

Медицинская геномика

Василий Евгеньевич Раменский
Анастасия Александровна Жарикова

ramensky@gmail.com, azharikova89@gmail.com

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

2025

Лекция 2

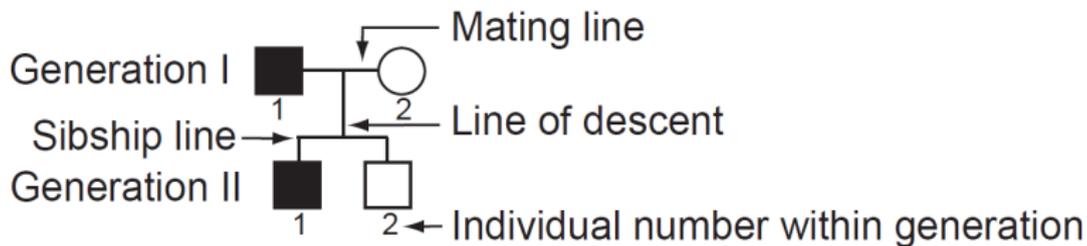
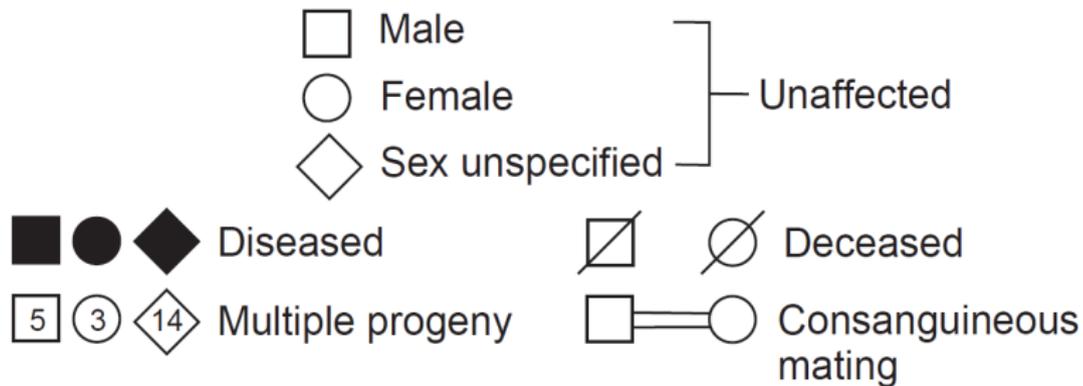
Передача мутаций

- 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

Определения

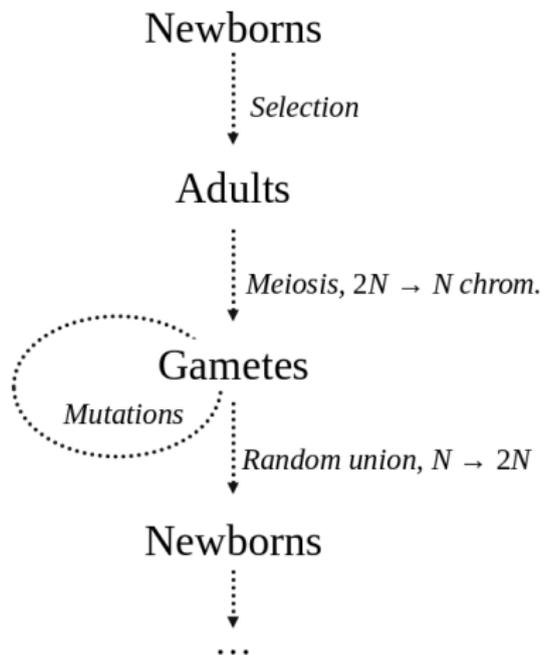
- **Локус** – уникальный участок на хромосоме, определяющий ген или последовательность ДНК.
- **Аллели** (A, a, B, b) – альтернативные версии локуса (гена).
- **Генотип** – перечень аллелей, которые находятся у одного и того же индивидуума в одном или нескольких локусах: AA, Aa, dd...
- **Фенотипы, характеристики, или признаки** – наблюдаемые свойства организма.
- Человек является **гомозиготным** в локусе если оба аллеля в локусе одинаковые, и **гетерозиготным** если они разные.
- Человек является **гемизиготным** если у него имеется только один аллель в локусе. (X- или Y-хромосома у мужчин или одна из копий аутосомного локуса отсутствует или подавлена импринтингом).
- 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



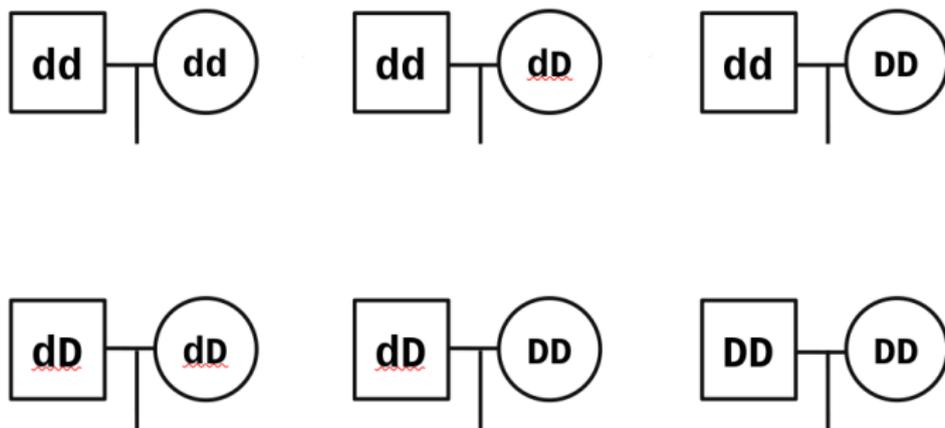
Законы Менделя 

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

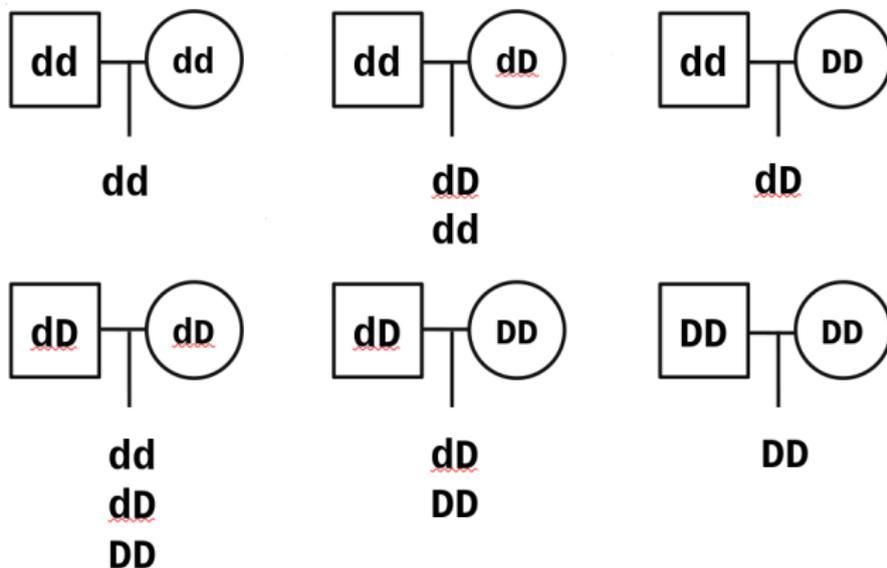


| Закон | Определение |
|---------------------------------|---|
| Закон сегрегации | В процессе образования гамет, аллели каждого гена расходятся таким образом, что каждая гамета несет только один аллель для каждого гена. |
| Закон независимого наследования | Гены, отвечающие за различные признаки, могут 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. |

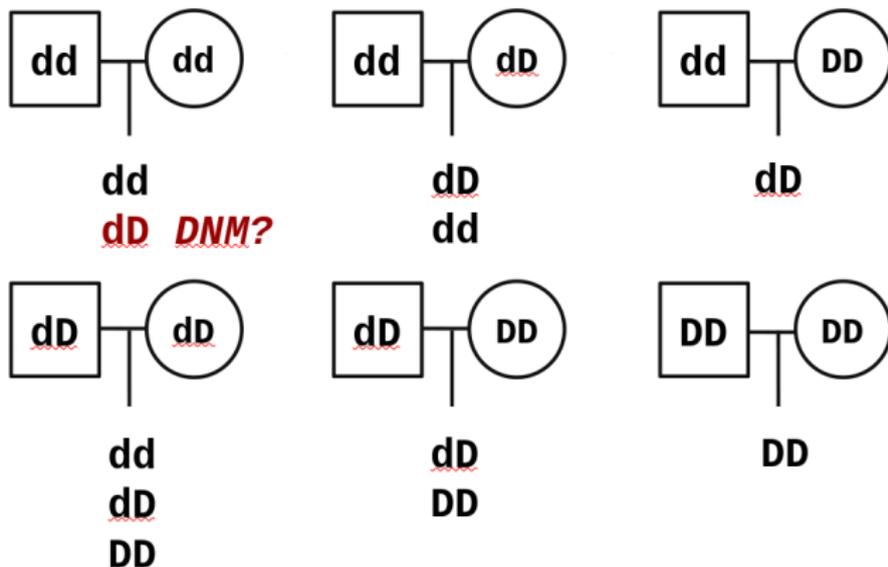
Передача аллелей подчиняется законам Менделя



Передача аллелей подчиняется законам Менделя



Передача аллелей подчиняется законам Менделя



Вопрос

Приведите другие примеры DNM

Передача аллелей подчиняется законам Менделя 🏠

| Отец | Мать | Потомок | | |
|------|------|---------|-----|-----|
| | | 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*

Фазируемые и нефазуемые генотипы

Фазирование генотипов: определение родительского происхождения аллеля.

