



Ciências  
ULisboa

# LINKAGE DISEQUILIBRIUM AND THE POPULATION RECOMBINATION PARAMETER



*Genómica e Alterações Ambientais*

MADALENA RODOLFO  
58039

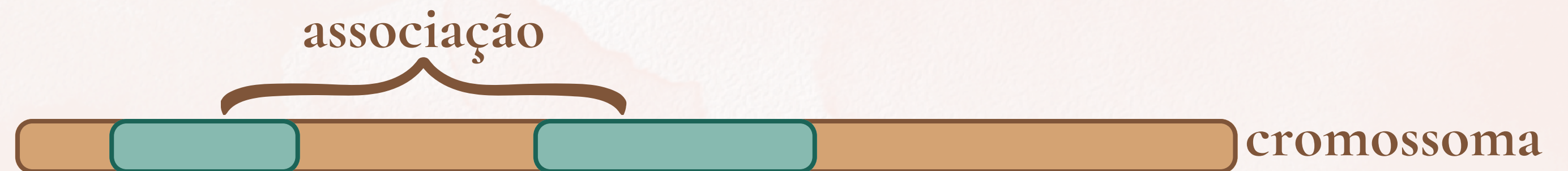


# O QUE É O LINKAGE DISEQUILIBRIUM?



Associação não aleatória entre alelos de diferentes loci

Proporção de um alelo não independente da proporção de outro alelo





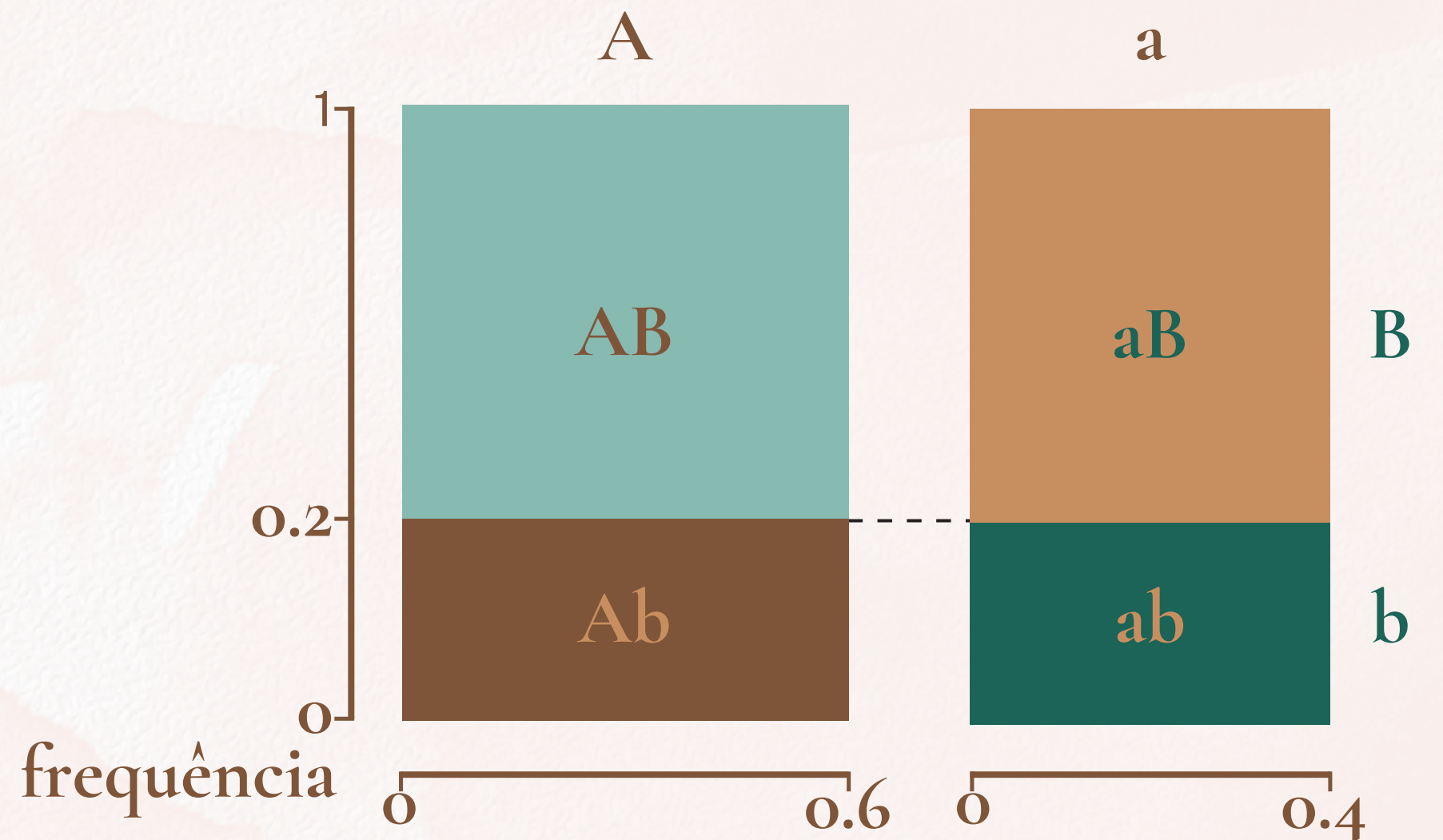
# QUANDO EM EQUILÍBRIO...

