

Reg. 18.554



MODELS MATEMÀTICS I DE SIMULACIÓ DEL POLIMORFISME CROMOSÒMIC

PRODUÏT PER INVERSIONS

Memòria presentada per  
optar al grau de Doctor  
en Biologia per la Univer-  
sitat de Barcelona per  
en

JORDI OCAÑA I REBULL

Vist i Plau  
El Director de la Tesi

Dr. ANTONI PREVOSTI I PELEGRIN  
Catedràtic de Genètica  
Director del Departament de Genètica  
Facultat de Biologia  
Universitat de Barcelona

Barcelona, Setembre de 1981.



1. LA QUESTIO DEL SIGNIFICAT EVOLUTIU DE LA RECOMBINACIO

---



## 1. LA QÜESTIÓ DEL SIGNIFICAT EVOLUTIU DE LA RECOMBINACIÓ

### 1.1. Planteig

Probablement la principal característica de les inversions cromosòmiques és el seu efecte sobre la recombinació (discussions generals són White (1973), Sybenga (1975)), per tant la seva problemàtica s'insereix plenament en el context de la qüestió sobre el significat evolutiu de la recombinació i dels seus modificadors, siguin aquest determinats gens (Symchen i Stamberg (1969), Dewees (1975), per un repàs fins l'any 1961: Bodmer i Parsons (1962), un model verbal de l'acció d'eixos loci ha estat proposat per Pandey (1972) basant-se en dades sobre modificadors a bolets) o restriccions d'ordre citològic, com les inversions.

Els treballs de Fisher (1930) i Müller (1932) es prenen usualment com a punt de partida en les discussions sobre el tema. Els arguments verbals d'ambdós s'orienten en el sentit que la presència de recombinació incrementarà la probabilitat o taxa de substitució de mutants avantatjosos, ajuntant en un sol individu les mutacions favorables aparegudes independentment. D'altra banda, assolida una combinació favorable d'al·lels (que interaccionin epistàticament, per exemple) Fisher (1930), pàgina 116 i següents, comenta que un mecanisme reductor de la recombinació serà selectivament afavorit, i s'arribarà eventualment a una hipotètica "congelació" del genotip. Müller (1964) donà una interpretació alternativa dels "avantatges" de la recombinació: com a mecanisme per eliminar més ràpidament els

al·lels recessius desfavorables apareguts per mutació, és a dir, com a minimitzador del llast genètic.

Com ha fet notar Maining (1976), les interpretacions de Fisher-Müller dels anys trenta i la de Müller (1964) no són necessàriament contradictòries, sinó potser dos aspectes que cal tenir en compte a l'hora, encara que els seus arguments afavoreixin la segona interpretació (minimitzador del llast genètic). Contràriament, les dades experimentals a *Drosophila melanogaster* presentades per Watanabe i Yamazaki (1976) semblen no estar d'acord amb la interpretació de Maining (1976), ja que indiquen una forta correlació negativa entre les freqüències d'al·lels deleteris i les d'inversions amb els al·lels deleteris situats principalment a les zones no invertides. Ho interpreten com un efecte de la coadaptació dins de la zona invertida, la qual fa l'efecte de la mutació més sever, en trencar-se un bloc de gens ben coadaptat de manera que s'elimina més ràpidament l'esmenat al·lel. Evidentment es tracta d'una situació diferent a la plantejada per Müller (1964), però el fet cert és que un mecanisme reductor de la recombinació sembla que vagi associat a un mecanisme de reducció del llast genètic. Si més no, aquestes aparents contradiccions semblen indicar la necessitat d'un tractament més precís de la qüestió.

Una anàlisi més rigorosa es pot intentar emprant la terminologia i idees matemàtiques de la genètica de poblacions. Les deduccions fetes a partir de models matemàtics tenen l'avantatge de posseir un

rigor molt més gran, a costa d'unes suposicions simplificadores tot sovint excessives, necessàries per poder partir d'una situació prou simple per ésser descrita matemàticament (per exemple 2 loci, 2 al·lels per locus, funcions molt simples per calcular la viabilitat ...) i per poder manegar els conceptes amb facilitat, com ara suposar la població infinita, la qual cosa permet donar un tractament a les poblacions semblant als dels gasos, oblidant la variació individual i analitzant el promig.

