

Медицинская геномика

Василий Евгеньевич Раменский
Анастасия Александровна Жарикова и Мария Ильинична Зайченко

ramensky@gmail.com, azharikova89@gmail.com

НМИЦ Терапии и профилактической медицины
Факультет биоинженерии и биоинформатики МГУ
Институт искусственного интеллекта МГУ

2024

Лекция 2

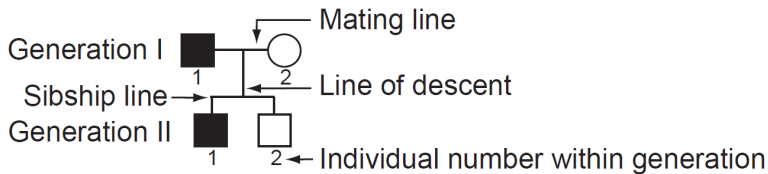
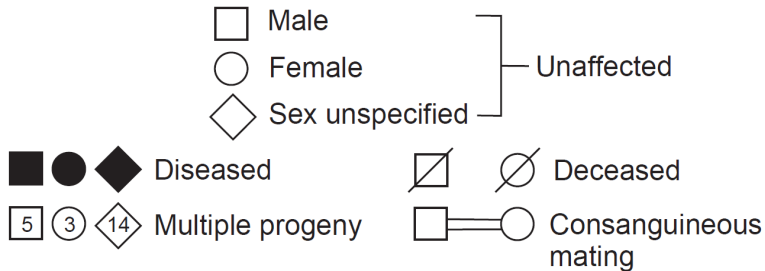
Передача мутаций

- 1 Введение: определения, жизненный цикл человека
- 2 Законы Менделя. Передача аллелей. Фаза генотипа
- 3 Гаплотипы и гаплогруппы
- 4 Мейоз, кроссинговер и рекомбинация
- 5 Гаплотипы AρoE
- 6 Генетическое расстояние, сцепление

Некоторые определения

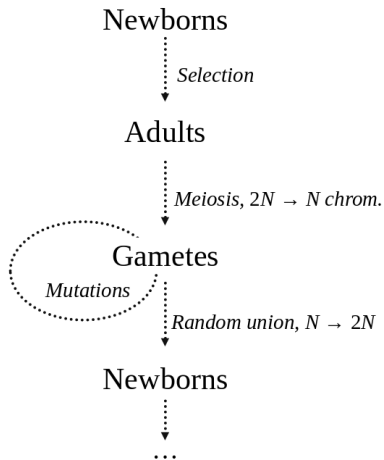
- **Локус** – уникальный участок на хромосоме, определяющая ген или последовательность ДНК.
- **Аллели** (A, a, B, b) – альтернативные версии локуса (гена).
- **Генотип** – перечень аллелей, которые находятся в одном или нескольких локусах: AA, Aa, dd...
- **Фенотипы, характеристики, или признаки** – наблюдаемые свойства организма.
- Человек является **гомозиготным** в локусе если обе аллели в локусе одинаковые, и **гетерозиготным** если они разные.
- Человек является **гемизиготным** если у него имеется только один аллель в локусе. Причиной может быть то, что локус находится на X- или Y-хромосоме у мужчин, или одна из копий аутосомного локуса отсутствует.
- Признак является **доминантным**, если он проявляется в гетерозиготном организме, в ином случае он является **рецессивным**.

Символы, используемые в схемах родословных



Hartwell – *Genetics. From genes to genomes.*

Жизненный цикл человека



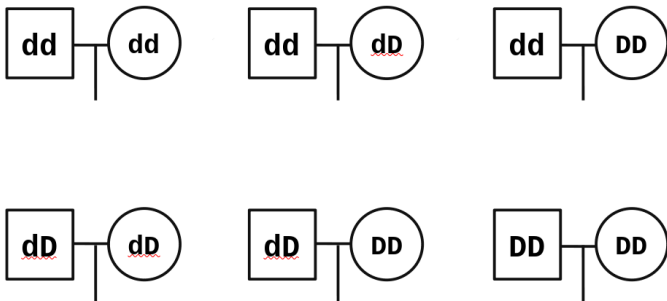
Законы Менделя

Figure 2.2 Gregor Mendel. Photographed around 1862 holding one of his experimental plants.

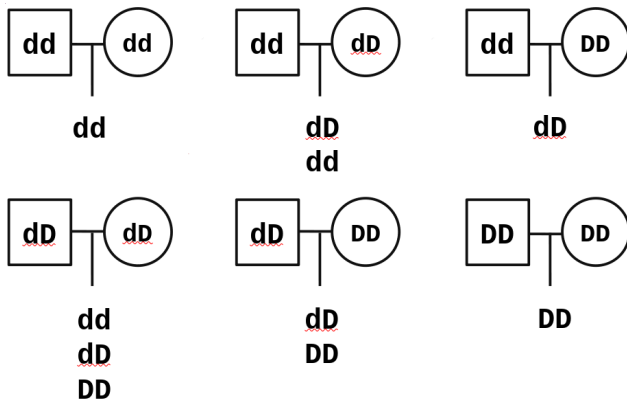


Закон	Определение
Закон сегрегации	В процессе образования гамет, аллели каждого гена расходятся таким образом, что каждая гамета несет только один аллель для каждого гена.
Закон независимого наследования	Гены, отвечающие за различные признаки, могут независимо сегрегироваться при формировании гамет.
Закон доминирования признаков	Часть аллелей является доминантными, в то время как другая – рецессивными. Организм с хотя бы одним доминантным аллелем будет носителем признака, соответствующий этому аллелю.

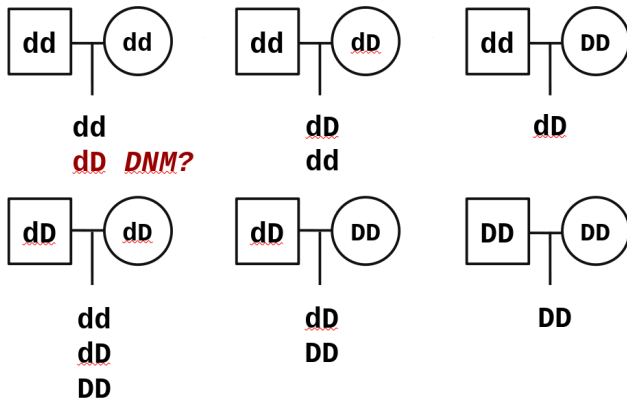
Передача аллелей подчиняется законам Менделя



Передача аллелей подчиняется законам Менделя



Передача аллелей подчиняется законам Менделя



Вопрос

Какие существуют другие примеры DNM?

Передача аллелей подчиняется законам Менделя 🏠

Генотип отца	Генотип матери	Генотип потомства		
		dd	dD	DD
dd	dd	1	0	0
dd	dD	1/2	1/2	0
dd	DD	0	1	0
dD	dd	1/2	1/2	0
dD	dD	1/4	1/2	1/4
dD	DD	0	1/2	1/2
DD	dd	0	1	0
DD	dD	0	1/2	1/2
DD	DD	0	0	1

Распределение вероятностей генотипов потомков, с учетом генотипов родителей
(Duncan Thomas – *Statistical Methods in Genetic Epidemiology*)

Фазированные и нефазированные генотипы

Фазирование генотипов: определение происхождения аллеля – от отца или от матери.

