

## APOSTILA

### GENÉTICA DE POPULAÇÕES (BIO153)

Flora Maria de Campos Fernandes

Colaboração: Sergio Russo Matioli

#### ***A genética de populações e suas relações com a Evolução***

Atualmente, temos conhecimento da quantidade colossal de informações sobre a variabilidade genética das populações, bem como sobre a diferenciação genética entre as espécies viventes. Após o advento das técnicas da biologia molecular, essas informações tem crescido colossalmente, o que exige que novas e poderosas formas de análises sejam criadas e postas em prática. Hoje, as ferramentas da Bioinformática são imprescindíveis para as análises de tamanha quantidade de dados.

Entre os profissionais da área biológica, é de excelência o conhecimento de como as populações (de qualquer natureza) se comportam ao longo do tempo, sua dinâmica, variabilidade genética, fragilidade genética, para que possam compreender, interpretar e, quando necessário, interferir em fenômenos naturais. Assim, questões desse escopo demandam informações sobre a estrutura genética de populações naturais. Tais questões necessariamente baseiam-se numa área específica e relativamente recente da Ciência (mas antiga se considerarmos o desenvolvimento da genética), que é a Genética de Populações.

Historicamente, os trabalhos de Charles Robert Darwin (1809-1882), “A origem das espécies” – principalmente - e de Alfred Russell Wallace (1823-1913), forneceram uma base fenomenológica para o processo da evolução da vida. “A origem das espécies”, publicada em 1859, provocou um impacto impossível de se esquecer. A primeira edição da obra, com uma tiragem de 1.250 exemplares, esgotou em seu primeiro dia, 22 de novembro, e até 1876, somente na Inglaterra, 16.000 exemplares foram vendidos. Isto não significa que Darwin tenha recebido só aplausos, muito pelo contrário, sua obra sofreu ardorosa oposição, na maioria das vezes de nenhuma natureza científica, mas sim de caráter emocional. Sua principal opositora, a Igreja Anglicana – na época liderada pelo bispo Wilberforce – foi seguida por parte da sociedade leiga, simplesmente por não admitirem a idéia da origem do homem (esse ser que teima em se sentir “o topo da evolução”, mas, como veremos, as coisas não são bem assim!) a partir de primatas. Ainda hoje essa oposição persiste em alguns grupos religiosos fundamentalistas, em especial os criacionistas, que defendem a interpretação bíblica, ao pé da letra, da criação do mundo e dos seres vivos. Aproximadamente, após 100 anos de resistência à teoria de Darwin, a Igreja Católica admitiu a ascendência biológica do homem, na encíclica papal *Humanis Genesis*, em 1951.

Dentro da comunidade científica, a teoria de Darwin foi aos poucos encontrando abrigo e se tornando, cada vez mais, uma fonte de inspiração para o desenvolvimento de pesquisas. Além disso, a teoria da Evolução, com seu posterior casamento com a genética, permitiu uma visão unificada da Vida. Os primeiros grandes defensores e divulgadores da teoria da evolução foram Thomas H. Huxley, na Inglaterra, e Ernst H. Haeckel, na Alemanha, onde o darwinismo foi ensinado pela primeira vez em 1860.

Os mecanismos da hereditariedade são fundamentais para a compreensão da teoria da evolução da vida. Os trabalhos de Gregor Mendel (realizados praticamente ao mesmo tempo em que Darwin formulava sua teoria da evolução) tornaram-se amplamente conhecidos a partir de 1900. Somente depois disso foi possível estabelecer as ligações adequadas entre a evolução e os mecanismos da hereditariedade. Antes disso, as idéias predominantes a respeito da hereditariedade biológica baseavam-se no que Francis Galton postulava (Galton era primo de Darwin e dedicava-se ao estudo de caracteres quantitativos, utilizando métodos estatísticos para desvendar os princípios da hereditariedade).

As diferenças entre a teoria de Galton e a genética mendeliana só foram resolvidas mais tarde, graças aos trabalhos do dinamarquês Johanssen sobre a herança de caracteres quantitativos (1909) e um trabalho de Ronald Alymer Fisher (1890-1962), publicado em 1918.

Assim, no início do século XX, a teoria da evolução de Darwin sofreu o forte impacto das novas descobertas da genética, iniciadas com a divulgação do trabalho de Mendel. Depois disso, tornou-se evidente que a matéria-prima da evolução são os genes e as suas "leis" de transmissão de uma geração a outra, no nível populacional. A união das idéias de Darwin e as noções da mecânica de transmissão do material hereditário (genética) originou a teoria moderna da evolução, também chamada de Síntese Moderna ou Neodarwinismo.

As grandes sínteses empíricas do Neodarwinismo aconteceram entre os anos 1930-40, protagonizadas por três gigantes da Ciência: Theodosius Dobzhansky, com seu clássico *Genetics and the Origin of Species* (1937), Julian Huxley, com *Evolution, the Modern Synthesis* (1942), e Ernest Mayr, com *Systematics and the Origin of Species* (1942).

A ausência do conhecimento da genética no tempo de Darwin não o impediu de elaborar a sua teoria sobre a origem das espécies, mas deixou um vazio que só viria a ser praticamente preenchido nas três primeiras décadas do último século, com os conhecimentos que se constituíram no que conhecemos hoje como Genética de Populações. Na última década, a partir de 1995 aproximadamente, o preenchimento parece estar continuando, com as recentes descobertas realizadas pela Biologia Evolutiva do desenvolvimento.

A genética de populações estuda as manifestações da herança no nível populacional. Nessa área, trabalhamos com modelos, ou seja, representações simplificadas da realidade, e nesses modelos usamos os agentes que participam do fenômeno que estudamos (por exemplo, genes, genótipos, fenótipos, alelos, gametas...e por aí vai!), representados simbolicamente, além das regras operacionais capazes de traduzir os fenômenos que estudamos. Essas regras operacionais, em geral, estão sujeitas a princípios matemáticos e estatísticos. A grande importância desses modelos é que partem de informações obtidas através da observação e experimentação, ou seja, obtidas empiricamente. Os modelos fornecem meios de estimar parâmetros corretamente e permitem fazer previsões que podem ser testadas experimentalmente. Se os testes experimentais não estiverem de acordo com os modelos, estes serão rejeitados ou modificados e outros modelos mais adequados serão formulados. A cada nova informação, novos modelos podem ser criados. Modelos permitem um tratamento quantitativo dos fenômenos, o estabelecimento de previsões e uma maneira de testar hipóteses.

Considerando os modelos que temos hoje, acumulados desde os primeiros trabalhos feitos nesse campo e sua maneira integrada de tratar os fenômenos evolutivos, podemos afirmar que a genética de populações é hoje uma ciência à parte.

A primeira publicação relativa à genética de populações foi uma pequena nota na revista *Science*, em 10 de julho de 1908, feita por Godfrey Harold Hardy, o mais importante matemático inglês do último século. O curioso é que o que motivou o trabalho de Hardy foram as questões levantadas por um famoso estatístico, Yule, numa conferência pronunciada pelo geneticista Punnett, na *Royal Society of Medicine*. Yule argumentava que se um alelo dominante fosse introduzido numa população, sua frequência deveria aumentar até atingir o valor de 0,5, fazendo com que a relação entre os fenótipos dominante e recessivo fosse 3:1. Punnett, não concordando com

aquela afirmação, levou o problema para Hardy. O grande matemático analisou a questão e demonstrou que, na ausência de qualquer fator perturbador, as frequências gênicas permanecem constantes e a distribuição dos genótipos dependerá das frequências de cada alelo, assumindo valores de acordo com a distribuição binomial.

A distribuição de frequências em uma população em equilíbrio se tornou o ponto fundamental para o desenvolvimento da genética de populações. Mais tarde, verificou-se que o mesmo resultado já havia sido publicado em 13 de janeiro de 1908, por um médico alemão, Wilhelm Weinberg. Assim, esse equilíbrio é hoje conhecido como “equilíbrio ou lei de Hardy-Weinberg”.

Um outro aspecto que preocupou os geneticistas daquela época, em termos populacionais, foi o efeito do endocruzamento na distribuição das frequências genotípicas. Esse aspecto foi tratado independentemente por HS Jennings e R Pearl em uma série de trabalhos publicados entre 1912-16. Na época, o problema também chamou a atenção do, então, jovem geneticista norte-americano Sewall Wright (1889-1988), o que o levou a se envolver no problema de endocruzamento e sistemas de cruzamentos de um modo geral. A atuação de Wright culminou, em 1921, com a publicação de *Systems of Mating*. Wright tornou-se um dos mais importantes teóricos da genética de populações, juntamente com Fisher e John Burdon Haldane (1892-1965). Fisher, além de ter sido um pioneiro da genética de populações, também fez contribuições importantes em estatística. Haldane, na época professor de bioquímica em Cambridge, sempre se interessou por genética e, a partir de 1924, iniciou uma série de publicações sobre genética de populações, centradas no tema “Seleção Natural”.

O estudo da genética vinha apresentando grandes avanços e cada vez mais os problemas evolutivos recaíam na genética, tornando cada vez mais claro que o cerne das mudanças evolutivas estava no material genético. Cada caráter usado para definir uma população é um caráter hereditário. Estudar as mudanças evolutivas a que estão sujeitos esses caracteres é estudar as mudanças que ocorrem no material genético. Ao trabalhar com genes é possível estabelecer modelos matemáticos para estimar as frequências dos mesmos e prever as mudanças que podem ocorrer quando submetidos à ação de fenômenos evolutivos. Assim, a essência do processo evolutivo é retratada pela genética de populações que, na década de 1930, já contava com suas bases absolutamente estabelecidas.

Outro grande impacto teórico experimentado pela genética de populações ocorreu na passagem dos anos 1960-70, devido aos avanços da genética bioquímica. Isto por causa da descoberta de uma quantidade inesperadamente alta de polimorfismos protéicos. O posicionamento mais contundente foi o do biólogo japonês Motoo Kimura, que propôs a teoria neutralista da evolução molecular, segundo a qual estes polimorfismos seriam algo como em ruído de fundo do processo evolutivo. Atualmente, com a disponibilidade de informações filogenéticas, baseadas em dados moleculares, novos horizontes estão sendo abertos, em especial para abordagens de coalescência alélica

\*\*\*

Nesta apostila estão apresentados alguns dos tópicos referentes à genética de populações que veremos durante o curso. Esses tópicos representam a base para toda e qualquer análise que envolva a evolução genética de populações naturais. Aproveite a viagem!

