

Relações entre modelos de evolução: espaços de fenótipos e modelos genéticos aditivos

Raul A. de Assis¹,

Depto. de Matemática, UNEMAT, 78.550-000, Sinop/MT.

Wilson C. Ferreira Jr.²

DMA, IMECC – Unicamp, 13.083-970, Campinas/SP.

Resumo. Neste artigo analisamos relações entre modelos aditivos genéticos e modelos que descrevem dinâmicas em espaços de fenótipos. São estabelecidas relações entre os parâmetros dos modelos bem como são apresentadas simulações comparativas. Determinam-se condições para uma equivalência qualitativa-quantitativa entre os modelos.

Palavras-chave: *Evolução; Biomatemática; equações diferenciais.*

1. Introdução

O estudo de dinâmicas evolutivas admite várias abordagens. Dada a natureza particular dos mecanismos de hereditariedade das espécies biológicas, é natural que um grande número de modelos busque descrever uma sequência de frequências de genes em uma população (Haldane, 1924a,b, 1926, 1927a,b, 1930, 1931, 1932b,a, 1934; Hartl e Clark, 2007).

Entretanto, outras abordagens também se mostraram muito fecundas para o estudo de dinâmicas evolutivas, como o conceito de “paisagem adaptativa” de Sewall Wright (Wright, 1932, 1988) e o conceito de estratégia evolutivamente estável de Maynard Smith (Smith, 1982), este último inspirado em conceitos de teoria dos jogos. Mais recentemente, utilizando as ideias básicas de espaço de aspecto de Levin e Segel (Levin e Segel, 1982; Segel, 1988), Assis

¹raulaassis@gmail.com

²wilson@ime.unicamp.br

e Ferreira Jr. (2005) propuseram modelos baseados em equações de reação-difusão.

Neste trabalho, buscamos estabelecer algumas relações entre modelos genéticos aditivos e modelos de espaços de fenótipos, de forma a identificar quando podemos estabelecer equivalências entre os mesmos. Sem mais, passamos à apresentação dos modelos.

2. Os modelos e hipóteses biológicas

O modelo evolutivo básico de reação-difusão, é dado por:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = rV \frac{\partial^2 [f(x)u]}{\partial x^2} + ru \left(f(x) - \int_{\Omega} u(x)dx/K \right), \quad (2.1)$$

onde V é o coeficiente de variação fenotípica, r a taxa de reprodução máxima e K a capacidade de suporte do meio, Ω é o espaço de fenótipos, $u(x, t)$ a densidade de indivíduos com características fenotípicas x no instante t e f é uma função de adaptação. Detalhes da dedução do modelo podem ser consultadas em Assis e Ferreira Jr. (2005) e Assis (2013).

Neste trabalho, consideramos Ω , o espaço de fenótipos, como um intervalo $[a, b] \subset \mathbb{R}$, ou seja, a característica fenotípica descrita é *quantitativa*, de forma que, para comparar as dinâmicas entre modelos genéticos e o modelo de reação-difusão, adota-se um modelo genético que descreva características quantitativas.

Estudos biométricos investigaram características quantitativas diversas em seres vivos, como comprimento de bico em besouros (Carroll e Boyd, 1992; Carroll et al., 1997), efeito fenotípico quantitativo sobre hospedeiro (Weis et al., 1992) e efeitos da pesca comercial sobre as espécies (Kuparinen e Merilä, 2007; Huchings e Fraser, 2008).

Inicialmente, o fato das características quantitativas não apresentarem um claro padrão mendeliano causou uma controvérsia no que diz respeito à validade dos mecanismos de hereditariedade mendelianos, (Hartl e Clark, 2007, pág. 12). Ou seja, a questão central da polêmica gerada era esta: “como podemos gerar a hereditariedade observada em características quantitativas através de mecanismos de hereditariedade puramente mendelianos?”.

A solução pioneira deste impasse é geralmente atribuída a R. A. Fisher (Hartl e Clark, 2007) por seu artigo sobre correlações entre parentes (Fisher,

1918). O artigo aborda a questão de forma complexa, mas modelos mais simples foram sugeridos para realizar a conexão entre uma hereditariedade do tipo “particulada” (entes discretos, os genes) e uma expressão de características fenotípicas contínuas.

Uma forma simples de obter-se uma distribuição “contínua” de fenótipos através da herança de partículas discretas é simplesmente utilizar um mecanismo genético *aditivo*, isto é, dado N o número de locos e alelos alternativos A_i, B_i para esses locos, o fenótipo resultante é simplesmente a soma de valores a_i, b_i associados a cada um desses alelos alternativos. Por exemplo, se tomamos $N = 10$, estamos supondo que existe uma característica quantitativa que é influenciada por 10 locos, onde cada loco pode ser ocupado pelos alelos alternativos A_i, B_i .

Se, além disso, tomamos $a_i = 0$ e $b_i = 1$, $i = 1, \dots, 10$, serão geradas 10 classes de fenótipos distintos, que é simplesmente o número de locos ocupados por alelos do tipo B . Fazendo o mesmo tipo de hipótese para organismos diplóides é possível criar ainda mais classes de fenótipos, o que nos mostra que, com um número elevado de locos influenciando uma única característica quantitativa, é fácil obter um grande número de tipos de fenótipos, o que cria uma distribuição de fenótipos na população que se assemelha a uma distribuição contínua.

Somando-se a essas observações os fatores aleatórios relacionados com o ambiente e os processos de formação de fenótipo, obtém-se uma explicação totalmente plausível para a relação entre o mecanismo mendeliano de hereditariedade e a expressão de características quantitativas contínuas.

Dois hipóteses são particularmente importantes com relação a esse tipo de modelo: a influência multifatorial sobre uma característica contínua e a hipótese do mecanismo genético aditivo. Os locos que influenciam características quantitativas recebem, em geral, uma sigla própria e são chamados de QTLs (*quantitative trait locus*) e seu mapeamento tem avançado rapidamente devido ao melhoramento das técnicas de biologia molecular (Futuyma, 2009, pág. 338).

Dilda e Mackay (2002) estudaram a variação do número de hastes sensoriais (*sensory bristles*) em populações de *Drosophila melanogaster* e foram capazes de identificar uma grande quantidade de QTLs relacionados com essa característica. Mesmo sendo uma subestimativa (somente uma fração do genoma foi investigado em busca de QTLs), os autores foram capazes de iden-

tificar 38 locos que influenciam o número de hastes sensoriais abdominais, ou seja, essa característica quantitativa é claramente produto de uma interação multifatorial entre genes.

Os efeitos gerados por cada loco são variáveis, alguns exibindo fortes fatores de epistasia, mas a distribuição dos efeitos genéticos aditivos dos locos mostrou que a maior parte gerava efeitos aditivos “pequenos” (subtraindo ou adicionando uma ou duas hastes) enquanto que uma menor parte apresentava efeitos maiores (Dilda e Mackay, 2002; Futuyma, 2009).

