



ALEXANDER KOVAČEC
Universidade de
Coimbra
kovacec@mat.uc.pt

LOTARIAS BIOLÓGICAS: EXEMPLOS DO PAPEL CLARIFICADOR DA MATEMÁTICA

Como noutras ciências assim também na genética, a matemática teve por diversas vezes um papel clarificador. As observações de Mendel sobre a hereditariedade podem ser deduzidas com simples considerações probabilísticas. Um matemático famoso que se desculpou (ou gabou?) de 'não ter feito nunca nada de útil', na verdade ajudou com um artigo de duas páginas a converter biólogos céticos à aceitação da teoria mendeliana. A nossa abordagem menos ortodoxa das leis de Mendel e da lei da estabilidade de Hardy-Weinberg – por polinómios em lugar das habituais tabelas – aplicar-se-ia a planetas distantes onde podem reinar leis de hereditariedade bem mais complicadas. Polinómios podem ajudar a um ictiólogo determinar quantas carpas, lúcios e trutas vivem em cada um de lagos diferentes se souber pouco mais do que com quantos peixes de cada espécie estes lagos em conjunto abastecem por dia um mercado próximo. Vejamos porquê...

Desde os primórdios os homens terão notado semelhanças entre pais e filhos; se curiosidade na altura já existia, interrogaram-se de certeza porquê. As ideias sobre isto até cerca de 1900 foram pouco convincentes. O naturalista Lescier de Buffon (1707-1788) pensava que os licores masculino e feminino contêm partículas enviadas por todas as partes do corpo que se ordenam miraculosamente para constituir o filho. E mesmo o pai da teoria da Evolução, Charles R. Darwin (1809-1882), viu cada célula do corpo como funcionando em dependência de pequeníssimas partículas, as 'gémulas'. As gémulas do pai e da mãe reencontrar-se-iam em cada célula do embrião, dotado assim de características intermédias entre as da célula paterna e as da célula materna.

No entanto, estas teorias não resistem a um exame minucioso. Na transmissão de geração para geração, as características individuais deviam desaparecer e após poucas gerações todos nós devíamos ter aparências quase iguais, contrariando o facto de que características dos pais que na geração dos filhos se podem não manifestar, podem reaparecer nos netos.

Muitos leitores terão conhecimento de que foi um frade da ordem dos Agostinhos, Gregor Mendel (1822-1884), que nos anos 1850 na cidade de Brünn (do império austro-húngaro, hoje Brno, na República Checa), com as suas experiências sistemáticas de



cruzamentos de plantas, trouxe pela primeira vez luz sobre o assunto. Com ele começou na biologia o que na física nos lembra de Galileu: por experiências sistemáticas e pacientes em situações simples, suprimiu influências perturbadoras e descobriu relações essenciais.

Durante oito anos, Mendel experimentou com a ervilha (*pisum sativum*). Com esta planta fez uma escolha feliz, pois poucas plantas exibem as leis da hereditariedade de forma tão pura como esta.

Será útil na nossa abordagem recordar duas coisas elementares:

a. A lei da distributividade implica que o produto de duas ou mais somas se obtém selecionando de todas as maneiras possíveis um termo em cada soma, multiplicando estes termos e adicionando todos os produtos obtidos, por exemplo $(a + b + c)(d + e) = ad + bd + cd + ae + be + ce$. Junto com a comutatividade, obtemos regras tais como

$$(a + b)(a + b) = a^2 + 2ab + b^2.$$

b. Da teoria das probabilidades sabemos que a probabilidade de dois eventos independentes acontecerem é igual ao produto das probabilidades dos dois eventos. Por exemplo, a probabilidade de no lançamento simultâneo de um dado e de uma moeda não viciados se obter o par (5, cara) é $(1/6)(1/2) = 1/12$.