## **Equilíbrio ou Lei de Hardy-Weinberg**

Um dos aspectos importantes no estudo da Evolução é a análise da variabilidade genética das populações e de seu comportamento ao longo das gerações. Esses aspectos são, de fato, o ponto central da genética de populações, que busca descrever a composição genética das populações bem como a sua resposta frente à atuação de fatores tais como tipo de cruzamento, tamanho da

população, mutação, migração, Seleção. **A genética de populações, por quantificar os fenômenos evolutivos, fornece parâmetros para a análise da variabilidade genética das populações, sua origem e manutenção.**

## Frequências Gênicas

Consideremos um gene autossômico, com dois alelos (A e a), em um organismo diplóide. Não havendo dominância, é possível distinguir os três genótipos possíveis: AA, Aa e aa. Três *genótipos* (AA, Aa, aa) = Três *fenótipos* (D, H, R), assim:

População com  $N$  indivíduos

**D** indivíduos **AA**  
**H** indivíduos **Aa**  
**R** indivíduos **aa**

**D, H, R** = frequências absolutas

**D, H, R** divididos pelo total dos indivíduos da população = frequências relativas **d, h, r**

$$\begin{aligned} AA &\rightarrow d = \frac{D}{N} \\ Aa &\rightarrow h = \frac{H}{N} \\ aa &\rightarrow r = \frac{R}{N} \end{aligned}$$

A **soma** das frequências relativas é sempre igual a **1**:

$$\frac{D}{N} + \frac{H}{N} + \frac{R}{N} = \frac{D+H+R}{N} = \frac{N}{N} = 1$$

As frequências relativas podem ser interpretadas, no caso de amostragens muito grandes, como probabilidades, ou seja **d** é a probabilidade de se tomar “ao acaso” um indivíduo **AA** daquela população.

QUAIS AS FREQUÊNCIAS GÊNICAS NESSA POPULAÇÃO?

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ D & H & R \end{bmatrix} N$$

conta-se o número de alelos **A** e **a** e estimam-se as frequências gênicas. Por se tratar de uma população diplóide, atribuem-se, a cada indivíduo, **dois genes**. A população toda terá, assim, **2N** genes. Os indivíduos **AA** terão **2D** genes **A**, os indivíduos **Aa** terão **H** genes **A**, perfazendo um total de **2D + H genes A** (em uma população com um total de 2N genes), logo, a frequência do alelo **A**, na população, será:

$$f(A) = \frac{2D + H}{2N} = \frac{2D}{2N} + \frac{H}{2N} = d + \frac{H}{2N} = p$$

empregando-se o mesmo raciocínio para o alelo **a**, teremos:

$$f(a) = \frac{2R + H}{2N} = \frac{2R}{2N} + \frac{H}{2N} = r + \frac{H}{2N} = q$$

assim,

$$p + q = d + \frac{h}{2} + \frac{h}{2} + r = 1$$

Conhecendo-se a frequência de um alelo, a frequência do outro pode ser obtida pela diferença em relação à unidade, uma vez que

$$p + q = 1$$

$$p = 1 - q \quad \text{e} \quad q = 1 - p$$

## EXERCÍCIOS

**1** – Determine, nos seguintes casos, o tamanho populacional absoluto, as frequências relativas das classes fenotípicas e as frequências de cada alelo:

a)

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ 25 & 60 & 15 \end{bmatrix} \quad N =$$

$$d = \quad \quad \quad h = \quad \quad \quad r =$$

$$f(A) = p = \quad \quad \quad f(a) = q =$$

b)

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ 320 & 0 & 80 \end{bmatrix} \quad N =$$

$$d = \quad \quad \quad h = \quad \quad \quad r =$$

$$f(A) = p = \quad \quad \quad f(a) = q =$$

c)

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ 0 & 120 & 80 \end{bmatrix} \quad N =$$

$$d = \quad \quad \quad h = \quad \quad \quad r =$$

$$f(A) = p = \quad \quad \quad f(a) = q =$$

d)

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ 10 & 180 & 810 \end{bmatrix} \quad N =$$

$$d = \quad \quad \quad h = \quad \quad \quad r =$$

$$f(A) = p = \quad \quad \quad f(a) = q =$$

**2** - Determine, nos seguintes casos, as frequências absolutas das classes genotípicas e as frequências gênicas (ou alélicas), numa população com 1000 (mil) indivíduos.

a)

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ D = & H = & R = \end{bmatrix}$$

$$d=0,30 \quad h=0,60 \quad r=0,10$$

$$p= \quad q=$$

b)

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ D = & H = & R = \end{bmatrix}$$

$$d=0,36 \quad h=0,48 \quad r=0,16$$

$$p= \quad q=$$

c)

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ D = & H = & R = \end{bmatrix}$$

$$d=0,20 \quad h=0,80 \quad r=0,00$$

$$p= \quad q=$$

d)

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ D = & H = & R = \end{bmatrix}$$

$$d=0,58 \quad h=0,04 \quad r=0,38$$

$$p= \quad q=$$

3 – Analisando os resultados do exercício 2, a que conclusão chegamos?

#### PARA TREINAR

Para as populações a seguir, calcule o tamanho absoluto da população, as frequências genotípicas absolutas, as frequências relativas das classes fenotípicas e as frequências alélicas, utilizando os dados oferecidos:

**POP1** : D=150, H= 100, R=150    N= \_\_\_\_, d=\_\_%, h=\_\_%, r=\_\_%, p=\_\_%, q=\_\_%

**POP2** : D=\_\_%, H= \_\_%, R=\_\_%    N= 500, d=0,25, h=0,00, r=0,75, p=\_\_%, q=\_\_%

**POP3** : D=150, H= 150, R=650    N= \_\_\_\_, d=\_\_%, h=\_\_%, r=\_\_%, p=\_\_%, q=\_\_%

**POP4** : D=2, H= 982, R=6    N= \_\_\_\_, d=\_\_%, h=\_\_%, r=\_\_%, p=\_\_%, q=\_\_%

**POP5** : D=\_\_%, H= \_\_%, R=\_\_%    N= 800, d=0,65, h=0,10, r=\_\_%, p=\_\_%, q=\_\_%

**POP6** : D=\_\_%, H= \_\_%, R=\_\_%    N= 150, d=0,10, h=\_\_%, r=0,0, p=\_\_%, q=\_\_%

#### O EQUILÍBRIO

Recapitulando, até aqui:

representamos um par de **genes autossômico, sem dominância**, numa **população diplóide** e estimamos as **frequências alélicas**.

Agora vamos ver o que acontece com essa população na **geração seguinte!**

Consideremos uma população de **reprodução sexuada**, que se reproduza por **fecundação cruzada** e em **gerações descontínuas**, ou seja, não há cruzamento entre indivíduos de gerações diferentes.

Dada a população com N indivíduos adultos

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ D & H & R \end{bmatrix}^N$$

vamos supor que os cruzamentos nessa população ocorram ao acaso. Este fenômeno natural é conhecido por **PAN-MIXIA**, e uma população nessas condições é dita **PAN-MÍTICA**.

Formalmente, pan-mixia significa que a probabilidade de um indivíduo com qualquer cruzar com outro de qualquer genótipo **depende apenas das frequências genotípicas**. Em outras palavras, não há preferência, seja ela por genótipos iguais ou diferentes, na escolha de parceiros.

Assim, considerando as frequências genotípicas relativas como probabilidades, temos:

a probabilidade de um indivíduo **AA** (frequência relativa **d**) cruzar com outro do mesmo genótipo é  **$d \times d = d^2$** . Assim, podemos representar as probabilidades de cruzamentos ao acaso:

#### FREQÜÊNCIAS OU PROBABILIDADES DE CRUZAMENTOS AO ACASO

	<b>MACHOS</b>	<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>
<b>FÊMEAS</b>	frequências relativas	<b>d</b>	<b>h</b>	<b>r</b>
<b>AA</b>	<b>d</b>	<b><math>d^2</math></b>	<b>dh</b>	<b>dr</b>
<b>Aa</b>	<b>h</b>	<b>hd</b>	<b><math>h^2</math></b>	<b>hr</b>
<b>aa</b>	<b>r</b>	<b>rd</b>	<b>rh</b>	<b><math>r^2</math></b>

Asoma dessas probabilidades ou frequências de cruzamento será sempre igual a 1, pois

$$(d + h + r) \times (d + h + r) = 1 \times 1 = 1$$

E a descendência desses cruzamentos???

O número de descendentes por casal é variável, mas podemos admitir que este número não dependa dos genótipos dos indivíduos que formam o casal, sendo, assim, **em média**, o mesmo! Nesse contexto, podemos apresentar a frequência de descendentes de cada classe de casal pela própria frequência dos cruzamentos e determinar os genótipos dos descendentes e suas respectivas frequências!

#### EXERCÍCIO

1 – Complete a tabela abaixo, determinando os genótipos dos descendentes de cada tipo de cruzamento e suas respectivas frequências:

	<b>MACHOS</b>	<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>
--	---------------	-----------	-----------	-----------

<b>FÊMEAS</b>	frequências relativas	<b>d</b>	<b>h</b>	<b>r</b>
<b>AA</b>	<b>d</b>	$d^2$ AA	$dh/2$ AA $dh/2$ Aa	
<b>Aa</b>	<b>h</b>			
<b>aa</b>	<b>r</b>	$rd$ Aa		

PARA DETERMINAR AS FREQUÊNCIAS DOS DIFERENTES GENÓTIPOS NA NOVA GERAÇÃO, BASTA SOMAR AS FREQUÊNCIAS DAS 3 CLASSES GENOTÍPICAS DOS DESCENDENTES

tipo de cruzamento	frequência de cruzamento	Descendentes		
		<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>
AA X AA	$d^2$	$d^2$	-	-
AA X Aa	$2dh$	$2dh/2 = dh$	$2dh/2 = dh$	-
AA X aa	$2dr$	-	$2dr$	-
Aa X Aa	$h^2$	$h^2/4$	$h^2/2$	$h^2/4$
Aa X aa	$2hr$	-	$2hr/2 = hr$	$2hr/2 = hr$
aa X aa	$r^2$	-	-	$r^2$
<b>TOTAL</b>	<b>1</b>	$\left(d + \frac{h}{2}\right)^2$	$2\left(d + \frac{h}{2}\right)\left(r + \frac{h}{2}\right)$	$\left(r + \frac{h}{2}\right)^2$

LEMBRANDO QUE

$$\left(d + \frac{h}{2}\right) = p \quad \text{e} \quad \left(\frac{h}{2} + r\right) = q$$

Assim, facilmente verifica-se que

<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>	
$p^2$	$2pq$	$q^2$	ou
$p^2$	$2p(1-p)$	$(1-p)^2$	ou
$(1-q)^2$	$2q(1-q)$	$q^2$	

**IMPORTANTE:**

Para a elaboração do modelo até aqui discutido, uma série de condições foram impostas para que a população atingisse o equilíbrio

1. tamanho infinito da população
2. reprodução sexuada por fecundação cruzada
3. pan-mixia
4. ausência de mutação
5. ausência de migração diferencial
6. ausência de seleção

NESSAS CONDIÇÕES, UMA POPULAÇÃO NÃO SOFRE ALTERAÇÕES EM SUAS FREQUÊNCIAS GÊNICAS, AO LONGO DAS GERAÇÕES, NAS PROPORÇÕES

$p^2$

$2pq$

$q^2$

### ALELOS MÚLTIPLOS

Até aqui trabalhamos com **um** gene e **dois** alelos. Porém, este princípio pode ser estendido para qualquer número de alelos. Vamos considerar um gene **A** com **N** alelos:

