

MATERIAL SUPLEMENTAR – ROTEIRO DE AULA PRÁTICA

Simulação de Mecanismos Evolutivos no *PopG*

O *PopG* é um programa de simulação de genética de populações desenvolvido especialmente para o uso por estudantes. Ele se baseia em um modelo de **um locus e dois alelos** e permite visualizar a dinâmica de uma ou mais populações simultaneamente ao longo das **gerações (eixo X)** em relação à **frequência do alelo A (eixo Y)**.

Na janela *Run* → *New Run*, pode-se configurar as variáveis **tamanho populacional**, **aptidão** (para cada um dos três genótipos), **taxa de mutação** (nos dois sentidos), **taxa de migração**, **frequência inicial do alelo A**, **número de gerações** e **número de populações**.

O roteiro abaixo foi elaborado para que você observe o efeito de cada uma dessas variáveis; isoladamente ou em conjunto, dependendo do caso. Atenção: **utilize ponto para os valores decimais, e não vírgula**.

Legenda: w = valor adaptativo; N = tamanho populacional; p = frequência do alelo A.

SIMULAÇÕES

- 1) Altere o tamanho populacional (p.ex.: 1000, 100 e 50) e repita a simulação algumas vezes (clique em *Restart*) ou continue ela ao longo de mais gerações (clique em *continue w/100*) afim de observar o padrão geral para cada um dos tamanhos. O que está ocorrendo e por quê?
- 2) Considerando as 10 populações com $N = 50$, altere a taxa de migração (0.05, 0.1 e 0.9) e explique a diferença entre os resultados.
- 3) Considerando o tamanho populacional de 1000 indivíduos, explique o que ocorre quando o valor adaptativo de *aa* é nulo e quando é 0.8.
- 4) Considerando o tamanho populacional de 1000 indivíduos, explique o que ocorre quando os indivíduos com fenótipo dominante tem valor adaptativo nulo ($w = 0$) e depois o que ocorre quando $w = 0.95$. Compare a eficiência deste tipo de seleção com o da questão anterior.

MATERIAL SUPLEMENTAR – ROTEIRO DE AULA PRÁTICA

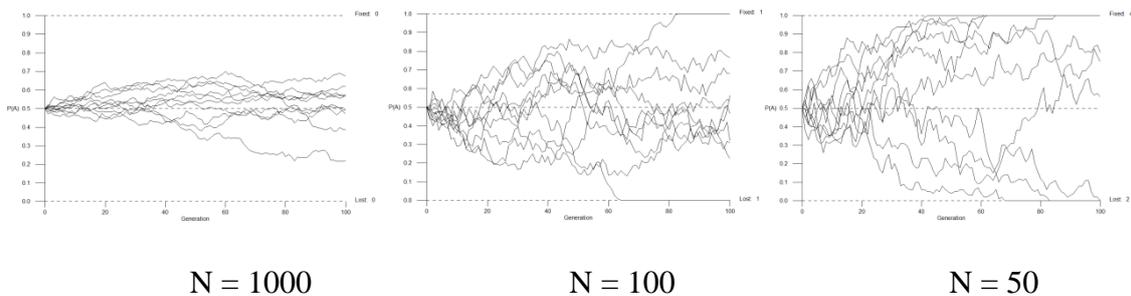
Simulação de Mecanismos Evolutivos no *PopG*

