

Universidade Federal de Alagoas

Instituto de Física

Elder de Souza Claudino

Efeitos de Topologia em Sistemas Biológicos

Maceió – AL

2013

Elder de Souza Claudino

Efeitos de Topologia em Sistemas Biológicos

Tese apresentada ao Instituto de Física
da Universidade Federal de Alagoas, como
requisito parcial para a obtenção do
grau de Doutor em Ciências (Física).

Orientador: Prof. Dr. Iram Marcelo Gléria

Maceió - AL
2013

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Fabiana Camargo dos Santos

C615e Claudino, Elder de Souza.
 Efeitos de topologia em sistemas biológicos / Elder de Souza
 Claudino. – 2013.
 118 f. : il.

 Orientador: Iram Marcelo Gléria.
 Tese (Doutorado em Física da Matéria Condensada) – Universidade
 Federal de Alagoas. Instituto de Física. Maceió, 2013.

 Bibliografia: f. 100-109.

 1. Redes livres de escala. 2. Sistema imune. 3. Redes idiotípicas.
 4. Leis de potência. 5. Dinâmica adaptativa. I. Título.

CDU: 539:612.017



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Física

Programa de Pós Graduação em Física

BR 104 km 14. Campus A.C. Simões
Cidade Universitária
Tabuleiro dos Martins
57072-970 Maceió - AL. Brasil
FONE : (82) 3214-1423/FAX 3214-1645

PARECER DA BANCA EXAMINADORA DE DEFESA DE
TESE DE DOUTORADO

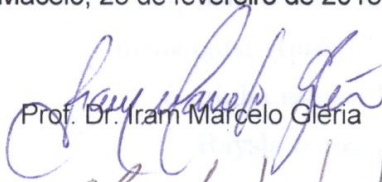
“Efeitos de Topologia em Sistemas Biológicos”.

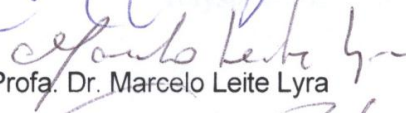
por

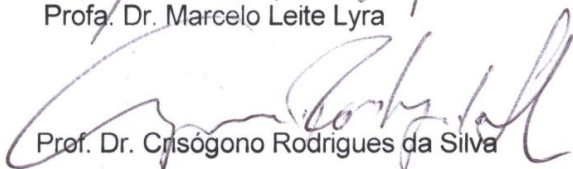
Elder de Souza Claudino

A Banca Examinadora composta pelos professores Iram Marcelo Gléria (orientador), do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Marcelo Leite Lyra, do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Crisógono Rodrigues da Silva, do Instituto de Física da Universidade Federal de Alagoas, Pedro Valadão Carelli, do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco e Paulo Roberto de Araújo Campos, do Departamento de Física da Universidade Federal de Pernambuco consideram o candidato aprovado com grau “ A ”.

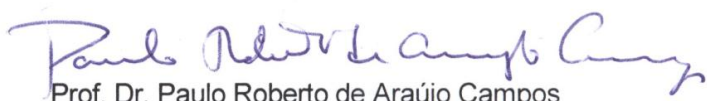
Maceió, 25 de fevereiro de 2013


Prof. Dr. Iram Marcelo Gléria


Profa. Dr. Marcelo Leite Lyra


Prof. Dr. Crisógono Rodrigues da Silva


Prof. Dr. Pedro Valadão Carelli


Prof. Dr. Paulo Roberto de Araújo Campos

Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas aos
meus pais: Antônio Onofre e Rosilda Martins de Souza,
à minha esposa Rosiene, às minhas filhas: Ewillyn e
Raysla e aos meus irmãos: Elvis, Daniela e Erick.

AGRADECIMENTOS

Após 10 anos de luta, ultrapasso três etapas da minha vida profissional, com a alegria de poder continuar a minha jornada olhando para as próximas fases que virão.

Sou grato aos meus pais, irmãos, minha esposa Rosiene, minhas lindas filhas e a toda minha família pela compreensão, cuidado e dedicação que me ofertaram e que não mediram esforços para que eu chegasse até esta etapa.

Quero ofertar meus sinceros agradecimentos, exclusivamente, à minha esposa, que tem me ajudado com afinco a alcançar os meus objetivos e que nos momentos de minha ausência dedicados ao estudo, sempre compreendeu que o futuro é um reflexo da constante dedicação do presente. Além disso, quero destacar a sua dedicação, compreensão e incentivo que me revigoraram nos momentos em que eu mais precisei, em especial, durante a conclusão de minha tese. Sei que sempre estaremos juntos colhendo os frutos de nosso empenho.

Ao professor Iram pela orientação prestada durante quase uma década. Sinto-me muito feliz em ter sido orientado por um grande amigo, que soube me ajudar nas horas de dificuldades.

Ao professor Marcelo pela orientação prestada junto ao Iram. Não somente isto, mas também devido ao fato de ter sido o professor com quem mais paguei disciplinas, que muito ajudaram na minha vida profissional.

Sou grato aos meus orientadores: Iram e Marcelo, pela paciência, pela atenção nos momentos cruciais, pelas aulas ministradas no decorrer do curso e pelos conhecimentos e experiências difundidos ao longo destes anos. Sinto-me lisonjeado por ter tido a oportunidade de trabalhar com pessoas de grande personalidade.

A todos os professores do curso, que foram de suma importância para minha vida acadêmica. A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores dedicados, aos quais, sem nominar terão meu eterno agradecimento.

A todos os colegas e amigos pelo apoio e incentivo constantes, que fortaleceram os laços da igualdade, num ambiente fraterno e respeitoso. Não citarei nomes aqui para não correr o risco de esquecer algum devido à minha limitação humana.

À CAPES pelo fomento e auxílio financeiro fornecido durante esses quatro anos dando-me a possibilidade de adquirir mais conhecimentos.

Enfim, agradeço àquele que permitiu o acontecimento de todas essas coisas, ao longo de toda minha vida, que operou não somente no meu querer, mas também no efetuar. Ao meu Deus, que é o meu socorro bem presente na hora da angústia, meu auxílio e meu baluarte. Pela capacidade, força, saúde, garra, disposição e bênçãos. Sou reconhecedor, que Ele é o maior mestre que uma pessoa pode conhecer. Sem Ele, seria impossível estar aonde estou.

RESUMO

Neste trabalho, analisamos dois problemas provenientes da biologia teórica. Na primeira parte, propomos um modelo de população espacialmente estruturada, que é definido numa rede contínua. No modelo, indivíduos se dispersam numa taxa constante v e a competição é local e delimitada pelo raio de competição R . Devido à dispersão, o tamanho da vizinhança flutua ao longo do tempo. Analisamos como essas variáveis afetam o processo adaptativo. Embora as probabilidades de fixação de mutações benéficas sejam aproximadamente as mesmas que numa população panmítica para valores de adaptação de pequeno e médio s , uma dependência de v e R aparece para grandes s . Estas quantidades também influenciam fortemente os tempos de fixação. O modelo exhibe um comportamento duplo que indica um crescimento em lei de potência para a taxa de fixação e a velocidade de adaptação com a taxa de mutação benéfica como observado em modelos de população espacialmente estruturadas, mas simultaneamente mostra um comportamento não saturante para a velocidade de adaptação com o tamanho da população. Na segunda parte, estudamos numericamente a dinâmica de modelos de redes imunes com topologias aleatória e livre de escala. Observamos que um estado memória é alcançado quando o antígeno é ligado aos sítios mais conectados da rede enquanto que um estado de percolação pode ocorrer quando o antígeno se liga aos sítios menos conectados. Para maiores valores de conectividade, sua população converge exponencialmente para o valor assintótico do estado de memória. Por outro lado, as populações mais próximas evoluem lentamente, como leis de potência para o estado virgem.

Palavras-Chave: Redes livres de escala. Sistema imune. Redes idiotípicas. Leis de potência. Dinâmica adaptativa.

ABSTRACT

In this work we analyse two problems coming from theoretical biology. In the first part we propose a spatially structured population model which is defined on a continuous lattice. In the model individuals disperse at a constant rate v and competition is local and delimited by the competition radius R . Due to dispersal, the neighborhood size fluctuates over time. We analyse how these variables affect the adaptive process. While the fixation probabilities of beneficial mutations are roughly the same as in a panmitic population for small and intermediate fitness effects s , a dependence on v and R appears for large s . These quantities also strongly influence fixation times. The model exhibits a dual behavior displaying a power-law growth for the fixation rate and speed of adaptation with the beneficial mutation rate as observed in spatially structured population models, but simultaneously showing a non-saturating behavior for the speed of adaptation with the population size. In the second part we numerically study the dynamics of model immune networks with random and scale-free topologies. We observe that a memory state is reached when the antigen is attached to the most connected sites of the network, whereas a percolation state may occur when the antigen attaches to the less connected sites. For increasing values of the connectivity, its population converges exponentially to the asymptotic value of the memory state. On the other hand, the next-nearest populations evolve slowly as power-laws towards the virgin-like state.

Keywords: Scale-free Networks. Immune system. Idiotypics networks. Power-law. Adaptive Dynamics.

Lista de Figuras

1	Ilustração de diversos tipos de bactérias diferentes.	22
2	Anatomia do vírus da AIDS.	24
3	Esquematisação de um grafo simples. Podemos notar que a estrutura possui 9 nodos e 12 arestas.	41
4	Distribuição de conectividade para uma rede aleatória com $N = 10000$ nós e co- nectividade média $z = Np = 10000 \times 0,002 = 20$. A linha cheia representa a previsão teórica dada pela equação (3.5).	43
5	Simulação numérica do modelo de rede livre de escala usando o algoritmo de Barabási e Albert. A distribuição de conectividade decresce com uma lei de potência, com expoente $\gamma = 2,95$, conforme é indicado pela linha cheia e pela legenda no gráfico. Os parâmetros utilizados para a simulação foram: $N = m_0 + t =$ 1000 e $m = 5$	45
6	Esquema das estruturas de Von Neumann (painel esquerdo) e Moore (painel direito). Na estrutura de Moore o número de vizinhos considerados são oito, enquanto que para a estrutura de Von Neumann a vizinhança é composta por quatro vizinhos.	48
7	Representação esquemática do processo de fixação de uma mutação benéfica. Em (a) uma mutação surge na população e, posteriormente a rota para a fixação pode ser visualizada acompanhando os painéis de acordo com a ordem alfabética. . . .	50
8	Probabilidade de fixação versus a vantagem seletiva s_b	54
9	Zoom da figura anterior no intervalo de pequenos valores de s_b . Podemos notar que em tal intervalo a curva mostra uma relação linear entre P_{fix} e s_b ratificando o resultado obtido por Haldane.	55
10	A probabilidade de fixação versus o coeficiente de seleção s_b . Pontos cheios cor- respondem ao resultado das nossas simulações para uma população espacialmente estruturada com vizinhança de Moore e $N = L \times L = 2500$, enquanto de os círculos vazios denotam a predição teórica obtida através da equação (3.23).	56

- 11 Representação esquemática da interferência clonal. Em (a) uma mutação (vermelha) surge na população e, posteriormente sua rota para a fixação é afetada pelo surgimento de outra mutação (azul) em (b). Notamos que a primeira mutação (vermelha) se perde da população, enquanto que o novo mutante (azul) fixa na população. 59
- 12 A taxa de substituição K_b versus a taxa de mutação benéfica U_b . O painel esquerdo são os resultados das nossas simulações, enquanto que o painel direito representa os resultados da referência [30]. Nas duas figuras, os pontos vazios representam resultados de simulações para uma população espacialmente estruturada de tamanho $N = L \times L = 2500$, onde foi considerada a vizinhança de Moore, para diferentes valores da taxa de mutação deletéria. Círculos correspondem a $U = 0$, quadrados a $U = 0,1$ e losangos a $U = 0,01$ (ver legenda no painel esquerdo). Em relação ao painel direito, os pontos preenchidos correspondem aos resultados de simulações para uma população homogênea, enquanto que a linha cheia representa a aproximação teórica. Os parâmetros utilizados nos dois casos são: $s_d = 0,1$ e $\beta = 20$ 60
- 13 A taxa de substituição K_b versus a taxa de mutação benéfica U_b . Os pontos preenchidos (vazios) correspondem aos resultados das simulações para uma população estruturada, com vizinhança de Moore (Von Neumann). Círculos (diamantes) representam os resultados para $U = 0$ ($U = 0,1$). Em ambos os casos o tamanho da população é $N = L \times L = 2500$. O restante do parâmetros são os mesmos que o da figura 12. 61
- 14 Valor esperado dos efeitos seletivos de mutações favoráveis que chegaram a fixação ω_{fix} em função da taxa de mutação benéfica U_b . Círculos correspondem aos valores para a população homogênea, enquanto que o diamantes correspondem ao modelo com população espacialmente estruturada. O tamanho da população é $N = 2500$ e não temos nenhuma mutação deletéria, i.e., $U = 0$. Pontos vazios correspondem a valores de $\beta = 40$ e pontos preenchidos a $\beta = 20$. Pontos unidos por linhas pontilhadas correspondem ao tamanho da população $N = 10000$ 62
- 15 A função de ativação definida pela equação (3.33). Os parâmetros usados para a simulação foram: $p = 1$, $d = 0,5$, $\theta_1 = 0.1$ e $\theta_2 = 10$. A linha $y = d/p$ intercepta a função $f(h)$ em dois pontos que indicam os valores dos campos estimulatório (L) e supressor (H). 67
- 16 Isóclinas $\dot{x}_1 = 0$ e $\dot{x}_2 = 0$. As curvas mostram os cinco pontos de equilíbrio, determinados pela inteseção das duas isóclinas. Os parâmetros usados para a simulação foram: $m = 0,000001$, $p = 1$, $d = 0,5$, $\theta_1 = 0,001$ e $\theta_2 = 0,1$ 68

- 17 Resposta imune induzida pela introdução de antígenos ao sistema levando o mesmo ao atrator imune. Os parâmetros utilizados para a simulação foram: $m = 0,0005$, $d = 0,5$, $A = 1$, $\theta_1 = 0,025$, $\theta_2 = 40$ e $x_1 = x_2 = m/d = 0,001$. Vemos que o tamanho da população clonal x_1 na configuração imune é elevado e seu valor é aproximadamente dado por $H = 40$ (3.46), que é sustentado através da interação com x_2 que se encontra num nível menor ($L = 0,025$ (3.47)). 70
- 18 Resultado para o modelo de dois clones quando o sistema evolui para o atrator tolerante. Os parâmetros utilizados para a simulação são os mesmos que os da figura 17, exceto a concentração inicial de antígenos que, neste caso, é dada por $A = 20$. Diferentemente da configuração imune, aqui a população x_2 é elevada (H) e é sustentada pela população clonal X_1 dada por L 71
- 19 Ilustração da árvore de Cayley com $z = 3$. Podemos notar que cada clone interage com um número fixo z de outros clones. Um ponto importante nesta topologia é que o antígeno Ag reage apenas com o clone x_1 , que é a raiz da rede. 73
- 20 Resposta imune para a rede livre de escala com o antígeno ligado ao sítio mais conectado. O sistema evolui para o atrator imune. A população de clones x_1 é sustentada pelo campo estimulatório resultante da interação com x_2 . A população x_3 é levemente ativada, mas posteriormente evolui para o estado virgem. Parâmetros: $k_A = 10^{-6}$ (unidades/ml) $^{-1}$ /dia, $A = 4500$ unidades/dia, $d = 0,5$ dia $^{-1}$, $p = 1$ dia $^{-1}$, $m = 10^{-3}$ (unidades/ml)/dia, $\theta_1 = 10$ unidades/ml e $\theta_2 = 10^5$ unidades/ml. 76
- 21 Resposta imune para a rede livre de escala com o antígeno conectado ao sítio com menor valor de conexão. O sistema imune erradica a infecção e evolui para o estado de percolação. Parâmetros para a simulação são os mesmos que os da figura 20. 76
- 22 Resposta imune para a rede com topologia grafo aleatório com o antígeno ligado ao sítio mais conectado. O sistema evolui para o atrator imune localizado. Os parâmetros são os mesmos que os da figura 20. 77
- 23 Resposta imune para a rede com topologia grafo aleatório com o antígeno ligado a um dos sítios menos conectado. Similar ao resultado obtido para a rede livre de escala, o sistema imune erradica a infecção e o sistema atinge o estado de percolação. Os parâmetros são os mesmos que os da figura 20. 78
- 24 Valor assintótico médio de $x_1(k) - x_1^*$ versus a conectividade do sítio anexado ao antígeno para a rede livre de escala (a) e para a rede aleatória (b). Para ambas topologias de rede, a convergência para o valor assintótico é exponencial quando o valor da conectividade aumenta. Os parâmetros utilizados para as simulações são os mesmos que os da figura 20. 79

- 25 Valor assintótico médio de $x_2(k) - x_2^*$ versus a conectividade de AB_1 para a rede livre de escala (a) e para o grafo aleatório (b). Observamos uma convergência com uma lei de potência conforme $x_2(k) = x_2^* + a_0 k^{-\phi}$, com $\phi = 1,75$ independente da topologia da rede. Mais uma vez, os parâmetros para as simulações são os mesmos que os da figura 20. 80
- 26 Valor assintótico médio de $x_3(k) - x_3^*$ versus a conectividade de AB_1 para a rede livre de escala (a) e para o grafo aleatório (b). Para a rede livre de escala, $x_3(k)$ mostra a mesma convergência do tipo lei de potência que aquela exibida para $x_2(k)$. Para a topologia grafo aleatório, a figura mostra um cruzamento do regime de baixas para altas conectividades. Os parâmetros para as simulações são os mesmos que os da figura (20). 81
- 27 Ilustração do modelo. Painel esquerdo: N indivíduos são distribuídos numa rede contínua de tamanho L . Doravante, definimos $L = 1$, de maneira que N também corresponde à densidade de indivíduos por unidade de área. O modelo assume que não há sobreposição de gerações. Em cada geração, cada indivíduo é escolhido para morrer. Todos os indivíduos dentro de uma dada área delimitada pelo raio de competição R (centrado em torno do indivíduo a ser substituído (círculo azul)) são candidatos para produzir o descendente que ocupará a mesma posição do indivíduo a ser substituído. A probabilidade de descendentes produzidos é proporcional ao valor de adaptação do indivíduo. Durante a reprodução, mutações benéficas ocorrem numa taxa constante U_b . Painel direito: após o estágio de reprodução, os indivíduos se difundem sobre a rede numa taxa constante v . Assim, em cada passo temporal, cada indivíduo se desloca de sua posição anterior por uma quantidade v , que é uma constante, mas sua orientação θ é aleatória, onde $\theta \in (0, 2\pi)$ 83
- 28 A probabilidade de fixação P_{fix} em função do coeficiente de seleção s . A linha cheia na figura representa a predição teórica obtida através do processo de ramificação, conforme à equação 5.4. O valor da densidade de indivíduos utilizada para esta simulação foi $N = 50000$ e os parâmetros restantes são os seguintes: $v = 0,002$ e $R = 0,005$ (círculos), $v = 0,005$ e $R = 0,005$ (diamantes), $v = 0,01$ e $R = 0,005$ (triângulos) e $v = 0,005$ e $R = 0,02$ (triângulos para a esquerda). Podemos notar facilmente que os resultados das simulações aproximam-se do resultado teórico para uma população homogênea para maiores valores de R , indicando que este parâmetro possui um intenso efeito homogeneizador. 84

- 29 Tempo médio de fixação em função do efeito seletivo s . O tamanho da população usado para a simulação é $N = 10000$, o raio de competição é $R = 0,01$ e os outros parâmetros estão visíveis na legenda. Podemos notar um declínio do tempo médio de fixação em relação ao valor do efeito seletivo de acordo com a equação $T_{fix} = s^{-\phi}$, com os valores dos expoentes mostrados na legenda. Podemos notar que o valor de ϕ é fortemente influenciado pelo parâmetro de difusão v 86
- 30 Tempo médio de fixação em função do efeito seletivo s . O tamanho da população usado para a simulação é $N = 50000$. Para valores pequenos de s o tempo médio de fixação se aproxima do valor esperado para uma população não estruturada. Notamos que o declínio do tempo de fixação é proporcional a $s^{-1/2}$. Verificamos que o tempo de fixação é menor para valores maiores do raio de competição, apresentando, desta forma, um comportamento similar ao da figura anterior. Os parâmetros usados para as simulações assim como as representações são os mesmos que o da figura 28. 87
- 31 Taxa de fixação versus a taxa de mutação U_b . Os valores dos parâmetros para a simulação são: $N = 30000$, efeito médio do valor de adaptação $\alpha^{-1} = 0,05$ e raio de competição $R = 0,01$, enquanto que os valores do parâmetro de dispersão estão mostrados na legenda da figura. 89
- 32 Taxa de fixação versus o parâmetro de difusão v . Os valores dos parâmetros podem ser visualizados na legenda da figura. Notamos facilmente o crescimento da taxa de fixação K_{fix} com a velocidade de difusão. 90
- 33 Taxa de fixação versus a taxa de mutação U_b . Os valores dos parâmetros para a simulação são: tamanho da população $N = 50000$, efeito seletivo médio $\alpha^{-1} = 0.05$, parâmetro de dispersão $v = 0.005$ e raio de competição $R = 0.0025$ (círculos), $v = 0.005$ e $R = 0.005$ (diamantes), $v = 0.005$ e $R = 0.02$ (triângulos) e $v = 0.01$ e $R = 0.005$ (triângulos para a esquerda). 91
- 34 Velocidade de adaptação V versus a taxa de mutação U_b . Os parâmetros utilizados para as simulações são os mesmos que os da figura 33. 92
- 35 Velocidade de adaptação versus o tamanho da população N . Os valores dos parâmetros utilizados para as simulações estão indicados na legenda da figura. . . 93
- 36 Efeito seletivo médio das mutações benéficas que alcançaram a fixação como função da taxa de mutação benéfica U_b . Os valores dos parâmetros são os mesmos que os utilizados na figura 33. 94

-
- 37 Distribuição dos efeitos seletivos das mutações benéficas que alcançaram a fixação s_{fix} para diferentes valores da taxa de mutação benéfica. Observamos que a média da distribuição no painel esquerdo ($U_b = 10^{-4}$) é maior que a média da distribuição no painel direito ($U_b = 10^{-2}$). Os parâmetros utilizados para as simulações são: o tamanho da população é $N = 50000$, o raio de competição $R = 0,02$, o parâmetro de difusão $v = 0,005$ e o efeito seletivo médio $\alpha^{-1} = 0.05$ 96
- 38 Classificação dos pontos de equilíbrio no espaço $\triangle - T$ 116

Sumário

1	Introdução	14
2	Conceitos Básicos da Imunologia e da Genética	19
2.1	O sistema imune	19
2.2	Categorias de micro-organismos	21
2.2.1	Bactérias	22
2.2.2	Fungos	23
2.2.3	Parasitas	23
2.2.4	Vírus	23
2.3	Células que participam da resposta imune	25
2.4	Características gerais das interações entre hospedeiro e micro-organismo . . .	28
2.5	Vacinação	29
2.6	Redes idiotípicas	30
2.7	Genética - introdução básica	31
2.8	Mutação	33
2.9	Seleção natural	34
2.10	Deriva genética	36
2.11	Migração	36
3	Uma abordagem a respeito de redes	38
3.1	Redes complexas	38
3.1.1	Grafo aleatório	40
3.1.2	Rede livre de escala	43
3.2	Evolução adaptativa em populações espacialmente estruturadas	46
3.2.1	A probabilidade de fixação	49
3.2.2	Interferência clonal	57
3.2.3	Taxa de substituição	58
3.2.4	Efeito seletivo médio das mutações que chegam a fixação	60
3.3	Modelos de redes idiotípicas	63
3.3.1	O modelo B	64
3.3.2	O modelo B bidimensional	66

4	Resultados - parte 1	72
4.1	Modelo analisado	72
4.2	Resposta imune	76
4.3	Visão global a respeito da dinâmica da rede imune	79
5	Resultados - parte 2	82
5.1	Descrição do modelo	82
5.2	Probabilidade de fixação	84
5.3	Tempo médio de fixação	85
5.4	Taxa de substituição ou fixação	88
5.5	Velocidade de adaptação	91
5.6	Efeito seletivo médio das mutações que alcançam a fixação	93
6	Conclusão	97
	Referências	100
A		110
A.1	Ponto de equilíbrio e estabilidade	110
A.2	Sistema linear bidimensional de tempo contínuo	111
A.2.1	Solução geral	112
A.3	Sistema não-linear bidimensional de tempo contínuo	114
A.4	Classificação do equilíbrio quanto à topologia e à estabilidade	115
B		117

Capítulo 1

Introdução

Durante a década de 90, houve uma explosão de interesses, ideias e experimentos no âmbito de sistemas complexos, também conhecido como dinâmica de redes, ou ainda redes não lineares [1]. Dentre os diversos campos multidisciplinares de estudo nesta área destacamos: oscilações químicas, redes genéticas, física estatística, redes neurais e imunológicas, genética de populações, ecologia dentre outras.

Aqui estudamos dois modelos pertinentes à área da dinâmica de rede. No primeiro deles analisamos a dinâmica clonal de células B, enquanto que no segundo abordamos um modelo de adaptação numa população espacialmente estruturada numa rede contínua.

As células B fazem parte do chamado sistema imune ou imunológico que consiste num sistema muito complexo que protege o organismo contra vírus, bactérias, fungos e outros agentes patogênicos [2]. Diversas moléculas reguladoras estão presentes neste sistema e desempenham um papel ativo na resposta imune. Entretanto, frente a esta ampla gama de células, as mais importantes são as células brancas, também conhecidas como linfócitos. Os linfócitos são produzidos como um resultado da maturação de células-tronco que desenvolvem-se em três tipos de células sanguíneas, sendo que uma delas é a célula branca. Elas são criadas na medula óssea e transportadas pelos vasos sanguíneos por todo o corpo. Há dois tipos de linfócitos: as células B e as células T. As células B expressam em sua superfície receptores, denominados anticorpos, que são regiões variáveis de sítios de ligação que lhes permitem ligar-se à antígenos complementares. A área da molécula do antígeno que é reconhecida pelos anticorpos é denominada epitopo, quando o evento de reconhecimento ocorre as células B proliferam e após poucas gerações se diferenciam em células de plasma, e células de memória com um período de vida prolongado, de maneira que elas desenvolvem uma resposta imune mais sensível e intensa durante uma segunda exposição do mesmo antígeno específico [3]. Tal característica é considerada uma das mais importantes desempenhadas pelo sistema imunológico [4].

Já as células T são classificadas em três grupos: as células T auxiliares, células T citotóxicas e células T supressoras. As células T citotóxicas são as responsáveis por matar células infectadas. As células T auxiliares e supressoras são também chamadas de células reguladoras que, como o nome sugere, regula as atividades de outras células. A anomalia deste último grupo celular pode causar erros severos na resposta imune, tal como as doenças autoimunes.

O sistema imune é um conjunto composto de muitos elementos interagentes, dentre eles encontramos cerca de 10^7 clones de linfócitos [5]. Entretanto, a organização global exata e a forma como estes elementos se relacionam funcionalmente é um tema controverso [6]. Uma importante ideia na imunologia é que a resposta imune evolui rapidamente no tempo e todas as suas interações são elevadamente reguladas. No conjunto de elementos que compõem o sistema imune também se encontra uma grande variedade de proteínas e outras moléculas que interagem e se comunicam numa rede complexa e dinâmica de sinalização química. Mais especificamente, clones de linfócitos podem se comunicar uns com outros por sinais de transmissão [2].

Uma forma apropriada para investigar um sistema integrado é através do uso de modelagem matemática. Alguns destes modelos propostos, onde a maioria deles é baseado em sistemas de equações diferenciais que descrevem a evolução temporal da concentração de linfócitos capturam comportamentos essenciais do sistema imune, enquanto que outros, pecam na corroboração com evidências empíricas. A teoria de redes idiotípicas tem atraído tanto à biólogos quanto a físicos teóricos que estão interessados no comportamento do sistema imune. Foi Jerne [7, 8, 9] quem teve a ideia de que o conjunto de linfócitos B forma uma rede funcional. Ele assumiu que durante uma resposta imune o antígeno é reconhecido e ativa a produção duma primeira geração de anticorpos, denominada células ou clones AB_1 . Estes anticorpos atuam como antígenos provocando a produção de um segundo conjunto de anticorpos anti-idiotípicos, chamadas células AB_2 . Esta reação em cadeia pode perpetuar com a geração de anticorpos anti-anti-idiotípicos AB_3 que reconhecem AB_2 , e assim sucessivamente, formando a rede funcional.

Conforme citado por Perelson e Weisbuch [2] uma das maiores dificuldades em formular um modelo matemático fiel de uma rede idiotípica é determinar a topologia realística da rede, desde que obter as possíveis interações presentes num sistema com um repertório imenso de elementos constitui uma tarefa muito complicada. Entretanto, diversas aproximações teóricas tem sido realizadas, onde assume-se que a topologia da rede e a intensidade das conexões entre os elementos é dada. Neste trabalho utilizamos duas topologias diferentes afim de modelar a rede idiotípica: o grafo aleatório [10, 11, 12] e a rede livre de escala [13, 14]. O grafo aleatório constitui uma escolha natural porque este assume que as conexões entre os consituientes da rede é aleatória. Já a rede livre de escala mos-

tra uma distribuição assimétrica de conectividades, cuja distribuição é dada por uma lei de potência. Com isto, a primeira parte deste trabalho apresenta a seguinte questão fundamental: como a topologia da rede idiotípica afeta a resposta imune?

Corforme mencionamos, as redes genéticas e a genética de populações são campos multidisciplinares pertencentes à área de sistemas complexos. No início do século XX, uma grande contribuição foi dada por três pesquisadores que fundaram o campo da genética populacional, são eles: Haldane, Wright e Fisher. Estes três autores são reconhecidos na literatura como a grande trindade da genética populacional [15].

O estudo da evolução adaptativa tem ocupado um lugar proeminente na biologia evolucionária desde muito tempo [16]. Fisher demonstrou através de seu trabalho [17] que a adaptação não constitui o produto único da seleção natural, mas é caracterizada pelo movimento da população para o fenótipo que melhor se ajuste ao ambiente em questão. A adaptação surge através da ação recíproca de mecanismos, tais como: seleção natural, deriva genética e fontes de variabilidade genética.

Um tema de grande interesse na comunidade científica consiste na compreensão dos mecanismos evolucionários que determinam a evolução de populações. A seleção natural é um dos mecanismos que influencia a adaptação de populações naturais, entretanto conforme Orr mencionou [18] existem muitas questões de suma importância não respondidas a respeito da base genética da adaptação. O processo da adaptação acontece em dois passos [19]: primeiro, alelos tendo diferentes valores de adaptação surgem através do aparecimento de mutações, depois os alelos que melhorarem a adaptação tendem a aumentar em frequência através do processo da seleção natural. A maioria dos trabalhos iniciais focalizaram sobre o segundo passo do processo tendo como objetivo determinar o destino das mutações benéficas, aquelas que melhoram a adaptação, em populações sem estrutura. As mutações benéficas são a essência da evolução adaptativa em populações [20].

Um dos resultados mais surpreendentes foi obtido através dos trabalhos de Haldane [21], que foi o primeiro a apontar que nem todas as mutações benéficas que surgem são fixadas, mas grande parte delas são perdidas. Mais especificamente, ele demonstrou que a probabilidade de uma dada mutação fixar é apenas duas vezes o seu valor seletivo. Grande parte dos trabalhos clássicos estudaram a evolução adaptativa em populações simples. Entretanto, o crescente interesse em estudos experimentais de evolução em populações de micro-organismos trouxe um discernimento acerca da estrutura das populações e também concederam uma correta inferência acerca do intervalo de taxas de mutações [22]. Tais resultados tiveram uma consequência significativa em relação à corrente compreensão a respeito dos processos adaptativos em populações naturais, necessitando, desta forma, de novas aproximações afim de abordar estas questões.

O processo da adaptação evolucionária é dirigido pela acumulação de mutações benéficas [23] que, através de varreduras seletivas chegam à fixar na população. Durante muitos anos, o cenário de seleção periódica tem sido aceito no âmbito científico. Neste regime as taxas de mutações benéficas são tão pequenas que a adaptação ocorre através da substituição sequencial de mutações vantajosas dentro da mesma linha de descendentes [24]. No entanto, conforme mencionamos acima, resultados experimentais trouxeram uma nova visão acerca destas taxas. Uma das contribuições foi a descoberta de que as mutações benéficas são mais frequentes do que se pensava [25]. Desta forma, temos a possibilidade da coexistência de mutações benéficas distintas na mesma linhagem antes que haja a fixação da primeira mutação benéfica. Quando a população é assexuada, os genomas que carregam diferentes mutações não podem se recombinar para formar uma entidade melhor adaptada [26],

levando, desta forma, a uma competição entre as mutações benéficas com a perda definitiva das demais. Tal fenômeno é conhecido como interferência clonal e diminui a taxa de adaptação em populações assexuadas.

Um segundo efeito que pode acontecer devido ao frequente surgimento de mutações vantajosas é o fenômeno de múltiplas mutações, considerado por diversos autores [20, 25, 27, 28], onde um mutante que recebeu mais de uma mutação benéfica segregante na mesma geração se beneficia de seu efeito combinado.

Resultados experimentais em micróbios demonstraram que diversas populações naturais se prendem às superfícies formando estruturas complexas de biofilmes (ver referências 23 e 24 de [29]), sugerindo que o modelo de população sem estrutura é menos realístico. Com isto, notou-se um crescente interesse em investigar a dinâmica de adaptação em populações que são espacialmente estruturadas [25, 26, 29, 30, 31, 32]. A dinâmica destes modelos é bem diferenciada da suposição bem utilizada de populações homogêneas (sem estrutura) e parece prover uma modelagem apropriada na progressão do câncer [31]. Observações empíricas mostram que a imposição da estrutura espacial altera a taxa com que mutações benéficas fixam [24]. Isto ocorre apesar da invariância da probabilidade de fixação de mutações vantajosas em modelos de população espacialmente estruturada em relação a populações sem estrutura quando condições especiais são mantidas [15]. Em populações estruturadas, as mutações vantajosas se espalham num ritmo mais lento [30], aumentando a possibilidade de competição entre mutações bem sucedidas, ou seja, mutações que tem superado a deriva genética.

No presente trabalho sugerimos um modelo para a evolução adaptativa numa população espacialmente estruturada. Contudo, diferentemente do modelo padrão que considera uma rede discreta [30], aqui consideramos um modelo de rede contínua. Uma característica importante do modelo é que o tamanho da vizinhança, que é fixo para o

modelo padrão, flutua no tempo devido a dois parâmetros. Um deles determina o alcance espacial pelo qual os organismos interagem através da seleção natural. Já o outro refere-se à dispersão dos indivíduos sobre a rede numa taxa constante, mudando a composição da vizinhança continuamente. Verificamos como estas novas variáveis afetam o processo adaptativo.

O restante do trabalho é organizado da seguinte maneira. No capítulo subsequente apresentamos uma breve introdução sobre os dois temas pertinentes aos estudos realizados, a saber: o sistema imunológico e a genética. Já no capítulo 3 fazemos uma abordagem a respeito de redes. Primeiro discorremos sobre o conteúdo redes complexas, depois mostramos algumas propriedades essenciais relativas à dinâmica adaptativa e por último, exibimos alguns modelos básicos de redes idiotípicas. Nos capítulos 4 e 5 expomos os resultados para o modelo de redes idiotípicas com diferentes topologias e para o modelo de população espacialmente estruturada numa rede contínua, respectivamente. No último capítulo, como é de praxe, finalizamos com as conclusões.