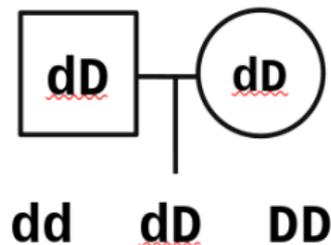
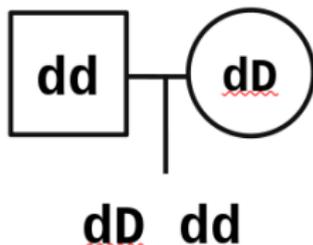
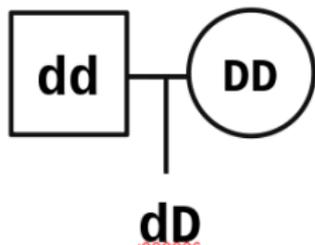


X \dot{Y} : нефазуемый генотип

X|Y: отцовский | материнский

Фазированные и нефазированные генотипы

Фазирование генотипов: определение родительского происхождения аллеля.

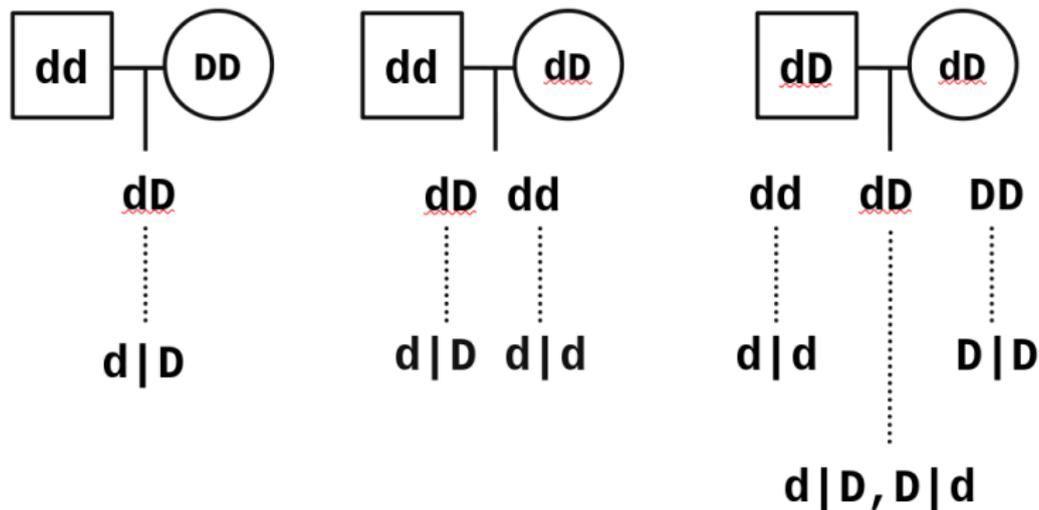


X_Y: нефазированный генотип

X|Y: отцовский | материнский

Фазированные и нефазированные генотипы

Фазирование генотипов: определение родительского происхождения аллеля.



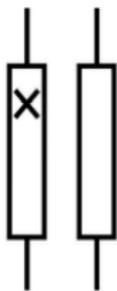
$X|Y$: нефазированный генотип

$X|Y$: отцовский | материнский

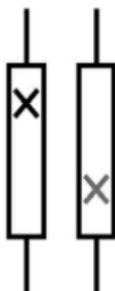
Почему важны фазы генотипов?



Homozygous



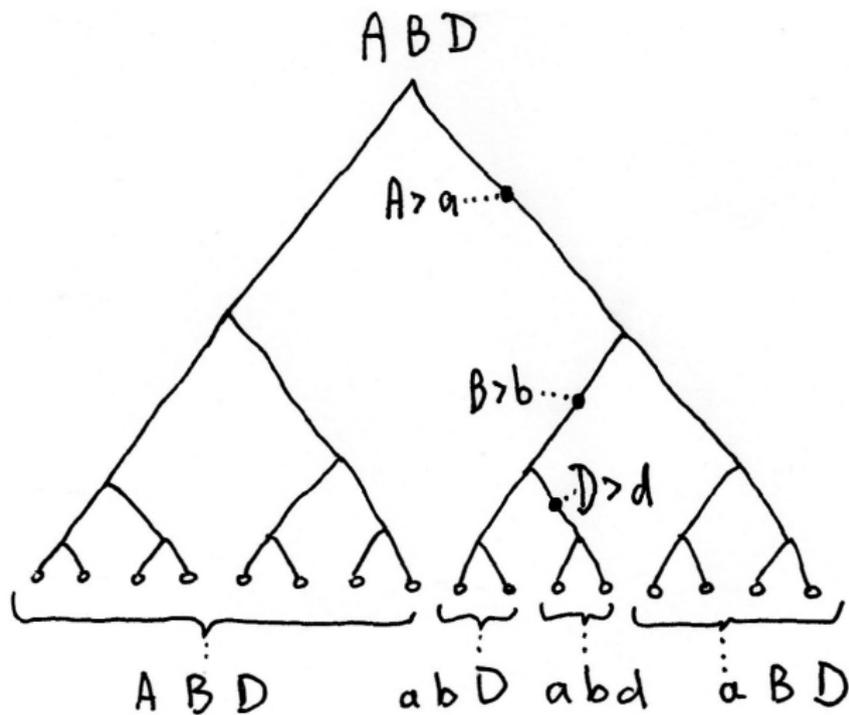
Heterozygous

Compound
Heterozygous
(*trans*)Compound
Heterozygous
(*cis*)

Гаплотипы и Гаплогруппы

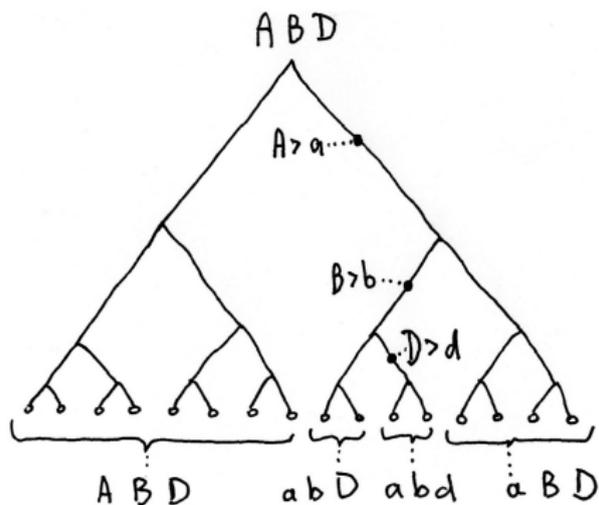
Гаплотипы

Гаплотипы: комбинация аллелей, наследуемых совместно.



