

# Ligação, permuta e mapeamento

Prof. David De Jong  
Depto. de Genética

# Terceira lei do Mendel

- Membros de pares de pares diferentes de genes distribuem se para as gametas independentemente um do outro
- Alelos de genes em loci diferentes segregam se independentemente
- Verdade para genes em cromossomos diferentes
- Nem sempre para genes no mesmo cromossomo – genes sintênicos

# Loci ligados

- Dois loci próximos, herdados juntos mais frequentemente do que não
- Perto – pouco chance que separam por *crossing over*
- Ligados no mesmo cromossomo - em acoplamento
- Em cromossomos homólogos – em repulsão
- - Fase de ligação

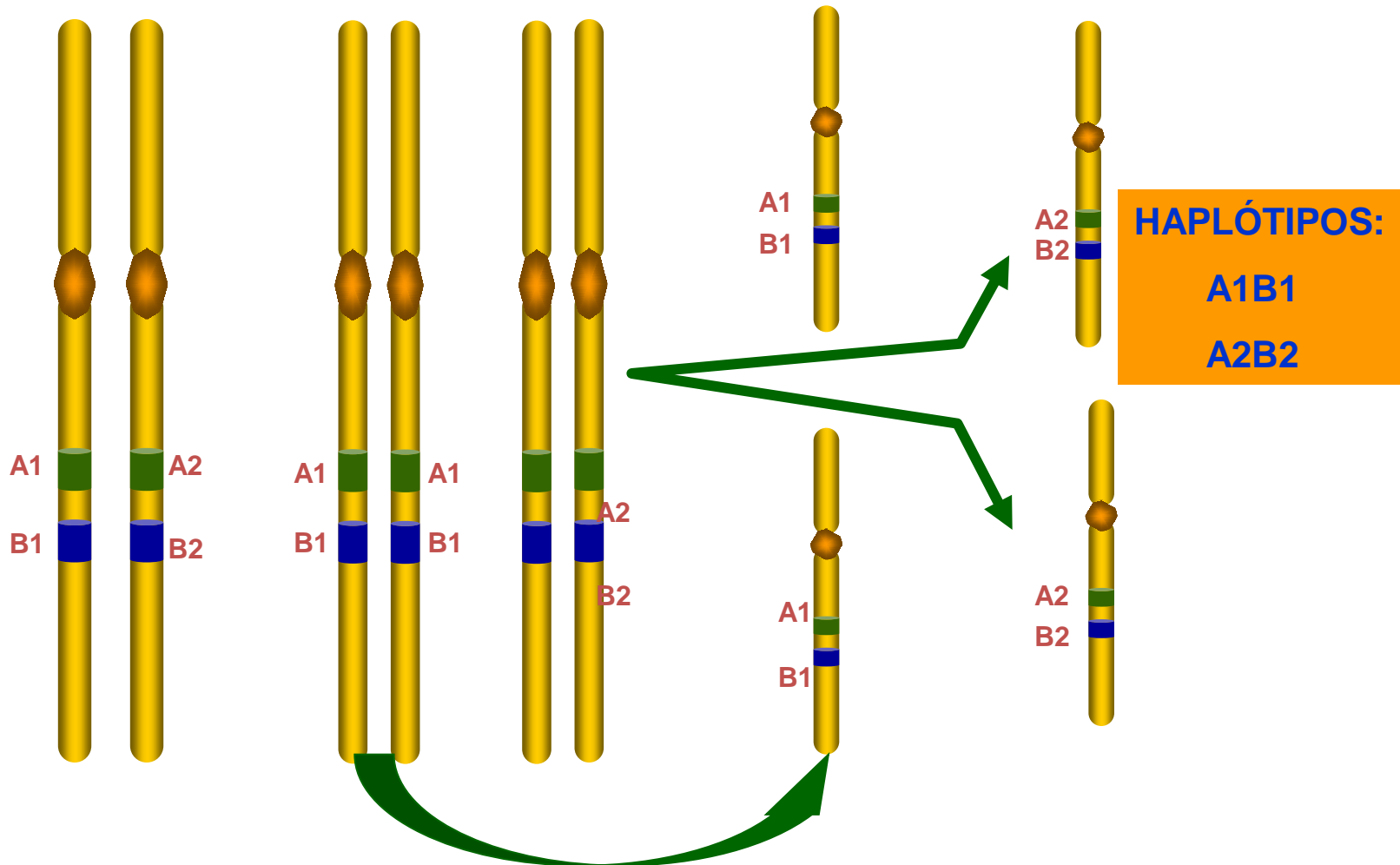
# Fração de Recombinação

- $\Theta$
- Medida de distancia que separa dois loci
- Indicação da probabilidade que ocorre um *crossing-over* entre eles
- Dois loci não ligados.  $\Theta = 0,5$
- $\Theta = 0,05$  - um crossing em media 1 em 20 meioses

