

JULIANA KÁTIA DA SILVA

**UMA ABORDAGEM ESTOCÁSTICA DA EVOLUÇÃO DO
SEXO E RECOMBINAÇÃO**

RECIFE-PE - FEV/2009



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA E ESTATÍSTICA APLICADA

UMA ABORDAGEM ESTOCÁSTICA DA EVOLUÇÃO DO SEXO E RECOMBINAÇÃO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biometria e Estatística Aplicada como exigência parcial à obtenção do título de Mestre.

**Área de Concentração: Desenvolvimento de Métodos Estatísticos e
Computacionais**

Orientador: Prof. Dr. Paulo Roberto de Araújo Campos
Co-orientadora: Profa. Dra. Viviane Moraes de Oliveira

RECIFE-PE - FEV/2009.

FICHA CATALOGRÁFICA

S586a Silva, Juliana Kátia da
Uma abordagem estocástica da evolução do sexo e recom -
binação / Juliana Kátia da Silva. -- 2009.
67 f. : il.

Orientador : Paulo Roberto de Araújo Campos
Dissertação (Mestrado em Biometria e Estatística Aplicada)
Universidade Federal Rural de Pernambuco. Departamento
de Estatística e Informática.
Inclui anexo e bibliografia.

CDD 575.101 82

1. Sexo
 2. Recombinação
 3. Epistasia
 4. Catraca de Muller
 5. Seleção purificadora
- I. Campos, Paulo Roberto de Araújo
II. Título

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOMETRIA E ESTATÍSTICA APLICADA

UMA ABORDAGEM ESTOCÁSTICA DA EVOLUÇÃO DO SEXO E RECOMBINAÇÃO

Juliana Kátia da Silva

Dissertação julgada adequada para obtenção do título de mestre em Biometria e Estatística Aplicada, defendida e aprovada por unanimidade em 16/02/2009 pela Comissão Examinadora.

Orientador:

Prof. Dr. Paulo Roberto de Araújo Campos
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Caio Veloso Sátiro
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof. Dr. Alexandre Rosas
Universidade Federal da Paraíba

Prof. Dr. Adauto José Ferreira de Souza
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dedico, com carinho a todos os meus familiares que direta ou indiretamente contribuíram para realização deste trabalho.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus que sempre esteve presente em todas as fases da minha vida o que não poderia ter sido diferente em mais esta etapa. Quem acima de tudo deu-me forças e me concedeu a graça de concluir este trabalho.

Ao meu pai Antônio Ludugero da Silva (in memoriam) sempre lembrado por todos como um bom homem e que de alguma forma deve estar vendo o cumprimento de mais essa etapa de minha vida e torcendo por isso. À minha mãe Gilvanete Alves da Silva sempre muito paciente, positiva e otimista com as escolhas que eu fazia além de ser uma das maiores incentivadoras em todos os momentos da minha vida.

Às minhas tias Giselda Alves do Nascimento e Janete Alves do Nascimento e à minha avó Marinalva Alves do Nascimento minhas “patrocinadoras” desde o tempo de colégio (e principalmente no início do mestrado), que deram suporte após a perda de meu pai e sempre estiveram preocupadas com a minha educação, meus estudos e conseqüentemente com o meu futuro e continuam assim até hoje.

Ao meu irmão Djalma Ludugero da Silva, praticamente meu segundo pai, sempre brincalhão e amigo. À minha irmã Janaína Kátia da Silva, apesar de algumas briguinhas somos unidas. Estes dois de algum modo estão sempre presentes em todas as etapas da minha vida e gosto deles de graça.

Aos primos e primas e demais parentes que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho e que torceram para minha vitória.

Ao Programa de Pós-graduação em Biometria e Estatística Aplicada assim como aos coordenadores e professores que fazem parte deste e que me acolheram de braços abertos neste programa. Em especial ao professor Dr. Eufrázio de Souza Santos pela confiança depositada em mim; ao Gauss Moutinho Cordeiro tanto pelos ensinamentos passados em termos da disciplina de Inferência Estatística como também pelas lições de vida; à Laélia Campos pela orientação na disciplina de Estágio a Docência e conseqüentemente pela amizade adquirida; e à Viviane Morais pela simpatia constante e por estar sempre disposta a ajudar no que fosse preciso.

Ao meu orientador professor Dr. Paulo Roberto de Araújo Campos por sua dedicação, competência e atenção dedicada a esta dissertação. Sempre presente em todas as etapas de desenvolvimento agindo como um verdadeiro orientador procurando ajudar em tudo que fosse possível para a conclusão, tendo até muitas vezes a paciência testada em determinados momentos. Mas acima de tudo, competente ao executar este trabalho de orientação.

Ao incentivo dado pelos amigos do tempo de colégio, Clécia Maria Carlos Maia, Rafaela de Melo Almeida Magalhães, Bruno Rodrigo Cunha de Abreu, Maria Carla Tavares Ribeiro, Luis Henrique Souza Alves e Débora Thaís Cavalcanti, para cumprir mais essa etapa, provando que apesar de termos seguido caminhos diferentes continuamos sendo amigos. E aos não tão presentes, mas que de certa forma fazem parte de minha vida.

Aos amigos de jornada desde a graduação, ou pelo menos parte dela. Alessandro Henrique da Silva Santos, um dos amigos que consegui conquistar ao fazer o curso de Estatística e uma das amizades que faço questão de manter por muitos e muitos anos mais, tenho o maior orgulho de fazer parte do seu ciclo de amizades, obrigada por tudo. E Vanessa Kelly dos Santos amiga a cerca de seis anos, mas parece que somos até amigas de infância ou irmãs, sempre disposta a ajudar no que fosse preciso, disposta até a comprar briga com quem quer que fosse não só para me defender como a qualquer amigo, dando uns puxões de orelha ou até mesmo uns empurrões para me alertar ou incentivar a fazer alguma coisa. Esses dois são pessoas maravilhosas que agradeço a Deus todos os dias por fazerem parte da minha vida e espero que assim permaneçam por bastante tempo ainda.

Ao Wagner Barreto de Souza, cuja amizade também foi conquistada durante a graduação, sempre disposto a “socorrer” no que fosse preciso, super prestativo, amigo e acima de tudo brincalhão, uma pessoa da qual tenho o maior prazer de que faça parte da minha vida, pois tem um grande e puro coração e merece ser muito feliz. Ao Saulo Roberto também que apesar de não morar mais em Recife, está sempre querendo saber sobre as minhas conquistas e também está sempre disposto a ajudar no que for possível. Agradeço a Deus também por eles fazerem parte da minha vida.

Aos demais amigos conquistados durante a graduação e que sempre me incentivaram a alcançar meus objetivos, Syntia Regina, Emmanuelle Araújo, Raul Elias, Claudyvan Paiva, Robson Florêncio, Hemílio Fernandes e tantos outros que não teria como citar aqui, mas estão sempre presentes em meu coração.

Ao Adriano Victor Lopes, ao Luis Henrique Gama e ao Esdras Adriano Barbosa, também já amigos da graduação, pelo “acolhimento” e apresentações ao programa da Biometria e Estatística Aplicada. Além de sempre estarem dispostos a ajudar no que fosse preciso. À Rosangela Silveira também pela receptividade ao programa.

A todos os amigos conquistados na pós-graduação pela convivência durante esses anos. Em especial à Katiane Silva Conceição, um amiga baiana que conquistei, por sempre está preocupada, disposta a ajudar, e pelas suas opiniões sinceras sempre voltadas para o bem. Ao Felipe Ricardo Santos de Gusmão e ao Erinaldo Leite Siqueira Júnior pelo apoio dispensado durante o desenvolvimento deste trabalho, sempre bem humorados.

Aos demais componentes do programa de Biometria e Estatística Aplicada (professores, secretários, mestrandos) em especial à Amanda Lira, amiga “importada” de Campina Grande - PB, que com sua alegria constante consegue contagiar-nos e fazer esquecer um pouco dos problemas; à Maíra Santos, que demonstrou ser mais amiga do que eu pensava, sempre disposta a ajudar no que fosse necessário; ao Tadeu Rodrigues que como ele mesmo diz, é mil e uma utilidades e até mesmo quando não pode se sacrifica para ajudar os amigos e à Rejane Brito pelo carinho demonstrado durante esse tempo de mestrado.

À Zuleide França por todo carinho maternal dispensado durante a convivência no departamento e por sempre nos incluir em suas orações. Ao secretário Marco Antônio dos Santos por toda dedicação dada ao programa.

Aos colegas de laboratório Carlos Augusto, Osmar Santos, Pedro Neto e Yuri Romma pela companhia durante os trabalhos iniciais desta dissertação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) pelo apoio financeiro.

Enfim, obrigada a todos por terem me ajudado a construir mais essa parte da minha história. Inclusive àqueles que não citei o nome. Para completar transcrevo a seguir um trecho de um livro que acho muito legal:

“Não é suficiente entender.

É preciso aprender.

E aprender é repetir até ser capaz de fazer por si mesmo.”

“A alma humana avança constantemente,
mas em linha espiral.”

Goethe

“A vida resulta da sobrevivência não-aleatória
de replicadores aleatoriamente mutantes.”

Richard Dawkins

Resumo

O entendimento dos mecanismos centrais que favorecem o sexo e a recombinação nas populações é um das questões fundamentais, e que ainda se encontra indefinida, na Biologia Evolucionária. Diversos modelos e teorias têm sido propostos de forma a melhor compreender a predominância do sexo e recombinação na natureza. Uma teoria de sucesso deve ser capaz de mostrar que existem mecanismos que contrabalanceiem os custos imediatos associados à reprodução sexuada. Aqui nesta dissertação de mestrado fazemos uma extensão de um modelo estocástico para o estudo do sexo, de forma agora a verificarmos em que condições a epistasia (interação entre genes) favorece a fixação do modo de reprodução sexuada, e que mecanismos evolucionários contribuem para isto. Consideramos um modelo de população finita que assume a existência de um alelo modificador de recombinação que é então inserido em uma população inicialmente assexuada. O destino desse alelo é então analisado. Verificamos que o sexo é pouco favorecido quando consideramos o relevo com epistasia antagonística, tornando-se vantajoso em um pequeno intervalo de valores do parâmetro seletivo s_d . Já no caso da epistasia sinérgica, observamos uma grande vantagem para a recombinação em duas regiões distintas: uma para pequenos valores de s_d , e neste caso é a Catraca de Muller o mecanismo responsável pela vantagem; e na segunda região para grandes valores de s_d , o mecanismo responsável é o efeito Hill-Robertson, em que a recombinação atua de forma a aumentar a eficácia da seleção purificadora.

Palavras-chave: Sexo, recombinação, epistasia, catraca de Muller, seleção purificadora.

Abstract

The understanding of the central mechanisms favouring sex and recombination in real populations is one of the fundamental issues in evolutionary biology. Based on a previous stochastic formulation to the study of sex, here we aim to investigate the conditions under which epistasis favours the fixation of the sexual mode of reproduction in a given population. Besides, we try to identify the evolutionary forces which contribute to this process. Our model considers a finite population model which assumes the existence of a recombination modifier allele which can activate the recombination mechanism. We have found that sex is very little favoured in a scenario of antagonistic epistasis, and this advantage only takes place in a narrow range of values of the selection coefficient, s_d . On the other hand, synergistic epistasis favours recombination in a very broad domain. However, the major mechanism contributing to the spreading of the modifier allele depends on the range of values of s_d . At large s_d background selection favours recombination since it increases the efficacy of selection, while at low s_d Muller's ratchet is the leading mechanism.

Keywords: Sex, reproduction, epistasis, Muller's ratchet, purifying selection.

Lista de Figuras

2.1	Ilustração de um Gene.	5
2.2	Ilustração do processo de Recombinação Genética.	9
2.3	Esquema da atuação da seleção natural sobre determinada população.	10
2.4	Herman Joseph Muller observando um de seus experimentos.	13
3.1	Estrutura básica de um algoritmo genético.	18
3.2	Esquematização do processo de geração de uma nova população.	19
3.3	Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.1$ e $\alpha = 0.5$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$	20
3.4	Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.02$ e $\alpha = 0.5$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$	21
3.5	Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.1$ e $\alpha = 1.0$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$	22
3.6	Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.02$ e $\alpha = 1.0$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$	22
3.7	Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.1$ e $\alpha = 2.0$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$	23

3.8	Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.02$ e $\alpha = 2.0$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$	23
3.9	Número mínimo de mutações, K_{min} , em função do tempo. Os valores dos parâmetros são: $N = 1000$, $s_d = 0.01$ e $U_d = 0.1$ (parte (a)) e $U_d = 0.02$ (parte (b)). Os resultados são médias de 20 simulações independentes.	24
3.10	Evolução temporal do fitness médio da população. Os parâmetros considerados são: $N = 1000$, $s_d = 0.01$ e $U_d = 0.1$ (parte (a)) e $U_d = 0.02$ (parte (b)). Os resultados são médias obtidas em 20 amostras independentes.	25
4.1	Esquema descrevendo o mecanismo de recombinação.	31
4.2	Esquema de como ocorre a fixação ou a perda do alelo modificador da recombinação.	31
4.3	Esquema de como a recombinação atua. Antes da recombinação o primeiro indivíduo tem três mutações deletérias (aqui representadas por pequenos retângulos tracejados), e o segundo tem apenas duas mutações. Após a recombinação, o primeiro indivíduo passa a ter então duas mutações, enquanto que o segundo passa a ter três. A linha vertical tracejada indica a posição a partir da qual ocorre a troca genética. A posição de troca é escolhida aleatoriamente no intervalo $(0, 1]$	32
4.4	Probabilidade relativa de fixação do alelo modificador da recombinação em função do parâmetro seletivo s_d . As curvas correspondem a diferentes tamanhos de populações N : $N = 500$ (●), $N = 1000$ (●), $N = 2000$ (●). Consideramos aqui um relevo multiplicativo.	33
4.5	Algumas curvas da função de densidade de probabilidade Gama variando o parâmetro de forma λ e o parâmetro de escala β que nesta parametrização é igual a $1/\theta$	34
4.6	Probabilidade de fixação como função do valor médio de s_d . Os parâmetros são $N = 5000$, $U_d = 1.0$, $r = 0.5$ e parâmetros de forma $\lambda = 1$ (círculos cheios), $\lambda = 2$ (círculos vazios) e $\lambda = 10$ (triângulos). Aqui consideramos o relevo multiplicativo.	35
4.7	Probabilidade relativa de fixação do alelo modificador da recombinação em função do parâmetro seletivo s_d . As curvas distintas correspondem a diferentes valores de epistasia α : $\alpha = 0.5$ (●), $\alpha = 1.0$ (●) e $\alpha = 2.0$ (●).	36

4.8 Valor médio do fitness como uma função do tempo. A linha preta é o fitness médio para uma população assexuada e a linha vermelha corresponde a população sujeita à recombinação. Os parâmetros são $N = 1000$, $U_d = 1.0$, $r = 0.5$ e $s_d = 0.1$ (curvas inferiores), $s_d = 0.5$ (curvas superiores), $s_d = 1 \times 10^{-3}$ (inserção da esquerda). Na inserção da direita mostramos a distribuição de mutações deletérias na população na geração $t = 1000$. Nesta figura temos $\alpha = 0.5$ 37

4.9 Média do fitness populacional como uma função do tempo. A linha preta é o fitness médio para uma população assexuada e a linha vermelha corresponde a população sujeita a recombinação. Os parâmetros são $N = 1000$, $U_d = 1.0$, $r = 0.5$. No painel da esquerda mostramos \bar{w} para $s_d = 1 \times 10^{-5}$ (curvas superiores) e $s_d = 1 \times 10^{-4}$ (curvas inferiores). No painel da direita consideramos $s_d = 0.01$ (curvas inferiores), $s_d = 0.1$ (curvas intermediárias) e $s_d = 0.5$ (curvas superiores). Nesta figura consideramos a epistasia sinérgica, ou seja, $\alpha = 2.0$ 38

Sumário

1	INTRODUÇÃO	1
2	REVISÃO DE LITERATURA	4
2.1	Genética de Populações	4
2.1.1	Gene	4
2.1.2	Evolução	6
2.1.3	Modelos	12
2.2	A Catraca de Muller	13
2.2.1	Muller	13
2.2.2	A catraca	14
3	MODELO COMPUTACIONAL PARA A CATRACA DE MULLER	16
3.1	Descrição do Modelo	16
3.2	Simulações	17
3.3	Resultados das Simulações	20
4	MODELO COM RECOMBINAÇÃO	26
4.1	Recombinação e Sexo	27
4.2	Descrição do Modelo	30
4.3	Resultados das Simulações	33
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

1 INTRODUÇÃO

A genética de populações tem como objetivo estudar a distribuição dos genes nas populações e o modo pelo qual as frequências desses genes e dos genótipos se mantêm constantes ou se modificam ao longo das gerações. Ela considera fenômenos relativos ao comportamento de genes em conjuntos de indivíduos da mesma espécie ao longo do tempo – populações – que mantêm comunidade de genes que, naturalmente, podem ser constituídas tanto por organismos que se reproduzam assexuadamente como pelos que o fazem sexuadamente.