La simulació és una altra via possible: pot partir de suposicions molt més generals, encara que també restrictives. La suposició de població finita, en tota una classe de models, és imposada per les pròpies limitacions de la computadora. De fet la grandària poblacional és sovint "massa" petita, fent intensos els efectes de la deriva. Per evitar això, de vegades certs paràmetres, com la pressió de selecció, es fan artificialment grans, cosa que minimitza el grau de perturbació aleatòria del models. Les deduccions manquen del rigor propi del primer mètode, ja que s'extreuen dels resultats de pseudo-experiments simulats per la màquina, sota les condicions imposades per l'investigador.

Com veurem més endavant, la grandària poblacional sembla crucial en els resultats obtinguts pels autors que han tractat el tema.

## 1.2. Models deterministes

El primer model matemàtic referit a aquesta qüestió fou el proposat per Kimura (1956), a partir del model verbal proposat per She

pard (1955). Es tracta d'un model amb població infinita (determinista), 2 loci i 2 al·lels per locus, temps continu i amb una matriu de viabilitats dels genotips simètrica. L'esmentat model permet mantenir els dos loci polimòrfics, el polimorfisme és estable si i solament si els loci estan lligats. Un cop assolit un polimorfisme estable, s'imagina l'aparició d'un mecanisme reductor de la recombinació, concretament es parla d'una inversió. Es demostra que, segons en quin gamet aparegui (en un gamet en fase d'acoblament, amb eficàcia superior a la mitjana) els gamets invertits aniran incrementant en freqüència fins a substituir el tipus original d'aquell genotip concret.

El model de Lewontin i Kojima (1960) és similar al de Kimura (1956) però per temps de generació discret. Eixos models foren generalitzats per Bodmer i Felsenstein (1967) qui n'estudià exhaustivament les propietats, deduint les condicions per l'existència de desequilibri gamètic quan hi ha equilibri a les freqüències gamètiques (la qual cosa no ha de produir-se forçosament: Kojima i Kelleher (1961). El desequilibri gamètic sembla que jugui també un paper central en aquesta problemàtica, com es veurà més endavant.

A Nei (1967, 1969) després de donar abundant bibliografia experimental sobre la modificació de les freqüències de recombinació mitjançant selecció, es discuteixen dos models, en la línia dels de Kimura (1956) i Bodmer i Felsenstein (1967) en els quals hi ha increment de la intensitat de lligament afavorida selectivament. Es tracta d'un model haploïde i un altre de diploïde ambdós en els casos

d'una mutació estructural i d'un locus regulador de la recombinació, no lligat al sistema estudiat. El mecanisme reductor (en el cas de canvi estructural) progressa quan apareix en un cromosoma en estat d'acoblament i amb eficàcia superior a la mitjana de la població. Karlin i Feldman (1970), en un estudi molt formalitzat i exhaustiu dels models anteriors, arribaren a les mateixes conclusions.

També per un model de població infinita, a Eshel i Feldman (1970) hi ha diversos exemples, escollint adequadament les matrius d'eficàcies, en contradicció amb al model de Fisher - Muller dels anys 30, on es comprova que una població sense recombinació presenta una freqüència de gamets favorables superior que una amb recombinació. En la discussió, a la vista de la presència de recombinació a la natura, s'atribueixen els resultats a un model massa restrictiu. En particular es discuteixen els models amb població finita i la possibilitat d'ambients canviants que afavoririen la presència de recombinació.

Feldman (1972) establí la teoria determinista general dels gens modificadors de la recombinació entre dos loci, sense trobar cap avantatge selectiu a la recombinació en tres casos concrets: eficàcies additives, multiplicatives i simètriques, analitzats mitjançant les seves equacions.

En canvi a Strobeck, Maynard Smith i Charlesworth (1976), a partir de les equacions de Feldman (1972), es té un cas en el qual un al·lel recessiu afavoridor de la recombinació augmenta en freqüència,

segons es comprova en analitzar numèricament les equacions. Cal remarcar que l'exemple d'Strobeck i col·laboradors tracta el cas d'un nou al·lel favorable aparegut en una freqüència inicial infinitesimal, mentre que els altres models deterministes parteixen de poblacions en equilibri. En aquest aspecte els seus resultats semblen concordar bé amb les previsions de Fisher (1930), sobre la influència de la recombinació en el progrés d'al·lels favorables apareguts per mutació, i amb l'anàlisi de poblacions finites.