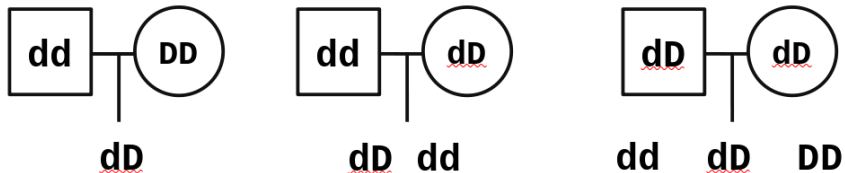


X \bar{Y} : нефазированный генотип

X|Y: отцовский | материнский

Фазированные и нефазированные генотипы

Фазирование генотипов: определение происхождения аллеля – от отца или от матери.

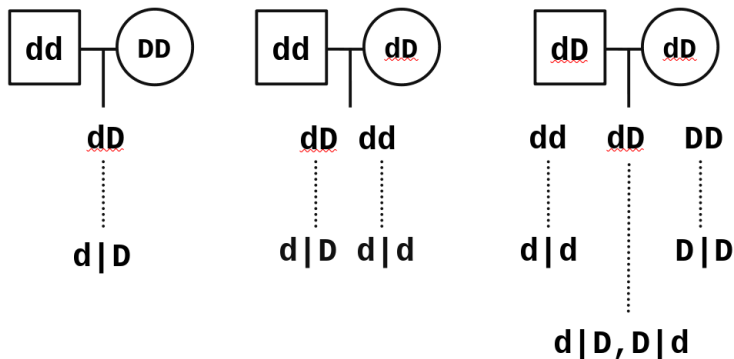


X_Y: нефазированный генотип

X|Y: отцовский | материнский

Фазированные и нефазированные генотипы

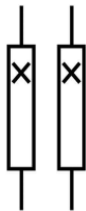
Фазирование генотипов: определение происхождения аллеля – от отца или от матери.



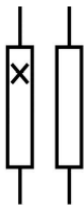
X_Y: нефазированный генотип

X|Y: отцовский | материнский

Почему важны фазы генотипов?



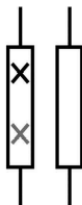
Homozygous



Heterozygous



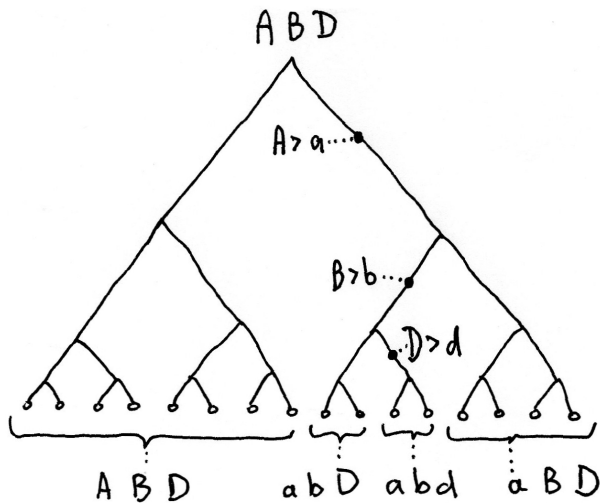
Compound
Heterozygous
(*trans*)



Compound
Heterozygous
(*cis*)

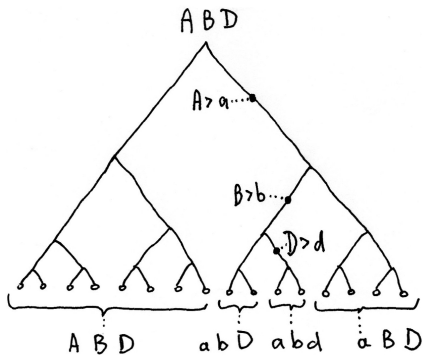
Гаплотипы

Гаплотипы: комбинация аллелей, наследуемых совместно.



Галлотипы

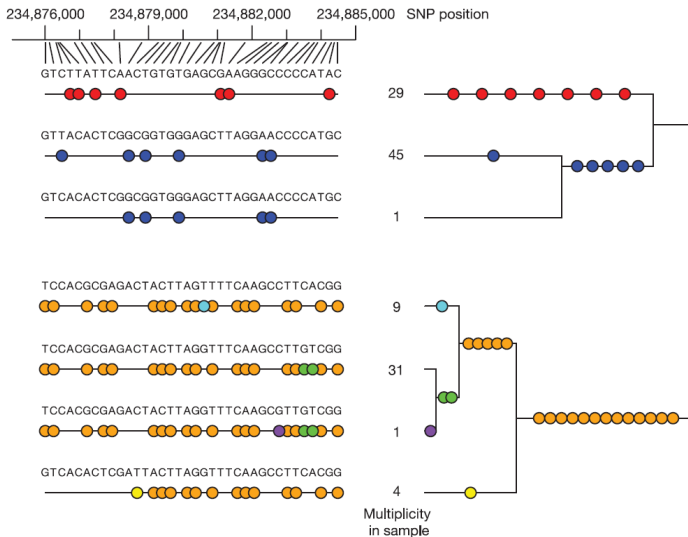
Галлотипы: комбинация аллелей, наследуемых совместно.



Номер галлотипа	Галлотип	Частота
0	A B D	8/16
1	a b D	2/16
2	a b d	2/16
3	a B D	4/16
-	A b D	0
-	A b d	0
-	A B d	0
-	a B d	0

- Для N аллелей существует $\sim N$ комбинаций (галлотипов), а не 2^N
- Аллели сцеплены: d и b , и т.д.

Галлотипы: более жизненный пример (HarMap project)



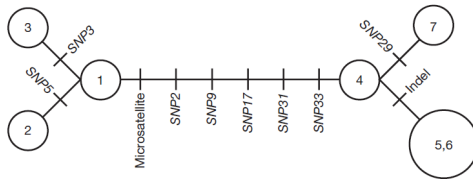
Галлотипы: более жизненный пример

(a) Haplotypes

Individual	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	Haplotype	Haplotype class	
1	G	G	C	A	T	C	G	G	C	C	C	G	T	T	A	C	G	T	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	G	T	G	A	A	T	C	A	I-a	
2	G	G	C	A	A	C	G	C	C	C	C	G	T	T	A	C	G	T	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	G	T	G	A	A	T	C	B	I-b	
3	G	G	G	A	A	C	G	C	C	C	C	G	T	T	A	C	G	T	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	G	T	G	A	A	T	C	C	I-c	
4	G	C	C	A	T	C	G	C	T	C	C	C	G	T	T	A	C	T	T	A	G	A	G	A	G	-	-	-	-	G	T	T	A	G	T	C	D	II-a
5	G	C	C	A	T	C	G	C	T	C	C	-	-	-	T	A	C	T	T	A	G	A	G	A	G	-	-	-	-	G	T	T	A	G	T	C	E	II-b
6	G	C	C	A	T	C	G	C	T	C	C	-	-	-	T	A	C	T	T	A	G	A	G	A	G	-	-	-	-	G	T	T	A	G	T	C	F	II-b
7	G	C	C	A	T	C	G	C	T	C	C	C	G	T	T	A	C	T	T	A	G	A	G	A	G	-	-	-	C	T	T	A	G	T	C	G	II-c	