Desta forma, apesar de não podermos esperar que o modelo genético aditivo seja capaz de corresponder fielmente a todas as situações biológicas reais, o mesmo pode servir como modelo conceitual para relacionar os espaços de genótipos discretos com uma aproximação de espaços de fenótipos contínuos. Nesta seção nosso objetivo é relacionar a aproximação da geração de novos fenótipos na equação 2.1 pelo termo $(f(x)u)_{xx}$ com um modelo aditivo genético que leva em conta a frequência de genes na população.

O modelo aditivo genético que apresentamos a seguir é inspirado no modelo de características quantitativas de Taylor e Higgs (2000). No modelo original os autores consideram efeitos mais complexos e descrevem diversas características quantitativas simultaneamente, neste trabalho, simplificaremos o tratamento para ilustrar as relações com o espaço de fenótipos.

A seguir apresentamos as hipóteses do modelo aditivo genético a ser considerado:

1. Consideraremos indivíduos haplóides com reprodução assexuada e em intervalos de tempo discretos.
2. Somente uma característica quantitativa será descrita, sendo essa característica multifatorial e influenciada por N locos do “genoma” da espécie.
3. O “genoma” da espécie-modelo será um vetor de alelos alternativos $\{0, 1\}$. Ou seja, seja se G é um genótipo então $G \in \mathcal{G} = \{0, 1\}^n$. Definimos g_i como a i -ésima coordenada do vetor G .
4. O fenótipo F é construído a partir de G simplesmente através da soma $\sum_{i=1}^N g_i$. Com isso temos o espaço de fenótipos $\mathcal{F} = \{0, \dots, N\}$.
5. Consideraremos, inicialmente, um processo de evolução neutra, ou seja, todos os fenótipos possuem igual valor de adaptação, produzindo o mesmo número de descendentes.

6. No processo de reprodução, cada genótipo, ao se duplicar, possui uma probabilidade μ de sofrer *uma única* mutação em um dos locos. Todos os locos possuem igual probabilidade de ter sofrido essa mutação. A probabilidade de ocorrerem *duas* ou mais mutações é da ordem de μ^2 e não é levada em conta no modelo.

7. A população é mantida com tamanho fixo N_P e cada genótipo é sorteado como ancestral da próxima geração com probabilidade proporcional ao seu valor de adaptação. São gerados N_P novos fenótipos como uma probabilidade de mutação μ de cada genótipo sofrer uma mutação em um gene.

8. **Ao sofrer uma mutação, os genes com valor 0 mutam-se para 1 e os de valor 1 mutam-se para 0.**

Destacamos especialmente a última hipótese porque, como veremos, ela influencia definitivamente a dinâmica de movimentação no espaço de fenótipos. Utilizamos essa hipótese para realizar um paralelo da abordagem de espaço de fenótipos com modelos que estão sendo utilizados atualmente para dinâmica evolutiva de características quantitativas (Woodcock e Higgs, 1996; Taylor e Higgs, 2000).

Denominando por t a variável temporal discreta, a dinâmica apresentada pelo modelo é simplesmente um processo iterativo estocástico no qual as frequências dos tipos de genótipos no instante t , juntamente com a simulação de variáveis aleatórias determinam as frequências dos genótipos na população no instante $t + 1$, formando um ciclo, como na figura 1.

Os detalhes da dinâmica estocástica não são importantes para o fator que queremos destacar aqui, a dizer, os mecanismos de geração de novos genótipos e suas correspondências com o espaço de fenótipos. Na seção 3 apresentamos a dinâmica com mais detalhes e comparamos simulações dos modelos genéticos aditivos com o modelo de fenótipos contínuo.

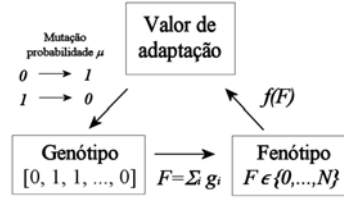


Figura 1: Esquema para o modelo aditivo genético.

A cada iteração o genótipo $G \in \mathcal{G}$ define o fenótipo $F \in \mathcal{F}$ através da fórmula simples $G = \sum_{i=1}^N g_i$. O fenótipo define um valor de adaptação $f(F)$. A população é mantida com tamanho fixo N_P e cada genótipo é sorteado como ancestral da próxima geração com probabilidade proporcional ao seu valor de adaptação. São gerados N_P novos fenótipos com uma probabilidade de mutação μ de cada genótipo sofrer uma mutação em um gene. Genes de tipo 0 sofrem mutação para genes de tipo 1 e vice-versa. Modelos com tamanhos populacionais não constantes podem ser contruídos de forma análoga atribuindo, por exemplo, uma probabilidade de sobrevivência $1 - M$ para os indivíduos da geração anterior.

Para apresentar a correspondência entre o modelo genético aditivo que é estocástico, com o modelo diferencial, utilizamos o *número esperado* de indivíduos em cada classe de fenótipos. Denominamos por $P(k, t)$, $k = 0, \dots, N$ o número esperado de indivíduos com fenótipos de tipo k no instante t . Dessa forma, $P(k, 0)$ representa a distribuição inicial da população. Uma vez que a probabilidade de duas mutações ocorrerem simultaneamente é tomada como nula no modelo, o número esperado de indivíduos na classe k , no instante $t + 1$, depende somente de $P(k - 1, t)$, $P(k, t)$ e $P(k + 1, t)$, obedecendo a seguinte relação de recursão (ver figura 2):

$$P(k, t + 1) = (s\mu P(k - 1, t)) Q(k - 1, k) + s(1 - \mu(1 - Q(k, k))) P(k, t) + (s\mu P(k + 1, t)) Q(k + 1, k) + (1 - M)P(k, t), \quad (2.2)$$

onde M é a mortalidade dos indivíduos durante uma geração. $Q(k, j)$ são probabilidades de transferências através de mutações entre as classes, com o significado que esclarecemos a seguir. Suponha que tenha ocorrido uma mutação em um genótipo de fenótipo k , definimos como $Q(k, j)$ a probabilidade de que o novo fenótipo, já com a mutação, tenha fenótipo j .

Os termos que envolvem $P(k - 1, t)$ e $P(k + 1, t)$ são correspondentes aos indivíduos gerados pelas mutações de genótipos próximos aos genótipos (mutação em um gene) que possuem fenótipo k , enquanto que o termo central $(1 - \mu(1 - Q(k, k))) P(k, t)$ refere-se à geração de genótipos inalterados, com probabilidade $(1 - \mu(1 - Q(k, k)))$.

Finalmente, o termo $(1 - M)P(k, t)$ corresponde a indivíduos da geração anterior que sobreviveram no período. Na figura 2 apresentamos um esquema para melhor visualização das relações representadas pela equação 2.2. Observamos que nos dois pontos de fronteira as relações de recursão são ligeiramente diferentes.

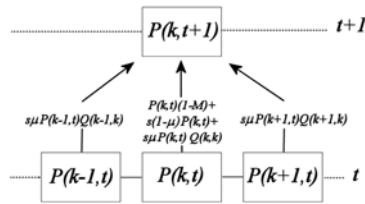


Figura 2: Recursão para o número esperado de indivíduos em cada classe fenotípica do modelo genético aditivo.