Lewontin (1964 a, 1964 b) establí els fonaments de la teoria de terminista per  $n$  loci lligats, definí les equacions generals i estudià les propietats, analíticament i (principalment) pel mètode numèric dels operadors genètics, ja que les equacions resultants són quasi intractables analíticament. Els resultats són equivalents als obtinguts per dos loci, concretament és de remarcar que els loci poden estar en desequilibri gamètic als estats d'equilibri en les freqüències gamètiques. Aquest desequilibri és afavorit per les interaccions epistàtiques positives i pel lligament, les poblacions amb més intensitat de lligament posseeixen una eficàcia mitjana superior, és a dir, tampoc no es troba cap avantatge a la recombinació. Aquest efecte sobre l'eficàcia mitjana s'interpreta com degut a la selecció simultània sobre un mateix individu de diferents homozigots deleteris (en el cas de models heteròtics), quan hi ha desequilibri al lligament: la mort o la no reproducció d'un individu treu de la població homozigots deleteris a diversos loci en una proporció superior que quan els al·lels s'associen a l'atzar, amb el resultat que menys indivi-



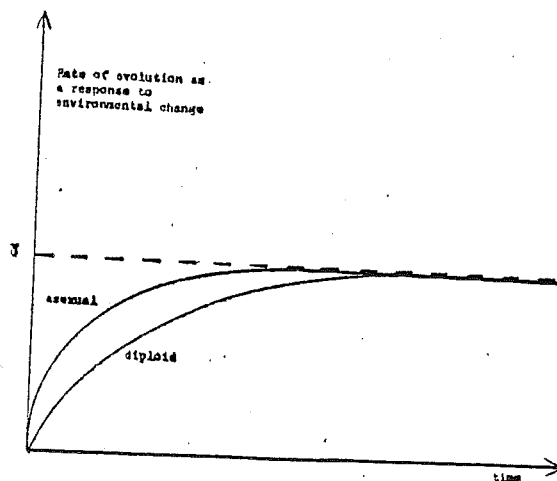
us han d'ésser eliminats, el llast és menor i l'eficàcia mitjana superior. Aquest efecte "avantatjós" del desequilibri gamètic, associat al lligament fort, s'oposa a la interpretació de Müller (1964) i als resultats dels autors que han analitzat el cas finit.

La teoria determinista necessària per explicar l'aparició de supergens, a base de reducció selectiva de la recombinació, en el cas d'un nombre  $n$  qualsevol de loci es troba en part en el model geomètric-qualitatiu de Turner (1967 a). En un treball posterior Turner (1967 b) intentà trobar perquè el genotip no arriba a una total "congelació", mitjançant una sèrie d'arguments verbals, en el sentit que en el cas de  $n$  loci, amb  $n$  prou gran, no és certa la tendència de la freqüència de recombinació vers un mínim, sinó vers un òptim (deducció semblant a la de Darlington (1939), capítol 15) en el qual l'eficàcia biològica mitjana de la població assolirà un màxim. Aquest òptim de recombinació dona lloc a l'aparició de blocs de gens coadaptats i amb una freqüència de recombinació molt baixa entre ells, però amb recombinació més o menys lliure entre blocs. Els arguments de Turner (1967 b) han estat rebutjats per Lewontin (1971), en un treball en el qual es demostra, en el cas determinista, que si les freqüències genotípiques d'equilibri són una funció contínua del grau de recombinació, l'eficàcia mitjana és màxima en absència de recombinació. Per tant, la no congelació del genotip es pot justificar si argumentem avantatges evolutius a llarg termini (realment difícils d'integrar en la teoria clàssica) o potser en alguna restricció de tipus mecànic (Darlington (1939), capítol 14, discutí la necessitat

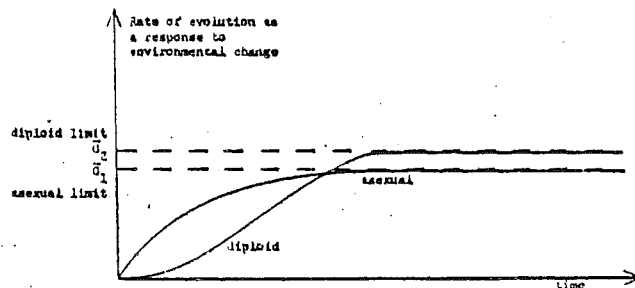
mecànica de l'encreuament perquè la meïosi pugui progressar normalment), però no en criteris de maximització de l'eficàcia mitjana.