É devido a estas observações (a) e (b) que a contabilização da totalidade dos resultados possíveis em certas considerações probabilísticas é feita de forma muito cómoda com polinómios. Por exemplo, se numa urna há duas letras x e três y s, a probabilidade de tirar da urna ao acaso um x é $\frac{2}{5}$, enquanto a probabilidade de tirar um y é $\frac{3}{5}$; informação que codificamos convenientemente pelo polinómio $\frac{2}{5}x + \frac{3}{5}y$. Se numa outra urna houver um x , três y s e dois z s, informação codificada por $\frac{1}{6}x + \frac{3}{6}y + \frac{2}{6}z$, então, calculando o produto das duas combinações lineares, obtemos $\frac{1}{15}x^2 + \frac{3}{10}xy + \frac{3}{10}y^2 + \frac{2}{15}xz + \frac{1}{5}yz$. Torna-se claro que este polinómio nos informa corretamente de que na experiência 'tirar uma letra de uma das urnas, e uma letra da outra urna', a probabilidade de tirar 'x's de ambas as urnas é $\frac{1}{15}$, a de tirar um x de uma das urnas e um y da outra é $\frac{3}{10}$; a de tirar y s de ambas é $\frac{3}{10}$; a de tirar um x e um z é $\frac{2}{15}$, e a de tirar um y e um z é $\frac{1}{5}$. Esta técnica pode ser directamente generalizada a três ou mais urnas. Os polinómios obtidos seriam produtos respectivamente de três ou mais fatores.

Voltando ao nosso tópico, para obtermos gráficos simples vamos supor que fazemos experiências com plantas de aspetos básicos \square , a que chamamos 'quadradas'; e \triangle , a que chamamos 'triângulas'. Além de ser 'lisa', uma triângula pode ocorrer ainda com um 'ponto': \blacktriangle .

O que nós vemos nestas plantas são apenas os seus 'fenótipos': a forma como os genes – que Mendel viria a descobrir e a chamar fatores – se manifestam. Imaginem Mendel a fazer as experiências seguintes e apontando de seguida os resultados no seu caderno como todo o bom naturalista faz.

Ensaio 1: Cruzar quadradas vermelhas \blacksquare com quadradas brancas \square .

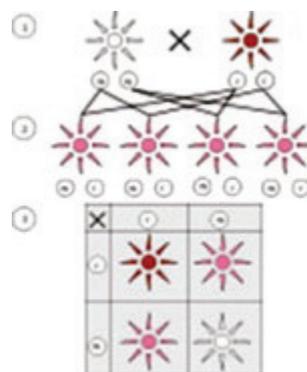
Resultado: Todas as quadradas-filhos, i.e., as quadradas da geração filial F_1 , são de cor-de-rosa: resulta em

$$\blacksquare \times \square \text{ resulta em } \square \blacksquare \square \square \text{ (apenas).}$$

Ensaio 2: Cruzar quadradas da geração F_1 entre si.

Resultado: Os filhos que constituem a geração F_2 não são todos iguais; na verdade, em termos estatísticos, saem em cada quatro uma quadrada vermelha, duas de cor-de-rosa e uma branca:

$$\square \times \square \text{ resulta em } \blacksquare \square \square \square.$$



Com estas experiências, que em livros seriam explicadas com figuras como a mostrada, a teoria dos licores de Buffon e de Darwin cai definitivamente por terra, pois segundo eles devíamos obter aqui flores cor-de-rosa apenas. Talvez pelos seus estudos matemáticos

anteriores, Mendel tenha tido a ideia genial de que o fenótipo não é governado por um fator hereditário só, mas por dois. Supondo que a cor da quadrada é determinada por dois fatores que designamos por R (red) e W (white), e que ambos exercem a mesma influência sobre a cor, então devemos supor que as quadradas \blacksquare têm dois fatores R ; diríamos hoje que são do *genótipo* RR , as quadradas \square são do *genótipo* RW , e as quadradas \square são do *genótipo* WW . Se supusermos ainda, como é natural, que na criação de um filho cada um dos fatores de pai e mãe são transmitidos com a mesma probabilidade, então chegamos exatamente aos resultados descritos.

De facto, para o ensaio 1 justifica-se o cálculo polinomial

$$\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}R\right)\left(\frac{1}{2}W + \frac{1}{2}W\right) = \frac{1}{4}(RW + RW + RW + RW) = RW;$$

e para o ensaio 2 o cálculo

$$\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}W\right)\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}W\right) = \frac{1}{4}(RR + RW + WR + WW) = \frac{1}{4}RR + \frac{1}{2}RW + \frac{1}{4}WW.$$

Na verdade, sabe-se hoje a nível molecular e cromossómico o que Mendel intuiu: da perspetiva matemática pode pensar-se do processo da aquisição de uma determinada característica por um filho como se este fosse 'escolher' um gene da 'urna' dos genes (correspondente à característica) do pai e um tal gene da urna da mãe.

Resultados mais típicos do que os anteriormente relatados são aqueles nos quais um gene domina o outro.

Ensaio 3: Cruzar triângulas vermelhas de genótipo puro, RR com triângulas brancas rr . \triangle

Resultado: Todas as triângulas da geração F_1 são vermelhas:

▲ ▲ ▲ ▲ ...