Галлотипы

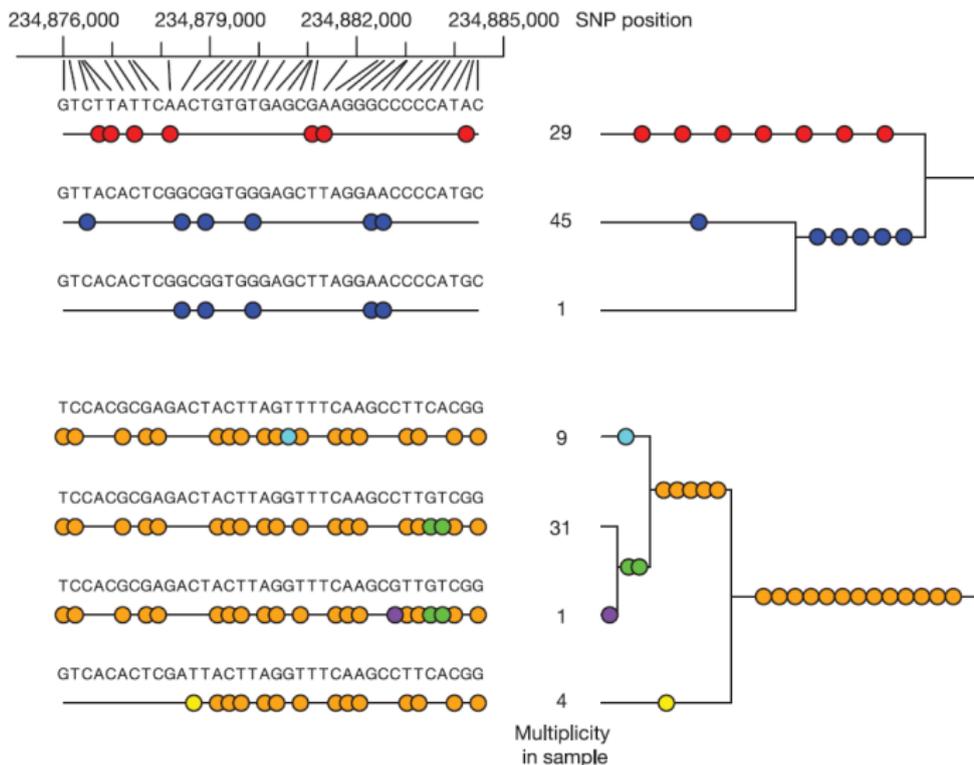
Галлотипы: комбинация аллелей, наследуемых совместно.



| 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)



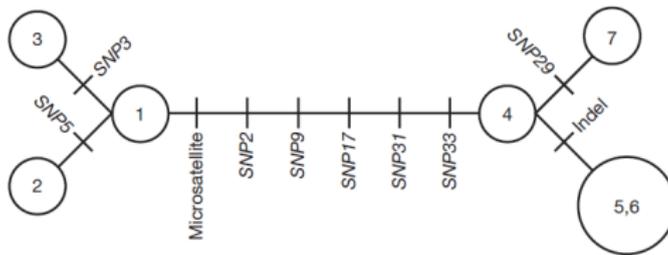
Галлотипы: более жизненный пример

(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

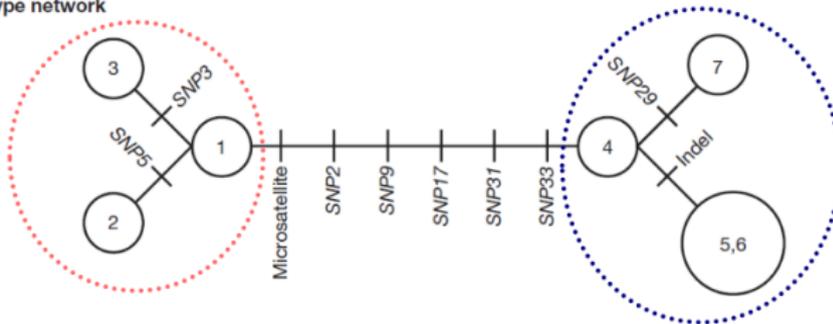
(a) Haplotypes

| 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 | A | 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 | T | A | G | A | G | A | G | A | G | - | - | - | - | - | - | - | 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 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | G | II-c | | |

Indel: positions 11-14 (C, G, T, T) in individuals 1-3 and 11-14 (C, G, T, T) in individuals 4-7.

Microsatellite: positions 21-28 (A, G, A, G, A, G, A, G) in individuals 1-3 and 21-28 (A, G, A, G, A, G, A, G) in individuals 4-7.

(b) Haplotype network

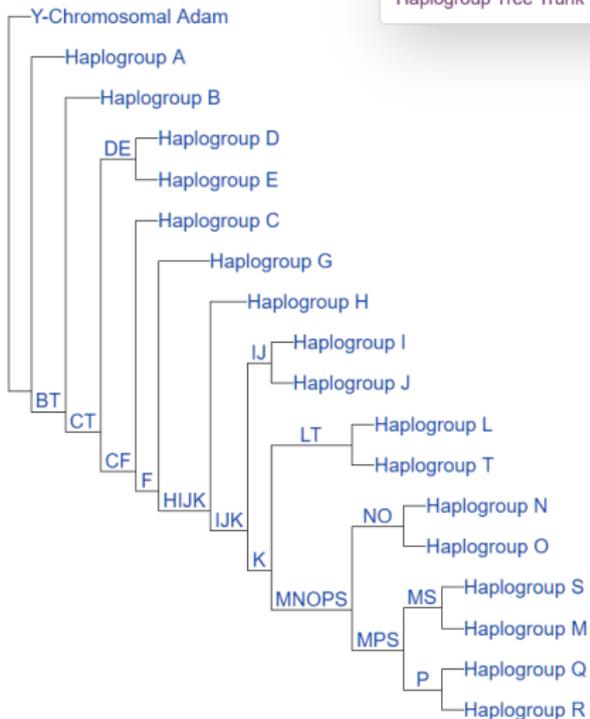


Griffiths – *Introduction to Genetic Analysis*

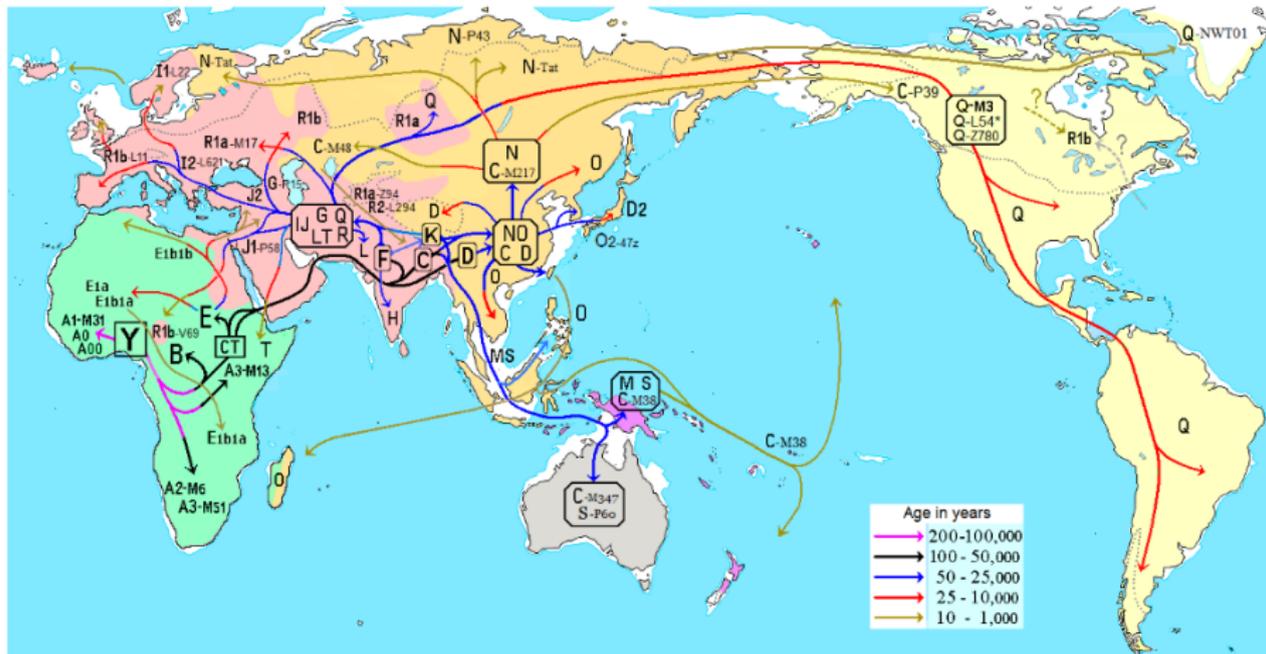
Галлотипы: более жизненный пример

Phylogenetic tree of Y-DNA haplogroups ^[10]