Frequência de B igual nos cromossomas com A e a

Frequência dos haplótipos

produto da frequência dos alelos que o constituem

igual de geração em geração





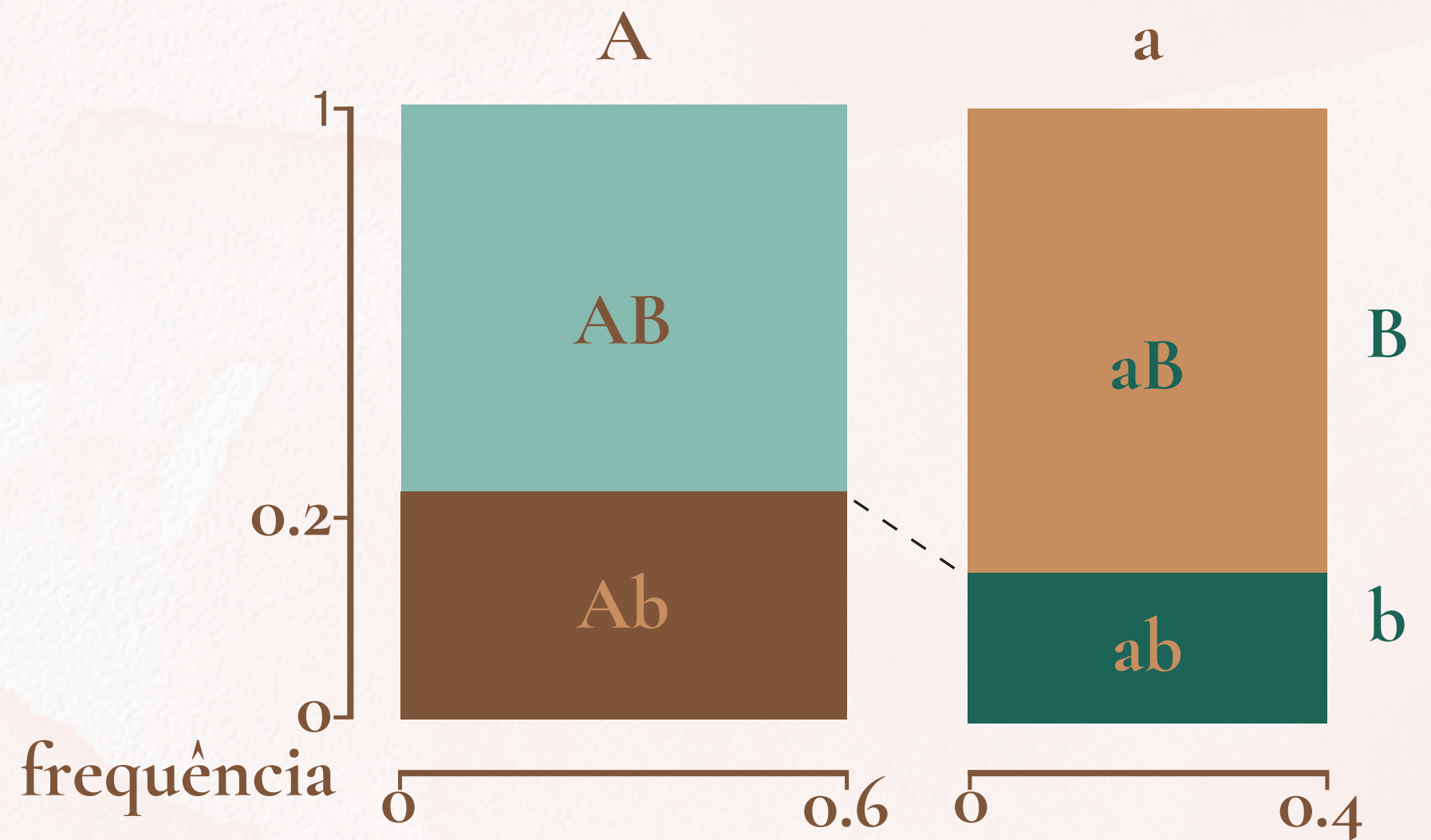
# QUANDO EM DESEQUILÍBRIO...

