

*Universidade Federal de Minas Gerais*  
*Educação a Distância*  
*2011*

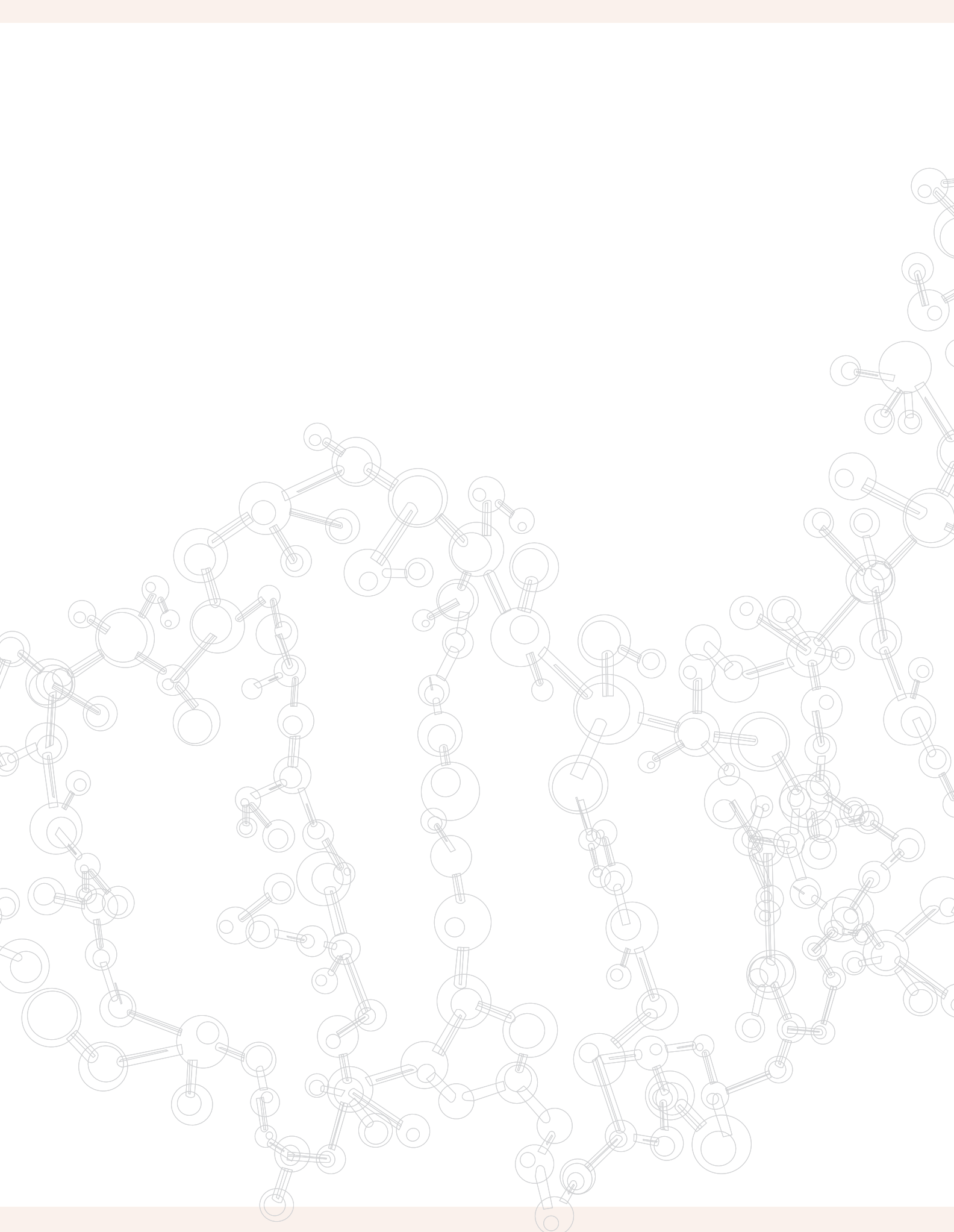
# *Genética de Populações*



*Cleusa Graça da Fonseca*



# Genética de Populações





Cleusa Graça da Fonseca

# Genética de Populações

Belo Horizonte  
CAED-UFMG  
2011



#### UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

**Prof. Clélio Campolina Diniz**

Reitor

**Prof<sup>a</sup>. Rocksane de Carvalho Norton**

Vice-Reitora

**Prof<sup>a</sup>. Antônia Vitória Soares Aranha**

Pró-Reitora de Graduação

**Prof. André Luiz dos Santos Cabral**

Pró-Reitor Adjunto de Graduação

#### CENTRO DE APOIO À EDUCAÇÃO A DISTÂNCIA

**Prof. Fernando Selmar Rocha Fidalgo**

Diretor de Educação a Distância

**Prof. Wagner José Corradi Barbosa**

Coordenador da UAB/UFMG

**Prof. Hormindo Pereira de Souza Junior**

Coordenador Adjunto da UAB/UFMG

#### EDITOR

**Prof. Fernando Selmar Rocha Fidalgo**

#### CONSELHO EDITORIAL

**Prof<sup>a</sup>. Ângela Imaculada Loureiro de Freitas Dalben**

**Prof. Dan Avritzer**

**Prof<sup>a</sup>. Eliane Novato Silva**

**Prof. Hormindo Pereira de Souza**

**Prof<sup>a</sup>. Paulina Maria Maia Barbosa**

**Prof<sup>a</sup>. Simone de Fátima Barbosa Tófani**

**Prof<sup>a</sup>. Vilma Lúcia Macagnan Carvalho**

**Prof. Vito Modesto de Bellis**

**Prof. Wagner José Corradi Barbosa**

#### COLEÇÃO EAD – BIOLOGIA

Coordenadora: Gleydes Gambogi Parreira

LIVRO: Genética de populações

Autora: Cleusa Graça da Fonseca

Revisão: Jussara Maria Frizzera

Projeto Gráfico: Laboratório de Arte e Tecnologia para Educação/EBA/UFMG

Este livro recebeu apoio financeiro do Pró-licenciatura (SEED-MEC) e da UAB/CAPES.

#### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

(Biblioteca da Escola de Belas Artes da UFMG, MG, Brasil)

---

F676g Fonseca, Cleusa Graça da  
Genética de populações / Cleusa Fonseca. – Belo Horizonte:  
CAED-UFMG, 2011.  
99 p. : il. color. ; 27 cm.

ISBN: 978-85-64724-04-4

1. Genética. 2. Genética de populações. 3. Ensino a distancia.  
I. Título. II. Universidade Federal de Minas Gerais.

CDD: 575.15

CDU: 575.17

---

Ficha catalográfica elaborada por Luciana de Oliveira M. Cunha, CRB-6/2725

Este livro recebeu apoio financeiro do Pró-licenciatura (SEED-MEC) e da UAB/CAPES.