A linha superior corresponde ao instante $t + 1$ e o número esperado de indivíduos na classe k , $P(k, t + 1)$ é escrito em função dos indivíduos nas classes adjacentes e na mesma classe no instante t . s : número esperado de descendentes por indivíduo, μ : probabilidade de mutação, $Q(k, j)$: probabilidade de que, dada uma mutação em um indivíduo de fenótipo k , o novo fenótipo seja de fenótipo j .

Para que a dinâmica apresentada pela equação 2.2 fique completa, devemos fornecer uma expressão para $Q(k, j)$. Dada a hipótese de que um gene de tipo 0 sofre mutação para um gene de tipo 1 e vice-versa, temos que $Q(k, k) = 0$ e

$$Q(k, k + 1) + Q(k, k - 1) = 1. \tag{2.3}$$

Para obter a fórmula para $Q(k, k+1)$ basta observar que, se um genótipo possui um fenótipo do tipo k , isso significa que ele possui k alelos de tipo 1 e $N - k$ alelos de tipo 0, assim, essa probabilidade será dada pela probabilidade de um gene de tipo 0 transformar-se em um gene de tipo 1, levando o fenótipo

ao valor de $k + 1$. Usando a hipótese de que todos os locos possuem a mesma probabilidade de sofrer a mutação, dado que ocorreu uma mutação, a probabilidade de um gene de tipo 0 sofrer uma mutação para um gene de tipo 1 é de $(N - k)/N$. Analogamente, ou pela relação 2.3, obtemos $Q(k, k + 1) = k/N$.

Voltando à equação 2.2, temos:

$$P(k, t + 1) = s \left(\frac{N-k+1}{N} \mu P(k-1, t) - \mu P(k, t) + \frac{k+1}{N} \mu P(k+1, t) \right) + (1 - M + s) P(k, t). \quad (2.4)$$

A relação de recursão 2.4 servirá de base para a comparação com o modelo de geração de fenótipos contínuos. Uma discretização do espaço de aspecto de uma equação de difusão simples leva a um sistema de equações diferenciais na forma:

$$\frac{dU_k}{dt} = r \frac{\sigma}{2} U_{k-1} + r(1 - \sigma) U_k + r \frac{\sigma}{2} U_{k+1}, \quad (2.5)$$

onde k corresponde a uma das classes no domínio contínuo de fenótipos, onde o operador de segunda diferença no espaço discretizado representa o processo de difusão. Como queremos comparar dinâmicas em que a variável de tempo é discreta, buscamos a relação de recursão discreta que seja correspondente a essa dinâmica contínua. Substituindo o operador diferencial d/dt pelo operador diferença $\mathcal{D}(F) = F(t+1) - F(t)$ e denominando $U(k, t)$ o número de indivíduos na classe k no instante t , temos a dinâmica recursiva aproximada:

$$U(k, t + 1) = r \Delta t \left(\frac{\sigma}{2} U(k-1, t) - \sigma U(k, t) + \frac{\sigma}{2} U(k+1, t) \right) + (1 + r \Delta t) U(k, t) + O(\Delta t^2), \quad (2.6)$$

que é exatamente o mesmo tipo de recursão da equação 2.4 com $M = 0$.

Para que possamos ilustrar mais claramente a correspondência entre os modelos, vamos destacar o termo responsável pela criação do operador de segunda derivada no modelo contínuo:

$$T_C = \frac{\sigma}{2} U(k-1, t) - \sigma U(k, t) + \frac{\sigma}{2} U(k+1, t), \quad (2.7)$$

e o termo correspondente do modelo discreto,

$$T_D = \frac{N-k+1}{N} \mu P(k-1, t) - \mu P(k, t) + \frac{k+1}{N} \mu P(k+1, t). \quad (2.8)$$

Comparando T_D e T_C , podemos observar que:

1. Se $N/2 - k$ for pequeno em relação à N , ou seja, se o desvio do fenótipo k em relação ao fenótipo $N/2$ for pequeno com relação ao número de genes, então $T_C \approx T_D$.

2. O formato específico das probabilidades $Q(k, j)$ influenciam fortemente o tipo de dinâmica no espaço de fenótipos.

A primeira observação pode ser vista diretamente fazendo-se:

$$\frac{N - k}{N} = \frac{N - N/2 + N/2 - k}{N} = 1/2 + \frac{N/2 - k}{N}.$$

Se o desvio de k do fenótipo $N/2$ for pequeno com relação a N , obtemos

$$T_D \approx \frac{\mu}{2}P(k - 1, t) - \mu P(k, t) + \frac{\mu}{2}P(k + 1, t).$$

Observe a semelhança dos papéis de μ e σ .

Uma consequência da primeira observação é que o modelo de difusão no espaço de fenótipos corresponderá melhor a um modelo genético aditivo com essas hipóteses em uma situação em que há uma influência multifatorial aditiva e na qual os fenótipos não sejam levados a valores extremos.

Em relação à segunda observação, vemos que o formato específico das probabilidades $Q(k, j)$ são provenientes da hipótese de que os genes apresentam alelos 0, 1 que atuam somente de duas formas distintas sobre o fenótipo (ação nula e positiva) e, ao sofrerem mutações, um tipo modifica-se no outro.

Este tipo de hipótese cria as probabilidades $Q(k, j)$, as quais, no caso do modelo genético aditivo, cria uma resistência à movimentação na direção dos extremos do fenótipo. Diferentes hipóteses sobre os efeitos dos alelos e também sobre as formas de mutação levam a dinâmicas totalmente distintas.

A seguir, discutimos as consequências de uma hipótese alternativa, analisando, mais adiante, a questão da plausibilidade biológica de hipóteses a respeito dos efeitos de genes sobre fenótipos.

No modelo genético aditivo que apresentamos, cada loco, ao sofrer a mutação transformava-se em um loco de tipo alternativo, mudando seu efeito sobre o fenótipo na direção *contrária* à do seu efeito prévio. Essa hipótese pode ser modificada atribuindo-se uma probabilidade $1 - p$ do efeito permanecer o mesmo, $p/2$ de diminuir e $p/2$ de aumentar.

Vamos supor sempre o efeito como de magnitude 1, independentemente da direção de modificação do fenótipo, de forma que uma modificação para a esquerda subtrai 1 do fenótipo e uma modificação com influência para a direita adiciona 1 ao fenótipo. Com essa modificação, os alelos podem acumular influências positivas ou negativas sobre o valor quantitativo do fenótipo, e portanto o espaço de genótipos passa a ser representado por $\mathcal{G} = \mathbb{Z}^N$, e o fenótipo

associado a cada genótipo $G \in \mathcal{G}$ é dado por $F = \sum_{i=1}^N g_i$, de forma que o espaço de fenótipos é o conjunto $\mathcal{F} = \mathbb{Z}$.