$A_1$   $A_2$   $A_3$  .....  $A_N$  com as frequências gênicas:  
 $P_1$   $P_2$   $P_3$  .....  $P_N$

No equilíbrio, as frequências genóticas dos **homozigotos** serão

$$f(A_1A_1) = p_1^2 \quad f(A_2A_2) = p_2^2 \quad f(A_3A_3) = p_3^2 \quad \dots \quad f(A_NA_N) = p_N^2$$

e as frequências genóticas dos **heterozigotos** serão

$$f(A_1A_2) = 2p_1p_2 \quad f(A_1A_3) = 2p_1p_3 \quad f(A_2A_3) = 2p_2p_3 \quad \dots \quad f(A_{N-1}A_N) = 2p_{N-1}p_N$$

### PAR DE ALELOS AUTOSSÔMICOS COM DOMINÂNCIA

Considerando um par de alelos autossômicos com dominância, temos que não é possível distinguir fenotipicamente os homozigotos dominantes (AA) dos heterozigotos (Aa), pois A “domina” a em termos de fenótipo. Vale lembrar aqui que, por convenção, os alelos dominantes são representados por letra maiúscula e os recessivos por letra minúscula. Muitos caracteres hereditários apresentam relação de dominância. Nesse contexto, a população é representada por:

$$\begin{bmatrix} A_ & aa \\ D & R \end{bmatrix}$$

Podemos extrapolar o que vimos, no caso de herança sem dominância, para a questão da dominância se a população estiver em equilíbrio! Deste modo, **d** e **r** corresponderão, respectivamente, a  $(p^2+2pq)$  e  $q^2$ . Como não é possível distinguir os indivíduos AA e Aa, também não é possível estimar as frequências gênicas por contagem direta dos genes nos homozigotos e nos heterozigotos. Porém, caso a população esteja em equilíbrio, pode-se estimar a frequência do alelo **a** (recessivo) pela relação:

$$f(aa) = \frac{R}{N} = r = q^2$$

logo

$$\sqrt{\frac{R}{N}} = \sqrt{r} = \sqrt{q^2} = q = 1 - p$$

## EXERCÍCIOS

Estimar as frequências gênicas para as populações a seguir:

a)

$$\left| \begin{array}{cc} A\_ & aa \\ 150 & 50 \end{array} \right| N =$$

p=

q=

b)

$$\left| \begin{array}{cc} A\_ & aa \\ 220 & 80 \end{array} \right| N =$$

p=

q=

c)

$$\left| \begin{array}{cc} A\_ & aa \\ 750 & 150 \end{array} \right| N =$$

p=

q=

d)

$$\left| \begin{array}{cc} A\_ & aa \\ 67 & 32 \end{array} \right| N =$$

p=

q=

\*\*\*

## CONSIDERAÇÕES SOBRE O MODELO DE EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG

O equilíbrio de Hardy-Weinberg pressupõe condições fenomenológicas que raramente são vistas na natureza, especialmente situações em que essas condições estejam vigorando simultaneamente. Apenas recordando, essas condições são tamanho infinito da população, reprodução sexuada por fecundação cruzada, pan-mixia, ausência de mutação, ausência de migração diferencial e ausência de seleção. Mutações, por exemplo, ocorrem ao acaso e constantemente, porém como suas taxas são muito baixas, no geral (da ordem de  $10^{-4}$  a  $10^{-5}$ ), seu efeito sobre o equilíbrio, no instante em que a amostra é tomada, é desprezível.

Ainda, na presença de polimorfismos (variações fenotípicas), podemos inserir variação nos valores adaptativos e presença de seleção. Populações estão também sujeitas a movimentos migratórios e rara é a população que se possa considerar de tamanho infinito. Outro aspecto importante, é que nem sempre as populações são pan-míticas.

Apesar dessas colocações, o equilíbrio de Hardy-Weinberg é muito importante e útil em genética de populações, pois trata-se de um modelo básico e simples. Ao exigir as condições citadas, o modelo elimina fatores complicadores. Mas são esses fatores que promovem mudanças nas populações. Ou seja, com o modelo do equilíbrio de Hardy-Weinberg descrevem-se situações em que não há mudanças evolutivas.

Para abordarmos as mudanças evolutivas, procuramos analisar o efeito que os fatores, isolada ou conjuntamente, apresentam sobre o equilíbrio de Hardy-Weingberg, retratando, assim, a evolução.

\*\*\*

### TESTE DO EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG

Começemos com **um loco**, com dois **alelos**, **sem dominância**.

$$\begin{bmatrix} AA & Aa & aa \\ D & H & R \end{bmatrix} N$$

em que

frequência de **A** é

$$p = \frac{2D + H}{2N}$$

frequência de **a** é

$$q = \frac{2R + H}{2N}$$

Para essa estimativa, a população não precisa estar necessariamente em equilíbrio. Uma vez conhecidos p e q, podemos estimar as frequências das três classes genóticas como se a população estivesse em equilíbrio (depois testaremos para rejeitar ou não a hipótese do equilíbrio).

**LEMBRANDO:**

Frequências Genóticas *Esperadas para uma população em equilíbrio*

	<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>
<b>relativas</b>	$p^2$	$2pq$	$q^2$
<b>absolutas</b>	$p^2 N$	$2pq N$	$q^2 N$

$$N = D + H + R \quad \text{e} \quad p = 1 - q$$

### EXERCÍCIOS

Calcule as frequências gênicas e genóticas esperadas, para populações em equilíbrio, relativas e absolutas para as amostras a seguir:

a)	b)	
$\begin{array}{ c c c } \hline AA & Aa & aa \\ \hline 204 & 494 & 302 \\ \hline \end{array} N =$	$\begin{array}{ c c c } \hline AA & Aa & aa \\ \hline 40 & 220 & 240 \\ \hline \end{array} N =$	
$p =$	$q =$	
$p^2 =$	$2pq =$	$q^2 =$
$p^2 N =$	$2pqN =$	$q^2 N =$
c)	d)	
$\begin{array}{ c c c } \hline AA & Aa & aa \\ \hline 20 & 50 & 30 \\ \hline \end{array} N =$	$\begin{array}{ c c c } \hline AA & Aa & aa \\ \hline 80 & 100 & 120 \\ \hline \end{array} N =$	
$p =$	$q =$	
$p^2 =$	$2pq =$	$q^2 =$
$p^2 N =$	$2pqN =$	$q^2 N =$

Depois disso, temos os valores observados e os esperados, o que nos permite verificar se uma dada amostra foi retirada de uma população em equilíbrio ou não!

COMO?

- Se os valores observados e esperados são **iguais** (caso muito raro): população em equilíbrio.
- Se os valores observados e esperados são **diferentes**: teste estatístico do **Chi-Quadrado** ( $\chi^2$ ). **Este teste só pode ser aplicado com valores absolutos!**

**FORMALMENTE:**

	AA	Aa	aa	TOTAL
valores observados (O)	<b>D</b>	<b>H</b>	<b>R</b>	<b>N</b>
valores esperados (E)	<b><math>p^2 N</math></b>	<b><math>2pq N</math></b>	<b><math>q^2 N</math></b>	<b>N</b>

O valor do  $\chi^2$  é dado por:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^k \frac{(\text{observado}_i - \text{esperado}_i)^2}{\text{esperado}_i}$$

ou seja:

$$\chi^2 = \frac{(D - p^2 N)^2}{p^2 N} + \frac{(H - 2pqN)^2}{2pqN} + \frac{(R - q^2 N)^2}{q^2 N}$$

Obtido o valor do  $\chi^2$ , consulta-se a tabela do  $\chi^2$  para verificar se a hipótese de equilíbrio é rejeitada ou não. Em questões biológicas, trabalhamos com um nível de

significância (alfa) de 0,05 (ou 5%) – este nível aponta o risco que se corre, em termos probabilísticos, de rejeitar uma hipótese verdadeira.

Para a consulta da tabela do  $\chi^2$  é também necessário o estabelecimento do número de graus de liberdade com o qual trabalharemos.

O número de graus de liberdade é o número de classes independentes. No caso de três genótipos temos apenas uma classe independente para o mesmo **N** e o mesmo **p**.

### Exemplo:

*Três Genótipos: AA, Aa, aa*

Se temos 25 indivíduos AA (D) numa amostra (N) de 100 e a frequência (p) de A é 0,55, então as duas outras classes já estão determinadas: 60 Aa (H) e 15 aa (R), de modo que não são independentes. Quaisquer valores diferentes para H e R alterarão as frequências gênicas ou o total. Assim, existe apenas uma classe independente e, portanto, um único grau de liberdade. (a primeira linha da tabela do  $\chi^2$ ).

Na tabela do  $\chi^2$  com 1 grau de liberdade e nível de significância de 5%, o Chi-quadrado crítico é 3,841. Se o valor do  $\chi^2$  obtido em nosso teste for maior que 3,841, a hipótese de equilíbrio é rejeitada, se for menor ou igual, não rejeitamos a hipótese.

### EXERCÍCIO

Aplice o teste do chi-quadrado para testar a hipótese do equilíbrio nas populações do último exercício:

a)

$$\left| \begin{array}{ccc} \text{AA} & \text{Aa} & \text{aa} \\ 204 & 494 & 302 \end{array} \right| \text{N} =$$

$$\chi^2 =$$

Hipótese:

c)

$$\left| \begin{array}{ccc} \text{AA} & \text{Aa} & \text{aa} \\ 20 & 50 & 30 \end{array} \right| \text{N} =$$

$$\chi^2 =$$

Hipótese:

b)

$$\left| \begin{array}{ccc} \text{AA} & \text{Aa} & \text{aa} \\ 40 & 220 & 240 \end{array} \right| \text{N} =$$

$$\chi^2 =$$

Hipótese:

d)

$$\left| \begin{array}{ccc} \text{AA} & \text{Aa} & \text{aa} \\ 80 & 100 & 120 \end{array} \right| \text{N} =$$

$$\chi^2 =$$

Hipótese:

### IMPORTANTE

Não é possível realizar o teste do chi-quadrado no caso de dominância alélica, pois, como já vimos, o cálculo da frequência de **a** é baseado na condição de equilíbrio populacional, portanto não há o que testar!

\*\*\*

### EQUILÍBRIO PARA GENES LIGADOS AO SEXO

Na reprodução sexuada estão envolvidos dois sexos, determinados por um par de cromossomos. Um dos sexos é homogamético (dois cromossomos sexuais iguais)

e outro é heterogamético (dois cromossomos sexuais diferentes). O sistema mais difundido entre animais é o XX/XY, fêmea e macho, respectivamente (**atenção**, as conclusões que tirarmos analisando o sistema XX/XY também são válidas para o sistema ZZ/ZW, bastando inverter os sexos). A genética dos cromossomos sexuais pode ser de três categorias, e para cada uma delas o equilíbrio é contemplado de uma forma distinta, a saber:

**Equilíbrio para genes localizados nas regiões homólogas entre X e Y:** o mesmo aplicado às condições de herança autossômica.