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



Гаплотипы: более жизненный пример

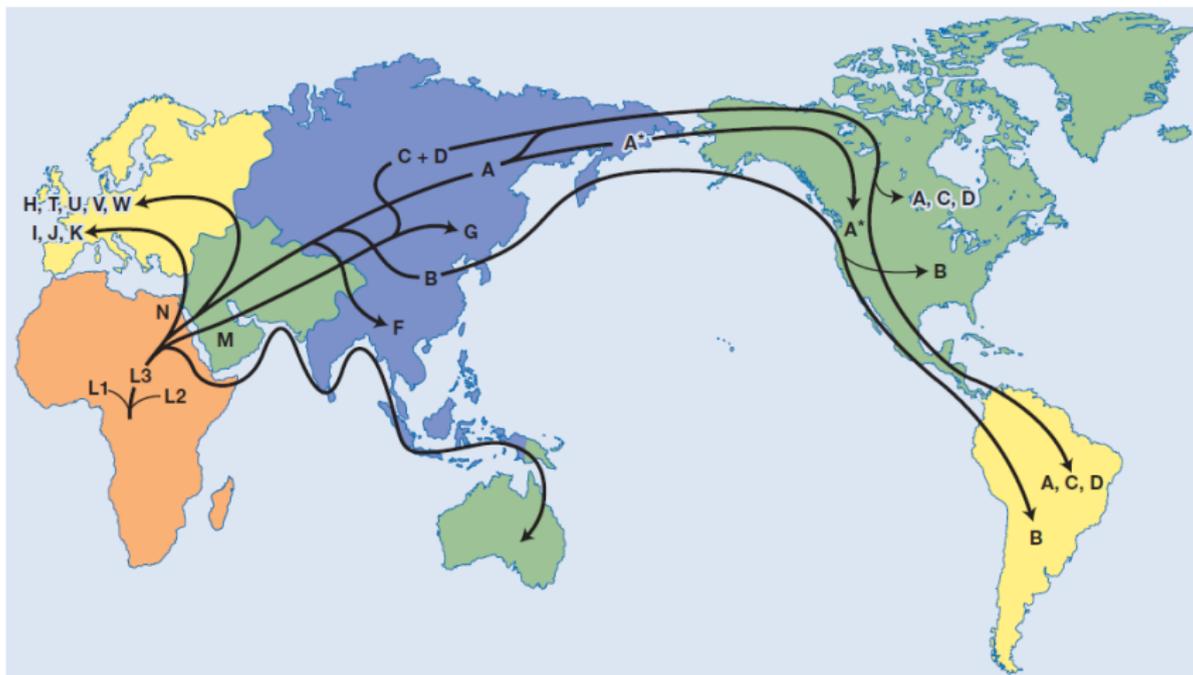


 Maulucioni - Own work

World map of early migrations of modern humans based on the Y-chromosome DNA.

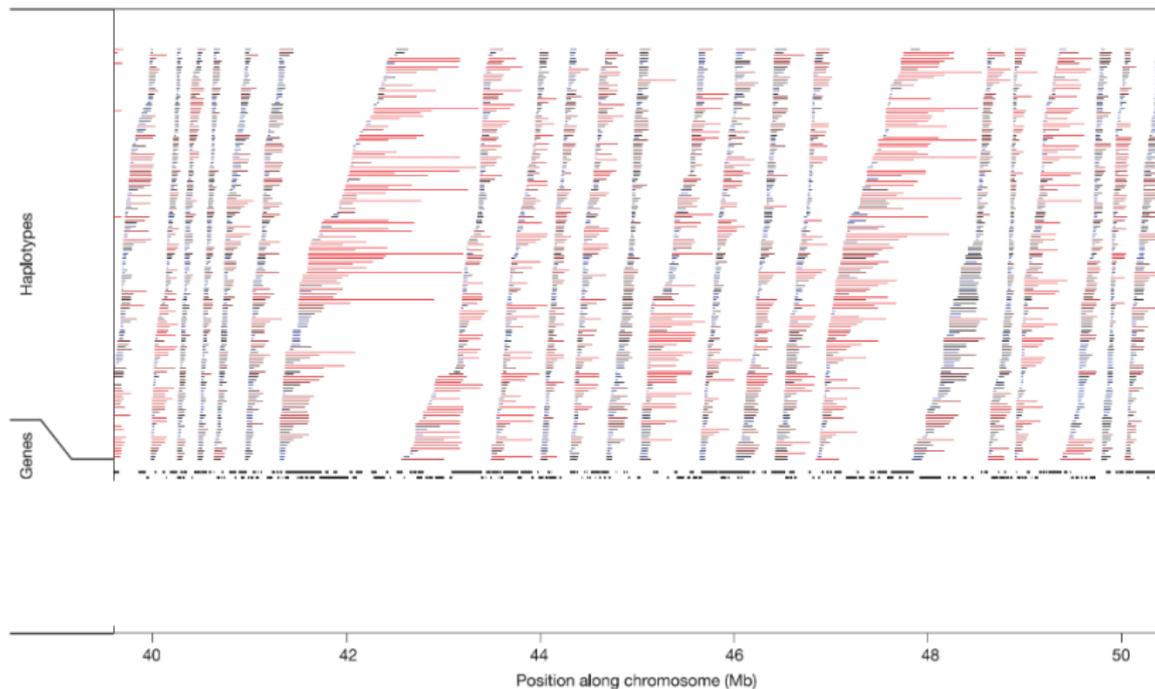
Галлотипы: более жизненный пример

Карта миграции людей, основанная на митохондриальной ДНК.