- 5) Partindo-se de populações com $N = 1000$, explique o que ocorre quando os homozigotos possuem uma desvantagem de 1%. E se for 20%, o que muda e por quê?
- 6) Simule a mesma condição acima, porém, partindo de valores de frequência alélica inicial para A de $p = 0.1$ e depois $p = 0.9$. O que ocorre e por quê?
- 7) Atribua uma desvantagem de 40% para os indivíduos AA e de 10% para os indivíduos aa . O que ocorre? Mudando-se a frequência inicial do alelo A , o que acontece?
- 8) Volte para um p inicial de 0.5 e simule a condição onde os heterozigotos possuem uma desvantagem de 10%. Repita a simulação (*Restart*) algumas vezes e interprete.
- 9) Simule as mesmas condições de valor adaptativo acima, mas partindo de frequências alélicas $p = 0.4$ e depois $p = 0.6$ (tamanho populacional = 1000) e explique os resultados.
- 10) Agora, ainda mantendo os mesmos valores adaptativos e uma das frequências iniciais, teste diferentes tamanhos populacionais (p.ex. 50, 100 e 1000). Por que os padrões diferem?
- 11) Considere um tamanho populacional de 10000 indivíduos com taxa de mutação $A \rightarrow a = 0.001$ e $a \rightarrow A = 0.003$. Simule primeiramente para 1000 gerações, depois continue (*continue w/100*) para as gerações seguintes. O que ocorreu?
- 12) Considere que a mutação $A \rightarrow a$ ocorre em 1 a cada mil indivíduos e que os indivíduos homozigotos recessivos possuem uma desvantagem de 10% em relação aos demais. Rode esta simulação para um tamanho populacional $N = 10000$ por mil gerações e explique.

MATERIAL SUPLEMENTAR – RESPOSTAS DE APOIO PARA O PROFESSOR

1) **Altere o tamanho populacional (p.ex.: 1000, 100 e 50) e repita a simulação algumas vezes (*Restart*) ou continue ela ao longo de mais gerações (*continue w/100*) afim de observar o padrão geral para cada um dos tamanhos. O que está ocorrendo e o por quê?**

Descrição: As linhas sempre são irregulares e divergem entre si a partir do valor inicial de 0,5. Há também uma única linha regular (pontilhada) que permanece sempre no valor de 0,5. Populações maiores apresentam linhas mais regulares, divergindo menos entre si e não fixando nenhum alelo em 100 gerações. Populações menores apresentam linhas mais irregulares e divergem mais entre si, fixando ou perdendo o alelo em alguns casos.



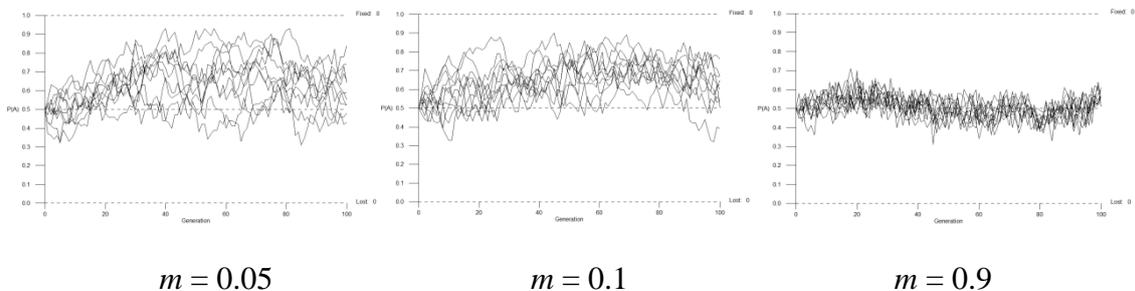
Explicação: A irregularidade das linhas é o efeito do acaso na frequência alélica geração após geração, isto é, a **deriva**. A linha regular no centro é a previsão teórica para uma população sem deriva. Neste caso, não haveria nenhum mecanismo evolutivo e a frequência alélica permaneceria constante. Populações maiores sofrem menos efeito da deriva, simplesmente devido às probabilidades. Como consequência, apresentam pouca chance de perderem ou fixarem o alelo. Isto pode ser comparado a se jogar 1000 moedas para cima. A chance de que todas caíam viradas para o mesmo lado (isto é, que uma das duas alternativas seja "perdida") é baixíssima. Por outro lado, se jogarmos cinco moedas para cima esta chance é muito maior. Também se pode dizer que em uma população grande a morte ou nascimento de um indivíduo com determinado genótipo exerce pouca influência sobre a frequência alélica da população, pois este indivíduo representa uma fração muito pequena dela. Já em uma população pequena este indivíduo representa uma fração maior. Populações pequenas, portanto, sofrem muito mais com a deriva, oscilando mais suas frequências gênicas ao acaso, divergindo mais

Klein, A.L. Simulação de mecanismos evolutivos no PopG: um roteiro de aula. In: Araújo, L.A.L. (org) **Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino**. Porto Alegre, RS: Editora Fi, 2017. p. 473-480.

entre si e ocasionando uma maior taxa de perda e fixação de alelos. A deriva sempre está presente nas populações em algum grau e, portanto, em todas as simulações deste roteiro haverá um componente estocástico e as linhas serão irregulares.

