

Memorial de Atividades, Títulos e Publicações
Concurso de Professor Doutor em RDIDP no Departamento de
Genética e Biologia Evolutiva

Instituto de Biociências
Universidade de São Paulo

Diogo Melo
diogro@gmail.com

Conteúdo

1. Graduação	3
2. Mestrado	6
3. Entre mestrado e doutorado	8
4. Doutorado	9
5. Pós-doutorado	12
6. Projetos em andamento e próximos passos	14
7. Ensino	16
8. Atividades administrativas	18
Referências	19

Apresentação

Apresento este memorial atendendo ao Edital IB/AAcad/04/2020 publicado pela reitoria da Universidade de São Paulo no Diário Oficial da União de 18 de Janeiro de 2020, referente ao concurso para o cargo de professor doutor na área de “Genética e Evolução”, em Regime de RDIDP, junto ao Departamento de Genética e Biologia Evolutiva do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo.

No que se segue apresento minha trajetória acadêmica, incluindo experiência didática e de pesquisa. Destaco alguns projetos em que trabalhei, e como cada parte da minha trajetória contribuiu para minha formação como pesquisador. Ao final, apresento meu currículo completo e comprovantes para os títulos, cursos, apresentações em congressos e publicações descritas no texto.

Graduação

Ciências Moleculares

Minha trajetória não começou na biologia, mas sim no Curso de Ciências Moleculares (CCM), um curso voltado para formar pesquisadores em ciências exatas e biológicas. Foi minha mãe, a Profa. Nancy Rebouças, pesquisadora no Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da USP, quem primeiro me apresentou esse curso. Ela o conhecia pois um aluno do CCM a havia procurado e estava fazendo iniciação científica em seu laboratório. A profissão da minha mãe teve uma forte influência no meu interesse pela pesquisa científica, sempre gostei de ouvir sobre o dia a dia dela e visitei seu laboratório algumas vezes. Também me sentia atraído pela liberdade que ela tinha para estudar, e via o gosto com que ela se dedicava ao ensino na universidade. Eu me interessei pelo CCM justamente porque ele me daria a oportunidade de transitar por diversas áreas pelas quais eu me interessava, como biologia, física e matemática, pois eu me interessava pela pesquisa de modo geral, mas ainda não havia decidido por uma área específica. Apesar de ser um curso de bacharelado de quatro anos, o CCM não possui ingresso direto pelo vestibular, e a seleção é feita por uma prova no meio do ano letivo, aberta para alunos de qualquer graduação da USP. Assim, eu entrei no curso de Ciências Biológicas do Instituto de Biociências (IB) da USP com a intenção de ingressar no CCM assim que possível. Escolhi a biologia pois era um curso que eu ficaria feliz de cursar caso não fosse aprovado na prova de seleção do CCM.

Durante o primeiro semestre na biologia descobri que o pai de uma das minhas melhores amigas do ensino médio, com quem eu já tinha uma boa relação, era um dos fundadores e primeiros professores do CCM, o Prof. Hernan Chaimovich do Instituto de Química. Encontrei o Prof. Hernan em um aniversário da sua filha, e ele me incentivou muito a mudar de curso, pois acreditava que eu tinha o perfil de um aluno do CCM. Apesar desses incentivos e de ter sido aprovado na prova de ingresso, durante meu tempo no IB eu me identifiquei com a biologia e considerei desistir da mudança. Foi um aluno do CCM que eu conheci na época, e que hoje é um bom amigo, que me convenceu a fazer a matrícula. Assim, após apenas seis meses no curso de biologia, mudei para o curso de ciências moleculares, e hoje vejo que esta foi uma decisão extremamente acertada.

O CCM é um curso especial na sua estrutura. Nos dois primeiros anos, o ciclo básico, os alunos cursam um conjunto bastante exigente de disciplinas obrigatórias que fornece uma base sólida em física, química, matemática, computação e aspectos básicos de biologia, como biologia celular, molecular e bioquímica. Os últimos dois anos do curso, o ciclo avançado, são de total liberdade acadêmica. Cada aluno monta, junto com seu orientador, uma grade curricular voltada para atender as demandas da área em que ele escolheu se especializar, podendo cursar qualquer disciplina da universidade, sem restrição. A

exigência acadêmica do ciclo básico e a liberdade do ciclo avançado fazem com que cada turma do CCM seja única, formada por pessoas com especialidades diversas, habilidades e interesses complementares, e que ao mesmo tempo compartilham uma linguagem em comum, estabelecida no ciclo básico. No CCM eu convivi com físicos de partículas a historiadores da ciência, num ambiente que promove a camaradagem e ajuda mútua num processo de aprendizagem desafiador e intenso. Durante o curso, aprendi muito não só com os professores mas também com meus colegas, e gosto de pensar que também contribuí para o aprendizado do resto da turma. O curso exigiu muito de nós todos e foi um processo de formação crucial para definir a maneira como lido com as pressões do ambiente acadêmico. O ciclo básico do ciências moleculares é tão exigente que fez com que as cobranças do ciclo avançado e da graduação em biologia (quando decidi terminar também este curso) parecessem relativamente brandas. Graças a isso, pude cursar a segunda metade do CCM e o restante do curso de biologia com tranquilidade suficiente para me dedicar também a atividades de pesquisa.

Minha experiência com pesquisa começou durante o ciclo avançado do CCM, no laboratório da Profa. Vera Bohomoletz Henriques, do Departamento de Física Geral do Instituto de Física (IF) da USP. A Profa. Vera lidera um laboratório que integra a teoria de mecânica estatística, uma generalização da termodinâmica, com processos biológicos no nível celular. Meu interesse pelas questões da biologia e os métodos da física me atraíram para essa linha de pesquisa, e comecei um projeto de iniciação científica explorando modelos computacionais para o estudo de transições de fase em membranas biológicas. A ideia do projeto era recuperar em simulações computacionais comportamentos termodinâmicos observados em experimentos com membranas celulares, e com isso entender quais processos são importantes para definir o comportamento das membranas. Para isso, nós utilizamos modelos simples de interações entre os fosfolipídios que compõem as membranas celulares. Este projeto foi meu primeiro contato com uso de simulações em pesquisa, e apresentei resultados preliminares num pequeno congresso em 2007, o *V Brazilian Meeting on Simulation Physics* em Ouro Preto.

