



O TEOREMA DE HARDY-WEINBERG COMPLETA 100 ANOS.

Fabio de Melo Sene

Departamento de Genética, USP, Ribeirão Preto.
Av. Bandeirantes 3000, 14049.900, Ribeirão Preto, SP

Email: famesene@rge.fmrp.usp.br

O Teorema de Hardy-Weinberg postula que as frequências gênicas e genótípicas permanecerão constantes na população ao longo das gerações, independentemente das frequências iniciais. Além disso, estabelece que o equilíbrio das frequências genótípicas será estabelecido após uma geração aleatória de acasalamento. Nessa formulação, se os genes A e a são alelos de um determinado locus gênico, e cada indivíduo diplóide tem dois desses genes, então, numa população, p é designado como a frequência do alelo A e q , como a frequência do alelo a . Assim, supondo-se uma população de 1000 indivíduos, cada um deles com dois alelos, sendo estes alelos 60% caracterizados como A , a frequência p seria 0,60. Os 40% de alelos restantes seriam representados por a , e q seria então igual a 0,40. A fórmula dessa representação então é: $p + q = 1,0$ – na qual ficam definidas as frequências gênicas. Por conseguinte, a frequência das possíveis combinações destes dois alelos diplóides (AA , Aa , aa) fica definida na expressão: $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ – que representam as frequências genótípicas.

Assim, teríamos que a constituição genética da população, na geração 1, seria:

Frequência gênica – gene $A = p$
gene $a = q$
sendo que $p + q = 1,0$

Frequência genotípica AA Aa aa
Sendo que $p^2 + 2pq + q^2 = 1,0$

Quando os indivíduos da geração 1 cruzam, para a formação da geração 2, os gametas que eles produzem e que serão portadores dos alelos A e dos alelos a , deverão ter a mesma frequência dos alelos na população. Os cruzamentos e respectivos descendentes, serão:

<u>Gametas produzidos pelos indivíduos da geração 1</u>	<u>Gametas femininos e respectivas frequências</u>												
	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>A</td> <td>a</td> </tr> <tr> <td>freq = p</td> <td>freq = q</td> </tr> </table>	A	a	freq = p	freq = q								
A	a												
freq = p	freq = q												
<u>Gametas masculinos e respectivas frequências</u>	<u>Genótipos da geração 2 e respectivas frequências.</u>												
<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>A</td> <td>freq p</td> </tr> <tr> <td>a</td> <td>freq q</td> </tr> </table>	A	freq p	a	freq q	<table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td>AA</td> <td>Aa</td> </tr> <tr> <td>freq = p^2</td> <td>freq = $p \cdot q$</td> </tr> <tr> <td>Aa</td> <td>aa</td> </tr> <tr> <td>freq = $p \cdot q$</td> <td>freq = q^2</td> </tr> </table>	AA	Aa	freq = p^2	freq = $p \cdot q$	Aa	aa	freq = $p \cdot q$	freq = q^2
A	freq p												
a	freq q												
AA	Aa												
freq = p^2	freq = $p \cdot q$												
Aa	aa												
freq = $p \cdot q$	freq = q^2												

Assim, na geração 2, as frequências gênicas e genótípicas serão iguais às da geração 1.

Estes cruzamentos se tornam mais visíveis se, ao invés de considerarmos os gametas produzidos, considerarmos os cruzamentos possíveis na população e suas respectivas frequências, bem como a frequência dos genótipos dos descendentes: (*Vide tabela 02*)

Tabela 02

cruzamentos da geração 1	frequência dos cruzamentos	Genótipos da geração 2 e respectivas frequências		
		AA	Aa	aa
1. AA x AA	$p^2 \times p^2 = p^4$	p^4		
2. 2 (AA x Aa)	$2(p^2 \times 2pq) = 4p^3q$	$2p^3q$	$2p^3q$	
3. 2 (AA x aa)	$2(p^2 \times q^2) = 2p^2q^2$		$2p^2q^2$	
4. Aa x Aa	$2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	p^2q^2	$2p^2q^2$	p^2q^2
5. Aa x aa	$2(2pq \times q^2) = 4pq^3$		$2pq^3$	$2pq^3$
6. aa x aa	$q^2 \times q^2 = q^4$			q^4
Soma das freq	1,0	p^2	$2pq$	q^2

Observação:- se em todas estas fórmulas, as frequências p e q forem substituídas por valores numéricos, por exemplo, $p = 0,60$ e $q = 0,40$, a visualização do Teorema pode ficar mais clara.