2) Considerando as 10 populações com $N = 50$, altere a taxa de migração (0.05, 0.1 e 0.9) e explique a diferença entre os resultados.

Descrição: Conforme se aumenta a taxa de migração, as frequências oscilam de forma mais parecida entre as diferentes populações, isto é, variam nos mesmos sentidos, e conseqüentemente divergem menos ao longo do tempo. Isto resulta também em uma menor chance de se fixar ou perder o alelo.

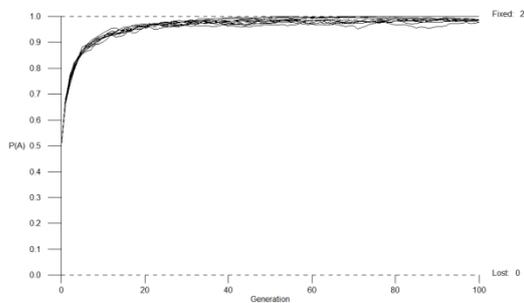


Explicação: A migração, ou **fluxo gênico**, diminui as barreiras entre as populações e, portanto, diminui a independência de cada população. Isto é, uma vez sem fluxo, as populações irão divergir ao acaso de forma não relacionada umas com as outras. Já com o fluxo, a variação em uma população afeta a variação da outra, fazendo com que elas oscilem suas frequências alélicas de forma mais homogênea. Basta pensar que uma taxa de migração de 1 (100%) significa que não se pode mais falar de 10 populações com 50 indivíduos cada, e sim uma única população com 500 indivíduos, pois neste caso não há mais nenhuma barreira ao cruzamento entre quaisquer indivíduos. O fluxo gênico também faz com que se torne mais difícil que um alelo seja perdido, pois qualquer alelo que esteja reduzindo sua frequência pode ser reintroduzido pela entrada de novos indivíduos de outras populações.

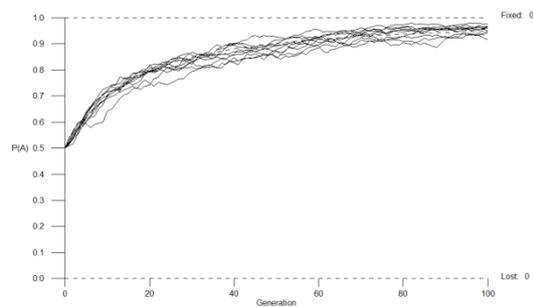
3) Considerando o tamanho populacional de 1000 indivíduos, explique o que ocorre quando o valor adaptativo de aa é nulo e quando é 0.8.

Klein, A.L. Simulação de mecanismos evolutivos no PopG: um roteiro de aula. In: Araújo, L.A.L. (org) **Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino**. Porto Alegre, RS: Editora Fi, 2017. p. 473-480.

Descrição: A frequência do alelo *A* aumenta nos dois casos, mas mesmo com o valor adaptativo nulo, na simulação ilustrada abaixo, em 100 gerações apenas duas populações tiveram o alelo recessivo eliminado e o dominante fixado.



