

# Modelos evolutivos simples

16/05 e 18/05

1 gene definido por 1 locus gênico e que temos 2 alelos.

definição:

alelos: forma que um gene pode apresentar. Diferentes alelos em geral determinam formas diferentes p/ uma característica

locus: local em cromossomos homólogos onde se encaixa o gene que define característica

gene: segmento de DNA c/a informação p/ síntese de proteína/peptídeo que gera uma característica

heterozigotos: Indivíduos com alelos diferentes em cada cromossomo homólogo

Homozigotos: Indivíduos com alelos iguais nos cromossomos homólogos

Genótipo: composição genética de um indivíduo Ex: AA, Aa e aa

Fenótipo: apresentações / manifestações do genótipo (aquilo que é visível ou mensurável) Ex: cor dos olhos, formas de uma proteína, etc.

Consideraremos a princípio um modelo de um gênero locus gênico composto por 2 alelos ~~genes~~ em  $\Delta$ s diplóides que:

-  $\Delta$ s não se acasalam com preferências - cruzamentos aleatórios.

- Não há sobrevivência e nem reprodução diferencial - não há seleção natural

-  $\Delta$ s não migram

- População muito grande - não há efeitos estocásticos - efeitos de deriva

- Não há superposição de gerações

- Não há mutação.

↳ Princípios/Premissas do Modelo de Hardy-Weinberg (HW)

$N$   $\Delta$ 's  $\Rightarrow 2N$  alleles

Alleles:  $A$  e  $a$

Genótipos:  $AA$   
 $Aa$   
 $aa$

$f_{AA}$  = freq de  $\Delta$ 's of genótipo  $AA$   
 $f_{Aa}$  = " " " " " "  $Aa$   
 $f_{aa}$  = " " " " " "  $aa$

} frequências fenotípicas

$f_{AA} + f_{Aa} + f_{aa} = 1$

$p$  = frequência do alelo  $A$   
 $q$  = " " " "  $a$

} frequências alélicas

$p + q = 1$

$$p = \frac{2N f_{AA} + N f_{Aa}}{2N} = f_{AA} + \frac{1}{2} f_{Aa}$$

$$q = \frac{2N f_{aa} + N f_{Aa}}{2N} = f_{aa} + \frac{1}{2} f_{Aa}$$

casalamento	freqüência do acasalamento	traças dos genótipos dos filhos			contribuição na próxima geração		
		$AA$	$Aa$	$aa$	$AA$	$Aa$	$aa$
$A \times AA$	$f_{AA} \times f_{AA} = f_{AA}^2$	1	0	0	$f_{AA}^2$	0	0
$A \times Aa$	<del><math>f_{AA} \times f_{Aa}</math></del> $2 f_{AA} f_{Aa}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$f_{AA} f_{Aa}$	$f_{AA} f_{Aa}$	0
$A \times aa$	$2 f_{AA} f_{aa}$	0	1	0	0	$2 f_{AA} f_{aa}$	0
$a \times Aa$	$f_{Aa} \times f_{Aa} = f_{Aa}^2$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	$f_{Aa}^2/4$	$f_{Aa}^2/2$	$f_{Aa}^2/4$
$a \times aa$	$2 f_{aa} f_{Aa}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$f_{aa} f_{Aa}$	$f_{aa} f_{Aa}$
$a \times aa$	$f_{aa} \times f_{aa} = f_{aa}^2$	0	0	1	0	0	$f_{aa}^2$

Portanto, na próxima geração, temos que as frequências genotípicas serão:

$$f'_{AA} = f_{AA}^2 + f_{AA}f_{Aa} + \frac{f_{Aa}^2}{4} =$$

o a linha p indica t+1

$$= \left( f_{AA} + \frac{f_{Aa}}{2} \right)^2 = p^2$$

Portanto frequência de Δ's AA na próxima geração depende apenas da frequência alélica de A inicial

$$\begin{aligned} f'_{Aa} &= \underline{f_{AA}f_{Aa}} + \underline{2f_{AA}f_{Aa}} + \underline{f_{Aa}f_{Aa}} + \frac{1}{2}f_{Aa}^2 \\ &= \underline{f_{AA} [f_{Aa} + 2f_{Aa}]} + \underline{f_{Aa} [f_{Aa} + \frac{1}{2}f_{Aa}]} = \\ &= f_{AA} 2q + f_{Aa} q = \\ &= q [2f_{AA} + f_{Aa}] = \\ &= 2pq = 1 - p^2 - q^2 \text{ (*)} \end{aligned}$$

$$p+q=1 \Rightarrow (p+q)^2=1 \Rightarrow p^2+2pq+q^2=1 \Rightarrow 2pq=1-p^2-q^2$$