O gene é a unidade fundamental da hereditariedade e controla não só a estrutura e as funções metabólicas da célula, mas também todo o organismo. A genética de populações retrata ainda a essência do processo evolutivo. A teoria da evolução tenta explicar o mecanismo que propiciou a imensa variabilidade de seres vivos existentes no planeta. De acordo com Coutinho & Furtado (1972), a evolução consiste na produção de patrimônios genéticos distintos e que normalmente não se misturam ao longo do tempo e do espaço. Mas, ao contrário do que se pode pensar, são as populações que evoluem. Os indivíduos permanecem constantes do nascimento à morte.

A evolução não é um fenômeno individual e sim de populações ao longo do tempo e se manifesta pelo aparecimento e aumento sucessivo de diferenças genéticas entre as gerações sucessivas de indivíduos. Espontaneamente não ocorre evolução, a menos que alguma causa eficiente a promova.

Atualmente, a teoria da evolução mais aceita é a teoria sintética, também denominada Neodarwinismo, que além da seleção natural (os organismos mais bem adaptados ao meio têm maiores chances de sobrevivência que os menos adaptados) apóia-se na análise de fatores evolutivos como : mutação, recombinação, migração e deriva genética.

De um modo geral, a evolução é uma consequência de dois fatores: a seleção natural, que tende a diminuir a variabilidade do meio; e os mecanismos de variação genética como mutações e recombinação que tendem a aumentar essa diversidade. Sem variabilidade não há evolução.

Nesta dissertação, estudamos o mecanismo de recombinação. Mais precisamente estamos interessados em abordar um dos temas ainda abertos e de grande relevância na Biologia Evolucionária: entender as condições para emergência e predominância do modo de reprodução sexuado nas populações naturais.

Um dos maiores desafios para a Biologia Evolucionária é explicar a predominância do modo de reprodução sexuada, e o processo associado de recombinação genética (mecanismo que reorganiza os genes já existentes nos cromossomos). Existem atualmente mais de 20 teorias para explicar a prevalência do sexo no mundo natural e as condições necessárias para que exista uma vantagem de curto prazo para o sexo de forma a compensar os custos associados ao modo de reprodução sexuado. Esses modelos podem ser classificados de um modo geral em modelos ambientais (ou ecológicos) e modelos baseados em mutações.

Enquanto que uma visão pluralista da evolução do sexo e recombinação foi sugerida por muitos pesquisadores, adotamos uma visão de minimização e com o intuito de quantificar as condições mínimas sob as quais o sexo pode evoluir. Adotamos um modelo mínimo que é baseado na hipótese de Muller, proposta há 40 anos, de que em uma população assexuada o mecanismo da catraca (ratchet) pode operar, enquanto que em uma população sexuada o mecanismo não atua. As forças evolucionárias relevantes em questão quando se estuda a catraca de Muller são *mutação*, *seleção purificadora* e a *deriva genética*. Numa extensão ao trabalho desenvolvido por Gordo e Campos (GORDO & CAMPOS, 2008), analisamos ainda o efeito da epistasia (interação entre genes) na vantagem seletiva para o sexo.

O desenvolvimento do nosso trabalho foi feito através do uso de simulações computacionais extensivas de um modelo que assume a existência de um alelo modificador de recombinação. Quando ativo, este alelo faz com que indivíduos que o possuem possam se replicar sexualmente a uma determinada taxa. O objetivo principal, do ponto de vista quantitativo, é verificar em que condições este alelo pode se espalhar e se fixar em uma população inicialmente assexuada.

Esta dissertação está organizada em 5 capítulos. No Capítulo 2, temos uma revisão de literatura em que apresentamos algumas definições para o entendimento do que estudamos. Fatos importantes da genética de populações como definições desta e de fatores evolutivos como mutação, recombinação, seleção natural, epistasia assim como também a importância da Catraca de Muller.

No Capítulo 3 apresentamos o modelo computacional para a catraca de Muller em que temos uma descrição do modelo, o qual baseia-se em idéias do algoritmo genético padrão (procedimentos de pesquisa inspirados nos mecanismos de genética natural e da seleção natural sobretudo utilizados em problemas de grande complexidade em diversas áreas). Consideramos populações finitas, logo os efeitos estocásticos tornam-se relevantes e a catraca de Muller pode ocorrer. Nosso objetivo aqui foi verificar como a taxa de acúmulo das mutações deletérias depende dos parâmetros do modelo, e desta forma são apresentados neste capítulo também os resultados obtidos a partir das simulações realizadas.

O Capítulo 4, denominado Modelo com Recombinação, apresenta modificações do modelo descrito no capítulo anterior, de forma agora a considerarmos o mecanismo de recombinação. É através da recombinação que se tem uma nova “arrumação” dos alelos paterno e materno em um mesmo cromossomo. Embora os mesmos genes possam aparecer na mesma ordem, os alelos são diferentes. A frequência de recombinação não é a mesma para todas as combinações de gene. Isso acontece porque a recombinação é bastante influenciada pela proximidade de um gene a outro. A taxa de recombinação é inversamente proporcional à distância entre os *loci* quando tem-se dois pares de genes em um mesmo cromossomo. Pela taxa de recombinação, pode-se avaliar a distância que guarda os *loci* de determinados genes num mesmo cromossomo. Neste mesmo capítulo apresentamos os resultados principais e originais desta dissertação.

Por último, no Capítulo 5 temos algumas considerações finais em que resumimos os principais resultados e conclusões obtidos.

As simulações computacionais desta dissertação foram desenvolvidas em linguagem de programação C++.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Genética de Populações

A genética de populações leva em consideração os fenômenos relativos ao comportamento de genes em conjuntos de indivíduos da mesma espécie ao longo do tempo. Estes conjuntos de indivíduos da mesma espécie são populações que mantêm comunidade de genes, seja pelo fato de os indivíduos que as compõem estarem relacionados pelo parentesco conferido por possuírem ancestrais comuns dentro do limite temporal de definição da espécie, ou por participarem de um patrimônio genético comum. Naturalmente, tais populações podem ser constituídas tanto por organismos que se reproduzam assexuadamente, como pelos que o fazem sexuadamente.

Ela tem como objetivo estudar a distribuição dos genes nas populações e o modo pelo qual as freqüências desses genes e dos genótipos¹ se mantêm constantes ou se modificam nessas populações ao longo das gerações. Em outras palavras, significa o estudo do *gene pool*², ou *fundo genético comum* das populações e as suas variações. Essa expressão designa o quadro geral de genes comuns aos indivíduos de uma certa população.

2.1.1 Gene

O gene é a unidade fundamental da hereditariedade. Cada gene é formado por uma seqüência específica de ácidos nucléicos (biomoléculas mais importantes do controle celular, pois contêm a informação genética e são responsáveis pelo controle da produção de enzimas no organismo). Existem dois tipos de ácidos nucléicos: ácido desoxirribonucléico - DNA ou ADN e ácido ribonucléico - RNA ou ARN.

¹A palavra genótipo designa a constituição genética de um indivíduo, não é visível e é representado por letras. Já a observação (visível ou detectável de alguma forma) da ação do genótipo é o que se chama fenótipo.

²*Pool* do inglês significa reservatório, concentração, envolvimento coletivo.

Os genes controlam não só a estrutura e as funções metabólicas das células, mas também todo o organismo. Quando localizados em células reprodutivas, eles passam sua informação para a próxima geração. Quimicamente, o gene é uma parte da sequência de DNA e é formado por nucleotídeos (compostos ricos em energia e que auxiliam os processos metabólicos).

Um conjunto de genes forma uma unidade cromossômica (cromossomo), isto é, um filamento da molécula de DNA, que possui atividade funcional quando o material genético encontra-se na forma filamentosa. Entre os tipos de cromossomos é importante citar os homólogos, que são aqueles iguais em tamanho, tipo, quantidade de DNA ou RNA, proteína e em número de genes.

Os geneticistas dão muitas vezes ao gene, no sentido da função fisiológica realizada no organismo, o nome de *locus* (ou *loci*, no plural), termo que designa a localização do gene no cromossomo, a fim de o diferenciar do gene no sentido do alelo, isto é, de uma variante particular da função fisiológica considerada. Em cada espécie há um número definido de cromossomos. Alterações em seu número ou disposição de genes, pode resultar em mutações genéticas. Quando ocorrem mutações em células germinativas, as mudanças podem ser transmitidas para as gerações futuras. Na Figura 2.1 é possível observar uma ilustração de um gene.

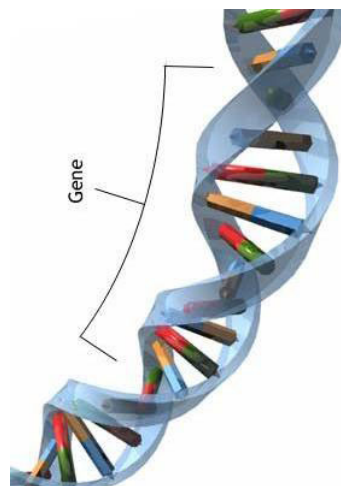


Figura 2.1: Ilustração de um Gene.

2.1.2 Evolução

A essência do processo evolutivo é retratada pela genética de populações que, por volta da década de 30, já havia quantificado a capacidade de evoluir e de manter variação em longos períodos, que são duas importantes propriedades de populações biológicas. No fim dos anos 60 e início da década de 70, pela primeira vez a disponibilidade de dados experimentais do seqüenciamento de proteínas possibilitou a avaliação das teorias existentes no processo de substituição gênica.

A teoria da evolução tenta explicar o mecanismo que propiciou a imensa variedade de seres vivos que o planeta abriga. Basicamente, essa teoria supõe que: os seres vivos são passíveis de modificações; as espécies hoje conhecidas originaram-se de outras preexistentes; e a linha evolutiva se desenvolve no sentido de tornar as espécies cada vez mais adaptadas ³ a um determinado ambiente.

Segundo Coutinho & Furtado (1972), pode-se dizer que a evolução consiste na produção de patrimônios genéticos distintos e que normalmente não se misturam ao longo do tempo e do espaço. Mas ao contrário do que se pode pensar, são as populações que evoluem. Os indivíduos, condicionados pela composição genética individual, permanecem constantes do nascimento à morte. Mas todo indivíduo existente é o termo final de uma série contínua de indivíduos, começando no primeiro ser vivo (o ancestral comum), no início dos tempos, sobre o qual se pode apenas extrapolar na base do que se sabe pelo estudo dos descendentes atuais.

Espontaneamente não ocorre evolução, a menos que alguma causa eficiente a promova. A evolução não é um fenômeno individual e sim de populações ao longo do tempo e se manifesta pelo aparecimento e aumento sucessivo de diferenças genéticas entre as gerações sucessivas de indivíduos.

Várias teorias evolutivas surgiram, destacando-se, entre elas, as de Lamarck e de Darwin. A medida que o conhecimento humano foi avançando, acumularam-se dados que contribuíram para a contestação do fixismo (princípio da imutabilidade das espécies). Com os trabalhos de Charles Darwin sobre a evolução orgânica (transformação dos organismos ao longo do tempo, dando origem a novas espécies) pela seleção natural, publicados em 1859, muitas mudanças ocorreram nas ciências biológicas.

De acordo com Lopes (1998), Darwin acumulou várias observações dos organismos na natureza e formulou sua teoria, aceita até hoje, segundo a qual as espécies podem evoluir,

³Entende - se por adaptação como sendo o conjunto de características que contribuem para a sobrevivência e reprodução de uma espécie em determinado meio ambiente.

ou seja, podem sofrer transformações ao longo do tempo, originando outras espécies, e o principal mecanismo dessas transformações é a seleção natural. Através da seleção natural, os organismos mais bem adaptados ao meio têm maiores chances de sobrevivência que os menos adaptados, deixando número maior de descendentes. Ao longo do tempo, a seleção natural, agindo sobre um grupo de organismos, pode determinar várias transformações, a ponto de permitir a constituição de uma nova espécie. A partir de Darwin, as espécies deixaram de ser vistas como grupos estáticos de seres vivos.

Atualmente, a teoria da evolução mais aceita é a teoria sintética, também denominada Neodarwinismo, que além da seleção natural, apóia-se na análise de fatores evolutivos como: mutação, recombinação, migração e deriva genética. A integração desses fatores associada ao isolamento geográfico pode levar, ao longo do tempo, ao desenvolvimento de mecanismos de isolamento reprodutivo, capazes, assim, de participar da origem de novas espécies.

Em resumo, a evolução é uma consequência de dois fatores : a seleção natural, que tende a diminuir a variabilidade do meio; e os mecanismos de variação genética, como mutações e recombinações, que tendem a aumentar essa diversidade. Sem variabilidade não há evolução. A seguir são descritos, de forma breve, alguns desses mecanismos.

2.1.2.1 Mutações Gênicas

As mutações gênicas originam-se de alterações na seqüência de bases nitrogenadas de um determinado gene, durante a duplicação da molécula de DNA. Essas alterações podem ser devido a perda, adição ou substituição de nucleotídeos, originando genes capazes de codificar outras proteínas, mas também podem alterar as proteínas ou fazer com que não mais sejam codificadas proteínas.