Indel
Microsatellite

(b) Haplotype network



Griffiths – Introduction to Genetic Analysis

Гаплотипы: более жизненный пример

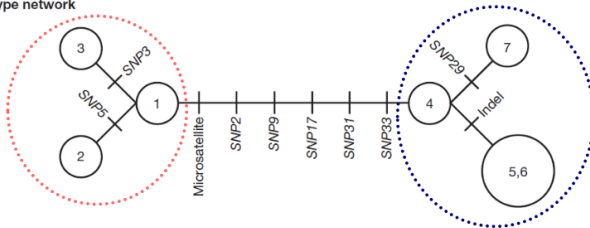
(a) Haplotypes

Individual	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	Haplotype	Haplotype class
1	G	G	C	A	T	C	G	C	G	C	C	G	T	T	A	C	G	T	A	G	A	G	A	G	A	G	G	T	G	A	A	T	C	A	I-a		
2	G	G	C	A	T	C	G	C	G	C	C	G	T	T	A	C	G	T	A	G	A	G	A	G	A	G	G	T	G	A	A	T	C	B	I-b		
3	G	G	G	A	T	C	G	C	G	C	C	G	T	T	A	C	G	T	A	G	A	G	A	G	A	G	G	T	G	A	A	T	C	C	I-c		
4	G	C	C	A	T	C	G	C	T	C	C	G	T	T	A	C	T	A	G	A	G	A	G	A	G	A	G	T	T	A	A	T	C	D	II-a		
5	G	C	C	A	T	C	G	C	T	C	C	-	-	-	T	A	C	T	T	A	G	A	G	A	G	-	-	-	-	-	-	-	-	E	II-b		
6	G	C	C	A	T	C	G	C	T	C	C	-	-	-	T	A	C	T	T	A	G	A	G	A	G	-	-	-	-	-	-	-	-	F	II-b		
7	G	C	C	A	T	C	G	C	T	C	C	G	T	T	A	C	T	T	A	G	A	G	A	G	-	-	-	-	C	T	T	A	A	T	G	I-c	

Indel: positions 12-14 (GTT) in individuals 1-3, (GTT) in 4, (-) in 5-7.

Microsatellite: positions 21-28 (AGAGAGAGAG) in individuals 1-3, (AGAGAGAG) in 4, (-) in 5-7.

(b) Haplotype network

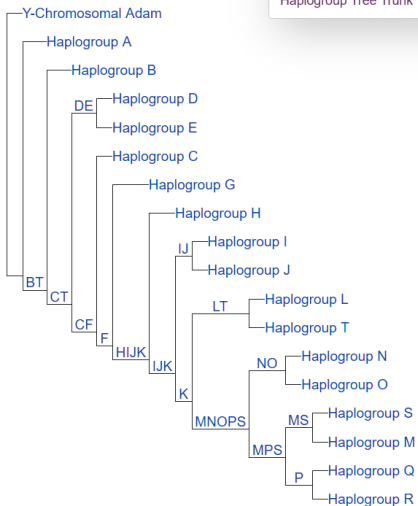


Griffiths – *Introduction to Genetic Analysis*

Галлотипы: более жизненный пример

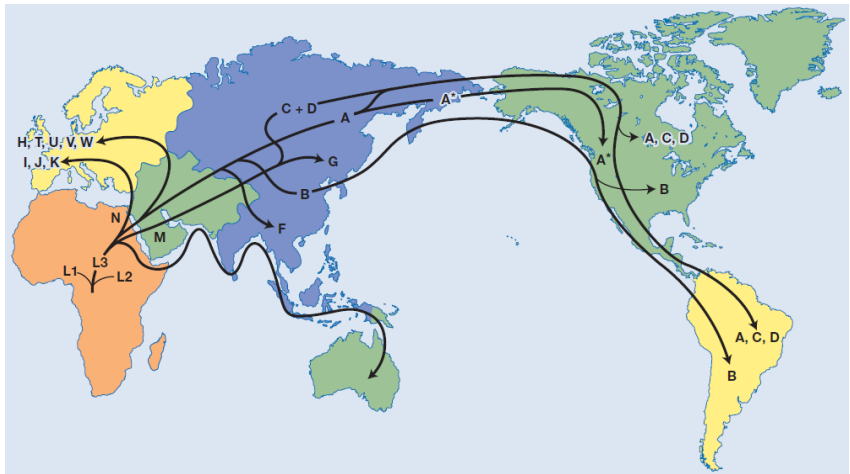
Phylogenetic tree of Y-DNA haplogroups ^[10]

Copyright 2015 ISOGG. "ISOGG 2015 Y-DNA Haplogroup Tree Trunk" isogg.org.



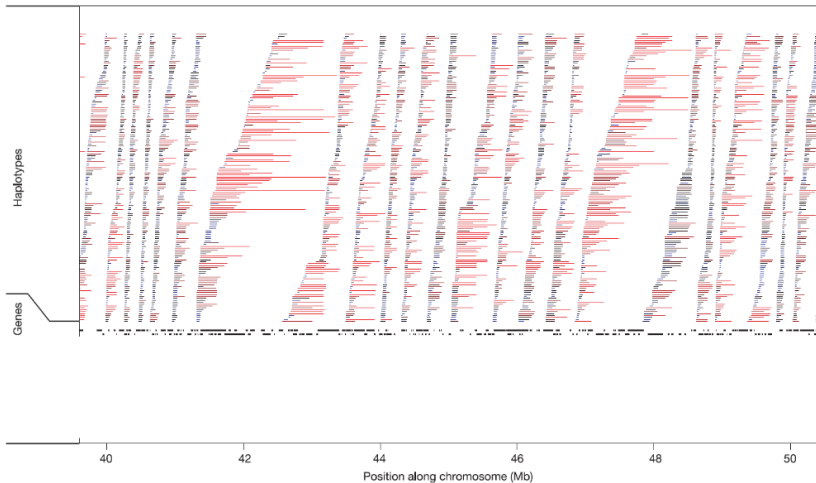
Галлотипы: более жизненный пример

Карта миграции людей, основанная на митохондриальной ДНК.