**Equilíbrio para genes localizados nas regiões não homólogas de Y:** condições de herança haplóide (para os machos).

**Equilíbrio para genes exclusivos do X (haplodiploidia):** condições especiais.

*Equilíbrio na haplodiploidia:*

Consideremos uma população de machos e fêmeas

$$\left| \begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ D_0 & H_0 & R_0 \end{array} \right| N_f \text{ e } \left| \begin{array}{cc} AY & aY \\ S_0 & T_0 \end{array} \right| N_m$$

**D, H e R** são as frequências absolutas de cada um dos genótipos das fêmeas, **S e T** as frequências absolutas de cada um dos genótipos dos machos, **N<sub>f</sub>** e **N<sub>m</sub>**, o número total de fêmeas e machos, respectivamente.

As frequências alélicas entre as fêmeas são:

$$f(A) = p_f = \frac{2D_0 + H_0}{2N_f} = d_0 + \frac{h_0}{2} \quad \text{e} \quad f(a) = q_f = \frac{2R_0 + H_0}{2N_f} = r_0 + \frac{h_0}{2}$$

Ou seja, aquilo que nós já conhecemos da herança autossômica!

As frequências alélicas entre os machos são:

$$f(A) = p_m = \frac{S_0}{N_m} = s_0 \quad \text{e} \quad f(a) = q_m = \frac{T_0}{N_m} = t_0$$

Conhecendo-se a frequências, e considerando uma população pan-mítica, o que acontecerá na geração seguinte é:

Cruzamento		Machos		Fêmeas		
tipo	freq	AY	aY	AA	Aa	aa
<b>AA-AY</b>	$d_0 s_0$	$d_0 s_0$	-	$d_0 s_0$	-	-
<b>Aa-AY</b>	$h_0 s_0$	$\frac{h_0 s_0}{2}$	$\frac{h_0 s_0}{2}$	$\frac{h_0 s_0}{2}$	$\frac{h_0 s_0}{2}$	-
<b>aa-AY</b>	$r_0 s_0$	-	$r_0 s_0$	-	$r_0 s_0$	-
<b>AA-aY</b>	$d_0 t_0$	$d_0 t_0$	-	-	$d_0 t_0$	-
<b>Aa-aY</b>	$h_0 t_0$	$\frac{h_0 t_0}{2}$	$\frac{h_0 t_0}{2}$	-	$\frac{h_0 t_0}{2}$	$\frac{h_0 t_0}{2}$
<b>aa-aY</b>	$r_0 t_0$	-	$r_0 t_0$	-	-	$r_0 t_0$

<b>Total</b>	<b>1</b>	$\left(d_0 + \frac{h_0}{2}\right)$	$\left(r_0 + \frac{h_0}{2}\right)$	$s_0\left(d_0 + \frac{h_0}{2}\right)$	$s_0\left(r_0 + \frac{h_0}{2}\right) + t_0\left(d_0 + \frac{h_0}{2}\right)$	$t_0\left(r_0 + \frac{h_0}{2}\right)$
--------------	----------	------------------------------------	------------------------------------	---------------------------------------	---	---------------------------------------

Vejam que fantástico:

As frequências  $p_{m1}$  e  $q_{m1}$  (ou seja, nos machos), dos alelos **A** e **a**, respectivamente, na geração seguinte serão:

$$p_{m1} = f(A) = d_0 + \frac{h_0}{2} = p_{f0} \quad \text{e} \quad q_{m1} = f(a) = r_0 + \frac{h_0}{2} = q_{f0}$$

Ou seja, as frequências alélicas dos machos na geração seguinte ( $g_1$ ) serão idênticas às das fêmeas na geração anterior ( $g_0$ )! **E por quê?**

**R:**

Com relação à  $p_{f1}$  e  $q_{f1}$  (ou seja, nas fêmeas), as frequências dos alelos **A** e **a**, respectivamente, na geração seguinte serão:

$$p_{f1} = f(A) = s_0\left(d_0 + \frac{h_0}{2}\right) + \frac{1}{2}\left[s_0\left(r_0 + \frac{h_0}{2}\right) + t_0\left(d_0 + \frac{h_0}{2}\right)\right]$$

$$q_{f1} = f(a) = t_0\left(r_0 + \frac{h_0}{2}\right) + \frac{1}{2}\left[s_0\left(r_0 + \frac{h_0}{2}\right) + t_0\left(d_0 + \frac{h_0}{2}\right)\right]$$

Basta verificar as frequências no quadro acima!

Agora, se substituirmos  $s_0$  e  $t_0$  por  $p_{m0}$  e  $q_{m0}$ , e  $\left(d_0 + \frac{h_0}{2}\right)$  e  $\left(r_0 + \frac{h_0}{2}\right)$  por  $p_{f0}$  e  $q_{f0}$ , teremos

$$\begin{aligned} p_{f1} = f(A)_1 &= p_{m0} \cdot p_{f0} + \frac{1}{2}(p_{m0} q_{f0} + q_{m0} \cdot p_{f0}) = \\ &= \frac{2(p_{m0} \cdot p_{f0}) + p_{m0} q_{f0} + q_{m0} \cdot p_{f0}}{2} = \\ &= \frac{p_{m0}(p_{f0} + q_{f0}) + p_{f0}(p_{m0} + q_{m0})}{2} = \\ &= \frac{p_{m0}(1) + p_{f0}(1)}{2} = \end{aligned}$$

Assim,

$$p_{f1} = f(A)_1 = \frac{p_{m0} + p_{f0}}{2}$$

e, com o mesmo raciocínio, temos

$$q_{f1} = f(a)_1 = \frac{q_{m0} + q_{f0}}{2}$$

O que significa que  $p_{f1}$  é a média aritmética das frequências do alelo **A** entre os machos ( $p_{m0}$ ) e as fêmeas ( $p_{f0}$ ) da geração anterior ( $g_0$ ). **E por quê?**

**R:**

Isto é intuitivo porque cada um dos dois cromossomos sexuais X das fêmeas vem de um progenitor de sexo diferente!

### EXERCÍCIOS

1 – Determine a composição genética de uma população em  $G_1$ , considerando que a população em  $G_0$  apresentava as seguintes composições:

a)

$$\left| \begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 810 & 180 & 10 \end{array} \right| N_f = 1000 \quad \left| \begin{array}{cc} AY & aY \\ 900 & 100 \end{array} \right| N_m = 1000$$

b)

$$\left| \begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 0,50 & 0,40 & 0,10 \end{array} \right| \quad \left| \begin{array}{cc} AY & aY \\ 0,50 & 0,50 \end{array} \right|$$

2 – Determine as frequências gênicas das populações parentais femininas e masculinas que deram origem às seguintes populações:

a)

$$\left| \begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 0,35 & 0,50 & 0,15 \end{array} \right| \quad \left| \begin{array}{cc} AY & aY \\ 0,70 & 0,30 \end{array} \right|$$

b)

$$\left| \begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 0,06 & 0,58 & 0,36 \end{array} \right| \quad \left| \begin{array}{cc} AY & aY \\ 0,60 & 0,40 \end{array} \right|$$

Condições de equilíbrio para herança ligada ao sexo
---

As condições de equilíbrio para genes ligados ao sexo são duas:

- 1 – As frequências gênicas devem ser iguais entre machos e fêmeas;
- 2 – A distribuição das frequências genótípicas entre as fêmeas deve obedecer as proporções  $p^2:2pq:q^2$ .

Vamos verificar como as frequências alélicas de um gene ligado ao sexo entram em equilíbrio. Para tal, vamos tomar a quantidade  $d$ , a qual mede a diferença entre as frequências alélicas entre fêmeas e machos, ou seja

$$d = q_f - q_m$$

e como sabemos

$$q_{f1} = \frac{q_{f0} + q_{m0}}{2} \quad \text{e} \quad q_{m1} = q_{f0}$$

então, considerando as frequências em  $G_1$ , teremos

$$\begin{aligned} d_1 &= \frac{q_{f0} + q_{m0}}{2} - q_{f0} = \\ &= \frac{q_{f0} + q_{m0} - 2q_{f0}}{2} = \\ &= \frac{q_{m0} - q_{f0}}{2} \end{aligned}$$

portanto

$$d_1 = - \frac{d_0}{2}$$

Isto significa que a diferença entre as frequências entre os dois sexos cai pela metade a cada geração, em termos absolutos. Além disso, essa diferença  $d$  muda de sinal a cada geração.

**IMPORTANTE:** a **diferença  $d$**  tende a 0 (zero) e, em equilíbrio, a frequência gênica será

sendo que, em cada geração

$$q_n = \frac{q_{mn} + 2q_{fn}}{3}$$

que nada mais é que a média ponderada pelo número de cromossomos X de cada sexo e representa a frequência do alelo na população total, ou seja, todos os machos e todas as fêmeas.

### EXERCÍCIOS

Verifique como a população tende ao ponto de equilíbrio calculando, a partir da constituição genética da população abaixo:

- 1 – as frequências genotípicas e gênicas das fêmeas nas gerações  $G_0$  a  $G_4$
- 2 - as frequências genotípicas e gênicas dos machos nas gerações  $G_0$  a  $G_4$
- 3 – o valor **d** nas gerações  $G_0$  a  $G_4$
- 4 – represente graficamente os valores dessas frequências (valor **d**) em todas as gerações
- 5 – o valor **q** médio das frequências gênicas em cada uma das gerações
- 6 - represente graficamente os valores dessas frequências (valor **q** médio)

$$\begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 0,1 & 0,4 & 0,5 \\ \hline \end{array} \quad \begin{array}{|c|c|} \hline AY & aY \\ \hline 0,7 & 0,3 \\ \hline \end{array}$$

### Genes ligados ao X com dominância

Em casos de dominância alélica, as frequências gênicas podem ser estimadas através de uma equação que será fornecida sem comentários, pois sua dedução exige conhecimentos mais avançados de matemática!

$$\begin{array}{|c|c|} \hline A_ & aa \\ \hline D & R \\ \hline \end{array} N_f \quad \begin{array}{|c|c|} \hline AY & aY \\ \hline S & T \\ \hline \end{array} N_m$$

$$q = \frac{-S + \sqrt{S^2 + 4(2R + T).(2N_f + N_m)}}{4N_f + 2N_m}$$

O valor de  $q$  estimado pela equação acima somente corresponderá ao **valor verdadeiro** se a população estiver em **equilíbrio**. Desta forma, é possível verificar a condição de equilíbrio pelo teste do chi-quadrado, considerando que temos:

4 classes:  $A_-, aa, AY, aY$

2 totais:  $N_f$  e  $N_m$

1 frequência gênica:  $q$

Portanto: **4-2-1= 1 grau de liberdade**

## EXERCÍCIOS

Vamos simular uma situação!