Capítulo 2

Conceitos Básicos da Imunologia e da Genética

O presente capítulo tem como objetivo relatarmos as diversas propriedades do sistema imune (seção 1), assim como, mencionarmos as categorias de micro-organismos capazes de provocar doenças (seção 2), chamados micro-organismos patogênicos. Na seção 3 discutiremos sobre os principais tipos de células que participam da resposta imunológica, são elas: linfócitos, monócitos, granulócitos e células NK. Na quarta seção, abordamos algumas características gerais das interações entre hospedeiro e micro-organismo. Na seção 5 discutiremos a respeito de uma das formas de prevenção de doenças transmitidas ao ser humano, a saber: a vacinação. Finalizamos a parte sobre imunologia na seção 6, apresentando um breve comentário a respeito das redes idiotípicas. As seções posteriores tem como intuito exibirmos alguns conceitos básicos no âmbito da genética. Mais especificamente, na seção 7 apresentamos uma introdução básica sobre o tema, enquanto que nas seções subsequentes discutimos sobre as forças evolucionárias inseridas na genética de populações, a saber: mutação (seção 8), seleção natural (seção 9), deriva genética (seção 10) e, por fim, migração (décima primeira e última seção).

2.1 O sistema imune

A *imunologia* é o estudo do *sistema imune* ou *sistema imunológico*. O sistema imune é um notável sistema de defesa e manutenção da homeostasia fisiológica que se apresenta em sua forma mais avançada em vertebrados superiores. O sistema imunológico dos vertebrados é constituído por um conjunto de tecidos, células e moléculas, cuja função é proteger o organismo contra agentes infecciosos, ou seja, agentes que podem ser transmitidos entre os indivíduos. Além do mais, ele também é responsável pela limpeza do organismo, i.e., a retirada de células mortas, a renovação de determinadas estruturas e rejeição de enxertos.

Também é ativo contra células alteradas, que diariamente surgem no nosso corpo, como resultado de mitoses anormais. Tumores podem ser originados se essas células não forem destruídas [33].

As células do sistema imune são altamente organizadas como um exército. Por conseguinte, podemos imaginar os agentes infecciosos (ou micro-organismos) como inimigos e o sistema imunológico como uma força de defesa. Cada tipo de célula age de acordo com a sua função. Algumas são encarregadas de receber ou enviar mensagens de ataque, ou mensagens de inibição, outras apresentam o inimigo ao exército do sistema imune, outras só atacam para matar, outras constroem substâncias que neutralizam os inimigos ou neutralizam substâncias liberadas pelos inimigos.

Os micro-organismos penetram no organismo, que recebe a designação de *hospedeiro*, através dos tratos gastrintestinal, respiratório e urogenital, bem como através de lesões da pele. Estes micro-organismos infecciosos invasores caracterizam-se por um tempo curto de reprodução e, assim, podem multiplicar-se rapidamente e matar o hospedeiro. Entretanto, o sistema imunológico é capaz de identificar e destruir os organismos estranhos, bem como qualquer material tóxico que eles possam produzir, enquanto preserva os próprios tecidos do corpo. Esta ausência de reatividade contra componentes próprios é denominada *autotolerância* e constitui uma das características do sistema imunológico normal. Em vista desta capacidade de discriminar entre próprio e não-próprio, conclui-se que o sistema imune possui *especificidade* [34].

Qualquer substância capaz de induzir uma resposta imunológica nos seres humanos ou em outros animais é denominada *imunógeno* ou *antígeno*. Quando um antígeno estranho penetra pela primeira vez no organismo, é recebido por uma força de defesa geral, denominada *sistema imunológico inato* ou *imunidade inata*, que é capaz de identificar estas substâncias não-próprias e produzir proteínas específicas que são capazes de reconhecê-las num contato posterior, conferindo imunidade a esses agentes. Se o sistema imunológico inato não conseguir destruir o micro-organismo invasor, ele pode multiplicar-se e produzir doença. É necessário algum tempo, tipicamente cinco a dez dias, para que o corpo se familiarize com o invasor particular e desenvolva uma força-tarefa apropriada dirigida contra ele. Essa força-tarefa especializada é conhecida como *imunidade adaptativa* ou *adquirida*.

A *resposta imunológica primária*, primeira resposta especializada contra determinado antígeno, geralmente, elimina o invasor e resulta em recuperação, com desaparecimento da doença. A força-tarefa especializada que se desenvolve durante a resposta imunológica primária permanece mobilizada e pronta para um ataque muito mais rápido por ocasião de um encontro subsequente com o mesmo invasor. Quando o indivíduo recebe o mesmo antígeno pela segunda vez, o tempo para a produção de células do sistema imune é menor,

e a quantidade produzida é maior, comparando-se com o que ocorre na resposta primária [35]. Sendo assim, esta *resposta imunológica secundária* possui uma amplitude muito maior e uma melhor precisão do que a resposta imunológica primária. O sistema imune lembra-se portanto, do primeiro encontro, e dizemos que ele é dotado de *memória*. Alguns autores [4] afirmam que a habilidade em responder de forma reforçada à antígenos encontrados previamente constitui uma das características mais impressionantes do sistema imune.

Na imunidade adaptativa, duas categorias de receptores de glicoproteínas em células do hospedeiro denominadas *linfócitos* são especializadas no reconhecimento de antígenos estranhos: os receptores das células T encontrados nos *linfócitos T (células T)* e os anticorpos, também denominados imunoglobinas, nos *linfócitos B (células B)*. Os *anticorpos* são proteínas que reconhecem os antígenos nos agentes patogênicos levando a uma rápida reação em cadeia no organismo que pode culminar com a destruição dos agentes infecciosos [36]. Um microlitro de sangue contém cerca de 2500 linfócitos, mas somente 2% destas células residem no sangue, o restante pode ser encontrado distribuído em toda a extensão do corpo, nos vários órgãos do sistema imune, tais como tecido linfático, o baço, o timo e a medula óssea [37]. No total, há cerca de 10^{12} linfócitos em um indivíduo adulto.

Diferentemente do sistema imune adaptativo, o sistema imune inato só reconhece características gerais de grupos de micro-organismos. Este reconhecimento menos específico é obtido através de receptores existentes na superfície de tipos celulares de hospedeiro diferentes dos linfócitos T ou B. A seguir apresentamos quatro categorias de micro-organismos.

2.2 Categorias de micro-organismos

Os agentes infecciosos podem ser divididos em quatro categorias principais: ***bactérias, fungos, parasitas e vírus***. Cada categoria é formada por uma grande diversidade de espécies, sendo que dos milhares de micro-organismos conhecidos, apenas um pequeno número deles são capazes de provocar doenças no hospedeiro infectado, sendo conhecidos, desta forma, como *patógenos*. Por outro lado, eles são agentes benéficos, pois efetuam transformações químicas no ambiente que são indispensáveis, tanto para a vida animal quanto para a vegetal, e são extremamente importantes para o processo de reciclagem da matéria na natureza. Eles também são denominados de micróbios e são definidos como organismos unicelulares, sendo encontrados em diversos tipos de habitats distintos, desde o fundo do oceano até altitudes elevadas, contudo só podem ser vistos apenas com o auxílio de um microscópio [39].

2.2.1 Bactérias

As bactérias (ver fig. 1) fazem parte do reino *monera*. Esses organismos podem viver como células isoladas, microscópicas, ou formar colônias visíveis a olho nu. São micro-organismos unicelulares, tipicamente esferas ou bastonetes com 0,5 a 2 micrômetros de diâmetro ou comprimento. As bactérias são procariotas, o que significa que elas não possuem núcleo e seu material genético constitui num DNA circular de filamento duplo. Cada bactéria divide-se em duas células e, em algumas espécies, ocorre divisão celular a cada 20 minutos em condições ótimas. Por conseguinte, se os nutrientes e o espaço não fossem fatores limitantes, em 44 horas uma bactéria, (pesando cerca de 1×10^{-12} gramas) poderia dar origem a 2^{132} bactérias (pesando $5,4 \times 10^{24}$ quilogramas, o que corresponde aproximadamente à massa da terra) [34].

Figura 1 – Ilustração de diversos tipos de bactérias diferentes.



Fonte: Adaptado de Rodrigues, 2012 [40].

As bactérias, na maioria das vezes, são lembradas como formas nocivas aos demais seres vivos, pois podem causar doenças. Entretanto, vale salientar que, apenas poucas espécies causam doenças nos humanos e em outros organismos. Outras vezes, as bactérias são lembradas por estragarem alimentos, decompondo-os e deixando-os impróprios ao consumo. Isso realmente é verdade, mas esses micro-organismos são fundamentais para a manutenção da vida em nosso planeta. Vejamos:

- algumas espécies agem como decompositoras, degradando organismos mortos e com isso contribuindo para a reciclagem da matéria orgânica no nosso planeta;
- certas espécies vivem em associação com outros organismos, trazendo-lhes alguns benefícios, como é o caso, por exemplo, das bactérias que ocorrem na nossa flora intestinal e que produzem vitamina **K**;
- outras são utilizadas na indústria de alimentos para a produção de iogurtes e outros produtos.

Enfim, as bactérias são agentes etiológicos de diversas doenças, dentre as quais destacam-se a pneumonia bacteriana, a gonorréia, a tuberculose, a doença dos legionários e a faringite.

2.2.2 Fungos

Os fungos são popularmente conhecidos por bolores, mofos, leveduras, cogumelo-de-chapéu (“*champignon*”), orelha-de-pau [35]. São organismos eucariontes (possuem núcleo), unicelulares ou multicelulares que incorporam seus alimentos por absorção: as células do seu corpo eliminam enzimas que digerem a matéria orgânica presente no meio, possibilitando sua absorção. Nos ciclos de vida dos fungos há formação de esporos: células com envoltório resistente que, ao germinarem, dão origem a um novo indivíduo. As células dos fungos possuem parede celular formada basicamente por quitina, polissacarídeo presente também em estruturas de certos animais. A membrana citoplasmática é circundada por uma parede celular constituída de múltiplas camadas.

Dentre os exemplos de infecções fúngicas, podemos citar o pé-de-atleta, infecções vaginais por leveduras e o sapinho.

2.2.3 Parasitas

Os parasitas são animais invertebrados incapazes de sobreviver independentemente. São divididos em dois grupos: organismos eucarióticos unicelulares microscópicos, denominados *protozoários*, e animais multicelulares com tecidos e sistemas de órgãos, denominados *metazoários*, *vermes* ou *helmintos*.

Um grande número de parasitas passa por ciclos de vida complexos, dos quais parte ocorre no homem e parte ocorre em hospedeiros intermediários, tais como moscas, carrapatos e caramujos.

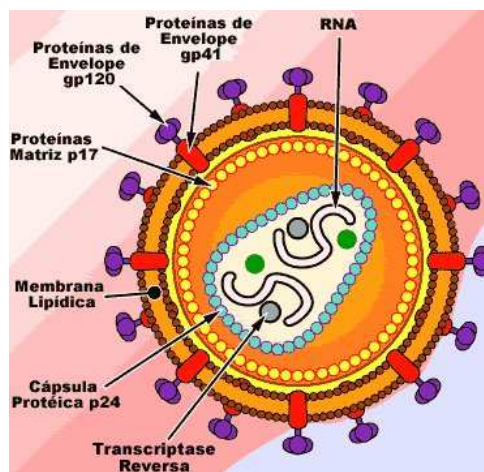
Na terminologia das doenças infecciosas, infecção parasitária refere-se à infecção com parasitas animais. Dentre os exemplos de doenças causadas por parasitas, destacam-se a malária, a doença do sono, a infestação por oxiúros e a infestação intestinal por nematódeos. Estima-se que cerca de 30% da população sofra de infestações parasitárias. A malária, sozinha, afeta mais de 100 milhões de pessoas em todo o mundo e é responsável por cerca de 1 milhão de mortes anualmente [41].

2.2.4 Vírus

A palavra vírus é originária do latim e significa toxina ou veneno [42]. Os vírus são seres extremamente simples, formados basicamente por uma cápsula protéica, denominada **capsídio**, que envolve o material genético, que pode ser o DNA ou o RNA, nunca ocorrendo esses dois tipos de ácidos nucleicos juntos em um mesmo vírus, com exceção do *citomegalovirus*, que foi descoberto recentemente. Os vírus variam de 20 a 300 nm de diâmetro. São organismos biológicos com alta capacidade de automultiplicação. Contudo, os vírus não têm qualquer atividade metabólica quando fora da célula hospedeira, não podendo captar nutrientes, utilizar energia ou realizar qualquer atividade biossintética. Isto significa, que os vírus só podem se reproduzir no interior das células do hospedeiro e, portanto, são descritos como **parasitas intracelulares obrigatórios**. É importante salientar que existem determinadas espécies, inclusas nas categorias de micro-organismos que são capazes de sobreviver e multiplicar-se no interior das células do hospedeiro, entretanto, os vírus são ímpares porquanto necessitam da maquinaria da célula do hospedeiro para replicar o seu material genético e sintetizar proteínas virais.

Alguns vírus são chamados **envelopados** porque possuem um envelope lipoprotéico (composto de lípidios, proteínas e glicoproteínas) externo que envolve as várias cápsulas protéicas que possui. É o caso do **HIV** (ver figura 2) (vírus da imunodeficiência humana) que provoca a **AIDS** (síndrome da imunodeficiência adquirida) [35].

Figura 2 – Anatomia do vírus da AIDS.



Fonte: Adaptada do repositório de trabalhos escolares.net [43]

Existem diferentes tipos de vírus. Atualmente, foram identificadas aproximadamente 3.600 espécies, que podem infectar bactérias, plantas e animais, bem como se instalar e causar doenças no homem. Cada doença com particularidades quanto ao modo de transmissão, características da infecção e medidas profiláticas.

São as moléculas de proteínas virais que determinam qual o tipo de célula o vírus irá infectar. Geralmente, o grupo de células que um tipo de vírus infecta é bastante restrito.

Tipicamente, o ciclo de replicação viral numa célula hospedeira suscetível leva 16 horas. Existem basicamente dois tipos de ciclos reprodutivos: o **ciclo lítico** e o **ciclo lisogênico** [44]. Esses dois ciclos iniciam-se com o vírus aderindo a superfície da célula hospedeira, suponha uma bactéria. A seguir, o material genético do vírus é introduzido no interior da célula. A partir desse momento, começa a diferenciação entre os dois ciclos. No ciclo lisogênico, o DNA viral incorpora-se ao DNA bacteriano e não interfere no metabolismo da bactéria, que se reproduz normalmente, transmitindo o DNA viral aos seus descendentes. Por outro lado, no ciclo lítico, o DNA viral passa a comandar o metabolismo bacteriano e a formar vários DNAs virais e cápsulas protéicas, que se organizam formando novos vírus. Ocorre a lise da célula, liberando vários vírus que podem infectar outras bactérias, reiniciando novamente o ciclo.

As maiores diversidades de formas, tamanhos e estratégias genéticas e reprodutivas encontram-se nos vírus que infectam células animais. Grande parte desses vírus, ao infectar uma célula animal, penetra com a cápsula e o ácido nucleico. Se o vírus for envelopado, o envelope incorpora-se à membrana plasmática da célula hospedeira. No interior dessa célula, a cápsula protéica rompe-se, liberando o ácido nucleico, podendo iniciar um ciclo do tipo lítico ou lisogênico [35].

Dependendo do tipo de vírus, uma célula infectada por uma partícula viral pode liberar de 100 até 100.000 partículas virais. Cada uma dessas partículas virais recém-formadas pode, por sua vez, infectar outra célula vizinha suscetível [34].

Muitas doenças humanas devastadoras são causadas por vírus. Como exemplo, podemos mencionar o ocorrido em 1919, em que o vírus *influenza A* matou 20 milhões de pessoas [37]. Existem diversas doenças causadas por vírus, dentre as quais encontram-se a caxumba, raiva, rubéola, sarampo, hepatite, dengue, poliomielite e febre amarela. Também há a gripe, que é causada por uma variedade de vírus, a varicela ou catapora, varíola, meningite viral e AIDS, que é causada pelo HIV. Recentemente foi mostrado que o câncer cervical é causado ao menos em partes pelo *papilomavirus* (que causa papilomas, ou verrugas), representando a primeira evidência significativa em humanos para uma ligação entre câncer e agentes virais.

2.3 Células que participam da resposta imune

Vários tipos de células participam da resposta imune. Os *leucócitos* ou *glóbulos brancos* são os elementos fundamentais do processo. Existem três tipos principais de glóbulos brancos: *linfócitos*, *monócitos* e *granulócitos* [36]. Além dessas células, destacamos as chamadas **células NK**, que são também importantes na resposta imune.

Linfócitos B

Os linfócitos ou células B são produzidos na medula óssea. Eles concentram-se nos ganglios linfáticos, onde filtram a linfa, à espera de uma molécula que seja não-própria e reaja especificamente com o seu receptor aleatório. Sua principal função consiste em produzir e secretar anticorpos, que são carregados em sua superfície celular. Um engenhoso mecanismo genético assegura que moléculas de anticorpos são extremamente diversas: as sub-unidades das proteínas dos anticorpos podem ser combinadas de várias maneiras diferentes para gerar um repertório quase indefinido de diferentes anticorpos. Essencialmente, para qualquer molécula estranha que entre no corpo humano, há uma molécula de anticorpo específica que pode ligar-se a esta como um mecanismo fechadura e chave [37].

Se um micro-organismo entra no corpo humano, a maioria das células B não terão anticorpos de especificidade correta, mas algumas células B estarão aptas a ligar-se a algumas das proteínas do micro-organismo. Essas células B específicas se tornarão ativas e começarão a se dividir, crescendo em número. Este processo é chamado *seleção clonal*, pois os melhores clones (população de células derivadas do mesmo antepassado) de células B são selecionados para multiplicar. Durante esta multiplicação, variações adicionais nas moléculas de anticorpos são introduzidas. Alguns desses anticorpos podem ser mais eficientes que os originais. Esses receberão um forte sinal de ativação devido a interação com o micro-organismo e se multiplicarão com mais rapidez.

Linfócitos T

Os linfócitos ou células T são assim chamados porque eles se desenvolvem até a maturidade na glândula denominada **timo** [38]. O processo de criação de células T é bastante aleatório. Essas células são classificadas em três amplas categorias [34], baseando-se nas suas funções: os **linfócitos T citotóxicos** (**CTL**, *cytotoxic T lymphocytes*), também denominados **células T citotóxicas** (T_C , *T cytotoxic*), as **células T auxiliares** (T_H , *T helper*) e as **células T supressoras** (T_S , *T suppressor*). Os CTL são descritos como células **efetoras** por exercerem um efeito direto sobre as células-alvo, ou seja, são capazes de matar células. As células T_H e T_S são denominadas **células reguladoras**, uma vez que elas regulam as atividades de outras células. Executam essa função através do contato direto com essas outras células e da secreção de moléculas solúveis que também afetam a função dessas outras células. Conforme indicado pelo seu nome, as células T_H potencializam a resposta imunológica, enquanto as células T_S a deprimem.

Existem células T $CD8^+$, que são células matadoras, e células T $CD4^+$, que são células

ajudadoras. CD8 e CD4 referem-se a algumas proteínas da superfície destas células, a qual chamamos de receptores, visto que elas se ligam frequentemente a outras moléculas. Os imunologistas classificam as células do sistema imune de acordo com os seus receptores. As células CD8 têm a habilidade de reconhecer e eliminar células que são infectadas por vírus [37]. Quando estas células encontram uma célula infectada, elas são ativadas e começam a produzir químicas que matarão a célula-alvo. Pode-se observar, através de um microscópio, que as células T CD8 tornam-se agitadas quando elas entram na vizinhança de células infectadas. As células T auxiliares $CD4^+$ ativadas proliferam e se diferenciam em células efectoras cujas funções são mediadas predominantemente por citocinas secretadas. Estas citocinas possuem um fator de crescimento que atua sobre os linfócitos ativados por antígeno e estimula a sua proliferação [41].

Após eliminar a célula infectada, as células T $CD8^+$ permanecem ativadas procurando por outras células infectadas na região circunvizinha. Elas podem também dividir-se e criar duas células filhas de mesma especificidade, prontas para matar mais células infectadas por vírus.

Monócitos

Os monócitos são células grandes que circulam no sangue. Possuem um núcleo em forma de ferradura ou bilobulado e grânulos citoplasmáticos circundados por membrana, que contem enzimas e substâncias tóxicas. Os monócitos são células altamente móveis que migram nos tecidos periféricos, onde se diferenciam em células maiores denominadas **macrófagos**. Os monócitos/macrófagos podem matar alvos diretamente quando esses são muito grandes para serem fagocitados.

Granulócitos

Os **neutrófilos**, os **eosinófilos** e os **basófilos** são as vezes designados coletivamente de **granulócitos**, desde que esses três tipos celulares são dotados de grânulos citoplasmáticos, circundados por uma membrana. Os eosinófilos são assim denominados em virtude de os grânulos conterem proteínas alcalinas que se ligam ao corante ácido, **eosina**. Os basófilos receberam esse nome porque seus grânulos contêm proteroglicanos sulfatados que se ligam a corantes **básicos**. As proteínas existentes nos grânulos dos neutrófilos podem ligar-se tanto a corantes ácidos quanto básicos, daí o termo neutrófilos. Os eosinófilos participam na defesa contra vermes parasitas e também nas reações de hipersensibilidade via mecanismo de citotoxicidade. Os neutrófilos são fagocíticos móveis, o mais abundante, e é sempre o primeiro a chegar ao local da invasão e sua morte no local da infecção forma

o pus, um líquido pastoso e rico em proteínas estruturais. Eles ingerem, matam e digerem patógenos microbianos.

Células NK

As **células NK** (*natural killer*) constituem um subgrupo de linfócitos. Compartilham algumas características com os linfócitos T, porém não expressam receptores de células T nem de células B. São algumas vezes denominadas **grandes linfócitos granulares**, visto que são maiores do que os linfócitos T e B, e possuem grânulos citoplasmáticos delimitados por membranas. As células NK receberam esse nome em virtude de sua capacidade de destruir células do hospedeiro infectadas por certos vírus ou outros patógenos intracelulares, bem como algumas células tumorais [34].

2.4 Características gerais das interações entre hospedeiro e micro-organismo

A **infecção** refere-se à invasão dos tecidos de um hospedeiro por micro-organismos, com multiplicação subsequente desses micro-organismos nos tecidos do hospedeiro, podendo ou não causar doença.

A **imunidade** está relacionada à resistência que o hospedeiro desenvolve contra os micro-organismos invasores. Essa resistência envolve barreiras físicas, mecânicas, bioquímicas e respostas imunológicas inatas e adaptativas. Se a resistência for eficaz na detenção ou erradicação do micro-organismo nós denominamos **imunidade protetora**. Caso contrário, é descrita como **imunidade ineficaz**.

O sistema imunológico inato desempenha o principal papel nos primeiros quatro dias de infecção por micro-organismos com os quais o hospedeiro tem contato pela primeira vez. Dependendo do micro-organismo, do número de organismos infecciosos e do estado de competência do sistema imune do hospedeiro, a resposta imunológica inata pode ou não destruir todos os micro-organismos invasores.

No entanto, se a resposta imunológica inata não for bem sucedida na erradicação da infecção, a imunidade adaptativa, mediada por linfócitos T e B, desenvolve-se num prazo de quatro dias após a invasão inicial do micro-organismo. As células ou linfócitos B produzem anticorpos específicos contra o micro-organismo, as células T auxiliares $CD4^+$ produzem citocinas, ajudam os macrófagos a eliminar micróbios ingeridos e ajudam as células B a produzir anticorpos. Algumas células, como os linfócitos $TC8^+$, ativados

proliferam e se diferenciam em CTLs que matam especificamente as células do hospedeiro que estão infectadas por patógenos intracelulares. Os anticorpos e as citocinas recrutam as células efectoras do sistema imunológico inato, mais especificamente, os granulócitos, os monócitos e as células NK, reunindo assim, as forças inatas de destruição contra o patógeno [34].

Nesse primeiro encontro entre determinado micro-organismo invasor e o sistema imune, os resultados possíveis são os seguintes:

1. O micro-organismo invasor é eliminado, ou seja, o sistema imune vence, efetuando a cura.
2. O micro-organismo invasor mata o hospedeiro.
3. O hospedeiro e o micro-organismo invasor atingem um estado de tolerância, onde ambas populações aprendem a coexistir.

Os dois primeiros resultados representam a resolução de uma infecção a curto prazo (aguda). O terceiro resultado possível representa o estabelecimento de uma infecção a longo prazo. Neste caso, o agente infeccioso permanece no hospedeiro, resultando em infecção crônica, porém a sua multiplicação é mantida sob controle pelo sistema imune.

Para o micro-organismo não é interessante matar o hospedeiro, pois assim, estaria perdendo o seu “apartamento e espaço livre”. Com efeito, os micro-organismos mais bem adaptados, em termos evolutivos, são aqueles que estabelecem infecções crônicas no hospedeiro.

2.5 Vacinação

A vacinação é uma das formas de prevenção de doenças transmitidas ao ser humano por meio de vírus ou de bactérias. As vacinas têm por objetivo desencadear em nosso organismo um mecanismo de imunização ativa. Na vacinação, inocula-se em um indivíduo sadio, pela primeira vez, uma pequena quantidade de um antígeno atenuado ou inativo [45], e seu corpo reage como se estivesse recebendo o agente ativo da doença, desencadeando todas as respostas imunológicas naturais e adquiridas que o micro-organismo patogênico desencadearia caso fosse uma infecção real. Assim estimulado, o organismo passa a produzir anticorpos que estarão disponíveis no sangue somente após alguns dias. Nessa primeira inoculação, a resposta imunológica é lenta, com produção de pequena quantidade de anticorpos. Entretanto, ela deixa o organismo preparado ou programado para que, se uma segunda infecção ocorrer, a resposta imune seja mais sensível, intensa

e prolongada. Conforme citado por Ribeiro e Dickman [3], é nisto que consiste a base da eficácia de algumas vacinas. Desse modo, se o indivíduo for infectado por vírus ou bactérias causadores de uma doença contra a qual já recebeu vacina, ele já estará pronto para reagir contra esses organismos e a doença não se manifestará [35].

2.6 Redes idiotípicas

O sistema imune humano é controlado pela ação de uma variedade de moléculas reguladoras e efectoras, sendo que, nem todas as moléculas que participam da resposta imune foram identificadas. No entanto, conforme citamos anteriormente, o tipo de células mais importante que compõe o sistema imune é uma classe de células brancas do sangue conhecidas como linfócitos que são criadas na medula óssea junto com todas as outras células presentes no sangue e são transportadas por todo o corpo através dos vasos sanguíneos [2].

Existem diversas funções desempenhadas pelos linfócitos, entretanto do ponto de vista de reconhecimento de padrões, a principal característica consiste no fato de que eles possuem receptores especializados capazes de reconhecer antígenos. Estes receptores localizam-se em regiões variáveis (superfícies dos linfócitos) geradas a partir de processos aleatórios como recombinação e mutação somática [5]. A grande diversidade destas regiões variáveis acarreta no reconhecimento de qualquer antígeno pelo sistema imune. Assim, o repertório primário do sistema imune pode ser visto como um grande (aleatório) arranjo de moléculas receptoras.

O sistema imune é mais que uma coleção de linfócitos operando independentemente, pois existem interações entre células através de muitos sinais químicos, mais especificamente, estes sinais se propagam através de interações específicas entre receptores da superfície celular e moléculas de anticorpos, i.e., os clones da rede imune podem se comunicar uns com os outros em longas distâncias por radiodifusão (**broadcasting**) na forma de anticorpos anti-idiotípicos [2]. A origem da teoria de redes idiotípicas se deu em meados do ano de 1970 por Jerne [8]. Esta teoria, conforme mencionou De boer [46] é baseada sobre o simples argumento de que, se cerca de 10^7 células ou clones do sistema imune são capazes de reconhecer qualquer antígeno, então eles também seriam capazes de reconhecer uns aos outros. Portanto, a ideia por trás da hipótese de rede é que os anticorpos são moléculas que podem reagir com outros anticorpos [6]. Em outras palavras, conforme proposto por Jerne [8], o sistema imune, em vez de ser um conjunto discreto de clones que respondem somente quando desencadeado por antígenos, é uma rede organizada de moléculas e células que reconhecem umas as outras mesmo na ausência de antígeno. A

existência de interações na rede tem sido provada com numerosos dados experimentais [9], veja ainda referências em [47]. Nos anos 70 e 80 explicações de fenômenos imunológicos em termos de redes idiotípicas foi extremamente popular.

Inicialmente, os trabalhos sobre redes idiotípicas mostravam a existência de diferentes regiões sobre os anticorpos [7]. Uma delas era o paratopo que podia reconhecer um determinado epítipo de um antígeno (neste caso, o reconhecimento do antígeno se dá a nível molecular através das ligações não covalentes que se estabelecem entre as duas superfícies [48]) ou um conjunto de idiotopos (definido como o conjunto de determinantes antigênicos da parte variável de um anticorpo) em outros anticorpos. Assim, pensava-se que ocorria uma estimulação quando idiotopos fossem reconhecidos por paratopos e, caso acontecesse o inverso, ou seja, se paratopos reconhecessem idiotopos em células receptoras, ocorreria um efeito supressor. Entretanto, a assimetria paratopo-idiotopo de interações idiotípicas correspondentes a uma rede foi posteriormente revisada e abandonada [49].

A teoria de redes idiotípicas é atualmente aceita no meio científico nas mais diversas áreas da ciência. Entretanto, na década de 1980, houve uma plausível discussão entre os proponentes desta nova teoria e aqueles da teoria clássica da seleção clonal que levaram a esclarecer os méritos e desvantagens de ambos os modelos. Alguns anos depois, mais especificamente no início da década de 1990, Coutinho e Varela, formularam o conceito de segunda geração das redes imunes [1] que objetivou combinar o melhor dos dois paradigmas concorrentes. Mais atualmente, os estudos no âmbito de redes idiotípicas ganharam muito destaque devido aos trabalhos de Pendergraft e colaboradores [50]. Eles sugeriram que o desenvolvimento de doenças autoimunes pode ter uma relação muito estreita com a perturbação do controle de anticorpos autoreativos pela rede idiotípica.

Modelos foram propostos para descrever a maturação e proliferação de linfócitos estimulados. Grande parte deles utilizam uma função de estimulação dependente da intensidade do campo de estruturas complementares correspondente a um dado idiótipo (conjunto de idiotopos).

As redes idiotípicas estão inseridas dentro de um grupo denominado redes biológicas. As redes biológicas se utilizam das teorias e modelos desenvolvidos para os outros tipos de redes devido à grande dificuldade na obtenção dos dados.

2.7 Genética - introdução básica

A genética constitui o ramo da biologia que estuda a natureza química do material hereditário, ou seja, a transferência das características físicas e biológicas de geração para geração. O pesquisador que deu a maior contribuição para a genética atual foi

o monge austríaco Gregor Mendel através de seus experimentos com ervilhas. Muitos cientistas acreditam que a explicação para muitos problemas genéticos se encontra nos genes. O estudo desta área auxilia na identificação de anormalidades cromossômicas além de promover a utilização de terapias gênicas como medidas corretivas. Dentre os problemas ocasiados por alterações e origem genética destacamos: Síndrome de Down, albinismo, daltonismo, Síndrome de Turner, dentre vários outros. Tais doenças podem ser divididas em três grupos [51]: **as monogênicas ou mendelianas** (causadas por mudanças ou mutações que acontecem na sucessão de DNA de um único gene, como por exemplo: a anemia falciforme), **as cromossômicas** (causadas por problemas estruturais do cromossomo, como mudança de posição) e **as poligênicas** que ocorrem por definição genética, como é o caso da diabetes e da hipertensão arterial.

As principais áreas da genética são [52]:

- **Genética clássica:** consiste nas técnicas e métodos da genética, anteriores ao advento da biologia molecular;
- **Genética molecular:** enfatiza o estudo das estruturas e funções dos genes a nível molecular. Ela ajuda a compreender as mutações genéticas que podem causar certos tipos de doenças e através dela pode-se descobrir as razões pelas quais as características são exercidas e como e porque algumas podem sofrer mutações [53];
- **Genética ecológica:** estuda a evolução fenotípica em populações. Além do mais, analisa a genética com enfoque nas interações entre os organismos e destes com o meio ambiente.
- **Genômica:** estuda os padrões genéticos de determinadas espécies;
- **Genética de populações:** também chamado de genética populacional, este campo de estudo está muito relacionado com a genética ecológica. Ele constitui o ramo da biologia que analisa a distribuição e mudança na frequência de alelos sob a influência de forças evolutivas e também busca explicar fenômenos importantes da evolução, tais como: especiação e adaptação ao ambiente. Os estudos na área da genética de populações constituem a parte vital da síntese evolutiva moderna, cujos principais fundadores foram Sewall Wright, Sir Ronald Fisher J. B. S. Haldane.

Neste trabalho iremos dar mais ênfase à sub-área da genética denominada genética populacional, que constitui tanto uma ciência experimental quanto teórica [54]. Do lado experimental, ela fornece descrições dos padrões reais de variação genética entre membros individuais das populações e estima as taxas de diversos processos, enquanto que do lado teórico, faz previsões sobre como se espera que a composição genética das populações

possa mudar como consequência das várias forças que nelas operam. Os estudos neste campo foram capazes de explorar apenas conjuntos limitados de características, por causa da necessidade de uma relação simples entre a variação genotípica e a fenotípica.

As forças evolucionárias que influenciam as frequências de alelos, no âmbito da genética populacional, são as seguintes: mutação, seleção natural, deriva genética ou gênica e migração. A seguir daremos uma descrição sucinta a respeito de cada uma destas forças evolutivas.

2.8 Mutação

A mutação pode ocorrer em qualquer organismo vivo, podendo ser induzida por agentes físicos ou químicos. A despeito da mutação ser um termo considerado vago por muitos cientistas, ela pode ser definida como uma mudança brusca que ocorre ao acaso no material genético de um organismo e que pode ser transmitida aos seus descendentes [55]. O conceito de mutação foi proposto pelo biólogo holandês Hugo de Vries a partir do estudo da hereditariedade de uma planta. Ele observou o surgimento aleatório de novas características em algumas plantas, características estas que não estavam presentes em seus ancestrais. Ele concluiu que a mutação seria a principal responsável pelo surgimento de diversos alelos dos genes o que desencadeava a variação genética nos organismos.

Podemos dizer que as mutações podem ser de dois tipos distintos: as mutações **gênicas** que ocorrem quando há a alteração de um trecho da molécula de DNA, levando a uma modificação da proteína sintetizada e a mutação **cromossômica** quando ocorre a alteração de partes inteiras de cromossomos, tais como: a alteração da sequência de genes assim como a alteração no número de cromossomos.

De maneira geral, as mutações podem ser causadas, com uma pequena probabilidade, por erros de cópia do material genético durante o processo de duplicação do DNA. No entanto, existem enzimas de reparação que corrigem maior parte dos erros antes que eles se tornem mutações permanentes, conforme vemos por exemplo, a ação do gene P53, também conhecido como o guardião do genoma [56], que evita a formação de tumores. A despeito da pequena probabilidade na ocorrência de mutações, existem certos agentes do ambiente, denominados agentes mutagênicos, que podem aumentar a taxa de ocorrência de erros genéticos de qualquer organismo vivo, desde vírus e bactérias até vegetais e animais. Dentre alguns destes agentes podemos citar: substâncias existentes no fumo, produtos químicos como benzimidazol, ácido nitroso, o gás mostarda, exposição a radiações ionizantes como os raios X, raios gama e radiação ultravioleta, alguns corantes existentes nos alimentos, dentre outros.

Além das mutações causadas por erros de duplicação, vemos também que nas células também podem ocorrer mutações deliberadamente durante processos conhecidos como hipermutação. As mutações podem ocorrer em qualquer célula do corpo, sejam elas somáticas (como as células da pele e do fígado) ou germinativas (espermatozóide ou óvulo). Quando a mutação ocorre numa célula somática dizemos que houve uma mutação somática e, como tais células não são transmitidas aos seus descendentes em animais, elas podem ser ignoradas no contexto evolucionário. Por outro lado, quando temos uma mutação de linhagem germinativa, as mesmas podem ser transmitidas aos seus descendentes.