Outra influência importante na minha carreira acadêmica foi o Prof. Antônio Carlos Cassola, que era casado com minha mãe. O interesse pelas membranas celulares, que eram o sistema motivador do meu projeto de iniciação científica, e o contato familiar, me levaram a cursar e a atuar como monitor por vários anos na disciplina de fisiologia de membranas que o Prof. Cassola ministrava para o Curso de Medicina da USP. O convívio cotidiano e na universidade com o Prof. Cassola me imbuiu de um profundo respeito pelo debate científico e pelo fazer científico. Suas aulas eram muito ricas e abordavam temas aparentemente díspares, mas sempre ligados por uma narrativa coesa. Participar da sua disciplina foi bastante importante para mim, pois me mostrou como mesmo um tema central da biologia traz consigo uma série de ligações com outras áreas do conhecimento, como a física ou mesmo a filosofia da ciência. Minha atuação em sua disciplina foi

o catalizador de um hábito de estar sempre envolvido com monitorias em diversas disciplinas, mesmo que não diretamente relacionadas com a minha pesquisa. Quando entrei na graduação em biologia, em 2003, Cassola me presenteou com o livro *What is life?*¹, no qual o físico Erwin Schrödinger, um dos principais nomes da mecânica quântica do começo do século XX, discute os aspectos fundamentais dos seres vivos e as propriedades que uma molécula responsável pela herança genética deveria possuir. Hoje em dia, acho interessante pensar como a minha própria trajetória ecoou essa temática, partindo da física e voltando à biologia. Talvez o contato com esta obra de Schrödinger tenha me ajudado a enxergar a conexão entre essas áreas do conhecimento e as possibilidades que a interação entre elas pode gerar.

O trabalho no Instituto de Física também me colocou em contato com outro grupo de pesquisa no mesmo departamento, o dos Profs. Nestor Caticha, do IF, e Renato Vicente, do Instituto de Matemática e Estatística, no qual alguns colegas de graduação faziam as suas iniciações científicas. Este grupo, de mecânica estatística do processamento de informação, era surpreendentemente multidisciplinar e aplicava métodos modernos de física e estatística em problemas vindos da economia, sociologia, biologia e outras áreas da física. Os encontros semanais do grupo eram muito estimulantes intelectualmente e acabaram me influenciando até mais que meu próprio projeto. Mesmo durante o mestrado continuei frequentando essas reuniões. Nelas apresentei prévias de qualificações e palestras, e o grupo sempre me trouxe ideias novas e um ponto de vista externo à biologia, que contribuíram para enriquecer a minha visão teórica e metodológica dos problemas que abordei durante minha formação. Em particular, foi neste grupo que fui apresentado aos métodos Bayesianos, que vieram a se tornar um dos principais focos de estudo e atuação na minha pesquisa. Este contato precoce com a estatística Bayesiana foi um diferencial na minha trajetória acadêmica, já que o tema raramente é apresentado em cursos introdutórios, sendo tradicionalmente abordado somente após um contato com métodos mais tradicionais. Acredito que ter sido apresentado a ela quando eu ainda carregava menos conceitos e preconceitos de outras metodologias contribuiu para o meu domínio destes métodos.

Ciências Biológicas

Tendo me formado no ciências moleculares e encerrado meu projeto de iniciação com a Profa. Vera Henriques, percebi que, apesar do meu interesse pelos métodos utilizados na física, eu me sentia mais atraído pelos problemas levantados pela biologia. Por isso, decidi retornar à graduação em biologia e aplicar as técnicas que havia aprendido na física a problemas com motivações mais biológicas. De volta ao curso de biologia, conversei com alguns professores do Instituto de Biociências, e optei por me juntar ao grupo

¹Schrodinger, R., & Schrödinger, E. (1944). *What is life?: With mind and matter and autobiographical sketches*. Cambridge University Press (re-editado em 1992).

do Laboratório de Evolução de Mamíferos (LEM) do Prof. Gabriel Marroig. Lembro que quando conversamos pela primeira vez, por intermédio de alguns bons amigos que estudavam em seu laboratório, o Gabriel me disse que o laboratório estava muito cheio e que seria difícil eu entrar naquele momento. Porém, ao descobrir que eu estava vindo da física e que sabia programar, imediatamente falou para marcarmos uma conversa. Foi uma sorte, pois nesse momento teve início uma colaboração extremamente frutífera e bem sucedida.

Durante minha iniciação científica no LEM, trabalhei com métodos computacionais para produzir estimativas de matrizes de covariância mais resistentes a problemas de amostragem, e que pudessem ser usadas para reconstruir a história evolutiva de fenótipos complexos de forma mais acurada². Este projeto resultou no primeiro artigo em que eu participei ativamente na pesquisa, escrita e publicação (Marroig et al., 2012). Foi um processo editorial bastante longo até a publicação³. Após uma rejeição acompanhada de boas revisões numa revista prestigiosa, fizemos uma segunda versão bastante modificada e expandida, que foi aceita, incluindo uma parte adicional feita pelo Dr. Guilherme Garcia, que era um aluno de mestrado na época. Foi meu primeiro projeto com o Guilherme, e mais tarde nós viríamos a trabalhar juntos em outros métodos computacionais aplicados à evolução. Em retrospecto, eu sabia bem menos estatística naquela época do que acreditava, e certamente teria escrito outro manuscrito hoje, mas os métodos e conclusões continuam relevantes e robustos.

Mestrado

Ao concluir a graduação em biologia, eu não tinha dúvidas de que evolução era a área de pesquisa que mais me atraía. A pesquisa em genética de populações e biologia evolutiva depende de modelos matemáticos bem estabelecidos, que me dariam uma oportunidade de usar as técnicas matemáticas e computacionais que eu havia aprendido na física e no curso de ciências moleculares. Além disso, é uma área com diversas perguntas em aberto e que fornece os mecanismos fundamentais para compreender processos biológicos em todos os níveis de organização.

Pensando nisso, ao longo da minha iniciação eu e o Gabriel amadurecemos um projeto de pesquisa para o meu mestrado totalmente baseado em simulações, que fosse relevante para o restante das linhas de pesquisa do LEM. Meu objetivo com esse projeto era trazer para o laboratório algo que em física é algumas vezes chamado de triângulo de Landau⁴:

²Esse pequeno resumo do meu primeiro trabalho ilustra como a minha caminhada para problemas mais biológicos foi na verdade bastante gradual. Foi difícil convencer minha banca de iniciação científica que esse projeto era, de fato, biologia.

³Foi neste trabalho que aprendi a não colocar datas em nomes de arquivos de manuscritos. Tive que mudar duas vezes o ano no nome do arquivo.

