UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE FÍSICA DE SÃO CARLOS
DEPARTAMENTO DE FÍSICA E INFORMÁTICA

Modelos Evolucionários de Envelhecimento Biológico

Nazareno Getter Ferreira de Medeiros

Tese apresentada ao Instituto de Física de São Carlos, Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Doutor em Ciências: Física Básica

ORIENTADOR: *Prof. Dr. Roberto Nicolau Onody*

SÃO CARLOS

2001

Medeiros, Nazareno Getter Ferreira de
Modelos Evolucionários de Envelhecimento Biológico/Nazareno Getter
Ferreira de Medeiros. - - São Carlos, 2001
119 p.

Tese (Doutorado) - - Instituto de Física de São Carlos, 2001.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Nicolau Onody

1. Mecânica Estatística. 2. Envelhecimento Biológico.
I. Título.

Aos meus pais e às minhas irmãs.

Agradecimentos

- À minha querida Tereza.
- Ao caríssimo Prof. Roberto Nicolau Onody pela orientação, dedicação e amizade.
- Aos estimados amigos, Henrique Freire, João Vítor, Reginaldo Zara, Carlos Alberto, Claudia Bonardi, Cristiane Barbieri, Maria do Rosário, Maria Suzana, Ednalva Vidotto e Paulo Alexandre, pelas agradáveis horas que suas companhias me proporcionaram.
- A todos os colegas de trabalho, especialmente ao Paulo Roberto, Viviane, Fabrício, Vivaldo e Marcelinho.

Este trabalho foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

Resumo

As teorias existentes para o estudo do fenômeno de envelhecimento biológico são divididas basicamente em duas categorias: teorias bioquímicas e teorias evolucionárias. As teorias bioquímicas associam o envelhecimento a danos que podem ocorrer nas células, tecidos, órgãos e às imperfeições dos mecanismos bioquímicos responsáveis pela manutenção da vida. As teorias evolucionárias, por sua vez, explicam o envelhecimento sem recorrerem a mecanismos bioquímicos específicos. Elas são de natureza hipotético-dedutiva associando o envelhecimento ao resultado de uma história de vida, ajustada pelo processo de seleção natural, que garante a perpetuação de uma espécie. Por apresentar estas características, as teorias evolucionárias são mais adequadas à utilização dos métodos da Física. Todo nosso trabalho será desenvolvido à luz destas teorias.

Na primeira parte deste trabalho fazemos uma rápida discussão acerca das dificuldades em se determinar com rigor, propriedades biológicas que possam ser usadas com eficiência no processo de quantificação do envelhecimento. Mostramos que uma das formas mais eficientes para a detecção do envelhecimento é por meio da análise das taxas de mortalidade, realizadas com a ajuda de tabelas atuarias. Estas tabelas apontam para a existência de uma lei de mortalidade, responsável por padrões específicos de mortalidade, em populações nas quais se observa o envelhecimento. Expomos as hipóteses centrais sobre as quais se baseiam tanto as teorias bioquímicas quanto as teorias evolucionárias e, ainda, os mecanismos de envelhecimento utilizados por estas duas teorias.

Propomos um modelo para populações estruturadas por idade contendo os principais ingredientes das teorias evolucionárias de envelhecimento a saber, mutações benéficas e deletérias, hereditariedade, taxas reprodutivas e seleção natural. Encontramos uma solução exata para este modelo e mostramos que o mesmo não apresenta envelhecimento. Calculamos as probabilidades de sobrevivência médias e o expoente de crescimento Malthusiano cujos resultados indicam que o modelo pode exibir extinção populacional. Acreditamos que este modelo possa ser aplicado no estudo de populações de protozoários e celenterados.

Por meio de um formalismo matricial, encontramos uma solução exata para a evolução temporal do modelo de Partridge e Barton na presença do vínculo pleiotrópico, mutações somáticas e fecundidades arbitrárias. São determinados valores de estado esta-

cionário para as probabilidades de sobrevivência médias e para o expoente de crescimento Malthusiano. A idade média da população também é calculada e exibe um decaimento tipo lei de potências.

Por último estudamos o modelo de envelhecimento proposto por Heumann e Hötzel. Por meio de pequenas modificações neste modelo, mostramos, que ao contrário do que se acreditava, ele é capaz de sustentar populações com mais de três idades. Além disso, nossas simulações mostram que este modelo apresenta uma grande quantidade de resultados interessantes, tais como, senescência catastrófica, lei de mortalidade de Gompertz e a influência que diferentes estratégias reprodutivas têm sobre a longevidade da população.

Abstract

There are two kinds of aging theories: biochemical and evolutionary. Biochemical theories invoke damage to cells, tissues, and organs and connect senescence with imperfections of the biochemical processes responsible for the maintenance of life. The evolutionary theories, on the other hand, explain senescence without any specific biochemical mechanisms. Aging evolutionary theories are hypothetico-deductive and assume that senescence is a consequence of an optimal life history, controlled by natural selection, which guarantees perpetuation of the species. Such characteristics make the evolutionary theories more suited for the application of Physics methods. In our work, we will consider only this kind of theory.

In the first part of this thesis, we present a brief discussion on the difficulties to obtain rigorously biological properties which can be efficiently used in the quantification of the aging process. One way to measure senescence is through an analysis of the so called table of life. These tables indicate the existence of a mortality law which is responsible for a specific mortality pattern. We explain the main ideas on which the biochemical and evolutionary theories are based.

We propose a simple age-structured population model containing all the relevant features of the evolutionary aging theories: beneficial and deleterious mutations, reproductive rates, and natural selection. An exact solution for this model is found and, to our surprise, it does not exhibit senescence. Average survival probabilities and Malthusian growth exponents are calculated and they indicate that the system may have a mutational meltdown. We believe that this model is a good candidate to appropriately describe some coelenterate and prokaryote groups.

In the presence of the pleiotropic constraint and deleterious somatic mutations, the time evolution of the Partridge-Barton model is exactly solved for an arbitrary fecundity using a matricial formalism. The steady state values for the mean survival probabilities and the Malthusian growth exponent are obtained. The mean age of the population shows a power law decay.

Finally, we study the aging model proposed by Heumann and Hötzel. By introducing a minor change in this model, we show that it is able to keep many age intervals in disagreement with previous ideas. Moreover, our numerical simulations show a plethora

of new interesting features, namely catastrophic senescence, the Gompertz law and the effects that different reproductive strategies may have on life expectancy.

Conteúdo

1	Introdução	1
2	Envelhecimento Biológico	6
2.1	Medindo o Envelhecimento	7
2.2	Lei de Mortalidade	10
3	Teorias de Envelhecimento Biológico	19
3.1	Teorias Bioquímicas	20
3.2	Teorias Evolucionárias	26
4	Modelos de Envelhecimento Evolucionários	34
4.1	O Modelo de Partridge e Barton	34
4.2	O Modelo de Heumann e Hötzel	39
4.3	O Modelo Penna	42
5	Solução Exata de um Modelo Evolucionário sem Envelhecimento	53
5.1	Introdução	53
5.2	O Modelo	54
5.3	Seqüências de Fibonacci Generalizadas	58
5.4	Análise Numérica	63
5.5	Simulação Monte Carlo	66
5.6	Conclusões	70
6	Evolução Temporal do Modelo de Partridge-Barton	73
6.1	Introdução	73
6.2	Solução Analítica	74
6.3	Limite Assintótico	77

6.4	Simulação Monte Carlo e Solução Exata	81
6.5	Conclusões	83
7	O Modelo de Heumann-Hötzel Revisitado	85
7.1	Introdução	85
7.2	O Modelo	86
7.3	Simulação Monte Carlo	89
7.4	Conclusões	98
8	Conclusões e Perspectivas	101
	Apêndice	105
A	Dados Demográficos	105
A.1	Tabelas atuariais	105
A.2	Tabela de vida para a população brasileira (1998)	106
A.3	Tabela de vida para a população norte-americana (1998)	109
B	Séries de Fourier	112
B.1	Solução da equação integral	112
	Bibliografia	116

Lista de Figuras

2.1	(a) Curva de sobrevivência característica de populações que não envelhecem. (b) Curva de sobrevivência para populações que exibem o envelhecimento.	11
2.2	Curva de sobrevivência para a população brasileira obtida com os dados da tabela de vida referente ao ano de 1998 (Apêndice A.2).	13
2.3	Função mortalidade em função da idade para a população brasileira e norte-americana em escala semilogarítmica. A função mortalidade aumenta linearmente com a idade a partir da maturidade sexual, por volta dos trinta anos, obedecendo a lei de Gompertz.	14
2.4	Curva de sobrevivência para populações de ratos, cães (da raça <i>beagle</i>) e humanos (Adaptado de B. A. Carnes et al., <i>Continuing the search for a law of mortality</i> , Population and Development Review 22, 231-264, 1996). .	17
2.5	Curvas de sobrevivência ao longo da história humana. A retangularização destas curvas é reflexo das melhorias das condições de saúde nas sociedades modernas. (Fonte: Hayflick L., <i>Como e Por Que Envelhecemos</i> , Editora Campus, 1996.)	18
3.1	Comportamento qualitativo mostrando a diminuição na força da seleção natural à medida que os indivíduos se reproduzem.	30
3.2	Curvas de sobrevivência para populações da mosca <i>Drosophila Melanogaster</i> para ambos os sexos. Moscas pertencentes à linhagem oriundas dos ovos postos mais cedo apresentam probabilidades de sobrevivência menores (curvas descontínuas) do que as pertencentes à linhagem geradas dos ovos postos mais tardiamente. (curvas contínuas). (Adaptado de L. Partridge e N. H. Barton, <i>Nature</i> , 362 , 305-310, 1993.)	33

4.1	Evolução temporal da população para o modelo HH extraída do trabalho original de Heumann e Hötzel [50]. As simulações foram realizadas com $\epsilon_h = 0,02$, $\epsilon_l = -0,04$ e com uma população inicial de 4000 bebês, tendo todos probabilidades de sobrevivência 1. Para o fator de limitação Verhulst, os autores consideraram $N_{max} = 10000$. As curvas, de cima para baixo, correspondem às idades 0, 1, 2 e 3.	41
4.2	Genoma cronológico representado por uma palavra de computar com 16 <i>bits</i> . O indivíduo representado por esta seqüência de zeros e uns pode viver até a idade de 16 anos. Os <i>bits</i> com valor 1 representam mutações deletérias, enquanto os de valores zeros a ausência de mutações.	44
4.3	Reprodução seguida de mutação nas posições 5 e 12 do genoma, quando: (a) estão presentes apenas mutações deletérias; (b) quando estão presentes mutações deletérias e benéficas.	47
4.4	Evolução da população para uma simulação Monte Carlo do Modelo Penna. Tomamos uma população inicial de 10^6 bebês o com os parâmetros $T = 2$, $B = 1$, $R = 8$ e $M = 1$. Para o cálculo do fator Verhulst tomamos $N_{max} = 5 \times 10^6$	49
4.5	Curva de sobrevivência obtida dos dados da simulação com o modelo Penna. A população inicial e todos os outros parâmetros são os mesmos da figura 4.4. Observa-se o decaimento da probabilidade de sobrevivência, indicando envelhecimento da população, logo a partir da primeira idade reprodutiva $R = 8$	50
5.1	Função $F(J, t)$ contra J para $t = 100, 200, 400$ e 800 . Todas as quatro curvas foram postas na mesma escala, multiplicando-as pelo fator $s = 10^{11}, 10^{23}, 10^{47}$ e 10^{95} , respectivamente.	64
5.2	Evolução temporal das probabilidade de sobrevivência médias (acima) e da população (abaixo). Ambas as curvas foram obtidas dos dados da simulação com $L = 10$, $a = 0,04$ e $b = 0,02$. Tomamos uma população inicial de 2000 bebês com probabilidades de sobrevivência distribuídas uniformemente entre 0 e 1. As curvas de população, de cima para baixo, correspondem às idades 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.	68

5.3	Evolução temporal da probabilidade de sobrevivência média (acima) e da população (abaixo). As simulações foram realizadas com a mesma inicialização e número de idades da figura 5.2, porém com mutações de intensidade $a = 0,08$ e $b = 0,02$. Verificamos que o maior peso das mutações deletérias leva à extinção completa da população.	69
6.1	Probabilidades de sobrevivência médias contra o tempo. As linhas contínuas correspondem à solução analítica e os quadrados às simulações Monte Carlo. Usamos $\alpha = 0,82$, $\beta = 0,67$, $x = 4$, $m_1 = m_2 = 1$ e $N_0 = 4000$. Os valores de estado estacionário são $\tilde{J}_1 = 0,77$ e $\tilde{J}_2 = 0,33$	83
7.1	Genoma cronológico de um indivíduo representado por um vetor de 11 componentes. Neste exemplo, o código genético é dado pelo conjunto de probabilidades de sobrevivência $\{j_0 = 0,9, j_1 = 0,7, j_2 = 0,8, j_3 = 0,4, j_4 = 0,5, j_5 = 0,6, j_6 = 0,1, j_7 = 0,8, j_8 = 0,8, j_9 = 0,3, j_{10} = 0,9\}$ para as respectivas idades 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.	87
7.2	Probabilidade de sobrevivência média da população no regime estacionário. O decaimento da curva é o resultado do acúmulo de mutações nas idades mais avançadas. Inicializando com 20000 bebês e tomando $N_{max} = 800000$, $m = 1$, $F_{mut} = 0,1$ e mutações deletérias de intensidade $a = 0.2$	90
7.3	Evolução temporal da população na presença exclusiva de mutações deletérias. Inicializando com 20000 bebês e tomando $N_{max} = 800000$, $m = 1$ e $F_{mut} = 0,1$, o modelo sustenta no regime estacionário populações para as idades 1 a 18 (de cima para baixo).	91
7.4	Probabilidades de sobrevivência média para populações com três diferentes intervalos reprodutivos. Para todas as curvas tomamos uma população inicial com $N_0 = 20000$ bebês. Para os demais parâmetros, tomamos $m = 1$, $f_{mut} = 0,1$, $k = 20$, $a = 0,04$, $b = 0,02$ e $N_{max} = 200000$	93
7.5	Probabilidade de sobrevivência média em função da idade para uma população reproduzindo-se uma única vez na vida (idade $i = 5$).	94
7.6	Função mortalidade contra a idade calculada tomando-se o logaritmo da taxa de mortalidade vezes mil. Na região que vai da idade 4 até a idade 10 a função mortalidade cresce linearmente obedecendo a lei de Gompertz. . .	95

7.7	Curvas de sobrevivência obtidas dos dados da simulação acompanhando-se um coorte de 20097 indivíduos durante os últimos 20 passos temporais. A curva em vermelho, indicando o envelhecimento da população, foi obtida retirando-se os efeitos do fator Verhulst. A curva em preto, cuja forma indica a ausência do envelhecimento, foi obtida levando-se em conta as causas de morte introduzidas pelo fator Verhulst.	97
-----	--	----

Lista de Tabelas

4.1	Na primeira coluna temos os valores possíveis de um gene numa posição qualquer do genoma. Após a operação lógica $\vee$, este gene sempre sofrerá uma mutação deletéria, independentemente de qual seja o seu valor antes da mutação.	45
4.2	Na primeira coluna temos os valores possíveis de um gene numa posição qualquer do genoma. Após a operação lógica $\oplus$, este gene poderá sofrer uma mutação deletéria ou benéfica, dependendo do seu valor antes da mutação.	46
5.1	Probabilidade de sobrevivência média $\langle J \rangle$, calculada por meio do nosso formalismo matricial, em função de Q e do tempo para $L = 10$, $a = 0,04$ e $b = 0,02$	65
A.1	Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Departamento de População e Indicadores Sociais - DEPIS	106
A.1	Tabela de vida para a população brasileira, 1998 (continuação).	107
A.1	Tabela de vida para a população brasileira, 1998 (continuação).	108
A.2	Fonte:U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Center for Health Statistics - NCHS. Mortality Data from the National Vital Statistics System	109
A.2	Tabela de vida para a população norte-americana, 1998 (continuação). . . .	110
A.2	Tabela de vida para a população norte-americana, 1998 (continuação). . . .	111

Capítulo 1

Introdução

A espécie humana é o resultado de milhões de anos de evolução Darwiniana, no entanto estamos longe de nos considerarmos organismos perfeitos. A constatação de tal fato é fornecida logo que percebemos a ação de um conjunto de fatores que se manifestam durante a vida e que se caracterizam pela deterioração progressiva de nossas capacidades vitais comprometendo seriamente nossa sobrevivência. A manifestação destes fatores é conhecida como envelhecimento e se apresenta aos seres humanos como uma força incontrollável da qual ninguém escapa e que irremediavelmente culmina na morte. Diversos mitos e lendas refletem o pensamento humano diante da impossibilidade de se evitar a velhice e a busca incessante da imortalidade. Uma lenda grega, datada mais ou menos de 650 *A.C.*, conta que a deusa do amanhecer Éos (a Aurora) apaixonou-se pelo mortal troiano, Titônio. Para poder casar-se com ele, Éos pede a Zeus que conceda ao seu amado a imortalidade, mas infelizmente esquece de pedir a Zeus que lhe mantenha também a juventude. Logo, com o passar do tempo Titônio vai ficando cada vez mais velho e decrépito até que é trancado em um quarto para envelhecer eternamente.

Um ponto em comum na ciência e em muitas religiões é que a velhice e a morte são conseqüências inevitáveis da vida. Tal fato parece fazer parte da ordem natural das coisas e sugere a existência de uma lei de mortalidade onipresente. Com o objetivo de investigar o fenômeno do envelhecimento é que no capítulo 2 deste trabalho começaremos

por discutir a existência de uma lei de mortalidade responsável pelo envelhecimento e agindo sobre quase todos os seres vivos. Apresentamos uma lei de mortalidade, proposta em 1825 pelo atuário inglês Benjamin Gompertz, e que desde então vem sendo utilizada com muito sucesso no estudo do envelhecimento biológico não só dos seres humanos como também em outras classes de animais.

A busca por respostas para uma das perguntas que talvez mais atormente a espécie humana, por que envelhecemos? , levou ao surgimento de uma vasta quantidade de teorias sobre o fenômeno do envelhecimento biológico. Basicamente elas podem ser divididas em duas categoria bem distintas, teorias bioquímicas e teorias evolucionárias. No capítulo 3 mostraremos que as primeiras são essencialmente mecanicistas e que se caracterizam por associarem a senescência às imperfeições de processos bioquímicos responsáveis por danos nas células, tecidos e órgãos. A segunda categoria, das teorias evolucionárias, procura explicar a senescência como um resultado da combinação de taxas reprodutivas, taxas de mutação, hereditariedade e seleção natural. Estes são os principais ingredientes das teorias evolucionárias e, por não necessitarem de nenhum tipo de conhecimento sobre a maquinaria bioquímica, mostram-se muito adequadas para a construção de um modelo de envelhecimento simples, com um número pequeno de parâmetros, mas que ainda assim possa capturar a ação da lei de mortalidade. Tal abordagem, diferentemente da adotada nas ciências biológicas, é constante na Física, onde procura-se sempre simplificar ao máximo a natureza em busca de leis simples, porém universais. Portanto, será oportuno neste capítulo, nos determos para uma explanação acerca das hipóteses fundamentais sobre as quais repousam as teorias evolucionárias, pois baseados nelas é que desenvolveremos todo o nosso trabalho propriamente dito.

Muitos estudos acerca do envelhecimento biológico foram desenvolvidos usando-se as técnicas de simulação computacional. No capítulo 4 apresentaremos os três mais importantes. Dentre eles, um dos representante mais típico é o que foi proposto por Par-

tridge e Barton em 1993. O modelo de Partridge e Barton é um modelo evolucionário de envelhecimento simples para populações assexuadas com apenas dois intervalos de idade. Outros trabalhos baseados no modelo de Partridge e Barton foram desenvolvidos onde investigou-se outras questões, tais como, efeitos de mutações deletérias hereditárias, a introdução de um número maior de intervalos de idade e limitação populacional. Entre estes trabalhos encontra-se o de Heumman e Hötzel, proposto para ser uma generalização do modelo de Partridge e Barton. Sua principal motivação foi a de se construir um modelo mais complexo e adequado para o tratamento de populações reais do que seus predecessores. Faremos uma breve introdução deste modelo apresentando alguns dos seus principais resultados e as razões pelas quais foi abandonado. O terceiro e último modelo que apresentamos no capítulo 4 é o chamado modelo *Bit-String* ou, mais comumente, modelo Penna. O modelo Penna foi introduzido em 1995 e, tal como os outros, usa técnicas de simulação Monte Carlo para prever e explicar muitas das características relacionadas ao envelhecimento em populações reais. Seu principal diferencial encontra-se no fato de cada indivíduo da população ser representado por uma espécie de genoma cronológico construído com palavras de computador. Veremos que a idéia principal neste tipo de implementação é a de representar o código genético por uma sequência de zeros e uns, transportando consigo todas as informações que definam a história de vida de cada membro da população. Devido às suas características técnicas, este modelo tem-se mostrado como um dos mais eficientes para o tratamento computacional do problema de envelhecimento biológico e, por esta razão, vem sendo amplamente utilizado.

No capítulo 5 introduzimos um modelo para populações assexuadas e com um número arbitrário de intervalos de idades. O modelo, embora contendo os principais ingredientes da teorias evolucionárias, mutações benéficas e deletérias, hereditariedade, taxas reprodutivas e seleção natural, não apresenta o fenômeno do envelhecimento biológico. Mostraremos que tal fato torna este modelo adequado para o estudo de populações de

alguns tipos de organismos encontrados na natureza que não apresentam sinais de envelhecimento. Obtemos ainda uma solução exata do modelo onde, por meio de um formalismo matricial, descrevemos a evolução temporal completa do sistema. Realizamos ainda simulações Monte Carlo do modelo cujos resultados corroboram os obtidos na abordagem analítica.

Após a sua introdução, o modelo de Partridge e Barton foi exaustivamente estudado por meio de simulações Monte Carlo, porém quase nenhum trabalho de natureza analítica foi desenvolvido. Um estudo deste modelo utilizando uma abordagem analítica é o que apresentamos no capítulo 6. Neste, derivamos uma solução exata para a dinâmica completa do sistema. Mantendo todos os ingredientes do modelo de Partridge e Barton, por meio de um formalismo matricial obtivemos expressões analíticas exatas, descrevendo a evolução temporal das probabilidades de sobrevivência médias da população. Entre vários resultados, determinamos os valores de estado estacionário das probabilidades de sobrevivência e do expoente de crescimento Malthusiano. Mostramos, ainda, que a idade média da população decai com o tempo de acordo a lei de potências t^{-1} . Por último, comparamos os nossos resultados analíticos com os obtidos via simulação computacional.

No capítulo 7 voltaremos a discutir o modelo de envelhecimento proposto por Heumann e Hötzel, onde desenvolvemos um estudo mais pormenorizado deste modelo. Desde a sua introdução, em 1995, este modelo foi posto de lado por acreditar-se ser inadequado para o tratamento de populações com mais de dois intervalos de idades e incapaz de sustentar populações quando estão presentes apenas mutações de natureza deletérias. Mostraremos, no entanto, que com poucas modificações no modelo original, estas dificuldades podem facilmente ser contornadas. Neste capítulo, além de refutarmos os principais argumentos que contribuíram decisivamente para colocar o modelo de Heumann e Hötzel no esquecimento, mostraremos, por meio de simulações, ser possível reproduzir uma quantidade grande de outros fenômenos, tais como, a senescência catastrófica, a lei de

mortalidade de Gompertz e a influência que diferentes estratégias reprodutivas têm sobre a longevidade, o que já havia sido previsto pelas teorias evolucionárias de envelhecimento biológico e confirmado experimentalmente com moscas do gênero *Drosophila*. Por último, mostramos que a variante do modelo de Heumann e Hötzel, assim como o modelo Penna, é também um bom modelo para descrição do envelhecimento biológico.

Capítulo 2

Envelhecimento Biológico

Cedo na vida percebemos que tudo a nossa volta, objetos, animais e inclusive os seres humanos experimenta uma variedade de mudanças com a passagem do tempo. Tudo está sujeito à ação inevitável do tempo e esta ação se caracteriza por uma deterioração progressiva das capacidades normais de um corpo, sendo onipresente tanto no mundo inanimado quanto no dos seres vivos. A este fenômeno comumente damos o nome de envelhecimento. Nos objetos materiais a maioria dos danos causados pela ação do tempo são devidos aos resultados da oxidação, que é a combinação das moléculas que compõem os objetos com o oxigênio da atmosfera. Nos objetos que contêm ferro, por exemplo, chamamos o resultado desta combinação de ferrugem, porém a alta reatividade do oxigênio também gera mudanças que associamos ao envelhecimento nos mais diversos tipos de materiais. Nos seres vivos a ação do tempo se manifesta por meio da diminuição do vigor físico, redução da capacidade reprodutiva, da falência de muitos de seus órgãos principais e por um aumento progressivo na vulnerabilidade a diversas doenças.

Uma grande quantidade de indícios sustentam o fato de que estas perdas ou fraquezas funcionais começam depois que os animais, inclusive os seres humanos, alcançam a maturidade sexual. Este é um processo que pode ser lento ou rápido, dependendo da espécie. Nas várias formas de vida que se reproduzem apenas uma vez (semélparos), o envelhecimento ocorre rapidamente após uma única explosão de atividade reprodutiva.

No reino vegetal observamos este fenômeno nas plantas anuais que após a disseminação de suas sementes envelhecem e morrem rapidamente. Dentre os exemplos, estão a soja, algumas variedades de trigo e muitas plantas anuais de jardim. Fenômeno semelhante ocorre em algumas espécies do reino animal: lampreias, lulas e alguns peixes, dentre eles as enguias. Um dos exemplos mais espetaculares de reprodução explosiva seguida de envelhecimento e morte ocorre com o salmão do pacífico que, após a desova, experimenta uma rápida deterioração em quase todos os seus órgãos. Já nos animais que se reproduzem mais de uma vez durante a vida (iteróparos), as mudanças associadas à idade surgem gradativamente logo após a maturidade sexual, diferentemente dos semélparos. Nos seres humanos, muitas funções, tais como o vigor físico, força e coordenação neuromuscular, começam a diminuir entre os 25 e 30 anos, aproximadamente.

Entretanto, existem ainda algumas outras espécies cujos membros aparentemente não apresentam nenhum tipo de degeneração associada ao envelhecimento. Nestes organismos, a fase adulta pode se estender por décadas ou anos sem nenhum sinal de redução significativa de suas funções vitais. Como exemplo, podemos citar as anêmonas, moluscos, algumas árvores, peixes e répteis.

2.1 Medindo o Envelhecimento

Medir o envelhecimento não é uma tarefa fácil. Para o senso comum o envelhecimento é determinado unicamente com base na idade cronológica e nos sinais externos mais comuns associados à idade, tais como a cor dos cabelos, rugosidade da pele, dificuldades locomotoras, etc. Desde muito cedo todos nós aprendemos a determinar quão velha é uma pessoa guiando-nos apenas por estes aspectos. Todavia, previsões baseadas unicamente na aparência são muito subjetivas e apresentam um alto grau de falibilidade na medida do envelhecimento. A idade cronológica nos fornece apenas uma contagem no tempo de quanto um indivíduo já se distanciou de um certo ponto de partida, no caso a idade do

nascimento. Do ponto de vista legal e social o conhecimento da idade cronológica certamente tem a sua utilidade, porém ela nada nos diz a respeito das mudanças biológicas que ocorrem no nosso organismo durante o transcurso da vida, tampouco as suas causas. O envelhecimento não é apenas a passagem do tempo, mas sim a manifestação de um conjunto de eventos biológicos no tempo que influenciam fortemente a sobrevivência e a longevidade. Logo, mais eficiente do que determinar-se a idade cronológica, seria medir a idade biológica dos seres vivos. Idade esta que estaria diretamente ligada às mudanças biológicas fundamentais ocorridas no organismo, nos fornecendo uma medida mais eficiente do envelhecimento.

Portanto, a primeira necessidade com que nos deparamos é a de estabelecer com exatidão e rigor o processo de quantificação do envelhecimento. Para tanto, é necessário adotar uma abordagem científica, livre de análises e impressões de caráter subjetivos. Isto somente é possível se pudermos medir, contar, alguma propriedade biológica que mude em função do tempo e que, obviamente, reflita as alterações associadas ao envelhecimento. Na busca de mudanças mensuráveis que possam explicar o processo de envelhecimento, tem-se apontado para uma variedade grande de alterações fisiológicas nos seres vivos que funcionem como uma espécie de marcadores biológicos que ditem o ritmo do envelhecimento. Ao fazermos isto, estaremos determinando a idade biológica dos organismos e não sua idade cronológica.

Nos seres humanos tem-se procurado diversas alterações fisiológicas que possam funcionar como marcadores biológicos. Chegou-se a apontar como possíveis marcadores, a cor do cabelo, o comprimento das orelhas, a força muscular das mãos, a capacidade cardíaca, etc. Entretanto, nenhum deles mostrou-se eficiente na determinação da idade biológica. Em outros animais, por exemplo, podemos encontrar marcas ou anéis de crescimento em partes específicas do corpo. Nas árvores são comuns os anéis de crescimento que podem ser usados para determinar a idade até com um certo grau de confiabilidade.