La qüestió de la maximització de l'eficàcia biològica mitjana d'una població està estretament relacionada amb la teoria del lligament. Sembla que el teorema fonamental de la selecció natural de Fisher (1930) segueix essent vàlid en el cas d'un locus per un nombre qualsevol d'al·lels (Scheuer i Mandel (1959)) i també en el cas de  $n$  loci ( $n \geq 2$ ) no lligats (Wright (1949)). El treball de Moran (1964) indica que en el cas de dos loci lligats, el teorema de Fisher no és un resultat general. Turner (1967 a) ha generalitzat el teorema fonamental pel cas de dos loci, de tal manera que, de fet, deixa d'ésser "fonamental" i amb un valor predictiu general quant a l'increment de l'eficàcia mitjana. Kimura (1965) ha demostrat que el teorema fonamental segueix essent vàlid, en un model determinista per dos loci lligats, quan es dona "quasi equilibri en el lligament" condició definida pel fet que  $x_1 x_4 / x_2 x_3$  sigui constant en evolucionar la població vers l'equilibri, essent  $x_1, x_4$  les freqüències dels cromosomes en acoblament i  $x_2, x_3$  les dels cromosomes en repulsió. La interpretació d'aquest "quasi equilibri" resta poc clara. Deakin (1973) ha demostrat que la condició de Kimura és necessària i suficient, en un model simètric de viabilitat, per a la validesa del teorema fonamental. A més ha demostrat (només en part, perquè les equacions són difícils de tractar) a partir d'un model determinista sobre el polimorfisme cromosòmic per inversions (Deakin, (1972)) que un tal polimorfisme no serà estable si no va associat a una maximització de l'eficàcia mitjana poblacional.

Un treball força interessant, però difícil de situar en aquesta discussió, a causa de la metodologia matemàtica emprada, diferent de la usual en Genètica de poblacions, és l'article d'Eshel (1971), on es defineix un model determinista d'una població amb un conjunt infinit i no numerable d'eficàcies dels tipus biològics, sotmesa als efectes de la mutació i la selecció. Es discuteix un model "asexual" i un altre "sexual". Ambdós termes s'han de prendre en un sentit molt lax; el model sexual implica una connectivitat més gran dins del sistema, en el sentit que uns tipus poden produir-ne d'altres per causes que no siguin la mutació (com la recombinació). Estableix un teorema fonamental: la taxa de canvi evolutiu en el límit (temps infinit), donada una distribució d'eficàcies inicial, depèn exclusivament de la llei de mutació i és independent de què el sistema sigui sexual o no.



Però la velocitat d'apropament a aquesta taxa límit és molt superior (en temps finits i inicials) per un sistema asexual, disminuint monotònicament en disminuir el nombre de restriccions a la sexualitat (per exemple, és superior en una població diploide amb aparellament restringit que en una amb aparellament a l'atzar). Dedueix per tant que el sexe assegura que la resposta adaptativa no sigui massa ràpida, preserva de l'adaptació a canvis ambientals irregulars i temporals, és com una reserva de variabilitat. En aquest sentit les inversions, com a restricció en la connectivitat entre genotips, es podrien considerar com un mecanisme d'adaptació oportunista i ràpida.



Algunes dades que semblen indicar l'existència d'una taxa de mutació més gran en els organismes superiors, fan afirmar a l'autor que el sexe els permet suportar una taxa de mutació més elevada, que portara a una raó d'evolució superior a llarg termini.

### 1.3. Models en poblacions finites

En el cas finit són rars els desenvolupaments matemàtics, és més usual la descripció i l'anàlisi dels sistemes mitjançant models de simulació, sobretot a partir dels anys seixanta, gràcies al gran desenvolupament dels mitjans de tractament automàtic de la informació.

Una població finita, caracteritzada per un nombre  $n$  qualsevol de loci polimòrfics, evolucionarà, encara que no experimenti cap tipus de selecció, vers un estat de progressivament més gran desequilibri al lligament, tal com demostrà Sved (1968). Aquest desequilibri és tant més gran com més petita sigui la grandària de la població. Això porta com a conseqüència que molts gens (en realitat neutres) lligats a d'altres seleccionats mitjançant algun mecanisme mantenidor del polimorfisme, com ara la superioritat dels heterozigots, mostrin valors selectius aparents i es mantinguin en estat polimòrfic a despit dels efectes de deriva. Les grans quantitats de loci polimòrfics observades poden explicar-se, segons Sved, per l'existència d'uns pocs loci mantinguts polimòrfics selectivament, als quals els altres (neutres) estan lligats. En particular, això es podria relacionar amb els polimorfismes enzimàtics associats a polimorfismes cromosòmics, trobats al laboratori, si dins de la zona invertida hi haguessin uns quants loci seleccionats (per exemple gens reguladors), el polimorfisme a altres loci (en realitat neutres) de la inversió seria una conseqüència d'aquest efecte. Els resultats teòrics de Sved (1968) són ratificats per experiments de si

mulació finita, amb valors selectius (deterministes) de cada genotip com una funció multiplicativa del grau d'heterozigosi.