Griffiths – *Introduction to Genetic Analysis*

Гаплотипы: более жизненный пример

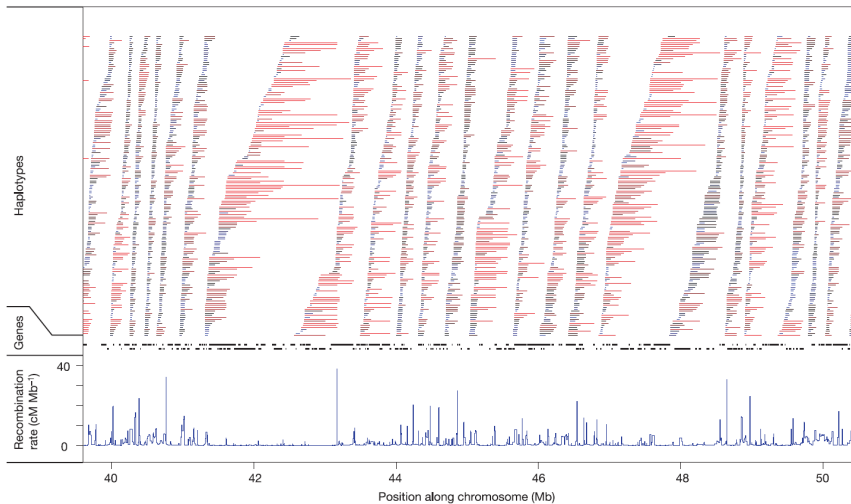


Vol 437|27 October 2005|doi:10.1038/nature04226

HapMap Project



Гаплотипы: более жизненный пример



HapMap Project

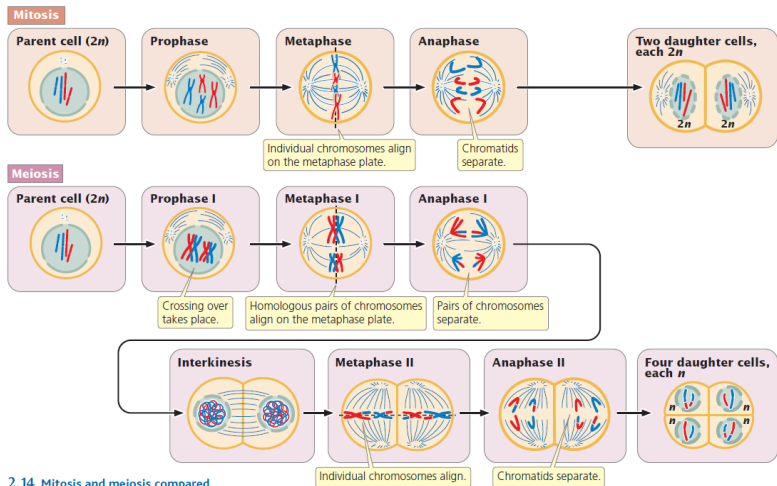
Prerequisites

- Мейоз, механизмы рекомбинации

– Ах, королева, – игриво трещал Коровьев, – вопросы крови – самые сложные вопросы в мире! <...> Я ничуть не погрешу, если, говоря об этом, упомяну о причудливо тасуемой колоде карт

М. А. Булгаков

Митоз и мейоз



2.14 Mitosis and meiosis compared.

Pierce – *Genetics Essentials. Concepts and Connections*

Случайное распределение хромосом во время мейоза 🏠

diploid primary spermatocytes

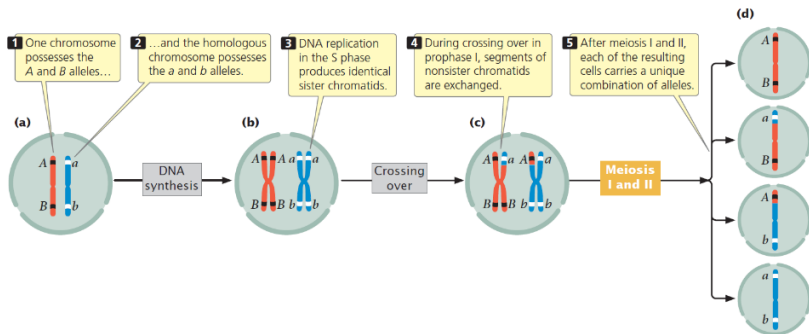
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	maternal
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	paternal

↓
meiosis

haploid sperm cells

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	sperm 1
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	sperm 2
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	Y	sperm 3
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	sperm 4
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	X	sperm 5

Произвольный пример 5 из $2^{23} = 8\,388\,608$ комбинаций хромосом в сперматозоидах, предполагая отсутствие рекомбинации
Strachan, Read – *Human Molecular Genetics*

Кроссинговер дает дополнительную генетическую изменчивость 

Pierce – *Genetics Essentials. Concepts and Connections*

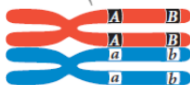
Кроссинговер: обмен генетической информацией между гомологичными хромосомами. Кроссинговер является основой для межхромосомной рекомбинации, создавая новые комбинации аллелей на хроматиде.

Кроссинговер дает дополнительную генетическую изменчивость 🏠

(a) No crossing over

1 Homologous chromosomes pair in prophase I.

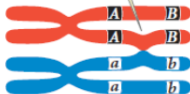
2 If no crossing over takes place,...