As mutações gênicas são consideradas as fontes primárias da variabilidade. Embora ocorram espontaneamente, podem, no entanto, ser provocadas por agentes mutagênicos, como radiações e certas substâncias químicas. Quando as mutações ocorrem naturalmente, não é possível prever o gene a ser mutado nem relacionar a existência de mutação com a adaptabilidade às condições ambientais. Elas não ocorrem para adaptar o indivíduo ao ambiente; ocorrem aleatoriamente e, por seleção natural, tenderão a ser mantidas se forem adaptativas (seleção positiva) ou eliminadas caso contrário (seleção negativa).

Mutação é uma alteração permanente no material genético, entretanto, ela pode ser uma modificação casual ou induzida na informação genética. Para ocorrer uma mutação é

preciso que haja algum dano na seqüência de nucleotídeos do DNA. No contexto biológico, a mutação é bastante importante, pois atua de forma crucial na evolução das espécies. São as mutações responsáveis pela origem de novas espécies ou de raças de animais domésticos ou a diversidade de plantas cultivadas.

As mutações alteram o código genético, definindo uma nova seqüência de bases, que conseqüentemente poderá alterar o tipo de aminoácido incluído na cadeia protéica, tendo a proteína outra função ou mesmo inativação da expressão fenotípica. As mutações deletérias, são consideradas alterações genéticas que, em geral, prejudicam a adaptação dos indivíduos portadores, diminuindo sua *fitness* (adaptabilidade ou aptidão), enquanto que as mutações benéficas aumentam a sua adaptabilidade.

De acordo com Magalhães & Krause (2006), o conceito de aptidão (*fitness*) pode ser caracterizado como uma propriedade do organismo capaz de determinar as suas chances de sobrevivência e reprodução. Esta propriedade seria resultante do conjunto de características biológicas do organismo e das características do ambiente em que vive.

2.1.2.2 Recombinação Genética

A recombinação é um mecanismo que reorganiza os genes já existentes nos cromossomos. O mecanismo primário de recombinação genética é a reprodução sexuada, que se realiza em duas fases consecutivas: gametogênese (formação de gametas) e fecundação (união do gameta masculino com o feminino). Uma ilustração de como ocorre a recombinação genética pode ser vista na Figura 2.2.

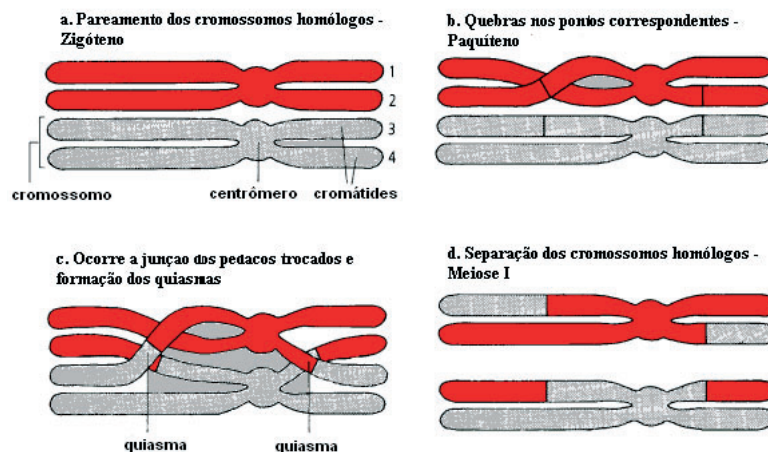


Figura 2.2: Ilustração do processo de Recombinação Genética.

Como este é o tema central desta dissertação, uma melhor descrição sobre como ocorre a recombinação será apresentada no capítulo denominado Modelo com Recombinação.

2.1.2.3 Seleção Natural

Segundo Lerner (1977), seleção pode ser definida em termos de suas conseqüências observáveis como a reprodução diferencial não aleatória de genótipos. Essa definição evita a confusão criada para o uso do termo “seleção” em referência a reprodução diferencial de fenótipos que podem ou não ser refletidos na composição genética da geração seguinte. A definição de Darwin para seleção natural como a “preservação de indivíduos e variações favoráveis e a destruição daqueles que são prejudiciais” pode ser tomada como uma descrição de um processo filogenético.

A essência da existência da seleção natural, publicada na famosa obra de Darwin “A origem das espécies” (DARWIN, 1859), pode ser condensada nas seguintes observações e conclusões. Primeiro, os indivíduos de uma mesma espécie não são rigorosamente iguais uns aos outros. Há diferenças individuais que tornam alguns mais fortes, mais adaptados às condições de vida que outros não tão bem adaptados. Segundo, as populações crescem numa progressão geométrica, enquanto as reservas alimentares crescem apenas numa progressão aritmética (segundo Malthus). Terceiro, face a desproporção e quantidade de alimentos disponíveis, os indivíduos empenhar-se-iam numa “luta pela vida”. Quarto, como resultado da luta pela vida, haveria a “seleção natural” dos mais aptos em prejuízo dos menos aptos. Com isto, o número de indivíduos de uma espécie é mantido

mais ou menos constante ao longo das gerações.

Segundo Lopes (1992) a seleção natural é o principal fator evolutivo que atua sobre a variabilidade genética da população. E esta organiza e direciona a variabilidade genética, surgida através de processos aleatórios que independem da adaptabilidade dos indivíduos. A ação da seleção natural consiste em selecionar genótipos *mais bem adaptados*⁴ a uma determinada condição ecológica, eliminando aqueles desvantajosos para essa mesma condição. Através da Figura 2.3 é possível observar um esquema da atuação da seleção natural sobre determinada população na qual se tem que quanto mais intensa for a seleção natural sobre uma determinada população, menor será a sua variabilidade, pois apenas alguns genótipos serão selecionados.

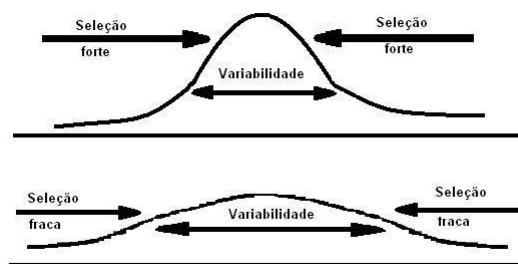


Figura 2.3: Esquema da atuação da seleção natural sobre determinada população.

Pode-se estudar a seleção natural com base nos seus efeitos sobre a distribuição de fenótipos da população. Existem três formas pelas quais a seleção pode atuar.

A primeira é denominada seleção direcional ou positiva e ocorre quando o fenótipo médio da população é mudado numa certa direção. Sob seleção direcional, mesmo que o alelo vantajoso seja recessivo, eventualmente ficará fixado na população. O segundo tipo de seleção é a “purificadora” ou estabilizadora. Ela não muda o valor médio do caráter na população, mas diminui sua variabilidade selecionando contra os valores extremos. Neste caso, a população vai se tornando cada vez mais homogênea. O terceiro tipo é a seleção “disruptiva” ou neutra que favorece simultaneamente indivíduos de ambos os extremos da distribuição. Quando a seleção neutra atua, os indivíduos extremos contribuem mais para os seus descendentes que os do centro, produzindo dois picos na distribuição de uma característica em particular (RICE, 2004).

⁴A expressão *mais bem adaptados* refere-se à maior probabilidade de, em um determinado ambiente, deixar descendentes.

2.1.2.4 Epistasia

Epistasia é um tipo de interação ⁵ em que um gene de um certo locus inibe o efeito dos genes de outro locus. Trata-se de um fenômeno semelhante à dominância. Usa-se o termo epistasia quando se fala do efeito de um gene sobre outro gene não-alelos, enquanto que o termo dominância só é usado quando se fala de dois genes alelos.

Atualmente, muitas mutações interagem umas com as outras em caminhos complexos. Por exemplo, os efeitos de duas ou mais mutações no *fitness* pode ser maior ou menor que o produto de seus efeitos individuais. A esses desvios, a partir de uma base esperada assumindo que os efeitos são independentes, denomina-se epistasia. Pode-se dizer também que há epistasia em um sistema de multilocus quando as conseqüências de alterar um alelo em um locus são uma função do genótipo em outro locus, ou seja, há interação entre genes.

A epistasia é uma medida da interação do *fitness* entre alelos de diferentes *loci*, em comparação com o modelo independente (multiplicativo). Ela é positiva (antagonística) quando o efeito de mutações deletérias múltiplas é menor que o esperado para seus efeitos individuais em um modelo multiplicativo, e é negativa (sinérgica) quando seu efeito é maior que o esperado. Similarmente, a epistasia é positiva quando mutações benéficas adicionais têm maior efeito que o esperado e negativa quando as mutações benéficas têm efeito menor.

Apesar de existirem muitos estudos, a resposta para saber como é comum a epistasia negativa em populações naturais permanece obscura. Alguns estudos encontraram epistasia negativa (MUKAI, 1969; DE VISSER & HOEKSTRA, 1998; WHITLOCK & BOURGUET, 2000), outros encontraram epistasia positiva (BONHOEFFER *et al.*, 2004; BURCH & CHAO, 2004; ZEYL, 2005) - principalmente em vírus - e outros mostraram níveis variáveis de epistasia (ELENA & LENSKI, 1997; KELLY, 2005). Entretanto, estudos mais recentes sugerem que até mesmo se epistasia sinérgica não é detectada diretamente em organismos relativamente simples sobre condições laboratoriais, ainda poderia ser comum entre organismos mais complexos como resultado da robustez das redes genéticas complexas (BERGMAN & SIEGAL, 2003; DE VISSER *et al.*, 2003; WAGNER, 2005) ou competição entre grupos pequenos (PECK & WAXMAN, 2000).

⁵Interações gênicas ocorrem quando um caráter é condicionado por dois ou mais pares de genes.

2.1.3 Modelos

A genética de populações trabalha com as leis e mecanismos da hereditariedade, bem como com as forças que possam alterar a composição genética de uma população e estuda as manifestações da herança a um nível populacional e trabalha com modelos (representações simplificadas de um mundo mais complexo: a realidade). E para tanto, utiliza genes, gametas, etc, que são elementos da evolução sujeitos a regras operacionais previamente estabelecidas, com o intuito de se traduzir os fenômenos estudados. De tal forma, tem sido essencial para a compreensão de diversos problemas no campo da biologia como o estudo de processos evolutivos e transmissão de caracteres entre gerações. Além disso, tem elucidado diversas dúvidas e recriado conceitos, principalmente no aspecto matemático.

As regras operacionais da genética de populações seguem, geralmente, princípios matemáticos e estatísticos, de modo que os modelos assim desenvolvidos são chamados modelos matemáticos. Os modelos têm a importância de estimar parâmetros e descrever fatos presentes, sempre voltados à previsão de comportamentos que podem ser testados experimentalmente. Eles permitem, portanto, um tratamento quantitativo dos fenômenos, o estabelecimento de previsões e também uma maneira de testar hipóteses.

Um breve histórico sobre a primeira publicação relativa à genética de populações pode ser visto em Matioli (2003) em que diz-se ter sido uma nota publicada na revista *Science*, em 10 de julho de 1908, por Godfrey Harold Hardy, um importante matemático inglês. Esse trabalho debate questões levantadas por um famoso estatístico, Yule, numa conferência pronunciada pelo geneticista Punnett, na Royal Society of Medicine. Yule declarava que se um alelo dominante fosse introduzido numa população, sua frequência deveria aumentar até atingir o valor 0.5, fazendo com que a relação entre os fenótipos dominantes e recessivos fosse de 3:1. Punnett não concordou com aquela afirmação e levou o problema para Hardy, que analisou a questão e demonstrou que na ausência de qualquer fator perturbador as frequências gênicas devem permanecer constantes e a distribuição das frequências dos genótipos AA, Aa e aa dependerá das frequências gênicas de A e a, assumindo valores conforme a distribuição binomial. Esta distribuição de frequências de uma população em equilíbrio se tornou o ponto fundamental de todo o desenvolvimento da genética de populações. Mais tarde, verificou-se que o mesmo resultado já havia sido publicado em 13 de janeiro de 1908 por um médico alemão, Wilhelm Weinberg, num estudo sobre a herança da gemelaridade. Assim, esse equilíbrio é hoje conhecido na literatura como “equilíbrio de Hardy-Weinberg”.

Mais exatamente, a lei de Hardy-Weinberg estipula que a frequência de cada uma das variantes de um gene, no seio de uma população, permanece constante ao longo das gerações, apenas nos casos em que não há seleção natural (BLANC, 1990).

Os modelos matemáticos de genética de populações forneceram evidências, por exemplo, contra a afirmação de que famílias degeneradas estavam aumentando a carga de genes disgênicos ⁶ na sociedade. O modelo de equilíbrio de Godfrey Hardy e Wilhelm Weinberg mostrou que, apesar do número absoluto de membros de uma família disgênica poder aumentar ao longo do tempo, a sua frequência não aumenta em relação à população normal.

Hardy e Weinberg estudaram os fatores que intervêm na evolução das populações humanas, e as suas conclusões constituem a base da genética de populações. A lei ou teorema de Hardy e Weinberg tem o seguinte enunciado: “Em uma população infinitamente grande com cruzamentos aleatórios e sobre a qual não há atuação de fatores evolutivos, as frequências gênicas e genótípicas tendem a permanecer constantes de geração em geração.”

2.2 A Catraca de Muller

2.2.1 Muller

Herman Joseph Muller (1890-1967) foi um geneticista e educador americano vencedor do prêmio Nobel de medicina, conhecido por seus trabalhos nos efeitos fisiológicos e genéticos da radiação. Muller nasceu em Nova York onde realizou seus estudos primários e aos 16 anos ingressou na Universidade de Columbia. Desde o princípio se interessou por Biologia e sempre procurou levar os conhecimentos acadêmicos para a sociedade.

Na Universidade Columbia ele finalizou sua graduação e despertou seu interesse pela *Drosophila*, trabalho genético de Thomas Hunt Morgan. De 1911 a 1912 estudou o metabolismo na Universidade de Cor-

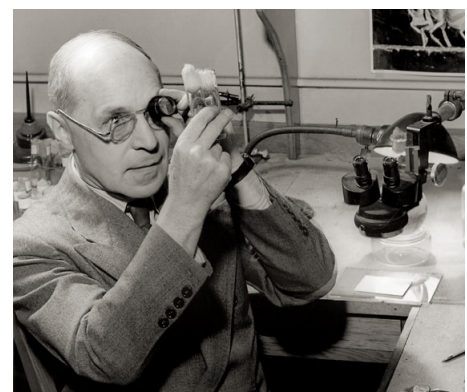


Figura 2.4: Herman Joseph Muller observando um de seus experimentos.

⁶Disgenia é o termo usado por alguns cientistas atuais para caracterizar a seleção de características genéticas negativas nas populações humanas modernas.

nell, mas sempre manteve seus laços com a Universidade de Columbia. Seguiu os drosophilistas e entrou no grupo de Morgan em 1912 (após 2 anos de participação informal). As suas contribuições foram fundamentalmente teóricas: explicações para os resultados experimentais e idéias e predições para novos experimentos.

Em 1914, Julian Huxley ofereceu a Muller uma posição no recentemente fundado Instituto William Marsh Rice; ele apressou-se para completar seu Ph.D e mudou-se para Houston no início de 1915 (seu grau foi obtido em 1916). Na Rice, Muller ensinou Biologia e continuou o trabalho de laboratório da *Drosophila*. Em 1918, ele propôs uma explicação para as drásticas alterações descontínuas em *Oenothera lamarckiana* que tinha como base a teoria do mutacionismo de Hugo de Vries: “equilíbrio letal” seguiu o acúmulo de mutações recessivas, e os eventos raros de crossing over, resultaram na expressão repentina desses traços escondidos. Em outras palavras, os experimentos de de Vries foram explicados pela teoria do cromossomo mendeliano. Os trabalhos de Muller foram cada vez mais focados na taxa de mutação e mutações letais. Em 1918, Morgan o convenceu a retornar para Columbia para ensinar e expandir seus programas experimentais.

