LGN5830 - Biometria de Marcadores Genéticos

Aula 4: Mapas Genéticos III

Antonio Augusto Franco Garcia
Roland Vencovsky

Departmento de Genética
ESALQ/USP
2007

CONTEÚDO

Conteúdo

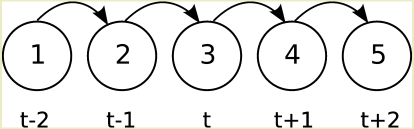
Conteúdo

CONTEÚDO

Introdução

- *Material extraído do seminário de Marcelo Mollinari (2007) (Seminários LGN)*

Cadeias de Markov



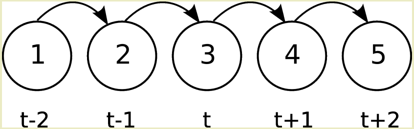
Propriedade Markoviana (Rabiner, 1989)

- A probabilidade de ocorrência de um estado no tempo t depende apenas do estado anterior $(t-1)$.
- Em outras palavras, independência condicional.
- *"Dado o presente, o futuro não depende do passado"*

Introdução

- *Material extraído do seminário de Marcelo Mollinari (2007) (Seminários LGN)*

Cadeias de Markov



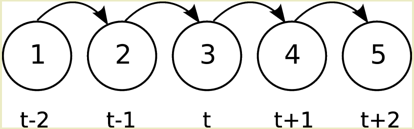
Propriedade Markoviana (Rabiner, 1989)

- A probabilidade de ocorrência de um estado no tempo t depende apenas do estado anterior $(t-1)$.
- Em outras palavras, independência condicional.
- *"Dado o presente, o futuro não depende do passado"*

Introdução

- *Material extraído do seminário de Marcelo Mollinari (2007) (Seminários LGN)*

Cadeias de Markov



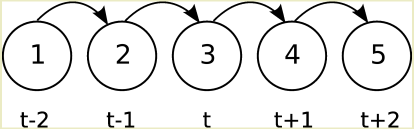
Propriedade Markoviana (Rabiner, 1989)

- A probabilidade de ocorrência de um estado no tempo t depende apenas do estado anterior $(t-1)$.
- Em outras palavras, independência condicional.
- *"Dado o presente, o futuro não depende do passado"*

INTRODUÇÃO

- *Material extraído do seminário de Marcelo Mollinari (2007) (Seminários LGN)*

CADEIAS DE MARKOV

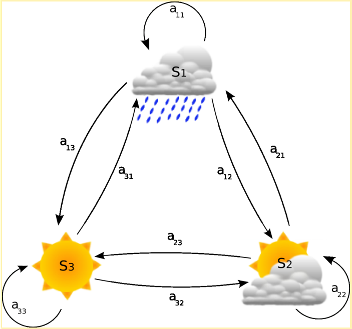


PROPRIEDADE MARKOVIANA (RABINER, 1989)

- A probabilidade de ocorrência de um estado no tempo t depende apenas do estado anterior $(t-1)$.
- Em outras palavras, independência condicional.
- *"Dado o presente, o futuro não depende do passado"*

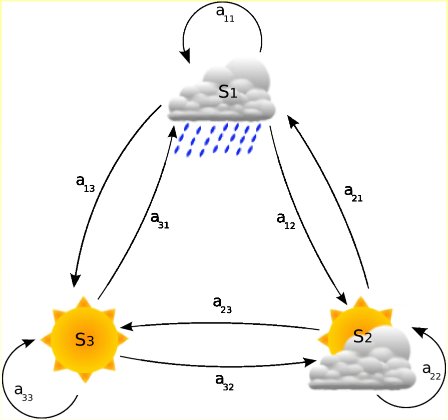
Processo Markoviano Discreto

Exemplo - condições climáticas



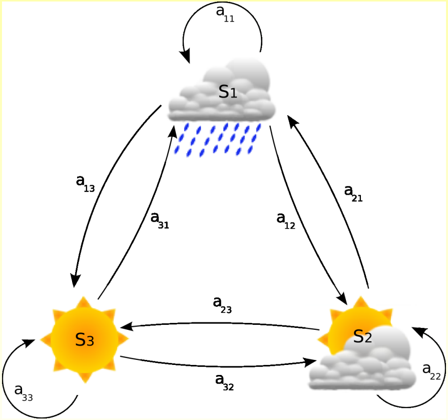
- Seqüência de observações do estado em que o clima se encontra;
- Estados: Chuvoso (S_1), Nublado (S_2) e Ensolarado (S_3);
- Tempo: de 24 em 24 horas, até um dado tempo final T: $T = 1, \ldots, T$;

PROCESSO MARKOVIANO



- a_{ij} é a probabilidade do estado atual ser S_j dado que o anterior foi S_i
- Matriz de transição assumida (Modelo)
- As linhas devem somar 1