$$w(aa) = 0$$

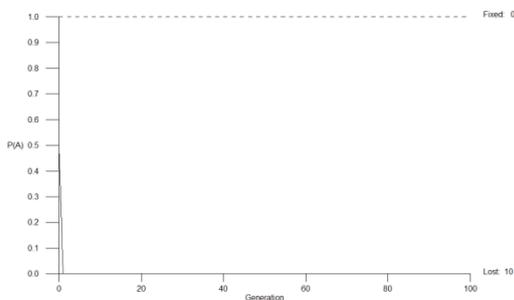


$$w(aa) = 0.8$$

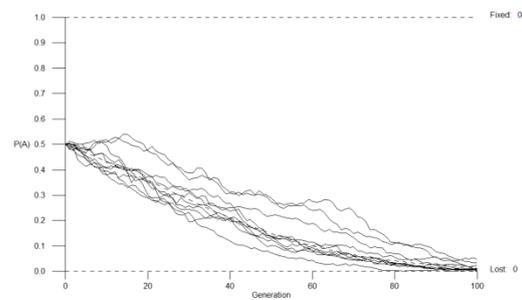
Explicação: Está ocorrendo **seleção contra o recessivo**. Este tipo de seleção é pouco eficiente, pois o alelo recessivo continua sendo perpetuado pelos indivíduos heterozigotos, "invisíveis" à seleção, já que esta atua sobre o fenótipo. Pode-se ainda intensificar a deriva, diminuindo o tamanho populacional, e verificar que ela pode adiantar a fixação do alelo em alguns casos.

4) Considerando o tamanho populacional de 1000 indivíduos, explique o que ocorre quando os indivíduos com fenótipo dominante tem valor adaptativo nulo e quando é de 0.95. Compare a eficiência deste tipo de seleção com o da questão anterior.

Descrição: A frequência do alelo *A* diminui nos dois casos. Com valor adaptativo nulo, ela chega a zero em apenas uma geração.



$$w(AA \text{ e } Aa) = 0$$



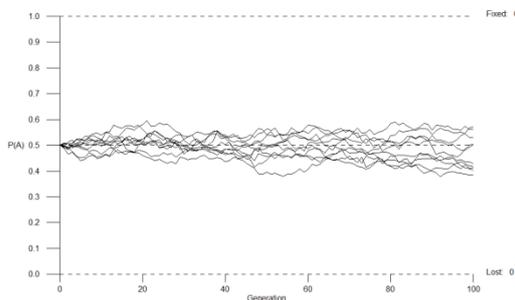
$$w(AA \text{ e } Aa) = 0.95$$

Klein, A.L. Simulação de mecanismos evolutivos no PopG: um roteiro de aula. In: Araújo, L.A.L. (org) **Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino**. Porto Alegre, RS: Editora Fi, 2017. p. 473-480.

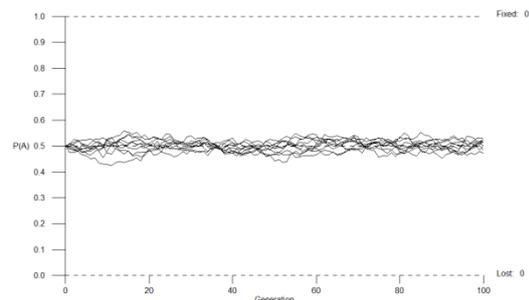
Explicação: Está ocorrendo **seleção contra o dominante**. Este tipo de seleção é muito mais eficiente do que o anterior, pois o alelo é manifestado sempre que presente, ficando "visível" à seleção. A eliminação do alelo ocorre, portanto, muito mais rapidamente. Na seleção total ($w = 0$) a eliminação é instantânea. Mas mesmo sob uma seleção amena, com um coeficiente de 0,05 ($w = 0,95$), o alelo seria eliminado em praticamente todas as populações em menos de 200 gerações. Com uma deriva mais fraca, este tempo poderia ser ainda menor.

5) Partindo-se de populações com $N = 1000$, explique o que ocorre quando os homozigotos possuem uma desvantagem de 1%. E se for 20%, o que muda e por quê?

Descrição: Tanto com um valor adaptativo de 0,99 (desvantagem de 1%) quanto de 0,8 (desvantagem de 20%) para ambos os homozigotos as frequências alélicas permanecem estáveis ao redor do valor inicial de 0,5. No primeiro caso, contudo, as frequências oscilam mais.



