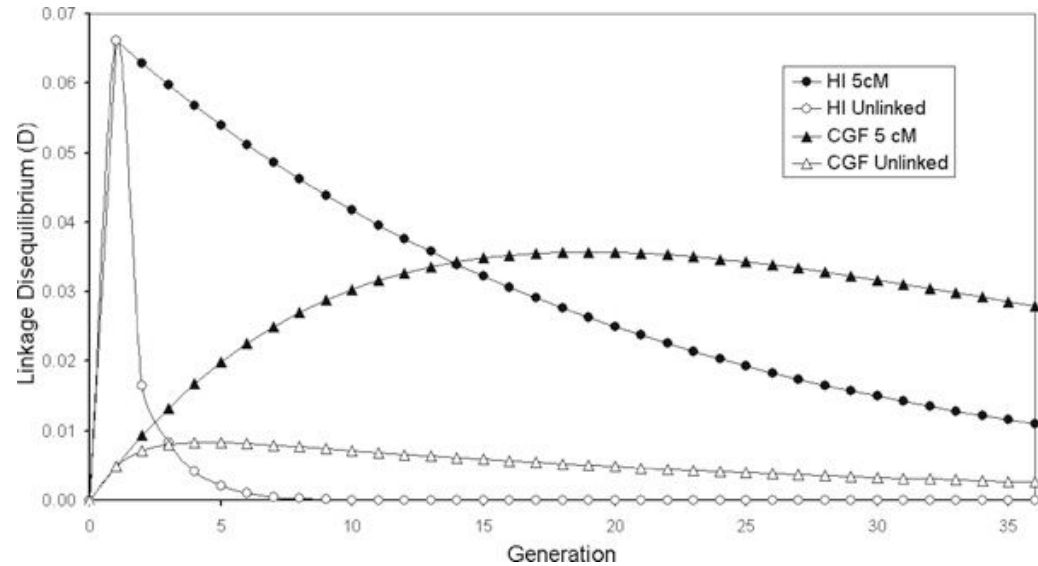
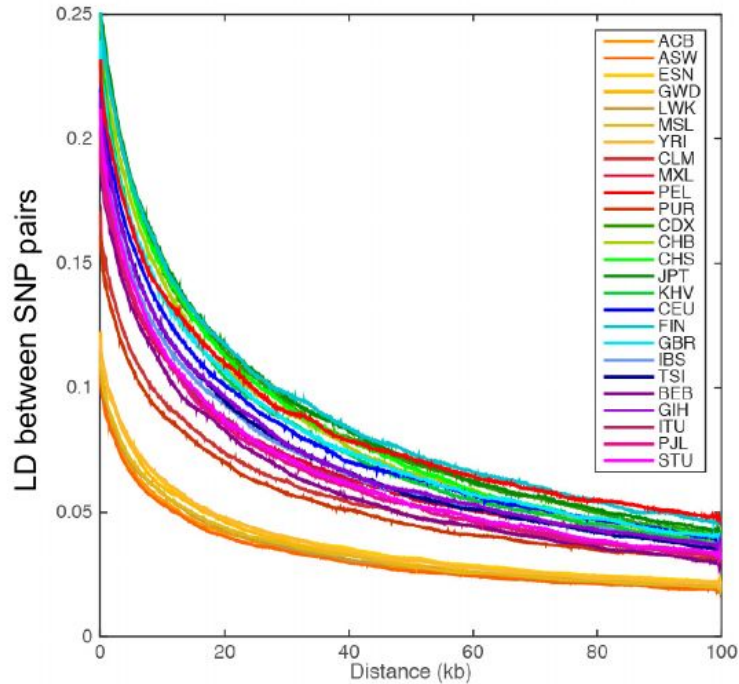
$$\begin{aligned}D &= 0.0105 \\D' &= 0.2258\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}D^2 &= 0.00011 \\p_C(1-p_C)p_D(1-p_D) &= 0.0031 \\r^2 &= 0.0356\end{aligned}$$

Factores que afectan el desequilibrio de ligamiento

- Relacionados a la frecuencia de recombinación
 - Localización cromosómica
 - Secuencia
 - *Hotspots*
- Relacionados a factores evolutivos
 - Selección natural
 - Flujo genético
 - Mutación, conversión génica
 - Deriva génica
 - Antigüedad de la población

