

UNIDADES E ALVOS DE SELEÇÃO

A maioria dos modelos genéticos usados neste livro considerou apenas um locus único. Tal ênfase em modelos de locus único é típica na maior parte da genética de populações. Uma das razões principais para a dominância de modelo de locus único é a tratabilidade matemática. Tal lógica matemática não necessariamente justifica biologicamente a dominância de modelos de locus único. A adequação biológica de um modelo de locus único para descrever a evolução é uma questão problemática porque qualitativamente novas características biológicas podem emergir à medida que vamos além do modelo de locus único. Por exemplo, vimos no Capítulo 2 que a importante conclusão de “não evolução” sob as premissas do modelo de Hardy-Weinberg de locus único não é necessariamente verdadeira para o modelo de dois loci.

Tal confiança em modelos de locus único incomodou profundamente a Ernst Mayr (1959; 1970), um dos maiores arquitetos da teoria evolutiva neodarwinista. Ele se referiu a tais modelos populacionais de locus único como “**Genética de saco de feijões**”, no qual cada “feijão” (locus) é estudado independentemente e então adicionado ao saco de feijão para se reconstruir o todo. Mayr ressaltou que o indivíduo seria o “alvo da seleção” e não um locus único. É um indivíduo que vive ou morre, se reproduz ou não, é fértil ou estéril. Qualquer locus único pode contribuir ao valor adaptativo individual, mas por causa da epistasia e de complexos coadaptados, a contribuição daquele locus único deve ser considerada no contexto do genótipo como um todo. Mayr foi fortemente influenciado pelo trabalho inicial de Chetverikov (1926) e sugeriu que o indivíduo não é indivisível em caracteres discretos codificados por genes individuais, mas sim o indivíduo seria o produto do genótipo como um todo. Mayr chamou a tal ideia da “unidade do genótipo”.

Mayr (1970) ressaltou uma complicação importante na aplicação evolutiva do conceito da unidade do genótipo; qual seja, que o genótipo unificado do indivíduo é separado na meiose e na fertilização. Como resultado, embora exista a *unidade* do genótipo no indivíduo, *não existe continuidade* do genótipo do indivíduo ao longo das gerações. Na verdade, sabemos hoje que em diversas espécies cada genótipo individual é um evento único, que nunca será replicado na história da espécie (Capítulo 1). Previsões evolutivas apenas podem ser feitas quando existe

continuidade genética no tempo e no espaço (premissa 1 do Capítulo 1). Um alelo em um locus único apresenta tal continuidade (Capítulo 1), mesmo que o arcabouço genético no qual o alelo pode ser encontrado seja único para cada indivíduo e esteja constantemente mudando ao longo das gerações. Portanto, Mayr percebeu que apesar de o indivíduo ser o “alvo da seleção”, o indivíduo não é a unidade significativa para se medir a resposta evolutiva à seleção natural. Pelo contrário, Mayr argumentou que o valor adaptativo deve ser usado em um sentido “estatístico” em uma população se reproduzindo no contexto de seu pool gênico.

Esta mesma ideia foi expressa de forma ligeiramente diferente no Capítulo 11. Naquele capítulo, a equação fundamental da seleção natural para genótipos mensurados e o teorema fundamental da seleção natural para genótipos não mensurados revelaram que os únicos efeitos no valor adaptativo que influenciam a resposta evolutiva à seleção natural são aqueles transmitidos por meio do gameta. Mostramos repetidamente nos Capítulos 11 e 12 que o entendimento da resposta evolutiva à seleção natural requer que consideremos a perspectiva do gameta, não a do indivíduo. Por isso, também medimos o valor adaptativo no sentido “estatístico” de Mayr como um valor genotípico, o fenótipo médio de um grupo de indivíduos definidos geneticamente que automaticamente faz a média de todos os arcabouços genéticos que não são usados para definir tal grupo.

A perspectiva gamética para a resposta à seleção natural potencialmente enfraquece o uso da “unidade do genótipo” de Mayr como um argumento contra a genética de “saco de feijões”. Da mesma forma que a meiose e a fertilização separam e rearranjam completamente o genótipo total do indivíduo, a meiose e fertilização também garantem que a unidade genética significativa para se prever a resposta à seleção é algo bem menor do que o genótipo para todos os loci no genoma de um indivíduo. Poderia ser essa unidade genética tão pequena quanto um único locus? A ocorrência universal da epistasia observada por Mayr e relatada no Capítulo 10 não implica necessariamente que um único locus não é uma unidade genética significativa para a resposta à seleção natural. Lembre-se do exemplo de epistasia entre os loci *ApoE* e *LDLR* para o fenótipo de colesterol sérico total relatado no Capítulo 10. Apesar da forte epistasia neste caso, fez pouca diferença se – ou não – este sistema era tratado como um sistema de dois loci ou um sistema de um locus no contexto de um pool gênico particular (Figura 10.15). Como ressaltado no Capítulo 10, a epistasia contribui para a variância aditiva (em suma, o “saco de feijões”); e, de fato, em diversos pools gênicos possíveis virtualmente, toda a epistasia aparece como um efeito aditivo associado com apenas um locus (Figura 10.15). No caso mostrado na Figura 10.15A, a seleção no fenótipo de colesterol sérico total induziria uma resposta no locus *ApoE*, mas virtualmente nenhuma resposta no *LDLR*. Naquele caso, a resposta seletiva poderia muito bem ser inferida apenas pelo uso do locus *ApoE* no contexto do pool gênico com frequências alélicas próximas daquelas observadas nas populações do estudo de Pederson e Berg (1989) (Figura 10.15a). Mayr corretamente argumentou que a resposta genética à seleção deve ser colocada no contexto do pool gênico, mas uma vez colocada em tal contexto, é possível que virtualmente toda a epistasia encontrada em um complexo multigênico possa ser alocada estatisticamente aos excessos ou efeitos médios de loci únicos. Portanto, a “unidade do genótipo” não necessariamente enfraquece a estratégia de locus único da genética de “saco de feijões”.

A discussão de Mayr destes assuntos põe em foco duas questões separadas, mas frequentemente confundidas na genética de populações. A primeira é a ~~unidade da seleção~~, o nível de organização genética que permite a predição da resposta genética à seleção. Como mostrado no Capítulo 11, valores adaptativos na genética de populações são atribuídos à classe genotípica de indivíduos em vez de diretamente aos próprios indivíduos (o valor adaptativo “estatístico” de Mayr). O que não foi respondido no Capítulo 11 foi o nível da organização genética que define estas classes genotípicas; as classes genotípicas podem ser genótipos em um locus único, ou em dois loci, etc. A unidade de seleção é o nível de organização genética ao qual podemos atribuir fenótipos de valores adaptativos que permitam a inferência acurada da resposta à seleção. Isto significa que a unidade de seleção deve ter continuidade genética ao longo das gerações. Por

exemplo, se a unidade de seleção é uma unidade multiloci, então as combinações de alelos nos loci deste complexo devem ocorrer recorrentemente no tempo evolutivo e não ser eventos únicos. A necessidade de continuidade ao longo de gerações limita as unidades de seleção a um número de loci que deve ser ordens de magnitude menor do que o número total de loci no genoma total, pelo menos em populações que estejam se acasalando ao acaso.

O segundo ponto levantado por Mayr é o ~~alvo da seleção~~, o nível de organização biológica que apresenta o *fenótipo sob seleção*. Mayr apenas discutiu um alvo da seleção, o indivíduo. Indivíduos foram os alvos de seleção nos modelos dados nos Capítulos 11 e 12. Entretanto, veremos neste capítulo que fenótipos de valor adaptativo podem ser atribuídos a níveis biológicos tanto acima quanto abaixo do nível do indivíduo.

Unidades e alvos de seleção nunca devem ser confundidos. A unidade de seleção é sempre algum nível de organização *genética* que ocorre recorrentemente no tempo e no espaço. O alvo de seleção é algum nível de organização *biológica* que apresenta um *fenótipo*, que influencia a probabilidade da recorrência da unidade de seleção no tempo e no espaço. Algumas vezes a unidade e o alvo de seleção podem ser a mesma coisa. Por exemplo, um elemento transponível é um nível de organização genética, mas também apresenta o *fenótipo* (transposição) que influencia suas chances de recorrência, sendo, portanto, um alvo de seleção. Em geral, contudo, unidades e alvos de seleção são entidades diferentes. Neste capítulo, iremos discutir tanto unidades quanto alvos de seleção, iniciando com o problema da unidade da seleção.

A UNIDADE DA SELEÇÃO

No Capítulo 11, derivamos a equação fundamental da seleção natural para um genótipo mensurado (Equação 11.5) usando uma arquitetura genética de locus único. Tal equação pode ser generalizada para genótipos definidos por dois ou mais loci. Consideraremos agora um modelo com dois loci, dois alelos em uma população se acasalando ao acaso, como a descrita no Capítulo 2. Como mostrado no Capítulo 10 (por exemplo, Tabela 10.4), valores genotípicos podem ser atribuídos a genótipos definidos por dois loci. Em nosso modelo atual, chamaremos de $w_{im/jn}$ o valor genotípico do *fenótipo* de valor adaptativo dos indivíduos (nosso alvo de seleção) compartilhando um genótipo *im/jn* em dois loci, em que *im* indica o tipo gamético recebido de um parental e *jn* o tipo gamético recebido do outro. Portanto, *ij* indica o genótipo no primeiro locus (com alelos *A* ou *a*), e *mn* o genótipo no segundo locus (com alelos *B* e *b*).



Também assumimos que duplos heterozigotos *cis* e *trans* tenham o mesmo valor adaptativo; ou seja, $w_{AB/ab} = w_{Ab/aB}$. Usando estes valores adaptativos genotípicos de dois loci para ponderar da mesma forma como realizada na derivação da Equação 11.4, mas com um modelo de genótipos de dois loci como o da Figura 2.4 do Capítulo 2, a mudança nas frequências gaméticas pode ser derivada (um exercício interessante) da seguinte forma:

$$\begin{aligned}\Delta g_{AB} &= \frac{g_{AB}}{\bar{w}} a_{AB} - rD \frac{w_{AB/ab}}{\bar{w}} \\ \Delta g_{Ab} &= \frac{g_{Ab}}{\bar{w}} a_{Ab} + rD \frac{w_{AB/ab}}{\bar{w}} \\ \Delta g_{aB} &= \frac{g_{aB}}{\bar{w}} a_{aB} + rD \frac{w_{AB/ab}}{\bar{w}} \\ \Delta g_{ab} &= \frac{g_{ab}}{\bar{w}} a_{ab} - rD \frac{w_{AB/ab}}{\bar{w}}\end{aligned}\tag{13.1}$$

Em que g_{im} é a frequência do gameta tipo *im* no pool gênico, *r* é a frequência de recombinação entre os dois loci, *D* é o desequilíbrio de ligação entre os loci no pool gênico e a_{im} é o excesso médio do valor adaptativo do gameta de dois loci *im*.

Por exemplo, o excesso médio de dois loci para o gameta portando a combinação alélica AB em uma população que se acasala ao acaso é:

$$a_{AB} = g_{AB} (w_{AB/AB} - \bar{w}) + g_{Ab} (w_{AB/Ab} - \bar{w}) + g_{aB} (w_{AB/aB} - \bar{w}) + g_{ab} (w_{AB/ab} - \bar{w}) \quad (13.2)$$

Observe que os primeiros termos nas Equações 13.1 são similares à Equação 11.5. Este primeiro termo indica que a resposta à seleção natural para este modelo de dois loci é determinada pela perspectiva gamética; neste caso, os gametas definidos pelos dois loci. Entretanto, ao contrário da Equação 11.5, as Equações 13.1 contêm um segundo termo que reflete a evolução não dirigida pela perspectiva do gameta como medida pelo excesso médio. Isto reflete o fato, apontado no Capítulo 2, de que a recombinação e o desequilíbrio de ligação são também forças de mudança evolutiva em um sistema de dois loci. Portanto, as Equações 13.1 são algo parecidas com a Equação 12.2, na qual as “outras” forças que influenciam a evolução são a recombinação e o desequilíbrio de ligação. Entretanto, mesmo este segundo termo é influenciado pela seleção natural, porque é o produto do impacto evolutivo neutro da recombinação e do desequilíbrio revelado no Capítulo 2 (rD) multiplicado pela ponderação determinada pelos valores adaptativos genotípicos ($w_{AB/ab} / \bar{w}$). Observe que esta ponderação contém o valor genotípico $w_{AB/ab}$. O que estaria fazendo o valor *genotípico* em uma equação sobre mudança das frequências *gaméticas*? A resposta está no papel especial que a classe de duplo heterozigotos desempenha na mudança evolutiva dirigida pela recombinação e pelo desequilíbrio de ligação. Como ressaltado no Capítulo 2, a recombinação é uma força de mudança em frequências gaméticas de dois loci apenas nos **duplo heterozigotos**. Portanto, *qualquer fator que influencie a frequência de duplo heterozigotos desempenha um papel direto na modulação do impacto evolutivo da recombinação*. Entre tais fatores, está o valor adaptativo da classe de duplo heterozigotos relativo ao valor adaptativo médio da população como um todo. Se o duplo heterozigoto for mais bem adaptado do que o indivíduo médio, a seleção acentua o efeito da recombinação em dissipar o desequilíbrio de ligação; por outro lado, se os duplos heterozigotos tiverem valores adaptativos menores em média, a seleção reduzirá a importância da recombinação.

Os segundo termos nas Equações 13.1 revelam que novos atributos qualificativos, incluindo medidas genotípicas e gaméticas do valor adaptativo, influenciam a **evolução multiloci**. Portanto, o excesso médio não é o único árbitro da seleção natural multiloci, como era para a seleção natural em um locus único. Isto torna o problema da unidade de seleção ainda mais importante, porque se complexos multiloci forem as unidades reais de seleção, então recombinação, desequilíbrio de ligação e os valores adaptativos de genótipos específicos modulam o impacto da seleção natural além do excesso médio. Para o modelo de dois loci dado nas Equações 13.1, a questão da unidade de seleção torna-se a questão de se – ou não – o curso da resposta seletiva pode ser adequadamente descrito se olharmos para cada locus separadamente (Equação 11.5) ou se devemos considerar todo o complexo de dois loci como uma unidade (Equações 13.1). Considere apenas o primeiro locus. Chamemos de p a frequência do alelo A neste locus. Uma vez que $p = g_{AB} + g_{Ab}$, o sistema de dois loci descrito pelas Equações 13.1 implica que a dinâmica seletiva deste locus único é dada por:

$$\begin{aligned} \Delta p &= \Delta g_{AB} + \Delta g_{Ab} = \frac{g_{AB}}{\bar{w}} a_{AB} + \frac{g_{Ab}}{\bar{w}} a_{Ab} \\ &= \frac{p}{\bar{w}} \left(\frac{g_{AB}}{p} a_{AB} + \frac{g_{Ab}}{p} a_{Ab} \right) \end{aligned} \quad (13.3)$$

O termo g_{AB}/p é a **probabilidade condicional** de o alelo A se parear com um alelo B , dado que o gameta apresenta um alelo A ; similarmente, g_{Ab}/p é a probabilidade condicional de o alelo A se parear com um alelo b , dado que o gameta apresenta um alelo A . Portanto, o termo em parênteses na Equação 13.3 é uma extensão do conceito do excesso médio (o desvio genotípico condicional, dado um gameta apresentando o alelo A), que inclui o arcabouço genético definido pelo segundo locus (B ou b). Da Equação 11.5, a dinâmica de locus único deveria ser dada por:

$$\Delta p = \frac{p}{\bar{w}} a_A \quad (13.4)$$

Este locus único será a unidade de seleção em vez do sistema de dois loci, quando:

$$a_A \approx \left(\frac{g_{AB}}{p} a_{AB} + \frac{g_{Ab}}{p} a_{Ab} \right) \quad (13.5)$$

Quando 13.5 for uma boa aproximação, a dinâmica seletiva será dada pela Equação 13.4, não sendo preciso colocar o alelo A neste contexto multiloci para inferir sua resposta à seleção.

Podemos obter insights sobre os fatores influenciando a unidade de seleção por um exame mais detalhado dos termos dos lados direito e esquerdo da aproximação 13.5. Primeiro, note que o lado direito depende tanto das frequências alélicas de locus único (p) quanto das frequências gaméticas de dois loci. O lado esquerdo de 13.5 pode ser expandido para esta população que se acasala ao acaso, como (ver Capítulo 11):

$$a_A = p(w_{AA} - \bar{w}) + (1-p)(w_{Aa} - \bar{w}) \quad (13.6)$$

Esta é apenas uma função de p .

A frequência alélica de locus único p sempre pode ser determinada a partir das frequências gaméticas de dois loci ($p = g_{AB} + g_{Ab}$), mas o inverso não é verdade em razão da presença potencial de desequilíbrio de ligação. Portanto, a informação biológica sobre o estado do pool gênico é perdida quando se passa do lado direito da aproximação 13.5 para o lado esquerdo. Quão importante é esta perda de informação para afetar a acurácia da aproximação 13.5 dependerá da magnitude do desequilíbrio de ligação. Isto, por sua vez, é uma função em parte da quantidade de recombinação entre os loci, já que a recombinação influencia a taxa com a qual D é dissipado (Equação 2.7). Portanto, um fator biológico que influencia a acurácia da aproximação 13.5 é a quantidade de recombinação. Em particular, esperamos pouca perda de informação biológica quando a taxa de recombinação for alta e o desequilíbrio de ligação for próximo de zero. Entretanto, quando a recombinação for baixa, em um desequilíbrio diferente de zero, é provável que os gametas de dois loci apresentem continuidade ao longo das gerações. Sob tais condições, a aproximação 13.5 pode falhar e o locus único não será mais uma unidade de seleção adequada. Generalizando ~~mais~~, esta inferência retorna ao ponto de vista de Mayr de que o genótipo total do indivíduo é destruído e embaralhado pela meiose e pela fertilização. A **meiose** (incluindo a recombinação e o sorteamento) destrói a continuidade genética multiloci que pode ser passada à próxima geração por meio dos gametas. Portanto, *os fatores meióticos que quebram genótipos multiloci são um dos principais determinantes da unidade de seleção.*

Uma segunda diferença importante entre os lados direito e esquerdo da aproximação 13.5 é que o lado direito depende dos valores adaptativos atribuídos a genótipos de dois loci (por exemplo, Equação 13.2), enquanto o lado esquerdo ~~pretende~~ de valores adaptativos atribuídos a genótipos de locus único (Equação 13.6). Os valores adaptativos para locus único estão relacionados aos valores adaptativos para dois loci por meio de uma esperança condicional. Por exemplo, o valor adaptativo marginal para locus único do genótipo AA é:

$$w_{AA} = \frac{g_{AB}^2 w_{AB/AB} + 2g_{AB}g_{Ab} w_{AB/Ab} + g_{Ab}^2 w_{Ab/Ab}}{p^2} \quad (13.7)$$

A quantidade g_{AB}/p é a frequência condicional do genótipo AB/AB , dado que o indivíduo seja AA (com probabilidade p), e similarmente para os outros genótipos de dois loci, que são homozigotos para o alelo A . Portanto, o valor adaptativo para um locus w_{AA} é a média ponderada dos valores adaptativos dos genótipos de dois loci que são marginalmente homozigotos AA . Calculando a média de diversos valores adaptativos de dois loci como um único número também representa uma perda potencial de informação biológica e tal perda de informação do valor adaptativo também pode influenciar a acurácia da aproximação 13.5. Como a Equação 13.7 ilustra, atribuímos um valor adaptativo para locus único obtendo a média dos valores adaptativos daquele genótipo de locus único para todos os contextos multiloci, nos quais existe. Se esta dependência de contexto do arcabouço do genótipo for importante para o fenótipo atribuído ao genótipo de interesse de locus único, a aproximação 13.5 pode falhar. Por outro lado, se os valores adaptativos de dois loci puderem ser determinados de forma simples destes valores adaptativos marginais de locus único, pode haver pouca perda de informação biológica e o locus único será a unidade apropriada de seleção. Sob o modelo fisheriano ideal, um desvio aditivo do valor adaptativo pode ser atribuído a cada locus único e valores adaptativos multiloci podem ser aproximados pela adição dos desvios de valores adaptativos de locus único apropriados. Como vimos nos Capítulos 9 e 10, a epistasia pode contribuir tanto para os desvios fenotípicos aditivos quando não aditivos. Portanto, a presença de epistasia para o fenótipo do valor adaptativo pode debilitar a aproximação 13.5, embora nem sempre isso ocorra (lembre-se do exemplo da epistasia entre *ApoE* e *LDLR* mostrado na Figura 10.15, no qual os termos aditivos dominam). Portanto, a epistasia para o valor adaptativo é outro fator biológico que influencia a unidade de seleção.

Outra forma simples de se preverem valores adaptativos multiloci a partir de valores adaptativos de locus único ocorre quando os efeitos dos valores adaptativos para cada locus são estatisticamente independentes e os valores adaptativos são probabilidades rescalonadas (tais como os componentes de valor adaptativo de viabilidade do Capítulo 11). Sob tais condições, os valores adaptativos multiloci são os produtos dos valores adaptativos de locus único. Valores adaptativos multiplicativos geram desvios da aditividade. Entretanto, sob as condições fisherianas ideais, nas quais todos os desvios dos valores adaptativos são pequenos (Capítulo 12, Figura 12.8), efeitos multiplicativos podem ser adequadamente aproximados por efeitos aditivos. Esta aproximação falha à medida que a intensidade da seleção aumenta. Portanto, um terceiro fator influenciando a unidade de seleção é a intensidade ou a magnitude da seleção.

Em geral, a epistasia e uma forte seleção favorecem a criação de complexos adaptativos multiloci. Tais complexos são então parcialmente quebrados durante o processo de meiose e transmissão do material genético à próxima geração por meio dos gametas. A unidade de seleção emerge do balanço entre a seleção natural agindo em sistemas epistáticos para criar complexos multiloci versus os fatores da meiose e da fertilização que quebram estes mesmos complexos. Já vimos anteriormente a importância deste balanço no Capítulo 12, em nosso exame do polimorfismo da anemia falciforme em regiões com malária. Seria a unidade de seleção neste caso o locus da cadeia β da hemoglobina ou seria a região gênica multiloci β - γ (Figura 2.6)? Como observado no Capítulo 12, há uma forte epistasia para o valor adaptativo entre os loci γ e β em regiões com malária, dada uma variação alélica apropriada nestes loci. Além disso, há pouca recombinação entre eles. Portanto, como concluído no Capítulo 12, uma unidade de seleção adequada neste caso não é o locus β , mas sim o supergene multiloci β - γ , um complexo multiloci de genes altamente ligados com extensa epistasia que se aproxima de um único locus com respeito a seu padrão de segregação mendeliana.