Na Columbia, Muller e seu colaborador e amigo de longa data Edgar Altenburg continuaram a investigação de mutações letais. O método principal para detectar cada mutação foi medir as proporções do sexo dos descendentes das fêmeas das moscas. Eles previram a proporção como variando de 1:1 devido às mutações recessivas no cromossomo Y, que só pode ser expresso em machos.

Em 1946, Muller foi o vencedor do Prêmio Nobel em Fisiologia ou Medicina, “pela descoberta de que mutações podem ser induzidas pelos raios-X”. Genética, e especialmente a natureza física e fisiológica do gene, foi o início de um tópico central da Biologia, e o raio-X da mutagênese foi a chave para muitos avanços recentes.

2.2.2 A catraca

A catraca de Muller é o nome dado ao processo no qual o genoma de uma população assexuada acumula mutações deletérias de uma maneira irreversível e que pode levar à extinção de uma população quando o tamanho da população é dependente do fitness médio. Também pode ser definido como o processo de perda progressiva (estocástica) dos indivíduos com menor número de mutações em uma população. Foi proposta como uma explicação para a vantagem da recombinação e a extinção de populações assexuadas.

Muller propôs esse mecanismo como uma teoria para explicar a evolução do sexo. Mas, apesar da catraca de Muller ser proposta para explicar o sucesso da reprodução sexuada sobre a assexuada, o efeito negativo do acúmulo irreversível de mutações deletérias pode não prevalecer em organismos que se reproduzam assexuadamente, mas também sofram outras formas de recombinação.

Embora Muller discuta a vantagem da reprodução sexuada em seu artigo de 1932, este não contém a palavra “catraca”. Muller introduziu pela primeira vez o termo “catraca” em seu artigo de 1964, e a frase “catraca de Muller” foi criada por Joseph Felsenstein em seu artigo de 1974, “The evolutionary Advantage of Recombination”.

Em uma descrição mais clara, a catraca de Muller opera da seguinte forma: “considere N indivíduos de uma população sendo N_K o número de indivíduos com K mutações. Devido ao fato de as mutações no modelo serem deletérias, a adaptação dos indivíduos diminui com o acréscimo de K . O número de indivíduos na classe mais adaptada (com nenhuma mutação) é N_0 . N_0 é uma variável aleatória que, devido às flutuações, eventualmente atinge o valor zero. Como, por hipótese do modelo, não existem mutações reversas, a classe $K = 0$ é extinta da população e a classe mais adaptada passa a ser $K = 1$, com número de indivíduos N_1 . Mais uma vez, o destino desses indivíduos é a extinção e a classe mais adaptada passa a ser aquela em que $K = 2$, e assim por diante. Seguindo este mecanismo a distribuição do número de mutações tende a se mover gradativamente para maiores valores de K , a medida que o sistema evolui, similarmente ao movimento de uma catraca.”

Se as mutações que se acumulam diminuem o efeito da capacidade reprodutiva, estas podem levar a extinção da população. Muller (1963) foi o primeiro a considerar a possibilidade da extinção exclusivamente devido a catraca, mas seu principal artigo rejeitou essa possibilidade, em grande parte enfatizando a desvantagem das espécies assexuadas que competem com as sexuadas (MULLER, 1964). Conseqüentemente, extinção foi frequentemente considerada somente no contexto de linhas competitivas.

3 MODELO COMPUTACIONAL PARA A CATRACA DE MULLER

3.1 Descrição do Modelo

Analizamos aqui uma população homogênea de N indivíduos haplóides ¹ que evoluem de acordo com o modelo padrão de Wright-Fisher (FISHER, 1930), isto é, indivíduos mais adaptados têm maior chance de produzir descendentes. A probabilidade de geração de descendentes é proporcional ao *fitness* dos indivíduos. Para realizar este procedimento, utilizamos idéias do algoritmo genético padrão. A população desenvolve-se de acordo com o seguinte ciclo de vida: reprodução, mutação e seleção. Cada organismo é representado por um genoma infinitamente grande $S = (s_1, \dots, s_\infty)$, em que s_a denota o estado do nucleotídeo na posição a que pode receber dois possíveis valores 0 (estado original) ou 1 (significa que uma mutação ocorreu).

O valor adaptativo de algum indivíduo é uma função somente do número de mutações deletérias, K , e é estimado como

$$\omega_K = (1 - s_d)^{K\alpha} \quad (3.1)$$

em que α é o parâmetro de epistasia, e s_d é o coeficiente de seleção. O caso em que $\alpha = 1$ corresponde a um relevo de fitness multiplicativo, em que cada mutação tem um efeito independente na adaptação do organismo. Enquanto que para $\alpha > 1$ (epistasia sinérgica) ou $\alpha < 1$ (epistasia antagonística), o efeito de cada nova mutação na adaptação depende do número prévio de mutações. Para $\alpha > 1$ cada mutação recentemente adicionada tem seu efeito amplificado, enquanto que para $\alpha < 1$, cada mutação recentemente adicionada tem seu efeito atenuado.

Durante a reprodução, um descendente herda todas as mutações de seus pais mais uma quantidade adicional n , a qual é obtida de uma distribuição de Poisson de média U_d ,

¹Indivíduos cujas características genéticas sejam dadas por apenas um cromossomo.

isto é,

$$P(n) = \frac{e^{-U_d} U_d^n}{n!} \quad (3.2)$$

em que U_d é a taxa de mutações deletérias.

Se assumimos que cada nucleotídeo do genoma muta com probabilidade u , então o número de mutações em cada evento de reprodução em um genoma de tamanho L será dado por uma distribuição binomial, a saber

$$P(n) = \binom{L}{n} u^n (1-u)^{L-n}. \quad (3.3)$$

Tomando o limite de $L \rightarrow \infty$ e $u \rightarrow 0$, essa distribuição se torna uma Poisson de média $U = Lu$. Por essa razão, assumimos a distribuição do número de mutações descrita na equação (3.2).

3.2 Simulações

Como nosso modelo baseia-se em idéias do algoritmo genético padrão, as simulações computacionais tiveram resultados fundamentados neste princípio. Os algoritmos genéticos são procedimentos de pesquisa inspirados nos mecanismos de genética natural e da seleção natural e é possível observar a sua estrutura básica na Figura 3.1.

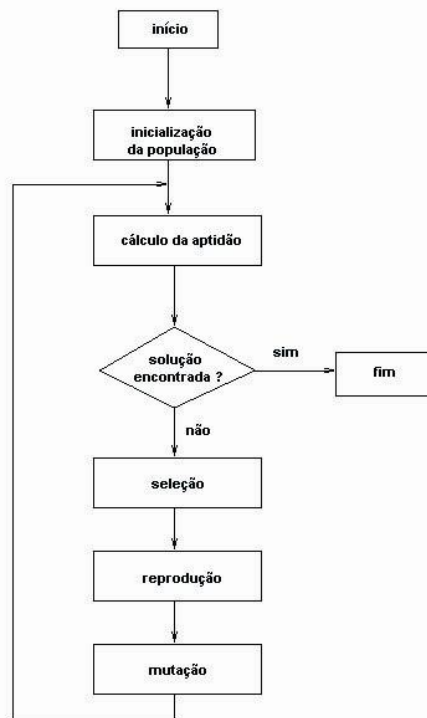


Figura 3.1: Estrutura básica de um algoritmo genético.

Algoritmos genéticos são sobretudo utilizados em problemas de grande complexidade em Engenharias, Matemática e Física. Na grande maioria desses problemas, o maior objetivo é determinar a solução global ou a solução mais próxima possível de uma solução ótima. A grande dificuldade é que o tempo para encontrar a solução ótima cresce exponencialmente com o tamanho do sistema e em alguns casos o tempo que determina tal solução é maior que a idade do universo.

De uma forma geral, *inicializa-se* as simulações com uma população de N indivíduos gerados aleatoriamente e estes representam uma possível solução para o problema. O *cálculo da aptidão (fitness)* é geralmente determinado através do cálculo da função objetivo, que depende das especificações do projeto.

Na fase da *seleção* ocorre, como o próprio nome já diz, uma seleção dos indivíduos mais aptos da geração atual e estes são usados para gerar uma nova população. Para criar uma nova geração a partir da atual assume-se que cada indivíduo terá um descendente no tempo $t + 1$ com probabilidade (P_i) proporcional ao seu *fitness*, ou seja,

$$P_i = \frac{\omega_i}{\sum_{i=1}^N \omega_i}, \quad (3.4)$$

em que ω_i é o *fitness* do i -ésimo indivíduo da população e $\sum_{i=1}^N P_i = 1$. Este tipo de seleção é aplicado no método denominado de amostragem universal estocástica em que os indivíduos cujas “regiões possuem maior área” (com maior *fitness*) terão maior probabilidade de serem selecionados. O procedimento que se utiliza é escolher, aleatoriamente, um número $r \in (0, 1]$ e o primeiro indivíduo a reproduzir será aquele que atender a seguinte condição: $\sum_{i=1}^{j-1} P_i \leq r \leq \sum_{i=1}^j P_i$. Esse processo é repetido, ou seja, escolhemos outro valor de r e verificamos se ele atende a condição necessária, até que a geração no tempo $t + 1$ esteja formada.

Durante a reprodução, o indivíduo a ser gerado pode não ser exatamente idêntico ao pai, devido à ocorrência de mutações. As mutações são importantes pois permitem a geração de diversidade e podem produzir uma melhor solução para o problema em questão.

Nosso modelo é relativamente simples, pois o *fitness* dos indivíduos é uma função simples do número de mutações do indivíduo, a saber, $\omega_i = (1 - s_d)^{K_i^\alpha}$, em que s_d é o parâmetro seletivo, K_i é o número de mutações do indivíduo i e α é o parâmetro de epistasia.

Na reprodução, cada indivíduo pode adquirir ainda um certo número de mutações, n , que é estimado de uma distribuição de Poisson de parâmetro U_d .

Pode-se então esquematizar esse processo da forma como segue na Figura 3.2.

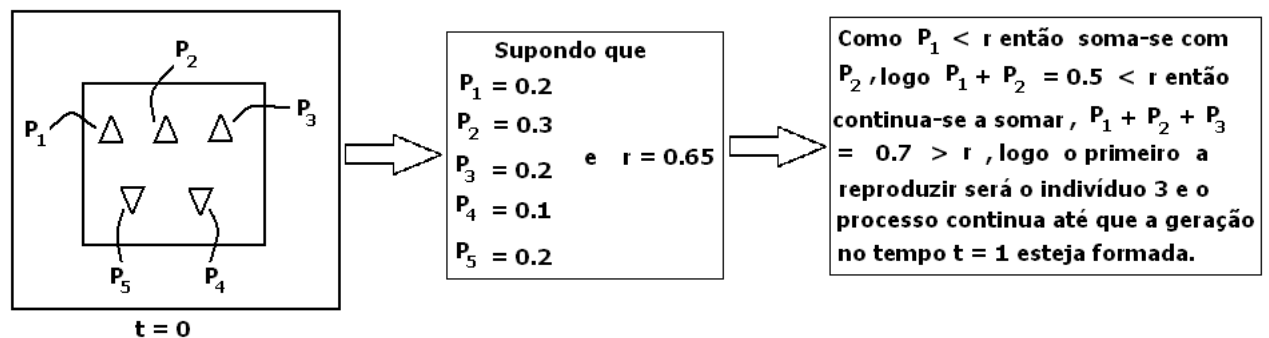


Figura 3.2: Esquematização do processo de geração de uma nova população.

Como estamos considerando populações finitas, os efeitos estocásticos tornam-se relevantes e o efeito da catraca de Muller pode ocorrer. Desta forma, calculamos o número mínimo de mutações, K_{min} , em cada geração. O objetivo agora é verificar como a taxa de acúmulo das mutações deletérias depende dos parâmetros do modelo.

3.3 Resultados das Simulações

Os resultados das simulações realizadas são apresentados a seguir através de algumas representações gráficas que permitem uma melhor visualização.

Nas próximas figuras exibimos a evolução temporal da distribuição do número de mutações deletérias na população, para diversos conjuntos de parâmetros do modelo.

Nas Figuras 3.3 e 3.4 exibimos as distribuições do número de mutações deletérias para três instantes distintos: $t = 100$; $t = 1000$ e $t = 2000$. Essas figuras se referem ao caso da epistasia antagonística, em que o efeito de cada nova mutação é atenuado. Na Figura 3.3, em que $s_d = 0.1$, observamos que a distribuição é mais ou menos estacionária, e não é observada a perda dos indivíduos mais adaptados da população. Já na Figura 3.4, em que $s_d = 0.02$, verificamos que a distribuição é deslocada para maiores valores de K com o tempo. Ou seja, a catraca de Muller está atuando na população.

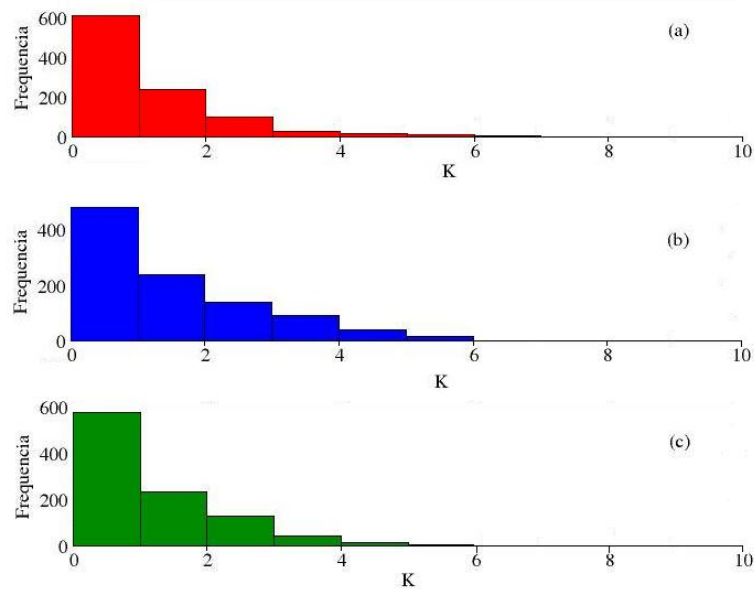


Figura 3.3: Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.1$ e $\alpha = 0.5$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$.

