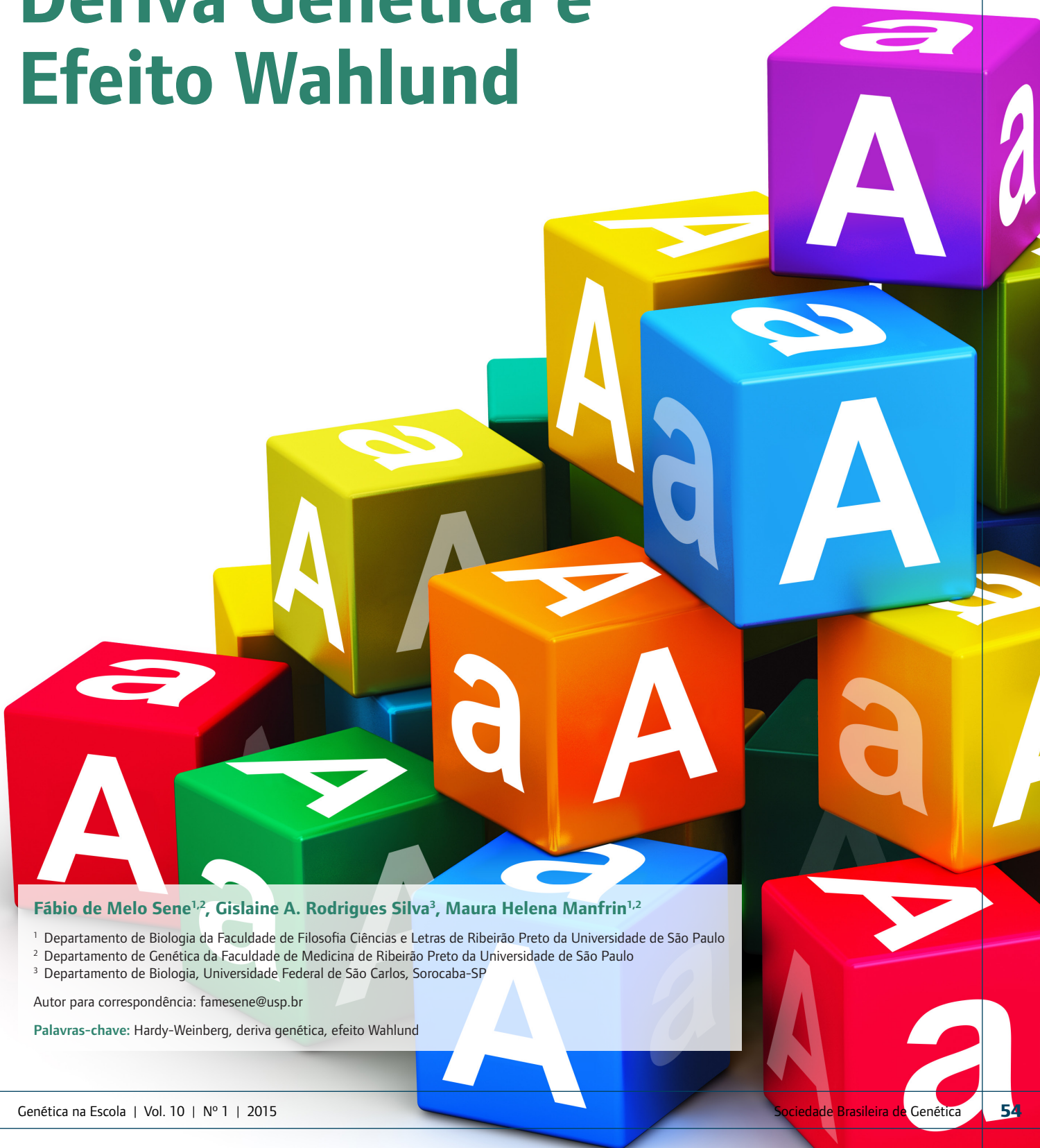


# Simulações: Teorema de Hardy-Weinberg, Deriva Genética e Efeito Wahlund



Fábio de Melo Sene<sup>1,2</sup>, Gislaíne A. Rodrigues Silva<sup>3</sup>, Maura Helena Manfrin<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Biologia da Faculdade de Filosofia Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

<sup>2</sup> Departamento de Genética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

<sup>3</sup> Departamento de Biologia, Universidade Federal de São Carlos, Sorocaba-SP

Autor para correspondência: famesene@usp.br

**Palavras-chave:** Hardy-Weinberg, deriva genética, efeito Wahlund

Este artigo apresenta uma prática para simulação do Teorema de Hardy-Weinberg. Além disso, poderá ser usado para demonstração de Deriva Genética e do Efeito Wahlund. Criado inicialmente para o Ensino Superior, em disciplina de Graduação, tem sido usado com sucesso também em Pós-Graduação. Simplificado, poderá também ser aplicado no Ensino Médio.