A probabilidade de todos estes cruzamentos que permitiram mostrar que as frequências gênicas e genotípicas permaneceram constantes da geração 1 para a geração 2, pressupõe que a população obedeça às seguintes premissas:

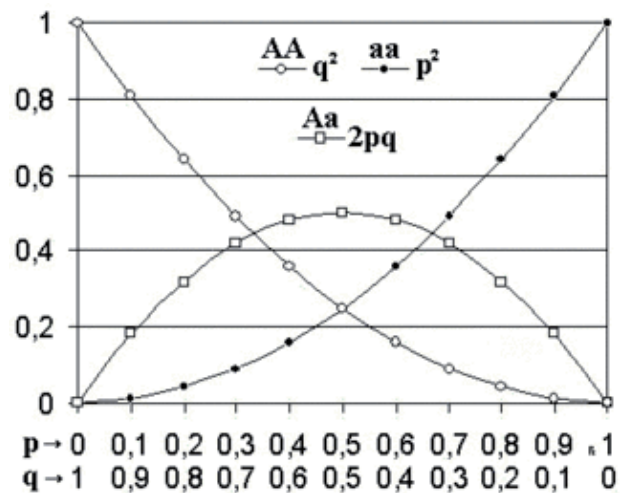
1. A população é infinita, portanto, livre de erros amostrais, fenômeno este chamado de Deriva Genética.
2. Existe o mesmo número de machos e de fêmeas na população.
3. A população está em panmixia, isto é, todos casam e os casamentos ocorrem aleatoriamente.
4. Todos os casais da população são igualmente viáveis e férteis e geram o mesmo número de filhos, portanto, não ocorre seleção.
5. Não há sobreposição de gerações na população.
6. Os genes da população não sofrem mutação.
7. Não ocorre migração diferencial.

Populações que obedecem a todas estas premissas são chamadas de populações em equilíbrio. Embora, provavelmente, não existam, na natureza, populações que preencham todos os requisitos do equilíbrio, o teorema de Hardy-Weinberg fornece um modelo-base segundo o qual as frequências gênicas e genotípicas não mudam ao longo das gerações, e serve como hipótese nula para investigar se uma dada população está se alterando ao longo das gerações.

Ao testar a hipótese fundamental do teorema de Hardy-Weinberg, os evolucionistas têm investigado o papel da mutação, da migração, do tamanho da população, dos tipos de acasalamento e da ação da seleção natural nas mudanças evolutivas em populações naturais.

O Teorema é aplicado ainda em importantes pesquisas de melhoramento genético de plantas e animais e também no aconselhamento genético da espécie humana pois permite a estimativa das frequências genotípicas a partir das frequências gênicas e das frequências gênicas a partir das frequências genotípicas, especialmente quando se trata de alelos com relação de dominância.

O esquema a seguir mostra esta relação entre as frequências gênicas (no eixo do x) e genotípicas (no eixo do y), com destaque para o fato de que, independentemente da frequência dos alelos, a frequência dos heterozigotos nunca ultrapassa 0,5 ou 50%.



Em um trabalho publicado pelo geneticista de populações J.F.Crow em 1999, no Genetics 152: 821–825, e que pode ser visto no endereço : < <http://www.genetics.org/cgi/reprint/152/3/821> >, está transcrito o trabalho original de Hardy, publicado em 1908 na revista Science. Na realidade, o trabalho é uma “carta ao editor” e é extremamente curto e resumido. Mesmo assim, transformou-se num marco da Genética. Eis o texto, assim traduzido:

“Para o editor de Ciência: estou relutante em discutir a respeito de assuntos sobre os quais não tenho conhecimento especializado, e que eu esperava que fosse familiar aos biólogos. No entanto, algumas observações do Sr. Udny Yule, para as quais o Sr. RC Punnett tem chamado a minha atenção, sugerem que ainda pode ser oportuno tratar do assunto.