Infelizmente, estas marcas nada mais informam do que a mera passagem do tempo, ou seja, fornecendo apenas a idade cronológica, não nos dizendo nada a respeito dos processos fundamentais do envelhecimento.

Na falta de marcadores biológicos confiáveis, uma abordagem alternativa é a que possibilita a quantificação do processo de envelhecimento sem levar em conta qualquer tipo de mecanismo biológico. Neste tipo de abordagem, o processo de envelhecimento é feito por meio de análises estatísticas das taxas de mortalidade das populações. O envelhecimento pode ser definido como a soma de mudanças biológicas ou perdas funcionais que aumentam com o tempo a probabilidade de morte. Estas perdas funcionais levam a um aumento progressivo na taxa de mortalidade da população e, ao mesmo tempo, a uma redução na expectativa de vida com a idade. As mudanças na taxa de mortalidade são consideradas evidências do processo de envelhecimento podendo, inclusive, ser utilizadas na sua medida.

A detecção do envelhecimento, tanto em populações animais quanto de seres humanos, por meio da análise das taxas de mortalidade, é realizada com a ajuda das tabelas de vida ou tabela atuariais. Estas tabelas são construídas com os dados obtidos do acompanhamento de um determinado grupo de indivíduos, denominado coorte, nascidos todos dentro de um período específico. Uma vez estabelecido o coorte, faz-se um acompanhamento de cada membro do grupo registrando todas as mortes ocorridas até que o último indivíduo tenha morrido. As tabelas de vida partem do pressuposto de que as mortes ocorridas nos últimos anos de vida são devidas, na sua grande maioria, a um aumento na vulnerabilidade dos indivíduos. Para populações humanas, estas tabelas são fontes importantes de informações demográficas como, por exemplo, a determinação da expectativa de vida média de uma população. Na seção seguinte mostraremos que, embora não envolvam parâmetros biológicos explicitamente, as tabelas de vida apontam para a existência de uma lei de mortalidade responsável por padrões específicos de mortalidade,

não só para populações humanas como também para diversas outras espécies animais.

2.2 Lei de Mortalidade

Em 1825, o atuário inglês autodidata, Benjamin Gompertz fez uma surpreendente descoberta ao analisar os dados das tabelas atuariais da população humana da sua época. Gompertz notou que uma lei de progressão geométrica persistia num intervalo grande das tabelas de mortalidade para diversas populações. Ele descobriu que a probabilidade de morte dos indivíduos não era a mesma durante toda a vida, sendo muito alta para os recém-nascidos, diminuía a partir dos 11 a 12 anos e, após os trinta anos, dobrava a cada sete anos. Gompertz constatou, que após atingir a fase adulta, a probabilidade de morte dos seres humanos aumentava exponencialmente com a idade. Ao analisar diversas tabelas para um longo período da vida humana, Gompertz notou um padrão de mortalidade comum presente em diferentes populações humanas. Isto levou-o a sugerir a existência de uma lei de mortalidade universal que poderia estar agindo sempre durante um mesmo período da vida. Ele descobriu ainda que tal lei de mortalidade poderia ser descrita, de uma maneira simples, por meio de uma equação da forma $\mu(t) = \alpha \exp(\beta t)$, com α e β sendo os parâmetros de ajuste.

Tentando estabelecer origens físicas para sua lei, Gompertz supôs que os seres vivos durante a vida estariam sujeitos a dois tipos de causas de morte; uma de natureza puramente aleatória e sem nenhuma disposição prévia para a morte, e uma segunda, de origem indefinida, responsável por uma força que destrói toda a organização necessária à sustentação da vida [1]. Embora Gompertz tenha procurado estabelecer uma distinção entre dois possíveis tipos de mortalidade, ele introduziu apenas uma noção vaga para tal força de mortalidade responsável pela deterioração da vida. Atualmente, as causas de morte às quais todos os seres vivos estão sujeitos são bem conhecidas e divididas em duas categorias [2]. Uma destas causas, denominada de mortalidade extrínseca, é

Figura 2.1: (a) Curva de sobrevivência característica de populações que não envelhecem. (b) Curva de sobrevivência para populações que exibem o envelhecimento.

definida como as mortes que são causadas ou iniciadas por fatores aleatórios originados fora do corpo dos indivíduos, tais como acidentes, desastres naturais, predação, suicídios, envenenamento, etc. A outra causa diz respeito à força de mortalidade proposta por Gompertz. É denominada de taxa de mortalidade intrínseca e é definida como as mortes causadas por processos que se originam dentro do corpo dos organismos.

Uma dado importante que pode ser extraído das tabelas atuariais (ou tabelas de vida) é a sobrevivência l_x da população que nos dá o percentual de indivíduos do coorte que sobrevivem até a idade x . Quando estes dados são projetados num sistema de coordenadas, as curvas obtidas são denominadas de curvas de sobrevivência. As curvas de sobrevivência são ferramentas importantes para entendermos o fenômeno do envelhecimento, a longevidade e mortalidade tanto em populações humanas quanto animais. Seus perfis são bastante distintos, conforme as populações apresentem ou não o fenômeno do envelhecimento. Na figura 2.1 apresentamos ambas as curvas de sobrevivência, de caráter puramente ilustrativo, para populações que não apresentam o fenômeno do envelhecimento (a), e para aquelas que envelhecem (b). Quando se acompanha animais que

aparentemente não envelhecem, os dados das suas tabelas de vida nos fornecem curvas de sobrevivência semelhantes a da figura (1a). Nestes tipos de populações, observa-se um declínio logarítmico no número de indivíduos. Todos eles estão sujeitos a uma força de mortalidade constante em todas as fases da vida, levando a uma redução de 50% na probabilidade de sobrevivência da população em cada intervalo de tempo sucessivo. Este tipo de curva é muito comum entre populações de animais selvagens. Devido às condições adversas em que vivem, estão sujeitos a altas taxas de mortalidade extrínseca, em geral devidas a predação, doenças ou acidentes, de tal forma que, a partir da data de nascimento, metade da população morre a cada ano. A força de mortalidade nestes animais é de tal forma intensa que os indivíduos não vivem suficientemente para exibir qualquer tipo de mudança associada à idade. Por outro lado, a forma retangular da curva apresentada na figura (1b) é característica de populações que envelhecem. Nestes casos a força de mortalidade muda para cada fase da vida e as populações têm chances diferentes de morrer a cada ano. No apêndice A.1 apresentamos duas tabelas de vida, para a população brasileira e para a norte-americana, ambas correspondendo ao ano de 1998. As tabelas foram construídas a partir de um coorte inicial com 100000 indivíduos. A terceira coluna destas tabelas, $l(x)$, nos fornece o percentual de indivíduos, originários do coorte, vivos na idade x . Ao projetarmos estes valores em um sistema de eixos obtemos as curvas de sobrevivências. Na figura 2.2 mostramos a curva de sobrevivência para a população brasileira correspondente ao ano de 1998. Notemos que tal curva assemelha-se muito à curva da figura 2.1-(a), típica de populações que envelhecem. Uma vez que nos seres humanos os riscos de morte não são os mesmos sempre, a força de mortalidade muda durante a vida levando a diferentes inclinações na curva de sobrevivência.

Outra grandeza importante para o estudo do envelhecimento que pode ser ex-

Figura 2.2: Curva de sobrevivência para a população brasileira obtida com os dados da tabela de vida referente ao ano de 1998 (Apêndice A.2).

traída das tabelas de vida é a função mortalidade da população. Esta é definida como

$$q(x) = -\frac{d \ln N(x)}{dx}, \quad (2.1)$$

onde $N(x)$ é o número de indivíduos vivos, originários do coorte, na idade x . Tomando-se o menor intervalo de idade igual a 1 ano, podemos escrever esta expressão como

$$q(x) \simeq \frac{N(x) - N(x+1)}{N(x)}, \quad (2.2)$$

com $N(x) - N(x+1)$ dando o número de mortes, do total do coorte, ocorridas entre as idades x e $x+1$. Nas tabelas de vida o número de óbitos, $N(x) - N(x+1)$, e o número de indivíduos vivos, $N(x)$, comumente são representados pelas variáveis $d(x)$ e $l(x)$, respectivamente.

Segundo a lei de Gompertz, a partir da fase adulta a probabilidade de morte dos indivíduos aumenta exponencialmente com a idade. Conseqüentemente, o logaritmo da função mortalidade deve mostrar uma dependência linear com a idade e seu gráfico, em escala semilogarítmica, uma reta a partir da maturidade sexual. A região correspondente

Figura 2.3: Função mortalidade em função da idade para a população brasileira e norte-americana em escala semilogarítmica. A função mortalidade aumenta linearmente com a idade a partir da maturidade sexual, por volta dos trinta anos, obedecendo a lei de Gompertz.

nas curvas de sobrevivência onde este comportamento linear é detectado é comumente chamada de porção Gompertz. Na figura 2.3 apresentamos as funções mortalidade para as populações do Brasil e dos Estados Unidos. Observamos que a região apresentando o comportamento linear, relativa à porção Gompertz, inicia-se por volta dos 30 anos e se estende até os 65 anos, aproximadamente. Ambas as curvas foram obtidas a partir dos dados das colunas $q(x)$ das tabelas de vida para as populações no ano de 1998 (apêndice A1). As elevações das curvas entre as idades 10 e 30 anos aproximadamente são o resultado do alto índice de morte devido a fatores externos (mortalidade extrínseca) como, acidentes, homicídios, suicídios, infecções e doenças parasitárias. Acima desta faixa etária, quando passa a haver uma redução destes fatores sobre a mortalidade total, tem início a região de validade da lei de Gompertz.

Com a diminuição das causas externas de morte tem-se observado um comportamento inesperado nas taxas de mortalidade correspondentes às idades mais velhas. Dados

estatísticos para populações dos países mais desenvolvidos [3] mostram que a probabilidade de sobrevivência dos indivíduos com mais de 80 anos tem aumentado nos últimos 50 anos, em discordância com a lei de Gompertz. Surpreendentemente, os indivíduos mais proventos, com mais de 95 anos de idade, apresentam melhores condições físicas e mentais do que os de 20 anos mais novos. E este é um fenômeno que é observado não só em populações humanas. Em um experimento realizado com moscas [4, 5], observou-se comportamento semelhante. Ao analisar a evolução das taxas de mortalidade com a idade, constatou-se que estas apresentavam uma estabilização ou, em algumas situações, decréscimos para as idades mais velhas. Verificou-se, ainda, que a expectativa de vida dos indivíduos mais velhos aumentava com a idade em vez de diminuir.

Uma explicação sugerida para tal fenômeno é que os indivíduos mais fracos de uma espécie morrem mais cedo sendo logo eliminados da população, ao passo que os mais fortes têm mais chances de escapar do período da vida de maior vulnerabilidade a doenças. Estes indivíduos, por terem característica genéticas que lhes conferem maior resistência, escapam da morte alcançando facilmente as idades extremas e possuem probabilidades reduzidas de morrer nos anos subseqüentes. A redução da mortalidade nas idades muito avançadas é um indício de que nesta fase da vida a lei de Gompertz perde sua validade. Ou seja, para indivíduos mais longevos a probabilidade de morte não dobra mais a cada sete anos. Esta aparente falha do modelo de Gompertz tem estimulado o desenvolvimento de alguns modelos não-Gompertziano que expliquem os padrões de mortalidade humanos acima dos 95 anos [6, 7, 8].

Os aumentos exponenciais na taxa de mortalidade em função da idade após a maturação sexual são observados nas mais diversas populações humanas. Estes padrões comuns de mortalidade foram decisivos para a proposta da lei de mortalidade de Gompertz. Depois disto, diversos outros trabalhos foram desenvolvidos nos quais se investigou amplamente a validade lei de Gompertz em populações animais. Entretanto, como já

vimos, quando as primeiras curvas de sobrevivência animal foram levantadas, logo ficou evidente que lei de Gompertz não era obedecida. Mais tarde, descobriu-se que o envelhecimento em populações animais somente é observado se a taxa de mortalidade extrínseca não for alta o suficiente para obscurecer os efeitos das causas de morte intrínsecas. O envelhecimento é um fenômeno raro no mundo selvagem e a razão se deve exatamente à preponderância das taxas de mortalidade extrínseca sobre as intrínsecas. A natureza começa a eliminar os animais selvagens logo assim que eles apresentam sinais de perdas ou fraquezas funcionais associadas à idade. Por exemplo, ao acompanhar-se ratos de campo no seu *hábitat*, dificilmente consegue-se encontrar o mesmo animal após passados 6 meses. Todavia, quando estes mesmos animais são mantidos em laboratório, são capazes de sobreviver de 3 a 4 anos [9]. Estas discrepâncias do tempo de vida se devem ao fato que, no seu ambiente natural, os ratos estão constantemente sujeitos a altos índices de predação. Ratos velhos, assim como alguns outros animais, não são encontrados na natureza porque eles não vivem tempo suficiente para exibir os sinais do envelhecimento. Já, diferentemente dos animais selvagens, os animais domésticos, por estarem protegidos das adversidades que poderiam abreviar seu tempo de vida, têm sua expectativa de vida aumentada e, conseqüentemente, revelam os sinais de envelhecimento. Animais idosos só existem em cativeiros.

Portanto, ao retirar-se a influência das causas de morte extrínsecas, deve-se esperar que o padrão de mortalidade de muitas populações animais seja similar aos revelados pelas populações humanas. Isto foi mostrado com populações de ratos e cães (da raça *beagle*) mantidos sob condições de laboratório. Livres das causas extrínsecas de mortalidade, as curvas de sobrevivência obtidas para estes animais (figura 2.4) apresentou um perfil similar ao das curvas de populações humanas, indicando estarem em concordância com lei de mortalidade proposta por Gompertz [1]. Por outro lado, o mesmo comportamento das curvas de sobrevivência de animais que não envelhecem pode ainda ser observado em

Figura 2.4: Curva de sobrevivência para populações de ratos, cães (da raça *beagle*) e humanos (Adaptado de B. A. Carnes et al., *Continuing the search for a law of mortality*, Population and Development Review 22, 231-264, 1996).

populações humanas. Para tanto, é necessário que as taxas de mortalidade extrínsecas sejam suficientemente altas. Curvas de sobrevivência humanas ao longo da história mostram claramente este efeito. Na figura 2.5 apresentamos as curvas de sobrevivência para alguns períodos da civilização humana onde é possível observar-se uma tendência clara de retangularização das curvas, conforme nos aproximamos das épocas mais modernas. A retangularização reflete a melhoria das condições de higiene e assistência médica das sociedades modernas, melhorias estas que concorreram para a redução de muito dos fatores externos de mortalidade. Há séculos atrás, os fatores de risco para os seres humanos eram tão intensos que poucos, tal como nas populações animais, sobreviviam para experimentar os sinais do envelhecimento. As taxas de mortalidade na idade média, por exemplo, era tão grandes que a expectativa de vida de um recém-nascido era de aproximadamente

Figura 2.5: Curvas de sobrevivência ao longo da história humana. A retangularização destas curvas é reflexo das melhorias das condições de saúde nas sociedades modernas. (Fonte: Hayflicy L., *Como e Por Que Envelhecemos*, Editora Campus, 1996.)

35 anos. Com os avanços da medicina nos últimos séculos grande parte dos fatores de mortalidade extrínseca foram eliminados o que contribuiu para um aumento considerável da expectativa de vida dos seres humanos [10, 11]. Atualmente, nos países mais desenvolvidos, mais da metade dos bebês nascidos viverá até os 75 anos. Podemos afirmar que o envelhecimento é um fenômeno exclusivo do século XX.

Capítulo 3

Teorias de Envelhecimento Biológico

As teorias de envelhecimento são divididas basicamente em duas categorias. A primeira, que nesta tese designaremos de teorias bioquímicas, parte de hipóteses puramente mecanicistas, tratando o envelhecimento como sendo o resultado de imperfeições nos processos bioquímicos normais ou devido aos desgastes das funções vitais dos organismos durante a vida, que podem causar danos irreparáveis ao *DNA*, às células, tecidos e órgãos, e finalmente, levar à morte. A segunda categoria inclui hipóteses evolucionárias e enuncia que o envelhecimento é uma característica que evolui junto com as espécies em busca de uma estratégia de vida que favoreça o sucesso reprodutivo. Nas teorias evolucionárias, o envelhecimento pode surgir devido ao aumento da frequência de mutações deletérias que se acumulam nas idades avançadas, ou por causa da seleção positiva de mutações que aumentam o sucesso reprodutivo cedo na vida, mas que podem ser responsáveis por uma diminuição drástica na fertilidade nas idades avançadas.

As teorias bioquímicas estão repletas de mecanismos que explicam como ocorrem as mudanças morfológicas e fisiológicas que acompanham os seres vivos com a passagem do tempo. As teorias evolucionárias, por sua vez, não se concentram nas causas do envelhecimento, mas nos porquês da sua existência. Nas próximas seções apresentaremos as hipóteses centrais sobre as quais estas duas teorias se sustentam e os mecanismos de envelhecimento envolvidos.

3.1 Teorias Bioquímicas

A hipótese básica das teorias bioquímicas é que o envelhecimento surge devido a danos nos processos bioquímicos que ocorrem nos organismos durante o transcurso da vida e que podem levá-los à morte. Vários mecanismos são apontados como responsáveis pelos danos na maquinaria bioquímica e esta diversidade tem dado origem a uma gama de teorias para o processo de envelhecimento biológico, entre as quais se destacam a teoria do desgaste e a teoria de acúmulo de resíduos. A teoria do desgaste foi proposta pela primeira vez pelo biólogo alemão August Weismann em 1882 [12]. Nela o envelhecimento surgiria como o resultado de desgastes devido ao uso excessivo durante a vida das células, órgãos e tecidos. Este desgaste seria responsável pelo acúmulo de falhas que prejudicariam as funções vitais normais e comprometeria a reprodução e a sobrevivência dos seres vivos. A outra teoria, denominada teoria de acúmulo de resíduos, defende a idéia que as células durante a vida vão acumulando mais resíduos do que podem eliminar, provocando um acúmulo gradual de toxinas que lentamente levará à sua morte. Esta teoria ganhou força com a descoberta de uma substância chamada lipofuscina [13], cuja concentração tende a ser maior quanto mais velho for o animal. A lipofuscina, também denominada de pigmentos senis, é um pigmento marrom encontrado no interior das células, principalmente nas células nervosas do cérebro e do músculo cardíaco. Acredita-se que o aumento da lipofuscina esteja relacionado também à doença de Parkinson, uma doença que provoca disfunção cerebral e está associada à velhice.

Entre os vários mecanismos de envelhecimento propostos, os que aparecem com maior frequência entre as teorias bioquímicas são os que envolvem a ação dos radicais livres sobre as funções celulares. Radicais livres são quaisquer espécies químicas que apresentam pelo menos um elétron não-emparelhado na camada de valência. Este elétron livre favorece a recepção de outras moléculas, tornando os radicais livres eletronicamente instáveis e,

por esta razão, extremamente reativos, inclusive com moléculas orgânicas. Devido à sua alta reatividade, os radicais livres são suspeitos de serem responsáveis por danos nas células, tecidos e, inclusive, ao *DNA*, promovendo diversas patologias e o envelhecimento. Embora ainda não existam provas contundentes, acredita-se que os radicais livres estejam envolvidos diretamente na formação dos pigmentos da idade. Eles também são implicados na formação de ligações cruzadas entre algumas proteínas, entre elas o colágeno que serve como cimento que une nossas células, sendo encontrado nos tendões, ligamentos, ossos, cartilagens e na pele. O aumento das ligações cruzadas nas proteínas do colágeno é responsável pelo enrijecimento dos tecidos, que nos seres humanos tem seus efeitos mais aparentes na pele, que com a idade perde sua suavidade e adquire rugas. Um tal aumento em algumas proteínas ainda é responsável pela obstrução do transporte de nutrientes para dentro e para fora da célula, contribuindo para o acúmulo de toxinas no seu interior (teoria do acúmulo de resíduos). Especula-se que as ligações cruzadas possam ocorrer no *DNA* das células, alterando seu código genético e produzindo uma multiplicação celular desordenada provocando o aparecimento do câncer. Os radicais livres também são suspeitos de serem os responsáveis pela formação de placas neuríticas ou senis, presentes nas vítimas do mal de Alzheimer.

Devido ao fato dos radicais livres reagirem com um número grande de substâncias no organismo dos animais, muitos biogerontologistas têm defendido fortemente a idéia que eles estejam de alguma forma relacionados ao processo de envelhecimento. Um outro indício que aponta para uma correlação entre os radicais livres e as mudanças associadas à idade, é a existência de um grupo de substâncias químicas inibidoras de radicais livres denominadas antioxidantes. Os antioxidantes impedem que o oxigênio se combine com moléculas susceptíveis para formar os radicais livres. Entre as substâncias antioxidantes, as mais conhecidas são as vitaminas *C* e *E*, encontradas normalmente no nosso organismo. Alguns outros antioxidantes são fabricados no nosso próprio organismo como, por exemplo,

a enzima superóxido dismutase que reage com o radical livre superóxido, transformando-o em peróxido de hidrogênio (água oxigenada) e oxigênio. O peróxido de hidrogênio, por sua vez, ao encontrar-se com as enzimas catalase e peroxidase, também produzidas por nosso organismo, finalmente transforma-se em água. Os organismos com estas substâncias antioxidantes são capazes de diminuir os efeitos danosos dos radicais livres e, portanto, retardar os efeitos do envelhecimento. Observa-se que os animais que apresentam maior tempo de vida são em geral os que parecem ter maiores níveis da enzima superóxido dismutase.

Uma outra teoria, que embora não esteja relacionada à ação dos radicais livres, mas que ainda consideramos pertencente à categoria das teorias bioquímicas, é a teoria telomérica de envelhecimento [14]. Na década de 60 os biólogos Leonard Hayflick e Paul Moorhead [15, 16, 17] descobriram que as células somáticas normais, quando mantidas em um meio de cultura, apresentavam um número limitado e aparentemente predeterminado de divisões. A cultura de células feita por eles é um procedimento relativamente simples que consiste em colocar células, previamente separadas de um determinado tecido, em um meio de crescimento. Em geral, o meio de crescimento consiste em uma solução contendo os ingredientes indispensáveis à sobrevivência das células, tais como sais minerais, aminoácidos, vitaminas etc. Estabelecida estas condições, as células começam a se multiplicar, dando origem a uma colônia que cresce enquanto houver espaço para a divisão. Uma vez atingido o limite de crescimento da colônia, geralmente imposto pelas limitações físicas do meio de crescimento, é dado início uma nova cultura, agora com as células extraídas da cultura anterior. Desta forma, pode-se obter várias outras culturas filhas, ou subculturas, a partir da cultura original. A simplicidade deste procedimento nos leva imediatamente a concluir que, garantidas todas as condições necessárias ao crescimento, podemos manter vivas por quanto tempo desejarmos, células de qualquer tecido animal. De fato, até o fim da década de 50 acreditava-se que células somáticas normais, desde que cultivadas

em um meio de crescimento adequado, poderiam ser mantidas vivas e dividindo-se *ad infinitum* (Alexis Carrel, 1921), o que levou a acreditar, durante quase 50 anos, que estes tipos de células, quando fora dos organismos e sob condições certas, eram imortais. Conseqüentemente, os mecanismos reponsáveis pela falência das funções celulares normais deveriam ter causas externas às células. Todavia, trabalhando com células de tecido embrionário humano e, posteriormente, com fibroblastos, Hayflick e seus colaboradores verificaram que após atingirem o limite de divisões, as células da colônia paravam de se dividir, continuavam vivas por mais algum tempo e, em seguida morriam. Em todos os experimentos realizados por Hayflick foi constatado o mesmo fenômeno, indicando que células somáticas normais, sem as anomalias características das células cancerosas, após atingirem um número limitado de divisões, envelhecem e morrem. Este fenômeno ficou conhecido com senescência celular e levantou a hipótese de que o envelhecimento poderia estar ocorrendo em nível celular e não fora da célula. Nas culturas desenvolvidas com as células embrionárias humanas constatou-se que todas envelheciam e morriam após quarenta a sessenta duplicações a partir da primeira cultura. Este resultado, além de indicar que a capacidade de divisão em cultura das células humanas é limitada, apontou também para a existência de algum tipo de mecanismo de contagem no interior das células que permite apenas um número limitado de duplicações celulares.

Atualmente, a idéia de que os processos responsáveis pelo envelhecimento celular encontram-se no interior da célula, mais especificamente no seu núcleo, tem sido a conjectura mais bem aceita pelos biogerontologista. Uma das explições mais plausíveis para o número limitado de divisões celulares baseia-se na existência de inibidores de divisão celular funcionando como relógios contadores do número de replicações. Há indícios de que genes específicos dentro das células, situados numa das extremidades de cada um dos cromossomos, denominadas telômeros, possam agir como mecanismos contadores de tempo que inibem a função celular, agindo no mecanismo de divisão e iniciando o pro-

cesso de envelhecimento. Esta idéia deu origem a uma outra classe de teorias bioquímicas denominadas de teorias teloméricas de envelhecimento [14]. Os telômeros são compostos por seqüências repetitivas de *DNA* que aparentemente não contêm nenhuma informação genética. Entretanto, em estudos realizados com células humanas normais cultivadas em laboratório, descobriu-se que a cada divisão celular a seqüência dos telômeros é reduzida. A perda das seqüências de *DNA* que formam os telômeros pode estar implicada na redução do número de divisões das células somáticas normais. Esta teoria foi proposta pela primeira vez em 1973 por Calvin B. Harley [18, 19] e está relacionada ao chamado problema da replicação das extremidades do *DNA* [20, 21]. O mecanismo básico de separação das cadeias que compõem o *DNA* envolve o desenrolamento da dupla hélice, por meio de uma enzima denominada de *DNA*-polimerase [22] seguido pela cópia das cadeias que servirão de molde para a síntese das molécula-filhas. Entretanto, devido às características bioquímicas da molécula do *DNA* e da enzima *DNA* – *polimerase*, a forma de duplicação de cada uma das duas cadeias é diferente. Enquanto a replicação de uma cadeia é feita de forma contínua, na outra a cópia é feita de forma intermitente, exigindo a presença de seqüências iniciais de nucleotídeos, denominadas *primers* (iniciadores). Ao fim da replicação estes iniciadores são removidos e os buracos deixados por eles na nova cadeia preenchidos com nucleotídeos. Todavia, alguns espaços vacantes em uma das extremidades da nova fita deixam de ser preenchidos dando origem ao encurtamento dos telômeros.

A hipótese dos telômeros funcionando como mecanismos controladores do número de divisões celulares ganhou força ao ser detectado, em células aparentemente imortais, a presença de uma enzima chamada telomerase que, acredita-se, ser capaz de evitar a redução das seqüências de telômeros [23]. A telomerase é capaz de manter a estabilização do comprimento dos telômeros e age antes do início da replicação, acrescentando uma ou mais seqüências de *DNA* à fita que necessita dos *primers* para ser replicada. Após

a replicação e a retirada dos *primers* a nova fita não apresenta encurtamento devido às seqüências que foram acrescentadas pela telomerase. Em animais que apresentam muito pouca senescência, como alguns peixes [24], foi detectado altos níveis da enzima telomerase. Recentemente, foram realizadas experiências com células humanas, fibroblastos e células da retina, que normalmente não produzem a telomerase [25, 26]. No experimento estas células foram divididas em dois grupos, um constituído por células que foram modificadas para produzirem a telomerase e um segundo, denominado grupo de controle, contendo apenas as células normais. Nas células onde foi induzida a produção da enzima telomerase, quando comparadas com as do grupo de controle, observou-se um aumento significativo do número de divisões, o que pode indicar algum tipo de correlação entre o encurtamento das seqüências de telômeros e a senescência celular.

Está claro que às teorias bioquímicas estão associados vários mecanismos de envelhecimento, algumas vezes completamente diferentes e únicos, tais como radicais livres e encurtamento das seqüências de telômeros. Há muitos indícios que cada um destes diferentes mecanismos, de fato, estejam envolvidos com as mudanças típicas associadas à idade. Porém, ainda não foram encontradas provas decisivas, estabelecendo alguma relação direta de causa e efeito entre estes mecanismos e o envelhecimento. Por outro lado, a variedade de mecanismos presentes nestas teorias, por si só, é um elemento complicador na busca das causas fundamentais do processo de envelhecimento. Talvez o envelhecimento não seja provocado por um único mecanismo, mas por vários deles, com cada um agindo ao seu modo e em diferentes fases da vida. Ademais, a hipótese central das teorias bioquímicas, que o envelhecimento é o resultados de danos acumulativos ocorridos nos organismos durante o transcurso da vida, tem sido refutada diante do seguinte argumento: se todos os seres vivos durante vida estão sujeitos a falhas ou danos que podem comprometer seriamente sua sobrevivência, inevitavelmente, mais cedo ou mais tarde, todos experimentarão as mudanças típicas associadas à idade. Todavia, observa-se na natureza

a existência de animais que aparentemente não envelhecem. E se envelhecem, o fazem num ritmo tão lento a ponto de não ser possível detectar-se nenhum indício da diminuição de suas capacidades fisiológicas.