⁴O nome faz referência ao físico David P. Landau, que sempre usa o triângulo em suas apresentações. Ele é conhecido pelo algoritmo de Wang-Landau, um método de Monte Carlo utilizado amplamente em

um triângulo equilátero que nos vértices traz as metodologias complementares de **experimento, teoria e simulação**. O triângulo ilustra como esses três elementos podem atuar em sinergia para promover o desenvolvimento científico. Uma parte fundamental das linhas de pesquisa no LEM era catalogar os padrões de associação genética entre traços fenotípicos em diversos grupos de mamíferos, e relacionar essa associação com a diversificação morfológica dos grupos. Nesse contexto, existe uma expectativa teórica bem estabelecida de que as associações genéticas devem afetar a resposta evolutiva de curto prazo, e existem dois resultados empíricos relevantes: (1) os padrões de associação genética são relacionados à função desempenhada pelos diferentes traços; (2) os padrões de associação são extremamente estáveis em mamíferos, sendo compartilhados por diversos grupos evolutivamente distantes. Pensando no triângulo de Landau, nós nos perguntamos se poderíamos entender, usando um modelo computacional, como essas associações entre diversos caracteres se estabeleciam e como elas eram mantidas. Para isso, eu desenvolvi um modelo baseado em indivíduos que incluía uma arquitetura genética variável, capaz de responder a processos evolutivos. Utilizando esse modelo, mostramos que seleção direcional é um poderoso fator no estabelecimento de associações genéticas, e que seleção estabilizadora era necessária para manter os padrões a longo prazo. Nosso modelo foi o primeiro capaz de simular cenários evolutivos complexos em múltiplos caracteres utilizando uma base genética variável. Este trabalho foi meu primeiro artigo como primeiro autor, e foi publicado na revista PNAS (Melo and Marroig, 2015).

Durante o mestrado eu me dediquei também a aprofundar meus estudos em estatística Bayesiana, lendo alguns livros texto que hoje norteiam minha prática de pesquisa, em particular os livros *Probability Theory*⁵, de Edwin T. Jaynes, e *Bayesian Data Analysis*⁶, de Andrew Gelman e colaboradores. Esse estudo prolongado ao longo do mestrado, aliado ao contato com o grupo do Prof. Caticha, me forneceram uma base teórica para desenvolver modelos estatísticos customizados para problemas de diversas áreas da biologia, uma habilidade que rendeu colaborações proveitosas durante o doutorado. Listo alguns dos artigos que publiquei como colaborador, nos quais eu fui o principal responsável pela análise de dados, ou pelo desenvolvimento de um modelo adaptado a um problema específico: Wolf et al. (2015), Hubbe et al. (2016), Costa et al. (2016), Fukimoto et al. (2020).

O mestrado também foi quando começou minha relação com a linguagem de programação R, que se tornou minha principal ferramenta de trabalho. No ano de 2011, cursei a disciplina de R oferecida pelos Profs. Paulo Inácio Prado e Alexandre Adalardo do De-

mecânica estatística. É um algoritmo interessante, que usa uma técnica contra-intuitiva de solução de problemas que consiste em, quando confrontado com um problema complicado, buscar uma maneira de complicá-lo ainda mais, que eventualmente leva a uma solução.

⁵Jaynes, E. T. (1996). *Probability theory: the logic of science*. St. Louis, MO: Washington University.

⁶Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S., Dunson, D. B., Vehtari, A., & Rubin, D. B. (2013). *Bayesian data analysis*. CRC press.

partamento de Ecologia do IB-USP, e depois disso passei a utilizar essa linguagem quase que exclusivamente para minhas análises e projetos. Fui monitor da disciplina de R praticamente todos os anos desde então. Usando essa ferramenta poderosa, no final do mestrado eu comecei um processo de sistematização das rotinas de análise usadas no LEM, que descrevo abaixo.

Entre mestrado e doutorado

Após o mestrado, durante o final de 2012 e todo o ano de 2013, decidi me dedicar totalmente a esse esforço de padronização e implementação em R das rotinas de análise do LEM, com o objetivo de facilitar a adoção dos métodos do laboratório pelos próximos alunos e pela comunidade científica em geral. Este trabalho foi financiado com uma bolsa de treinamento técnico da FAPESP. Em colaboração com o Guilherme, que mencionei anteriormente, e partindo das rotinas que ele havia usado no seu mestrado, eu reimplentei o *workflow* do laboratório em R, criando um conjunto de rotinas modulares, eficientes e de fácil disseminação na comunidade científica. O resultado foi o pacote EvolQG⁷, que centraliza boa parte das análises em genética quantitativa aplicada a evolução, e está descrito em Melo et al. (2015). Foi durante esse período que eu realmente entendi como gerenciar um projeto grande em R e passei pelo processo de criar um conjunto de ferramentas abertas para uso por outros pesquisadores. Hoje o pacote conta com mais de 21.000 *downloads*, sendo amplamente utilizado pela comunidade de genética quantitativa.

Além do trabalho com as rotinas em R, neste período comecei a me envolver com um projeto experimental que o Prof. Gabriel vinha planejando há algum tempo, em colaboração com o Prof. Jason Wolf, da Universidade de Bath no Reino Unido. A ideia do projeto era explorar a arquitetura genética de fenótipos complexos utilizando um cruzamento experimental entre linhagens de camundongos que haviam sido selecionadas para mudanças em suas curvas de crescimento. O projeto era grande e ambicioso, envolvendo um longo período de criação da nova colônia de animais. O plano era partir de seis linhagens fundadoras homozigotas e criar uma colônia que seria mantida por várias gerações de cruzamentos, mantendo populações efetivas acima de 400 indivíduos a cada geração. Na sexta e última geração, a F6, criaríamos uma população de mais de 1600 indivíduos, divididos em 160 famílias, que seriam extensamente fenotipados para diversos traços, tais como curva de crescimento, composição corporal, morfologia craniana, entre outros. Além disso, todos os animais das gerações F5 e F6 seriam genotipados utilizando um microarranjo desenhado especificamente para essa colônia. Com esse rico banco de dados, estaríamos na fronteira da investigação experimental da evolução dos efeitos genéticos em caracteres complexos e poderíamos relacionar diretamente o processo evolutivo com a arquitetura genética destes caracteres. Este projeto me interessou muito,

⁷<https://cran.r-project.org/web/packages/evolqg/index.html>.

principalmente por que ele me daria a oportunidade de avaliar experimentalmente as previsões feitas pelo meu modelo de simulação no mestrado. Era uma oportunidade de estudar como a arquitetura genética interage com um evento de seleção artificial.