$$w(AA \text{ e } aa) = 0.99$$



$$w(AA \text{ e } aa) = 0.80$$

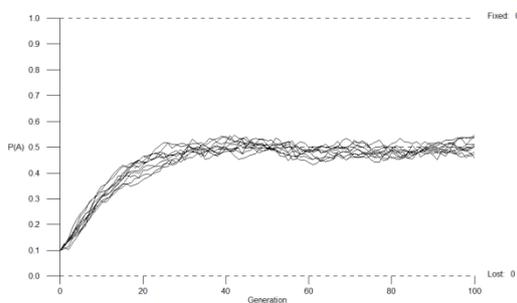
Explicação: Está ocorrendo **seleção favorável a heterozigotos** (ou contra homozigotos). Como ambos os homozigotos são eliminados com a mesma intensidade, já que os coeficientes seletivos são os mesmos, a frequência alélica permanece em torno de 0,5. Pode-se dizer também que com o aumento do número de indivíduos heterozigotos na população, a frequência alélica desta é cada vez mais determinada pelos heterozigotos, que possuem a mesma proporção de cada alelo (ou seja, 0,5) em seu genótipo. Este tipo de seleção gera um **equilíbrio estável**, ou seja, resistente a perturbações, pois cada pequeno distúrbio do equilíbrio (pela deriva, neste caso) é rapidamente compensado pela eliminação dos indivíduos com o genótipo homozigoto mais abundante, até se atingir novamente a frequência de 1:1. A diferença entre os

Klein, A.L. Simulação de mecanismos evolutivos no PopG: um roteiro de aula. In: Araújo, L.A.L. (org) **Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino**. Porto Alegre, RS: Editora Fi, 2017. p. 473-480.

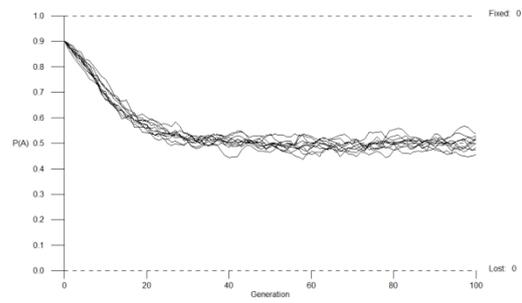
padrões gerados pelas desvantagens de 1% e 20% se deve ao maior "relaxamento" da seleção no primeiro caso e com isso uma maior influência da deriva. Ou seja, a deriva não é afetada apenas pelo tamanho populacional, mas também por outras forças evolutivas.

6) Simule a mesma condição acima, porém, partindo de valores de frequência alélica inicial para A de $p = 0.1$ e depois $p = 0.9$. O que ocorre e por quê?

Descrição: A frequência do alelo A aumenta no primeiro caso e diminui no segundo, se estabilizando ao redor de 0,5 novamente.



$$w(AA \text{ e } aa) = 0.8 \quad p_0 = 0.1$$

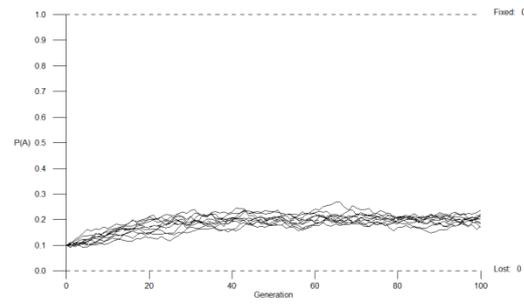
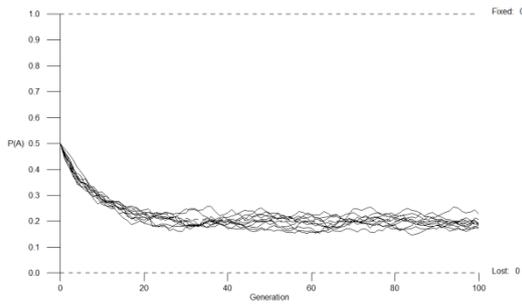


$$w(AA \text{ e } aa) = 0.80 \quad p_0 = 0.9$$

Explicação: Na **seleção favorável a heterozigotos**, a frequência de equilíbrio é **independente da frequência inicial** dos alelos, sendo determinada apenas pelos coeficientes seletivos, conforme a relação $\hat{p} = t/(t + s)$. Nesta equação, \hat{p} significa “frequência de equilíbrio” enquanto que t e s são os “coeficientes seletivos” dos alelos A e a , respectivamente. Neste caso, como a desvantagem é a mesma para os dois homozigotos (ou seja, $t = s$), a frequência de equilíbrio (\hat{p}) é 0,5.

7) Atribua uma desvantagem de 40% para os indivíduos AA e de 10% para os indivíduos aa (N = 1000). O que ocorre? E mudando-se a frequência inicial do alelo A?