Um outro ponto sujeito a críticas é que, segundo as teorias bioquímicas, quanto maior for o grau de exposição aos fatores causadores de injúrias, maior deve ser a taxa de envelhecimento. Entretanto, animais que são mantidos sob condições ótimas de cativeiro e sujeitos aos mesmos potenciais de riscos, apresentam diferentes expectativas de vida [27]. Entre organismos semelhantes, observa-se que os morcegos apresentam uma expectativa de vida maior do que roedores com peso similar. As tartarugas e cágados certamente são, entre os répteis, os animais com maior longevidade.

Na seção seguinte apresentaremos uma outra classe de teorias de envelhecimento, denominadas de teorias evolucionárias [12], que buscam a compreensão do fenômeno de envelhecimento biológico sem recorrerem a qualquer tipo de mecanismo bioquímico.

3.2 Teorias Evolucionárias

As teorias evolucionárias não contêm parâmetros bioquímicos específicos, mas somente fatores adaptativos, tais como taxas reprodutivas, hereditariedade, seleção natural e vínculos impostos pelo ambiente. Sua hipótese básica é que o envelhecimento tenha surgido naturalmente como uma característica sempre presente nas melhores estratégias de vida, adotadas pelas espécies durante sua história evolutiva, com vistas a garantir a sobrevivência e o sucesso reprodutivo. Ou seja, o envelhecimento pode ter evoluído juntamente com outras características que tornaram os indivíduos mais adaptados ao meio em que vivem e pode ser o preço pago pelos benefícios adquiridos com a evolução. Logo, o envelhecimento deve ser mais comum entre as espécies mais evoluídas. Esta assertiva é fortalecida ao observarmos que é entre as espécies mais primitivas, tais como anfíbios, répteis e alguns peixes, que estão os animais que aparentemente não apresentam sinais de

envelhecimento. Nestes animais não se observa nenhum aumento da vulnerabilidade às doenças ou qualquer outro sinal de decaimento de suas funções fisiológicas com o passar do tempo. É sabido que as tartarugas das ilhas Galápagos podem viver até 170 anos e o esturjão, 82 anos. Estes são exemplos de animais que parecem não experimentar nenhum tipo de mudança associada à idade. Após atingirem a maturidade reprodutiva, continuam a crescer sem, no entanto, mostrar qualquer diminuição significativa de suas funções fisiológicas. Já entre as espécies mais evoluídas é onde encontramos o maior número de animais apresentando tempos de vida limitados. Nestas espécies, principalmente nos mamíferos, observa-se um aumento progressivo na perda das funções vitais que, irremediavelmente, culmina na morte dos indivíduos.

Quando visto sob a ótica da teoria Darwiniana, o fenômeno do envelhecimento mostra-se contraditório, principalmente entre as espécies mais evoluídas. Segundo esta teoria a seleção natural tende a privilegiar os indivíduos detentores de atributos herdáveis que favoreçam a reprodução e a sobrevivência. Uma vez que estes são os indivíduos mais adaptados, suas características serão aquelas com maior probabilidade de serem transmitidas aos descendentes e, portanto, de se tornarem mais frequentes na espécie. Portanto, a seleção natural deveria produzir sempre seres cada vez mais longevos e não organismos cujas sobrevivências e taxas reprodutivas decaem com a idade.

As primeiras explicações para este aparente paradoxo, foram apresentadas pelo biólogo alemão August Weisman (1891) [12]. Weismann rejeitava a visão de uma longevidade biológica determinada por fatores puramente fisiológicos, pois acreditava que a duração da vida deveria estar relacionada à adaptação, e o fato dela ser mais longa ou mais curta, dependeria das necessidades de cada espécie. Segundo ele a única finalidade da vida seria a reprodução e, uma vez que esta fosse garantida, os indivíduos mais velhos e desgastados deveriam ser retirados da população para evitar a competição por espaço e alimento com os mais novos e saudáveis. O envelhecimento, então, funcionaria como um

dispositivo de troca de indivíduos velhos por novos. A necessidade desta troca seria fundamental para a manutenção da espécie, já que os animais não conseguem escapar a um número sempre crescente de danos que surgem durante a vida. Disto segue que os indivíduos devem morrer logo após a reprodução, pois esta seria a melhor estratégia do ponto de vista evolutivo, para garantir a sobrevivência dos mais jovens e, conseqüentemente, o sucesso reprodutivo e a perpetuação da espécie. Neste sentido, não importa muito se o indivíduo tem vida longa ou curta, mas o quanto ele pode ser útil para a manutenção da sua espécie.

Estes argumentos constituíam a base da teoria de envelhecimento proposta por Weismann e estavam fortemente ligados à teoria de seleção de grupo. Na teoria de seleção de grupo, a população é a própria unidade da seleção e pressupõe a existência de indivíduos altruístas que se sacrificam para o bem da população, como no caso dos indivíduos mais velhos que são descartados para dar espaço aos mais jovens. Nesta teoria, é possível que alelos relativamente deletérios para organismos individuais se fixem numa população [28]. A fixação destes alelos deletérios é possível, mesmo que a seleção individual atue para diminuir sua freqüência se eles contribuem para a redução da taxa de extinção populacional ou para a proliferação de novas populações. Ou seja, atributos que podem ser ruins para o indivíduo, por favorecerem a população como um todo, acabam se fixando na espécie.

Nas teorias de envelhecimento modernas, as hipóteses da teoria de seleção de grupo foram substituídas pela influência da seleção natural sobre o tempo de expressão dos genes. A seleção natural agora é vista como um processo com o qual a freqüência de variantes benéficas de um alelo aumenta numa população em detrimento das deletérias. Sendo assim, os atributos herdáveis que favorecem a reprodução e a sobrevivência tornam-se predominantes numa população pelo fato de seus possuidores terem o sucesso reprodutivo garantido e, com isto, poderem passá-los para as gerações seguintes. Desta

forma, as características mais úteis são transmitidas para um número cada vez maior de descendentes, contribuindo para a perpetuação dos genes que as controlam. Entretanto, a habilidade da seleção natural para remover alelos danosos da população depende de quando na vida de um indivíduo eles se expressam. Alelos deletérios que se expressam após o período reprodutivo, escapam facilmente da seleção por já terem sido transmitidos às gerações seguintes. Em contra partida, alelos causadores de doenças no início da vida, por provocarem a morte de seus portadores antes da reprodução, dificilmente são transmitidos para as gerações seguintes e, portanto, tornam-se menos frequentes na população. O intervalo estabelecido entre o início e o fim do período reprodutivo é responsável pela diminuição na eficiência da seleção natural. Esta diminuição começa logo que os indivíduos entram na fase reprodutiva e se estende durante todo este período (figura 3.1). Este enfraquecimento da força seletiva contribui para que as características deletérias rapidamente se espalhem na população empurrando os efeitos do envelhecimento para as idades mais avançadas. A hipótese do enfraquecimento da força seletiva, começando com a entrada dos organismos no ciclo reprodutivo, constitui a base das teorias evolucionárias de envelhecimento biológico modernas [12, 29, 30, 31, 32].

Dois bons exemplos que ajudam a ilustrar esta idéia são a progeria e a coréia de Huntington, duas graves doenças causadas por anomalias genéticas. A progeria ou síndrome de Hutchinson-Gilford [33] é uma doença genética que acelera o processo de envelhecimento em cerca de sete vezes em relação à taxa normal. As vítimas da progeria exibem muito dos sintomas da velhice nas fases iniciais da vida, tais como, doenças cardíacas, níveis de colesterol e pressão arterial altos, pele fina e enrugada. A morte ocorre geralmente devido a ataques cardíacos ou derrame e o tempo médio de vida é de 15 anos. Já a coréia de Huntington é uma grave desordem do sistema nervoso que diminui vagarosamente as habilidades cognitivas e motoras dos indivíduos afetados. À medida que a doença progride, a concentração e a memória de curto alcance diminuem e

Figura 3.1: Comportamento qualitativo mostrando a diminuição na força da seleção natural à medida que os indivíduos se reproduzem.

há um aumento progressivo de movimentos espasmódicos da cabeça, tronco e membros. As habilidades para comunicar-se, locomover-se e alimentar-se deterioram-se e a morte, geralmente, é causada por sufocamento, infecções ou por complicações no coração. A progeria é uma doença genética muito rara, com uma incidência de 1 em 8 milhões de nascimentos, ao passo que a coréia de Huntington é uma das mais comuns. Mais de um quarto da população americana tem a coréia de Huntington ou corre o risco de herdá-la de algum parente. A razão para esta diferença é que as pessoas acometidas pela progeria morrem antes de alcançarem o período reprodutivo, tornando o número de portadores desta doença numa população muito baixo. Por outro lado, os genes responsáveis pela coréia de Huntington, devido ao seu tempo de expressão, por volta dos 30 a 40 anos, escapam da seleção facilmente, por já terem sido transmitidos para a geração seguinte durante a reprodução e espalham-se rapidamente pela população.

As teorias evolucionárias de envelhecimento são divididas basicamente em duas classes: teorias mutacionais e teorias de otimização. Na primeira, o envelhecimento é o resultado de um aumento da carga de mutações deletérias nas idades mais avançadas adquiridas pelos organismos durante a vida. Na segunda, o envelhecimento pode vir acompanhando as estratégias de vida ótimas adotadas pelas espécies mais adaptadas. Embora estas duas classes apontem mecanismos distintos de envelhecimento, ambas dependem fortemente da diminuição da força de seleção natural com a idade para a evolução do envelhecimento. Nas teorias mutacionais [34, 30, 31, 32], o mecanismo de envelhecimento é o acúmulo de mutações deletérias durante o balanço mutação-seleção. Este acúmulo se deve à diminuição da força de seleção para remover alelos danosos da população. Genes deletérios que só se expressam tardiamente na vida, após terminado o período reprodutivo, escapam da seleção natural por já terem sido transmitidos às gerações seguintes, acumulando-se na população e comprometendo a sobrevivência nas idades avançadas.

Nas teorias de otimização, a adaptação é entendida como o resultado de uma história de vida moldada pela seleção natural, fornecendo o melhor ajustamento fenotípico de um organismo ao seu meio ambiente [35, 41, 32, 31]. Este ajustamento é obtido por meio da melhor relação entre os parâmetros fisiológicos dos seres vivos e os vínculos externos impostos pelo ambiente, que conferem o maior valor adaptativo por meio da maximização da taxa de crescimento populacional (*fitness*). Porém, durante o processo de otimização, em busca da melhor história de vida, atributos genéticos que são benéficos na juventude mas que produzem efeitos deletérios tardiamente, são selecionados positivamente por favorecerem a reprodução no início da vida. Uma vez que estas características deletérias se expressam quando a seleção natural é pouco intensa, após o período reprodutivo, sua frequência na população aumenta rapidamente provocando o envelhecimento. Portanto, o envelhecimento surge como o resultado de uma história de vida ótima, na qual a sobrevivência e a fertilidade na idade adulta são sacrificadas para garantir a sobrevivência

e o sucesso reprodutivo na juventude. Esta relação antagonica, entre a sobrevivência e o sucesso reprodutivo na juventude e a sobrevivência e reprodução na fase adulta, está ligada ao caráter pleiotrópico de alguns genes (antagonismo pleiotrópico) [36]. Foram os biólogos evolucionários Peter B. Medawar (1952) e George C. Williams (1957) [27] que introduziram a idéia segundo a qual durante a evolução os animais podem desenvolver genes, que embora possam ser favoráveis no início da vida, nas idades mais avançadas estes mesmos genes passam por mudanças tornando-se prejudiciais à sobrevivência e reprodução. Nos seres humanos, muitos dos genes envolvidos no crescimento e desenvolvimento na infância podem ser responsáveis pelo envelhecimento. Por exemplo, o gene responsável pelo endurecimento dos ossos em crianças é o mesmo responsável pelo endurecimento das artérias nos idosos.

A diminuição da força evolucionária com a idade é o cerne das teorias evolucionária de envelhecimento biológico. Confirmações experimentais desta teoria foram obtidas com populações de moscas da fruta, do gênero *drosophila* [38, 39, 40], estendendo-se o período no qual a seleção natural é intensa. Tal prolongamento, consiste em retardar o máximo possível o início da reprodução dos organismos em estudo. Para o caso das moscas, isto foi feito descartando-se todos os ovos férteis dos indivíduos que se reproduziam cedo e usando-se apenas os que foram produzidos nas idades mais avançadas. Desta forma, por meio de uma seleção artificial, garante-se que apenas os indivíduos que se reproduzem tardiamente terão chances de transmitir suas características genéticas para gerações seguintes. Em pouco tempo é possível obter-se linhagens de indivíduos que se caracterizam por apresentarem um ciclo reprodutivo tardio. Logo, se o envelhecimento for o resultado do enfraquecimento progressivo da seleção natural com a idade, tal como previsto pelas teorias evolucionárias, devemos esperar que após transcorrida algumas gerações, os indivíduos desta linhagem apresentem expectativas de vida maiores do que as observadas sob condições normais. De fato, foi o que se observou nos experimentos realizados com a

Figura 3.2: Curvas de sobrevivência para populações da mosca *Drosophila Melanogaster* para ambos os sexos. Moscas pertencentes à linhagem oriundas dos ovos postos mais cedo apresentam probabilidades de sobrevivência menores (curvas descontínuas) do que as pertencentes à linhagem geradas dos ovos postos mais tardiamente. (curvas contínuas). (Adaptado de L. Partridge e N. H. Barton, *Nature*, **362**, 305-310, 1993.)

mosca da fruta (figura 3.2). Quando comparadas as duas diferentes linhagens de moscas, verificou-se um aumento considerável na expectativa de vida das populações pertencentes à linhagem gerada a partir de ovos postos tardiamente.

Diferentemente das teorias bioquímicas, as teorias evolucionárias apresentam poucos mecanismos e estes mesmos são apenas pequenas modificações na conjectura central da teoria. As teorias evolucionárias são hipotético-dedutivas e, em vez de processos bioquímicos complexos, elas explicam o envelhecimento como um resultado sinérgico de fatores adaptativos como, taxas reprodutivas, hereditariedade, mutações e seleção natural. Por esta razão, são as mais adequadas para aplicação dos métodos da Mecânica Estatística. Nos capítulos que se seguirão, todos os nossos estudos acerca do problema de envelhecimento biológico serão desenvolvidos à luz das teorias evolucionárias.

Capítulo 4

Modelos de Envelhecimento Evolucionários

4.1 O Modelo de Partridge e Barton

O modelo de Partridge e Barton (PB) [41] é um modelo evolucionário simples que foi proposto para ilustrar as teorias de otimização de envelhecimento biológico tendo como principal característica a inclusão do antagonismo pleiotrópico. O modelo trata populações estruturadas na idade e constituídas por apenas três tipos de indivíduos, a saber: bebês com idade 0, jovens com idade 1 e adultos com idade 2. Logo que um indivíduo nasce é classificado como bebê e permanece vivo por toda uma geração com probabilidade de sobrevivência J_1 . Os bebês que sobrevivem durante a sua geração, passam para a geração seguinte onde são classificados como jovens e os que não sobrevivem são eliminados da população. Os indivíduos que alcançam a juventude, por sua vez, vivem durante toda uma segunda geração com probabilidades de sobrevivência J_2 . Os sobreviventes desta segunda geração transformam-se então em adultos, enquanto os demais que não sobrevivem são retirados da população. Aos adultos, entretanto, não é permitida a sobrevivência até uma terceira geração já que o modelo permite apenas três idades. Jovens e adultos, reproduzem-se introduzindo novos indivíduos (bebês) na população com fertilidades m_1 e m_2 , respectivamente. Aos bebês não é permitida a reprodução.

O modelo de Partridge e Barton leva a um crescimento exponencial da população (crescimento Malthusiano) ao longo do tempo na forma $\exp(rt)$ com r fornecendo a taxa de crescimento populacional. Esta taxa é interpretada como o valor adaptativo da população, ou *fitness*, e está relacionada às probabilidades de sobrevivência J_1 e J_2 e às fertilidades m_1 e m_2 por meio da versão discreta da equação de Euler-Lotka [42],

$$m_1 J_1 e^{-r} + m_2 J_1 J_2 e^{-2r} = 1 \quad (4.1)$$

cuja solução nos fornece uma expressão para o *fitness* da população na forma,

$$r = \ln \left[\frac{m_1 J_1}{2} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{4m_2 J_2}{m_1^2 J_1}} \right) \right]. \quad (4.2)$$

O processo de otimização deste modelo foi obtido por meio da maximização desta expressão na presença do vínculo entre as probabilidades de sobrevivência jovem e adulta. Este vínculo foi inserido no modelo usando-se a equação $J_1 + J_2^x = 1$, com x sendo um número real e positivo. O objetivo deste vínculo é incorporar no modelo a ação do antagonismo pleiotrópico e garante ser impossível manter altas ambas as probabilidades de sobrevivência J_1 e J_2 .

Tomando os parâmetros $m_1 = m_2 = 1$, $x = 4$ e na ausência de mutações, Partridge e Barton obtiveram por meio da maximização de r (Eq. 4.2) as probabilidades de sobrevivência $J_1 = 0,945$ e $J_2 = 0,505$. Estes resultados indicam que a história de vida ótima, para estes valores dos parâmetros, envolve necessariamente o envelhecimento da população, no sentido que as probabilidades dos indivíduos mais velhos é menor que a dos jovens, ou seja, $J_2 < J_1$. Para este caso, o valor de r que dá o *fitness* ótimo da população é 0,26. Todavia, Partridge e Barton mostraram que o antagonismo pleiotrópico nas teorias de otimização não é uma condição necessária para o surgimento do envelhecimento [41, 43]. As espécies podem encontrar outros padrões evolutivos ótimos com a presença do envelhecimento satisfazendo outros vínculos que não envolvam, necessariamente, a pleiotropia.

Desde a sua introdução o modelo PB tem sido amplamente estudado usando-se, principalmente, as técnicas de simulação Monte Carlo [44]. Os primeiros trabalhos nesta linha foram realizados por Stauffer [45], que reproduziu o envelhecimento obtido por Partridge e Barton tanto na presença de mutações somáticas deletérias quanto na ausência delas. Entenda-se aqui como mutações somáticas as que ocorrem durante a vida dos indivíduos mas que não são transmitidas aos seus descendentes, ou seja, mutações não hereditárias.

Nas simulações propostas por Stauffer, tipicamente considera-se uma população de indivíduos representados unicamente por suas probabilidades de sobrevivência, dadas por um número real entre 0 e 1. O tempo de vida de cada indivíduo é dividido em três fases: bebês, jovens e adultos. Os bebês sobrevivem até a fase jovem com probabilidade de sobrevivência J_1 e os jovens até a fase adulta com probabilidade de sobrevivência J_2 . A sobrevivência dos bebês é determinada comparando-se a probabilidade de sobrevivência J_1 com um número gerado aleatoriamente. Se este número aleatório é menor que a probabilidade J_1 , os bebês transformam-se em jovens, caso contrário são retirados da população. Similarmente, os jovens transformam-se em adultos comparando-se suas probabilidades de sobrevivência, J_2 , com um número aleatório. O vínculo pleiotrópico é introduzido tal como proposto por Partridge e Barton usando-se a relação $J_1 + J_2^x = 1$, com $x \geq 1$. As mutações são implementadas por meio de constantes multiplicativas que reduzem as probabilidades de sobrevivência J_1 e J_2 de uma certa quantidade. A reprodução é assexuada e permitida somente aos jovens e adultos que introduzem novos indivíduos na população (bebês) com taxas m_1 e m_2 , respectivamente. Durante a reprodução, os bebês recebem a mesma probabilidade de sobrevivência de seus pais, porém sem os efeitos das mutações deletérias. Portanto, as mutações sofridas pelos pais não são transmitidas aos filhos (mutações não hereditárias). Após a reprodução os adultos são eliminados da população.

Os principais parâmetros do modelo *PB* são a intensidade das mutações forne-

cidas pelas constantes multiplicativas, as fertilidades m_1 e m_2 e a variável x do vínculo pleiotrópico. Realizando simulações com uma população de bebês tendo probabilidades de sobrevivência distribuídas homogeneamente entre 0 e 1 e tomando apenas mutações não hereditárias, Stauffer verificou que as probabilidades de sobrevivência da população moviam-se rapidamente para valores estacionários com $J_1 > J_2$. Este mesmo resultado, indicando envelhecimento, foi obtido para diversos valores de mutação e fertilidade da população.

Após Stauffer, vários outros trabalhos estudaram o modelo de PB utilizando abordagens analíticas. Um tratamento analítico para este modelo foi apresentado por Ray [46] que derivou uma equação de campo médio descrevendo a evolução temporal da probabilidade de sobrevivência adulta J_2 . Ray considerou em seu trabalho tanto mutações hereditárias quanto não hereditárias e usou o mesmo tipo de acoplamento entre as probabilidades de sobrevivência J_1 e J_2 proposto por Partridge e Barton. Como principal resultado mostrou que a probabilidade de sobrevivência média da população de adultos, $\langle J_2 \rangle$, decaía com o tempo t para um valor estacionário segundo a lei de potências t^{-1} . Ainda considerando o mesmo vínculo pleiotrópico, Naeem Jan [47] estudou o comportamento das probabilidades de sobrevivência J_1 e J_2 para diferentes valores de x e verificou que a probabilidade de sobrevivência adulta tendia a zero à medida que x se aproximava de zero. Este resultado foi interpretado como sendo o surgimento da senescência catastrófica no modelo de Partridge e Barton. Posteriormente, Vollmar e Dasgupta [48, 49] estudaram a evolução do envelhecimento incorporando o efeito das mutações deletérias hereditárias, porém sem a inclusão do vínculo pleiotrópico. Inicializando as simulações com uma população com $J_1 = J_2 = 1$, eles verificaram que as probabilidades de sobrevivência convergiam para valores estacionários, com $J_1 > J_2$, indicando que o envelhecimento estava presente mesmo na ausência do vínculo pleiotrópico. Este resultado levou-os a apontar como único mecanismo de envelhecimento presente no modelo o acúmulo de mutações deletérias, tal

como sugerido pelas teorias evolucionárias.

Vollmar e Dasgupta introduziram ainda um fator de limitação populacional com objetivo de evitar durante as simulações o crescimento explosivo da população. Tal limitação foi implementada reduzindo-se em cada instante de tempo as probabilidades de sobrevivência dos jovens multiplicando-as pelo fator Verhulst $f_v(t)$ [42].

O fator Verhulst foi introduzido nos modelos de crescimento populacional pelo matemático Pierre Francois Verhulst em 1836. Considerando que as populações não podem crescer ilimitadamente, Verhulst propôs um modelo de crescimento populacional auto-limitado no qual o tamanho da população varia no tempo t segundo a taxa

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t) \left(1 - \frac{N(t)}{N_{max}} \right). \quad (4.3)$$

Nesta expressão o termo $(1 - N(t)/N_{max})$ é chamado de *fator Verhulst* e garante que a população não cresça ilimitadamente. $N(t)$ é a população total no instante t e N_{max} representa a capacidade ambiental ou o tamanho máximo que a população pode atingir. Quanto ao parâmetro r , este fornece a taxa de crescimento populacional quando os efeitos da limitação do crescimento são desprezíveis. À medida que a população aumenta, a taxa de crescimento relativa r é reduzida, tornando-se zero quando o tamanho da população for igual a N_{max} . Portanto, r pode ser interpretado como uma medida da velocidade com a qual a população atinge o limite N_{max} . Tomando-se como condição inicial $N(t = 0) = N_0$, obtemos como solução para a equação 4.3,

$$N(t) = \frac{N_{max}}{1 + \left(\frac{N_{max}}{N_0} - 1 \right) e^{-rt}}, \quad (4.4)$$

de onde é fácil verificar que $N(t) \rightarrow N_{max}$ sempre que $t \rightarrow \infty$.

Tal como nas simulações realizadas por Vollmar e Dasgupta, a multiplicação das probabilidades de sobrevivência dos jovens pelo fator $f_v(t)$, evita um crescimento ilimitado pois, sempre que $N(t)$ tende a N_{max} , $f_v(t)$ se aproxima de zero diminuindo drasticamente

a sobrevivência da população jovem e, conseqüentemente, reduzindo o tamanho da população como um todo.

Nas primeiras simulações Monte Carlo para o modelo PB, a contenção populacional era feita simplesmente retirando-se aleatoriamente da população indivíduos de qualquer idade. Vollmar e Dasgupta foram um dos primeiros a introduzir o fator Verhulst nestes tipos de simulação para o problema do envelhecimento biológico. Desde então, este fator tem sido largamente usado com vistas a tornar os modelos exequíveis do ponto de vista computacional, já que uma população sempre crescente excede rapidamente as capacidades de armazenamento das máquinas. Sempre que é introduzido nos modelos, o fator Verhulst é geralmente interpretado como uma limitação ao crescimento da população imposta por restrições de espaço e alimento.

Os vários trabalhos que listamos até aqui para o problema do envelhecimento biológico são todos baseados no modelo de três idades proposto por Partridge e Barton. Os primeiros estudos propondo a introdução de mais idades foram apresentados por Heumann e Hötzel [50], que propuseram um modelo de envelhecimento com mais de três idades e sem o vínculo pleiotrópico entre as probabilidades de sobrevivência. Por distanciar-se bastante do modelo *PB*, nesta tese o trataremos como um modelo à parte que designaremos de modelo de Heumann-Hötzel ou simplesmente modelo HH.

4.2 O Modelo de Heumann e Hötzel

Heumann e Hötzel (*HH*) propuseram uma generalização do modelo de três idades tendo como principal motivação a remoção de algumas das simplificações presentes no modelo de Partridge e Barton. O modelo *HH* trata com populações cujos indivíduos têm idades $0, 1, 2, \dots, k$, onde $k > 2$. Ao contrário do modelo *PB*, no qual cada indivíduo da população é representado exclusivamente por um número real entre 0 e 1, agora cada membro da população é um conjunto de números reais $j_0, j_1, j_2, \dots, j_{k-1}$, onde cada um dos

elementos j 's deste conjunto corresponde à sobrevivência na idade i ($i = 0, 1, 2, \dots, k-1$). Este conjunto de probabilidades de sobrevivência pode ser interpretado como o genoma do indivíduo no qual está guardada toda a informação genética que determinará a sua sobrevivência e sucesso reprodutivo em cada fase da vida. Entretanto, como veremos na seção seguinte, a idéia de se representar os membros da população unicamente por seu genoma só passou a ser amplamente utilizada nos modelos de envelhecimento biológico a partir da introdução do modelo *Bit-String* de envelhecimento biológico em 1995 por T. J. P. Penna.

No modelo *HH*, durante a evolução temporal, os indivíduos nascem, reproduzem-se, tornam-se mais velhos e morrem. Cada passo temporal corresponde a uma geração na qual a probabilidade de sobrevivência correspondente à idade i é determinada pelo elemento j_i do conjunto de probabilidades (ou genoma). Em cada geração, indivíduos de qualquer idade i sofrem mutações que alteram suas probabilidades de sobrevivência de j_i para $j'_i = j_i \exp(\epsilon)$, onde ϵ é um número escolhido aleatoriamente entre os valores ϵ_h e ϵ_l . Estas quantidades são parâmetros do modelo *HH* e dão a intensidade das mutações benéficas e deletérias, respectivamente. Em seguida toda a população é submetida à seleção natural, implementada da seguinte forma: em cada instante t um indivíduo da idade i sobrevive até a idade $i+1$ comparando-se a sua probabilidade mutada, j'_i , com um número gerado aleatoriamente. Se este número aleatório for menor que o j'_i , o indivíduo é promovido para a idade seguinte, caso contrário ele é eliminado da população. Este procedimento é repetido até que todos os indivíduos da população tenham sido submetidos à seleção natural. A reprodução acontece a partir da idade $i = 1$ quando então novos indivíduos são introduzidos na população. A reprodução é implementada transferindo-se completamente o genoma do pai para os filhos. Uma vez que neste modelo as mutações são hereditárias, as alterações sofridas no genoma do pai são transferidas para os filhos durante a reprodução. Para permitir as simulações é incorporado no modelo o fator

Figura 4.1: Evolução temporal da população para o modelo HH extraída do trabalho original de Heumann e Hötzel [50]. As simulações foram realizadas com $\epsilon_h = 0,02$, $\epsilon_l = -0,04$ e com uma população inicial de 4000 bebês, tendo todos probabilidades de sobrevivência 1. Para o fator de limitação Verhulst, os autores consideraram $N_{max} = 10000$. As curvas, de cima para baixo, correspondem às idades 0, 1, 2 e 3.