Apesar da importância de seu conceito na genética de populações, existem poucos experimentos investigando a unidade de seleção. Um dos poucos experimentos foi conduzido na mosca das frutas *Drosophila mercatorum*. Tal mosca é normalmente uma espécie que se reproduz sexuadamente, como a maioria das outras espécies de *Drosophila*. Entretanto, quando fêmeas virgens de algumas linhagens são isoladas, elas ovipõem ovos não fertilizados que podem se desenvolver com sucesso em fêmeas adultas viáveis (Carson 1967), um fenômeno conhecido como **partenogênese** (nascimento virgem). Em *D. mercatorum*, os ovos não fertilizados passam por uma meiose normal (e, portanto, segregação de recombinação) seguida de uma duplicação meiótica do núcleo haploide. Dois destes núcleos haploides fundem-se para formar um núcleo diploide, o qual então se desenvolve (Figura 13.1).

Todos os adultos resultantes são fêmeas (uma vez que têm dois cromossomos X) e são homozigotos para todos os loci. Como as fêmeas são diploides e mantêm meiose normal, elas podem reproduzir sexuadamente se tiverem a oportunidade de se acasalar com um macho. Como não há recombinação em machos nesta espécie e existem marcadores visíveis para os cromossomos, é possível se acasalar ~~de~~ um macho que é homozigoto para os mesmos autossomos que uma linhagem partenogenética e tem seu cromossomo X de uma linhagem partenogenética com apenas um único cromossomo Y sendo introduzido de uma linhagem sexuada (Templeton 1983). Usando tais machos, duas linhagens partenogenéticas diferentes, chamadas de S e O, foram cruzadas, e as fêmeas F_1 resultantes foram isoladas enquanto virgens para produzir uma população partenogenética de fêmeas F_2 completamente homozigotas. Uma vantagem de se usar a partenogênese é que o número de genótipos em um modelo de dois loci é reduzido do número de uma F_2 de nove categorias genotípicas para apenas quatro genótipos homozigotos. De fato, mesmo um modelo de três loci nesta F_2 partenogenética tem menos categorias genotípicas (oito) do que o modelo F_2 de dois loci com reprodução sexuada. Além disso, como cada indivíduo é um gameta haploide duplicado, o valor adaptativo da classe de indivíduos que compartilha o mesmo genótipo haploide é equivalente ao valor adaptativo do gameta que ele herdou; isto é, os excessos médios do valor adaptativo são medidos diretamente por meio dos valores adaptativos individuais neste sistema.

Templeton *e cols.* (1976) usaram quatro loci de isozimas e dois marcadores genéticos visíveis para uma cobertura pouco detalhada (a distância média entre marcadores no mapa era de 35 cM) do cromossomo X de *D. mercatorum* e um autossomo, que juntos representam cerca de 60% do genoma para realizar um escaneamento de **QTL** de baixa resolução (Capítulo 10) para o fenótipo da viabilidade de ovos a adultos. Eles então examinaram todos os marcadores individuais, pareados e associações de três marcadores possíveis com o fenótipo da viabilidade (probabilidade de sobrevivência até a fase adulta) em moscas de diversas populações F_2 partenogenéticas diferentes. Em adição à F_2 normal (a progênie de fêmeas F_1), Templeton *e cols.* (1976; 1979a) estenderam este cruzamento para criar fêmeas que eram híbridas para cromossomos específicos de linhagens partenogenéticas parentais distintas, mas homozigotas para outros cromossomos partenogenéticos, como mostrado na Figura 13.2.

Uma mosca fêmea que era híbrida para dois genomas parentais completos S e O produzia apenas uma progênie partenogenética média de 1,63 (a linha SO~~100%~~ na Figura 13.2). Em contraste, fêmeas que eram híbridas para apenas dois dos quatro cromossomos do genoma de *D. mercatorum* produziam em média 5,36 moscas por fêmea (a linha SO~~60%~~ na Figura 13.2), e fêmeas que eram híbridas para apenas um cromossomo produziam em média 10,25 fêmeas (a linha SO~~40%~~ na Figura 13.2). Portanto, o valor adaptativo absoluto destas moscas híbridas sob partenogênese variou em quase uma ordem de magnitude. Os marcadores visíveis e isozimas usados para se testar a associação aos valores adaptativos estavam localizados no cromossomo X e no grande autossomo metacêntrico. Observe na Figura 13.2 que os marcadores ligados ao X eram híbridos em duas das linhagens (SO~~100%~~ e SO~~60%~~ na Figura 13.2) e os marcadores metacêntricos eram híbridos em todas as três linhagens. Portanto, os valores adaptativos associados aos marcadores ligados ao X e entre marcadores do X e marcadores autossômicos poderiam ser estudados em dois níveis distintos de intensidade seletiva (progênie de 1,63 e 5,36 por fêmea) e os valores adaptativos associados com os marcadores autossômicos poderiam

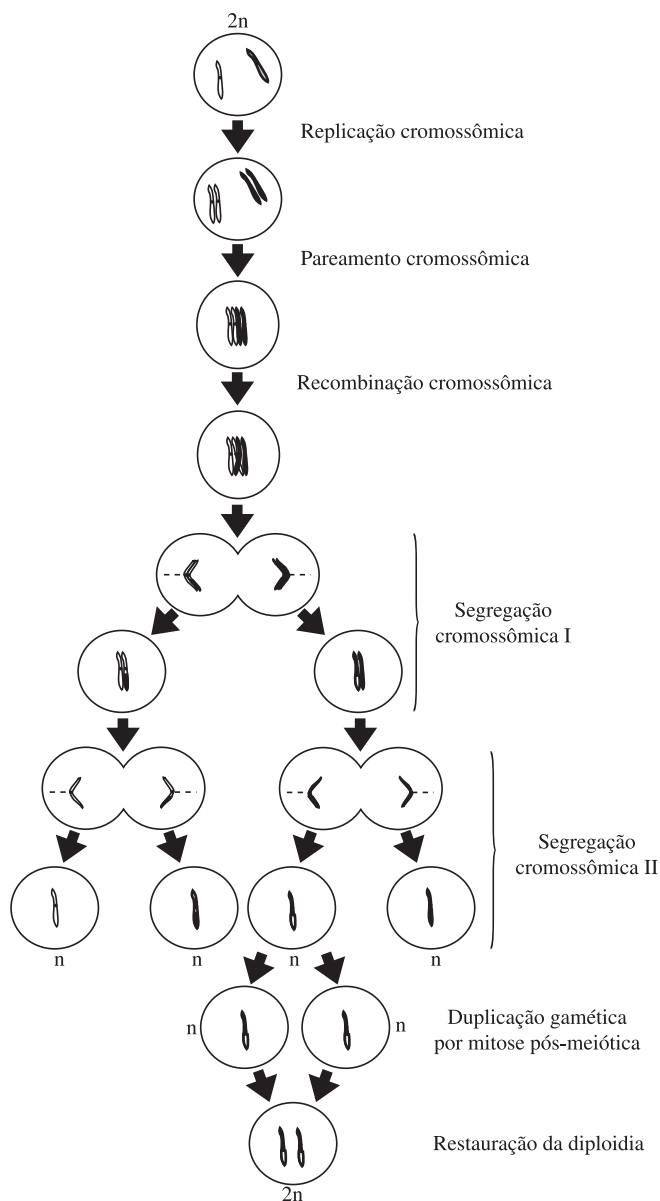


Figura 13.1. Partenogênese em *Drosophila mercatorum*. Um ovócito diploide normal ($2n$) sofre meiose normal, com as duas divisões meióticas de segregação produzindo quatro núcleos haploides. Três desses núcleos tornam-se corpúsculos polares e o restante se transforma no núcleo do ovo, como na meiose normal. No entanto, após a meiose, o núcleo do ovo haploide sofre mitose, produzindo uma cópia, processo denominado duplicação gamética. A seguir, essas duas cópias haploides de um único produto meiótico se fundem para restabelecer a diploidia e o desenvolvimento de uma nova mosca prossegue a partir desse núcleo diploide.

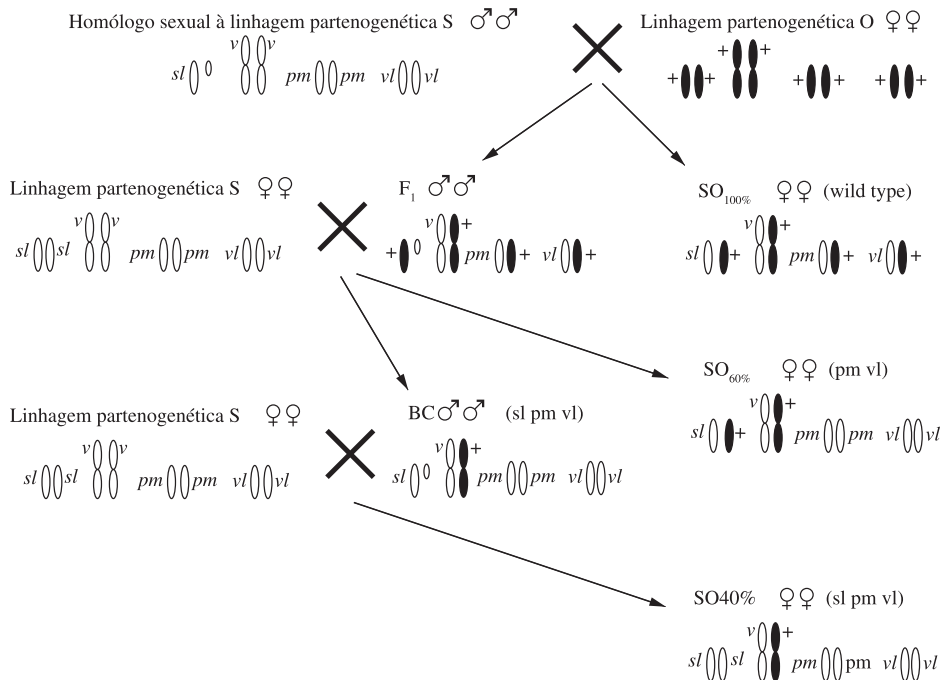


Figura 13.2. Esquema de cruzamento em *D. mercatorum*. As duas linhagens parentais são uma linhagem partenogenética constituída só por fêmeas, designada por “O”, e machos de uma linhagem sexual homóloga a uma segunda linhagem partenogenética, designada por “S”. Abaixo de cada linhagem, é mostrada uma imagem ilustrativa do genoma da *D. mercatorum*, com o primeiro par, à esquerda, representando os pares cromossômicos XX ou XY, e os três pares seguintes indicando os maiores autossomos, com um par metacêntrico e dois pares acrocêntricos. O pequeno par cromossômico pontual não é mostrado. Os cromossomos da linhagem S são brancos e os da linhagem O são pretos. São também evidenciados os marcadores visíveis dos principais cromossomos, com *sl* sendo *spotless* na base da cerda supraorbital, *v* sendo a cor de olhos *vermillion*, *pm* sendo a cor de olhos *plum*, e *vl* sendo *veinless*, a ausência da veia da asa posterior junto à margem da asa. Os três tipos de fêmeas usados na unidade experimental de seleção são denominados “SOx”, com x sendo 100%, 60% ou 40%, a porcentagem do genótipo total que é híbrida entre S e O.

ser estudados em todos os três níveis diferentes de intensidade seletiva. Este sistema sexuado/partenogenético é ideal para se investigar empiricamente a unidade de seleção, uma vez que a meiose normal gera muita variação genética em moscas que são híbridas para um ou mais cromossomos. Também os valores adaptativos podem ser medidos diretamente como valores adaptativos individuais, a epistasia pode ser facilmente monitorada e a intensidade de seleção (número absoluto de progênie capaz de sobreviver até a fase adulta) poderia ser manipulada experimentalmente.

Os valores adaptativos (**viabilidade** de ovo-a-adulto) associados com os marcadores foram estimados para todos os genótipos de um, dois ou três loci. Pouca seleção foi detectada em loci individuais. Por exemplo, na F₂ partenogenética dos adultos F₁ SO_{100%} (com a maior intensidade de seleção), a análise de marcadores individuais detectou diferenças significantes de viabilidade em apenas um dos seis marcadores – uma redução de 25% em viabilidade associada com a homozigose para o alelo recessivo em um dos marcadores visíveis. As reduções de viabilidade para marcadores visíveis recessivos são comuns em estudos em *Drosophila*.

Tabela 13.1. Viabilidades observadas, relacionadas com os quatro genótipos marcadores homozigotos associados ao par marcador da *Esterase B* (com os alelos *B1* e *B2*) e de olhos *vermillion* (com os alelos *v*⁺ e *v*) na progênie partenogenética F2 de duas linhagens partenogenéticas de *Drosophila mercatorum* (segundo Templeton e cols. 1976). Os genótipos das duas linhagens parentais são *B1 v*⁺ e *B2 v*, respectivamente. Uma vez que todas as moscas são homozigotas, os genótipos são indicados pelo estado alélico, sendo dados apenas de um cromossomo. A viabilidade do genótipo *B1 v*⁺ é estabelecido em 1, e todas as demais viabilidades são mensuradas em relação a esse genótipo.

Genótipo	<i>B1 v</i> ⁺	<i>B1 v</i>	<i>B2 v</i> ⁺	<i>B2 v</i>
Viabilidade relativa	1,000	0,520	0,616	0,832

Portanto, da análise de sítios individuais, havia pouca evidências da variabilidade genética para o fenótipo da viabilidade.

Esta situação mudou completamente com a análise de dois e três loci. Por exemplo, efeitos significantes da viabilidade foram detectados em 7 dos 15 pares de marcadores do experimento SO-100%, envolvendo tanto marcadores ligados quanto não ligados. Exemplificando, dois dos marcadores usados foram um marcador da cor do olho (*v* para olhos *vermillion*) e um marcador para a isozima esterase (*EstB*), encontrados nos pólos opostos do autossomo metacêntrico. Nenhum destes marcadores apresentou nenhuma associação significativa com a viabilidade quando considerados individualmente, mas, quando analisados como um par, foram detectados efeitos altamente significantes na viabilidade (Tabela 13.1). O padrão dos valores adaptativos na Tabela 13.1 indica forte epistasia. Primeiro, não há nenhum efeito seletivo associado com nenhum marcador considerado *per se*. Portanto, o todo é mais do que a soma das partes. Segundo, se efeitos no valor adaptativo fossem aditivos nos loci, os genótipos recombinantes deveriam ser intermediários entre os dois genótipos parentais, mas, como pode ser visto, os genótipos parentais tinham alto valor adaptativo enquanto os recombinantes tinham baixo valor adaptativo. Os valores adaptativos mostrados na Tabela 13.1, portanto, indicam a presença de forte epistasia para o valor adaptativo.

Se a epistasia tivesse sido examinada apenas para aqueles marcadores apresentando efeitos marginais significantes, nenhuma epistasia teria sido detectada nestes experimentos. Entretanto, o exame de todas as combinações par a par dos marcadores permitiu que fosse detectada uma variação genética extensa para o fenótipo da viabilidade. Tais experimentos foram também estendidos para todas as comparações de três loci, sendo que 13 das 20 combinações de três locos apresentaram efeitos significantes da viabilidade na linhagem SO-100%. Por exemplo, a análise de dois loci não detectou nenhuma epistasia significativa entre os marcadores *vermillion* e desidrogenase da xantina (um locus de isozima), embora tal par de marcadores apresente epistasia significativa quando acoplados com a *Esterase B*. Portanto, mesmo a análise par a par não havia detectado toda a epistasia que estava de fato presente.

Embora os padrões qualitativos dos valores adaptativos para os níveis de dois e de três loci indiquem a presença de epistasia para o valor adaptativo (por exemplo, Tabela 13.1), uma análise quantitativa do papel da epistasia também foi realizada. Os valores adaptativos para dois e três loci foram reparameterizados em desvios aditivos de locus individuais e desvios epistáticos multiloci (nenhum desvio de dominância é necessário, porque a progênie partenogenética é homozigota). O particionamento dos valores adaptativos de dois loci é mostrado na Tabela 13.2.

Os valores adaptativos foram então estimados sob a premissa de ausência de epistasia; isto é, $\varepsilon = 0$. A adequação do modelo não epistático ao modelo de valor adaptativo sem restrições foi testada usando um teste de razão de verossimilhanças. Seu modelo de valor adaptativo não epistático explicava frequências genótípicas observadas na F2 partenogenética (isto é, a resposta à seleção) pelo critério do teste de razão de verossimilhanças; então, os loci individuais seriam considerados unidades de seleção aditivas. Outro modelo alternativo do valor adaptativo é o modelo multiplicativo, mostrado para o caso de dois loci na Tabela 13.3.



Tabela 13.2. Modelo de valor adaptativo de dois loci aplicado à progênie partenogenética homozigota de fêmeas híbridas e parcialmente híbridas de *D. mercatorum* (segundo Templeton e cols. 1976). O parâmetro μ representa o valor adaptativo médio total, α e β representam os efeitos do valor adaptativo aditivo dos alelos *A* e *B* (com $-\alpha$ e $-\beta$ sendo os efeitos do valor adaptativo aditivo dos alelos *a* e *b*), e ε é o termo epistático entre os loci. O valor adaptativo relativo do genótipo homozigoto *AB/AB* é estabelecido em 1, refletindo o fato de que há somente três parâmetros de valor adaptativo estatisticamente independentes para ser estimados.

		Alelos no segundo locus	
		<i>B</i>	<i>b</i>
Alelos no primeiro locus	<i>A</i>	$\mu + \alpha + \beta + \varepsilon \equiv 1$	$\mu + \alpha - \beta - \varepsilon$
	<i>a</i>	$\mu - \alpha + \beta - \varepsilon$	$\mu - \alpha - \beta + \varepsilon$

Tais componentes multiplicativos de valor adaptativo foram estimados sob a máxima verossimilhança e testados contra o modelo não restrito, usando um teste de razão de verossimilhanças. Se o modelo multiplicativo explica bem as frequências genotípicas observadas, então os loci individuais eram considerados unidades multiplicativas de seleção. Modelos mais complicados são possíveis com o sistema de três locos, mas não serão discutidos aqui.

Quando a seleção está em seu nível mais intenso na progênie partenogenética de fêmeas híbridas SO100%, uma epistasia extensa foi encontrada entre marcadores no mesmo braço cromossômico, em braços diferentes no mesmo cromossomo e em diferentes cromossomos. Tal epistasia era tão forte que a resposta à seleção usualmente não poderia ser prevista pelos modelos aditivos ($\varepsilon = 0$) ou multiplicativos. Portanto, quando as pressões seletivas eram intensas, a unidade da seleção era o maior complexo multiloci observável, abrangendo tanto loci ligados quanto não ligados. À medida que a intensidade seletiva diminuía pela diminuição dos níveis de hibridização da fêmea parental (Figura 13.2), os efeitos dos valores adaptativos envolvendo marcadores não ligados tendiam a ser adequadamente previstos por modelos de valores adaptativos aditivos ou multiplicativos, mas os efeitos do valor adaptativo envolvendo dois ou mais marcadores no mesmo cromossomo não podem ser reduzidos a unidades de seleção preditivas menores. Na menor intensidade de seleção, apenas aqueles marcadores proximamente relacionados no mesmo braço cromossômico comportavam-se como unidades multiloci de seleção e todos os marcadores em braços cromossômicos diferentes poderiam ser

Tabela 13.3. Modelo de valor adaptativo multiplicativo de dois loci aplicado à progênie homozigota partenogenética de fêmeas híbridas e parcialmente híbridas de *D. mercatorum* (segundo Templeton e cols. 1976). Os valores adaptativos marginais dos genótipos *AA* e *aa* no primeiro locus perfazem 1 e m_1 , respectivamente, e os valores adaptativos marginais dos genótipos *BB* e *bb* no segundo locus são 1 e m_2 , respectivamente. Esses valores adaptativos marginais determinam, então, o valor adaptativo genotípico dos dois loci no modo multiplicativo mostrado nesta Tabela.

		Alelos no segundo locus	
		<i>B</i>	<i>b</i>
Alelos no primeiro locus	<i>A</i>	1	$1.m_2 = m_2$
	<i>a</i>	$1.m_1 = m_1$	$m_1.m_2$

tratados como unidades de seleção aditivas ou multiplicativas. No geral, a unidade de seleção mudou de complexos multicromossômicos, para cromossomos, e para braços cromossômicos à medida que a intensidade de seleção reduzia. Quanto maior a intensidade de seleção, mais ampla era a unidade de seleção. Os experimentos com *D. mercatorum* ilustram que *a unidade de seleção é uma propriedade emergente do balanço entre a seleção operando para erigir complexos gênicos e epistáticos, e a recombinação operando para quebrar tais complexos*. Em particular, esses experimentos ilustram que a unidade de seleção aumenta em escopo (por distâncias recombinacionais maiores) à medida que a intensidade de seleção aumenta.


Estas conclusões experimentais são reforçadas pelo trabalho teórico de Michalakis e Slatkin (1996), em um modelo de seleção em dois loci ligados em uma população que inicialmente estava fixada para os alelos *a* e *b*, respectivamente nestes dois loci. Suponha que possam ocorrer mutações que produzam os alelos *A* e *B* nestes dois loci de tal forma que a fixação para *A* e *B* leva a população ao pico adaptativo mais alto, mas que existe epistasia negativa neste caso de tal forma que os gametas *aB* e *Ab* estão associados com consequências deletérias no valor adaptativo. Eles mostraram que seleção e deriva podem interagir neste caso para causar uma mudança do pico adaptativo mais baixo para o mais alto, sendo este um caso especial da teoria do balanço alternado (Capítulo 12). Entretanto, eles também investigaram um impacto da intensidade seletiva e da quantidade de **recombinação** sobre a trajetória evolutiva durante a mudança de pico.