As mutações ocorrem ao acaso e geram variações no conjunto de genes da população, atuando de forma crucial na evolução das espécies. Elas podem ser deletérias (desfavoráveis), benéficas (vantajosas) ou neutras. As mutações têm um papel importante na adaptação dos organismos. As mutações neutras são definidas como aquelas cujos efeitos não alteram a adaptabilidade do organismo ao meio em que ele se encontra inserido. Acredita-se que a maioria das mutações não tem efeito significativo na aptidão dos organismos. Já as mutações benéficas ou favoráveis, como o nome sugere, apresentam um efeito positivo ao organismo e representam uma fração muito pequena das mutações existentes. Tais mutações conduzem a novas versões de proteínas ajudando o organismo em futuras gerações a adaptar-se melhor a mudanças ambientais. Por fim, as mutações deletérias reduzem a adaptação dos organismos ao meio ambiente e são bem mais frequentes que as mutações vantajosas. A seleção natural (este tema será discutido na próxima seção) age no intuito de eliminar este tipo de mutação e preservar as combinações disponíveis que estão bem mais adaptadas ao ambiente. Entretanto, em alguns casos tais mutações se fixam na população.

2.9 Seleção natural

Foi Darwin quem percebeu que um processo muito semelhante à seleção artificial ocorre na natureza. A teoria da seleção natural pode ser definida, de forma sucinta, por meio de quatro postulados [57], são eles:

1. **Variação:** nas populações, os indivíduos são variáveis, possuindo fenótipos e genótipos diferentes entre si;
2. **Super reprodução:** as variações dos indivíduos são transmitidas dos genitores à prole;
3. **Competição:** os indivíduos competem pelos recursos limitados, sendo alguns mais bem-sucedidos do que outros na sobrevivência e na reprodução, ou seja, nem todos

os descendentes sobrevivem;

4. **Sobrevivência para reprodução:** sobrevivência e reprodução não são randômicas, antes estão ligadas às variações individuais, de maneira que os indivíduos melhores adaptados ao ambiente são os que sobrevivem e reproduzem mais, ou seja, são selecionados naturalmente.

A variação genética sobre a qual a seleção natural e também outras forças evolutivas atuam origina-se na mutação. A seleção natural em conjunto com as mutações desempenham um papel crucial na evolução, pois se um determinado gene que sofreu uma mutação determinar um caráter inconveniente, na maioria dos casos, o mesmo será eliminado pela seleção natural, enquanto que se a mutação melhorar a adaptação do indivíduo, a frequência do gene correspondente aumentará nas gerações sucessivas com uma dada probabilidade e, se a prole herdar os caracteres vantajosos, os indivíduos mais adaptados vão predominando nas gerações sucessivas. Portanto, pela seleção natural a espécie em questão irá se aperfeiçoar gradualmente [58].

A seleção natural constitui o artifício chave que age sobre a casualidade da mutação e seleciona as características apropriadas para melhorar a adaptação dos organismos. Entretanto, o sentido em que a seleção natural age é determinado pelo ambiente em questão, desde que um caráter que é vantajoso num ambiente pode ser inconveniente em outro. Um exemplo clássico disto é o chamado melanismo industrial [59], que envolve mudanças causadas por seleção natural numa população de mariposas (*Biston Betularia*). Até a primeira metade do século XIX, a única forma conhecida desta espécie de mariposa era branco acinzentada, de maneira que exemplares escuros eram dificilmente encontrados. O primeiro exemplar escuro foi encontrado na Inglaterra no ano de 1848. Depois de 47 anos, percebeu-se que, cerca de 98% dos exemplares coletados eram escuros. O que acarretou esta mudança foi a crescente industrialização de várias regiões inglesas, pois a fuligem advinda das fábricas ocasionou o lento enegrecimento de muros e troncos de árvores. Antes da industrialização as mariposas claras eram facilmente confundidas com os troncos das árvores, coberto por líquens, dificultando sua predação por pássaros e, conseqüentemente, as mesmas tinham mais chances de transmitir seus genes a seus descendentes. Após a industrialização, com os troncos enegrecidos pela fuligem, a situação ficou mais agradável para as mariposas escuras que se escondiam com mais facilidade dos predadores, se reproduzindo com maior frequência do que as claras. Atualmente, sabe-se que a cor da mariposa é hereditária e depende de um par de genes, cuja variedade escura é determinada por um gene dominante.

A seleção natural pode conduzir a variações nas frequências dos alelos no decorrer do tempo. Entretanto, não podemos afirmar com total certeza que a seleção natural está

agindo se houver uma variação qualquer na frequência dos alelos de uma geração a outra, pois existem outros processos que conduzem a efeitos semelhantes. Um exemplo disto é a deriva genética, a qual discutiremos a seguir.

2.10 Deriva genética

A deriva genética, também denominada deriva gênica, ou deriva alélica, ou ainda derivação genética, pode ser definida como a variação do fundo genético das populações como consequência do acaso [60]. Este mecanismo, conforme mencionamos acima, também é responsável pela modificação na frequência alélica das populações. Tal conceito, foi tratado inicialmente por Sewall Wright, um dos fundadores do campo da genética de populações. Não é possível prever a direção da mudança na frequência de um alelo causada pela deriva, o que equivale a dizer que o processo é estocástico. Apesar da deriva genética ser um mecanismo pertencente à evolução, a mesma não produz adaptação, diferentemente do caso da seleção natural, onde a adaptação é alcançada através da não-aleatoriedade nas escolhas entre mutações. Além do mais, este mecanismo não é tão conhecido e popularizado quanto a seleção natural. Inclusive, existem teorias ingênuas a respeito da evolução que assumem que uma população, na grande maioria dos casos, alcança uma constituição otimizada somente por seleção.

Um ponto importante na produção de flutuações estocásticas nas frequências dos alelos é a escolha aleatória dos gametas durante o processo de reprodução devido ao fato do número de gametas que se encontram numa determinada geração numa população ser muito maior que o número de indivíduos produzidos na próxima geração.

A deriva genética também pode ser vista como a mudança na frequência dos alelos resultantes de efeitos amostrais em populações finitas. A permanência de um alelo numa população é governada pelo tamanho efetivo desta. De forma eventual, a frequência de um determinado alelo pode diminuir ou aumentar até atingir a frequência 1 (quando todos os indivíduos da população apresentam o mesmo alelo) ou a frequência nula (quando simplesmente o alelo desaparece da população). As situações descritas representam, respectivamente, os fenômenos de fixação e extinção de um alelo.

2.11 Migração

Quando um determinado alelo fixa na população (o que significa que todos os indivíduos partilham a mesma mutação), a mesma só será modificada novamente se uma

nova mutação surgir. Mas isto só acontecerá se os indivíduos pertencentes à população permanecerem isolados, caso contrário, outro alelo poderá aparecer através de um outro mecanismo evolucionário denominado fluxo gênico, que é definido sucintamente como a entrada ou saída de indivíduos numa população.

Quando há a migração de um indivíduo de uma população para outra, o mesmo carrega os genes advindos de seus genitores para a nova população. Se o mesmo for bem sucedido em relação ao estabelecimento no seu novo habitat e conseguir realizar o cruzamento, ele irá transmitir os seus genes para a população receptora. Caso os genes do indivíduo migrante tenha um valor de adaptação maior que os genes dos indivíduos receptores, a seleção natural poderá atuar no intuito de aumentar a frequência dos alelos inseridos, fazendo com que estes possivelmente cheguem à fixação. Por outro lado, caso os genes do indivíduo migrante sejam desfavoráveis, seu destino vai depender da frequência de inserção de tais genes. Se esta for menor que a ação da seleção natural, os genes provavelmente serão eliminados em alguma geração posterior. Por outro lado, se a frequência de inserção for superior à seleção, o gene nunca será totalmente eliminado, pois o mesmo ficará reaparecendo por migração.

São vários os fatores que modificam a taxa de fluxo gênico entre populações distintas, sendo que um dos mais significativos é a mobilidade, que está mais presente em animais que em plantas. Dentre as vantagens advindas dos processos migratórios ou do fluxo gênico podemos destacar a introdução de novos genes numa população, aumentando a variabilidade genotípica da mesma e a diminuição das diferenças genéticas existentes entre populações de mesma espécie.

Capítulo 3

Uma abordagem a respeito de redes

Neste capítulo fazemos uma abordagem geral a respeito de redes. Primeiramente discorreremos a respeito do tema redes complexas, onde abordamos dois tipos de redes muito utilizadas na literatura, a saber: a rede aleatória e a rede livre de escala. Mais precisamente, iremos fazer uma breve discussão a respeito da teoria dos grafos aleatórios e da rede de Barabási que é um tipo de rede livre de escala. Em seguida, na seção 2 mostramos a evolução adaptativa em populações espacialmente estruturadas. Vários mecanismos inerentes à dinâmica evolutiva são tratados nesta seção que serão enfatizados posteriormente ao apresentarmos os resultados do modelo que analisamos. Por fim, na terceira e última seção, apresentamos alguns modelos matemáticos de redes idiotípicas que tiveram sua origem através dos estudos de Jerne.

Posteriormente, na seção 2,

3.1 Redes complexas

A teoria de redes complexas, redes sociais ou simplesmente redes descreve uma ampla variedade de sistemas de elevada importância tecnológica e intelectual. Ela constitui uma recente área interdisciplinar que envolve o formalismo matemático da teoria dos grafos e sua análise é baseada em ferramentas da mecânica estatística. A grande importância que foi dada a esta área nas últimas décadas foi motivada pelo desejo em compreender vários sistemas reais, desde redes de comunicações à cadeias ecológicas. Uma grande parcela destes sistemas podem ser adequadamente descritos por redes complexas cujos nós representam indivíduos ou organizações, enquanto que as arestas imitam as interações existentes entre eles [62]. Por exemplo, as células são descritas, de forma melhor, por uma grande rede genética cujos vértices são proteínas e genes, já as interações químicas entre elas representam as arestas [14]. Um outro tipo de rede complexa ocorre em ciências sociais, onde os vértices são os indivíduos ou organizações e as arestas são interações

sociais entre eles. O *World Wide Web* é uma enorme rede virtual de documentos *HTML* conectados por hiperlinks. Neste último caso, os documentos são os vértices da rede, enquanto que os hiperlinks representam as arestas. Além destas redes, podemos mencionar ainda a rede de colaboração de atores de cinema, a rede de contatos sexuais humanos, as redes ecológicas, as redes de telefonia, as redes de citações científicas, as redes de neurônios, dentre outras [63].

Tradicionalmente, o estudo de redes complexas foi descrito por uma área da matemática chamada teoria dos grafos. Considera-se que o ponto inicial da ciência das redes e, conseqüentemente da teoria dos grafos, é o trabalho de Leonard Euler que, em 1735, resolveu o problema das pontes de Königsberg. Nesta cidade havia um conjunto de sete pontes que cruzavam o rio Pregel [61] e ligavam duas grandes ilhas. O problema consistia em descobrir se seria possível fazer um percurso contínuo passando por todas as pontes uma única vez. Euler se preocupou em analisar que tipo de grafo se podia fazer o tal caminho fechado. Contudo, ele provou em seu trabalho a impossibilidade de um caminho fechado elaborando o primeiro grafo matemático, onde as pontes foram consideradas como arestas.

Conforme visualisamos acima, existem diversos tipos de redes, sendo assim, encontramos em [63] uma classificação para as mesmas. Mais especificamente, as redes podem ser classificadas em quatro tipos distintos: as redes sociais, as redes tecnológicas, as redes biológicas e as redes de informação.

A primeira delas, as redes sociais, podem ser caracterizadas por um grupo de pessoas com padrão de contato ou relacionamento. Dentro deste conjunto, destacam-se os trabalhos relativos às amizades entre indivíduos, às relações comerciais entre empresas, ou ainda as relações familiares. No âmbito das redes sociais, encontramos uma série de experimentos realizados pelo psicólogo Stanley Milgram (1967) que ocasionou um grande impacto na sociedade acadêmica mundial, fato que ficou conhecido pelo fenômeno do mundo pequeno (*small world*). A primeira experiência realizada por ele teve como intuito alcançar um determinado indivíduo através do envio indireto de correspondências. Em primeiro lugar, indivíduos (origem) foram escolhidos aleatoriamente no intuito de encaminhar uma carta a um indivíduo (alvo), mas os participantes só podiam enviar a carta para conhecidos. O resultado obtido foi surpreendente, pois 1/3 das cartas chegaram ao destino final (indivíduo previamente determinado), em uma média de 6 passos. Ele também conduziu outro experimento semelhante afim de testar a hipótese de que membros de uma grande rede social, neste caso a população dos Estados Unidos, estariam ligados entre si por uma pequena cadeia de conhecimentos intermediários. O objetivo era alcançar um indivíduo alvo em uma região geográfica distante enviando mensagens a centenas de indivíduos selecionados aleatoriamente. Cada indivíduo teria que encaminhar a mensagem

para alguém próximo. Mais uma vez, o resultado médio de seis indivíduos, incluindo ele, necessários para fechar uma cadeia entre ele e o indivíduo alvo, foi encontrado.

Já as redes tecnológicas são aquelas projetadas e construídas diretamente pelo homem [64]. Um exemplo simples são aquelas que já mencionamos, a saber a *Word Wide Web*, assim como as redes de distribuição elétrica e ferroviárias.

Em terceiro lugar estão as redes biológicas. Conforme mencionamos acima as células são descritas, de forma mais eficaz, como uma rede complexa conectada através de relações químicas. Contudo, devido à grande dificuldade na obtenção de dados, o estudo destas redes é feito através da utilização de teorias e modelos desenvolvidos para outros tipos de redes.

O último tipo de rede são as chamadas redes de informação que, como o nome sugere, são advindas das relações de conhecimento, tal como o exemplo clássico da rede de citações entre artigos acadêmicos.

3.1.1 Grafo aleatório

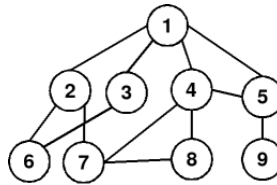
Conforme vimos acima, o estudo de redes complexas tem se restringido ao território da teoria dos grafos que, inicialmente, focalizava sobre grafos regulares, como se pode notar nos trabalhos primordiais de Leonhard Euler onde grafos pequenos com um alto grau de regularidade eram considerados. Apesar disto, desde a década de 1950 redes de grande escala foram descritas como grafos aleatórios, propostos como a realização mais simples e direta de uma rede complexa [65].

Grafos aleatórios foram primeiramente estudados pelos matemáticos Húngaros Paul Erdős e Alfréd Rényi. Em seus trabalhos [10, 11, 12] eles visavam as redes como um conjunto de nodos que são conectados aos pares com igual probabilidade. Devido a ausência de dados de redes grandes, a predição da teoria de Erdős e Rényi foi raramente testada em redes reais. No entanto, com a informatização na aquisição de dados em todos os campos houve o surgimento de grandes bancos de dados de topologias de várias redes reais, criando a possibilidade de compreender a dinâmica e topologia de grandes redes. Além do mais, o aumento da capacidade computacional possibilita a investigação de redes contendo milhões de nodos, explorando, desta forma, questões que não foram abordadas antes.

As redes aleatórias constituem um campo da ciência da computação e se baseiam nos grafos aleatórios. No âmbito da matemática, uma rede é representada por um grafo (grafo é uma designação mais usada na literatura matemática, neste trabalho consideraremos os dois termos como sendo equivalentes), que é usualmente representado por um conjunto de pontos e linhas (conexões entre dois pontos). Um grafo (veja figura 3) pode ser repre-

sentado através da notação $G = \{P, E\}$, onde P é um conjunto de N nodos (vértices ou pontos) $P_1, P_2, \dots, P_N$ e E é um conjunto de arestas (conexões ou linhas) que conectam dois elementos de P . A seguir descrevemos o modelo de Erdős e Rényi.

Figura 3 – **Esquemática de um grafo simples. Podemos notar que a estrutura possui 9 nodos e 12 arestas.**



Fonte: Repositório digital da Wdfiles [66].

O modelo de Erdős e Rényi

Com o advento da teoria dos grafos, diversos estudiosos começaram a analisar as mais variadas propriedades dos diversos tipos de grafos e a forma como os seus nós se agrupam. Em meados da literatura de forma abreviada como **modelo ER**) é definido, em seu primeiro artigo clássico, por uma rede aleatória com N nós e com n conexões escolhidas de forma aleatória entre as $N(N-1)/2$ conexões possíveis. Podemos notar que em sua totalidade existem $C_{N(N-1)/2}^n$ possibi década de 1960, Paul Erdős descobriu que métodos probabilísticos eram frequentemente úteis para a resolução de problemas no âmbito desta teoria. Foi após tal descoberta que ele, juntamente com Alfréd Rényi, introduziram a teoria dos grafos aleatórios. O modelo de Erdős e Rényi (as vezes nomeado ilidades de grafos, formando um espaço de probabilidade em que cada grafo é equiprovável.

A construção de um grafo aleatório é frequentemente denominado, na literatura, como uma evolução, desde que tal construção se inicia com um conjunto de N vértices ou nós isolados sem nenhuma conexão e o grafo progride através de adições sucessivas de arestas aleatórias. A rede ou grafo obtido em diferentes momentos deste processo corresponde a valores cada vez maiores da probabilidade de conexão p . Obviamente, o valor máximo de p é 1 que corresponde à situação onde a rede é plenamente conectada com um número de ligações ou arestas dado por:

$$n = \frac{N(N-1)}{2} \quad (3.1)$$

Uma definição equivalente e alternativa para um grafo aleatório é o modelo binomial [65]. Considere que tenhamos, inicialmente, N nodos, onde cada par de nodos é conectado com probabilidade p . Assim, o número total de conexões é uma variável aleatória

proporcional a probabilidade p e com valor esperado dado por:

$$E(n) = p [N(N-1)/2] \quad (3.2)$$

Considerando que G_0 é um grafo com N nodos e n conexões ou arestas, a probabilidade em se obter este grafo através deste processo de construção é dada por:

$$P(G_0) = p^n (1-p)^{N(N-1)/2-n} \quad (3.3)$$

O objetivo principal da teoria dos grafos aleatórios consiste em determinar com qual probabilidade p uma propriedade particular de um grafo provavelmente surgirá. Um atributo marcante da teoria em questão é a existência de uma probabilidade crítica p_c , onde observamos, no regime $p > p_c$, a existência de um aglomerado gigante que, na maioria dos casos, engloba todos os elementos do grafo. Abaixo da probabilidade crítica $p < p_c$, o grafo é composto de vários aglomerados menores e isolados [63].

A teoria dos grafos aleatórios estuda as propriedades do espaço de probabilidades associado à grafos de N nodos no limite em que $N \rightarrow \infty$. A distribuição de grau ou conectividade do grafo aleatório foi primeiramente estudada por Erdős e Rényi [10], enquanto que a distribuição integral de conectividades foi obtida por Bollobás (ver referência 6 de [61]). Para uma rede aleatória com probabilidade de conexão p , a conectividade k_i de um dado nó i , que pode se conectar, no máximo, a $N-1$ nós da rede, é dada pela seguinte equação:

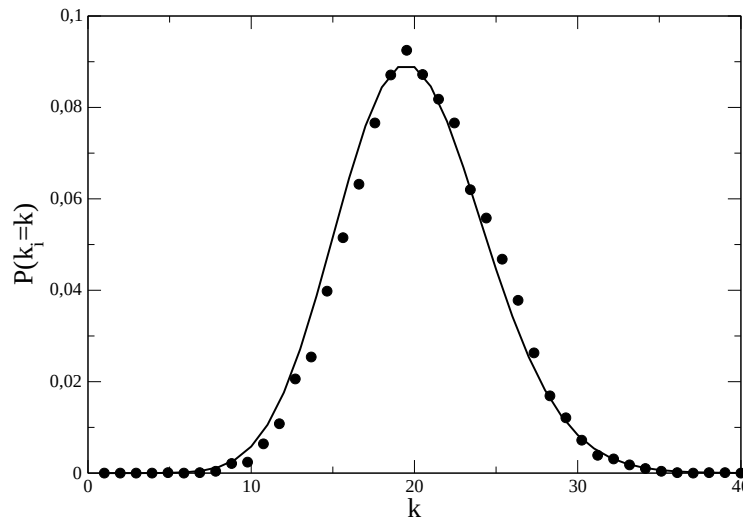
$$P(k_i = k) = C_{N-1}^k p^k (1-p)^{N-1-k} \quad (3.4)$$

que é uma distribuição binomial. A equação (3.4) determina a quantidade de maneiras possíveis em que k arestas ou ligações podem ser executadas a partir de um determinado nó. O termo p^k representa a probabilidade de existirem k arestas, enquanto que o último termo, i.e., $(1-p)^{N-1-k}$ denota a probabilidade de ausência de ligações adicionais. Por fim, o termo C_{N-1}^k determina a quantidade de maneiras equivalentes de selecionar k pontos (nodos) para estas arestas. No limite de $N \rightarrow \infty$ a distribuição (3.4) pode ser aproximada por uma distribuição de Poisson [67] com média $z = (N-1)p \approx Np$ da seguinte forma:

$$P(k_i = k) = \frac{p^k}{k!} e^{-pN} = \frac{z^k e^{-z}}{k!} \quad (3.5)$$

A figura 4 mostra a distribuição de conectividades para uma rede aleatória com $N = 10000$ vértices e probabilidade de conexão $p = 0,002$, de maneira que a conectividade média é $z = Np = 20$. Podemos verificar que os dados da simulação (pontos preenchidos) são bem descritos pela previsão teórica (linha cheia) obtida através da equação (3.5).

Figura 4 – **Distribuição de conectividade** para uma rede aleatória com $N = 10000$ nós e conectividade média $z = Np = 10000 \times 0,002 = 20$. A linha cheia representa a previsão teórica dada pela equação (3.5).



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

3.1.2 Rede livre de escala

Os pesquisadores Watts e Strogatz [68] propuseram um modelo (na literatura o mesmo é denominado abreviadamente como modelo WS) com um único parâmetro que interpola entre um rede finita ordenada e uma rede aleatória. Eles observaram que o agrupamento local, uma propriedade comum em redes sociais onde grupos exclusivos de amigos ou conhecidos são formados, é uma importante característica de redes e, com isto, deram a primeira indicação de que as redes reais podiam ser mais complexas que aquelas preditas pelo modelo de Erdős e Rényi.

Apesar da robustez do modelo de Erdős e Rényi para redes aleatórias, existem duas questões importantes em relação às redes reais que não são consideradas, tanto neste modelo como naquele introduzido por Watts e Strogatz. Em primeiro lugar, verifica-se que em ambos os modelos o número de nodos N é fixo. Durante a evolução os vértices são conectados aleatoriamente, no modelo ER, ou reconectados, no modelo WS, contudo não há variação alguma no parâmetro N . O segundo ponto genérico consiste no fato de que no modelo de redes aleatórias assume-se que a probabilidade de dois vértices serem conectados é aleatória ou uniforme.

Em oposição ao primeiro argumento supracitado, observa-se que a maioria das redes

reais são abertas e evoluem continuamente através da adição contínua de novos nodos ao sistema, de maneira que a quantidade de vértices N aumenta com o tempo. Um exemplo comum disto é a rede de colaboração de atores em filmes que expande-se continuamente, conforme verificamos na base de dados da internet que contem todos os filmes e seus elencos, onde no ano de 1998 dados mostraram cerca de 225226 nodos e em maio de 2000 este número cresceu para 449913 [65]. Além deste exemplo podemos citar também a rede de literaturas científicas que aumenta à medida que novos artigos são publicados. Em relação ao segundo ponto abordado no parágrafo anterior, nota-se que a maioria das redes reais exibem uma conectividade preferencial [14] como é o caso da rede de literaturas científicas, onde um novo manuscrito tem uma probabilidade maior de citar um artigo mais conhecido e, conseqüentemente, mais citado do que um menos citado e conhecido.

Uma característica comum observada nos modelos ER e WS é que a probabilidade $P(k)$ que um nodo da rede seja conectado a k outros nodos é limitada e decai exponencialmente no regime de grandes valores de k , diferentemente do que se pode notar em modelos de redes reais, tais como a rede de atores, a rede de contatos sexuais humanos, dentre outras, onde a distribuição de graus de conectividade $P(k)$ decai seguindo uma lei de potência de acordo com $P(k) \simeq k^{-\gamma}$, independentemente da natureza do sistema e da identidade de seus constituintes [13]. A evidência de que algumas redes com elevado número de vértices podem se organizar num estado livre de escala é advinda destes resultados e, como as leis de potência são livres de qualquer escala característica, estas redes são chamadas redes livres de escala ou redes sem escala. A seguir descrevemos o primeiro modelo de rede livre de escala proposto por Barabási e Albert.

O modelo de Barabási-Albert

Barabási e Albert [14, 65, 13] foram os primeiros pesquisadores que observaram uma distribuição de graus de conectividade seguindo uma lei de potência em redes complexas. A origem deste comportamento pode ser remetida aos dois mecanismos mencionados acima que estão presentes na maioria dos modelos de redes reais. Tais mecanismos apresentam um forte impacto sobre a topologia final da rede.

O modelo proposto por Barabási e Albert incorpora esses dois ingredientes levando a uma distribuição invariante por escala. O algoritmo que inclui estes dois mecanismos básicos é descrito a seguir:

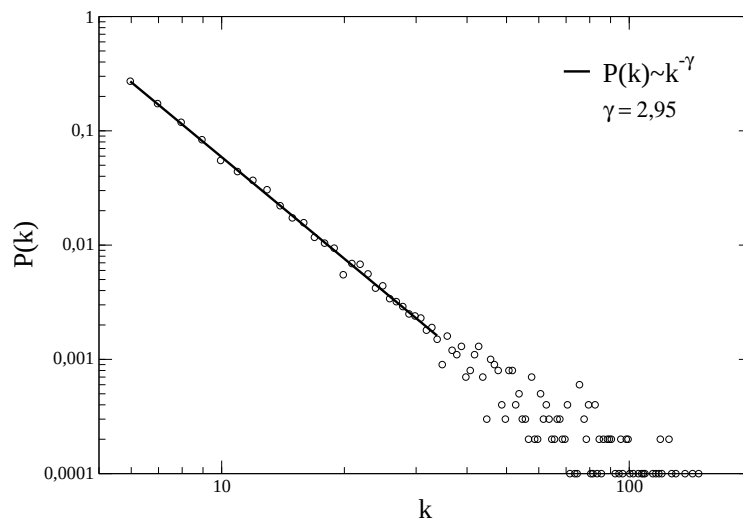
1. **Crescimento:** o modelo se inicia com uma quantidade m_0 de nodos e, em cada passo, um novo nó é adicionado com $(m \leq m_0)$ conexões realizadas com elementos já existentes no sistema.

2. **Ligação preferencial:** assume-se que a probabilidade $P(k_i)$ de um novo elemento se conectar a um nodo i existente depende do grau de conectividade k_i de i através da seguinte equação:

$$P(k_i) = \frac{k_i}{\sum_{j=1}^N k_j} \quad (3.6)$$

onde N determina o número total de elementos existentes na rede. A equação (3.6) incorpora o fato de que novas ligações apontam para nodos com um quantidade maior de conexões.

Figura 5 – Simulação numérica do modelo de rede livre de escala usando o algoritmo de Barabási e Albert. A distribuição de conectividade decresce com uma lei de potência, com expoente $\gamma = 2,95$, conforme é indicado pela linha cheia e pela legenda no gráfico. Os parâmetros utilizados para a simulação foram: $N = m_0 + t = 1000$ e $m = 5$.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Após um determinado número de passos t o procedimento descrito acima conduz a uma rede com $N = t + m_0$ nodos e mt ligações. Na figura 5 indicamos a simulação numérica usando o algoritmo de Barabási e Albert. Podemos notar que a distribuição de conectividades decresce com k seguindo uma lei de potência como $P(k) \simeq k^{-\gamma}$, cujo expoente $\gamma = 2,95$ é aproximadamente igual a 3. É importante notar que o resultado independe do único parâmetro do modelo (m).

A rede livre de escala teve sua natureza e propriedades conhecidas mais recentemente que as redes aleatórias, que são mais simples e já foram bem estudadas. Ambas as redes apresentam topologias cuja distribuição de conectividades é não homogênea, conforme

vimos nas figuras (4 e 5). Entretanto, existem algumas diferenças importantes entre as duas redes. Um exemplo disto é a presença de nós *hubs* (vértices que possuem um alto grau de conectividade) com conectividade maior nas redes sem escala que na rede aleatória. A importância deste tipo de nodo é que, estatisticamente, 60% dos nós de uma rede livre de escala são alcançados através de apenas 5 deles em comparação com 27% no caso de redes aleatórias [63]. Isto mostra que a heterogeneidade da rede sem escala é maior que a da rede aleatória.

3.2 Evolução adaptativa em populações espacialmente estruturadas

A genética populacional e, mais precisamente, a adaptação através do processo de seleção natural é uma matéria de suma importância no âmbito da evolução natural de populações [29]. Apesar de ser um campo com uma rica literatura histórica, tal assunto ainda está muito longe de ser completamente compreendido. Uma das questões iniciais neste campo foi a distribuição de frequências genéticas obtida analiticamente através dos trabalhos de Fisher. Nesta mesma época, Wright e Haldane conduziram estudos independentes. Estes três autores juntos fundaram o campo da genética populacional e são reconhecidos na literatura como a grande trindade da genética de populações [15]. Uma ampla gama de trabalhos iniciais encontrados na literatura focalizam no estudo da dinâmica adaptativa em populações sem estrutura, também denominadas homogêneas. Oposto ao modelo populacional analisado nestes trabalhos, um grande número de espécie de bactérias vivem como populações estruturadas no espaço [29]. Mais precisamente, algumas populações microbianas naturais se prendem às superfícies formando estruturas complexas chamadas biofilmes [31], em que os indivíduos ficam aprisionados na matriz de biofilmes ou têm algum grau de liberdade para se mover. Além do mais, em laboratórios, micróbios são rotineiramente cultivados em placas de ágar (um hidrocolóide extraído de diversos gêneros e espécies de algas marinhas vermelhas que consiste numa mistura heterogênea de dois polissacarídeos, agarose e agaropectina) e adquirem uma estrutura espacial.

Além dos exemplos mencionados acima podemos citar as estruturas espaciais mais complicadas que são relevantes nos estudos de evolução de populações virais, que espalham-se no espaço através de redes de transporte humano, como é o caso do estudo da dinâmica espacial da pandemia do influenza que ocorreu no ano de 1918 em 3 países diferentes [69], onde os autores usaram um modelo de transmissão de cidade à cidade (conhecido como modelo de gravidade) para dados de mortalidade coletados de 246 centros populacionais.

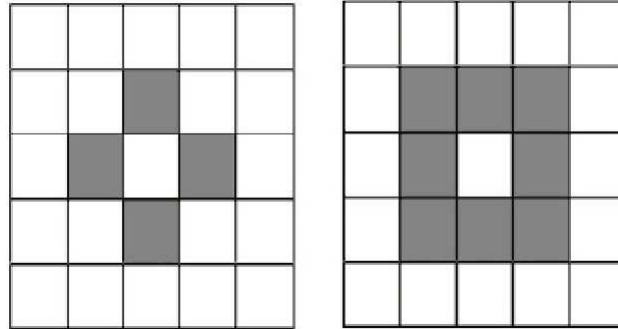
A ideia de que a progressão para o câncer, que é uma doença genética que surge como uma consequência da evolução somática dentro do corpo [70], pode ser compreendida como um processo evolucionário foi primeiramente formulada por Nowell em 1976 (ver referência 1 em [32]). Nos últimos anos, a aplicação de princípios abordados na genética populacional para compreensão e controle da progressão neoplástica tem recebido bastante atenção no meio científico [31, 70, 32] e há uma forte evidência de que a estrutura espacial também seja importante para os processos evolucionários envolvendo a progressão para o câncer. Os primeiros modelos matemáticos utilizados na tentativa de obter uma melhor compreensão sobre a progressão do câncer consideraram um modelo de evolução numa população de células bem misturadas, ou seja, numa população sem estrutura. Entretanto, sabe-se que células pré-cancerosas muitas vezes evoluem em estruturas complexas de tecido epitelial. Assim, os autores em [32] propuseram um novo modelo que considera uma população celular espacialmente estruturada.

Além dos modelos que citamos, os modelos de genética populacional para estudo da adaptação em populações assexuadas tem recebido bastante atenção, tanto teórica quanto experimental. No entanto, grande parte dos trabalhos assumiram que a população em questão é homogênea ou não estruturada e que cada indivíduo compete com todos os outros. Entretanto, sabe-se que uma ampla gama de espécies se organizam num tipo de estrutura dentro de uma população local onde os indivíduos competem com aqueles que estão nas proximidades. A dinâmica de adaptação em populações homogêneas já foi bem estabelecida, como pode-se notar nas referências 13–18 em [29]. Por este e outros motivos já mencionados entendemos que seja de suma importância conhecer como a estrutura espacial influencia quantidades evolucionárias importantes.

Gordo e Campos [30] introduziram um modelo afim de estudar a evolução adaptativa em uma população espacialmente estruturada de indivíduos assexuados haplóides. Em tal modelo, os organismos são dispostos espacialmente numa rede regular bidimensional de tamanho linear L e são assumidas condições de contorno periódicas. Cada um dos $N = L \times L$ indivíduos da população ocupam uma célula ou sítio da rede e é considerado diferentes níveis de estruturas, de maneira que os indivíduos competem com um número diferente de vizinhos. Mais precisamente, são considerados dois níveis de estruturas diferentes (tais estruturas podem ser visualizadas com mais facilidade na figura 6), que são: a vizinhança de Moore, onde cada indivíduo interage com os oito vizinhos mais próximos e a vizinhança de Von Neumann, em que a interação é reduzida para quatro vizinhos. A evolução da população segue uma versão modificada do modelo de Wright-Fisher que leva em consideração a estrutura espacial da população. Modelos de Wright-Fisher são modelos de genética de populações que considera, dentre suas características, tamanho finito da população e gerações discretas. Esta classe de modelos é muito importante para

a interpretação da variação molecular dentro da população [71]. Apesar do tamanho da população ser fixo neste modelo, alguns autores [72] analisaram um modelo onde a população se expande seguindo uma lei logística.

Figura 6 – Esquema das estruturas de Von Neumann (painel esquerdo) e Moore (painel direito). Na estrutura de Moore o número de vizinhos considerados são oito, enquanto que para a estrutura de Von Neumann a vizinhança é composta por quatro vizinhos.



Fonte: Adaptada de Hand, 2005 [73].

Outro ponto importante no modelo de Gordo e Campos é que não são consideradas sobreposições na população, assim todos os indivíduos pertencentes à geração $t + 1$ são descendentes diretos dos indivíduos no tempo t e a reprodução é realizada da seguinte forma: um indivíduo que esteja numa dada célula i só pode ser descendente de um indivíduo que esteja localizado na célula i ou em sua vizinhança. Isto determina que a competição neste modelo é local. Matematicamente, um indivíduo i na geração $t + 1$ é descendente de um indivíduo j na geração t com a seguinte probabilidade:

$$p_{ij} = \frac{\omega_j}{\sum_l \omega_l} \quad (3.7)$$

onde ω_j é uma constante que denota o valor de adaptação do indivíduo j e a soma que aparece no denominador é realizada sobre a célula i e sua vizinhança que depende do tipo de estrutura considerada.

O esquema de mutação no modelo é realizado da seguinte maneira. Durante o processo de replicação, cada um dos indivíduos descendentes recebe ou herda o número de mutações já adquiridas por seu ascendente e uma soma adicional n de novas mutações deletérias obtidas através de uma distribuição de Poisson:

$$Q_n = \frac{U^n e^{-U}}{n!} \quad (3.8)$$

onde U é uma constante que denota o número médio de novas mutações por indivíduo por geração. Além destas mutações deletérias, o indivíduo recebe uma soma adicional de mutações benéficas que surgem numa taxa constante U_b por indivíduo. É assumido que

cada mutação deletéria diminui o valor de adaptação do indivíduo por um fator constante dado por $(1 - s_d)$, enquanto que as mutações benéficas melhoram o valor de adaptação por um fator $(1 + s_b)$.