O resultado de uma análise de uma dada geração de uma caixa de população de drosófila com olhos vermelhos ( $w^+_-$ ) e olhos brancos ( $ww$ ) foi:

$$\left| \begin{array}{ccc} w^+w^+ & w^+ & ww \\ 280 & 170 & 50 \end{array} \right| N_f = 500 \quad \left| \begin{array}{cc} w^+y & wy \\ 400 & 100 \end{array} \right| N_m = 500$$

1 - Calcule a frequência do alelo para olhos brancos ( $w$ ) entre as fêmeas, entre os machos e na população total.

2 – Suponha agora, que nesta mesma amostra, não se saiba quantas fêmeas de olhos vermelhos são homozigotas:

$$\left| \begin{array}{cc} w^+ - & ww \\ 450 & 50 \end{array} \right| N_f = 500 \quad \left| \begin{array}{cc} w^+y & wy \\ 400 & 100 \end{array} \right| N_m = 500$$

Usando o estimador apropriado, estime a frequência do alelo  $w$  para essa população e compare com a estimativa anterior. Com o teste do chi-quadrado, verifique se esses dados estão de acordo com o esperado para o equilíbrio H-W.

3 – Suponha agora esta nova situação

$$\left| \begin{array}{ccc} w^+w^+ & w^+ & ww \\ 280 & 170 & 50 \end{array} \right| N_f = 500 \quad \left| \begin{array}{cc} w^+y & wy \\ 240 & 60 \end{array} \right| N_m = 300$$

$$\left| \begin{array}{cc} w^+ - & ww \\ 450 & 50 \end{array} \right| N_f = 500 \quad \left| \begin{array}{cc} w^+y & wy \\ 240 & 60 \end{array} \right| N_m = 300$$

Note que a proporção alélica entre os machos permaneceu a mesma!

Estime novamente a frequência do alelo  $w$  e verifique que alterações isto acarreta na estimativa.

### Desvios da Pan-Mixia: Cruzamentos Preferenciais e Endocruzamento

Lembrando que a pan-mixia é uma das condições impostas para o equilíbrio H-W e lembrando também que esta é uma condição ideal, portanto, não reflete a natureza dos organismos, vejamos alguns desvios da pan-mixia.

Há inúmeras maneiras dos indivíduos se associarem em acasalamento! Estas maneiras dependem da própria biologia do organismo, sejam características morfológicas, fisiológicas ou comportamentais. Por exemplo, há organismos monóicos (ou hermafroditas), como algumas espécies de ervilhas, em que a auto-fecundação é quase obrigatória; há organismos monóicos, porém que dispõem de mecanismos que evitam a auto-fecundação (ou determinam a auto-esterilidade), como no caso da espécie de planta *Nicotiana tabacum*. Ainda, neste “mundo antropocêntrico”, os sistemas de cruzamento podem ser alterados artificialmente pelo homem (seleção artificial de plantas e animais domésticos).

Em quaisquer desses casos, haverá alterações na distribuição das frequências genóticas das populações. Por isso, analisamos os vários modelos que produzem desvios da pan-mixia, permitindo determinar quais as consequências dos mesmos para a estrutura genética das populações.

Basicamente, há duas categorias de alterações da pan-mixia: os **cruzamentos preferenciais** e o fenômeno da **endogamia** (ou **endocruzamento**). Começemos pelos cruzamentos preferenciais.

#### Cruzamento Preferencial Totalmente Negativo

Este tipo de cruzamento é aquele que ocorre exclusivamente entre fenótipos (ou genótipos) diferentes.

Vamos supor um loco com dois alelos ( $A$  e  $a$ ), com dominância, o qual determina uma característica para a qual só ocorra cruzamento preferencial totalmente **negativo**, ou seja, indivíduos com fenótipo dominante só cruzam com os de fenótipo recessivo.

Nesse sistema, o que ocorreria com os genótipos de uma população que, em  $G_0$ , conta com os genótipos:

AA Aa aa

?

Resposta: passaria logo para uma composição genético-populacional do tipo

Aa aa

!

Pois os cruzamentos seriam apenas:

A	a	a	e	A	a	a
A	Aa	Aa		a	aa	aa

o que altera as frequências genotípicas da população!

Este é o caso do cruzamento preferencial negativo que ocorre, por exemplo, na reprodução sexuada com relação aos cromossomos X e Y!

X	X	Y	não há YY
X	XX	XY	

### Cruzamento Preferencial Totalmente Positivo

Este tipo de cruzamento é aquele que ocorre exclusivamente entre fenótipos (ou genótipos) iguais.

Vamos supor, novamente, um loco com dois alelos ( $A$  e  $a$ ), com dominância, o qual determina uma característica para a qual só ocorra cruzamento preferencial totalmente **positivo**. A população seria constituída por:

genótipos	AA	Aa	aa	total
frequências	d	h	r	1

Lembrando que  $f(A) = p = (d+h/2)$  e  $f(a) = q = (r+h/2)$

Uma vez que os indivíduos com fenótipo dominante só cruzam entre si, as frequências de cruzamento serão expressas em relação ao total de indivíduos dessa classe (dominante, seja AA, seja Aa), que é

$$d + h = 1 - r$$

A descendência dos possíveis cruzamentos será (independentemente se em equilíbrio H-W ou não):

Tipo de Cruzamento	Descendência		
	AA	Aa	aa
AA x AA	100%	-	-
AA x Aa	50%	50%	-
Aa x Aa	25%	50%	25%
aa x aa	-	-	100%

Intuitivamente, podemos perceber que a frequência do alelo A será mantida ao longo das gerações, ou seja

$$f(A) = p = (d+h/2)$$

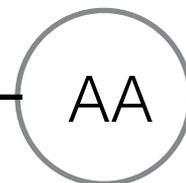
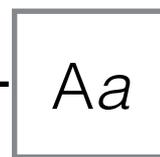
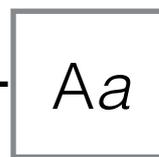
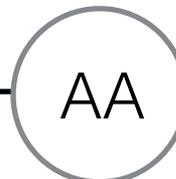
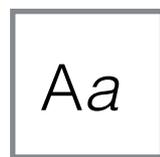
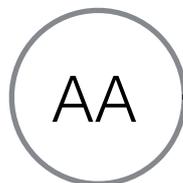
pois não há cruzamentos entre fenótipos dominantes e recessivos

### Endocruzamento ou Endogamia

Endocruzamento, ou cruzamento endogâmico, ocorre quando o cruzamento ocorre entre indivíduos que apresentam ancestrais comuns próximos (em termos de gerações!). Se admitirmos a pan-mixia, podemos esperar uma determinada frequência de cruzamentos endogâmicos nas populações naturais, sejam elas distribuídas conectadas por ou de distribuição

Quando a frequência de cruzamentos observada for

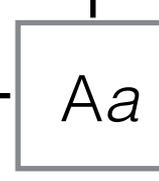
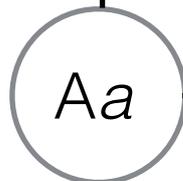
dizemos que aquela população terá um desvio



mixia.

Para

entender melhor o que

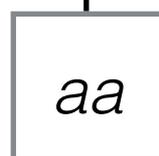


acontece

quando há endogâmico,

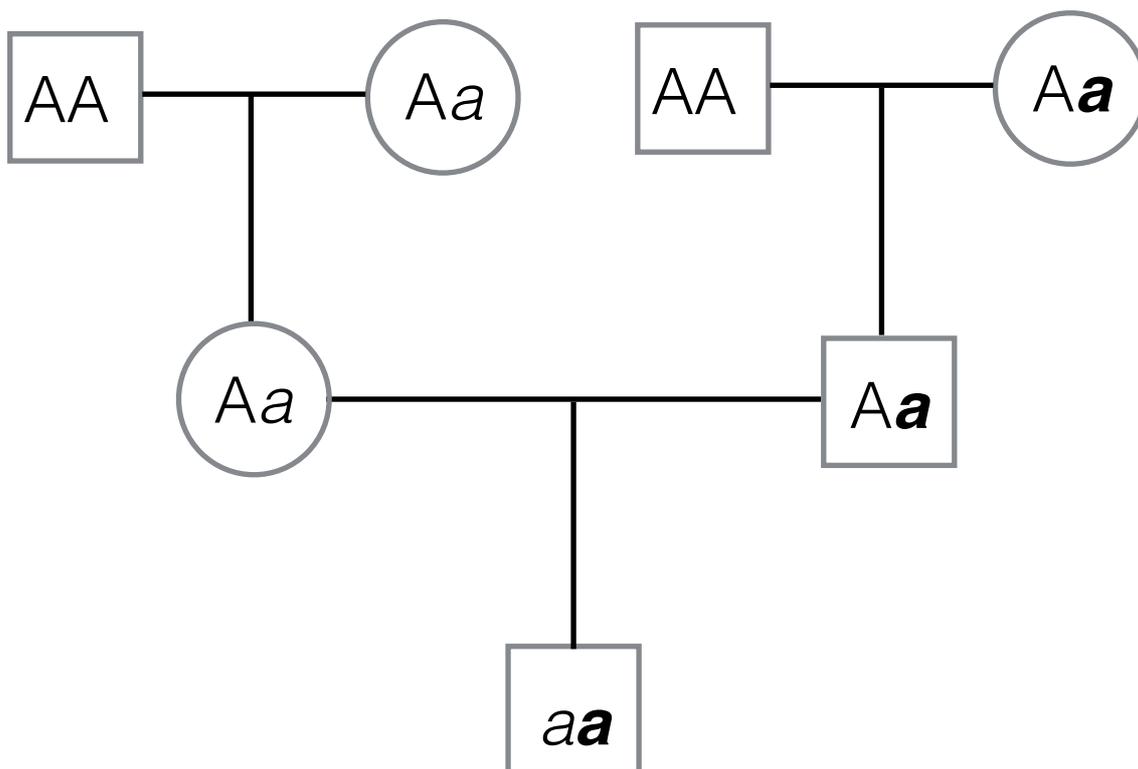
cruzamento vejamos

duas



situações:

## caso 1



## caso 2

No caso 1, o homocigoto  $aa$  é constituído por dois alelos  $a$ , sendo ambos cópias do original presente em um dos bisavôs. Neste caso dizemos que os alelos são iguais por descendência (i.p.d.) e o descendente  $aa$  é um autozigoto. No caso 2, o descendente  $aa$  carrega alelos  $a$  de origens independentes, sendo os alelos iguais por origem (i.p.o.), e o homocigoto resultante é chamado de alozigoto.

Para percebermos o que acontece em uma população endogâmica, comecemos pelo grau máximo de endogamia: a autofecundação. Embora autofecundante, as frequências alélicas na população não sofrerão alteração, pois

$$g_0 \begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline D_0 & H_0 & R_0 \\ \hline \end{array}$$

$$f(A) = \frac{D_0 + \frac{H_0}{2}}{N} = p \quad \text{e} \quad f(a) = \frac{R_0 + \frac{H_0}{2}}{N} = q$$

### Exercícios:

1 – Suponha uma população cujos indivíduos se reproduzem apenas por autofecundação e que esta população não mude de tamanho a cada geração, considerando um loco com dois alelos e sem dominância:

$$g_0 \begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 30 & 40 & 30 \\ \hline \end{array} N = 100$$

Calcule as frequências genotípicas ao longo de três gerações.