Griffiths – *Introduction to Genetic Analysis*

Гаплотипы: более жизненный пример

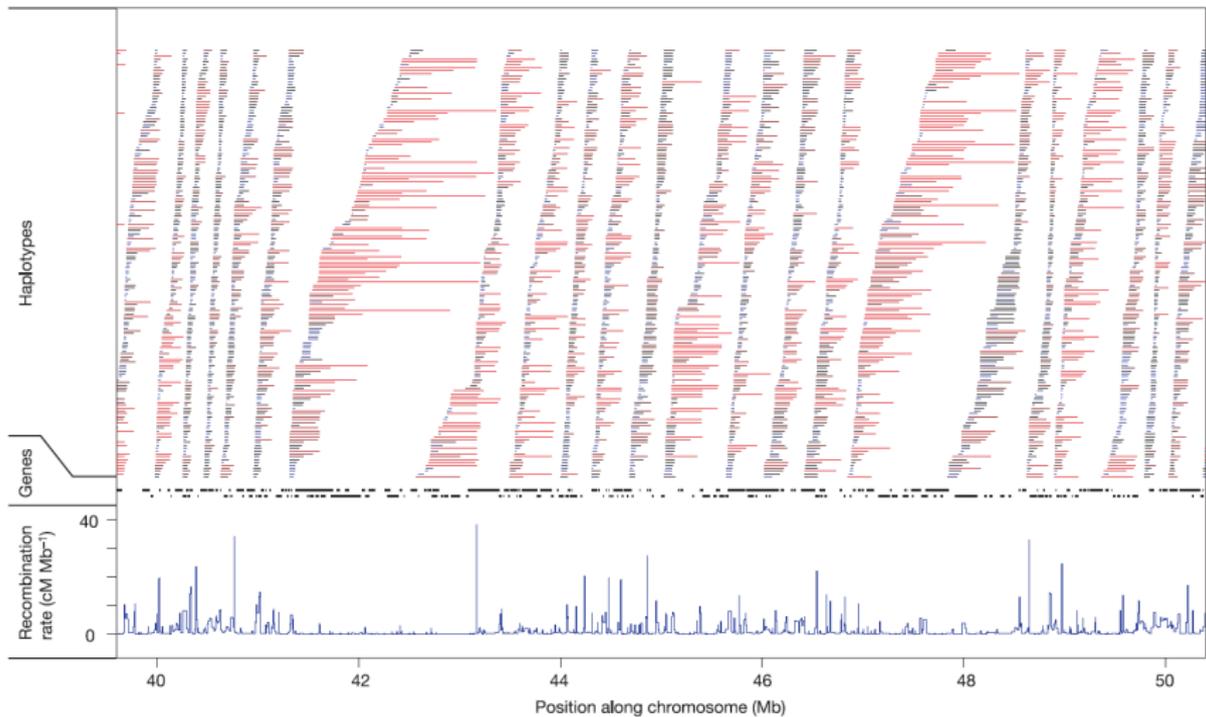


Vol 437|27 October 2005|doi:10.1038/nature04226

HapMap Project



Галлотипы: более жизненный пример



HapMap Project

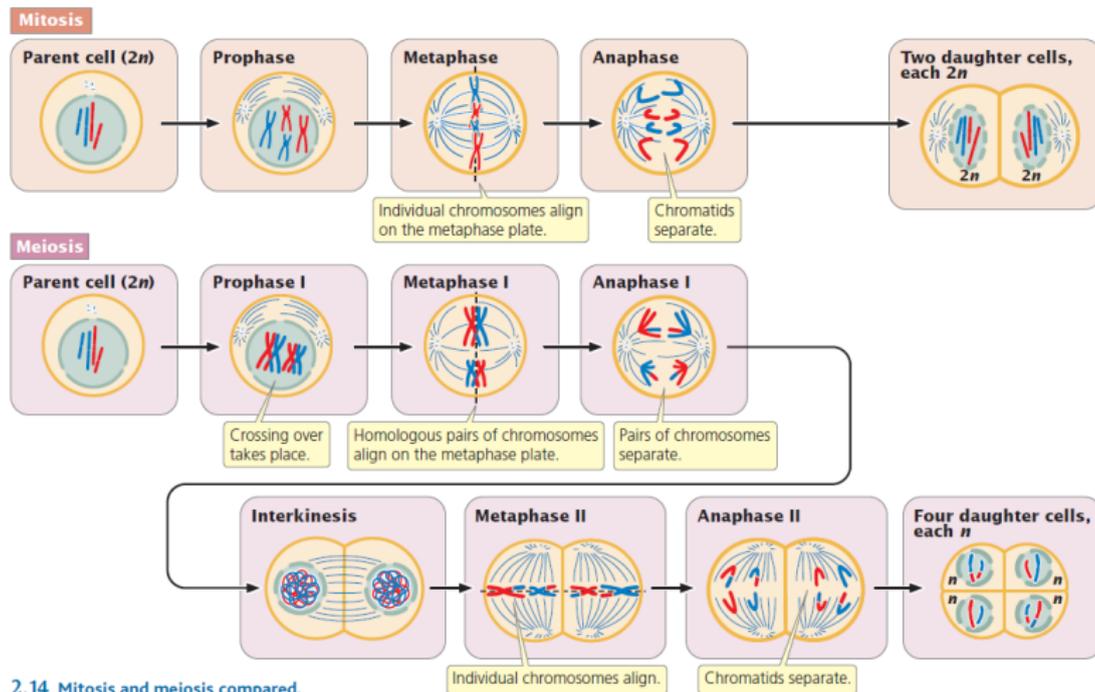
Prerequisites

- 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

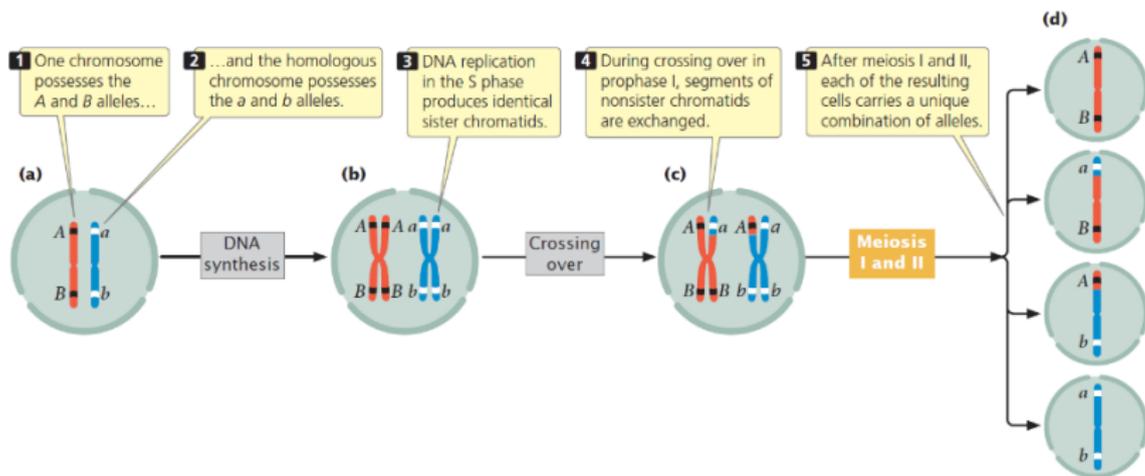
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----------|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | X | maternal |
| 1 | 2 | 3 | 4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

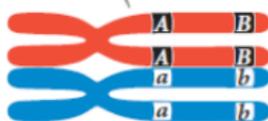
Кроссинговер: обмен генетической информацией между гомологичными хромосомами. Кроссинговер является основой для межхромосомной рекомбинации, создавая новые комбинации аллелей на хроматиде.

Кроссинговер дает дополнительную генетическую изменчивость 🏠

(a) No crossing over

1 Homologous chromosomes pair in prophase I.

2 If no crossing over takes place,...

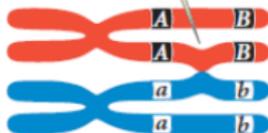


Meiosis II



(b) Crossing over

1 A crossover may take place in prophase I.



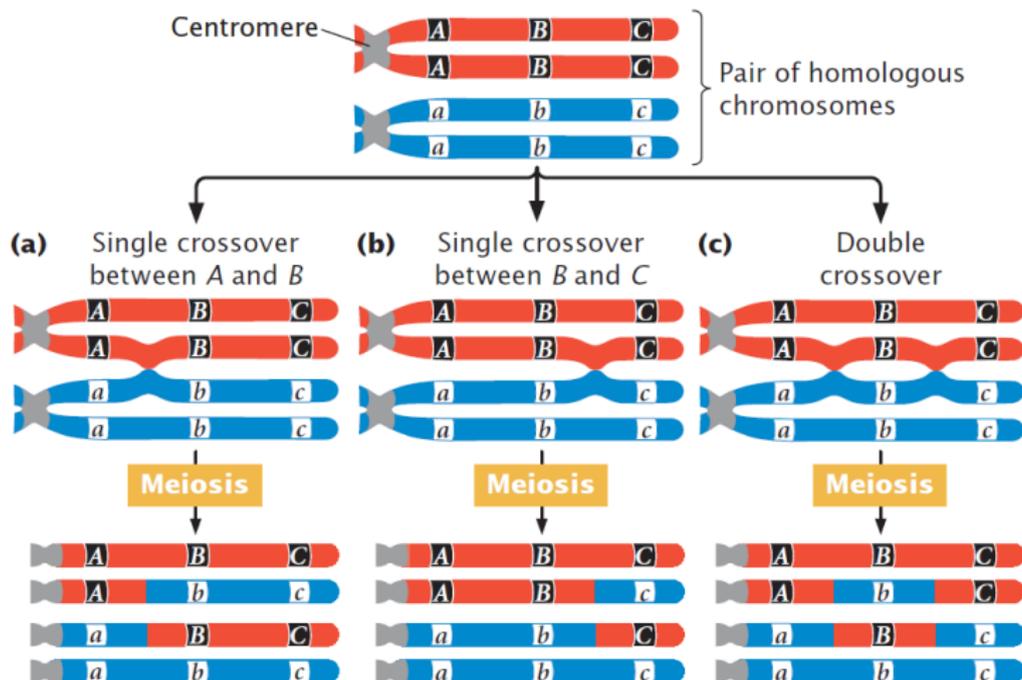
Meiosis II



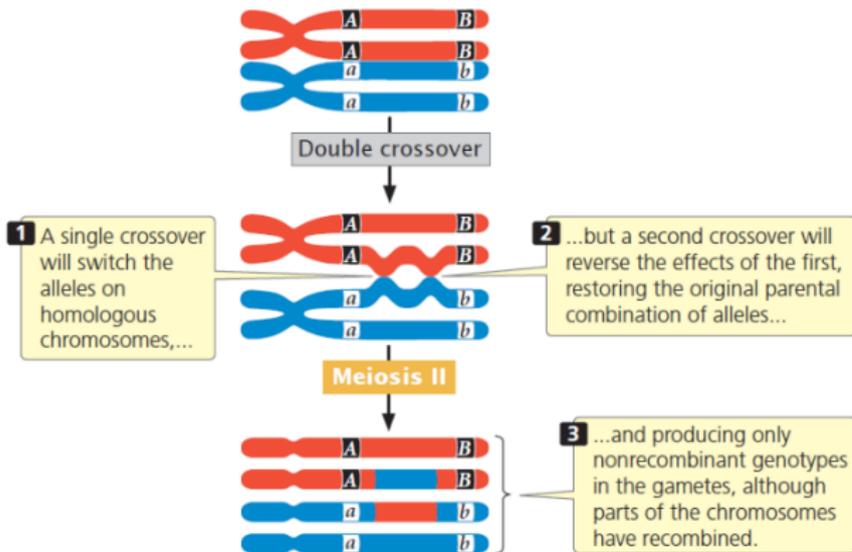
5.6 A single crossover produces half nonrecombinant gametes and half recombinant gametes.

