

# Modelos BioMatemáticos

<http://correio.fc.ul.pt/~mcg/aulas/biopop/>

Pedro J.N. Silva

Sala 4.1.16

Departamento de Biologia Vegetal  
Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa

[Pedro.Silva@fc.ul.pt](mailto:Pedro.Silva@fc.ul.pt)



## Genética Populacional

### Esquema

- Introdução à genética
- Lei de Hardy-Weinberg – gene autossómico
- Lei de Hardy-Weinberg – gene ligado ao sexo
- Efeitos evolutivos da mutação



## População mendeliana

Uma população mendeliana é uma comunidade de indivíduos (diplóides) de uma espécie com reprodução sexual, no seio da qual ocorre reprodução cruzada



## População panmítica

Uma população panmítica é uma população cujos indivíduos têm reprodução sexual, com fecundação cruzada e ao acaso

“Ao acaso”, significa aqui que todos os indivíduos ou gâmetas de um sexo têm igual probabilidade de se cruzar ou conjugar com qualquer indivíduo ou gâmeta do outro sexo – propriedade que se designa por panmixia

No caso de a reprodução ocorrer sem acasalamentos (por exemplo, quando os gâmetas masculinos e femininos são libertados para a água) as probabilidades de conjugação entre os gâmetas de sexos opostos são independentes dos genes que transportam; no caso de haver acasalamentos, estes são também independentes do genótipo e do fenótipo dos indivíduos.



## Frequências

Frequência absoluta: número de cada alelo ou genótipo

Frequência relativa: proporção de cada alelo ou genótipo

Frequência alélica: refere-se a um alelo

Frequência genotípica: refere-se a um genótipo



## Frequências genotípicas

Machos	Fêmeas	População geral
$M_{AA} + M_{Aa} + M_{aa} = M$	$F_{AA} + F_{Aa} + F_{aa} = F$	$N_{AA} + N_{Aa} + N_{aa} = N$
$m_{AA} = M_{AA}/M$	$f_{AA} = F_{AA}/F$	$n_{AA} = N_{AA}/N$
$m_{Aa} = M_{Aa}/M$	$f_{Aa} = F_{Aa}/F$	$n_{Aa} = N_{Aa}/N$
$m_{aa} = M_{aa}/M$	$f_{aa} = F_{aa}/F$	$n_{aa} = N_{aa}/N$
$m_{AA} + m_{Aa} + m_{aa} = 1$	$f_{AA} + f_{Aa} + f_{aa} = 1$	$n_{AA} + n_{Aa} + n_{aa} = 1$



## Relações entre frequências genotípicas e alélicas em cada sexo

Machos		Fêmeas	
$M_A = 2M_{AA} + M_{Aa}$	$M_a = 2M_{aa} + M_{Aa}$	$F_A = 2F_{AA} + F_{Aa}$	$F_a = 2F_{aa} + F_{Aa}$
$m_A = \frac{2M_{AA} + M_{Aa}}{2M}$	$m_a = \frac{2M_{aa} + M_{Aa}}{2M}$	$f_A = \frac{2F_{AA} + F_{Aa}}{2F}$	$f_a = \frac{2F_{aa} + F_{Aa}}{2F}$
$= \frac{M_{AA}}{M} + \frac{M_{Aa}}{2M}$	$= \frac{M_{aa}}{M} + \frac{M_{Aa}}{2M}$	$= \frac{F_{AA}}{F} + \frac{F_{Aa}}{2F}$	$= \frac{F_{aa}}{F} + \frac{F_{Aa}}{2F}$
$= m_{AA} + \frac{1}{2}m_{Aa}$	$= m_{aa} + \frac{1}{2}m_{Aa}$	$= f_{AA} + \frac{1}{2}f_{Aa}$	$= f_{aa} + \frac{1}{2}f_{Aa}$
$m_A + m_a = 1$		$f_A + f_a = 1$	



## Relações entre frequências genotípicas e alélicas na população geral

População geral	
$N_A = 2N_{AA} + N_{Aa}$	$N_a = 2N_{aa} + N_{Aa}$
$p_A = \frac{2N_{AA} + N_{Aa}}{2N}$	$q_a = \frac{2N_{aa} + N_{Aa}}{2N}$
$= n_{AA} + \frac{1}{2}n_{Aa}$	$= n_{aa} + \frac{1}{2}n_{Aa}$
$p_A + q_a = 1$	



## Relações entre frequências genóticas e alélicas

As frequências genóticas determinam sempre as alélicas, mas o inverso não é necessariamente verdadeiro



## A lei de Hardy-Weinberg Pressupostos

- Os organismos são diplóides
- A reprodução é sazonal, e as gerações separadas
- A população é panmítica
- Não há mutação
- Não há selecção natural
- Não há migração
- A população é constituída por um grande número de indivíduos (teoricamente infinito)



## A lei de Hardy-Weinberg

Em regra, esperamos que as frequências alélicas sejam iguais nos dois sexos, mas podem ser diferentes – por exemplo, logo a seguir a uma onda de imigração, em que a maior parte dos imigrantes são de um sexo e vieram de populações com frequências diferentes, ou quando todos os híbridos férteis são do mesmo sexo.