Assim como no modelo anterior, a probabilidade de duas mutações simultâneas não é levada em conta e as probabilidades $Q(k, k)$, $Q(k-1, k)$ e $Q(k+1, k)$ definem as relações de recursão para o modelo. Com a hipótese de mutação modificada temos que $Q(k, k) = 1-p$, $Q(k-1, k) = Q(k+1, k) = p/2$, de forma que a relação de recursão fica:

$$P(k, t+1) = s \left(\frac{p}{2} \mu P(k-1, t) - p \mu P(k, t) + \frac{p}{2} \mu P(k+1, t) \right) + (1 - M + s) P(k, t), \quad (2.9)$$

ou seja, com essas hipóteses obteríamos o operador de segunda diferença na relação de recursão para o modelo genético aditivo.

Todo esse processo dedutivo pode ser repetido assumindo uma reprodução diferenciada para cada classe fenotípica, incluindo a função de adaptação f no modelo. As deduções das equações seguiriam os mesmos passos lógicos e as conclusões seriam exatamente as mesmas, ou seja, a hipótese microscópica de que o efeito de que cada nova mutação pode alterar o fenótipo em qualquer direção com probabilidades iguais faz com que o modelo genético aditivo e o modelo de espaço de fenótipos contínuo representem situações análogas.

Para abordar a questão da plausibilidade biológica dos efeitos dos genes sobre um traço quantitativo, devemos destacar que, no ano em que escrevemos este trabalho (2013), não podemos afirmar que existam resultados definitivos a esse respeito. A complexidade dos efeitos do genoma na geração dos fenótipos é tão grande que levaram Mayo e Franklin (1998) a afirmar: “*There is, as yet, no theoretical basis for adopting any particular model for gene effects, nor indeed any basis for each model.*”.

Aqui os autores referem-se, por exemplo, a hipóteses como a ação de muitos genes de efeito pequeno sobre uma mesma característica, ação de poucos genes de efeito grande ou sobre a presença relevante de efeitos de epistasia.

Entretanto, mesmo admitindo que a fundamentação teórica e experimental é questionável, no mesmo trabalho os autores posicionam-se de forma favorável ao modelo de ação infinitesimal de Fisher – grande número de genes de ação pequena – (Mayo e Franklin, 1998, pág. 153):

“*While I have referred only to our own work on the follicle, evidence that thousands of genes are involved in the metabolism of any given tissue, and hence, in principle, involved in the determination*

of a quantitative trait, is now overwhelming. That Fisher's model remains robust and effective is a tribute not only to the profundity of Fisher's thought, but also a measure of how difficult it is to move beyond the model based on the undifferentiated effects of many small interacting causes, when we have no idea how to model these interactions."

Barton e Keightley (2002), em uma resenha sobre variação genética quantitativa, apontam para a diversidade de resultados que as análises de mapeamento de QTLs podem exibir:

"[...] There have been recent reviews of the genetic basis of the between-species differences, and QTL studies in plant species. Both surveys point to extreme variations between experiments in the numbers and effects of QTL. In several instances, most of the difference between important phenotypes is explained by a few genes (maybe less than five) of large effect, whereas others point to a strongly polygenic basis. Furthermore there seem to be no obvious rules, based, for example, on the kind of quantitative trait that would allow us to make a prediction a priori about the genetic basis of a given trait in a given cross.[...]"

Naturalmente, não é o objetivo de nosso trabalho discutir profundamente a plausibilidade biológica dos modelos genéticos de características quantitativas, mas sim destacar que as hipóteses sobre as relações entre a reprodução e geração de novos fenótipos são, em última instância, determinadas por esses modelos de interações genéticas.

A abordagem através de espaço de fenótipos permite que separemos as questões de determinar a relação entre reprodução e geração de novos fenótipos da análise da dinâmica que resulta dessa relação. Nesta seção, mostramos que o modelo de difusão simples representa uma situação em que uma característica quantitativa é afetada por muitos genes e na qual cada nova mutação pode alterar o efeito de cada gene em qualquer direção com igual probabilidade.

Finalmente, faremos algumas observações sobre a modificação da hipótese dos efeitos de mutação. A hipótese inicial de que cada gene sofre mutação de tipo 0 para tipo 1, inspirada no modelo original de Taylor e Higgs (2000, pág. 427), "[...] *The offspring genotype is copied from the parent genotype, with*

probability u of mutation per locus from a 0 to a 1 allele or vice versa.”, foi modificada de forma que, a cada mutação, o efeito do gene sobre a característica quantitativa pudesse aumentar ou diminuir com a mesma probabilidade.

Como observamos anteriormente, para fundamentar com rigor qual hipótese melhor corresponde à realidade seria necessário um profundo conhecimento dos mecanismos genéticos que controlam a característica em questão, conhecimento este indisponível na presente data. Entretanto, podemos fazer algumas comparações sobre o significado das duas hipóteses alternativas.

Adotar a hipótese de que uma mutação necessariamente inverte a influência do gene sobre o fenótipo é uma hipótese muito mais restritiva do que atribuir uma chance igual do efeito alterar-se em qualquer direção. Ao supormos que cada gene tem uma influência de 1 ou 0 sobre o fenótipo estamos, em primeiro lugar, restringindo os efeitos do gene sobre a característica quantitativa, descartando, por exemplo, a existência de genes de efeito grande, cuja existência já está experimentalmente comprovada.

Além disso, a hipótese de que o efeito é revertido a cada mutação é ainda mais restritiva, pois supõe, de certa forma, que o histórico de mutação *anterior* influencia no efeito da nova mutação sobre a característica quantitativa. Esse tipo de hipótese é mais razoável em casos em que as possibilidades de mutação são muito restritas, admitindo somente dois tipos alternativos de formas entre as quais é possível alternar entre mutações.

No caso da ação de genes sobre características quantitativas complexas acreditamos que a hipótese alternativa, na qual o efeito do gene pode alterar-se a cada mutação em qualquer direção, é mais adequada.

Uma vez que as mutações podem ter efeitos diversos sobre o genoma, como a deleção ou duplicação de um gene inteiro, em uma situação na qual um gene tem efeito aditivo com relação a ele mesmo seu efeito será igual ao número de cópias do mesmo.

Desta forma, a deleção e/ou duplicação de genes “pequenos” poderia levar à formação de um gene de efeito grande. Nesse caso, teríamos a formação de um poligene de efeito grande. Esse efeito poderia ser obtido através da hipótese alternativa, na qual um gene pode acumular efeitos sobre o fenótipo em uma direção.

Para ilustrar a plausibilidade da presença desse tipo de ocorrência no fenômeno biológico, citamos Barton e Keightley (2002, pág. 13, caixa 1 – destaque nosso):

“Typically, quantitative trait loci (QTL) are located by measuring associations between Mendelian markers and the trait of interest in a ‘mapping population’ (for example, an F2 cross between selected lines). However, several factors make it difficult to estimate the ‘true’ numbers and effects of loci that influence a quantitative trait.