# SUMÁRIO

<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>07</b>
Nota do Editor	07
Coordenadora	08
Autora	09
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>10</b>
Autora: Cleusa da Graça Fonseca	
- Como estudar a Genética de Populações	14
<b>CAPÍTULO 01 - GENÉTICA DE POPULAÇÕES I: CONCEITOS BÁSICOS E MODELOS</b>	<b>16</b>
Autora: Cleusa da Graça Fonseca	
- Anemia falciforme no Brasil	22
<b>CAPÍTULO 02 - BASES DA GENÉTICA DE POPULAÇÕES II: LOCOS COM ALELOS MÚLTIPLOS, LOCOS LIGADOS AO SEXO E DOIS LOCOS EM SEGREGAÇÃO SIMULTÂNEA</b>	<b>26</b>
Autora: Cleusa da Graça Fonseca	
- Equilíbrio em locos com alelos múltiplos	27
- Equilíbrio em locos ligados ao sexo	29
- Dois locos em segregação simultânea	31
<b>CAPÍTULO 03 - A VARIAÇÃO GENÉTICA E AS CONDIÇÕES DO EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG</b>	<b>36</b>
Autora: Cleusa da Graça Fonseca	
<b>CAPÍTULO 04 - ESTRUTURA POPULACIONAL, DERIVA GENÉTICA E MIGRAÇÃO</b>	<b>46</b>
Autora: Cleusa da Graça Fonseca	
- Redução do tamanho populacional e deriva genética	48
- Migração	53
- Sistemas de acasalamento e encontro dos gametas	54
<b>CAPÍTULO 05 - MUTAÇÃO E SELEÇÃO</b>	<b>60</b>
Autora: Cleusa da Graça Fonseca	
- Mutação	61
- Seleção	65
<b>CAPÍTULO 06 - POLIMORFISMOS GENÉTICOS – CONCEITOS BÁSICOS</b>	<b>72</b>
Autora: Cleusa da Graça Fonseca	
<b>CAPÍTULO 07 - POLIMORFISMOS CROMOSSÔMICOS E MOLECULARES</b>	<b>80</b>
Autora: Cleusa da Graça Fonseca	
- Polimorfismos cromossômicos	81
- Polimorfismos moleculares	86
<b>CAPÍTULO 08 - BASES DA GENÉTICA QUANTITATIVA</b>	<b>90</b>
Autor convidado: Leonardo Meneguini dos Santos	



## NOTA DO EDITOR

A Universidade Federal de Minas Gerais atua em diversos projetos de Educação a Distância, que incluem atividades de ensino, pesquisa e extensão. Dentre elas, destacam-se as ações vinculadas ao Centro de Apoio à Educação a Distância (CAED), que iniciou suas atividades em 2003, credenciando a UFMG junto ao Ministério da Educação para a oferta de cursos a distância.

O CAED-UFMG (Centro de Apoio à Educação a Distância da Universidade Federal de Minas Gerais), Unidade Administrativa da Pró-Reitoria de Graduação, tem por objetivo administrar, coordenar e assessorar o desenvolvimento de cursos de graduação, de pós-graduação e de extensão na modalidade a distância, desenvolver estudos e pesquisas sobre educação a distância, promover a articulação da UFMG com os polos de apoio presencial, como também produzir e editar livros acadêmicos e/ou didáticos, impressos e digitais, bem como a produção de outros materiais pedagógicos sobre EAD.

Em 2007, diante do objetivo de formação inicial de professores em serviço, foi criado o Programa Pró-Licenciatura com a criação dos cursos de graduação a distância e, em 2008, com a necessidade de expansão da educação superior pública, foi criado pelo Ministério da Educação o Sistema Universidade Aberta do Brasil – UAB. A UFMG integrou-se a esses programas, visando apoiar a formação de professores em Minas Gerais, além de desenvolver um ensino superior de qualidade em municípios brasileiros desprovidos de instituições de ensino superior.

Atualmente, a UFMG oferece, através do Pró-licenciatura e da UAB, cinco cursos de graduação, quatro cursos de pós-graduação *lato sensu*, sete cursos de aperfeiçoamento e um de atualização.

Como um passo importante e decisivo, o CAED-UFMG decidiu, neste ano de 2011, criar a Editora CAED-UFMG como forma de potencializar a produção do material didático a ser disponibilizado para os cursos em funcionamento.

O primeiro desafio foi a publicação dos livros da coleção Educação a Distância, série Biologia. Agradecemos aos autores e à equipe de produção pela competência e dedicação que garantiram, com certeza, o nível de excelência desta obra apresentada à comunidade acadêmica.

Fernando Selmar Rocha Fidalgo  
*Editor*

## ENSINO A DISTÂNCIA

### ***CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS NA MODALIDADE “EDUCAÇÃO À DISTÂNCIA”?***

Formação de um Biólogo, e com Licenciatura? *IMPOSSÍVEL!* Sim, foi esta a minha reação inicial, Bióloga e também licenciada em Ciências. E, para aumentar minha surpresa, fui designada para coordenar a produção dos fascículos, que deveriam ser escritos em uma linguagem em que os alunos não prescindissem da presença física do professor em sala de aula, ou seja, *DESAFIADOR!* Sim, foi esta a incumbência que a UFMG recebeu do MEC e que nós, professores do Instituto de Ciências Biológicas, abraçamos, com nossas limitações sim, mas acima de tudo com a certeza de que envidaríamos todos os nossos esforços para que os fascículos fossem produzidos.

Na minha primeira reunião com os redatores, me fizeram a seguinte pergunta: “Como se escreve para alunos que estão à distância, sem os recursos acadêmicos?” Minha resposta “... não sei!” Mas, imediatamente me ocorreu que, na verdade, os escritores fazem isto o tempo todo e conseguem, com magnitude, atingir centenas de milhares de leitores.

E no caso do conteúdo da Biologia não seria diferente, pois o nosso “tema” está ao nosso redor, nas plantas, nos animais visíveis a “olho nu” e, se invisíveis, nos levando a outra dimensão do conhecimento. E, acima de tudo, “nós” somos um dos temas da biologia, concordam? Ou será que a *CÉLULA* está presente somente no título do livro? Enquanto lemos, falamos, andamos e entendemos o que nos está sendo ensinado, são elas, as células, é que estão funcionando! E se sofremos a invasão de microorganismos, são eles que as invadem e que provocam sua reação e acionam seu metabolismo celular.

E a amplitude que propusemos atingir viaja também entre os conhecimentos macroscópicos desde o estudo do corpo humano como um todo até organismos que habitam o entorno do mesmo, como parasitas, visíveis ou não a olho nu; insetos, benéficos ou causadores de doenças, plantas, desde aquelas que nos encantam o olhar e acariciam nossa alma até aquelas de que necessitamos para nos alimentar ou para produzir medicamentos que devem combater doenças adquiridas por nosso corpo, no contexto da nossa vida integrada com a natureza.