### O ASSUNTO

Para que uma população seja considerada em equilíbrio, de acordo com o teorema de Hardy-Weinberg, deve apresentar as seguintes características: sem ocorrência de mutação, migração e seleção; ser infinitamente grande; ser pan-mítica. Nessas condições, tanto as frequências gênicas como as genotípicas permanecem constantes ao longo das gerações. A aplicação desse teorema, para estudos genéticos populacionais, infere uma hipótese nula para testar se as populações, que estiverem sendo analisadas, estão em equilíbrio.

Deriva Genética, um dos fatores evolutivos, decorre de erro amostral na passagem de gametas de uma geração para outra. Quanto menor o tamanho da amostra, maior a probabilidade de ocorrência de erro amostral.

O efeito Wahlund ocorre quando amostras de *subpopulações* que tenham frequências gênicas diferentes umas das outras são fusionadas e passam a constituir uma única amostra. Essa amostra fusionada sempre apresenta excesso de homocigotos e, geralmente, desvia-se significativamente do equilíbrio de Hardy-Weinberg, mesmo que cada uma das *subpopulações* que a compõe esteja em equilíbrio. Esse excesso de homocigotos decorre, exclusivamente, da diferenciação entre as *subpopulações*. O efeito Wahlund é um dos fenômenos importantes no entendimento da variabilidade das populações naturais.

## O EXPERIMENTO

Para demonstrar o Teorema de Hardy-Weinberg, é proposto o uso de cubos: hexaedros regulares. As 6 faces dos cubos permitem que sejam simuladas 5 populações com diferentes frequências gênicas iniciais. Estas 5 populações iniciais são replicadas, fazendo com que o experimento seja feito com 10 populações. O tamanho das amostras de cada população é 100.

Inicialmente, os cubos são jogados para sortear a composição genotípica da geração 1 de cada uma das dez populações. Os resultados dos sorteios permitem que sejam feitas as análises desta experimentação. A fragmentação da amostragem de 10 em 10, à medida que ocorre o sorteio, permite vislumbrar o efeito da Deriva Genética em amostras pequenas.

Complementarmente, em uma segunda análise do experimento, os valores totais da amos-

tra das 10 populações simuladas, quando tratadas como *subpopulações* de uma *população grande*, permitem a simulação do efeito Wahlund.

## O MATERIAL

Esta prática simula populações polimórficas para um loco, aqui denominado *LOCO A*, apresentando os alelos *A* e *a* em diferentes frequências iniciais.

Montam-se 10 *caixas*, com 2 cubos cada uma, com a seguinte composição:

- ♦ **caixas 1 e 2:** compostas por: dois cubos iguais, sendo cada um com 5 lados marcados com a letra *A* (maiúscula), representando o *alelo A* e 1 lado com a letra *a* (minúscula), representando o *alelo a*. Nestas caixas, as frequências são: alelo *A* = 0,833; alelo *a* = 0,167;



- ♦ **caixas 3 e 4:** compostas por: dois cubos iguais sendo cada um com 4 lados marcados com *A* e 2 lados marcados com *a*. Nestas caixas, as frequências são: alelo *A* = 0,667; alelo *a* = 0,333;
- ♦ **caixas 5 e 6:** compostas por: dois cubos iguais, sendo cada um com 3 lados com *A* e 3 com *a*. Nestas caixas, as frequências são: alelo *A* = 0,5; alelo *a* = 0,5;

- ♦ **caixas 7 e 8:** compostas por: dois cubos iguais, sendo cada um com 2 lados com *A* e 4 com *a*. Nestas caixas, as frequências são: alelo *A* = 0,333; alelo *a* = 0,667;
- ♦ **caixas 9 e 10:** compostas por: dois cubos iguais sendo cada um com 1 lado com *A* e 5 com *a*. Nestas caixas, as frequências são: alelo *A* = 0,167; alelo *a* = 0,833.