Pierce – *Genetics Essentials. Concepts and Connections*

Кроссинговер дает дополнительную генетическую изменчивость

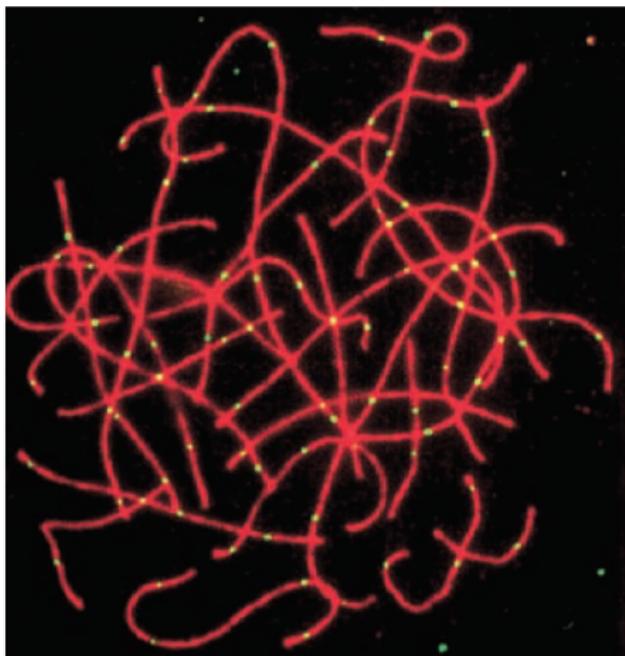


Pierce – *Genetics Essentials. Concepts and Connections*

Кроссинговер дает дополнительную генетическую изменчивость 

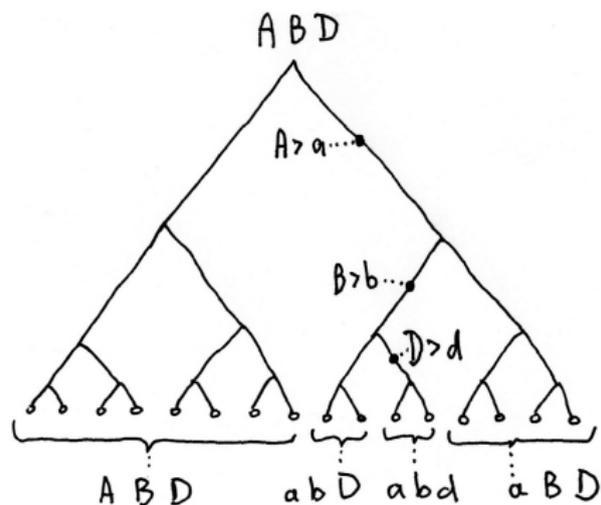
5.11 A two-strand double crossover between two linked genes produces only nonrecombinant gametes.

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.)

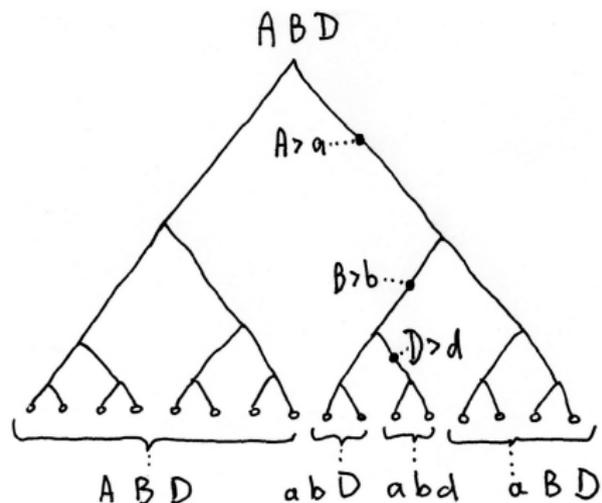
Повтор: гаплотипы без рекомбинации



| 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

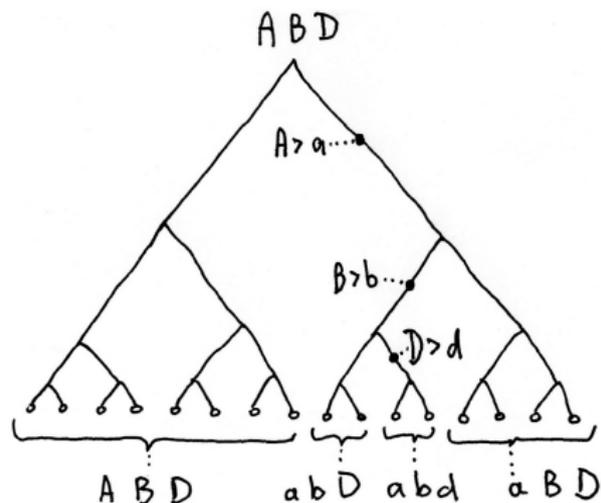
Мутации создают новые аллели, рекомбинация создает новые комбинации аллелей.



| 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.

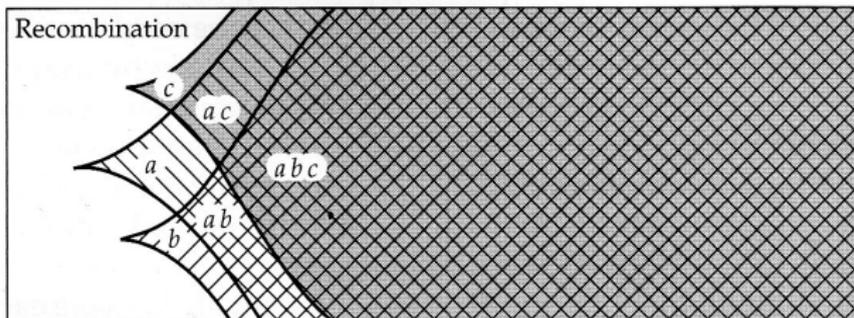
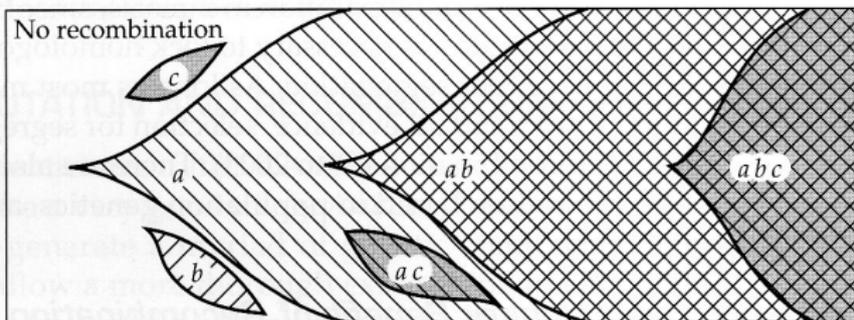


| A | B | D |
|---|---|---|
| a | b | D |
| a | b | d |
| a | B | D |
| A | b | d |

Задача

Где и между какими гаплотипами произошла рекомбинация?

Как получить комбинацию эволюционно выгодных аллелей?



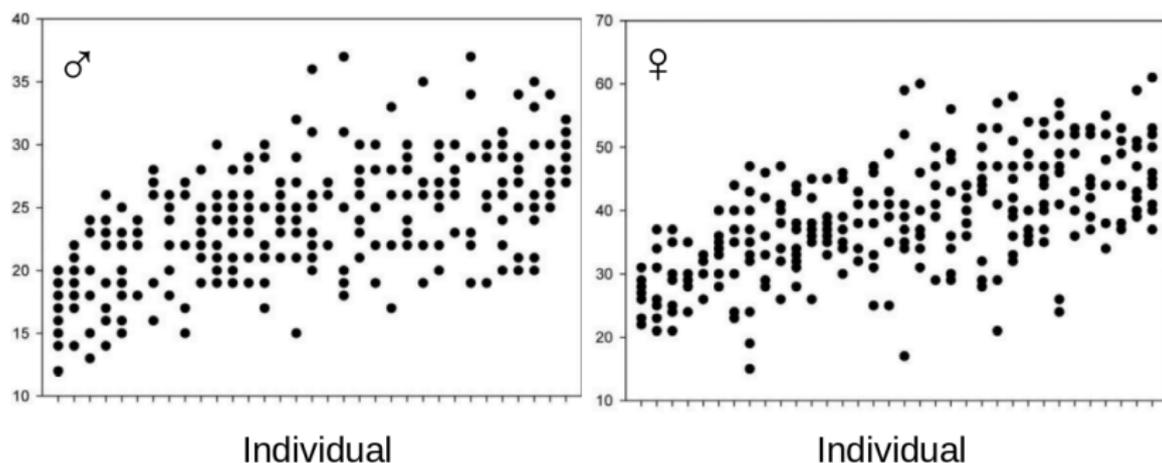
Time →

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.
- Примерно 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*

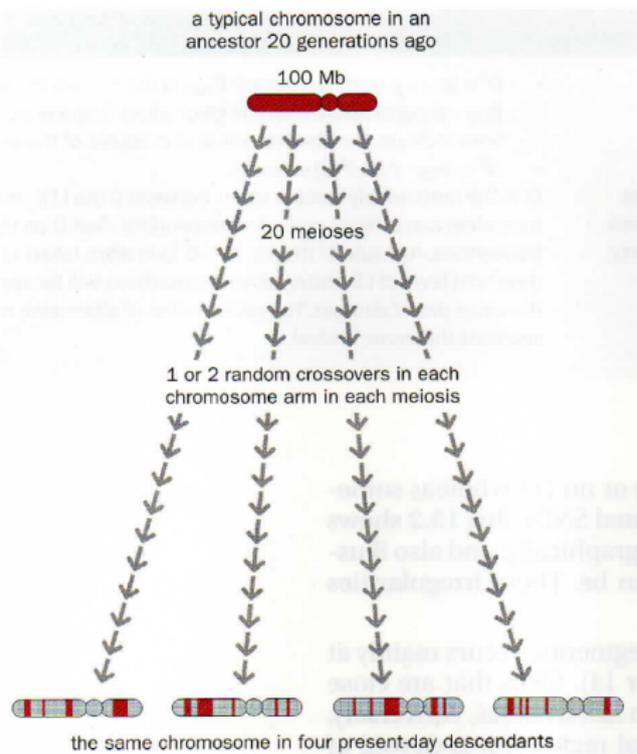
Количество рекомбинаций на мейоз



Изменчивость количества рекомбинаций на мейоз в индивидуумах. Мужчины (слева) и женщины (справа). Количество событий рекомбинации на мейоз изображено точкой. Индивидуумы упорядочены в порядке убывания среднего количества рекомбинаций на мейоз.

