



Recombinação

Definição, modelos e aplicações

PROFESSORA ILÍADA RAINHA DE SOUZA
Equipe do Lab. de Polimorfismos Genéticos

Conceitos:

❖ Recombinação

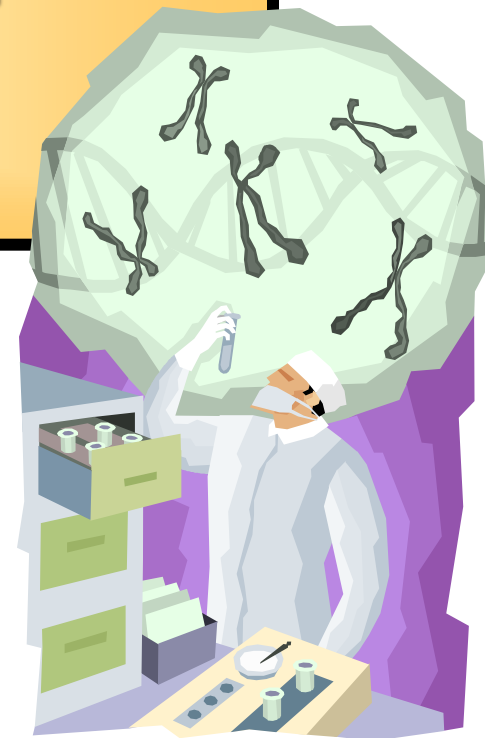
❖ Ligação

❖ Polimorfismo

❖ Haplótipo

Recombinação:

DEFINIÇÃO

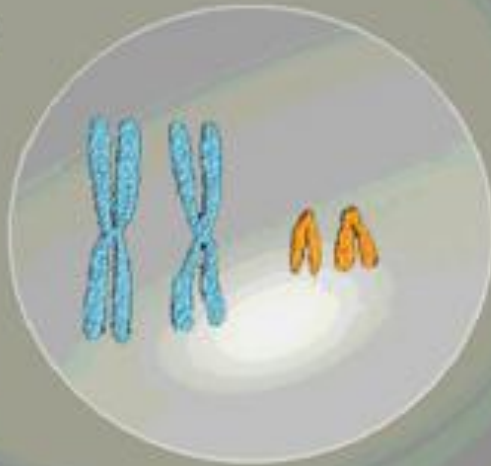


Organismos

Diplóides x Haplóides

Diploid ($2n$)

2 copies of each
chromosome

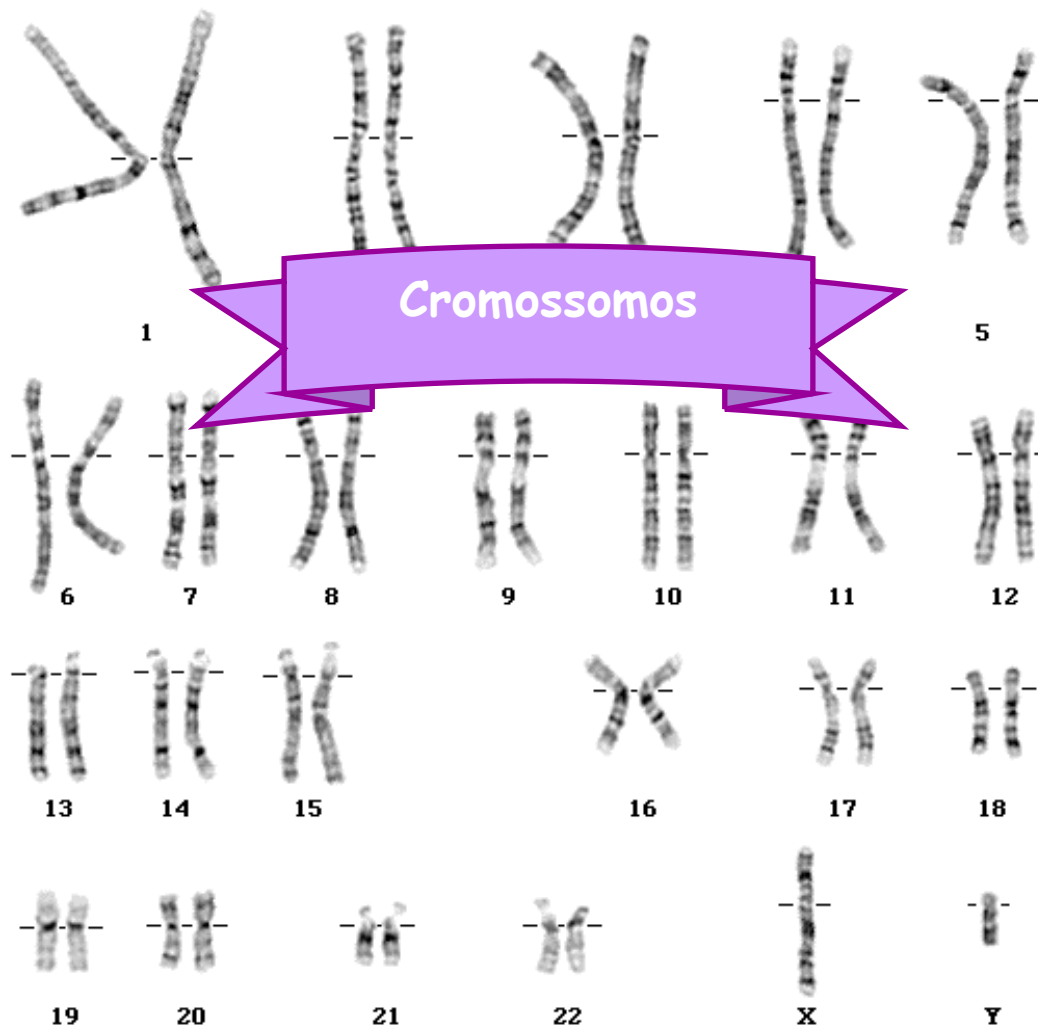


Haploid (n)

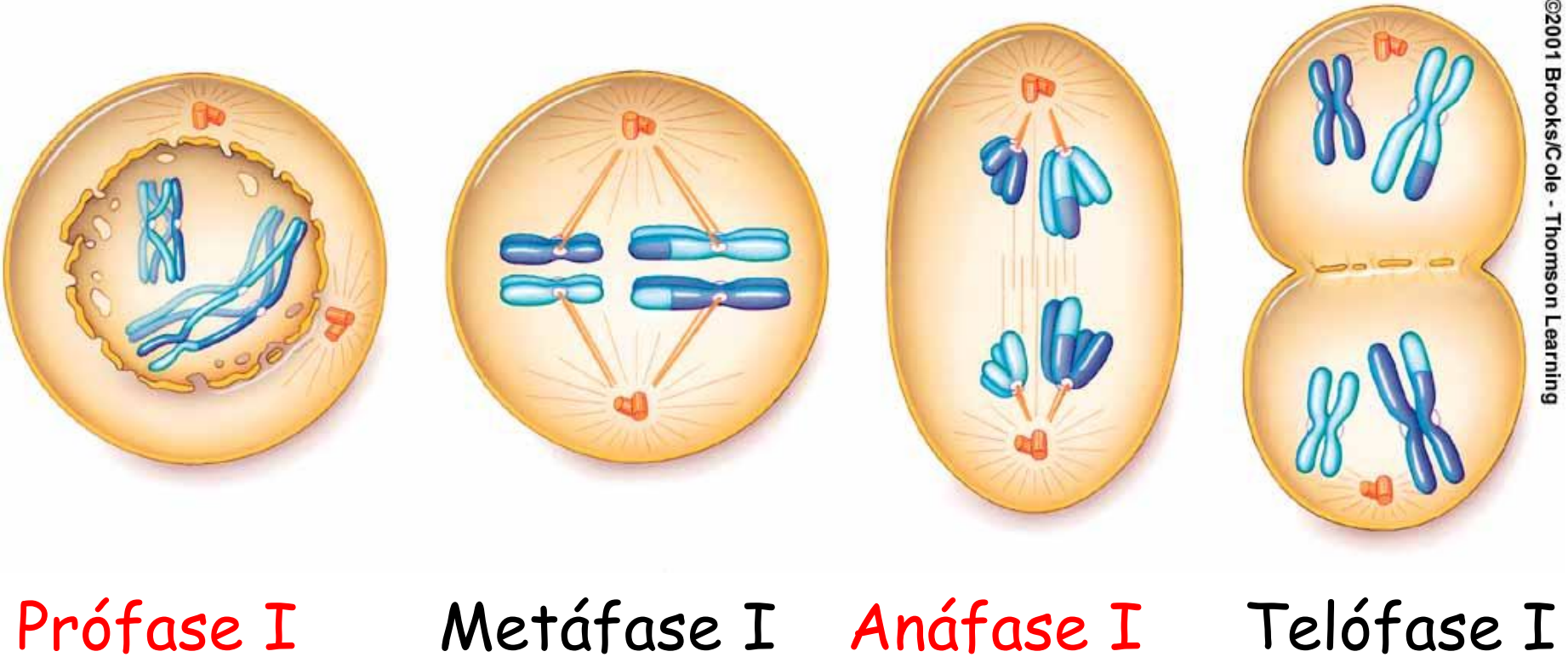
one copy of each
chromosome



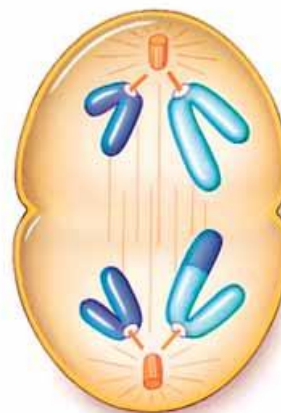
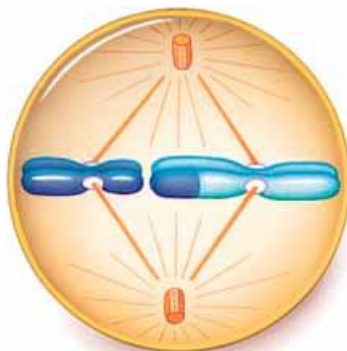
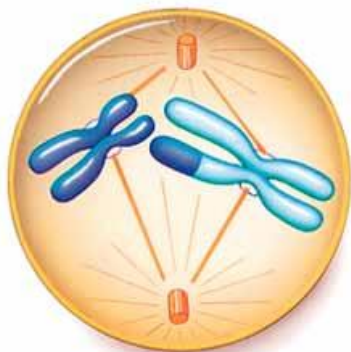
Como nossos genes (DNA) passam através das gerações?



Meiose I



Meiose II



© 2001 Brooks/Cole - Thomson Learning

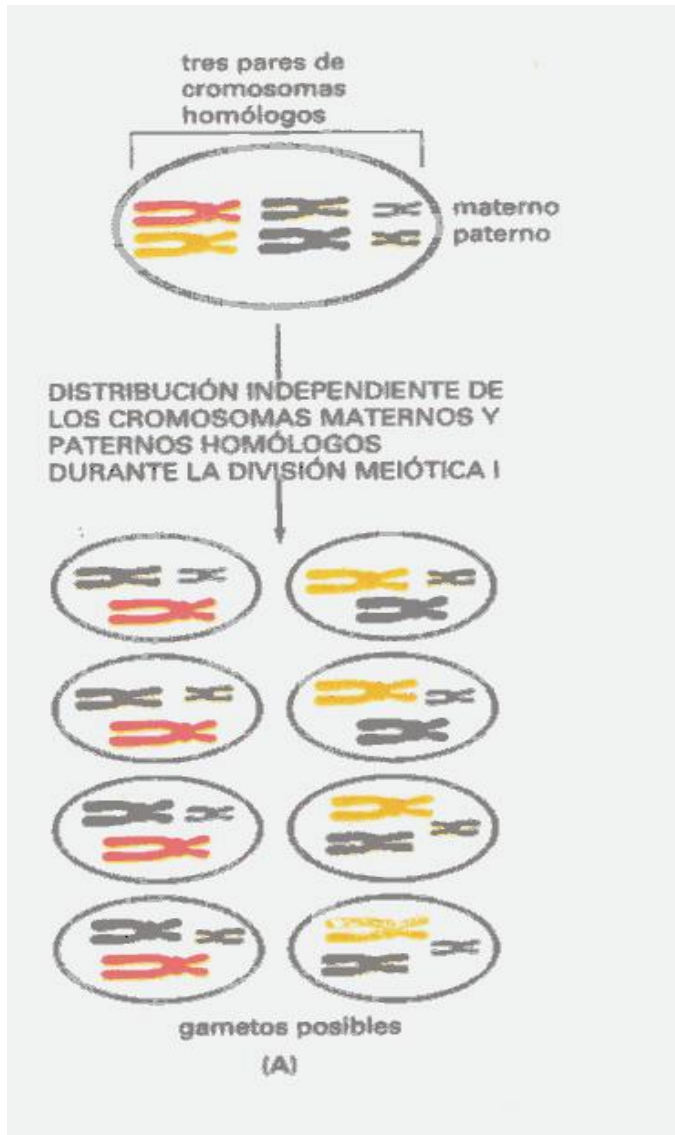
Prófase II

Metáfase II

Anáfase II

Telófase II

PRODUÇÃO DE VARIABILIDADE GENÉTICA



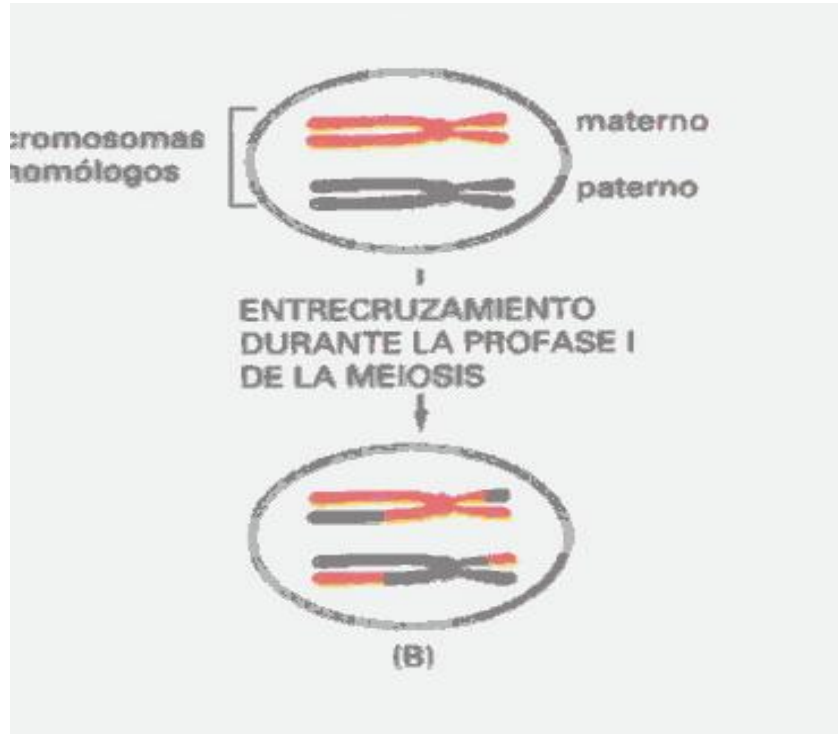
Distribuição aleatória dos cromossomos homólogos