El treball de simulació de Wills, Crenshaw i Vitale (1970) sobre el manteniment de polimorfismes al·lèlics a poblacions finites, està en una línia semblant a les prediccions de Sved (1968) en una situació diferent. Eixos autors simularen una població finita amb polimorfisme al·lèlic mantingut per heterosi, amb selecció a nivell de l'organisme complet funció del grau d'heterozigosi global, sense distingir els diferents loci, i sense interaccions entre ells, al contrari de Sved (1968). Evidentment, quan el nombre de loci és gran, la part d'eficàcia associada a cada un d'ells és petita, i es tendeix vers una situació de "quasi neutralitat". Amb una grandària poblacional de 100 (imposada per limitacions tècniques) es poden mantenir alts graus de polimorfisme al·lèlic, fins i tot a baixes pressions de selecció i quan la població inicial inclou molts loci propers a la fixació, si el grau de lligament entre loci és prou fort. Com més gens s'inclouen en un cromosoma de longitud genètica fixa, (s'arribaren a simular cromosomes de 400 loci), més gran és la tendència a produir ordre al llarg del cromosoma, a base de coexistència de blocs de loci fixats amb blocs en desequilibri en el lligament, amb seqüències complementàries, que redueixen l'eficàcia de la recombinació per trencar el desequilibri. Es suggereix que en períodes llargs de temps, els cromosomes poden haver esdevingut altament organitzats, de manera que el polimorfisme al·lèlic es mantindria inclús en períodes posteriors de baixa selecció. Aquesta tendència a la producció "d'or

dre" al llarg del cromosoma també es troba a les experiències de simulació de Franklin i Lewontin (1970) (cristal·lització del genoma) on amb una funció d'eficàcia multiplicativa i amb un esquema de selecció "dura" (vegeu l'apartat 3.2), quan el nombre de loci estudiats és superior a 2, a partir de nuclis inicials de desequilibri en el lligament es formen ràpidament blocs de gens en desequilibri, perquè els loci interactuen més fortament amb aquests blocs inicials que amb els altres loci individuals.

Aquests resultats es precisaren a treballs posteriors del mateix equip (Wills i Miller (1976)). La nova sèrie de treballs de simulació i estudis teòrics mostrà que la tendència a l'organització del cromosoma, reductora de la recombinació, no ha d'ésser forçosament la norma general i que una població que recomбини lliurement pot ésser més eficient quant a mantenir el polimorfisme, en permetre graus més alts d'heterozigosi. Això és degut que quan la selecció és per valors intermitjos de les freqüències gèniques, el desequilibri al lligament produït per la manca de recombinació, en poblacions finites, disminueix l'eficàcia de la selecció. Aquest resultat coincideix amb les experiències de simulació de Robertson (1970) i amb les dades experimentals de Mc.Phee i Robertson (1970) per selecció direccional. En canvi quan es donen interaccions epistàtiques, l'existència de lligament intens sembla un avantatge.

Felsenstein (1974) en un repàs de la literatura existent sobre el significat evolutiu de la recombinació, remarcà la diferència dels resultats obtinguts pels autors que treballen amb població infi

nita, que en general no troben cap "avantatge" a la recombinació i els autors que treballen amb població finita, que sí que n'hi troben. Analitzà els models de Fisher (1930) i Müller (1932), Müller (1964) i l'efecte de Hill i Robertson (1966) i demostrà l'equivalència de tots tres quant al mecanisme subjacent: a causa del desequilibri en el lligament produït per deriva a les poblacions finites, certs loci interfereixen en la resposta a la selecció de d'altres, si hi estan lligats. Els treballs de simulació de Felsenstein (1974) confirmaren també l'existència d'un mecanisme d'aquest tipus.

Part de l'argumentació anterior, sobre el significat de la recombinació, dóna lloc a enunciats referits a criteris de selecció de grup ("és selectivament avantatjós per la població ...", "porta a una maximització de l'eficàcia mitjana ..."). Felsenstein i Yokoyama (1976) han demostrat que els arguments i resultats de les simulacions de Felsenstein (1974), referits a selecció de grup, es poden representar mitjançant un model de selecció individual. Això és general quan la recombinació és controlada per un locus en el qual l'al·lel recessiu és l'afavoridor de la recombinació. En d'altres situacions no hi ha una solució clara per aquest problema.