E neste pensamento, descobrimos que escrever um fascículo para alunos que não estejam próximos de nós é muito mais interessante do que pensávamos, pois o nosso leitor é o nosso parceiro, o nosso co-autor!

Bem vindos ao Ensino à Distância!

Dra. Gleydes Gambogi Parreira  
***Coordenadora da Produção de Fascículos de Biologia***

## APRESENTAÇÃO

Ao iniciar a leitura deste fascículo, é natural que você se pergunte: afinal, por que estudar “Genética de Populações”? Uma explicação bem sucinta é a seguinte: os fenômenos genéticos, bem como os evolutivos, se passam em populações de seres vivos. Para compreendê-los, portanto, é preciso entender as populações como as entidades em que tais fenômenos acontecem.

Esta introdução tem por objetivo proporcionar uma visão histórica do surgimento da “Genética de Populações” e de suas relações com o desenvolvimento da Biologia durante os últimos cem anos. Tem ainda uma ambição maior: criar no estudante, futuro professor de Biologia, a capacidade de raciocinar em termos populacionais, uma habilidade que se torna cada vez mais importante, à medida que nos defrontamos com os problemas colocados diante de nós pelas ameaças à biodiversidade representadas por algumas ações humanas, ameaças estas que colocam em risco até mesmo a continuidade da vida no planeta.

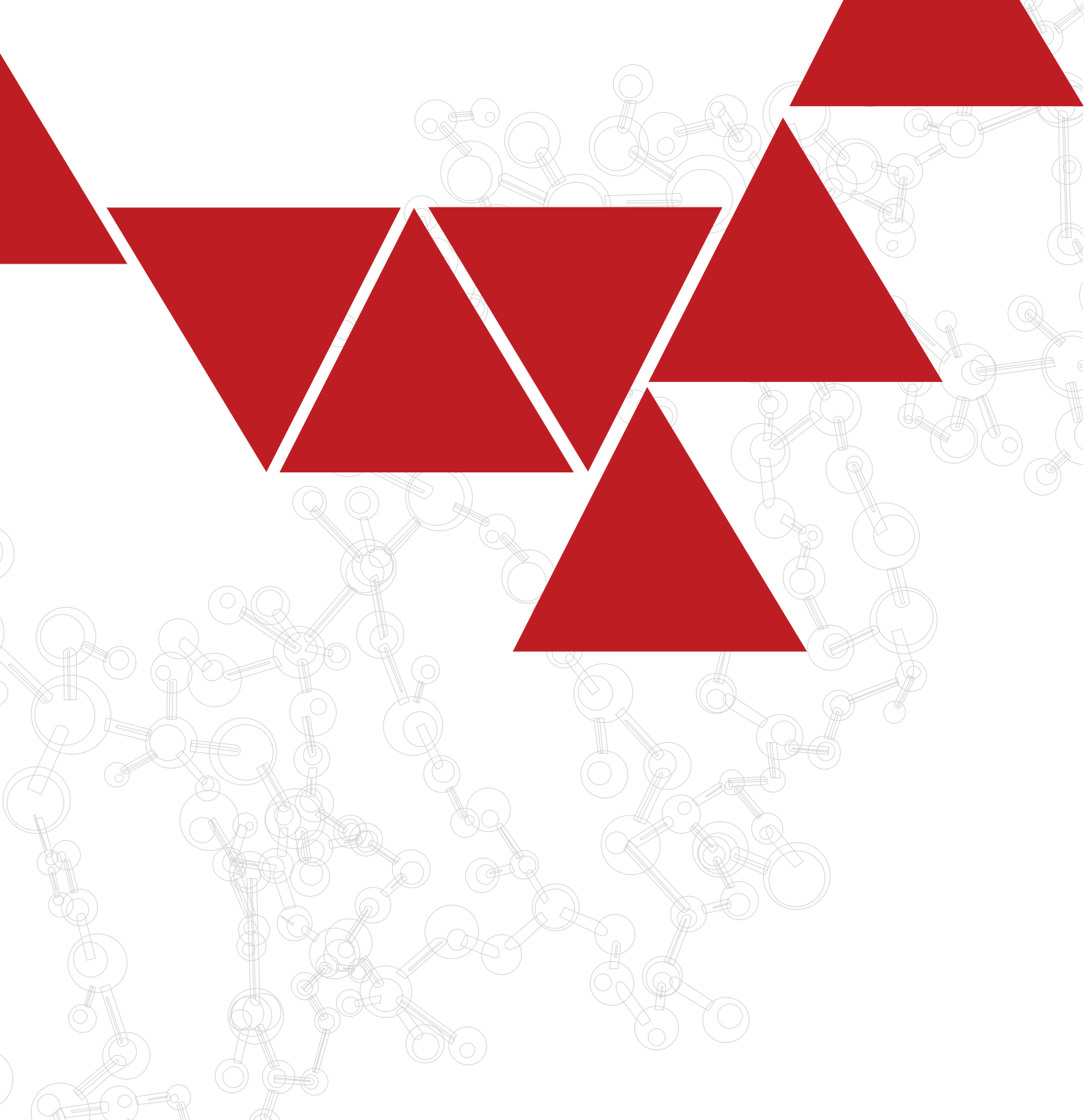
Procurei fazer da leitura deste livro um exercício estimulante de aplicação do conhecimento da Genética e da Evolução às questões da nossa realidade. Por esta razão, me esforcei para usar exemplos significativos para todos.

Trabalhar com uma disciplina inserida em um curso de licenciatura a distância foi para mim um desafio, em razão da minha inexperiência com os métodos específicos. Procurei enfrentá-lo da melhor maneira na esperança de contribuir para melhorar as condições de trabalho dos professores do ensino básico. Tenho aprendido muito neste processo e espero contribuir para o aprendizado de vocês.

É importante destacar que o Capítulo 08 – Bases da Genética Quantitativa – foi escrito pelo biólogo e mestre em Genética, Leonardo Meneguini dos Santos.

Cleusa Graça da Fonseca

***Autora***



# *Introdução*

## INTRODUÇÃO

Observe a população de sua cidade, ou pelo menos tente fazê-lo dentro dos limites de sua possibilidade. Nenhum de nós será capaz de observar toda a população de uma cidade, ainda que ela seja pequena. Você se defrontará com uma grande diversidade de fenótipos visíveis, como cor da pele, dos olhos e do cabelo, estatura e muito mais. Mas é importante ter em mente que, além desta diversidade mais visível, há muito mais: você deve se lembrar, por exemplo, que as pessoas diferem quanto aos grupos sanguíneos ou quanto a diversos tipos de proteínas presentes no sangue. Algumas das pessoas que você vê têm sua saúde afetada por alterações que, pelo menos em parte, são de natureza genética, como diabetes ou hipertensão arterial. Podem ser mais ou menos resistentes a determinadas infecções e aqui também pode haver interferência de variantes genéticas. Diferentes aspectos de seus comportamentos são influenciados, em maior ou menor grau, por seus genes.

