Modelos BioMatemáticos

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

Pedro J.N. Silva
Sala 4.1.16
Departamento de Biologia Vegetal
Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa
Pedro.Silva@fc.ul.pt

Genética Populacional

Esquema

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

O que é uma mutação?

Uma mutação é qualquer processo que altere um alelo, transformando-o noutro.

Por exemplo, devido a erros na replicação do DNA, uma base pode ser substituída por outra, com uma certa probabilidade.

As mutações podem ser únicas (ie, podem ocorrer apenas uma única vez na história da população) ou recorrentes (ie, repetidas).

As taxas de mutação (a probabilidade de haver uma mutação por gene por geração) são muito variáveis, mas em condições naturais são sempre muito pequenas – 10^{-6} é uma ordem de grandeza típica.

Mutação recorrente

Consideremos o caso de dois alelos, A e a, com mutação recorrente de A para a com taxa (*i.e.*, probabilidade de mutação por gene por geração) constante u, e de a para A com taxa v e sejam p e q as frequências dos dois alelos (como anteriormente):

$$\begin{array}{ccc} \mathbf{A} & \underset{\mathbf{v}}{\overset{\mathbf{u}}{\rightleftarrows}} & \mathbf{a} \\ \mathbf{p} & & \mathbf{q} \end{array}$$

Mutação recorrente

Podemos usar este esquema simples de mutação para investigar várias questões de interesse biológico, tais como

(i) se existe algum equilíbrio do sistema formado pelos dois alelos,

(ii) quais os valores das frequências alélicas em equilíbrio (e em especial, se ele é polimórfico),

(iii) qual a estabilidade do equilíbrio, e

(iv) se for estável, a que velocidade tende o sistema para ele.

Mutação recorrente

$$\mathbf{A} \;\underset{\mathbf{v}}{\overset{\mathbf{u}}{\rightleftarrows}}\; \mathbf{a}$$

$$\mathbf{p} \qquad\qquad\qquad \mathbf{q}$$

Qual a frequência do alelo a numa geração?

Mutação recorrente

$$\underset{p}{A} \;\underset{v}{\overset{u}{\rightleftarrows}}\; \underset{q}{a}$$

A frequência do alelo a numa geração, q', é igual ao seu valor na geração anterior, q, adicionado da frequência dos alelos A que mutaram para a, e diminuído da frequência dos alelos a que mutaram para A

$$q' = q + up - vq$$

Mutação recorrente

$$q' = q + up - vq$$

A variação de q de uma geração para a seguinte, Δq, é

$$\begin{aligned}\Delta q &= q' - q \\ &= up - vq \\ &= u(1-q) - vq \\ &= u - (u+v)q\end{aligned}$$

Mutação recorrente

$$q' = q + up - vq$$

$$\Delta q = u - (u+v)q$$

Podemos encontrar o equilíbrio, determinando as frequências alélicas que correspondem a $\Delta q=0$

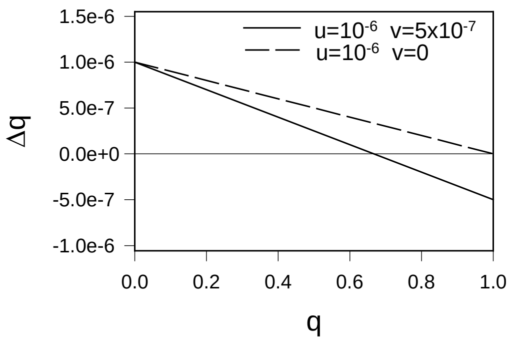
$$\Delta q = u - (u+v)\hat{q} = 0$$

$$\hat{q} = \frac{u}{u+v} \quad , \quad \hat{p} = \frac{v}{u+v}$$

Mutação recorrente

$$\Delta q = u - (u+v)q$$

Podemos estudar a estabilidade do equilíbrio de várias formas, por exemplo, a partir do gráfico de Δq



$$\Delta q = q' - q$$

Mutação recorrente

$$\Delta q = u - (u+v)q$$

Podemos também usar esta equação para estudar a estabilidade do equilíbrio analiticamente.

$$\Delta q = (u+v)\hat{q} - (u+v)q \qquad \hat{q} = \frac{u}{u+v}$$
$$= (u+v)(\hat{q} - q)$$

Como u e v são ambos positivos, o sinal de Δq depende apenas do sinal da diferença.