- *Closely linked QTL with opposite effects tend to be missed, as there are few recombinants that could reveal their presence.*
- *There is a lower limit for the size of a QTL that can be detected, which will vary according to the size of the experiment and the properties of the trait; real QTL with effects below this limit are nearly always undetected.*
- *Closely linked QTL with effects in the same direction tend to give the appearance of a single QTL of larger effect. Indeed, simulation studies have shown that under the infinitesimal model, the chance coupling of linked factors can lead to the appearance of large effect QTL. [...]*”

Assim, acreditamos que a hipótese alternativa de mutação em qualquer direção, que aproxima a dinâmica de modelos aditivos genéticos do modelo de espaço de fenótipos contínuo é mais adequada ao caso dos efeitos de QTLs do que a hipótese utilizada no modelo de Taylor e Higgs (2000).

Na seção seguinte, apresentamos comparações entre simulações dos modelos estocásticos com as diferentes hipóteses e o modelo contínuo.

3. Simulações dos modelos

Para ilustrar a correspondência entre os modelos baseados em frequência de genes expostos na seção anterior e o modelo contínuo baseado no espaço de fenótipos, vamos simular duas situações biológicas distintas e comparar os resultados obtidos através de cada modelo. Assim, vamos rotular os modelos da seguinte forma:

1. **Modelo 1:** Modelo de frequência de genes com a hipótese de que cada gene atua sobre a característica quantitativa com efeito 0 ou 1. Modelo correspondente ao uso da hipótese de que os alelos alternam-se entre os tipos de 0 ou 1 entre cada mutação.

2. **Modelo 2:** Modelo de frequência de genes com a hipótese de que cada nova mutação sobre um gene pode alterar seu efeito sobre a característica quantitativa com mesma probabilidade e intensidade em qualquer direção. Esse modelo corresponde à modificação da hipótese de mutação.

3. **Modelo 3:** Modelo básico de frequência de fenótipos regido pela equação:

$$u_t = rV(f(x)u)_{xx} + ru \left(f(x) - \int_{\Omega} udx/K \right).$$

Para os modelos de frequência de genes definimos as seguintes variáveis:

- N : número total de genes que influenciam a característica quantitativa.
- P : tamanho da população de indivíduos
- T : número de gerações de simulação do modelo.
- μ : probabilidade de mutação por indivíduo por geração.
- d : magnitude do efeito de cada mutação sobre o fenótipo.

Os modelos são simulados através da seguinte rotina, descrita na forma de um algoritmo:

para $t = 1$ até T faça

para $n = 1$ até P faça

- sorteia-se um indivíduo dentre a população com probabilidade proporcional ao seu valor de adaptação.
- o indivíduo sorteado gera um descendente, o descendente gerado possui probabilidade μ de ser um mutante.
- no caso do indivíduo ser mutante aplica-se a regra de mutação definida pelo modelo.
- a nova geração é composta somente dos novos descendentes gerados nessa iteração.

fim

fim

O que diferencia os modelos 1 e 2 é simplesmente a regra de mutação utilizada, para o modelo 1 utilizamos a regra:

Dado N o número genes, $A = (a_1, a_2, \dots, a_N)$ é o genótipo do ancestral e $D = (d_1, d_2, \dots, d_N)$ o genótipo do descendente, sorteie um gene i dentre os N genes (todos com igual probabilidade) e faça: $d_i = 0$ se $a_i = 1$, $d_i = 1$ se $a_i = 0$.

e para o modelo 2:

Dado N o número genes, $A = (a_1, a_2, \dots, a_N)$ é o genótipo do ancestral e $D = (d_1, d_2, \dots, d_N)$ o genótipo do descendente, sorteie um gene i dentre os N genes (todos com igual probabilidade) e tome $\xi \in [0, 1]$ um número aleatório. Se $\xi > 1/2$, faça $d_i = a_i + 1$; caso contrário $d_i = a_i - 1$.

Comparando com as relações de recursão apresentadas na seção anterior, observamos que as rotinas descritas nesta seção correspondem a uma mortalidade de $M = 1$, ou seja, uma situação em que não há sobreposição de gerações e na qual $s = 1$. Os cenários biológicos que iremos simular refletem duas importantes situações relacionadas com os processos evolutivos: evolução neutra e evolução sob seleção estabilizadora. A evolução sob seleção neutra (na qual todos genótipos/fenótipos possuem o mesmo valor de adaptação) possui grande importância biológica por diversas razões.

Em primeiro lugar, a hipótese de seleção neutra resulta em previsões claras sobre frequências de genes, sendo um exemplo clássico as fórmulas do Equilíbrio de Hardy-Weinberg (Hartl e Clark, 2007, pág. 42).

Em segundo lugar, o modelo de seleção neutra é a base para as técnicas de relógios moleculares (Barton et al., 2007; Hartl e Clark, 2007; Futuyma, 2009) que ajudam a estimar datas de divergência em árvores filogenéticas. Nos modelos desta seção podemos simular um cenário de seleção neutra simplesmente tomando $f(x) = 1$, representando um valor de adaptação independente da característica fenotípica.

O caso de seleção estabilizadora também possui importância destacada, pois, além de existirem observações biológicas que indicam que esse tipo de seleção está realmente ocorrendo na natureza (Barton et al., 2007, pág. 527), pode explicar os longos períodos de estase exibidos por características morfológicas de espécies observadas, por exemplo, em fósseis (Stanley e Yang, 1987).

Para simular uma situação de seleção estabilizadora, tomamos $f(x) = e^{-(x-m)^2/v^2}$, onde m representa o ponto ótimo da característica quantitativa e v uma medida de desvio significativo para que se observe uma queda no valor adaptativo.

Finalmente, para obter uma correspondência entre os modelos discretos e o modelo contínuo, temos que determinar uma conexão entre as constantes s , d , μ dos modelos discretos com as constantes r e V do modelo contínuo, o que fazemos na seção a seguir.

3.1. Seleção neutra

No caso da simulação de seleção neutra, tomamos $f(x) = 1$ para todo o domínio de fenótipos, de forma que todos genótipos e fenótipos possuem o mesmo valor adaptativo. Nesse caso, os modelos aditivos genéticos representam uma dinâmica de “movimentação aleatória” da população, uma vez que qualquer indivíduo da população pode ser sorteado para reproduzir-se com a mesma chance.

As probabilidades das direções de movimentação dependerão do modelo de mutação e interação entre genótipo e fenótipo adotado. No caso do modelo 1, as probabilidades são dependentes da localização dos indivíduos no espaço de fenótipos (sendo aproximadamente iguais em ambas direções na região central do domínio).

No caso do modelo 2, as probabilidades são independentes da região do espaço de fenótipos e os indivíduos podem se movimentar para direita ou esquerda com igual probabilidade, sendo que esta última depende somente da taxa de mutação. Ora, a movimentação aleatória microscópica com probabilidades iguais em ambas direções nos leva exatamente ao movimento *Browniano* no nível populacional, descrito macroscopicamente como um processo difusivo.