2^n

H. sapiens = 2^{23}

Mais de 8 milhões de possibilidades

PRODUÇÃO DE VARIABILIDADE GENÉTICA



Recombinação

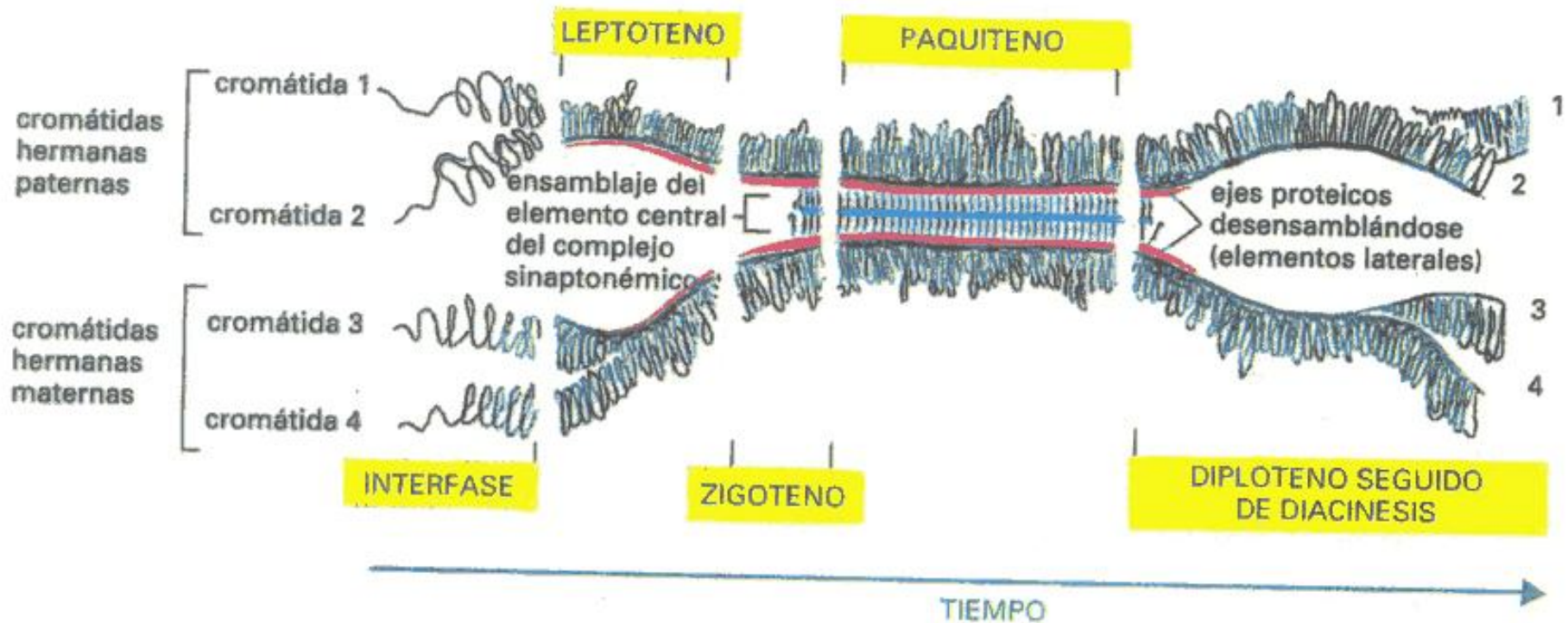
H. Sapiens:
média de 2-3 por par
Pelo menos 1 por par
Possibilidades infinitas



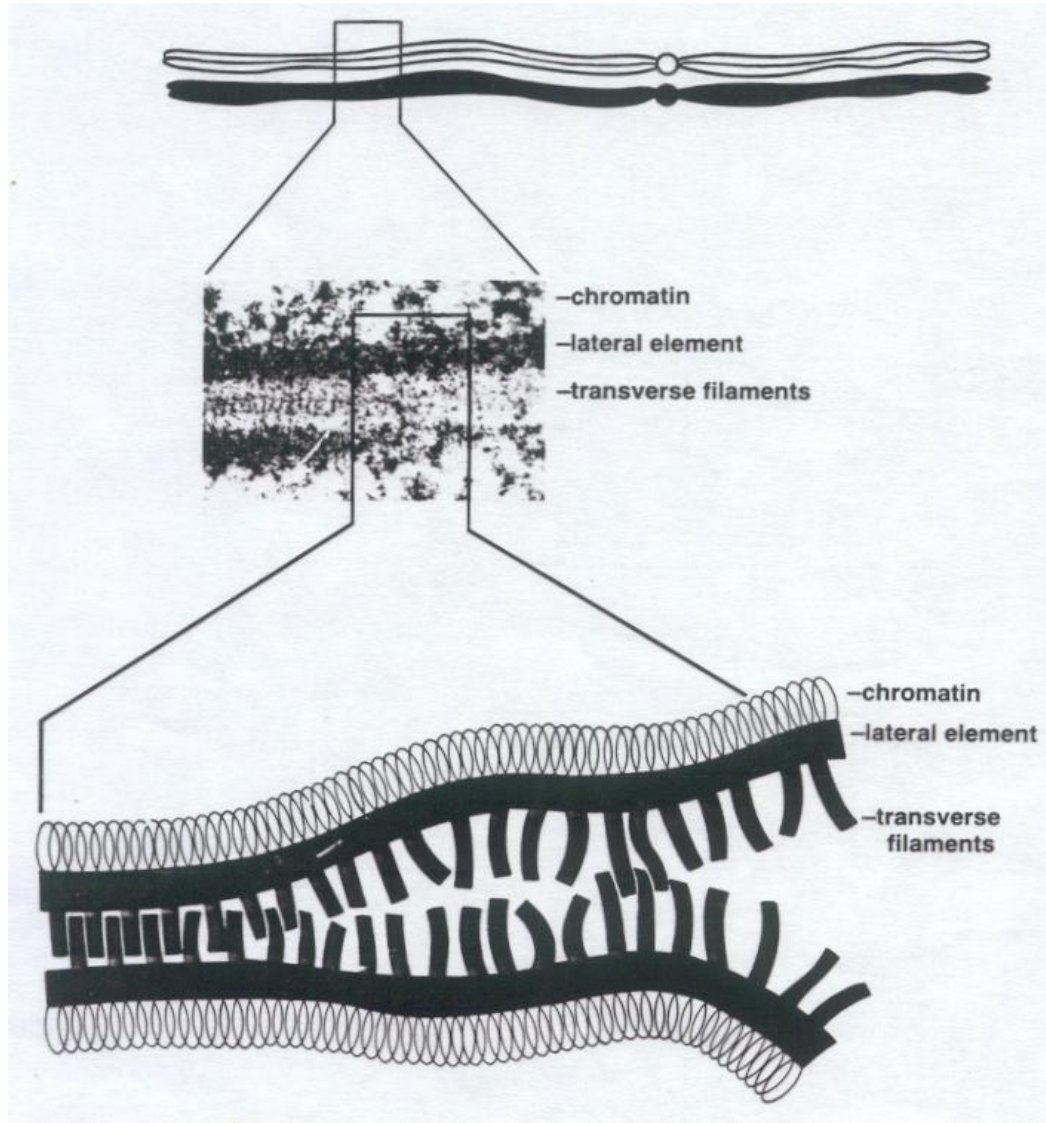
Cromossomos Homólogos

- ✓ Um materno e outro paterno.
- ✓ Apresentam mesmas regiões cromossômicas (mesmo gene no mesmo *locus*)
- ✓ Reconhecimento de homólogos (telômeros)
- ✓ Bivalentes: Cromossomos homólogos pareados.

COMPORTAMIENTO DE CROMÁTIDES NA PRÓFASE I



ELEMENTOS DO COMPLEXO SINAPTONÊMICO

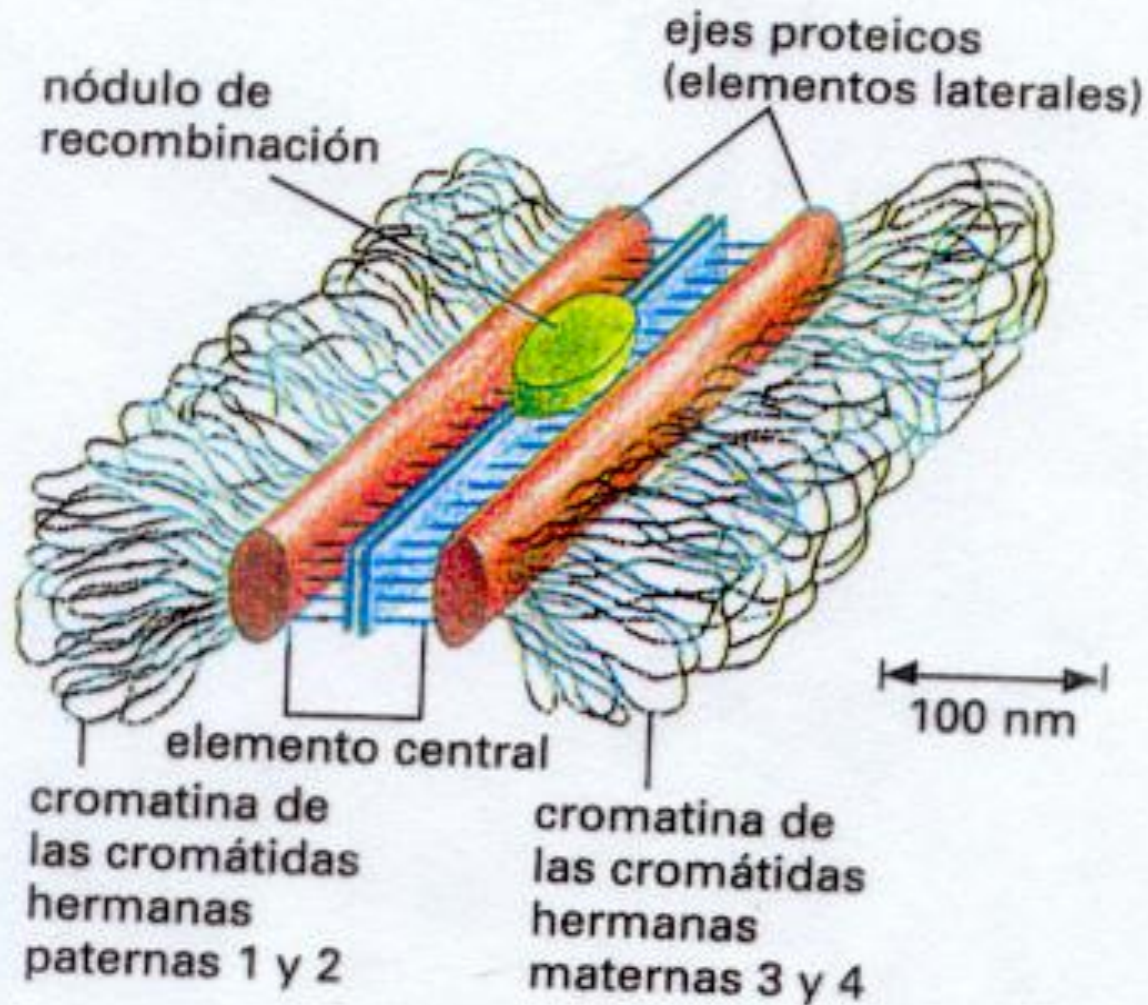


- Estrutura trilaminar (microscopia eletrônica).
- Essencial, mas não o único responsável pela permuta.
- Estabilização dos sítios de recombinação.
- Regulação na disjunção dos cromossomos.
- Não há CS:

Pareamento somático (politênicos)
Pareamento aquiasmático em *Drosophila* macho não tem CS nem permuta.

- CS essencial na permuta meiótica, mas ausentes quando ocorre permuta somática.

COMPLEJO SINAPTONÊMICO



NÓDULOS DE RECOMBINAÇÃO:

- São de 2 tipos:

1- Primários: Duas vezes mais numerosos. Associados com a checagem da homologia.

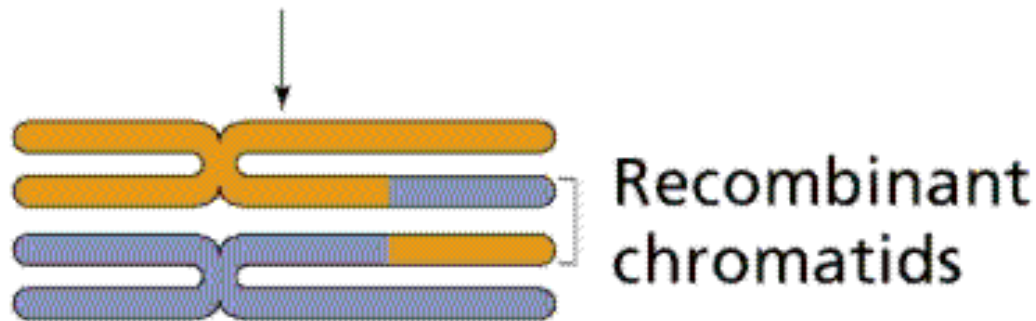
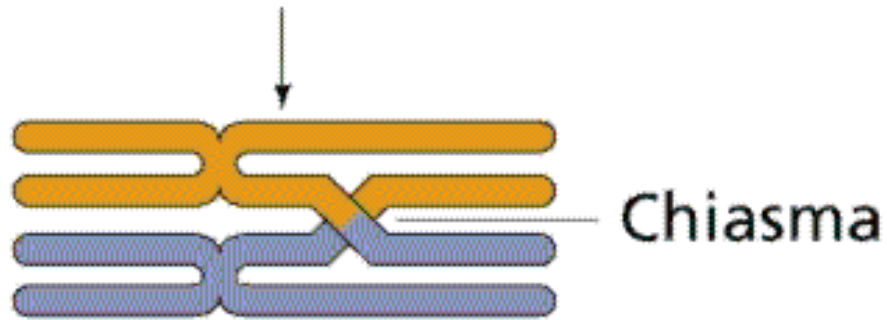
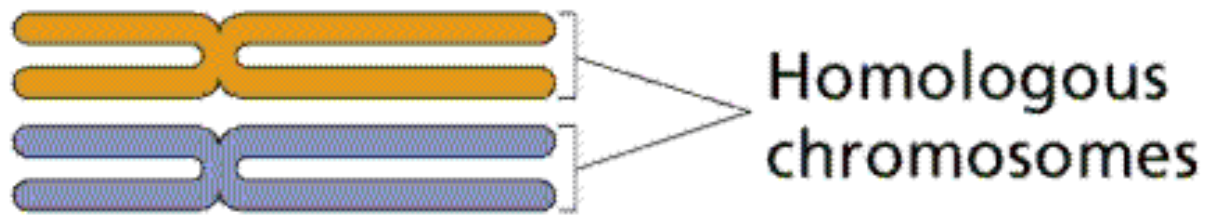
2- Tardios: Presentes no zigóteno tardio e no paquíteno. Associados com a permuta (complexos protéicos que catalizam a recombinação).