Se q estiver abaixo da sua frequência de equilíbrio, Δq é positivo, ou seja, q aumenta, aproximando-se do seu valor de equilíbrio (u+v<<1).

Se q estiver acima da sua frequência de equilíbrio…

Mutação recorrente

$$q' = q + up - vq$$

Podemos também usar esta equação para estudar a estabilidade do equilíbrio analiticamente.

Como a estabilidade está relacionada com desvios (ou diferenças) para o equilíbrio, vamos comparar a diferença de q para o seu valor de equilíbrio em duas gerações sucessivas

Mutação recorrente

$$q' = q + up - vq$$

$$\begin{aligned}(q-\hat{q})' &= q' - \hat{q} \\ &= (q + up - vq) - \hat{q} \\ &= (q-\hat{q}) + u(1-q) - vq \\ &= (q-\hat{q}) - (u+v)q + u\end{aligned}$$

$$\hat{q} = \frac{u}{u+v}$$

$$\begin{aligned}(q-\hat{q})' &= (q-\hat{q}) - (u+v)q + (u+v)\hat{q} \\ &= (q-\hat{q}) - (u+v)(q-\hat{q}) \\ &= (1-u-v)(q-\hat{q})\end{aligned}$$

Mutação recorrente

$$q' = q + up - vq$$

Podemos usar esta equação para calcular o valor de q ao longo do tempo. Usando os valores de u e v≠0 do gráfico:

t	q_t
0	0.50000000
1	0.50000025
2	0.50000050
3	0.50000075
4	0.50000100
5	0.50000125
6	0.50000145

Mutação recorrente

$$q' = q + up - vq$$

Por razões que se prendem com o estudo teórico do modelo, estamos sempre interessados na solução do modelo – neste caso, uma equação que nos dê de forma fechada o valor de q ao fim de um número arbitrário de gerações

Neste caso, e porque a variação das frequências alélicas é tão lenta, temos também um interesse prático: calcular o valor de q após 1, 2, ..., milhões de gerações não dá muito jeito...

Mutação recorrente

$$q' = q + up - vq$$

Felizmente a solução existe (e será deduzida nas próximas aulas):

$$\begin{aligned} q_t &= \hat{q} + \left(q_0 - \hat{q}\right)\left(1 - u - v\right)^t \\ &\cong \hat{q} + \left(q_0 - \hat{q}\right)e^{-t(u+v)} \end{aligned}$$

$$\hat{q} = \frac{u}{u+v}$$

Mutação recorrente

$$q_t = \hat{q} + \left(q_0 - \hat{q}\right)\left(1 - u - v\right)^t$$
$$\cong \hat{q} + \left(q_0 - \hat{q}\right)e^{-t(u+v)}$$

É também útil “inverter” estas equações, para obter o tempo necessário para levar a frequência do alelo a de um valor inicial q_0 a outro q_t, qualquer:

$$t = \frac{\ln \frac{q_t - \hat{q}}{q_0 - \hat{q}}}{\ln\left(1 - u - v\right)}$$
$$\cong \frac{1}{u+v} \ln \frac{\hat{q} - q_0}{\hat{q} - q_t}$$

Mutação recorrente

$$t = \frac{\ln \frac{q_t - \hat{q}}{q_0 - \hat{q}}}{\ln\left(1 - u - v\right)} \cong \frac{1}{u+v} \ln \frac{\hat{q} - q_0}{\hat{q} - q_t}$$