Quando a seleção é intensa e a recombinação baixa, as populações geralmente se mantinham no pico *ab* até que houvessem ocorrido mutações que produziam o gameta duplo mutante *AB*. Então, a seleção natural levaria o gameta *AB* à fixação. Em contraste, quando intensidades seletivas eram mais fracas e/ou a recombinação era mais forte, Michalakis e Slatkin encontraram que geralmente ocorriam outras trajetórias evolutivas ao novo pico adaptativo. Por exemplo, vimos no Capítulo 12 que mesmo um mutante deletério tem uma probabilidade finita de fixação em uma população local com um pequeno tamanho efetivo de variância. Uma vez fixado para um dos mutantes em um dos loci, neste novo arcabouço genético a seleção irá agora favorecer a fixação do alelo mutante no outro locus, uma vez que este seja criado por mutação ou entre na população por fluxo gênico.

Em geral, Michalakis e Slatkin encontraram que as trajetórias evolutivas eram tais que a população seria monomórfica para um dos dois loci na maioria do tempo, o que implica que em qualquer tempo a unidade de seleção é um locus individual, porque na maior parte do tempo apenas um locus está respondendo à seleção. Além disso, embora a epistasia fosse crítica para definir a superfície dos valores adaptativos e determinar o processo evolutivo, haveria pouca oportunidade de se detectar a presença da epistasia nessas transições evolutivas, porque, como mostrado no Capítulo 10, a epistasia não é aparente quando um alelo crítico em um locus é muito comum. Este trabalho teórico mostra que epistasia é necessária, mas não suficiente, para resultar em unidades de seleção multiloci.

Os experimentos em *D. mercatorum* e o trabalho teórico de Michalakis e Slatkin (1996) ilustram a importância da recombinação em influenciar a unidade de seleção. Como previamente observado no Capítulo 3, a quantidade efetiva de recombinação é uma função não apenas da arquitetura genética, mas também função de qualquer fator que influencie a frequência de duplo heterozigotos (ou superiores) na população. Esses fatores populacionais incluem o sistema de acasalamento (Capítulo 3) e a subdivisão populacional (Capítulo 6). No caso de complexos de gene selecionados, ~~sendo que~~ isso também inclui os valores adaptativos dos duplo heterozigotos (ou superiores). Como a unidade da seleção emerge do balanço da seleção no genótipo como um todo *versus* a recombinação efetiva, diversos fatores populacionais devem influenciar a unidade de seleção. Por exemplo, em populações com um sistema de acasalamento de endogamia ($f > 0$), existem menos duplo heterozigotos e, assim, menos recombinação “efetiva”. Portanto, a unidade de seleção deveria ser maior em uma população endogâmica do que em uma população com $f \leq 0$. Tais unidades de seleção multiloci maiores foram de fato demonstradas em populações de plantas com muito autocruzamento (Jain e Allard 1966; Weir *e cols.* 1974).

Em espécies com autocruzamento muito reduzido, como humanos, a recombinação efetiva é alta, de forma que unidades de seleção tenderão a ser menores, talvez apenas genes individuais,

na maioria das vezes, apesar da existência de uma extensa epistasia (Capítulo 10). Uma exceção potencial a isso em humanos – e em diversas outras espécies também – vem do fato de que genes funcionalmente relacionados tendem a ser encontrados em conjuntos gênicos altamente ligados, como vimos para genes da globina (Figura 2.6) e da apoproteína (Figuras 2.7 e 2.8). Tais agrupamentos têm o potencial de ter muita epistasia, porque os genes frequentemente pertencem à mesma via funcional, como também têm forte ligação. A combinação de um alto potencial para epistasia e uma forte ligação implie diversos desses agrupamentos podem constituir uma unidade de seleção de supergene.

Singer e cols. (2005) testaram tal hipótese ao escanear o genoma humano para genes com padrões similares de expressão por meio da análise de microarranjos. Após eliminarem genes duplicados (tais como os loci duplicados α -Hb discutidos no Capítulo 11), eles encontraram que agrupamentos de genes coexpressos tendem a ser mais firmemente empacotados do que genes em geral. Ao realizar uma análise de quebras cromossômicas durante a evolução de mamíferos, eles também descobriram que agrupamentos de genes coexpressos têm um número significativamente menor de quebras do que esperado por acaso, indicando que esses agrupamentos estão sendo mantidos por seleção natural. Esse trabalho implica que diversos desses agrupamentos de expressão definem uma unidade de seleção de supergene no genoma humano, como já vimos que era o caso do agrupamento de genes da globina, discutido no Capítulo 12.

A unidade de seleção surge da interação da intensidade seletiva e da arquitetura genética (primariamente recombinação e epistasia), no contexto de propriedades populacionais (por exemplo, sistema de acasalamento, tamanho efetivo de variância, grau de subdivisão, etc.). A unidade de seleção não é apenas uma função da “unidade do genótipo”; a unidade de seleção é, sim, uma composição dinâmica entre a seleção, criando os complexos coadaptados, e a recombinação *efetiva*, quebrando-os. Portanto, a unidade de seleção pode mudar à medida que a população evolui ou sofre alterações de condições demográficas.

ALVOS DA SELEÇÃO ABAIXO DO NÍVEL DO INDIVÍDUO

Nos Capítulos 11 e 12, fenótipos dos valores adaptativos foram sempre considerados como propriedade de organismos individuais. Entretanto, mesmo naqueles capítulos, vimos que os valores adaptativos de indivíduos específicos eram importantes apenas por meio de sua contribuição aos valores genotípicos; isto é, o fenótipo do valor adaptativo médio para um grupo de indivíduos que compartilha um genótipo comum. Consequentemente, para estudarmos a seleção natural apenas precisamos ter um grupo que compartilha um estado genético comum. Podemos, então, atribuir um “valor genotípico” ou desvio do valor adaptativo médio àquele grupo. Não há nada sobre a teoria de seleção natural ou sobre o conceito do excesso médio que requer que as unidades biológicas, que estão sendo agrupadas e atribuídas de um valor adaptativo médio, devam ser organismos individuais. Uma vez que o grupo que estamos definindo tenha alguma identidade genética, apresente o fenótipo do valor adaptativo e exista variação na população para aquelas identidades genéticas, poderá ocorrer seleção natural. As identidades genéticas não têm de ser correspondentes aos genótipos individuais, embora a resposta à seleção ainda vá ser modulada por qual variação no valor adaptativo poderá ser passada pelos gametas produzidos pelos indivíduos. Nesta seção, discutiremos alvos de seleção que são, nos níveis da organização biológica, abaixo do nível dos indivíduos (isto é, aninhados dentro de indivíduos).

Impulso Meiótico

Um alvo da seleção abaixo de indivíduos diploides é a seleção entre os gametas produzidos por um único indivíduo. Podemos definir um grupo de gametas que compartilham um estado

genético comum, como vimos ao desenvolver o conceito do excesso médio e do efeito médio. Para cada locus para o qual o indivíduo diploide é heterozigoto, os gametas produzidos por aquele indivíduo irão constituir um grupo geneticamente variado, em razão da Primeira Lei de Mendel da segregação. Para estados genéticos multiloci, a meiose em um único indivíduo diploide também irá produzir gametas novos e geneticamente diversos por meio de combinações novas geradas pelo sorteamento independente e pela recombinação. Gametas também apresentam um fenótipo de grande importância evolutiva: sua habilidade em participar de um evento de fertilização. Portanto, os gametas produzidos por um único indivíduo podem ser o alvo de seleção quando os próprios gametas expressam diretamente um fenótipo que altera a sua chance de ser passado à próxima geração por meio de um evento de fertilização.

Em algumas espécies, a fase haploide da vida é dominante, de forma que a ideia de um haploide expressando fenótipos não deve ser surpreendente. Apesar de a fase haploide em espécies, como os humanos, ser limitada a uma única geração celular, esta fase haploide temporária pode ainda apresentar fenótipos importantes que influenciam as chances de estarem envolvidos em um evento de fertilização. Um tipo importante de fenótipo selecionável é o *impulso meiótico* ou distorção da segregação, *o excesso de um dos pares de alelos nos gametas de um indivíduo heterozigoto*. Tipos de gametas apresentando *deriva meiótica* distorcem a razão efetiva da segregação esperada pela Primeira Lei de Mendel de segregação meiótica de 50:50. Considere um modelo com um locus e dois alelos, A e a . Suponha que gametas apresentando os alelos A e a apresentem um fenótipo que influencie a meiose com as chances de fertilização de tal forma que a probabilidade de um gameta apresentando A produzido por um heterozigoto diploide Aa estar envolvido em um evento de fertilização é k , e $1-k$ é a probabilidade de um gameta a de um indivíduo Aa estar envolvido em um evento de fertilização. A segregação normal é agora o caso especial no qual $k = 1-k = 1/2$. As consequências populacionais evolutivas da segregação normal quando acopladas com outras premissas de Hardy-Weinberg foram mostradas nas Figuras 2.1 e 2.2. A Figura 13.3 mostra as consequências populacionais quando a deriva genética é permitida.

Daquela figura, podemos ver que a frequência do alelo A antes da meiose é $p = G_{AA} + 1/2 G_{Aa}$, nossa fórmula padrão para relacionar frequências genotípicas a frequências alélicas. Entretanto, a frequência do alelo A no pool gênico após uma rodada de meiose com distorção na segregação será:

$$p' = G_{AA} + kG_{Aa} = G_{AA} + 1/2 G_{Aa} - 1/2 G_{Aa} + kG_{Aa} = p + G_{Aa} \left(k - 1/2 \right) \quad (13.8)$$

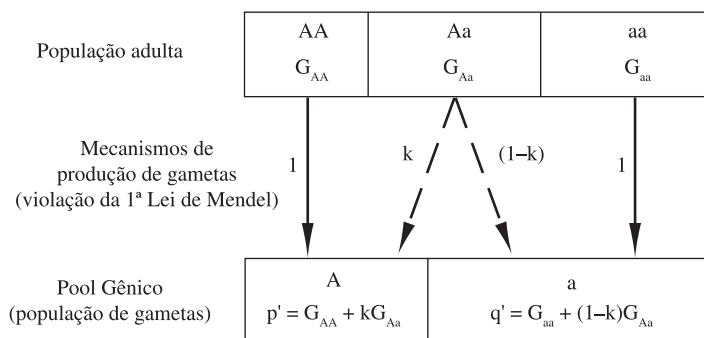


Figura 13.3. Impulso meiótico em um locus único com dois alelos, A e a .

Para ver se o impulso meiótico é uma força evolutiva, calculamos a mudança na frequência alélica como:

$$\Delta p = p' - p = G_{Aa} \left(k - \frac{1}{2} \right) \quad (13.9)$$

A Equação 13.9 nos diz que o impulso meiótico é uma força evolutiva que irá mudar as frequências alélicas sempre que $G_{Aa} > 0$ e $k \neq 1/2$. A primeira condição está relacionada a uma frequência genotípica individual específica ($G_{Aa} > 0$) e reflete o fato de que o impulso meiótico pode apenas ocorrer em heterozigotos, porque é apenas em heterozigotos que existe a variação necessária nos estados genéticos gaméticos. Portanto, esta seleção está claramente aninhada em certos indivíduos e difere fundamentalmente da seleção individual dada pela Equação 11.5. A segunda condição para evolução ($k \neq 1/2$) é simplesmente que está ocorrendo a deriva meiótica e não uma segregação normal 50:50. O componente $k-1/2$ na Equação 13.9 é uma medida do desvio do valor adaptativo do gameta; isto é, a quantidade real de impulso meiótico em relação à segregação normal. Portanto, $(k-1/2)$ desempenha papel similar àquele do excesso médio em nossas equações padrão para seleção natural sobre o indivíduo na Equação 11.5. Neste caso, a medida do desvio do valor adaptativo é atribuída diretamente ao gameta em vez de uma média de indivíduos. Contudo, o tema comum entre as Equações 13.9 e 11.5 é que a resposta induzida por seleção natural é canalizada por meio dos gametas. Uma vez mais, a seleção opera da perspectiva do gameta e, neste caso, o gameta tem seu próprio fenótipo direto.

Existem diversos exemplos de deriva meiótica, como doenças genéticas em humanos que estão associadas a repetições de trinucleotídeos (Rubinsztein 1999). Um exemplo é a **Síndrome do X-frágil**, a forma mais comum de deficiência mental herdável em humanos, que afeta cerca de 1 em 4000 a 5000 homens e cerca de 1 em 7000 a 8000 mulheres. A doença está associada com um locus ligado ao X que tem repetições CGG em tandem na porção 5' não traduzida do gene *FMRI*, que codifica para uma proteína que se liga ao RNA. Existe uma grande variação genética no número de repetições e o fenótipo de deficiência mental está associado a alelos com mais de 200 repetições. Alelos com 50 a 200 repetições não estão associados com a Síndrome, mas têm um risco aumentado de mutação (isto é, uma expansão do número de repetições) em alelos da doença comparado com alelos com menos de 50 repetições.

Drasinover *e cols.* (2000) descobriram que alguns dos alelos intermediários apresentam distorção na segregação em mulheres heterozigotas para alelos normais e intermediários. Em particular, o impulso meiótico favorece alelos intermediários com $k = 0,69$ quando tinham entre 51-55 repetições, e $k = 0,74$ quando tinham entre 56-60 repetições. Entretanto, não havia nenhuma deriva meiótica significativa para alelos com mais de 60 repetições. Isto sugere que a seleção favorece alelos na faixa de 51-60 repetições por meio do impulso meiótico em mulheres heterozigotas.

Outra doença de repetições de trinucleotídeos é a distrofia miotônica, a forma mais comum de distrofia muscular com primeiros sintomas em adultos. Esta doença autossômica está associada com uma repetição CTG na parte 3' não traduzida do gene da quinase da miotonina proteica. O número de repetições normalmente varia entre 5 e 72.000, embora exista um caso com o número de repetições de 309.550. Alelos com mais de 50 repetições estão associados com a doença. Carey *e cols.* (1995) encontraram deriva meiótica favorecendo àqueles alelos com um número de cópias igual ou maior que 19 em heterozigotos para um alelo com menos do que 19 repetições e outro com 19 ou mais repetições. A direção desse impulso meiótico é infeliz, porque os alelos com maiores repetições são aqueles associados com a doença, como é o caso de outras doenças associadas a repetições de trinucleotídeos.

A Equação 13.9 levanta um problema interessante para alelos, tais como os associados à distrofia. Se um alelo foi favorecido por deriva meiótica ($k > 1/2$), então Δp na Equação 13.9

sempre será positivo para qualquer p entre 0 e 1. O impulso meiótico deveria, portanto, causar a fixação do alelo favorável. Se o único fenótipo apresentado por um alelo fosse o impulso meiótico, ele deveria ser fixado após ter sido originado por mutação. Portanto, mesmo se alelos com *deriva meiótica* surgem comumente, não esperamos encontrar diversos polimorfismos para o impulso meiótico, uma vez que tais alelos devem ir rapidamente à fixação. Apesar disso, encontramos diversos polimorfismos apresentando *deriva meiótica*. Além disso, assim como no exemplo da distrofia miotônica, frequentemente é o alelo raro que é favorecido por *deriva meiótica*. Por que então estes alelos com *deriva meiótica* mantêm-se raros, mas polimórficos? A resposta a esta questão está na observação de que *uma única unidade de seleção pode ter mais do que um alvo de seleção*; isto é, a mesma unidade genética que está respondendo à seleção pode ter manifestações fenotípicas em mais de um nível de organização biológica. Para o gene da quinase da miotonina proteica, a mesma classe alélica favorecida pelo impulso meiótico em gametas haploides em certos indivíduos heterozigotos tende a afetar o fenótipo de indivíduos diploides de uma forma altamente deletéria. Isto sugere que a seleção operando em alvos de seleção diferentes de forma antagonista pode manter polimorfismos em uma unidade genética de seleção.

O *complexo t em camundongo* fornece um exemplo da seleção antagonista para seleção de alvos diferentes de seleção (Redkar *e cols.* 2000; Schimenti 2000). O complexo *t* está localizado em uma região de 20 cM do cromossomo 17 de camundongos, que constitui cerca de 1% de seu genoma. O complexo *t* normalmente difere do estado não-*t* nesta região por quatro inversões diferentes que suprimem a maioria, mas não toda a recombinação na região. Uma pequena região central não é afetada pelas inversões; esta região apresenta-se com um grande número de genes candidatos para motilidade do espermatozoide-, capacitação (um processo que inclui mudanças nas membranas do esperma-, motilidade e metabolismo que é essencial para fertilização subsequente), ligação à zona pelúcida e à membrana do oócito, e penetração do oócito. Existe uma extensa epistasia entre sub-regiões deste complexo para diversos desses fenótipos relacionados ao esperma-, que são sujeitos a intensas pressões seletivas, como será mostrado a seguir. A combinação de baixa recombinação, epistasia extensa e intensa seleção faz esta grande região genômica de 20cM se comportar como uma única unidade de seleção. Para nossos propósitos, podemos tratar esta unidade de seleção complexa e multiloci como se fosse um único supergene com dois alelos, *t* e *T*.

Camundongos machos que são heterozigotos *T/t* apresentam uma forte distorção na segregação que favorece o alelo *t*, com valores de k alcançando até mesmo 0,99 para alguns alelos *t*. Os homozigotos *t/t* são frequentemente letais e, se vivem, os machos *t/t* são invariavelmente estéreis. Portanto, alelos *t* são fortemente favorecidos pelo impulso meiótico em machos heterozigotos *T/t*, mas alelos *t* são fortemente selecionados negativamente em indivíduos em função da letalidade e da esterilidade em homozigotos. Observe que o impulso meiótico por si só deveria resultar na fixação do alelo *t* de acordo com a Equação 13.9, mas a seleção sobre a letalidade e a esterilidade em indivíduos diploides deveria resultar na fixação do alelo *T* de acordo com a Equação 11.5. Populações naturais de camundongo geralmente não alcançam nenhum desses pontos de fixação, mantendo-se altamente polimórficos mesmo para alelos letais *t*. Para entender esse balanço polimórfico de alvos de seleção antagonísticos, precisamos ver como ambos esses níveis fenotípicos são filtrados por meio do gameta para passar de uma geração à próxima.

Como mostrado no Capítulo 11, medimos aspectos das diferenças de valores adaptativos entre indivíduos, que são transmitidos pelo gameta por meio do excesso médio. Entretanto, o impulso meiótico altera as frequências alélicas mesmo antes de ocorrerem os efeitos do valor adaptativo medidos pelos excessos médios (lembre-se, o excesso médio mede os efeitos do valor adaptativo individual médio que se espera que o gameta apresente na próxima geração). Na Equação 13.9 e na Figura 13.3, o impulso meiótico iria alterar a frequência alélica do alelo *t* de p para p' . Contudo, aquele p' foi derivado sob a premissa de que todos os heterozigotos

apresentam ~~deriva-meiótica~~. No caso do complexo t , apenas heterozigotos machos apresentam ~~deriva-meiótica~~, de forma que apenas metade dos heterozigotos é afetada. Dessa forma, p' equivale a $p + 1/2G_t(k-1/2)$. Assumindo acasalamento ao acaso, o impulso meiótico deve mudar a frequência de t de p para $p' = p + pq(k-1/2)$. Suponha agora que o valor adaptativo relativo individual de T/T seja 1, T/t 1- s , e t/t 0 (um alelo letal t). Dado que retiradas aleatórias de gametas do pool gênico já alteraram por ~~deriva-meiótica~~ a frequência para p' , o excesso médio do alelo t para valores adaptativos individuais é:

$$a_t = q'(1 - s - \bar{w}) + p'(-\bar{w}) \quad (13.10)$$

Em que $\bar{w} = q'^2 + 2p'q'(1 - s)$. A seleção no diploide altera ainda mais a frequência alélica, como apresentado pela Equação 11.5 para $p'' = p' + p'a_t/\bar{w}$. A mudança total na frequência alélica pode ser registrada como:

$$\begin{aligned} \Delta p &= p'' - p = p'' - p' + p' - p \\ &= p' \frac{a_t}{\bar{w}} + pq(k - 1/2) \end{aligned} \quad (13.11)$$

A Equação 13.11 claramente reflete os impactos da seleção em dois níveis de organização biológica, de tal forma que uma unidade de seleção (o complexo t) tem dois alvos de seleção. O primeiro termo na Equação 13.11 reflete a seleção no indivíduo e, como antes, é proporcional ao desvio do valor adaptativo médio individual (excesso médio) do gameta de interesse, o alelo t , neste caso. O segundo termo reflete o impacto da seleção entre gametas dentro de machos heterozigotos; ou seja, o impulso meiótico. Entretanto, uma propriedade básica é preservada na Equação 13.11 e na Equação 11.5 (a equação que incorpora apenas a seleção individual); qual seja, a resposta à seleção natural é determinada pelos efeitos no valor adaptativo que são transmissíveis pelo gameta. O primeiro termo na Equação 13.11 tem seu sinal determinado pelo excesso médio do alelo t , a medida fenotípica dos valores adaptativos de diploides portadores que é transmissível por um gameta portador de t . O segundo termo na Equação 13.11 tem seu sinal determinado por k , uma medida fenotípica do impulso meiótico que é atribuída diretamente ao gameta portador de t . Portanto, ambos os termos da Equação 13.11 são medidas gaméticas de fenótipos do valor adaptativo, embora em dois níveis distintos de organização biológica. Ainda precisamos considerar a perspectiva do gameta para se entender a seleção natural. Mesmo quando a seleção natural envolve múltiplos níveis de seleção, a resposta da seleção é sempre filtrada pelo gameta.

A Equação 13.11 também deixa clara a natureza antagonista da seleção individual e gamética, neste caso. Para alelos t , $k > 1/2$, de forma que o segundo termo da Equação 13.11 é positivo para todos p entre 0 e 1. No indivíduo, \bar{w} é uma função estritamente decrescente de p , de forma que um único pico adaptativo para o indivíduo ocorre com $p = 0$, uma vez que a superfície do valor adaptativo diminui com aumento de p . Isso implica que o primeiro termo na Equação 13.11 é sempre negativo para todo p entre 0 e 1. Portanto, a seleção no complexo t está sempre se direcionando em direções opostas para os dois alvos diferentes de seleção. O equilíbrio ocorre quando as magnitudes destas forças seletivas opostas são iguais. Isto é mostrado graficamente na Figura 13.4, a qual mostra os dois componentes de seleção e revela o equilíbrio como o ponto de interseção do segundo componente (~~deriva-meiótica~~) com a negativa do primeiro componente (seleção individual). A Figura 13.4 também mostra que este ponto de equilíbrio é estável. Observe que, abaixo do ponto de equilíbrio, a magnitude do impulso meiótico aumentando p é maior do que a magnitude da seleção individual diminuindo p .