No intuito de analisar como a distribuição de mutações fixadas é afetada pela estrutura, os autores assumiram que o efeito seletivo líquido s_b de uma dada mutação benéfica é exponencialmente distribuída da seguinte forma:

$$g(s_b) = \beta \exp(-\beta s_b) \quad (3.9)$$

que é a distribuição esperada de acordo com o que foi argumentado pela teoria dos valores extremos (veja referências [22] e [23] em [74]). O termo $\frac{1}{\beta}$ determina o efeito seletivo médio das mutações benéficas [26].

Podemos notar que neste modelo só é utilizado uma distribuição de efeitos seletivos para o caso das mutações benéficas, a despeito de que para um modelo mais realístico seria necessário considerar também uma distribuição de efeitos para as mutações deletérias. Entretanto, o que se tem determinado até o momento para micro-organismos é somente um efeito deletério médio [29], de maneira que, por falta de suporte experimental não podemos assumir nenhuma distribuição, antes supomos simplesmente o valor s_d .

Para concluirmos a descrição do modelo introduzido por Gordo e Campos precisamos indicar como o valor de adaptação de cada indivíduo é atualizado em cada geração. Então, suponha que K_b e K_d correspondam ao número de mutações benéficas e deletérias, respectivamente. Portanto, o valor de adaptação de cada indivíduo é dado por

$$\pi(K_d, K_b) = \left[\prod_{i=1}^{K_b} (1 + s_b(i)) \right] (1 - s_d)^{K_d} \quad (3.10)$$

Nas subseções seguintes estaremos introduzindo alguns mecanismos importantes no âmbito da genética de populações. Estaremos frequentemente mencionando o modelo descrito aqui.

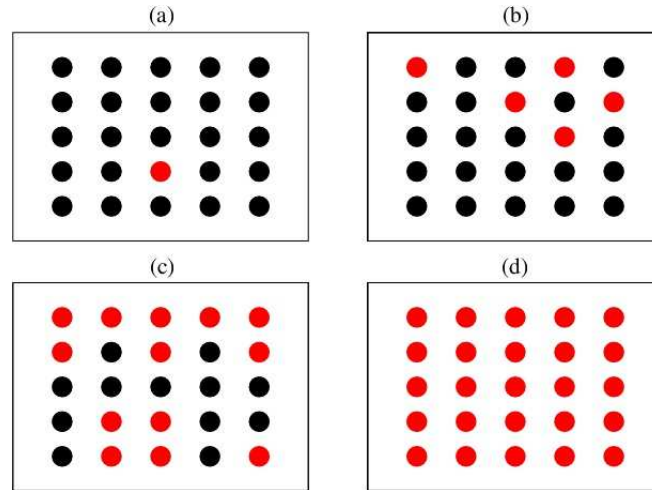
3.2.1 A probabilidade de fixação

Uma das ideias centrais para compreender a adaptação de populações naturais é o estudo da probabilidade de fixação [16]. Os processos de fixação de alelos benéficos é um dos blocos da construção da teoria da genética de populações e muitos dos principais resultados sobre a probabilidade e tempo de fixação datam de seus primeiros dias [75].

O destino final de qualquer mutação é a sua fixação ou sua perda definitiva da população. Dentre os elementos que interferem no destino das mutações destacamos a seleção natural, a deriva genética, a migração e a forma como estes processos variam e interagem

no espaço e tempo. Por este motivo, alguns autores [77] analisaram se a heterogeneidade espacial interfere na probabilidade de fixação.

Figura 7 – Representação esquemática do processo de fixação de uma mutação benéfica. Em (a) uma mutação surge na população e, posteriormente a rota para a fixação pode ser visualizada acompanhando os painéis de acordo com a ordem alfabética.



Fonte: Ilustrada pelo autor.

Um evento de fixação ocorre quando todos os indivíduos da população adquirem a mesma mutação [26]. A figura 7 apresenta o esquema de fixação de uma mutação benéfica que surge inicialmente num único indivíduo, mas após algumas gerações a frequência de tal mutação na população alcança a unidade. Apesar das mutações benéficas serem a essência da evolução adaptativa, muitos trabalhos em genética de populações tem focalizado a atenção em dados de mutações deletérias e neutras. No entanto, o desprezo histórico pelas mutações vantajosas se deve parcialmente ao fato de que estas mutações são muito raras comparadas com as deletérias e neutras. Um fator importante relativo a isto é que não havia meios adequados para detectar as mutações benéficas.

Assim, com o crescimento das abordagens de evolução experimental, pôde-se perceber que mutações benéficas são mais abundantes que anteriormente se suspeitava o que tem despertado o interesse teórico e experimental de muitos, principalmente no que diz respeito a modelos de populações assexuadas por duas principais razões. A primeira delas é que ensaios de evolução experimental são mais facilmente reproduzidos com populações microbianas, desde que as mesmas evoluem ou se propagam com mais facilidade. Enquanto que a segunda razão reside em suposições teóricas, desde que surgem outros efeitos durante a substituição de mutações benéficas neste tipo de população [20].

A despeito da frequência das mutações benéficas, a maioria delas se perdem. Um dos resultados mais notáveis no âmbito da genética de populações é que uma nova mutação, mesmo sendo favorável ou benéfica e que a mesma tenha surgido numa população suficien-

temente grande, tem uma baixa probabilidade de fixação. Isto ocorre, segundo Michael C. Whitlock e colaboradores [77], porque quando um alelo é raro, o mesmo encontra-se presente em poucas cópias e, portanto tem uma elevada probabilidade de não deixar nenhum descendente devido à natureza estocástica da reprodução. Mais especificamente, Haldane [21] mostrou que, para uma grande população de organismos sexuais, a probabilidade de fixação de mutações benéficas recém surgidas é somente duas vezes sua vantagem seletiva. Assim, se uma dada mutação possui valor seletivo de 1%, a probabilidade da mesma se fixar será de apenas 2%. Por outro lado, ela possui 98% de chance de ser perdida. Este resultado foi, posteriormente generalizado por Kimura [78] que obteve uma expressão mais geral para a probabilidade de fixação que engloba flutuações aleatórias na intensidade da seleção assim como deriva aleatória por causa de população de tamanho pequeno.

Segundo Patwa e Wahl [15] existem três aproximações utilizadas para computar a probabilidade de fixação. A primeira delas pode ser utilizada quando se pode enumerar o espaço de estado de uma população, onde uma aproximação de cadeias de Markov pode determinar a probabilidade de fixação com exatidão. No entanto, este procedimento só é factível quando o tamanho da população é bastante pequeno, caso contrário, métodos baseados em processos discretos de ramificação são muitas vezes utilizados. Estes métodos constituem o segundo tipo de aproximação e foram desenvolvidos através dos modelos de Fisher e Haldane [21, 80] que são baseados no processo de ramificação de Galton-Watson. A última aproximação que pode ser utilizada para estimar a probabilidade de fixação reside em métodos baseados na teoria de difusão, uma derivação desta aproximação pode ser vista em [61]. Neste último caso, tal aproximação é utilizada quando o tamanho da população é grande e a mudança na frequência genética é pequena em cada geração.

Kimura e colaboradores [72] também deram uma notável contribuição nesta área ao apresentar uma nova teoria capaz de computar a probabilidade que uma rara mutação benéfica se torne fixa em uma população finita, quando o tamanho da população muda com o tempo, mais especificamente, eles analisaram o caso em que a população se expande sob leis logísticas.

Processo de ramificação de Galton-Watson

Apesar da existência de três tipos de aproximações, conforme citamos acima, iremos desenvolver apenas uma delas afim de obtermos uma expressão analítica para a probabilidade de fixação, mais especificamente, iremos apresentar o modelo matemático de Galton e Watson, que é denominado processo de Galton-Watson. Tal teoria foi aparentemente desprezada durante muitos anos após sua criação [79], sendo primeiramente utilizada no contexto da genética populacional por Fisher [80] para estudar a sobrevivência de

descendentes de um gene mutante e variações aleatórias na frequência de genes e, subsequentemente, por Haldane no intuito de investigar a possível fixação de um alelo benéfico quando o mesmo surge num único indivíduo da população.

O que se entende a respeito de um processo estocástico de ramificação é que o mesmo constitui um fenômeno em que cada um dos objetos iniciais que compõem um agregado pode dar origem a mais objetos do mesmo tipo ou diferenciados. Os objetos produzidos, que compõem a primeira geração, podem produzir ainda mais, formando a segunda geração e assim sucessivamente, sendo que a evolução do sistema é sujeita a certas leis de probabilidades [81]. Existem diversos exemplos disto, mas destacamos o desenvolvimento de populações de humanos ou animais e a propagação de genes. A seguir descrevemos o processo de ramificação de Galton-Watson.

Vamos usar a linguagem da árvore genealógica para ilustrar o processo de ramificação. Então, suponha que a probabilidade que um homem tenha r filhos seja p_r (também podemos traduzir esta quantidade como sendo a possibilidade que um fator (mutação) presente num zigoto apareça em r filhos na próxima geração [21]), onde $r = 0, 1, 2, \dots$. Cada um de seus filhos, que formam a primeira geração, tem a mesma probabilidade de ter um determinado número de filhos. A segunda geração, por conseguinte, também tem a mesma probabilidade, e assim por diante. Seja z_n o número de indivíduos da n -ésima geração. No processo de ramificação estuda-se a distribuição de probabilidade de z_n .

A partir de agora vamos deixar de lado a linguagem da árvore genealógica, de maneira que, nossa população agora é formada por N indivíduos e, inicialmente, apenas um deles possui uma mutação benéfica, ou seja, $z_0 = 1$ e a distribuição de probabilidade $P(z_1 = r) = p_r$. Seja $G(s)$ a função geratriz de z_1 definida da seguinte forma:

$$G(s) = \sum_{r=0}^{\infty} p_r s^r \quad (3.11)$$

onde $|s| \leq 1$ é uma variável complexa e p_r é a probabilidade da mutação vantajosa aparecer em r indivíduos na próxima geração. Generalizando, para a n -ésima geração, a função geratriz de z_n é dada por:

$$G_n(s) = \sum_{r=0}^{\infty} p_{nr} s^r \quad (3.12)$$

onde $p_{nr} = P(z_n = r)$. Evidentemente $p_{1r} = p_r$ e $G_0(s) = s$, desde que $z_0 = 1$. Afim de determinarmos a distribuição de probabilidade $P(z_1 = r) = p_r$ na geração $n = 1$ iremos usar a relação $G_1(s) = G(s)$, onde $G(s)$ é determinada pela equação (3.11) e para uma geração qualquer temos:

$$G_{n+1}(s) = G_n[G(s)] \quad n = 1, 2, 3, \dots \quad (3.13)$$

Isto indica que a função geratriz de z_n é dada pela n -ésima iteração funcional de $G(s)$ da seguinte forma:

$$G_{n+1}(s) = G[G_n(s)] \quad (3.14)$$

A probabilidade da mutação benéfica desaparecer da população é obtida através do teorema de Koenig (ver referência 4 de [21]) cujo valor é obtido através da raiz de $s = G(s)$. Esta situação equivale ao chamado regime estacionário.

Quanto mais adaptado um indivíduo estiver ao meio, maior será a possibilidade de replicação. Assim, neste processo, um indivíduo se multiplicará quanto maior for o seu valor de adaptação. Como temos inicialmente N indivíduos e apenas um deles tem uma mutação benéfica, o mesmo terá valor de adaptação igual a $1 + s_b$, onde s_b é uma constante que determina o valor seletivo da mutação vantajosa, enquanto que os $N - 1$ indivíduos terão valor de adaptação igual a 1. Portanto, a probabilidade que um dado indivíduo também possua a mutação na próxima geração pode ser descrita matematicamente por:

$$p = \frac{1 + s_b}{(N - 1) \times (1) + (1) \times (1 + s_b)} = \frac{1 + s_b}{N + s_b} \quad (3.15)$$

e a probabilidade que o indivíduo que tenha o maior valor de adaptação seja selecionado r vezes é dado por uma distribuição binomial da seguinte forma:

$$p_r = \frac{N!}{r!(N - r)!} p^r (1 - p)^{N-r} \quad (3.16)$$

Quando o valor de N é muito grande, podemos aproximar a equação (3.15) da seguinte forma:

$$p = \frac{1 + s_b}{N(1 + s_b/N)} \simeq \frac{1 + s_b}{N} \Rightarrow pN \simeq (1 + s_b) \quad (3.17)$$

Outras aproximações que podemos utilizar (ver problema 9 do capítulo 1 da referência [67]) para valores grandes de N são as seguintes:

$$(1 - p)^{N-r} \simeq e^{-Np} \quad (3.18)$$

$$\frac{N!}{r!(N - r)!} \simeq N^r \quad (3.19)$$

substituindo o resultado de (3.17) e as aproximações (3.18 e 3.19) em (3.15) obtemos:

$$p_r = \frac{e^{1+s_b} (1 + s_b)^r}{r!} \quad (3.20)$$

que é uma distribuição de Poisson com média $1 + s_b$ [67]. O próximo passo é substituir a expressão da probabilidade na equação (3.20) em (3.11) afim de obtermos:

$$G(s) = \sum_{r=0}^{\infty} \frac{e^{-(1+s_b)} (1 + s_b)^r s^r}{r!} = e^{-(1+s_b)} \times e^{(1+s_b)s} = e^{-(1+s_b)(1-s)} \quad (3.21)$$

onde usamos

$$\sum_{n=0}^{\infty} \frac{x^n}{n!} = e^x$$

Como queremos a solução no regime estacionário ($G(s) = s$) e, sabendo que a probabilidade de fixação é determinada por $P_{fix} = 1 - s$ temos:

$$G(s) = s = e^{-(1+s_b) \times (1-s)} \quad (3.22)$$

$$\Rightarrow P_{fix} = 1 - e^{-(1+s_b)P_{fix}} \quad (3.23)$$

Fazendo uma expansão de (3.23) para s_b muito pequeno até segunda ordem obtemos:

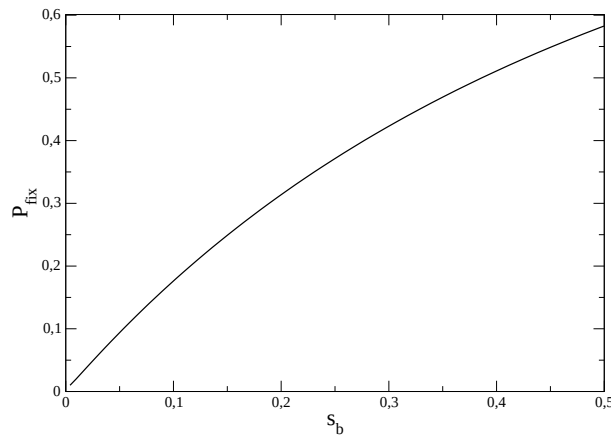
$$P_{fix} = 1 - \left(1 - (1 + s_b)P_{fix} + \frac{(1 + s_b)^2 P_{fix}^2}{2!} + \dots \right) \quad (3.24)$$

$$\frac{1}{2}P_{fix}(1 + 2s_b) \simeq s_b \Rightarrow P_{fix} \simeq 2s_b(1 - 2s_b - \dots) \quad (3.25)$$

$$\Rightarrow P_{fix} \simeq 2s_b \quad (3.26)$$

Este resultado, conforme mencionamos acima, foi obtido por Haldane [21]. Note que, a probabilidade de uma mutação vantajosa chegar à fixação é muita pequena, desde que, na maioria dos casos, as mutações possuem baixo valor seletivo [17]. Além disso, experimentalmente se verifica que a grande maioria das mutações benéficas conferem pequenos valores de vantagem seletiva, consequentemente uma grande parcela delas são eliminadas devido à ação da deriva genética [82].

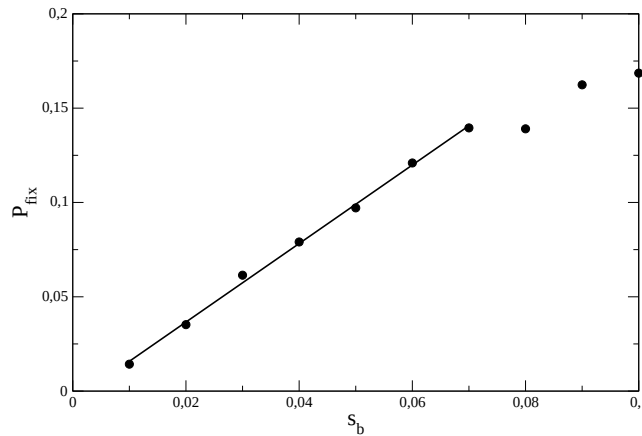
Figura 8 – **Probabilidade de fixação versus a vantagem seletiva s_b .**



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Na figura 8 mostramos o resultado numérico da equação (3.23) onde vemos a probabilidade de fixação versus o coeficiente seletivo s_b . Podemos notar que, para valores pequenos de s_b temos uma relação linear entre as duas quantidades, a saber: P_{fix} e s_b .

Figura 9 – Zoom da figura anterior no intervalo de pequenos valores de s_b . Podemos notar que em tal intervalo a curva mostra uma relação linear entre P_{fix} e s_b ratificando o resultado obtido por Haldane.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Este comportamento pode ser mais claramente visualizado na figura 9 que representa um zoom da figura anterior no intervalo de pequenos valores de s_b .

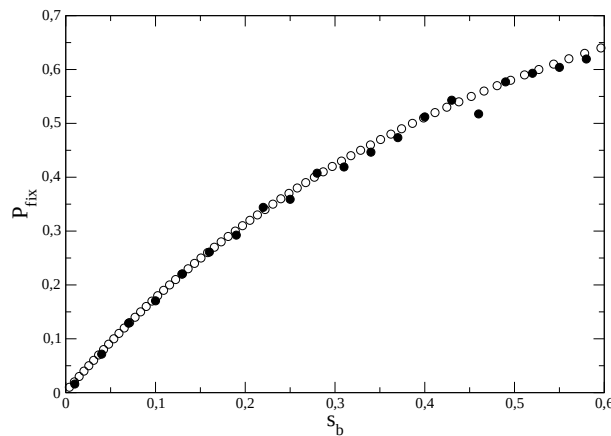
Probabilidade de fixação de uma mutação para o modelo de Gordo e Campos

Estudos primordiais da probabilidade de fixação em populações espacialmente estruturadas foram realizados por Maruyama [76]. Ele mostrou que, para um modelo de ilha a probabilidade de fixação de um alelo benéfico adicional possui o mesmo valor que o encontrado para uma população homogênea, ou seja, a probabilidade de fixação é dada pelo dobro do valor do coeficiente de seleção, igual ao resultado encontrado por Haldane. Posteriormente, Nagylaki (ver referências relacionadas em [77]) confirmou o resultado de Maruyama mostrando que, para toda população estruturada com migração conservativa a probabilidade de fixação é a mesma.

No intuito de verificar como a estrutura pode afetar a probabilidade de fixação de uma mutação benéfica vamos mostrar o procedimento realizado por Gordo e Campos em [30]. Primeiramente, temos N indivíduos sem qualquer mutação. No instante $t = 1$ uma mutação é adicionada em um indivíduo aleatoriamente. Dessa maneira, o indivíduo que recebeu a mutação passa a ter o valor de adaptação $1 + s_b$ enquanto que os $N - 1$ indivíduos restantes têm valor de adaptação 1. Deixamos o sistema evoluir e nenhuma mutação é adicionada durante o processo. Após um dado transiente o sistema evolui para um dos dois estados absorventes, a saber: a perda total da mutação ou a sua fixação.

Conforme Maruyama mostrou [76], a probabilidade de fixação de uma mutação vantajosa não é afetada em certos tipos de estruturas populacionais, tal como o modelo de ilhas e outros modelos que assumem migração conservativa. O termo afetar aqui denota que o resultado é o mesmo que àquele obtido para uma população homogênea conforme a equação (3.23).

Figura 10 – A probabilidade de fixação versus o coeficiente de seleção s_b . Pontos cheios correspondem ao resultado das nossas simulações para uma população espacialmente estruturada com vizinhança de Moore e $N = L \times L = 2500$, enquanto os círculos vazios denotam a predição teórica obtida através da equação (3.23).



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Na figura 10 mostramos a probabilidade de fixação para uma população espacialmente estruturada com a vizinhança de Moore. Notamos que o resultado da simulação (círculos cheios) é o mesmo que aquele obtido para uma população não estruturada (círculos vazios).

Em [29], Perfeito e colaboradores consideraram um variante do modelo original de Gordo e Campos [30]. O sistema evolui de forma análoga ao modelo anterior e somente a estrutura de Moore, onde a competição acontece entre os oito vizinhos mais próximos, é considerada. Entretanto, a característica mais importante de tal modelo, o que o torna diferenciado do original, é que após uma determinada quantidade de gerações a população é aleatoriamente misturada. A mistura é realizada periodicamente, de maneira que os indivíduos, após T gerações, assumem novas localizações aleatórias e, conseqüentemente na geração posterior à cada mistura a vizinhança de cada indivíduo muda completamente. Em tal modelo, espera-se que para valores suficientemente grandes de T , i.e., para $T \rightarrow \infty$, ter-se-á uma estrutura intacta e os resultados serão os mesmos que os obtidos para o modelo original.

Por outro lado, os autores esperavam que, neste novo modelo, quando a mistura fosse

mais frequente os resultados aproximariam daqueles para uma população homogênea, desde que para valores pequenos de T o que corresponde a uma frequência maior de misturas, a competição se tornaria mais global. No entanto, esta assertiva não foi obtida, desde que para valores pequenos do parâmetro T o valor da probabilidade de fixação obtido foi muito menor que para o caso homogêneo. Por outro lado, como se esperava, quando T aumenta os resultados aproximam-se do obtido para uma população espacialmente estruturada. Um outro ponto importante é que, o valor de T para o qual a probabilidade de fixação alcança o valor obtido para o modelo original depende do valor do coeficiente de seleção como podemos verificar na figura 1 da página 303 de [29].

3.2.2 Interferência clonal

A adaptação em populações microbianas se dá através do contínuo processo de fixação de variantes benéficos na população [83]. Uma das questões fundamentais na biologia evolucionária é: quão rápido uma população de micróbios adapta-se a um novo ambiente pelo processo de acumulação de mutações benéficas [31]. Existem dois paradigmas que têm sido propostos sobre a forma como mutações benéficas são acumuladas no tempo [32]. O primeiro deles é a seleção periódica [20] que ocorre quando o tempo de espera para uma nova mutação bem sucedida é maior que o tempo de fixação. Neste caso, a mutação espalha-se por toda a população chegando à fixação antes que uma nova mutação surja. Neste primeiro regime as mutações são acumuladas rigorosamente de forma sequencial e, dessa forma, a taxa de acumulação de mutações benéficas seria controlada pela aparição de novas mutações, que é proporcional tanto à taxa de mutação como ao tamanho da população. O segundo regime surge quando o tempo de fixação é muito maior que o tempo de espera para uma nova mutação bem sucedida, havendo a ocorrência de mais que uma mutação benéfica na mesma linhagem.

O modelo de seleção periódica foi utilizado por muitos anos no campo da genética de populações [28], isto porque pensava-se que as mutações benéficas eram extramamente raras. Entretanto, estudos experimentais de evolução tem recebido forte atenção através da análise de populações que evoluem rapidamente, tais como: bactérias, vírus e protozoários [15]. Tais organismos evoluem em condições laboratoriais numa escala temporal factível, de maneira, que eles tornam-se bons candidatos para o estudo da evolução em intervalos de tempo real. Tais experimentos concederam testes experimentais em biologia evolucionária afim de analisar algumas das mais básicas características de adaptação. Uma das contribuições alcançadas através destes estudos foi a descoberta de que as mutações benéficas podem ser bem mais comuns do que se pensava previamente [25]. Um exemplo disto é que dados experimentais mostram [22] que a taxa de mutação vantajosa em micróbios pode

ser tão grande quanto 5×10^{-5} por genoma por geração na bactéria *Escherichia Coli*.

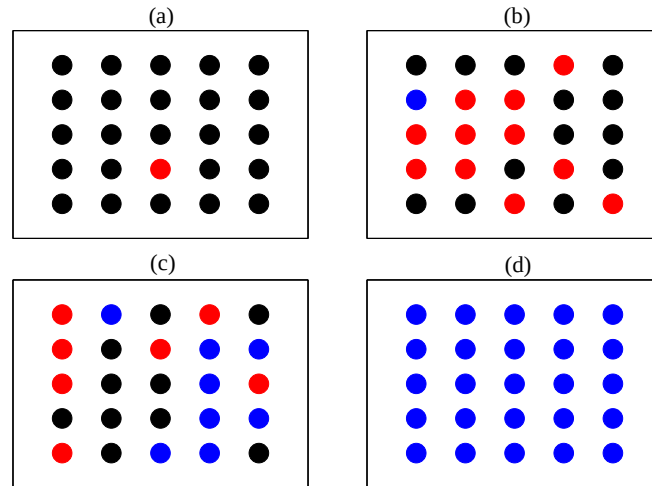
Quando mutações benéficas são extremamente raras, a taxa de adaptação tanto em populações sexuadas quanto em assexuados é a mesma dependendo apenas do tempo de espera entre mutações isoladas bem sucedidas [20]. Por outro lado, quando consideramos uma taxa de mutação benéfica maior a coexistência de distintas mutações vantajosas numa mesma linhagem torna-se comum. Populações sexuadas podem evoluir através do processo de recombinação, onde as mutações podem se combinar em um simples genoma, mesmo que elas tenham aparecido em diferentes antecedentes genéticos. Além do mais, notou-se que a competição entre mutações benéficas pode auxiliar no progresso de fixação, conforme formulado por Muller [84] em sua discussão sobre a vantagem evolucionária do sexo. Atualmente a vantagem do sexo é uma das mais importantes explicações do porquê que a maioria dos organismos se envolve em algum tipo de intercâmbio genético. Em contrapartida, em populações assexuadas, onde genomas que carregam diferentes mutações não podem se recombinar afim de formar uma entidade melhor adaptada, ocorre uma forte competição entre mutações benéficas distintas no intuito de chegarem à fixação com a perda definitiva das mutações restantes (veja a figura 11 para uma melhor compreensão). Tal fenômeno é denominado interferência clonal [26]. Este fenômeno foi extensivamente analisado tanto em trabalhos teóricos como em experimentais conforme se pode notar nas referências [85, 86, 87, 74, 88, 89, 90, 91].

3.2.3 Taxa de substituição

Vimos que, para obter a probabilidade de fixação de uma mutação benéfica, Gordo e Campos [30] assumiram que nenhuma mutação é adicionada durante a evolução do sistema. Embora, alguns autores [85] analisaram a probabilidade de fixação sob o regime de interferência clonal, ou seja, eles assumiram a possibilidade que outras mutações benéficas sejam adicionadas na população enquanto uma primeira mutação segue a rota para a fixação. Afim de analisar como a taxa de evolução adaptativa numa população espacialmente estruturada é afetada pela interferência clonal e também por mutações deletérias, Gordo e Campos consideraram uma taxa de mutação benéfica U_b . Para a simulação, considera-se inicialmente que todos os indivíduos possuem valor de adaptação 1. Durante a evolução do sistema, mutações benéficas e/ou deletérias são adicionadas de acordo com as regras descritas no modelo (ver subseção 3.2.1). Neste ínterim, a maioria das mutações benéficas se perdem devido à ação da deriva genética, enquanto que uma pequena parcela chega à fixação.

A taxa de fixação ou substituição, é obtida a partir da razão entre o número de mutações benéficas que se fixaram e o tempo (quantidade de gerações) necessário para isto

Figura 11 – Representação esquemática da interferência clonal. Em (a) uma mutação (vermelha) surge na população e, posteriormente sua rota para a fixação é afetada pelo surgimento de outra mutação (azul) em (b). Notamos que a primeira mutação (vermelha) se perde da população, enquanto que o novo mutante (azul) fixa na população.

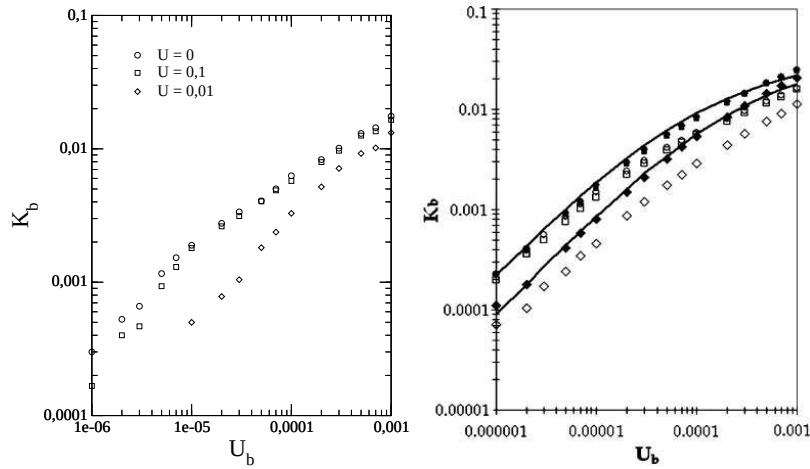


Fonte: Ilustrada pelo autor.

ocorrer. A figura 12 mostra a taxa de substituição de mutações benéficas K_b em termos da taxa de mutação U_b . No painel esquerdo apresentamos os resultados das nossas simulações, enquanto que no painel direito temos os resultados obtidos por Gordo e Campos tanto para uma população estruturada, com vizinhança de Moore, quanto para uma população homogênea, para diferentes valores da taxa de mutação deletéria U . Conforme informamos anteriormente, a dinâmica adaptativa em populações sem estrutura já é bem determinada, de maneira que os resultados para este tipo de população são utilizados para fins de comparação.

Notadamente, verificou-se que a taxa de substituição aumenta com a taxa de mutação benéfica U_b , mas não numa taxa constante, pois para valores suficientemente grandes de U_b a taxa de crescimento de K_b declina, como um notável resultado da interferência clonal. Outro fator importante é que a taxa de fixação é sempre maior quando a população homogênea é considerada que para o caso de uma população espacialmente estruturada. Vale notar que os resultados obtidos aproximam-se bastante da predição teórica (linhas cheias no painel direito de (12)) obtida através do processo de ramificação. Quando mutações deletérias são consideradas $U > 0$ a taxa de fixação é menor que para o caso onde $U = 0$, porque quando essas mutações são consideradas surge o efeito de seleção de antecedentes. Além do mais, conforme Peck [92] mostrou, quando uma mutação benéfica

Figura 12 – A taxa de substituição K_b versus a taxa de mutação benéfica U_b . O painel esquerdo são os resultados das nossas simulações, enquanto que o painel direito representa os resultados da referência [30]. Nas duas figuras, os pontos vazios representam resultados de simulações para uma população espacialmente estruturada de tamanho $N = L \times L = 2500$, onde foi considerada a vizinhança de Moore, para diferentes valores da taxa de mutação deletéria. Círculos correspondem a $U = 0$, quadrados a $U = 0,1$ e losangos a $U = 0,01$ (ver legenda no painel esquerdo). Em relação ao painel direito, os pontos preenchidos correspondem aos resultados de simulações para uma população homogênea, enquanto que a linha cheia representa a aproximação teórica. Os parâmetros utilizados nos dois casos são: $s_d = 0,1$ e $\beta = 20$.



Fonte: (Painel esquerdo) Resultados computacionais do trabalho e (painel direito) adaptação de Gordo e Campos, 2006 [30].

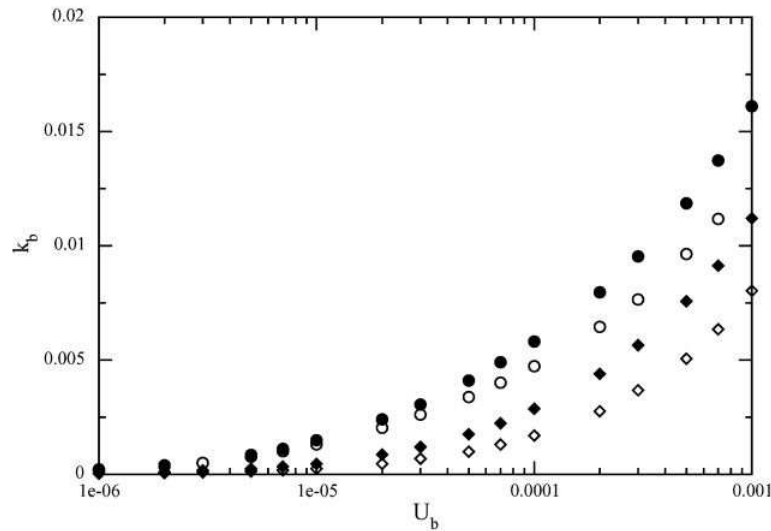
surge numa população sujeita a frequentes mutações deletérias, o destino da mutação benéfica é fracamente afetado em populações sexuadas, mas se a população em questão for assexuada (que é o caso do modelo de Gordo e Campos que consideraram uma população de organismos haplóides), então a probabilidade que a mutação benéfica se perca da população pode ser aumentada através do efeito das mutações deletérias.

Outros resultados interessantes podem ser visualizados através da figura (13 figura 5 da referência [30]), onde os dois tipos de vizinhanças que mencionamos anteriormente são considerados. Gordo e Campos mostraram que a taxa de substituição é menor quando o esquema de competição de Von Neumann é considerado, revelando que K_b depende fortemente do número de indivíduos envolvidos na competição. Por outro lado, observa-se que, nos dois casos, o comportamento qualitativo é o mesmo.

3.2.4 Efeito seletivo médio das mutações que chegam a fixação

Conforme mencionamos na seção (3.2), Gordo e Campos assumiram uma distribuição

Figura 13 – A taxa de substituição K_b versus a taxa de mutação benéfica U_b . Os pontos preenchidos (vazios) correspondem aos resultados das simulações para uma população estruturada, com vizinhança de Moore (Von Neumann). Círculos (diamantes) representam os resultados para $U = 0$ ($U = 0,1$). Em ambos os casos o tamanho da população é $N = L \times L = 2500$. O restante do parâmetros são os mesmos que o da figura 12.

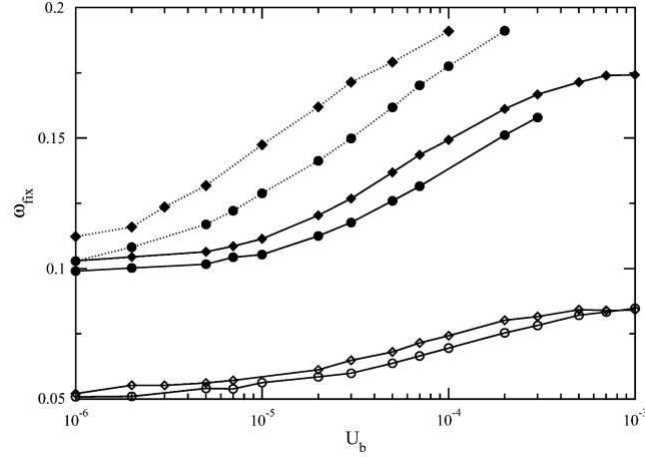


Fonte: Adaptada de Gordo e Campos, 2006 [30].

no coeficiente de seleção de mutações benéficas afim de estudarem como a distribuição de mutações fixas, aquelas que conseguiram superar a deriva genética e, subsequentemente venceram a competição com outras mutações, é afetada pela estrutura considerada. Claro que só haverá competição entre as mutações benéficas (regime de interferência clonal), quando for considerado valores suficientemente grandes de U_b . Por outro lado, quando U_b é pequeno, o surgimento de mutações bem sucedidas é raro e se elas se tornarem suficientemente frequentes, expandir-se-ão rapidamente até está presente em todos os indivíduos, ou seja, até chegar a fixação. Após isto, a população volta ao regime estacionário até o surgimento da próxima mutação bem sucedida.

