



XVI Encontro de Geneticistas do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, de 27 à 29 de julho de 2008

## **Estimativa da taxa de substituição do DNA mitocondrial humano baseada em calibrações internas com uma abordagem *bayesiana*.**

Kanitz, Ricardo; Bonatto, Sandro Luis.

Pontifícia Universidade Católica

números trabalhos utilizando abordagens moleculares têm sido realizados para escrutinar diversos aspectos das dispersões pré-históricas humanas pelo planeta (p.e. Ingman et al. 2000, Macaulay et al. 2003, Fagundes et al. 2008). Entre esses estudos, destaca-se o emprego do DNA mitocondrial, ultimamente, em sua extensão completa. Um dos aspectos desses trabalhos é a datação dos eventos de ocupação das novas áreas. Para tal, faz-se necessário o emprego de uma taxa evolutiva confiável. Diversas taxas já foram propostas baseadas em diferentes formas de estimativas, entretanto não existe consenso na comunidade científica a respeito de quais taxas seriam as mais adequadas. A taxa mais amplamente utilizada ( $1,26 \cdot 10^{-8}$  sub/sítio/ano com correção gama) (Mishmar et al. 2003) tem sido uma taxa baseada na divergência entre humanos e chimpanzés. Sobre essa taxa pesam diversas controvérsias em especial a grande profundidade do ponto de calibragem (Kivisild et al. 2006, Endicott & Ho 2008, mas ver Bandelt et al. 2006). Além desses problemas, vem-se propondo que efeitos de leve seleção purificadora possam afetar as estimativas de eventos mais recentes. Isso ocorreria porque essa força seletiva atuaria lentamente filtrando mutações levemente deletérias em ramos mais antigos da genealogia, deixando estabelecerem-se novas mutações, o que inflaria o tempo de estimativas de eventos mais recentes (Ho & Larson 2006). Para tal problema, foi proposta a utilização de somente mutações silenciosas (Kivisild et al. 2006), mas essa abordagem pode levar a uma perda considerável de informação, além de ser questionável frente à forma como a taxa fora calculada (Bandelt et al. 2006). Mais recentemente, alguns autores (Endicott & Ho 2008) propuseram a utilização de eventos de expansão ou separação de populações humanas cujas datas estivessem bem estabelecidas, utilizando pontos de calibragem internos mais recentes. Essa abordagem é bastante interessante, pois aproxima a estimativa da taxa de mutação à escala de tempo em que ela será empregada. Porém, este último trabalho apresenta algumas interpretações errôneas além de não aproveitar toda informação biogeográfica disponível no cálculo de sua taxa baseada em calibrações internas. Neste estudo, nós propomos a utilização de uma gama mais completa de eventos biogeográficos recentes e bem estabelecidos relacionados à dispersão de humanos pelos continentes para estimar uma nova taxa baseada em calibrações internas. Para isso, utilizamos uma abordagem *bayesiana* em que todos os nove pontos de calibragem são estipulados simultaneamente como *priors* com seus devidos intervalos de confiança. O programa BEAST (Drummond & Rambaut 2007) que utiliza cadeias de Markov Monte Carlo foi o selecionado para essas análises. Os resultados preliminarmente obtidos (sem correção gama) sugerem uma taxa de substituição de  $2,3 \cdot 10^{-8}$  sub/sítio/ano, mais rápida do que as estimativas baseadas em calibrações externas tradicionais, trazendo para mais próximas do presente datações de eventos evolutivos humanos. Os resultados, portanto, sugerem que se preste mais atenção às taxas utilizadas nas datações feitas em estudos de eventos evolutivos recentes do *Homo sapiens*. Este trabalho terá seguimento e espera-se chegar a uma taxa mais confiável baseada em corridas mais longas e parâmetros mais robustos.