Cheung (2007) *Am J Hum Gene*

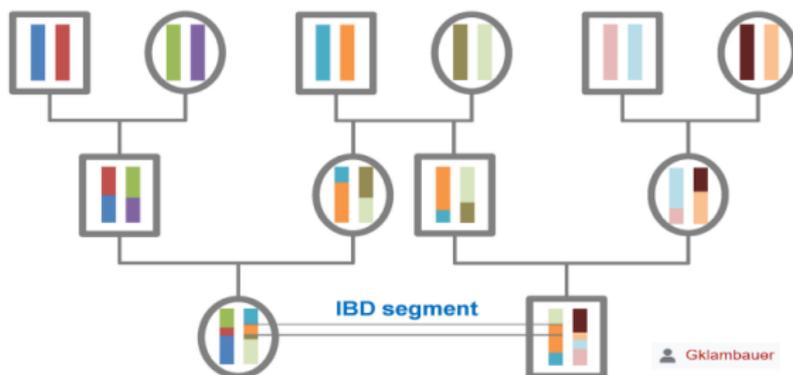
Общие фрагменты предковой хромосомы



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

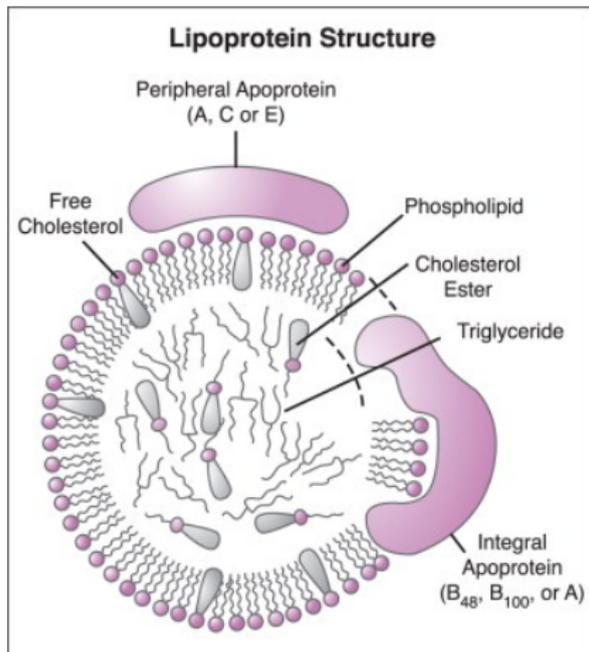


Участок ДНК **идентичен по состоянию (IBS)** у двух или более индивидуумов, если у них одинаковая последовательность нуклеотидов в этом участке. Участок, идентичный по состоянию, называется **идентичным по происхождению (IBD)**, если двое или более индивидуумов унаследовали его от общего предка без рекомбинации,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

Гаплотипы AρoE

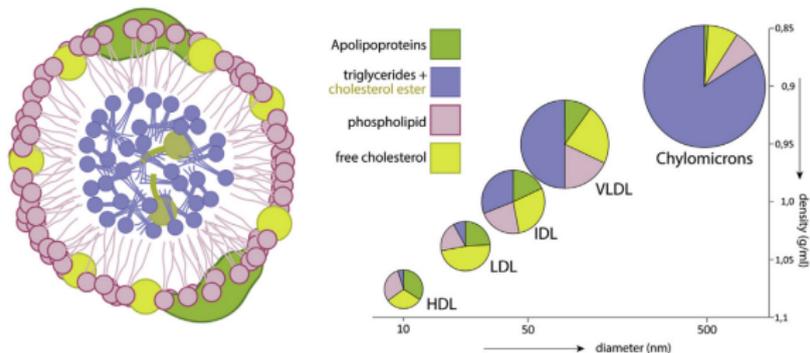
Лipoproteины 🏠



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 аполипротеинами, определяющими тип, функцию и/или цель липопротеинов.

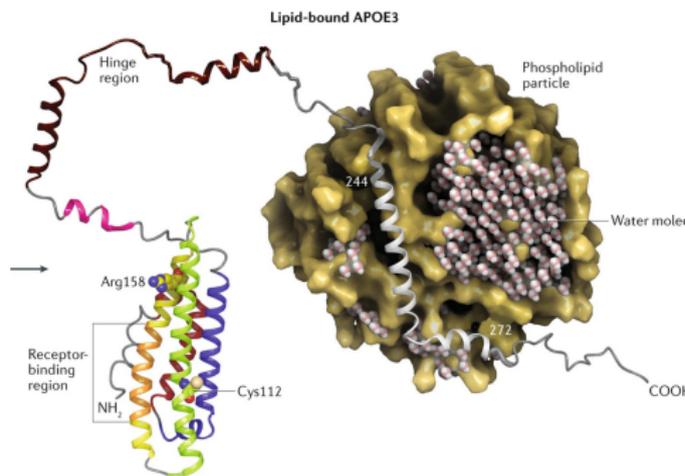
Гидрофобные липиды (триглицериды, эфиры холестерина) находятся в ядре частицы липопротеина.

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 |

Генетическое расстояние

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*).

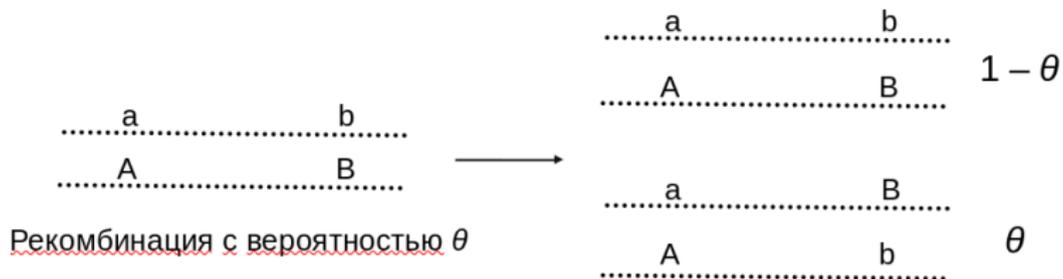
Функция Холдейна: генетическое расстояние $x \rightarrow$ вероятность рекомбинации θ

- (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 $x \rightarrow \infty$.

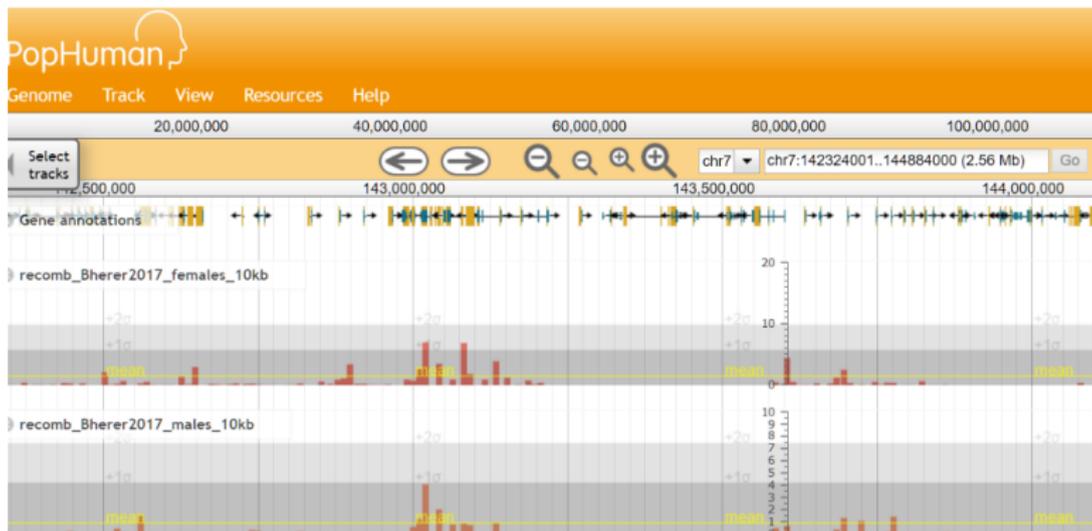
Задача

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

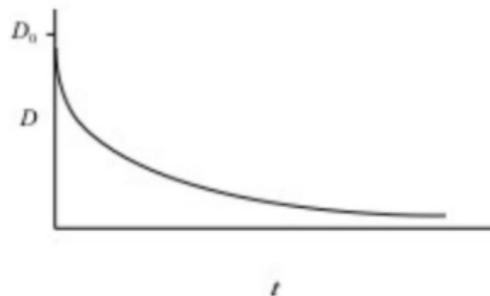
Связь частоты рекомбинации θ и величины сцепления D ?