A figura 14 mostra o coeficiente seletivo médio das mutações que chegaram a fixação, para as populações estruturada e homogênea, em função da taxa de mutação U_b . Gordo e Campos verificaram que, para valores pequenos da taxa de mutação, as duas populações apresentam valores parecidos para o coeficiente de seleção médio, contudo quando U_b aumenta, surge uma discrepância entre os resultados obtidos para as duas populações. Em ambos os casos o efeito médio aumenta com U_b , como já era esperado, pois no regime de interferência clonal as mutações que apresentam os maiores valores de adaptação são as que sobrevivem. Entretanto, o aumento de ω_{fix} é bem mais notável na população com estrutura espacial do que na população sem estrutura. Tal padrão é notado para

Figura 14 – Valor esperado dos efeitos seletivos de mutações favoráveis que chegaram a fixação ω_{fix} em função da taxa de mutação benéfica U_b . Círculos correspondem aos valores para a população homogênea, enquanto que o diamantes correspondem ao modelo com população espacialmente estruturada. O tamanho da população é $N = 2500$ e não temos nenhuma mutação deletéria, i.e., $U = 0$. Pontos vazios correspondem a valores de $\beta = 40$ e pontos preenchidos a $\beta = 20$. Pontos unidos por linhas pontilhadas correspondem ao tamanho da população $N = 10000$.



Fonte: Adaptada de Gordo e Campos, 2006 [30].

diferentes valores do parâmetro β assim como para diferentes tamanhos populacionais.

Podemos verificar que, para valores menores da taxa de mutação U_b o valor de ω_{fix} converge para o dobro do valor de $1/\beta$, que é o efeito seletivo médio das mutações que se fixam conforme a equação (3.9). O valor médio das mutações que chegam à fixação, para o modelo de infinitos sítios, é analiticamente determinada pela seguinte equação:

$$\bar{\omega}_{fix} = \frac{1}{P_{fix}} \int_0^\infty g(s_b) \theta(s_b) ds_b \quad (3.27)$$

onde P_{fix} é a probabilidade de fixação de uma mutação benéfica quando efeitos benéficos de mutações vantajosas são exponencialmente distribuídos conforme à equação (3.9). P_{fix} é determinado pela seguinte equação:

$$P_{fix} = \int_0^\infty g(s_b) \theta(s_b) ds_b \quad (3.28)$$

onde $\theta(s_b)$, tanto em (3.28) quanto em (3.27), é a probabilidade de fixação de uma mutação benéfica com efeito seletivo fixo s_b . Para pequenos valores seletivos, $\theta(s_b)$ é igual à solução para o modelo de dois alelos (3.23) que pode ser aproximada, neste regime, por $\theta(s_b) \approx 2s_b$. Neste caso, a probabilidade de fixação (3.28) é dada por:

$$P_{fix} = \int_0^\infty 2s_b \beta e^{-\beta s_b} ds_b = \frac{2}{\beta} \quad (3.29)$$

e a equação (3.27) torna-se:

$$\bar{\omega}_{fix} = \frac{1}{P_{fix}} \int_0^\infty 2s_b^2 \beta e^{-\beta s_b} ds_b = 2 \times \frac{1}{\beta} \quad (3.30)$$

i.e., o resultado visualizado na figura 14 corrobora com a predição teórica (3.30).

3.3 Modelos de redes idiotípicas

Um dos eixos principais da teoria em imunologia tem sido avaliar a hipótese de rede e ilustrar os tipos de fenômenos que podem resultar das interações da rede. A partir desta hipótese, uma ampla gama de modelos matemáticos foram sugeridos para descrever as redes idiotípicas ([5, 6, 47, 93, 4, 94, 95, 96]. Infelizmente, muitos imunologistas experimentais, na década de 1990, abandonaram os trabalhos relativos à hipótese de rede. A razão para tal abandono encontra-se no fato de que os experimentos que podiam ser realizados já tinham sido executados e novos experimentos não estavam mais produzindo resultados empolgantes ou gerando novas ideias [2].

Outro fator importante apontado por Varela e Coutinho [1] é que a teoria de redes idiotípicas tinha provocado um pequeno impacto sobre a imunologia porque a maioria dos trabalhos existentes na época tinham seus estudos dirigidos para questões erradas. Segundo eles, a razão disto residia no fato de que os estudos em redes estavam limitados à propriedades clonais locais, e tanto a teoria quanto os experimentos não estavam endereçando seus estudos à questões centrais que não foram resolvidas pela teoria da seleção clonal, tais como: a produção de anticorpo em animais não imunizados, seleção do repertório pré imune, tolerância e o problema da discriminação *self-nonsel*, evolução do sistema imune, dentre outros. No entanto, uma nova explosão de interesse, ideias e experimentos, em meados da década de 90, foi iniciada no intuito de rever tais questões. Esta explosão ficou conhecida como a segunda geração de redes imunes [1] advindas de três fontes diferentes, a saber: avanços teóricos, observações em ratos e humanos não imunizados, e o sucesso terapêutico de novas formas de tratamento no campo de doenças autoimunes.

No conceito da segunda geração de redes imunes a rede consiste de um núcleo central formado por clones densamente conectados, uma rede idiotípica auto sustentável que é responsável pela resposta supressora às formas antigênicas já integrada dentro de seu repertório, juntos com partes periféricas do sistema, principalmente formada por clones de células B em repouso que são pobremente conectados à rede. Assim, a resposta específica a um determinado antígeno é principalmente advinda dos clones de linfócitos que fazem parte da parte periférica do sistema.

Um dos maiores obstáculos em formular um fantástico modelo matemático é determinar uma topologia realística para a rede idiotípica. Como apontado por Varela e Coutinho [1], por exemplo, existe a impossibilidade de estimar os valores de conectividade para uma dada população de anticorpos no sangue de indivíduos normais ou autoimunes. Alguns destes modelos são baseados em sistemas de equações diferenciais, que descrevem a evolução temporal da população de linfócitos (clones), como os encontrados nas seguintes referências [97, 98]. Um outro exemplo deste tipo de modelo é o chamado modelo B com duas populações interagentes (apresentaremos este modelo em seções posteriores), que é assim denominado por descrever a dinâmica de interação entre células B [2]. Tal modelo é relativamente simples, entretanto exibe propriedades interessantes. Além do mais, por ser um modelo bidimensional não há a necessidade de especificar as interconexões entre os clones, ou seja, a topologia da rede.

Uma nova classe de modelos relativamente mais recentes foram desenvolvidos onde são consideradas redes muito maiores e complexas levando possivelmente a topologias mais realísticas. Um bom número de pesquisadores consideraram modelos de interação com a topologia árvore de Cayley [4, 47, 95]. A árvore de Cayley constitui uma aproximação entre o modelo de dois clones (modelo B) e uma rede mais realística. Conforme mencionamos acima, constitui grande dificuldade determinar uma topologia realística para a rede. Isto ocorre devido à grande diversidade do sistema imune e o fato de somente uma célula a cada 10^5 responder a um particular epítopo, sendo extremamente difícil examinar experimentalmente interações entre clones particulares. A topologia da rede é determinada a partir da escolha dos elementos da matriz que define a magnitude das interações entre os clones presentes. Por simplicidade, os elementos de matriz são escolhidos como sendo 0 (nenhuma interação) ou 1 (interação máxima). Assim, do ponto de vista de redes grandes e complexas, como há a impossibilidade de determinar os elementos de matriz, torna-se necessário atribuímos aleatoriamente uma fração específica de elementos diferentes de zero. A seguir descrevemos alguns modelos de redes idiotípicas.

3.3.1 O modelo B

A árdua tarefa para os teóricos que trabalham no âmbito da imunologia tem sido encontrar um modelo que seja simples e possa exibir uma variedade de comportamentos observados. O modelo que apresentamos aqui [2] representa a dinâmica de células B que, apesar da simplicidade, exibe propriedades interessantes. Variações do modelo em questão foram consideradas por outros pesquisadores [5, 94, 99, 100].

Aqui consideramos três etapas da vida celular: (1) os clones de células B são formados na medula óssea, (2) proliferam devido à estimulação idiotípica e (3) morrem na periferia.

A taxa de variação temporal da população x_i de clones i é descrita pela seguinte equação diferencial:

$$\frac{dx_i}{dt} = m + x_i[pf(h_i) - d] \quad (3.31)$$

onde m é um termo que está relacionado à produção de células da medula óssea, p é um parâmetro de proliferação celular, a função $f(h_i)$, denominada função de ativação, corresponde à fração de células que proliferam em função do campo h_i e d especifica a taxa de morte celular. Para cada clone i consideramos que a soma total de estimulação anti-idiotípica é igual à combinação linear de todos os outros clones j , ou seja,

$$h_i = \sum_j J_{ij}x_j \quad (3.32)$$

onde J_{ij} especifica a afinidade da interação entre os clones x_i e x_j [101]. Tal afinidade é determinada pelo valor do elemento da matriz em questão dentro do intervalo $[0, 1]$, ou seja, elementos diferentes de zero na matriz representam interação e a magnitude dos elementos representa a força da interação. Numa situação biológica real alguns clones podem interagir de forma parcial uns com os outros, entretanto, por questão de simplicidade, escolhemos $J_{ij} = 0$ como sendo o caso onde não temos interação alguma ou $J_{ij} = 1$ para interação máxima. Portanto, a escolha da matriz J que se restringe à escolha 0 ou 1 dos elementos da matriz define a topologia da rede.

Sabe-se que a influência de um dado clone j sobre um outro clone i é mediada por anticorpos, contudo os mesmos não são incluídos no modelo, mas assume-se implicitamente que a concentração de anticorpos de um clone varia proporcionalmente com a concentração de células B. Nas seguintes referências [2, 47] é apresentado um modelo mais realístico que inclui a interação de anticorpos que são secretados pelas células B, denominado modelo **AB**. Em tal modelo, devido à estimulação, os anticorpos são secretados pelas células B, declinam na região circunvizinha e são removidos ou desativados por formação complexa com outros anticorpos.

A função $f(h_i)$ da equação (3.31) é sempre positiva e sua forma é a característica mais crucial do modelo. Aqui a função utilizada é bifásica, desde que ela é formada pelo produto de duas funções, sendo que na primeira delas, crescendo-se o campo estimulatório h_i cresce $f(h_i)$ (este regime é conhecido como estimulatório), já na segunda, crescendo-se h_i decresce $f(h_i)$ (regime supressor). Mais especificamente, a função de ativação utilizada é a denominada curva em forma de sino (ver fig. 15), descrita pela seguinte equação matemática:

$$f(h_i) = \frac{h_i}{\theta_1 + h_i} \frac{\theta_2}{\theta_2 + h_i} \quad (3.33)$$

onde os parâmetros θ_1 e θ_2 são escolhidos de maneira que $\theta_1 \ll \theta_2$. A razão usual para empregar a função de ativação (3.33) consiste no fato de que as células B são ativadas

pelo processo de ligação cruzada (do inglês *cross-linking*) de seus receptores situados na superfície do anticorpo [101]. Embora a função de ativação descrita pela equação (3.33) seja mais realística a mesma não facilita o tratamento matemático. Sendo assim, Weisbuch e colaboradores [4] estudaram a dinâmica idiotípica usando uma função linear por partes (*Piecewise linear*) no intuito de obterem resultados analíticos. Consequentemente, a partir de tais resultados foi possível determinar as condições algébricas para a existência de memória localizada no sistema. Em [101], pesquisadores utilizaram uma nova função de ativação semelhante à curva em forma de sino, mas considerando receptores de ligação cruzada por ligante bivalente, de maneira que dois campos são requeridos: um campo de ligação e um campo de ligação cruzada.

Conforme mencionamos acima, a equação (3.33) é composta por dois fatores, sendo que o primeiro cresce de 0 a 1, chegando à metade do seu valor máximo em θ_1 , enquanto que o segundo fator decresce de 1 a 0, chegando à metade do seu valor máximo em θ_2 . O valor do campo h_i para o qual temos um máximo para a função de ativação é dado por:

$$h_{max} = \sqrt{\theta_1 \theta_2} \quad (3.34)$$

Podemos notar que o valor máximo de $f(h_i)$ é menor que 1, pois o valor de (3.33) quando $h_i = h_{max}$ é dado por:

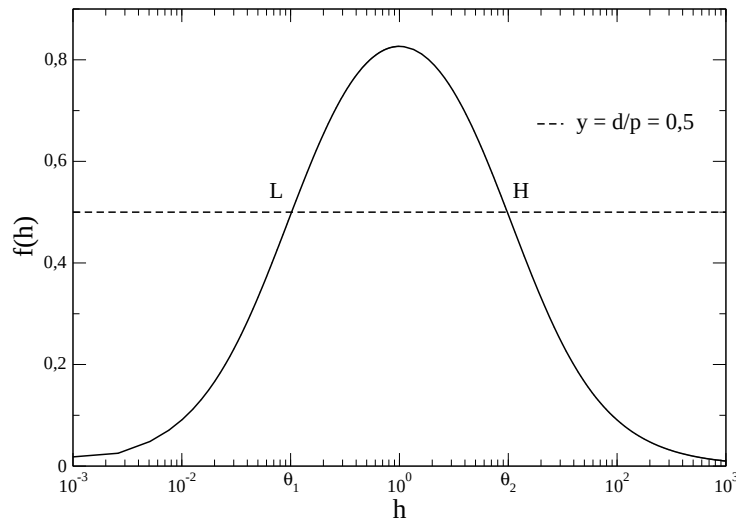
$$f(h_{max}) = \frac{\theta_2}{(\sqrt{\theta_1} + \sqrt{\theta_2})^2} \quad (3.35)$$

de maneira que a função de ativação está restrita ao intervalo $0 \leq f(h) < 1$. Note que (3.35) aproxima-se da unidade no limite em que $\theta_1 \ll \theta_2$. Isto significa que a taxa máxima de crescimento das células B é $p - d$. Podemos notar através da equação (3.31), que só haverá expansão clonal se o parâmetro p for maior que a taxa de morte d . Se $p < d$, a população de clones simplesmente desaparecerá.

3.3.2 O modelo B bidimensional

Antes de analisarmos a dinâmica de redes maiores, vamos abordar o problema de dois clones interagentes [2, 4]. A evolução do sistema se inicia com a introdução de uma quantidade de antígenos, cuja concentração é A . O antígeno é reconhecido pelo sistema imune provocando à produção de um primeiro conjunto de anticorpos AB_1 . Devido à completeza do repertório imune, estes anticorpos atuam, segundo a teoria de Jerne, como antígenos provocando a produção de um segundo conjunto de anticorpos AB_2 . Seja a concentração da primeira população de células (AB_1) ou de idiotipos dada por x_1 , enquanto que a concentração anti-idiotípica (AB_2) é dada por x_2 . A população de células AB_1 reage com

Figura 15 – A função de ativação definida pela equação (3.33). Os parâmetros usados para a simulação foram: $p = 1$, $d = 0,5$, $\theta_1 = 0.1$ e $\theta_2 = 10$. A linha $y = d/p$ intercepta a função $f(h)$ em dois pontos que indicam os valores dos campos estimulatório (L) e supressor (H).



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

o antígeno, enquanto que a população x_2 reage com x_1 . A matriz que conecta as duas populações de clones é dada por:

$$\begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} \quad (3.36)$$

de maneira que os campos são: $h_1 = J_{12}x_2 = x_2$ e $h_2 = J_{21}x_1 = x_1$. Quando o antígeno está presente no sistema com uma concentração A , o campo experimentado por x_1 é levemente modificado. Neste caso temos:

$$h_1 = x_2 + J_{1,A}A \quad (3.37)$$

onde o termo $J_{1,A}A$ determina a interação entre o conjunto de células AB_1 e de antígenos. Consideramos que o antígeno é eliminado pela ação dos anticorpos x_1 . Dessa forma a taxa de eliminação de A é descrita, matematicamente, por:

$$\frac{dA}{dt} = -kAx_1 \quad (3.38)$$

onde k é uma constante. Vamos analisar o comportamento do sistema após um dado transiente, de maneira que a população de antígenos já tenha sido erradicada através da ação de x_1 . Assim, o sistema de equações que determina a interação entre as duas

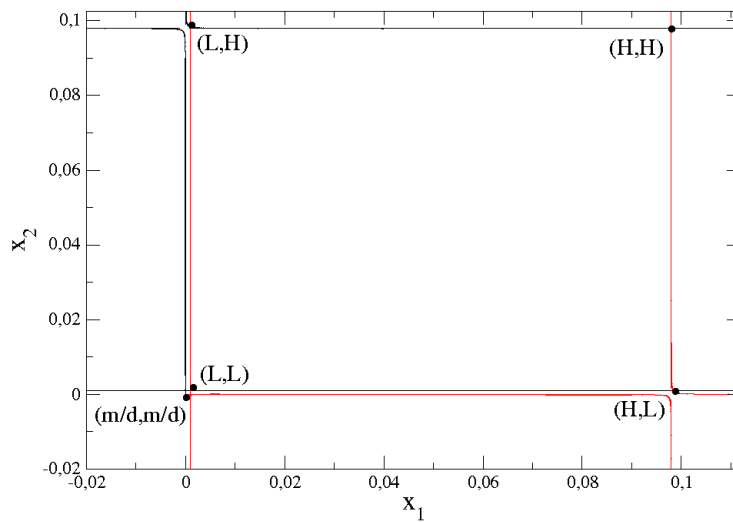
populações de clones pode ser obtida a partir de (3.31) tornando-se:

$$\frac{dx_1}{dt} = m + x_1[pf(h_1) - d] \quad (3.39)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = m + x_2[pf(h_2) - d] \quad (3.40)$$

onde $h_1 = x_2$, neste caso.

Figura 16 – **Isóclinas $\dot{x}_1 = 0$ e $\dot{x}_2 = 0$. As curvas mostram os cinco pontos de equilíbrio, determinados pela intersecção das duas isóclinas. Os parâmetros usados para a simulação foram: $m = 0,000001$, $p = 1$, $d = 0,5$, $\theta_1 = 0,001$ e $\theta_2 = 0,1$.**



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Os pontos fixos do sistema, que determinam os atratores do mesmo, podem ser obtidos através da condição $\dot{x}_1 = \dot{x}_2 = 0$. Podemos também verificar a estabilidade de cada um deles calculando a chamada matriz Jacobiana e, posteriormente, analisando algumas quantidades matemáticas como o traço e o determinante da matriz (para maiores detalhes veja o Apêndice A). Verifica-se que as duas isóclinas, $\dot{x}_1 = 0$ e $\dot{x}_2 = 0$, interceptam ou cruzam cinco pontos em comum (veja figura 16), sendo que apenas três são estáveis. Assim, dependendo do valor do campo h_i , existem três pontos de equilíbrio diferentes que correspondem aos estados: virgem, imune e tolerante. Tais estados ou configurações aparecem em diversos modelos imunológicos conforme podemos notar nas seguintes referências [102, 103, 104, 105]. A seguir analisamos como cada uma das configurações é obtida.

1. **Estado virgem:** Este primeiro estado é caracterizado pelo influxo normal de células da medula óssea e é obtido quando o valor de $f(h)$ é muito pequeno, de maneira

que $pf(h) \ll 1$. Com esta aproximação obtemos:

$$0 = m - x_1 d \Rightarrow x_1 = m/d = x_2 \quad (3.41)$$

2. **Estado imune:** Se observarmos as curvas $y = f(h)$ e $y = d/p$ na figura 15 iremos notar que elas se cruzam duas vezes, uma em cada lado do máximo da curva $f(h)$. O primeiro cruzamento acontece antes do valor máximo (3.35), na região estimulatória de $f(h)$, em um ponto chamado de campo estimulatório L (pois para valores acima de L a taxa de proliferação é maior), enquanto que o segundo cruzamento acontece na região supressora em um ponto chamado campo supressor H (desde que valores acima de H diminuem a proliferação). Estes dois pontos correspondem a dois possíveis estados de equilíbrio para cada clone. Note, contudo, que estes estados só são possíveis se considerarmos o limite $m \approx 0$ (se m fosse pequeno, mas diferente de zero, os estados estacionários teriam valores um pouco abaixo dos dois pontos de interseção). Tal aproximação é biologicamente plausível, desde que o número de células fornecidas pela medula óssea para cada clone é muito menor comparado ao número gerado pela proliferação de um clone estimulado [4]. Neste limite de $m \approx 0$, as soluções estacionárias são obtidas a partir da resolução do seguinte sistema de equações:

$$x_1[pf(h_1) - d] = 0 \quad (3.42)$$

$$x_2[pf(h_2) - d] = 0 \quad (3.43)$$

de maneira que a solução é $f(h_1) = f(h_2) = d/p$.

O estado imune é caracterizado por uma alta concentração de clones x_1 que, consequentemente, gera um grande campo supressor para x_2 . Este estado estacionário estável ocorre quando x_1 experimenta um baixo campo estimulatório L conforme notamos na figura 17. O tamanho das populações x_1 e x_2 , no estado estacionário, podem ser calculadas através das seguintes aproximações:

$$f(h \ll 1) \approx \frac{h}{\theta_1 + h} \quad (3.44)$$

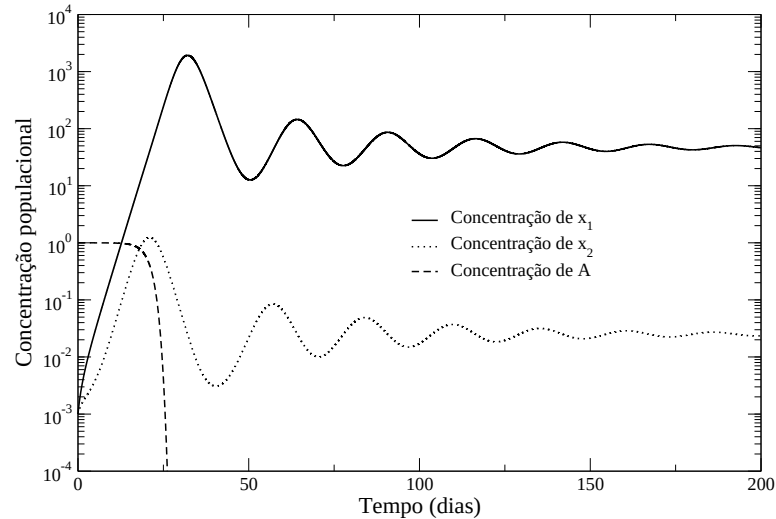
$$f(h \gg 1) \approx \frac{\theta_2}{\theta_2 + h} \quad (3.45)$$

substituindo (3.44) e (3.45) em (3.42) e (3.43), respectivamente, obtemos:

$$x_1 = H = \frac{(p-d)\theta_2}{d} \quad (3.46)$$

$$x_2 = L = \frac{d\theta_1}{p-d} \quad (3.47)$$

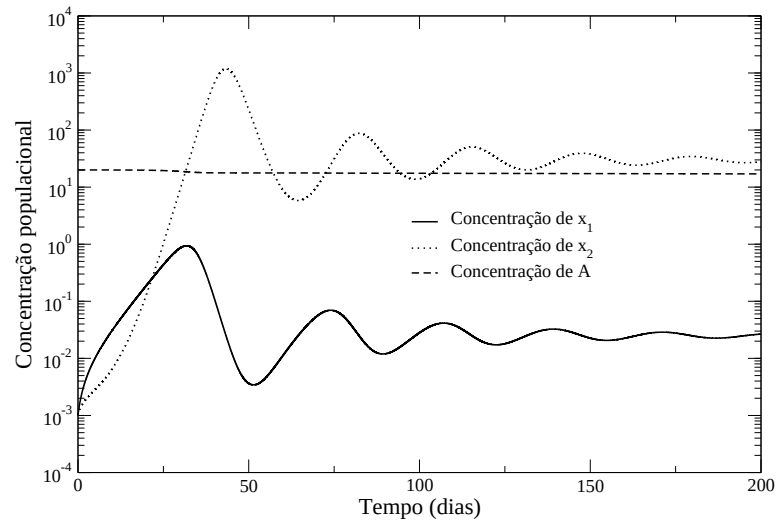
Figura 17 – Resposta imune induzida pela introdução de antígenos ao sistema levando o mesmo ao atrator imune. Os parâmetros utilizados para a simulação foram: $m = 0,0005$, $d = 0,5$, $A = 1$, $\theta_1 = 0,025$, $\theta_2 = 40$ e $x_1 = x_2 = m/d = 0,001$. Vemos que o tamanho da população clonal x_1 na configuração imune é elevado e seu valor é aproximadamente dado por $H = 40$ (3.46), que é sustentado através da interação com x_2 que se encontra num nível menor ($L = 0,025$ (3.47)).



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

O motivo do atrator em questão ser chamado de imune é que durante uma segunda infecção o sistema responde com mais eficácia, eliminando a população antigênica com mais rapidez. Esta é uma característica do sistema imunitário que está presente em alguns modelos matemáticos básicos da resposta imune [45]. A razão para esta maior eficiência na resposta imune reside no fato da população de clones x_1 , que reconhece o antígeno, se encontrar num nível mais elevado que àquele quando o sistema se encontra no estado virgem. Note que esta elevada concentração é mantida mesmo na ausência de antígenos. Na figura 17 verificamos que o sistema evolui do estado virgem ($x_1 = x_2 = m/d$) para o estado imune, isto significa que uma memória advinda da resposta original é mantida pelo acoplamento entre x_1 e x_2 . Além disso, sabe-se que a existência destes clones não é duradoura, assim o fenômeno de memória só pode existir devido à interações idiotípicas na rede [46]. Analisando a estabilidade linear verificamos que a concentração de clones oscila em torno do ponto de equilíbrio, tais oscilações são amortecidas indicando que o sistema converge para o atrator imune. Este ponto de equilíbrio é chamado de foco estável (ver apêndice A).

Figura 18 – Resultado para o modelo de dois clones quando o sistema evolui para o atrator tolerante. Os parâmetros utilizados para a simulação são os mesmos que os da figura 17, exceto a concentração inicial de antígenos que, neste caso, é dada por $A = 20$. Diferentemente da configuração imune, aqui a população x_2 é elevada (H) e é sustentada pela população clonal X_1 dada por L .



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

3. **Estado tolerante:** o último estado de equilíbrio é alcançado quando a população de clones x_1 , diferentemente do caso anterior, experimenta um campo supressor originado pela alta concentração de clones x_2 (ver figura 18). Nesta configuração, x_1 tem uma baixo nível populacional L , enquanto que x_2 converge para o valor H . Tal atrator é denominado tolerante porque se houver uma segunda infecção a população de células AB_1 não será capaz de conter a infecção, desde que a mesma encontra-se suprimida pela população de clones x_2 , de maneira que a concentração de antígenos aumentará o campo supressor h_1 dado por (3.37).

Capítulo 4

Resultados - parte 1

No presente capítulo discorreremos a respeito dos resultados para um modelo de redes idiotípicas onde investigamos a dinâmica de células B. Na primeira seção (4.1) apresentamos o nosso modelo com suas respectivas características e consideramos dois tipos de topologias diferentes: o grafo aleatório e a rede livre de escala, que foram bem descritas na seção (3.1). Ainda na mesma seção fazemos um breve comentário a respeito dos parâmetros utilizados para as simulações e também sobre algumas propriedades topológicas das redes utilizadas. Posteriormente, na seção seguinte (4.2), discutimos a respeito da resposta imune do sistema quando o antígeno é anexado a nodos de diferentes conectividades e, por fim, na seção (4.3) analisamos o comportamento global da dinâmica da rede imune.

4.1 Modelo analisado

Neste trabalho propomos um exemplar variante do modelo da dinâmica clonal de células B que foi apresentado no capítulo 3. De forma análoga, consideramos que não há diferenciação entre células B e anticorpos. No modelo, assumimos que células B são originadas ou produzidas na medula óssea numa taxa constante m , onde idiótipos distintos são gerados por recombinação aleatória [49]. Estas células proliferam em resposta à estimulação, que depende da concentração de outros clones de células B e também da presença de antígenos. Conforme o padrão, o campo estimulatório h quantifica a intensidade da estimulação anti-idiotípica que, de forma usual, é definido como a combinação linear da concentração de todos os outros clones de células B, conforme a equação (3.32), ou seja,

$$h_i = \sum_j J_{ij} x_j \quad (4.1)$$

A topologia da rede depende da intensidade das interações entre os clones, ou seja, dos valores dos elementos J_{ij} , onde usamos a aproximação usual que considera 0 para a

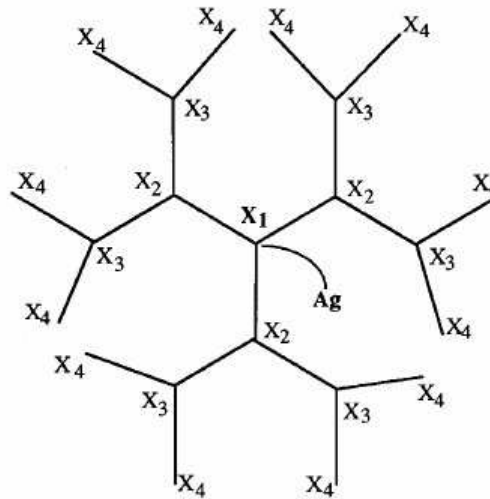
ausência de interação e 1 se houver interação máxima.

A evolução temporal das concentrações das populações clonais são descritas pelo mesmo conjunto de equações diferenciais acopladas que apresentamos no capítulo 3, i.e.,

$$\frac{dx_i}{dt} = m + x_i[pf(h_i) - d] \quad (4.2)$$

A forma da função de ativação, conforme mencionamos, é a característica mais crucial do modelo. Aqui também escolhemos $f(h_i)$ como sendo a curva em forma de sino (ver equação 3.33).

Figura 19 – Ilustração da árvore de Cayley com $z = 3$. Podemos notar que cada clone interage com um número fixo z de outros clones. Um ponto importante nesta topologia é que o antígeno Ag reage apenas com o clone x_1 , que é a raiz da rede.



Fonte: Adaptada de Perelson e Weisbuch, 1997 [2].

Dentre os diversos modelos de redes para interação idiotípica com mais de dois clones de células B destacamos a rede com topologia árvore de Cayley que foi considerada por diversos autores [47, 4, 95]. A árvore de Cayley constitui uma aproximação intermediária entre o modelo de dois clones e uma rede mais realística. Esta rede apresenta uma arquitetura com z conexões (conforme a figura 19) e o antígeno reage apenas com a raiz da árvore (representado na figura por x_1), o clone AB_1 . O conjunto dos z clones que estão na vizinhança de AB_1 , denominados clones anti-idiotípicos AB_2 , reagem com AB_1 . O conjunto AB_2 interage com seus vizinhos anti-anti-idiotípicos clones AB_3 , e assim por diante. A importância desta topologia consiste na capacidade do sistema mostrar estados localizados independentes com um número limitado de clones ativados cercados por clones virgens ou quase virgens.

Em nosso modelo consideramos duas topologias distintas afim de modelar a rede idiopática: o grafo aleatório e a rede livre de escala, que são descritas no capítulo 3. Ambas topologias mostram uma distribuição de conectividades não homogênea, diferentemente da rede com topologia árvore de Cayley. Em [114] os pesquisadores propõem um modelo que descreve a transmissão da malária considerando o comportamento dinâmico do modelo numa rede homogênea e numa rede livre de escala. Ribeiro e colaboradores [3] propuseram um modelo de rede para estudar a regulação imune, uma das características mais intrigantes do sistema imune, numa rede de linfócitos e, motivados pela ampla distribuição de conectividades também analisou a dinâmica numa rede livre de escala. Para efeitos de comparação eles também estudaram a mesma dinâmica numa rede aleatória.

Diferentemente do modelo com topologia árvore de Cayley, assumimos aqui que a população de células AB_1 que se liga ao antígeno pode ser qualquer um dos sítios da rede, sendo este o sítio que, por questão de analogia será a raiz da rede. O restante da população representa os primeiros vizinhos de AB_1 (denominada população de células AB_2), segundos vizinhos (população AB_3), e assim por diante.

Outra característica importante concernente à nossa notação é que quando assumimos o grafo aleatório ou a rede livre de escala, estruturas de laço (*loop*) podem emergir e, portanto, é necessário elucidar o significado da topologia citada neste contexto geral. Conforme adotado acima, o tipo de clone AB_1 refere-se à raiz do grafo, i.e., o simples clone com quem o antígeno se liga. O conjunto de clones AB_j corresponde àqueles clones que são $j-1$ ligados para além da raiz. O grafo aleatório e a rede livre de escala apresentam um baixo grau de agrupamento que avalia o grau em que nós tendem a se agrupar. Isto significa, por exemplo, que a possibilidade de que um dado tipo de clone AB_2 interaja com um outro clone na mesma hierarquia é pequena, no entanto a probabilidade de tal ocorrência não é nula. Desta maneira, afim de evitar qualquer equívoco, o conjunto de clones AB_j é unicamente determinado por sua distância até a raiz do grafo.

Mais uma vez, por questão de analogia, assumimos que x_1 , x_2 e x_3 , representam as concentrações de clones nos níveis AB_1 , AB_2 e AB_3 , respectivamente. É importante salientar que podem existir níveis mais altos, como AB_4 ou AB_5 , entretanto nossa análise se restringe até o nível AB_3 , porque neste caso já temos alcançado a maior parte dos sítios da rede.

A evolução temporal das populações de clones y_i , $i = 1, \dots, N$ (onde N é o número total de sítios na rede) e de antígenos é descrita pelo seguinte conjunto de equações

diferenciais acopladas:

$$\begin{aligned}
 \frac{dy_1}{dt} &= m + y_1[pf(h_1) - d] \\
 \frac{dy_2}{dt} &= m + y_2[pf(h_2) - d] \\
 \dots &\dots \dots \dots \dots \dots \dots \\
 \frac{dy_N}{dt} &= m + y_N[pf(h_N) - d] \\
 \frac{dA}{dt} &= -k_A y_1
 \end{aligned} \tag{4.3}$$

Para solucionarmos este sistema de equações diferenciais utilizamos o método de Runge-kutta de quarta ordem descrito no apêndice B.

Nosso modelo assume a simplificação de uma rede idiotípica estática, onde cada tipo i de célula B permanece indefinidamente. Redes imunológicas reais são entidades dinâmicas, onde os tipos de células estão sendo constantemente removidos devido ao baixo campo estimulatório e também quando elas são super estimuladas. Novos tipos de células B estão também sendo constantemente fornecidas pela medula óssea. Foi demonstrado que estas características desempenham um papel importante na estabilidade de redes idiotípicas [115]. Foi mostrado que quando o influxo de células B da medula óssea não é muito grande, a topologia da rede é completamente estável e a maioria dos tipos de células B tem uma taxa de persistência muito grande.

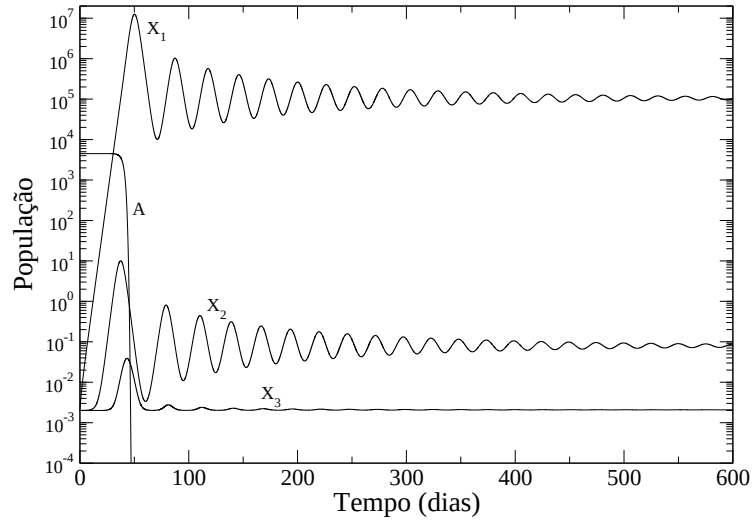
Consideramos que seja de suma importância, antes de apresentarmos os resultados obtidos, discutir os valores de parâmetros adotados para as simulações. Tais valores são atualmente baseados em estimativas discutidas na literatura [2, 8, 1]. Tipicamente, observa-se que uma célula, em seu nível máximo de estimulação, divide-se aproximadamente a cada 16 horas. Desta forma assumimos uma taxa de proliferação dada por $p = 1\text{dia}^{-1}$. Por outro lado, o tempo médio de vida das células é cerca de dois dias, portanto $d = 0.5\text{dia}^{-1}$ é uma razoável taxa de morte. A taxa com que novas células são produzidas na medula óssea é determinada por $m = 0,001(\text{unidades/ml})/\text{dia}$, onde o termo “unidade” está relacionado ao número máximo de anticorpos que uma simples célula pode produzir em um dia.