Processo Markoviano

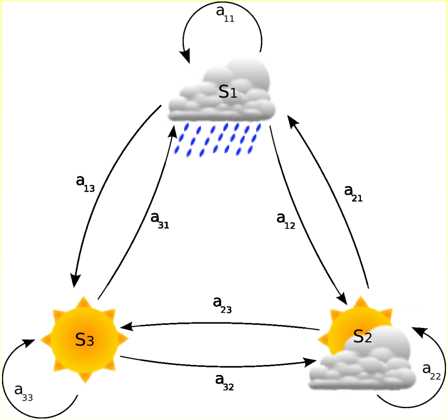


- a_{ij} é a probabilidade do estado atual ser S_j dado que o anterior foi S_i
- Matriz de transição assumida (Modelo)

$$A = \{a_{ij}\} = \begin{bmatrix} 0,4 & 0,3 & 0,3 \\ 0,2 & 0,6 & 0,2 \\ 0,1 & 0,1 & 0,8 \end{bmatrix}$$

- As linhas devem somar 1

Processo Markoviano



- a_{ij} é a probabilidade do estado atual ser S_j dado que o anterior foi S_i
- Matriz de transição assumida (Modelo)

$$A = \{a_{ij}\} = \begin{bmatrix} 0,4 & 0,3 & 0,3 \\ 0,2 & 0,6 & 0,2 \\ 0,1 & 0,1 & 0,8 \end{bmatrix}$$

- As linhas devem somar 1

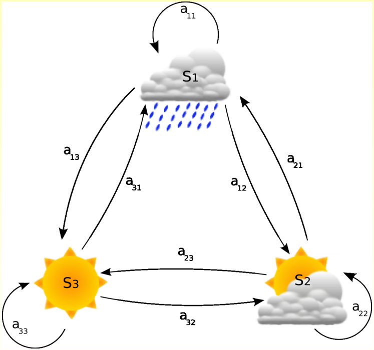
PROCESSO MARKOVIANO

- Pode-se questionar qual é a probabilidade de que nos próximos n dias ocorra uma determinada seqüência de estados.

EXEMPLO

Dia 1	*ensolarado*
Dia 2	*chuvoso*
Dia 3	*ensolarado*
Dia 4	*nublado*
Dia 5	*ensolarado*

$$\begin{aligned} P(seq|Modelo) &= a_{31} \times a_{13} \times a_{32} \times a_{23} \\ &= 0,1 \times 0,3 \times 0,1 \times 0,2 \\ &= 0,0006 \end{aligned}$$



Processo Markoviano

- Podemos calcular a probabilidade de uma seqüência de observações dado um modelo:

$$P[O|Modelo]$$

- A verossimilhança é proporcional à $P[O|Modelo]$
- É possível comparar modelos usando suas verossimilhanças (ou quantidades baseadas na verossimilhança)

Processo Markoviano

- Podemos calcular a probabilidade de uma seqüência de observações dado um modelo:

$$P[O|Modelo]$$

- A verossimilhança é proporcional à $P[O|Modelo]$
- É possível comparar modelos usando suas verossimilhanças (ou quantidades baseadas na verossimilhança)

Processo Markoviano

- Podemos calcular a probabilidade de uma seqüência de observações dado um modelo:

$$P[O|Modelo]$$

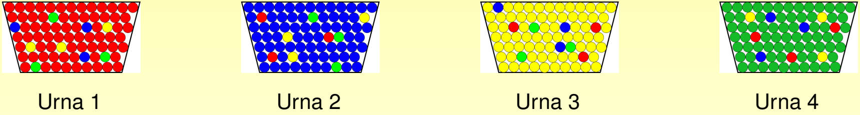
- A verossimilhança é proporcional à $P[O|Modelo]$
- É possível comparar modelos usando suas verossimilhanças (ou quantidades baseadas na verossimilhança)

CONTEÚDO

O Modelo de Markov Oculto

HMM - Hidden Markov Model - (Rabiner, 1989)

- Cadeia observável



Tempos	1	2	3	4	5
Estados (Urnas)	4	2	4	3	1
Cores	verde	azul	verde	amarelo	vermelha

O Modelo de Markov Oculto

HMM - Hidden Markov Model - (Rabiner, 1989)

- Cadeia oculta

Urna 1 Urna 2 Urna 3 Urna 4

Tempos	1	2	3	4	5
Cores	verde	azul	verde	amarelo	vermelha

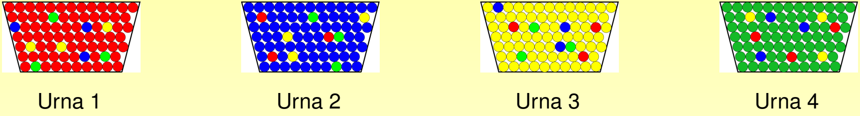
- Levando-se em conta as cores observadas, qual seria a seqüência de estados mais provável?
- As urnas mais prováveis das quais as bolas foram retiradas, dado que foram observadas as cores verde, azul, verde, amarelo e vermelha seriam:

4, 2, 4, 3 e 1

O Modelo de Markov Oculto

HMM - Hidden Markov Model - (Rabiner, 1989)

- Cadeia oculta



Tempos	1	2	3	4	5
Cores	verde	azul	verde	amarelo	vermelha

- Levando-se em conta as cores observadas, qual seria a seqüência de estados mais provável?
- As urnas mais prováveis das quais as bolas foram retiradas, dado que foram observadas as cores verde, azul, verde, amarelo e vermelha seriam:

4, 2, 4, 3 e 1

O Modelo de Markov Oculto

HMM - Hidden Markov Model - (Rabiner, 1989)

- Cadeia oculta

Urna 1 · Urna 2 · Urna 3 · Urna 4

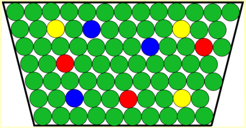
Tempos	1	2	3	4	5
Cores	verde	azul	verde	amarelo	vermelha

- Levando-se em conta as cores observadas, qual seria a seqüência de estados mais provável?
- As urnas mais prováveis das quais as bolas foram retiradas, dado que foram observadas as cores verde, azul, verde, amarelo e vermelha seriam:

4, 2, 4, 3 e 1

O Modelo de Markov Oculto
Função de Emissão

- Para cada estado, existe uma função de probabilidade que liga as urnas à cor observada.
- Esta é chamada de Função de Emissão



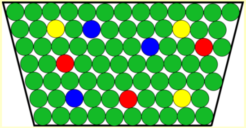
Urna 4

- $P[\text{vermelha}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{azul}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{amarela}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{verde}|\text{urna}4] = \frac{70}{79}$

$$P[cor_j|urna_i]$$

O Modelo de Markov Oculto
Função de Emissão

- Para cada estado, existe uma função de probabilidade que liga as urnas à cor observada.
- Esta é chamada de Função de Emissão



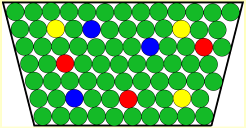
Urna 4

- $P[\text{vermelha}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{azul}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{amarela}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{verde}|\text{urna}4] = \frac{70}{79}$

$$P[cor_j|urna_i]$$

O Modelo de Markov Oculto
Função de Emissão

- Para cada estado, existe uma função de probabilidade que liga as urnas à cor observada.
- Esta é chamada de Função de Emissão



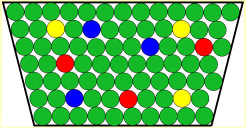
Urna 4

- $P[\text{vermelha}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{azul}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{amarela}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{verde}|\text{urna}4] = \frac{70}{79}$

$$P[cor_j|urna_i]$$

O Modelo de Markov Oculto
Função de Emissão

- Para cada estado, existe uma função de probabilidade que liga as urnas à cor observada.
- Esta é chamada de Função de Emissão

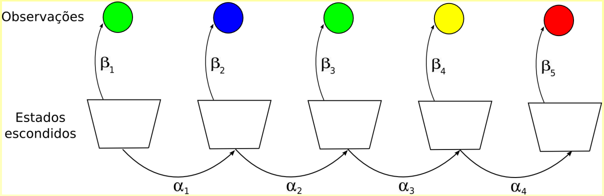


Urna 4

- $P[\text{vermelha}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{azul}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{amarela}|\text{urna}4] = \frac{3}{79}$
- $P[\text{verde}|\text{urna}4] = \frac{70}{79}$

$$P[cor_j|urna_i]$$

O Modelo de Markov Oculto



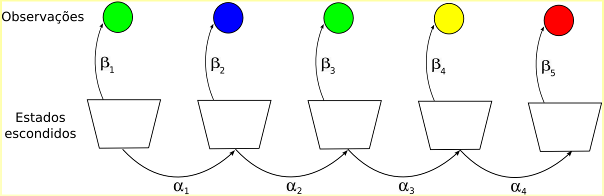
Associando-se a função de emissão e a matriz de transição, obtemos a VEROSSIMILHANÇA do *HMM*.

$$P(O|Modelo) = \sum_{\text{todos Qs}} P(O|Q, Modelo)P(Q|Modelo),$$ em que:

O: observações

Q: seqüência de estados

O Modelo de Markov Oculto



Associando-se a função de emissão e a matriz de transição, obtemos a VEROSSIMILHANÇA do *HMM*.

$$P(O|Modelo) = \sum_{\text{todos Qs}} P(O|Q, Modelo)P(Q|Modelo),$$ em que:

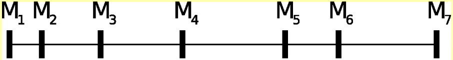
O: observações

Q: seqüência de estados

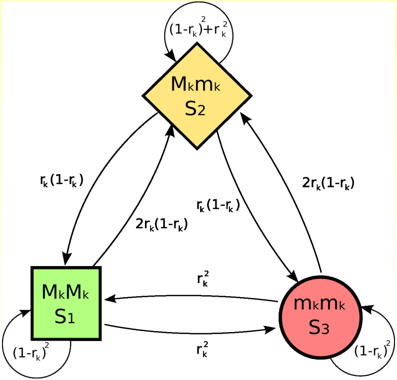
Conteúdo

Lander e Green, 1987

- Utilizaram Cadeias de Markov para construção de mapas genéticos obtendo estimativas multipontos.