**Figura 1.**

Uma das caixas com os cubos. Neste caso, a caixa é uma dessas embalagens comuns em supermercados e os cubos são de madeira. O importante é a caixa ser transparente para que os cubos sejam visíveis e o sorteio possa ocorrer com os cubos dentro, evitando que caiam na sala de aula durante o manuseio.

## AS ATIVIDADES NA SALA DE AULA

Os estudantes devem ser divididos em 10 grupos.

Cada grupo receberá uma caixa, com dois cubos dentro, e uma ficha com informações sobre a atividade (sugestão de protocolo é apresentado em Anexos). A ficha deverá ser preenchida com as informações sobre a caixa recebida (nos espaços em branco), como mostrado a seguir:

- 1) A caixa N° \_\_\_\_\_, representando uma população, contém 2 (dois) cubos iguais;
- 2) Nas faces dos dados estão marcadas a letra **A** (maiúscula) e a letra **a** (minúscula), as quais, no experimento, representarão genes alelos presentes nos gametas de uma população;
- 3) Na caixa do seu grupo, a letra **A** está presente em \_\_\_\_\_ lados do cubo e a letra **a**, em \_\_\_\_\_;
- 4) Como a Caixa \_\_\_\_\_ representa uma população, a frequência dos alelos na população será:
  - ♦ frequência do alelo **A** = **p** = \_\_\_\_\_
  - ♦ frequência do alelo **a** = **q** = \_\_\_\_\_

Uma vez preenchidas as fichas, cada grupo dará início à obtenção dos resultados da simulação da formação de zigotos, isto é, do resultado da união de dois gametas (representados pelos cubos), da próxima geração da população (geração 1). Para isto, os dois cubos devem ser jogados (agitados dentro das caixas) simultaneamente, e os resultados poderão ser:

**A A** ou **A a** ou **a a**

Cada grupo deverá repetir este sorteio 100 vezes, sendo que o resultado de cada sorteio deve ser anotado, e somado a cada 10 sorteios, conforme Tabela 1 (Anexos).

## RELATÓRIO E ANÁLISES A SEREM FEITAS

O relatório a ser entregue posteriormente pelos estudantes é a etapa fundamental deste exercício. Toda atenção deverá ser dedicada a ele.

O relatório pode ser dividido em duas partes:

### Parte I

- 1) descrever o experimento;
- 2) analisar os dados obtidos pelo grupo:
  - a. calcular a frequência esperada dos genótipos **AA** - **Aa** - **aa** na geração 1 (a geração formada após o sorteio) lembrando que:
 
$$\text{frequência do genótipo AA} = P = p^2$$

$$\text{frequência do genótipo Aa} = H = 2pq$$

$$\text{frequência do genótipo aa} = Q = q^2$$
  - b. *comentar* os resultados dos valores obtidos em cada amostra de 10; os resultados devem ser apenas observados e comentados, não sendo preciso fazer cálculos de significância dos desvios;
  - c. calcular a frequência obtida dos genótipos na amostra de 100 genótipos, resultado da soma das amostras de 10;
  - d. aplicar teste de  $X^2$  para verificar se os valores obtidos com a soma das 10 subamostras estão de acordo com o esperado para uma situação de equilíbrio;
- 3) discutir os resultados do grupo.

### Parte II

- 1) colocar os dados do grupo na tabela geral da sala (Tabela 2 - Anexos);
- 2) supor que as 10 caixas representam uma *população grande* e que cada caixa representa uma *subpopulação* desta população. Calcular:
  - a. a frequência gênica desta *população grande*;
  - b. a frequência genotípica esperada para a geração 1 dessa *população grande*;
  - c. somar as frequências genotípicas obtidas para cada uma das *subpopulações* para obter a frequência genotípica obtida da geração 1 dessa *população grande*;
  - d. aplicar teste de  $X^2$  para verificar se os valores obtidos estão de acordo com os esperados, nesta *população grande*.

## COMENTÁRIOS COMPLEMENTARES SOBRE ESTA AULA PRÁTICA

Nestas simulações, o tamanho da amostra é importante e a metodologia proposta permite a obtenção de uma amostra de 1.000 genótipos em menos de 10 minutos.