Assumimos que a taxa de eliminação de antígenos pelo sistema imune é dada por $k_A = 10^{-6}(\text{unidades/ml})^{-1}\text{dia}^{-1}$, enquanto que a concentração inicial de antígenos é $A = 4500\text{unidades/ml}$. Os parâmetros θ_1 e θ_2 definem o aspecto da função de ativação e são escolhidos de tal forma que $\theta_1 \ll \theta_2$. Aqui usamos $\theta_1 = 10$ e $\theta_2 = 10^5$.

Já em relação às topologias escolhidas, as simulações são realizadas em redes de 1000 sítios ou clones e a conectividade média é $z = 10$. No grafo aleatório, isto significa que cada par de nodos tem uma probabilidade de 1% de ser conectado. Por outro lado, na rede livre de escala, isto corresponde à situação onde cada nodo recém adicionado conecta-se a cinco nodos já existentes.

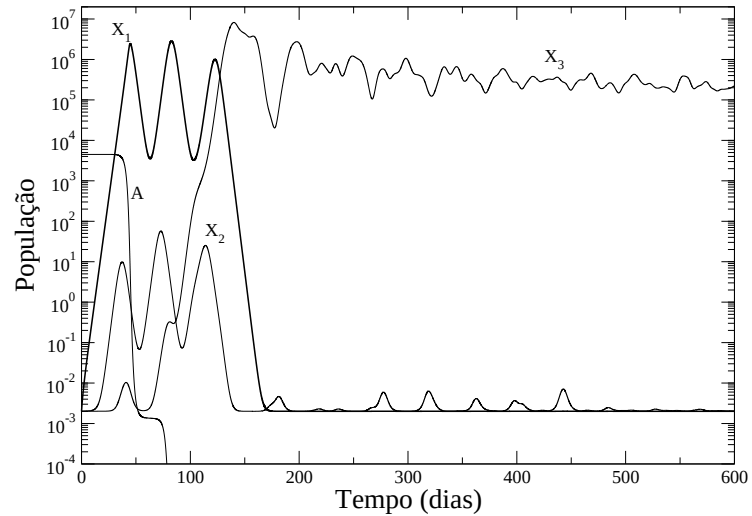
4.2 Resposta imune

Figura 20 – Resposta imune para a rede livre de escala com o antígeno ligado ao sítio mais conectado. O sistema evolui para o atrator imune. A população de clones x_1 é sustentada pelo campo estimulatório resultante da interação com x_2 . A população x_3 é levemente ativada, mas posteriormente evolui para o estado virgem. Parâmetros: $k_A = 10^{-6}$ (unidades/ml) $^{-1}$ /dia, $A = 4500$ unidades/dia, $d = 0,5$ dia $^{-1}$, $p = 1$ dia $^{-1}$, $m = 10^{-3}$ (unidades/ml)/dia, $\theta_1 = 10$ unidades/ml e $\theta_2 = 10^5$ unidades/ml.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

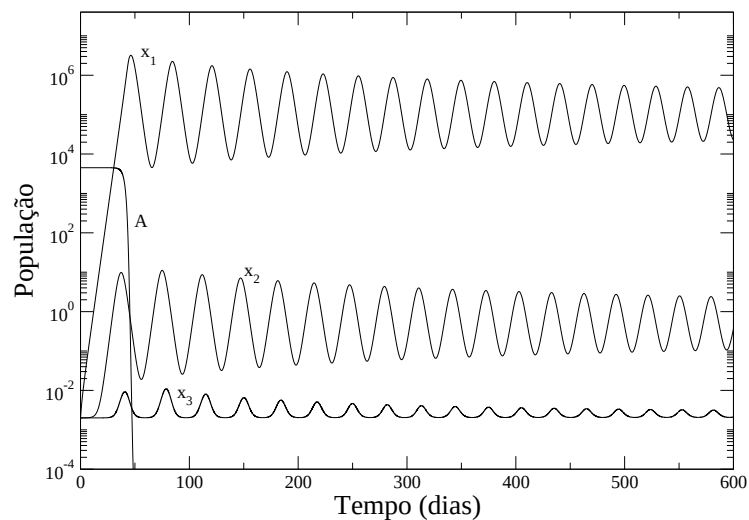
Figura 21 – Resposta imune para a rede livre de escala com o antígeno conectado ao sítio com menor valor de conexão. O sistema imune erradica a infecção e evolui para o estado de percolação. Parâmetros para a simulação são os mesmos que os da figura 20.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Após termos discutidos a respeito dos parâmetros que utilizamos para as simulações, estamos aptos para apresentar os resultados que obtivemos. A figura 20 mostra uma resposta imune típica quando a topologia livre de escala é assumida. Neste caso, o antígeno liga-se ao nodo com maior conectividade na rede. Conforme podemos notar, o sistema evolui para um atrator imune, com clones AB_1 experimentando um campo estimulatório, enquanto AB_2 sofre um campo supressor. Notemos que a população AB_3 é levemente ativada, mas no fim estabiliza-se no estado virgem. Isto significa que o sistema evoluiu para um estado de memória localizado, onde somente as populações AB_1 e AB_2 estão no estado ativo, enquanto os clones $AB_3, AB_4, \dots$ permanecem no estado virgem, i.e., suas concentrações são da ordem de m/d . Verificamos que a dinâmica do modelo sempre leva o sistema ao estado imune quando a ligação do antígeno à rede idiotípica ocorre no nodo com a maior conectividade.

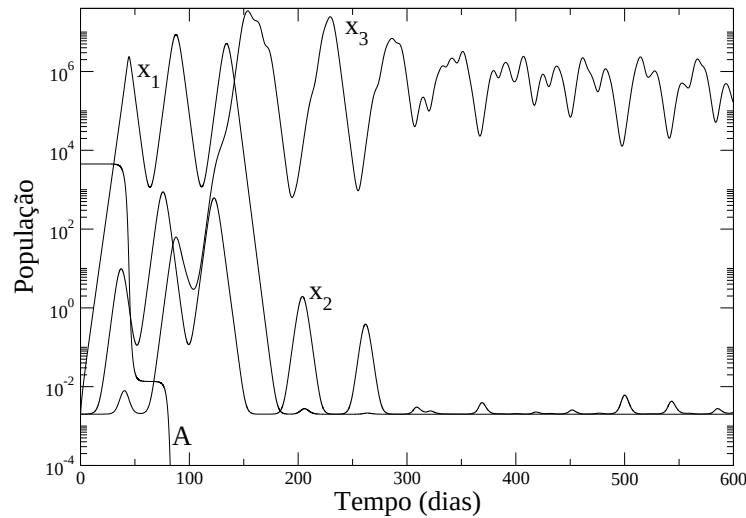
Figura 22 – Resposta imune para a rede com topologia grafo aleatório com o antígeno ligado ao sítio mais conectado. O sistema evolui para o atrator imune localizado. Os parâmetros são os mesmos que os da figura 20.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Por outro lado, a figura 21 mostra o resultado de uma simulação numa rede com topologia livre de escala que tem evoluído para um outro tipo de regime estacionário. Neste caso, em vez do antígeno ligar-se ao nodo mais conectado da rede, a conexão é efetuada com um dos nodos menos conectado da rede. Notamos que, embora haja a erradicação da infecção por parte do sistema, o mesmo evolui para um estado de percolação. Após um período transiente, observamos o crescimento da população de nível AB_3 devido ao campo estimulatório. A concentração elevada de clones x_3 suprime a concentração de x_2 que, por sua vez, leva a população de clones AB_1 ao estado virgem. Podemos notar que, apesar dos dados não mostrarem, outros clones necessariamente são também ativados, por esta razão

Figura 23 – Resposta imune para a rede com topologia grafo aleatório com o antígeno ligado a um dos sítios menos conectado. Similar ao resultado obtido para a rede livre de escala, o sistema imune erradica a infecção e o sistema atinge o estado de percolação. Os parâmetros são os mesmos que os da figura 20.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

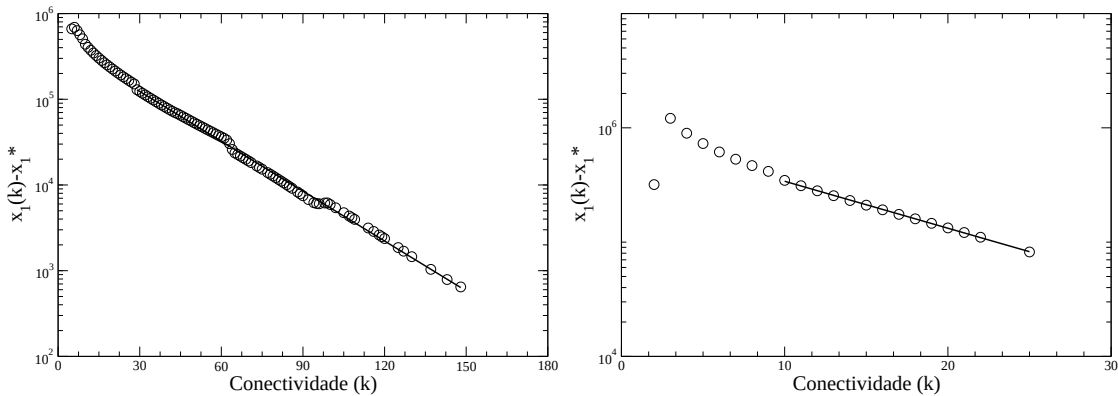
é que os clones AB_3 permanecem ativados mesmo com a baixa contribuição de AB_2 para seu campo. Isto caracteriza o que chamamos de estado de percolação. Naturalmente esta não é uma situação desejável onde um dado antígeno pode desencadear uma cascata de campos excitatórios e sustentar a atividade de um grande número de populações clonais distintas. Esta condição está associada com doenças autoimunes [50, 116, 117, 118]. Não obstante, ao contrário da consequência determinística da presença do antígeno quando a ligação ocorre com o nodo altamente conectado, verificamos que o sistema evolui para o estado localizado 72% das simulações, enquanto que nas simulações restantes o sistema evolui para o estado de percolação. Quando a ligação ocorre com nodos cuja conectividade é $k = 6$ cerca de 88% das simulações levam o sistema ao estado imune, enquanto que para nodos com conectividade $k = 7$ esta porcentagem sobe para 96%. Para nodos com conectividades maiores o sistema sempre evolui para o estado localizado.

O mesmo comportamento qualitativo é observado para a rede idiotípica com topologia grafo aleatório, conforme podemos ver nas figuras 22 e (23). Portanto, é possível chegarmos na conclusão de que a resposta imune, de acordo com o modelo, depende da conectividade dos clones AB_1 , a quem o antígeno se liga e a topologia da rede não muda o resultado geral da dinâmica.

4.3 Visão global a respeito da dinâmica da rede imune

No intuito de obter uma visão panorâmica acerca da dinâmica da rede imune, na figura 24 mostramos como o valor assintótico da concentração $x_1(k)$ da população de clones AB_1 depende da conectividade. Assim, realizamos uma média temporal sobre o regime de longos intervalos de tempo para se livrar das oscilações decrescentes que ocorrem antes que o estado de equilíbrio seja atingido. Na figura, geramos o gráfico de $x_1(k) - x_1^*$, onde x_1^* é um parâmetro de ajuste de uma função de decaimento de acordo com a equação $x_1(k) = x_1^* + a_0 e^{-a_1 k}$. Lembrando que, de acordo com a nossa notação, clone AB_1 denota o específico tipo de célula B que se liga ao agente externo, ou seja, o antígeno. Apresentamos na figura os resultados para a rede livre de escala (painel (a)) e para a rede aleatória (painel (b)). Em ambas situações, $x_1 - x_1^*$ decai exponencialmente com a conectividade k conforme podemos inferir a partir do gráfico semi-log (24). No caso do grafo aleatório, a análise se restringe a pequenos intervalos de conectividades, porque a variância da distribuição é consideravelmente menor que àquela para a rede livre de escala.

Figura 24 – Valor assintótico médio de $x_1(k) - x_1^*$ versus a conectividade do sítio anexado ao antígeno para a rede livre de escala (a) e para a rede aleatória (b). Para ambas topologias de rede, a convergência para o valor assintótico é exponencial quando o valor da conectividade aumenta. Os parâmetros utilizados para as simulações são os mesmos que os da figura 20.

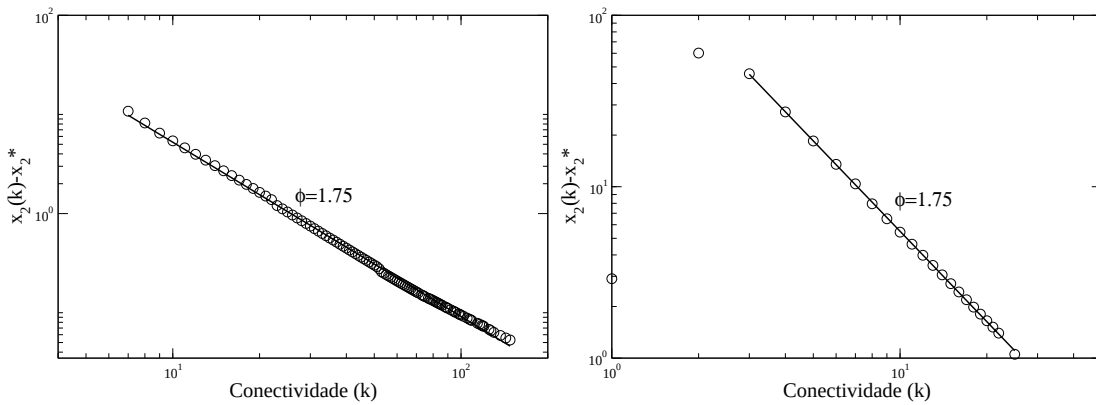


Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Um estudo similar para a concentração assintótica da população clonal AB_2 é também realizado (veja figura 25). Logo, apresentamos a quantidade $x_2 - x_2^*$ contra a conectividade do nodo onde a resposta imune é iniciada, mais especificamente, a conectividade do clone AB_1 . Os resultados se encontram em concordância com as simulações apresentadas nas figuras (20) à 23). Quando AB_1 é altamente conectado o sistema evolui para o estado imune, com x_1 alcançando grandes concentrações e, conseqüentemente a população de

clones x_2 sendo suprimida. Neste caso, a concentração de x_2 não é muito maior que m/d , que é a concentração do estado virgem. O mesmo acontece no estado de percolação, onde o crescimento transitório da população AB_1 no começo do processo inibe o crescimento dos clones AB_2 . Mais uma vez, encontramos que a concentração x_2 também depende da conectividade de x_1 . Para ambas topologias, grafo aleatório e rede livre de escala, a dependência de $x_2 - x_2^*$ com k é bem aproximada por uma lei de potência. Agora, a constante x_2^* corresponde ao parâmetro de ajuste de uma função de decaimento dada por $x_2(k) = x_2^* + a_0 k^{-\phi}$. Os ajustes mais convenientes forneceram $\phi = 1,75$ que é independente da topologia da rede idiótípica.

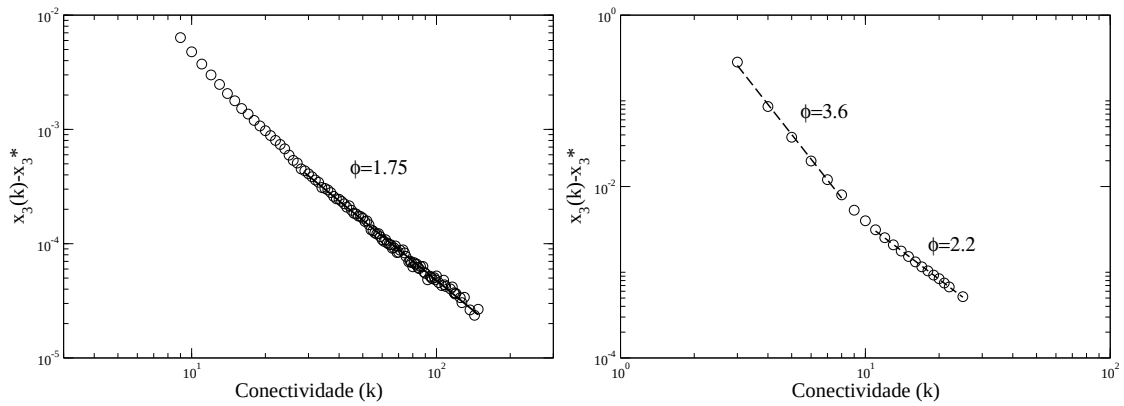
Figura 25 – Valor assintótico médio de $x_2(k) - x_2^*$ versus a conectividade de AB_1 para a rede livre de escala (a) e para o grafo aleatório (b). Observamos uma convergência com uma lei de potência conforme $x_2(k) = x_2^* + a_0 k^{-\phi}$, com $\phi = 1,75$ independente da topologia da rede. Mais uma vez, os parâmetros para as simulações são os mesmos que os da figura 20.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Do mesmo modo, um comportamento tipo lei de potência é obtido para $x_3 - x_3^*$, a concentração dos clones AB_3 , conforme podemos verificar na figura 26. O melhor ajuste no comportamento assintótico fornece $x_3 - x_3^* \propto k^{-\phi}$ para uma topologia livre de escala com o mesmo expoente $\phi = 1,75$ mostrado para x_2 . Para valores intermediários de k , próximos da conectividade média da rede, o ajuste da lei de potência apresenta um expoente levemente maior. O cruzamento no regime de pequenas conectividades é melhor visualizado sobre o comportamento de lei de escala de $x_3(k)$ para o grafo aleatório. Neste caso, o expoente da lei de potência muda de $\phi = 3,6$ para $\phi = 2,2$ para baixos e intermediários valores de conectividades, respectivamente. Tal cruzamento indica que a população clonal assintótica AB_3 é mais sensível à correções de tamanho finito, retratando desvios mais fortes da simples lei de escala no regime de baixas conectividades.

Figura 26 – Valor assintótico médio de $x_3(k) - x_3^*$ versus a conectividade de AB_1 para a rede livre de escala (a) e para o grafo aleatório (b). Para a rede livre de escala, $x_3(k)$ mostra a mesma convergência do tipo lei de potência que aquela exibida para $x_2(k)$. Para a topologia grafo aleatório, a figura mostra um cruzamento do regime de baixas para altas conectividades. Os parâmetros para as simulações são os mesmos que os da figura (20).



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Capítulo 5

Resultados - parte 2

Neste capítulo mostramos os resultados obtidos para um modelo de evolução adaptativa numa população assexuada espacialmente estruturada numa rede contínua. Primeiramente, na seção (5.1) descrevemos o modelo estudado. Em seguida, diversos elementos pertencentes ao campo da dinâmica evolucionária são analisados no modelo, tais como: a probabilidade de fixação (5.2), o tempo médio de fixação de uma mutação vantajosa (5.3), a taxa de fixação de mutações benéficas (5.4), a velocidade de adaptação na população (5.5) e o valor seletivo médio das mutações que alcançam a fixação (5.6).

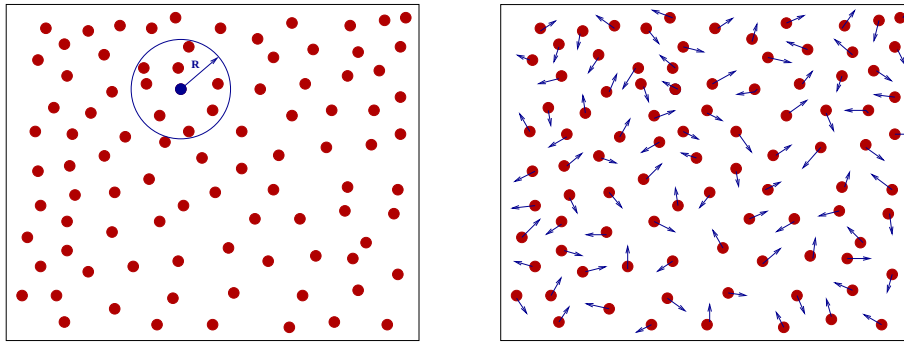
5.1 Descrição do modelo

No momento iremos apresentar o modelo que nós analisamos em nossos estudos que constitui um variante do modelo original de Gordo e Campos [30] descrito no capítulo anterior. Neste, a população consiste de N indivíduos assexuados aleatoriamente distribuídos sobre uma rede quadrada contínua de tamanho L . Desta forma, cada uma das componentes de cada indivíduo pode assumir qualquer número real limitado à área da rede, ou seja, $x \in (0, L]$ e $y \in (0, L]$. A partir de agora, vamos definir $L = 1$, de maneira que N também corresponde à densidade de organismos. O modelo assume que não há sobreposição de geração, analogamente ao modelo de Gordo e Campos. Além do mais, cada indivíduo se replica com probabilidade proporcional ao seu valor de adaptação.

Em cada geração todos os indivíduos são substituídos pelo descendente de qualquer indivíduo que esteja situado dentro da região centrada em sua localização e delimitada pelo raio de competição, denotado por R . Conforme mencionado acima, um indivíduo i , nesta área limitada por R , produz um descendente para substituir o indivíduo central com probabilidade p_i dada por:

$$p_i = \frac{\omega_i}{\sum_{j \in A(R)} \omega_j} \quad (5.1)$$

Figura 27 – Ilustração do modelo. Painel esquerdo: N indivíduos são distribuídos numa rede contínua de tamanho L . Doravante, definimos $L = 1$, de maneira que N também corresponde à densidade de indivíduos por unidade de área. O modelo assume que não há sobreposição de gerações. Em cada geração, cada indivíduo é escolhido para morrer. Todos os indivíduos dentro de uma dada área delimitada pelo raio de competição R (centrado em torno do indivíduo a ser substituído (círculo azul)) são candidatos para produzir o descendente que ocupará a mesma posição do indivíduo a ser substituído. A probabilidade de descendentes produzidos é proporcional ao valor de adaptação do indivíduo. Durante a reprodução, mutações benéficas ocorrem numa taxa constante U_b . Painel direito: após o estágio de reprodução, os indivíduos se difundem sobre a rede numa taxa constante v . Assim, em cada passo temporal, cada indivíduo se desloca de sua posição anterior por uma quantidade v , que é uma constante, mas sua orientação θ é aleatória, onde $\theta \in (0, 2\pi)$.



Fonte: Elaborada pelo autor.

onde ω_i denota o valor de adaptação do indivíduo i , e a soma é realizada sobre todos os indivíduos dentro do elemento de área (para uma melhor compreensão ver a figura 27). Indivíduos dão origem a descendentes mutantes numa taxa U_b . Cada nova mutação aumenta o valor de adaptação do organismo por um fator $(1+s)$ (o subscrito b que aparecia quando queríamos fazer alusão às mutações benéficas não será mais necessário aqui, pois iremos trabalhar apenas com mutações vantajosas). O valor de s para uma dada mutação não é fixo, antes é obtido através de uma distribuição de probabilidade exponencial com média $1/\alpha$ da seguinte forma:

$$g(s) = \alpha \exp(-\alpha s) \quad (5.2)$$

No próximo estágio, os indivíduos se difundem de acordo com o vetor $\vec{v}$ (ver figura 27), cujo módulo $v = \|\vec{v}\|$ é constante, mas o ângulo θ em relação a horizontal é completamente aleatório, mas é limitado pelo intervalo $(0, 2\pi)$. Desta forma, a posição vetorial de cada indivíduo é dada pela seguinte equação:

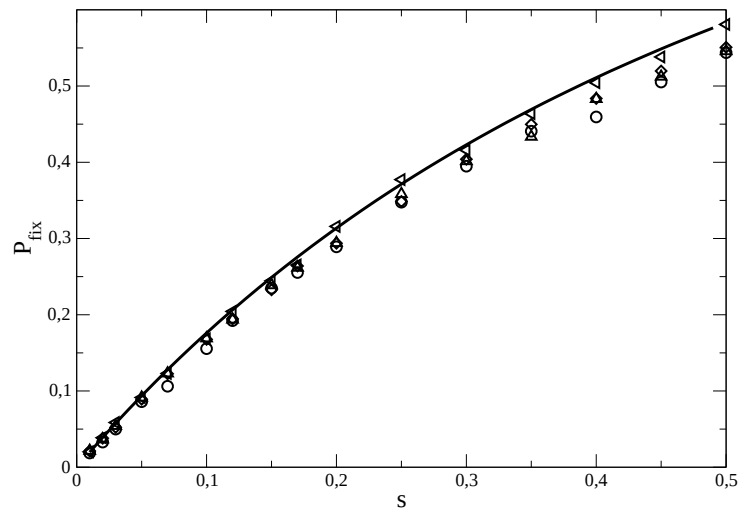
$$\vec{r}_{t+1} = \vec{r}_t + \vec{v} \quad (5.3)$$

isto significa que a variação na posição das componentes é $\delta x = v \cos(\theta)$ e $\delta y = v \sin(\theta)$.

5.2 Probabilidade de fixação

No intuito de obter um melhor entendimento acerca do papel dos processos evolucionários na dinâmica, estudamos, em primeiro lugar, como a probabilidade de fixação de uma simples mutação benéfica é afetada pelo conjunto de parâmetros. Sabemos que mutações neutras e deletérias também podem chegar à fixação em populações finitas, entretanto iremos restringir nossa análise às mutações benéficas, tanto nesta seção como nas demais. Maruyama [76] demonstrou que para alguns modelos a probabilidade de fixação não depende da estrutura da população, além do mais, o resultado é o mesmo que aquele obtido para uma população homogênea. Ratificando o resultado de Maruyama, Paulo R. A. Campos e outros [30] analisaram um modelo de população espacialmente estruturada na ausência de mutação deletéria e interferência clonal e observaram que a probabilidade de fixação é a mesma que a obtida para uma população não estruturada conforme vimos em capítulos anteriores.

Figura 28 – A probabilidade de fixação P_{fix} em função do coeficiente de seleção s . A linha cheia na figura representa a predição teórica obtida através do processo de ramificação, conforme à equação 5.4. O valor da densidade de indivíduos utilizada para esta simulação foi $N = 50000$ e os parâmetros restantes são os seguintes: $v = 0,002$ e $R = 0,005$ (círculos), $v = 0,005$ e $R = 0,005$ (diamantes), $v = 0,01$ e $R = 0,005$ (triângulos) e $v = 0,005$ e $R = 0,02$ (triângulos para a esquerda). Podemos notar facilmente que os resultados das simulações aproximam-se do resultado teórico para uma população homogênea para maiores valores de R , indicando que este parâmetro possui um intenso efeito homogeneizador.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Para mostrar a dependência da probabilidade de fixação com os parâmetros do modelo, começamos com uma população de $N - 1$ indivíduos sem qualquer mutação e valor de adaptação igual a 1, enquanto que um único indivíduo carrega uma mutação benéfica

de efeito s , tal que seu valor de adaptação é $1 + s$. Neste caso o valor de s não é distribuído exponencialmente como nas referências [29, 30, 26, 74], antes possui um valor fixo. Durante a dinâmica não há ocorrências de novas mutações, evitando, desta forma, que as mesmas se percam pela competição entre diferentes mutantes [106]. Assim o sistema evolui para um dos seguintes estados absorventes: a perda da mutação por deriva genética [107] ou a sua fixação, que significa que todos os indivíduos partilham a mesma mutação. Por conseguinte, os resultados são comparados com a predição teórica bem estabelecida para uma população não estruturada. Vimos no capítulo 3 que, para este último tipo de população, a probabilidade de fixação P_{fix} é obtida através da solução numérica da seguinte equação recursiva

$$P_{fix} = 1 - \exp[-(1 + s)P_{fix}] \quad (5.4)$$

obtida por meio da formulação do processo de ramificação [79, 61, 81, 82] para a probabilidade de fixação numa população homogênea, conforme discutimos na seção 3.2.1. A figura 28 mostra a probabilidade de fixação versus o efeito seletivo s para diferentes conjuntos dos valores de parâmetros. A linha sólida constitui a predição teórica obtida através da equação (5.4). Podemos notar que P_{fix} apresenta uma dependência com os valores dos parâmetros do modelo. Este resultado é o oposto do que foi encontrado para uma população estruturada em uma rede discreta com uma vizinhança bem definida, tal como as vizinhanças de von Neumann e Moore [30], onde verificamos uma ótima concordância entre a teoria e os dados das simulações em todo o intervalo de s , como podemos verificar na figura 10.

Verificamos em nosso modelo que a velocidade de difusão v tem um efeito fortemente notável sobre P_{fix} . Para pequenos valores de v notamos uma intensa redução de P_{fix} , especialmente para valores intermediário e grande de s . Entretanto, quando s é pequeno a probabilidade de fixação é aproximadamente independente do parâmetro de dispersão v assim como do raio de competição R . Quando aumentamos o raio de competição R as discrepâncias entre a solução da equação (5.4) e as simulações são atenuadas, chegando a desaparecer quando R torna-se consideravelmente grande, indicando que R tem um forte efeito homogeneizante.

5.3 Tempo médio de fixação

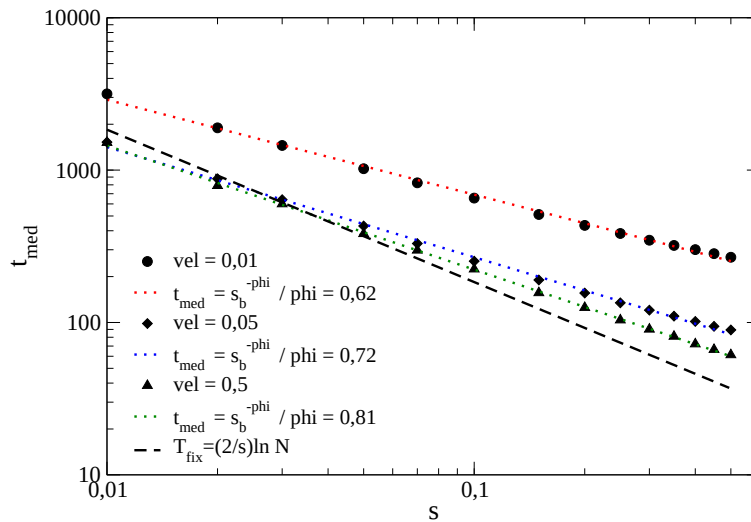
Vimos na seção anterior que a probabilidade de fixação de mutações vantajosas depende do valor seletivo s da mutação. Entretanto, não sabemos qual o tempo necessário para que uma dada mutação benéfica chegue à fixação e também de que maneira este resultado depende dos parâmetros do modelo. O tempo de fixação de uma mutação benéfica

é um problema importante no campo da genética evolucionária desde que este influencia muitos processos. Na referência a seguir [108], por exemplo, tenta-se determinar como a subdivisão de populações aumenta o tempo de fixação. Podemos conjecturar que, quanto maior o valor seletivo da mutação menor será o tempo que a mesma levará para fixar na população devido o processo de seleção natural, pois quanto maior for o valor seletivo da mutação vantajosa mais adaptado ao meio estará o indivíduo mutante e, desta forma, a mutação se espalhará com mais facilidade. Este tempo também deve diminuir se aumentarmos o valor do parâmetro de difusão do modelo, já que a mutação se difundirá mais rapidamente neste caso. Objetivamos comparar os resultados obtidos com os valores teóricos existentes na literatura, assim para uma população homogênea, o tempo médio de fixação de uma mutação é dado pela seguinte equação:

$$T = \frac{2}{s} \ln(N) \quad (5.5)$$

onde N é o tamanho da população e s o efeito seletivo médio.

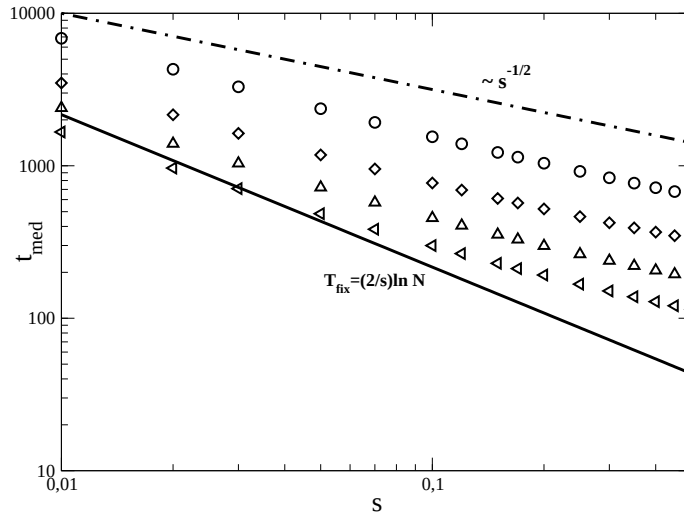
Figura 29 – Tempo médio de fixação em função do efeito seletivo s . O tamanho da população usado para a simulação é $N = 10000$, o raio de competição é $R = 0,01$ e os outros parâmetros estão visíveis na legenda. Podemos notar um declínio do tempo médio de fixação em relação ao valor do efeito seletivo de acordo com a equação $T_{fix} = s^{-\phi}$, com os valores dos expoentes mostrados na legenda. Podemos notar que o valor de ϕ é fortemente influenciado pelo parâmetro de difusão v .



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

No intuito de entendermos como o tempo médio de fixação se comporta no modelo que estamos analisando usamos um procedimento análogo ao que foi realizado na seção anterior, ou seja, iremos introduzir uma única mutação na população, com isto o indivíduo

Figura 30 – Tempo médio de fixação em função do efeito seletivo s . O tamanho da população usado para a simulação é $N = 50000$. Para valores pequenos de s o tempo médio de fixação se aproxima do valor esperado para uma população não estruturada. Notamos que o declínio do tempo de fixação é proporcional a $s^{-1/2}$. Verificamos que o tempo de fixação é menor para valores maiores do raio de competição, apresentando, desta forma, um comportamento similar ao da figura anterior. Os parâmetros usados para as simulações assim como as representações são os mesmos que o da figura 28.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

mutante terá valor de adaptação igual a $1 + s$, enquanto que os $(N - 1)$ indivíduos restantes da população possuirão valor de adaptação igual a 1. Posteriormente, veremos se a mutação inserida evolui para um dos dois estados absorventes descritos na seção anterior. Caso a mutação não se perca, o que significa que a mesma atingiu a fixação, calculamos o tempo necessário para o processo ocorrer. Fazemos isto diversas vezes (1000 simulações em nosso caso) e depois calculamos o tempo médio que é obtido através da razão entre a soma de todos os tempos calculados quando a mutação se fixa e o número de simulações em que o evento da fixação ocorre. A figura 29 mostra o tempo médio de fixação de uma mutação em função do coeficiente de seleção s . Podemos notar a forte influência do parâmetro de difusão do modelo nos resultados. O tempo médio depende do coeficiente de seleção seguindo uma lei de potência dada pela seguinte equação:

$$t_{med} = s^{-\phi} \quad (5.6)$$

onde ϕ é o expente crítico. Quando a velocidade de difusão é pequena o módulo da inclinação da curva (o valor de ϕ) é menor, mas quando aumentamos o valor de v , ϕ também aumenta. A linha sólida que aparece na figura representa a predição teórica obtida através da equação (5.5) para uma população homogênea de tamanho igual ao daquele que utilizamos nas simulações. Conforme mencionamos acima, o tempo médio de fixação é inversamente proporcional ao valor do coeficiente de seleção s . É interes-

sante notar também que o tempo médio para a ocorrência da fixação é menor quando o parâmetro de difusão é maior, ratificando o que foi supracitado.