No caso do modelo contínuo, temos que a hipótese de seleção neutra, ou seja, $f(x) = 1$, nos leva a uma dinâmica dada por:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = rV \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + ru \left(1 - \int_{\Omega} u(x) dx / K \right). \quad (3.10)$$

Para poder comparar resultados das simulações dos modelos 1 e 2 (modelos aditivos genéticos) com o modelo 3 (contínuo), necessitamos escolher os parâmetros r , V e K que correspondam às dinâmicas dos modelos 1 e 2. O parâmetro K é o mais óbvio, uma vez que representa a capacidade de suporte

do meio. Como os modelos discretos possuem um tamanho constante de população P , temos que o valor natural para K é simplesmente $K = P$.

Para obter os valores para r e V observamos que o produto rV desempenha o papel de coeficiente de difusão, de forma que podemos utilizar a relação clássica (Einstein, 1956):

$$\lambda_x = \sqrt{2Dt}, \quad (3.11)$$

onde λ_x é o deslocamento quadrático médio esperado das partículas durante um intervalo de tempo t e D é o coeficiente de difusão. Obtemos diretamente uma fórmula para D :

$$D = \frac{\lambda_x^2}{2t}. \quad (3.12)$$

Temos agora apenas que relacionar estas variáveis com os parâmetros do modelo 2. O parâmetro d , que mede o efeito de uma mutação sobre o fenótipo, é medido em unidades do espaço de fenótipos, e o tempo esperado para que ocorra uma mutação é da ordem de $t = 1/\mu$.

Desta forma, o “deslocamento quadrático médio” dos indivíduos nesse intervalo de tempo será $\lambda_x = d$. Utilizando a relação 3.12, obtemos:

$$D = \frac{d^2\mu}{2}. \quad (3.13)$$

como $rV = D$, qualquer combinação de r e V na forma 3.13 pode relacionar o modelo 3 contínuo com o modelo 2, desde que cumpram-se as condições para aproximação de Stirling (N, t “suficientemente grandes”). Isso é esperado, uma vez que a geração de novos fenótipos está relacionada com ambos fatores: a taxa de reprodução r e o coeficiente de variação V . Entretanto, observamos que os modelos de dinâmica discreta de tempo postulam que não há sobreposição de gerações, de forma que, se não houvesse mortalidade, a dinâmica discreta para a população total seria dada por:

$$P(k+1) = SP(k), \quad (3.14)$$

onde $S = 1$. O parâmetro para o crescimento contínuo correspondente a um crescimento de 100% em uma geração é $R = \ln(1 + S)$.

Assim, dentre os diversos cenários de rV que poderiam representar a dinâmica de tempo discreto, podemos optar por aquela na qual $r = \ln 2$, pois representa uma taxa de geração de novos indivíduos que corresponderia à taxa instantânea de geração de novos indivíduos no modelo discreto. Por completez, realizamos simulações nas quais r assumia os valores de 5, 1, 0.1 e 0.01 e todas apresentaram resultados bastante similares.

Para comparar as simulações dos modelos 1, 2 e 3, devemos definir as condições iniciais e os parâmetros dos modelos. Escolhemos para os modelos 1 e 2 os seguintes valores de parâmetros:

- $N = 100$: o número de genes que influenciam na característica multifatorial.
- $P = 500$: número constante de indivíduos na população.
- $T = 5000$: número de gerações simuladas
- $\mu = 0,1$: probabilidade de mutação por indivíduo por geração.
- $d = 1$: efeito de uma mutação sobre o fenótipo.

Os parâmetros foram escolhidos de forma a facilitar a comparação entre os modelos e minimizar o tempo de simulação necessária para realizar as comparações. A condição inicial escolhida foi que as populações iniciais dos modelos 1 e 2 eram compostas de populações com genótipo uniforme $G = (g_1, \dots, g_n)$, com $g_i = 1$, se $1 \leq i \leq 50$, e $g_i = 0$ se $i > 50$. Dessa forma as populações dos modelos 1 e 2 iniciam concentradas totalmente no fenótipo $x = 50$.

Para o modelo 3 tomamos $K = 500$, $r = \ln 2$ e $V = \frac{d^2 \mu}{2r} = \frac{0,05}{\ln 2}$. Para a condição inicial do modelo contínuo refletir as condições dos modelos 1 e 2, tomamos $u_0(x)$ como:

$$u_0(x) = \frac{N}{\sqrt{\pi(d/20)}} e^{-(x-50)^2/(d/20)^2}, \quad (3.15)$$

de forma que a população inicial total é $N = 500$ e está quase na totalidade contida dentro de $(50 - d, 50 + d)$.

Como os modelos 1 e 2 são de natureza estocástica, realizamos 500 repetições da simulação de cada um deles e comparamos os resultados médios com o modelo contínuo, os resultados são apresentados nas figuras 3 e 4.

Na figura 3, os parâmetros para o modelo 1: $N = 100, P = 500, d = 1, \mu = 0,1$, os parâmetros para o modelo 3: $K = 500, r = \ln 2, V = 0,05/\ln 2$; com média de 500 repetições para o modelo 1 e aproximação numérica da solução para o modelo 3.

Na figura 4, os parâmetros para o modelo 2: $N = 100, P = 500, d = 1, \mu = 0,1$. Parâmetros para o modelo 3: $K = 500, r = \ln 2, V = 0,05/\ln 2$, com média de 500 repetições para o modelo 2 e aproximação numérica da solução para o modelo 3.

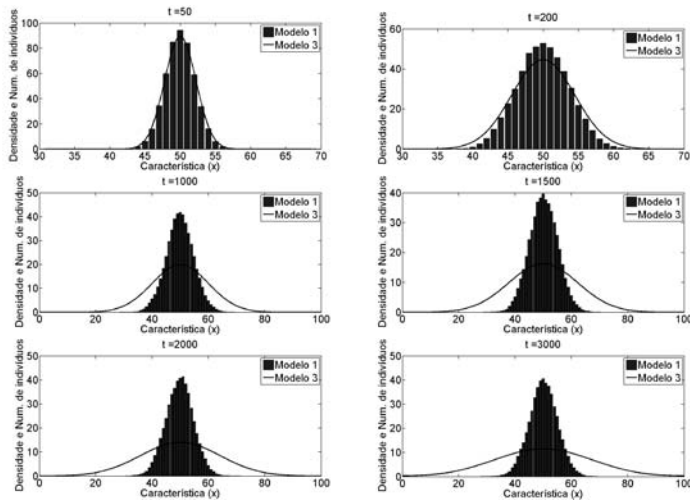


Figura 3: Comparação dos resultados das simulações do modelo 1 com o modelo contínuo no caso de seleção neutra ($f(x) = 1$).