Verhulst de limitação populacional $f_v(t) = (1 - N(t)/N_{max})$. Como já vimos, $N(t)$ é a população total em cada instante t e N_{max} a capacidade ambiental máxima. No modelo HH , o fator Verhulst é incorporado multiplicando-o pela probabilidade de sobrevivência de todos os indivíduos no instante t . Desta forma, quando a população se aproxima do limite N_{max} , indivíduos de qualquer idade podem ser eliminados.

Heumann e Hötzel, realizaram simulações para uma população com 11 idades, $k = 11$, e na presença de mutações hereditárias benéficas e deletérias. Com uma população inicial constituída unicamente por indivíduos de idade $i = 0$ e tendo todos eles o seu respectivo conjunto de probabilidades de sobrevivência com os $j'_i s = 1.0$, eles verificaram que depois de transcorrida algumas gerações, apenas os grupos constituídos por indivíduos com idade de 0 até 2 anos sobreviviam, enquanto os constituídos por indivíduos com idades $k > 2$ desapareciam completamente da população. Na figura 4.1 apresentamos a evolução da população obtida por Heumann e Hötzel [50] a partir dos dados da simulação Monte Carlo para uma população com $k = 11$ (11 idades). Observamos que somente

as populações correspondentes às idades 0, 1 e 2 estão presentes, alcançando o regime estacionário, enquanto para as idades maiores que 2, há um desaparecimento completo. Baseados neste resultado Heumann e Hötzel afirmaram que este modelo sempre recairia no caso de três idades proposto por Partridge e Barton, independentemente do número inicial de idades da população. Entretanto, no capítulo 7, onde voltaremos a discutir o modelo *HH* mais pormenorizadamente, mostraremos, entre outras coisas, que isto não é verdade.

4.3 O Modelo Penna

O modelo Penna [51, 52], também conhecido como modelo *Bit-String*, foi proposto em 1995 por T. J. P. Penna e desde então tem sido o mais amplamente utilizado no estudo do fenômeno de envelhecimento biológico por meio das técnicas de simulação Monte Carlo. Diferentemente dos modelos anteriores, nos quais cada organismo era caracterizado exclusivamente por sua probabilidade de sobrevivência, agora cada indivíduo da população é representado completa e unicamente pelo seu genoma, no qual está contida a informação genética que determinará toda a sua história de vida. Neste modelo está ausente o vínculo pleiotrópico e o mecanismo de envelhecimento é o acúmulo de mutações deletérias.

O modelo trata tanto populações sexuadas quanto assexuadas. No caso assexuado o genoma de cada indivíduo é construído usando-se uma palavra de computador cujas posições são preenchidas por variáveis binárias com valores 1 ou 0. A estas variáveis ou *bits*, estão associados genes com efeitos deletérios ou benéficos presentes no código genético dos seres vivos. Os genes são distribuídos em ordem temporal ao longo da palavra e os seus efeitos são específicos com a posição que ocupam. Cada posição da palavra corresponde a uma idade do indivíduo, com seu *bit* 1 ou 0, determinando uma mutação benéfica ou deletéria nesta idade. Um *bit* de valor 1 corresponde a um gene que sofreu uma mutação deletéria e que desencadeará uma doença no seu portador na idade

correspondente à posição onde este gene mutado se encontra. Construídos desta maneira, os genomas dos indivíduos no modelo Penna nada mais são do que uma sequência de zeros e uns funcionando como uma espécie de identidade genética de cada membro da população e que permanece inalterada durante toda a vida. Na literatura, esta sequência de *bits* é também chamada de genoma cronológico, uma vez que suas posições estão diretamente relacionadas à idade dos indivíduos e ao tempo de expressão do seus genes. O tamanho da palavra com a qual é possível trabalhar-se determina o tamanho do genoma e, conseqüentemente, a idade máxima da população. Nas simulações realizadas com este modelo normalmente tem-se utilizado palavras com até 32 *bits*, ou 32 idades, embora seja possível utilizar-se quaisquer outros tamanhos. O limite, neste caso, é imposto apenas pelas características das máquinas ou compiladores com os quais se está trabalhando e não pelo modelo em si.

Para ilustrarmos o que dissemos até aqui, tomemos, como exemplo, um genoma construído tal como o da figura 4.2, onde zeros e uns foram distribuídos aleatoriamente numa palavra de computador de tamanho 16 *bits*. Neste caso, o genoma em questão corresponde ao de um indivíduo que pode viver até a idade de 16 anos. Para este genoma, em particular, observamos a presença de *bits* com valor 1 nas posições 1, 3, 7, 11, 12 e 16. Logo, o possuidor deste genoma sofrerá o efeito de mutações deletérias nas idades 1, 3, 7, 11, 12 e 16. A partir do momento que uma mutação deletéria se expressa no genoma do indivíduo, esta o afetará por toda a sua vida. Estas mutações são interpretadas como doenças que comprometem a sobrevivência e podem levar à morte assim que seu número ultrapasse um limiar de doenças preestabelecido. Este limiar constitui um dos parâmetros do modelo, normalmente representado por T , e dá o número máximo de doenças que um indivíduo pode acumular durante a vida e acima do qual ele morre. Por exemplo, um indivíduo com um genoma igual ao da figura 4.2 e com um limiar de doenças $T = 3$ só sobreviverá até a idade 7, pois esta é a idade na qual ele atinge o limiar T . Ainda, se em

Figura 4.2: Genoma cronológico representado por uma palavra de computar com 16 *bits*. O indivíduo representado por esta sequência de zeros e uns pode viver até a idade de 16 anos. Os *bits* com valor 1 representam mutações deletérias, enquanto os de valores zeros a ausência de mutações.

vez de $T = 3$, tomarmos $T = 5$, os indivíduos com este mesmo genoma sobreviverão até a idade de 12 anos, pois ao alcançarem esta idade já terão acumulado 5 mutações deletérias ou doenças. Os indivíduos que não atingem o limiar de doenças T podem ainda ser eliminados da população ou por atingirem a idade máxima permitida, determinada pelo tamanho do genoma, ou ainda devido às restrições impostas pelo limite de crescimento da população. Neste último caso, a morte se deve a necessidade de se limitar o crescimento explosivo da população, o que é feito usando-se o fator Verhulst $f_v(t) = 1 - N(t)/N_{max}$.

A reprodução no modelo Penna acontece a partir do momento em que os indivíduos alcançam a idade mínima de reprodução. Esta idade estabelece o início da fase reprodutiva e constitui um outro parâmetro dado pela grandeza R . Ao atingir a idade reprodutiva os indivíduos introduzem bebês na população com probabilidade B . Na versão assexuada do modelo, durante a reprodução o genoma dos pais é transferido quase que integralmente para os filhos, salvo alguns genes que são alterados devido a ação de novas mutações. As mutações ocorrem sobre os bebês e podem afetar qualquer um dos genes constituintes do genoma. Uma mutação no modelo Penna corresponde a uma alteração

gene antes da mutação	operador lógico	mutação	gene mutado
0	$\vee$	1	1
1	$\vee$	1	1

Tabela 4.1: Na primeira coluna temos os valores possíveis de um gene numa posição qualquer do genoma. Após a operação lógica $\vee$, este gene sempre sofrerá uma mutação deletéria, independentemente de qual seja o seu valor antes da mutação.

de valores dos *bits* na palavra de computador. Estes podem ter seus valores mudados de 0 para 1, no caso das mutações serem deletérias, ou de 1 para 0, caso elas sejam benéficas.

As mutações são implementadas por meio de operações lógicas entre o genoma e uma constante binária de valor 1 da seguinte forma: quando somente mutações deletérias estão presentes, realiza-se uma operação lógica do tipo **OU** ($\vee$) entre um dado *bit* (gene) do genoma e uma constante binária de valor 1 que, neste caso, representa uma mutação deletéria. O resultado é que se o gene submetido à mutação tiver valor 0, este sempre mudará para 1. Por outro lado, caso o gene em questão já tenha sido mutado, ou seja, seu valor seja 1, a operação lógica manterá este valor inalterado. Disto implica, que somente as mutações deletérias serão aceitas no genoma dos indivíduos. Na tabela 4.1 apresentamos os resultados da operação lógica **OU** entre a constante binária 1 e os dois valores possíveis de um dado gene. Verificamos, que independentemente do valor do gene na primeira coluna, após a operação $\vee$ com a constante binária 1 sempre obtemos o gene com valor 1 na última coluna, ou seja, indicando a aceitação das mutações deletérias.

Quando os indivíduos estão sujeitos tanto a mutações deletérias quanto benéficas, a operação lógica entre o genoma e a mutação é implementada por meio do operador lógico **OU EXCLUSIVO** ($\oplus$). Neste caso, o operador atuará sobre o genoma de tal forma que, se um dado gene tiver valor zero, ele será alterado para 1, efetivando uma mutação deletéria. Se, por outro lado, o gene tiver valor 1, após a operação lógica ele passará a ter valor 0, efetivando agora uma mutação benéfica. Portanto, operações lógicas do tipo $\oplus$

gene antes da mutação	operador lógico	mutação	gene mutado
0	$\oplus$	1	1
1	$\oplus$	1	0

Tabela 4.2: Na primeira coluna temos os valores possíveis de um gene numa posição qualquer do genoma. Após a operação lógica $\oplus$, este gene poderá sofrer uma mutação deletéria ou benéfica, dependendo do seu valor antes da mutação.

entre o genoma e uma constante binária igual a 1 garantem que ambas as mutações, benéficas ou deletérias, sejam aceitas no genoma. Se as mutações são benéficas ou deletérias dependerá do valor do gene antes de ser mutado. Na tabela 4.2, apresentamos um quadro com os resultados da operação lógica $\oplus$ entre a constante binária 1 e os possíveis valores de um gene. Nesta tabela, vê-se facilmente que o resultado da operação lógica, localizado na última coluna, dependente diretamente dos valores dos *bits* na primeira coluna. Se o *bit* é 1 torna-se 0, caso contrário, torna-se 1.

O número de genes que sofrerão os efeitos das mutações é dado pela taxa de mutação M , um outro parâmetro do modelo, e estabelece o número de genes do genoma que serão submetidos às mutações. Na figura 4.3 ilustramos a reprodução e a ação das mutações em um indivíduo representado pelo genoma da figura 4.2. Escolhemos aleatoriamente as posições 5 e 12 do genoma para serem submetidas às mutações, o que corresponde a tomarmos $M = 2$. No caso (a), temos a situação na qual somente mutações deletérias são aceitas. Observamos que após uma operação lógica **OU** entre estas posições e um *bit* de valor 1, o genoma-filho diferirá do genoma-pai somente pela posição 5 cujo valor será mudado de 0 para 1. Uma vez que neste caso somente mutações deletérias são aceitas, a posição 12, que já possui um *bit* de valor 1, permanece inalterada. No caso (b), temos a situação na qual ambas as mutações, deletérias e benéficas, são aceitas no genoma-filho. Agora, observamos que ambas as posições 5 e 12 do genoma-filho diferirão das do pai. Após a operação lógica $\oplus$, o gene da posição 5 terá seu valor trocado de 0 para 1 (mu-

Figura 4.3: Reprodução seguida de mutação nas posições 5 e 12 do genoma, quando: (a) estão presentes apenas mutações deletérias; (b) quando estão presentes mutações deletérias e benéficas.

tação deletéria) e o da posição 12 de 1 para 0 (mutação benéfica). Embora mutações benéficas ou deletérias sejam facilmente implementadas no modelo Penna, nos trabalhos mais recentes tem-se incorporado apenas os efeitos das mutações deletérias. A razão para isto se deve ao fato que na natureza as mutações de caráter deletério são mais frequentes do que as benéficas.

A reprodução sexuada é incorporada ao modelo Penna sem muitas complicações [44, 53, 54, 55]. Na versão sexuada do modelo, a população é constituída de machos e fêmeas e cada indivíduo é definido como um organismo diplóide. Nestes tipos de organismos os cromossomos estão presentes aos pares, denominados cromossomos homólogos, sendo um de origem paterna e outro de origem materna. Há uma perfeita correspondência entre os genes de cada um dos cromossomos do par, denominados de genes alelos, e disto resulta que muitas das características genéticas dos organismos diplóides são determinadas pela presença de dois genes alelos, um do pai e o correspondente da mãe. Desta forma, a introdução da reprodução sexuada no modelo Penna implica em construir cada indivíduo com duas palavras de computador, uma representando o código genético da mãe e outra, o código do pai. A evolução temporal segue tal como no caso assexuado porém, agora

cada genoma, ou par de palavras, é lido em paralelo, posição por posição. Durante a reprodução, o genoma dos filhos é construído juntando-se pedaços dos genomas do pai e da mãe, que são quebrados em posições aleatórias, para formar um único genoma-filho. As novas mutações são inseridas no genoma dos filhos aleatoriamente tal como no caso assexuado e o número de doenças é determinado computando-se o número de alelos mutados em cada idade. Nesta versão do modelo Penna, o conceito de mutações dominantes e recessivas pode ser incorporado facilmente.

Comumente, as simulações Monte Carlo para o modelo Penna são realizadas tomando-se uma população inicial constituída unicamente por bebês no instante $t = 0$. Os genomas dos bebês podem ser construídos com a metade das suas posições preenchidas aleatoriamente por mutações deletérias, representadas por *bits* de valor 1, e com a outra metade livre de mutações. Uma outra inicialização também muito utilizada é a que consiste em tomar-se o genoma de todos os bebês livres de mutações, ou seja, tendo em todas as suas posições *bits* iguais a 0. Todavia, para ambas as inicializações os resultados são, qualitativamente, os mesmos.

Durante a evolução temporal, o tempo transcorre para os indivíduos de forma discreta à medida que se avança nos seus genomas posição por posição. A idade de cada membro da população é dada pela posição do genoma ativa num dado instante t . Durante o processo evolucionário a sobrevivência dos indivíduos é determinada pelo fator Verhulst de limitação populacional e pela seleção natural. O processo de seleção é incorporado por meio da contagem do número de doenças acumuladas nos genomas dos indivíduos. Desta forma, um indivíduo, num dado instante t , é promovido de uma idade para outra somente se as seguintes condições forem satisfeitas: o fator Verhulst para este instante t for maior que um número aleatório entre 0 e 1, e se o número de doenças, contadas até a idade em que o indivíduo se encontra, não for igual ao limiar T . Caso uma destas condições não seja satisfeita o indivíduo é retirado da população. Após atingir a idade máxima, dada

Figura 4.4: Evolução da população para uma simulação Monte Carlo do Modelo Penna. Tomamos uma população inicial de 10^6 bebês com os parâmetros $T = 2$, $B = 1$, $R = 8$ e $M = 1$. Para o cálculo do fator Verhulst tomamos $N_{max} = 5 \times 10^6$.

pelo tamanho da palavra com a qual se construiu o genoma, os indivíduos são eliminados da população logo após a reprodução. Em resumo, os principais parâmetros do modelo Penna são: a população inicial N_0 , o limiar de doenças T , a capacidade ambiental máxima N_{max} , a fertilidade B , a idade mínima para o início da reprodução R e a taxa de mutação M .

Com o objetivo de mostrar as principais características do modelo Penna, realizamos algumas simulações para populações assexuadas e submetidas exclusivamente à mutações deletérias. Tomamos uma população inicial de 10^6 bebês com a metade do seus genomas mutados aleatoriamente. Para os demais parâmetros tomamos $T = 2$, $B = 1$, $R = 8$ e $M = 1$.

Na figura 4.4 exibimos a evolução temporal da população onde observamos um decaimento muito rápido nos primeiros anos de vida. Este decaimento se deve à alta mortalidade dos indivíduos que apresentam um número relativamente grande de mutações deletérias na primeira metade dos seus genomas. Devido a isto, uma parcela grande da população atinge rapidamente o limiar de doenças T e, conseqüentemente, é eliminada da população. Após esta fase os poucos indivíduos na população são aqueles apresentando

Figura 4.5: Curva de sobrevivência obtida dos dados da simulação com o modelo Penna. A população inicial e todos os outros parâmetros são os mesmos da figura 4.4. Observa-se o decaimento da probabilidade de sobrevivência, indicando envelhecimento da população, logo a partir da primeira idade reprodutiva $R = 8$.

poucas mutações iniciais dos seus genomas, mais precisamente aqueles com um número de *bits* 1 inferior a T . Estes indivíduos têm mais chances de alcançar a idade reprodutiva e com isto podem transmitir suas características genéticas para as gerações seguintes. Desta forma, atributos genéticos que favorecem a reprodução rapidamente se fixam na população contribuindo para o crescimento populacional. Logo, após um rápido decaimento a população volta a crescer até atingir um regime de crescimento estacionário. As flutuações nas curvas se devem ao fato de termos realizado apenas uma única simulação Monte Carlo.

A população que alcança o regime estacionário é constituída na sua maioria por indivíduos com mutações deletérias concentradas na porção final dos seus genoma. Isto se reflete diretamente na sobrevivência da população mais idosa, cujo número de indivíduos com o tempo tende a ser menor quanto maior for a idade. Na figura 4.5 apresentamos a probabilidade de sobrevivência em função da idade, calculada como a razão $N(x+1, t+1)/N(x, t)$ entre a população de idade $x+1$ no instante $t+1$ e a população do instante anterior, t , de idade x . Esta razão é interpretada como a probabilidade de um indivíduo de idade x sobreviver até a idade $x+1$. Observamos na figura 4.5 que esta probabilidade

de sobrevivência é aproximadamente constante até o início da reprodução quando então começa a decair. Este decaimento da sobrevivência para as idades mais avançadas é o resultado do acúmulo de mutações deletérias nas posições mais extremas do genoma e indica a presença do envelhecimento no modelo.

Desde o seu surgimento em 1995 o modelo Penna tem sido o modelo de simulação Monte Carlo mais utilizado no estudo da dinâmica do envelhecimento biológico para populações estruturadas por idade. Atualmente é possível encontrar na literatura especializada uma quantidade muito grande de trabalhos baseados neste modelo onde vários aspectos das teorias evolucionárias são exaustivamente investigados. Testes da hipótese de que o envelhecimento seja o resultado do acúmulo de mutações deletérias, por exemplo, são encontrados em Puhl, Stauffer e Roux [56]. Já estudos sobre a influência que diferentes regimes reprodutivos podem ter sobre o envelhecimento foram desenvolvidos em algumas simulações, tanto nas versões sexuada como assexuada do modelo em diversos trabalhos [54, 57, 58, 59]. Entre outros resultados, mostrou-se que estratégias reprodutivas, caracterizadas pela postergação da entrada dos indivíduos no ciclo reprodutivo, têm forte influência sobre a longevidade das populações. O modelo Penna também foi utilizado para simular o envelhecimento catastrófico em populações de espécies semélparas (aquelas que se reproduzem apenas uma vez), tais como, o salmão do Pacífico [60, 61]. Neste caso as simulações foram realizadas limitando-se a reprodução a uma única idade reprodutiva. Com isto, verificou-se uma queda abrupta na probabilidades de sobrevivência da população para as idades a partir da idade reprodutiva, indicando a presença do envelhecimento catastrófico.

O modelo Penna também tem sido largamente empregado no estudo de diversos fenômenos observados em populações reais [74]. Para citarmos mais alguns trabalhos, em Moss de Oliveira, Penna e Stauffer [62] encontraremos um estudo sobre o risco de extinção em populações de peixes devido à pesca excessiva. Aplicações do modelo para

populações de lobos do Alasca são encontrados em Feingold [63], que investigou a influência da ruptura da estrutura social destes animais sobre a sobrevivência da população, e Makowiec [64] que adaptou os resultados das simulações a um estudo sobre populações estacionárias destes animais. Num outro trabalho, desenvolvido por Penna e Stauffer [65], encontraremos os resultados da aplicação das simulações Monte Carlo deste modelo em seres humanos. Neste trabalho os autores encontraram uma taxa de mortalidade da população que mostrou-se em boa concordância com as taxas de mortalidade para a população germânica.

A quantidade de trabalhos baseados no modelo Penna é grande, porém procuramos citar aqui apenas aqueles cujos principais resultados confirmam as hipótese evolucionárias. Diante de muitos destes resultados podemos afirmar que as características fundamentais do processo de envelhecimento biológico, tal como prevista pelas teorias evolucionárias, são capturadas. Grande parte do sucesso do modelo Penna tem sido atribuída à facilidade que ele apresenta na simulação de grandes populações e, principalmente, a incorporação de muitos intervalos de idade.

Todavia, acreditamos que devido a eficiência apresentada pelo modelo Penna em simular a dinâmica de populações estruturadas em idades, outros modelos tenham sido deixados de lado muito prematuramente. Um destes é o que foi proposto por Heumann e Hötzel e já apresentado neste capítulo. Voltaremos a discutí-lo no capítulo 7 quando então mostraremos que, além de possuir muitas das características presentes no modelo Penna, ele se revelou uma excelente alternativa para o estudo dos problemas de envelhecimento por meio de modelos computacionais.

Capítulo 5

Solução Exata de um Modelo Evolucionário sem Envelhecimento

5.1 Introdução

Como já vimos, as teorias evolucionárias de envelhecimento baseiam-se numa interação entre a seleção darwiniana, o tempo de expressão dos genes e o período reprodutivo. A habilidade da seleção natural em determinar a abundância de alelos numa população, sejam estes favoráveis ou não, depende de quando no tempo de vida de um indivíduo eles se expressam. O tempo de expressão de um gene, juntamente com a sua capacidade de ser transmitido para gerações seguintes durante o período reprodutivo, são responsáveis por uma diminuição na eficácia da seleção natural contra alelos danosos que prejudicam a sobrevivência e o sucesso reprodutivo. Isto significa que a força seletiva é menor para os alelos que favorecem a sobrevivência e reprodução nas fases jovens da vida, mas que apresentam efeitos danosos quando expressos tardiamente, ou seja, após o período reprodutivo. Neste caso, os alelos escapam da seleção natural e acumulam-se na população provocando o envelhecimento. Portanto a expectativa de vida após o período reprodutivo deve diminuir, uma vez que não existe seleção contra alelos que não se expressam durante este período.

Em algumas populações de animais sujeitas a altas taxas de mortalidade extrín-

secas, os efeitos cumulativos de genes danosos não são observados e, conseqüentemente, tais populações não experimentam o fenômeno do envelhecimento biológico. Isto acontece ou porque os indivíduos morrem antes da reprodução, vítimas de predação, acidentes, ou porque morrem rapidamente logo após o ciclo reprodutivo.

Neste capítulo apresentamos um modelo simples para populações estruturadas por idade, juntamente com soluções analíticas e numéricas. Consideramos uma população de indivíduos reproduzindo-se assexuadamente e submetidos à mutações hereditárias benéficas e deletérias. O número de descendentes é mantido fixo, porém arbitrário, com a dinâmica populacional governada unicamente pela seleção natural.

Mostramos, entres outras coisas, que a evolução temporal do modelo pode ser descrita numa forma matricial cuja solução é separada em dois setores: um que designaremos de setor de fertilidade, descrito completamente por formas generalizadas de seqüências de Fibonacci, e outro, denominado de setor mutacional, incorporando os efeitos combinados das mutações e da seleção natural e resolvido por expansões em séries de Fourier.

Este modelo, embora contenha os principais ingredientes das teorias evolucionárias, tais como mutações, reprodução e seleção natural, surpreendentemente não exhibe o fenômeno do envelhecimento, ainda que as mutações deletérias sejam predominantes. Acreditamos que os resultados apresentados por este modelo o tornem um bom candidato para descrever alguns grupos de seres vivos, tais como protozoários e celenterados, nos quais o envelhecimento não é observado.

5.2 O Modelo

Neste modelo consideramos uma população estruturada por idades cujos indivíduos podem viver até a idade máxima L . Cada membro da população é representado por um número real entre 0 e 1 que determina sua probabilidade de sobrevivência em cada fase da vida. Durante a evolução temporal cada intervalo de tempo é considerado

como uma nova geração, onde os indivíduos nascem, passam de uma idade para outra, reproduzem-se e, finalmente, morrem. Em qualquer intervalo de tempo t os indivíduos que nascem são classificados com idade 0 (bebês) e com sobrevivência determinada pelas suas probabilidades de sobrevivência. Conforme os valores destas probabilidades, os bebês alcançam, ou não, a geração seguinte no instante de tempo $t + 1$, transformando-se em indivíduos de idade 1. Os bebês que não sobrevivem são eliminados da população. Da mesma forma, os indivíduos de todas as outras idades passam de uma idade para outra até alcançarem a idade máxima permitida L , quando então são retirados da população. A reprodução se dá de forma assexuada a partir da idade 1 e se estende durante toda a vida até a última idade L . A cada instante de tempo, todos os indivíduos são submetidos à mutações deletérias ou benéficas que modificam suas probabilidades de sobrevivência. As mutações são hereditárias, sendo, portanto, transmitidas dos pais para os filhos durante a reprodução.

Para o tratamento analítico deste modelo, consideremos uma população distribuída por $L+1$ idades i , $i = 0, 1, \dots, L$, com as respectivas fertilidades dadas por m_i . Como mencionamos anteriormente, os indivíduos de idade $i = 0$ (bebês) não se reproduzem, tal que, $m_0 = 0$ sempre. Tomemos $N_i(J, t)$ como sendo o número de indivíduos de idade i com probabilidade de sobrevivência J entre J e $J + dJ$, no instante t e com $J \in [0, 1]$. Escolhemos, como condição inicial, a distribuição uniforme de bebês, ou seja,

$$N_i(J, 0) = N_0 \delta_{i,0}, \quad (5.1)$$

onde N_0 é uma constante fornecendo a população de bebês no instante $t = 0$.

A cada instante t , os indivíduos são submetidos à mutações deletérias ou benéficas que alteram suas probabilidades de sobrevivência, influenciando toda a história evolutiva da população. As mutações são inseridas no modelo por meio de uma constante

multiplicativa modificando as probabilidades de sobrevivência J da seguinte forma:

$$J' = Je^\epsilon, \quad (5.2)$$

onde J' é a probabilidade de sobrevivência mutada e ϵ um número escolhido aleatoriamente no intervalo $[-a, b]$. Os parâmetros a e b são números *reais e positivos* e dão as intensidades máximas das mutações deletérias e benéficas, respectivamente. Se $a > b$ temos a situação em que as mutações deletérias são predominantes. As mutações deletérias agem sobre as probabilidades de sobrevivência J reduzindo-as de uma certa quantidade, enquanto as mutações benéficas atuam elevando-as. Entretanto, pode acontecer que algumas probabilidades de sobrevivência J , sob a ação das mutações benéficas, tenham seus valores elevados acima da unidade. Nestes casos, como explicaremos mais adiante, tomaremos sempre $J' = 1.0$. O número aleatório ϵ é obtido a partir da distribuição uniforme

$$q(\epsilon) = \begin{cases} \text{const.} & , \text{ se } -a \leq \epsilon \leq b \\ 0 & , \text{ caso contrário.} \end{cases} \quad (5.3)$$

ou seja,

$$q(\epsilon) = \frac{1}{a+b} [H(\epsilon + a) - H(\epsilon - b)], \quad (5.4)$$

onde $H(x)$ é a função de Heaviside. O fator multiplicativo $1/(a+b)$ é a constante de normalização calculada por meio da condição $\int_{-a}^b q(\epsilon) d\epsilon = 1$. A probabilidade de transição com a qual um indivíduo tem sua probabilidade alterada de J para J' é

$$P(J', J) = \int_{-a}^b \delta(J' - Je^\epsilon) q(\epsilon) d\epsilon. \quad (5.5)$$

Com o conhecimento de $P(J', J)$ podemos determinar o número de indivíduos mutados em cada instante t . Este número é dado por

$$N_i(J', t) = \int_0^1 P(J', J) N_i(J, t) dJ. \quad (5.6)$$

Após as mutações toda a população é submetida à seleção natural, cuja ação é implementada multiplicando-se $N_i(J', t)$ por J' , ou seja,

$$N_{i+1}(J', t+1) = J' N_i(J', t). \quad (5.7)$$

Esta equação nos dá o número de indivíduos que sobrevive até a idade $i+1$ no instante $t+1$. Portanto, a cada passo temporal, o número de indivíduos que sobrevivem à mutação e seleção natural alcançando a geração seguinte, é

$$N_{i+1}(J', t+1) = \int_0^1 J' P(J', J) N_i(J, t) dJ, \quad (5.8)$$

para $i = 0, \dots, L-1$. Observamos que $N_i(J, t < i) = 0$ para todo $i \neq 0$.

Cada indivíduo de idade i que sobrevive a mutação e seleção natural reproduz-se com fertilidade m_i . Uma vez que há hereditariedade, os bebês são gerados com a mesma probabilidade de sobrevivência de seus pais. O número destes indivíduos é dado por

$$N_0(J, t) = \sum_{i=1}^L m_i N_i(J, t). \quad (5.9)$$

Esta expressão é válida para $t \geq 1$, pois somente a partir de $t = 1$ é que teremos os primeiros indivíduos aptos para a reprodução.