Dessa forma, abaixo do ponto de equilíbrio, o impulso meiótico subjuga a seleção individual e aumenta a frequência do alelo t . Contudo, quando acima do ponto de equilíbrio, o oposto é

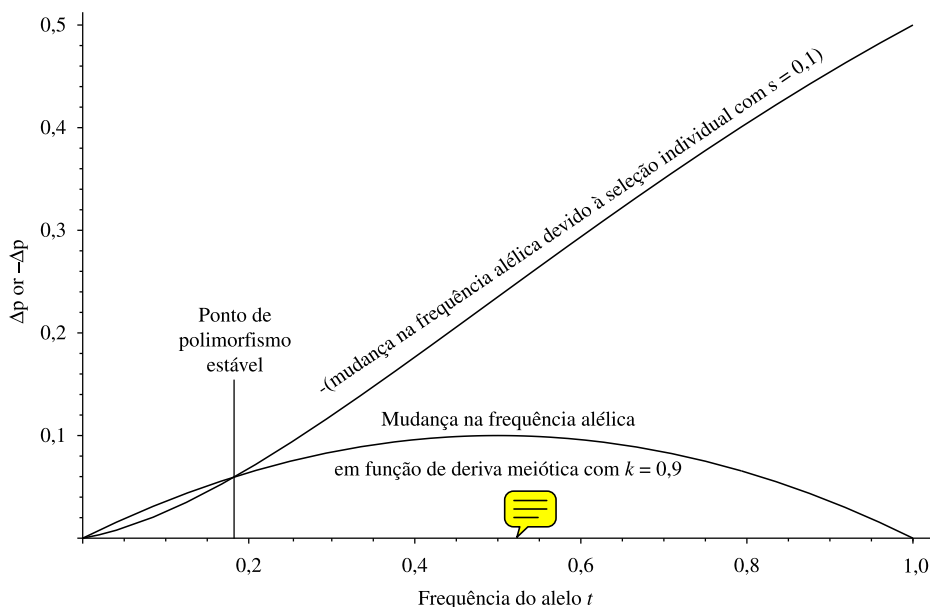


Figura 13.4. Um gráfico dos dois componentes de mudança na frequência alélica t , segundo a equação 13.11, com $k = 0,9$ e $s = 0,1$.

verdade, de forma que a seleção individual subjuga o impulso meiótico e diminui a frequência do alelo t . Portanto, o equilíbrio é seletivamente estável e os polimorfismos comuns dos alelos t não são mais um mistério. Estes polimorfismos simplesmente refletem o balanço entre dois alvos de seleção. Observe que este balanço polimórfico é inexplicável se conhecêssemos apenas a seleção em um nível biológico. Resultados evolutivos aparentemente sem sentido são possíveis quando a unidade de seleção apresenta diversos alvos de seleção, mas olhamos apenas para um único alvo de seleção.

Conversão Gênica Enviesada

A ~~conversão gênica enviesada~~ ocorre na meiose quando um alelo ou um fragmento de DNA converte seu homólogo a seu próprio estado genético em um indivíduo heterozigoto, resultando em razões de segregação não mendelianas. A conversão gênica é uma ocorrência comum durante a meiose e está fortemente associada à recombinação. Geralmente, a conversão gênica desigual é simétrica; isto é, é igualmente provável que cada fragmento homólogo de DNA seja convertido. Entretanto, algumas vezes, quando ocorre a conversão gênica, o estado genético de um alelo ou um fragmento de DNA tem a propriedade de converter preferencialmente seu homólogo a seu próprio estado. A conversão gênica enviesada é um fenótipo com uma base genética subjacente e, portanto, constitui ainda outro alvo de seleção abaixo do nível do indivíduo.

Walsh (1983) examinou um modelo de um locus, dois alelos (A , a) de conversão gênica desigual. Fazemos com que A e a tenham fenótipos diferentes durante a meiose em um indivíduo heterozigoto de tal forma que γ seja a probabilidade de um evento de conversão gênica desigual e β seja a probabilidade condicional de que a converta a A , ~~dado~~ que uma conversão desigual tenha ocorrido. Observe que os dois parâmetros acima descrevem molecularmente o “fenótipo” da conversão gênica em indivíduos heterozigotos. Agora, $1-\gamma$ é a probabilidade

de que nenhuma conversão gênica desigual tenha ocorrido; isto é, a probabilidade de obter uma razão 1:1 com segregação mendeliana em um heterozigoto Aa . Com uma probabilidade $\gamma\beta$, a conversão é enviesada em favor de A , produzindo uma segregação apenas de alelos A naquele evento meiótico de um heterozigoto Aa . Finalmente, com uma probabilidade $\gamma(1-\beta)$, a conversão é enviesada em favor de a , produzindo uma segregação apenas de alelos a naquele evento meiótico de um heterozigoto Aa . Portanto, a razão geral da segregação de heterozigotos Aa será de $1/2(1-\gamma) + \gamma\beta$ alelos A para $1/2(1-\gamma) + \gamma(1-\beta)$ alelos a , em vez da segregação normal 1:1. Observe que esta razão enviesada da segregação pode ser expressa como $k:1-k$, em que $k = 1/2(1-\gamma) + \gamma\beta$. Do ponto de vista da dinâmica evolutiva, a conversão gênica desigual produz a mesma situação que a descrita na Figura 13.3 e na Equação 13.9. Portanto, se a conversão gênica desigual for um único alvo da seleção, devemos observar a fixação de A quando $k > 1/2$, e a fixação de a quando $k < 1/2$.

Da mesma forma que o impulso meiótico, a dinâmica seletiva de um locus afetado por conversão gênica desigual irá interagir fortemente com qualquer impacto seletivo do locus sobre o valor adaptativo do indivíduo. A Equação 13.9 descreve a dinâmica evolutiva tanto da deriva ~~melódica~~ quanto da conversão gênica desigual na ausência de qualquer outro alvo da seleção. Observe que a dinâmica depende não apenas de k , o fenótipo selecionado, mas também de G_{Aa} , a frequência de heterozigotos. Tal dependência é esperada porque a seleção para o impulso meiótico ou a conversão gênica desigual pode apenas ocorrer em heterozigotos. Entretanto, a dependência em G_{Aa} também garante que outras forças evolutivas populacionais influenciem o processo evolutivo. Por exemplo, suponha que tenhamos uma população que não está se acasalando ao acaso de tal forma que $G_{Aa} = 2pq(1-f)$ (ver a Equação 3.1). Então, qualquer sistema de acasalamento que resulte em um f positivo irá diminuir a resposta seletiva a este alvo de seleção, enquanto qualquer sistema de acasalamento que resulte em um f negativo irá aumentar essa resposta. Portanto, espera-se que o impulso meiótico ou a conversão gênica desigual desempenhe apenas um papel menor em uma população de autofecundadores obrigatórios, porque tais populações teriam muito poucos heterozigotos, havendo, portanto, pouca oportunidade para seleção nos heterozigotos.

Em contraste, uma população que está ativamente evitando endogamia criaria condições ótimas para respostas seletivas ~~à deriva meiótica~~ e à conversão desigual. Outro fator populacional seria a subdivisão populacional, que pode também diminuir a frequência de heterozigotos por meio do efeito de Wahlund (Equação 6.24). Portanto, o impulso meiótico e a conversão gênica desigual são menos efetivas em populações subdivididas. Se a população está ainda subdividida em demes locais com tamanhos efetivos de variância e endogamia pequenos, a heterozigosidade é ainda mais reduzida, e o impulso meiótico e a conversão gênica desigual têm ainda menos oportunidade de operar. Portanto, embora o alvo da seleção possa estar abaixo do nível dos indivíduos, a seleção no indivíduo e na população, as forças populacionais tais como o sistema de acasalamento, os padrões de fluxo gênico e a deriva genética modulam fortemente a dinâmica evolutiva de alvos de seleção abaixo do nível do indivíduo.

Transposons

~~Transposons~~ são classes móveis de sequências que estão dispersas no genoma. Existem duas classes amplas de transposons: **transposons de DNA** e **retrotransposons**. Transposons de DNA geralmente movem-se no genoma como pedaços de DNA, cortando-se e se inserindo em novas localizações genômicas. Retrotransposons duplicam-se a partir de um RNA intermediário, geralmente com o transposon original permanecendo em seu sítio original no qual está sendo transcrito. O transcrito de RNA resultante é então reversamente transcrito em DNA, que pode então integrar-se em novas localizações genômicas. De qualquer forma, este fenótipo da transposição é expresso dentro de células e pode ser um alvo de seleção, com a seleção intraindividual favorecendo aquelas sequências que podem fazer mais cópias de si mesmas.


Um transposon que pode fazer diversas cópias de si mesmo e se dispersa no genoma tem uma chance muito maior de ser passado pelo gameta à próxima geração do que outro transposon que tenha uma capacidade limitada de replicação. Por exemplo, um transposon que exista em uma única cópia em um autossomo será passado à próxima geração para apenas metade dos gametas.

Entretanto, um transposon que produziu diversas cópias que estão dispersas em diversas localizações garante que virtualmente todos os gametas na próxima geração possuirão múltiplas cópias. Dessa forma, aqueles transposons mais bem-sucedidos no genoma também terão maior sucesso em se espalhar na população. Como resultado, os genomas de diversos organismos estão carregados de diversos tipos diferentes de transposons, com o número de cópias de tipos particulares de transposons algumas vezes chegando aos milhões. Por exemplo, apenas uma classe de retrotransposons chamada de **HERV** compõe 7% do genoma humano (Prak e Kazazian 2000).

Transposons são unidades de seleção que podem ter múltiplos alvos de seleção. Em adição à seleção dentro de células ou à sua **habilidade** de se transpor e replicar dentro de genomas, transposons frequentemente afetam o valor adaptativo do indivíduo (Cooper 1999; Kidwell e Lisch 2000; Prak e Kazazian 2000). Da mesma forma que vimos para o complexo *t* em camundongos, a dinâmica evolutiva de transposons deve levar em consideração esses múltiplos alvos de seleção, de forma que considerar a evolução de transposons apenas como um DNA “egoísta” é inapropriado e enganador. Por exemplo, diversos tipos de transposons se inseriram no promotor do gene *hsp70Ba* que codifica para a chaperona molecular induzida por estresse *Hsp70* em *Drosophila melanogaster* (Lerman *e cols.* 2003). Tais inserções estão na base da variação natural encontrada na expressão deste gene, que, por sua vez, altera diretamente dois componentes do valor adaptativo individual: tolerância térmica induzível e sucesso reprodutivo feminino.

Outro exemplo é o transposon *Alu*, que existe como cerca de um milhão de cópias por genoma humano. Elementos *Alu* frequentemente se inserem em regiões não codificadoras e modificam a expressão de genes próximos (Cooper 1999). Por exemplo, a capacidade de resposta ao estrógeno do gene de câncer de mama humano (*BRCA1*) parece ter sido conferida por um elemento *Alu* localizado na região promotora daquele gene. Uma sequência *Alu* no último íntron do gene *CD8A* humano **modula** a atividade de um *enhancer* adjacente específico para linfócitos T. Esta sequência *Alu* particular difere em sete nucleotídeos de sua provável sequência *Alu* original. Duas destas mudanças de nucleotídeo estão em uma área da sequência derivada que age como um sítio de ligação de fator de transcrição e a mutagênese sítio-dirigida indica que ambas as substituições de nucleotídeos são necessárias para tal função. Estes resultados sugerem que estas mudanças de nucleotídeos foram devidas à seleção nesta sequência específica *Alu* inserida entre indivíduos. Portanto, esta unidade de seleção *Alu* parece ter sido modulada por seleção positiva para seu impacto fenotípico no indivíduo.

Na verdade, a seleção no indivíduo pode algumas vezes cooptar completamente a evolução subsequente do transposon. Um dos exemplos mais impressionantes disso é o **sistema imune de vertebrados mandibulados**, que monta uma resposta específica ao antígeno à infecção (Agrawal 2000). Vertebrados em geral têm gerações muito mais longas do que os agentes infecciosos que os atacam; apesar disso, o sistema imune dos vertebrados efetivamente permite a geração e a seleção de diversidade genética em uma escala de tempo rápida *dentro* dos indivíduos. Esta diversidade genética não associada a linhagens germinativas pode ser gerada porque nossos genes receptores de antígenos são divididos em segmentos gênicos, chamados V e J, e um terceiro segmento chamado D em alguns loci. Rearranjos de DNA, chamados de recombinação V(D)J, destes segmentos podem ser gerados dentro de células de nosso sistema imune. Este

mecanismo combinatorial gera quantidades imensas de variação na porção de reconhecimento do antígeno do receptor e existem mecanismos para preferencialmente selecionar *em células dentro de indivíduos* aquelas combinações que são mais efetivas em lidar com o agente infeccioso em particular. 

Note que nossa resposta imune representa um tipo de seleção em um nível abaixo do indivíduo e envolve o movimento de elementos de DNA. Tais atributos sugerem que a **recombinação V(D)J** evoluiu de um elemento transponível e estudos recentes de detalhes moleculares deste mecanismo de recombinação indicam fortemente que esta característica única do sistema imune de vertebrados mandibulados evoluiu de um elemento transponível chamado transposon *RAG*. Este novo sistema imune, cooptado de um transposon, constitui uma das mais importantes aquisições adaptativas dos vertebrados mandibulados, uma adaptação que surgiu há 450 milhões de anos e mantém sua significância adaptativa crítica até o presente. De fato, podemos especular sensatamente que humanos, bem como diversos outros vertebrados mandibulados, poderiam nunca ter evoluído não fosse por este transposon *RAG*.

Alguns transposons apresentam um aspecto qualitativamente diferente em sua evolução, não observado em outros alvos de seleção discutidos previamente. Em todos os casos anteriores, independentemente de quão intensa fosse a seleção no nível do indivíduo, a resposta seletiva da unidade de seleção era sempre restrita e modulada pela necessidade de passar à próxima geração por um gameta. Contudo, *alguns transposons têm a capacidade de “infectar” um novo indivíduo em uma forma independente da transmissão gamética. Tal tipo infeccioso de transmissão é chamado de transmissão horizontal, enquanto a transmissão a novos indivíduos por meio do gameta é chamada de transmissão vertical.* A capacidade de alguns transposons para a transmissão horizontal ofusca a linha entre retrovirus e retrotransposons, de forma que em diversos casos nenhuma linha é facilmente discernível. Isto significa que até certo ponto diversos retrotransposons evoluíram como um organismo independente e até certo ponto, como um elemento genético embutido no genoma do hospedeiro. Os casos mais dramáticos de transmissão horizontal são aqueles nos quais o elemento transponível infecta indivíduos de espécies diferentes.

A transmissão horizontal interespecífica pode ser detectada pela reconstrução da filogenia molecular da sequência do transposon encontrada em diversas espécies diferentes em sua comparação à filogenia molecular de algum gene de cópia única da mesma espécie. Se toda a transmissão de transposons for vertical, então as duas filogenias devem coincidir. A transmissão horizontal irá criar incongruências topológicas entre as duas filogenias. Tal incongruência topológica é mostrada na Figura 13.5 para o elemento transponível *P* encontrado em diversas espécies de *Drosophila*. A incongruência topológica mostrada naquela figura requer um mínimo de 11 eventos de transferência horizontal entre as 18 espécies estudadas.

Uma vez que o transposon tenha invadido uma nova espécie por transmissão horizontal, este pode se espalhar rapidamente por transmissão vertical, particularmente se a espécie tiver uma estrutura populacional caracterizada por um sistema de acasalamento ao acaso ou de fuga de endogamia, e muito fluxo gênico. Por exemplo, antes de 1949, elementos *P* não eram geralmente encontrado em linhagens de *Drosophila melanogaster* coletadas ao redor do mundo (Anxolabehere e cols. 1988). A partir da década de 1950, poucas linhagens coletadas nas Américas, no pacífico e na Austrália começaram a ter elementos *P* (Tabela 13.4). Com o tempo, a incidência de linhagens portando elementos *P* tendeu a aumentar nestas áreas geográficas e, além disso, os elementos *P* se dispersaram a populações na Europa, Ásia e África. Portanto, após a transferência horizontal inicial próxima a 1950, levou apenas cerca de 20 anos para os elementos *P* se espalharem globalmente em *D. melanogaster*s.

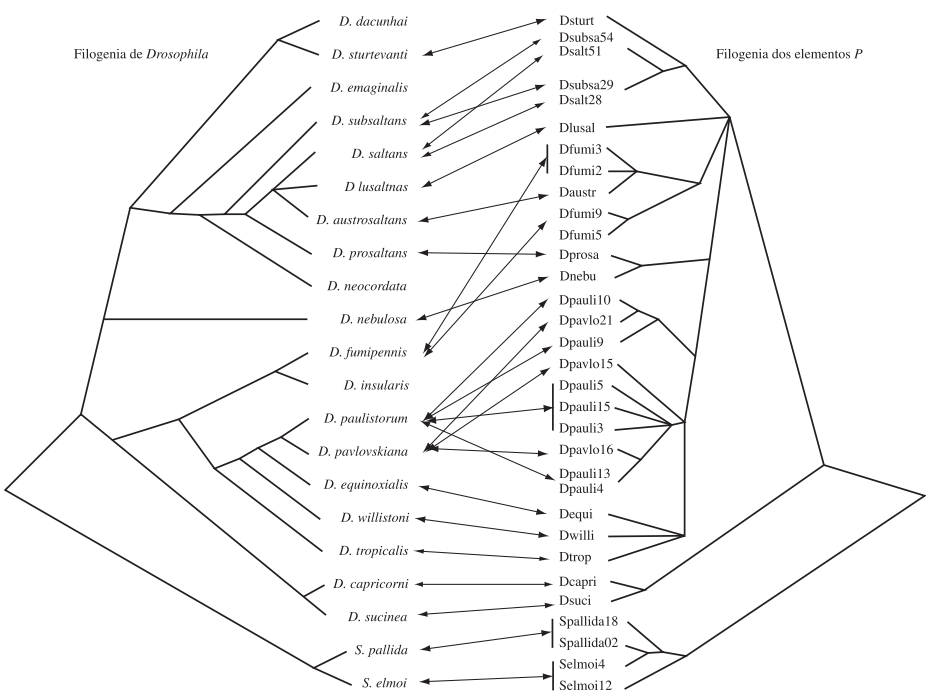


Figura 13.5. Comparação entre as espécies de *Drosophila* e as histórias filogenéticas dos elementos P. As setas de duas pontas unem os clados dos elementos P com as espécies de *Drosophila* das quais foram amostrados. Modificada de Silva e Kidwell (2000).

Ao escapar das restrições da transmissão gamética, alguns elementos intransponíveis adquiriram uma estratégia extraordinária para o sucesso evolutivo. Entretanto, sua evolução como agente infeccioso independente ainda interage com alvos de seleção abaixo e no nível do indivíduo, após a transferência horizontal ter ocorrido. Tais múltiplos níveis de seleção não são mutuamente exclusivos e sim interagem para determinar a resposta destas unidades de seleção notáveis e altamente bem-sucedidas.

Tabela 13.4. Número (porcentagens) de linhagens testadas, coletadas em quatro grandes regiões geográficas durante cinco períodos de tempo sem (~~P-neg~~) e com (P) elementos P. Modificada de Anxolabehere e cols. (1988).

Período	Região geográfica							
	Américas		Europa e Ásia		África		Oriente e Austrália	
	Pneg	P	Pneg	P	Pneg	P	Pneg	P
1920-49	11 (100)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	3 (100)	0 (0)	-	-
1950-59	11 (85)	2 (15)	11 (100)	0 (0)	4 (100)	0 (0)	11 (92)	1 (8)
1960-69	6 (32)	13 (68)	24 (86)	4 (14)	4 (80)	1 (20)	9 (75)	3 (25)
1970-79	4 (8)	49 (92)	35 (51)	33 (49)	4 (68)	2 (33)	9 (39)	14 (61)
1980-86	1 (4)	27 (96)	50 (56)	40 (44)	11 (37)	19 (63)	16 (43)	21 (57)

Troca Desigual em Famílias Multigênicas em Tandem

À medida que transposons espalham-se no genoma, formam o que é conhecido como uma família multigênica, isto é, *diversas cópias do que era originalmente um único elemento de DNA que agora coexistem em localizações diferentes em um único genoma*. No caso de transposons, esta família multigênica é frequentemente dispersa, significando que as cópias não são necessariamente encontradas próximas umas das outras. Outro tipo principal de família multigênica é a família em tandem, na qual as cópias têm de existir adjacentes umas das outras no mesmo cromossomo. Estas categorias não são mutuamente exclusivas por que algumas famílias multigênicas consistem de diversos grupos dispersos no genoma, com cada grupo contendo múltiplas cópias em tandem.

Dentro de famílias em tandem, existem diversos mecanismos de troca desigual que permitem que uma cópia única dessa família seja duplicada e ocupe mais do que uma posição no cromossomo. Um dos mecanismos de troca desigual em famílias em tandem é a conversão gênica e outro mecanismo comum é o crossing-over desigual, como mostrado na Figura 13.6.

Para melhor entender a dinâmica evolutiva de uma família multigênica, devemos estender nosso conceito de homologia genética. Tradicionalmente, a homologia genética refere-se a todas as cópias de um gene que existem em um locus particular, literalmente uma posição no genoma. Da teoria da coalescência (Capítulo 5), esperamos que todas estas cópias sejam descendentes de um único gene ancestral comum, o que correlaciona a homologia genética à ideia mais geral de caracteres homólogos sendo derivados de uma condição ancestral comum. Famílias multigênicas criam problemas com esta definição tradicional de homologia genética. Como pode ser visto na Figura 13.6, o crossing-over desigual pode fazer com que um gene que esteja originalmente em uma única posição ou locus tenha cópias descendentes que ocupam posições ou loci diferentes no mesmo cromossomo. Tais cópias são também homólogas no sentido mais fundamental de serem descendentes de um ancestral comum, mas violam o conceito usual de homologia genética por ocupar loci ou posições diferentes no genoma.