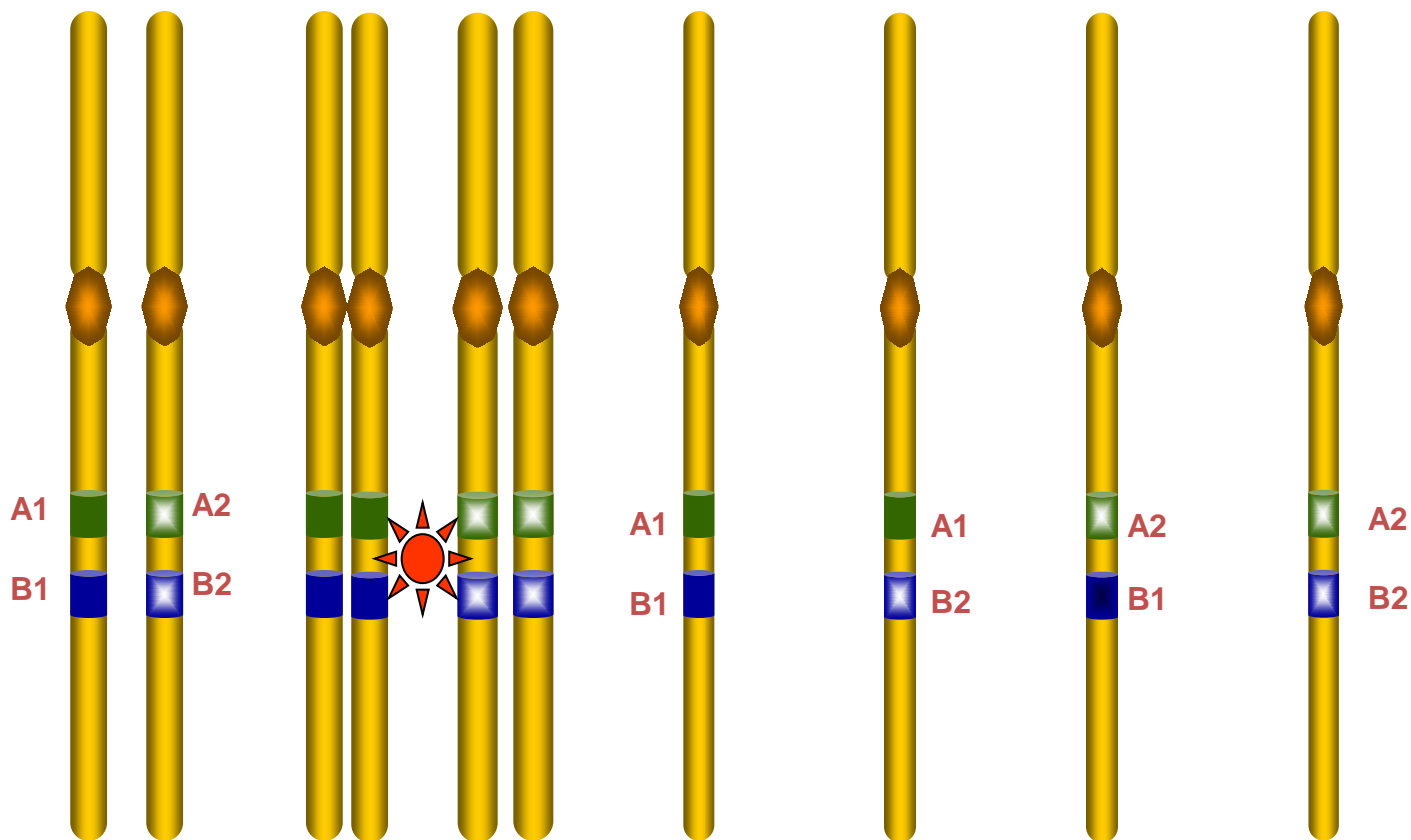
# Centimorgans

- Unidade de mapa (cM)
- 1 cM – crossing over 1 em cada 100 meioses
- $\theta = 0,01$
  
- Não é distancia física
- Kb – quilobases 1.000 pares de bases
- Mb – 1.000 kb
- Mais ou menos 1 cM = 1 Mb

# Alelos LIGADOS segregam juntos, formando HAPLÓTIPOS



# ALELOS LIGADOS PODEM RECOMBINAR-SE







# FASE

- Dois alelos de loci diferentes em um mesmo cromossomo constituem um haplótipo e, por isso, diz-se que estão em fase de CIS ou de ACOPLAMENTO.
- Em um indivíduo A1 B1 / A2 B2, diz-se que A1 e B1 estão em acoplamento; idem os alelos A2 e B2;
- A1 e B2 estão em fase TRANS ou de REPULSÃO.

# Cruzamento entre parentais

	MACHO	FÊMEA	GERAÇÃO
			F1
GENÓTIPOS	AABB	aabb	AaBb
FENÓTIPOS	AB	ab	AB

**QUADRO 1. Genótipos possíveis na prole de um cruzamento entre dois indivíduos duplo heterozigotos ( AaBb x AaBb).**

GAMETAS FEMININOS	GAMETAS MASCULINOS			
	AB	Ab	aB	ab
AB	AABB	AABb	AaBB	AaBb
Ab	AABb	AAbb	AaBb	Aabb