Para $t \geq 1$, as equações 5.8 e 5.9 podem ser reescritas na forma matricial

$$\vec{N}(J', t+1) = M \int_0^1 f(J', J) \vec{N}(J, t) dJ, \quad (5.10)$$

onde $f(J', J) = J' P(J', J)$, com $\vec{N}(J, t)$ dado por

$$\vec{N}(J, t) = \begin{pmatrix} N_1(J, t) \\ N_2(J, t) \\ N_3(J, t) \\ \vdots \\ N_L(J, t) \end{pmatrix} \quad (5.11)$$

e a matriz M por

$$M = \begin{pmatrix} m_1 & m_2 & m_3 & \dots & m_{L-1} & m_L \\ 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (5.12)$$

Iterando a equação 5.10, a partir de $t=1$, e lembrando que a condição inicial é $N_i(J, 0) = N_0 \delta_{i,0}$, podemos descrever a dinâmica completa do sistema por meio da equação matricial

$$\begin{pmatrix} N_1(J_t, t) \\ N_2(J_t, t) \\ N_3(J_t, t) \\ \vdots \\ N_L(J_t, t) \end{pmatrix} = N_0 F(J_t, t) M^{(t-1)} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ \vdots \\ 0 \end{pmatrix}, \quad (5.13)$$

onde

$$F(J_t, t) = \int_0^1 \dots \int_0^1 \prod_{j=1}^t f(J_j, J_{j-1}) dJ_{j-1} \quad (5.14)$$

com $f(J_j, J_{j-1}) = J_j P(J_j, J_{j-1})$. A matriz M^0 é a matriz identidade de ordem $L \times L$.

Cabe ressaltar que a matriz M que obtivemos aqui, a qual denominaremos de matriz de fertilidade, é uma forma especial da matriz de Leslie. A matriz de Leslie é uma matriz quadrada $L \times L$ com todos os seus elementos nulos, exceto aqueles na primeira linha e na subdiagonal imediatamente abaixo da diagonal principal. Também designada de matriz de projeção populacional a matriz de Leslie foi introduzida por P. H. Leslie [66, 67], cujos trabalhos estimularam fortemente o uso de métodos matriciais em matemática de populações. Na seção seguinte analisaremos mais detidamente a matriz M e verificaremos que a fertilidade da população é descrita por seqüências de Fibonacci.

5.3 Seqüências de Fibonacci Generalizadas

Na equação 5.13, observamos que a dinâmica do sistema é fatorada em dois setores como já ressaltamos anteriormente. Um deles é o de fertilidade, que está contido exclusivamente na matriz M , e o outro é o setor mutacional, representado pela função F , que inclui as mutações e a seleção natural. Ainda na equação 5.13, notamos que durante a evolução temporal da população é necessário conhecermos apenas os elementos da primeira coluna das matrizes $M^{(t-1)}$. Chamaremos $A_L(t+1-i)$ o elemento da i -ésima linha e primeira coluna destas matrizes. A razão para considerarmos apenas estes

elementos se deve ao fato de que para qualquer valor de $t \geq 1$, temos sempre o produto das potências de M pelo vetor coluna $(\vec{v})_i = \delta_{i,1}$. Não é difícil verificar que estes elementos formam seqüências de Fibonacci. Se não, vejamos. Tomemos o caso particular com 3 idades ($L = 2$) e $m_1 = m_2 = 1$. Para estes valores, a matriz de fertilidade M , apresentada na expressão 5.12, é dada por

$$M = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (5.15)$$

As suas potências M^{t-1} , para alguns valores de t , são listadas abaixo.

$$M^0 = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad M^1 = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 0 \end{pmatrix},$$

$$M^2 = \begin{pmatrix} 2 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix}, \quad M^3 = \begin{pmatrix} 3 & 2 \\ 2 & 1 \end{pmatrix},$$

$$M^4 = \begin{pmatrix} 5 & 3 \\ 3 & 2 \end{pmatrix}, \quad M^5 = \begin{pmatrix} 8 & 5 \\ 5 & 3 \end{pmatrix},$$

$$M^6 = \begin{pmatrix} 13 & 8 \\ 8 & 5 \end{pmatrix}, \quad M^7 = \begin{pmatrix} 21 & 13 \\ 13 & 8 \end{pmatrix},$$

$$M^8 = \begin{pmatrix} 34 & 21 \\ 21 & 13 \end{pmatrix}, \quad M^9 = \begin{pmatrix} 55 & 34 \\ 34 & 21 \end{pmatrix}.$$

Um exame rápido nas primeiras colunas destas matrizes nos revela que seus elementos se agrupam na seguinte seqüência de números: 1, 1, 2, 3, 5, 8, 13, 21, 34, 55. Estes números formam uma série onde cada termo, a partir do terceiro, é dado pela soma dos dois termos anteriores. Em geral, cada termo da série, com exceção dos dois primeiros, é dado pela relação

$$A_2(t) = A_2(t-1) + A_2(t-2), \quad \text{para todo } t \geq 3, \quad (5.16)$$

com $A_2(1) = 1$ e $A_2(2) = 1$. Esta relação gera a seqüência de Fibonnaci. Se tomarmos a

razão entre termos sucessivos desta seqüência, no limite de t infinito, obtemos a famosa razão áurea ϕ ,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \frac{A_L(t+1)}{A_L(t)} = \phi = 1.618... \quad (5.17)$$

cuja descoberta remonta aos antigos geômetras gregos. A aparição de ϕ , aqui em dinâmica de populações, revela a sua natureza ubíqua que o faz aparecer nos locais mais inesperados, tais como, na árvore genealógica de zangões, no formato das conchas de uma variedade de criaturas, na divisão de uma linha em extrema e média razões, no pentagrama usado pelos pitagóricos e, ainda, nas proporções estéticas do Partenon de Atenas [68].

Com este resultado, o produto de $M^{(t-1)}$ pelo vetor coluna $(\vec{v})_i = \delta_{i,1}$ na equação 5.13 pode ser substituído pela relação $A_2(t)$, tal que, o número de indivíduos de idades 1 e 2, agora numa forma mais simples, passa a ser escrito como

$$N_1(J_t, t) = A_2(t)F(J_t, t)N_0(J_0, 0) \quad \text{se } t \geq 1, \quad (5.18)$$

$$N_2(J_t, t) = A_2(t-1)F(J_t, t)N_0(J_0, 0) \quad \text{se } t \geq 2. \quad (5.19)$$

Cabe ainda lembrar que para $t = 0$ a população é dada por $N_0(J_0, 0)$.

Se o número de idades for 4 ($L = 3$) e $m_1 = m_2 = m_3 = 1$, teremos

$$M = \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}. \quad (5.20)$$

Para este caso, as potências M^{t-1} , para alguns valores de t , são:

$$\begin{aligned} M^0 &= \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}, & M^1 &= \begin{pmatrix} 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \end{pmatrix}, \\ M^2 &= \begin{pmatrix} 2 & 2 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}, & M^3 &= \begin{pmatrix} 4 & 3 & 2 \\ 2 & 2 & 1 \\ 1 & 1 & 1 \end{pmatrix}, \\ M^4 &= \begin{pmatrix} 7 & 6 & 4 \\ 4 & 3 & 2 \\ 2 & 2 & 1 \end{pmatrix}, & M^5 &= \begin{pmatrix} 13 & 11 & 7 \\ 7 & 6 & 4 \\ 4 & 3 & 2 \end{pmatrix}, \end{aligned}$$

$$M^6 = \begin{pmatrix} 24 & 20 & 13 \\ 13 & 11 & 7 \\ 7 & 6 & 4 \end{pmatrix}, \quad M^7 = \begin{pmatrix} 44 & 37 & 24 \\ 24 & 20 & 13 \\ 13 & 11 & 7 \end{pmatrix},$$

$$M^8 = \begin{pmatrix} 81 & 68 & 44 \\ 44 & 37 & 24 \\ 24 & 20 & 13 \end{pmatrix}, \quad M^9 = \begin{pmatrix} 149 & 125 & 81 \\ 81 & 68 & 44 \\ 44 & 37 & 24 \end{pmatrix}.$$

Agora, verificamos que os elementos nas primeiras colunas destas matrizes agrupam-se na seqüência 1, 1, 2, 4, 7, 13, 24, 44, 81, 149 Estes números formam uma série onde cada termo, a partir do quarto, é dado pela soma dos três termos anteriores. Em geral, estes números, com exceção dos três primeiros, são gerados pela relação

$$A_3(t) = A_3(t-1) + A_3(t-2) + A_3(t-3), \quad \text{para todo } t \geq 4, \quad (5.21)$$

com $A_3(1) = 1$, $A_3(2) = 1$ e $A_3(3) = 2$. Esta relação gera a seqüência de *tribonacci*. Com isto, o número de indivíduos de idades 1, 2 e 3 pode ser escrito como

$$N_1(J_t, t) = A_3(t)F(J_t, t)N_0(J_0, 0) \quad \text{se } t \geq 1, \quad (5.22)$$

$$N_2(J_t, t) = A_3(t-1)F(J_t, t)N_0(J_0, 0) \quad \text{se } t \geq 2, \quad (5.23)$$

$$N_3(J_t, t) = A_3(t-2)F(J_t, t)N_0(J_0, 0) \quad \text{se } t \geq 3. \quad (5.24)$$

Repetindo este procedimento para um número arbitrário de idades e fecundidades chegamos, por indução, a uma expressão geral para as fórmulas de recorrência das seqüências de Fibonacci. Ou seja,

$$A_L(t) = \sum_{k=1}^L m_k A_L(t-k), \quad \text{para todo } t \geq (L+1). \quad (5.25)$$

Fórmulas de recorrência iguais a esta são conhecidas como formas generalizadas da seqüência de Fibonacci. Os primeiros L números necessários à inicialização das seqüências são obtidos para os valores de $t = 1, 2, \dots, L$, tomando-se $A_L(t) \equiv A_2(t)$. Os números $A_2(t)$, por outro lado, são determinados usando $A_2(1) = 1$ e $A_2(2) = m_1$ na expressão 5.25.

Dada a fórmula de recorrência 5.25, juntamente com a equação 5.13, podemos escrever o número de indivíduos com idade $i \geq 1$ no tempo t , com probabilidade de sobrevivência J e qualquer valor de fertilidade m_i , como

$$N_i(J, t) = \begin{cases} N_0 A_L(t + 1 - i) F(J, t) & , \quad \text{para } t \geq i \\ 0 & , \quad \text{caso contrário.} \end{cases} \quad (5.26)$$

Quanto à população de bebês, $N_0(J, t)$, esta pode ser determinada substituindo-se diretamente este resultado na expressão 5.9. Portanto, a evolução da população para todo $t \geq 1$, dada pela equação matricial 5.13, pode agora ser descrita numa forma muito mais simples, expressa em termos das seqüências generalizadas de Fibonacci $A_L(t)$.

Uma vez que já determinamos $N_i(J, t)$, podemos calcular a probabilidade de sobrevivência média da população para qualquer idade i e todo instante t . Definindo-a como

$$\langle J \rangle_i(t) = \frac{\int_0^1 J N_i(J, t) dJ}{\int_0^1 N_i(J, t) dJ}, \quad (5.27)$$

e substituindo $N_i(J, t)$ (Eq. 5.26), obtemos para todo instante t

$$\langle J \rangle_i(t) = \frac{\int_0^1 J F(J, t) dJ}{\int_0^1 F(J, t) dJ}. \quad (5.28)$$

Observamos, nesta última expressão, que as probabilidades de sobrevivência médias independem do índice i , ou seja, indivíduos de qualquer idade têm a mesma probabilidade de sobrevivência. Isto significa que o modelo *não apresenta o envelhecimento*, uma vez que não há decaimento das probabilidades de sobrevivência com a idade como esperado em populações que envelhecem. Este resultado pode ser confirmado por meio da taxa de mortalidade da população. Como já vimos (capítulo 2), o fenômeno do envelhecimento biológico se reflete num aumento exponencial da taxa de mortalidade da população com a idade (lei de Gompertz) [69]. No nosso modelo, se integrarmos a expressão 5.26 em J , verificamos que a razão entre duas idades sucessivas i e $i + 1$ é dada pela razão

$A_L(t+1-i)/A_L(t-i)$ das seqüências de Fibonacci. O logaritmo desta razão,

$$\mu = \ln \left[\frac{A_L(t+1-i)}{A_L(t-i)} \right], \quad (5.29)$$

nos dá a taxa de mortalidade da população. No entanto, verificamos que para valores de t muito grandes esta razão independe da idade i , o que, conseqüentemente, nos leva a uma mortalidade constante e, portanto, à ausência do envelhecimento.

Uma outra quantidade de interesse que pode ser determinada é a taxa finita de crescimento da população, dada pela razão do número de indivíduos entre os instantes sucessivos t e $t+1$. Considerando uma idade fixa i e probabilidade de sobrevivência J , verificamos que a população aumenta com o tempo segundo a taxa

$$\frac{N_i(J, t)}{N_i(J, t-1)} = \left[\frac{A_L(t+1-i)}{A_L(t-i)} \right] \cdot \left[\frac{F(J, t)}{F(J, t-1)} \right]. \quad (5.30)$$

Esta é a taxa de multiplicação para uma população que cresce livremente e na qual a proporção de indivíduos de várias idades estabiliza-se em torno de uma determinada distribuição etária estável. O logaritmo desta razão nos dá a taxa de crescimento, r , que por sua vez, nada mais é que o expoente de crescimento Malthusiano da população, também denominada de valor adaptativo ou *fitness*.

A primeira razão do lado direito da expressão 5.30, pode ser calculada facilmente por meio das seqüências generalizadas de Fibonacci, enquanto a segunda requer uma análise numérica que discutiremos na próxima seção.

5.4 Análise Numérica

Na avaliação da razão envolvendo as funções $F(J, t)$ na expressão 5.30, desenvolvemos um tratamento numérico no qual dividimos a variável contínua J em Q intervalos, tal que, $J \equiv j/Q$ para $j = 1, \dots, Q$, com incrementos infinitesimais $dJ \equiv 1/Q$. É fácil notar que para um número muito grande de intervalos Q , o limite contínuo é recuperado.

Figura 5.1: Função $F(J, t)$ contra J para $t = 100, 200, 400$ e 800 . Todas as quatro curvas foram postas na mesma escala, multiplicando-as pelo fator $s = 10^{11}, 10^{23}, 10^{47}$ e 10^{95} , respectivamente.

Os produtos das funções $f(J_j, J_{j-1})$ na equação 5.14 foram tratados como produtos matriciais simples. Desta forma, calculamos numericamente as grandezas $F(J, t)$ e $\langle J \rangle_t(t)$ com precisão estendida para qualquer valor de t . Na figura 5.1 mostramos a dependência de $F(J, t)$ com J para diferentes valores de t e tomando $Q = 400$. Consideramos uma população com 11 idades ($L = 10$) submetida à mutações deletérias e benéficas com intensidades dadas por $a = 0,04$ e $b = 0,02$, respectivamente. Verificamos que para $t > 50$, $F(J, t + 1)$ assume um comportamento da forma

$$F(J, t + 1) = cF(J, t), \quad (5.31)$$

com c dependendo apenas dos parâmetros a e b . Isto significa que após um tempo suficientemente longo, o sistema alcança o limite assintótico no qual

$$F(J, t) \equiv c^t \bar{F}(J). \quad (5.32)$$

$Q \setminus t$	50	100	200	400	800
50	0.539056	0.508864	0.503227	0.501411	0.500663
100	0.692779	0.607288	0.577722	0.575042	0.575013
200	0.751139	0.736371	0.734567	0.734534	0.734534
400	0.771775	0.765403	0.765341	0.765341	0.765341

Tabela 5.1: Probabilidade de sobrevivência média $\langle J \rangle$, calculada por meio do nosso formalismo matricial, em função de Q e do tempo para $L = 10$, $a = 0,04$ e $b = 0,02$.

Ou seja, no limite assintótico há uma separação de variáveis onde $\bar{F}(J)$ é uma solução estacionária. Fixando $b = 0,02$ e tomando $a = 0,02, 0,04$, e $0,08$, determinamos numericamente que $c = 0,92, 0,76$ e $0,48$, respectivamente. Com estes resultados, podemos calcular o crescimento malthusiano da população, r , no limite de t muito grande. Como já vimos, este expoente pode ser obtido tomando-se o logaritmo da expressão 5.30, ou seja,

$$r = \ln \left[\frac{N_i(J, t)}{N_i(J, t-1)} \right] = \ln \left\{ \left[\frac{A_L(t+1-i)}{A_L(t-i)} \right] \cdot \left[\frac{F(J, t)}{F(J, t-1)} \right] \right\}. \quad (5.33)$$

Se, por exemplo, considerarmos $L = 10$, $m_i = 1$, para qualquer i , verificamos que $\lim_{t \rightarrow \infty} [A_L(t+1)/A_L(t)] = 1,9990$, de tal forma, que para os valores de $c = 0,92, 0,76$ e $0,48$ obtemos $r = 0,61, 0,42$ e $-0,04$, respectivamente. O último valor, $r = -0,04$, corresponde a uma taxa de crescimento negativa levando ao desaparecimento completo da população. Portanto, para os valores $a = 0,08$ e $b = 0,02$ constatamos que o sistema exibe extinção populacional (*mutational meltdown*) [70].

A forma discretizada da variável J pode ainda ser usada para calcularmos a probabilidade de sobrevivência média $\langle J \rangle$ (Eq. 5.28) para diferentes valores de t . Na tabela 5.1 mostramos os nossos resultados para $L = 10$ e vários valores de Q e t . Nesta tabela, para um valor fixo da dimensão matricial, observamos que há uma convergência muito rápida da probabilidade de sobrevivência média $\langle J \rangle$ com o tempo.

Por último, as equações 5.14 e 5.31 podem ser usadas para nos dar uma solução

analítica do estado estacionário $\bar{F}(J)$. Com a equação 5.14 obtemos

$$F(J_{t+1}, t+1) = \int_0^1 f(J_{t+1}, J_t) F(J_t, t) dJ_t. \quad (5.34)$$

Usando a equação 5.31 e tomando o limite assintótico, podemos escrever a seguinte equação integral

$$c\bar{F}(J') = \int_0^1 f(J', J) \bar{F}(J) dJ. \quad (5.35)$$

Integrando o lado direito e expandindo o resultado em séries de Fourier, esta equação resulta em um conjunto de equações lineares nos coeficientes de Fourier (ver apêndice A2). Para que tenhamos uma solução diferente da trivial, o determinante do sistema de equações deve ser nulo, condição esta que nos permite obter a constante c . Por exemplo, se $a = 0,04$ e $b = 0,02$ encontramos $c = 0,75$, que está em boa concordância com os resultados numéricos.

5.5 Simulação Monte Carlo

Com objetivo de testar os resultados analíticos, realizamos também algumas simulações Monte Carlo para este modelo. Nestas simulações tratamos uma população com um número arbitrário de idades i ($i = 0, 1, \dots, L$). Cada indivíduo é representado única e completamente por sua probabilidade de sobrevivência, J , dada por um número real entre 0 e 1. Durante o processo evolucionário indivíduos nascem, reproduzem-se e passam para uma geração seguinte com probabilidade de sobrevivência J . Em cada geração todos os indivíduos são submetidos à mutações alterando suas probabilidades de sobrevivência para $J' = Je^\epsilon$ (Eq. 5.2). Nas simulações, a quantidade ϵ é um numero aleatório escolhido no intervalo $[-a, b]$. Os parâmetros a e b são constantes positivas e dão a intensidade das mutações deletérias e benéficas, respectivamente. Para evitar que alguns indivíduos, devido a ação das mutações benéficas, tenham suas probabilidades de

sobrevivência aumentadas acima de um, tomamos nestes casos as probabilidades iguais a um.

Para cada indivíduo, no instante t , o processo de seleção natural é implementado gerando-se um número aleatório r a partir de uma distribuição uniforme e, em seguida, comparando-o com a probabilidade de sobrevivência mutada J' . Desta forma, se um dado indivíduo com idade i , no instante t , tiver uma probabilidade de sobrevivência J' maior que o número r sorteado, ele sobrevive à seleção natural tornando-se um indivíduo de idade $i + 1$ no instante $t + 1$. Caso contrário, se $J' < r$, o indivíduo é eliminado da população. Os sobreviventes, a partir da idade $i = 1$, reproduzem-se com fertilidade m_i . Durante a reprodução, os bebês recebem a mesma probabilidade, J' , dos pais. Isto significa que as mutações dos pais são herdadas pelos filhos (mutação hereditária). Estes procedimentos são repetidos até que todos os indivíduos no instante t sejam submetidos à seleção natural. Para evitar um crescimento populacional explosivo, sempre que a população excedia um determinado tamanho, indivíduos de qualquer idade eram eliminados aleatoriamente da população.

Na figura 5.2 apresentamos a evolução temporal para as probabilidades de sobrevivência médias e para a população em cada faixa etária. As curvas foram obtidas via simulação Monte Carlo para uma população com 11 idades ($L = 10$) e com os indivíduos submetidos à mutações deletérias e benéficas de intensidades $a = 0,04$ e $b = 0,02$, nesta ordem. Para estes valores dos parâmetros, observamos que a população cresce rapidamente até atingir um estado estacionário. Todavia, chamamos a atenção que este comportamento estacionário não é intrínseco à dinâmica do modelo, mas sim, obtido artificialmente por meio do processo de dizimação aleatória. Diferentemente da população, para a qual temos 11 curvas bem distintas, as probabilidades de sobrevivência agregam-se em uma única curva cujo valor estacionário aproxima-se de $0,78$, no limite $t \rightarrow \infty$. Podemos verificar, com uma rápida inspeção na tabela 5.1, que este valor de $\langle J \rangle$

Figura 5.2: Evolução temporal das probabilidade de sobrevivência médias (acima) e da população (abaixo). Ambas as curvas foram obtidas dos dados da simulação com $L = 10$, $a = 0,04$ e $b = 0,02$. Tomamos uma população inicial de 2000 bebês com probabilidades de sobrevivência distribuídas uniformemente entre 0 e 1. As curvas de população, de cima para baixo, correspondem às idades 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.

Figura 5.3: Evolução temporal da probabilidade de sobrevivência média (acima) e da população (abaixo). As simulações foram realizadas com a mesma inicialização e número de idades da figura 5.2, porém com mutações de intensidade $a = 0,08$ e $b = 0,02$. Verificamos que o maior peso das mutações deletérias leva à extinção completa da população.

está em muito boa concordância com os nossos resultados numéricos. Estes resultados foram obtidos tomando mutações preferencialmente deletérias, porém se tomarmos ambas as mutações, benéficas e deletérias, com igual peso, por exemplo $a = 0,02$ e $b = 0,02$, obtemos, qualitativamente, o mesmo comportamento. Todavia, agora o valor de estado estacionário encontrado para as probabilidades de sobrevivência médias foi $\langle J \rangle \sim 0,96$. Por outro lado, para o mesmo valor de L mas com $a = 0,08$ e $b = 0,02$, implicando em uma carga mutacional deletéria maior, observamos que a população após um breve período de crescimento, inicia um processo de decaimento que segue até a sua extinção completa. Este resultado é apresentado na figura 5.3 onde é evidente a extinção da população tanto nas curvas para as probabilidades de sobrevivência médias quanto nas da população.

Com os resultados das simulações podemos ainda conferir se a equação de Euler-Lotka [42] é satisfeita no nosso modelo. Para isto, devemos escrevê-la como

$$\sum_{i=1}^L m_i (\langle J \rangle e^r)^i = 1, \quad (5.36)$$

onde r , como já vimos, é o expoente de crescimento Malthusiano. Substituindo nesta equação os valores simulados $\langle J \rangle = 0,79$ e $\langle J \rangle = 0,96$, obtemos para o expoente Malthusiano $r = 0,44$ e $r = 0,65$, respectivamente. Este resultados estão em boa concordância com as nossas previsões numéricas fixando $a = 0,02$ e para os valores de $b = 0,02$ e $b = 0,04$.

5.6 Conclusões

Neste capítulo investigamos um modelo simples para populações estruturadas por idade tendo por base os ingredientes principais das teorias evolucionárias, seleção natural e mutações hereditárias. Por meio de uma análise matricial descrevemos a dinâmica completa do modelo, onde constatamos o aparecimento de seqüências de Fibonacci descritas

pela relação de recorrência 5.25. Com isto, uma expressão para o número de indivíduos com probabilidade de sobrevivência J e idade i em qualquer instante de tempo t , $N_i(J, t)$, pôde ser obtida. Tal expressão, ao ser integrada com o auxílio de métodos numéricos, nos possibilitou acompanhar a evolução temporal de toda a população. Obtivemos ainda uma solução analítica para o sistema no regime estacionário resolvendo a equação integral 5.35 por meio de expansões em séries de Fourier.

Constatamos que o modelo não apresenta o fenômeno do envelhecimento, mesmo nas situações em que as mutações deletérias são predominantes. Diferentemente dos modelos nos quais está presente a idéia de um genoma cronológico como, por exemplo, o modelo de Heumman e Hötzel, no qual cada indivíduo transporta um conjunto de números reais $\{j_0, j_1, \dots, j_{L-1}\}$, fornecendo uma probabilidade de sobrevivência para cada fase da vida, no modelo que apresentamos aqui toda a informação genética necessária à sobrevivência dos indivíduos é fornecida por um único número real. Verificamos que tal diferença é suficiente para introduzir mudanças significativas nos nossos resultados. Na ausência de um genoma cronológico, a seleção natural é de tal forma intensa que os indivíduos que sofrem mutações deletérias são rapidamente eliminados da população, ou seja, qualquer influência das mutações sobre o envelhecimento é rapidamente retirada pela seleção natural. A ausência do genoma no nosso modelo, também impossibilita o acúmulo de mutações deletérias nas idades mais avançadas e, conseqüentemente, o surgimento do envelhecimento tal como previsto pelas teorias evolucionárias.

Em resumo, o modelo que apresentamos aqui embora contenha ingredientes das teorias evolucionárias, mutações, estrutura etária, reprodução, hereditariedade e seleção natural, ainda assim não apresenta o fenômeno do envelhecimento. Por apresentar tais características, acreditamos que ele seja um bom candidato para descrever adequadamente a evolução dos seres procariontes nos quais não se observa o envelhecimento. O modelo que apresentamos aqui, bem com uma discussão dos seus resultados, encontram-se publicados

no periódico *Physical Review E* [71].

Capítulo 6

Evolução Temporal do Modelo de Partridge-Barton

6.1 Introdução

Como vimos no capítulo 3, o modelo de Partridge e Barton (PB) é um modelo evolucionário simples que foi proposto para ilustrar as teorias de otimização de envelhecimento biológico tendo como principal característica a inclusão do mecanismo de balanço antagônico. Embora este modelo tenha sido muito investigado, utilizando-se as técnicas de simulação Monte Carlo, quase nenhum estudo analítico foi desenvolvido. Um dos poucos trabalhos nesta linha foi apresentado por Ray [46], que calculou uma equação de campo médio descrevendo a evolução da idade média da população. Mantendo todas as características do modelo PB, tais como vínculo pleiotrópico e mutações somáticas, Ray mostrou que a idade média da população com o tempo converge rapidamente para um ponto fixo obedecendo a lei de potência t^{-1} .

Neste capítulo apresentamos uma abordagem analítica para o modelo de Partridge e Barton e por meio da qual obtemos uma solução exata para a sua evolução temporal. Mostramos que na presença única de mutações deletérias não hereditárias e do vínculo pleiotrópico, a evolução temporal do modelo pode ser formulada matricialmente. Expressões analíticas explícitas para as probabilidades de sobrevivência médias e

taxa de crescimento populacional são obtidas. Mostramos, ainda, que o comportamento assintótico do sistema é descrito pela solução de uma equação de autovalores.

6.2 Solução Analítica

Com o objetivo de desenvolvermos uma solução temporal exata para o modelo de envelhecimento biológico de Partridge e Barton, na presença de pleiotropia e mutações somáticas, definimos inicialmente $N_i(J_i, t)$ como sendo o número de indivíduos de idade i ($i = 0, 1, 2$), com probabilidade de sobrevivência entre J_i e $J_i + dJ_i$ no instante t e fertilidade m_i . Os indivíduos de idade $i = 0, 1, 2$ chamaremos de bebês, jovens e adultos, respectivamente.

Escolhemos, como condição inicial, uma população com o perfil

$$N_i(J_i, 0) = N_0 \delta_{i,0}, \quad (6.1)$$

tal que, em $t = 0$, temos somente N_0 bebês com probabilidades de sobrevivência J_0 , distribuídas uniformemente no intervalo $[0, 1]$. A cada instante de tempo, todos os bebês são submetidos à mutações deletérias de intensidades α ($\alpha \leq 1$), que alteram suas probabilidades de sobrevivência de J_0 para $J_1 = \alpha J_0$. Em média, N_1 bebês chegam até a juventude, idade $i = 1$, com probabilidades de sobrevivência J_1 no instante $t + 1$. Ou seja,

$$N_1(J_1, t + 1) = J_1 N_0(J_0, t). \quad (6.2)$$

A probabilidade com que um jovem atinge a idade adulta deve levar em conta, além das mutações, também a ação do antagonismo pleiotrópico. Considerando que o vínculo pleiotrópico não é afetado pelas mutações somáticas, cada jovem terá sua probabilidade de sobrevivência J_1 alterada para $(1 - J_0)^{1/x}$, onde x é um número real positivo e pode ser entendido como uma medida do vínculo pleiotrópico. Em seguida, todos os jovens são submetidos às mutações deletérias somáticas, com intensidade β ($\beta \leq 1$, fixo).