Descrição: A frequência do alelo A diminui até 0,2 e se estabiliza. Mudando a frequência inicial este mesmo valor é atingido e se estabiliza.



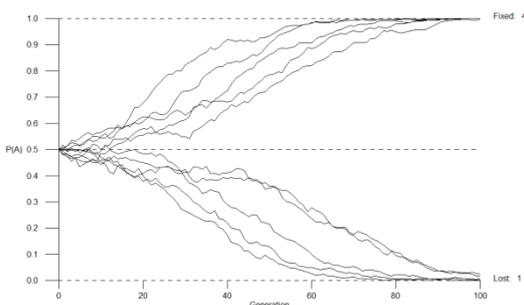
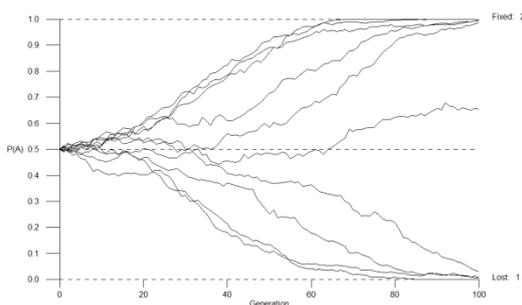
$$w(AA) = 0.6 \quad w(aa) = 0.9 \quad p_0 = 0.5$$

$$w(AA) = 0.6 \quad w(aa) = 0.9 \quad p_0 = 0.1$$

Explicação: Aqui está ocorrendo o mesmo processo da questão anterior, ou seja, **seleção favorável a heterozigotos**. Porém, as desvantagens dos homozigotos são diferentes entre si, de forma que a frequência de equilíbrio também é diferente entre os alelos. Aplicando-se a relação $\hat{p} = t/(t + s)$, obtemos $\hat{p} = 0,1/(0,1 + 0,4) = 0,2$. Este valor é atingido independentemente da frequência inicial dos alelos.

8) Volte para um p inicial de 0.5 e simule a condição onde os heterozigotos possuam uma desvantagem de 10% ($N = 1000$). Repita a simulação (*Restart*) algumas vezes e interprete.

Descrição: Em algumas populações o alelo aumenta até ser fixado, ao passo que em outras, diminui até ser perdido. Eventualmente alguma população não fixa nem perde o alelo. O número de populações que fixa e que perde o alelo varia ao acaso cada vez que a simulação é repetida.



$$w(Aa) = 0.9 \quad \text{simulação 1}$$

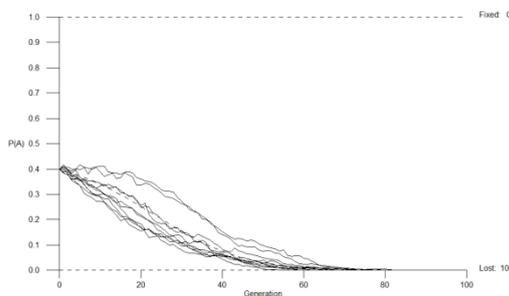
$$w(Aa) = 0.9 \quad \text{simulação 2}$$

Explicação: Está ocorrendo **seleção contra heterozigotos** (ou favorável a homozigotos). Neste caso, como ambos os homozigotos são igualmente favorecidos, se esperaria um equilíbrio da frequência alélica em 0,5. Contudo, **este equilíbrio é instável**, pois qualquer perturbação que aumente a frequência de um dos alelos (aumentando assim a frequência do seu homozigoto) faz com que seja mais difícil

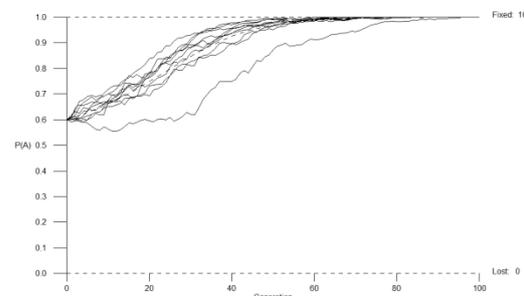
retornar ao valor do equilíbrio, pois isto implicaria em se aumentar a frequência do genótipo desfavorável – o heterozigoto. A deriva exerce o papel de perturbação, desfazendo o equilíbrio, e a seleção, favorecendo dessa forma o homozigoto mais frequente, levando ao aumento da frequência do respectivo alelo até a sua fixação. Outra situação de equilíbrio instável, menos abstrata, é a de uma bola no topo de uma esfera maior (um teto em forma de abóbada, por exemplo). A bola pode ficar equilibrada ali, mas qualquer mínima perturbação que a desvie para um lado faz com que ela despenque para este mesmo lado. O mesmo está ocorrendo aqui com a frequência dos alelos. Já o equilíbrio estável (questão 5), pode ser representado por uma bola no meio de uma pista de skate em forma de U, pois tende a voltar ao centro após qualquer perturbação.