aB	AaBB	AaBb	aaBB	aaBb
ab	AaBb	Aabb	aaBb	aabb

**QUADRO 2. Freqüências das classes genotípicas e fenotípicas na prole de um cruzamento entre duplo heterozigotos (*AaBb* x *AaBb*).**

CLASSES GENOTÍPICAS		CLASSES FENOTÍPICAS	
TIPO	FREQÜÊNCIAS	TIPO	FREQÜÊNCIAS
<i>AABB</i>	1/16		
<i>AABb</i>	2/16	AB	9/16
<i>AaBB</i>	2/16		
<i>AaBb</i>	4/16		
<i>AAbb</i>	1/16	Ab	3/16
<i>Aabb</i>	2/16		
<i>aaBb</i>	2/16	aB	3/16
<i>aaBB</i>	1/16		
<i>aabb</i>	1/16	ab	1/16

Quadro 3: Genótipos e Fenótipos obtidos após união dos Gametas F1, com o único tipo de gametas (ab) produzindo pelo duplo recessivo *aabb*

GAMETAS F1	GAMETA PARENTAL	GENÓTIPOS F2	FENÓTIPOS F2	FREQÜÊNCIAS ESPERADAS
AB	ab	<i>AaBb</i>	AB	25 %
Ab	ab	<i>Aabb</i>	Ab	25 %
aB	ab	<i>aaBb</i>	aB	25 %
ab	ab	<i>aabb</i>	ab	25 %

**Quadro 4. Descendência de cruzamento teste entre fêmea duplo heterozigota e macho duplo homozigoto recessivo para as características cor de olho e tipo de asa em drosófila.**