Doutorado

O meu doutorado se inseriu neste projeto maior em colaboração com o Prof. Jason. Eu e o Gabriel ficamos responsáveis pela análise da arquitetura genética dos fenótipos multivariados medidos no experimento, com o objetivo principal de estudar efeitos pleiotrópicos (quando um locus afeta a variação de mais de um traço simultaneamente). O problema é que, dado o escopo do projeto, eu já sabia que passaria no mínimo 3 anos sem nenhum resultado, e que mesmo após a obtenção dos primeiros resultados ainda seria necessário um longo processo de coleta de dados⁸. Além disso, boa parte do experimento e da coleta de dados aconteceria na Universidade de Bath, onde eu poderia passar no máximo alguns meses de cada vez. Essa distância do dia a dia do projeto e a demora para começarmos a ver resultados foram desafios importantes, que me obrigaram a organizar meu tempo de forma inteligente, para poder atender às demandas do projeto principal e ao mesmo tempo desenvolver projetos alternativos que me permitissem concluir o doutorado no prazo de 5 anos. Isso fez com que minha tese tivesse uma estrutura incomum, pois cada capítulo usa um conjunto de dados e métodos diferentes, sendo porém ligados por uma mesma temática de estudo da covariação genética.

Logo no início do doutorado, em 2014, visitei o laboratório do Prof. Jason por 3 meses. Foi um período extremamente rico, em que participei do início do estabelecimento da colônia de camundongos, trabalhando em colaboração com a pós-doutoranda que seria a principal responsável pela criação dos animais, Dra. Eleanor O'Brien. Durante esse período eu colaborei com o Prof. Jason em um projeto paralelo em que nós desenvolvemos um modelo Bayesiano para analisar os dados de um experimento feito com a ameba *Dictyostelium discoideum*, um eucarioto unicelular que é uma espécie-modelo de colaboração altruística. Nós exploramos um caso de coexistência entre linhagens de *Dictyostelium*, no qual linhagens “egoístas”, que não apresentam comportamento altruísta, conviviam com linhagens “colaboradoras”, que apresentam comportamento altruísta. Essa situação apresenta um desafio teórico, já que, segundo a teoria, a linhagem egoísta, ao se aproveitar do altruísmo de uma linhagem colaboradora sem incorrer os custos do comportamento altruísta, deveria excluir a linhagem colaboradora competitivamente. Essa exclusão não acontece, e nós mostramos que a coexistência era possível devido à presença de demandas conflitantes entre diferentes fases do ciclo de vida das amebas. Considerando todos os componentes da aptidão, em todas as fases do ciclo de vida e não só durante a interação entre linhagens, tanto as linhagens egoístas quanto as colaboradoras

⁸Na prática, a coleta de dados só chegou ao fim em 2020, mais de um ano após o final do meu doutorado.

apresentavam aptidões semelhantes. Um exemplo de aplicação de genética quantitativa a um campo bastante diverso, este trabalho foi publicado em Wolf et al. (2015), tendo tido uma recepção bastante positiva, sendo inclusive recomendado pela *Faculty of 1000*⁹.

Eu ainda voltaria para a Universidade de Bath uma segunda vez, durante 5 meses em 2016, agora a tempo de participar dos estágios finais da colônia de camundongos. Desta vez participei ativamente da coleta de dados de composição corporal dos animais de F6, além de me tornar o principal responsável por desenhar o microarranjo que depois foi usado para aferir os genótipos de todos os animais das gerações F5 e F6. Foi meu primeiro contato com dados genômicos e ferramentas de bioinformática e novamente um momento de grande aprendizado. Durante essa segunda visita, eu e Jason nos dedicamos ao desenvolvimento de métodos voltados para a análise da arquitetura genética de caracteres complexos, no mesmo estilo dos que seriam necessários quando tivéssemos acesso aos dados do nosso experimento. Para isso, nós utilizamos um banco de dados antigo, do laboratório do Prof. James Cheverud, que tinha uma estrutura parecida com os dados que viriam do nosso experimento. Com esses dados, exploramos novas técnicas de mapeamento genético desenhadas para aferir o padrão de efeitos genéticos em vários caracteres simultaneamente e relacioná-los com a história evolutiva da população estudada. Mais uma vez, meu conhecimento de estatística Bayesiana foi fundamental e eu desenhei toda a estratégia de análise, contando com a ajuda preciosa do Prof. Jason. Este trabalho resultou num manuscrito que se tornou um dos capítulos da minha tese, e foi publicado em Melo et al. (2019).

Além dessas visitas a Bath, enquanto estive no Brasil, distante do experimento com os camundongos, procurei me envolver com projetos em colaboração com os outros membros do LEM. Durante o ano de 2015, comecei um projeto com uma aluna de mestrado do LEM, Anna Penna, Msc., que hoje é doutoranda na Universidade do Texas em San Antonio. Nesse período, Anna estava envolvida em um projeto grande de mestrado e tinha um conjunto de dados coletados durante a iniciação que não haviam sido explorados com cuidado. Eram dados de morfologia craniana de cinco populações experimentais de camundongos derivadas da mesma população ancestral, sendo duas populações selecionadas para aumento de peso, duas selecionadas para diminuição de peso, e uma controle. Trabalhando junto com a Anna, eu percebi que esse conjunto seria ideal para o estudo da evolução da covariação craniana sob seleção direcional, novamente um modelo experimental que se relacionava com minhas simulações feitas durante o mestrado. Num trabalho a quatro mãos, eu e Anna analisamos estes dados sob a perspectiva da covariação fenotípica, e encontramos um claro padrão de mudança na organização da variação das linhagens selecionadas, compatível com as previsões do meu trabalho de mestrado. Este trabalho também é um dos capítulos da minha tese e foi publicado em Penna et al. (2017), sendo que eu e Anna aparecemos como co-primeiro autores.

⁹<https://f1000.com/prime/725409260>.