Consideremos portanto o caso mais geral, em que as frequências alélicas podem ser diferentes nos dois sexos (mas que o número de machos e fêmeas é igual, para não complicar a dedução com generalidade a mais) .



## A lei de Hardy-Weinberg

Lembremos a descrição estatística de uma população diplóide ao nível de um gene autossômico dialélico, resumida nas tabelas anteriores.

Na geração  $G_0$ ,

as frequências dos genótipos AA, Aa e aa nos machos são, respectivamente,  $m_{AA}$ ,  $m_{Aa}$  e  $m_{aa}$ , e nas fêmeas,  $f_{AA}$ ,  $f_{Aa}$  e  $f_{aa}$ ;

as frequências alélicas são  $m_A$  e  $m_a$  nos machos e  $f_A$  e  $f_a$  nas fêmeas.

E nas gerações  $G_1$ ,  $G_2$ , etc?



## Dedução sem acasalamentos

Qual a frequência de machos AA na geração seguinte?

Um macho AA forma-se pela união de um gâmeta A do pai e outro gâmeta A da mãe.

A probabilidade de um gâmeta masculino, escolhido ao acaso, ser portador de um alelo A é  $m_A$ ; a probabilidade de um gâmeta feminino, escolhido ao acaso, ser portador de um alelo A é  $f_A$ .

Numa população panmítica, em virtude de as conjugações serem aleatórias, a probabilidade de um gâmeta masculino A e um gâmeta feminino A se conjugarem é dada pelo produto das probabilidades respectivas, ou seja  $m_A f_A$ .

Esta é, portanto, a frequência de machos AA na geração  $G_1$ .



Qual a frequência de fêmeas AA na geração 1?

As fêmeas AA da geração  $G_1$  formam-se da mesma maneira que os machos AA da mesma geração – pela união de um gâmeta masculino A e um gâmeta feminino A.

A frequência de fêmeas AA na geração  $G_1$  é assim igual à dos machos AA na mesma geração:  $m_A f_A$ .

É óbvio que as frequências de machos e fêmeas aa na geração  $G_1$  são dadas por  $m_a f_a$ .



Qual a frequência de indivíduos heterozigotos  $Aa$  na geração 1?

Um indivíduo  $Aa$  da geração  $G_1$  forma-se pela união de um gameta  $A$  e outro  $a$ .

O  $A$  pode ser o masculino e o  $a$  o feminino – o que ocorre com probabilidade  $m_A f_a$  ou o  $a$  pode ser contribuído pelo pai, e o  $A$  pela mãe – o que acontece com probabilidade  $m_a f_A$ .

Portanto, a frequência de machos e fêmeas  $Aa$  na geração  $G_1$  é  $m_A f_a + m_a f_A$ .



Resumindo, as frequências genóticas na  $G_1$  são iguais nos dois sexos (e portanto iguais às da população geral) e dadas por

$$m_{AA}^{(1)} = f_{AA}^{(1)} = n_{AA}^{(1)} = m_A^{(0)} f_A^{(0)}$$

$$m_{Aa}^{(1)} = f_{Aa}^{(1)} = n_{Aa}^{(1)} = m_A^{(0)} f_a^{(0)} + m_a^{(0)} f_A^{(0)}$$

$$m_{aa}^{(1)} = f_{aa}^{(1)} = n_{aa}^{(1)} = m_a^{(0)} f_a^{(0)}$$





... ou, dizendo o mesmo de outra forma,

$$(m_A^{(0)} + m_a^{(0)})(f_A^{(0)} + f_a^{(0)}) = \underbrace{m_A^{(0)} f_A^{(0)}}_{n_{AA}^{(1)}} + \underbrace{m_A^{(0)} f_a^{(0)} + m_a^{(0)} f_A^{(0)}}_{n_{Aa}^{(1)}} + \underbrace{m_a^{(0)} f_a^{(0)}}_{n_{aa}^{(1)}}$$



As frequências alélicas são também **iguais nos dois sexos** (porquê?) e dadas por

$$p_A^{(1)} = m_A^{(0)} f_A^{(0)} + \frac{1}{2} m_A^{(0)} f_a^{(0)} + \frac{1}{2} m_a^{(0)} f_A^{(0)} = \frac{1}{2} (m_A^{(0)} + f_A^{(0)}) = p_A^{(0)}$$

$$q_a^{(1)} = m_a^{(0)} f_a^{(0)} + \frac{1}{2} m_A^{(0)} f_a^{(0)} + \frac{1}{2} m_a^{(0)} f_A^{(0)} = \frac{1}{2} (m_a^{(0)} + f_a^{(0)}) = q_a^{(0)}$$



Calculemos agora as frequências nas gerações seguintes.