Pense agora na história de sua cidade. Quando foi fundada? Quem foram seus fundadores? De onde vêm as pessoas que constituíram sua população original? De que maneira seu conhecimento da história da população de sua cidade pode ajudá-lo(a) a entender alguns aspectos de sua constituição genética? Estes são alguns pontos que vamos considerar em nosso estudo da Genética de Populações.

Para melhor compreender o que significa Genética de Populações, vamos procurar entendê-la de um ponto de vista histórico. Seu surgimento costuma ser associado à publicação, em 1908<sup>1</sup>, de dois trabalhos, cujos autores são lembrados ainda hoje em praticamente tudo o que se faz em genética de populações: Hardy e Weinberg. Geoffrey Harold Hardy, matemático inglês, teve sua atenção despertada para uma questão que embaraçava os praticantes da jovem ciência da Genética. Esta questão lhe foi relatada por seu amigo Reginald C. Punnett, criador do famoso quadrado de Punnett<sup>2</sup>, que a ouviu de outro geneticista, Udny Yule. O exemplo invocado por Yule foi o da braquidactilia, que é um caráter relacionado com o tamanho dos dedos. Nas populações humanas, alguns indivíduos têm os dedos mais curtos e são chamados braquidáctilos. A braquidactilia é dominante sobre o tamanho normal dos dedos. O argumento de Yule era que nas famílias em que os pais são braquidáctilos nascem em média três descendentes braquidáctilos para cada descendente normal. Como consequência, seria esperado que o caráter braquidactilia fosse mais frequente nas populações. Dito de outra forma, se dos cruzamentos realizados para evidenciar a segregação mendeliana, resultam  $\frac{3}{4}$  de indivíduos com o fenótipo dominante e apenas  $\frac{1}{4}$  de indivíduos com o fenótipo alternativo. Por que razão os fenótipos dominantes não são mais numerosos? Hardy contrapõe ao raciocínio de Yule outro raciocínio muito simples e mostra que, a cada nova geração, o número de indivíduos de um ou de outro fenótipo depende basicamente do número de indivíduos com aquele fenótipo na geração anterior. Em resumo, se os braquidáctilos numa população são raros, eles tendem a continuar raros nas gerações seguintes. O que Hardy fez foi tratar do problema como algo

que acontece numa população, e não em famílias vistas como se estivessem isoladas de seu contexto mais amplo.

Pense de novo na população de sua cidade e imagine de que maneira as gerações se sucedem. Indivíduos de ambos os sexos nascem e crescem. Ao atingir a idade adulta, espera-se que cada um encontre um parceiro do outro sexo e se reproduza (sabemos, no entanto, que nem todos os adultos de uma população deixam descendentes; voltaremos a este ponto mais tarde). O encontro dos indivíduos de diferentes sexos para a reprodução é um ponto fundamental. Existe alguma força dirigindo este encontro ou podemos supor que os parceiros se encontram de maneira inteiramente casual? Se os encontros não são inteiramente casuais, como é que eles ocorrem? Quais as limitações ao encontro casual? Quais as interferências que modificam esta situação? Esta é uma questão importante e será interessante que cada um reflita sobre o que acontece em sua cidade, ou na região em que vive, ou em outras regiões cujas condições são conhecidas. Faça isto e registre sua resposta. No próximo capítulo, voltaremos também a este ponto.

Tanto a chamada redescoberta das leis de Mendel, em 1900, quanto a formulação do princípio de Hardy-Weinberg, em 1908, estão relacionados a uma busca pela melhor compreensão do processo evolutivo, que ocupava a atenção de muitos cientistas no início do século XX. Uma acirrada controvérsia se desenvolvia em torno da possibilidade de explicar a evolução dos seres vivos, com base nos princípios mendelianos. Darwin, na “Origem das Espécies por Meio da Seleção Natural”, já indicava que as variações sobre as quais age a seleção natural devem ser transmitidas de uma geração à outra, para que de fato a evolução ocorra. Ele estava ciente da dificuldade representada pela falta de uma explicação mais clara para a transmissão de caracteres entre gerações, tanto que tentou formular uma teoria de herança, mas sabemos hoje que ele não foi bem sucedido. No final do século XIX e no início do século XX, os estudiosos da evolução se dividiam em dois grupos, que mantinham a controvérsia mencionada: os mendelistas (ou mendelianos) e os biometristas. Os mendelistas afirmavam que os princípios formulados por Gregor Mendel, com bases em seus experimentos com ervilhas, eram capazes de fornecer as bases para a compreensão do processo evolutivo. Os biometristas defendiam o ponto de vista de que os caracteres mais importantes no estabelecimento das diferenças entre as espécies não podiam ter como base os fatores mendelianos, ou genes, entre outras razões por que sua variação é frequentemente do tipo quantitativo. A herança mendeliana seria restrita a algumas poucas qualidades morfológicas, em que as diferenças entre indivíduos são grandes e bem definidas, como as que Mendel tinha observado em suas linhagens de ervilhas.

Outra mudança importante neste período é a crescente importância adquirida pelo que hoje chamamos de pensamento populacional. Durante muito tempo, predominou na Biologia o pensamento essencialista, e isto é bem visível quando se reflete sobre a classificação dos seres vivos e a definição de espécie. Cada espécie se caracterizava por corresponder a um tipo bem definido, com uma essência permanente. A variação, tão importante quando se pensa na evolução

defendida por Darwin, não passaria, segundo o pensamento essencialista, de erro. A partir dos trabalhos de Hardy e de Weinberg, de um lado, da aplicação dos princípios mendelianos à análise dos caracteres quantitativos, e, principalmente, da combinação das duas abordagens, foi possível desenvolver uma compreensão mais completa da evolução. Disto resultou não apenas uma expansão do conhecimento biológico como a abertura de importantes possibilidades de aplicação prática, por exemplo, na agricultura e na medicina.

A história da Genética ao longo do século XX e nestes primeiros anos do século XXI se caracteriza por uma grande expansão do conhecimento, que não podemos abordar aqui de maneira detalhada. Podemos lembrar alguns pontos importantes que influenciaram de maneira notável o desenvolvimento posterior do conhecimento em Genética. Alguns deles ocorreram nos anos iniciais do século XX, como a chamada teoria cromossômica da herança, isto é, o reconhecimento de que os genes estão localizados nos cromossomos, seguida da comprovação de que sua disposição é linear, o que possibilitou a construção de mapas cromossômicos. A partir de 1918, algumas contribuições importantes de Ronald A. Fisher, Sewall Wright e John B.S. Haldane deram à Genética de Populações e à Genética Quantitativa a configuração que apresentam hoje. Em suas primeiras publicações, começam a se delinear as aplicações da Genética de Populações ao desenvolvimento de nossa compreensão atual do processo evolutivo. Para isto, o geneticista russo Theodosius Dobzhansky e o inglês Edmund B. Ford também contribuíram substancialmente. Outro marco importante é o reconhecimento do papel dos ácidos nucleicos na transmissão hereditária e na relação entre os genes e os fenótipos.