Frequência de B diferente nos cromossomas com A e a

Frequência dos haplótipos

→ produto da frequência dos alelos que o constituem

→ diferente de geração em geração





# FATORES QUE CAUSAM E REDUZEM O LD



Seleção natural

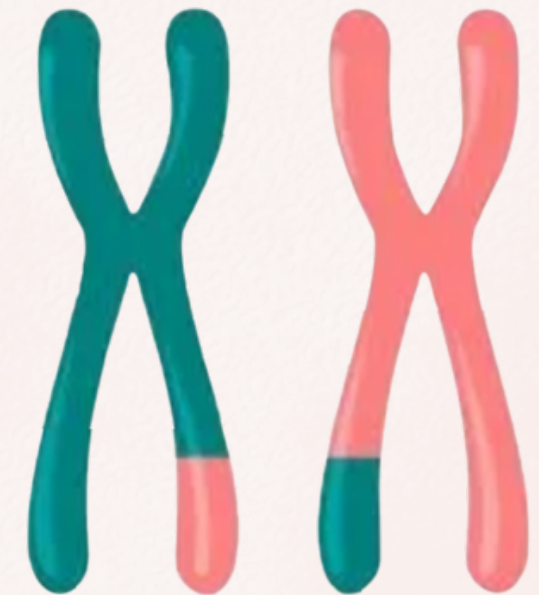
Deriva genética



Admixture



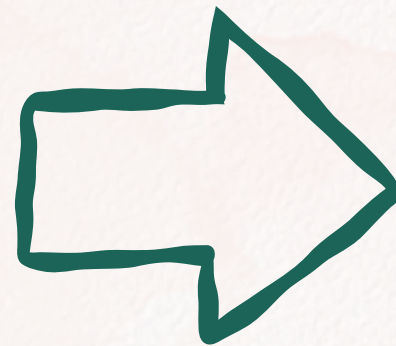
Recombinação





# MEDIÇÃO DO LD

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



D varia entre  
0,25 e -0,25

D = 0  
Equilíbrio

D'

$$D \geq 0$$
$$D_{\max} = \min(p_A q_b, p_a q_B)$$

$$D' = D / D_{\max}$$

$$D < 0$$
$$D_{\min} = \max(-p_A q_B, -p_a q_b)$$

$$D' = D / D_{\min}$$

varia entre 0 e 1



# MEDIÇÃO DO LD

D'

$$\hat{D}_{AB} = f_{AB} - f_A f_B$$

$$|D'| = \begin{cases} \frac{-\hat{D}_{AB}}{\min(\hat{f}_A \hat{f}_B, \hat{f}_a \hat{f}_b)} & \hat{D}_{AB} < 0 \\ \frac{\hat{D}_{AB}}{\min(\hat{f}_A \hat{f}_b, \hat{f}_a \hat{f}_B)} & \hat{D}_{AB} > 0 \end{cases}$$



$$r = \frac{D}{\sqrt{p_A p_B q_a q_b}}$$

$$r^2 = \Delta^2 = \frac{D^2}{p_A p_B q_a q_b}$$



# RECOMBINAÇÃO E LINKAGE DISEQUILIBRIUM

$r$  varia entre 0 e 0,5

1cM  $\rightarrow$  1 recombinação em 100

1 milhão de bases (Mb)  
em humanos

Desertos de recombinação: 0,3cM por 1Mb  
Jungles de recombinação:  $>0,3cM$  por 1Mb