9) Simule as mesmas condições de valor adaptativo acima, mas partindo de frequências alélicas $p = 0.4$ e depois $p = 0.6$ ($N = 1000$) e explique os resultados.

Descrição: Quando a frequência começa em 0,4 ela sempre reduz até a eliminação do alelo. Quando começa em 0,6 ela aumenta até a fixação.



$$w(Aa) = 0.9 \quad p_0 = 0.4$$



$$w(Aa) = 0.9 \quad p_0 = 0.6$$

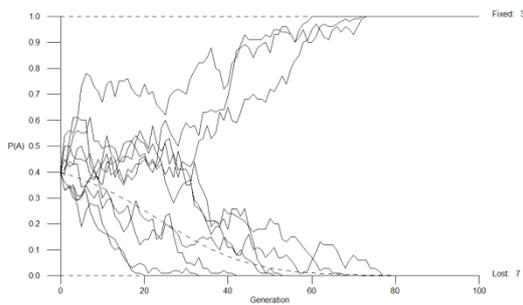
Explicação: Está ocorrendo o mesmo processo da questão anterior (seleção contra heterozigotos) e, portanto, a interpretação é a mesma. Contudo, aqui as populações já partem de frequências de alelos diferentes entre si, de modo que a fixação ou eliminação deles não se dá ao acaso. Nas populações que começam com 0,6 para o alelo A, por exemplo, ele é fixado porque é praticamente impossível se aumentar tanto o número de heterozigotos (ou seja, se aproximar do valor de 0,5) a ponto de inverter esta desigualdade, pois a seleção elimina os heterozigotos. Então, são favorecidos os homozigotos em maior abundância (AA) até que este genótipo e, portanto, o alelo A,

Klein, A.L. Simulação de mecanismos evolutivos no PopG: um roteiro de aula. In: Araújo, L.A.L. (org) **Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino**. Porto Alegre, RS: Editora Fi, 2017. p. 473-480.

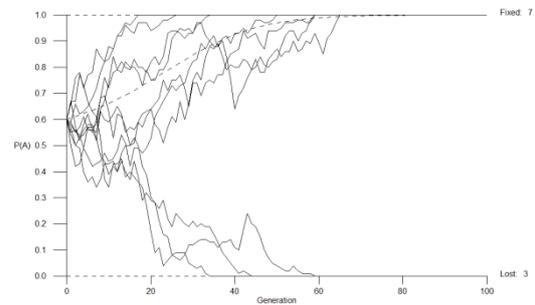
constituam 100% da população. O mesmo ocorre no caso oposto (p inicial de 0,4) para o alelo a .

10) Agora, ainda mantendo os mesmos valores adaptativos e uma das frequências iniciais, teste diferentes tamanhos populacionais (p.ex. 50, 100 e 1000). Por que os padrões diferem?

Descrição: Nas populações pequenas (50 e 100 indivíduos) a fixação ou eliminação do alelo se dá de forma mais aleatória, embora ainda haja uma tendência em se fixar o alelo mais frequente.