Conforme foi dito anteriormente, a atividade fundamental para o sucesso do experimento é o relatório final, o qual os estudantes devem elaborar a partir dos dados obtidos. No relatório deverão ser tratadas questões como:

- a) aplicação de testes de  $X^2$  para verificar a significância das diferenças entre os valores obtidos nas amostras e os valores esperados, calculados a partir das frequências gênicas iniciais;
- b) situações de equilíbrio em populações com frequências gênicas iniciais diferentes;
- c) erro amostral; comparações entre réplicas do experimento;
- d) o efeito Wahlund.

Dependendo do interesse do docente e do nível dos estudantes, algumas atividades como Deriva Genética e Efeito-Wahlund (parte 2 do relatório) poderão ser suprimidas.

Este exercício foi montado, inicialmente, para ser usado em disciplinas de Genética de Populações e de Evolução em curso de Graduação em Biologia. Com o bom resultado, foi utilizado também em disciplinas de Pós-Graduação. Tanto o exercício como o protocolo, aqui sugeridos, resultaram de alguns ajustes feitos pela experiência adquirida. Alguns estudantes de Pós-Graduação já utilizaram a primeira parte do exercício em aulas práticas no Ensino Médio, com resultado razoável.

Para a montagem do experimento, foram usados materiais simples, baratos e fáceis de serem obtidos, o que não diminuiu em nada a eficiência da simulação.

O tratamento teórico sobre o teorema de Hardy-Weinberg, envolvido neste experimento, pode ser encontrado na maioria

dos livros de textos que tratam de Genética de Populações e Evolução. Sobre o efeito Wahlund, é mais indicado pesquisar pela internet, em sites de universidades. Seguem algumas sugestões bibliográficas para consulta, com destaque para o livro do Prof. Bernardo Beiguelman.

## ANEXOS

### Relação dos Anexos:

**ANEXO 1** - Sugestão de protocolo do experimento. Cada estudante deve receber uma cópia.

**ANEXO 2** - Este anexo contém a Tabela 1, onde serão anotados os resultados dos sorteios e as fórmulas que devem ser usadas para aplicação do teste de  $X^2$ . Cada grupo deverá receber uma cópia.

**ANEXO 3** - A Tabela 3 deverá ser preenchida pelos estudantes, colocando o esperado, o resultado do sorteio e os cálculos do teste de  $X^2$  de cada grupo. Cada grupo deverá receber uma cópia, com a tabela em branco, para ser preenchida pelos estudantes com os valores fornecidos por cada grupo.

**ANEXO 4** - Esta Tabela é apresentada apenas para mostrar o resultado final de uma das vezes em que o exercício foi feito em sala de aula.

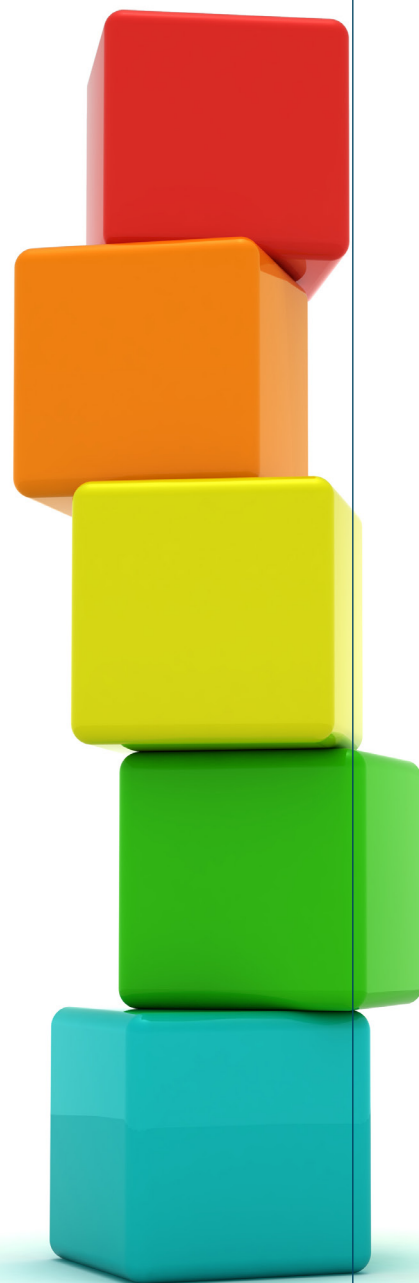
## PARA SABER MAIS

BEIGUELMAN, BERNARDO *Genética de Populações Humanas*. Ribeirão Preto: Editora SBG. 2008. Em formato pdf com acesso aberto, para download, no endereço: <http://sbg.org.br/publicacoes-2/livros-e-ebooks/livros-e-ebooks/> - O primeiro capítulo trata do Teorema de Hardy-Weinberg e o efeito Wahlund é tratado na pág 134.