em machos 1Mb = 19cM

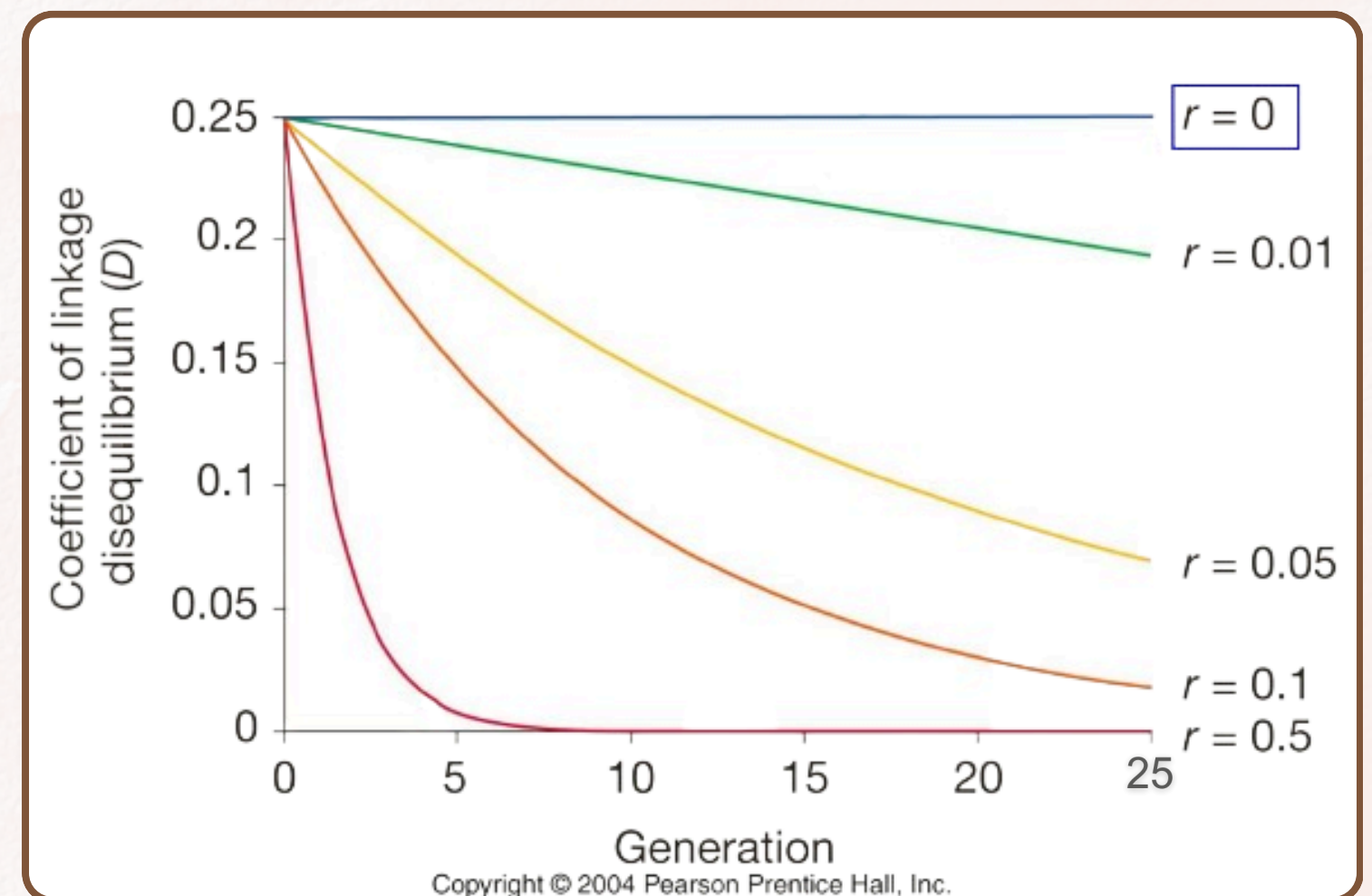


GRÁFICO 1 - EFEITO DA RECOMBINAÇÃO NO LINKAGE DESIQUILIBRIUM



# RECOMBINAÇÃO E LINKAGE DISEQUILIBRIUM



Parâmetro de recombinação populacional ( $\rho$ )