Os objetivos deste fascículo são relacionados ao desenvolvimento, pelo aluno, da habilidade de raciocinar em termos populacionais, isto é, compreender a herança de características em contexto populacional, concentrando a atenção em organismos de reprodução sexuada, com sexos separados ou não, e número diplóide de cromossomos. Embora isto possa parecer limitado, uma vez que não abrange a maioria dos organismos existentes na Terra, é razoável pensar que, uma vez adquirida tal habilidade, pode-se aplicá-la aos demais tipos de seres vivos, mudando o que for necessário, sem grande dificuldade.

O raciocínio se desenvolverá em relação a diferentes tipos de variação: será abordada a variação fenotípica em múltiplos aspectos e a variação que pode ser observada diretamente no material genético, isto é, no DNA. Para isto, será discutido o conceito de polimorfismo genético, e algumas classes de polimorfismo serão analisadas. As causas do surgimento dos polimorfismos e de sua manutenção nas populações serão também tema de discussão.

Para alcançar os objetivos mencionados, partiremos do modelo básico da Genética de Populações, que é o chamado “Equilíbrio de Hardy-Weinberg”. Analisaremos as condições deste equilíbrio e as consequências de sua não realização, de modo a podermos abordar os mecanismos genéticos da evolução das populações acima definidas. Também serão discutidas algumas das aplicações deste conhecimento.

Parece-me evidente que os objetivos descritos só podem ser alcançados com um envolvimento efetivo do estudante, através da leitura do texto e do trabalho cuidadoso com os exemplos e exercícios. Tentarei utilizar exemplos que tenham real significado em nossas vidas e que cubram diferentes espécies, como parte de um esforço para dar significado ao tema. Mas nada será efetivo se não houver um comprometimento de cada um com a incorporação deste conteúdo ao seu modo de pensar sobre a vida que nos cerca.

## COMO ESTUDAR A GENÉTICA DE POPULAÇÕES

Atualmente, a Genética de Populações é uma área de conhecimento e de pesquisa das mais ativas. Do ponto de vista mais amplo da análise dos fenômenos biológicos, a compreensão daquilo que se passa nas populações de seres vivos e de como são transmitidos os genes organizados em cromossomos através das gerações, tem tido um papel fundamental na Biologia moderna. Explicar a evolução dos seres vivos, da maneira como ela ocorre hoje, pode-se dizer que bem diante de nossos olhos, é algo que não se faz sem conhecer os princípios da Genética de Populações e seus desdobramentos.

Alguns pré-requisitos são importantes para um estudo eficaz da Genética de Populações. Inicialmente, é preciso dominar os processos mendelianos de segregação e de segregação independente. Algum entendimento da reprodução dos organismos a serem estudados também é importante: como são formados os gametas, de que maneira se dá a fecundação, qual o número de descendentes por progenitor, e alguns outros aspectos que serão mencionados quando necessário.

A leitura de capítulos ou artigos relacionados com a Genética de Populações muitas vezes nos deixa assustados, por causa da presença de algumas expressões matemáticas, recheadas, às vezes, de símbolos com os quais nem sempre estamos familiarizados: integrais, derivadas, somatórios, e muitos outros. Não se impressione demasiadamente com isto. Se você gosta de álgebra e de outros aspectos da matemática, ótimo. Procure desenvolver ao máximo estas habilidades, revendo seus livros de matemática do ensino básico e procurando ajuda de seus professores. As operações fundamentais, envolvendo frações ordinárias e decimais, são necessárias durante todo o tempo. As operações algébricas são importantes, mas realmente necessitamos apenas das mais elementares, principalmente as operações fundamentais envolvendo números relativos.

Para bem compreender não apenas o material disponível no fascículo, mas também as fontes de informações recomendados e tudo aquilo que está disponível na literatura científica, você vai precisar de alguns conhecimentos básicos de Estatística. Na verdade, a Estatística está de tal maneira presente

em nosso cotidiano, que vale a pena aprender a usar seus conceitos básicos aplicados a questões como as pesquisas de opinião, o cálculo de valores básicos relacionados, por exemplo, com os censos, e a inferência estatística muito utilizada na pesquisa científica. Para ajudá-lo neste assunto, introduzi de maneira bastante simplificada alguns conceitos básicos de Estatística numa das aulas, bem como algumas sugestões de leitura. Gostaria de ser informada sobre sua utilidade.

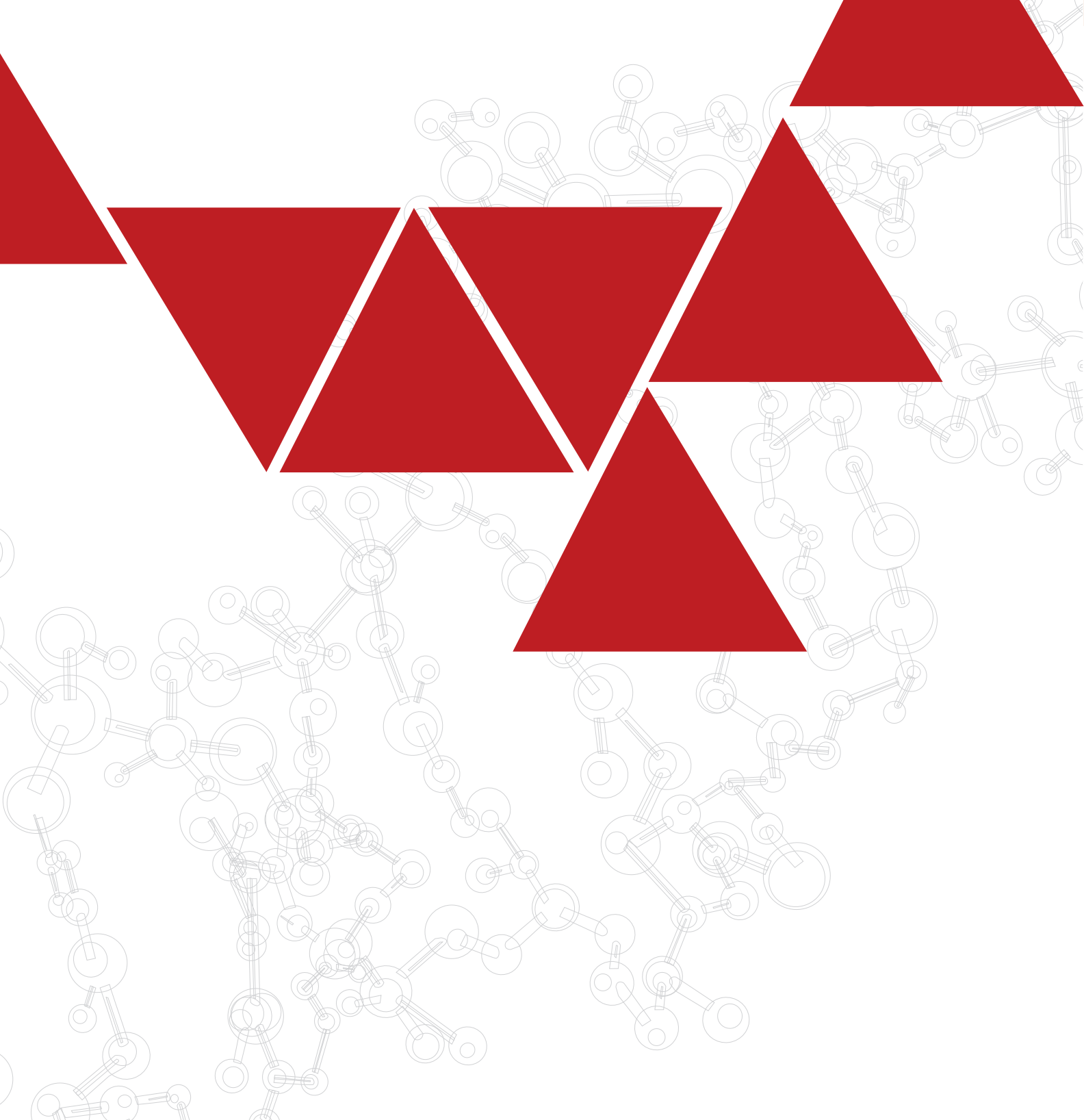
Durante a leitura dos capítulos, procure realmente entender tudo, não deixe para trás nenhum ponto mal explicado. Há tabelas para ler e outras para completar. Estas tabelas são consideradas um importante meio auxiliar para seu aprendizado. Quando surgir algum ponto do texto mal explicado, entre em contato com um dos tutores, professor ou com a autora do fascículo. Eu gostaria muito de receber informações sobre as dificuldades do texto e sobre os erros que forem percebidos. Sugestões sobre como melhorar o texto serão realmente bem-vindas.