Felsenstein i Yokoyama (1976) mitjançant experiències de simulació, seguides d'una acurada anàlisi estadística, trobaren que hi ha una selecció efectiva a favor de l'al·lel incrementador de la recombinació en un conjunt de supòsits experimentals molt complet. Els models deterministes de Strobeck, Maynard Smith i Charlesworth (1975) i de Williams i Mitton (1973), són, llevat de certs detalls, essen-



cialment equivalents al finit de Felsenstein i Yokoyama (1976) i coincideixen també en els resultats.

#### 1.4. Resum i discussió

La situació actual de la problemàtica de la recombinació, quan es consideren les eficàcies biològiques independents de les freqüències (gèniques, cromosòmiques, zigòtiques) i en un ambient, i per tant amb unes eficàcies, constant en l'espai i el temps, és aproximadament la següent:

D'una banda els models deterministes rarament posen de manifest cap avantatge selectiu de la recombinació, la tendència general és la congelació del genotip. Certs models deterministes (Kimura (1956), Nei (1967, 1969), etc. ...) mostren que la tendència general serà l'increment progressiu de la freqüència d'un mecanisme que impideixi o dificulti la recombinació. Els mateixos models acostumen a portar associat un increment de l'eficàcia mitjana de la població amb un de creixement de les freqüències de recombinació. La sensació general que se'n desprèn és que les limitacions a la recombinació són un mecanisme d'adaptació ràpida i oportunista en un ambient estable.

Altres models, sense discutir la dinàmica del mecanisme regulador de la recombinació, també troben associada una eficàcia mitjana superior a un lligament més intens (Lewontin (1971)).

Quan s'analitza el paper del desequilibri en el lligament (Lewontin (1964 a)) es posa de manifest que aquest és fonamental, tant

a l'adaptació ràpida com a l'eliminació de mutacions deletèries i és propiciat pel lligament intens i per les interaccions epistàtiques.

Abans de discutir el quadre general dels models finits convindria fer alguns comentaris crítics sobre la validesa dels models deterministes a les situacions reals. Primerament es pot fer la crítica evident que sovint les suposicions (grandària infinita, aparellament a l'atzar ...) en les que es basen i que sempre representen idealitzacions de la realitat, no són vàlides; realment això no és cap argument decisiu contra aquests models, l'únic que es pot dir és que quan aproximadament es compleixin tals condicions, el model serà una descripció suficientment vàlida de la realitat. A més, sovint es reconeix que un model és una primera aproximació i que es pot anar complicant per fer-lo cada cop més adequat per analitzar la realitat.

Una crítica més profunda afecta alguns dels treballs citats anteriorment i altres comentats en les següents seccions. Com s'ha vist diversos d'ells es basen en a) criteris d'optimització (normalment de maximització de l'eficàcia mitjana) associada amb les possibles "estratègies" (recombinació, no recombinació p.e.) de les poblacions b) criteris de selecció de grup (és adequat, és beneficiós, etc. per a la població, l'especie ...). Ambdós tipus de criteris, relacionats entre ells, presenten nombrosos problemes lògics com a explicacions vàlides d'allò que s'observa a les poblacions. Wiens (1976) ha resumit els punts essencials d'aquesta qüestió. Quant als criteris d'optimització puntualitza que normalment suposen cert que: 1) el sistema població-ambient és en equilibri, 2) com a mínim una component de

l'ambient és constantment limitant, 3) no hi ha cap relaxació temporal de les pressions de selecció que afavoreixen l'òptim, 4) l'ambient disponible és constantment i totalment ocupat, 5) l'òptim és estable (p.e. no canvia el fenotip òptim al llarg del temps), 6) l'òptim és realment assolible (p.e. no es té en compte cap possible efecte de la història passada del sistema, com ara un efecte fundador). Respecte als criteris de selecció de grup hi ha seriosos problemes per encaixar-los en la teoria clàssica de la selecció natural, basada en la selecció a nivell individual.

En els models amb població finita no sembla que existeixi tal unitat quant als resultats. Cal remarcar que es tracten dos problemes diferents, d'una banda el manteniment del polimorfisme al·lèlic, d'una altra la velocitat d'adaptació i d'eliminació d'al·lels deleters. Ambdós però estan relacionats amb una qüestió més profunda: l'efectivitat de la selecció com a força oposada als efectes de la deriva genètica.