Ensaio 4: Cruzar triângulas da geração F_1 entre si.

Resultado: Obtemos triângulas vermelhas e brancas em números que estão na razão 3:1.

▲ × ▲ resulta em ▲ ▲ ▲ ▲.

Estes resultados pôde explicar supondo que nas triângulas o fator (hoje chamado alelo) responsável pelo vermelho é 'dominante', e o alelo que dava cor branca é 'recessivo'. Alelos dominantes são usualmente designados por letras grandes; a sua presença ou ausência sozinha determina a manifestação ou não de uma característica; para os alelos recessivos usam-se as mesmas letras, mas pequenas. Assim só flores de genótipos rr são brancas. Ao ensaio 3 corresponde o mesmo cálculo do ensaio 1:

$$\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}R\right)\left(\frac{1}{2}r + \frac{1}{2}r\right) = \frac{1}{4}(Rr + Rr + Rr + Rr) = Rr$$

explica porque na geração F_1 temos apenas vermelhas, que, no entanto, são mistas (heterozigóticos), enquanto os seus pais foram todos puros (homozigóticos). Os resultados dos ensaios 1 e 3 foram cristalizados na 1ª Lei de Mendel, dita Lei da Uniformidade: se cruzarmos dois indivíduos de raça pura, i.e., homozigóticos que diferem num par de alelos, os híbridos da geração F_1 são todos iguais. No caso da hereditariedade

intermédia, o fenótipo dos indivíduos F_1 tem um aspeto compreendido entre aqueles dos pais (ensaio 1); no caso da hereditariedade dominante, um dos alelos sozinho (o dominante) determina o fenótipo, o outro dito recessivo não se manifesta nesta geração. Ao ensaio 4 corresponde o mesmo cálculo do ensaio 2, mas as interpretações dos cálculos diferem por razões da existência de um alelo dominante: na geração F_2 que nasce da geração F_1 , temos o cálculo

$$\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}r\right)\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}r\right) = \left(\frac{1}{4}RR + \frac{1}{2}Rr + \frac{1}{4}rr\right);$$

se 'algebrizarmos' a passagem para os fenótipos fazendo corresponder a RR e a Rr a mesma letra, digamos \bar{R} ; e a rr a letra \bar{r} . Obtemos assim os polinómios simples \bar{R} e $3\bar{R} + \bar{r}$, que explicam o resultado de que o número das vermelhas está para as brancas como 3:1.

Vimos aqui a 2ª Lei de Mendel, a Lei da Segregação em acção: se cruzarmos os monohíbridos da geração F_1 , os genótipos vão dividir-se nas razões estatísticas 1 : 2 : 1. No caso da hereditariedade intermédia, estas razões valem também para os fenótipos; mas simplificam para 3 : 1 para os fenótipos no caso da hereditariedade dominante.

Exercício: *Quais as razões numéricas esperadas por cruzamentos de triângulas $Rr \times rr$, $RR \times Rr$?*

Naturalmente, testar as suas hipóteses sobre recessividade e dominância terá sido bem complicado para Mendel: do aspeto vermelho sozinho não se sabe se uma triângula é do genótipo RR ou Rr . Mas das suas próprias hipóteses decorre um método para identificar um conjunto de triângulas vermelhas de genótipo RR .

Problema: O leitor diga como.

Finalmente podemos examinar se existe ou não alguma dependência entre a cor (governada por alelos R,r) e o aspeto de ser liso ou ter ponto (governado pelos alelos L,l) de triângulas.

Ensaio 5: Cruzar triângulas vermelhas lisas de genótipos $RR LL$ com triângulas brancas $rr ll$ pontuadas.

Resultado: As triângulas da geração F_1 são todas vermelhas lisas:

▲ × ▲ resulta em ▲, ▲... apenas.

Este resultado obtém-se porque as propriedades de cor e de ser lisa ou pontuada são independentes. São pro-

vocadas por genes que residem em loci (posições) distintos dos cromossomas. O resultado corresponde ao cálculo $\frac{1}{16}(R+R)(L+L)(r+r)(l+l)$ no qual o fator $\frac{1}{16}$ é o produto de fatores $\frac{1}{2}$ que estariam à frente de cada letra. Expandindo o polinómio, obtém-se evidentemente $RrLl$; e como R domina r e L domina l , todas as flores são vermelhas e lisas. O polinómio dos fenótipos é $\bar{R}\bar{L}$.