Você vai perceber, durante a leitura, que há muitas sugestões para que você observe o que acontece com os seres vivos ao seu redor, particularmente com os humanos. Frequentemente, você será solicitado a observar as populações que estão mais próximas, tanto a humana quanto a de animais e a de plantas. Faça aquilo que é sugerido e procure interagir com seus tutores e professores, discutindo os pontos que são sugeridos no texto. Há alguns exercícios relativos a cada tema, que devem ser resolvidos e discutidos, seja com seus colegas, seja com o professor.

Finalmente, sugiro que, durante suas atividades como professor(a), você procure usar algum material de Genética de Populações com seus alunos. Você precisará certamente adequar aquilo que lhe foi fornecido, mas será um ótimo exercício para sua criatividade.

Não se esqueça: sua colaboração para o aperfeiçoamento da disciplina de Genética de Populações é fundamental. Conto com sua ajuda, chamando a atenção para os erros e fazendo sugestões para a melhoria de nossas atividades.

**BOM TRABALHO!**



**1**

*Bases da genética de populações:  
conceitos básicos e modelos*

## CAPÍTULO 01 - BASES DA GENÉTICA DE POPULAÇÕES I: CONCEITOS BÁSICOS E MODELOS

*“Numa população de reprodução sexuada, cada genótipo é único, nunca se repete. A expectativa de vida de um genótipo é uma única geração. Ao contrário, a população de genes perdura”.*  
James F. Crow, 2001.

Em Biologia, considera-se que uma população é o conjunto de todos os indivíduos, pertencentes à mesma espécie, que coexistem na mesma área ao mesmo tempo. Theodosius Dobzhansky, um dos mais importantes geneticistas e evolucionistas do século XX, usou o conceito de população mendeliana para caracterizar “as associações reprodutivas que são formadas em todos os organismos sexuais de fecundação cruzada”, associações que mostram, segundo ele, uma integração semelhante à de um organismo. Uma população mendeliana é uma comunidade reprodutiva de indivíduos que compartilha um reservatório gênico comum. Deste ponto de vista, então, o que caracteriza uma população é o conjunto de seus genes e de seus genótipos, de modo que a descrição da população é feita basicamente pelas frequências destes genes e genótipos. Ao longo dos 100 anos de existência da disciplina, os geneticistas de populações desenvolveram alguns modelos e conceitos que permitem representar uma população de seres vivos de maneira simplificada, de modo a facilitar a compreensão dos processos em curso. A questão básica a ser respondida é: por que razão permanece estável as frequências de genótipos e de genes numa população, geração após geração? A outra face desta questão é: como é que se modificam, numa população, ao longo das gerações, as frequências dos genótipos e dos genes?

Antes de começar a responder às perguntas, vamos examinar alguns pontos importantes. O fato de que uma população se caracteriza por determinadas frequências de genes e de genótipos está associado a uma determinada composição fenotípica. Isto é, pelo menos em alguns aspectos, as diferenças entre duas populações de uma mesma espécie, cujas frequências genotípicas e gênicas são desiguais, podem ser vistas pelas diferenças fenotípicas em algumas de suas características. Por exemplo, duas populações geneticamente diferentes de uma espécie de planta podem exibir diferenças fenotípicas na coloração de suas flores ou na disposição das folhas. As diferenças fenotípicas podem permitir que se conheçam as diferenças genéticas. É preciso ter em mente, no entanto, que diferenças genotípicas nem sempre resultam em diferenças fenotípicas visíveis.

Outro ponto a ser considerado é o da distinção entre gerações. Em algumas espécies de seres vivos, as gerações são bem separadas umas das outras e a reprodução ocorre entre indivíduos da mesma geração. É o caso, por exemplo, das plantas anuais, em que os indivíduos de uma geração se reproduzem, produzem sementes e morrem. As sementes vão resultar em outro conjunto de indivíduos, que vão repetir o ciclo nascimento-reprodução-morte. Em muitas espécies, porém, não é fácil distinguir uma geração da outra; é o caso da nossa própria espécie, em que estão simultaneamente presentes numa população, indivíduos pertencente a diferentes faixas etárias e que exibem *status* reprodutivo também diferente.

Vamos fazer um exercício simples, para discussão posterior. Pense na população de sua própria cidade e responda:

- Qual é a população total da cidade?
- Qual é o número de indivíduos de cada sexo?
- Qual é o número de indivíduos em idade reprodutiva?