GAMETAS MATERNOS	GENÓTIPO DA GERAÇÃO F2	FENÓTIPOS DA GERAÇÃO F2	FREQÜÊNCIAS OBSERVADAS
bw+arc+	bw+arc+/bw arc	Selvagem (olhos e asas normais)	47,4%
bw+arc	bw+arc/bw arc	Olho normal, asa arqueada	2,6%
bw arc+	bw arc+/bw arc	Olho marrom e asa normal	2,6%
bw arc	bw arc/bw arc	Olho marrom-asa arqueada	47,4%

# RESULTADOS DO CRUZAMENTO

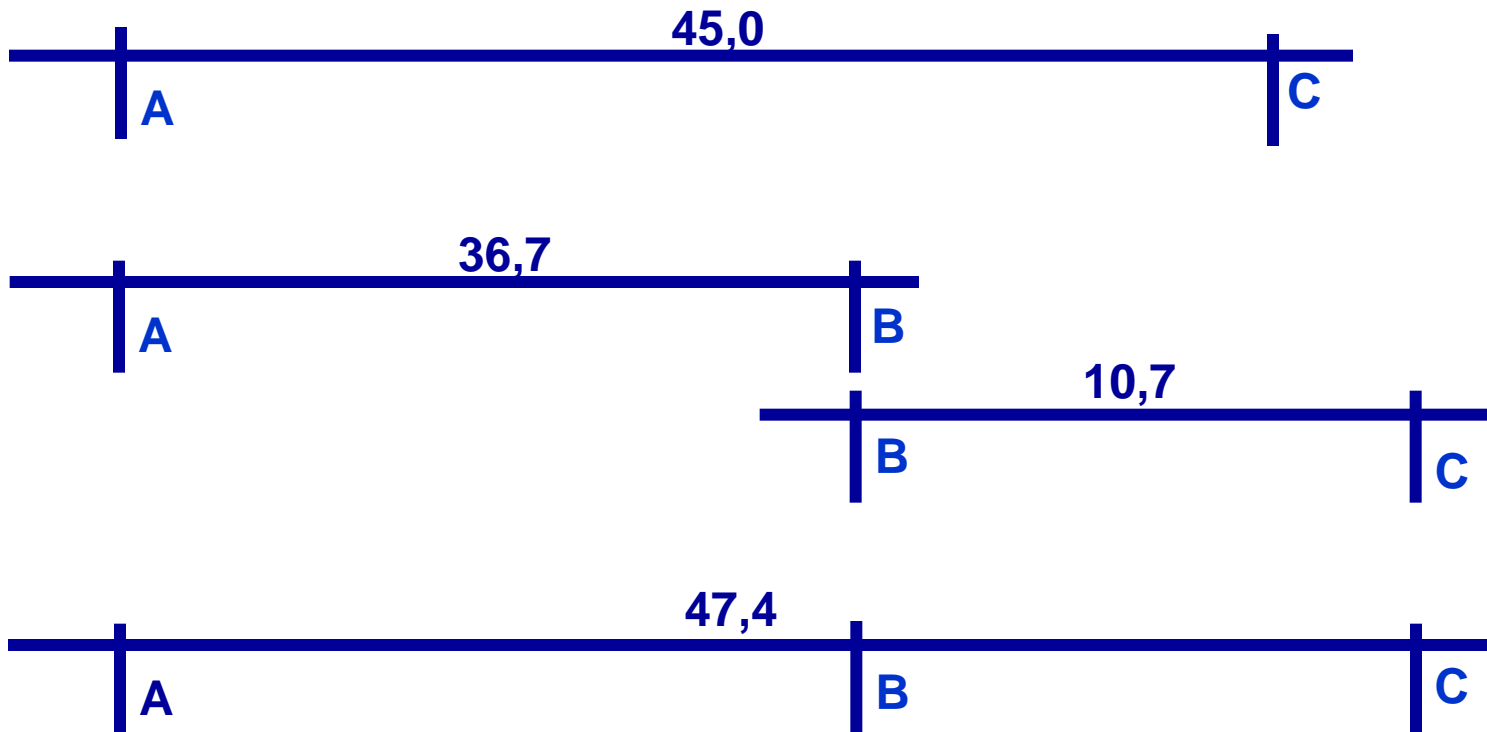
## AaBbCc x aabbcc

Quadro 5. Exemplo hipotético de frequências fenotípicas observadas entre os descendentes de um cruzamento teste em relação a três caracteres.