Além da colaboração com a Anna, em 2015 eu também tive o privilégio, junto com o Prof. Gabriel, Prof. James Cheverud e um ex-aluno de doutorado do LEM, o Dr. Arthur Porto, de escrever uma revisão para um dos periódicos da *Annual Reviews*. O Gabriel havia sido convidado para escrever um artigo sobre modularidade e convidou nós três para participar. O Prof. Cheverud ficou responsável pela elaboração de uma introdução histórica ao conceito de modularidade, enquanto eu e Arthur lideramos a elaboração da maior parte do manuscrito e da produção de figuras, e o Gabriel contribuiu propondo ideias importantes ligadas às consequências macroevolutivas da teoria que nós revisamos no manuscrito. Eu, Arthur e Gabriel escrevemos a primeira versão do manuscrito em pouco mais de um mês de trabalho intenso mas extremamente gratificante. Conseguimos apresentar um resumo didático da aplicação da teoria de modularidade em diversos níveis de organização biológica e, usando ideias do Gabriel, propor um papel maior para a modularidade e covariação genética na diversificação macroevolutiva. Este trabalho foi mais um dos capítulos da minha tese (Melo et al., 2016).

Finalmente, em 2017, depois de uma série de atrasos devido às dificuldades técnicas de se criar uma colônia de camundongos tão grande, começamos a ter os primeiros resultados do trabalho com o Prof. Jason. Utilizei as ideias que desenvolvemos durante minha segunda visita a Bath para analisar os dados disponíveis naquele momento, e produzi um conjunto de resultados preliminares que relacionava o padrão de efeitos genéticos nos fenótipos de curva de crescimento dos nossos camundongos com a história evolutiva das linhagens fundadoras. Usando um modelo de simulação mais complexo do que o que utilizei no mestrado, consegui também elucidar como o padrão de seleção nas linhagens fundadoras definia os efeitos genéticos que observamos na nossa geração F6. Este trabalho foi apresentado no Congresso Internacional de Evolução em 2018, e se tornou um dos capítulos da minha tese. Esse último capítulo não foi publicado, em parte porque ao mesmo tempo em que eu o escrevia, em setembro de 2018, nasceu meu primeiro filho, o Tomás, um mês antes do planejado!

Todas essas linhas de pesquisa e bancos de dados diferentes se juntaram numa tese coesa, que explorava de diferentes formas o problema da evolução das associações genéticas e suas consequências evolutivas. A necessidade de me envolver em diversos projetos independentes me obrigou a idealizar um fio condutor único nos trabalhos e, desenvolvendo técnicas adequadas a cada uma das perguntas abordadas nos trabalhos, consegui criar uma linha de pesquisa original e diversa. Enquanto o laboratório do Gabriel sempre trabalhou muito bem com a descrição e compreensão de padrões de covariação genética em mamíferos numa escala macroevolutiva, meu trabalho estendeu essa linha de pesquisa para um lado mais genético, trazendo novas técnicas e colocando a complexidade da arquitetura genética no centro da discussão. Processos evolutivos moldam a arquitetura genética, e a arquitetura genética afeta como as populações respondem a processos evolutivos, num processo de *feedback* complexo. Explorar essa interação se tornou o cerne da minha pesquisa.

Pós-doutorado

Quando estávamos discutindo meu projeto de doutorado, o Gabriel acreditava que eu deveria medir fenótipos cranianos com alta resolução nos camundongos da nossa população experimental. Os dados cranianos, aliados aos genótipos, permitem elucidar a arquitetura genética responsável pela variação craniana, e entender como um fenótipo complexo responde aos processos microevolutivos. Esse seria então um banco de dados extremamente rico, fornecendo substrato para uma série de projetos que poderiam estender de forma original as linhas de pesquisa do LEM. Entretanto, esse foi um ponto em que discordamos, não porque eu não tinha interesse nos dados cranianos, mas porque considerava que não teríamos tempo suficiente para completar as medições durante o doutorado. Assim, tomei a decisão de não incluir essa empreitada em nenhum dos projetos submetidos durante esse período, preferindo me concentrar nos fenótipos que poderiam ser coletados concomitantemente ao desenvolvimento da colônia: taxas de crescimento e composição corporal. Fiz isso confiante que esses dados seriam suficientes para o trabalho durante o doutorado e que obter os dados cranianos completos em tão pouco tempo seria muito difícil devido à escala do projeto. Porém, já planejando uma continuidade do projeto, nos dois últimos anos de doutoramento comecei a digitalização os crânios dos animais da F6 no microtomógrafo de alta resolução do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva.

Retrospectivamente, adiar o início de um projeto ligado aos dados cranianos foi uma escolha acertada. Escanear os animais foi um processo extremamente trabalhoso e cheio de imprevistos. Os animais chegaram no Brasil no começo de 2017, após um processo demorado para garantir que eles passassem pela alfândega sem nenhum problema. Nessa época, eu coorientava uma aluna de iniciação fantástica, a Beatriz Demasi, que me ajudou muito no processo de importação dos animais do Reino Unido. Eu e a Beatriz passamos algumas semanas processando os cerca de 2400 animais conservados em álcool, catalogando e acondicionando-os em recipientes separados por geração do experimento. Depois disso, foram necessários alguns meses até aprendermos juntos a melhor forma de preparar e escanear os animais, respeitando as limitações de tamanho dos exemplares e tempo de uso do microtomógrafo do departamento. Tudo correu razoavelmente bem até que, em junho de 2017, depois de cerca de 250 animais escaneados, o microtomógrafo quebrou, e ficou quebrado durante mais de seis meses. Durante esse tempo, Beatriz, eu e Gabriel escrevemos um projeto de iniciação para ela, mas após duas tentativas não conseguimos financiamento FAPESP, por conta de problemas no currículo da aluna no início da graduação, que não refletiam em absoluto a qualidade da pesquisadora que ela com certeza vai se tornar. Depois disso, a Beatriz cansou de esperar o microtomógrafo e uma bolsa, e deixou o laboratório, mas não sem antes me ajudar a treinar minha outra aluna de iniciação, a Amanda Magalhães, no processo de preparação e escaneamento dos

camundongos. No início de 2018, o microtomógrafo finalmente voltou a operar e, aproveitando a universidade vazia nas férias, consegui escanear mais de 1200 animais em 2 meses, praticamente sozinho. Depois dessa empreitada, com a demanda de uso do microtomógrafo aumentando, reduzimos o ritmo de digitalização dos animais, e ao longo de 2018 eu e Amanda terminamos de escanear todos os animais das gerações F5, F6 e alguns dos fundadores, num total de mais de 2200 animais escaneados¹⁰. Todo esse projeto, e principalmente o processo de obter os fenótipos cranianos, me ensinou a planejar no curto e no longo prazo, a escrever projetos resilientes, e a lidar com os imprevistos e atrasos que são comuns a praticamente todos os projetos dessa escala.