Antigüedad poblacional y mestizaje en el desequilibrio de ligamiento

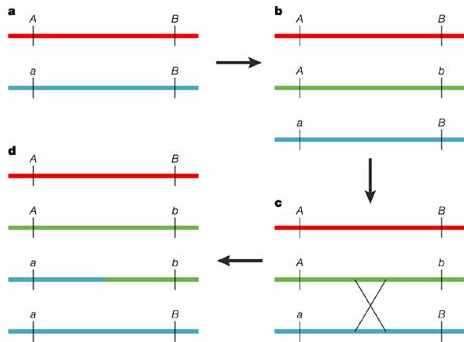


The 1000 Genomes Project Consortium
Nature 2015
Indrani Halder, Mark Shriver
Hum Genomics 2003

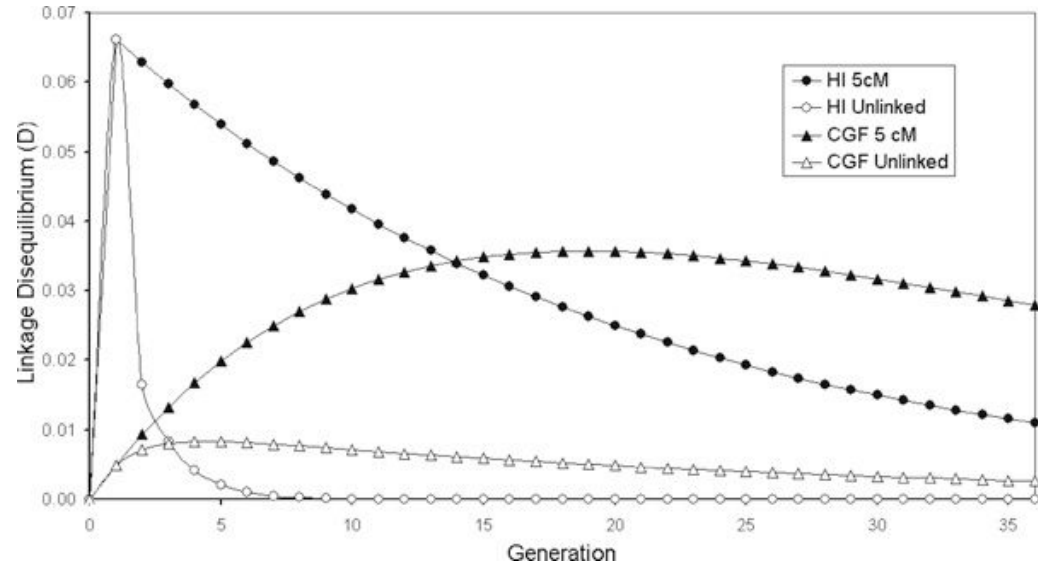
Antigüedad poblacional y mestizaje en el desequilibrio de ligamiento