Como ocorre a identificação de um homólogo?

Como diferenças alélicas não interferem no pareamento, mas deleções, inversões, duplicações... Sim?

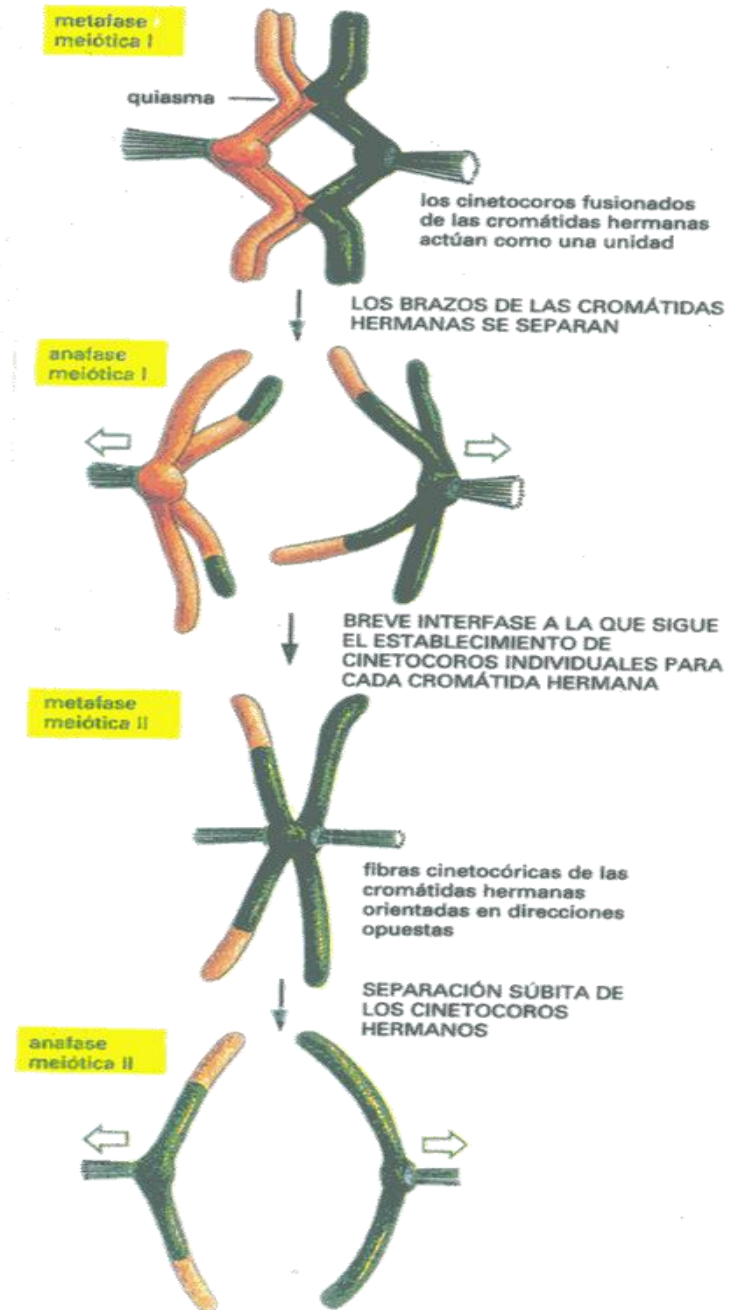
Questões ainda sem resposta.

Recombinação



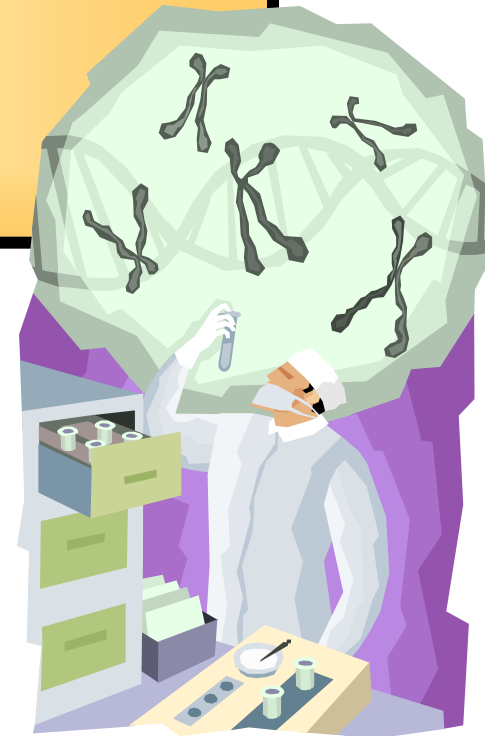
- Pareamento dos homólogos
- As 4 cromátides estão alinhadas
- cromátides homólogas e trocam segmentos

Fim da RECOMBINAÇÃO: MOVIMENTO CROMOSSÔMICO MEIOSE I E II



Ligação:

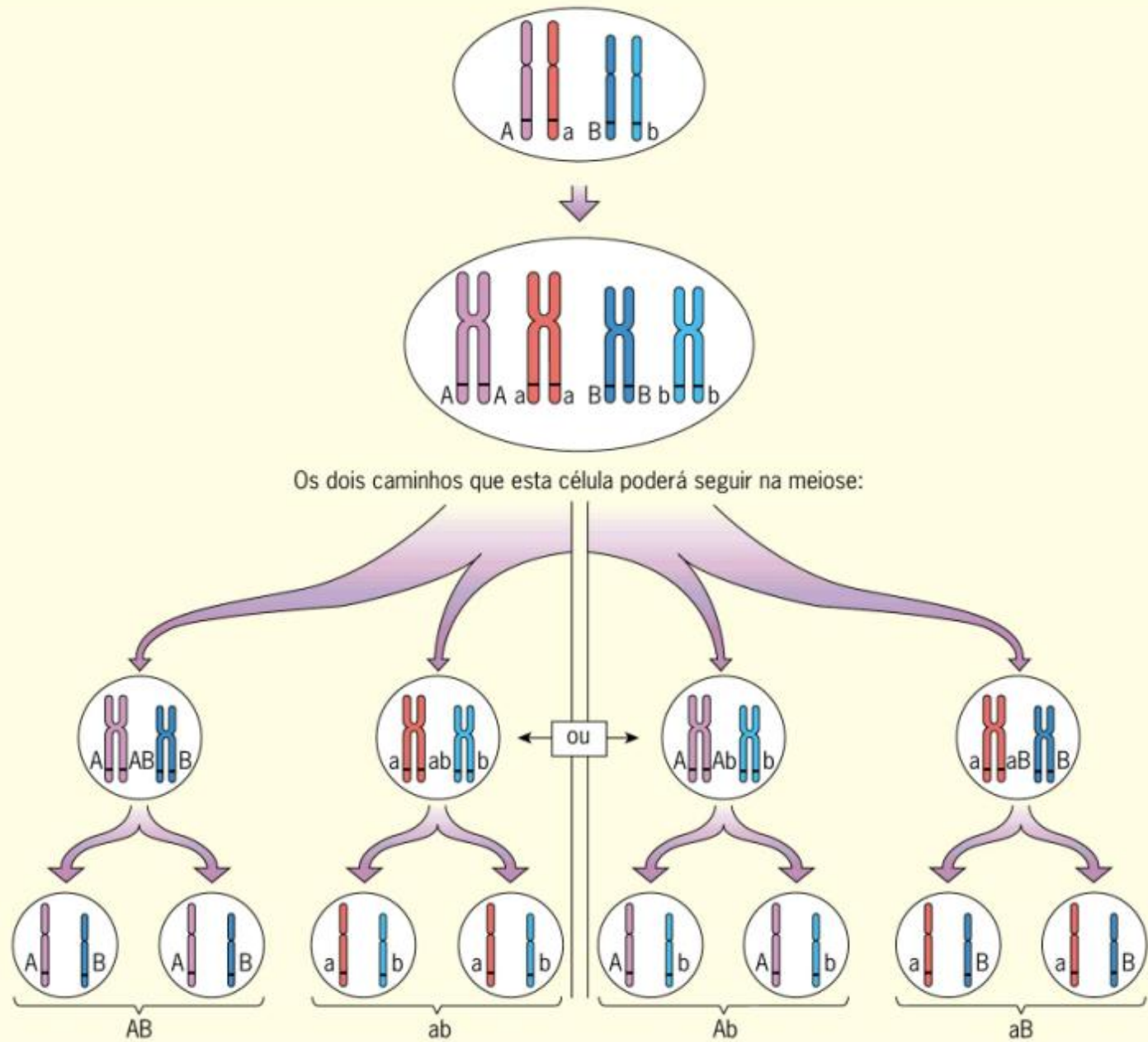
DEFINIÇÃO



Ligação Gênica

- **Genes localizados em cromossomos diferentes:**
alelos segregam de forma independente.
– 2ª Lei de Mendel
- **Genes localizados no mesmo cromossomo:**
não há segregação, irão para o mesmo gameta.
– Esse processo é chamado de ligação gênica.
- **Lembrar da recombinação:**
Segrega alelos 'ligados'.