FENÓTIPOS DOS DESCENDENTES	TOTAL DE DESCENDENTES	NÚMERO DE RECOMBINANTES		
		A-B	B-C	A-C
ABC	261	-	-	-
abc	277	-	-	-
Abc	173	173	-	173
aBC	182	182	-	182
ABc	44	-	44	44
abC	51	-	51	51
AbC	5	5	5	-
aBc	7	7	7	-
TOTAIS	1000	367	107	450

Quadro 5. ...

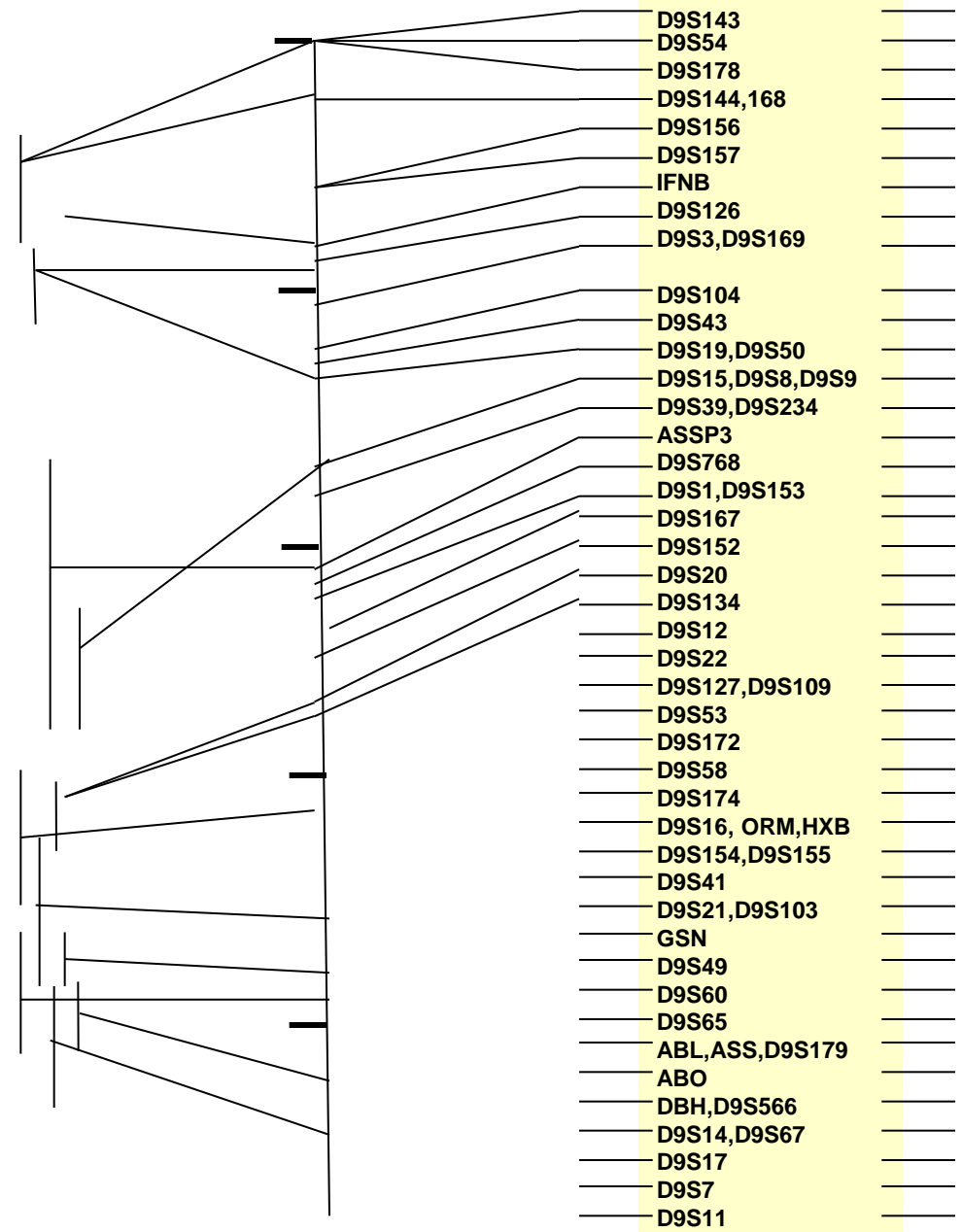
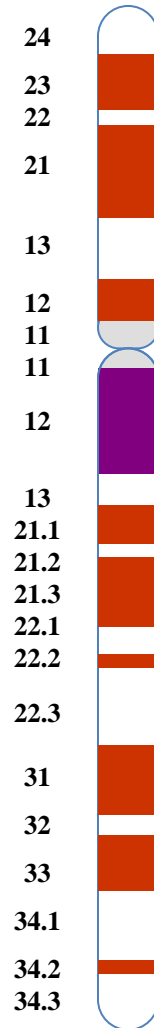
FENÓTIPOS DOS DESCENDENTES	TOTAL DE DESCENDENTES	NÚMERO DE RECOMBINANTES		
		A-B	B-C	A-C
TOTAIS	1000	367	107	450