A passagem da  $G_1$  para a  $G_2$  faz-se da mesma forma que a da  $G_0$  para a  $G_1$ .

$$\begin{aligned}n_{AA}^{(1)} &= m_A^{(0)} f_A^{(0)} \\n_{Aa}^{(1)} &= m_A^{(0)} f_a^{(0)} + m_a^{(0)} f_A^{(0)} \\n_{aa}^{(1)} &= m_a^{(0)} f_a^{(0)}\end{aligned}$$



Temos assim, da  $G_1$  para a  $G_2$ , as frequências genotípicas

$$\begin{aligned}n_{AA}^{(2)} &= m_A^{(1)} f_A^{(1)} \\n_{Aa}^{(2)} &= m_A^{(1)} f_a^{(1)} + m_a^{(1)} f_A^{(1)} \\n_{aa}^{(2)} &= m_a^{(1)} f_a^{(1)}\end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned}n_{AA}^{(2)} &= p_A^2 \\n_{Aa}^{(2)} &= 2p_A q_a \\n_{aa}^{(2)} &= q_a^2\end{aligned}$$



... e as frequências alélicas

$$n_{AA}^{(2)} = p_A^2$$

$$n_{Aa}^{(2)} = 2p_Aq_a$$

$$n_{aa}^{(2)} = q_a^2$$

$$p_A^{(2)} = p_A^2 + p_Aq_a = p_A(p_A + q_a) = p_A$$

$$q_a^{(2)} = q_a^2 + p_Aq_a = q_a(p_A + q_a) = q_a$$



Relacionando de novo as frequências genotípicas e alélicas temos

$$(p_A + q_a)(p_A + q_a) = (p_A + q_a)^2 = \underbrace{p_A^2}_{n_{AA}} + \underbrace{2p_Aq_a}_{n_{Aa}} + \underbrace{q_a^2}_{n_{aa}}$$



Resumindo,

as frequências genotípicas tornam-se iguais ao desenvolvimento do quadrado das alélicas,  
e as frequências alélicas mantêm-se inalteradas.

Como as frequências alélicas na  $G_2$  são iguais às da  $G_1$ , e as frequências de cada geração dependem apenas das alélicas da geração anterior, segue-se que as frequências alélicas e genotípicas esperadas na  $G_3$ ,  $G_4$ , e em todas as gerações seguintes, são iguais às obtidas para a  $G_2$ .



## A lei de Hardy-Weinberg

Em duas gerações a população atingiu um estado de **equilíbrio**, chamado de **Hardy-Weinberg**, em honra do matemático inglês Godfrey H. Hardy, e do médico alemão Wilhem Weinberg, que obtiveram este resultado independentemente, ambos em 1908.

Por outro lado, é fácil verificar que se as frequências iniciais forem iguais nos dois sexos o equilíbrio se atinge em apenas uma geração.



## A lei de Hardy-Weinberg



## Frequências de Hardy-Weinberg

Em equilíbrio de Hardy-Weinberg, não só as frequências genotípicas determinam as alélicas, como **as frequências alélicas também determinam as genotípicas.**

$$n_{AA}^{(2)} = p_A^2$$

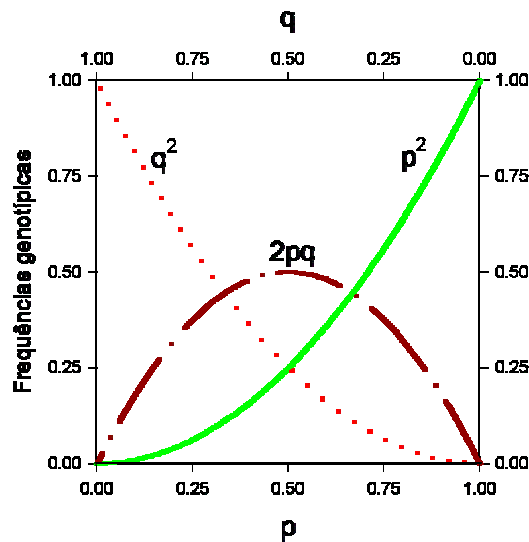
$$n_{Aa}^{(2)} = 2p_Aq_a$$

$$n_{aa}^{(2)} = q_a^2$$

A estas frequências genotípicas chamamos **frequências de Hardy-Weinberg.**



## Frequências de Hardy-Weinberg



## Caso particular de dominância

O estudo que acabámos de fazer não depende da capacidade prática de distinguir os três genótipos.