Meiosis II

**(b) Crossing over**

1 A crossover may take place in prophase I.



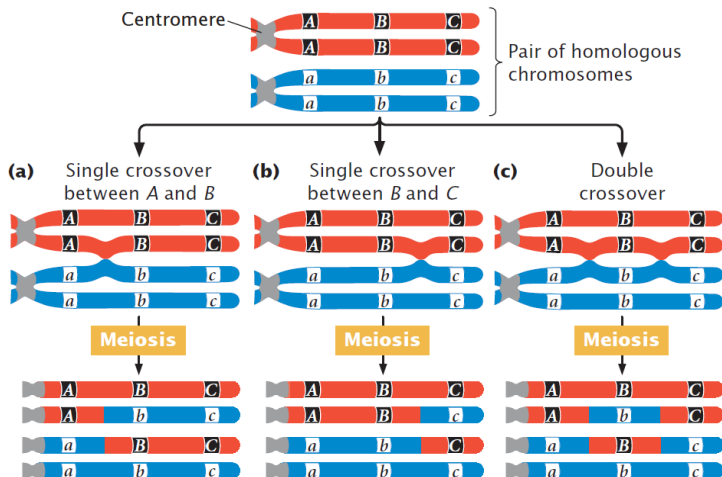
Meiosis II



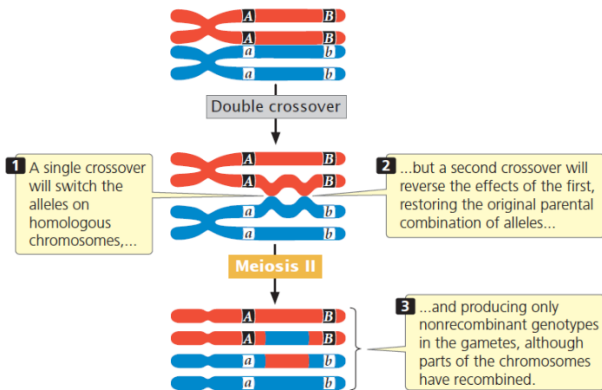

5.6 A single crossover produces half nonrecombinant gametes and half recombinant gametes.

Pierce – *Genetics Essentials. Concepts and Connections*

Кроссинговер дает дополнительную генетическую изменчивость

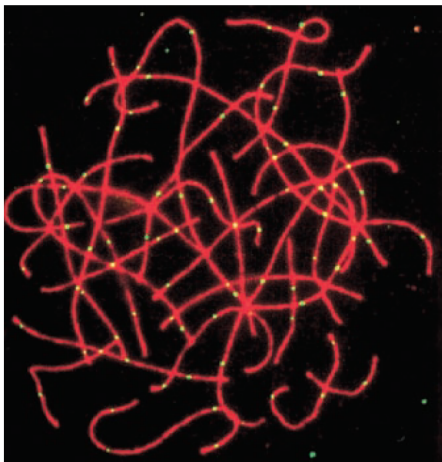


Pierce – *Genetics Essentials. Concepts and Connections*

Кроссинговер дает дополнительную генетическую изменчивость 

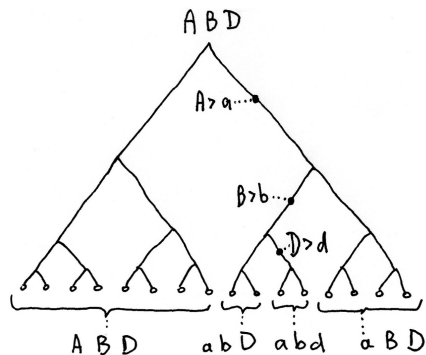
5.11 A two-strand double crossover between two linked genes produces only nonrecombinant gametes.

Pierce – *Genetics Essentials. Concepts and Connections*

Кроссинговер дает дополнительную генетическую изменчивость **Figure 19–9 Multiple crossovers can occur between homologous chromosomes.**

Shown is a light micrograph of a spread of the chromosomes of a human oocyte (egg-cell precursor) at the stage where all four chromatids—maternal and paternal—are still tightly associated: each single long thread (stained red) is a bivalent containing four DNA double helices. Sites of recombination are marked by the presence of a protein (stained green) that is a key component of the recombination machinery. (From C. Tease et al., *Am. J. Hum. Genet.* 70:1469–1479, 2002. With permission from Elsevier.)

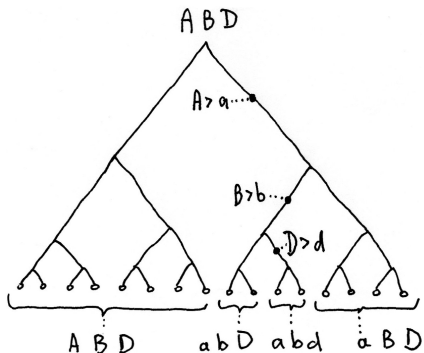
Повтор: гаплотипы без рекомбинации



Номер гаплотипа	Гаплотип	Частота
0	A B D	8/16
1	a b D	2/16
2	a b d	2/16
3	a B D	4/16
-	A b D	0
-	A b d	0
-	A B d	0
-	a B d	0

Галлотипы: теперь с учетом рекомбинации

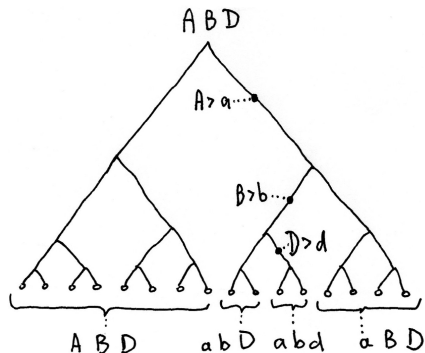
Мутации создают новые аллели, рекомбинация создает новые комбинации аллелей.



A	B	D
a	b	D
a	b	d
a	B	D
A	b	d

Гаплотипы: теперь с учетом рекомбинации

Мутации создают новые аллели, рекомбинация создает новые комбинации аллелей.

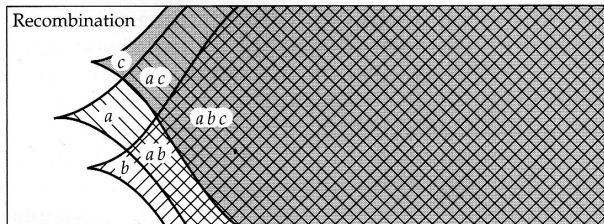
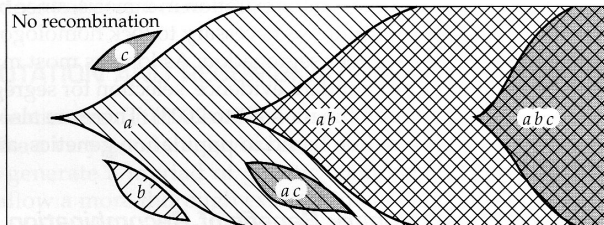


A	B	D
a	b	D
a	b	d
a	B	D
A	b	d

Задача

Где и между какими гаплотипами произошла рекомбинация?

Как получить комбинацию эволюционно выгодных аллелей?



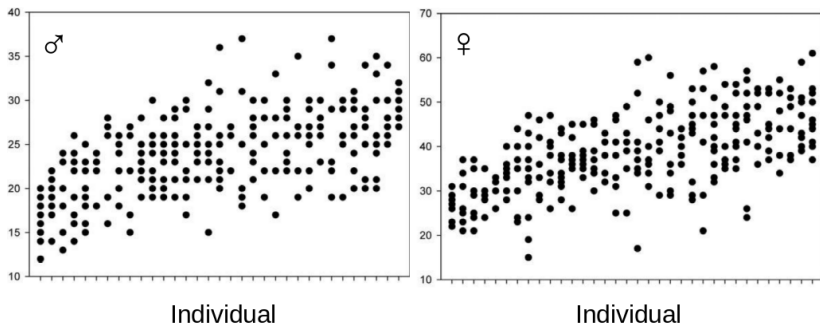
Time →

Рекомбинация: ключевые факты

- Как у двухцепочечных разрывов (double strand breaks, DBS), так и у кроссинговера есть «горячие точки». Не все двухцепочечные разрывы приводят к кроссинговеру.
- Большая вариабельность между индивидуумами: 150 / 350 DBS у мужчин/женщин, 50/70 кроссинговеров на один геном у мужчин/женщин. Соотношение количества событий у женщин/мужчин ~ 1.6 .
- Сайты кроссинговера ассоциированы с: H3K4me3, нуклеосомной деплецией, пониженным метилированием ДНК.
- 40% изменчивости частоты кроссинговера происходит из-за полиморфизма в гене *PRDM9*, который кодирует белок цинкового пальца, обладающего функцией гистоновой метилтрансферазы, которая катализирует триметилирование 4 лизина гистона H3 в профазе мейоза.