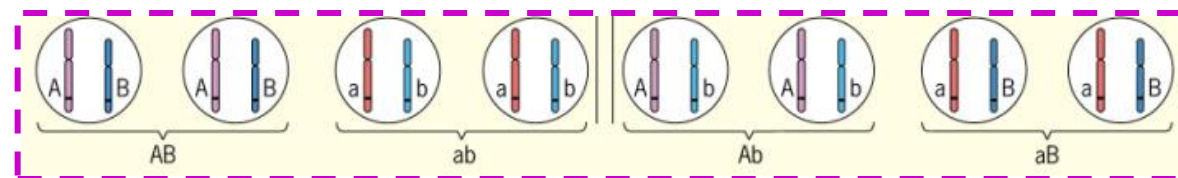
A meiose e a segunda lei



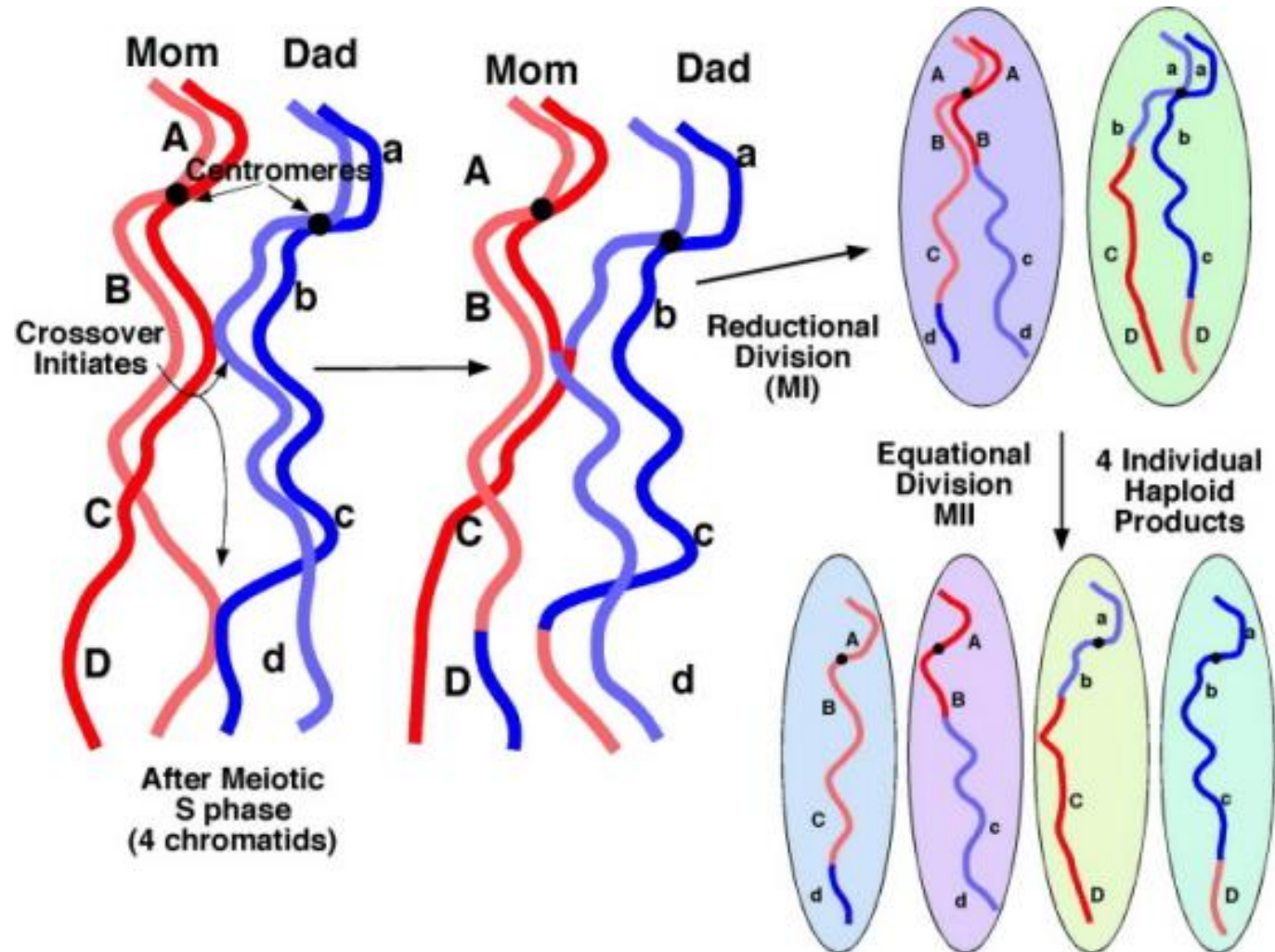
Genes ligados

Segregação de alelos
de genes ligados

Segregação de alelos
de genes não ligados



Recombinação



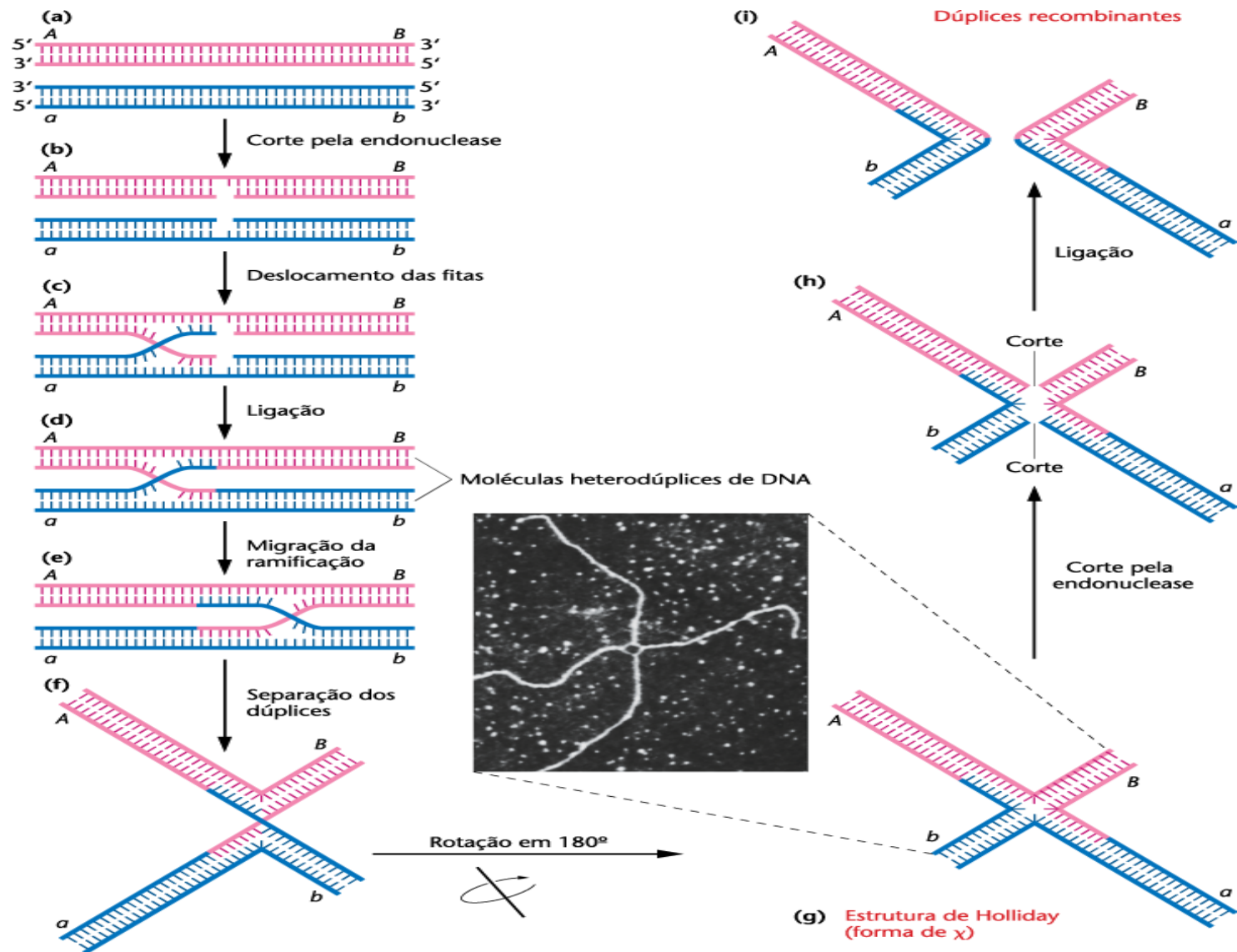
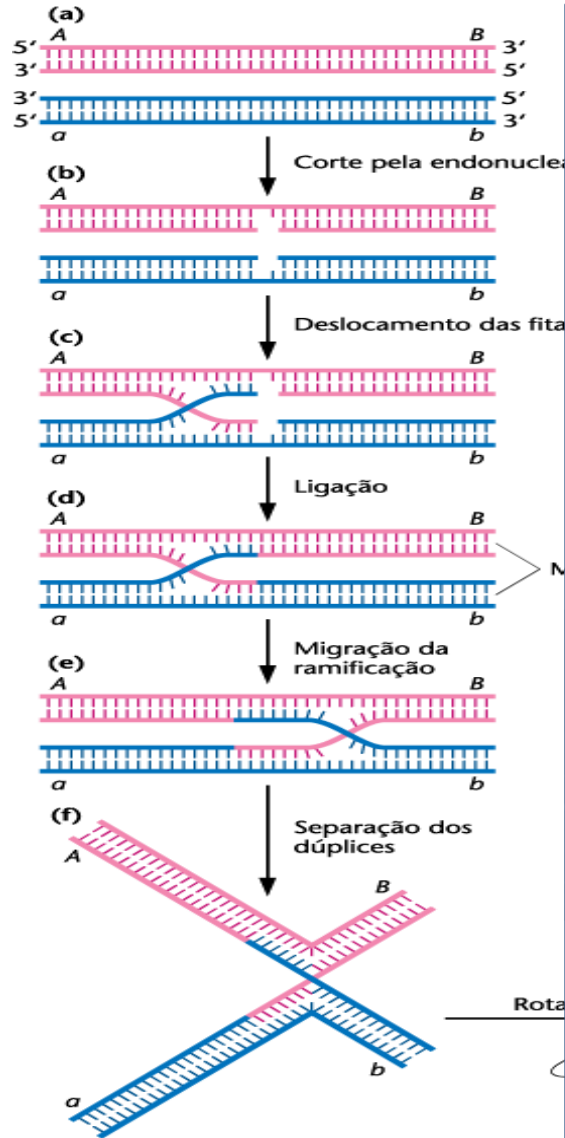


FIGURA 11-18

Modelo representativo de como a recombinação genética pode ocorrer em consequência a quebras de fitas simples e subsequente reunião das fitas de DNA heterólogo. Cada etapa está descrita no texto. A fotomicrografia eletrônica mostra o DNA em uma estrutura em forma de X, semelhante à do diagrama em (g); o DNA é uma estrutura de Holliday estendida, derivada do plasmídeo ColE1 de *E. coli*. Fonte: David Dressler, Oxford University, Inglaterra.

RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA



→ (a) Dois díplexes de DNA pareados

→ (b) endonuclease faz um corte em uma das fitas simples de cada molécula de DNA

→ (c) as terminações cortadas são deslocadas e pareiam com seus complementos no díplex oposto

→ (d) uma ligase sela as extremidades livres, criando díplexes híbridos = **heterodúplex de DNA**

→ (e) esta estrutura de ponte cruzada pode descer no cromossomo pela migração da ramificação, como se fosse um zíper

→ (f) esta estrutura move-se em direções opostas

FIGURA 11-18 Modelo representativo da sequência a quebras de fitas simples e subsequente recombinação. A fotomicrografia eletrônica mostra o DNA em uma estrutura em forma de X, semelhante à do diagrama em (g); o DNA é uma estrutura de Holliday estendida, derivada do plasmídeo ColE1 de *E. coli*. Fonte: David Dressler, Oxford University, Inglaterra.

RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA

→ (i) são formados **dúplexes recombinantes** molécula de DNA →

→ (h) as duas fitas anteriormente não envolvidas serão cortadas por uma endonuclease →

→ (g) esta estrutura gira 180° e cria-se uma estrutura plana intermediária, em forma de X – estrutura de Holliday
(Hobin Holliday, 1964)

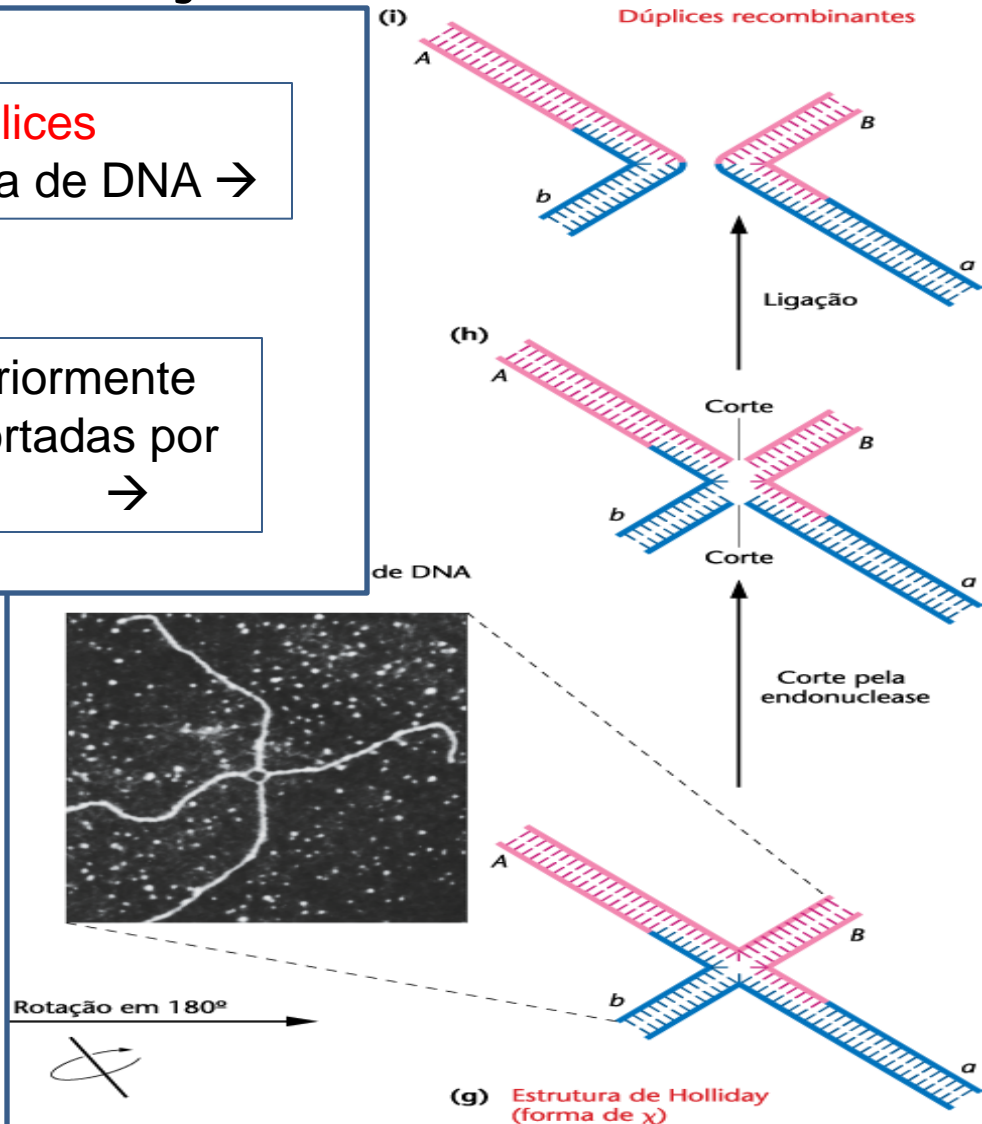


FIGURA 11-18 Modelo representativo de como a recombinação genética pode ocorrer em consequência a quebras de fitas simples e subsequente reunião das fitas de DNA heterólogo. Cada etapa está descrita no texto. A fotomicrografia eletrônica mostra o DNA em uma estrutura em forma de X, semelhante à do diagrama em (g); o DNA é uma estrutura de Holliday estendida, derivada do plasmídeo ColE1 de *E. coli*. Fonte: David Dressler, Oxford University, Inglaterra.

Dois homólogos

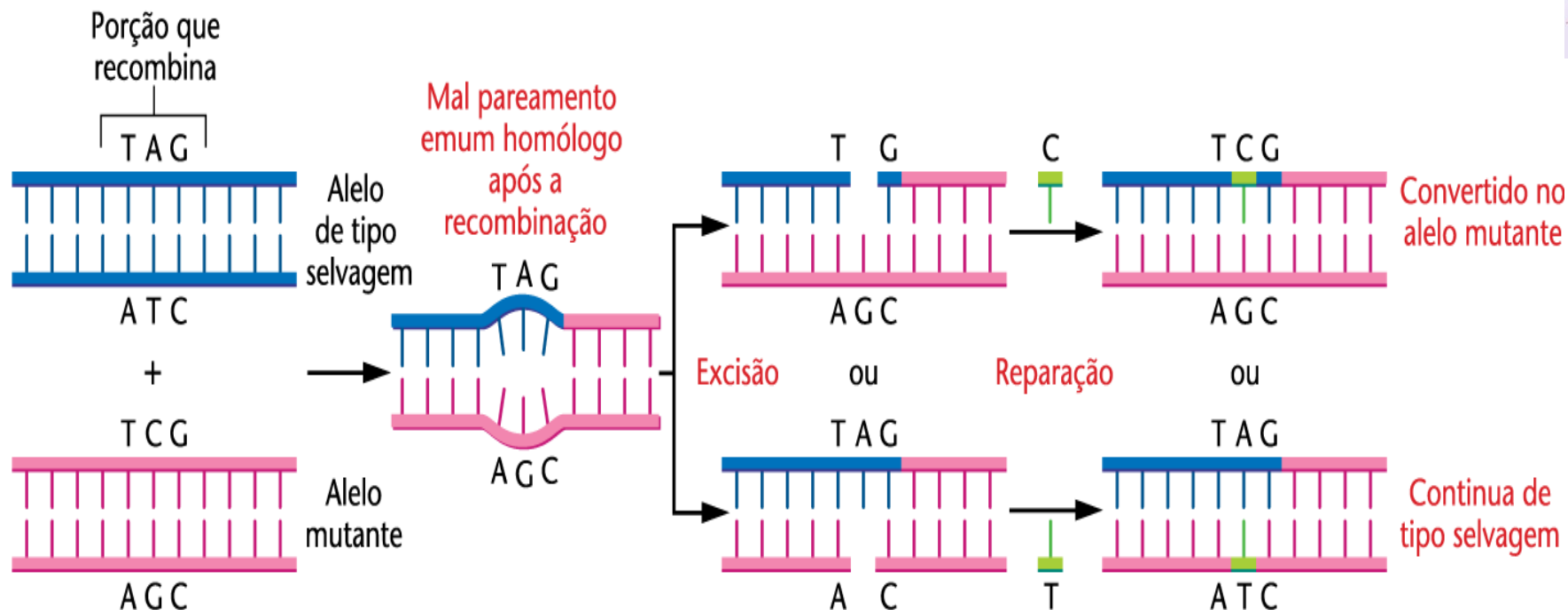
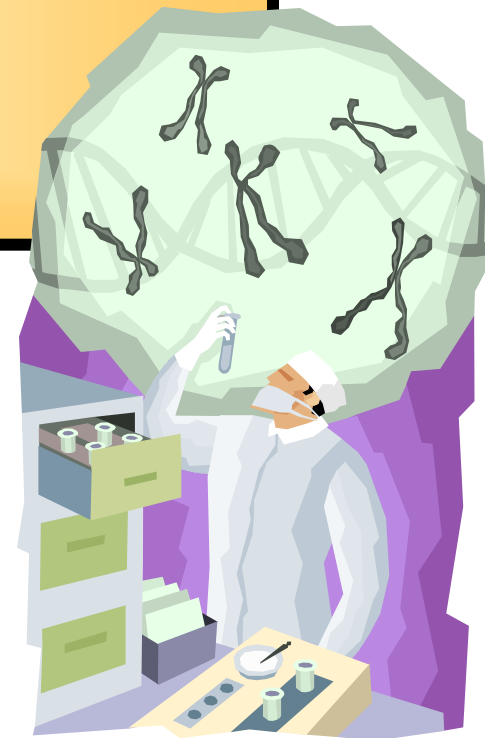