Entanto a frequência alélica de Δ's Aa na próxima geração depende apenas da frequência alélica de A (e consequentemente de a) inicial.

$$f_{aa}' = \frac{f_{AA}^2}{4} + f_{Aa}f_{aa} + f_{aa}^2$$

$$= \left( f_{aa} + \frac{1}{2}f_{Aa} \right)^2 = q^2$$

Mais uma vez, vemos que a freq de  $\Delta's$   $aa$  depend  
 penas da frequência do alelo  $a$  inicial.

Portanto se nada acontece (ou seja se seguimos as premissas  
 : H<sub>0</sub>), as frequências alélicas ~~iniciais~~ <sup>iniciais</sup> determinam  
 > frequências genotípicas  
 E as frequências alélicas?

$$p' = \frac{2N f_{AA}' + N f_{Aa}'}{2N} = p^2 + \frac{1}{2} 2pq = p \left[ \overbrace{p+q}^1 \right] =$$

$$= p$$

$$q' = \frac{2N f_{aa}' + N f_{Aa}'}{2N} = q^2 + \frac{1}{2} 2pq = q \left[ \overbrace{p+q}^1 \right] =$$

$$= q$$

Portanto as frequências alélicas permanecem inalteradas  
 graças seguinte. Como consequência, as frequências genotípicas  
 raramente sempre mantidas em  $p^2$ ,  $2pq$  e  $q^2$ .

Por isso chamamos esta situação de Equilíbrio de Hardy-Weinberg

supondo que haja seleção.

Se há seleção, então uma das 2 coisas acontece: ou alguns  $\Delta$ 's se reproduzem mais, ou sobrevivem mais. Isto se reflete na aptidão ou fitness do  $\Delta$ . Consideraremos aqui que os  $\Delta$ 's dos 3 genótipos tem fitness diferentes, denotadas por  $W_{AA}$ ,  $W_{Aa}$  e  $W_{aa}$

Considere a tabela:

	AA	Aa	aa
freqüência juvenil	$p^2$	$2pq$	$q^2$
longevidade/reprodução diferencial	$W_{AA}$	$W_{Aa}$	$W_{aa}$
eq. relativa em adultos	$p^2 W_{AA}$	$2pq W_{Aa}$	$q^2 W_{aa}$
freq em adultos	$\frac{p^2 W_{AA}}{\bar{w}}$	$\frac{2pq W_{Aa}}{\bar{w}}$	$\frac{q^2 W_{aa}}{\bar{w}}$

onde  $\bar{w} = p^2 W_{AA} + 2pq W_{Aa} + q^2 W_{aa}$

Dividimos por  $\bar{w}$  para retornar as freqüências de tal forma que a soma dos 3 genótipos somem 1:

$$\begin{aligned} \sum \text{freq. em adultos} &= \frac{p^2 W_{AA}}{\bar{w}} + \frac{2pq W_{Aa}}{\bar{w}} + \frac{q^2 W_{aa}}{\bar{w}} = \frac{p^2 W_{AA} + 2pq W_{Aa} + q^2 W_{aa}}{\bar{w}} \\ &= \frac{\bar{w}}{\bar{w}} = 1 \end{aligned}$$

Vamos olhar o que acontece com as freqüências alélicas após o processo de seleção (por sobrevivência ou reprodução diferencial):