Zelkowski (2019) *Trends Genet*

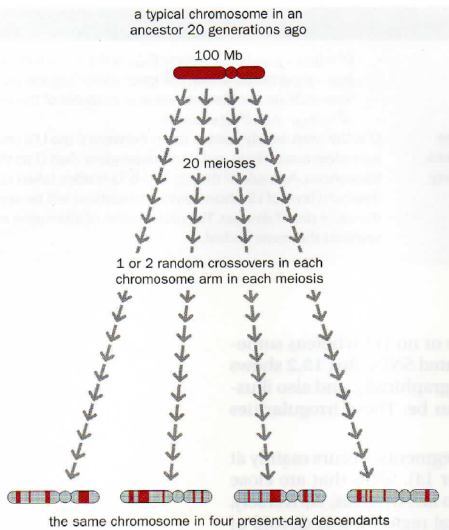
Количество рекомбинаций на мейоз



Изменчивость количества событий рекомбинаций на мейоз в индивидуумах. График изображает количество событий рекомбинации на мейоз в каждом индивидууме. На рисунке изображены графики для мужчин (слева) и для женщин (справа). Количество событий рекомбинации на мейоз изображено точкой. Индивидуумы упорядочены в порядке убывания среднего количества событий рекомбинации на мейоз.

Cheung (2007) *Am J Hum Gene*

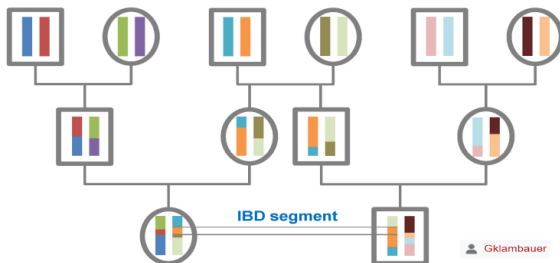
Общие фрагменты предковой хромосомы



Типичная хромосома общего предка, существовавшего за 20 поколений до современных индивидуумов. Для каждого плеча хромосомы будет происходить 1 – 2 кроссинговера в каждом из 20 мейозов, которые произошли между общим предком и современными индивидуумами. Только маленькая доля последовательности предковой хромосомы будет унаследована потомками через 20 поколений (красные фрагменты).

Strachan, Read – *Human Molecular Genetics*

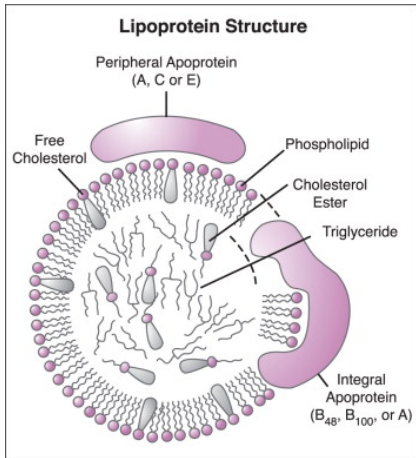
Общие фрагменты предковой хромосомы



Участок ДНК **идентичен по состоянию (IBS)** у двух или более индивидуумов, если у них одинаковая последовательность нуклеотидов в этом участке. Участок, идентичный по состоянию, называется **идентичным по происхождению (IBD)**, если двое или более индивидуумов унаследовали его от общего предка без рекомбинации, то есть, *происхождение* этого фрагмента одинаково у этих индивидуумов.

Участки IBD являются участками IBS по определению, но участки, не являющиеся IBD, могут быть участками IBS ввиду наличия одинаковых мутаций у разных индивидуумов, или рекомбинации, которая не изменила этот участок.

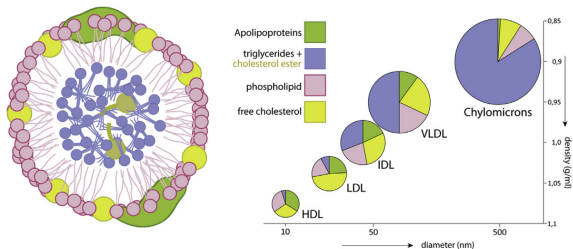
Лipoproteины 🏠



Лipoproteины являются переносчиками гидрофобных молекул, например, липидов в плазме крови. Центр липoproteиновых частиц состоит из триглицеридов и холестерина. Наружная оболочка частиц состоит из фосфолипидов, аполиipoproteинов: ApoA, ApoB и пр.

Engelking (2015) *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry*

Лipoproteины 🏠



Состав и основные физико-химические свойства основных классов липопротеинов.

Слева: Наружная оболочка липопротеинов состоит из фосфолипидов и холестерина, которые соединены с аполипопротеинами, определяющими тип, функцию и/или цель липопротеинов.

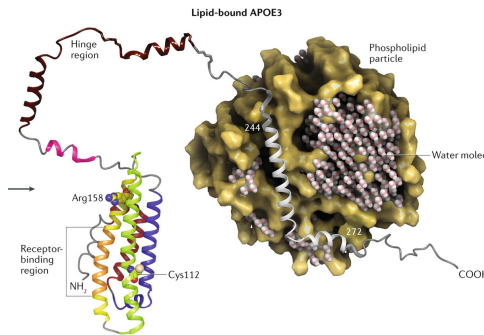
Гидрофобные липиды (триглицериды, эфиры холестерина) находятся в ядре частицы липопротеина.

Справа: Липопротеины классифицируются относительно их размера и состава. HDL (липопротеины высокой плотности, ЛПВП); LDL (липопротеины низкой плотности, ЛПНП), IDL (липопротеины промежуточной плотности, ЛППП); VLDL (липопротеины очень низкой плотности, ЛПОНП).

van Leeuwen (2018) *Prog Retin Eye Res*

Аполипопротеин E

- ApoE: ключевой регулятор уровней липидов в плазме; содействует утилизации ТГ-богатых липопротеинов (хиломикронов и ЛПОНП) из кровотока
- Связывается с рецепторами семейства LDLR
- Относительно хорошо исследованный белок, для которого установлена связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями, затем с болезнью Альцгеймера, затем с различными иммунологическими процессами.



Yamazaki (2019) *Nat Rev Neurology*

Аполипопротеин E 

	ApoE4	ApoE3	ApoE2
Гаплотип	Arg112,Arg158	Cys112,Arg158	Cys112,Cys158
Частота NFE	14.9%	77.5%	7.6%
Функциональные свойства	Нормальное сродство к рецептору LDLR, усиленное сродство к ЛПОНП, ослабленное сродство к ЛПВП	Нормальное сродство к ЛНПН и липидам	Ослабленное сродство к рецептору LDLR, нарушения в утилизации остатков хиломикронов и остатков ЛПОНП
Биохимические свойства	Проатерогенное распределение липопротеинов	Нормальные уровни липидов плазмы и утилизации триглицеридов	Повышенные уровни триглицеридов и холестерина
Клинические свойства	Преждевременный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, болезнь Альцгеймера	Противоатерогенный	Семейная гиперлипопротеинемия 3 типа, преждевременный атеросклероз, ишемическая болезнь сердца. Протективный по отношению к болезни Альцгеймера

NFE: Не-финская европейская популяция; **атерогенез:** развитие холестериновых бляшек на артериях; **Гиперлипопротеинемия 3 типа**, также известная как **дисбеталипопротеинемия:** гиперлидемия, возникающая на фоне аккумуляции остатков ТГ-богатых липопротеинов: ЛПОНП и хиломикронов.