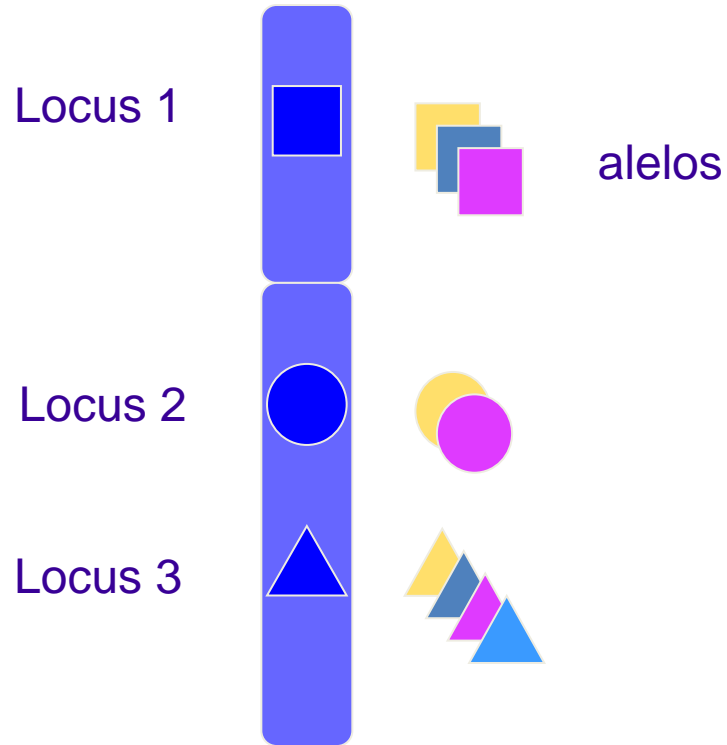
FIGURA 11-19 Proposta de um mecanismo responsável pelo fenômeno da conversão gênica durante a recombinação na meiose. Ocorre o mal pareamento de um par de bases em um homólogo recombinante (devido à presença de um alelo mutante) durante a formação do heterodúplex. Durante a reparação por excisão, uma das duas bases mal pareadas é removida, e o complemento é sintetizado. Em um caso, o par de bases mutante é preservado; quando é subsequentemente incluído em um esporo recombinante, o genótipo mutante será mantido. No outro caso, o par de bases mutante é convertido na sequência de tipo selvagem. Quando incluído em um esporo recombinante, o genótipo de tipo selvagem será expresso, causando uma proporção de troca não recíproca.

Haplótipo:

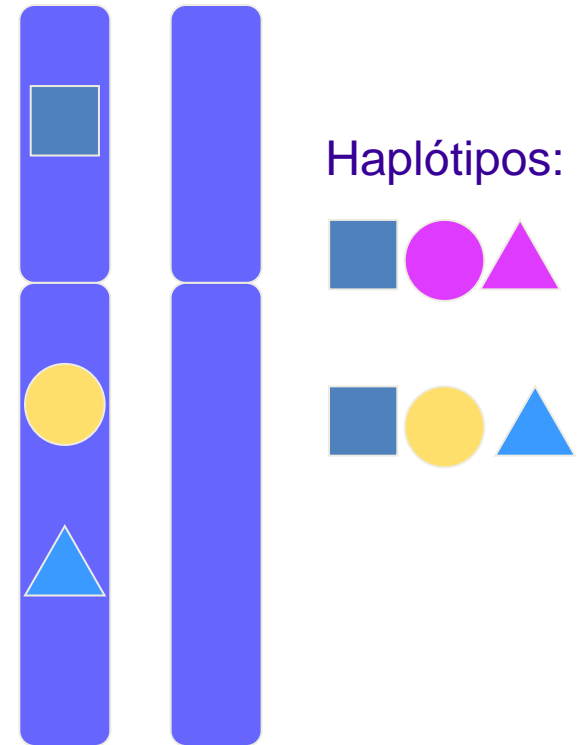
DEFINIÇÃO



POLIMORFISMO

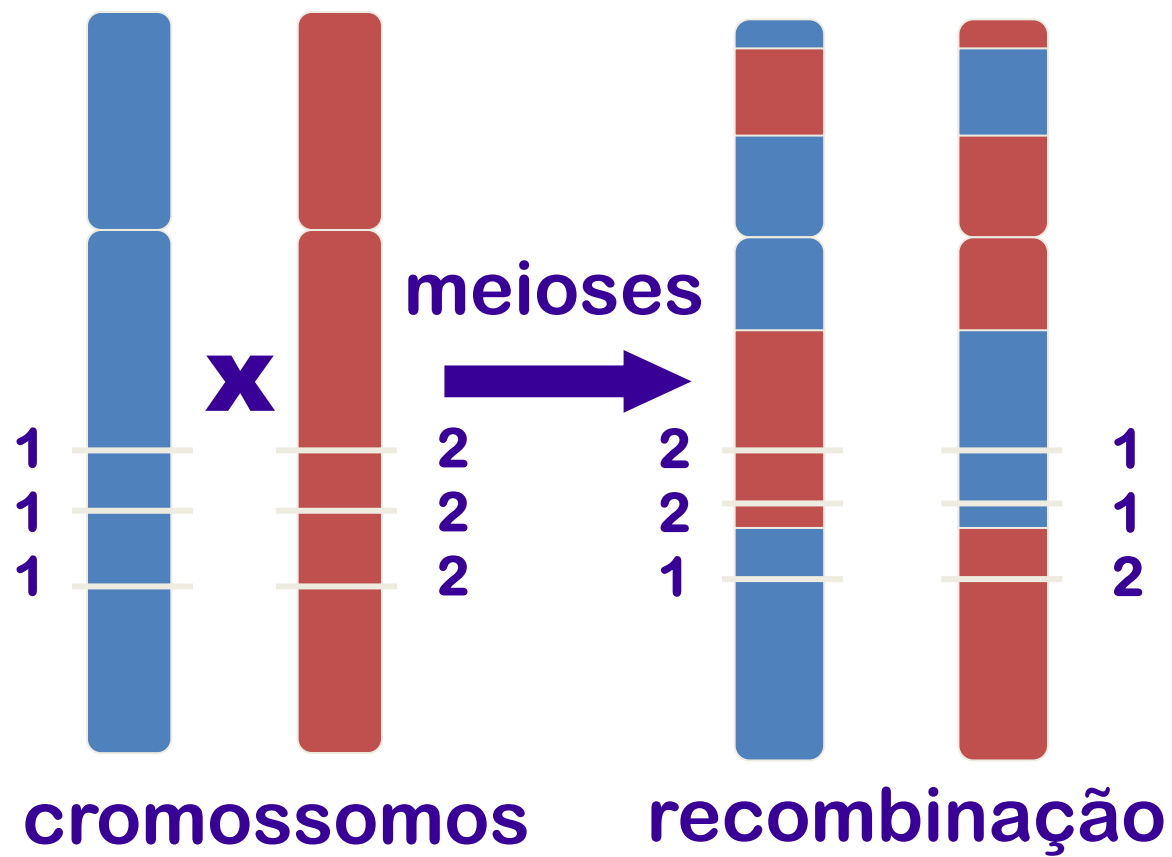


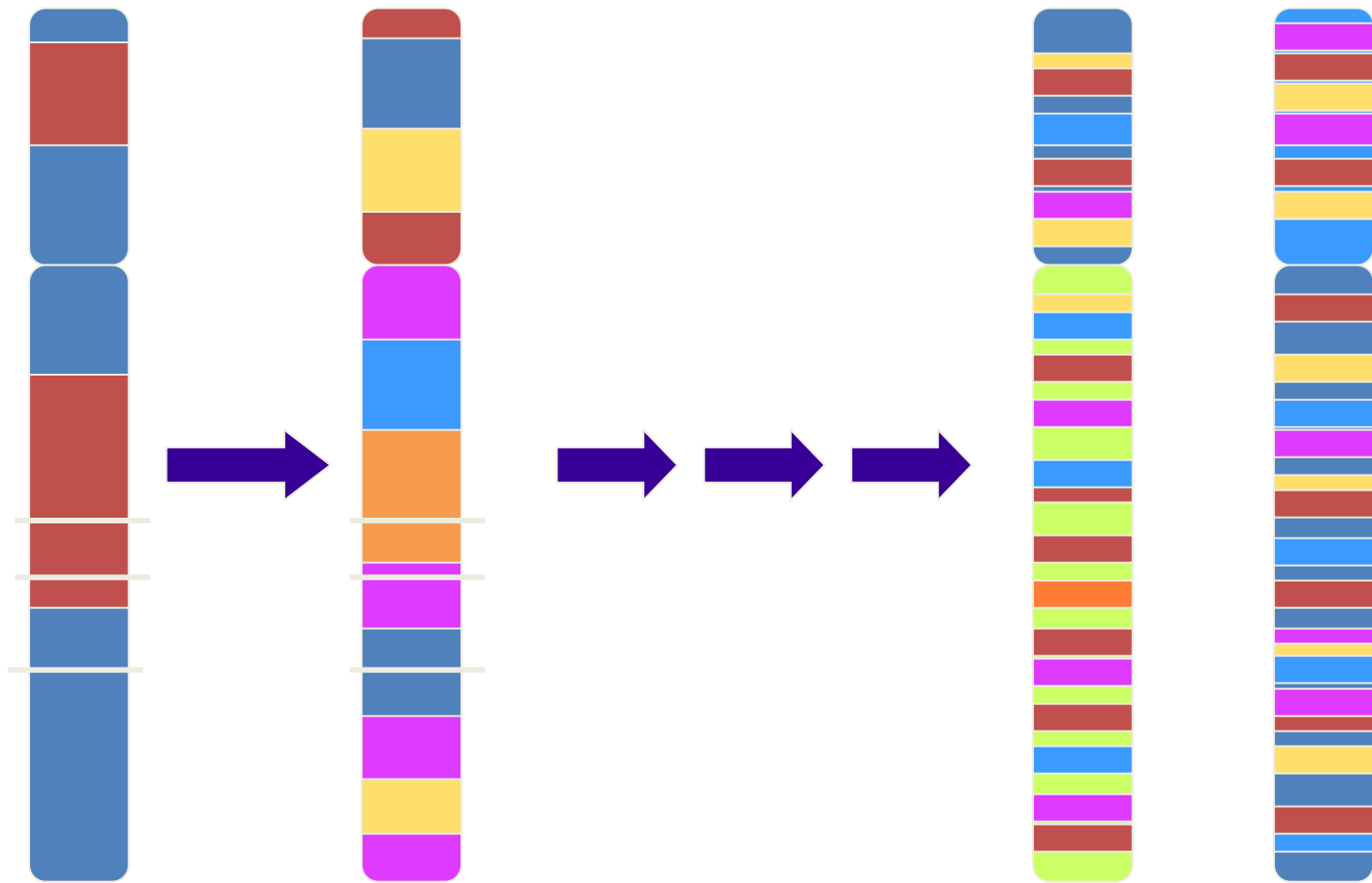
HAPLÓTIPO



- Mais de duas formas no mesmo locus (frequência $>1\%$)
- *Loci* no mesmo cromossomo podem ser herdados juntos (haplótipos).

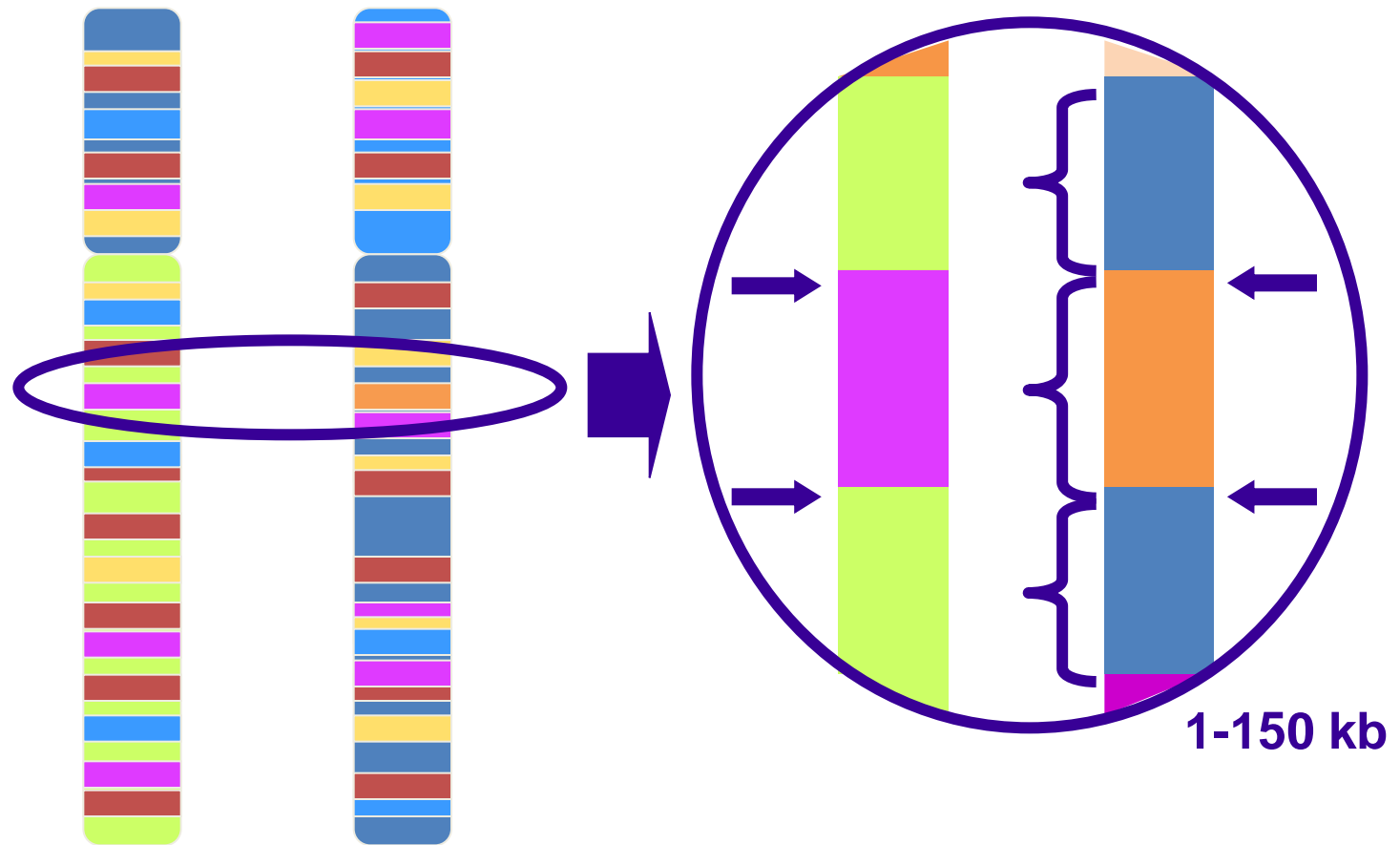
Formação de blocos de haplótipos





Poucas gerações

Centenas de gerações



Média do tamanho do bloco:

- **População africana: 11 kb**
- **População não africana: 22 kb**
- **60%-80% do genoma esta em blocos > 10 kb**

Haplótipos

1:ACGACTCAGATCACTACGTACGACT

1:ACGACTCAGATAACTACGGACGACT

2:ACGACTCAGATCACTACGTACGACT

2:ACGACTCAGATCACTACGTACGACT

3:ACGAGTCAGATCACTACGTACGACT

3:ACGAGTCAGATAACTACGGACGACT

Haplótipos

1:ACGA**C**TCAGAT**C**ACTACG**T**ACGACT

1:ACGA**C**TCAGAT**A**ACTACG**G**ACGACT

2:ACGA**C**TCAGAT**C**ACTACG**T**ACGACT

2:ACGA**C**TCAGAT**C**ACTACG**T**ACGACT

3:ACGA**G**TCAGAT**C**ACTACG**T**ACGACT

3:ACGA**G**TCAGAT**A**ACTACG**G**ACGACT

Genótipos

ACGA[C|C]TCAGAT[C|A]ACTACG[T|G]ACGACT

ACGA[C|C]TCAGAT[C|C]ACTACG[T|T]ACGACT

ACGA[G|G]TCAGAT[C|A]ACTACG[T|G]ACGACT

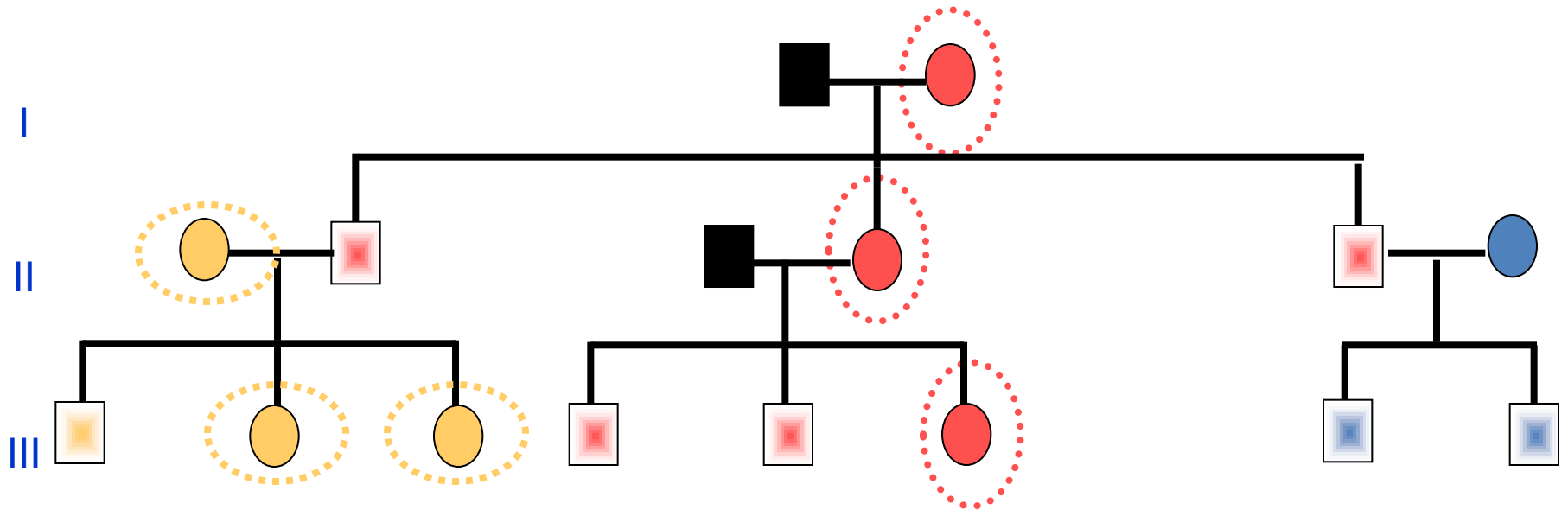
Haplótipo:

**um grupo de polimorfismos
fortemente ligados,
herdados como uma unidade**

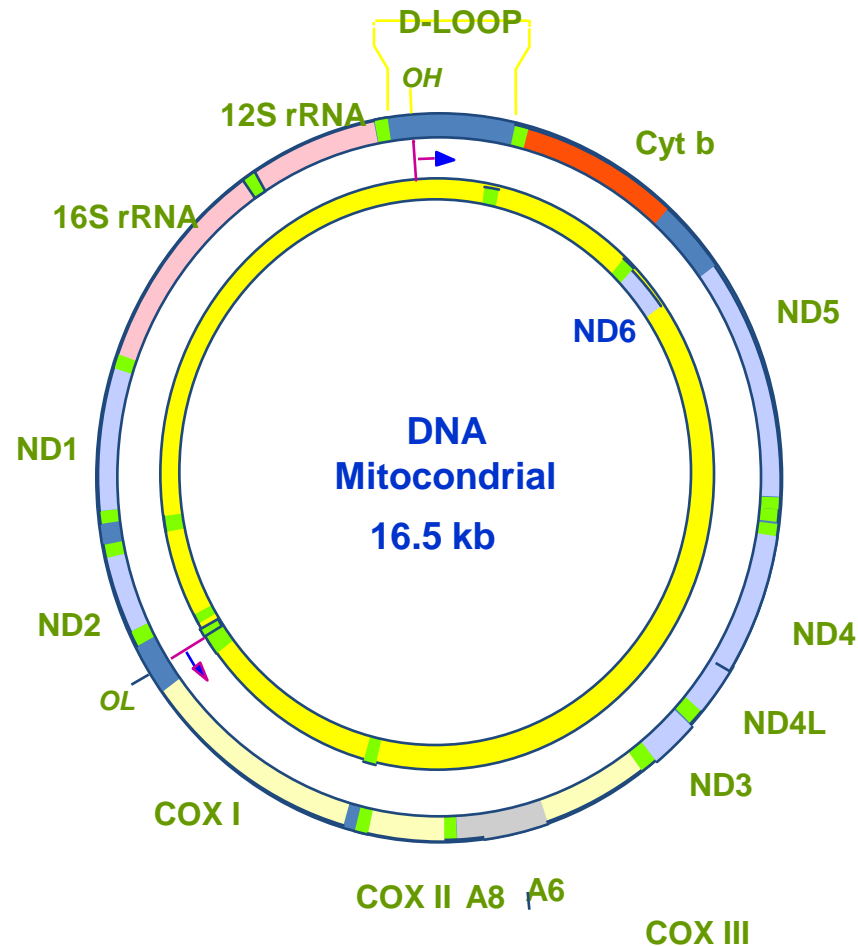
Localização cromossômica:

- ❖ **Mitocondrial**
- ❖ **Ligados ao Cromossomo Y**
- ❖ **Ligados ao Cromossomo X**
- ❖ **Cromossomos Autossômicos**

Loci do DNA mitocondrial

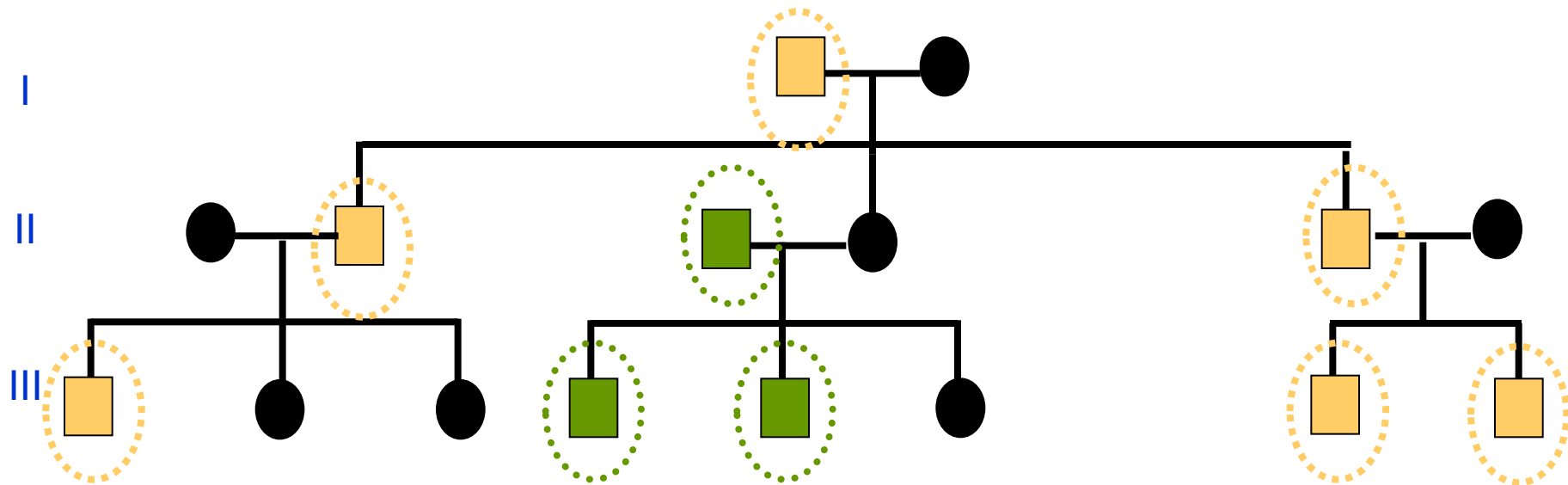


Locī DNA Mitochondrial

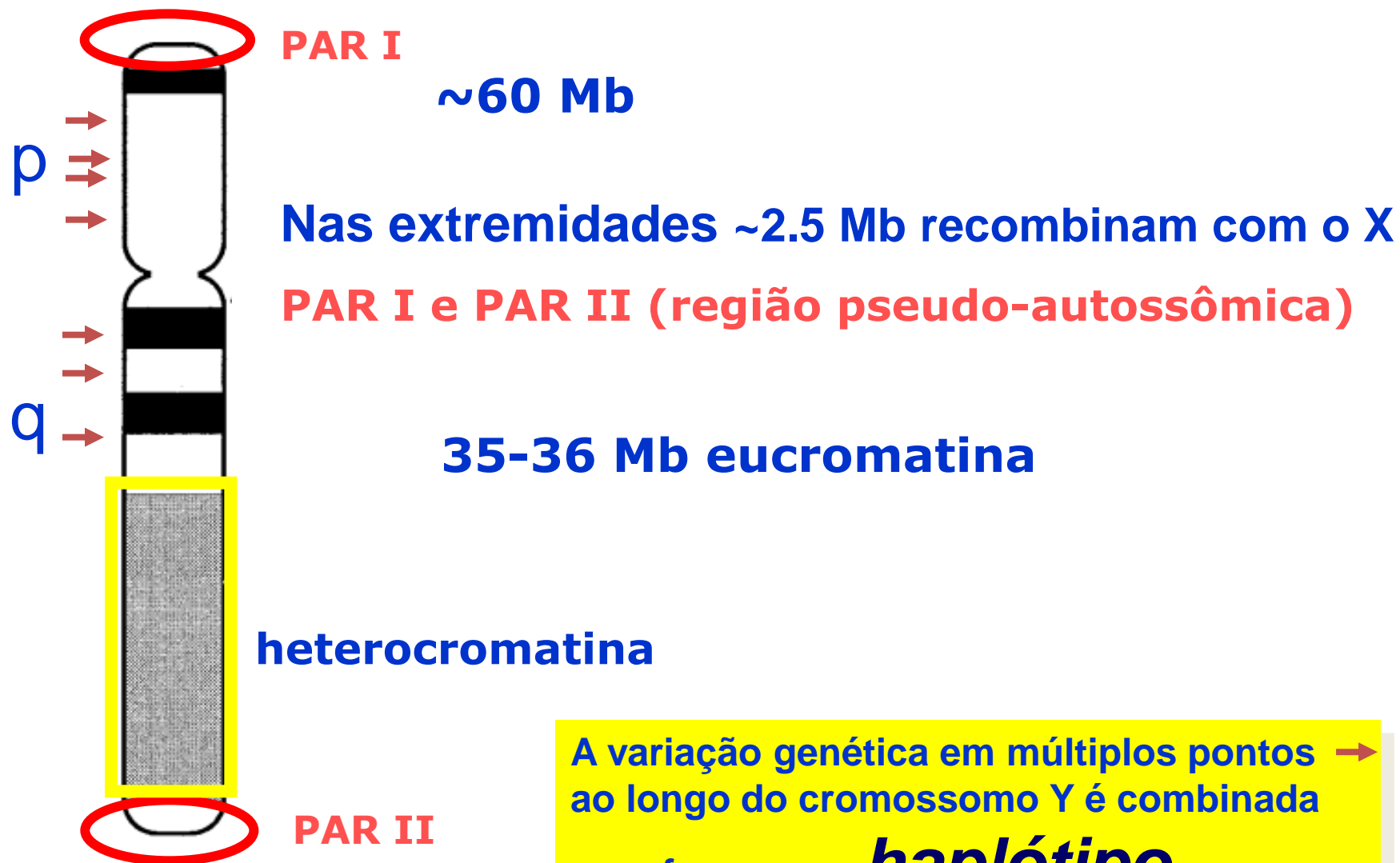


Loci do cromossomo Y

Região não recombinante (NRY):

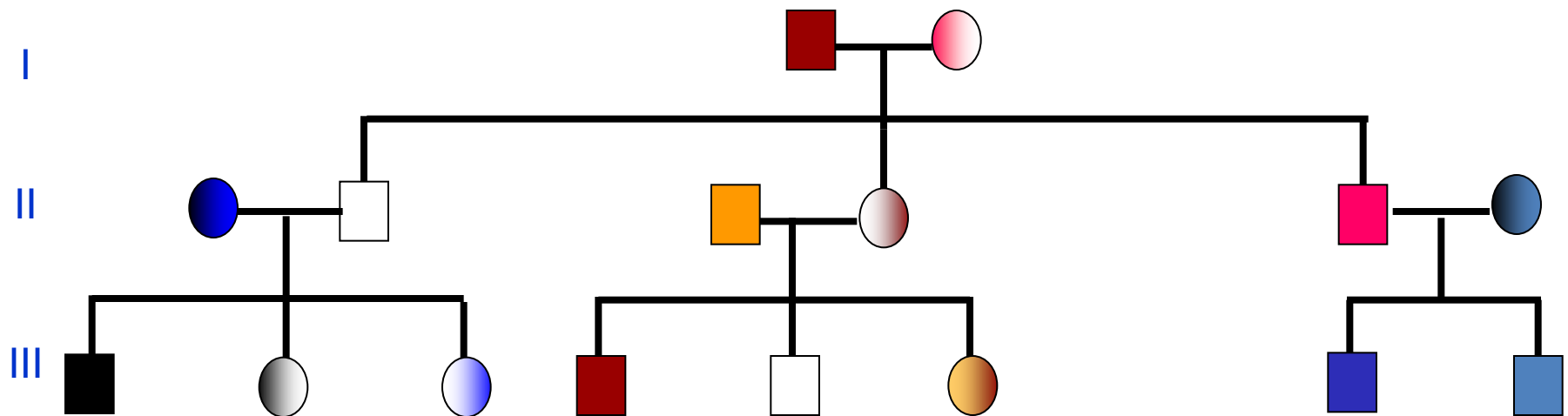


Estrutura do cromossomo Y



A variação genética em múltiplos pontos →
ao longo do cromossomo Y é combinada
para formar um **haplótipo**