FALCONER, D. S. *Introdução à Genética Quantitativa*. (tradução: SILVA, M. A.), Viçosa: UFV, 1987, 279p.

SENE, F. M. O Teorema de Hardy-Weinberg Completa 100 Anos. *Genética na Escola*, v.03, p. 39-41, 2008.

TEMPLETON, A. R. *Genética de Populações e Teoria Microevolutiva*. Ribeirão Preto: Editora Sociedade Brasileira de Genética, 2011, 705p.



## ANEXO 1

Sugestão de protocolo para a realização da simulação:

### Material de aula

1. A caixa N° \_\_\_\_\_, representando uma população, contém 2 (dois) cubos iguais;
2. Nas faces dos cubos estão marcadas a letra **A** (maiúscula) e a letra **a** (minúscula), as quais, no experimento, representarão genes alelos presentes nos gametas de uma população;
3. Nesta caixa a letra **A** está presente em \_\_\_\_\_ lados do dado e a letra **a**, em \_\_\_\_\_;
4. Como a Caixa \_\_\_\_\_ representa uma população, a frequência dos alelos na população será:
  - ♦ alelo **A** = p = \_\_\_\_\_
  - ♦ alelo **a** = q = \_\_\_\_\_

### Simulação:

1. Simulação da formação de zigotos, isto é, do resultado da união de dois gametas, da próxima geração da população (geração 1):  
os dois cubos devem ser jogados, ou agitados, simultaneamente, e os resultados poderão ser:

**A A** ou **A a** ou **a a**

Este sorteio deve ser repetido 100 vezes, sendo que os valores devem ser anotados de 10 em 10 sorteios.

### Relatório e análises a serem feitas

#### Parte I

- 1) descrever o experimento
- 2) analisar os dados obtidos pelo seu grupo:
  - a. calcular a frequência esperada dos genótipos na geração 1;
  - b. comentar os valores obtidos em cada amostra de 10;
  - c. calcular a frequência obtida dos genótipos na soma das amostras de 10;
  - d. aplicar teste de  $X^2$  para verificar se os valores obtidos com a soma das 10 subamostras estão de acordo com o esperado;
- 3) discutir os resultados do grupo;

#### Parte II

- 1) coloque os dados do seu grupo na tabela geral da sala;
- 2) supondo que as 10 caixas representem uma *população grande* e que cada caixa represente uma *subpopulação* desta população, calcule:
  - a. a frequência gênica desta *população grande*;
  - b. a frequência genotípica esperada para a geração 1 dessa *população grande*;
  - c. aplicar teste de  $X^2$  para verificar se os valores obtidos estão de acordo com o esperado nesta *população grande*.

ANEXO 2

Genótipos	A A	A a	a a	Total
Geração 1 (resultado obtido)				10
				10
				10
				10
				10
				10
				10
				10
				10
				10
<b>TOTAL</b>				100