Аполипопротеин E 

	ApoE4	ApoE3	ApoE2
Гаплотип	Arg112,Arg158	Cys112,Arg158	Cys112,Cys158
Частота NFE	14.9%	77.5%	7.6%
Частота в Ивановской области	11.8%	79.8%	8.4%

NFE: Нефинская европейская популяция. **Атерогенез:** развитие холестериновых бляшек на артериях. **Гиперлипопротеинемия 3 типа**, так же известная как дисбеталипопротеинемия: гиперлидемия, возникающая на фоне аккумуляции остатков ТГ-богатых липопротеинов: ЛПОНП и хиломикронов.

Аполипопротеин E 

Изоформа \ позиция	112	158
ApoE4	Arg (C)	Arg (C)
ApoE3	Cys (T)	Arg (C)
ApoE2	Cys (T)	Cys (T)
ApoE1	Arg (C)	Cys (T)

Задача

Зная генотипы в позициях 112 и 158 у индивидуума, опишите его комбинацию гаплотипов.

Аполипопротеин E 

Измерение уровней липидов крови в выборке из 1,685 представителей российской популяции (Ивановская область)

Генотип	Носители	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л	ТГ, ммоль/л
E3/E3	1013	3.30	1.41	1.21
E2/E3	215	2.64	1.34	1.21
E2/E2	13	2.15	1.23	2.25
E3/E4	295	3.47	1.36	1.17
E2/E4	33	2.82	1.30	1.38
E4/E4	20	4.12	1.38	1.45

Вероятность рекомбинации и генетическое расстояние

Генетическое расстояние между двумя локусами измеряется частотой рекомбинации этих локусов. Генетическое расстояние d между двумя хромосомными локусами равняется **одной сантиморганиде, (сМ)**, если вероятность кроссинговера в одном мейозе равняется 0.01.

- Очень приблизительно: $1 \text{ сМ} \approx 1\text{Мб}$ (*физическое расстояние*).

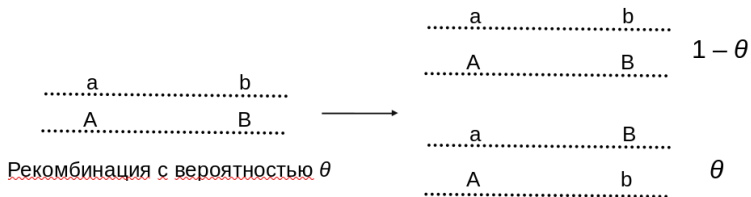
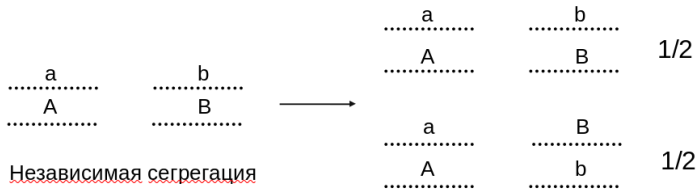
Функция Холдейна: генетическое расстояние $x \rightarrow$ вероятность рекомбинации θ

- (а) Вероятность k кроссинговеров в участке размера единицы генетического расстояния x равняется $\frac{e^{-x}x^k}{k!}$
- (b) Два кроссинговера \Rightarrow рекомбинация отсутствует, следовательно **частота рекомбинации**, или вероятность $\theta(x) = e^{-x}x + \frac{e^{-x}x^3}{3!} + \frac{e^{-x}x^5}{5!} \dots = e^{-x}(x + \frac{x^3}{3!} + \frac{x^5}{5!} + \dots) = e^{-x}sh(x) = \frac{e^{-x}(e^x - e^{-x})}{2} = \frac{(1 - e^{-2x})}{2} = \frac{1 - e^{-2d/100}}{2}$, d измеряется в сМ.
- Свойства частоты рекомбинации: $0 \leq \theta \leq 1/2$, $\theta \approx x$ для $x \approx 0$, $\theta = 0.22$ для $x = 0.3$, $\theta \approx 1/2$ при $x \rightarrow \infty$.

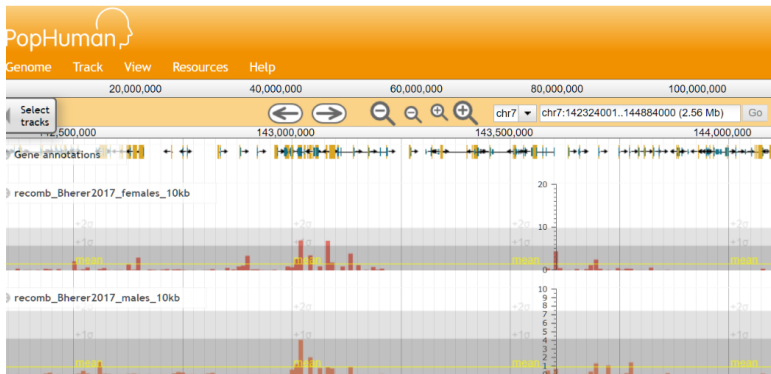
Задача

Нарисуйте примерный график $\theta(x)$

Частоты гамет



Частоты рекомбинации (сМ/Мб)



Received 8 Apr 2016 | Accepted 20 Feb 2017 | Published 25 Apr 2017

DOI: 10.1038/ncomms14994

OPEN

Refined genetic maps reveal sexual dimorphism in human meiotic recombination at multiple scales

Claude Bhérier^{1,†}, Christopher L. Campbell¹ & Adam Auton¹

<https://pophuman.uab.cat/>

Неравновесие по сцеплению

Неравновесие по сцеплению (LD, linkage disequilibrium): неслучайная ассоциация аллелей в двух локусах.

Аллели: A, a, B, b . Частоты: $P_A + P_a = 1; P_B + P_b = 1$. Гаплотипы: AB, Ab, aB, ab .

Частоты: $P_{AB} + P_{Ab} + P_{aB} + P_{ab} = 1$

A	B
A	B
A	b
A	b
a	B
a	B
a	b
a	b

Полное равновесие:

$$P_A = P_a = P_B = P_b = 1/2$$

$$P_{AB} = P_{Ab} = P_{aB} = P_{ab} = 1/4$$

A	B
A	B
A	B
A	B
a	b
a	b
a	b
a	b

Полное неравновесие:

$$P_A = P_a = P_B = P_b = 1/2$$

$$P_{AB} = P_{ab} = 1/2, P_{aB} = P_{Ab} = 0$$

Меры неравновесия по сцеплению

A	B
A	B
a	B
a	b
a	B
A	B
A	B
a	b
A	B
A	B
A	b
a	b
A	B
a	b
A	B

1. Коэффициент LD: $D_{AB} = P_{AB} - P_A P_B$

2. Коэффициент LD Левонтина: $D' = \frac{D_{AB}}{D_{max}}$, где

$$D_{max} = \begin{cases} \max\{-P_A P_b, -(1 - P_A)(1 - P_B)\} & \text{при } D < 0 \\ \min\{P_a(1 - P_B), (1 - P_A)P_B\} & \text{при } D > 0 \end{cases}$$

3. Коэффициент корреляции: $r_{AB} = \frac{D_{AB}}{\sqrt{P_A P_a P_B P_b}}$

Задача

Для примера слева найдите:

- Реальные частоты гаплотипов
- Ожидаемые частоты гаплотипов при отсутствии LD
- Коэффициенты LD

Убывание неравновесия по сцеплению во времени

Связь частоты рекомбинации θ и величины сцепления D ?