Este tempo é muito longo, já que as taxas de mutação aparecem no denominador

Mutação recorrente

$$q_t \cong \hat{q} + \left(q_0 - \hat{q}\right)e^{-t(u+v)} \qquad t \cong \frac{1}{u+v}\ln\frac{\hat{q}-q_0}{\hat{q}-q_t}$$

Como a variação das frequências alélicas é muito lenta, podemos também obter este par de equações de outra forma. Aproximamos Δq

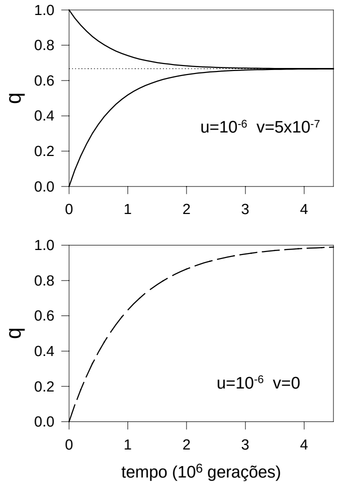
$$\Delta q = (u+v)(\hat{q}-q)$$

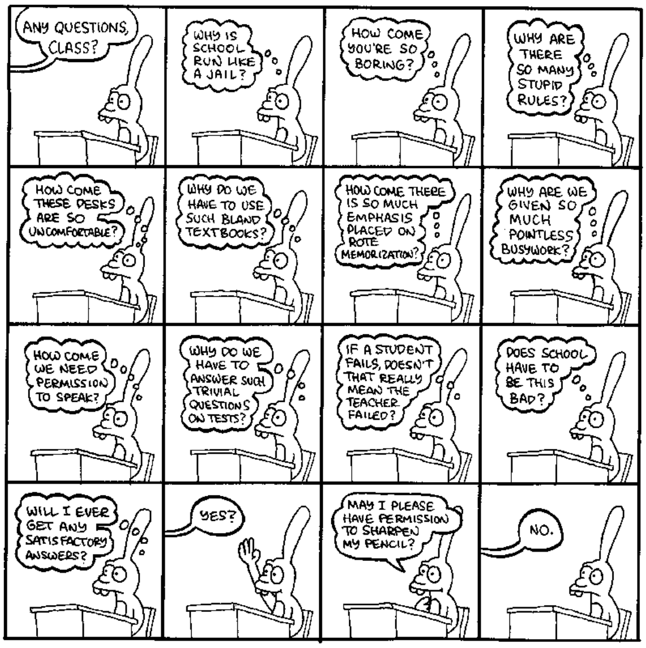
por

$$\frac{dq}{dt} = (u+v)(\hat{q}-q)$$

e integramos... TPC! :-)

Mutação recorrente




ANY QUESTIONS, CLASS?
WHY IS SCHOOL RUN LIKE A JAIL?
HOW COME YOU'RE SO BORING?
WHY ARE THERE SO MANY STUPID RULES?
HOW COME THESE DESKS ARE SO UNCOMFORTABLE?
WHY DO WE HAVE TO USE SUCH BLAND TEXTBOOKS?
HOW COME THERE IS SO MUCH EMPHASIS PLACED ON ROTE MEMORIZATION?
WHY ARE WE GIVEN SO MUCH POINTLESS BUSYWORK?
HOW COME WE NEED PERMISSION TO SPEAK?
WHY DO WE HAVE TO ANSWER SUCH TRIVIAL QUESTIONS ON TESTS?
IF A STUDENT FAILS, DOESN'T THAT REALLY MEAN THE TEACHER FAILED?
DOES SCHOOL HAVE TO BE THIS BAD?
WILL I EVER GET ANY SATISFACTORY ANSWERS?
YES?
MAY I PLEASE HAVE PERMISSION TO SHARPEN MY PENCIL?
NO.