\*\*\*

De acordo com os resultados do exercício acima, sendo o número médio de descendentes por entidade reprodutora o mesmo e representado pelo número de cruzamentos ocorridos, em gerações consecutivas a população terá as seguintes constituições:

Conseqüentemente ocorrerá um aumento dos homozigotos (dominantes e recessivos) e uma queda da metade dos heterozigotos a cada geração. Em casos assim, a população se beneficia com a eliminação mais rápida dos alelos detrimenais. E, no equilíbrio, teremos

$$d = d_0 + \frac{h_0}{2} \quad ; \quad h = 0 \quad ; \quad r = r_0 + \frac{h_0}{2}$$

Na  $n$ ésima geração, a população estará em equilíbrio e será constituída apenas pelas duas classes homozigotas:

$$g_n \begin{vmatrix} AA & Aa & aa \\ p & 0 & q \end{vmatrix}$$

Como verificado, não houve alteração nas frequências alélicas, apenas nas genotípicas. Assim, pode-se definir um índice de heterozigose da população, denominado por Wright de índice de pan-mixia **P**, definido por

$$P = \frac{h_n}{h_0}$$

Na população

$$g_n \begin{vmatrix} AA & Aa & aa \\ p & 0 & q \end{vmatrix}$$

$$P = \frac{h_n}{h_0} = \frac{0}{h_0} = 0$$

Nesta situação, não há parcela pan-mítica na população.

#### Exercícios:

Calcule o índice de pan-mixia nas seguintes populações em  $G_8$  e defina qual parcela da população é pan-mítica

a)

$$g_0 \begin{vmatrix} AA & Aa & aa \\ 0,37 & 0,53 & 0,10 \end{vmatrix}$$

$$g_8 \begin{vmatrix} AA & Aa & aa \\ 0,62 & 0,23 & 0,84 \end{vmatrix}$$

b)

$$g_0 \begin{vmatrix} AA & Aa & aa \\ 0,30 & 0,40 & 0,30 \end{vmatrix}$$

$$g_8 \begin{vmatrix} AA & Aa & aa \\ 0,50 & 0,01 & 0,49 \end{vmatrix}$$

Se temos um índice de pan-mixia, seu complemento (1-P) representará o **coeficiente de endocruzamento** da população, denominado **F**.

$$F = 1 - P = 1 - \frac{h_n}{h_0} = \frac{h_0 - h_n}{h_0}$$

O coeficiente de endocruzamento pode variar de 0 (quando  $h_n$  for igual a  $h_0$ ) a 1 (quando  $h_n$  for igual a 0)

$$F = \frac{h_0 - h_0}{h_0} = 0 \quad F = \frac{h_0 - 0}{h_0} = 1$$

Podemos interpretar o coeficiente **F** como um fator de proporcionalidade que divide a população em duas partes, uma fração **F**, na qual apenas ocorre endocruzamento, e uma fração **1-F**, em que há completa pan-mixia.

Assim, uma população

**AA   Aa   aa**

em que exista um coeficiente **F** constante ao longo das gerações, seria constituída por uma fração **F** de indivíduos autozigotos

**AA   Aa   aa**  
**p   0   q**

e uma fração **1-F** de indivíduos alozigotos

**AA   Aa   aa**  
**p<sup>2</sup>   2pq   q<sup>2</sup>**

o que podemos representar por

$$(1 - F) \times (p^2 + 2pq + q^2) + F \times (p + 0 + q)$$

que, desdobrado e somado será

$$\begin{aligned} (1 - F) \times (p^2 + 2pq + q^2) + F \times (p + 0 + q) &= \\ = p^2 + 2pq + q^2 - Fp^2 - 2Fpq - Fq^2 + Fp + Fq &= \\ = p^2 - Fp^2 + Fp + 2pq - 2Fpq + q^2 - Fq^2 + Fq &= \\ = p^2 + Fp(1 - p) + 2pq - 2Fpq + q^2 + Fq(1 - q) &= \\ = p^2 + Fpq + 2pq - 2Fpq + q^2 + Fpq &= \\ = p^2 + Fpq + 2pq(1 - F) + q^2 + Fpq & \end{aligned}$$

O que equivale a

<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>
$p^2 + Fpq$	$2pq(1 - F)$	$q^2 + Fpq$

É essa a distribuição da frequência genotípica de uma população com coeficiente de endocruzamento **F**. Esta população está num equilíbrio conhecido por **Equilíbrio de Wright**, uma vez que este foi descrito primeiramente por esse autor.

**EXERCÍCIOS**

1 – Dadas as populações pan-míticas, com as constituições abaixo, verifique como seriam suas composições se passassem para um regime de endocruzamento com um  $F=0,1$  e com um  $F=0,25$ .

	AA	Aa	aa
pop 1	356	713	356
pop 2	523	698	232
pop 3	544	467	100
pop 4	40	316	632

2 – Calcule o coeficiente F das seguintes populações

	AA	Aa	aa
pop 1	672	256	72
pop 2	43	125	182
pop 3	243	298	113
pop 4	258	661	258

### Seleção Natural e Valor Adaptativo

Quando Darwin estabeleceu o conceito de *seleção natural*, comparou-o com a prática de *seleção genética* de animais e plantas (*domesticação*). A domesticação, já num passado muito distante, sempre foi realizada com muito sucesso e é resultado da *seleção artificial*. Entende-se por seleção artificial aquela que é direcionada para o desenvolvimento de características desejáveis pelos seres humanos, chegando até mesmo a satisfazer caprichos bizarros. Em princípio, o que se fazia era escolher os organismos que apresentassem caracteres interessantes para serem os reprodutores. Na época, Darwin observou a domesticação de pombos, dentre outras, e raciocinou acertadamente que, na natureza, aqueles indivíduos que apresentassem atributos que aumentassem a chance de deixar mais descendentes, deixavam mais descendentes! Se aqueles atributos fossem hereditários e variáveis, os descendentes dos indivíduos “mais aptos” apresentariam, com **maior probabilidade**, as características de sucesso. Este raciocínio está correto, uma vez que as chances de sucesso dependem de fatores extrínsecos aos organismos, ou seja, fatores ambientais, que podem ser até mesmo outros organismos (ex., predadores, parasitas, competidores, etc). Além disso, os ambientes variam colossalmente em nosso planeta em termos geográficos, bem como variam enormemente em escala (micro e macroambientes).

A dependência com relação ao ambiente confere significado ao que se conhece por VALOR ADAPTATIVO. A variação não genética (ou seja, a variação ambiental), por não ser herdada, não influencia o valor adaptativo. Por outro lado, a potencialidade genética para responder ao ambiente, por ser herdável, é que é passível de seleção!

O valor adaptativo, além de depender de fatores ambientais, é de natureza estatística. Podemos imaginar que um grupo de indivíduos numa população qualquer apresenta um genótipo que confere características vantajosas para aquele ambiente, mas esse mesmo genótipo confere também insucesso reprodutivo, enquanto que outros indivíduos da população não geneticamente favorecidos ao ambiente podem deixar proles enormes. Neste caso, as diferenças entre valores adaptativos são as diferenças entre as médias apresentadas pelos diversos indivíduos de cada genótipo na população.

O Valor Adaptativo, por ser um parâmetro que depende do genótipo, é sempre relativo aos demais genótipos presentes na população

### Cálculo do Valor Adaptativo

Para se calcular os valores adaptativos em uma população, os indivíduos são divididos em classes genotípicas com relação a apenas uma fração da variação genética existente naquela população. Considera-se ainda que a variação restante tem efeito igual sobre os genótipos a serem analisados.

#### Exemplo:

Para verificar o efeito sobre o sucesso reprodutivo que a variação de um dado loco com dois alelos exerce sobre os indivíduos da população, os indivíduos devem ser separados por classes genotípicas AA, Aa e aa. Sabemos, porém, que dentro de cada uma dessas classes haverá variantes de outros locos (BB, Bb, bb; CC, Cc, cc, etc), mas como a divisão já estabelecida pelo loco "A" não considera os demais locos, admite-se que estes atuam de forma semelhante com relação ao(s) loco(s) cujas classes genotípicas foram a base da divisão dos indivíduos.

Para o cálculo do valor adaptativo, cada classe genotípica pode ser analisada quanto a qualquer componente do valor adaptativo: número de ovos, sementes, taxa de fertilidade, entre outros, mas a avaliação global do valor adaptativo são as próprias relações entre frequências de duas gerações consecutivas.

Vamos supor uma população em  $G_0$  e tomemos um loco com dois alelos

AA	Aa	aa
d <sub>0</sub>	h <sub>0</sub>	r <sub>0</sub>

e em  $G_1$

AA	Aa	aa
d <sub>1</sub>	h <sub>1</sub>	r <sub>1</sub>

os valores adaptativos (w) serão

$$w_1(AA) = \frac{d_1}{d_0} \quad w_2(Aa) = \frac{h_1}{h_0} \quad w_3(aa) = \frac{r_1}{r_0}$$

como são valores relativos, os valores adaptativos podem ser normalizados dividindo-se cada um deles pelo maior, que passará a valer 1.

Exemplo: Uma população com  $N=1000$  foi observada por duas gerações com relação às classes genóticas de um loco com dois alelos envolvido com a taxa de fertilidade

	<b>AA</b>	<b>Aa</b>	<b>aa</b>
<b>G<sub>1</sub></b>	250	500	250
<b>G<sub>2</sub></b>	360	480	160

Os valores adaptativos para cada um dos genótipos serão:

$$w_1 = \frac{0,36}{0,25} = 1,44 \quad w_2 = \frac{0,48}{0,5} = 0,96 \quad w_3 = \frac{0,16}{0,25} = 0,64$$

normalizando,

$$w_1 = \frac{1,44}{1,44} = 1 \quad w_2 = \frac{0,96}{1,44} = 0,67 \quad w_3 = \frac{0,64}{1,44} = 0,44$$

Ou seja, indivíduos com genótipo *Aa* deixam, **em média**, 67% de descendentes com relação ao genótipo *AA* e os de genótipo *aa* deixam apenas 44% com relação ao mais adaptado (*AA*).

**OBSERVAÇÃO:** Embora estejamos trabalhando com valores relativos, o cálculo dos valores adaptativos **não normalizados** podem ser feitos utilizando as frequências absolutas das classes genóticas. No caso do exemplo acima teríamos

$$w_1 = \frac{360}{250} = 1,44 \quad w_2 = \frac{480}{500} = 0,96 \quad w_3 = \frac{160}{250} = 0,64$$

### Exercício:

1 - Calcule os valores adaptativos na população abaixo, considerando duas gerações, um loco com dois alelos envolvido na característica número de ovos produzidos. Normalize os valores e indique o genótipo mais adaptado para o ambiente em que se encontra a população.