Para responder a estas questões, consulte o IBGE, no endereço: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>

No entanto, nossos modelos populacionais mais simples se baseiam na completa distinção entre as gerações. Finalmente, a distribuição espacial dos indivíduos de uma população pode ser muito variada. Os grupos de indivíduos podem distribuir-se de maneira contínua em grandes áreas, ou podem ocupar espaços menores com vazios entre elas. Podem também ocupar faixas mais estreitas e longas de maneira mais ou menos contínua, mas de forma que grupos de indivíduos situados em pontos distantes nunca se encontram para a reprodução. É comum também que alterações do ambiente físico onde vive uma determinada espécie – e aí se incluem alterações efetuadas por nós, seres humanos – tornem isolados grupos de indivíduos que antes viviam em contato. Este é o caso da destruição de partes de florestas pela atividade humana, que deixa fragmentos relativamente pequenos e isolados de mata, o que pode resultar em mudanças de frequências genótípicas e gênicas na maioria das populações neles existentes. Podemos fazer uma relação das configurações assumidas pelas populações de diversas espécies e de seus efeitos sobre a composição genética das mesmas. Reflita sobre espécies existentes na região em que você vive e sobre a maneira como, em cada uma delas, os genes são passados de uma geração para a outra. Lembre-se de que, nos animais, isto está relacionado com os acasalamentos e com a produção de descendentes. No caso das plantas, estão em jogo a polinização, a produção e a dispersão das sementes.

O entendimento adequado de como é que os genes e genótipos se comportam numa população de reprodução sexuada pode ser obtido a partir de um modelo bem simples, embora não se encontre, de fato, uma população real que corresponda a ele. Este modelo pode ser descrito da seguinte maneira:

a população é muito grande, os encontros dos gametas são inteiramente casuais em relação aos genes que eles contêm, os números de indivíduos dos dois sexos (quando a espécie tem sexos separados) são iguais e a fertilidade dos indivíduos não depende dos genótipos no loco a ser considerado. Além disto, não há introdução de genes novos no sistema, seja por migração, seja por mutação. Nestas condições, as frequências dos genes e dos genótipos permanecem constantes de uma geração para a outra. Temos aqui, em resumo, o Princípio de Hardy-Weinberg, assim chamado por ter sido formulado mais ou menos simultaneamente pelo matemático inglês Godfrey Harold Hardy e pelo médico alemão Wilhelm Weinberg.

Neste ponto, vamos refletir um pouco sobre o uso de modelos na ciência moderna. Os modelos são simplificações da realidade, de grande importância na prática científica. Com um modelo, podemos descrever um sistema muito complexo de maneira simplificada, que permite expressar matematicamente relações entre variáveis, tornando possível fazer previsões sobre as consequências da mudança de uma ou mais variáveis para o comportamento do sistema. A formulação do modelo de população em equilíbrio de Hardy-Weinberg impulsionou nosso conhecimento da hereditariedade e do processo evolutivo e foi de fundamental importância para a síntese entre o conhecimento proporcionado pela Genética Mendeliana e a Teoria da Evolução, proposta inicialmente por Charles Darwin e por Alfred Russell Wallace, em 1858. Um dos aspectos importantes deste modelo é o conceito de reservatório gênico. Para lidar com a complexidade de uma população de seres vivos, este modelo se mostra simples e poderoso, e tem permitido usar equações muito eficazes no estudo de questões variadas.

Para compreender o que acontece nesta população modelo, vamos usar como exemplo hipotético um loco gênico bem conhecido, que é o do sistema sanguíneo MN. As hemácias humanas têm em sua superfície vários antígenos, que são moléculas de proteínas, capazes de reagir com anticorpos. No caso do sistema MN, as pessoas podem ter três genótipos distintos:  $L^M L^M$ ,  $L^M L^N$  e  $L^N L^N$ , que correspondem aos fenótipos grupo M ( indivíduos que tem o antígeno M em suas hemácias), grupo MN (que têm os antígenos M e N) e grupo N (com antígeno N), respectivamente. Se numa população de 10.000 indivíduos, 3.600 têm fenótipo M, 4.800 têm fenótipo MN e 1.600 têm fenótipo N, quantos genes de cada tipo estão presentes? Nos indivíduos do grupo M, temos ao todo 7.200 alelos  $L^M$  que, somados aos 4.800 alelos  $L^M$  dos indivíduos heterozigotos, perfazem um total de 12.000 alelos  $L^M$ . Quanto aos alelos  $L^N$ , seu número é dado pela soma de 4.800, que são os alelos  $L^N$  presentes nos indivíduos MN, com 3.200, que são os alelos  $L^N$  dos indivíduos de fenótipo N, isto é, 8.000. Temos, então, num total de 20.000 alelos (12.000 + 8.000), 12.000  $L^M$  e 8.000  $L^N$ . Do conjunto de genes desta população, 60% ou 0,60 são do tipo  $L^M$  e 40% ou 0,40 são do tipo  $L^N$ . A este conjunto hipotético de genes, que estarão presentes nos óvulos e nos espermatozoides produzidos pelos indivíduos desta população, chamamos **reservatório gênico**, ou **gene pool**, em inglês. Qual o resultado do encontro casual destes gametas, para constituir os indivíduos da próxima geração? Veja no esquema a seguir:

Gametas paternos	Gametas maternos	
	0,6 L <sup>M</sup>	0,4 L <sup>N</sup>
0,6 L <sup>M</sup>	0,36 L <sup>M</sup> L <sup>M</sup>	0,24 L <sup>M</sup> L <sup>N</sup>
0,4 L <sup>N</sup>	0,24 L <sup>M</sup> L <sup>N</sup>	0,16 L <sup>N</sup> L <sup>N</sup>

A probabilidade de um gameta masculino contendo o alelo L<sup>M</sup> fecundar um gameta feminino L<sup>M</sup> é o produto das frequências dos dois tipos de gametas, isto é, 0,6 x 0,6, e o resultado é 0,36, que é a frequência dos genótipos L<sup>M</sup> L<sup>M</sup>. Observando o esquema, podemos concluir que a composição da população, em termos genotípicos, é então:

$$0,36 L^M L^M \quad 0,48 L^M L^N \quad 0,16 L^N L^N$$

Se aplicarmos estas proporções a uma geração de 10.000 indivíduos (supondo que a população seja numericamente estável) teremos então:

$$3600 L^M L^M \quad 4800 L^M L^N \quad 1600 L^N L^N$$

É razoável supor, então, que mantidas as mesmas condições a população manterá também sua composição gênica e genotípica. As condições que permitem a estabilidade genética da população são as mencionadas anteriormente: a população é grande, os encontros dos gametas se dão ao acaso, não há diferenças de fertilidade associadas com os genótipos em questão (o que corresponde à ausência de seleção), não há mutação (mudança do material genético, que resultaria na troca de um alelo L<sup>M</sup> por um L<sup>N</sup>) e nem migração.