Coloco esse relato nesta seção porque o trabalho com os crânios se tornou o projeto do meu primeiro pós-doutorado, que tem como objetivo usar nossa colônia para investigar como a arquitetura genética se relaciona com o padrão de associações genéticas entre os traços do crânio. Como mencionei anteriormente, os dados cranianos permitem integrar este projeto com os outros resultados produzidos no LEM ao longo da última década, e explorar experimentalmente como as associações genéticas se estabelecem e evoluem num fenótipo complexo que teve sua história macroevolutiva amplamente estudada. Em 2020, três anos e meio após a chegada dos animais ao Brasil, finalmente concluímos a coleta dos fenótipos cranianos de todos os animais escaneados e podemos começar a relacioná-los com os genótipos, a fim de identificar os loci responsáveis pela covariação no crânio.

O primeiro trabalho que usou o banco de dados dos crânios foi o projeto de iniciação da Amanda, que orientei durante o ano de 2019, quando somente a geração F6 havia sido medida. Amanda investigou a ligação entre a taxa de crescimento máxima observada nos animais da F6 com a sua integração¹¹ no crânio, duas variáveis que, quando medidas em diferentes espécies de mamíferos, aparecem positivamente correlacionadas numa escala macroevolutiva (Porto et al., 2013). O objetivo do projeto da Amanda foi verificar se essa associação era movida por uma ligação mecânica entre as duas variáveis, podendo, portanto, ser observada dentro de uma população com variação em taxas de crescimento. Nossa população era ideal para esse objetivo, pois fora fundada por linhagens com diferenças grandes nas suas taxas de crescimento estabelecidas por seleção artificial, e portanto apresentava muita variação em crescimento na geração F6. Esta pesquisa retomou uma das primeiras questões que eu e Gabriel nos colocamos ao começar o projeto conjunto com o Prof. Jason Wolf. Surpreendentemente, a relação entre taxa de crescimento e a integração era inversa ao observado na comparação entre espécies. Animais com taxas de crescimento mais altas se mostraram menos integrados que animais com a taxa de crescimento mais baixa. Apesar de não confirmar nossa hipótese inicial, esse resultado mostra uma ligação entre essas duas variáveis que ainda preten-

¹⁰Até onde consegui averiguar, a maior amostra de morfologia craniana já feita em uma única população.

¹¹Uma medida da intensidade média das associações entre um conjunto de traços fenotípicos.

demos explorar mais, com o objetivo de entender qual a consequência dessa associação para a evolução de curto prazo da covariação craniana. A orientação da Amanda envolveu um longo estudo de estatística, e ao final ela foi capaz de entender e interpretar o modelo Bayesiano de análise que construímos juntos. Apesar de ser um problema bastante específico, as técnicas que nós utilizamos têm aplicação geral e podem ser usadas para analisar diversos tipos de dados experimentais.

Projetos em andamento e próximos passos

Atualmente, tenho me dedicado a consolidar e fazer um controle de qualidade em todos os dados fenotípicos e genotípicos da colônia que construímos durante o meu projeto de doutorado. Uma das vantagens da coleta de fenótipos cranianos usando o microtomógrafo é a que, depois de medir manualmente todos os indivíduos usando as imagens digitalizadas, é possível voltar e encontrar erros e inconsistências nas medidas, que podem assim ser corrigidas. Por ser um processo muito trabalhoso, poucos grupos de pesquisa dedicam o tempo e cuidado necessários para produzir um banco de dados robusto e com o menor erro de medida possível. Mas eu acredito que, quando estamos tratando de medidas que podem ter uma fração de milímetro, esse cuidado é crucial para termos confiança nas análises. Para isso, eu desenvolvi um protocolo de verificação das medidas de crânio que permite detectar erros de medida muito pequenos, e usando esse protocolo produzi um conjunto de medidas muito precisas e acuradas da variação craniana desses animais.

No momento sou o único pesquisador explorando os dados genéticos e fenotípicos da nossa colônia ativamente e, além das discussões com o Prof. Gabriel, mantenho contato com o Prof. Jason e os outros pesquisadores envolvidos no projeto inicial: Dra. Eleanor O'Brien, atualmente na Universidade de Bristol no Reino Unido, e o Prof. John Hunt, da Universidade de Exeter no Reino Unido. Esse banco de dados consolidado fornece um substrato rico para o estudo de arquitetura genética, covariação e a interação com processos microevolutivos, e portanto viabiliza uma série de projetos com perguntas específicas.

Alguns desses projetos já estão em andamento, como o de mapeamento da arquitetura genética e identificação de genes pleiotrópicos nos fenótipos de crescimento e cranianos, quantificação da relação entre arquitetura genética e covariação, ligação da arquitetura genética na população experimental com a história evolutiva dos fundadores, e a elucidação da base mecanística da ligação entre intensidade de integração e crescimento. Podemos utilizar nossos dados, aliados aos dados comparativos acumulados no LEM ao longo dos anos, para entender como se dá a ligação entre a micro e macroevolução de fenótipos morfológicos. Essa colônia permite também quantificar a contribuição de efeitos maternos para a variação em todos os fenótipos medidos, e entender as consequências evolutivas dessa variação via efeitos indiretos. Também podemos desenvolver métodos

novos para o mapeamento genético de fenótipos de alta dimensão e explorar o padrão de herança da variação craniana. O tempo e esforço despendidos na produção desse banco de dados são certamente refletidos nas possibilidades de avanço do conhecimento que ele proporciona.

Além disso, estabeleci uma colaboração independente com o laboratório do Prof. Julien Ayroles na Universidade de Princeton nos Estados Unidos. O Prof. Ayroles lidera um grupo de pesquisa em genética, utilizando, entre outros modelos, uma colônia grande e diversa de *Drosophila melanogaster*, com foco em investigar interações epistáticas entre genes. O grupo utiliza mapeamento genético, técnicas modernas de medição de fenótipos em larga escala e outras técnicas de biologia de sistemas e genética quantitativa para entender a arquitetura genética por trás da variação em diversos tipos de fenótipos, tais como expressão gênica, morfologia, ou mesmo comportamentos. A colaboração com esse grupo me permite investigar aspectos da arquitetura genética que exigem amostras maiores do que seria viável com camundongos, como a influência da epistasia na covariação, interações entre fenótipo e ambiente, ou a covariação entre a expressão de vários genes simultaneamente. Eu tenho contribuído para o grupo trazendo uma visão não só da variação em cada traço independentemente, mas em fenótipos multivariados e seu padrão de covariação. Essa abordagem multivariada permite estudar dinâmicas genéticas e evolutivas mais complexas, que revelam consequências que não podem ser acessadas investigando um traço de cada vez. Como resultado dessa colaboração, no final de 2019 eu e o Prof. Ayroles decidimos submeter uma proposta para uma bolsa de pós-doutorado em Princeton, a *Princeton Presidential Postdoctoral Research Fellowship*, para que eu pudesse me juntar ao seu grupo. Essa bolsa foi aprovada em fevereiro deste ano. Assim, em julho de 2020 passarei a integrar o grupo. Pretendo utilizar essa oportunidade para me aprofundar na teoria e prática da bioinformática, lidando com dados de expressão gênica e sequenciamento.