$p' = f_{AA} + \frac{1}{2} f_{Aa}$  (os subscritos é a freq. genotípica após seleção)



$$\therefore \hat{p} = 0 \quad \text{ou}$$

$$\hat{p}(1-s) + (1-\hat{p})1 - 1 + p^2s + (1-\hat{p})^2t = 0$$

$$\hat{p} - \hat{p}s + 1 - \hat{p} - 1 + (1-p)^2t = 0$$

$$-\hat{p}s [1 - \hat{p}] + (1-p)^2t = 0$$

$$(1-\hat{p}) (-\hat{p}s + (1-p)^2t) = 0$$

$$\hat{p} = 1 \quad \text{ou} \quad -\hat{p}s - \hat{p}t + t = 0$$

$$\hat{p} = \frac{t}{s+t}$$

que  $\begin{cases} \hat{p} = \frac{t}{s+t} \\ \hat{q} = \frac{s}{s+t} \end{cases}$  seja um ponto de equilíbrio  
 então  $s$  e  $t$  devem ter o mesmo  
 sinal (ambos +, ou ambos -)

avaliar a qualidade do ponto de equilíbrio, em  
 um sistema discreto, devemos dar p/a derivada de  $p'$  (ou  
 $p(t+1)$ ) avaliada no ponto de equilíbrio. Se ela é  
 maior que 1 em módulo, este ponto é instável. Se ela é  
 menor que 1 em módulo, então o ponto avaliado é estável

$$\frac{dp'}{dp} = \frac{d\left(\frac{p(1-ps)}{1-p^2s-q^2t}\right)}{dp} = \frac{d(p(1-ps))}{dp} \frac{1}{1-p^2s-q^2t} + p(1-ps) \frac{d\left(\frac{1}{1-p^2s}\right)}{dp}$$

$$\frac{p'}{p} = \frac{1-2sp}{1-p^2s-q^2t} - \frac{p(1-ps)(-2ps-2t+2pt)}{(1-p^2s-q^2t)^2} =$$

$$= \frac{(1-2ps)(1-p^2s-(1-p)^2t) - p(1-ps)(2p(t-s)-2t)}{[1-p^2s-(1-p)^2t]^2}$$

$$\left. \frac{p'}{p} \right|_{\hat{p}=1} = \frac{(1-2s)(1-\lambda-0) - 1(1-\lambda)(2(t-\lambda)-2t)}{(1-\lambda)^2}$$

$$= \frac{(1-2s)(1-\lambda) - (1-\lambda)(-2s)}{(1-\lambda)^2} = \frac{(1-\lambda)(1-2s+2s)}{(1-\lambda)^2}$$

$$= \frac{1-\lambda}{(1-\lambda)^2} = \frac{1}{1-\lambda}$$

$\therefore \hat{p}=1$  é um ponto fixo estável se

$$\left| \frac{1}{1-\lambda} \right| < 1 \Rightarrow -1 < \frac{1}{1-\lambda} < 1$$

$\& \lambda < 0 \Rightarrow \hat{p}$  é estável

$\& 0 < \lambda < 1 \Rightarrow \hat{p}$  é instável



$$\left. \frac{p'}{p} \right|_{\hat{p}=0} = \frac{(1-2os)(1-t)}{(1-t)^2} = \frac{(1-t)}{(1-t)^2} = \frac{1}{1-t}$$

∴  $\hat{p}=0$  é estável se  $\left| \frac{1}{1-t} \right| < 1$

p/  $t < 0$ ,  $\hat{p}=0$  é estável

p/  $0 < t < 1$ ,  $\hat{p}$  é instável

Supondo que haja mutações:

Suponha que com taxa  $\mu$ , alibos A se convertem  
 n alibos a por mutações.  $A \xrightarrow{\mu} a$

Portanto:

$$p' = (1-\mu) p$$

$$p[t+1] = (1-\mu) p[t]$$

$$p[t] = (1-\mu)^t p[0]$$

$$q' = q + \mu p$$

$$= (q + \mu(1-q))$$

$$= q(1-\mu) + \mu$$

Se  $\mu < 1$  ( $\mu \geq 0$  sempre), então  
 a frequência  $p$  de alibos A é cada vez menor com o  
 avanço do tempo, indo  $p' p = 0$  (p/ tempo infinito). Em tempo  
 suficientemente longo, temos que  $q \rightarrow 1$

(A)