Ensaio 6: Cruzar triângulas da geração F_1 entre si.

Resultado: Em dezasseis flores esperam-se:

$$9\blacktriangle, 3\triangle, 3\blacktriangle, 1\triangle.$$

Este resultado obtém-se expandindo o produto

$$\frac{1}{16}(R+r)(L+l) \cdot (R+r)(L+l)$$

que significa que no cruzamento o acaso vai escolher no pai, no locus responsável pela cor, um dos alelos R ou r e no locus responsável pelo aspeto um dos alelos L ou l , onde cada escolha é feita com a mesma probabilidade $\frac{1}{2}$.

Exatamente o mesmo acontece quanto à escolha dos alelos da mãe.

Calculando o produto, obtém-se $R^2L^2 + 2R^2Ll + R^2l^2 + 2RrL^2 + 4RrLl + 2Rrl^2 + r^2L^2 + 2r^2Ll + r^2l^2$. Passando para os fenótipos, substituímos os fatores LL e Ll por \bar{L} ; RR e Rr por \bar{R} ; ll por \bar{l} ; e rr por \bar{r} . Resulta $\bar{R}\bar{L} + 2\bar{R}\bar{L} + \bar{R}\bar{l} + 2\bar{R}\bar{l} + 4\bar{R}\bar{l} + 2\bar{R}\bar{r} + \bar{r}\bar{L} + 2\bar{r}\bar{L} + \bar{r}\bar{l} = 9\bar{R}\bar{L} + 3\bar{R}\bar{l} + 3\bar{r}\bar{L} + \bar{r}\bar{l}$, o que explica perfeitamente a experiência 6, supondo as hipóteses de independência.

Os resultados obtidos nos ensaios 5 e 6 são expressos pela 3ª Lei de Mendel, a Lei da Recombinação dos Genes: se cruzarmos dihíbridos, então os alelos que dizem respeito a fenótipos distintos transmitem-se de formas independentes.

Uma das objeções que os biólogos aduziram contra as leis de Mendel foi que características raras (como o canhotismo ou doenças raras) deviam, ao fim de poucas gerações, desaparecer-se; uma ideia associada à teoria do licor.

Em 1908, o matemático Godfrey Harold Hardy, famoso pelos seus resultados obtidos na análise e na teoria dos números, bem como pelo seu controverso livro de honestas confissões [H], e autonomamente, o médico alemão Weinberg mostraram que, pelo contrário, independentemente da distribuição das frequências dos genótipos em sistemas de 2 alelos, numa população panmista, a partir da primeira geração filial as frequências dos três genótipos possíveis ficam constantes. Uma população diz-se panmista se a probabilidade de dois

genótipos se cruzarem for o produto das probabilidades de encontrar os ditos genótipos na população. O resultado viria a ser conhecido como a Lei da estabilidade de Hardy-Weinberg.

Vamos trabalhar com os genótipos RR , Rr , rr , respetivamente. Supomos que estes se encontram numa dada população com as frequências a, b, c , respetivamente.

Como um qualquer sujeito de um dos referidos genótipos dá exatamente um dos seus alelos ao seu filho, podemos esperar outra vez que o produto de dois polinómios dê o resultado pretendido.

Em generalização direta do que fizemos antes, fazemos o cálculo

$$\begin{aligned} & \left(a\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}r\right) + b\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}r\right) + c\left(\frac{1}{2}R + \frac{1}{2}r\right)\right)^2 \\ &= \left(\left(a + \frac{b}{2}\right)R + \left(c + \frac{b}{2}\right)r\right)^2 \\ &= \left(a + \frac{b}{2}\right)^2 RR + 2\left(a + \frac{b}{2}\right)\left(c + \frac{b}{2}\right)Rr + \left(c + \frac{b}{2}\right)^2 rr \\ &= a'R^2 + b'Rr + c'r^2. \end{aligned}$$

Aqui, no último passo definimos implicitamente a', b', c' como coeficientes dos monómios R^2, Rr, r^2 , respetivamente; são também as probabilidades de encontrar os genótipos RR, Rr, rr na população filial. Estes coeficientes desempenham para esta geração o papel que a, b, c desempenharam para os pais. Os cálculos mostram-nos então que à passagem dos pais para os filhos corresponde um mapeamento

$$\begin{aligned} (a, b, c) &\xrightarrow{\phi} (a', b', c') \\ &:= \left(\left(a + \frac{b}{2}\right)^2, 2\left(a + \frac{b}{2}\right)\left(c + \frac{b}{2}\right), \left(c + \frac{b}{2}\right)^2\right). \end{aligned}$$