A construção desses conjuntos de dados e as colaborações já estabelecidas, além da experiência computacional, tanto com simulações quanto análises customizadas, me permitem continuar desenvolvendo uma linha de pesquisa de ponta e original, que procura entender a relação entre arquitetura genética, covariação e evolução multivariada. Essa linha de pesquisa se encaixa bem na estrutura geral do Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, contribuindo com uma visão teórica que liga os processos genéticos com os processos evolutivos e que pode ser instrumental para as outras linhas de pesquisa em evolução. Além disso, os métodos estatísticos que uso e desenvolvo são relevantes para a genética humana, especialmente as técnicas modernas de mapeamento genético aplicadas à elucidação da arquitetura genética de caracteres complexos. Essas contribuições teóricas e metodológicas poderiam se dar não apenas por meio de colaborações com os outros docentes do departamento, mas também oferecendo disciplinas que irão treinar os alunos em teoria evolutiva ou nos métodos estatísticos, conforme descrito abaixo.

Ensino

Durante minha trajetória acadêmica, sempre procurei dedicar tempo ao ensino, seja contribuindo como monitor em disciplinas de graduação e pós-graduação ou oferecendo disciplinas, cursos e *workshops*. Como já mencionei, as monitorias foram muito importantes na minha formação, me permitindo ter contato com áreas e métodos diferentes daqueles com que eu trabalhava no laboratório. Acredito que essas experiências foram cruciais para me proporcionar uma visão holística e integrativa de perguntas biológicas, expandindo minha visão para além das escalas do organismo e das populações que me são mais familiares. Participei como monitor de várias disciplinas do Departamento de Ecologia, como a de programação em R, a de modelos estatísticos e, talvez a experiência mais formadora, o Curso de Campo da Mata Atlântica, organizado pelos professores Glauco Machado, Paulo Inácio e Adriana Martini.

No curso de campo, levamos 20 alunos de mestrado para uma reserva ecológica em Barra do Una, ao sul de Peruíbe. Lá, sem acesso a internet ou sinal de celular, os alunos desenvolvem uma série de pequenos projetos de pesquisa e produzem manuscritos, que são revisados pelos professores e monitores. Ao longo de um mês, cada aluno participa de quatro projetos em grupo, que são propostos pela equipe da disciplina. Cada aluno também idealiza e executa um projeto individual, que é aprovado pela equipe de professores. Cada projeto é orientado por um professor convidado ou um monitor. É um curso muito intenso de desenho experimental, coleta e análise de dados, escrita e apresentação científica. Na edição em que eu participei, em 2015, apenas o professor Glauco, eu e um outro monitor passamos os 30 dias acompanhando os alunos, enquanto os outros professores e convidados passavam tipicamente uma semana de cada vez. Para mim, foi como uma experiência de orientação condensada, pois ajudei a produzir um total de 40 pequenos manuscritos, com até 5 revisões cada um. Aprendi muito sobre como revisar um texto, como orientar projetos num ambiente de alta pressão e como incentivar os alunos a fazerem o melhor trabalho possível. Foi um processo difícil para mim, no qual aprendi muito, tanto acertando, quanto errando. O momento mais desafiador do curso foi ajudar os alunos nos seus projetos individuais, já que eram 20 alunos produzindo projetos independentes, todos procurando orientação e ajuda com a teoria, análise e interpretação dos seus resultados. A demanda cognitiva de pensar e interpretar 20 projetos simultaneamente não é pequena, mas este foi um momento formativo para mim.

Contribuí também com as disciplinas da Genética, atuando como monitor da disciplina de Biologia Evolutiva ao longo de vários anos, tendo escrito junto com a Dra. Monique Simon uma apostila para a disciplina¹². Mais recentemente eu também produzi todo o material de aula prática em R¹³ para a Biologia Evolutiva. Também fui monitor PAE da

¹²<https://github.com/lem-usp/apostila-bio-evol/blob/master/apostila-Bio312.pdf?raw=true>.

¹³<https://diogro.github.io/BioEvol/>.

disciplina de Processos Evolutivos duas vezes ao longo da minha pós-graduação.

Atualmente, ofereço uma disciplina de pós-graduação com a Dra. Monique no Programa de Pós-Graduação em Biologia Comparada da FFCLRP-USP, em Ribeirão Preto, na qual nós apresentamos uma introdução à modularidade e teoria evolutiva e ligamos esses formalismos com suas consequências práticas. A disciplina conta com aulas teóricas e práticas e já foi oferecida duas vezes, em 2017 e 2019. Também estou envolvido, junto com vários pós-doutorandos de todos os departamentos do IB, numa disciplina prática de escrita científica. Apesar de ser uma das atividades mais frequentes e importantes da carreira científica, temos muito pouco treino objetivo de escrita durante a pós-graduação. Isso é uma pena, já que a escrita é a principal ferramenta de disseminação do conhecimento produzido em nossos laboratórios. Percebendo isso, eu dediquei um tempo considerável de estudo a melhorar minha escrita em inglês, focando principalmente na escrita de artigos e projetos. Nossa disciplina apresenta aos alunos maneiras de pensar a escrita científica e oferece métodos para que eles possam elaborar textos claros e cativantes.

Com base nessas experiências didáticas, entendo que um bom curso de graduação ou de pós-graduação deveria oferecer as ferramentas para que os alunos possam se tornar capazes de idealizar, analisar e interpretar seus dados e experimentos de forma independente. Para isso, é fundamental oferecer tanto disciplinas instrumentais quanto teóricas. Nesse contexto, apresento algumas propostas de contribuições que eu poderia fornecer ao departamento, buscando proporcionar aos alunos do IB e da USP a melhor formação possível, voltada para o pensamento crítico, independência e rigor científico.