Para resolver esse problema, o conceito de homologia genética foi estendido a ortologia, a definição original da homologia genética de que todas as cópias do gene ocupam o mesmo locus, e paralogia, definida como conjuntos de genes relacionados por descendência de um gene ancestral comum, mas que ocupam loci diferentes no genoma. O crossing-over desigual,

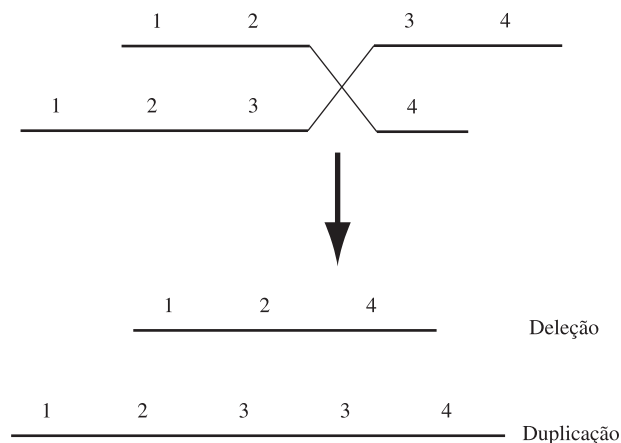


Figura 13.6. Crossing-over desigual em uma família multigênica em tandem. Os números representam cópias em tandem de uma unidade de repetição de DNA.

a conversão gênica de parálogos e a transposição são apenas três mecanismos que podem gerar cópias parálogas de um conjunto de genes originalmente ortólogo. Portanto, elementos genéticos afetados por tal processo representam outro alvo de seleção abaixo do nível do indivíduo.

Como com outros alvos de seleção abaixo do nível de indivíduo, genes em famílias em tandem estão frequentemente associados a múltiplos alvos de seleção. Observem na Figura 13.6 que o crossing-over desigual gera variação no número de cópias do gene da família em tandem e isso também é verdade para outros mecanismos de troca desigual. Entretanto, frequentemente há seleção no indivíduo para o número de cópias da família multigênica. Já vimos um exemplo disso no Capítulo 11, com respeito aos genes codificando para a cadeia α da **hemoglobina**. Normalmente, esta é uma família multigênica simples com apenas duas cópias em tandem (*Hba 1* e *Hba 2*) no cromossomo 16. Como discutido no Capítulo 11, é importante para a saúde do indivíduo adulto que a produção de cadeias α seja equivalente à de cadeias β ; outrossim, ocorrerá o desenvolvimento de uma condição anêmica conhecida como talassemia. Em humanos, essa produção é normalmente balanceada quando a pessoa tem duas cópias ortólogas do locus da cadeia β e as quatro cópias ortólogas/parálogas do locus duplicado da cadeia α . Quanto maior for a discrepância entre o número de cópias da família da cadeia α e o número normal diploide de quatro, mais clinicamente severa será a talassemia (Capítulo 11).

Embora uma condição talassêmica suave possa ser favorecida por seleção natural em um ambiente com malária (Capítulo 11), a seleção natural no indivíduo geralmente favorece aqueles gametas que possuem apenas duas cópias dos genes da cadeia α por causa da talassemia. Portanto, embora o processo de redução e aumento do número de cópias esteja constantemente acontecendo em nossa espécie, a seleção estabilizadora garante que a maioria dos cromossomos 16 em humanos apresente exatamente duas cópias. Uma vez mais, para que possamos entender a evolução mesmo desta simples família em tandem, temos de integrar os efeitos de múltiplos alvos de seleção.

Mecanismos de troca desigual também interagem com outras forças evolutivas populacionais, tais como a deriva genética. Por exemplo, Weir *e cols.* (1985) examinaram os efeitos conjuntos da troca desigual e da deriva genética na determinação da quantidade e do padrão de variação genética em uma família multigênica em tandem. Lembre-se do Capítulo 5, no qual se indicou que a taxa global de fixação de alelos neutros e ortólogos em um locus único é dada por $(2N\mu)[1/(2N)] = \mu$, em que μ é a taxa de mutação neutra e N é o tamanho populacional. Considere agora uma família multigênica em tandem com n repetições em tandem por cromossomo. Assumiremos que n seja uma constante, imitando assim a situação vista com os genes da globina α , nos quais a seleção natural mantém um número n praticamente constante na população. Contudo, assumiremos a neutralidade dos mutantes que surgem nesta família multigênica. Como a troca desigual permite a um gene se espalhar a posições parálogas, existem agora dois componentes para a fixação: a fixação de todas as cópias ortólogas em um locus particular (ou, no sentido da coalescência, descendente de todas as cópias ortólogas do gene ancestral comum), e a fixação de todas as cópias parálogas no mesmo cromossomo para a mesma forma ancestral (no sentido da coalescência, descendente de todas as cópias parálogas no mesmo cromossomo para o gene ancestral comum). Portanto, temos a combinação da fixação na população de todas as cópias ortólogas e a fixação no cromossomo de todas as cópias parálogas. Contudo, em última instância, todos os genes da família gênica são homólogos, de forma que cópias ortólogas e parálogas irão eventualmente alcançar a fixação ou coalescer em um gene ancestral comum. O número total de genes na família gênica é $2Nn$ e, sob neutralidade, todas estas cópias têm igual probabilidade de se tornar o ancestral comum de todos os genes futuros dessa família. Portanto, sob neutralidade, a probabilidade de fixação de qualquer cópia gênica em particular nesta família será $1/(2Nn)$. Mantendo μ como a taxa de mutação neutra por locus, a taxa de surgimento de novas mutações na família como um todo será de $2Nn\mu$. Em analogia à Equação 5.3, a taxa de evolução neutra na família multigênica será:

$$\text{Taxa de Evolução Neutra} = \frac{1}{2Nn} \times 2Nn\mu = \mu \quad (13.12)$$

A Equação 13.12 revela uma conclusão surpreendente: a dinâmica evolutiva de famílias multigênicas sob **deriva genética** e mutação neutra quando acoplada a mecanismo(s) molecular(es) de fixação paráloga é a mesma que aquela de um locus único ao longo de extensos períodos de tempo evolutivo. Portanto, a família inteira, independentemente de n , evolui sob neutralidade como se fosse um locus único. O impacto evolutivo da troca desigual é invisível na Equação 13.12.

As Equações 5.3 e 13.12 apenas se referem à dinâmica evolutiva por um longo período e são baseadas na coalescência final de todas as cópias ortólogas e parálogas a um gene ancestral comum, sem importar quanto tempo levará para que esta coalescência ocorra. Entretanto, em escalas de tempo mais curtas, o tempo para coalescência, tanto no sentido ortólogo quanto parálogo, importa. Como vimos no Capítulo 5, levam em média $4N$ gerações para que seja alcançada a fixação populacional (coalescência ao gene ancestral comum) para todas as cópias ortólogas em um locus em particular. Weir *e cols.* (1985) mostraram que o tempo esperado para a coalescência para todas as cópias ortólogas e parálogas é dado por:

$$\text{Tempo Esperado para Fixação} = \begin{cases} 4N & \text{quando } \alpha > \frac{1}{2N} \\ \frac{2}{\alpha} & \text{quando } \alpha \leq \frac{1}{2N} \end{cases} \quad (13.13)$$

Em que α é a probabilidade de um gene converter (por qualquer mecanismo molecular aplicável) um gene parálogo para seu estado.

No primeiro caso da Equação 13.13, a evolução procederá com a mesma dinâmica coalescente do sistema de locus único. Em particular, o parâmetro α , que mede a intensidade das forças moleculares causando uma mudança paráloga, não tem impacto no tempo esperado de fixação. Observe que as forças moleculares tornam-se irrelevantes quando α é forte em relação às forças populacionais de deriva genética, cuja força, como vimos no Capítulo 4, é medida por $1/(2N)$. Quando $\alpha > 1/(2N)$, um gene se dispersa a posições parálogas nos cromossomos mais rapidamente do que a deriva causa a fixação ortóloga entre os cromossomos. Como resultado, quando a fixação ortóloga tiver ocorrido para um cromossomo particular, a fixação paráloga já terá ocorrido naquele cromossomo. Portanto, a fixação ortóloga é o passo limitante da fixação global em uma família multigênica quando a deriva é uma força evolutiva fraca em comparação às forças moleculares de conversão paráloga. Como estão ocorrendo mutações ao longo deste processo, a dinâmica de rápida fixação de cópias parálogas em relação à fixação populacional de cópias ortólogas significa que uma parcela maior da variação genética em famílias multigênicas existirá como diferenças entre cromossomos na população do que entre cópias parálogas em um cromossomo no genoma.

No segundo caso na Equação 13.13, as forças moleculares de troca paráloga são tão fortes ou fracas quanto a força da deriva genética na população. Isto significa que a fixação ortóloga na população tenderá a ocorrer em qualquer locus tão ou mais rapidamente do que a fixação de cópias parálogas no cromossomo. Portanto, o tempo de fixação total de todas as cópias ortólogas e parálogas será limitado pela taxa de fixação paráloga. Assim, o tempo de fixação total será uma função de α e a deriva genética não influenciará esse tempo esperado. Nesse caso, haverá muito mais variação entre cópias parálogas em um cromossomo, com o nível da variação aumentando à medida que α diminui.

Observe que o fenótipo molecular (medido por α) é importante para se determinar a dinâmica evolutiva da fixação e os padrões de variação neutra *apenas* quando o fenótipo molecular é *fraco* em relação à força evolutiva populacional da deriva genética. Em primeira instância, isso pode parecer contraintuitivo e, de fato, alguns pesquisadores já argumentaram que uma forte força molecular irá sobrepujar processos populacionais (Dover 1982). Entretanto, o modelo de Weir *e cols.* (1985) mostra o oposto: fortes forças moleculares neste caso acentuam a importância de forças evolutivas populacionais. A resolução deste paradoxo é o foco da variação genética populacional e a dinâmica da população no tempo, o foco padrão da teoria microevolutiva. Uma forte força que resulte em uma rápida fixação terá pouco impacto nos níveis de variação por longos períodos de tempo; por outro lado, uma força fraca pode trazer contribuições substanciais à variação durante aquele longo período de tempo. De fato, já vimos este fenômeno antes. No Capítulo 5, investigamos o nível de variação genética neutra encontrado em uma população como uma função de μ e da deriva genética.

Uma das descobertas fundamentais da teoria neutralista de Kimura foi a verificação de que uma grande quantidade de variação genética pode ser mantida em populações cuja única força evolutiva populacional é a deriva. Como mostrado na Equação 5.7, os níveis de variação neutra aumentam à medida que a deriva torna-se mais fraca (aumenta o N). A conclusão surpreendente da teoria neutralista foi que a deriva genética era uma força evolutiva importante mesmo em populações grandes, não apenas em populações pequenas, e que de fato populações maiores terão mais variação genética influenciada pela deriva do que populações pequenas (Capítulo 5). Dizer então que uma força evolutiva é fraca não é o mesmo que dizer que ela não seja importante em evolução; frequentemente, significa exatamente o oposto.

A Equação 13.13 tem ainda outra implicação importante, quando os processos moleculares de troca desigual são mais fortes do que a deriva. Suponha que uma família multigênica seja criada por um evento de duplicação gênica em uma espécie ancestral que, subsequentemente, dá origem a duas ou mais espécies atuais (Figura 13.7). Se não houve nenhum mecanismo molecular de troca desigual, uma mutação não poderia ter se espalhado de seu locus original para localizações parálogas. Portanto, as cópias parálogas em uma espécie não iriam coalescer até algum tempo *anterior* à duplicação gênica original na espécie ancestral (Figura 13.7A), implicando que devam ser bem divergentes umas das outras.

Em contraste, genes ortólogos entre as espécies atuais devem coalescer durante o tempo do evento original de duplicação (Figura 13.7A). Portanto, sem um mecanismo de dispersão paráloga de novos mutantes, as comparações ortólogas *entre* espécies devem ser mais similares do que comparações parálogas *dentro da* espécie (Figura 13.6A). Contudo, quando as forças moleculares para dispersão paráloga são fortes, todos os genes ortólogos e parálogos devem coalescer em uma espécie dentro do tempo esperado de $4N$ gerações. Geralmente, $4N$ será muito menor do que o tempo no qual a especiação ocorreu no passado. Por causa da convergência de famílias multigênicas inteiras a uma dinâmica coalescente de locus único sob mecanismos fortes de troca desigual, as comparações ortólogas entre espécies devem ser muito mais divergentes do que comparações parálogas dentro das espécies (Figura 13.7B). Tal padrão é chamado de *evolução em concerto*, porque todas as cópias de uma família multigênica evoluem em conjunto, como em um concerto, compartilhando as mesmas substituições mutacionais que discriminam uma espécie da outra. Diversas famílias multigênicas apresentam, de fato, este padrão de evolução em concerto, como esperado pela Equação 13.13.

Para todos os exemplos de alvos de seleção abaixo do nível do indivíduo, vimos que é o balanço entre forças moleculares e forças populacionais que determinam o desenlace evolutivo. Uma única unidade de seleção pode ter alvos de seleção tanto meióticos como moleculares quando no indivíduo, e todos os alvos de seleção devem ser considerados para determinarmos

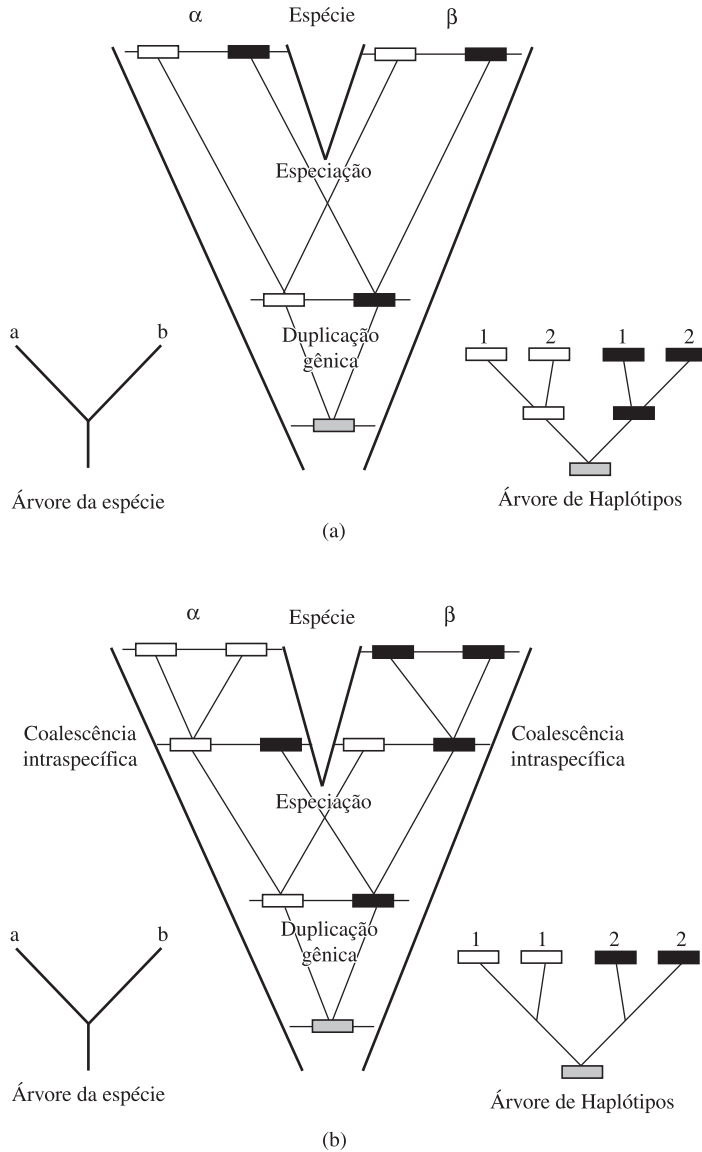


Figura 13.7. Evolução de um locus duplicado em tandem sem mecanismos de troca entre cópias parálogas intraespecíficas (A) e com mecanismos de trocas parálogas (B). Em ambos os painéis, são mostradas uma árvore da espécie (à esquerda) e uma árvore de haplótipos (à direita). As duas árvores são reunidas na parte central, com as linhas espessas representando a árvore da espécie, e as linhas finas, a árvore de haplótipos nela encaixada. Um gene ancestral, mostrado em cinza, está depois duplicado em cópias parálogas, apresentadas inicialmente em preto e branco, na espécie ancestral comum e nas espécies atuais α e β .

como esta unidade de seleção responderá. Mesmo naqueles casos em que um único alvo da seleção está abaixo do indivíduo, os processos intraindividuais determinantes deste alvo de seleção ainda são limitados e modulados pelas forças evolutivas populacionais, tais como o sistema de acasalamento ou a deriva genética. É ilusório e inapropriado pensarmos sobre a

seleção abaixo do indivíduo como separada ou independente da evolução em outros níveis biológicos.

ALVOS DA SELEÇÃO ACIMA DO INDIVÍDUO

Diversos fenótipos emergem das interações entre dois ou mais indivíduos. Se tais interações são recorrentes ao longo das gerações, terão continuidade no tempo e podem ser alvo de seleção. Alvos surgindo das interações entre indivíduos não são difíceis de serem encontrados. Por exemplo, dos três maiores componentes do valor adaptativo delineados no Capítulo 11, dois em geral são mais apropriadamente atribuídos a um par de indivíduos interagindo: o sucesso reprodutivo e a fertilidade/fecundidade. Um indivíduo em uma espécie não tem de fato um fenótipo para o sucesso reprodutivo ou fertilidade; tais fenótipos viram uma realidade biológica apenas no contexto da interação com outro indivíduo. Outro alvo da seleção é a competição intraespecífica, um fenótipo enfatizado como importante por Darwin em sua teoria da seleção natural. Entretanto, a competição também alcança uma realidade biológica apenas no contexto de interações entre indivíduos. É sempre possível atribuir um fenótipo médio aos indivíduos participando de tais interações, mas é biologicamente mais acurado atribuir tais fenótipos aos indivíduos que interagem do que a qualquer indivíduo em particular. Similarmente, indivíduos que são aparentados, particularmente em espécies que têm estrutura familiar, frequentemente interagem de formas complexas que podem afetar seus valores adaptativos. Como veremos nesta seção, novas propriedades qualitativas da seleção natural emergem quando atribuídos tais fenótipos da interação diretamente ao conjunto de indivíduos que interagem em vez de atribuir a cada indivíduo, como uma entidade separada.

Seleção Sexual

Seleção sexual refere-se à seleção afetando eventos que levam ou não ao sucesso reprodutivo. Vários destes eventos emergem das interações entre indivíduos e, portanto, constituem alvos de seleção acima do nível do indivíduo. Tais alvos sob a seleção sexual são frequentemente divididos em dois tipos:

- Seleção intrasexual, que surge da competição por parceiros entre indivíduos do mesmo sexo; e
- Seleção intersexual, que surge das interações entre indivíduos de sexo oposto que levam ou não ao acasalamento.

Como vimos na seção anterior, uma única unidade de seleção pode ter múltiplos alvos de seleção e o mesmo pode ocorrer para caracteres sob seleção sexual. Por exemplo, machos do grilo, *Gryllus integer*, produzem um trinado como som de acasalamento que atrai fêmeas, resultando em um maior sucesso reprodutivo. Fêmeas do grilo preferem chamados do macho que são próximos à média da população para o número de pulsos por gorjeio. Portanto, a seleção sexual que surge desta interação entre machos e fêmeas é estabilizadora para o fenótipo do número de pulsos. Entretanto, fêmeas grávidas da mosca parasitoide *Ormia ochracea* usam este mesmo som para localizar novas vítimas e, de fato, preferem o mesmo número de pulsos que a fêmea do grilo. Uma vez parasitado, o macho morre em cerca de sete dias, de forma que os machos com sons preferidos por fêmeas também têm viabilidades mais baixas, o que seleciona machos com sons distintos da média. Como consequência, os alvos seletivos são antagonistas e juntos mantêm um alto nível de variação genética para o som de chamado dos machos nesta espécie, da mesma forma que os alvos antagonistas de seleção mantêm o polimorfismo no complexo *t* em camundongos.

Não somente uma única unidade de seleção pode ter múltiplos alvos de seleção, mas também um único alvo de seleção pode induzir respostas seletivas em múltiplas unidades de seleção. Os alvos de seleção sexual frequentemente são direcionados a múltiplas unidades de seleção, porque seleção intersexual e intrasexual são comumente inter-relacionadas, resultando em conflitos que direcionam respostas seletivas a unidades diferentes de seleção em ambos os sexos. Por exemplo, machos da borboleta *Pieris napi* tentam se acasalar com diversas fêmeas e o sucesso reprodutivo do macho tipicamente aumenta com o número de acasalamentos realizados (Wedell 2001). Fêmeas também podem se acasalar mais de uma vez durante o ciclo reprodutivo e, se há sobreposição nos ejaculados, o sucesso reprodutivo de um ou mais dos machos que se acasalou com uma fêmea – a qual se acasalou múltiplas vezes – pode diminuir em relação ao que seria se não houvesse sobreposição dos ejaculados; tal fenômeno é conhecido como competição de esperma, que é um tipo de competição entre machos.

Fêmeas dessa espécie passam por um período de não receptividade para o acasalamento e a duração desse período tem um componente genético. Outro componente da variação fenotípica no período de não receptividade é o grau de enchimento do órgão de estocagem de esperma da fêmea; quanto mais cheio estiver este órgão, menos propensa estará a fêmea a se reproduzir. Tal resposta pelas fêmeas normalmente garante que elas se reproduzam com frequência suficiente para sempre ter esperma disponível. Portanto, o componente genético da duração do período de não receptividade da fêmea como uma resposta à quantidade de esperma estocado pode servir como uma unidade de seleção que surge das interações reprodutivas entre os sexos.