No entanto se há mutações de  $A \xrightarrow{\mu} a$  e  $a \xrightarrow{\nu} A$ , então temos que:

$$p' = p[t+1] = (1-\mu)p[t] + \nu q[t]$$

$$= [1-\mu]p[t] + \nu[1-p[t]]$$

No equilíbrio:

$$\hat{p} = (1-\mu)\hat{p} + \nu(1-\hat{p})$$

$$\hat{p} = \hat{p} - \mu\hat{p} + \nu - \nu\hat{p}$$

$$\hat{p} = \frac{\nu}{\nu + \mu}$$

$$\frac{dp[t+1]}{dp} = \frac{dp'}{dp} = 1 - \mu - \nu$$

$\therefore$  se  $|1 - \mu - \nu| < 1 \rightarrow \hat{p} = \frac{\nu}{\nu + \mu}$  é estável

sempre! (pois mutações raras em geral muito raras)

Supondo que a população seja pequena (efeitos de gargalamentos endogâmicos que levam à deriva genética)

Qual é a probabilidade de 2 alelos no tempo  $t+1$  terem o mesmo alelo original no tempo  $t$

1)   $\frac{1}{2N}$  neste caso

$2N =$  total de alelos da população

)   $\left(1 - \frac{1}{2N}\right) G_t$

nde  $G_t$  é a prob de 2 alelos  $\neq$ s terem a mesma origem

Portanto

$$G_{t+1} = \frac{1}{2N} + \left(1 - \frac{1}{2N}\right) G_t$$

$G$  também é chamado de homocigosidade e se refere ao grau de endogamia (cruzamentos internos em uma população)

$H = 1 - G$  é o grau de heterocigosidade de uma população e se refere aos acasalamentos ~~entre~~ heterocigâmicos (acasalamentos entre parentes) em uma população.

$$H_{t+1} = 1 - G_{t+1}$$

$$H_{t+1} = 1 - \left[ \frac{1}{2N} + \left(1 - \frac{1}{2N}\right) (1 - H_t) \right]$$

$$H_{t+1} = \left(1 - \frac{1}{2N}\right) + \left(1 - \frac{1}{2N}\right) (1 - H_t)$$

$$H_{t+1} = \left(1 - \frac{1}{2N}\right) H_t$$

Portanto, podemos escrever que

$$H_t = \left(1 - \frac{1}{2N}\right)^t H_0$$

$$H_t = H_0 e^{t \ln(1 - \frac{1}{2N})} \quad (\text{outra forma de escrever})$$

$$\ln\left(1 - \frac{1}{2N}\right) \approx -\frac{1}{2N} \quad p/ N \text{ grande}$$

Portanto, podemos escrever que

$$H_t \approx H_0 e^{-t/2N}$$

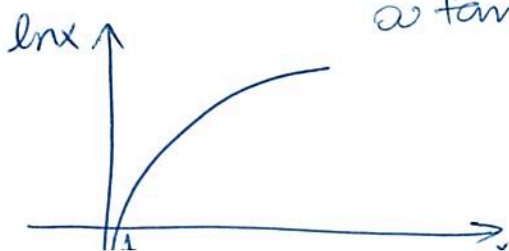
Aplicando  $\ln$  dos dois lados:

$$\ln \frac{H_t}{H_0} = \frac{-t}{2N}$$

$$2N = \frac{-t}{\ln\left(\frac{H_t}{H_0}\right)} \Rightarrow N = \left| \frac{1}{2} \frac{t}{\ln\left(\frac{H_0}{H_t}\right)} \right|$$

Portanto o tamanho efetivo da população pode ser calculado através das heterozigosidades no tempo inicial em um certo tempo  $t$ .

Se  $H_t < H_0 \rightarrow$  o denominador fica cada vez maior rapidamente, levando a um número o tamanho efetivo cada vez menor



$\ln x$  p/  $x < 1$  cai muito rápido p/ valores muito grandes (em módulo)

Portanto a perda de diversidade (ou de heterozigosidade) está ligada com tamanho da população.

$$\text{Por } H_t \approx H_0 e^{-t/2N}$$

Vemos que populações pequenas irão levar

$H_t$  a ser menor que  $H_0$ , por perda de alelos ao longo do tempo (população fica mais homogênea)

Quando  $N \rightarrow \infty$  vemos que  $H_t \approx H_0$ , mantendo a diversidade da população.