Loci do cromossomo X



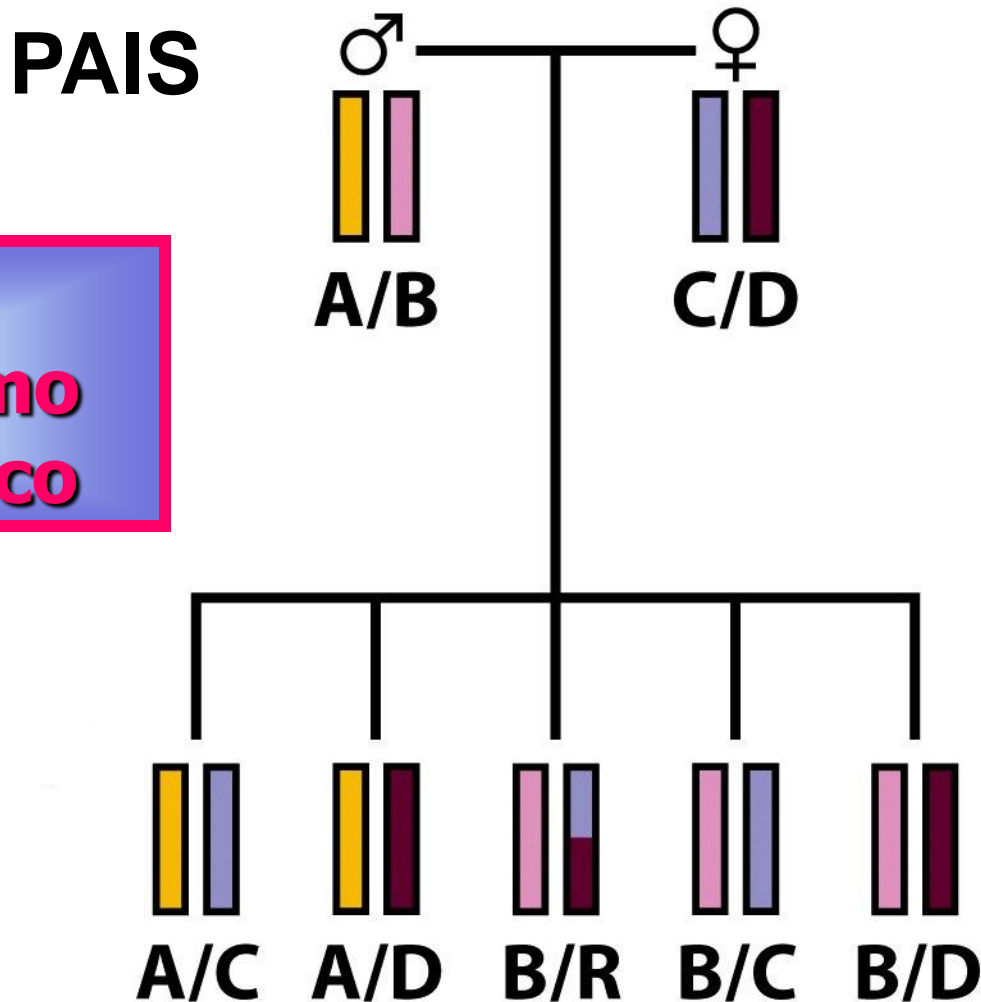
Cromossomo X de homem: grande região sem recombinação.

Cromossomo X feminino: grande região com recombinação.

Pai passa para suas filhas!

Mãe passa tanto para as filhas como para os filhos!

Herança de Haplótipos de genes *HLA* em uma família humana com vários filhos



***Locí* no
cromossomo
autossômico**

O novo Haplótipo R origina-se da recombinação de haplótipos maternos

		HLA Alleles					
		1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a
Haplótipos	A	1	7	w3	2	1	1
	B	2	8	w2	3	2	2
	C	3	44	w4	4	1	3
	D	11	35	w1	7	3	4
	R	3	44	w4	7	3	4

HAPLÓTIPOS

Seqüência ancestral:



População hoje (sem recombinação – Y e mtDNA):



**Mudanças
só por
mutação!!!**

HAPLÓTIPOS

Seqüência ancestral:

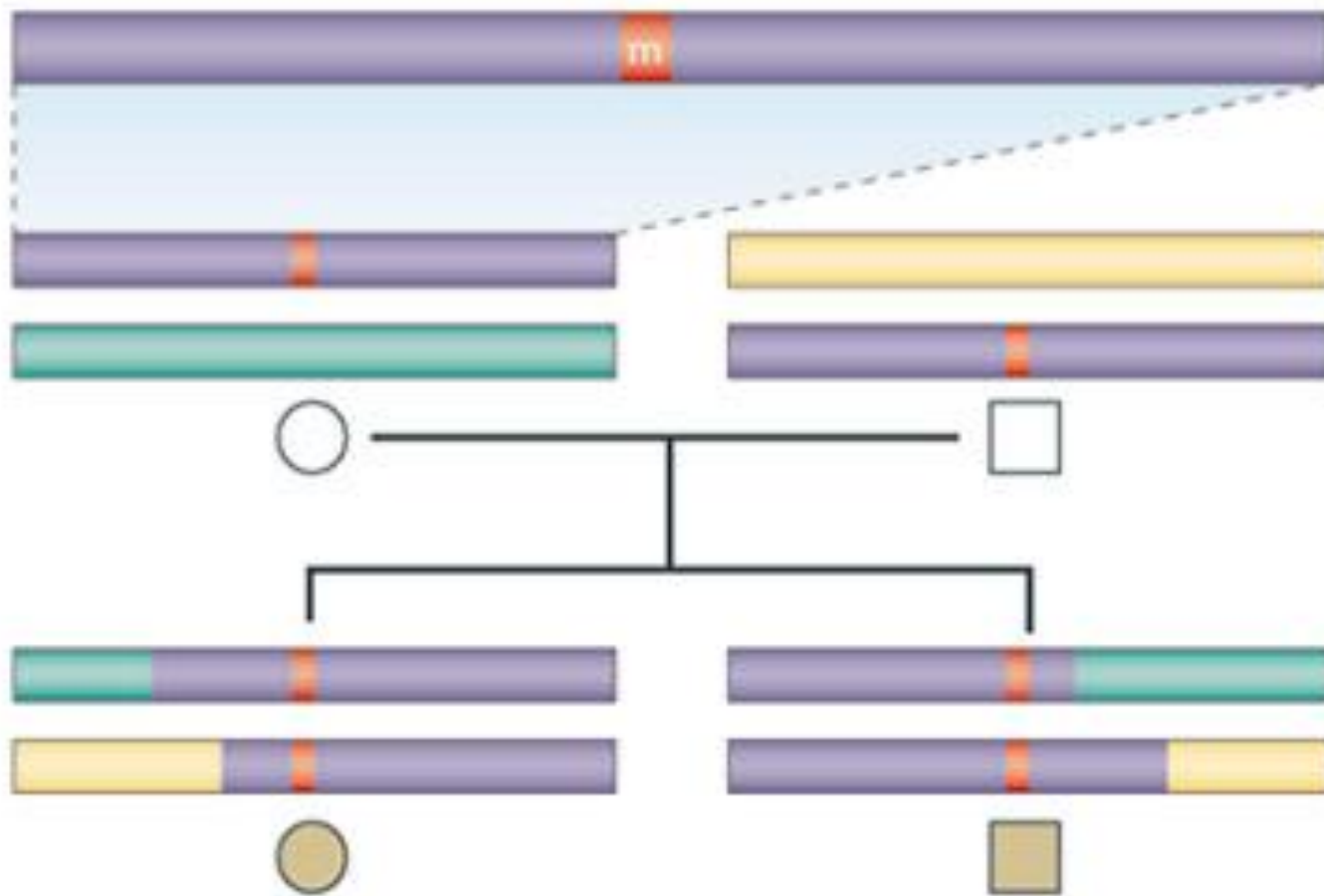


População hoje
(recombinação):