A variação fenotípica no período de receptividade da fêmea também cria variação na quantidade de competição intrasexual no esperma. Machos de borboletas produzem dois tipos de esperma: com espermatozoides normais e pirênicos capazes de fertilização e com espermatozoides apirênicos anucleados, que não são capazes de fertilização. Até cerca de 90% do esperma pode ser apirênico. Tais espermatozoides podem fornecer nutrientes à fêmea que podem afetar seu sucesso reprodutivo e tais espermatozoides não funcionais também ocupam o órgão de estocagem de esperma. Esses espermatozoides não funcionais têm um impacto importante na diminuição da receptividade da fêmea a outros machos. Assim, o ejaculado, o principal indicador do sucesso do macho na seleção intersexual, também foi fortemente modulado pela competição intrasexual entre machos. Portanto, os genes afetando a produção de espermatozoide não funcional em machos fornecem uma segunda unidade de seleção.

No Capítulo 10, vimos que, quando os fenótipos surgem de arquiteturas genéticas caracterizadas por epistasia (interações entre loci), existe uma aparente confusão entre supostas causações da variação fenotípica e de sua frequência (lembre-se da Figura 10.15). O mesmo ocorre quando o fenótipo do valor adaptativo surge das interações entre dois ou mais indivíduos. Em geral, *a seleção que surge das interações entre indivíduos é dependente de frequência quando o valor adaptativo é obtido de uma média de fatores que interagem no intuito de atribuir uma medida de valor adaptativo a indivíduos.*

Com a seleção sexual, os outros fatores que interagem são outros indivíduos com um dado genótipo. Portanto, espera-se que o sucesso reprodutivo ou a fertilidade de um indivíduo dependa dos atributos do indivíduo e das frequências dos genótipos na população. Tal dependência das frequências do genótipo foi revelada em uma das primeiras estimativas empíricas de sucesso reprodutivo masculino (Ehrman 1966; 1967). Duas inversões, *AR* e *CH*, comportam-se como alelos polimórficos em *Drosophila pseudoobscura*. Foram realizados experimentos para se estimar o sucesso reprodutivo dos machos de três genótipos, *AR/AR*, *AR/CH* e *CH/CH*. O sucesso reprodutivo do macho foi estimado pelo número de cruzamentos alcançado por cada genótipo masculino dividido pelo número esperado de acasalamentos para aquele genótipo em um modelo neutro com acasalamento ao acaso. O sucesso reprodutivo

foi medido em diversas populações diferentes para uma amplitude de frequências genotípicas. Anderson (1969) encontrou que o sucesso reprodutivo dos dados de Ehrman adequam-se bem a equações da forma:

$$0.6 + \alpha_{ij} / G_{ij} \quad (13.14)$$

Em que G_{ij} é a frequência do genótipo ij , e α_{ij} é uma constante empiricamente derivada, que pondera o sucesso reprodutivo dependente de frequência de machos com o genótipo ij .

Note que o sucesso reprodutivo de qualquer genótipo masculino é inversamente proporcional à sua frequência, um resultado frequentemente descrito como a vantagem reprodutiva do macho raro. As constantes α obtidas para estes três genótipos de inversões foram 0,2 para AR/AR , 0,1 para AR/CH e 0,05 para CH/CH . Generalizaremos estes valores de α para x , y e z , respectivamente para os três genótipos. Observe que o valor de α do heterozigoto AR/CH parece intermediário entre os valores α dos dois homozigotos (codominância) e parece que deve haver seleção direcional favorecendo o genótipo AR/AR , porque tem o maior termo α . Um gráfico para o sucesso reprodutivo masculino usando estes valores também mostra que para todas as frequências genotípicas masculinas, o genótipo AR/AR tem o valor adaptativo mais alto e o genótipo CH/CH tem o mais baixo (Figura 13.8). Este gráfico também parece implicar que deveria haver uma seleção direcional favorecendo o genótipo AR/AR . Contudo, nem todos os machos são encontrados com frequências genotípicas iguais na maioria das populações, de forma que esta aparente superioridade de AR/AR pode ser violada em diversas populações.

Para vermos isso, considere o seguinte modelo. Assumiremos que o valor adaptativo feminino não seja afetado por este polimorfismo. Portanto, definimos o valor adaptativo relativo de todos os genótipos femininos como iguais a 1. Assumimos o valor adaptativo dos três genótipos masculinos como dados abaixo. Então, o valor adaptativo feminino médio será um e

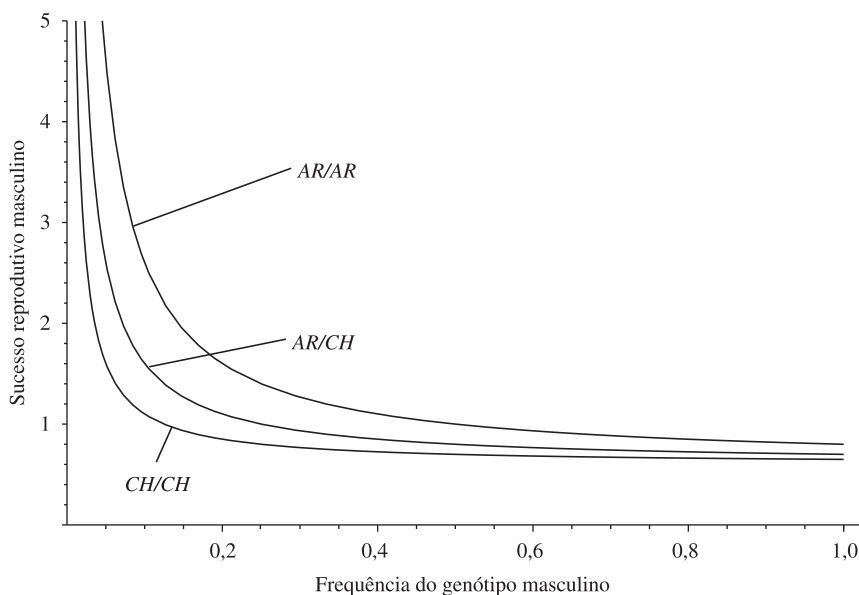


Figura 13.8. Um gráfico do sucesso reprodutivo masculino para os três genótipos AR/AR , AR/CH e CH/CH em *Drosophila pseudoobscura*, como uma função da frequência genotípica masculina. Segundo o modelo de valor adaptativo fornecido em Anderson (1969).

o valor adaptativo masculino médio (observando que a soma das três frequências genótípicas masculinas deve ser igual a um), será

$$\begin{aligned}\bar{w}_{macho} &= G_{AR/AR} \left(0,6 + \frac{x}{G_{AR/AR}} \right) + G_{AR/CH} \left(0,6 + \frac{y}{G_{AR/CH}} \right) + G_{CH/CH} \left(0,6 + \frac{z}{G_{CH/CH}} \right) \\ &= 0,6 + x + y + z\end{aligned}\quad (13.15)$$

Equivalente-se, dessa forma, a 0,95 para os valores empíricos de x , y e z dados acima.

Assumindo uma razão sexual de 50:50, o valor adaptativo médio para uma população com esses três genótipos será $1/2(1) + 1/2(0,95) = 0,975$. Observe que neste caso o valor adaptativo médio é uma constante para todas as frequências genótípicas possíveis. Lembre-se do **teorema fundamental de seleção natural de Fisher** do Capítulo 11 e do conceito de uma **superfície adaptativa**. Como o valor adaptativo médio é uma constante em todo o espaço genotípico, não há pico adaptativo e não há possibilidade de seleção de qualquer tipo que aumente o valor adaptativo médio. Isso significa que não há seleção ou que há seleção nesse caso, mas de forma a violar ou, no mínimo, tornar irrelevante o teorema fundamental de Fisher?

Para responder a essas questões, simplificaremos o modelo ao assumir frequências genótípicas de Hardy-Weinberg em cada geração (embora não estejamos assumindo que as frequências alélicas sejam constantes entre gerações). Obviamente, o acasalamento não será totalmente aleatório neste caso, mas grandes desvios da expectativa de acasalamentos aleatórios ocorrerão apenas para genótipos muito raros (Figura 13.8), de forma que podemos utilizar as expectativas de Hardy-Weinberg para aproximar as frequências genótípicas populacionais em geral em cada geração. Apesar da superfície achatada do valor adaptativo, podemos ver se evolução está ocorrendo por seleção natural pela observação da constância da frequência alélica. Como não há diferenças de valor adaptativo entre as fêmeas, não há mudança na frequência alélica na metade dos gametas contribuídos pelas fêmeas. Usando o modelo apresentado na Figura 11.2, com todos os componentes de valor adaptativo firmados em um, com exceção do sucesso reprodutivo, para o qual usamos $m_{ij} = 0,6 + \alpha_{ij}/G_{ij}$, e usando as frequências genótípicas de Hardy-Weinberg, a frequência alélica p' de AR na metade masculina do pool gamético que começou com a frequência inicial de p será:

$$\begin{aligned}p' &= \frac{p^2 \left(0,6 + \frac{x}{p^2} \right) + pq \left(0,6 + \frac{y}{2pq} \right)}{\bar{w}_{machos}} \\ &= \frac{0,6p + x + y/2}{0,6 + x + y + z}\end{aligned}\quad (13.16)$$

Portanto, a mudança na frequência alélica nos gametas derivados de machos será dada por:

$$\begin{aligned}\Delta p &= p' - p = \frac{0,6p + x + y/2}{0,6 + x + y + z} - p \\ &= \frac{x + y/2 - p(x + y + z)}{0,6 + x + y + z} \\ &= \frac{p}{\bar{w}_{machos}} \left[p \left(0,6 + \frac{x}{p^2} \right) + q \left(0,6 + \frac{y}{2pq} \right) - \bar{w}_{machos} \right] \\ &= \frac{p}{\bar{w}_{machos}} a_{AR}\end{aligned}\quad (13.17)$$

Em que a_{AR} é o excesso médio masculino do alelo AR para o fenótipo de sucesso reprodutivo masculino (valor adaptativo), como dado nos colchetes da Equação 13.17.

Note que em geral $\Delta p \neq 0$, de forma que a diferença no valor adaptativo associado com o sucesso reprodutivo masculino está de fato induzindo a evolução por seleção natural. Portanto, o teorema fundamental de Fisher é violado nesse caso porque a seleção está induzindo mudança evolutiva, mas sem mudança no valor adaptativo médio. A violação do teorema de Fisher é uma propriedade geral de modelos de valor adaptativo dependentes de frequência e isso constitui uma grande limitação deste teorema, uma vez que processos dependentes de frequência surgem comumente. Entretanto, observe que a Equação 13.17 é simplesmente um caso especial da Equação 11.5, de forma que uma vez mais vemos que a seleção é dirigida do ponto de vista do gameta, mesmo que o alvo de seleção esteja entre indivíduos que interagem. Portanto, a estratégia de genótipos mensurados para a seleção descrita na Equação 11.5 é aplicável a um conjunto mais amplo de situações seletivas do que o teorema fundamental de Fisher.

Como a Equação 13.17 é um caso especial da Equação 11.5 e como nenhuma mudança na frequência alélica é induzida em gametas derivados de fêmeas deste modelo, o equilíbrio seletivo definido pela variação no sucesso reprodutivo masculino ocorre quando o excesso médio do sucesso reprodutivo masculino é igual a zero. Tornando o termo entre colchetes na Equação 13.17 igual a zero e resolvendo para p , a frequência alélica em equilíbrio será:

$$p_{eq} = \frac{x + y / 2}{0,6 + x + y + z} \quad (13.18)$$

Usando os valores derivados empiricamente fornecidos anteriormente, o equilíbrio seletivo na população de *Drosophila pseudoobscura* deveria ser 0,71. Para ver se este equilíbrio é estável, a Equação 13.17 nos diz que precisamos olhar para o sinal do excesso médio do sucesso reprodutivo acima e abaixo da frequência no equilíbrio. Se $p = 0,75$, então o valor masculino de $a_{AR} = -0,017$ e a frequência do alelo “ AR ” diminui de volta ao ponto de equilíbrio. Da mesma forma, quando $p = 0,6$, então o valor masculino de $a_{AR} = 0,067$ e a seleção aumenta a frequência de “ AR ” até que alcance o ponto de equilíbrio. Portanto, existe um equilíbrio balanceado estável associado com essa seleção. Do ponto de vista do gameta, como medido pelos excessos médios, existe um pico adaptativo (Curtisinger 1984) e os gametas estão nesse pico quando $p = 0,71$. Contudo, este pico não é “visível” quando atribuímos os valores adaptativos aos indivíduos, um processo que resulta em uma paisagem adaptativa achatada com valor adaptativo constante de 0,975. De fato, este equilíbrio seletivo que não tem impacto no valor adaptativo médio parece ainda mais peculiar quando observamos os valores adaptativos reais atribuídos aos indivíduos. Substituindo as frequências genotípicas de $p = 0,71$ nas Equações 13.14 com o valor empírico de α , os valores adaptativos no equilíbrio atribuídos aos três genótipos masculinos serão 0,997 para AR/AR , 0,843 para AR/CH e 1,195 para CH/CH . Note que, no equilíbrio, o sucesso reprodutivo masculino do heterozigoto é menor do que o de ambos os homozigotos. Normalmente, isso sugeriria um equilíbrio instável, apesar de os cálculos de excesso médio terem mostrado que este é um equilíbrio estável. O excesso médio da população e os valores adaptativos de genótipos individuais são ou não informativos ou, pior, enganadores, quando buscamos entender o equilíbrio e a dinâmica seletivos que surgem do sucesso reprodutivo dependente de frequência. Alvos da seleção acima do nível do indivíduo levam a diversos paradoxos quando tentamos atribuir valores adaptativos a indivíduos em vez de atribuir a conjuntos de indivíduos. O alvo de seleção não está no nível do indivíduo, neste caso, e é isso que provoca o estranho comportamento dos valores adaptativos atribuídos a indivíduos.

Apenas se considerarmos a perspectiva do gameta como medida pelos excessos médios, podemos prever com sucesso o equilíbrio seletivo e as propriedades estáveis. Curtisinger (1984) mostrou que estas funções dos excessos médios são em geral verdadeiras para a seleção dependente de frequência, assim como alvos de seleção para níveis mais baixos, como o

impulso meiótico. Portanto, a chave para o entendimento da resposta seletiva à seleção natural permanece em se considerar a perspectiva gamética independentemente do alvo de seleção. Quando o alvo da seleção está abaixo do indivíduo, os gametas podem ter fenótipos diretamente selecionáveis ou podem ser eles próprios os portadores das consequências neste nível seletivo mais baixo. Apenas quando o elemento do DNA pode ser transmitido às gerações futuras por um veículo que não o gameta (tal como alguns transposons) é que a importância do gameta pode ser contornada. Os Capítulos 11 e 12 mostraram que a seleção no indivíduo é determinada pelo excesso médio do gameta e que as respostas seletivas não podem ser alcançadas apenas utilizando-se o conhecimento dos valores adaptativos individuais. Vemos agora que mesmo quando valores adaptativos surgem de um conjunto interativo de indivíduos, o excesso médio ainda mantém sua importância seletiva.

Fertilidade

Fertilidade é o componente do valor adaptativo que surge inerentemente da interação de um par de indivíduos que se acasala. Um indivíduo que não é capaz de se autofecundar não pode apresentar o fenótipo, exceto no contexto de uma interação com um parceiro. Por exemplo, em humanos, o locus do **grupo sanguíneo ABO** tem três alelos comuns que determinam o tipo sanguíneo ABO (Capítulo 7). O conhecimento do tipo sanguíneo ABO individual é clinicamente importante, porque a transfusão de sangue de doador portando um antígeno (A e/ou B) não encontrado no recipiente pode criar uma reação imunológica potencialmente letal no receptor. Se houver vazamento do sangue por meio da placenta, uma mãe pode estabelecer uma reação imune contra um feto em desenvolvimento que apresente antígenos não encontrados na mãe. Isto resulta em um aumento significativo na taxa de abortos espontâneos naqueles casais que têm genótipos *ABO* que produzem combinações ABO materno-fetais incompatíveis (Takano e Miller 1972). No sistema ABO, o mesmo genótipo individual pode ter fertilidades drasticamente diferentes no contexto de parceiros diferentes. Por exemplo, uma mulher tipo O casada com um homem tipo O não teria nenhum risco de abortos espontâneos induzidos por ABO, mas uma mulher tipo O casada com um homem tipo AB teria tal risco a cada gravidez. Portanto, a fertilidade não é um atributo individual, mas sim o atributo de um par de indivíduos que se acasala.

Para modelar a fertilidade como alvo de seleção em pares que se acasalam, como antes, simplificamos nosso modelo; porém, assumimos acasalamento ao acaso e uma aproximação em cada geração a frequências genotípicas de Hardy-Weinberg. A Tabela 13.5 nos mostra um modelo com um locus e dois alelos (*A* e *a*) em uma população que se acasala ao acaso pela inserção de um componente da fertilidade no modelo original de Weinberg, dado na Tabela 2.3. Note que a fertilidade é atribuída *diretamente* ao par que se acasala, em vez de atribuir a um indivíduo na Tabela 13.5. Observe ainda que as fertilidades atribuídas ao verdadeiro alvo de seleção *não são* dependentes de frequência, mas sim constantes. Entretanto, no final da tabela, as fertilidades efetivas (b_{ij}) são atribuídas aos genótipos individuais, no intuito de prever as frequências genotípicas na próxima geração. Tais “fertilidades” individuais são dependentes de frequência. A Tabela 13.5 torna explícito que o aparecimento de um valor adaptativo dependente de frequência no nível do indivíduo é resultado do mapeamento no indivíduo do valor adaptativo constante de um alvo de seleção em grupos de indivíduos que interagem. Em tal mapeamento do valor adaptativo, as frequências dos agentes interativos confundem-se com uma aparente causação do valor adaptativo individual.

Uma vez que b_{ij} dependentes de frequência tenham sido definidos e atribuídos a genótipos individuais, a resposta seletiva mostrada na linha de frequência genotípica da próxima geração irá aparecer similar aos modelos de valor adaptativo constante apresentados no Capítulo 11, de forma que uma vez mais podemos usar os excessos médios normais dos b_{ij} para calcular a mudança na frequência alélica e determinar o equilíbrio potencial e suas estabilidades. Contudo,

Tabela 13.5. Modelo de fertilidade em uma população com acasalamento ao acaso com dois alelos (A e a) em um locus autossômico com uma frequência inicial p do alelo A. Os efeitos dependentes do sexo são ignorados; portanto, acasalamentos como AA \times Aa e Aa \times AA são considerados equivalentes e, em consequência, suas frequências são somadas. A fertilidade média dos pares de acasalamento, ponderada por suas frequências, é dada por $\bar{b} = p^4b_1 + 4p^3q^2b_2 + 2p^2q^2b_3 + 4p^2q^2b_4 + 4pq^3b_5 + q^4b_6$.

Par no acasalamento	Frequência	Fertilidade	Probabilidades mendelianas da progênie (zigotos)		
			AA	Aa	aa
AA \times AA	$p^2 \times p^2 = p^4$	B_1	1	0	0
AA \times Aa	$2.p^2 \times 2pq = 4p^3q$	B_2	1/2	1/2	0
AA \times aa	$2.p^2 \times q^2 = 2p^2q^2$	B_3	0	1	0
Aa \times Aa	$2pq \times 2pq = 4p^2q^2$	B_4	1/4	1/2	1/4
Aa \times aa	$2.2pq \times q^2 = 4pq^3$	B_5	0	1/2	1/2
aa \times aa	$q^2 \times q^2 = q^4$	B_6	0	0	1
Frequência genotípica na próxima geração:			$\frac{p^4b_1 + 2p^3qb_2 + p^2q^2b_4}{\bar{b}} =$	$\frac{2p^3qb_2 + 2p^2q^2b_3 + 2p^2q^2b_4 + 2pq^3b_5}{\bar{b}} =$	$\frac{p^2q^2b_4 + 2pq^3b_5 + q^4b_6}{\bar{b}} =$
			$= p^2 \frac{b_{4A}}{\bar{b}}$	$= 2pq \frac{b_{Aa}}{\bar{b}}$	$= q^2 \frac{b_{aa}}{\bar{b}}$
Em que o b_{ij} é =			$p^2b_1 + 2pq^2b_2 + q^2b_4$	$p^2b_2 + 2pq(\frac{1}{2}b_3 + \frac{1}{2}b_4) + q^2b_5$	$p^2b_4 + 2pq^3b_5 + q^2b_6$

um exame mais detalhado das formas destes b_{ij} na Tabela 13.5 revela outra complexidade que pode surgir quando o alvo da seleção está acima do indivíduo. Biologicamente, os b_{ij} são a fertilidade média dos *pares que se acasalam* (os alvos de seleção), dado que uma progênie de genótipo ij seja produzida. Em contraste, considere as fertilidades médias, \bar{b}_{ij} , dos *indivíduos* com genótipo ij sob acasalamento ao acaso:

$$\begin{aligned}\bar{b}_{AA} &= p^2 b_1 + 2pq b_2 + q^2 b_3 \\ \bar{b}_{Aa} &= p^2 b_2 + 2pq b_4 + q^2 b_5 \\ \bar{b}_{aa} &= p^2 b_3 + 2pq b_5 + q^2 b_6\end{aligned}\tag{13.19}$$

Comparando as Equações 13.19 com as Equações para os b_{ij} na Tabela 13.5, não há um único caso no qual $\bar{b}_{ij} = b_{ij}$. Portanto, as fertilidades que atribuímos aos genótipos individuais para prever a resposta à seleção sob a **fertilidade** *não* são as fertilidades médias dos genótipos individuais. O que importa são *apenas* as fertilidades médias dos *pares que se acasalam* e isto pode envolver pares que se acasalam que nem mesmo estão incluídos no genótipo focal (por exemplo, observe na Tabela 13.5 que b_{AA} é em parte uma função de b_4 , a fertilidade do par que se acasala $Aa \times Aa$). Infelizmente, quase todas as medidas empíricas da fertilidade são baseadas em fertilidade individuais, que não são medidas diretas da resposta seletiva deste alvo de seleção.