Seja agora $(a'', b'', c'') = \phi(a', b', c')$. Então,

$$\begin{aligned} a'' &= \left(a' + \frac{b'}{2}\right)^2 \\ &= \left(\left(a + \frac{b}{2}\right)^2 + \left(a + \frac{b}{2}\right)\left(c + \frac{b}{2}\right)\right)^2 \\ &= \left(a + \frac{b}{2}\right)^2 \left(\left(a + \frac{b}{2}\right) + \left(c + \frac{b}{2}\right)\right)^2 \\ &= \left(a + \frac{b}{2}\right)^2 \cdot 1 = a', \end{aligned}$$

dado a que a, b, c designam probabilidades de soma 1.

Exercício: O leitor estabeleça de forma análoga que $b'' = b'$ e $c'' = c'$, concluindo a prova de que $\phi \circ \phi = \text{id}$, ou seja, que ϕ é idempotente. Finalmente, convença-se de que esta idempotência estabelece a lei de Hardy Weinberg.

A matemática das leis de Mendel é relativamente simples e podíamos ter dispensado a nossa teoria. Mas, ao contrário do que é possível com tabelas, podíamos tratar com a ferramenta contabilística de polinómios – na qual podemos ver germes do que na análise combinatória é conhecido pelo termo 'funções geradoras' – também leis mendelianas em planetas distantes onde na procriação estão envolvidos três ou mais sexos e a transmissão dos alelos não é equiprobabilística.

Mas também o nosso planeta nos coloca questões onde a matemática apresentada é útil. Acessível a um leitor que tenha absorvido o método aqui exposto é o seguinte problema.

Problema. Um ictiólogo já há tempos queria saber a distribuição das frequências relativas de carpas, lúcios e trutas em três lagos 1, 2, 3 vizinhos. A obtenção de tais dados é custosa, mas quis a sorte que ouvisse de três pescadores amigos que mantiveram durante dois anos (730 dias) o costume diário de cada um ir a um lago diferente e esperar até que um dos desejados peixes mordesse o isco.

No jantar conjunto de cada dia cada um punha o seu peixe na mesma panela. Registavam também em que consistiam os seus jantares.

Contactados, emprestaram os seus registos ao cientista, que conseguiu construir a seguinte tabela, que lhe dizia que em 100 dias comeram três carpas, em 176 dias a panela continha duas carpas e um lúcio, etc.

| | | |
|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|
| três carpas 100 | duas carpas, um lúcio 176 | uma carpa, dois lúcios 89 |
| três lúcios 13 | duas carpas uma truta 120 | um peixe de cada espécie 156 |
| dois lúcios, uma truta 36 | uma carpa, duas trutas 20 | um lúcio, duas trutas 20 |

Sendo amigo matemático do ictiólogo, o leitor é capaz de o informar de qualquer coisa como de que num dos lagos os números de carpas, lúcios e trutas estão aproximadamente nas razões 3:1:5, no outro dos lagos etc.? Desta forma poupava-lhe imenso trabalho, tempo e dinheiro, além de se tornar coautor do próximo artigo científico do ictiólogo, o que não seria de todo mal para a carreira.

Explicámos aqui alguma matemática útil em certas considerações probabilísticas e, em particular biológicas. As fascinantes histórias da descoberta e da bioquímica da leis mendelianas, tivemos de simplificar radicalmente. Estas vertentes da narrativa mendeliana encontram-se, por exemplo, em [J],[A],[W].

REFERÊNCIAS

[J] Albert Jacquard, *Elogio da Diferença: a genética e os homens*, Publicações Europa-América, 1989.

[A] Peter Atkins, *O Dedo de Galileu: As dez grandes ideias da ciência*, Gradiva, 2007.

[H] G. H. Hardy, *A Mathematician's Apology*, Cambridge, 1967.

[W] Wikipédia, procurar Mendel, Mendelian Inheritance e links ligados a estes temas.



VISITE O CLUBE DE MATEMÁTICA
DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE MATEMÁTICA

- ✓ ARTIGOS DE OPINIÃO
- ✓ HISTÓRIAS
- ✓ ENTREVISTAS
- ✓ PASSATEMPOS
- ✓ PROBLEMAS
- ✓ PRÉMIOS

TUDO ISTO E MUITO MAIS EM WWW.CLUBE.SPM.PT