Em particular, as frequências dos genótipos e dos alelos comportam-se da mesma forma, quer nós consigamos distinguir o heterozigoto de ambos os homozigotos, quer não.

Portanto, a lei de Hardy-Weinberg no caso de um alelo ser dominante sobre o outro é **teoricamente idêntica** ao caso que acabámos de ver: as frequências dos três genótipos igualam-se nos dois sexos ao fim de uma geração, e entram em equilíbrio na população geral após outra.



## Caso particular de dominância

A única diferença entre as duas situações é de carácter **prático**: no caso de haver dominância completa, não podemos determinar as frequências genotípicas, nem (portanto) calcular as frequências alélicas a partir delas.

Podemos, apesar disso, calcular todas as frequências alélicas e genotípicas, se **assumirmos que a população está em frequências de Hardy-Weinberg** quanto a esse gene.



## Caso particular de dominância

Este cálculo é um exemplo da utilidade prática da lei de Hardy-Weinberg e, em geral, da teoria em genética de populações: sem ela, seria impossível estimar a frequência de alelos dominantes ou recessivos numa população, o que é muitas vezes importante – por exemplo, em aplicações médicas relacionadas com doenças causadas por alelos recessivos.



## Um gene multialélico

A lei de Hardy-Weinberg não se limita ao caso de um gene autossômico com dois alelos.

Num gene autossômico multialélico as frequências genotípicas são

$$n_{ij} = \begin{cases} p_i^2 & , i = j \\ 2p_i p_j & , i \neq j \end{cases}$$



## Robustez da lei de Hardy-Weinberg

Embora tenhamos usado nove pressupostos para deduzir a lei de Hardy-Weinberg, na prática **as frequências de Hardy-Weinberg são bastante robustas**. Por outras palavras, é possível que uma população viole um ou mais destes pressupostos, e mesmo assim as frequências de Hardy-Weinberg produzam um bom ajustamento às frequências genotípicas observadas, mesmo em amostras bastante grandes. É até possível obter situações em que estes pressupostos não se verificam, mas as frequências esperadas são exactamente iguais às de Hardy-Weinberg.





## Robustez da lei de Hardy-Weinberg

Notemos duas consequências desta robustez.

- Na prática, podemos muitas vezes usar as frequências de Hardy-Weinberg, mesmo quando se sabe que os postulados em que se baseiam não são exactamente válidos para a população em estudo.
- Um bom ajustamento entre as frequências observadas e esperadas pela lei de Hardy-Weinberg não prova que os pressupostos da lei de Hardy-Weinberg se verifiquem na população amostrada.



## Frequências e equilíbrio de Hardy-Weinberg

É importante perceber a diferença entre **frequências** de Hardy-Weinberg, e **equilíbrio** de Hardy-Weinberg.

**Frequências de Hardy-Weinberg** são frequências genóticas dadas pelo produto das respectivas frequências alélicas, multiplicadas por 2 no caso dos heterozigotos.

**Equilíbrio de Hardy-Weinberg** implica que além das frequências genóticas serem dadas por estas fórmulas, as frequências (genóticas e alélicas) não variam ao longo das gerações.



## Significado biológico e vantagens técnicas da lei de Hardy-Weinberg

A lei de Hardy-Weinberg pode ser lida a vários níveis.

Em frequências de Hardy-Weinberg, as frequências genotípicas são determinadas pelas alélicas, o que não acontece no caso geral. Este resultado é muito importante do ponto de vista técnico, já que permite simplificar o estudo em virtude de uma redução do número de variáveis: podemos trabalhar apenas com as frequências alélicas, em menor número do que as genotípicas.



## Significado biológico e vantagens técnicas da lei de Hardy-Weinberg

Lembremos uma vez mais que, para obter este resultado, assumimos várias condições restritivas – tais como ausência de factores evolutivos, e uma população teoricamente infinita – que podem limitar a aplicabilidade deste resultado, como veremos a seguir. De qualquer forma, a lei de Hardy-Weinberg funciona como um “modelo nulo”, no qual nos podemos basear para estudar as consequências desses factores evolutivos.