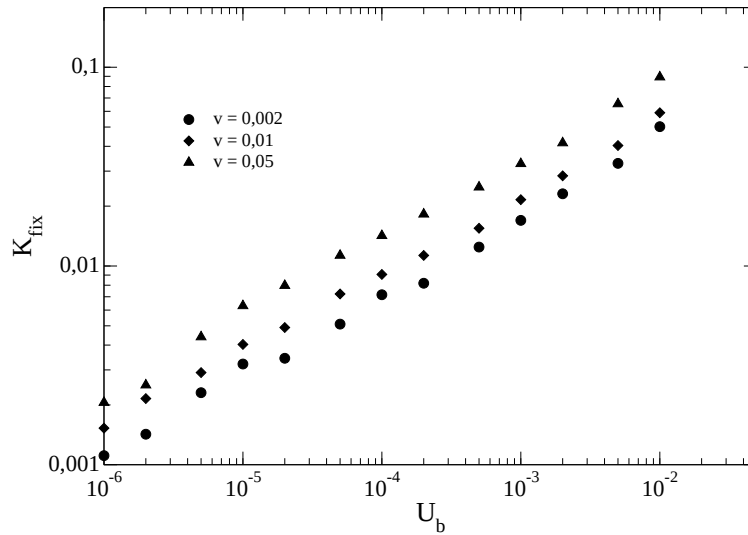
Um efeito similar a este último é mostrado na figura 30 quando utilizamos outros conjuntos de parâmetros, pois podemos notar que para os três primeiros conjuntos, onde v é mantido constante e R varia, o tempo médio de fixação é menor para maiores valores de R . Uma característica importante que observamos neste último caso é que o declínio do tempo de fixação depende do coeficiente de seleção como $s^{-1/2}$, diferente da dependência s^{-1} para uma população não estruturada (ver equação (5.5)). Isto indica que a velocidade da frente de onda genética é $c \sim \sqrt{s}$, que é consistente com o resultado obtido previamente para uma população espacialmente estendida [32]. O declínio do tempo de fixação de acordo com $s^{-1/2}$ não mostra uma dependência significativa de v e R no último intervalo de parâmetros explorado, diferentemente do que observamos na figura anterior.

5.4 Taxa de substituição ou fixação

As mutações benéficas ou vantajosas são intuitivamente importantes para a compreensão da adaptação, no entanto, sabe-se que nem todas elas contribuem para o processo evolucionário de adaptação. Boa parte destas mutações se perdem devido à deriva genética e também pela competição entre clones ou indivíduos que carregam diferentes mutações benéficas [106]. Nas seções anteriores nenhuma mutação vantajosa foi adicionada durante as simulações, impossibilitando de visualizarmos o último efeito mencionado, a saber: a competição entre mutações benéficas distintas.

Na dinâmica adaptativa da evolução existem diversos mecanismos evolucionários que são de suma importância. Dentre esses mecanismos iremos dar ênfase a interferência clonal [109], que surge quando duas ou mais mutações benéficas em diferentes linhagens competem pela fixação [74, 110, 85]. Como apenas uma das mutações pode ser mantida na população, temos a perda definitiva das mutações restantes. Para analisarmos se a interferência clonal pode afetar a dinâmica evolucionária, vamos assumir, a partir deste momento, que mutações são concedidas numa taxa constante U_b . Inicialmente, todos os indivíduos da população estão livres de quaisquer mutações e, desta forma, o valor de adaptação de cada um deles é 1. Após a população evoluir por um dado período, calculamos a taxa de fixação ou substituição, i.e., a razão entre o número de mutações que se fixaram e a quantidade de gerações necessárias para isto ocorrer. Na figura 31 mostramos a taxa de fixação K_{fix} versus a taxa de mutação U_b para conjuntos distintos de valores de parâmetros. Em [30] vemos que para uma população espacialmente estruturada numa rede discreta, cuja vizinhança não varia com o tempo, a taxa de substituição de

Figura 31 – Taxa de fixação versus a taxa de mutação U_b . Os valores dos parâmetros para a simulação são: $N = 30000$, efeito médio do valor de adaptação $\alpha^{-1} = 0,05$ e raio de competição $R = 0,01$, enquanto que os valores do parâmetro de dispersão estão mostrados na legenda da figura.

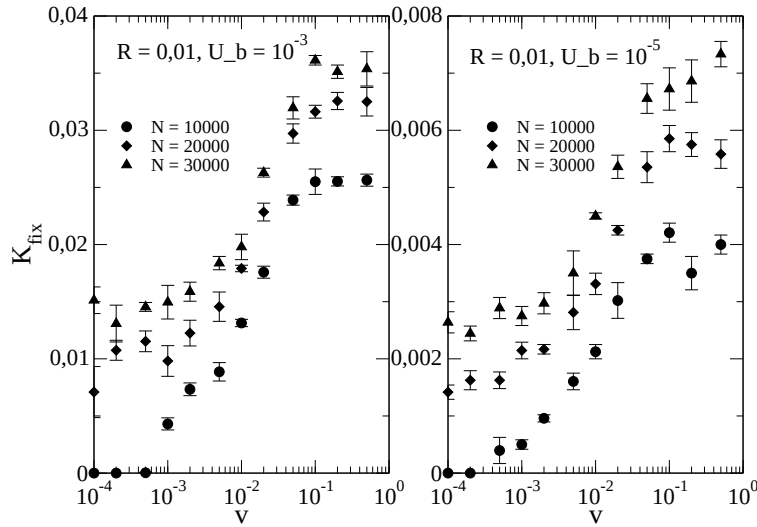


Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

mutações benéficas não cresce numa taxa constante com U_b , em vez disto a taxa de crescimento diminui quando U_b aumenta. Tal efeito também é visualizado numa população não estruturada [85], como consequência da interferência clonal, diferentemente do que verificamos em nossas simulações onde a taxa de crescimento de K_{fix} com U_b é constante (iremos fornecer uma explicação sucinta a respeito disto mais abaixo). A diminuição na taxa de crescimento de K_{fix} é razoável, pois conforme Gerrich e Lenski mostraram [85], a interferência clonal aumenta o tempo entre eventos de fixação, diminuindo, desta forma, a taxa de substituição adaptativa. Outrossim, se temos muitas mutações benéficas na população, elas irão competir umas com as outras e sua probabilidade de fixação diminuirá [26]. Portanto, K_{fix} não cresce indefinidamente com a taxa de mutação, antes a interferência clonal parece fixar uma velocidade limite sobre a taxa de substituição [91].

Notamos que, mantendo o raio de competição constante e variando o parâmetro de difusão a taxa de fixação cresce com o aumento de v (ver fig. 31). Isto já era esperado, desde que um maior valor de v levará a um espalhamento da mutação por toda a população numa quantidade menor de gerações. Este último resultado pode ser melhor visualizado através da figura 32 que exhibe a taxa de fixação versus o parâmetro de difusão para dois valores diferentes de U_b . Um outro fator importante que podemos destacar nesta última figura é que a taxa de substituição aumenta com o tamanho da população N . Isto é favorável, desde que a taxa de substituição é proporcional ao número médio de mutações

Figura 32 – Taxa de fixação versus o parâmetro de difusão v . Os valores dos parâmetros podem ser visualizados na legenda da figura. Notamos facilmente o crescimento da taxa de fixação K_{fix} com a velocidade de difusão.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

vantajosas que aparecem por geração dado por NU_b , multiplicada pela probabilidade de fixação de cada mutação [91]. Matematicamente escrevemos a taxa de fixação da seguinte forma [26]:

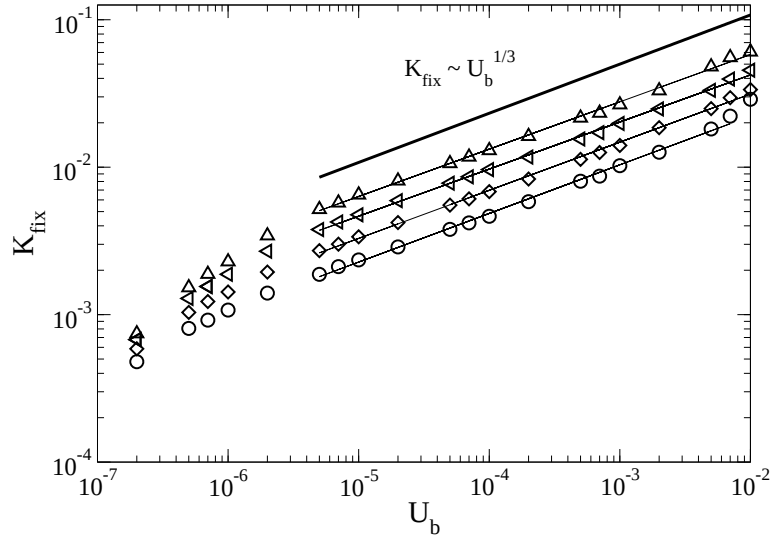
$$K_{fix} = NU_b P_{fix}(\alpha) \quad (5.7)$$

onde $P_{fix}(\alpha)$ é a probabilidade de fixação de uma dada mutação benéfica cujo efeito seletivo é exponencialmente distribuído.

Na figura 33 exibimos a taxa de fixação em função da taxa de mutação U_b , mas desta vez nos três primeiros conjuntos de parâmetros a velocidade de difusão é constante e variamos o raio de competição R . Neste caso, percebemos que um aumento em R acarreta num maior valor da taxa de fixação. Isto acontece por duas razões. A primeira delas é que temos uma maior probabilidade de fixação devido ao efeito homogeneizador de R , que também acelera o espalhamento da mutação sobre toda a extensão da rede e assim reduz o tempo médio necessário para a fixação. A segunda razão reside no fato de que, tempo menor de fixação reduz a probabilidade de competição entre mutações estabelecidas, ou seja, as mutações que tem superado a deriva genética (chamadas também de mutações concorrentes [106]), atenuando, desta forma, a intensidade da interferência clonal. Isto explica o fato da taxa de crescimento de K_{fix} se manter constante à medida que aumentamos o valor da taxa de mutação.

Uma outra característica importante neste último resultado é a observação de que

Figura 33 – Taxa de fixação versus a taxa de mutação U_b . Os valores dos parâmetros para a simulação são: tamanho da população $N = 50000$, efeito seletivo médio $\alpha^{-1} = 0.05$, parâmetro de dispersão $v = 0.005$ e raio de competição $R = 0.0025$ (círculos), $v = 0.005$ e $R = 0.005$ (diamantes), $v = 0.005$ e $R = 0.02$ (triângulos) e $v = 0.01$ e $R = 0.005$ (triângulos para a esquerda).



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

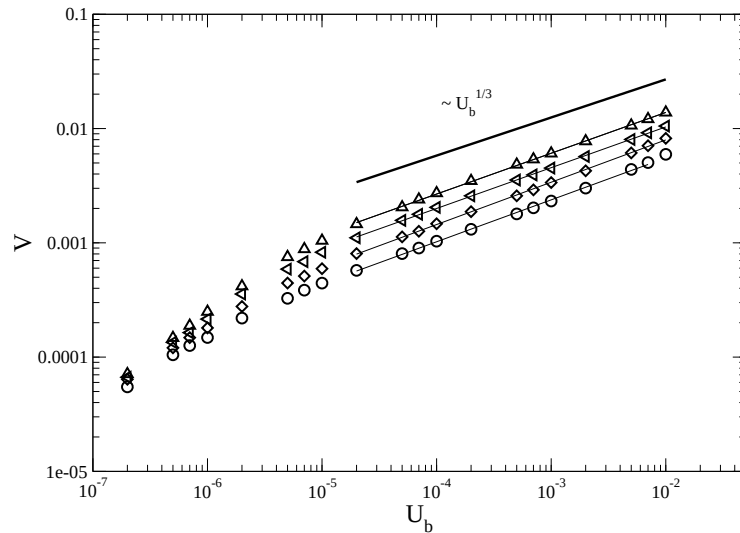
para valores intermediário e grande da taxa de mutação o crescimento de K_{fix} com U_b é bem aproximado por uma lei de potência como $K_{fix} \sim U_b^{1/3}$. Este comportamento foi primeiramente notificado por Martens e Hallatschek [31] num modelo de rede discreta. Apesar da dispersão e do tamanho da vizinhança variando no tempo, é completamente notável que a mesma lei de crescimento com expoente $1/3$ seja verificada aqui. Isto parece sugerir que o comportamento tipo lei de potência pode ser mais relacionado à dimensionalidade da rede do que detalhes da interação entre os indivíduos.

5.5 Velocidade de adaptação

Sabemos que a seleção natural não é o único mecanismo que conduz à adaptação. Na realidade, conforme mencionado em [18] a adaptação é caracterizada pelo movimento de uma população para o fenótipo que melhor se ajuste ao ambiente em questão. Se uma população sofre uma mudança súbita nas condições ambientais ou se a mesma é introduzida em um novo ambiente, sabemos que ela inicialmente estará mal adaptada. No entanto, após um dado período a população tende a adaptar-se ao novo ambiente devido ao processo de acumulação de mutações benéficas (processo denominado adaptação positiva [111]). Essas mutações são muito raras, mas após seu surgimento elas podem tornar-se suficientemente frequentes e expandir-se rapidamente até estar presente em to-

dos os indivíduos da população, chegando finalmente a fixação [26]. Uma das questões mais importantes no âmbito da biologia evolucionária é: quão rápido uma população de micróbios adapta-se a um novo ambiente pela acumulação de mutações benéficas [31]? Após o evento de fixação, a população experimenta um período de baixa atividade onde nenhuma mutação vantajosa é fixada até o surgimento da próxima mutação. Sendo assim, os eventos de fixação são controlados através do surgimento de novas mutações que é dependente do tamanho da população e da taxa de mutação. Conforme mencionamos no capítulo anterior, em populações assexuadas, onde diferentes mutações benéficas que surgiram independentemente em diferentes indivíduos não podem recombinar, há uma forte competição entre as distintas mutações afim de alcançarem a possível fixação [112]. Este fenômeno já foi mencionado anteriormente e é denominado interferência clonal. De forma geral, este fenômeno tem como consequência um maior tempo para a fixação de uma dada mutação e isto leva a uma menor taxa de adaptação. A taxa de adaptação de mutações benéficas está relacionada à velocidade de adaptação como pode-se notar nas seguintes referências [26, 112], entretanto iremos utilizar o conceito de velocidade de adaptação como sendo a taxa de mudança do valor de adaptação no tempo [111].

Figura 34 – Velocidade de adaptação V versus a taxa de mutação U_b . Os parâmetros utilizados para as simulações são os mesmos que os da figura 33.

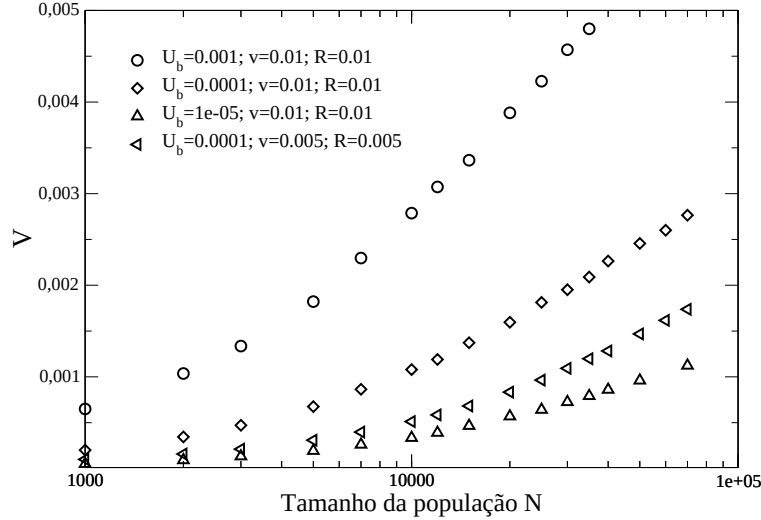


Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Na figura 34 mostramos a velocidade de adaptação, que é definida como $V = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{\ln \bar{w}}{t}$ (ver [113]), em termos da taxa de mutação benéfica U_b . Esta medida é de suma importância, pois ela quantifica a taxa de crescimento da adaptação da população. A velocidade de adaptação é diretamente proporcional à taxa de fixação, mas também depende do efeito seletivo das mutações que chegaram à fixação. Notamos um comportamento similar àquele mostrado na figura 33, onde um regime tipo lei de potência como $V \sim U_b^{1/3}$

é verificado.

Figura 35 – Velocidade de adaptação versus o tamanho da população N . Os valores dos parâmetros utilizados para as simulações estão indicados na legenda da figura.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

O influxo de mutações benéficas por geração é dado por $N \times U_b$. Por esta razão, uma outra forma de aumentar a interferência clonal, mantendo a taxa de mutação U_b fixa, é aumentando o tamanho da população N . Assim, no intuito de verificar como a velocidade de adaptação depende do tamanho da população mostramos a figura 35. Apesar do crescimento monotônico da velocidade de adaptação V com o tamanho da população, sua dependência com N é completamente diferente daquela verificada com U_b . Nossos resultados são mais consistentes com um crescimento logarítmico, no mínimo para valores intermediário e grande do tamanho da população, sendo consistente com o resultado previsto para uma população homogênea [113, 27]. É importante ressaltar que estudos anteriores [32, 25] previram que a velocidade de adaptação pode saturar e tornar-se independente de N no limite de grandes valores de tamanhos da população.

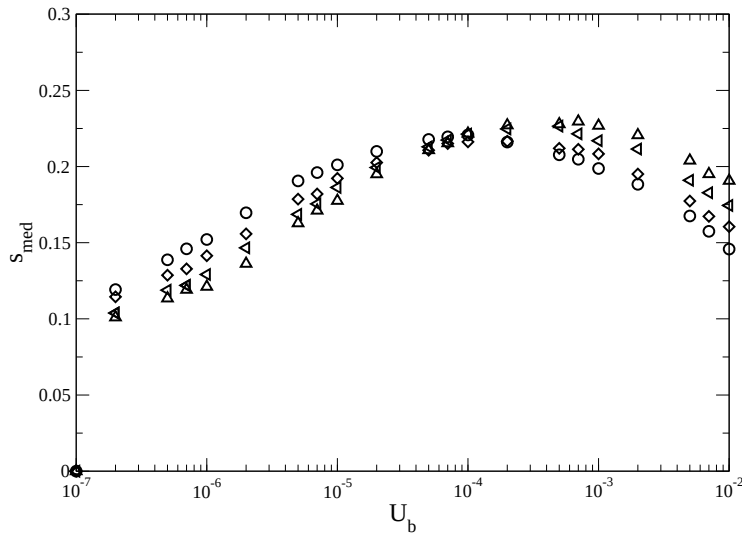
5.6 Efeito seletivo médio das mutações que alcançam a fixação

Em [106] verifica-se três espécies diferentes de mutações vantajosas. Em primeiro lugar estão as mutações benéficas, que são todas aquelas que conferem um aumento no valor da adaptação, em segundo temos as mutações concorrentes formada pelo subconjunto de mutações que venceram à deriva genética e estão, desta forma, aptas para competirem pela fixação e, por último, temos as mutações benéficas fixas, o subconjunto de mutações

que alcançaram a fixação, com a perda definitiva das mutações restantes. Aqui daremos ênfase ao terceiro tipo de mutações, apesar de existirem na literatura estudos referentes às mutações que não chegaram à fixação como pode-se notar em [29].

Vimos na seção 5.4 que, tanto para uma população estruturada com uma vizinhança bem definida quanto para uma população homogênea (não estruturada), a taxa de crescimento de K_b com a taxa de mutação benéfica U_b diminui à medida que valores maiores de U_b são considerados. E isto acontece devido o seguinte motivo: quando valores grandes de U_b são considerados pode ocorrer o surgimento de muitas mutações benéficas segregantes na mesma linhagem, levando à competição entre elas pela fixação. Contudo, este efeito tem um papel importante não somente sobre K_b , mas também sobre o efeito seletivo médio (s_{med}) de mutações que eventualmente chegam à fixação [29]. Tanto para uma população homogênea [85], quanto para uma população espacialmente estruturada numa rede discreta com vizinhança bem definida [30], s_{med} aumenta com a taxa de mutação U_b (ver figura 14). Portanto, iremos analisar até que ponto o efeito seletivo médio das mutações vantajosas que alcançaram a fixação é afetada pelos parâmetros do nosso modelo.

Figura 36 – **Efeito seletivo médio das mutações benéficas que alcançaram a fixação como função da taxa de mutação benéfica U_b .** Os valores dos parâmetros são os mesmos que os utilizados na figura 33.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

Na figura 36 apresentamos o efeito seletivo médio s_{med} das mutações que chegaram à fixação. Observamos que, no intervalo de pequenos valores de U_b o valor de s_{med} aproxima-se da predição teórica que, neste regime, nos dá $s_{med} = \frac{2}{\beta}$ de acordo com a equação (3.30). Quando v e R são pequenos, o espalhamento das mutações através da rede é completamente lento e, conseqüentemente, a intensidade da interferência clonal torna-se intensa. Além do mais, outras quantidades de interesse, tais como K_{fix} e V , apresentam

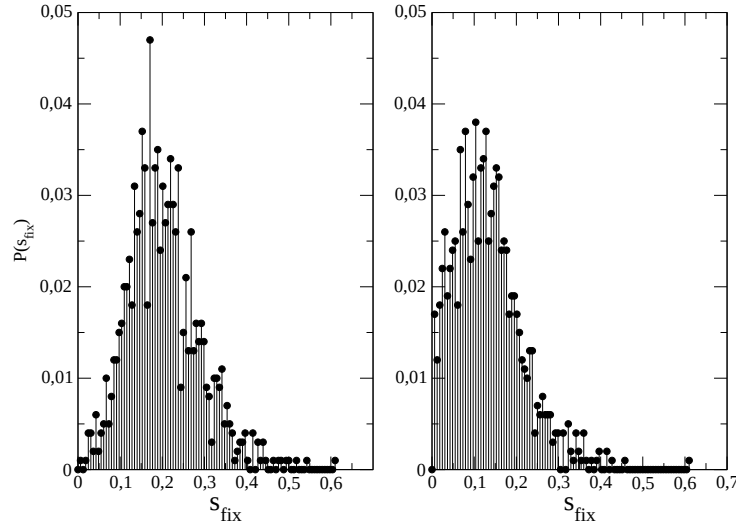
menores valores neste intervalo. Um outro ponto importante relativo à interferência clonal é a fixação de mutações de grande efeito, ou seja, mutações cujo valor de s é grande, devido ao fato das melhores mutações concorrentes, aquelas que possuem maior valor de adaptação, sobreviverem na luta pela fixação, eliminando as mutações de fraco efeito [25]. Isto é exatamente o que observamos até valores da taxa de mutação em torno de $U_b = 10^{-4}$. Acima deste ponto, o inverso acontece com s_{med} que torna-se maior para valores maiores de R e v , i.e., há um comportamento cruzado. Como explicar este cruzamento no comportamento de s_{med} ?

Alguns modelos recentes de interferência clonal sugerem que a evolução em populações assexuadas é limitada porque mutações benéficas com pequenos valores de adaptação são suplantadas por mutações benéficas que possuem maiores efeitos que surgem em diferentes linhagens dentro da mesma população antes que a primeira mutação chegue a fixação. Entretanto, podemos notar que nesta análise assume-se que as mutações fixam uma de cada vez (semelhante ao regime de seleção periódica, que é um dos paradigmas no âmbito de acumulação de mutações no tempo [32]). No modelo de seleção periódica, também denominado por outros autores como o regime de forte seleção e fraca mutação [90, 27] a população evolui por meio de um trem de substituições adaptativas isoladas [20], de maneira que a taxa de fixação é limitada pela taxa de mutação. Suponha que numa dada população surja uma mutação α e, antes que esta alcance a fixação uma outra mutação β que tenha maior valor de adaptação, ocorra em um dos indivíduos da população natural (“*wild-type*” [27]). Depois disto, pode acarretar que um determinado indivíduo que tenha uma mutação α ganhe uma mutação adicional θ e, se o efeito combinado das mutações α e θ exceder ao de β , este mutante múltiplo pode fixar. Portanto, o modelo de interferência clonal, citado acima, onde as mutações se fixam uma por uma despreza esta possibilidade. Além do mais, este modelo assume que novas mutações ocorrem somente em indivíduos pertencentes à população natural. Logo, este efeito de múltiplas mutações não pode ser desprezado, até porque, em populações microbianas, por exemplo, quando o tamanho da população é suficientemente grande, facilmente existem indivíduos que tenham duas, três, ou até quatro mutações benéficas, antes que a primeira mutação fixe [88].

Voltando à nossa questão anteriormente formalizada, vemos que acima do valor de $U_b \approx 10^{-4}$ temos o início do regime de múltiplas mutações [28], onde uma menor taxa de fixação implica em maiores chances de mutações de pequenos efeitos pegarem carona naquelas de grande efeito em sua rota de fixação. Por outro lado, para maiores valores de R e v as mutações podem espalhar-se por toda a rede mais rapidamente, reduzindo conseqüentemente a ocorrência de múltiplas mutações.

No intuito de obtermos uma melhor visualização no comportamento de s_{med} com a taxa de mutação benéfica U_b mostramos na figura 37 a distribuição de efeitos seletivos

Figura 37 – Distribuição dos efeitos seletivos das mutações benéficas que alcançaram a fixação s_{fix} para diferentes valores da taxa de mutação benéfica. Observamos que a média da distribuição no painel esquerdo ($U_b = 10^{-4}$) é maior que a média da distribuição no painel direito ($U_b = 10^{-2}$). Os parâmetros utilizados para as simulações são: o tamanho da população é $N = 50000$, o raio de competição $R = 0,02$, o parâmetro de difusão $v = 0,005$ e o efeito seletivo médio $\alpha^{-1} = 0.05$.



Fonte: Resultados computacionais do trabalho.

de mutações favoráveis que chegaram à fixação s_{fix} . Observamos que a distribuição de mutações vantajosas fixas é fortemente afetada pela taxa de mutação benéfica U_b , pois no intervalo de U_b entre 10^{-4} a 10^{-2} notamos um deslocamento na distribuição para valores maiores de s_{fix} quando menores valores de U_b são considerados. Além do mais, verificamos que a média da distribuição é menor para maiores valores de U_b . Os pontos da figura representam cerca de 1000 execuções e são arranjadas dentro de caixas de tamanho 0,01, que significa que o primeiro ponto compreende todas as mutações que possuem valor de efeito seletivo que varia desde 0,0 até 0,01, o segundo ponto leva em consideração as mutações com efeito seletivo cujo valor pertence ao intervalo entre 0,01 à 0,02 e assim por diante.

Capítulo 6

Conclusão

Neste trabalho analisamos dois modelos no âmbito da dinâmica de redes. No primeiro deles, propusemos um modelo de rede contínua para investigar a evolução adaptativa de uma população espacialmente estruturada. Enquanto que no segundo, um modelo de rede idiotípica para analisar a dinâmica de células B é proposto e, partindo do conhecimento de que os anticorpos interagem entre eles consideramos duas topologias de redes diferentes, sendo uma delas a rede livre de escala e a outra o grafo aleatório.

O primeiro modelo analisado, oposto aos modelos padrões de redes discretas onde cada sítio registra a identidade genética do clone dominante na subpopulação [32, 26] ou é simplesmente ocupado por um único indivíduo [30] considerando uma vizinhança fixa bem definida, aqui o tamanho da vizinhança, que indica o número de indivíduos que competem localmente, varia com o tempo devido ao parâmetro de dispersão.

Os resultados das simulações mostram que estas novas suposições não alteram a probabilidade de fixação das mutações benéficas com pequenos e intermediários valores do efeito seletivo s . Determinamos a dependência de P_{fix} com os parâmetros do modelo, a saber: a velocidade de difusão v e o raio de competição R . Esta análise nos possibilitou concluir que o aumento de R pode ter um importante papel homogeneizador no modelo. Tal resultado é relevante, desde que, a competição local se torna cada vez mais global quando valores maiores de R são considerados, fazendo com que os resultados se aproximem daqueles para um modelo de população não estruturada.

Notamos que para um determinado conjunto de parâmetros a declividade do tempo de fixação de uma mutação benéfica com s depende do parâmetro de difusão de acordo com $t_{med} = s^{-\phi}$. Valores maiores de ϕ são obtidos para os ajustes das curvas quando aumentamos o valor de v . Mais uma vez enfatizamos a aproximação da competição global, correspondente a uma população homogênea, quando valores maiores de v são considerados. Num outro intervalo de parâmetros que exploramos, percebemos que o tempo médio para uma mutação benéfica alcançar a fixação é proporcional a $s^{-1/2}$. Tal

característica indica que a velocidade da frente de onda genética é $c \sim \sqrt{s}$.

Observamos que tanto a taxa de fixação como a velocidade de adaptação mostram uma dependência tipo lei de potência de U_b como $U_b^{1/3}$, que é encontrado para valores intermediários e grandes de U_b independente dos valores dos parâmetros. Resultados similares foram previamente verificados num modelo de população celular espacialmente estruturada numa rede discreta [31]. A inspeção do comportamento do efeito seletivo médio das mutações que chegam à fixação em relação a taxa de mutação vantajosa U_b também permitiu a observação de um ponto de cruzamento delimitando os regimes de interferência clonal e de múltiplas mutações. Devido ao fato de que menores valores de R e v aumentam a interferência clonal, uma vez que ambos afetam fortemente o tempo e a taxa de fixação, maiores valores de s_{med} são naturalmente esperados. Com um acréscimo da taxa de mutação benéfica, mutações adicionais podem ocorrer na mesma linhagem de uma mutação benéfica em sua rota para a fixação. Portanto, as mutações de pequeno efeito podem viajar de carona com mutações de grande efeito e chegar a fixação. Pelo fato das mutações benéficas de pequeno efeito serem a maioria, este fenômeno onde tais mutações pegam carona promovem o declínio de s_{med} .

Um outro ponto importante que observamos relativo à velocidade de adaptação é que a mesma cresce logarithmicamente com o tamanho N da população, consistente com resultados prévios para uma população não estruturada [113, 27]. Este resultado é o oposto daquele previamente relatado para uma população espacialmente estendida numa rede discreta que mostra um limite superior e a saturação para a velocidade de adaptação com o aumento do tamanho da população [25, 32].

Assim, podemos concluir que o presente modelo de população estruturada numa rede contínua exibe uma dual característica e apresenta aspectos tanto de uma população espacialmente estruturada numa rede discreta quanto a de uma população homogênea, podendo ser ajudada variando os parâmetros do modelo, i.e., o raio de competição e o parâmetro de difusão.

Para o modelo de rede idiotípica mostramos primeiramente que nodos com um pequeno número de conexões na rede imune parece ser mais disposto para ativar uma cadeia de autoanticorpos que os nodos mais conectados, pois quando o antígeno é anexado ao sítio mais conectado o sistema sempre evolui para o estado de memória localizada, onde os clones AB_1 experimentam um campo estimulatório e os seus autoanticorpos, células AB_2 , experimentam um campo supressor, de maneira que a concentração dessas células, no estado estacionário, tem um valor próximo daquele para o estado virgem (m/d). Por outro lado, quando a ligação do antígeno acontece no nodo com menos conexões, vemos que, em alguns casos o sistema evolui para o estado de percolação. Este estado pode está associado com as doenças autoimunes.

Ao analisarmos a dinâmica global da rede idiotípica foi possível identificar o surgimento de leis de potência associada com o regime estacionário da dinâmica clonal de células B. Verificamos que as variações nas concentrações das populações clonais AB_2 e AB_3 , quando a rede idiotípica é perturbada com a presença do antígeno, exibe uma lei de potência com a dependência da conectividade dos clones AB_1 . Entretanto, a concentração da população que é diretamente ligada ao antígeno, os clones AB_1 , converge exponencialmente para o seu valor assintótico.

Os resultados para o modelo da dinâmica adaptativa obtidos aqui foram submetidos à revista *Physical Review E* com o título *Adaptive evolution on a continuous lattice model*, enquanto que os resultados para o modelo de redes idiotípicas foram publicados na revista *Physics Letters A*, vol. **376**, com o título *Onset of power-law scaling behavior in idiotypic random and scale-free networks*.

Referências

- [1] Varela, F. J. and A. Coutinho. **Second generation immune networks.** *Immunol. Today* 12, N. 5, (1991) 159–166.
- [2] Perelson, A. S. and G. Weisbuch. **Immunology for physicists.** *Reviews of Modern Physics* 69, (1997) 1219-1267.
- [3] Ribeiro, Leonardo C. and Ronald Dickman. **Dynamic stability in random and scale-free B-lymphocyte networks.** *Phys. Rev. E* 75, 031911 (2007).
- [4] Weisbuch, G. De Boer, R. J. and A. S. Perelson. **Localized memories in idiotypic Networks.** *J. Theor. Biol.* 146, (1990) 483-499.
- [5] De Boer, R. J. and P. Hogeweg. **Memory but no suppression in low-Dimensional symmetric idiotypic networks.** *Bull. Math. Biol.* 51, (1989) 223-246.
- [6] Bonabeau, Eric. **A simple model for the statistics of events in idiotypic networks** *Biosystems* 39, (1996) 25-34.
- [7] Jerne, N. K.. **Immunological speculations.** *Annu Rev. Microbiol* 14, (1960) 341–358.
- [8] Jerne, N. K. **Toward a network theory of the immune system.** *Ann. Immunol. (Inst. Pasteur)* 125 C,(1974) 373-389.
- [9] Jerne, N. K. and Jean Cocteau. **Idiotypic Networks and other preconceived ideas.** *Immunol. Rev.* 79, (1984) 5-24.
- [10] Erdős, P. and A. Rényi. **On random graphs i.** *Publicationes Mathematicae* 6, (1959) 290–297.
- [11] Erdős, P. and A. Rényi. **On the evolution of random graphs.** *Publications of the Mathematical Institute of the Hungarian Academy of Sciences* 5, (1960) 17–61.