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

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

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

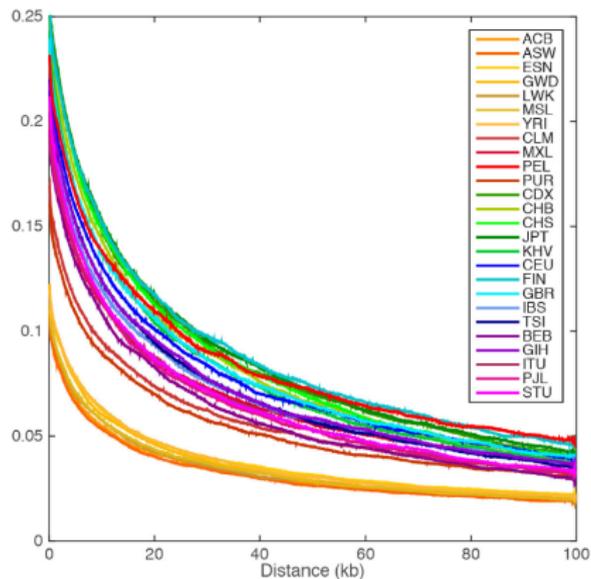
$$D_t = e^{-\theta t} D_0, \text{ если } \theta \approx 0$$



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

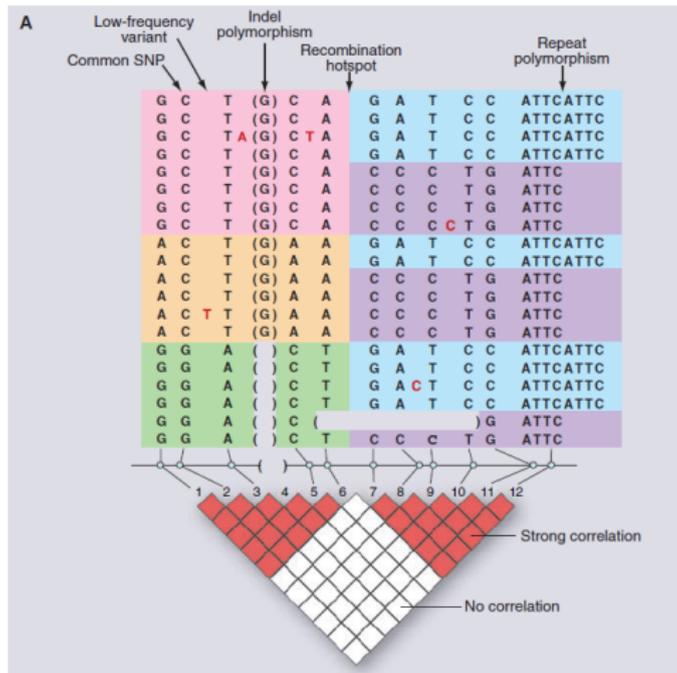


The 1000 Genomes Project Consortium (2015) *Nature* doi:10.1038/nature15393

Задача

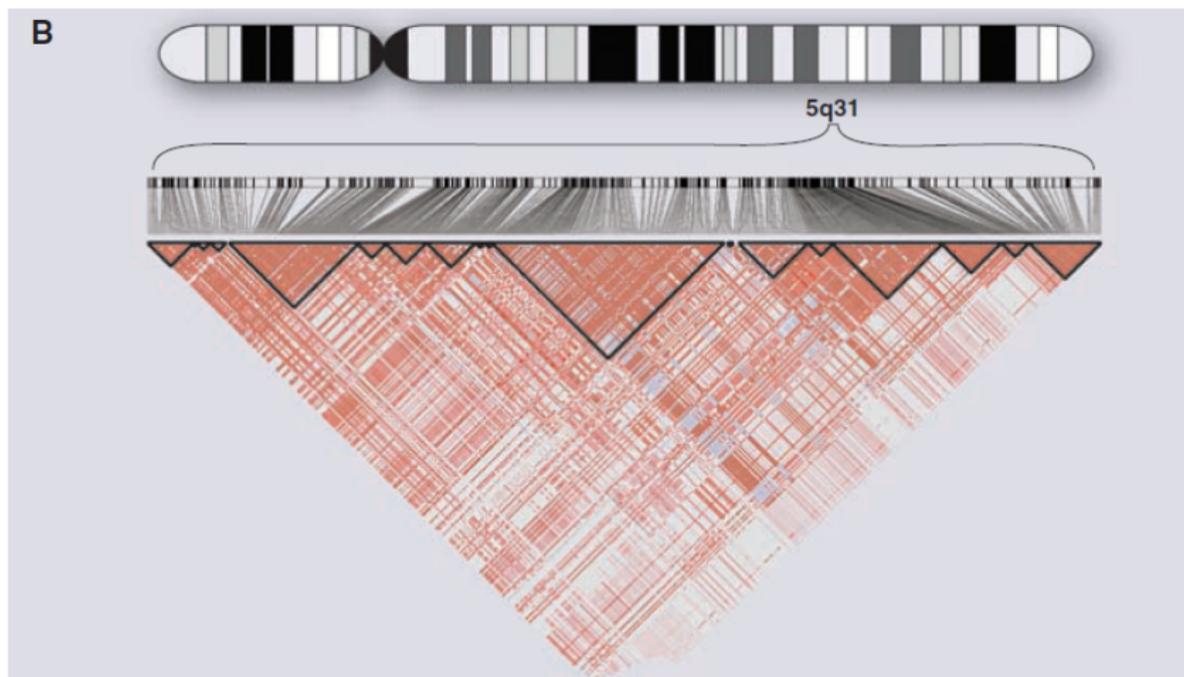
У каких популяций самое низкое значение r^2 ?

Гаплотипы: еще один жизненный пример



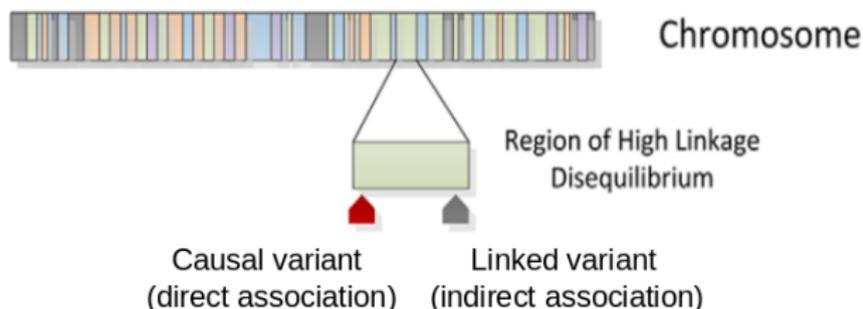
Altshuler (2008) *Science*

Гаплотипы: еще один жизненный пример

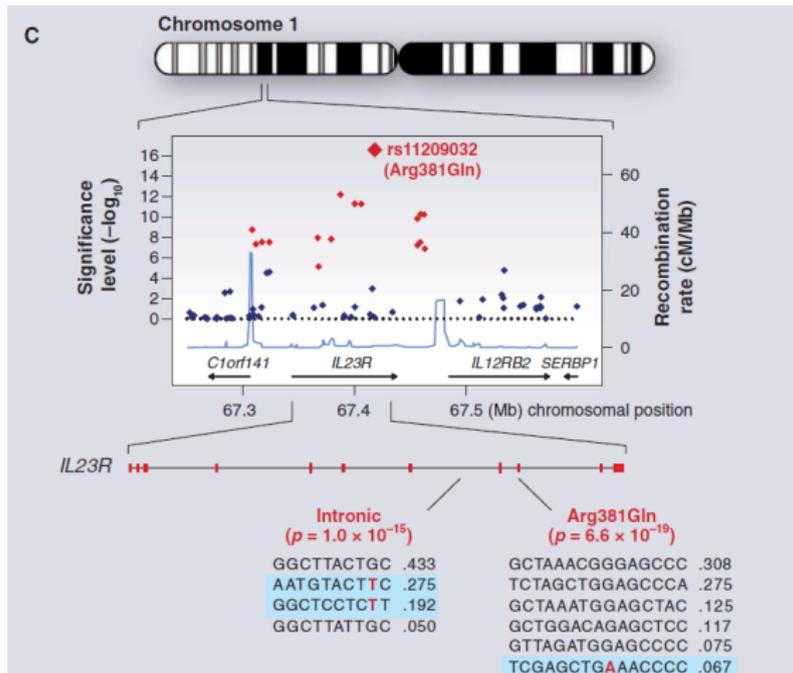
Altshuler (2008) *Science*

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 ploидности 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.