Коэффициент LD убывает с каждым поколением со скоростью, определяемой частотой рекомбинации.

$$D_{t+1} = (1 - \theta)D_t$$

Убывание неравновесия по сцеплению во времени

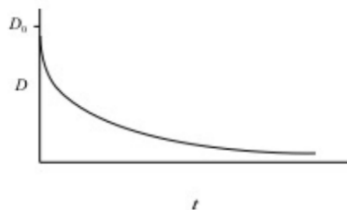
Связь частоты рекомбинации θ и величины сцепления D ?

Коэффициент LD убывает с каждым поколением со скоростью, определяемой частотой рекомбинации.

$$D_{t+1} = (1 - \theta)D_t$$

$$D_t = (1 - \theta)^t D_0$$

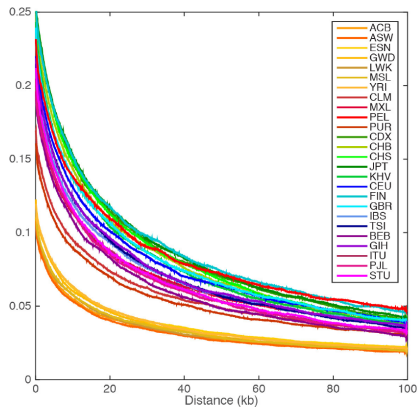
$$D_t = e^{-\theta t} D_0, \text{ если } \theta \approx 0$$



Задача

Предположим, два локуса находятся на расстоянии 500 Кб и частично сцеплены с $D = 0.1$. Оцените, за сколько поколений D уменьшится до 0.05.

Убывание неравновесия по сцеплению в пространстве

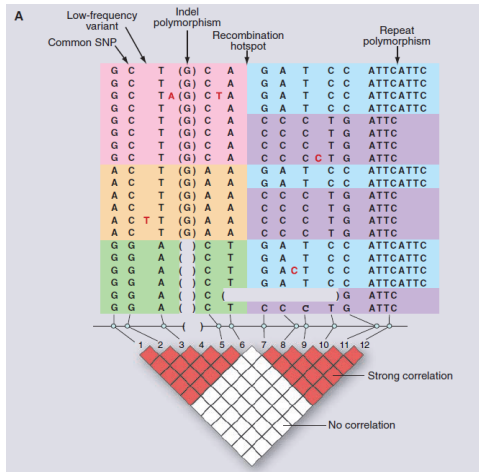


The 1000 Genomes Project Consortium (2015) *Nature* doi:10.1038/nature15393

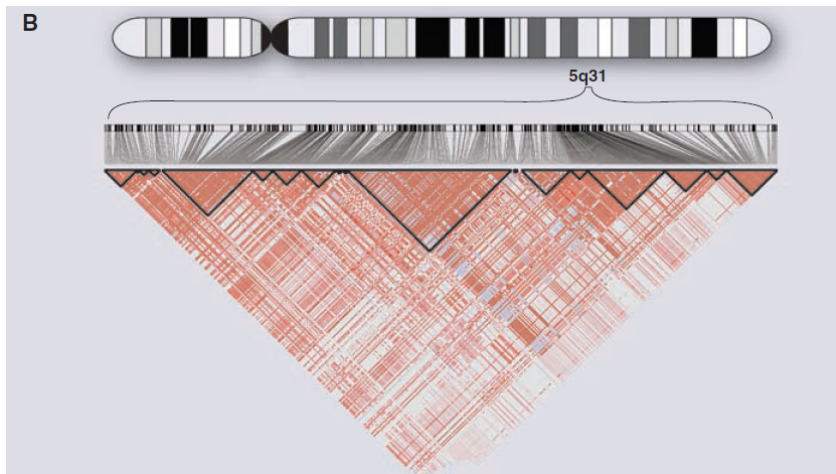
Задача

У каких популяций самое низкое значение r^2 ?

Гаплотипы: еще один жизненный пример

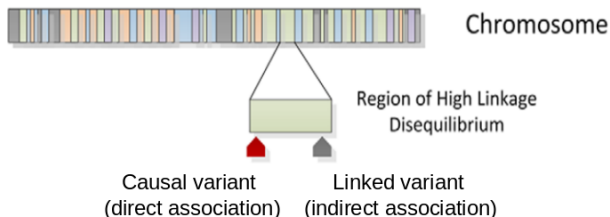
Altshuler (2008) *Science*

Гаплотипы: еще один жизненный пример

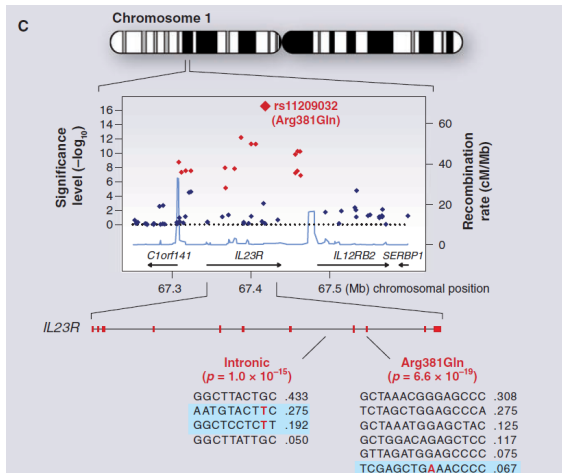
Altshuler (2008) *Science*

Почему важно знать о сцеплении?

- Устойчивые гаплотипы могут существовать на протяжении многих поколений.
- Каузальный аллель передается с другими аллелями, которые могут быть использованы как метки или маркеры.
- Это, однако, осложняет идентификацию настоящего каузального аллеля и его прямую ассоциацию с фенотипом.



Почему важно знать о сцеплении?

Altshuler (2008) *Science*

Выводы

- Передача аллелей подчиняется законам Менделя. В некоторых случаях можно определить отцовское или материнское происхождение аллеля.
- Гаплотипами называют устойчивые комбинации аллелей.
- Мейоз оставляет половину пloidности клетки и вносит генетическое разнообразие за счет независимой сегрегации и рекомбинации.
- Наблюдается значительная изменчивость в частотах кроссинговера. В среднем, у мужчин происходит 50, а у женщин 70 кроссинговеров на геном.
- Фрагменты генома могут быть идентичными по происхождению или только по состоянию.
- Генетическое расстояние между двумя локусами определяет, как часто эти два локуса рекомбинируют.
- Рекомбинация уничтожает сцепление геномных локусов.
- Знание о структуре сцепления в участке генома важно для поиска ассоциаций.