-
- [12] Erdős, P. and A. Rényi. **On the evolution of random graphs.** *Bulletin of the Institute of International Statistics* 38, (1961) 343–347.
- [13] Albert, Réka and Albert-László Barabási. **Topology of Evolving Networks: Local Eventes and Universality.** *Phys. Rev. Lett.* 85, 5234 (2000).
- [14] Barabási, Albert-László and Réka Albert. **Emergence of Scaling in Random Networks.** *Science Vol. 286*, (1999) 509–512.
- [15] Patwa, Z. and L. M. Wahl. **The fixation probability of beneficial mutations.** *J. R. Soc. Interface* 5, (2008) 1279–1289.
- [16] Filho, Valdemir L. C., V. M. de Oliveira and Paulo R.A. Campos. **Adaptation of asexual populations in correlated environments.** *Physica A* 389, (2010) 5725–5735.
- [17] Fisher, R. A.. **The genetical theory of natural selection.** Oxford: Oxford University Press, 1930.
- [18] Orr, H. Allen. **The genetic theory of adaptation: a brief history.** *Nat. Rev. Genet.* 6, (2005) 119–127.
- [19] Orr, H. Allen. **The distribution of fitness effects among beneficial mutations.** *Genetics* 163, (2003) 1519–1526.
- [20] Sniegowski, Paul D. and Philip J. Gerrish. **Beneficial mutations and the dynamics of adaptation in asexual populations.** *Phil. Trans. R. Soc. B* 365, (2010) 1255–1263.
- [21] Haldane, J.B.S.. **A mathematical theory of natural and artificial selection. part V: Selection and Mutation.** *Proc. Camb. Phil. Soc.* 26, (1927) 220–230.
- [22] Perfeito, L., L. Fernandes, C. Mota and I. Gordo. **Adaptive mutations in bacteria: high rate and small effects.** *Science* 317 (5839), (2007) 813–815.
- [23] Good, Benjamin H. et al. **Distribution of fixed beneficial mutations and the rate of adaptation in asexual populations.** *PNAS* 109, n. 13, (2012) 4950–4955.
- [24] Habets, Michelle G. J. L. et al. **Spatial structure inhibits the rate of invasion of beneficial mutations in asexual populations.** *Proc. R. Soc. B* 274, (2007) 2139–2143.
- [25] Otwinowski, Jakub and S. Boettcher. **Accumulation of beneficial mutations in one dimension.** *Phys. Rev. E* 84, (2011) 011925.
-

-
- [26] Gonçalves, E. de A., V. M. de Oliveira, A. Rosas and P. R. A. Campos. **Speed of adaptation in structured populations.** *Eur. Phys. J. B* 59, (2007) 127–132.
- [27] Desai, M. M., D. S. Fisher and A. W. Murray. **The speed of evolution and maintenance of variation in asexual populations.** *Curr. Biol.* 17, (2007) 385–394.
- [28] Campos, P.R.A. and Viviane M. de Oliveira. **Population turnover and adaptation in heterogeneous environments.** *Physica A* 391, (2012) 708–714.
- [29] Perfeito, L., I. Gordo and P.R.A. Campos. **The effect of spatial structure in adaptive evolution.** *Eur. Phys. J. B* 51, (2006) 301–306.
- [30] Gordo, I. and Paulo R. A. Campos. **Adaptive evolution in a spatially structured asexual population.** *Genetica* 127, (2006) 217–229.
- [31] Martens, E. A. and O. Hallatschek. **Interfering waves of adaptation promote spatial mixing.** *Genetics* 189, (2011) 1045–1060.
- [32] Martens, E. A., R. Kostadinov, C. C. Maley and O. Hallatschek. **Spatial structure increases the waiting time for cancer.** *New Journal of Physics* 13, 115014 (2011).
- [33] Vilela, Ana Luiza Miranda. **Sistema Imunológico.** Disponível em: <<http://www.afh.bio.br/imune/imune1.asp>>. Acesso em: 21 jan. 2013.
- [34] Sharon, Jacqueline. **Imunologia Básica.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A., 2000.
- [35] Lopes, Sonia. **Bio**, Volume único. São Paulo: Saraiva, 2001.
- [36] Savi, Marcelo A. e Tiago R. A. Souza. **Dinâmica da interação entre o sistema imunológico e o vírus HIV.** *Revista Militar de Ciência e tecnologia* XVI n.3, (1999) 15–26.
- [37] Nowak, M.A. and R.M. May. **Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology.** New York: Oxford University Press, 2000.
- [38] Carter, Jerome H. **The immune system as a model for pattern recognition and classification.** *Journal of the American Medical Informatics Association* 7, (2000) 28–41.
- [39] Brites, Alice Dantas. **Microrganismos:** Introdução aos organismos microscópicos. Disponível em: <<http://educacao.uol.com.br/disciplinas/biologia/microrganismos-introducao-aos-organismos-microscopicos.htm>>. Acesso em: 25 jan. 2013.
-

- [40] Rodrigues, Adriano. **Bactérias limpam obras de arte**. Disponível em: <<http://capeladaciencia.blogspot.com.br/2012/09/bacterias-limpam-obras-de-arte.html>>. Acesso em 25 jan. 2013.
- [41] Abbas, Abul K.; Lichtman, Andrew H.; Pillai, Shiv. **Imunologia Celular e molecular** [*Cellular and Molecular Immunology, 6th ed.*]. Trad. de Claudia Reali e outros. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- [42] **Vírus**. Disponível em: <<http://www.suapesquisa.com/cienciatecnologia/virus.htm>>. Acesso em: 09 jan. 2013.
- [43] Disponível em: <http://www.trabalhos escolares.net/img/anatomia_do_virus_da_aids.gif>. Acesso em: 08 ago. 2013.
- [44] Borges, Jerry Carvalho. **Seres diminutos, enorme flagelo**: Colunista explica como os vírus se reproduzem e discute o problema das viroses emergentes. Disponível em: <<http://cienciahoje.uol.com.br/116484>>. Acesso em: 09 jan. 2013.
- [45] Mayer, H., K.S. Zaenker and U. an der Heiden. **A basic mathematical model of the immune response**. *Chaos* 5, (1995).
- [46] De boer, Rob J. **Symmetric Idiotypic Networks: Connectance and switching, stability, and suppression**. *Theoretical Immunology, Part two, SFI Studies in the Sciences of Complexity Ed. A. S. Perelson*, Addison-Wesley Publishing Company, (1988).
- [47] Anderson, R. W., A. U. Neumann and A. S. Perelson. **A cayley tree immune network model with antibody dynamics**. *Bull. Math. Biol.* **55**, (1993) 1091-1131.
- [48] **Distribuição das imunoglobinas**. Disponível em: <<http://home.dbio.uevora.pt/~oliveira/Bio/ImunoTxt.htm>>. Acesso em: 28 jan. 2013.
- [49] Behn, Ulrich. **Idiotypic networks: toward a renaissance?** *Immunol. Rev.* **216**, (2007) 142–152.
- [50] Pendergraft III, W. F. et al. **Autoimmunity is triggered by cpr -3 (105-121), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3**. *Nature Medicine* **10**, n. 1, (2004) 72–79.

-
- [51] **Doenças Genéticas**. Disponível em: <<http://doencas-geneticas.info/>>. Acesso em: 18 jan. 2013.
- [52] **Genética**: Estudo da Genética, genes, hereditariedade, Projeto Genoma Humano, problemas genéticos, doenças genéticas, áreas da Genética. Disponível em: <<http://www.suapesquisa.com/cienciastecnologia/genetica/>>. Acesso em: 18 jan. 2013.
- [53] Karp, Gerald. **Cell and Molecular Biology: Concepts and Experiments**. 5 ed. New Jersey: John Wiley, 2008.
- [54] Griffiths, Anthony J. F. et al. **Introdução à genética**. [Traduzido por Paulo A. Motta] 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.
- [55] Louredo, Paula. **O que é e quando ocorre a mutação**. Disponível em: <<http://www.brasilecola.com/biologia/mutacao.htm>>. Acesso em: 21 jan. 2013.
- [56] Fett-Conte, Agnes C. e Andréa B. C. F. Salles. **A impotência do gene P53 na carcinogênese humana**. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 24(2), (2002) 85–89.
- [57] Freeman, Scott e Jon C. Herron. **Análise evolutiva**. [Traduzido por Maria Regina Borges-Osório] 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2013.
- [58] Rezende, Fabbio Ygor. **Mutação na evolução**. Disponível em: <<http://pt.shvoong.com/medicine-and-health/genetics/1528496-mutacao-na-evolucao>>. Acesso em: 21 jan. 2013.
- [59] Paula, Marcia Oliveira de. **Mutação e seleção natural: fatores evolutivos?** Disponível em: <<http://origins.swau.edu/papers/evol/marcia3/defaultp.html>>. Acesso em: 21 jan. 2013.
- [60] **Deriva genética**. Disponível em: <[http://www.infopedia.pt/\\$deriva-genetica](http://www.infopedia.pt/$deriva-genetica)>. Acesso em: 21 jan. 2013.
- [61] Filho, Valdemir L. C.. **Dinâmica adaptativa em um meio heterogêneo com correlação**. Recife, 2011. 79 fl. Dissertação (Mestrado) – Departamento de física, Universidade Federal Rural de Pernambuco.
- [62] Satorras, R. Pastor and A. Vespignani. **Epidemic spreading in scale-free networks**. *Physical Review Letters* 86, 3200 (2001).
- [63] Alves Jr., Nilton. **Introdução às redes complexas**. Rio de Janeiro, Brasil: Centro Brasileiro de Pesquisas Físicas, 2008.
-

-
- [64] Barros, Delvis B. J. de. **Redes imunológicas complexas:** Um estudo sobre influências topológicas em sistemas biológicos. Maceió, 2011. 44 fl. Trabalho de conclusão de curso – Instituto de física, Universidade Federal de Alagoas.
- [65] Albert, Réka and Albert-László Barabási. **Statistical Mechanics of Complex Networks.** *Reviews of Modern Physics* 74 , (2002).
- [66] Disponível em:
<<http://danielamaral.wdfiles.com/local-files/agmmo/NaoArvore.png>>. Acesso em: 12 jan. 2013.
- [67] Reif, Federick. **Fundamentals of Statistical and Thermal Physics.** Mcgraw - Hill, Book Company, 1965;
- [68] Watts, D. J. and S. H. Strogatz. **Collective dynamics of 'small-world' networks.** *Nature* 393, (1198) 440–442.
- [69] Eggo, Rosalind M., S. Calchemez and Neil M. Ferguson. **Spatial dynamics of the 1918 influenza pandemic in England, Wales and the United States.** *J. R. Soc. Interface* 8, (2011) 233–243.
- [70] Michor, F., Y. Iwasa and M. A. Nowak. **Dynamics of cancer progression.** *Nat. Rev. Cancer* 4, (2004) 197–205.
- [71] Hudson, R. R. **Generating samples under a Wright-Fisher neutral model of genetic variation.** *Bioinformatics Applications Note* 18, (2002) 337–338.
- [72] Kimura, M. and T. Ohta. **Probability of gene fixation in an expanding finite population.** *Proc. Nat. Acad. Sci.* 71, (1974) 3377–3379.
- [73] Hand, Chris. **Simple cellular automata on a spreadsheet.** *CHEER* 17, (2005). Disponível em: <<http://www.economicsnetwork.ac.uk/cheer/ch17/hand.htm>>. Acesso em: 07 ago. 2013.
- [74] Oliveira, Viviane M. de and Paulo R. A. Campos. **Dynamics of fixation of advantageous mutations.** *Physica A* 337, (2004) 546–554.
- [75] Uecker, H. and J. Hermisson. **On the fixation process of a beneficial mutation in a variable environment.** *Genetics* 188, (2011) 915–930.
- [76] Maruyama, T.. **On the probability of fixation of mutant genes in subdivided populations.** *Genetical Research* 15, (1970) 221–225.

-
- [77] Whitlock, M. C. and R. Gomulkiewicz. **Probability of fixation in a heterogeneous environment.** *Genetics* 171, (2005) 1407–1417.
- [78] Kimura, M.. **On the probability of fixation of mutant genes in a population.** *Genetics* 47, (1962) 713–719.
- [79] Harris, T. E.. **The Theory of Branching Processes.** Berlin: Springer, 1963.
- [80] Fisher, R. A.. **On the dominance ratio.** *Bull. Math. Biol.* 52, (1990) 297–318.
- [81] Harris, T. E.. **Branching processes.** *Project RAND, Douglas Aircraft Company*, 1947.
- [82] Gonçalves, E. de Araújo. **Evolução adaptativa em populações estruturadas.** Recife, 2007. 65 fl. Dissertação (Mestrado) – Departamento de estatística e informática, Universidade Federal Rural de Pernambuco.
- [83] Campos, Paulo R.A.. **Fixation of beneficial mutations in the presence of epistatic interactions.** *Bull. Math. Biol.* 66, (2004) 473–486.
- [84] Muller, H. M.. **Some genetic aspects of sex.** *Am. Nat.* 8, (1932) 118–138.
- [85] Gerrish, P. J. and R. E. Lenski. **The fate of competing beneficial mutations in an asexual population.** *Genetica* 102/103, (1998) 127–144.
- [86] Campos, P.R.A. and V. M. de Oliveira. **Mutational effects on the clonal interference phenomenon.** *Evolution* 58, (2004) 932–937.
- [87] Campos, P.R.A., C. Adams and C. O. Wilke. **Modeling stochastic clonal interference.** In *Modeling in molecular biology* (eds G. Ciobanu & G. Rozenberg). Springer Series in Natural Computing, pp. 21–39. Berlin, Germany: Springer.
- [88] Desai, M. M. and D. S. Fisher. **Beneficial mutation-selection balance and the effect of linkage on positive selection.** *Genetics* 176, (2007) 1759–1798.
- [89] Campos, P. R. A., P. S. C. A. Neto, V. M. de Oliveira and I. Gordo. **Environmental heterogeneity enhances clonal interference.** *Evolution* 62, (2008) 1390–1399.
- [90] Campos, P. R. A. and L. M. Wahl. **The effects of population bottlenecks on clonal interference, and the adaptation effective population size.** *Evolution* 63, (2008) 950–958.
- [91] Orr, H. A. **The rate of adaptation in asexuals.** *Genetics* 155, (2000) 961–968.

-
- [92] Peck, JR.. **A ruby in the rubbish:** beneficial mutations, deleterious mutations and the evolution of sex. *Genetics* 137, (1994) 597–606.
- [93] De Monvel, J. H. B. and O. C. Martin. **Memory capacity in large idiotypic networks** *Bull. Math. Biol.* 57, (1995) 109-136.
- [94] De Boer, R. J. and P. Hogeweg. **Unreasonable implications of reasonable idiotypic network assumptions.** *Bull. Math. Biol.* 51, 381-409 (1989).
- [95] Neumann, Avidan U. and G. Weisbuch. **Dynamics and topology of idiotypic networks.** *Bull. Math. Biol.* 54, (1992) 699-726.
- [96] Weisbuch, G. and M. Oprea. **Capacity of a model immune network.** *Bull. Math. Biol.* 56, N. 5, (1994) 899-921.
- [97] Varela, F. J. and J. Stewart. **Dynamics of a class of immune networks I. Global stability of idiotypic interactions.** *J. Theor. Biol.* 144, (1990) 93–101.
- [98] Stewart, J. and F. J. Varela. **Dynamics of a class of immune networks II. Oscillatory activity of cellular and humoral components.** *J. Theor. Biol.* 144, (1990) 103–115.
- [99] De Boer, R. J. **Symmetric idiotypic networks: connectance and switchin, stability, and suppression.** In: **theoretical immunology** (Perelson, A. S., ed.) Part two, pp. 265-289, SFI Studies in the Science of Complexity, Vol. III, Redwood City, CA: Addison-Wesley (1988).
- [100] Weisbuch, G. **A shape space approach to the dynamics of the imune system.** *J. theor. Biol.* 143, 507-522 (1990).
- [101] De boer, Rob J., Maarten C. Boerlijst, B. Sulzer and Alan S. Perelson. **A new bell-shaped function for idiotypic interactions based on cross-linking.** *Bull. Math. Biol.* 58, n. 2, (1996) 285–312.
- [102] Burić, N., M. Mudrinic and N. Vasović. **Time delay in a basic model of the immune response.** *Chaos, Solitons and Fractals* 12, 483 (2001).
- [103] Claudino, Elder S. **Dinâmica da interação do sistema imune com uma população de agentes infecciosos.** Maceió, 2009. 115 fl. Dissertação (Mestrado) – Instituto de física, Universidade Federal de Alagoas.
- [104] Claudino, Elder S., M. Lyra and Iram Gléria. **Critical bifurcations and chaos in a delayed nonlinear model for the immune response.** *Chaos, Solitons & Fractals* 42, 4 (2009) 2494–2501.
-

- [105] Souza, Elder de, M. Lyra and Iram Gléria. **Critical behavior of the delay-induced chaos transition in a nonlinear model for the immune response.** *Braz. J. Phys.* 39, (2009).
- [106] Rozen, Daniel E., J. Arjan G.M. de Visser and Philip J. Gerrish. **Fitness effects of fixed beneficial mutations in microbial populations.** *Current Biology* 12, (2002) 1040–1045.
- [107] Orr, H.A.. **The population genetics of adaptations: the distribution of factors fixed during adaptive evolution.** *Evolution* 52, (1998) 935–949.
- [108] Hartfield, M.. **A framework for estimating the fixation time of an advantageous allele in stepping-stone models.** *J. Evol. Biol.* 25, (2012) 1751–1764.
- [109] Hill, W. G. and Alan Robertson. **The effect of linkage on limits to artificial selection.** *Genet. Res.* 8, (1966) 269–294.
- [110] Oliveira, Viviane M. de and Paulo R. A. Campos. **Topological effects of fitness landscapes on the process of fixation of advantageous mutations.** *Physica A* 346, (2005) 451–458.
- [111] Rouzine, Igor M., Éric Brunet and Claus O. Wilke. **The traveling-wave approach to asexual evolution: Muller’s ratchet and speed of adaptation.** *Theor. Popul. Biol.* 73, (2008) 24–46.
- [112] Wilke, Claus O.. **The speed of adaptation in large asexual populations.** *Genetics* 167, (2004) 2045–2053.
- [113] Park, Su-Chan, D. Simon and J. Krug. **The speed of evolution in large asexual populations.** *J. Stat. Phys.* 138, (2010) 381–410.
- [114] Shi, Hogjing, Z. Duan and G. Chen. **An SIS model with infective medium on complex networks.** *Physica A* 387, (2008) 2133–2144.
- [115] Brede, M. and U. Behn. **Patterns in randomly evolving networks: Idiotypic networks.** *Phys. Rev. E* 75, (2003) 031920.
- [116] Shoenfeld Y and E. Mozes, FASEB 4 (1990) 2646–2651.
- [117] Shoenfeld Y. **The idiotypic network in autoimmunity: antibodies that bind antibodies that bind antibodies.** *Nat. Med.* 10, (2004) 17–18.
- [118] U. Behn, Encyclopedia of Life Sciences, 2011.

-
- [119] Savi, Marcelo Amorim. **Dinâmica Não-linear e Caos**. Disponível em: <http://books.google.com/books?id=AlKIjK9zz0oC&printsec=frontcover&dq=dinamica+nao+linear+e+caos&lr=&hl=pt-BR#PPP1,M1>. Acesso em: 12 jan. 2013.
- [120] Monteiro, Luiz Henrique Alves. **Sistemas Dinâmicos**. São Paulo: Livraria da física, 2002.
- [121] Baker, Gregory L. and Jerry P. Gollub. **Chaotic Dynamics – an introduction**. Cambridge: Cambridge University Press, 1996.
- [122] Facchini, Walter. **Matemática Volume Único**. São Paulo: Saraiva, 1997.
- [123] Bronson, Richard. **Equações Diferenciais**. 2. ed. São Paulo: Makron Books, 1994.
- [124] Numerical Recipes Software. **Numerical Recipes In Fortran 77: The Art Of Scientific Computing**. Cambridge: Cambridge University Press, 1986-1992.

Apêndice A

A.1 Ponto de equilíbrio e estabilidade

Define-se um *ponto de equilíbrio* ou *ponto fixo* de um sistema dinâmico como sendo o ponto em que o sistema pode permanecer estacionário na medida em que o tempo evolui [119]. Seja $\vec{x}^*$ esse determinado ponto. Assim, diz-se que $\vec{x}^*$ é um ponto de equilíbrio de um sistema dinâmico se, uma vez que o estado do sistema atinge $\vec{x}^*$, ele permanece neste ponto indefinidamente. Em outras palavras, quando $\vec{x} = \vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$, o sistema pára de se mover no espaço de fases. O texto supracitado pode ser resumido da seguinte forma:

$$\vec{f}(\vec{x}^*) = \left. \frac{d\vec{x}}{dt} \right|_{\vec{x}=\vec{x}^*} = 0 \quad (\text{A.1})$$

Se um ponto $\vec{x}$ não for ponto de equilíbrio, nós o chamamos *ponto ordinário* ou *ponto regular*.

A expressão *estabilidade* está associada à ideia de permanência em um determinado estado por um determinado ente. Esse termo tem aplicabilidade em diversas disciplinas. Vejamos:

- Estabilidade é um conceito próprio da resistência de materiais.
- Estabilidade econômica diz respeito à inexistência de mudanças bruscas na economia de um determinado grupo ou país.
- A estabilidade no emprego constitui uma garantia contra a despedida arbitrária do empregado.

O retrato de fases de um sistema dinâmico é influenciado pela localização e pela estabilidade dos pontos de equilíbrio. Como vimos acima, o termo estabilidade tem uma grande aplicabilidade. Por isso, queremos deixar explícito, que todas as vezes que nos

referirmos a este termo estaremos fazendo alusão à chamada *estabilidade no sentido de Lyapunov*.

Portanto, define-se $\vec{x}^*$ um ponto de equilíbrio *assintoticamente estável* se, após uma perturbação na condição inicial $\vec{x}(0) = \vec{x}^*$, então a trajetória $\vec{x}(t) \rightarrow \vec{x}^*$ quando $t \rightarrow \infty$. Um ponto assintoticamente estável atrai todas as trajetórias contidas numa esfera com centro em $\vec{x}^*$, conforme o tempo passa. Se essa esfera possui raio finito, $\vec{x}^*$ é ponto de equilíbrio *localmente* assintoticamente estável. Se, por outro lado, essa esfera tem raio infinito, ou seja, abrange todo o espaço de fases, o ponto de equilíbrio é dito *globalmente* assintoticamente estável. Em ambos os casos, tal ponto é classificado como um *atrator*. Simplificadamente, atrator é a figura geométrica que representa o comportamento assintótico do sistema, num espaço formado pelas variáveis que caracterizam a evolução desse sistema [120]. O maior conjunto de pontos nesse espaço, tais que, partindo-se de um desses pontos, tende-se assintoticamente para o atrator é denominado *bacia de atração* desse atrator [121].

Define-se $\vec{x}^*$ como um ponto de equilíbrio *neutramente estável* se, após uma dada perturbação na condição inicial $\vec{x}(0) = \vec{x}^*$, então $\vec{x}(t)$ permanece dentro de uma esfera centrada em $\vec{x}^*$, conforme o tempo passa, sem contudo, tender para $\vec{x}^*$ quando $t \rightarrow \infty$.

Define-se $\vec{x}^*$ como um ponto *instável* se, após uma perturbação na condição inicial $\vec{x}(0) = \vec{x}^*$, $\vec{x}(t)$ deixar a esfera centrada em $\vec{x}^*$ num tempo finito.

A.2 Sistema linear bidimensional de tempo contínuo

Um sistema bidimensional linear autônomo (o termo autônomo indica que o sistema está sujeito à funções de entrada que não dependem explicitamente do tempo) é formado por um conjunto de duas equações diferenciais de primeira ordem. A forma mais geral de se escrever um sistema desse tipo é:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= ax_1(t) + bx_2(t) + \alpha \\ \frac{dx_2}{dt} &= cx_1(t) + dx_2(t) + \beta\end{aligned}\tag{A.2}$$

os coeficientes a, b, c, d e as entradas α, β são constantes. Os pontos fixos do sistema são tais que $\frac{dx_1}{dt} = \frac{dx_2}{dt} = 0$. Então temos:

$$ax_1^*(t) + bx_2^*(t) = -\alpha\tag{A.3}$$

$$cx_1^*(t) + dx_2^*(t) = -\beta\tag{A.4}$$

que é um sistema de equações lineares. Pela equação (A.3) temos:

$$x_1^* = \frac{-\alpha - bx_2^*}{a}\tag{A.5}$$

substituindo (A.5) em (A.4) obtemos:

$$\begin{aligned} c \left(\frac{-\alpha - bx_2^*}{a} \right) + dx_2^* &= -\beta \\ \Rightarrow x_2^* &= \frac{c\alpha - a\beta}{ad - bc} \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

logo:

$$x_1^* = \frac{b\beta - d\alpha}{ad - bc} \quad (\text{A.7})$$

Para que o ponto de equilíbrio se localize na origem do novo sistema de coordenadas, vamos fazer a seguinte troca de variáveis:

$$\begin{aligned} x(t) &\equiv x_1(t) - x_1^* \\ y(t) &\equiv x_2(t) - x_2^* \end{aligned}$$

Reescrevendo as equações em (A.2) nas novas coordenadas, ficamos com:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax(t) + by(t) \\ \frac{dy}{dt} &= cx(t) + dy(t) \end{aligned} \quad (\text{A.8})$$

e o ponto de equilíbrio do novo sistema é $(x^*, y^*) = (0, 0)$.

O sistema de equações (A.8) também pode ser expresso na forma matricial:

$$\frac{d\vec{z}(t)}{dt} = \overleftrightarrow{A} \vec{z}(t) \quad (\text{A.9})$$

onde:

$$\vec{z}(t) = \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \end{bmatrix}$$

é a solução de (A.8) e:

$$\overleftrightarrow{A} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}$$

é chamada *matriz incompleta* ou *matriz dos coeficientes* do sistema (A.8) [122].

A.2.1 Solução geral

Admita que uma solução do sistema (A.8) tenha a seguinte forma:

$$\begin{aligned} x(t) &= x_0 e^{\lambda t} \\ y(t) &= y_0 e^{\lambda t} \end{aligned} \quad (\text{A.10})$$

A razão entre as duas equações acima é determinada por:

$$\begin{aligned} \frac{x(t)}{y(t)} &= \frac{x_0}{y_0} \\ \Rightarrow x(t) &= \frac{x_0}{y_0} y(t) \end{aligned}$$

que corresponde a uma reta passando pela origem no espaço de fases. Isto significa que, ao se procurar por soluções do tipo (A.10), está se procurando por soluções de linha reta no espaço de fases que passam pelo ponto de equilíbrio.

Substituindo (A.10) em (A.8) e cancelando os termos $e^{\lambda t}$, obtemos:

$$\begin{aligned} (a - \lambda)x_0 + by_0 &= 0 \\ cx_0 + (d - \lambda)y_0 &= 0 \end{aligned} \tag{A.11}$$

que corresponde a um sistema linear *homogêneo*, ou seja, um sistema onde todos os termos independentes (funções de entrada) são iguais a zero. Esse sistema é sempre possível, pois admite pelo menos a ênupla $(0, 0)$ como solução, a qual é chamada de *solução nula*, *trivial* ou *imprópria* do sistema [122]. Quando resolvemos um sistema homogêneo, é de interesse achar soluções diferentes da trivial, quando existem, e estas são chamadas *soluções próprias* do sistema.

Portanto, um sistema linear homogêneo pode ser:

- *possível e determinado* quando só admite a solução trivial.
- *possível e indeterminado* quando admite outras soluções, além da trivial.

Se num sistema homogêneo temos $m = n$ (m equações e n incógnitas) e $\det. \overleftrightarrow{A} = 0$ ($\overleftrightarrow{A}$ é a matriz do sistema correspondente), então ele é possível e indeterminado. O termo *det.* é chamado de *determinante* e muitas vezes é representado pelo símbolo Δ .

O sistema (A.11) admite a solução trivial $(x_0, y_0) = (0, 0)$. Para sabermos se este admite soluções próprias, devemos analisar o determinante de sua matriz correspondente, essa matriz é dada por:

$$\begin{pmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{pmatrix}$$

e o determinante é:

$$\Delta = (a - \lambda)(d - \lambda) - bc$$

Assim, as soluções não-triviais são obtidas pela solução do polinômio:

$$(a - \lambda)(d - \lambda) - bc = 0 \tag{A.12}$$

este pode ser reescrito da seguinte maneira:

$$\begin{aligned}\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) &= 0 \\ \Rightarrow \lambda^2 - T\lambda + \Delta &= 0\end{aligned}\tag{A.13}$$

onde T representa o *traço* da matriz $\overleftrightarrow{A}$ e é definido como a soma dos elementos da diagonal principal de uma matriz. As raízes desse polinômio são:

$$\lambda_{1,2} = \frac{T \pm \sqrt{T^2 - 4\Delta}}{2}\tag{A.14}$$

Dada uma matriz $\overleftrightarrow{A}$, um número λ é chamado *autovalor* de $\overleftrightarrow{A}$ se tivermos um vetor-coluna $\vec{z}_0$ que obedeça a seguinte relação:

$$\overleftrightarrow{A} \vec{z}_0 = \lambda \vec{z}_0$$

Nesse caso, $\vec{z}_0$ é o *autovetor* correspondente ao autovalor λ . Na equação (A.14), os números λ_j ($j = 1, 2$) são os autovalores de $\overleftrightarrow{A}$. Para cada λ_j , encontra-se o par (x_{0j}, y_{0j}) correspondente, a partir das expressões (A.11).

Para $\lambda_1 \neq \lambda_2$, a solução geral de (A.8) é dada por:

$$\vec{z}(t) = \begin{bmatrix} x(t) \\ y(t) \end{bmatrix} = k_1 \begin{bmatrix} x_{01} \\ y_{01} \end{bmatrix} e^{\lambda_1 t} + k_2 \begin{bmatrix} x_{02} \\ y_{02} \end{bmatrix} e^{\lambda_2 t}\tag{A.15}$$

sendo k_1 e k_2 determinadas pelas condições iniciais do problema.

A.3 Sistema não-linear bidimensional de tempo contínuo

Considere o seguinte sistema de equações diferenciais não-lineares de primeira ordem:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y)\end{aligned}\tag{A.16}$$

O ponto de equilíbrio desse sistema é tal que $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. As funções $f(x, y)$ e $g(x, y)$ podem ser aproximadas por equações de reta, em torno de $P = (x^*, y^*)$. Essa aproximação pode ser feita, expandindo essas funções em *séries de Taylor*. Portanto, expandindo as funções em (A.16) obtemos:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} = f(x, y) &= f(x^*, y^*) + \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_P (x - x^*) + \left. \frac{\partial f}{\partial y} \right|_P (y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y) &= g(x^*, y^*) + \left. \frac{\partial g}{\partial x} \right|_P (x - x^*) + \left. \frac{\partial g}{\partial y} \right|_P (y - y^*)\end{aligned}$$

Para que o ponto de equilíbrio P seja transladado para a origem, considere o novo sistema de coordenadas:

$$\begin{aligned} X(t) &\equiv x(t) - x^* \\ Y(t) &\equiv y(t) - y^* \end{aligned}$$

As equações que governam a evolução temporal dessas novas variáveis são iguais àsquelas dadas em (A.16), pois:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \frac{dx}{dt} \\ \frac{dY}{dt} &= \frac{dy}{dt} \end{aligned}$$

Sabemos que $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$, desde que $P = (x^*, y^*)$ é ponto de equilíbrio. Assim, as equações diferenciais que regem a evolução das novas variáveis são, em primeira aproximação, dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= \left(\frac{\partial f}{\partial x} \Big|_P \right) X + \left(\frac{\partial f}{\partial y} \Big|_P \right) Y \\ \frac{dY}{dt} &= \left(\frac{\partial g}{\partial x} \Big|_P \right) X + \left(\frac{\partial g}{\partial y} \Big|_P \right) Y \end{aligned}$$

que podem ser escritas na notação matricial como:

$$\frac{d\vec{Z}(t)}{dt} = \overleftrightarrow{A} \vec{Z}(t)$$

onde $\vec{Z}$ é o vetor-coluna das variáveis de estado e $\overleftrightarrow{A}$ a *matriz jacobiana*, dadas respectivamente, por:

$$\vec{Z}(t) = \begin{bmatrix} X(t) \\ Y(t) \end{bmatrix} \quad \text{e} \quad \overleftrightarrow{A} = \begin{bmatrix} \partial f / \partial x & \partial f / \partial y \\ \partial g / \partial x & \partial g / \partial y \end{bmatrix}_{P=(x^*, y^*)}$$

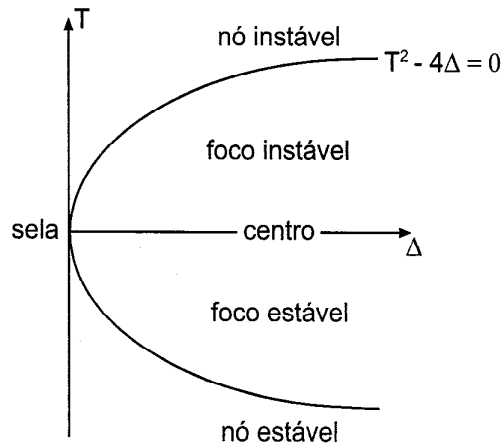
Conforme vimos na seção anterior, a matriz $\overleftrightarrow{A}$ é chamada matriz dos coeficientes do sistema (A.8) que corresponde no caso não-linear à matriz Jacobiana acima.

A.4 Classificação do equilíbrio quanto à topologia e à estabilidade

Podemos classificar o ponto fixo de um sistema de acordo com a topologia do seu retrato de fases e de acordo com sua estabilidade em função dos sinais do autovalores, expressos a partir do traço T e do determinante Δ da matriz $\overleftrightarrow{A}$ [120] (ver figura 38):

- Se $\Delta < 0$, então $\lambda_{1,2}$ são reais e com sinais opostos: o ponto de equilíbrio é chamado de *sela*, que é instável no sentido de Lyapunov.
- Se $\Delta > 0$ e $T^2 - 4\Delta > 0$, então $\lambda_{1,2}$ são reais e com mesmo sinal: se $T > 0$, o ponto de equilíbrio é um *nó instável*; se $T < 0$, um *nó assintoticamente estável*.
- Se $\Delta > 0$ e $T^2 - 4\Delta < 0$, então $\lambda_{1,2}$ são complexos conjugados: se $T > 0$, o ponto de equilíbrio é um *foco instável*; se $T < 0$, um *foco assintoticamente estável*; e se $T = 0$, um *centro neutramente estável*.

Figura 38 – Classificação dos pontos de equilíbrio no espaço $\Delta - T$.



Fonte: Adaptada de Monteiro, 2002 [120].

A figura (38) mostra a localização desses tipos de pontos de equilíbrio. O eixo- T separa as selas dos demais tipos de pontos de equilíbrio. Sobre este eixo, situam-se pontos de equilíbrio não-isolados, que ocorrem quando um autovalor é zero. A parábola $T^2 - 4\Delta = 0$ separa os nós dos focos. Sobre esta linha localizam-se as estrelas e os nós impróprios, que são casos em que o sistema apresenta dois autovalores iguais. O eixo- Δ positivo separa pontos instáveis de pontos assintoticamente estáveis. Sobre esse eixo localizam-se os centros, que são neutramente estáveis.

Apêndice B

Resolução de equações diferenciais pelo método de Runge-Kutta

Ao tentarmos resolver um conjunto de equações diferenciais, podemos seguir dois caminhos distintos: tentar integrá-lo analiticamente ou resolvê-lo numericamente. A primeira abordagem só é possível em casos muito especiais; a segunda tem o inconveniente de ser válida apenas para a solução calculada: uma nova escolha para os valores das condições iniciais ou dos parâmetros obriga o cálculo de uma nova solução numérica [120]. Frequentemente, é impossível obter soluções analíticas exatas de equações diferenciais não-lineares. Sendo assim, consideramos de suma importância introduzirmos um método de resolução numérico.

Um *método numérico* para resolver um problema de valor inicial é um processo que dá soluções aproximadas em pontos particulares utilizando apenas as operações de adição, subtração, multiplicação, divisão e cálculos funcionais [123]. Um método numérico muito eficiente em resolver problemas de valor inicial é o chamado *método de Runge-Kutta*. Para construirmos tal método, considere primeiramente, a fórmula para o método de *Euler* [124], dada por:

$$y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n) \tag{B.1}$$

onde h é uma constante chamada tamanho do passo (*step-size*) e seu valor é arbitrário. Contudo, a escolha de h é muito importante, pois se escolhermos um h muito grande, a solução aproximada pode diferir sensivelmente da solução real. Por outro lado, quanto menor o tamanho do passo, mais precisa se torna a solução aproximada, à custa apenas de um pouco mais de trabalho para obter a solução. Por conseguinte, a escolha final de h pode residir numa posição intermediária entre precisão e esforço.

A fórmula para o método de *Euler* (B.1) avança uma solução de x_n a $x_{n+1} \equiv x_n + h$.

Porém, essa fórmula é assimétrica, pois usa informações da derivada somente no começo de cada intervalo. Há diversas razões que tornam o método de Euler não recomendado para uso prático as quais não mencionaremos. Considere, porém, o uso de um passo semelhante a (B.1) para levar um passo de ensaio ao ponto central do intervalo afim de computar um passo real pelo intervalo completo. Daí temos:

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(x_n, y_n) \\ k_2 &= hf(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1) \\ y_{n+1} &= y_n + k_2 + O(h^3) \end{aligned} \tag{B.2}$$

Podemos verificar em (B.2) que o termo de erro de primeira ordem é cancelado, fazendo com que o método torne-se de segunda ordem, pois um método é convencionalmente chamado n -ésima ordem se seu termo de erro é $O(h^{n+1})$.

A idéia básica do método de Runge-Kutta é eliminar os termos de erro ordem por ordem. Para tal intuito, basta somarmos alguns coeficientes de termos de erro de alta ordem de $f(x, y)$. Sem dúvida, a mais usada freqüentemente é a clássica *fórmula de Runge-Kutta de Quarta Ordem* descrita da seguinte forma:

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(x_n, y_n) \\ k_2 &= hf(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1) \\ k_3 &= hf(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2) \\ k_4 &= hf(x_n + h, y_n + k_3) \\ y_{n+1} &= y_n + \frac{k_1}{6} + \frac{k_2}{3} + \frac{k_3}{3} + \frac{k_4}{6} + O(h^5) \end{aligned} \tag{B.3}$$

Podemos observar que o método de Runge -Kutta de quarta ordem requer quatro avaliações em cada passo h . Este método é superior ao método de segunda ordem se, no mínimo, tomarmos um passo duas vezes maior e obtivermos a mesma precisão. Contudo, (B.3) se restringe à sistemas de uma equação, mas podemos, de forma direta, generalizar para sistemas de duas equações ou mais.