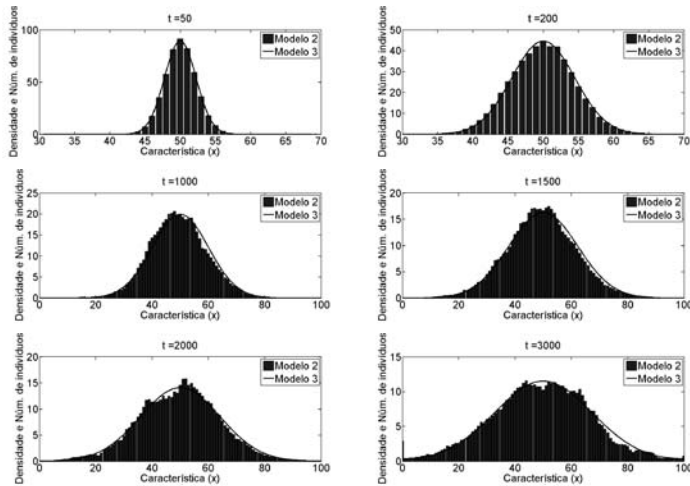


Figura 4: Comparação dos resultados das simulações do modelo 2 com o modelo contínuo no caso de seleção neutra ($f(x) = 1$).

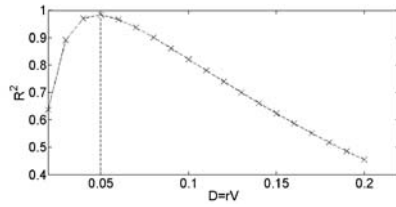


Figura 5: Medida do desvio R^2 em função do parâmetro $D = rV$ do modelo 3.

Para verificar se os valores escolhidos para r e V realmente representam uma boa escolha, utilizamos a medida de ajuste R^2 dada por:

$$R^2(t) = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (c_i(t) - d_i(t))^2}{\sum_{i=1}^n (\bar{d}(t) - d_i(t))^2}, \quad (3.16)$$

onde n é o número de classes de fenótipos, $d_i(t)$ é o número de indivíduos médio previsto pelo modelo 2 (discreto), $c_i(t)$ o número previsto pelo modelo 3 (contínuo) e $\bar{d}(t)$ a média dos valores $d_i(t)$. Como a aproximação de Stirling melhora com $t \rightarrow \infty$, escolhemos $t = 2000$ para comparar os desvios para diferentes valores de r e V . Na figura 5 apresentamos um gráfico de $R^2(2000)$ em função de rV . Observe como o ponto de melhor ajuste corresponde exatamente ao valor de $D = d^2\mu/2$.

O melhor ajuste ocorre quando $D = d^2\mu/2$, parâmetros para o modelo 2: $\mu = 0.1$, $d = 1$. Para construção do gráfico tomamos o modelo contínuo com $r = 1$ e variamos o coeficiente V , calculando o valor de R^2 dos resultados do modelo 3 aos dados de simulação do modelo 2 no instante $t = 2000$.

3.2. Seleção estabilizadora

No caso da seleção estabilizadora, na qual $f(x) = e^{-(x-m)^2/v^2}$, simulamos o caso em que $m = 60$. O parâmetro v , neste caso, define a intensidade da seleção. Como não é o objetivo desta seção analisar profundamente o efeito da intensidade na dinâmica evolutiva, mas ilustrar a correspondência entre os modelos 2 e 3, tomamos simplesmente $v = 100$, simulando situações nas quais o gradiente de seleção é suave.

Nas figuras 6 e 7 apresentamos resultados das simulações dos modelos 1, 2 e 3 para o caso $m = 60$. Observe como, no modelo 1, o mecanismo genético que define a característica quantitativa impede que a população atinja o ponto de maior valor adaptativo.

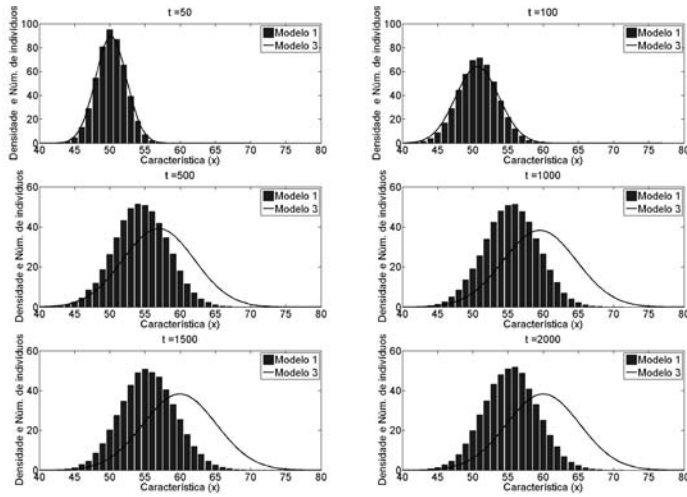


Figura 6: Comparação dos resultados das simulações do modelo 1 com o modelo contínuo no caso de seleção estabilizadora ($f(x) = e^{-(x-60)^2/100^2}$).

Na figura 6, os parâmetros para o modelo 1 foram: $N = 100, P = 500, d = 1, \mu = 0, 1$ e para o modelo 3: $K = 500, r = \ln 2, V = 0, 05/\ln 2$, com média de 500 repetições para modelo 1 e aproximação numérica da solução para o modelo 3.

Na figura 8 apresentamos o fenótipo médio das populações de cada modelo em função do tempo. Durante o processo evolutivo inicial todos modelos apresentam aproximadamente a mesma dinâmica, mas, conforme os fenótipos afastam-se da região central, os fenótipos médios dos modelos 2 e 3 separam-se do fenótipo médio do modelo 1, evoluindo em direção ao ponto de maior valor adaptativo.

O mecanismo genético do modelo 1 impede que a população atinja o ponto de máximo, sendo um exemplo bastante simples do conceito prático de que o processo de seleção natural nem sempre é capaz de encontrar soluções ótimas.

Na figura 8 os parâmetros para os modelos 1 e 2 foram: $N = 100, P = 500, d = 1, \mu = 0.1$ e para o modelo 3: $K = 500, r = \ln 2, V = 0.05/\ln 2$, com média de 500 repetições para os modelos 1 e 2 e aproximação numérica da solução para o modelo 3.

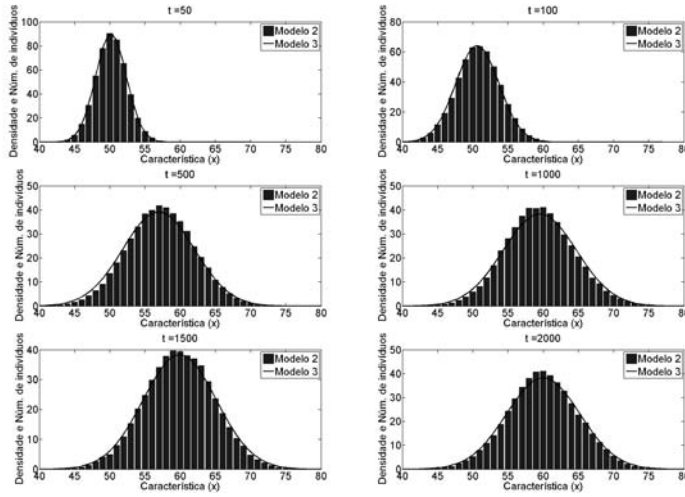


Figura 7: Comparação dos resultados das simulações do modelo 2 com o modelo contínuo no caso de seleção estabilizadora ($f(x) = e^{(x-60)^2/100^2}$). Parâmetros para o modelo 2: $N = 100, P = 500, d = 1, \mu = 0.1$. Parâmetros para o modelo 3: $K = 500, r = \ln 2, V = 0.05/\ln 2$, com média de 500 repetições para modelo 2 e aproximação numérica da solução para o modelo 3.