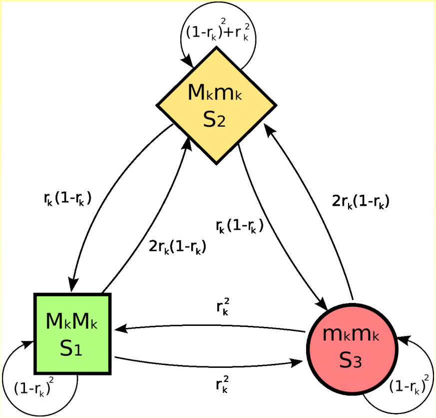


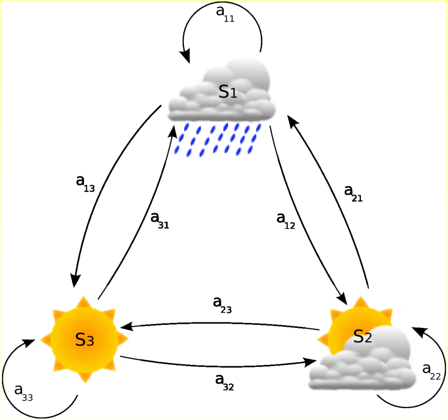
- Considerando uma população experimental F_2, podemos definir uma cadeia com 3 estados:



$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} (1-r_k)^2 & 2r_k(1-r_k) & r_k^2 \\ r_k(1-r_k) & (1-r_k)^2 + r_k^2 & r_k(1-r_k) \\ r_k^2 & 2r_k(1-r_k) & (1-r_k)^2 \end{bmatrix}$$

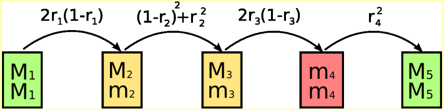
Mapas genéticos multiponto





Mapas genéticos multiponto

- Exemplo de um indivíduo proveniente de uma população experimental F_2



$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} (1-r_k)^2 & 2r_k(1-r_k) & r_k^2 \\ r_k(1-r_k) & (1-r_k)^2 + r_k^2 & r_k(1-r_k) \\ r_k^2 & 2r_k(1-r_k) & (1-r_k)^2 \end{bmatrix}$$

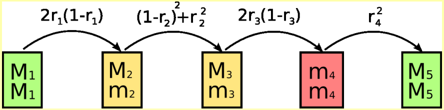
- Podemos calcular a verossimilhança da ordem acima:

$$\begin{aligned} P(\overbrace{M_1M_1}^{S_1}, \overbrace{M_2m_2}^{S_2}, \overbrace{M_3m_3}^{S_2}, \overbrace{m_4m_4}^{S_3}, \overbrace{M_5M_5}^{S_1} | Modelo) &= h_{12} \times h_{22} \times h_{23} \times h_{31} \\ &= 2r_1(1-r_1) \times (1-r_2)^2 + r_2^2 \\ &\quad \times 2r_3(1-r_3) \times r_4^2 \end{aligned}$$

- Podemos calcular $P(M_k \cdots M_l | Modelo)$ para diversas ordens e verificar qual delas possui a maior verossimilhança (ordem mais provável para os dados em questão)

Mapas genéticos multiponto

- Exemplo de um indivíduo proveniente de uma população experimental F_2



$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} (1-r_k)^2 & 2r_k(1-r_k) & r_k^2 \\ r_k(1-r_k) & (1-r_k)^2 + r_k^2 & r_k(1-r_k) \\ r_k^2 & 2r_k(1-r_k) & (1-r_k)^2 \end{bmatrix}$$

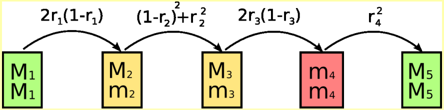
- Podemos calcular a verossimilhança da ordem acima:

$$\begin{aligned} P(\overbrace{M_1M_1}^{S_1}, \overbrace{M_2m_2}^{S_2}, \overbrace{M_3m_3}^{S_2}, \overbrace{m_4m_4}^{S_3}, \overbrace{M_5M_5}^{S_1} | Modelo) &= h_{12} \times h_{22} \times h_{23} \times h_{31} \\ &= 2r_1(1-r_1) \times (1-r_2)^2 + r_2^2 \\ &\quad \times 2r_3(1-r_3) \times r_4^2 \end{aligned}$$