L'anàlisi de la velocitat de substitució d'al·lels favorables i de la taxa d'eliminació de llast genètic (Felsenstein (1974), Felsenstein i Yokoyama (1976), Hill i Robertson (1966), etc. ...) coincideixen a mostrar a la recombinació com un mecanisme afavoridor de la resposta selectiva ràpida, en oposició als resultats dels models deterministes, els quals freqüentment no inclouen la mutació (excepte Eshel (1971)), amb una població inicial en equilibri on ja són presents tots els tipus (contràriament al cas finit), és lògic que un mecanisme preservador de la combinació al·lèlica afavorida i ja present a

una freqüència inicial d'equilibri, mostri les propietats trobades als models deterministes: es tracta d'incrementar la freqüència del tipus cromosòmic més eficaç i de disminuir la dels altres, no de propiciar la seva aparició ni d'evitar que es perdi a causa de la deriva. Les dades experimentals, en selecció artificial, de Mc.Phee i Robertson (1970) semblen confirmar l'existència real de mecanismes d'aquest tipus.

L'acurada anàlisi matemàtica realitzada per Karlin (1973) amb models deterministes i aleatoris, sembla que confirmi, en un context una mica diferent, aquestes idees. Karlin estudià els possibles "avantatges" de la recombinació en una població haploide, pel cas de dos loci amb dos al·lels per locus A,a i B,b. Els individus d'aquesta població experimenten una fase "sexual" a la qual es pot produir recombinació i segregació posterior d'individus recombinats. Concretament es suposa un cicle vital

mutació  $\longrightarrow$  "aparellament" aleatori  $\longrightarrow$  segregació  $\longrightarrow$  selecció

Els genotips possibles són AB, Ab, aB i ab i es considera que el tipus "salvatge" és ab, existeix una taxa de mutació  $\mu$  de  $a \rightarrow A$  i de  $b \rightarrow B$  i despreciable en sentit contrari. Les freqüències dels genotips a la generació  $t$  són  $x_1^{(t)}$ ,  $x_2^{(t)}$ ,  $x_3^{(t)}$  i  $x_4^{(t)}$  respectivament, indicarem  $x_i^{(t)}(r)$  quan es vulgui recalcar que depenen de la taxa de recombinació  $r$ .

Pel cas determinista (grandària poblacional  $N$  infinita) i suposant les eficàcies  $W_1$ ,  $W_2$ ,  $W_3$  i 1 pels quatre genotips AB, Ab,

aB i ab es demostra que

a) Pel cas que tots els genotips mutants són avantatjosos i hi ha eficàcia "super-multiplicativa":  $W_1 > W_2 \cdot W_3 > 1$  amb  $W_2 > 1$ ,  $W_3 > 1$ , aleshores si el desequilibri al lligament D a la generació inicial és positiu o nul:  $D^{(0)} \geq 0$  es compleix que si  $r > r^*$ :  $x_1^{(t)}(r) < x_1^{(t)}(r^*)$ , per tot  $t \geq 1$ , és a dir que en tot moment serà superior la freqüència de mutants avantatjosos AB a la població amb menor probabilitat de recombinació (en particular per a  $r^* = 0$  la freqüència  $x_1^{(t)}(r^*)$  serà màxima). En canvi si  $D^{(0)} < 0$ , sota certes condicions que lliguen  $r$  amb les eficàcies i per la taxa de mutació  $\mu$  suficientment baixa, pot ser que  $x_1^{(t)}(r) > x_1^{(t)}(0)$  per  $r > 0$ , és a dir que és "avantatjosa" la recombinació. Karlin comenta que aquesta situació es podria donar quan es barregen i ocupen un nou mitjà on AB és favorable, dues poblacions abans aïllades i polimòrfiques (ab, Ab) i (ab, aB), situació discutida per Maynard Smith (1971) (vegeu l'apartat 3.4.4) estudiant els "avantatges" de la recombinació en un medi heterogeni.