- Maioria dos marcadores são apenas sítios do DNA
- Mapa genético do Homem é diferente do da Mulher
- Se 1 cM corresponde a 1 Mpb, qual é o tamanho genético do cromossomo 9? – 145 milhões de pb

E do genoma humano que tem 3 bilhões de pb?



# Proporções de gametas Recombinantes e Não-recombinantes

Gametas recombinantes	=	$\theta$	
Gametas <i>Gt</i> ou <i>gT</i>	=	$\theta / 2$	CADA UM
Gametas não recombinantes	=	$1 - \theta$	
Gametas <i>GT</i> ou <i>gt</i>	=	$(1 - \theta) / 2$	CADA UM

No exemplo da drosófila,  $\theta = 0,052$ .

Portanto:  $\theta/2 = 0,026$  e  $(1 - \theta)/2 = 0,474$

# Dois *l*ocus dois alelos

Se dois *l*ocus não estiverem no mesmo cromossomo (isto é, não forem *sintênicos*) ou se estiverem no mesmo cromossomo mas muito distantes entre si ( $\theta > 0,5$ ), haverá igual número dos quatro tipos de gametas.

# MAPEAMENTO GENÉTICO VS CITOGENÉTICO (físico)

- Mapeamento Citogenético ou Mapeamento físico
  - Localização regional no cromossomo
- Mapeamento genético
  - Posição relativa dos genes
  - Distância entre genes determinada pela taxa de recombinação ( $\theta$ )

**O projeto Genoma gerou o conhecimento de toda a sequência do DNA.**

**Milhares de sítios polimórficos (marcadores) são conhecidos.**

**Muitos genes ainda não estão mapeados**

# LIGAÇÃO vs. ASSOCIAÇÃO

- Ao surgir por mutação um novo alelo em um determinado loco, os alelos ligados (próximos) estarão associados ao alelo novo.
- Por exemplo, se o indivíduo for homocigoto L1/L1 no Loco 1 e, no Loco 2, surgir uma mutação D, este novo alelo ficará associado a um dos alelos L1
- Note que todas as vezes em que o alelo D estiver presente, estará presente um alelo L1 no loco vizinho (ligado), mas nem sempre o L1 será acompanhado da mutação D.
- Se a mutação D for dominante e causar uma doença, podemos usar o alelo associado para auxiliar o diagnóstico: diante de um paciente com suspeita da doença, examina-se o Loco 1. Ausência do alelo L1 significa que o paciente NÃO tem a doença, mas a presença dele não confirma a doença. Apenas aumenta a probabilidade.