Desta forma, considerando a ação do antagonismo pleiotrópico e, simultaneamente, a ocorrência dessas mutações, a probabilidade de um jovem chegar até a idade adulta é dada por $J_2 = \beta(1 - J_0)^{1/x}$. Após a seleção natural, o número médio de jovens, N_2 , que alcançam a idade adulta, com probabilidades de sobrevivência J_2 , no instante $t + 1$ é dado por

$$N_2(J_2, t + 1) = J_2 N_1(J_1, t). \quad (6.3)$$

Os $N_1(J_1, t)$ jovens e $N_2(J_2, t)$ adultos reproduzem-se com fertilidades m_1 e m_2 , introduzindo novos indivíduos (bebês) na população. Em geral, o número de bebês gerados com probabilidade de sobrevivência J_0 para todo $t \geq 1$, é dado por

$$N_0(J_0, t) = m_1 N_1(J_1, t) + m_2 N_2(J_2, t), \quad (6.4)$$

onde $J_1 = \alpha J_0$ e $J_2 = \beta(1 - J_0)^{1/x}$ são as probabilidades de sobrevivência de jovens e adultos, respectivamente. Neste ponto, ressaltamos que a equação 6.4 considera que os efeitos das mutações não são hereditários e, por isso, não são transmitidos para o bebês. Ou seja, $N_1(J_1, t)$ e $N_2(J_2, t)$ indivíduos com probabilidades de sobrevivência J_1 e J_2 no instante t , dão origem a $m_1 N_1(J_1, t)$ e $m_2 N_2(J_2, t)$ bebês com probabilidades de sobrevivência, não mutadas, J_0 . Portanto, podemos substituir a equação 6.4 diretamente na equação 6.2, para encontrarmos a equação matricial recursiva,

$$\begin{pmatrix} N_1(J_1, t + 1) \\ N_2(J_2, t + 1) \end{pmatrix} = A \begin{pmatrix} N_1(J_1, t) \\ N_2(J_2, t) \end{pmatrix}, \quad (6.5)$$

onde A é a matriz dada por

$$A = \begin{pmatrix} m_1 J_1 & m_2 J_1 \\ J_2 & 0 \end{pmatrix}. \quad (6.6)$$

Iterando a equação 6.5 e usando a condição inicial 6.1 obtemos, para todo $t \geq 2$,

$$\begin{pmatrix} N_1(J_1, t) \\ N_2(J_2, t) \end{pmatrix} = J_1 N_0(J_0, 0) A^{t-2} \begin{pmatrix} m_1 J_1 \\ J_2 \end{pmatrix}, \quad (6.7)$$

com A^0 representando a matriz identidade. Com isto, a equação matricial 6.5 passa a ser escrita em uma forma na qual a dependência temporal encontra-se unicamente na potência da matriz A .

A dinâmica completa do sistema é obtida diagonalizando-se a matriz A . Para isto, calculamos uma matriz U , tal que,

$$UAU^{-1} = \begin{pmatrix} \lambda_+ & 0 \\ 0 & \lambda_- \end{pmatrix}, \quad (6.8)$$

onde λ_+ e λ_- são os autovalores da matriz A , dados por

$$\lambda_{\pm} = \frac{m_1 J_1 \pm \sqrt{m_1^2 J_1^2 + 4m_2 J_1 J_2}}{2}. \quad (6.9)$$

Resolvendo a equação matricial 6.8 determinamos então a matriz U que diagonaliza A . Esta é dada por

$$U = \begin{pmatrix} \frac{\lambda_+}{\sqrt{1+\lambda_+^2}} & \frac{m_2 J_1}{\sqrt{1+\lambda_+^2}} \\ \frac{\lambda_-}{\sqrt{1+\lambda_-^2}} & \frac{m_2 J_1}{\sqrt{1+\lambda_-^2}} \end{pmatrix}. \quad (6.10)$$

Portanto, a equação 6.7 pode ser reescrita como

$$\begin{pmatrix} N_1(J_1, t) \\ N_2(J_2, t) \end{pmatrix} = J_1 N_0(J_0, 0) U^{-1} \begin{pmatrix} \lambda_+^{(t-2)} & 0 \\ 0 & \lambda_-^{(t-2)} \end{pmatrix} U \begin{pmatrix} m_1 J_1 \\ J_2 \end{pmatrix}. \quad (6.11)$$

Inserindo a matriz U e a sua inversa U^{-1} , podemos escrever explicitamente as distribuições $N_1(J_1, t)$ e $N_2(J_2, t)$, para todo $t \geq 2$,

$$N_1(J_1, t) = \frac{J_1 N_0(J_0, 0)}{\sqrt{m_1^2 J_1^2 + 4m_2 J_1 J_2}} [m_1 J_1 (\lambda_+^{t-1} - \lambda_-^{t-1}) + m_2 J_1 J_2 (\lambda_+^{t-2} - \lambda_-^{t-2})], \quad (6.12)$$

$$N_2(J_2, t) = \frac{J_1 N_0(J_0, 0)}{\sqrt{m_1^2 J_1^2 + 4m_2 J_1 J_2}} [m_1 J_1 J_2 (\lambda_+^{t-2} - \lambda_-^{t-2}) + m_2 J_1 J_2^2 (\lambda_+^{t-3} - \lambda_-^{t-3})]. \quad (6.13)$$

A evolução temporal da distribuição de bebês $N_0(J_0, t)$, por sua vez, é calculada simplesmente introduzindo estas expressões na equação 6.4. De posse das distribuições

$N_i(J_i, t)$ e, uma vez dados os parâmetros de entrada, população inicial N_0 , taxas de nascimento (m_1 e m_2), mutações (α e β) e o vínculo pleiotrópico $J_1 + J_2^x = 1$, podemos determinar a evolução de outras quantidades, tais como, o número total de indivíduos com idade i , definido como

$$N_i(t) = \int_0^1 N_i(J_i, t) dJ_i, \quad (6.14)$$

ou suas probabilidades de sobrevivência médias,

$$\langle J_i \rangle(t) = \frac{\int_0^1 J_i N_i(J_i, t) dJ_i}{\int_0^1 N_i(J_i, t) dJ_i}. \quad (6.15)$$

Na seção seguinte analisaremos o comportamento destas duas grandezas no limite de t muito grande.

6.3 Limite Assintótico

Antes de estudarmos a dinâmica da população no limite de t muito grande, cabe ressaltar que na equação de autovalores (Eq. 6.9), λ_+ é o maior autovalor para todos os valores possíveis dos parâmetros de entrada. Particularmente, para $m_1 = m_2 = 1$, $x = 4$ e na ausência de mutações, encontramos

$$\lambda_+ = \frac{J_1 + \sqrt{J_1^2 + 4J_1(1 - J_1)^{1/4}}}{2}. \quad (6.16)$$

Uma vez que $J_2 = \beta(1 - J_1/\alpha)^{1/x}$ e todos os parâmetros do modelo são mantidos fixos, é fácil ver que λ_+ é uma função exclusiva de J_1 com um máximo em $\tilde{J}_1 = 0,9345$, determinado pela condição $\frac{d\lambda_+}{dJ} = 0$. Conseqüentemente, $\tilde{J}_2 = (1 - \tilde{J}_1)^{1/4} = 0,5059$. Estes valores são exatamente os mesmos que foram encontrados no modelo de Partridge e Barton, com $m_1 = m_2 = 1$, $x = 4$ e sem mutações, para um crescimento populacional máximo.

Tomando o limite de $t \gg 1$ expressão 6.12, a distribuição $N_1(J_1, t)$ pode ser escrita como

$$N_1(J_1, t) \approx e^{t \ln[\lambda_+(J_1)]}. \quad (6.17)$$

Em seguida, integramos em J_1 para obtermos o número total de jovens $N_1(t)$ (Eq. 6.14). Para isto, é conveniente mudarmos a variável de integração J_1 para uma nova variável $y = -\cot(\pi J_1)$, uma função monotonicamente crescente com J_1 , tal que,

$$N_1(t) \approx \int_{-\infty}^{\infty} \frac{e^{t \ln[\lambda_+(y)]}}{\pi(1+y^2)} dy. \quad (6.18)$$

Para valores de t muito grandes, esta integral pode ser resolvida usando-se o método do ponto de sela. Isto implica, expandirmos a função $\ln[\lambda_+(y)]$ em torno do máximo de $\lambda_+(y)$, tal que, a expressão 6.18 passa a ser escrita como

$$N_1(t) \approx e^{t \ln[\lambda_+(\tilde{y})]} \int_{-\infty}^{\infty} e^{\frac{t}{2\lambda_+(\tilde{y})} \cdot \frac{d^2 \lambda_+(\tilde{y})}{dy^2} \cdot (y-\tilde{y})^2} dy. \quad (6.19)$$

Resolvendo a integral acima, determinamos a população total de indivíduos de idade 1 para todo instante t . Esta é dada por

$$N_1(t) = A(\tilde{y}) \frac{e^{t \ln[\lambda_+(\tilde{y})]}}{\sqrt{t}}, \quad (6.20)$$

onde $A(\tilde{y}) = \sqrt{\pi/(-1/2\lambda_+)(d^2\lambda_+/dy^2)|_{y=\tilde{y}}}$ e $\tilde{y} = -\cot(\pi\tilde{J}_1)$ é o valor que maximiza o autovalor λ_+ . Chamamos a atenção aqui que $\ln[\lambda_+(\tilde{y})]$ é a taxa de crescimento populacional, ou expoente Malthusiano. No trabalho de Partridge e Barton, a otimização da população é obtida por meio da maximização deste expoente.

Agora, estamos preparados para calcular $P_1(J_1, t)$, a densidade de probabilidade de encontrarmos um jovem no tempo t com probabilidade de sobrevivência entre J_1 e $J_1 + dJ_1$. Esta densidade é dada por

$$P_1(J_1, t) = \frac{N_1(J_1, t)}{\int_0^1 N_1(J_1, t) dJ_1} = \frac{N_1(J_1, t)}{N_1(t)} \approx \sqrt{t} e^{t \ln[\frac{\lambda_+(J_1)}{\lambda_+(\tilde{J}_1)}]}, \quad (6.21)$$

onde usamos as equações 6.17 e 6.20 para $N_1(J_1, t)$ e $N_1(t)$ e, ainda, $\tilde{y} = -\cot(\pi\tilde{J}_1)$.

Uma vez que $\lambda_+(\tilde{J})$ é o máximo da função $\lambda_+(J)$, dada pela equação 6.16, vemos facilmente que $\lambda_+(\tilde{J}_1) > \lambda_+(J_1)$. Logo, para todo $J_1 \neq \tilde{J}_1$, o argumento do logaritmo é menor que 1 e, conseqüentemente, a densidade de probabilidade $P_1(J_1, t)$ tenderá a zero

sempre que t for para o infinito. Já, para $J_1 = \tilde{J}_1$, a densidade de probabilidade $P_1(J_1, t)$ passa a ter uma dependência com t da forma $\sqrt{t}$, tal que agora esta vai para o infinito juntamente com t . Em resumo, quando $t \rightarrow \infty$ podemos escrever

$$P_1(J_1, \infty) = \begin{cases} 0 & , \quad J_1 \neq \tilde{J}_1 \\ \infty & , \quad J_1 = \tilde{J}_1 \end{cases} \quad (6.22)$$

Este resultado nos leva a concluir que no limite assintótico, a distribuição de probabilidades, $P_1(J_1, t \rightarrow \infty)$, comporta-se como uma função delta de Dirac $\delta(J_1 - \tilde{J}_1)$. Portanto, usando-se a definição 6.15 para a probabilidade de sobrevivência média, obtemos para a população de indivíduos de idade 1, no limite $t \rightarrow \infty$,

$$\langle J_1 \rangle(\infty) = \int_0^1 J_1 \delta(J_1 - \tilde{J}_1) dJ_1 = \tilde{J}_1. \quad (6.23)$$

Para estimarmos a população de adultos, podemos substituir diretamente o resultado 6.17 na equação 6.3 para obtermos, no limite de t muito grande,

$$N_2(J_2, t) = J_2 N_1(J_1, t - 1) \approx J_2 e^{t \ln[\lambda_+(J_1)]}. \quad (6.24)$$

Utilizando um procedimento similar ao adotado no cálculo de $P_1(J_1, t)$, encontramos

$$P_2(J_2, \infty) = \delta[J_2 - \beta(1 - \tilde{J}_1)^{1/x}] \quad (6.25)$$

para a densidade de probabilidade da idade 2 e, subseqüentemente, a probabilidade de sobrevivência média,

$$\langle J_2 \rangle(\infty) = \int_0^1 J_2 \delta[J_2 - \beta(1 - \tilde{J}_1)^{1/x}] dJ_2 = \beta(1 - \tilde{J}_1)^{1/x}, \quad (6.26)$$

no limite $t \rightarrow \infty$.

No trabalho original de Partridge e Barton, o processo de otimização, e conseqüentemente os valores de estado estacionário $\tilde{J}_1$ e $\tilde{J}_2$, foram obtidos por meio de uma maximização direta da taxa de crescimento populacional na equação de Euler-Lotka na

presença do vínculo pleiotrópico. Aqui, no nosso formalismo, mostramos que esta otimização, assim como $\tilde{J}_1$ e $\tilde{J}_2$, surgem como uma consequência natural ao tomarmos o limite assintótico nas equações de evolução.

Uma outra quantidade de interesse que pode ser calculada, é a idade média da população $\langle x \rangle(t)$ definida como

$$\langle x \rangle(t) = \frac{\sum_{i=0}^2 i N_i(t)}{\sum_{i=0}^2 N_i(t)}, \quad (6.27)$$

ou, mais explicitamente,

$$\langle x \rangle(t) = \frac{\frac{N_1}{N_2} + 2}{\frac{N_1}{N_2}(1 + m_1) + (1 + m_2)}. \quad (6.28)$$

Uma vez que o número de indivíduos adultos no instante t pode ser calculado diretamente a partir do número de jovens no instante $t - 1$, como $N_2(t) = \tilde{J}_2 N_1(t - 1)$, vem

$$N_2(t) = \frac{A \tilde{J}_2}{\sqrt{t - 1}} e^{(t-1) \ln(\tilde{\lambda}_+)}, \quad (6.29)$$

tal que podemos escrever a razão entre $N_1(t)$ e $N_2(t)$ da seguinte forma

$$\frac{N_1}{N_2} = \left(\frac{\tilde{\lambda}_+}{\tilde{J}_2} \right) (1 - t^{-1})^{1/2}. \quad (6.30)$$

Para t muito grande, podemos expandir $(1 - t^{-1})^{1/2}$ em série de Taylor, para obtermos

$$\frac{N_1}{N_2} = \gamma(1 - t^{-1})^{1/2} \approx \gamma(1 - \frac{1}{2}t^{-1}), \quad (6.31)$$

onde mantivemos apenas o termo de ordem 1 e tomamos $\gamma = \lambda_+(\tilde{J}_1)/\tilde{J}_2$. Logo, a idade média da população pode ser escrita como

$$\langle x \rangle(t) \approx \frac{(\gamma - \gamma/2t) + 2}{\gamma(1 + m_1) + (1 + m_2)} \left\{ 1 - \frac{(1 + m_1)}{\gamma(1 + m_1) + (1 + m_2)} \cdot \frac{\gamma}{2t} \right\}^{-1}. \quad (6.32)$$

Finalmente, após uma segunda expansão em série de Taylor do termo entre chaves, podemos escrever

$$\langle x \rangle(t) = \frac{\gamma + 2}{\gamma(1 + m_1) + (1 + m_2)} + \left\{ \frac{2\gamma(1 + m_1) + \gamma(1 + m_2)}{2[\gamma(1 + m_1) + (1 + m_2)]^2} \right\} t^{-1} + O(t^{-2}). \quad (6.33)$$

Portanto, de acordo com este último resultado, fica claro que no limite assintótico a idade média da população, $\langle x \rangle(t)$, aproxima-se rapidamente de um ponto fixo x_c segundo a lei de potências t^{-1} . O decaimento que obtivemos aqui para a idade média da população é semelhante ao encontrado no tratamento analítico apresentado por Ray [46] que obteve um mesmo tipo de comportamento, tanto na presença de mutações somáticas quanto na ausência destas. Quanto às mutações hereditárias, Ray verificou que a introdução destas muda completamente a dinâmica assintótica do sistema, levando-o a exibir um comportamento diferente da lei de potências t^{-1} e resultando, ainda, num valor de estado estacionário diferente para $\langle x \rangle(t)$. Infelizmente a técnica que utilizamos aqui não pode ser aplicada na presença de mutações hereditárias. Isto se deve ao fato da equação 6.4 perder completamente sua validade na presença de hereditariedade.

6.4 Simulação Monte Carlo e Solução Exata

Com o objetivo de comparar os nossos resultados analíticos, também realizamos algumas simulações Monte Carlo para o modelo PB. Consideramos uma população formada por indivíduos de idade 0 (bebês), idade 1 (jovens) e idade 2 (adultos), com probabilidades de sobrevivência J_0 , J_1 e J_2 , respectivamente. Cada uma destas probabilidades de sobrevivência é um número real e positivo dentro do intervalo $[0, 1]$ e podem ser interpretadas como a identidade genética dos indivíduos. Em nossas simulações, partimos de uma população inicial de bebês com uma distribuição uniforme de valores de J_0 entre 0 e 1.

A cada instante todos os bebês e jovens sofrem a ação de mutações deletérias. Estas mutações são descritas pelos parâmetros α e β , números fixos menores que um, e dão as intensidades das mutações agindo sobre bebês e jovens, respectivamente. Atuando sobre os bebês, as mutações reduzem suas probabilidades de sobrevivência de J_0 para $J_1 = \alpha J_0$, ao passo que nos jovens, as mutações atuam conjuntamente com o vínculo pleiotrópico,

tal que a probabilidade de sobrevivência destes é alterada para $J_2 = \beta(1 - J_0)^{1/x}$. É importante notar que o vínculo pleiotrópico não leva em conta os efeitos das mutações somáticas.

A evolução da população é controlada pela seleção natural atuando sobre as probabilidades de sobrevivência de cada indivíduo. Após as mutações, os bebês são selecionados comparando-se suas novas probabilidade de sobrevivência, J_1 , com um número gerado aleatoriamente, no intervalo $[0, 1]$, a partir de uma distribuição uniforme. Se este número é menor que J_1 , o bebê sobrevive tornando-se um jovem com probabilidade de sobrevivência J_1 . Similarmente, os jovens passam pela seleção natural, transformando-se em adultos, comparando suas probabilidades de sobrevivência J_2 com um número gerado aleatoriamente.

Jovens e adultos selecionados reproduzem-se, introduzindo novos indivíduos na população (bebês) com fertilidades m_1 e m_2 , respectivamente. Uma vez que não estamos levando em conta a hereditariedade, os efeitos das mutações sobre os pais não são transmitidos para os seus descendentes, ou seja, a cada instante t , jovens e adultos com probabilidades de sobrevivência J_1 e J_2 , respectivamente, geram bebês com probabilidades de sobrevivência J_0 .

Para evitar uma explosão populacional, limitamos o crescimento da população, multiplicando a probabilidade de sobrevivência de cada indivíduo pelo fator Verhulst

$$f_v = 1 - \frac{N(t)}{N_{max}}, \quad (6.34)$$

onde $N(t)$ é a população total em cada instante t , e N_{max} o tamanho máximo permitido para a população crescer.

Na figura 6.1 apresentamos, as probabilidades de sobrevivência médias em função do tempo obtidas pela nossa solução analítica e por meio das simulações Monte Carlo. Os pontos referentes à solução exata, foram calculados substituindo-se diretamente as

Figura 6.1: Probabilidades de sobrevivência médias contra o tempo. As linhas contínuas correspondem à solução analítica e os quadrados às simulações Monte Carlo. Usamos $\alpha = 0,82$, $\beta = 0,67$, $x = 4$, $m_1 = m_2 = 1$ e $N_0 = 4000$. Os valores de estado estacionário são $\tilde{J}_1 = 0,77$ e $\tilde{J}_2 = 0,33$.

distribuições $N_1(J_1, t)$ e $N_2(J_2, t)$, dadas pelas equações 6.12 e 6.13, na expressão para as probabilidades de sobrevivência média $\langle J_i \rangle(t)$ que foram integradas numericamente. Os autovalores λ_+ e λ_- foram calculados por meio da equação 6.9 com $\alpha = 0,82$, $\beta = 0,67$, pleiotropia com $x = 4$ e fertilidades $m_1 = m_2 = 1$. Para a população inicial, tomamos $N_0 = 4000$.

Os valores de estado estacionário encontrados para este conjunto de parâmetros foram $\tilde{J}_1 = 0,77$ e $\tilde{J}_2 = 0,33$. Comparando-se os resultados obtidos pelas duas técnicas, constatamos que as simulações confirmam muito bem os nossos resultados teóricos.

6.5 Conclusões

Resolvemos exatamente o modelo de Partridge e Barton sob a ação de mutações

deletérias somáticas. Por meio de um formalismo matricial foi possível prever a evolução completa da população para qualquer instante de tempo. Derivamos expressões analíticas para a dependência temporal das probabilidades de sobrevivência médias e para o expoente de crescimento Malthusiano. Mostramos que para grandes valores de t o comportamento do sistema é controlado pelo maior autovalor da matriz de evolução A , como pode ser notado na expressão 6.18. Obtivemos, ainda, os valores de estado estacionário para as probabilidades de sobrevivência e demonstramos de uma forma simples que a idade média da população, equação 6.33, decai para um valor final constante segundo a lei de potências t^{-1} . O tratamento analítico que desenvolvemos aqui para o modelo de Partridge e Barton foi publicado no periódico *Physical Review E* em maio de 2000 [72].

Capítulo 7

O Modelo de Heumann-Hötzel Revisitado

7.1 Introdução

Na literatura dos modelos evolucionários de envelhecimento, constatamos que o modelo proposto por Heumann e Hötzel [50] foi praticamente abandonado em favor do modelo *Bit String* introduzido por T. J. P. Penna [51, 52]. Tem-se apontado como uma das razões para o sucesso do modelo Penna a sua eficiência para simular a dinâmica de populações estruturadas em idades. Eficiência esta que se deve ao fato de cada indivíduo da população poder ser descrito por um conjunto de *bits* representando o seu código genético. A manipulação direta de variáveis binárias propicia um manuseio mais próximo da linguagem da máquina e, por este motivo, torna o modelo mais adequado ao tratamento computacional. Além disso, outras vantagens lhe são atribuídas: o modelo leva em conta tanto a ação de mutações deletérias quanto benéficas, a pressão da seleção natural durante o processo evolucionário permite simulações de populações muito grandes e um número arbitrário de idades pode ser facilmente incorporado ao modelo. Por outro lado, o motivo que mais contribuiu para a rejeição do modelo *HH* foi exatamente a sua aparente incapacidade para descrever populações com muitos intervalos de idade. Como enfatizamos no capítulo 4, simulações Monte Carlo com este modelo levaram os seus próprios autores

a afirmar que, mesmo tratando populações com várias idades, o modelo invariavelmente apresentaria um comportamento qualitativamente semelhante ao do modelo de três idades proposto por Partridge e Barton.

Não obstante o favoritismo do modelo Penna, retomamos neste capítulo o modelo proposto por Heumann e Hötzel e mostraremos que este é perfeitamente capaz de capturar todas as características fundamentais dos processos de envelhecimento biológico.

7.2 O Modelo

Retomando a idéia original proposta por Heumann e Hötzel, consideramos uma população assexuada com k idades constituída de $N(i, t)$ indivíduos no instante t e idades i ($i = 0, 1, \dots, k - 1$). Cada indivíduo n ($n = 1, 2, \dots, N(i, t)$) é descrito por um vetor $\mathbf{G}_n(i)$, representando o seu genoma, cujas componentes (que correspondem às idades) são números reais que podem assumir qualquer valor no intervalo $[0, 1]$. Estes números dão a probabilidade de sobrevivência de cada indivíduo em uma determinada idade. Desta forma, a componente $\mathbf{G}_n(0)$ fornece a probabilidade j_0 do indivíduo n sobreviver à idade 0, enquanto a componente $\mathbf{G}_n(1)$, a probabilidade j_1 deste mesmo indivíduo n sobreviver à idade 1, e assim por diante. Para efeito de ilustração, na figura 7.1 apresentamos o genoma de um indivíduo n qualquer da população. O seu código genético é formado por um conjunto de probabilidades de sobrevivência, uma para cada idade, distribuídas ao longo de um vetor de 11 componentes. Este indivíduo n em questão terá, por exemplo, uma probabilidade sobrevivência na idade 0 dada por $j_0 = 0,9$, e para a idade 6 uma probabilidade $j_6 = 0,1$. A idade máxima permitida, neste caso, será de 10 anos. Portanto, a idéia de se representar cada membro da população por uma espécie de genoma cronológico, tal como no modelo *Bit String*, também está presente no modelo *HH*. Durante a evolução temporal, os indivíduos de idade i no instante t , são submetidos à ação do fator Verhulst e da seleção natural, nesta ordem. Os sobreviventes alcançam

Figura 7.1: Genoma cronológico de um indivíduo representado por um vetor de 11 componentes. Neste exemplo, o código genético é dado pelo conjunto de probabilidades de sobrevivência $\{j_0 = 0,9, j_1 = 0,7, j_2 = 0,8, j_3 = 0,4, j_4 = 0,5, j_5 = 0,6, j_6 = 0,1, j_7 = 0,8, j_8 = 0,8, j_9 = 0,3, j_{10} = 0,9\}$ para as respectivas idades 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

uma geração seguinte no instante $t + 1$ com idade $i + 1$. Até aqui a dinâmica do modelo segue exatamente os mesmos passos da sua versão original tal como a descrevemos no capítulo 4. No entanto, a partir deste ponto faremos algumas pequenas modificações no modelo. São elas:

1. *Introduzimos um intervalo reprodutivo com um início e um fim para a reprodução.*

Na versão original a reprodução é permitida para todas as idades com exceção dos bebês (idade=0). Desta forma, acrescentamos dois novos parâmetros para o modelo, R_{min} e R_{max} , determinando as idades mínima e máxima para a reprodução.

2. *Definimos uma fração de mutações, introduzida pelo parâmetro f_{mut} , estabelecendo o número de bebês que será submetido às mutações durante a reprodução.* Na versão original do modelo *HH* todos os indivíduos, independentemente da sua idade, são mutados.

Uma vez estabelecidas estas modificações no algoritmo original, as simulações são desenvolvidas como segue. A cada passo temporal todos os indivíduos são submetidos ao fator Verhulst de limitação populacional, $f_v(t) = (1 - N(t)/N_{max})$. A ação deste fator é implementada comparando-se, para cada indivíduo no instante t , $f_v(t)$ com um número aleatório r sorteado no intervalo $[0, 1]$. Desta forma, um indivíduo de idade i no instante t

sobreviverá somente se $f_v(t) > r$. Caso contrário ele é eliminado da população. Chamamos a atenção que o fator Verhulst aqui é implementado tal como no modelo Penna. Na versão original do modelo *HH*, a contenção populacional era implementada multiplicando-se $f_v(t)$ por j_i , provocando uma redução direta nas probabilidades de sobrevivência. Com isto, a sobrevivência ou morte de cada indivíduo era determinada unicamente pelo processo de seleção natural. Entretanto, durante as nossas simulações constatamos que ambas as formas de implementação do fator Verhulst são basicamente equivalentes.

Em seguida, os indivíduos que escapam do processo de limitação populacional são submetidos à seleção natural. O processo de seleção natural, por sua vez, é implementado gerando um número aleatório r uniformemente distribuído no intervalo $[0, 1]$ e comparando-o com a probabilidade de sobrevivência, j_i , de cada indivíduo. Se para um dado indivíduo de idade i , $j_i > r$, ele sobrevive à seleção passando para o instante $t + 1$ com idade $i + 1$. Caso contrário, é eliminado da população. Após a seleção todos os sobreviventes, ao alcançarem o período reprodutivo, $R_{min} \leq i \leq R_{max}$, dão origem a novos indivíduos (bebês) com fertilidade m . Durante a reprodução, os genomas dos bebês são construídos copiando-se o dos seus pais em toda a sua extensão. Salvo algumas posições, alteradas pela ação das mutações, o código genético dos bebês é idêntico ao dos pais.