b) quan tots els genotips mutants són avantatjosos i hi ha eficàcia "multiplicativa"  $W_1 = W_2 \cdot W_3 > 1$ ,  $W_2 > 1$ ,  $W_3 > 1$ , aleshores si  $D^{(0)} = 0$ , es té  $x_1^{(t)}(r) = x_1^{(t)}(r^*)$  per tot  $(r, r^*)$  i  $t \geq 1$ , no hi ha cap efecte de la recombinació; en cas contrari

$$D^{(0)} > 0 \implies x_1^{(t)}(r) < x_1^{(t)}(0), \quad t \geq 1$$

$$D^{(0)} < 0 \implies x_1^{(t)}(r) > x_1^{(t)}(0), \quad t \geq 1$$

c) Quan els mutants simples són deleteris però el mutant doble és avantatjós

$$W_1 > 1 > W_i, \quad i = 2, 3$$

és té l'única situació segons aquest model on pot haver-hi un polimorfisme estable (els casos a, b impliquen la fixació asimptòtica de AB). Quan  $(1-r)W_1 < 1$  existeix  $\mu_0$  tal que per tot  $\mu < \mu_0$  existeix un equilibri  $(x_1^*, x_2^*, x_3^*, x_4^*)$ , amb  $\sum_{i=1}^3 x_i^* < \varepsilon(\mu_0)$  on  $\varepsilon(\mu_0) \rightarrow 0$  quan  $\mu_0 \rightarrow 0$ . En canvi quan  $(1-r)W_1 > 1$  s'arriba a la fixació de AB al marge de  $\mu$ .

Si més no al cas haploide els possibles "avantatges" de la recombinació són altament dependents del patró selectiu i de les condicions inicials de desequilibri al lligament. En un model determinista similar però en temps continu, sense selecció (i amb la suposició que les conclusions seguiran essent aproximadament vàlides per coeficients de selecció baixos) s'obtenen uns resultats qualitativament iguals als anteriors (dels punts a i b).

Karlin (1973) també estudià l'efecte de la grandària poblacional finita  $N$ , adaptant les idees del model de Wright-Fisher de mostatge aleatori binomial dels gamets al model determinista anterior, però sense selecció. Aquest model és un procés estocàstic amb temps discret i espai d'estats finit

$$\Omega = \{(i_1, i_2, i_3, i_4) \mid \sum_{j=1}^4 i_j = N, \quad i_j = 0, 1, 2, 3, \dots, N\}$$

on  $i_j$  indica el nombre d'individus amb genotip  $j$  ( $j=1,2,3,4$ ). Considera que els dos paràmetres més interessants són  $E[T(i)]$ , l'esperança de temps passat fins a la fixació d'AB (estat absorvent  $(N,0,0,0)$ ) a partir de l'estat  $i \neq (N,0,0,0)$ , i  $E[\tau(i)]$ , l'esperança de temps fins a l'aparició del primer individu AB si es parteix de  $i = (i_1, i_2, i_3, i_4)$  amb  $i_1 = 0$ . El càlcul analític d'aquestes esperances és pràcticament impossible per  $N > 10$ . Si es fa numèricament per  $N \leq 20$  i mitjançant simulació finita per  $N = 100$  i  $N = 1000$  s'obté que quan  $D^{(0)} = 0$ , contràriament al cas del model determinista,  $E[T(i)]$  és una funció monòtona creixent de  $r$  (és a dir que hi ha un "desavantatge" de la recombinació). Aquest efecte es perd quan  $N \rightarrow \infty$ . Si es parteix de l'estat  $(0,1,1,N-2)$ , amb  $D^{(0)} < 0$ , s'obté que  $E[T(i)]$  és una funció decreixent de  $r$ , d'acord amb el model determinista. En canvi  $E[\tau(i)]$  sempre és una funció decreixent de  $r$ .

Els mateixos resultats es troben si s'analitza numèricament i mitjançant simulació un model segons un procés, en temps continu i estats finits, de naixement, mort, mutació i recombinació.

Per tant, per grandàries poblacionals finites, es troba que el significat de la recombinació, a més de les condicions de desequilibri inicials, varia segons es consideri el temps fins a l'aparició del primer genotip mutant doble (recombinació favorable) o el temps fins a la fixació d'aquest genotip (recombinació desfavorable).

Apart de la possible artificiositat de les suposicions inicials d'eixos models, ja esmentada i que es discutiran més endavant, quant

als models de simulació finits cal dir que usualment són deficients respecte al seu "realisme" a l'hora de representar els processos genètics. Concretament, la selecció i la gametogènesi de vegades no coincideixen gaire amb la seva descripció biològica. Tot això es discutirà més a fons en parlar de les tècniques de simulació. De moment cal tenir-ho present com un possible factor per explicar els resultats, que podrien no ser reflex d'una propietat biològica sinó d'una limitació del model de simulació.