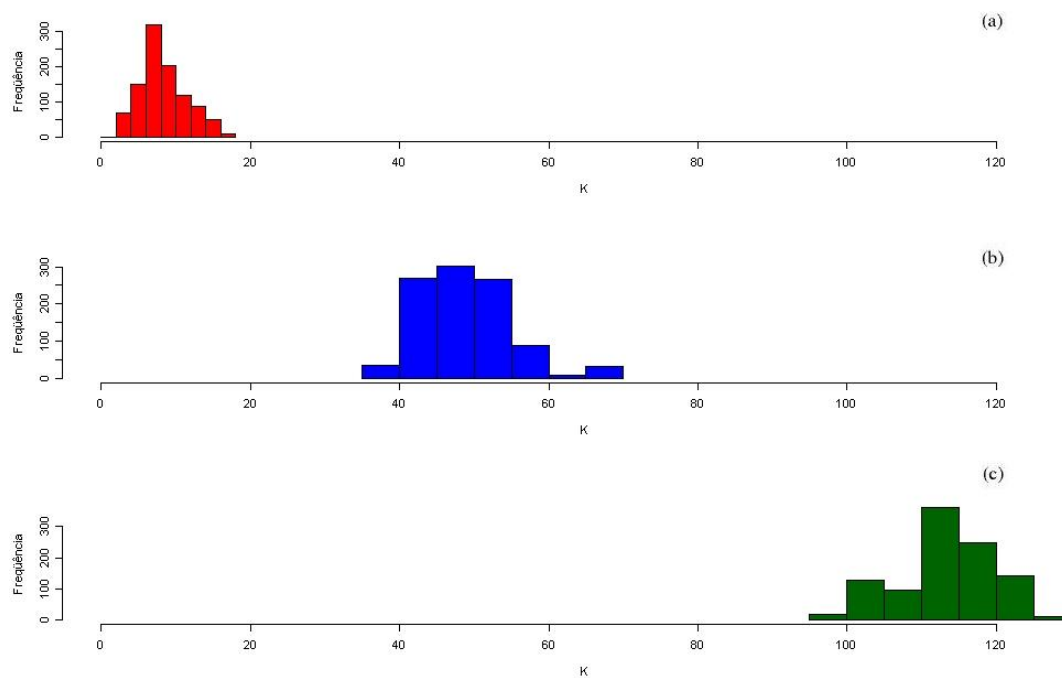


Figura 3.4: Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.02$ e $\alpha = 0.5$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$.

Nas Figuras 3.5 e 3.6, repetimos a mesma análise para o caso do relevo multiplicativo, que corresponde a $\alpha = 1.0$. Quantitativamente, o cenário é o mesmo. A catraca não atua para $s_d = 0.1$ e atua quando $s_d = 0.02$. Entretanto, verificamos que agora a perda dos indivíduos mais aptos é mais lenta quando $\alpha = 1.0$. Por exemplo, em $t = 2000$, para $\alpha = 0.5$, a distribuição apresenta valor médio 112.6, enquanto que para $\alpha = 1.0$ a distribuição está centrada em 27.13 mutações.

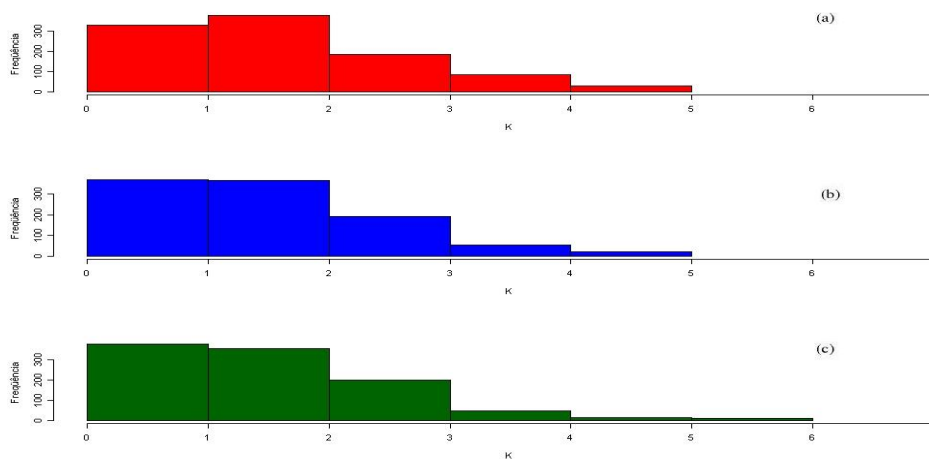


Figura 3.5: Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.1$ e $\alpha = 1.0$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$.

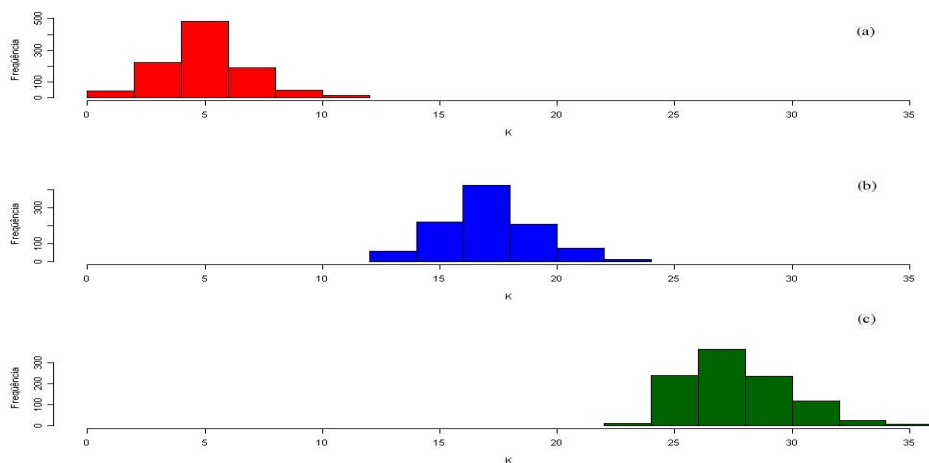


Figura 3.6: Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.02$ e $\alpha = 1.0$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$.

Por fim, nas Figuras 3.7 e 3.8 apresentamos os resultados para epistasia sinérgica ($\alpha = 2.0$). O cenário agora é qualitativamente diferente. Para $s_d = 0.1$, a distribuição do número de mutações é nitidamente estacionária, no sentido de não haver extinção dos elementos mais adaptados. Já quando $s_d = 0.02$, observamos que entre os tempos $t = 100$ e $t = 1000$, houve a perda de classe de indivíduos com 0 mutações, que por ser muito reduzida, sofreu flutuações capazes de levá-la ao desaparecimento. Entre $t = 1000$ e 2000 a distribuição manteve-se fixa (não houve perda de elementos mais adaptados), com leves flutuações no número de indivíduos em cada classe. Nos três tempos, o valor médio da distribuição manteve-se praticamente inalterado.

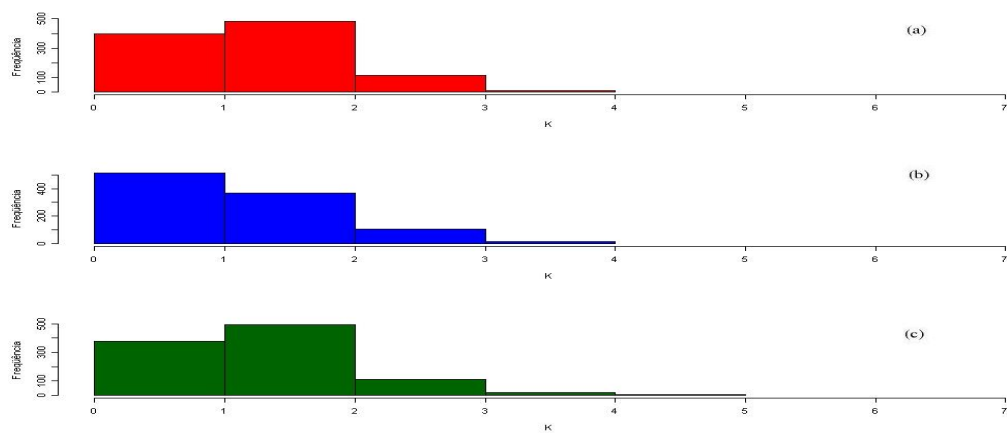


Figura 3.7: Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.1$ e $\alpha = 2.0$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$.

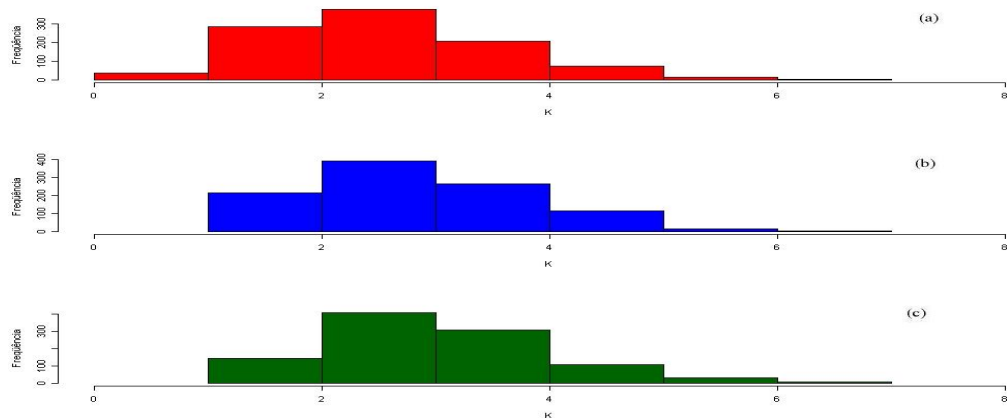


Figura 3.8: Histogramas do número de indivíduos com K mutações. Aqui consideramos uma população com 1000 indivíduos, $U_d = 0.1$ e $s_d = 0.02$ e $\alpha = 2.0$. As distribuições correspondem a tempos de observações distintos: (a) $t = 100$; (b) $t = 1000$ e (c) $t = 2000$.

Em seguida, foram feitas repetidas simulações para analisar o número mínimo de mutações, K_{min} , em função do tempo. Os resultados são obtidos de 20 repetições independentes, e em todas as simulações consideramos uma população com $N = 1000$ indivíduos.

Na Figura 3.9 exibimos K_{min} como função do tempo para dois conjuntos de valores de U_d e mesmo valor de $s_d = 0.01$. A Figura mostra o efeito da mudança do parâmetro de epistasia α . Como já observado nas figuras anteriores, aqui corroboramos que o aumento do parâmetro α leva de fato a uma redução na velocidade do acúmulo de mutações deletérias, ou seja, uma menor velocidade da catraca de Muller. Verificamos ainda que o incremento de U_d acelera a catraca de Muller.

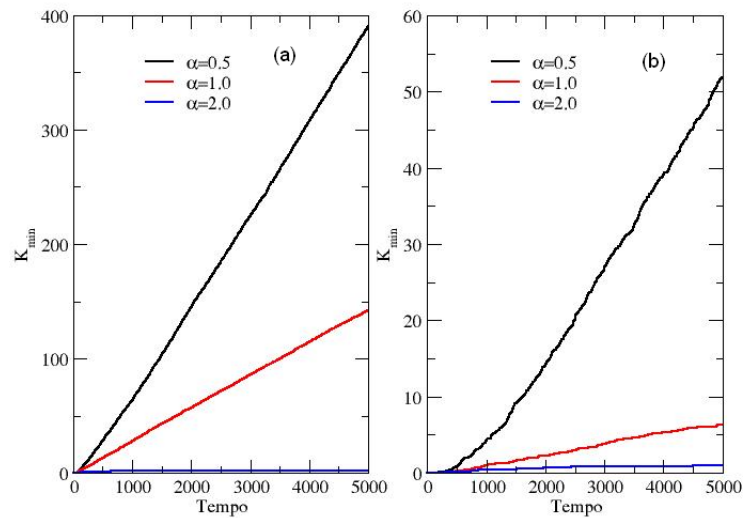


Figura 3.9: Número mínimo de mutações, K_{min} , em função do tempo. Os valores dos parâmetros são: $N = 1000$, $s_d = 0.01$ e $U_d = 0.1$ (parte (a)) e $U_d = 0.02$ (parte (b)). Os resultados são médias de 20 simulações independentes.

A Figura 3.10 mostra a evolução temporal do fitness médio da população para os mesmos conjuntos de parâmetros da Figura 3.9. Como esperado, o acúmulo de mutações deletérias leva a uma contínua degeneração da adaptação média da população. Interessantemente, para o conjunto de valores da figura o declínio do fitness para o caso da epistasia antagonística ($\alpha = 0.5$) é mais lento que o verificado para $\alpha = 1.0$, apesar da velocidade da catraca ser menor que o observado para esse último caso. Isto deve-se ao fato que na epistasia antagonística o efeito de cada nova mutação é atenuado em relação ao caso multiplicativo, e o fato do indivíduo possuir mais mutações deletérias em seu genoma não significa que possui menor valor de adaptação.

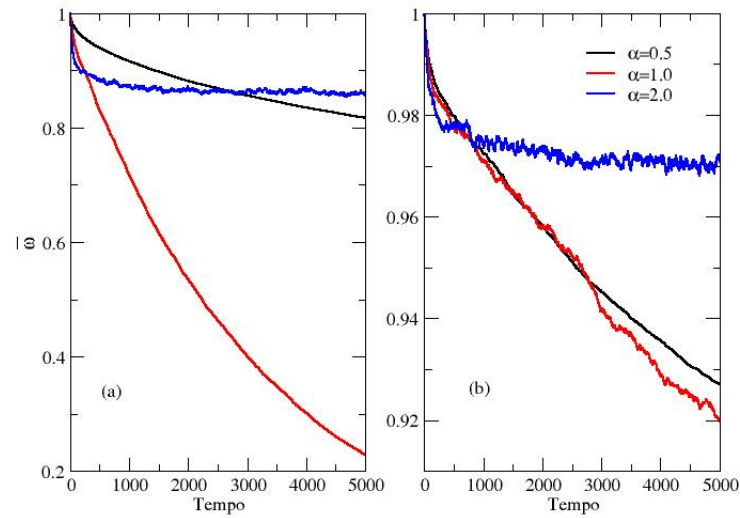


Figura 3.10: Evolução temporal do fitness médio da população. Os parâmetros considerados são: $N = 1000$, $s_d = 0.01$ e $U_d = 0.1$ (parte (a)) e $U_d = 0.02$ (parte (b)). Os resultados são médias obtidas em 20 amostras independentes.

Os resultados aqui mostrados são apenas ilustrações de como funciona a catraca de Muller e a dependência de sua velocidade com os parâmetros do modelo. No próximo Capítulo é que mostraremos os resultados novos e originais de nosso trabalho.

4 MODELO COM RECOMBINAÇÃO

Enquanto a mutação gênica é a fonte primária da variação genética, pois através dela é que são formados genes “novos”, as mutações cromossômicas e a *recombinação* são mecanismos que reorganizam os genes já existentes nos cromossomos.

Todos os organismos sofrem um certo número de pequenas mutações, ou trocas aleatórias em uma seqüência de DNA, durante o processo de replicação do DNA. Essas são chamadas mutações espontâneas e ocorrem com uma taxa característica para esses organismos. A recombinação genética refere-se mais a reorganização em larga escala de uma molécula de DNA.

A recombinação gênica nos gametas é um fato de marcante importância biológica, pois é ela que permite a diversidade entre os indivíduos de uma mesma espécie, fenômeno chamado *variabilidade*. Em termos evolutivos, a *estabilidade* de uma espécie depende diretamente do grau da variabilidade observada entre os indivíduos. Em um clone ¹, quando ocorre a presença de um fator de destruição (químico, físico ou biológico), todos os indivíduos poderão ser atingidos, determinando com isso o desaparecimento do clone. Mas, se em uma população há grande variabilidade entre os seus integrantes, isso dificilmente ocorrerá.