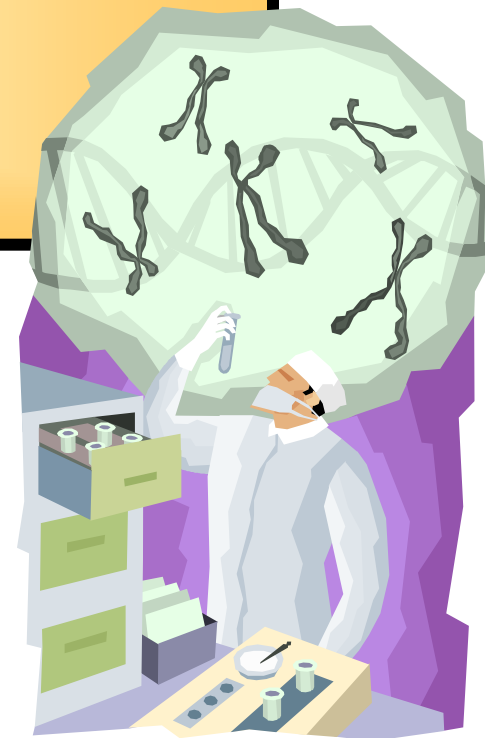


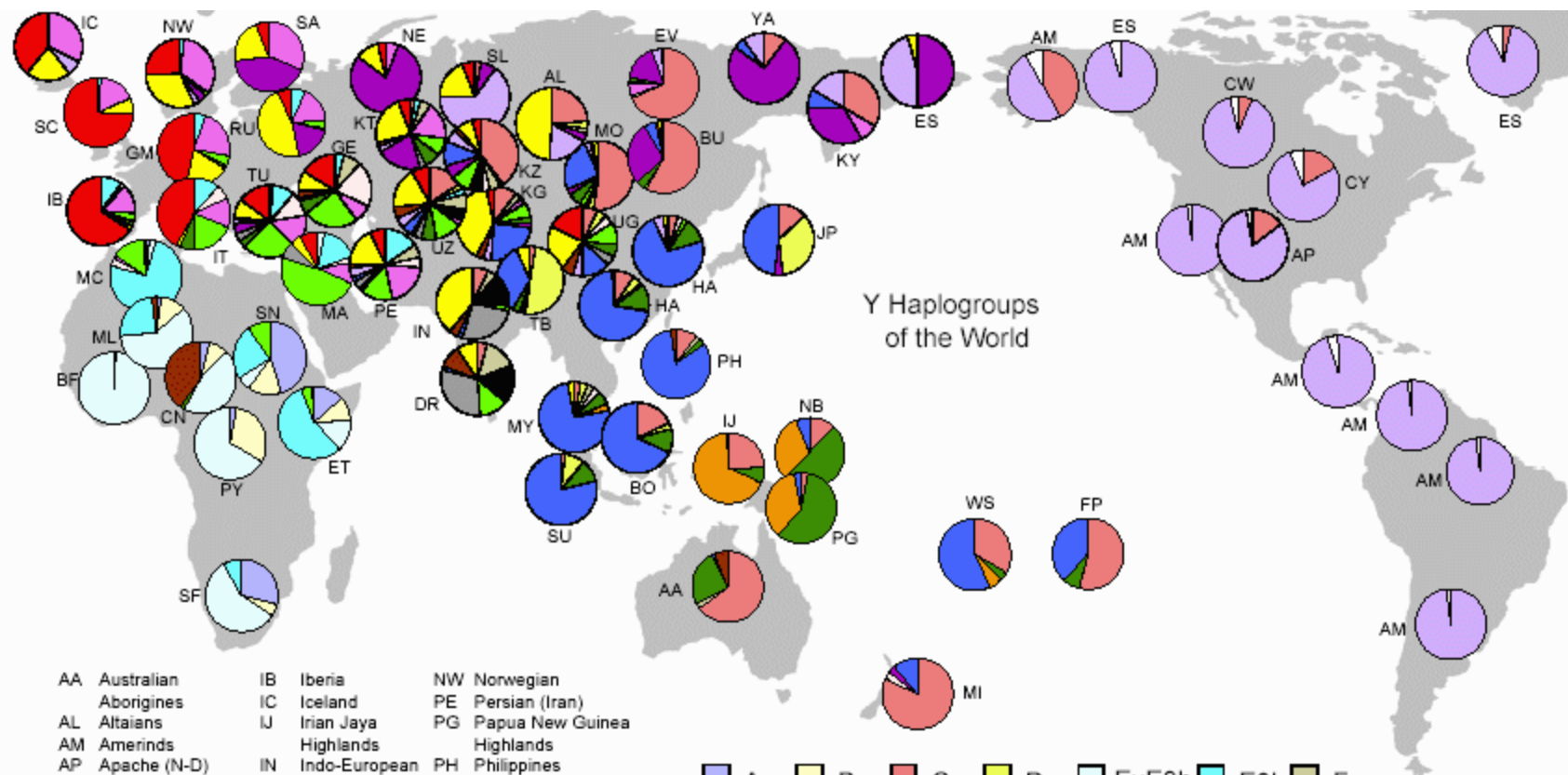
Análise de ligação

a Linkage



Haplótipo: APLICAÇÃO

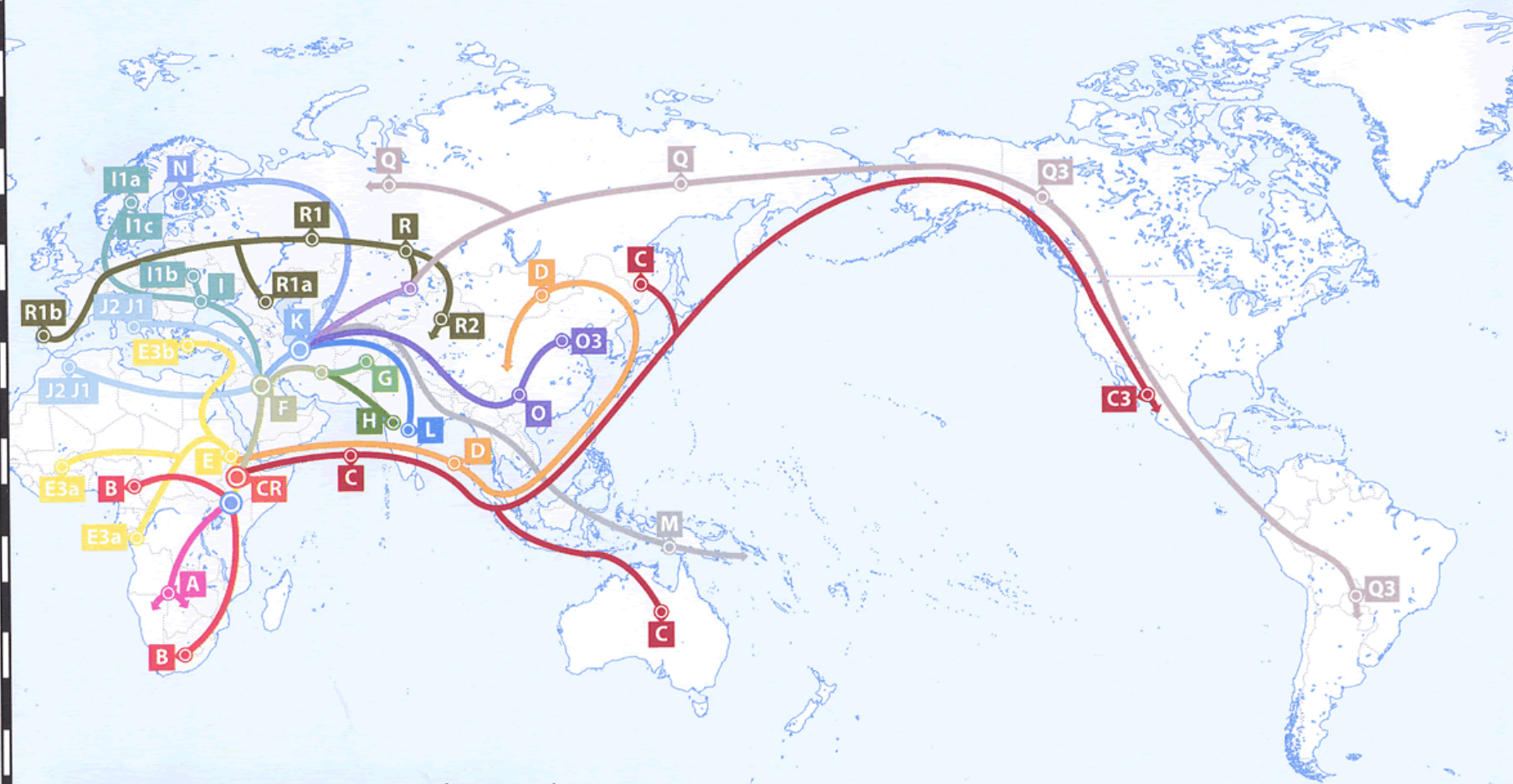




AA Australian Aborigines	IB Iberia	NW Norwegian
AL Altaians	IC Iceland	PE Persian (Iran)
AM Amerinds	IJ Irian Jaya	PG Papua New Guinea
AP Apache (N-D)	Highlands	PH Philippines
BF Burkina Faso	IN Indo-European	PY Pygmy
BO Borneo	JP Japan	RU Russia
BU Buryats	KG Kyrgyzstan	SA Saami
CN Cameroon	KT Kazan Tatar	SC Scotland
CW Chippeway (N-D)	KY Koryaks	SL Selkups
CY Cheyenne	KZ Kazakhstan	SF South Africa
DR Dravidian	MA Mideast Arabs	SN Sudan
ES Eskimos	MC Morocco	SU Sumatra
ET Ethiopia	MI Maori	TB Tibet
EV Evenks	ML Mali	TU Turkish
FP French Polynesia	MO Mongols	UG Uygurs
GE Georgia-Armenia	MY Malaysia	UZ Uzbek
GM Germany	NB New Britain	WS Western Samoa
HA Han Chinese	NE Nenets	YA Yakuts

A	B	C	D	ExE3b	E3b	F
G	H	I	J	K	L	M
N	O	P	Q	RxR1	R1a	R1b
Other						

The data in this map is supposed to represent the situation before the recent European expansion beginning about 1500 AD. In some cases such as some Native American tribes and the Maori this can be done reliably because STR typing was done. In other cases, especially in America, it is guesswork. The 'Other' sectors in America indicate this. Native American groups are labeled by language group as Amerind, Na-Dene (N-D), and Eskimo. F, K, L, and P are in some cases 'catchall' groups because some researchers did not use enough markers for a full haplotype determination.



Y-DNA Human Migration (Haplogroups)

Thousands of Years Ago

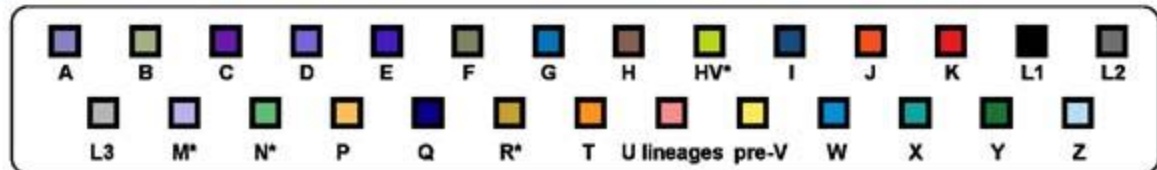
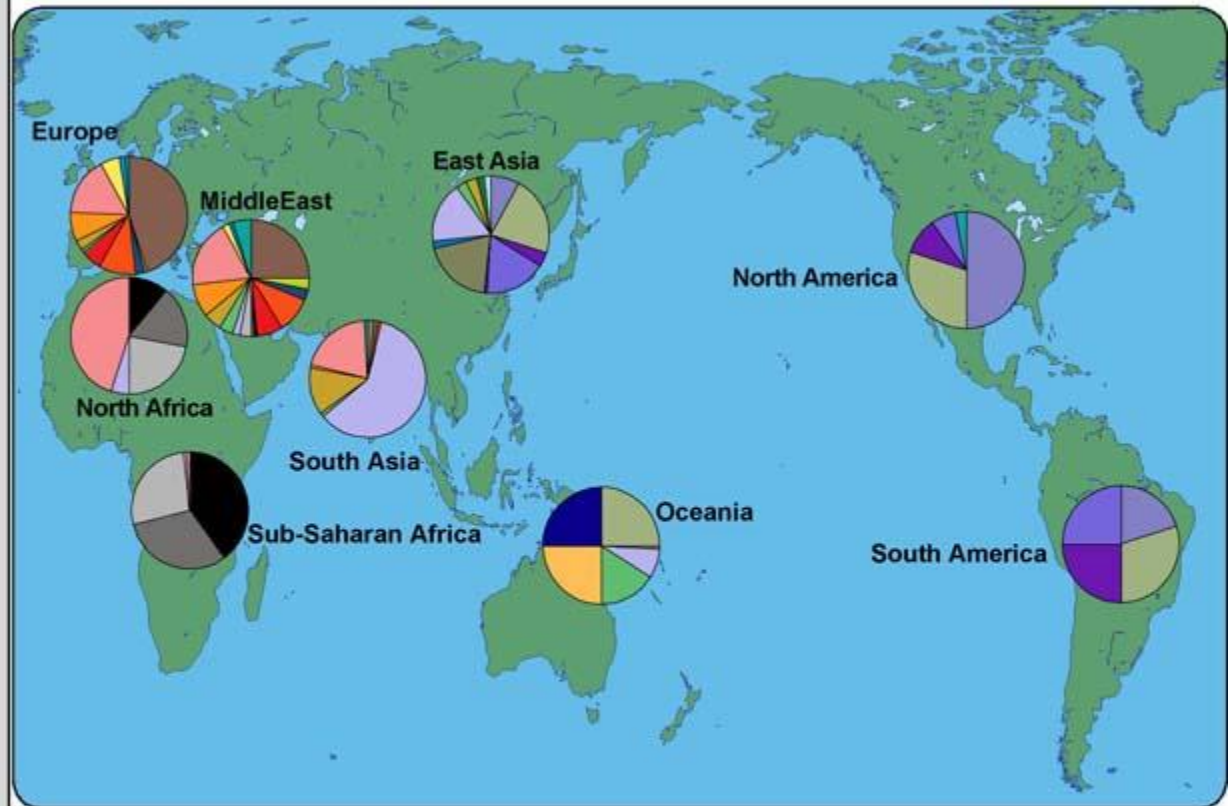
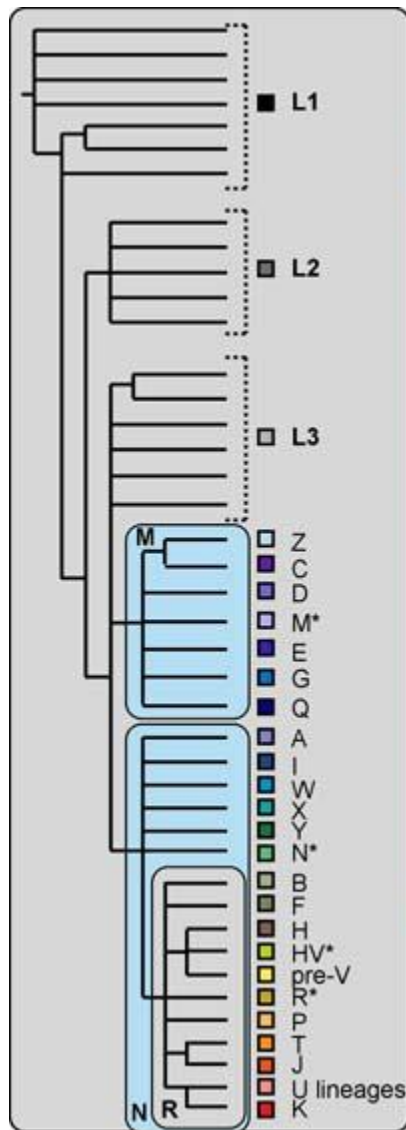
A	60	I	25	O	35
B	50	J1	25	O3	10
CR	50	J2	20	P	35
D	50	G	20	Q	20
C	50	H	30	Q3	10
E	50	K	40	R1	30
E3a	20	L	30	R1a	10
E3b	30	M	10	R1b	25
F	45	N	10		

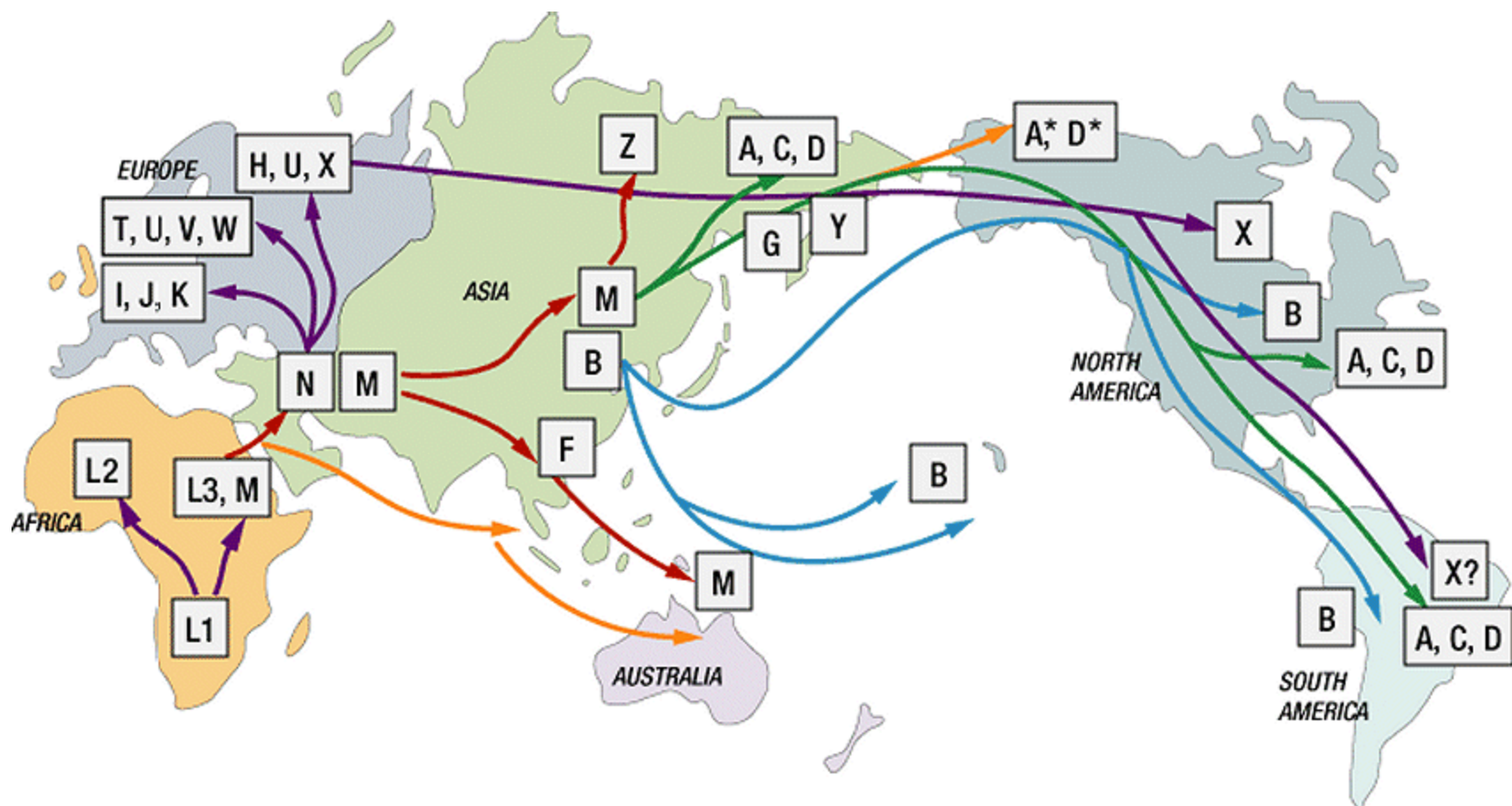


FamilyTreeDNA

Copyright 2006®

mtDNA haplogroup distribution





EXPANSION TIMES (years ago)

Africa	120,000 - 150,000
Out of Africa	55,000 - 75,000
Asia	40,000 - 70,000
Australia/PNG	40,000 - 60,000
Europe	35,000 - 50,000
Americas	15,000 - 35,000
Na-Dene/Es'k/Aleuts	8,000 - 10,000

© Copyright 2004 - Genealogy by Genetics, Ltd., Family Tree DNA. All Rights Reserved.
This material may not be reproduced, republished, altered or resold without written permission.


FamilyTreeDNA
mtDNA Migrations Map