	<b>DD</b>	<b>Dd</b>	<b>dd</b>
<b>G<sub>1</sub></b>	3000	1500	500

G<sub>2</sub>

3200

1000

800

2 – Por que as variações ambientais não influenciam o valor adaptativo?

O modelo geral de seleção
---------------------------

O conceito de valor adaptativo nos permite fazer previsões com relação à composição genética de populações naturais, desde que aplicadas a modelos matemáticos adequados. Vamos supor um sistema de cruzamentos ao acaso (pode-se modelar com outros sistemas, sendo que a sequência de procedimentos é a mesma!). Vamos supor também um loco com dois alelos e com valores adaptativos dos genótipos constantes ao longo do tempo. Assim teremos:

genótipos	AA	Aa	aa	total
valores adaptativos	$w_1$	$w_2$	$w_3$	
frequência antes da seleção	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1
contribuição proporcional	$p^2 \cdot w_1$	$2pq \cdot w_2$	$q^2 \cdot w_3$	$\bar{W} = \sum$
frequência após seleção	$\frac{p^2 \cdot w_1}{\bar{W}}$	$\frac{2pq \cdot w_2}{\bar{W}}$	$\frac{q^2 \cdot w_3}{\bar{W}}$	1

ATENÇÃO:  $\bar{W}$  é o valor adaptativo médio e **NÃO** é uma média aritmética simples, mas sim a média ponderada dos valores adaptativos dos genótipos pelas frequências genotípicas e indica o quanto a população, como um todo, está adaptada

A quantidade de seleção sofrida por cada um dos genótipos também pode ser expressa pelo complemento do valor adaptativo, que será o **Coefficiente de Seleção** “s”:

$$s_1 = 1 - w_1 \quad s_2 = 1 - w_2 \quad s_3 = 1 - w_3$$

Obs: para o cálculo do coeficiente de seleção devem-se usar os valores adaptativos normalizados.

Exercício:

1 – Considere a população abaixo, sob pressão seletiva relativa a um loco com dois alelos, cujos genótipos apresentam os valores adaptativos  $w_1 = 1,2$ ,  $w_2 = 1,35$  e  $w_3 = 0,85$ .

a) Calcule a contribuição proporcional de cada genótipo para a geração seguinte bem como as frequências genotípicas após a seleção.

b) Calcule os coeficientes de seleção para cada genótipo e interprete os resultados.

População na primeira geração:

$$\begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{AA} & \text{Aa} & \text{aa} \\ \hline 0,3 & 0,3 & 0,4 \\ \hline \end{array}$$

2 – Analise agora uma segunda população com relação ao valor adaptativo médio e compare-a com a população da questão anterior.

$$\begin{array}{|c|c|c|} \hline \text{AA} & \text{Aa} & \text{aa} \\ \hline 0,25 & 0,4 & 0,35 \\ \hline \end{array} \quad w_1 = 0,94 \quad w_2 = 0,75 \quad w_3 = 0,10$$

### Casos especiais de seleção

#### I – Seleção contra homozigotos recessivos

$$W_1 = W_2 > W_3$$

Neste caso, tem-se apenas um coeficiente de seleção, o qual chamaremos simplesmente de  $s$ .

Com essas condições, teremos:

genótipos	AA	Aa	aa	total
valores adaptativos	1	1	(1-s)	
frequência antes da seleção	$p^2$	$2pq$	$q^2$	1
contribuição proporcional	$p^2 \cdot 1$	$2pq \cdot 1$	$q^2 \cdot (1-s)$	$\bar{W} = 1-sq^2$ *
frequência após seleção	$\frac{p^2 \cdot w_1}{1-sq^2}$	$\frac{2pq \cdot w_2}{1-sq^2}$	$\frac{q^2 \cdot w_3}{1-sq^2}$	1

$$* \cdot \bar{W} = p^2 + 2pq + q^2 - sq^2 = (p^2 + 2pq + q^2) - sq^2 = 1 - sq^2$$

Em uma população com este perfil, a frequência do alelo “a” na geração seguinte será  $(r_1+h_1/2)$ :

$$\begin{aligned}
 q_1 &= \frac{q^2 - sq^2 + pq}{1 - sq^2} = \\
 &= \frac{q^2 - sq^2 + q(1-q)}{1 - sq^2} = \\
 &= \frac{q^2 - sq^2 + q - q^2}{1 - sq^2} = \\
 &= \frac{q - sq^2}{1 - sq^2}
 \end{aligned}$$

Portanto,

$$q_1 = \frac{q - sq^2}{1 - sq^2}$$

A variação da frequência gênica de “a” será dada por  $\Delta q$ :

$$\Delta q = q_1 - q_0$$

em que,

$$\Delta q = q_1 - q_0 = \frac{q - sq^2}{1 - sq^2} - q = \frac{q - sq^2 - q(1 - sq^2)}{1 - sq^2} = \frac{q - sq^2 - q + sq^3}{1 - sq^2} = -\frac{sq^2 + sq^3}{1 - sq^2}$$

ou seja, na **seleção contra homozigotos recessivos**, a variação de “a” ( $\Delta q$ ), será

$$\Delta q = -\frac{sq^2(1-q)}{1 - sq^2}$$

como “s” e “q” são quantidades positivas e menores que 1,  $\Delta q$  será sempre negativo, indicando que haverá seleção até a extinção do alelo “a”.

Se a seleção for total ( $s=1$ ), é possível prever a frequência do alelo “a” para a n-ésima geração

$$q_1 = \frac{q - 1q^2}{1 - 1q^2} = \frac{q - q^2}{1 - q^2} = \frac{q(1-q)}{(1+q)(1-q)} = \frac{q}{(1+q)}$$

reaplicando,

$$q_2 = \frac{q_1}{1 + q_1}$$

desmembrando

$$q_2 = \frac{q_1}{1+q_1} = \frac{\left(\frac{q}{1+q}\right)}{1+\left(\frac{q}{1+q}\right)} = \frac{\left(\frac{q}{1+q}\right)}{\left(\frac{1+q+q}{1+q}\right)} = \frac{q}{1+q} \times \frac{1+q}{1+2q} = \frac{q}{1+2q}$$

da mesma forma,

$$q_3 = \frac{q}{1+3q}$$

.

.

.

$$q_n = \frac{q_0}{1+nq_0}$$

Fica fácil perceber que se  $n$  for muito grande,  $q_n$  tende a zero, ou seja, há a tendência da perda do alelo “a”.

#### Exercícios:

1 – Para uma população sob regime de seleção total contra homozigotos recessivos:

- calcule a variação da frequência alélica do alelo recessivo em duas gerações consecutivas, sendo o coeficiente de seleção  $s=0,6$ .
- Indique os valores adaptativos de cada genótipo e da população total.
- Interprete os resultados.

$$\begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 400 & 300 & 300 \\ \hline \end{array}$$

2 - Calcule a frequência alélica na 15ª geração de uma população que se encontra sob efeitos de seleção total contra homozigotos recessivos em  $G_0$ .

$$\begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 360 & 390 & 390 \\ \hline \end{array}$$

#### II – Seleção contra homozigotos (ou a favor do heterozigoto)

$$W_1 < W_2 > W_3$$

Neste caso teremos dois coeficientes de seleção,  $s_1$  e  $s_3$ , os quais definirão os valores adaptativos dos homozigotos dominante e recessivo respectivamente, e  $w_2$  será sempre igual a 1. Desta forma, teremos

genótipos	AA	Aa	aa	total
valores adaptativos	(1-s <sub>1</sub> )	1	(1-s <sub>3</sub> )	
frequência antes da seleção	p <sup>2</sup>	2pq	q <sup>2</sup>	1
contribuição proporcional	p <sup>2</sup> · (1-s <sub>1</sub> )	2pq · 1	q <sup>2</sup> · (1-s <sub>3</sub> )	$\bar{W} = 1 - p^2s_1 - q^2s_3$ *
frequência após seleção	$\frac{p^2(1-s_1)}{1-p^2s_1-q^2s_3}$	$\frac{2pq}{1-p^2s_1-q^2s_3}$	$\frac{q^2(1-s_3)}{1-p^2s_1-q^2s_3}$	1

$$\begin{aligned}
 \bar{W} &= p^2(1-s_1) + 2pq + q^2(1-s_3) = \\
 &= p^2 - p^2s_1 + 2pq + q^2 - q^2s_3 = \\
 &= (p^2 + 2pq + q^2) - p^2s_1 - q^2s_3 = \\
 &= 1 - p^2s_1 - q^2s_3
 \end{aligned}$$

A frequência do alelo “a” na geração seguinte será, como sempre,  $r + \frac{h}{2}$ , assim:

$$\begin{aligned}
 q_1 &= \frac{q^2(1-s_3)}{1-p^2s_1-q^2s_3} + \frac{2pq}{2} \\
 q_1 &= \frac{q^2(1-s_3)}{1-p^2s_1-q^2s_3} + \frac{pq}{1-p^2s_1-q^2s_3} \\
 q_1 &= \frac{q^2(1-s_3) + pq}{1-p^2s_1-q^2s_3} \\
 q_1 &= \frac{q^2 - q^2s_3 + pq}{1-p^2s_1-q^2s_3} \\
 q_1 &= \frac{q^2 - q^2s_3 + q - q^2}{1-p^2s_1-q^2s_3} \\
 q_1 &= \frac{q - q^2s_3}{1-p^2s_1-q^2s_3}
 \end{aligned}$$

Com isso fica fácil calcular a variação da frequência alélica de “a” ( $\Delta q$ ) em duas gerações consecutivas, pois sabemos que  $\Delta q = q_1 - q_0$

$$\begin{aligned}
\Delta q &= \left( \frac{q - q^2 s_3}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3} \right) - q = \\
&= \left( \frac{q - q^2 s_3}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3} \right) - \left[ \frac{q(1 - p^2 s_1 - q^2 s_3)}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3} \right] = \\
&= \frac{(q - q^2 s_3) - (q - p^2 s_1 q - q^3 s_3)}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3} = \\
&= \frac{q - q^2 s_3 - q + p^2 s_1 q + q^3 s_3}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3} = \\
&= \frac{q(q^2 s_3 - q s_3 + p^2 s_1)}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3} = \frac{q[q s_3 (q - 1) + p^2 s_1]}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3} = \\
&= \frac{q[q s_3 (-p) + p^2 s_1]}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3} = \frac{q(p^2 s_1 - p q s_3)}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3}
\end{aligned}$$

ou seja, na **seleção contra homozigotos ou a favor do heterozigoto**, a variação de “a” ( $\Delta q$ ), será

$$\Delta q = \frac{pq(ps_1 - qs_3)}{1 - p^2 s_1 - q^2 s_3}$$

$\Delta q$  poderá assumir valores positivos ou negativos dependendo das frequências gênicas. Isto significa que existe um valor de equilíbrio onde as frequências gênicas não mudarão. Portanto, no equilíbrio, as relações das frequências gênicas serão constantes nas gerações:

$$\frac{p_1}{p} = \frac{q_1}{q} \quad \text{o que equivale a} \quad \frac{p - p^2 s_1}{Wp} = \frac{q - q^2 s_3}{Wq}$$

se assim é,

$$\frac{p(1 - ps_1)}{Wp} = \frac{q(1 - qs_3)}{Wq}$$

ou seja,

$$p(1 - ps_1) = q(1 - qs_3)$$

portanto,

$$ps_1 = qs_3 \quad \rightarrow \quad s_1(1 - q) = qs_3$$

No equilíbrio e com superioridade dos heterozigotos, a frequência gênica “ $\bar{q}$ ” dependerá apenas dos coeficientes de seleção contra os homozigotos ( $s_1$  e  $s_3$ )

$$\bar{q} = \frac{s_1}{s_1 + s_3}$$

#### Exercícios:

1 – A população abaixo encontra-se sob pressão seletiva contra os homozigotos e não está em equilíbrio e nem com superioridade de heterozigotos. Os coeficientes de seleção são  $s_1=0,9$  e  $s_3=0,8$ .