A posição em que o gene está localizado em um cromossomo é chamada de um *locus*. Um dado indivíduo, talvez possa encontrar duas ou mais versões diferentes desse gene para um locus particular. Essas formas alternativas de gene são chamadas alelos.

A recombinação resulta em uma nova “arrumação” dos alelos materno e paterno em um mesmo cromossomo. Embora os mesmos genes apareçam na mesma ordem, os alelos são diferentes. Esse processo explica o fato de descendentes de mesmos pais poderem ser tão diferentes. É teoricamente possível ter alguma combinação de alelos pais em uma prole, e o fato de dois alelos aparecerem juntos em uma prole não tem nenhuma influência na probabilidade estatística de outra prole ter a mesma combinação. Essa teoria

¹Indivíduos geneticamente idênticos entre si.

de “classificação independente” dos alelos é fundamental para herança genética.

A frequência de recombinação atualmente não é a mesma para todas as combinações de gene. Isso acontece porque a recombinação é bastante influenciada pela proximidade de um gene em relação ao outro. Se dois genes estão localizados próximos um ao outro em um cromossomo, a probabilidade de que um dado evento de recombinação os separe é menor do que se eles estiverem mais distante.

A taxa de recombinação é proporcional à distância entre os *loci* quando tem-se dois pares de genes em um mesmo cromossomo. Quando tem-se dois pares de alelos, a taxa de recombinação entre eles depende principalmente da distância que os separa no cromossomo. Se estiverem muito próximos entre si, a taxa será muito pequena (poderá ser até nula). Se a distância for maior, também maior será a taxa de recombinação.

Pela taxa de recombinação, pode-se avaliar a distância que guarda os *loci* de determinados genes num mesmo cromossomo. Isso tem permitido aos geneticistas estabelecer verdadeiros “mapas cromossômicos”, em que se determinam os pontos de localização de diversos genes em um mesmo cromossomo.

4.1 Recombinação e Sexo

Há grandes desafios para a Biologia Evolucionária que são constantemente debatidos nas comunidades científicas. Dos maiores questionamentos abertos na Biologia Evolucionária, pode-se mencionar a manutenção da diversidade genética (TAJIMA, 1989; CHARLESWORTH, 1998; GORDO & CAMPOS, 2007), a origem da vida (EIGEN, 1971; EIGEN, 1989; MICHOD, 1983; CAMPOS, FONTANARI & STANDLER, 2000) e a evolução do sexo e recombinação (MAYNARD SMITH, 1978; KONDRASHOV, A. S., 1993; GORDO & CAMPOS, 2008; KEIGHTLEY & OTTO, 2006; TANNENBAUM, 2008; LEE & TANNENBAUM, 2007; TANNENBAUM, 2006).

Um dos maiores desafios é explicar a predominância do modo de reprodução sexuada, e o processo associado de recombinação genética. Além de entender como a replicação sexual tornou-se o modo predominante da reprodução, a despeito das teorias atuais não garantirem a vantagem seletiva da reprodução sexual em todos os cenários evolutivos.

Segundo West, Lively & Read (1999) fêmeas assexuadas podem potencialmente produzir duas vezes mais filhos que uma fêmea sexuada, de forma que a razão entre fêmeas assexuadas e sexuadas deve inicialmente dobrar a cada geração, resultando em um alto

custo para reprodução sexuada. Além do mais, recombinação pode quebrar combinações de genes favoráveis que aumentaram, em frequência, devido à ação da seleção natural. Dados estes custos, poderia-se esperar que a seleção natural favorecesse a reprodução assexuada em populações naturais. Entretanto, isso geralmente não acontece: a reprodução sexuada é comum nos reinos animal e *plantae*. De forma a resolver esse aparente paradoxo, mais de vinte modelos teóricos foram desenvolvidos para explicar a prevalência do sexo no mundo natural e as condições necessárias para que exista uma vantagem de curto prazo para o sexo, de forma a compensar os custos associados ao modo de reprodução sexuada.

Esses modelos podem ser classificados de um modo geral em dois grupos: modelos ambientais (ou ecológicos) e modelos baseados em mutações.

Os *modelos ecológicos* sugerem que o sexo acelera a adaptação em um meio em constante mudança, por meio da criação de novas combinações de genes (BELL, 1982). A base biológica de cada pressão seletiva variável pode envolver uma variedade de mecanismos bióticos e abióticos. A hipótese ambiental mais popular, a Rainha Vermelha (Red Queen), estabelece que o sexo promove uma vantagem em interações bióticas (BELL, 1982; BELL & MAYNARD SMITH, 1987).

Os *modelos baseados em mutações* (mutation-based models) sugerem que a reprodução sexuada é vantajosa porque permite aos indivíduos eliminarem as mutações deletérias mais eficientemente (KONDRASHOW, 1988).

Infelizmente, dados capazes de diferenciar esses modelos são quase inexistentes (BELL, 1985; KONDRASHOW, 1993, 1994; HURST & PECK, 1996). A maioria dos trabalhos empíricos nessa área têm sido correlacionados e focados na hipótese ecológica. Ao contrário dos modelos ambientais, os modelos baseados em mutações trabalham com meios estáveis. Entretanto, uma visão pluralística para a evolução do sexo e recombinação tem sido também adotada, onde se acredita que múltiplos mecanismos devem fornecer uma vantagem para o sexo e que diferentes mecanismos podem ser importantes em diferentes espécies e meios. Outras vantagens que podem ocorrer quando se fala de visão pluralista são: o fato de mais de um mecanismo poder adquirir o balanço total do custo duplo do sexo; a visão pluralista troca a ênfase de trabalhos empíricos a partir da procura por uma discriminação prévia da estimação do parâmetro; e também considerar que diferentes mecanismos podem interagir não somente simultaneamente, mas sinergeticamente (MANNING & THOMPSON, 1984; HOWARD & LIVELY, 1994, 1998; LIVELY & HOWARD, 1994; PECK, 1994).

Espera-se que a recombinação tenha uma função crucial na adaptação devido ao fato desta permitir que os indivíduos que carreguem mutações deletérias separadamente possam recombinar e formar um indivíduo melhor adaptado. Ou mesmo no caso de mutações benéficas em linhagens distintas da população, que podem então ser combinados em um único indivíduo, reduzindo a competição entre essas mutações, e assim reduzindo a ação do fenômeno de interferência clonal.

Recentemente, alguns modelos têm sido propostos para investigar os cenários em que o modo sexual de replicação traz algum ganho evolucionário. Aproximações estocásticas interessantes têm sido formuladas (GORDO & CAMPOS, 2008; KEIGHTLEY & OTTO, 2006). Essas formulações propõem modelos de população finita para identificar os mecanismos que favorecem a fixação de um alelo modificador da recombinação em uma dada população. Começando com uma população completamente assexuada, esses modelos assumem que um simples alelo modificador da recombinação, que aumenta a taxa de recombinação ou que ativa recombinação, invade a população assexuada e então o número de eventos nos quais o alelo modificador é bem sucedido é medido.

Gordo & Campos (2008) demonstraram que a catraca de Muller é uma força evolucionária de maior relevância ditando a vantagem da recombinação, enquanto que Keightley & Otto (2006) argumentam que é a interferência Hill-Robertson (HILL & ROBERTSON, 1966) que favorece o sexo. A interferência Hill-Robertson descreve que a ligação entre diferentes sítios (genes) sob seleção reduzirá a eficiência da seleção natural em todo o genoma em populações finitas, provocando uma redução do tamanho efetivo da população. Neste contexto, recombinação pode trazer uma grande vantagem desde que permita que essa correlação entre diferentes mutações seja reduzida.

De qualquer forma, ambas as teorias apresentam uma vantagem apreciável para a recombinação relativa ao alelo neutro, e esse ganho torna-se maior a medida que se considera populações maiores.

Em formulações anteriores, em geral assume-se que as mutações têm efeito independente na adaptação dos organismos. Ou seja, considera-se o relevo multiplicativo. Com base no modelo proposto por Gordo & Campos (2008), realizamos uma abordagem estocástica sobre as condições em que se dá a vantagem do sexo e recombinação em um relevo com interações epistáticas entre genes.

O relevo com epistasia é importante, pois a interação entre os genes produz o desequilíbrio de ligação (linkage disequilibrium - LD) entre mutações e diferentes sítios, e neste caso o sexo pode representar uma vantagem. LD é uma medida do desvio das fre-

qüências dos gametas a partir de freqüências esperadas se os alelos estão em diferentes locus em que entram independentes um do outro. LD é positivo quando genótipos extremos (em termos de *fitness*) são mais comuns que o esperado pela escolha aleatória e negativo quando eles são menos comuns, ou quando os alelos benéficos são distribuídos igualmente na população (HADANY & COMERON, 2008).

4.2 Descrição do Modelo

Como já mencionado na Seção 3.1 a população desenvolve-se de acordo com o seguinte ciclo de vida: reprodução, mutação e seleção. Mas, no caso do modelo estudado nessa seção, consideramos agora que há recombinação e quando esta ocorre, acontece posterior à fase da reprodução.

Portanto, além de definir a função adaptação (Eq. 3.1) dos indivíduos e o processo de mutação (Eq. 3.2), é preciso descrever o mecanismo da recombinação, já que aqui consideramos que após a reprodução e mutação, a recombinação atua. Vale salientar que a recombinação é também um mecanismo responsável por gerar diversidade entre as gerações.

Então, segue-se os mesmos passos citados no Capítulo 3, e a partir desta etapa acrescenta-se o estágio da recombinação. Neste estágio escolhe-se aleatoriamente $N/2$ pares de indivíduos e então verifica-se se eles têm o alelo modificador da recombinação. Se somente um indivíduo carrega o alelo modificador então eles recombinam com probabilidade $r/2$. No caso de ambos organismos compartilharem o alelo modificador, então eles recombinam com probabilidade r .

Um esquema de como esse processo acontece pode ser melhor visualizado através da Figura 4.1.

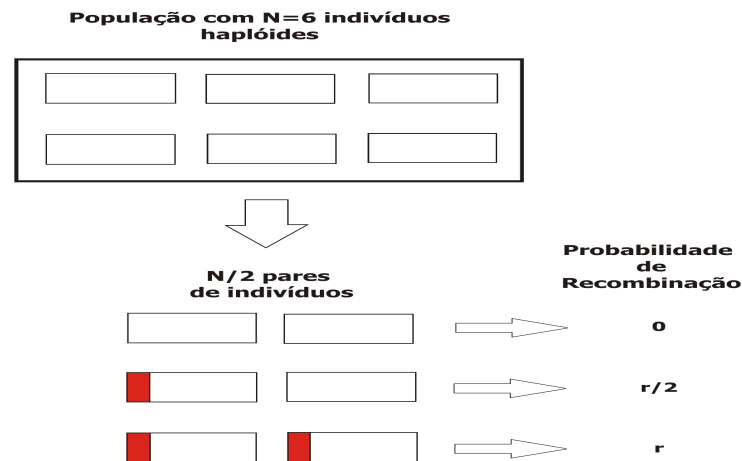


Figura 4.1: Esquema descrevendo o mecanismo de recombinação.

Uma vez que a recombinação ocorre, determina-se aleatoriamente a posição para a troca genética a partir de uma distribuição uniforme no intervalo $(0, 1]$, já que podemos representar o genoma de um indivíduo como tendo tamanho 1, e a posição de cada alelo é determinada por um número real neste intervalo. Isto corresponde ao modelo de infinitos sítios. A população então evolui até a fixação ou perda do alelo modificador da recombinação na população. A fixação ocorre quando todos os indivíduos possuem o alelo modificador e a perda quando nenhum dos indivíduos possui esse alelo, na Figura 4.2 é possível visualizar esse processo.

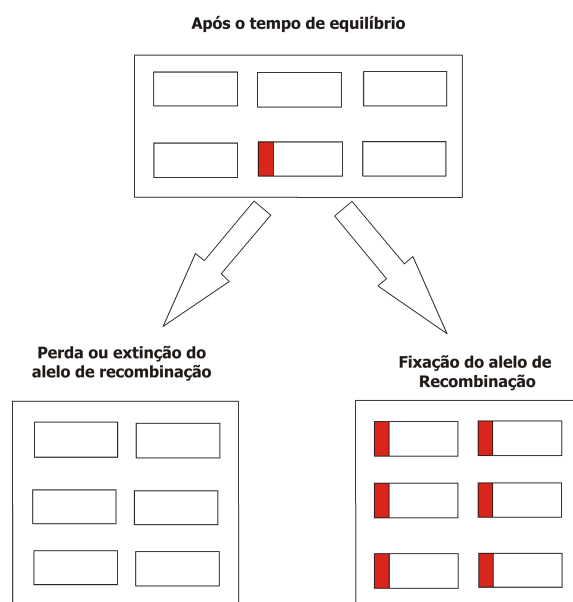


Figura 4.2: Esquema de como ocorre a fixação ou a perda do alelo modificador da recombinação.

Na Figura 4.3 apresentamos um esquema de como a recombinação opera nos indivíduos. No exemplo dado, antes da recombinação o primeiro indivíduo tem três mutações deletérias e o segundo tem duas. As posições dessas cinco mutações são completamente distintas. A posição da troca genética é indicada pela linha vertical tracejada. As mutações a partir dessa linha serão permutadas entre os dois indivíduos. Conseqüentemente, depois da recombinação o indivíduo 1 recebe uma mutação deletéria do indivíduo 2 e transfere duas mutações para o indivíduo 2.

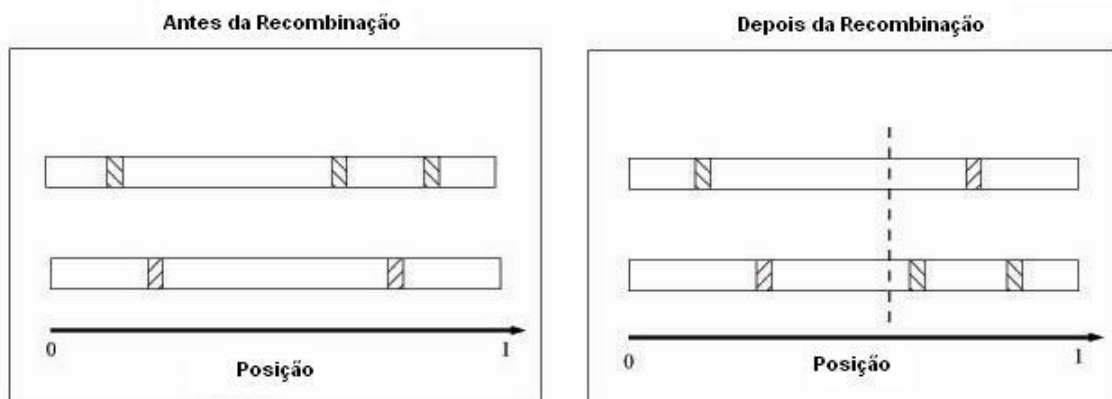


Figura 4.3: Esquema de como a recombinação atua. Antes da recombinação o primeiro indivíduo tem três mutações deletérias (aqui representadas por pequenos retângulos tracejados), e o segundo tem apenas duas mutações. Após a recombinação, o primeiro indivíduo passa a ter então duas mutações, enquanto que o segundo passa a ter três. A linha vertical tracejada indica a posição a partir da qual ocorre a troca genética. A posição de troca é escolhida aleatoriamente no intervalo $(0, 1]$.