- Podemos calcular $P(M_k \cdots M_l | Modelo)$ para diversas ordens e verificar qual delas possui a maior verossimilhança (ordem mais provável para os dados em questão)

MAPAS GENÉTICOS MULTIPONTO

- Exemplo de um indivíduo proveniente de uma população experimental F_2



$$\mathbf{H} = \begin{bmatrix} (1-r_k)^2 & 2r_k(1-r_k) & r_k^2 \\ r_k(1-r_k) & (1-r_k)^2 + r_k^2 & r_k(1-r_k) \\ r_k^2 & 2r_k(1-r_k) & (1-r_k)^2 \end{bmatrix}$$

- Podemos calcular a verossimilhança da ordem acima:

$$\begin{aligned} P(\overbrace{M_1M_1}^{s_1}, \overbrace{M_2m_2}^{s_2}, \overbrace{M_3m_3}^{s_2}, \overbrace{m_4m_4}^{s_3}, \overbrace{M_5M_5}^{s_1} | Modelo) &= h_{12} \times h_{22} \times h_{23} \times h_{31} \\ &= 2r_1(1-r_1) \times (1-r_2)^2 + r_2^2 \\ &\quad \times 2r_3(1-r_3) \times r_4^2 \end{aligned}$$

- Podemos calcular $P(M_k \cdots M_l | Modelo)$ para diversas ordens e verificar qual delas possui a maior verossimilhança (ordem mais provável para os dados em questão)

Modelo de Markov Oculto

- Marcadores dominantes e/ou dados não observáveis (perdidos) não possibilitam saber com certeza qual é o genótipo de um determinado fenótipo molecular.
- Utilizamos probabilidades de emissão para tratar este problema.

Exemplo - F_2

Modelo de Markov Oculto

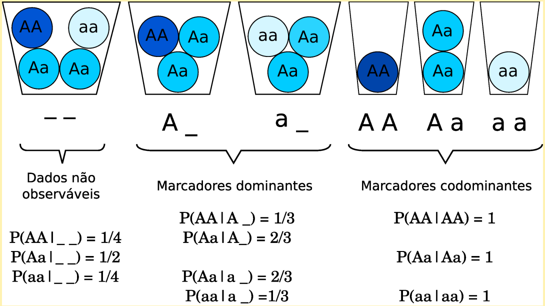
- Marcadores dominantes e/ou dados não observáveis (perdidos) não possibilitam saber com certeza qual é o genótipo de um determinado fenótipo molecular.
- Utilizamos probabilidades de emissão para tratar este problema.

Exemplo - F_2

Modelo de Markov Oculto

- Marcadores dominantes e/ou dados não observáveis (perdidos) não possibilitam saber com certeza qual é o genótipo de um determinado fenótipo molecular.
- Utilizamos probabilidades de emissão para tratar este problema.

Exemplo - F_2



HMM

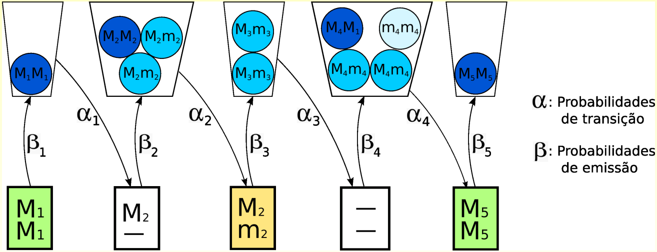
- Imaginemos que no indivíduo do exemplo anterior, o marcador M_2 é dominante e o marcador M_4 não foi observado.
- Nesse caso, usamos as probabilidades de emissão.

HMM

- Imaginemos que no indivíduo do exemplo anterior, o marcador M_2 é dominante e o marcador M_4 não foi observado.
- Nesse caso, usamos as probabilidades de emissão.

HMM

- Imaginemos que no indivíduo do exemplo anterior, o marcador M_2 é dominante e o marcador M_4 não foi observado.
- Nesse caso, usamos as probabilidades de emissão.



HMM

Com o modelo contendo as probabilidades de emisssão e de transição, é possível:

- Reconstruir o mapa, ou seja, podemos estimar as probabilidades dos dados não observados usando as probabilidades de transição e de emissão.

	M_1 M_1	M_2 —	M_3 m_3	— —	M_5 M_5
M M	1,00	0,27	0,00	0,27	1,00
M m	0,00	0,73	1,00	0,53	0,00
m m	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00

- Calcular $P(M_k \cdots M_l | Modelo)$.

HMM

Com o modelo contendo as probabilidades de emisssão e de transição, é possível:

- Reconstruir o mapa, ou seja, podemos estimar as probabilidades dos dados não observados usando as probabilidades de transição e de emissão.