$$D_{AB}(t+1) = (1 - c) D_{AB}(t)$$

Si $c = 0.5$, $D_{AB}(t+1) = D_{AB}(t)/2$

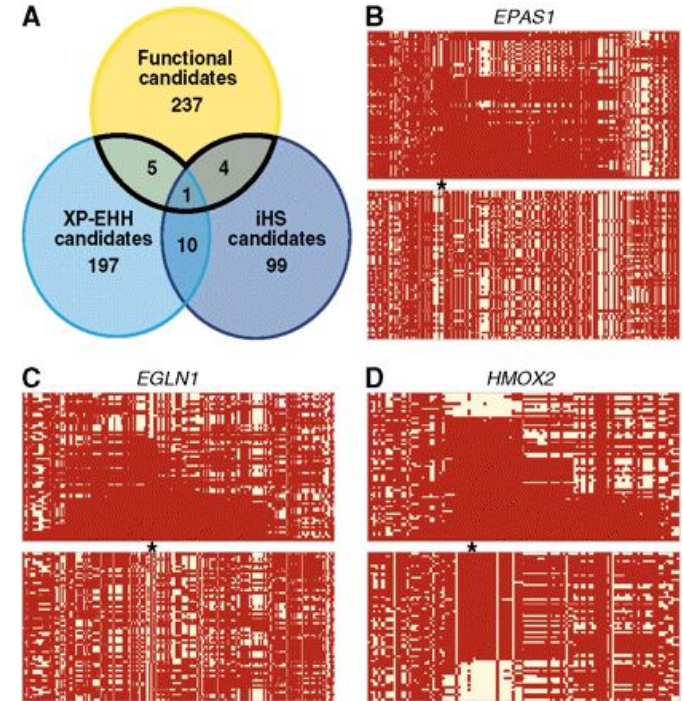
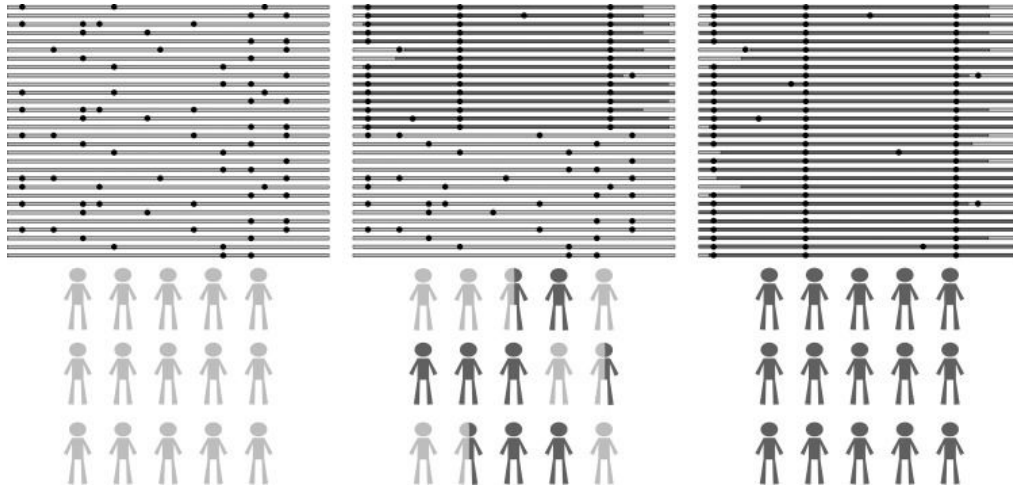


Nature Reviews | Genetics



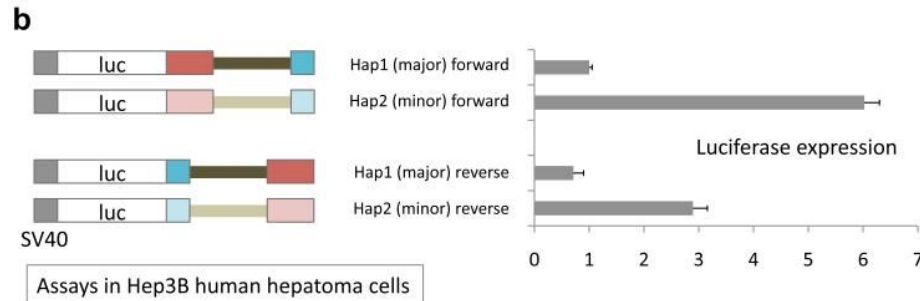
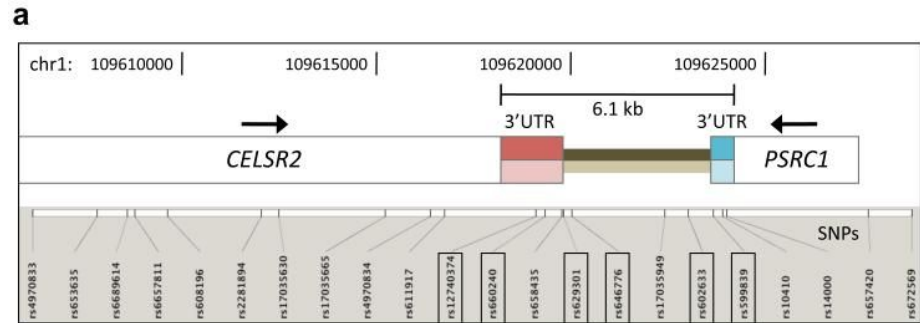
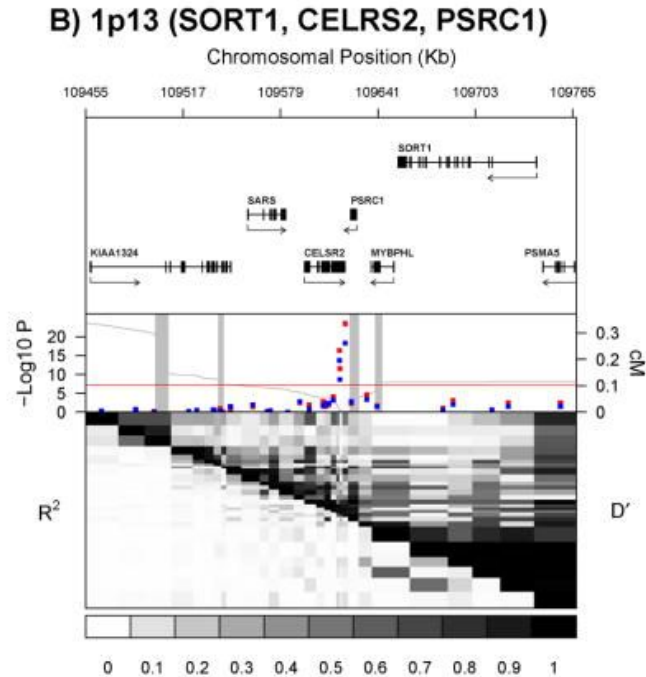
Aplicaciones