Da população total de bebês gerada no tempo t , apenas uma fração f_{mut} sofre os efeitos das mutações. As mutações são implementadas selecionando-se aleatoriamente uma posição i do genoma de cada indivíduo recém-nascido sobre a qual elas agirão. Com isto, cada bebê tem o seu genoma alterado para

$$\mathbf{G}'_n(i) = \mathbf{G}_n(i)e^\epsilon, \quad (7.1)$$

onde ϵ um número sorteado aleatoriamente no intervalo $[-a, b]$. Na ordem que seguem, a e b são números reais e positivos e fornecem a intensidade das mutações benéficas e

deletérias.

Por último, os indivíduos que não morrem devido à ação do fator Verhulst ou devido à seleção natural são eliminados da população ao atingirem a idade máxima permitida $k - 1$. Um passo temporal seguinte tem início quando todos os indivíduos da população forem submetidos ao fator Verhulst, seleção natural, reprodução e mutação, nesta ordem.

7.3 Simulação Monte Carlo

Nas primeiras simulações Monte Carlo que realizamos para o modelo *HH* modificado tratamos uma população inicial de $N_0 = 20000$ bebês ($i = 0$), tendo todos eles um genoma completamente livre de mutações, ou seja, $\mathbf{G}_n(i) = 1$ para $i = 0, \dots, k - 1$ e $n = 1, \dots, N_0$. A idade máxima permitida foi 19 anos, portanto, o genoma de cada indivíduo foi construído em um vetor de $k = 20$ componentes. A reprodução foi restringida entre as idades $R_{min} = 8$ e $R_{max} = 19$, com cada indivíduo gerando um único bebê ($m = 1$). As mutações foram consideradas exclusivamente deletérias, $a = 0,2$ e $b = 0,0$, e agindo penas sobre 10% do número total de bebês, o que implica tomarmos o parâmetro $f_{mut} = 0,1$. Para evitarmos a explosão populacional, limitamos o crescimento populacional por meio do fator Verhulst com $N_{max} = 800000$. Para garantirmos o regime de estado estacionário aguardamos 300000 passos temporais e todas as quantidades de interesse foram promediadas sobre os seus últimos 10000 valores.

Entre os resultados desta simulação, na figura 7.2 apresentamos a curva da probabilidade de sobrevivência média contra a idade. Os pontos desta curva foram obtidos calculando-se a probabilidade de sobrevivência média da população por idade i diretamente no genoma dos indivíduos e, em seguida, promediados sobre os últimos 10000

Figura 7.2: Probabilidade de sobrevivência média da população no regime estacionário. O decaimento da curva é o resultado do acúmulo de mutações nas idades mais avançadas. Inicializando com 20000 bebês e tomando $N_{max} = 800000$, $m = 1$, $F_{mut} = 0,1$ e mutações deletérias de intensidade $a = 0.2$.

valores de $\langle J \rangle_i(t)$. Ou seja,

$$\langle J \rangle_i(t) = \frac{\sum_{n=1}^{N(t)} G_n(i)}{N(t)} \quad (7.2)$$

Esta curva nos fornece a distribuição de probabilidade de sobrevivência média no genoma dos indivíduos ao fim da evolução temporal e seu perfil indica que a população experimenta o envelhecimento biológico. Da forma como são calculados os pontos desta curva, a influência da única causa externa de morte presente no modelo, o fator Verhulst, não é transmitida para as probabilidades de sobrevivência médias. Portanto, a distribuição de probabilidade final resulta exclusivamente da ação da seleção natural sobre o genoma dos indivíduos.

Na figura 7.3 temos as curvas para a evolução temporal da população apresentadas a partir do instante $t = 180000$, onde, nitidamente, o sistema já se encontra no regime estacionário. A presença de várias curvas no regime estacionário é uma prova de que conseguimos sustentar populações estáveis com até 18 idades por um tempo suficientemente

Figura 7.3: Evolução temporal da população na presença exclusiva de mutações deletérias. Inicializando com 20000 bebês e tomando $N_{max} = 800000$, $m = 1$ e $F_{mut} = 0, 1$, o modelo sustenta no regime estacionário populações para as idades 1 a 18 (de cima para baixo).

longo. Logo, temos um resultado contundente que o modelo *HH* pode sustentar muito mais do que apenas três idades.

Um outro resultado igualmente importante, é que mesmo na presença exclusiva de mutações deletérias, o modelo não apresenta extinção populacional. Na versão original, quando somente mutações deletérias estavam presentes, inevitavelmente ocorria a extinção populacional. Para evitar tal situação, os autores tiveram que introduzir no modelo um mecanismo de garantia de sobrevivência denominado de estado de hibernação (*Dauer state*) [50].

Tanto a suposta limitação do número de idades do modelo *HH* quanto a possibilidade de extinção da população, são conseqüências diretas da implementação das mutações na versão original do modelo. Da forma como são implementadas, as mutações agem sobre todos os indivíduos e durante a vida inteira. Isto acarreta efeitos cumulativos grandes levando a uma alta carga mutacional nas posições do genoma correspondentes às idades mais avançadas, impossibilitando assim a sobrevivência. Este efeito torna-se ainda mais

intenso na presença exclusiva de mutações deletérias quando, então, invariavelmente leva à extinção completa da população. Ao permitirmos mutações apenas sobre uma fração f_{mut} ($0 \leq f_{mut} \leq 1$) dos bebês, diminuímos consideravelmente seus efeitos danosos e com isto possibilitamos a sustentação de um número grande de idades e evitamos a extinção completa da população, ainda que as mutações fossem exclusivamente deletérias.

A obtenção de um número grande de idades com a nova versão do modelo *HH*, abriu-nos a possibilidade de investigação dos efeitos sobre a longevidade causados pela postergação da entrada dos indivíduos na fase reprodutiva. Como já discutimos no capítulo 3, mudanças no início do período reprodutivo produzem efeitos significativos na sobrevivência e longevidade das populações. Realizamos simulações para populações com três diferentes intervalos reprodutivos, um determinado pelas idades $R_{min} = 1$ e $R_{max} = 19$, outro pelas idades $R_{min} = 5$ e $R_{max} = 19$, e o terceiro pelas idades $R_{min} = 8$ e $R_{max} = 19$. Para todos os três casos, tomamos uma população inicial com $N_0 = 20000$ bebês. Consideramos ambas as mutações deletérias e benéficas, porém com as deletérias predominando, com intensidades dadas pelos parâmetros $a = 0,04$ e $b = 0,02$. A fração de bebês submetidos à mutação foi dada por $f_{mut} = 0,1$. O número máximo de idades foi estabelecido em $k = 20$ e a fertilidade de toda a população em $m = 1$. O crescimento populacional foi limitado por meio do fator Verhulst com $N_{max} = 200000$.

Na figura 7.4 apresentamos os resultados das simulações da nossa versão do modelo *HH* onde mostramos as curvas de probabilidade de sobrevivência médias para os três diferentes intervalos reprodutivos. Podemos verificar que a população que entra mais cedo na fase reprodutiva ($R_{min} = 1$) é, dentre todas, a que apresenta uma diminuição mais rápida da sobrevivência com idade. Por outro lado, um decaimento mais lento é observado na curva de sobrevivência para a população com período reprodutivo mais tardio. Ou seja, verifica-se que o atraso na reprodução favorece a sobrevivência e a longevidade da população. Este resultado é interpretado, à luz das teorias evolucionárias, como sendo

Figura 7.4: Probabilidades de sobrevivência média para populações com três diferentes intervalos reprodutivos. Para todas as curvas tomamos uma população inicial com $N_0 = 20000$ bebês. Para os demais parâmetros, tomamos $m = 1$, $f_{mut} = 0,1$, $k = 20$, $a = 0,04$, $b = 0,02$ e $N_{max} = 200000$.

o resultado de uma redução na eficiência da seleção natural para eliminar da população características genéticas desfavoráveis a toda a espécie. Como explicamos na seção 2 do capítulo 3, tal diminuição da força evolucionária começa logo que os indivíduos entram na fase reprodutiva. Resultados semelhantes foram obtidos experimentalmente para a mosca da fruta *drosophila Melanogaster* (Capítulo 3, figura 3.2).

Pudemos ainda verificar para o modelo HH , nas situações onde a população apresenta uma única idade reprodutiva, o surgimento do envelhecimento catastrófico. Lembrando, este é um tipo envelhecimento bastante característico entre as espécies que se reproduzem uma única vez na vida (semélparos). O exemplo mais comum é o do salmão do pacífico que morre logo após uma única e explosiva atividade reprodutiva. Para verificar se o modelo HH conseguiria reproduzir o envelhecimento catastrófico, realizamos simulações para uma população com 20 idades e reproduzindo-se apenas na idade $R_{min} = R_{max} = 5$ e com fertilidade $m = 4$. Tal como nos outros casos, as simulações foram realizadas

Figura 7.5: Probabilidade de sobrevivência média em função da idade para uma população reproduzindo-se uma única vez na vida (idade $i = 5$).

com uma população inicial de 20000 bebês. Consideramos, ainda, mutações deletérias e benéficas de intensidades $a = 0,04$ e $b = 0,02$, respectivamente, e incidindo apenas sobre 10% da população de bebês, ou seja, $f_{mut} = 0,1$. Para a evolução temporal tomamos 300000 passos e para o fator Verhulst usamos $N_{max} = 200000$. Na figura 7.5 mostramos a probabilidade de sobrevivência média da população contra a idade. Podemos observar que logo após a reprodução, na idade 5, a população não consegue se manter por mais de uma geração, quando então cai rapidamente a zero. Este decaimento abrupto na probabilidade de sobrevivência média reflete o acúmulo das mutações que, neste caso, se concentram principalmente na porção do genoma correspondente as idades maiores que a idade reprodutiva.

Na figura 7.6 apresentamos a função mortalidade contra a idade obtida a partir dos dados da simulação Monte Carlo. Para estas simulações consideramos uma população com $k = 20$ idades, submetida apenas à mutações deletérias de intensidade $a = 1,0$ e incidindo apenas sobre 10% dos bebês, $f_{mut} = 0,1$. O período reprodutivo foi limitado

Figura 7.6: Função mortalidade contra a idade calculada tomando-se o logaritmo da taxa de mortalidade vezes mil. Na região que vai da idade 4 até a idade 10 a função mortalidade cresce linearmente obedecendo a lei de Gompertz.

pelas idades $R_{min} = 4$ e $R_{max} = 15$, com os indivíduos reproduzindo-se com fertilidade $m = 1$. Para a população inicial tomamos apenas 10 bebês e para o fator Verhulst usamos $N_{max} = 800000$. As taxas de mortalidade para cada grupo etário foram calculadas a partir dos valores das probabilidades de sobrevivência média da população promediados sobre os últimos 10000 valores de t . Em seguida, determinamos a função mortalidade, $q(i)$, tomando o logaritmo das taxas de mortalidade multiplicadas por 1000. Desta forma, para cada idade i , $q(i)$ é dado por

$$q(i) = \log[1000(1 - \langle J \rangle_i(t))]. \quad (7.3)$$

Uma vez que $\langle J \rangle_i(t)$ foi calculado diretamente no genoma dos indivíduos, excluimos das taxas de mortalidade da população as mortes ocasionadas por fatores externos. Com isto, garantimos que a função mortalidade refletisse apenas as mortes devidas às causas genéticas. Na região que se estende da idade 4 até a idade 10, observamos que a função mortalidade cresce linearmente com a idade satisfazendo a lei de Gompertz. Tal região está diretamente relacionada a chamada porção Gompertz das curvas de sobrevivência

e é característica de populações onde está presente o envelhecimento. Todavia, ao compararmos a curva da figura 7.6 com a de populações reais (ver figura 2.3, capítulo 2), verificamos que a alta taxa mortalidade presente nas primeiras idades não é reproduzida pelas simulações. A região de alta mortalidade nas curvas reais é devida ao alto índice de mortes ocasionadas por fatores externos que acometem os indivíduos no início da vida. Todavia, estas causas de morte específicas para a infância não estão presentes no modelo. Ainda que o fator Verhulst introduza uma mortalidade de natureza extrínseca, seus efeitos não foram levados em conta ao determinarmos os pontos da curva de mortalidade durante as simulações, pois, lembrando, no cálculo de $q(i)$, consideramos apenas as mortes por causas genéticas. Desta forma, nossas simulações sugerem que uma lei de mortalidade da mesma natureza da que foi descoberta por Gompertz não deva estar agindo no início da vida.

Por último, investigamos a influência do fator Verhulst sobre a dinâmica do modelo HH . Com já enfatizamos diversas vezes, este fator tem sido freqüentemente introduzido nos modelos de envelhecimento com o objetivo único de evitar o crescimento explosivo da população. A sua ação nos modelos é constantemente interpretada como sendo devida às restrições de espaço e alimentos. A introdução do fator Verhulst não deveria passar de um artifício para tornar possível o tratamento computacional. No entanto, verificamos que da forma como vem sendo implementado, ele está longe de ser apenas um mecanismo de contenção populacional inócuo à dinâmica dos modelos de envelhecimento. Constatamos em nossas simulações com o modelo HH que o fator Verhulst é responsável por parte das extinções e influencia diretamente o número final de idades sobreviventes que alcançam o regime estacionário. O fator introduz ainda no modelo uma taxa de mortalidade extrínseca que, dependendo da sua intensidade, pode ocultar os efeitos da mortalidade de origem genética (mortalidade intrínseca) e, conseqüentemente, dificultar a verificação da lei de mortalidade de Gompertz. Tal influência é verificada nas curvas de sobrevivência

Figura 7.7: Curvas de sobrevivência obtidas dos dados da simulação acompanhando-se um coorte de 20097 indivíduos durante os últimos 20 passos temporais. A curva em vermelho, indicando o envelhecimento da população, foi obtida retirando-se os efeitos do fator Verhulst. A curva em preto, cuja forma indica a ausência do envelhecimento, foi obtida levando-se em conta as causas de morte introduzidas pelo fator Verhulst.

apresentadas na figura 7.7. Estas curvas foram obtidas dos dados da simulação Monte Carlo para uma população com $k = 20$ idades e submetida à mutações deletérias de intensidade $a = 0,2$. A reprodução estendeu-se da idade $R_{min} = 8$ até a idade $R_{max} = 19$ com os indivíduos procriando com fertilidade $m = 1$. Para a fração de mutações tomamos $f_{mut} = 0,1$ e para o fator Verhulst $N_{max} = 800000$. Deixou-se o sistema evoluir por 300000 passos temporais para garantir o regime estacionário. Os pontos desta curva foram determinados identificando-se um coorte com 20097 indivíduos acompanhados durante os 20 últimos passos temporais. Em seguida, calculamos a fração de indivíduos do coorte sobreviventes em cada idade. Portanto, cada ponto da curva de sobrevivência nos dá o número de indivíduos vivos, originários do coorte, na idade i . Para eliminarmos os efeitos das mortes por causas genéticas sobre a mortalidade total da população, dividimos a população de cada faixa etária, a partir da idade 0, pelo valor do fator Verhulst $f_v(t)$ naquele instante. Ao analisarmos as curvas da figura 7.7 fica clara a influência do fator Verhulst

sobre a distribuição de probabilidades de morte da população. Na ausência deste, a curva de sobrevivência (em vermelho) é típica de populações que envelhecem ao passo que sob o efeito da mortalidade extrínseca, introduzida pelo fator Verhulst, os indivíduos morrem sem experimentar os efeitos do envelhecimento (curva em preto).

Recentemente a implementação usual do fator Verhulst nos modelos computacionais vêm sendo criticada por introduzir um tipo de mortalidade extrínseca de caráter aleatório. Esta aleatoriedade é questionada uma vez que não há fundamentos biológicos que a justifique. O motivo é o que o fator Verhulst é aplicado igualmente para todos os membros da população. Isto implica que indivíduos de qualquer idade i têm a mesma chance de ser eliminados. Todavia, no mundo real os fatores de riscos externos apresentam intensidades diferentes para cada período da vida. Por exemplo, os recém-nascidos constituem a parcela da população mais vulnerável às causas de morte externas. Em Martins e Cebrat [73] este conceito de mortes aleatórias e sua influência sobre a dinâmica dos modelos computacionais é bastante discutido. Neste trabalho, buscando uma implementação um pouco mais consistente com o mundo real, os autores propõem um fator Verhulst alternativo agindo apenas sobre os bebês. Entre outros resultados, verificaram que esta nova forma de implementação do fator Verhulst favorece a expectativa de vida da população e, ainda, resulta em uma população estacionária final maior.

7.4 Conclusões

Em vista dos vários resultados que obtivemos com a modificação do modelo HH podemos afirmar que, ao contrário do que se acreditava, o modelo não recai sempre no caso de três idades. Mostramos que o número de idades depende apenas de uma escolha adequada do ritmo das mutações. Provamos também que no modelo HH é possível sustentar populações por quanto tempo desejarmos, mesmo na presença exclusiva de mutações deletérias, sem incorrer no risco de extinção. A possibilidade de sustentar

populações nesta mesma circunstância era uma característica atribuída apenas ao modelo Penna. Vimos que esta característica do modelo Penna resulta diretamente da forma como são implementadas as mutações deletérias no genoma dos indivíduos. Como explicamos na seção 4.3 do capítulo 4, nas situações onde estão presentes apenas mutações danosas, as posições do genoma já mutadas não sofrem mais o efeito de outras mutações. Dito de outra forma, não há efetividade de mutações reincidentes no modelo Penna. Como consequência, a probabilidade de um indivíduo sofrer uma mutação deletéria diminui com o número de mutações já presente no genoma, pois uma posição mutada não sofre mais o efeito de novas mutações. Disto resulta que o número efetivo de mutações deletérias é sempre menor do que o estabelecido pelo parâmetro M e isto impossibilita o acúmulo excessivo de mutações que possam levar a extinção. Embora no modelo HH não possamos evitar a efetividade de mutações reincidentes, ao restringirmos as mutações apenas sobre os bebês ao introduzirmos o parâmetro f_{mut} , diminuímos consideravelmente a carga de mutações sobre os indivíduos, o que nos garantiu a sobrevivência da população mesmo quando submetida exclusivamente à mutações deletérias.

Na figura 7.4, apresentamos os benefícios de se postergar o período reprodutivo sobre a logenvidade da população. Mostramos que o modelo HH consegue reproduzir muito bem a redução na força da seleção natural ao se atrasar a entrada na fase reprodutiva. Fica patente que o modelo é capaz de capturar a proposição central das teorias evolucionárias de envelhecimento, a influência do período reprodutivo sobre a eficiência da seleção natural em remover caracteres danosos da população. Conseguimos também reproduzir o fenômeno da senescência catastrófica com a introdução da semelparidade na população.

Uma outra questão não menos importante diz respeito à lei de mortalidade de Gompertz. Mostramos que o modelo HH é capaz de reproduzi-la, algo que até então era somente possível com o modelo Penna. Junto com esta questão, constatamos que a lei de

Gompertz somente é verificada na ausência do fator Verhulst. Devido às altas taxas de mortalidade impostas por este fator, ficou claro que ele não somente pode levar a extinção da população como também dificultar a detecção da lei de Gompertz (figuras 7.6 e 7.7).

Portanto, com poucas modificações mostramos que o modelo proposto por Heumann e Hötzel pode ser tão eficiente no estudo do envelhecimento biológico quanto o modelo Penna. É inegável que a representação do código genético por meio de palavras de computador contorna muitas das dificuldades presentes no tratamento computacional destes tipos de modelos. A introdução de um número grande de idades é uma delas. Porém, a representação do genoma cronológico à maneira do modelo HH , com as probabilidade de sobrevivência dadas por números reais, talvez possa introduzir um grau de realismo que não existe no modelo Penna. Por exemplo, a forma da seleção natural ser implementada no modelo HH , comparando-se as probabilidades de sobrevivência com um número aleatório, em contraste com a contagem do número de mutações do modelo Penna, nos parece mais próxima dos mecanismos propostos pela teoria Darwiniana.

Os principais resultados e discussões que apresentamos aqui acerca da versão modificada do modelo HH estão condensados num trabalho recentemente submetido à publicação no periódico *Physical Review E*.

Capítulo 8

Conclusões e Perspectivas

Neste trabalho, apresentamos um estudo acerca do problema do envelhecimento biológico tendo por base as teorias evolucionárias. A razão para basearmos nossos estudos nas teorias evolucionárias é que estas, quando estendidas a populações, nos fornecem uma estrutura capaz de prever padrões de envelhecimento e taxas de mortalidade sem a necessidade de recorrermos a mecanismos bioquímicos específicos. Tais padrões podem ser tratados apenas como uma consequência de processos biológicos ajustados pela seleção natural, por meio de estratégias reprodutivas, para a melhor adaptação de uma espécie.

Introduzimos um modelo evolucionário simples para populações assexuadas e estruturadas por idade. Neste modelo todos os indivíduos foram submetidos à mutações hereditárias deletérias ou benéficas, com taxas reprodutivas arbitrárias e com a dinâmica do sistema controlada pela seleção natural. Investigamos a evolução temporal do modelo por meio de um formalismo matricial cuja solução pôde ser fatorada em um setor de fertilidade e um setor mutacional. O setor de fertilidade, dado pela matriz de fertilidade, foi descrito completamente por formas generalizadas das seqüências de Fibonnaci. Tal procedimento, nos possibilitou descrever a evolução temporal da população em uma forma simples, expressa apenas em termos destas seqüências. Mostramos, ainda, que a matriz de fertilidade encontrada por nós é um caso especial da matriz de projeção populacional ou matriz de Leslie. O setor mutacional, por sua vez, incorporou os efeitos combinados

das mutações e da seleção natural e sua resolução, por meio de expansões em séries de Fourier, permitiu-nos obter uma solução exata do sistema. Surpreendentemente, este modelo não apresentou o fenômeno do envelhecimento biológico. Isto foi verificado mesmo nas situações em que as mutações deletérias eram predominantes. Por outro lado, quando tomamos uma carga de mutações deletérias muito alta, o sistema apresentou extinção populacional (*mutational meltdown*). A ausência do envelhecimento neste modelo, ainda que contendo os principais ingredientes das teorias evolucionárias, se deve ao fato do mesmo não possibilitar o acúmulo de mutações danosas. Tal resultado faz-nos acreditar que este modelo possa contribuir para o estudo de certas espécies que, aparentemente, não exibem senescência.

Desenvolvemos também um tratamento analítico para o modelo de envelhecimento proposto por Partridge e Barton. Utilizando um formalismo matricial obtivemos soluções exatas para toda a evolução temporal do modelo. Mantendo as características originais do modelo, tais como, população com apenas três idades, somente mutações deletérias não hereditárias (mutações somáticas) e a presença do chamado vínculo pleiotrópico, descrevemos todo o seu comportamento. Determinamos expressões analíticas explícitas para as probabilidades de sobrevivência médias e para a taxa de crescimento populacional. Mostramos que o comportamento do sistema para valores de t muito grandes é dominado pelo maior autovalor matricial. As integrais presentes no cálculo da população foram resolvidas por meio da aproximação de ponto de sela e, com isto, determinamos precisamente os valores de estado estacionário das probabilidades de sobrevivência médias. Obtivemos, ainda, uma expressão exata para a idade média da população. Uma expansão temporal para a idade média revelou-nos que esta converge para um valor constante segundo a lei de potência t^{-1} . Implementamos, também, simulações Monte Carlo para o modelo de Partridge e Barton e os resultados foram comparados com os oriundos do tratamento analítico.

Um outro aspecto do nosso trabalho foi a introdução de uma versão modificada do modelo de envelhecimento proposto por Heumann e Hötzel. Alteramos a versão original deste modelo introduzindo um intervalo reprodutivo estabelecendo um início e fim para a reprodução. Acrescentamos, ainda, uma fração de mutações determinando o número de indivíduos a serem mutados em cada intervalo de tempo e restringimos a ação das mutações somente à população de bebês. Com estas modificações, o primeiro resultado que obtivemos das simulações Monte Carlo foi a manutenção de um número grande de idades. Cabe ressaltar que este modelo havia sido posto de lado por não conseguir sustentar populações com número de idades maior que três. Nossos resultados mostraram claramente que isto não é verdade. Um outro resultado que obtivemos é que o modelo não apresenta extinção populacional, mesmo nas situações em que consideramos mutações exclusivamente deletérias. Isto só foi possível devido a introdução do parâmetro fração de mutações que limitou o número de bebês submetidos às mutações. Desta forma, constatamos que a incapacidade atribuída ao modelo de Heumann e Hötzel de trabalhar com um número grande de idades, e ainda a possibilidade de levar a extinção populacional, foram conseqüências diretas da forma de implementação das mutações. Mostramos, também, que este modelo é capaz de reproduzir muito bem a influência do regime reprodutivo sobre a expectativa de vida da população. Durante as simulações, verificamos que para diferentes intervalos reprodutivos a população pode ter a sua sobrevivência aumentada ou diminuída, conforme o início da reprodução seja atrasado ou antecipado. Obtivemos, ainda, ao limitarmos a reprodução a uma única idade, o fenômeno da senescência catastrófica.

Por último, mostramos que o modelo HH é capaz de reproduzir a lei de mortalidade de Gompertz. Com os dados da simulação levantamos a função mortalidade da população e o seu comportamento exponencial, apresentado dentro de um intervalo de idades, mostrou-se de acordo com o critério de Gompertz para o envelhecimento. Entretanto, constatamos que a lei de Gompertz somente é obedecida para este modelo na

ausência do fator Verhulst de limitação populacional. A razão se deve ao fato deste fator introduzir uma taxa de mortalidade extrínseca que, dependendo da sua intensidade, pode ocultar completamente os efeitos da mortalidade devida a causas genéticas.

Em resumo, estudamos nesta tese alguns modelos evolucionários de envelhecimento biológico utilizando tanto abordagens analíticas quanto computacionais. Obtivemos uma quantidade grande de resultados que, acreditamos, possam contribuir no estudo do problema de envelhecimento. Embora tenhamos obtido alguns resultados muito bons, ainda há muito por fazer. Chamamos a atenção que não abordamos a reprodução sexuada em nenhum dos modelos por nós aqui estudados. A riqueza de resultados introduzidos com o sexo, por si só, já justificaria um trabalho à parte. No exato momento em que escrevemos esta tese, o assunto sexo - necessidade e surgimento - incendeia a comunidade científica. Devido à abundância de resultados apresentados pelo modelo HH , fomos estimulados a implementar uma versão com reprodução sexuada, o que já está sendo feito. Além disso, encontram-se abertas outras questões como, por exemplo, a necessidade de se evitar um crescimento explosivo da população. Tal questão é vital para o tratamento computacional e, como já discutimos, a forma que atualmente vem sendo empregada, por meio do fator Verhulst, introduz uma mortalidade que, além de ser por demais distante do mundo real, pode ainda influenciar fortemente a dinâmica dos modelos. Uma outra questão igualmente importante, diz respeito à função mortalidade. Embora tenhamos capturado com êxito a lei de mortalidade de Gompertz dentro do período reprodutivo, para as outras idades, sobretudo nos primeiros anos de vida, o modelo HH não mostrou-se eficaz. Por conseguinte, há a necessidade de se criar um modelo que explique os padrões de mortalidade também nos períodos pré e pós-reprodutivo.

Apêndice A

Dados Demográficos

A.1 Tabelas atuariais

As tabelas atuariais, ou tabelas de vida, são usadas para descrever as taxas de sobrevivência e mortalidade por idade de uma população. Estas tabelas são construídas acompanhando-se um grupo de indivíduos hipotéticos nascidos no mesmo instante de tempo (coorte) e submetidos a taxas de mortalidade específicas de um dado ano.

Das seguintes colunas são constituídas uma tabela de vida:

Coluna 1: *Idade (x a $x+1$):* Esta coluna fornece o intervalo entre duas idades exatas.

Coluna 2: *Taxa de mortalidade $q(x)$.* Esta coluna mostra a fração do coorte que morre entre as idade x e $x + 1$. $q(x)$ é calculado tomando-se a razão entre $d(x)$ e $l(x)$.

Coluna 3: *Número de sobreviventes $l(x)$ à idade x .* Esta coluna mostra o número exato de indivíduos, originários do coorte, vivos na idade x .

Coluna 4: *Número de óbitos $d(x)$.* Esta coluna dá o número de óbitos, do total do coorte, ocorridos entre as idades x e $x + 1$.

Coluna 5: *População estacionária $L(x)$.* Esta coluna fornece o número total de indivíduos na população estacionária no intervalo de idade x e $x + 1$.

Coluna 6: *População estacionária cumulativa* $T(x)$. Esta coluna fornece o número total de indivíduos na população estacionária no intervalo de idade x e $x + 1$ e em todos os outros intervalos subseqüentes. $T(x)$ é calculado somando-se $L(x)$ sobre todas as idades. Ou seja,

$$T(x) = \sum_{t=0}^{\infty} L(x+t). \quad (\text{A.1})$$

Coluna 7: *Expectativa de vida* $e(x)$. Esta coluna fornece o tempo de vida restante para os indivíduos com idade x . A expectativa de vida na idade x é calculada como

$$e(x) = \frac{T(x)}{l(x)}. \quad (\text{A.2})$$

Na seção seguinte apresentamos as tabelas de vida para a população brasileira e norte-americana correspondentes ao ano de 1998. Ambas as tabelas foram construídas tomando-se um coorte de 100000 indivíduos.