$$N = 50 \quad w(Aa) = 0.9 \quad p_0 = 0.4$$

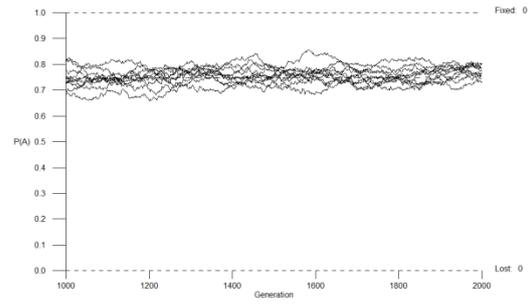
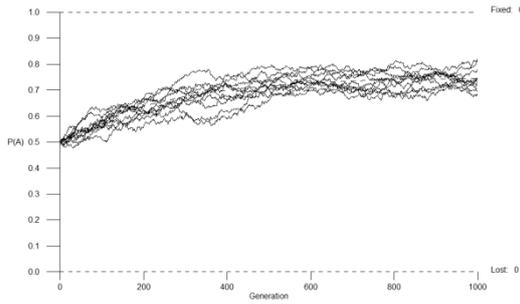


$$N = 50 \quad w(Aa) = 0.9 \quad p_0 = 0.6$$

Explicação: Reduzindo o tamanho populacional ocorre o aumento do efeito da deriva. Esta, por sua vez, "atrapalha" a seleção, como um ruído, e pode algumas vezes inverter a desigualdade inicial da frequência dos alelos, levando à fixação do que era mais raro e a eliminação do que era mais abundante.

11) Considere um tamanho populacional de 10000 indivíduos com taxa de mutação $A \rightarrow a = 0.001$ e $a \rightarrow A = 0.003$. Simule primeiramente para 1000 gerações, depois continue (*continue w/100*) para as gerações seguintes. O que ocorreu?

Descrição: A frequência do alelo A aumenta até aproximadamente 0,75 e se estabiliza.



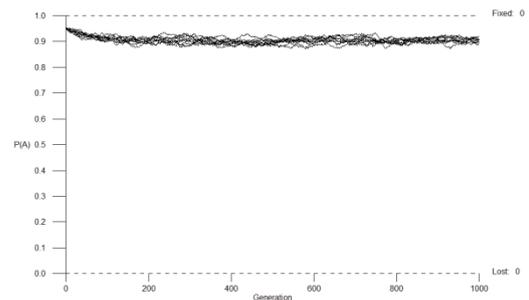
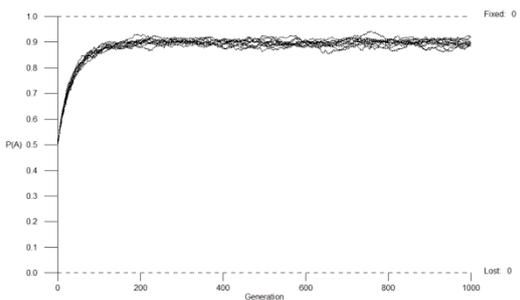
$\mu = 0.003$ $\nu = 0.001$ gerações 0-1000

$\mu = 0.003$ $\nu = 0.001$ gerações 1000-2000

Explicação: Está ocorrendo mutação e mutação reversa, mas a mutação para o alelo *A* é três vezes mais frequente do que a mutação que gera o alelo *a*. Assim, o **equilíbrio mutacional** se dá em torno de 3/4 (ou 0,75), obedecendo a relação $\hat{p} = \mu/(\mu + \nu)$, ou seja, $\hat{p} = 0,003/(0,003 + 0,001) = 3/4$.

12) Considere que a mutação $A \rightarrow a$ ocorre em 1 a cada mil indivíduos e que os indivíduos homocigotos recessivos possuem uma desvantagem de 10% em relação aos demais. Rode esta simulação para um tamanho populacional $N = 10000$ por mil gerações, teste diferentes frequências iniciais do alelo e explique o que ocorre.

Descrição: A frequência do alelo *A* aumenta até aproximadamente 0,9 e se estabiliza. Outras frequências iniciais também variam até atingir este valor.



$\nu = 0.001$ $w(aa) = 0.9$ $p_0 = 0.5$

$\nu = 0.001$ $w(aa) = 0.9$ $p_0 = 0.95$

Explicação: O alelo recessivo é eliminado pela seleção, mas é repostado pela mutação. O **equilíbrio mutação-seleção** se dá em torno de 0,1 (e, portanto 0,9 para o alelo dominante), independentemente da frequência inicial, segundo a relação $\hat{q} = \sqrt{(\mu/s)}$, ou seja, $\hat{q} = \sqrt{(0,001/0,1)} = 0,1$.