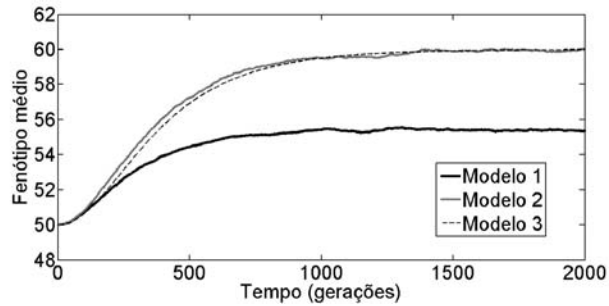


Figura 8: Fenótipos médios para os modelos 1, 2 e 3 no caso de seleção estabilizadora ($f(x) = e^{(x-60)^2/100^2}$).

4. Conclusões

Neste trabalho apresentamos algumas conexões entre o modelo contínuo básico e modelos genéticos aditivos. Essas conexões são importantes por duas principais razões: porque ilustram a conexão entre parâmetros “microscópicos” e “macroscópicos” e porque elucidam as hipóteses biológicas por trás das equações das dinâmicas evolutivas.

Entretanto, devemos observar que o modelo contínuo com mortalidade do tipo Verhulst apresenta, na realidade, uma dinâmica distinta do modelo 2, que supõe uma população de tamanho constante. A boa aproximação numérica dos resultados só ocorrerá nos casos em que a população do modelo contínuo permanecer aproximadamente constante, situação em que os modelos representam o mesmo tipo de dinâmica.

A relação entre os modelos aditivos genéticos apresentadas nessa seção podem fornecer a impressão de que apenas *uma regra* “microscópica” de mutação corresponderia ao modelo básico dado pela dinâmica 2.1.

Agradecimentos

A primeiro autor agradece o apoio do CNPq durante um período de seu doutorado.

Referências

- Assis, R. (2013). *Modelos de Evolução: uma abordagem através de espaços de fenótipos*. Tese de Doutorado, IMECC–Unicamp, Campinas/SP, Brazil (*in Portuguese*).
- Assis, R. e Ferreira Jr., W. (2005). Um modelo diferencial de macroevolução: primeiros resultados. *Biomatemática*, 15:1–12.
- Barton, N. H., Briggs, D. E. G., Eisen, J. A., Goldstein, D. B., e Patel, N. H. (2007). *Evolution*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York.
- Barton, N. H. e Keightley, P. D. (2002). Understanding quantitative genetic variation. *Nature Reviews Genetics*, 3:11–21.
- Carroll, S. B. e Boyd, C. (1992). Host race radiation in the soapberry bug: Natural history with the history. *Evolution*, 46:1052–1069.

- Carroll, S. P., Dingle, H., e Klassen, S. P. (1997). Genetic differentiation of fitness-associated traits among rapid evolving populations of the soapberry bug. *Evolution*, 51:1182–1188.
- Dilda, C. L. e Mackay, T. F. C. (2002). The genetic architecture of the drosophila sensory bristle number. *Genetics*, 162:1655–1674.
- Einstein, A. (1956). *Investigations of the Theory of Brownian Movement*. Dover.
- Fisher, R. A. (1918). The correlation between relatives on the supposition of mendelian inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 52:399–433.
- Futuyma, D. J. (2009). *Evolution*. Sinauer Associates Publishers Inc., Sunderland.
- Haldane, J. B. S. (1924a). A mathematical theory of natural and artificial selection - part i. *Transactions of the Cambridge Philosophical Society*, 23:19–41.
- Haldane, J. B. S. (1924b). A mathematical theory of natural and artificial selection - part ii. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 1:158–163.
- Haldane, J. B. S. (1926). A mathematical theory of natural and artificial selection - part iii. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 23:363–372.
- Haldane, J. B. S. (1927a). A mathematical theory of natural and artificial selection - part iv. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 23:607–615.
- Haldane, J. B. S. (1927b). A mathematical theory of natural and artificial selection - part v. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 23:838–844.
- Haldane, J. B. S. (1930). A mathematical theory of natural and artificial selection - part vi. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 26:220–230.
- Haldane, J. B. S. (1931). A mathematical theory of natural and artificial selection - part vii. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 27:131–136.

- Haldane, J. B. S. (1932a). A mathematical theory of natural and artificial selection - part ix. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 28:244–248.
- Haldane, J. B. S. (1932b). A mathematical theory of natural and artificial selection - part viii. *Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, 27:137–142.
- Haldane, J. B. S. (1934). A mathematical theory of natural and artificial selection - part x. *Genetics*, 19:412–429.
- Hartl, D. L. e Clark, A. G. (2007). *Principles of Population Genetics*. Sinauer Associates Publishers Inc., Sunderland.
- Huchtings, J. A. e Fraser, D. J. (2008). The nature of fisheries- and farming-induced evolution. *Mol. Ecol.*, 17:294–313.
- Kuparinen, A. e Merilä, J. (2007). Detecting and managing fisheries-induced evolution. *Trends Ecol. Evol.*, 22:652–659.
- Levin, S. A. e Segel, L. A. (1982). Models of the influence of predation on aspect diversity in prey populations. *Journal of Mathematical Biology*, 14:253–284.
- Mayo, O. e Franklin, R. (1998). Quantitative trait loci: polygenes revisited and the future of animal breeding. *Jour. Ind. Soc. Ag. Statistics*, 51:147–156.
- Segel, L. A. (1988). Some non-standard modeling techniques in theoretical biology. *Mathematical Biosciences*, 90:201–210.
- Smith, J. M. (1982). *Evolution and the Theory of Games*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Stanley, S. M. e Yang, X. (1987). Approximate evolutionary stasis for bivalve morphology over millions of years: a multivariate, multilineage study. *Paleobiology*, 13:113–139.
- Taylor, C. e Higgs, P. (2000). A population genetics model for multiple quantitative traits exhibiting pleiotropy and epistasis. *Journal of Theoretical Biology*, 203:419–437.
- Weis, A. E., Abrahamson, W. G., e Andersen, M. C. (1992). Variable selection on *Eurosta's* gall size. i. the extent and nature of variation in phenotypic selection. *Evolution*, 46:1674–1697.

- Woodcock, G. e Higgs, P. G. (1996). Population evolution on a multiplicative single-peak fitness landscape. *Journal of Theoretical Biology*, 179(1):61–73.
- Wright, S. (1932). The roles of mutation, inbreeding, crosbreeding and selection in evolution. *Proceedings of the sixth international congress of genetics*, páginas 356–366.
- Wright, S. (1988). Surfaces of selective value revisited. *American Naturalist*, 131:115–123.