Em nossas simulações, iniciamos a população com todos os indivíduos sem o alelo de recombinação ativado. Após um certo tempo de equilíbrio, t_{eq} , ativamos esse alelo em um único indivíduo, que é escolhido aleatoriamente entre os N indivíduos da população.

Antes de introduzir o alelo modificador simples, primeiro deixamos a população evoluir por 1000 gerações. Na geração $t = 1000$ um indivíduo escolhido aleatoriamente recebe o alelo modificador, e então a população evolui até a fixação ou perda completa do alelo modificador.

A principal medida de interesse aqui é a probabilidade relativa de fixação do alelo modificador da recombinação. O alelo modificador atinge a fixação quando esta é adquirida por todos os organismos na população. Encontra-se então a probabilidade relativa de fixação de um alelo modificador, P_{fix} , calculando a fração de amostras em que cada alelo modificador tornou-se fixo dividido pela probabilidade de fixação do alelo neutro, que para uma população de tamanho constante N é $1/N$.

4.3 Resultados das Simulações

A Figura 4.4 apresenta a probabilidade relativa de fixação do alelo modificador da recombinação como uma função do parâmetro seletivo s_d . As curvas distintas correspondem a diferentes tamanhos da população N . Os valores dos parâmetros são $N = 500$ (círculos cheios), $N = 1000$ (círculos vazios), $N = 2000$ (triângulos), $U_d = 1.0$, $r = 0.5$ e $\alpha = 1.0$ (relevância de *fitness* multiplicativo).

Pelo fato da probabilidade de fixação da mutação neutra ser $1/N$, um tamanho de população grande requer simulações extensivas com um maior custo computacional. Desta forma, para cada população de tamanho N simulou-se $50 \times N$ amostras independentes. Como pode-se observar na Figura 4.4, a vantagem da recombinação é maior para valores intermediários do coeficiente de seleção. Para grandes valores de s_d (regime de seleção forte), a perda de indivíduos mais adaptados é muito improvável e então a catraca de Muller não é ativada. Por exemplo, quando $s_d > 0.3$ nenhuma vantagem para a recombinação é obtida. Para valores intermediários e valores muito pequenos de s_d a catraca de Muller é efetiva, resultando em um acúmulo contínuo de mutações deletérias, e aí é que observa-se a vantagem do sexo. A vantagem do alelo modificador da recombinação desaparece em um regime de seleção fraca, ou seja, quando $s_d < 1/N$.

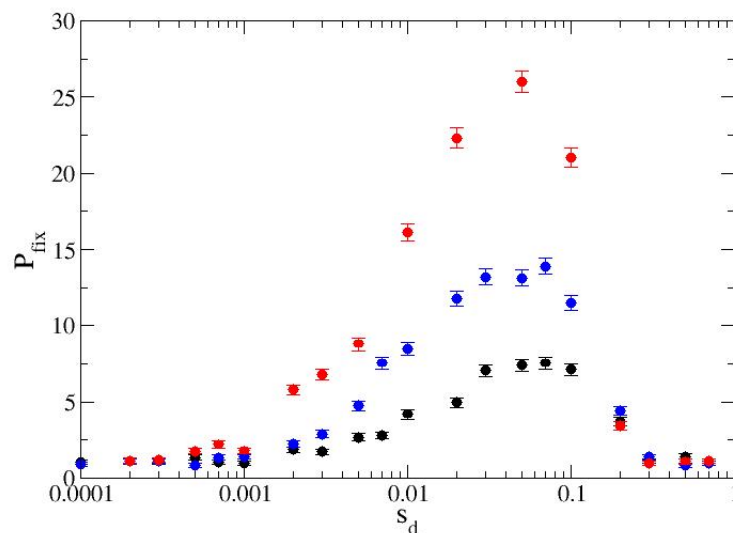


Figura 4.4: Probabilidade relativa de fixação do alelo modificador da recombinação em função do parâmetro seletivo s_d . As curvas correspondem a diferentes tamanhos de populações N : $N = 500$ (\bullet), $N = 1000$ (\circ), $N = 2000$ (\blacktriangle). Consideramos aqui um relevo multiplicativo.

De forma a generalizar os resultados da Figura 4.4, vamos agora considerar que os valores seletivos, s_d , das mutações deletérias não são mais fixos, mas obedecem uma distribuição Gama, cuja função de densidade de probabilidade é escrita como

$$g(s_d; \lambda, \beta) = s_d^{\lambda-1} \frac{\beta^\lambda e^{-\beta s_d}}{\Gamma(\lambda)}, \text{ para } s_d > 0. \quad (4.1)$$

Em que $\Gamma(\lambda)$ é uma função gama definida por

$$\Gamma(\lambda) = \int_0^\infty s_d^{\lambda-1} e^{-s_d} ds_d, \lambda > 0. \quad (4.2)$$

Aqui λ é o parâmetro de forma da distribuição e β é um parâmetro de escala. Neste caso, a distribuição tem valor médio igual a λ/β .

A distribuição Gama é frequentemente usada em modelos de tempos de espera e na Figura 4.5 é possível observar algumas curvas da função densidade de probabilidade Gama, variando os parâmetros de forma (λ) e de escala ($\beta = 1/\theta$). Através desta, é possível observar que a medida que o θ diminui e o λ aumenta, a distribuição de probabilidade assume um comportamento mais simétrico.

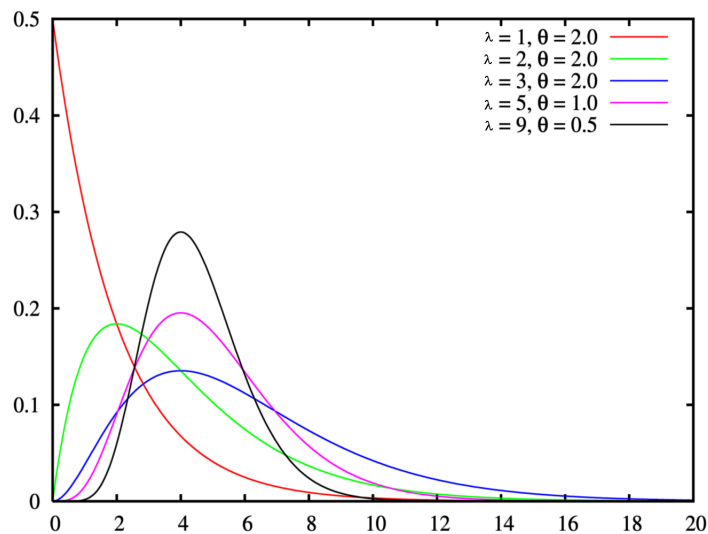


Figura 4.5: Algumas curvas da função de densidade de probabilidade Gama variando o parâmetro de forma λ e o parâmetro de escala β que nesta parametrização é igual a $1/\theta$.

Na Figura 4.6 mostramos a probabilidade de fixação como função do valor médio de s_d para uma população de tamanho $N = 5000$, e três valores distintos de λ . Em todos os casos, o cenário é basicamente o mesmo que o apresentado na Figura 4.4. Portanto, a variação em s_d não altera nossos resultados anteriores.

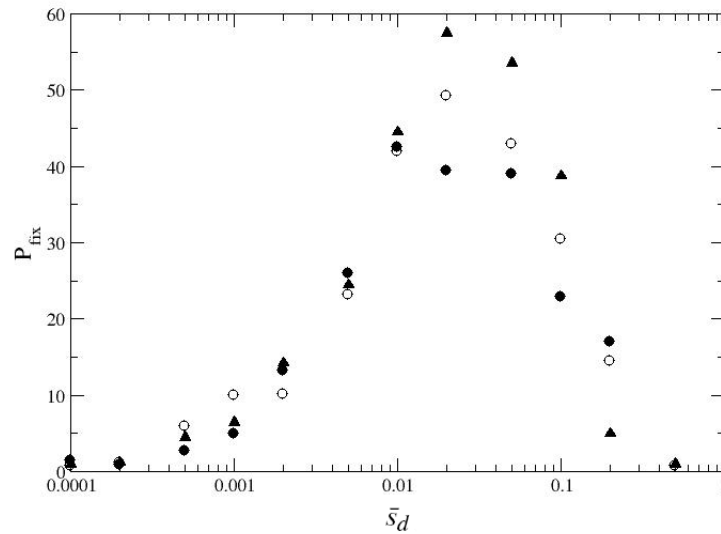


Figura 4.6: Probabilidade de fixação como função do valor médio de s_d . Os parâmetros são $N = 5000$, $U_d = 1.0$, $r = 0.5$ e parâmetros de forma $\lambda = 1$ (círculos cheios), $\lambda = 2$ (círculos vazios) e $\lambda = 10$ (triângulos). Aqui consideramos o relevo multiplicativo.

Agora, investigamos como a epistasia pode alterar o cenário apresentado na Figura 4.4. A Figura 4.7 apresenta a probabilidade relativa de fixação, P_{fix} , para diferentes valores de epistasia α : $\alpha = 0.5$ (triângulos vazios), $\alpha = 1.0$ (círculos cheios) e $\alpha = 2.0$ (círculos vazios). Os outros parâmetros são $N = 1000$, $U_d = 1.0$ e $r = 0.5$. Os dados são resultados de $50 \times N$ simulações. A primeira vista, os resultados sugerem que a epistasia muda fortemente o cenário previsto para o relevo de *fitness* multiplicativo, qualitativa e quantitativamente.

A princípio distingue-se duas situações: epistasia sinérgica ($\alpha > 1$) e epistasia antagonística ($\alpha < 1$). Observando a epistasia antagonística, vê-se que o alelo modificador é favorável em um intervalo muito curto de s_d , para o qual a seleção é muito forte. A vantagem máxima alcançada pelo alelo é também reduzida comparada à situação de não-epistasia ($\alpha = 1$). Por outro lado, a epistasia sinérgica apresenta um cenário diferente, em que o alelo modificador da recombinação é favorável em quase todo o intervalo de valores de s_d considerados na figura. A probabilidade relativa, P_{fix} , é agora uma função de dois picos, sendo P_{fix} mais pronunciado para valores muito grandes e também para valores pequenos do parâmetro seletivo. O tamanho do pico para um s_d alto é comparavelmente maior que o caso multiplicativo, enquanto que o tamanho do pico localizado para valores pequenos de s_d tem quase a amplitude obtida em $\alpha = 1.0$.

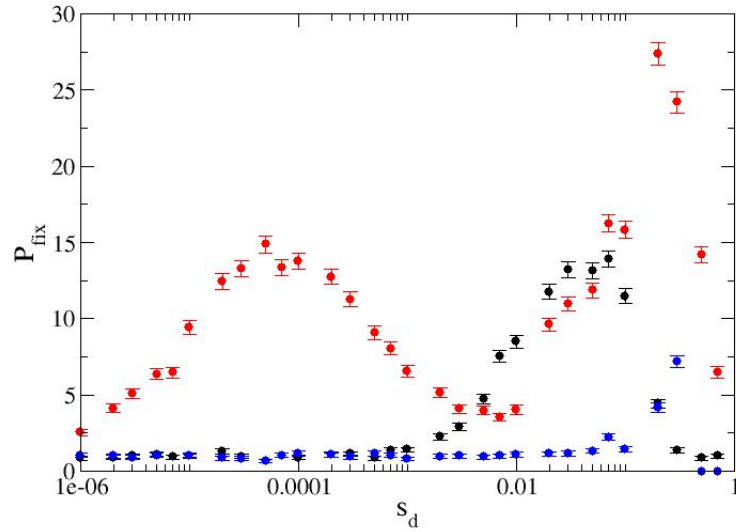


Figura 4.7: Probabilidade relativa de fixação do alelo modificador da recombinação em função do parâmetro seletivo s_d . As curvas distintas correspondem a diferentes valores de epistasia α : $\alpha = 0.5$ (\bullet), $\alpha = 1.0$ (\bullet) e $\alpha = 2.0$ (\bullet).

Para melhor compreender como a epistasia altera o destino dos alelos modificadores, comparamos em seguida como o valor médio do *fitness* da população evolui. A média do *fitness* populacional é estimada por

$$\bar{\omega} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \omega_i. \quad (4.3)$$

A média do *fitness* populacional como função do tempo é mostrada nas Figuras 4.8 e 4.9. Nestes gráficos comparamos as trajetórias do *fitness* médio de uma população assexuada com o modo sexuado de reprodução que é ativada na geração $t = 1000$, isto é, todos os indivíduos têm o alelo modificador ativado. O objetivo é verificar como isto afeta o *fitness* médio da população.

Na Figura 4.8 consideramos $\alpha = 0.5$, o que corresponde a epistasia antagonística. No inset da Figura os parâmetros são $N = 1000$, $U_d = 1.0$, $s_d = 1 \times 10^{-3}$ e $r = 0.5$. Nesse caso, não se pode distinguir as trajetórias do *fitness*, o que significa que o ganho no *fitness* trazido pela recombinação é desprezível. No gráfico principal tem-se os resultados das simulações para $s_d = 0.1$ e $s_d = 0.5$, mantendo constantes todos os outros parâmetros. Observa-se que quando $s_d = 0.1$, o aumento do *fitness* devido a recombinação é pequeno e a catraca ainda continua a clicar, sustentando o acúmulo de mutações deletérias. Para

uma região pequena de s_d ($s_d = 0.1 - 0.4$) há um leve aumento do fitness devido a recombinação, o que promove a fixação do alelo modificador mais freqüentemente que o esperado para o alelo neutro. De forma notável, quando a população está sujeita a uma seleção muito forte, por exemplo $s_d = 0.5$ (como mostrado na figura), a recombinação é nociva, pois produz indivíduos menos adaptados e conseqüentemente traz uma grande desvantagem seletiva. Isso pode ser entendido pela observação da distribuição do número de mutações, $P(K)$, na geração $t = 1000$, que é o momento em que a recombinação é ativada (o que pode ser observado na inserção do lado direito da Figura 4.8). Embora a maioria dos indivíduos tenha uma mutação deletéria, a distribuição é muito ampla, e então indivíduos carregando duas, três ou até mais mutações podem coexistir na população. Quando esses indivíduos na classe menos adaptada recombinam com aqueles com uma única mutação, isso produz indivíduos com um número intermediário de mutações. Para epistasia antagonística isso é devastador, pois o efeito deletério de cada nova mutação é maior quanto menor for o número de mutações do indivíduo.

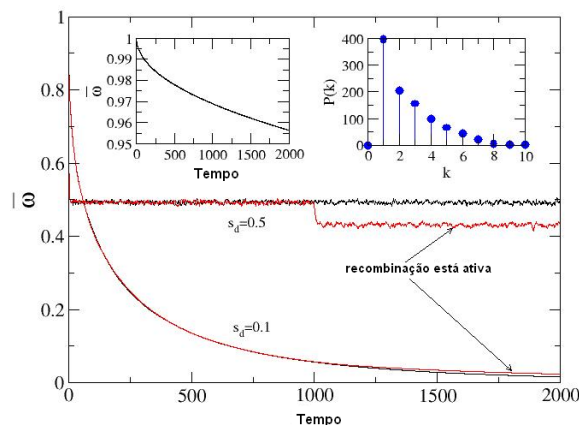


Figura 4.8: Valor médio do fitness como uma função do tempo. A linha preta é o fitness médio para uma população assexuada e a linha vermelha corresponde a população sujeita à recombinação. Os parâmetros são $N = 1000$, $U_d = 1.0$, $r = 0.5$ e $s_d = 0.1$ (curvas inferiores), $s_d = 0.5$ (curvas superiores), $s_d = 1 \times 10^{-3}$ (inserção da esquerda). Na inserção da direita mostramos a distribuição de mutações deletérias na população na geração $t = 1000$. Nesta figura temos $\alpha = 0.5$.