$N_e \rightarrow$  Tamanho efetivo da população

$c \rightarrow$  Taxa de recombinação

$$\rho = 4N_e c$$

$$r^2 = 1/(1+\rho) \quad \text{ou} \quad r^2 \approx 1/\rho$$

(Medida do LD)

$$\begin{aligned} p_{AB}' &= p_{AB} - rD \\ p_{Ab}' &= p_{Ab} + rD \\ p_{aB}' &= p_{aB} + rD \\ p_{ab}' &= p_{ab} - rD \\ D' &= p_{AB}'p_{ab}' - p_{Ab}'p_{aB}' \\ &= (p_{AB} - rD)(p_{ab} - rD) - (p_{Ab} + rD)(p_{aB} + rD) \\ &= (p_{AB}p_{ab} - p_{Ab}p_{aB}) - rD(p_{AB} + p_{ab} + p_{Ab} + p_{aB}) \\ &= D - rD \\ &= (1-r)D \end{aligned}$$

Fórmula geral:

$$D_t = (1-r)^t D_o$$



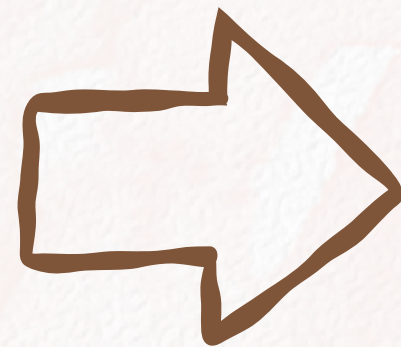
# GENE DA LACTASE E GENE MCM6



Proximidade física

Relação funcional

Seleção positiva



Linkage Disequilibrium



# IMPORTÂNCIA DE ESTUDAR O LD

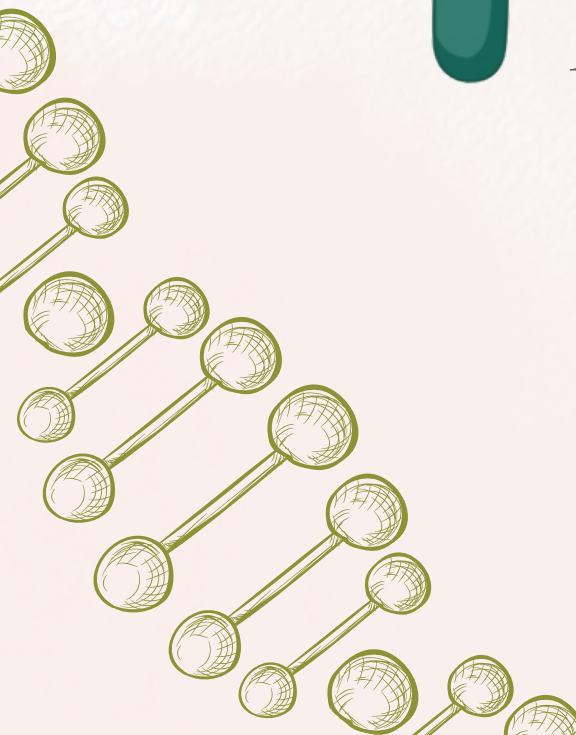
---



Entender a evolução do genoma

Identificar variantes genéticas associadas a doenças

Ajudar na compreensão da história populacional





# REFERÊNCIAS

---

- Paulo, O. (2023). Linkage Disequilibrium [Apresentação de slides]. Biologia Evolutiva, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa;
- Slatkin, M. Linkage disequilibrium — understanding the evolutionary past and mapping the medical future. *Nat Rev Genet* 9, 477–485 (2008). <https://doi.org/10.1038/nrg2361>;
- Schlebusch, C., Sjödin, P., Skoglund, P. et al. Stronger signal of recent selection for lactase persistence in Maasai than in Europeans. *Eur J Hum Genet* 21, 550–553 (2013). <https://doi.org/10.1038/ejhg.2012.199>;
- Haith, M. M., & Benson, J. B. (Eds.). (2008). *Encyclopedia of infant and early childhood development*. Elsevier Academic Press.



# OBRIGADA



*Genómica e Alterações Ambientais*

MADALENA RODOLFO  
58039