**Tabela 1.**  
Os resultados obtidos por cada grupo.

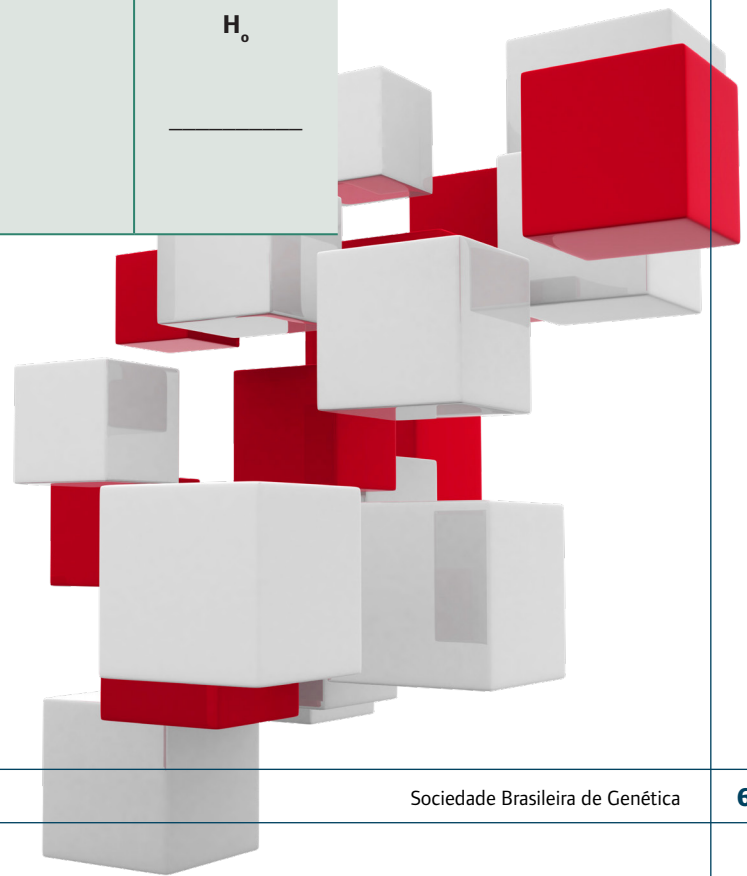
Aplicar o teste de  $X^2$  comparando os resultados totais obtidos com os valores esperados da sua caixa. Abaixo seguem instruções para a aplicação do teste. Para este teste usar valores absolutos e não frequências pois o teste é sensível ao tamanho da amostra. No presente exercício, a transformação de frequência em valores absolutos está facilitada pelo fato de 100 ser o tamanho das amostras em cada *subpopulação* e, 1000, na *população grande*.

Teste de  $X^2$  - nível de significância 0,05 e 2 graus de liberdade -  $X^2c = 5,991$

$$H_0 = \text{observado} = \text{esperado} \quad H_1 = \text{observado} \neq \text{esperado}$$

Fórmula:  $\chi^2 = \sum (\text{observado} - \text{esperado})^2 / \text{esperado}$

AA	Aa	aa	$\Sigma$	Conclusão:
$(\text{obs}-\text{esp})^2 / \text{esp} =$	$(\text{obs}-\text{esp})^2 / \text{esp} =$	$(\text{obs}-\text{esp})^2 / \text{esp} =$		$H_0$
				_____



## ANEXO 3

Caixa N°	Freq		A A		A a		a a		Equilíbrio sim ou não	$\chi^2$
	A	a	esper. p <sup>2</sup>	obtido	esper. 2pq	obtido	esper. q <sup>2</sup>	obtido		
01	0,833	0,167	0,694		0,278		0,028			
02	0,833	0,167	0,694		0,278		0,028			
03	0,667	0,333	0,445		0,444		0,111			
04	0,667	0,333	0,445		0,444		0,111			
05	0,5	0,5	0,25		0,50		0,25			
06	0,5	0,5	0,25		0,50		0,25			
07	0,333	0,667	0,111		0,444		0,445			
08	0,333	0,667	0,111		0,444		0,445			
09	0,167	0,833	0,028		0,278		0,694			
10	0,167	0,833	0,028		0,278		0,694			
<b>Total</b>	0,5	0,5	0,25		0,50		0,25			

Tabela 2.

Cálculo do esperado para todos os grupos e para a população grande.

## ANEXO 4

Caixa N°	Freq		A A		A a		a a		Equilíbrio sim ou não	$\chi^2$
	A	a	esper.	obtido	esper.	obtido	esper.	obtido		
01	0,833	0,167	0,694	71	0,278	25	0,028	4	sim	0,71
02	0,833	0,167	0,694	68	0,278	30	0,028	2	sim	0,4905
03	0,667	0,333	0,445	46	0,444	44	0,111	10	sim	0,1674
04	0,667	0,333	0,445	50	0,444	43	0,111	7	sim	0,023
05	0,5	0,5	0,25	20	0,50	57	0,25	23	sim	2,14
06	0,5	0,5	0,25	21	0,50	54	0,25	25	sim	0,96
07	0,333	0,667	0,111	11	0,444	43	0,445	46	sim	0,1136
08	0,333	0,667	0,111	7	0,444	45	0,445	48	sim	1,837
09	0,167	0,833	0,028	0	0,278	30	0,694	70	sim	2,979
10	0,167	0,833	0,028	2	0,278	29	0,694	69	sim	0,2958
<b>Total</b>	0,5	0,5	0,25	296	0,50	400	0,25	304	<b>NÃO</b>	40,12

Tabela 3.

Resultado geral, final, de uma das vezes que esta atividade foi feita em sala de aula.