	M_1 M_1	M_2 —	M_3 m_3	— —	M_5 M_5
M M	1,00	0,27	0,00	0,27	1,00
M m	0,00	0,73	1,00	0,53	0,00
m m	0,00	0,00	0,00	0,20	0,00

- Calcular $P(M_k \cdots M_l|Modelo)$.

Análises Multiponto

Problema

- Como estimar os parâmetros (frações de recombinação) do modelo?
- Resp: Usando o algoritmo EM

- Através do algoritmo EM, obtemos estimativas multiponto de máxima verossimilhança das frações de recombinação entre os marcadores
- Com isso completa-se a construção do mapa: estimativa da **ordem** e das **distâncias**
- Note que todas as frações de recombinação são estimadas simultaneamente.
- Sempre que possível, essa abordagem multiponto deve ser empregada, já que produz resultados muito superiores

Análises Multiponto

Problema

- Como estimar os parâmetros (frações de recombinação) do modelo?
- Resp: Usando o algoritmo EM

- Através do algoritmo EM, obtemos estimativas multiponto de máxima verossimilhança das frações de recombinação entre os marcadores
- Com isso completa-se a construção do mapa: estimativa da **ordem** e das **distâncias**
- Note que todas as frações de recombinação são estimadas simultaneamente.
- Sempre que possível, essa abordagem multiponto deve ser empregada, já que produz resultados muito superiores

Análises Multiponto

Problema

- Como estimar os parâmetros (frações de recombinação) do modelo?
- Resp: Usando o algoritmo EM

- Através do algoritmo EM, obtemos estimativas multiponto de máxima verossimilhança das frações de recombinação entre os marcadores
- Com isso completa-se a construção do mapa: estimativa da **ordem** e das **distâncias**
- Note que todas as frações de recombinação são estimadas simultaneamente.
- Sempre que possível, essa abordagem multiponto deve ser empregada, já que produz resultados muito superiores

Análises Multiponto

Problema

- Como estimar os parâmetros (frações de recombinação) do modelo?
- Resp: Usando o algoritmo EM

- Através do algoritmo EM, obtemos estimativas multiponto de máxima verossimilhança das frações de recombinação entre os marcadores
- Com isso completa-se a construção do mapa: estimativa da **ordem** e das **distâncias**
- Note que todas as frações de recombinação são estimadas simultaneamente.
- Sempre que possível, essa abordagem multiponto deve ser empregada, já que produz resultados muito superiores

Análises Multiponto

Problema

- Como estimar os parâmetros (frações de recombinação) do modelo?
- Resp: Usando o algoritmo EM

- Através do algoritmo EM, obtemos estimativas multiponto de máxima verossimilhança das frações de recombinação entre os marcadores
- Com isso completa-se a construção do mapa: estimativa da **ordem** e das **distâncias**
- Note que todas as frações de recombinação são estimadas simultaneamente.
- Sempre que possível, essa abordagem multiponto deve ser empregada, já que produz resultados muito superiores

Fração de Recombinação *vs* Distância

- Desenvolvidas para corrigir os problemas decorrentes do fato das frações de recombinação não serem aditivas
- Relação: $r_{12} = r_1 + r_2 - 2Cr_1r_2$
- $m_{ij} = f(r_{ij})$
- Unidade para m_{ij}: Morgan ou cM

Fração de Recombinação *vs* Distância

- Desenvolvidas para corrigir os problemas decorrentes do fato das frações de recombinação não serem aditivas
- Relação: $r_{12} = r_1 + r_2 - 2Cr_1r_2$
- $m_{ij} = f(r_{ij})$
- Unidade para m_{ij}: Morgan ou cM

Fração de Recombinação *vs* Distância

- Desenvolvidas para corrigir os problemas decorrentes do fato das frações de recombinação não serem aditivas
- Relação: $r_{12} = r_1 + r_2 - 2Cr_1r_2$
- $m_{ij} = f(r_{ij})$
- Unidade para m_{ij}: Morgan ou cM

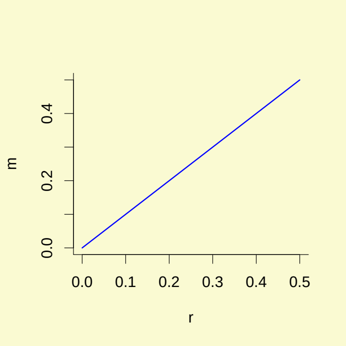
Fração de Recombinação *vs* Distância

- Desenvolvidas para corrigir os problemas decorrentes do fato das frações de recombinação não serem aditivas
- Relação: $r_{12} = r_1 + r_2 - 2Cr_1r_2$
- $m_{ij} = f(r_{ij})$
- Unidade para m_{ij}: Morgan ou cM