A discrepância entre os \bar{b}_{ij} e b_{ij} ilustra a dificuldade em atribuir valores adaptativos individuais quando o alvo de seleção está acima do indivíduo. Tal problema não pode, em geral, ser respondido simplesmente se olhando para o atributo médio de um indivíduo à medida que interage com outros indivíduos na população. Algumas vezes isso funciona, mas frequentemente não, como mostrado no importante componente do valor adaptativo da fertilidade. O ponto central dessa discrepância está relacionado com um tema comum que observamos para a seleção em diversos contextos diferentes: a necessidade de se considerar a perspectiva do gameta ao se prever a resposta à seleção. Observe que os b_{ij} são definidos em termos de pares que se acasalam que produzem um tipo particular de progênie na *próxima* geração; isto é, os b_{ij} medem fertilidade de forma que requeiram a passagem do gameta de uma geração à próxima. Em contraste, os \bar{b}_{ij} são as fertilidades médias dos genótipos na geração parental e não consideram o que acontecerá à próxima geração. Apenas os b_{ij} são relevantes para a seleção natural.

Observe que temos o enfraquecimento ainda maior da ideia de que a “seleção natural é a **sobrevivência do mais apto**” – a seleção natural na fertilidade não necessariamente favorece os indivíduos mais férteis por causa da discrepância entre os \bar{b}_{ij} e b_{ij} . A Equação 11.5 nos diz que a seleção favorece os gametas mais aptos, não os indivíduos mais aptos. Pelo menos quando os indivíduos eram o alvo da seleção, eram os valores adaptativos médios dos indivíduos que contribuíam ao excesso médio (Capítulo 11). Para a fertilidade, contudo, a fertilidade média individual não contribui ao excesso médio relevante; os b_{ij} são, na verdade, os valores genotípicos que inferem a resposta à seleção. Portanto, é essencial que os valores adaptativos primeiro sejam atribuídos ao verdadeiro alvo e então acompanhados por meio dos gametas à próxima geração, como é feito na Tabela 13.5.

Como mostrado na Equação 11.5, a principal medida gamética para se determinar a resposta seletiva é o excesso médio. A Tabela 13.5 mostra que a resposta seletiva é dirigida pelos excessos médios de b_{ij} e não pelos \bar{b}_{ij} . A Figura 13.9 mostra um gráfico do excesso médio para o caso especial do modelo dado na Tabela 13.5. Como pode ser visto, o excesso médio do alelo A atinge três valores de zero em p intermediários. Um exame do sinal do excesso médio em ambos os lados desses três pontos de equilíbrio potenciais mostra que apenas o do meio, com um equilíbrio em 0,6, é estável. Além disso, tanto a perda ($p = 0$) quanto a fixação

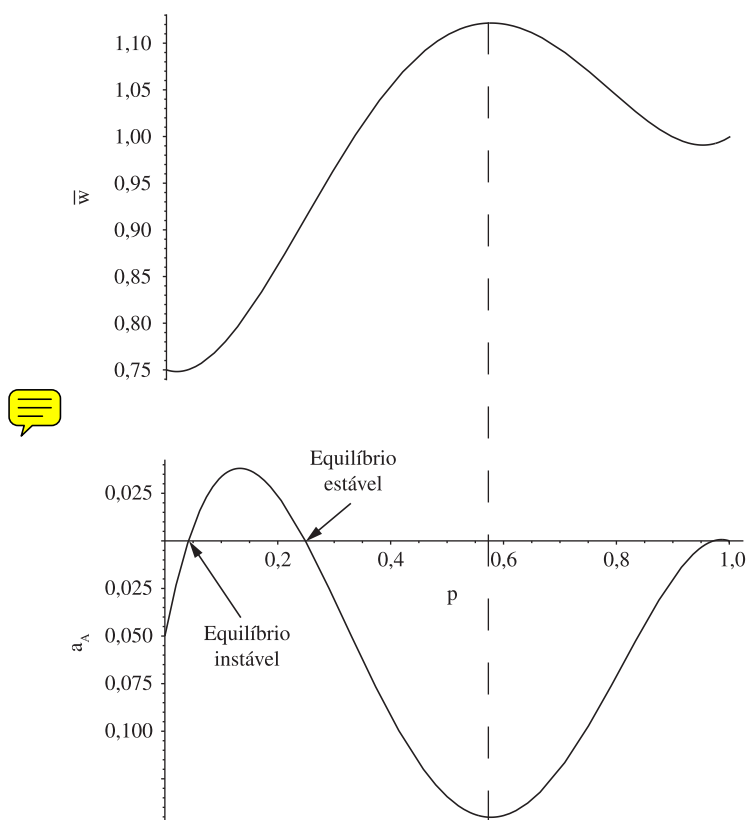


Figura 13.9. Um gráfico da fertilidade média em todos os pares de acasalamento e do excesso médio sobre p para os casos especiais de $b_1 = 1$, $b_2 = 0,7$, $b_3 = 0,8$, $b_4 = 1,3$, $b_5 = 0,7$ e $b_6 = 0,75$, com base no modelo mostrado na Tabela 13.5.

($p = 1$) são equilíbrios estáveis, para um total de três equilíbrios estáveis. Em geral, a seleção dependente de frequência resulta em diversos pontos de equilíbrio potenciais, alguns dos quais são estáveis e outros não são. Portanto, o resultado da seleção natural é frequentemente sensível às condições iniciais em modelos dependentes de frequência.

A Figura 13.9 também mostra ainda outro atributo para a seleção dependente de frequência, que já foi mencionado anteriormente – violações do teorema fundamental de Fisher. A fertilidade média de todos os pares que se acasalam também está plotada em relação a p , e, como pode ser visto, a fertilidade média é maximizada neste caso especial praticamente na mesma frequência alélica que tem o maior excesso médio negativo. Isso significa que a seleção frequentemente levará a população para mais distante do p que maximiza a fertilidade média, levando a, alternativamente, para uma fertilidade média muito mais baixa. Isto representa um caso ainda mais sério de violação do teorema de Fisher do que o visto quando discutimos o sucesso reprodutivo. Naquele caso, o valor adaptativo médio era constante para todos os p , mas neste caso a seleção natural de fato favorece uma trajetória evolutiva que diminui o excesso médio. Uma vez mais, a seleção não favorece os indivíduos mais aptos ou a população mais apta e isso é particularmente verdadeiro quando lidamos com alvos de seleção acima do

indivíduo. O que permanece verdadeiro é que a seleção favorece aqueles gametas com excessos médios positivos, embora os desvios fenotípicos que entrarão no excesso médio devam ser definidos com muito cuidado quando lidamos com alvos acima do indivíduo.

Competição

Darwin identificou a competição na “luta pela existência” como uma fonte de seleção natural. A competição inerentemente envolve interações entre indivíduos que estão competindo por algum recurso e, de fato, já vimos uma forma disto na competição por parceiros. Quando dois ou mais indivíduos competem entre si, o que interessa são suas capacidades competitivas em relação ao outro. Portanto, o fenótipo da capacidade competitiva constitui outro alvo de seleção acima do indivíduo. Cockerham *e cols.* (1972) apresentaram um modelo simples de um locus e dois alelos de competição envolvendo pares de indivíduos que se encontram aleatoriamente em uma população que se acasala ao acaso. Assume-se que as frequências genotípicas em uma geração estejam nas proporções de Hardy-Weinberg, que a frequência com que um indivíduo compete com outro de um genótipo específico seja diretamente proporcional à frequência daquele genótipo sob as premissas de um encontro aleatório. Um efeito do valor adaptativo surge dessas interações competitivas, como dado na Tabela 13.6.

Como em modelos anteriores, os componentes do valor adaptativo da interação de indivíduos em competição são constantes quando atribuídos ao alvo de seleção adequado. Para prever a resposta evolutiva da seleção competitiva, devemos colocar este modelo nos termos encontrados na Equação 11.5; ou seja, devemos considerar a perspectiva do gameta. Ao contrário da fertilidade, Cockerham *e cols.* (1972) mostram que os valores genotípicos médios das interações competitivas do valor adaptativo que um indivíduo apresenta são as projeções relevantes ao valor adaptativo individual neste caso. Como mostrado na Tabela 13.6, estes valores genotípicos são dependentes de frequência (os w_i na Tabela 13.6). Portanto, a seleção competitiva é inerentemente dependente de frequência.

Como consequência, a seleção na competição tem as mesmas propriedades que vimos anteriormente: o valor adaptativo médio não é maximizado, o teorema fundamental de Fisher é violado, as projeções do valor adaptativo individual podem ser enganadoras e existem múltiplos equilíbrios, alguns estáveis e outros não. De fato, modelos dependentes de frequência podem produzir dinâmicas tão complexas para mudanças de frequência alélica que soluções analíticas são extremamente difíceis, mesmo para modelos relativamente simples (Gavrilets e Hastings 1995). Portanto, Cockerham *e cols.* (1972) analisaram seu modelo usando o conceito de polimorfismos protegidos.

Tabela 13.6. Modelo competitivo, de Cockerham *e cols.* (1972). Uma população em acasalamento ao acaso com um locus com dois alelos (*A* e *a*) com p = frequência de *A*. Quando os indivíduos de genótipo i ($i = 0$ é *aa*, $i = 1$ é *Aa* e $i = 2$ é *AA*) competem com os indivíduos de genótipo j , a consequência do valor adaptativo para o genótipo i é dada por w_i .

	Genótipo		
	<i>AA</i>	<i>Aa</i>	<i>aa</i>
Competindo com: <i>AA</i>	w_{22}	w_{12}	w_{02}
Competindo com: <i>Aa</i>	w_{21}	w_{11}	w_{01}
Competindo com: <i>aa</i>	w_{20}	w_{10}	w_{00}
Valor adaptativo	$w_2 =$	$w_1 =$	$w_0 =$
competitivo médio	$p^2w_{22} + 2pqw_{21} + q^2w_{20}$	$p^2w_{12} + 2pqw_{11} + q^2w_{10}$	$p^2w_{02} + 2pqw_{01} + q^2w_{00}$

Um polimorfismo protegido ocorre quando pelo menos um alelo em um locus é favorecido por seleção natural, quando muito raro, e selecionado contra, quando muito comum. As condições para a proteção podem ser derivadas tanto da Equação 11.5 quanto do excesso médio do valor adaptativo ao considerar os limites quando as frequências alélicas se aproximam de zero e um. Para uma proteção, a mudança na frequência alélica prevista pela Equação 11.5 ou pelo excesso médio deve ser positiva à medida que $p \rightarrow 0$ (isto é, a seleção causa o aumento na frequência alélica quando muito baixa), e deve ser negativa à medida que $p \rightarrow 1$ (ou seja, a seleção causa a diminuição da frequência alélica quando muito comum). Em tal situação, a seleção natural protege o alelo da fixação ($p = 1$) ou perda ($p = 0$), assim favorecendo a manutenção do polimorfismo (e, em um modelo sem deriva, tal como aqui apresentado, garante o polimorfismo). Por exemplo, no Capítulo 11, discutimos o polimorfismo balanceado da anemia falciforme em uma região com malária. Como pode ser visto na Figura 11.3, o excesso médio do valor adaptativo do alelo S é positivo quando sua frequência é baixa, mas é negativo quando alta. Portanto, este polimorfismo balanceado é também um polimorfismo protegido. Entretanto, os dois conceitos não são idênticos, uma vez que o polimorfismo balanceado requer uma frequência alélica intermediária estável de tal forma que $\Delta p > 0$ quando p está logo abaixo da frequência alélica no equilíbrio e $\Delta p < 0$ quando p está logo acima da frequência alélica no equilíbrio (Figura 11.3). Entretanto, o conceito do polimorfismo protegido foca exclusivamente no Δp para p próximo de um e zero, não está preocupado com pontos de equilíbrio potenciais e sua estabilidade. Com polimorfismos protegidos, olhamos exclusivamente para a instabilidade dos pontos de equilíbrio potenciais de $p = 0$ e $p = 1$.

As diferenças entre polimorfismos balanceados e protegidos podem ser ilustradas com o modelo competitivo de Cockerham *e cols.* (1972). Primeiro, considere as condições para a proteção neste modelo. Toda a informação necessária para se calcular os excessos médios e a Equação 11.5 é dada na Tabela 13.6. Os limites da Equação 11.5 são então considerados. Tais limites são facilmente determinados quando não há dominância ou recessividade. Quando p está próximo de zero, uma população que se acasala ao acaso consistirá quase exclusivamente de homozigotos aa , de forma que o valor adaptativo dessa população convergirá para w_{00} , o valor adaptativo de indivíduos aa competindo com outros indivíduos aa . Similarmente, o valor adaptativo de indivíduos aa será da mesma forma w_{00} , porque virtualmente todas as interações competitivas de indivíduos aa serão com outros indivíduos aa em tal população. Enquanto p continua extremamente baixo mas não igual a zero, os poucos alelos A nesta população sob acasalamento ao acaso serão encontrados quase exclusivamente em heterozigotos Aa , que por sua vez estarão competindo quase sempre com indivíduos aa . Portanto, o valor adaptativo de indivíduos Aa para p próximo de zero será w_{10} . Dessa forma, o excesso médio de A quando raro será:

$$a_A = (w_{10} - w_{00}) \quad (13.20)$$

Ou seja, apenas o desvio genotípico do valor adaptativo do heterozigoto Aa será importante quando $p \rightarrow 0$. Quando $p \rightarrow 1$, é mais fácil se olhar para o excesso médio do alelo a ($p \rightarrow 1$ significa $q \rightarrow 0$). O excesso médio do alelo a em tais condições dependerá apenas do desvio genotípico do valor adaptativo do heterozigoto, o qual será w_{12} quando essa população consistir quase exclusivamente de indivíduos AA . Similarmente, o valor adaptativo médio da população convergirá a w_{22} quando quase todos os indivíduos forem AA . O excesso médio do alelo a quando A estiver próximo da fixação será, portanto:

$$a_a = (w_{12} - w_{22}) \quad (13.21)$$

As condições para a proteção são de que ambas as Equações 13.20 e 13.21 sejam positivas (observe que se 13.21 for positiva, então $\Delta p < 0$). Portanto, no caso de ausência de dominância ou recessividade, o polimorfismo estará protegido sempre que:

$$w_{10} > w_{00} \text{ e } w_{12} > w_{22} \quad (13.22)$$

As desigualdades de 13.22 significam que o polimorfismo estará protegido sempre que os raros heterozigotos forem melhores competidores do que o homozigoto mais comum, quando ambos estiverem competindo contra o homozigoto mais comum. Observe que apenas 4 dos 9 coeficientes competitivos da Tabela 13.5 influenciam as condições para a proteção. Os outros coeficientes de valores adaptativos obviamente influenciam a dinâmica seletiva do sistema, mas não desempenham nenhum papel neste problema mais restrito do polimorfismo protegido.

Como exemplo da proteção, considere a matriz de valor adaptativo competitivo mostrada na Figura 13.10, assim como um gráfico da Equação 11.5 para todos os p de 0 a 1, usando os w_i na Tabela 13.6 para os valores genotípicos no cálculo do excesso médio. Os elementos do valor adaptativo que contribuem com as desigualdades de 13.22 estão ressaltados e, como pode ser visto, as condições para a proteção são satisfeitas neste caso. O gráfico de p contra p mostra tal proteção, uma vez que $\Delta p > 0$ quando p é pequeno, e $\Delta p < 0$ quando p é grande. Observe neste caso que $\Delta p = 0$ apenas em $p = 0,5$, $\Delta p > 0$ quando $p < 0,5$ e $\Delta p < 0$ quando $p > 0,5$. Portanto, este é um polimorfismo balanceado com um único equilíbrio estável.

Considere agora a situação mostrada na Figura 13.11. Note que os elementos do valor adaptativo para proteção são idênticos nesse caso, mas três dos cinco elementos não o são. Neste caso, o gráfico de Δp contra p parece o mesmo que o da Figura 13.10 quando p está próximo de zero ou um, refletindo a identidade das condições para a proteção. Contudo, observe que neste caso existem três equilíbrios potenciais: um com $p = 0,5$ sendo instável, e os outros dois estáveis. Portanto, existem dois pontos de polimorfismos balanceados locais neste caso, mas não há um ponto global de polimorfismo balanceado, porque a seleção pode levar o sistema a estados muito diferentes dependendo das condições iniciais. A dinâmica seletiva mostrada na

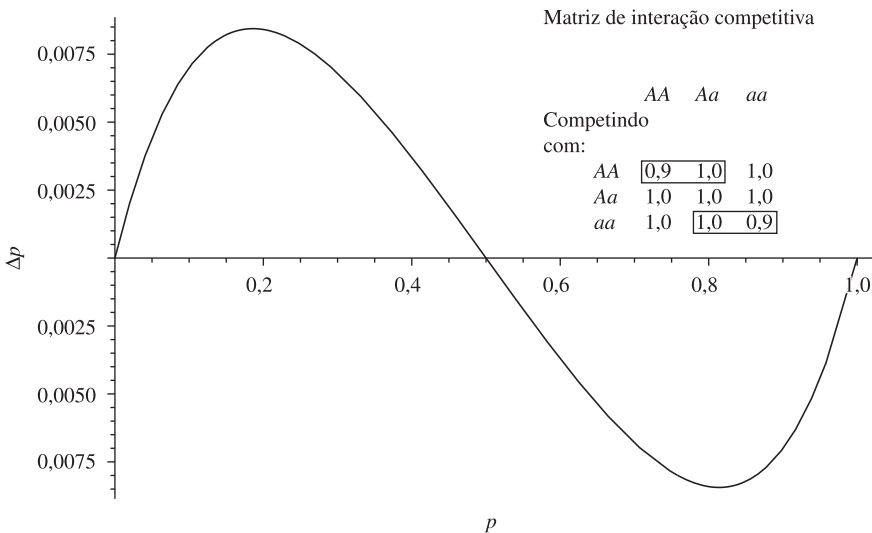


Figura 13.10. Um gráfico da equação 11.5 (Δp) versus p para um caso especial do modelo competitivo de seleção dependente de frequência, fornecido na Tabela 13.6. Os valores adaptativos específicos utilizados são indicados na figura.

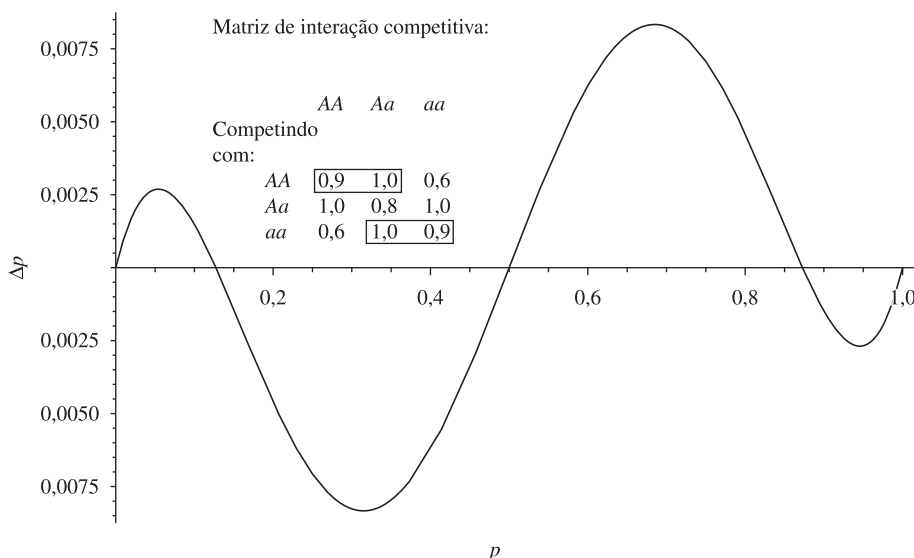


Figura 13.11. Um gráfico da equação 11.5 (Δp) versus p para um segundo caso especial do modelo competitivo de seleção dependente de frequência, fornecido na Tabela 13.6. Os valores adaptativos específicos utilizados são indicados na figura.

Figura 13.11 é obviamente mais complexa do que aquela mostrada na Figura 13.10, apesar de ambas serem idênticas com respeito a polimorfismos protegidos. Mesmo o modelo competitivo simples de Cockerham *e cols.* (1972) pode resultar em dinâmicas seletivas tão complexas que na maioria dos casos devemos nos contentar em saber apenas as condições para a proteção. As desigualdades de 13.22 mostram que os parâmetros mais competitivos não são necessários para a proteção; então, as condições para a proteção são muito amplas neste modelo competitivo dependente de frequência. Em particular, ao contrário dos modelos de valor adaptativo constantes do Capítulo 11 e ilustrados na Figura 11.3, a superioridade global dos heterozigotos não é necessária para o polimorfismo na competição dependente de frequência.

Seleção de Parentesco/Familiar

Tanto no modelo de fertilidade quanto no competitivo, os fenótipos do valor adaptativo surgem das interações de indivíduos que se encontram (ou se acasalam) ao acaso. Entretanto, existem diversos alvos de seleção que emergem de indivíduos cujos encontros são altamente não aleatórios do ponto de vista genético. Por exemplo, em diversas espécies, indivíduos geneticamente relacionados se agregam, pelo menos por uma fase de suas vidas. Isso ocorre em espécies com algum tipo de estrutura familiar, que coloca pais e filhos e/ou irmãos em um contexto potencialmente interativo.

A Tabela 13.7 apresenta um modelo simples familiar de um locus e dois alelos (A e a) em uma população se acasalando ao acaso (Templeton 1979b). Existem dois alvos de seleção simultâneos neste modelo: o indivíduo e a família. Portanto, os valores adaptativos que são atribuídos aos indivíduos no contexto familiar são constantes (os w_{ij} na Tabela 13.7). Como anteriormente, quando atribuímos um valor adaptativo a apenas um genótipo individual sem contexto familiar (w_{AA} etc. na Tabela 13.7), os valores adaptativos tornam-se dependentes de frequência, refletindo o fato de que o alvo da seleção inclui um nível acima do indivíduo.

Tabela 13.7. Modelo de seleção familiar em uma população em acasalamento ao acaso com dois alelos (*A* e *a*) em um locus autossômico, com uma frequência inicial *p* para o alelo *A*. Os efeitos dependentes do sexo são ignorados, portanto os acasalamentos como *AA* × *Aa* e *Aa* × *AA* são considerados equivalentes e, por conseguinte, suas frequências são somadas. Os termos *w_{ij}* são os valores adaptativos dos indivíduos com genótipo *i* (*2* = *AA*, *1* = *Aa* e *0* = *aa*) no contexto do tipo de família *j* (tipo de par de acasalamento). O termo $\bar{w} = p^2 w_{AA} + 2pq w_{Aa} + q^2 w_{aa}$ é o valor adaptativo médio da progênie dos pares que se acasalam, ponderado pelo seu contexto familiar de valor adaptativo e pelas probabilidades mendelianas.