Um cenário mais complexo acontece quando se considera epistasia sinérgica. De maneira a perceber a forma de dois picos para P_{fix} , investigamos como \bar{w} evolue nas duas regiões de s_d em que uma vantagem notável da recombinação é observada. A Figura 4.9 mostra \bar{w} como função do tempo para cinco valores de s_d : $s_d = 1 \times 10^{-5}$ e $s_d = 1 \times 10^{-4}$ (painel da esquerda); $s_d = 1 \times 10^{-2}$, $s_d = 0.1$ e $s_d = 0.5$ (painel da direita). Em seguida, comparamos a evolução do fitness para as situações em que a recombinação está ativa

com aquela em que a recombinação está inativa.

Vendo o painel esquerdo, notamos o declínio contínuo do fitness na ausência de recombinação (linhas pontilhadas), sendo a queda mais rápida do fitness para $s_d = 10^{-4}$. Para o mesmo gráfico observamos também que a recombinação previne a catraca de Muller quando $s_d = 1 \times 10^{-4}$, enquanto que para $s_d = 10^{-5}$ tem o efeito de reduzir a velocidade da catraca, sem contudo pará-la definitivamente. O ponto $s_d = 1 \times 10^{-4}$ está ao redor da posição de vantagem máxima adquirida pelo alelo modificador, como visto na Figura 4.7, e coincide com o declínio mais rápido do fitness, o que confirma o argumento revelado por Gordo & Campos (2008) que a catraca de Muller é o mecanismo que mais favorece a recombinação em um regime de seleção. Por outro lado, o sucesso da recombinação introduzida em populações para valores grandes de s_d não pode ser atribuído a catraca de Muller, pois nesse regime a catraca não clica até mesmo na ausência de recombinação (painel direito da Figura 4.9). Apesar disso, uma vantagem evolucionária é garantida para o alelo de recombinação nesse segundo regime desde que esse aumente a eficácia da seleção purificadora, isto é, a taxa com que as mutações deletérias são eliminadas da população. Isso fica mais claro quando compara-se a média dos fitness populacionais com recombinação e sem recombinação. Nesses exemplos, a recombinação aumenta o fitness imediatamente depois de ser ativada.

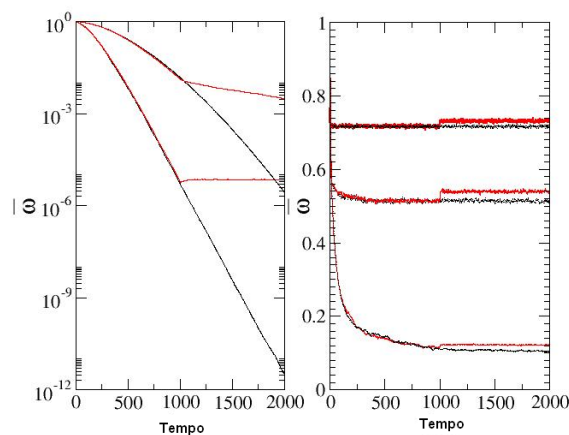


Figura 4.9: Média do fitness populacional como uma função do tempo. A linha preta é o fitness médio para uma população assexuada e a linha vermelha corresponde a população sujeita a recombinação. Os parâmetros são $N = 1000$, $U_d = 1.0$, $r = 0.5$. No painel da esquerda mostramos \bar{w} para $s_d = 1 \times 10^{-5}$ (curvas superiores) e $s_d = 1 \times 10^{-4}$ (curvas inferiores). No painel da direita consideramos $s_d = 0.01$ (curvas inferiores), $s_d = 0.1$ (curvas intermediárias) e $s_d = 0.5$ (curvas superiores). Nesta figura consideramos a epistasia sinérgica, ou seja, $\alpha = 2.0$.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Neste nosso trabalho realizamos uma abordagem estocástica para o problema da evolução do sexo e recombinação. Este é um problema de grande interesse nas comunidades científicas de Biologia, Biologia Matemática, Genética de Populações; além de possuir um grande apelo junto às comunidades não-acadêmicas. A questão fundamental ainda hoje é mapear as condições nas quais o sexo obtém uma vantagem evolutiva que contrabalanceie seus custos associados.

Aqui fizemos uma extensão do trabalho anteriormente desenvolvido por Gordo & Campos (GORDO & CAMPOS, 2008), de forma a analisar o cenário por eles observado, para um relevo de adaptação que agora inclua interações entre os genes. No modelo introduzido por Gordo & Campos, um alelo modificador de recombinação é introduzido em uma população inicialmente assexuada. O destino desse alelo é então acompanhado, verificando se este se fixa ou se perde na população. Eles observaram uma vantagem apreciável para o sexo em uma região de valores intermediários do parâmetro seletivo s_d . Em resumo, eles verificaram que o sexo e a recombinação são efetivos e que estes podem de fato parar o mecanismo da catraca de Muller. Se a catraca não atua (valores elevados de s_d) então não há vantagem. Da mesma forma no regime de seleção fraca ($s_d < 1/N$) o mecanismo não consegue parar a catraca e portanto o alelo modificador de recombinação não é bem sucedido.

Quando consideramos interações genéticas, devemos distinguir duas situações. Para epistasia antagonística, que corresponde a $\alpha < 1$, verificamos que existe uma vantagem para a recombinação em um intervalo de valores de s_d muito pequeno. Além do mais essa vantagem é pequena quando comparada ao caso do relevo multiplicativo. Para valores extremos de s_d verificamos que a recombinação pode ter um efeito até danoso no caso da epistasia antagonística. Para a epistasia sinérgica, que corresponde a $\alpha > 1$, o cenário muda bastante. Agora a probabilidade de fixação do alelo de recombinação apresenta dois picos: um para valores pequenos de s_d , e o segundo para valores grandes de s_d . No primeiro caso, o mecanismo ditando a vantagem do sexo e recombinação continua sendo

a catraca de Muller, desde que nesse intervalo de valores a recombinação é eficaz em parar ou pelo menos retardar a catraca. Na região do segundo pico, a catraca não atua e portanto a vantagem do sexo não pode ser atribuída a este mecanismo. Neste caso, a recombinação é importante em reduzir o desequilíbrio de ligação (linkage disequilibrium), que é extremamente alto no caso de um relevo de adaptação que considera epistasia sinérgica. Este último cenário põe em acordo as considerações dos trabalhos de Gordo & Campos com aquelas do trabalho de Keightley & Otto (2006).

Para um cenário futuro pretendemos estudar o processo da fixação do alelo recombinante em uma população estruturada, que são modelos de população mais apropriados em diversas situações reais, como por exemplo, em populações de patógenos. Neste caso esperamos que a vantagem do sexo seja amplificada devido ao fato da estruturação poder afetar o tamanho efetivo das populações. Pretendemos ainda estudar o mesmo modelo impondo agora a ocorrência de mutações benéficas. O objetivo é verificar se a vantagem possivelmente trazida pela possibilidade de combinação de mutações benéficas, inicialmente em linhagens distintas, em um único indivíduo é comparável a observada com a catraca de Muller.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BELL, G. **The Masterpiece of Nature: The Evolution and Genetics of Sexuality**. University of California Press. Berkeley, 1982.

BELL, G. Two theories of sex and variation. **Experientia 41**: 1235-1245, 1985.

BELL, G. & MAYNARD SMITH, J. . Short-term selection for recombination among mutually antagonistic species. **Nature 328**: 66-68, 1987.

BERGMAN, A. & SIEGAL, M. L. Evolutionary capacitance as a general feature of complex gene networks. **Nature 424**: 549-552, 2003.

BLANC, Marcel. **Os herdeiros de Darwin**. Lisboa: Teorema, 1990.

BONHOEFFER, S. *et al.* Evidence for positive epistasis in HIV-1. **Science 306**: 1547-1550, 2004.

BURCH, C. L. & CHAO, L. Epistasis and its relationship to canalization in the RNA virus phi 6. **Genetics 167**: 559-567, 2004.

CAMPOS, P. R. A. ; FONTANARI, J. F. & STADLER, P. F. Error propagation in the hypercycle. **Phys. Rev. E 61**: 2996-3002, 2000.

CHARLESWORTH, Brian. Measures of Divergence Between Populations and the Effect of Forces that Reduce Variability. **Mol. Biol. Evol.** **15(5)**:538, 1998.

COUTINHO, Aluizio Bezerra & FURTADO, André Freire. **Genética e evolução**. 1^a edição. Recife: Universitária, 1972. 2 v.

DARWIN, Charles. **On the Origin of Species by Means of Natural Selection, or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life**. London, 1859.

DE VISSER, J. & HOEKSTRA, R. F. Synergistic epistasis between loci affecting: evidence in plants and fungi. **Genet. Res.** **71**: 39-49, 1998.

DE VISSER, J. *et al.* Perspective: evolution and detection of genetic robustness. **Evolution** **57**: 1959-1972, 2003.

EIGEN, M. . Selforganization of matter and the evolution of biological macromolecules. **Naturwissenschaften** **58(10)**: 465-523, 1971.

EIGEN, M. ; McCASKILL, J. & SCHUSTER, P. The Molecular Quasispecies. **Adv. Chem. Phys.** **75**, 149-263, 1989.

ELENA, S. F. & LENSKI, R. E. Test of synergistic interactions among deleterious mutations in bacteria. **Nature** **390**: 395-398, 1997.

FISHER, R. A. . **The Genetical Theory of Natural Selection**. Press Oxford, 1930.

GORDO, Isabel & CAMPOS, Paulo R. A. . Patterns of genetic variation in populations of infectious agents. **BMC Evolutionary Biology**, **7**:116, 2007.

GORDO, Isabel & CAMPOS, Paulo R. A. . Sex and Deleterious Mutations. **Genetics**, **Vol. 179**:621-626, 2008.

HADANY, Lilach & COMERON, Josep M. . Why Are Sex and Recombination So Common? **Annals of the New York Academy of Sciences** **1133**:26-43, 2008.

HILL, W. G & ROBERTSON, A. . The effect of linkage on limits to artificial selection. **Genet. Res.** **8**: 269-294, 1966.

HOWARD, R. S. & LIVELY, C. M. . Parasitism, mutation accumulation and the maintenance of sex. **Nature** **367**: 554-557, 1994.

HOWARD, R. S. & LIVELY, C. M. . The maintenance of sex by parasitism and mutation accumulation under epistatic fitness functions. **Evolution** **52**: 604-610, 1998.

HURST, L. D. & PECK, J. R. . Recent advances in understanding of the evolution and maintenance of sex. **Trends Ecol. Evol.** **11**: 46-53, 1996.

KEIGHTLEY, P. D. & OTTO, S. P. Selective interference among deleterious mutations favours sex and recombination in finite populations regardless of the nature of epistasis. **Nature**, **443**: 89-92, 2006.

KELLY, J. K. Epistasis in monkeyflowers. **Genetics** **171**: 1917-1931, 2005.

KONDRASHOV, A. S. . Deleterious mutations and the evolution of sexual reproduction. **Nature** **336**: 435-441, 1988.

KONDRASHOV, A. S. . Classification of Hypotheses on the Advantage of Amphimixis. **J. Hered.** **84**: 372-387, 1993.

KONDRASHOV, A. S. . Sex and deleterious mutation. **Nature** **369**: 99-100, 1994.

LEE, B. & TANNENBAUM, E. . Asexual and sexual replication in sporulating organisms. **Phys Rev E**: **76**, 2007.

LERNER, Isadore Michael. **The Genetic Basis of Selection**. Reprint of the ed. published by Wiley, New York. 2^a Greenwood reprinting, 1977.

LIVELY, C. M. & HOWARD, R. S. . Selection by parasites for clonal diversity and mixed mating. **Philos. Trans. R. Soc. Lond. B** **346**: 271-281, 1994.

LOPES, Sônia. **Bio: Genética, Evolução, Ecologia**. 8^a edição. São Paulo: Saraiva, 1992. 3 v.

LOPES, Sônia. **Bio: Introdução ao estudo dos seres vivos**. 2^a edição. São Paulo: Saraiva, 1998. 2 v.

MAGALHÃES, João Carlos Marques & KRAUSE, Décio. Teorias e Modelos em Genética de Populações: Um exemplo do uso do Método Axiomático em Biologia. **Episteme, Porto Alegre**, v. 11, n. 24, p. 269-291, jul./dez. 2006.

MANNING, J. T. & THOMPSON, D. J. . Muller's ratchet and the accumulation of favorable mutations. **Acta Biotheor.** 33: 219-225 ,1984.

MATIOLI, Sérgio Russo. **A genética de populações e suas relações com a Evolução**, 11/06/2003. Disponível em: <<http://www.drashirleydecampos.com.br/noticias/1261>>. Acesso em: 11 maio 2008.

MAYNARD SMITH, J. **The Evolution of Sex**. Cambridge University Press. Cambridge, UK, 1978.

MUKAI, T. Genetic structure of natural populations of *Drosophila melanogaster*.7. Synergistic interaction of spontaneous mutant polygenes controlling viability. **Genetics** 61: 749-761, 1969.

MULLER, H. J. . The relation of recombination to mutational advance. **Mutation Research.** 1: 2-9, 1964.

PECK, J. R. . A ruby in rubbish: beneficial mutations, deleterious mutations and the evolution of sex. **Genetics** 137: 597-606, 1994.

PECK, J. R. & WAXMAN, D. . Mutation and sex in a competitive world. **Nature** 406: 399-404, 2000.

RICE, Sean H. . **Evolutionary Theory: Mathematical and Conceptual Foundations**. Sinauer Associates. Massachusetts, 2004.

TAJIMA, Fumio. The Effect of Change in Population Size on DNA Polymorphism. **Genetics** 123: 585, 1989.

TANNENBAUM, E. . Selective advantage for sexual reproduction. **Phys Rev E**:73, 2006.

TANNENBAUM, E. . Comparison of three replication strategies in complex multicellular organisms: Asexual replication, sexual replication with identical gametes, and sexual replication with distinct sperm and egg gametes. **Phys Rev E**:77, 2008.

WAGNER, A. Robustness, evolvability, and neutrality. **FEBS Lett**, 579:1772-1778, 2005.

WEST, S. A.; LIVELY, C. M. & READ, A. F. . A pluralist approach to sex and recombination. **J. Evol. Biol.** 12 1003-1012, 1999.

WHITLOCK, M. C. & BOURGUET, D. . Factors affecting the genetic load in *Drosophila*: synergistic epistasis and correlations among fitness components. **Evolution** 54: 1654-1660, 2000.

ZEYL, C. The number of mutations selected during adaptation in a laboratory population of *Saccharomyces cerevisiae*. **Genetics** 169: 1825-1831, 2005.

ANEXOS