Conteúdo

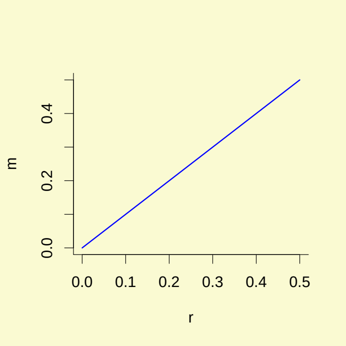
Morgan, 1928

- $m_{ij} = r_{ij}$
- Uso: apenas para pequenos segmentos cromossômicos



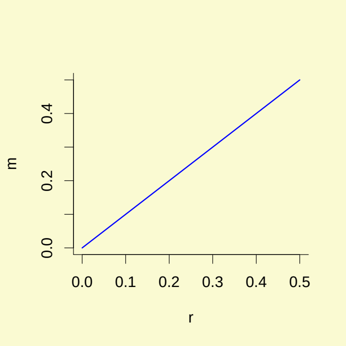
MORGAN, 1928

- $m_{ij} = r_{ij}$
- Uso: apenas para pequenos segmentos cromossômicos



MORGAN, 1928

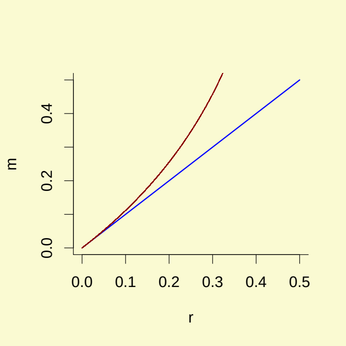
- $m_{ij} = r_{ij}$
- Uso: apenas para pequenos segmentos cromossômicos



Conteúdo

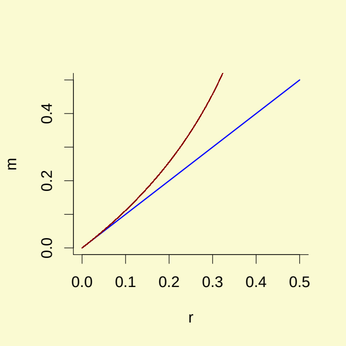
HALDANE

- Pressuposições:
  - Ausência de interferência ($C = 1$)
  - Distribuição de Poisson para os crossing-over
- $m_{ij} = -\frac{1}{2} log(1 - 2r_{ij})$
- Note que as distâncias são agora aditivas



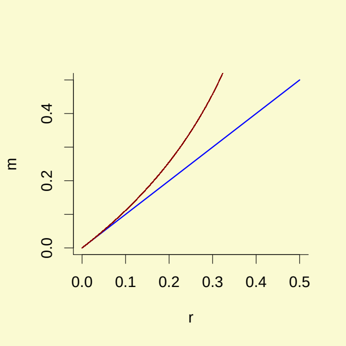
HALDANE

- Pressuposições:
  - Ausência de interferência ($C = 1$)
  - Distribuição de Poisson para os crossing-over
- $m_{ij} = -\frac{1}{2}log(1 - 2r_{ij})$
- Note que as distâncias são agora aditivas



Haldane

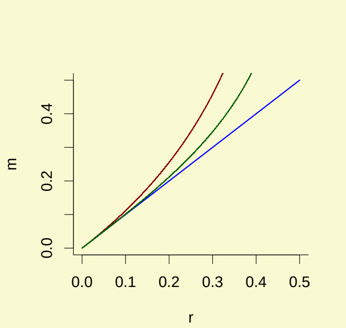
- Pressuposições:
  - Ausência de interferência ($C = 1$)
  - Distribuição de Poisson para os crossing-over
- $m_{ij} = -\frac{1}{2}log(1 - 2r_{ij})$
- Note que as distâncias são agora aditivas



Conteúdo

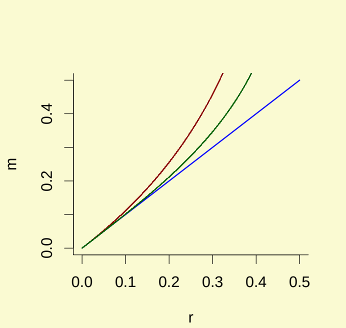
KOSAMBI

- Extensão da função de Haldane
- Baseia-se em observações empíricas:
  - Se r_1 e r_2 são pequenas, $r_{12} \sim r_1 + r_2$ $(C = 0)$
  - Se r_1 e r_2 são medianas, $r_{12} \sim r_1 + r_2 + r_1 r_2$ $(C = 1/2)$
  - Se r_1 e r_2 são grandes, $r_{12} \sim r_1 + r_2 - 2r_1 r_2$ $(C = 1)$
- $m_{ij} = \frac{1}{4} \log \frac{1+2r_{ij}}{1-2r_{ij}}$
- Geralmente, mais adequada que a função de Haldane