Teoria evolutiva

Das disciplinas de graduação atualmente oferecidas pelo departamento, as que eu me sentiria mais confortável para ministrar seriam aquelas que envolvem ensino de evolução, como Processos Evolutivos, Biologia Evolutiva, Abordagens Multidisciplinares em Genética, ou uma das disciplinas de Genética e Evolução. Poderia também contribuir com a disciplina de Introdução à Programação de Computadores para Biologia ou a Introdução à Bioinformática.

Como disciplina eletiva, eu ofereceria uma disciplina de Teoria Evolutiva, apresentando de forma mais profunda os fundamentos teóricos da biologia evolutiva, abordando não só as formulações tradicionais em termos de frequências alélicas de Fisher e Wright, mas também as formulações modernas como o Teorema de Price ou a genética quantitativa multivariada e as aplicações destes formalismos, como melhoramento animal, mapeamento genético e estudos evolutivos em populações naturais. Numa versão avançada para a pós-graduação, uma disciplina de teoria evolutiva poderia abordar também seleção multinível, modelos de manutenção da variação genética e eventualmente, para alunos com algum conhecimento de cálculo, até mesmo a formulação usando equações diferenciais parciais da evolução de frequências alélicas iniciada por Kimura.

Estatística na era da computação

Outra contribuição que eu poderia oferecer na graduação ou na pós-graduação seria uma disciplina de análise de dados utilizando ferramentas computacionais modernas e modelos Bayesianos. Na pós-graduação, essa disciplina poderia ser planejada em conjunto com as disciplinas de programação em R e modelagem estatística do Departamento de Ecologia, fornecendo aos alunos de pós do IB um caminho completo para uma formação moderna e adaptável em métodos estatísticos que os capacita para realizarem suas pesquisas com maior autonomia. Uma vantagem de oferecer esse tipo de disciplina no Departamento de Genética e Biologia Evolutiva é poder enfatizar aplicações em genética, como mapeamento genético ou modelos evolutivos e demográficos que não são incluídos nos cursos na Ecologia. Esses métodos estatísticos computacionais e de bioinformática são cada vez mais relevantes no estudo da genética, com a disseminação de dados genômicos de larga escala que exigem análises sofisticadas e específicas.

Atividades administrativas

Desde o mestrado, tive uma participação constante como representante discente (RD) em diversas comissões dentro do IB. Minha entrada nesse aspecto da vida na universidade não se deu por uma vocação para participar de atividades administrativas nem por um interesse pela política universitária, mas pela percepção pragmática de que alguém tinha que fazer esse papel. Uma colega da graduação envolvida com o centro acadêmico, a Flávia Ferrari, me convidou para ser candidato a RD na Congregação do IB, pois ela achava que eu poderia ser um bom representante mas, principalmente, por que não haviam outros candidatos interessados. Então, sabendo que era eu ou ninguém, aceitei o convite.

Participar da Congregação acabou sendo muito informativo, e pude ver de perto como a universidade funcionava e como os professores navegavam a política universitária. Foi nesse momento que eu percebi que a administração universitária tem consequências concretas para os alunos, professores e para as atividades fim da universidade. No meu primeiro mandato como RD na Congregação, pude acompanhar de perto a importância da representação discente como mecanismo de interlocução entre estudantes, docentes e as instâncias administrativas. Por exemplo, me lembro de um caso em que dois alunos tinham demandas essencialmente idênticas (uma extensão de prazo de algum tipo), mas um dos alunos contatou os RDs e explicou o motivo de seu pedido, enquanto o outro apenas enviou os requerimentos necessários. O primeiro teve a sua demanda atendida, o segundo não. A percepção da importância dessa atividade fez com que, depois dessa primeira experiência, eu continuasse atuando como RD em diversas comissões ao longo de toda a pós-graduação. No mestrado, além da Congregação participei também como RD na Comissão de Pós-Graduação. Já no doutorado, participei novamente da Congregação

e da Comissão de Pós-Graduação, depois fui eleito para a Comissão de Pesquisa por dois mandatos, e finalmente, representei os alunos da genética na Comissão Coordenadora de Programa (CCP) do Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Biologia Genética) por 2 mandatos, ficando como representante até o último mês do meu doutorado. Durante essa trajetória nas comissões, começando na Congregação e descendo a hierarquia de comissões que regem a pós-graduação até a CCP, procurei adotar uma participação construtiva e propositiva que contribuísse para a formação dos alunos, atuando como uma ponte entre seus interesses e necessidades e a realidade do instituto.

Referências

- Costa, T. M., Hebets, E. A., Melo, D., and Willemart, R. H. (2016). Costly learning: preference for familiar food persists despite negative impact on survival. *Biol. Lett.*, 12(7):20160256.
- Fukimoto, N., Melo, D., Palme, R., Zanella, A. J., and Mendonça-Furtado, O. (2020). Are cats less stressed in homes than in shelters? a study of personality and faecal cortisol metabolites. *Appl. Anim. Behav. Sci.*, 224:104919.
- Hubbe, A., Melo, D., and Marroig, G. (2016). A case study of extant and extinct *Xenarthra* cranium covariance structure: implications and applications to paleontology. *Paleobiology*, 42(3):465–488.
- Marroig, G., Melo, D., and Garcia, G. (2012). Modularity, noise, and natural selection. *Evolution*, 66(5):1506–1524.
- Melo, D., Garcia, G., Hubbe, A., Assis, A. P., and Marroig, G. (2015). EvolQG - an R package for evolutionary quantitative genetics. *F1000Res.*, 4:925.
- Melo, D. and Marroig, G. (2015). Directional selection can drive the evolution of modularity in complex traits. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 112(2):470–475.
- Melo, D., Marroig, G., and Wolf, J. B. (2019). Genomic perspective on multivariate variation, pleiotropy, and evolution. *J. Hered.*, 110(4):479–493.
- Melo, D., Porto, A., Cheverud, J. M., and Marroig, G. (2016). Modularity: genes, development and evolution. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.*, 47(1):463–486.
- Penna, A., Melo, D., Bernardi, S., Oyarzabal, M. I., and Marroig, G. (2017). The evolution of phenotypic integration: How directional selection reshapes covariation in mice. *Evolution*, 71(10):2370–2380.

Porto, A., Shirai, L. T., de Oliveira, F. B., and Marroig, G. (2013). Size variation, growth strategies, and the evolution of modularity in the mammalian skull. *Evolution*, 67(11):3305–3322.

Wolf, J. B., Howie, J. A., Parkinson, K., Gruenheit, N., Melo, D., Rozen, D., and Thompson, C. R. L. (2015). Fitness trade-offs result in the illusion of social success. *Curr. Biol.*, 25(8):1086–1090.