Detección de selección positiva



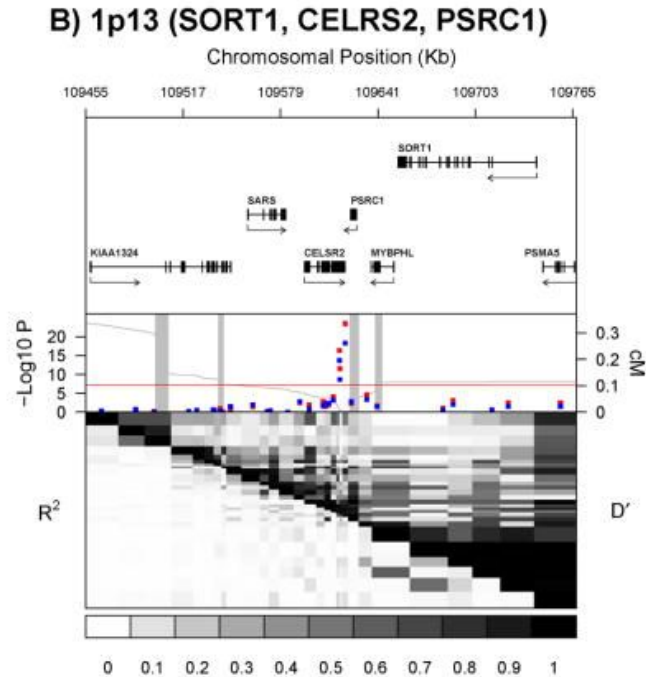
Aplicaciones

Asociación por disequilibrio de ligamiento

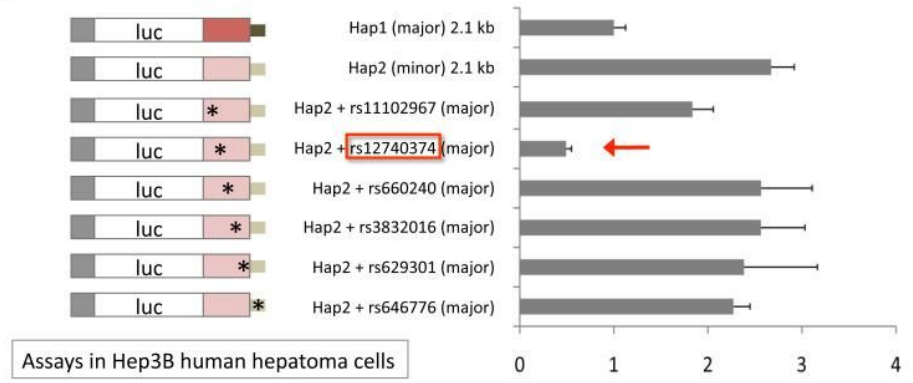


Aplicaciones

Asociación por disequilibrio de ligamiento



C



Aplicaciones

Asociación por disequilibrio de ligamiento