Suponha que Aa é um par de caracteres mendelianos, com A sendo dominante, e que, em qualquer geração, o número de dominantes puros (AA), heterozigotos

(Aa) e recessivos puros (aa) sejam igual a p: 2q: r. Por último, suponha que os números sejam bem grandes, de modo que acasalamentos possam ser considerados como aleatórios, que os sexos sejam uniformemente distribuídos entre as três variedades, e que todos são igualmente férteis. Uma matemática simples do tipo da tabuada é o suficiente para mostrar que, na próxima geração, os números serão: $(p+q)^2 : 2(p+q)(q+r) : (q+r)^2$, ou como $p_1 : 2q_1 : r_1$, mostram.

A questão interessante é - em que circunstâncias esta distribuição será a mesma que a da geração anterior? É fácil ver que a condição para isso é $q^2 = pr$. E uma vez que $q_1^2 = p_1 r_1$, quaisquer que sejam os valores de p, q, r, a distribuição, em qualquer caso, continuará inalterada após a segunda geração (Hardy 1908)".

Segundo consta, esta é a íntegra do trabalho publicado. A simplicidade do modelo, à qual Hardy se referiu, é: a distribuição das frequências dos alelos de um locus é um binômio e, como tal, tem suas propriedades bem definidas matematicamente. Segundo a história, as discussões de Yule com Punnett é que o primeiro dizia o seguinte: se um alelo fosse dominante, os genótipos dominantes deveriam ter, nas populações, uma frequência que se aproximasse de 75%, em referência ao 3:1, da geração F_2 , da 1ª Lei de Mendel. Segundo consta, Punnett não concordava com isto mas não conseguia explicar por quê. Como jogava "criquete" com Hardy, que trabalhava com matemática pura, apresentou o problema a ele.

Outro trecho do trabalho de Crow, também com tradução livre, conta um pouco da história do teorema:

"Quando eu comecei a ensinar genética, este princípio era chamado de Lei de Hardy. Mais tarde, Stern (1943) chamou a atenção para um artigo de Weinberg, também publicado em 1908, que demonstrava o mesmo princípio. A partir do artigo de Stern, o assunto passou a

ser chamado de Lei de Hardy-Weinberg. Logo foi salientado que, tanto Pearson quanto Castle, haviam utilizado os princípios da Lei de Hardy Weinberg, por volta de 1903, em alguns casos especiais. Porém, a pesada denominação "Lei de Castle-Pearson-Hardy-Weinberg" logo caiu sob o seu próprio peso. Evidentemente, um princípio tão simples como este deve ter ocorrido a muitos geneticistas nos primórdios do século. Sewall Wright disse uma vez que ele tinha usado a idéia, nos seus cálculos, muito antes que tivesse ouvido falar tanto de Hardy quanto de Weinberg".

A explicação, dada por ingleses e americanos para justificar o fato do Weinberg ter permanecido "esquecido" por 35 anos, é bizarra: - ele escreveu tudo em alemão. Com mais de 160 trabalhos publicados, Weinberg antecipou muitas das conclusões de Fisher e Wright, especialmente as relativas ao efeito do ambiente sobre a manifestação do fenótipo e, certamente, se consultado, teria contribuído para as questões teóricas da Teoria Sintética, ou NeoDarwinismo, da década de 1930.

Este teorema, que completa 100 anos em 2008, dada a sua importância teórica pode ser encontrado explicitado em todos os livros básicos de Genética e de Evolução, onde poderá ser encontrada sua expansão para casos de alelos múltiplos, herança ligada ao sexo, herança poligênica e as conseqüências da dominância e epistasia sobre o modelo. Considero dispensável fornecer aqui uma lista de referências bibliográficas. No entanto, sugiro, além do trabalho de Crow já citado, que seja acessado o e-book de autoria do Prof. Bernardo Beiguelman, disponível na página da Sociedade Brasileira de Genética (SBG), para maiores explicações e exemplos de aplicabilidade ("Bernardo Beiguelman, Genética de Populações Humanas, Cap1:A Lei de Hardy e Weinberg <<http://www.sbg.org.br/Ebooks.html>>).