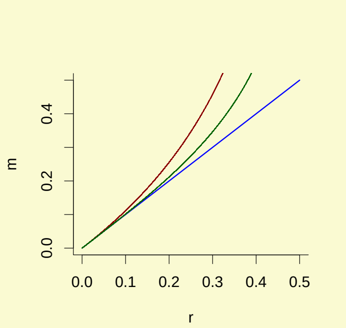
KOSAMBI

- Extensão da função de Haldane
- Baseia-se em observações empíricas:
  - Se r_1 e r_2 são pequenas, $r_{12} \sim r_1 + r_2$ $(C = 0)$
  - Se r_1 e r_2 são medianas, $r_{12} \sim r_1 + r_2 + r_1 r_2$ $(C = 1/2)$
  - Se r_1 e r_2 são grandes, $r_{12} \sim r_1 + r_2 - 2r_1 r_2$ $(C = 1)$
- $m_{ij} = \frac{1}{4} \log \frac{1+2r_{ij}}{1-2r_{ij}}$
- Geralmente, mais adequada que a função de Haldane



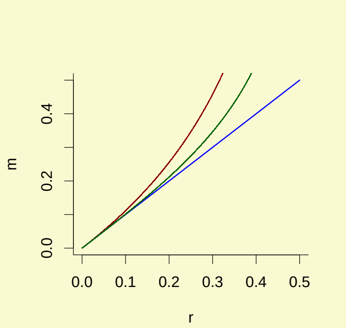
KOSAMBI

- Extensão da função de Haldane
- Baseia-se em observações empíricas:
  - Se r_1 e r_2 são pequenas, $r_{12} \sim r_1 + r_2$ $(C = 0)$
  - Se r_1 e r_2 são medianas, $r_{12} \sim r_1 + r_2 + r_1 r_2$ $(C = 1/2)$
  - Se r_1 e r_2 são grandes, $r_{12} \sim r_1 + r_2 - 2r_1 r_2$ $(C = 1)$
- $m_{ij} = \frac{1}{4} \log \frac{1+2r_{ij}}{1-2r_{ij}}$
- Geralmente, mais adequada que a função de Haldane



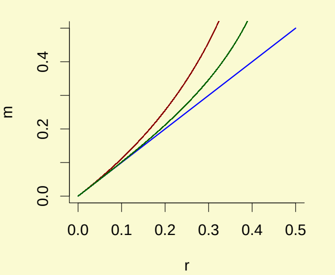
KOSAMBI

- Extensão da função de Haldane
- Baseia-se em observações empíricas:
  - Se r_1 e r_2 são pequenas, $r_{12} \sim r_1 + r_2$ $(C = 0)$
  - Se r_1 e r_2 são medianas, $r_{12} \sim r_1 + r_2 + r_1 r_2$ $(C = 1/2)$
  - Se r_1 e r_2 são grandes, $r_{12} \sim r_1 + r_2 - 2r_1 r_2$ $(C = 1)$
- $m_{ij} = \frac{1}{4} \log \frac{1+2r_{ij}}{1-2r_{ij}}$
- Geralmente, mais adequada que a função de Haldane



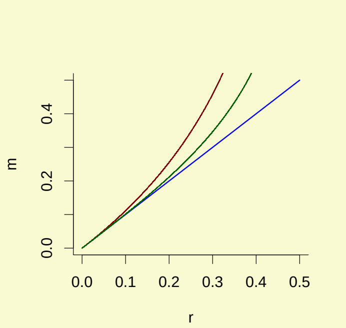
KOSAMBI

- Extensão da função de Haldane
- Baseia-se em observações empíricas:
  - Se r_1 e r_2 são pequenas, $r_{12} \sim r_1 + r_2$ $(C = 0)$
  - Se r_1 e r_2 são medianas, $r_{12} \sim r_1 + r_2 + r_1 r_2$ $(C = 1/2)$
  - Se r_1 e r_2 são grandes, $r_{12} \sim r_1 + r_2 - 2r_1 r_2$ $(C = 1)$
- $m_{ij} = \frac{1}{4} \log \frac{1+2r_{ij}}{1-2r_{ij}}$
- Geralmente, mais adequada que a função de Haldane



KOSAMBI

- Extensão da função de Haldane
- Baseia-se em observações empíricas:
  - Se r_1 e r_2 são pequenas, $r_{12} \sim r_1 + r_2$ $(C = 0)$
  - Se r_1 e r_2 são medianas, $r_{12} \sim r_1 + r_2 + r_1 r_2$ $(C = 1/2)$
  - Se r_1 e r_2 são grandes, $r_{12} \sim r_1 + r_2 - 2r_1 r_2$ $(C = 1)$
- $m_{ij} = \frac{1}{4} \log \frac{1+2r_{ij}}{1-2r_{ij}}$
- Geralmente, mais adequada que a função de Haldane



MAPMAKER/EXP

- Análise dos dados de Stuber et al. 1992