Par de acasalamento	Freq	AA	Aa	Aa
1. AA × AA	p^4	$1.w_{21}$	0	0
2. AA × Aa	$4p^3q$	$\frac{1}{2}.w_{22}$	$\frac{1}{2}.w_{12}$	0
3. AA × aa	p^2q^2	0	$1.w_{13}$	0
4. Aa × Aa	$4p^2q^2$	$\frac{1}{4}.w_{24}$	$\frac{1}{2}.w_{14}$	$\frac{1}{4}.w_{04}$
5. Aa × aa	$4pq^3$	0	$\frac{1}{2}.w_{15}$	$\frac{1}{2}.w_{05}$
6. aa × aa	q^4	0	0	$1.w_{06}$
$\frac{p^4w_{21} + 2p^3qw_{22} + p^2q^2w_{24}}{\bar{b}} = \frac{2p^3qw_{12} + 2p^2q^2w_{13} + 2p^2q^2w_{14} + 2pq^3w_{15}}{\bar{w}} = \frac{p^2q^2w_{04} + 2pq^3w_{05} + q^4w_{06}}{\bar{w}} =$				
$= p^2 \frac{w_{AA}}{\bar{w}} = 2pq \frac{w_{Aa}}{\bar{w}} = q^2 \frac{w_{aa}}{\bar{w}}$				
Frequência na próxima geração:				
Em que	$w_{AA} = p^2w_{21} + 2pqw_{22} + q^2w_{24}$	$w_{Aa} = p^2w_{12} + 2pq\left(\frac{1}{2}w_{13} + \frac{1}{2}w_{14}\right) + q^2w_{15}$	$w_{aa} = p^2w_{04} + 2pqw_{05} + q^2w_{06}$	

Também observe que a seleção sobre fertilidade dado na Tabela 13.5 é um caso especial deste modelo mais geral quando $w_{ij} = b_j$ para todos i . Portanto, todas as propriedades dos modelos dependentes de frequência anteriores são igualmente aplicadas aqui. **Seleção familiar** ou de parentesco, portanto, não maximiza o valor adaptativo médio, os resultados evolutivos não são previsíveis das projeções aparentes dos valores adaptativos individuais e o curso da evolução viola o teorema do fundamental de Fisher. Contudo, como mostra o final da Tabela 13.7, da mesma forma que com a seleção sobre a fertilidade, podemos produzir uma versão da Equação 11.5 usando os w_{AA} etc. como valores genotípicos que nos permitam investigar a dinâmica seletiva ou, pelo menos, os polimorfismos protegidos.

Darwin afirmou que “um dos mais sérios” problemas de sua teoria da seleção natural era a evolução de trabalhadores estéreis em diversos grupos de insetos. Em geral, isto leva ao problema da evolução do **altruismo**, isto é, *caracteres que parecem deletérios ao indivíduo, mas benéficiais para um grupo de indivíduos*. O modelo de alvo duplo dado na Tabela 13.7 pode acomodar estes dois níveis de seleção e assim ser usado para investigar a evolução do altruismo no contexto de interações com estrutura familiar ou de parentesco. Por exemplo, suponha uma população que esteja inicialmente fixada para o alelo A , mas na qual surja uma nova mutação, a , que influencie um fenótipo altruísta de maneira recessiva. Isto é, em uma família, qualquer indivíduo expressando tal fenótipo recessivo terá valor adaptativo mais baixo do que seus irmãos que não expressem tal fenótipo, mas a presença de altruístas na prole aumenta o valor adaptativo geral de seus irmãos não altruístas, com o benefício aumentando com o aumento da proporção de indivíduos altruístas. Tal caso recessivo é modelado, assumindo que $w_{15} > w_{24} = w_{14} > w_{21} = w_{22} = w_{12} = w_{13} > w_{04} > w_{05} > w_{06}$.

As igualdades refletem a dominância do fenótipo não altruísta e as desigualdades garantem que o fenótipo altruísta sempre terá valor adaptativo mais baixo do que os não altruístas em qualquer família; mas, quanto mais altruístas, maior o valor adaptativo do não altruísta. Como a é inicialmente uma nova mutação, iniciamos próximos de $p = 1$. A equação do excesso médio é mais complexa neste caso, mas é ainda um exercício direto se calcular o limite à medida que $q \rightarrow 0$ para se examinar as propriedades de Δq quando q é raro. Fazendo isso, as condições para $\Delta q > 0$, quando q é raro, serão ou $w_{24} > 2w_{21} - w_{04}$, ou, se $w_{24} = 2w_{21} - w_{04}$, $2w_{24} + w_{21} < 2w_{05}w_{15}$ (Templeton 1979).

Um exame da Tabela 13.7 revela por que estes componentes de valor adaptativo particulares determinam se – ou não – a aumenta quando raro. A maioria das famílias em tal população consistirá de família do tipo 1, a qual apenas tem progênie AA com valor adaptativo w_{21} . Quando q é raro, o tipo familiar mais comum no qual o fenótipo altruísta aparecerá será a família tipo 4, na qual o fenótipo dominante não altruísta terá valor adaptativo w_{24} e o fenótipo altruísta terá valor adaptativo w_{04} . Portanto, apenas esses três valores adaptativos determinam a sorte do alelo altruísta quando raro e os outros sete componentes são irrelevantes a menos que $w_{24} = 2w_{21} - w_{04}$. Tal igualdade efetivamente torna reduzida a contribuição particular da família tipo 4 para a dinâmica seletiva de q quando q é raro, de forma que agora a dinâmica torna-se influenciada tanto pelo primeiro quanto pelo segundo tipo familiar mais comum, no qual o fenótipo altruísta aparece quando q é raro, as famílias tipo 4 e 5. Portanto, as condições para o aumento do alelo a agora incluem o valor adaptativo do fenótipo não altruísta na família tipo 5, w_{15} , e o valor adaptativo do altruísta na família tipo 5, w_{05} . Portanto, quando uma dessas condições for satisfeita, o alelo altruísta aumentará na população por meio de seus efeitos benéficos no parentesco, apesar do próprio altruísta ter valor adaptativo individual mais baixo do que o não altruísta em qualquer contexto familiar.

Similarmente, se olharmos para Δp quando p é próximo de zero, as desigualdades do valor adaptativo dadas acima garantem que $\Delta p > 0$. Portanto, as desigualdades originais combinadas com as condições para garantir o aumento do alelo a quando raro resultam em um polimorfismo protegido. Se mudarmos as desigualdades de forma a ter agora $w_{06} > w_{15}$ (isto é, o valor adaptativo de uma progênie pura de altruístas é maior do que o valor adaptativo de não altruístas

da família tipo 5, o tipo familiar mais comum no qual não altruístas são encontrados quando p é próximo de zero), $w_{05} > (w_{21} + w_{24})/2$ e $w_{04} > w_{21}$ (condições que garantem que altruístas serão em média mais adaptados do que não altruístas em frequências alélicas intermediárias, mesmo que irmãos altruístas sejam ainda menos adaptados do que seus irmãos não altruístas dentro de famílias), então a fixação do alelo altruísta é a única solução globalmente estável (Templeton 1979). Portanto, um caráter altruísta pode de fato evoluir pela ação da seleção natural quando o alvo da seleção é uma mistura da seleção individual de seleção entre indivíduos aparentados que interagem no contexto familiar. Portanto, a seleção que ocorre entre parentes biológicos que interagem (frequentemente chamada de seleção de parentesco) pode resolver a principal dificuldade de Darwin com sua teoria da seleção natural (Hamilton 1964).

Quando discutimos seleção abaixo do indivíduo, observamos que frequentemente ocorria uma mistura de alvos abaixo do indivíduo e no indivíduo (por exemplo, o locus t em camundongos). Consequentemente, a seleção familiar e de parentesco que combina alvos de seleção no indivíduo e acima dele não deve ser surpreendente. Terminamos este capítulo com um exemplo que combina alvos de seleção em todos os três níveis; abaixo, no e acima do indivíduo. No Capítulo 10, mencionamos a doença genética humana, **Coreia de Huntington**. A doença de Huntington é dada como uma doença genética dominante autossômica e está associada com uma idade avançada, com aparecimento de uma degeneração do sistema nervoso central (frequentemente, após 40 anos de idade, mas, algumas vezes, mais cedo), que ultimamente causa a morte. Após o gene ter sido clonado (Capítulo 10), foi descoberto que a doença de Huntington é uma doença de trinucleotídeos, neste caso uma repetição CAG. Como anteriormente mencionado neste capítulo, doenças de trinucleotídeos são frequentemente alvos de seleção abaixo do indivíduo e a doença de Huntington não é uma exceção. Alelos com 35 ou menos repetições CAG são normais (alelos h) e não estão associados com a doença. Novas mutações para a doença de Huntington (alelos H) surgem de alelos com entre 29 e 35 repetições CAG que expandem na transmissão por meio da linhagem parental a 36 ou mais CAGs (Chong *e cols.* 1997). Mudanças no número de CAG ocorrem em apenas 0,68% dos cromossomos normais, mas uma vez que o limite de 36 é ultrapassado, isso aumenta para 70% nas linhagens germinativas masculinas (Kremer *e cols.* 1995).

Uma vez passado este limite, a taxa de mutação continua a aumentar com o aumento do número de repetições, alcançando 98% em machos com pelo menos 50 repetições. As taxas de mutação extraordinariamente altas são mais consistentes com um processo mutacional que ocorre ao longo das divisões mitóticas da linhagem germinativa, em vez de resultantes de um único evento meiótico (Leefflang *e cols.* 1999). Não apenas a taxa de mutação é não aleatória neste caso, mas a direção é altamente não aleatória. Quando ocorrem mutações nas linhagens germinativas masculinas, elas são fortemente enviesadas para aumentar o número de CAG, mesmo em alelos normais. Portanto, um alvo de seleção neste caso é a mutação enviesada geneticamente influenciada em linhagens germinativas masculinas. De fato, Rubinsztein *e cols.* (1994) mostraram que a distribuição de alelos observada neste locus é explicável praticamente apenas em termos desta mutação não aleatória em linhagens germinativas masculinas além de uma deriva genética populacional.

Esses processos seletivos da linhagem germinativa têm um efeito direto no fenótipo individual. Como a seleção nas linhagens germinativas opera para aumentar o número de repetições, existe uma transição preferencial de alelos normais para alelos que causam a doença, e uma vez que existam estes alelos da doença, é extremamente improvável que mutem novamente para alelos normais, apesar das taxas de mutação extraordinariamente altas. Portanto, a seleção na linhagem germinativa é enviesada para produzir indivíduos com o fenótipo da doença. Além disso, a idade de surgimento da doença está altamente correlacionada com o número de repetições (Rubinsztein *e cols.* 1997; Figura 13.12).

Interessantemente, também existe epistasia com o locus *ApoE* para a idade de surgimento em homens, com o genótipo $\epsilon 2/\epsilon 3$ tendo uma idade significativamente mais nova de surgimento

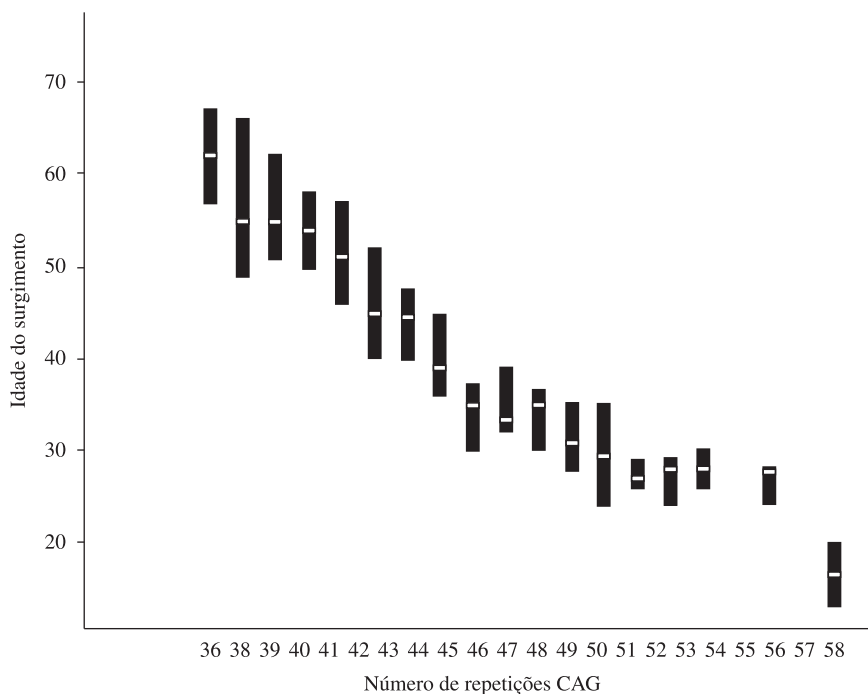


Figura 13.12. Relação entre o número de repetições CAG na doença de Huntington e a idade média de início dessa doença. Para cada número de repetições, a idade média de início é indicada por uma barra vazia, e o intervalo de confiança de 95% para a idade de início é indicado por uma barra cheia. Modificada de Rubinsztein *e cols.* (1997).

(Kehoe *e cols.* 1999). Isto não é surpreendente porque a doença de Huntington é uma doença neurodegenerativa e o funcionamento normal dos nervos é altamente dependente de lipídios, que por sua vez são influenciados por *ApoE* (Capítulo 8). Combinando a **seleção nas linhagens germinativas** com as consequências fenotípicas individuais, a maioria dos alelos da doença recentemente surgidos começa com número baixo de cópias e, portanto, idades maiores de surgimento. De fato, a idade de surgimento é tão alta em indivíduos com alelos com baixo número de cópias que diversos dos heterozigotos completaram seu ciclo reprodutivo ou morreram de outras causas antes de a doença ter se expressado (Falush *e cols.* 2001). Portanto, espera-se que alelos novos da doença com idades tardias de surgimento sejam neutros para o indivíduo. À medida que os alelos passam por mais e mais gerações masculinas, a seleção na linhagem germinativa causa um aumento em seu número de cópias, assim diminuindo a idade de surgimento.

Como pode ser visto na Figura 13.12, uma vez que o número de repetições seja maior que 46, a maioria dos indivíduos desenvolve a doença aos 30 anos ou mais jovens, a principal idade reprodutiva em países desenvolvidos. Quando a seleção na linhagem germinativa leva o número de cópias acima de 60, virtualmente todos os fenótipos da doença são expressos quando o indivíduo é um adolescente ou mais jovem, tornando a doença virtualmente letal no sentido reprodutivo (a relação entre o valor adaptativo e a idade de surgimento de uma doença genética deletéria será examinada em detalhe, no Capítulo 15).

Portanto, a seleção na linhagem germinativa ocorre em uma direção que cada vez mais aumenta a seleção individual para a direção oposta. Combinando esses dois níveis de seleção,

a trajetória esperada para qualquer alelo recentemente surgido da doença é de aumentar o número de repetições durante uma fase inicial de neutralidade seletiva individual e, portanto, o destino do alelo da doença é fortemente influenciado por deriva genética. À medida que linhagens alélicas se tornam mais velhas, a seleção individual contra os alelos torna-se cada vez mais forte, eventualmente eliminando totalmente a linhagem dos alelos doentes. Contudo, a doença persiste na população como um todo porque a mutação enviesada e a seleção abaixo do indivíduo estão constantemente recriando novas linhagens de alelos doentes.

Entretanto, esta não é a história completa da doença de Huntington. Uma estratégia comum na genética humana para se estimar o valor adaptativo de uma doença genética utiliza irmãos normais como controle. Quando isso foi feito para a doença de Huntington, em diversos estudos foi encontrada uma *vantagem* no valor adaptativo de indivíduos com a doença, em relação a seus irmãos não afetados (Reed e Neel 1959; Shokeir 1975; Wallace 1976). Por exemplo, Reed e Neel (1959) encontraram que o valor adaptativo relativo de irmãos afetados é de 1,12 quando o valor adaptativo de irmãos não afetados é definido como 1. Portanto, tanto a seleção na linhagem germinativa quanto a seleção individual operando dentro da família parecem favorecer esta doença. Talvez esta seleção dentro da família para a doença de Huntington seja devido a efeitos neurológicos mais sutis que aparecem antes da idade de surgimento do fenótipo da doença, tais como uma menor preocupação em transmitir a doença à próxima geração. Decisões reprodutivas entre as famílias são de fato influenciadas pelo medo da transmissão à prole potencial e/ou do ostracismo social de famílias com a doença de Huntington (Wallace 1976); então, uma mudança neurológica que tornasse o indivíduo menos preocupado com a transmissão da doença ou menos sensível à pressão social poderia responder por essa vantagem familiar de heterozigotos para Huntington (Neel, comunicação pessoal).

Estes mesmos fatores de medo da transmissão e pressões sociais também criam uma seleção na família. Como a doença de Huntington é autossômica dominante, tende a não pular nenhuma geração, pelo menos quando o número de cópias for suficientemente alto. Portanto, certas famílias são conhecidas pela comunidade em geral como tendo essa doença e seus indivíduos frequentemente reconhecidos como estando com alto risco (mesmo antes de a base genética dessa doença ter sido estabelecida), bem como seus filhos em potencial. Em conjunto, esses fatores sociais podem e influenciaram todos os indivíduos de famílias com a doença para

Tabela 13.8. Um modelo de seleção individual e familiar, associado à doença de Huntington. O alelo dominante que causa essa doença é representado por H , com frequência p , e o alelo normal, por h , com frequência $q = 1-p$. Como o alelo H geralmente é raro em uma população quando p é próximo a zero, a dinâmica seletiva é dominada pelos tipos de família 5 e 6 da Tabela 13.7; por isso, somente aquela parte da referida tabela é mostrada neste caso especial. Quando H é raro, o valor adaptativo médio é aproximado por 1,2, o valor adaptativo da prole hh do tipo de acasalamento 6, o mais comum nessas condições.

Número e par em acasalamento	Frequência do par em acasalamento	Probabilidades mendelianas da progênie multiplicada pelo valor adaptativo no contexto familiar j para cada genótipo da progênie	
		Hh	Hh
5. $Hh \times hh$	$4pq^3$	$1/2.(1,12)$	$1/2.(1)$
6. $hh \times hh$	q^4	0	$1.(1,2)$
		$\frac{2pq^3(1,12)}{\bar{w}} \approx$	$\frac{2pq^3(1) + q^4(1,2)}{\bar{w}} \approx$
Frequência da progênie na próxima geração:		$\approx 2pq \left(q^2 \frac{1,12}{1,2} \right)$	$\approx q^2 \left(\frac{2pq + q^2 1,2}{1,2} \right)$

reduzir sua contribuição reprodutiva total em relação a famílias sem a doença. A vantagem familiar de indivíduos afetados é mais fraca do que a desvantagem familiar (Reed e Neel 1959; Wallace 1976).

Esse tipo de situação seletiva pode ser modelado como um caso especial da Tabela 13.7, com a Tabela 13.8 oferecendo uma versão simplificada da Tabela 13.7 que é relevante quando os alelos da doença são muito raros na população em geral (um tratamento mais exato é encontrado em Yokoyama e Templeton 1980). Neste exemplo, o valor adaptativo relativo dos irmãos *hh* em famílias segregando a doença de Huntington é definido como 1, enquanto o valor adaptativo de irmãos *Hh* nessas famílias é estabelecido como 1,12. Isto reflete a vantagem do sucesso reprodutivo dentro da família observado em estudos-controle de irmãos para essa doença. Em contraste, atribui-se à prole *hh* de parentais *hh* × *hh* um valor adaptativo de 1,2, muito maior do que o valor adaptativo médio de famílias com a doença de 1,06 neste exemplo.

Levando $p \rightarrow 0$ ($q \rightarrow 1$) nas equações no fim da Tabela 13.8, o valor adaptativo efetivo atribuído a *Hh* é $q^2 (1,12/1,2) \rightarrow 1,12/1,2 = 0,93$ quando $q \rightarrow 1$. O valor adaptativo efetivo atribuído a *hh* será $(2pq + q^2 1,2)/1,2 \rightarrow 1,2/1,2 = 1$ quando $p \rightarrow 0$ ($q \rightarrow 1$).

Portanto, a seleção próxima deste limite da frequência alélica favorecerá fortemente ao genótipo *hh*, apesar da seleção individual e dentro da família favorecer *Hh* sobre *hh*. No caso da doença de Huntington, a seleção familiar trabalhará fortemente contra esta doença, apesar de seu surgimento tardio em diversos indivíduos e sua vantagem individual dentro da família. Dessa forma, a seleção natural nesta unidade de seleção envolve uma forte seleção na linhagem germinativa abaixo do indivíduo, seleções individuais crescentes operando em oposição à seleção na linhagem germinativa, seleção na fertilidade individual dentro de famílias e uma forte seleção familiar contra famílias com a doença.

Como com outros modelos dependentes de frequência, a seleção familiar ou de parentesco não maximiza o valor adaptativo médio nem mesmo localmente, pode resultar em valores adaptativos aparentemente bizarros atribuídos a indivíduos no equilíbrio, viola o teorema fundamental de Fisher e a **metáfora de subida de picos de Wright**, e frequentemente tem múltiplos pontos de equilíbrio e dinâmica seletiva complexa. Apesar de tal complexidade, um tema comum surge deste modelo e, de fato, de todos outros modelos discutidos neste capítulo, com a possível exceção de transposons capazes de transmissão horizontal: todos os alvos de seleção têm seu impacto seletivo filtrados pela unidade de seleção que *deve ser transmitida por um gameta* à próxima geração. Portanto, embora diversos dos atributos da seleção natural discutidos no Capítulo 11 não se mantenham para alvos de seleção abaixo ou acima do indivíduo, a importância da perspectiva gamética na seleção natural permanece.

Para se entender a seleção natural na maioria dos alvos de seleção, é essencial se examinar o processo do ponto de vista do gameta. A seleção natural favorece aqueles gametas com efeitos acima da média no valor adaptativo, independentemente de se – ou não – tais efeitos são fenótipos diretos (por exemplo, o impulso meiótico) com excessos médios estatisticamente atribuídos a um gameta a partir de alvo de seleção no nível do indivíduo ou acima. A chave para se entender seleção natural é, portanto, *se considerar uma perspectiva gamética*.