- Calcule a variação da frequência do alelo “a” entre duas gerações consecutivas.
- Calcule a contribuição proporcional de cada genótipo para a geração seguinte
- Qual o valor adaptativo da população como um todo?

AA	Aa	aa
300	350	350

2 – Suponha que após n gerações a população entrou em equilíbrio com superioridade do heterozigoto. Qual a frequência de “a” nesta situação?

3 - Qual o valor de  $\Delta q$  em uma população sob seleção contra homozigotos, em equilíbrio e com superioridade de heterozigotos?

Mutações
----------

Toda variabilidade genética existente origina-se por mutações, que podem ser induzidas ou espontâneas. Nos dois casos podemos considerar que as mutações são recorrentes, ou seja, não são eventos únicos. Seja para um único sítio de nucleotídeos, aminoácidos ou genes inteiros, a probabilidade de ocorrência de mutação é chamada de TAXA. No caso de processos evolutivos, as mutações importantes são aquelas que ocorrem nas linhagens germinativas, na produção de gametas.

As taxas de mutação são expressas em termos PROPORÇÃO DE GAMETAS MUTANTES QUE SURGEM POR GERAÇÃO POR GENE (OU POR SÍTIO).

O modelo a seguir considera um loco com dois alelos, “A” e “a”. A taxa de mutação de “A” para “a” será denominada  $\mu$ , e  $p_0$  e  $q_0$  as respectivas frequências em  $G_0$ .

$$p_1 = p_0(1 - \mu)$$

$$p_2 = p_1(1 - \mu) = p_0(1 - \mu)(1 - \mu) = p_0(1 - \mu)^2$$

$$p_3 = p_2(1 - \mu) = p_0(1 - \mu)^2(1 - \mu) = p_0(1 - \mu)^3$$

portanto

$$p_n = p_0(1 - \mu)^n$$

logo

$$\frac{p_n}{p_0} = \frac{(1 - q_n)}{(1 - q_0)} = (1 - \mu)^n$$

Exercícios:

1 – Calcule a taxa de mutação de um loco com dois alelos da população abaixo após 3 gerações:

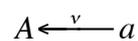
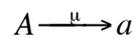
$$G_0 \quad \left| \begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 100 & 50 & 200 \end{array} \right|$$

$$G_3 \quad \left| \begin{array}{ccc} AA & Aa & aa \\ 90 & 100 & 160 \end{array} \right|$$

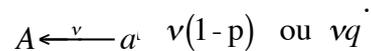
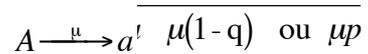
.....

### Mutações Reversas

É possível que o alelo “A” mute para “a” com taxa  $\mu$  e que o alelo “a” mute para “A” com taxa  $\nu$



### Com as proporções



Assim, a cada geração haverá uma variação nas frequências dos alelos, que pode ser expressa por:

$$\Delta q = \mu \cdot p - \nu \cdot q$$

No equilíbrio,  $\Delta q$  será ZERO. Neste caso:

$$\mu \cdot p = \nu \cdot q$$

$$\mu(1 - q) = \nu \cdot q$$

$$\mu - \mu q = \nu q$$

$$\mu = \nu q + \mu q$$

$$\mu = q(\nu + \mu)$$

Portanto, **no equilíbrio**:

$$q = \frac{\mu}{\mu + \nu}$$

Exercício:

1 - Na população abaixo, a cada geração ocorrem mutações reversas com as taxas  $\mu=0,05$  e  $\nu=0,03$ . Calcule a variação da frequência do alelo “a” em duas gerações consecutivas.

AA	Aa	aa
100	250	150

2 – Suponha que esta população atingiu o equilíbrio. Quais são as frequências alélicas de “A” e “a” neste momento?

.....

### Equilíbrio entre Seleção e Mutação

Mutações dominantes deletérias são imediatamente eliminadas, assim que surgem na formação de heterozigotos. Por outro lado, as mutações recessivas deletérias se mantêm nos heterozigotos. Para estudarmos o equilíbrio entre mutação recorrente para um alelo recessivo detrimental, podemos combinar os modelos **de seleção contra homozigotos recessivos** com o **modelo de mutação**!

A proporção de genes recessivos novos acrescentada a cada geração por mutação, como já vimos no modelo de mutação, é:

$$\mu(1 - q)$$

A proporção de alelos que é eliminada por seleção contra homozigotos é, como também já vimos no modelo de seleção contra homozigotos recessivos:

$$\Delta q = -\frac{sq^2(1-q)}{1-sq^2}$$

Se o coeficiente de seleção é alto (ou seja, se o alelo recessivo é deletério) a frequência deste será baixa, assim “p” terá valores próximos de 1. Neste caso,  $1-sq^2$  será praticamente 1, ou seja, no equilíbrio:

$$\begin{aligned}\mu(1-q) &= sq^2(1-q) \\ \mu &= sq^2 \therefore q^2 = \frac{\mu}{s}\end{aligned}$$

Exercício:

Calcule a variação da frequência de “a” e a taxa de mutação reversa de “A” para “a” para a população sob pressão seletiva contra homozigotos recessivos e em equilíbrio, sendo o coeficiente de seleção = 0,8

$$\begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 1000 & 40 & 10 \\ \hline \end{array}$$

### Migrações: efeitos e aplicações

Migração ocorre quando indivíduos de uma população deslocam-se para outra. A migração apenas gerará efeitos sobre o patrimônio genético da população que recebe migrantes se houver inter-cruzamento, ou seja FLUXO GÊNICO. Para efeitos de modelagem, vamos considerar o caso de migração unidirecional, que é bem mais simples e é o mais recorrente. Evidentemente que também podemos considerar casos de migração bi- ou multi-direcional, mas isso não seria muito útil neste momento. Um outro ponto importante, para uma modelagem simples, é que assumiremos ausência de mutação e seleção e que o tamanho populacional é grande o suficiente para podermos ignorar variações aleatórias. Um caso simples:

#### - Migração Continente-Ilha

Imaginemos uma ilha que abrigue uma pequena população de uma dada espécie. Esta ilha está próxima do continente, que abriga uma população bem maior da mesma espécie. Mesmo que haja migração da ilha para o continente, ela pode ser desprezada, pois os migrantes vão constituir uma fração muito pequena dentro da população continental. Já ao contrário, a migração do continente para a ilha pode causar efeitos apreciáveis no patrimônio genético da população insular!

Assim, vamos considerar duas populações, sendo que a população 1 (insular) recebe migrantes da população 2 (continental). A partir disso vamos analisar a frequência de determinado alelo na população 1, a frequência deste mesmo alelo no grupo migrante que vem da população 2, o que vai acontecer com a frequência deste alelo na geração “n” da população 1 e qual a fração do patrimônio gênico da população 1 será substituída, a cada geração, por alelos dos migrantes através do inter-cruzamento (migrantes e nativos da população 1). Este modelo foi proposto por Glass e Li em 1953. Assim, consideremos:

**$q_0$** : frequência original de um dado alelo na população que recebe os migrantes

**$Q$** : frequência do mesmo alelo na população migrante

**$q_n$** : frequência do mesmo alelo na população que recebe os migrantes na geração “n”

**$m$** : fração do patrimônio gênico da população 1 que será substituída, a cada geração, por alelos dos migrantes através do inter-cruzamento

Teremos:

$$q_1 = (1 - m)q_0 + mQ$$

em que a frequência do alelo em questão, na geração 1, após a chegada dos migrantes e inter-cruzamentos, vai ser determinada pela substituição parcial de seus alelos originais (com relação à sua frequência) e pela frequência do mesmo alelo na população migrante. Ao longo das gerações e mantendo-se uma proporção fixa de migrantes, a substituição gênica ( **$m$** ) na população receptora tenderá a uma progressão geométrica, desta forma podemos generalizar:

$$q_n = (1 - m)^n (q_0 - Q) + Q$$

### **Exercício:**

**1** – Considere uma população que apresente um loco autossômico com dois alelos, sendo a frequência do recessivo=0,2. Esta população passa a receber migrantes, numa proporção fixa de 10%. Calcule e interprete os resultados a seguir:

a) Se a frequência do alelo na população migrante é de 0,8, qual será a frequência deste alelo na população receptora após 2, 3 e 4 gerações?

b) Calcule as frequências novamente, considerando agora que a frequência do alelo na população migrante é 0,2.

c) Faça o mesmo para uma frequência de 0,1.

Como foi possível observar, se a população migrante apresenta uma frequência alta para o alelo em questão, as alterações das frequências gênicas na população receptora são drásticas, se as frequências forem iguais, não haverá qualquer alteração e se as frequências forem menores, as alterações podem ser desprezíveis, mas ocorrem, levando a uma diminuição gradual do alelo em questão (o recessivo) e um aumento gradual da frequência do alelo dominante. **E o que aconteceria se a proporção fixa de migrantes fosse de 0,5%?**

2 – Considere agora a população receptora abaixo, que, durante uma geração, recebeu uma proporção fixa de migrantes, na qual a frequência do alelo recessivo era 0,8. Qual foi essa proporção?

$$G_0 \begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 300 & 400 & 300 \\ \hline \end{array} \quad G_1 \begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 400 & 200 & 500 \\ \hline \end{array}$$

3 – Considere as populações receptora e migrante abaixo, cuja proporção de migração é fixa em 5%, quais serão as frequências alélicas da população receptora após 4 gerações?

$$\text{receptora} \begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 400 & 200 & 200 \\ \hline \end{array} \quad \text{migrante} \begin{array}{|c|c|c|} \hline AA & Aa & aa \\ \hline 40 & 50 & 30 \\ \hline \end{array}$$

\*\*\*

Um grande beijo e minha eterna torcida pelo seu sucesso!  
Flora