A.2 Tabela de vida para a população brasileira (1998)

Tabela A.1: Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE. Departamento de População e Indicadores Sociais - DEPIS

Idade	q(x)	l(x)	d(x)	L(x)	T(x)	e(x)
0	0.03587	100000	3587	96957	6809889	68.1
1	0.00242	96413	233	96297	6712932	69.6
2	0.00127	96180	122	96119	6616635	68.8
3	0.00092	96058	88	96014	6520516	67.9
4	0.00082	95970	79	95931	6424502	66.9
5	0.00067	95891	64	95859	6328572	66.0
6	0.00053	95827	51	95801	6232713	65.0
7	0.00042	95776	40	95756	6136912	64.1
8	0.00035	95736	33	95719	6041156	63.1
9	0.00031	95702	29	95688	5945437	62.1
10	0.00030	95673	29	95658	5849749	61.1
11	0.00034	95644	32	95628	5754091	60.2
12	0.00041	95612	39	95592	5658463	59.2

continua na próxima página

Tabela A.1: Tabela de vida para a população brasileira, 1998 (continuação).

Idade	$q(x)$	$l(x)$	$d(x)$	$L(x)$	$T(x)$	$e(x)$
13	0.00053	95572	50	95547	5562871	58.2
14	0.00067	95522	64	95490	5467323	57.2
15	0.00084	95458	80	95418	5371833	56.3
16	0.00101	95379	96	95331	5276415	55.3
17	0.00117	95282	111	95227	5181084	54.4
18	0.00131	95171	125	95109	5085857	53.4
19	0.00143	95046	136	94978	4990748	52.5
20	0.00156	94910	148	94836	4895770	51.6
21	0.00168	94763	160	94683	4800934	50.7
22	0.00179	94603	169	94518	4706251	49.7
23	0.00187	94434	177	94345	4611732	48.8
24	0.00194	94257	182	94166	4517387	47.9
25	0.00199	94074	187	93981	4423222	47.0
26	0.00205	93887	193	93790	4329241	46.1
27	0.00212	93694	199	93595	4235451	45.2
28	0.00220	93495	206	93392	4141856	44.3
29	0.00229	93290	213	93183	4048464	43.4
30	0.00238	93076	222	92966	3955281	42.5
31	0.00248	92855	230	92740	3862315	41.6
32	0.00259	92625	240	92505	3769575	40.7
33	0.00271	92385	250	92260	3677070	39.8
34	0.00285	92135	262	92003	3584811	38.9
35	0.00300	91872	276	91735	3492807	38.0
36	0.00317	91597	290	91452	3401073	37.1
37	0.00334	91307	305	91154	3309621	36.2
38	0.00353	91002	321	90841	3218466	35.4
39	0.00372	90681	338	90512	3127625	34.5
40	0.00393	90343	356	90166	3037113	33.6
41	0.00417	89988	376	89800	2946947	32.7
42	0.00445	89612	400	89412	2857148	31.9
43	0.00478	89212	427	88999	2767736	31.0
44	0.00516	88785	459	88556	2678737	30.2
45	0.00557	88326	493	88080	2590182	29.3
46	0.00601	87834	528	87570	2502102	28.5
47	0.00647	87305	565	87023	2414532	27.7
48	0.00694	86740	603	86439	2327509	26.8
49	0.00744	86138	641	85817	2241070	26.0
50	0.00797	85496	682	85155	2155253	25.2
51	0.00855	84814	726	84451	2070098	24.4

continua na próxima página

Tabela A.1: Tabela de vida para a população brasileira, 1998 (continuação).

Idade	$q(x)$	$l(x)$	$d(x)$	$L(x)$	$T(x)$	$e(x)$
52	0.00919	84088	773	83702	1985646	23.6
53	0.00990	83315	825	82902	1901945	22.8
54	0.01067	82490	881	82050	1819042	22.1
55	0.01151	81609	940	81140	1736993	21.3
56	0.01240	80670	1001	80169	1655853	20.5
57	0.01335	79669	1064	79137	1575684	19.8
58	0.01434	78605	1128	78041	1496547	19.0
59	0.01539	77477	1193	76881	1418506	18.3
60	0.01654	76284	1262	75653	1341626	17.6
61	0.01781	75022	1336	74354	1265972	16.9
62	0.01919	73686	1414	72979	1191619	16.2
63	0.02069	72272	1496	71524	1118640	15.5
64	0.02234	70776	1582	69985	1047116	14.8
65	0.02410	69194	1668	68360	977131	14.1
66	0.02606	67526	1760	66646	908771	13.5
67	0.02842	65766	1869	64831	842125	12.8
68	0.03128	63897	1999	62897	777293	12.2
69	0.03461	61898	2143	60827	714396	11.5
70	0.03826	59755	2287	58612	653569	10.9
71	0.04218	57469	2425	56256	594957	10.4
72	0.04653	55044	2562	53763	538701	9.8
73	0.05136	52483	2696	51135	484938	9.2
74	0.05670	49787	2823	48375	433803	8.7
75	0.06260	46963	2940	45493	385428	8.2
76	0.06906	44023	3040	42503	339935	7.7
77	0.07606	40983	3117	39424	297432	7.3
78	0.08361	37866	3166	36283	258007	6.8
79	0.09182	34700	3186	33107	221725	6.4
80 +	1	31514	31514	188618	188618	6.0

A.3 Tabela de vida para a população norte-americana (1998)

Tabela A.2: Fonte:U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. National Center for Health Statistics - NCHS. Mortality Data from the National Vital Statistics System

Idade	$q(x)$	$l(x)$	$d(x)$	$L(x)$	$T(x)$	$e(x)$
0	0.00721	100000	721	99370	7671400	76.7
1	0.00055	99279	54	99252	7572030	76.0
2	0.00036	99225	36	99207	7472779	75.3
3	0.00026	99189	26	99176	7373572	74.3
4	0.00021	99162	21	99152	7274396	73.4
5	0.0002	99141	20	99131	7175244	72.4
6	0.00019	99121	19	99112	7076113	71.4
7	0.00018	99102	18	99094	6977001	70.4
8	0.00017	99085	16	99076	6877908	69.4
9	0.00015	99068	15	99061	6778831	68.4
10	0.00013	99053	13	99047	6679771	67.4
11	0.00014	99040	14	99033	6580724	66.4
12	0.00018	99027	18	99018	6481690	65.5
13	0.00027	99009	27	98995	6382673	64.5
14	0.00039	98982	38	98963	6283677	63.5
15	0.00052	98944	51	98918	6184714	62.5
16	0.00064	98893	63	98861	6085796	61.5
17	0.00073	98830	72	98793	5986935	60.6
18	0.0008	98757	79	98718	5888142	59.6
19	0.00085	98678	83	98636	5789424	58.7
20	0.00089	98595	88	98551	5690788	57.7
21	0.00094	98507	93	98460	5592237	56.8
22	0.00097	98414	96	98366	5493777	55.8
23	0.00098	98318	97	98270	5395411	54.9
24	0.00097	98221	96	98174	5297141	53.9
25	0.00096	98126	94	98079	5198968	53.0
26	0.00095	98032	93	97985	5100889	52.0
27	0.00096	97938	94	97891	5002904	51.1
28	0.00098	97845	96	97796	4905013	50.1
29	0.00103	97748	100	97698	4807216	49.2
30	0.00108	97648	105	97595	4709518	48.2
31	0.00113	97543	110	97488	4611923	47.3
32	0.00119	97433	116	97375	4514435	46.3

continua na próxima página

Tabela A.2: Tabela de vida para a população norte-americana, 1998 (continuação).

Idade	$q(x)$	$l(x)$	$d(x)$	$L(x)$	$T(x)$	$e(x)$
33	0.00127	97317	123	97255	4417060	45.4
34	0.00135	97193	131	97128	4319805	44.4
35	0.00144	97062	139	96992	4222678	43.5
36	0.00153	96923	148	96849	4125686	42.6
37	0.00163	96775	157	96696	4028837	41.6
38	0.00174	96617	169	96533	3932141	40.7
39	0.00188	96449	181	96358	3835608	39.8
40	0.00203	96267	195	96170	3739250	38.8
41	0.00218	96072	210	95968	3643080	37.9
42	0.00235	95863	225	95750	3547113	37.0
43	0.00253	95638	242	95517	3451363	36.1
44	0.00273	95396	260	95266	3355846	35.2
45	0.00295	95135	281	94995	3260580	34.3
46	0.0032	94855	304	94703	3165585	33.4
47	0.00347	94551	328	94387	3070883	32.5
48	0.00375	94223	353	94046	2976496	31.6
49	0.00404	93870	379	93680	2882449	30.7
50	0.00436	93491	408	93287	2788769	29.8
51	0.00473	93083	440	92863	2695482	29.0
52	0.00513	92643	475	92405	2602619	28.1
53	0.00558	92168	515	91910	2510214	27.2
54	0.0061	91653	559	91374	2418304	26.4
55	0.00669	91094	609	90790	2326930	25.5
56	0.00736	90485	666	90152	2236140	24.7
57	0.00809	89819	727	89456	2145988	23.9
58	0.00888	89093	791	88697	2056532	23.1
59	0.00973	88301	859	87871	1967835	22.3
60	0.01068	87442	934	86975	1879964	21.5
61	0.01174	86508	1016	86000	1792989	20.7
62	0.01288	85492	1102	84941	1706989	20.0
63	0.01407	84390	1187	83797	1622048	19.2
64	0.01529	83203	1272	82567	1538251	18.5
65	0.01651	81931	1353	81254	1455684	17.8
66	0.01781	80578	1435	79860	1374430	17.1
67	0.01934	79142	1531	78377	1294570	16.4
68	0.02118	77612	1644	76790	1216193	15.7
69	0.02328	75968	1769	75083	1139403	15.0
70	0.02551	74199	1893	73252	1064320	14.3
71	0.02777	72306	2008	71302	991067	13.7

continua na próxima página

Tabela A.2: Tabela de vida para a população norte-americana, 1998 (continuação).

Idade	$q(x)$	$l(x)$	$d(x)$	$L(x)$	$T(x)$	$e(x)$
72	0.03012	70298	2118	69240	919765	13.1
73	0.0326	68181	2223	67069	850826	12.5
74	0.03523	65958	2324	64796	783456	11.9
75	0.03799	63634	2418	62425	718660	11.3
76	0.04096	61216	2508	59963	656235	10.7
77	0.0444	58709	2607	57405	596272	10.2
78	0.04855	56102	2724	54740	538867	9.6
79	0.05349	53378	2855	51951	432176	9.1
80	0.05923	50523	2993	49027	432176	8.6
81	0.06566	47530	3121	45970	383149	8.1
82	0.07272	44410	3230	42795	337179	7.6
83	0.08022	41180	3304	39528	294384	7.1
84	0.08818	37876	3340	36207	254856	6.7
85	0.09673	34537	3341	32866	218650	6.3
86	0.10587	31196	3303	29544	185783	6.0
87	0.11558	27893	3224	26281	156239	5.6
88	0.12589	24669	3106	23116	129958	5.3
89	0.1368	21563	2950	20089	106841	5.0
90	0.1483	18614	2760	17233	86753	4.7
91	0.16038	15853	2542	14582	69519	4.4
92	0.17303	13311	2303	12159	54937	4.1
93	0.18623	11008	2050	9983	42778	3.9
94	0.19997	8958	1791	8062	32795	3.7
95	0.21421	7166	1535	6399	24733	3.5
96	0.22892	5631	1289	4987	18334	3.3
97	0.24406	4342	1060	3812	13348	3.1
98	0.25957	3282	852	2856	9535	2.9
99	0.27542	2430	669	2096	6679	2.7
100+	1.00000	1761	1761	4583	4583	2.6

Apêndice B

Séries de Fourier

B.1 Solução da equação integral

Na seção 5.4 mostramos que é possível obter uma solução analítica para o estado estacionário $F(t)$ por meio da equação integral

$$cF(J') = \int_0^1 f(J', J)F(J)dJ. \quad (\text{B.1})$$

Para resolvermos esta equação expandimos a função $F(J)$ em série de Fourier e, em seguida, integramos o lado direito em J . Para tanto, primeiramente escrevemos a função $f(J', J)$ como

$$f(J', J) = J'P(J', J) = \frac{1}{a+b} [H(J'e^a - J) - H(J'e^{-b} - J)]. \quad (\text{B.2})$$

Substituindo $f(J', J)$ na equação B.1, obtemos

$$cF(J') = \frac{1}{a+b} \int_{J'e^{-b}}^{J'e^a} F(J)dJ \quad \text{se} \quad 0 \leq J' \leq e^{-a}. \quad (\text{B.3})$$

Em seguida, expandimos a função $F(J)$ em série de Fourier, com período $0 \leq J \leq 1$. Ou seja, escrevemos $F(J)$ como

$$F(J) = \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} [a_n \cos(2\pi nJ) + b_n \sin(2\pi nJ)] \quad , \quad 0 \leq J \leq 1, \quad (\text{B.4})$$

com os coeficientes

$$a_n = 2 \int_0^1 F(J) \cos(2\pi nJ) dJ, \quad n = 0, 1, 2, \dots \quad (\text{B.5})$$

$$b_n = 2 \int_0^1 F(J) \text{sen}(2\pi n J) dJ, \quad n = 1, 2, 3, \dots, \quad (\text{B.6})$$

calculados por meio das relações de ortogonalidade

$$\int_0^1 \cos(2\pi n J) \cos(2\pi m J) dJ = \int_0^1 \text{sen}(2\pi n J) \text{sen}(2\pi m J) dJ = \frac{1}{2} \delta_{m,n} \quad (\text{B.7})$$

$$\int_0^1 \cos(2\pi n J) \text{sen}(2\pi m J) dJ = 0, \quad (\text{B.8})$$

para todos os m e n inteiros.

Logo, substituindo a expansão de $F(J)$ (Eq. B.4) na equação integral B.1 e resolvendo as integrais,

$$\begin{aligned} c \left\{ \frac{a_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} [a_n \cos(2\pi n J') + b_n \text{sen}(2\pi n J')] \right\} &= \frac{1}{a+b} \left\{ \frac{a_0}{2} J' (e^a - e^{-b}) \right\} \\ + \frac{1}{a+b} \sum_{m=1}^{\infty} \left\{ \frac{a_m}{2\pi m} [\text{sen}(2\pi m J' e^a) - \text{sen}(2\pi m J' e^{-b})] \right. \\ &\left. + \frac{b_m}{2\pi m} [\cos(2\pi m J' e^{-b}) - \cos(2\pi m J' e^a)] \right\}, \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

se $0 \leq J' \leq e^{-a}$. Entretanto, para determinarmos os coeficientes de Fourier, devemos ter as funções *seno* e *coseno* escritas na mesma base. Para isto, utilizamo-nos, novamente, das seguintes expansões de Fourier,

$$\text{sen}(\alpha J') = \frac{a'_0}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} [a'_n \cos(2\pi n J') + b'_n \text{sen}(2\pi n J')], \quad (\text{B.10})$$

com

$$a'_n = 2 \int_0^1 \text{sen}(\alpha J') \cos(2\pi n J') dJ' = \frac{2\alpha(1 - \cos\alpha)}{\alpha^2 - 4\pi^2 n^2}, \quad (\text{B.11})$$

$$b'_n = 2 \int_0^1 \text{sen}(\alpha J') \text{sen}(2\pi n J') dJ' = \frac{4\pi n \text{sen}\alpha}{\alpha^2 - 4\pi^2 n^2}, \quad (\text{B.12})$$

$$a'_0 = 2 \int_0^1 \text{sen}(\alpha J') dJ' = \frac{2}{\alpha} (1 - \cos\alpha), \quad (\text{B.13})$$

tal que,

$$\text{sen}(\alpha J') = \frac{1 - \cos\alpha}{\alpha} + \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{2\alpha(1 - \cos\alpha)}{\alpha^2 - 4\pi^2 n^2} \cos(2\pi n J') + \frac{4\pi n \text{sen}\alpha}{\alpha^2 - 4\pi^2 n^2} \text{sen}(2\pi n J') \right]. \quad (\text{B.14})$$

$$\cos(\alpha J') = \frac{a_0''}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} [a_n'' \cos(2\pi n J') + b_n'' \sin(2\pi n J')], \quad (\text{B.15})$$

com

$$a_n'' = 2 \int_0^1 \cos(\alpha J') \cos(2\pi n J') dJ' = \frac{2\alpha \sin \alpha}{\alpha^2 - 4\pi^2 n^2}, \quad (\text{B.16})$$

$$b_n'' = 2 \int_0^1 \cos(\alpha J') \sin(2\pi n J') dJ' = \frac{4\pi n (1 - \cos \alpha)}{\alpha^2 - 4\pi^2 n^2}, \quad (\text{B.17})$$

$$a_0'' = 2 \int_0^1 \cos(\alpha J') dJ' = \frac{2\sin \alpha}{\alpha}, \quad (\text{B.18})$$

tal que,

$$\cos(\alpha J') = \frac{\sin \alpha}{\alpha} + \sum_{n=1}^{\infty} \left[\frac{2\alpha \sin \alpha}{\alpha^2 - 4\pi^2 n^2} \cos(2\pi n J') + \frac{4\pi n (\cos \alpha - 1)}{\alpha^2 - 4\pi^2 n^2} \sin(2\pi n J') \right]. \quad (\text{B.19})$$

E, por último,

$$J' = \frac{a_0'''}{2} + \sum_{n=1}^{\infty} [a_n''' \cos(2\pi n J') + b_n''' \sin(2\pi n J')], \quad (\text{B.20})$$

com

$$a_n''' = 2 \int_0^1 J' \cos(2\pi n J') dJ' = 0, \quad (\text{B.21})$$

$$b_n''' = 2 \int_0^1 J' \sin(2\pi n J') dJ' = \frac{-1}{\pi n}, \quad (\text{B.22})$$

$$a_0''' = 2 \int_0^1 J' dJ' = 1, \quad (\text{B.23})$$

tal que,

$$J' = \frac{1}{2} - \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{\pi n} \sin(2\pi n J'). \quad (\text{B.24})$$

Substituindo as expressões B.14, B.19 e B.24 na expressão B.9, obtemos o seguinte conjunto de equações lineares para os coeficientes de Fourier,

$$\begin{aligned} \pi^2 [2c(a+b) + e^{-b} - e^a] a_0 &= \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{m^2} \left\{ \left[\frac{g(m, a)}{e^a} - \frac{g(m, -b)}{e^{-b}} \right] a_m \right. \\ &\quad \left. + \left[\frac{h(m, -b)}{e^{-b}} - \frac{h(m, a)}{e^a} \right] b_m \right\}, \end{aligned} \quad (\text{B.25})$$

$$\begin{aligned}
c(a+b)a_n &= \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{2\pi^2} \left\{ \left[\frac{g(m,a)}{m^2 e^a - n^2 e^{-a}} - \frac{g(m,-b)}{m^2 e^{-b} - n^2 e^b} \right] a_m \right. \\
&\quad \left. + \left[\frac{h(m,-b)}{m^2 e^{-b} - n^2 e^b} - \frac{h(m,a)}{m^2 e^a - n^2 e^{-a}} \right] b_m \right\}, \tag{B.26}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
c(a+b)b_n &= \frac{(e^{-b} - e^a)a_0}{2\pi n} + \frac{n}{2\pi^2} \sum_{m=1}^{\infty} \frac{1}{m} \left\{ \left[\frac{h(m,a)}{m^2 e^{2a} - n^2} - \frac{h(m,-b)}{m^2 e^{-2b} - n^2} \right] a_m \right. \\
&\quad \left. + \left[\frac{g(m,a)}{m^2 e^{2a} - n^2} - \frac{g(m,-b)}{m^2 e^{-2b} - n^2} \right] b_m \right\}, \tag{B.27}
\end{aligned}$$

onde

$$g(m, x) = 1 - \cos(2\pi m e^x) \quad \text{e} \quad h(m, x) = \sin(2\pi m e^x). \tag{B.28}$$

Se truncarmos as séries em $\bar{n}$ termos ($\bar{n}$ inteiro), obtemos um sistema de $(2\bar{n} + 1)$ equações com $(2\bar{n} + 1)$ incógnitas (a_0 , $\bar{n}a_n$ e $\bar{n}b_n$). Para termos soluções diferentes da solução trivial, o determinante deste sistema deve ser nulo. Tal condição nos permite determinar o valor da constante c .

Embora tenhamos utilizado uma forma exponencial para as mutações, poderíamos utilizar este tratamento analítico com quaisquer outros tipos de implementação das mutações. Outras formas de implementação que não a exponencial implicaria apenas em uma modificação da função $f(J', J)$, não alterando em nada a idéia básica apresentada aqui.

Bibliografia

- [1] B. A. Carnes, S. J. Olshansky e D. Grahn. *Population and Development Review* , **22**, 231-264, 1996.
- [2] B. A. Carnes, S. J. Olshansky. *Experimental Gerontology* , **6**, 615-631, 1997.
- [3] J. W. Vaupel at all. *Science*, **280**, 855-860, maio 1998.
- [4] J. R. Carey at all. *Science*, **258**, 457-461, outubro 1992.
- [5] T. T. Perls. *Scientif American*, , 70-75, janeiro 1995.
- [6] A. C. Economos. *Arch. Gerontol. Geriatr.*, **1**, 3-27, 1982.
- [7] Rosenberg at all. *Mech. Ageing Dev.*, **2**, 275-293, 1973.
- [8] Y. N. Tyurin at all. *Biometrics*, **51**, 363-372, 1995.
- [9] D. E. L. Promislow. *Evolution*, **45**, 1869-1887, 1991.
- [10] S. J. Olshansky, B. C. Carnes e D. Grahn. *American Scientist*, **86**, 52-61, janeiro-fevereiro 1998.
- [11] J. R. Wilmoth at all. *Science*, **289**, 2366-2368, setembro 2000.
- [12] M. R. Rose. *Evolutionary Biology of Aging*. Oxford Univ. Press., Oxford, 1991.
- [13] R. S. Sohal. *Age Pigments*. Nova York. Elsevier North Holland, 1981.
- [14] R. R. Reddel. *BioEssays*, **20**, 977-984, 1998.
- [15] L. Hayflick e P. S. Moorhead. *Exp. Cell. Res.*, **25**, 585-621, 1961.
- [16] L. Hayflick. *Exp. Cell. Res.*, **37**, 614-636, 1965.
- [17] L. Hayflick. *Scientific American*, **242**, 58-66, jan. 1980.
- [18] C. B. Harley at all. *Nature*, **345**, 458-460, 1990.

- [19] C. B. Harley. *Mutat Res.*, **256**, 271, 1991.
- [20] A. M. Olovnikov. *Dokl Akad Nauk*, **201**, 1496-1499, 1971.
- [21] M. Z. Levy at all. *J. Mol. Biol.*, **225**, 951-960, 1992.
- [22] L. C. Junqueira e J. Carneiro. *Biologia Celular e Molecular*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000.
- [23] C. W. Greider. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 90-92, 1998.
- [24] K. W. Bodnar at all. *FEBS Lett.*, **434**, 409-412, 1998.
- [25] A. G. Bodnar at all. *Science*, **279**, 349-352, 1998.
- [26] H. Vaziri e S. Benchimol. *Curr. Biol.*, **8**, 279-282, 1998.
- [27] G. C. Williams. *Evolution*, **11**, 398-411, 1957.
- [28] D. J. Futuyma. *Biologia Evolutiva*. Trad. de Mario de vivo. 2.ed. Ribeirão Preto, Sociedade Brasileira de Genética/CNPq, 1992.
- [29] M. R. Rose. *Scientific American*, **70**, 68-73, dez. 1999.
- [30] W. D. Hamilton. *J. Theor. Biol.*, **12**, 12-45, 1966.
- [31] B. Charlesworth. *Evolution*, **44**, 520-538, 1990.
- [32] B. Charlesworth. *Evolution in Age-Structured Populations*. 2.ed. Cambridge, Cambridge Uni. Press, 1994.
- [33] F. L. DeBusk. *J. Pediat.*, **80**, 697-724, 1972.
- [34] P. B. Medawar. *An Unsolved Problem in Biology*, London, Lewis, 1952.
- [35] G. A. Parker e M. Smith. *Nature*, **348**, 27-33.
- [36] M. R. Rose. *Heredity*, **48**, 63-78, 1982; M. R. Rose. *Theor. Pop. Biol.*, **28**, 342-358, 1985; M. R. Rose. *Genetic Constraints on Adaptive Evolution*(ed. Loeschcke, V.), 91-105 (Springer, Berlin, 1987).
- [37] T. B. L. Kirkwood e M. R. Rose. *Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B*, **332**, 15-24.
- [38] L. Partridge e K. Fowler. *Evolution*, **46**, 76-91, 1992.
- [39] M. R. Rose. *Evolution*, **38**, 1004-1010, 1984.

- [40] L. S. Luckinbill et all. *Evolution*, **38**, 996-1003, 1984.
- [41] L. Partridge e N. H. Barton. *Nature*, **362**, 305-311, 1993.
- [42] J. D. Murray. *Mathematical Biology*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1989;
- [43] L. Partridge e N. H. Barton. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 1365-1371, 1996.
- [44] A. T. Bernardes. *Annual Reviews of Computational Physics*. Singapore, World Scientific, 1996. **IV**, 359-395: Monte Carlo simulations on biological ageing.
- [45] D. Stauffer. *Braz. J. Phys.* , **24**, 900-906, 1994.
- [46] T.S. Ray. *J. Stat. Phys*, **74**, 929-939, 1994.
- [47] N. Jan. *J. Stat. Phys*, **77**, 915-917, 1994.
- [48] S. Vollmar. e S. Dasgupta. *J. Phys. I France*, **4**, 817-822, 1994.
- [49] S. Dasgupta. *J. Phys. I France*, **4**, 1563-1570, 1994.
- [50] M. Heumann e M. Hötzl. *J. Stat. Phys.*, **79**, 483-490, 1995.
- [51] T. J. P. Penna. *J. Stat. Phys.*, **78**, 1629-1633, 1995.
- [52] T. J. P. Penna. *Int. J. Mod.Phys. C*, **6**, 233-239, 1995; S. Moss de Oliveira. *Physica A*, **257**, 465-469, 1998.
- [53] A.T. Bernardes. *J. Phys. I France*, **5**, 1501-1515, 1995.
- [54] A.T. Bernardes. *Ann. Physik*, **5**, 539-550, 1996.
- [55] D. Stauffer at all. *Physica A*. **231**, 504-514, 1996.
- [56] H. Puhl, D. Satuffer e S. Roux. *Physica A*, **221**, 445-452, 1995.
- [57] J. Thoms. P. Donahue e N. Jan. *J. Phys. I France*, **5**, 935-940, 1995.
- [58] J. Thoms. P. Donahue, D. Hunter e N. Jan. *J. Phys. I France*, **5**, 1689-1695, 1995.
- [59] A.T. Bernardes. *J. Stat. Phys.*, **86**, 431-439, 1997; M. Argollo de Menezes, A. Racco at all. J. P. Penna. *Int. J. Mod. Phys. C***9**, 787-791, 1998.
- [60] T.J.P. Penna, S. Moss de Oliveira e D. Stauffer. *Phys. Rev. E*, **78**, 1629-1633, 1995.
- [61] T.J.P. Penna e S. Moss de Oliveira. *J. Physique*, **I 5**, 1697-1703, 1995.
- [62] S. Moss de Oliveira, T.J.P. Penna e D. Stauffer. *Physica A*, **215**, 298-304, 1995.

- [63] S. J. Feingold. *Physica A*, **231**, 499-503, 1996.
- [64] D. Makowiec. *Physica A*, **245**, 99-112, 1997.
- [65] T.J.P. Penna e D. Stauffer. *Z. Phys. B*, **101**, 469-470, 1996.
- [66] P.H. Leslie. *Biometrika*, **33**, 183-212, 1945.
- [67] P.H. Leslie. *Biometrika*, **35**, 213-245, 1948.
- [68] H. E. Huntley. *The Divine Proportion*, New York, Dover Publications, 1970.
- [69] B. Gompertz. *Phil. Trans. Roy. Soc. London*, **A 115**, 513, 1825.
- [70] M. Lynch e W. Gabriel, *Evolution*, **44**, 1725-1737, 1990.
- [71] R. N. Onody e N. G. F. de Medeiros. *Phys. Rev. E*, **60**, 3234-3238, 1999.
- [72] R. N. Onody e N. G. F. de Medeiros. *Phys. Rev. E*, **61**, 5664-5667, 2000.
- [73] J. S. Sá Martins e S. Cebrat. *Theory Biosci.*, **119**, 156-165, 2000.
- [74] S. Moss de Oliveira, P. M. C. de Oliveira e D. Stauffer. *Physica A*, **221**, 453-459, 1995; D. Stauffer. *Int. J. Mod. Phys. C***10**, 1363-1365, 1999.