Se representarmos a frequência do alelo L<sup>M</sup> por **p** e a do alelo L<sup>N</sup> por **q**, podemos usar o mesmo tipo de tabela usado anteriormente para obter uma expressão geral que relaciona as frequências alélicas com as genotípicas:

Gametas paternos	Gametas maternos	
	p (L <sup>M</sup> )	q (L <sup>N</sup> )
p (L <sup>M</sup> )	p <sup>2</sup> (L <sup>M</sup> L <sup>M</sup> )	pq (L <sup>M</sup> L <sup>N</sup> )
q (L <sup>N</sup> )	pq (L <sup>M</sup> L <sup>N</sup> )	q <sup>2</sup> (L <sup>N</sup> L <sup>N</sup> )

De que maneira trabalhamos com a tabela? Raciocinando em termos de probabilidade, da seguinte maneira: a probabilidade do encontro de um tipo de gameta com outro, quando os encontros acontecem inteiramente ao acaso, depende apenas das frequências dos gametas no reservatório gênico. Assim, indivíduos  $L^M L^M$  resultam do encontro de gametas paternos  $L^M$  com gametas maternos  $L^M$ , e a frequência deles é o produto das frequências dos dois tipos de gametas:  $p \times p = p^2$ . Indivíduos heterozigotos resultam do encontro de gametas paternos  $L^M$  com gametas maternos  $L^N$ , cuja probabilidade é  $p \times q$ , e do encontro de gametas paternos  $L^N$  com gametas maternos  $L^M$ , cuja probabilidade é  $q \times p$ . Ao todo, a frequência de heterozigotos é, então,  $p \times q + q \times p = 2pq$ . Daí, resulta a expressão que representa o **Equilíbrio de Hardy-Weinberg**:

$$[p(A) + q(a)]^2 = p^2(AA) + 2pq(Aa) + q^2(aa)$$

É importante lembrar, e não custa então repetir, que o Equilíbrio de Hardy-Weinberg só acontece em determinadas condições:

- 1 - Ausência de mutação, isto é, de alteração do material genético;
- 2 - A população é grande e os acasalamentos ocorrem ao acaso;
- 3 - Não há migração de indivíduos provenientes de populações geneticamente diferentes;
- 4 - Não há seleção, isto é, a fertilidade e a sobrevivência dos indivíduos não estão associadas com seu genótipo no loco considerado.

Além disto, como já foi dito anteriormente, a população em equilíbrio é por definição uma população de gerações discretas, isto é, uma população em que a reprodução só ocorre entre indivíduos da mesma geração. A rigor, estas condições não ocorrem, mas os desvios podem ser tão pequenos que, no decorrer de poucas gerações, não é possível observar afastamentos do equilíbrio. O reconhecimento do equilíbrio e de suas condições teve grande importância no desenvolvimento posterior da evolução, da genética e de suas aplicações. Ainda hoje, o número de vezes em que o Equilíbrio de Hardy-Weinberg e seus afastamentos são mencionados nas publicações de pesquisa é enorme.

Você pode verificar isto usando uma ferramenta de busca na internet, como o Google ([www.google.com.br/](http://www.google.com.br/)) ou o Google Acadêmico ([www.scholar.google.com/](http://www.scholar.google.com/)) e procurando por “população em equilíbrio”. Observe o resultado e selecione alguns artigos que lhe pareçam interessantes e veja em que circunstâncias a idéia de equilíbrio foi aplicada. Registre o resultado para discutirmos depois. Vamos, a seguir, trabalhar com um exemplo real.

## ANEMIA FALCIFORME NO BRASIL

A anemia falciforme, que se inclui entre as doenças genéticas de maior importância epidemiológica no Brasil, está associada a uma modificação na sequência de aminoácidos da hemoglobina, em consequência de mutação no gene da cadeia beta. Esta mutação faz com que o aminoácido ácido glutâmico seja substituído pelo aminoácido valina, na posição seis da cadeia beta. Esta substituição, aparentemente simples, pode ter consequências sérias: a hemoglobina anormal, ou S, pode causar a deformação das hemácias, que passam a ter a forma de foice ou crescente, e têm dificuldade de passar através de vasos de menor calibre. As manifestações clínicas são várias, como anemia hemolítica crônica, crises dolorosas agudas, insuficiência renal, pulmonar e cardíaca. Há no Brasil, inclusive em Minas Gerais, programas que visam a identificação precoce e o tratamento da doença. Os programas de triagem neonatal, através do chamado “teste do pezinho”, incluem obrigatoriamente a verificação do genótipo em relação à anemia falciforme. A anemia falciforme é herdada como autossômica dominante. Os genótipos possíveis são representados da seguinte maneira:

$\beta^S \beta^S$	são os indivíduos afetados;
$\beta^A \beta^S$	são os heterozigotos, ou portadores;
$\beta^A \beta^A$	são os indivíduos normais.

Os heterozigotos podem ser reconhecidos tanto na triagem neonatal como entre doadores de sangue, uma vez que o teste dos doadores potenciais é recomendado. Como consequência dos programas de diagnóstico neonatal e de algumas iniciativas de pesquisa, conhecemos hoje as frequências alélicas no loco da anemia falciforme em diversos estados do Brasil. Há também estudos feitos em algumas comunidades, como remanescentes de quilombos.

Estudo feito no Distrito Federal (DF), entre janeiro de 2004 e dezembro de 2006, mostrou que, do total de 116.271 nascimentos, 3.760 crianças têm o chamado traço falciforme, isto é, são heterozigotas ( $\beta^A \beta^S$ ) e 109 são homozigotas ( $\beta^S \beta^S$ ). Isto nos leva a concluir que as restantes 112.402 têm genótipo  $\beta^A \beta^A$ . Se imaginarmos que este grupo representa a população do DF, esta informação poderá ser usada para conhecer a composição do **reservatório gênico** desta população. Se cada indivíduo contribui para este reservatório com dois genes (nós, humanos, somos diplóides e o loco da anemia falciforme é autossômico, o que significa que homens e mulheres contribuem igualmente para o reservatório), ele conterá ao todo 232.542 genes, dos quais 3.760 provenientes dos heterozigotos, 218 provenientes dos homozigotos  $\beta^S$  e seu total é 3.978. Os restantes são, naturalmente,  $\beta^A$  e seu número é 228.564. Mas o que de fato nos importa é conhecer as frequências relativas, isto é, as frações dos gametas que contêm alelos  $\beta^A$  e  $\beta^S$ . Um cálculo simples nos informa que a frequência relativa do alelo  $\beta^A$  é 0,983 (aproximadamente) e a do alelo  $\beta^S$  é 0,017. Dito

de outra maneira, a frequência do alelo  $\beta^S$ , que em homozigose resulta no fenótipo anemia falciforme, é 1,7%. A frequência do fenótipo mencionado é de aproximadamente 0,0018 ou 0,18%. Talvez um de seus alunos, ao ouvir esta informação, lhe pergunte: “Por que é que a frequência do fenótipo (que é a mesma do genótipo  $\beta^S \beta^S$ ) é muito menor que a do alelo  $\beta^S$ ?”. Qual seria sua resposta?

Vamos agora observar o mapa do Brasil em que estão representadas algumas informações sobre a frequência do gene  $\beta^S$  (que na figura é simbolizado por S) em alguns estados brasileiros. Este mapa foi produzido pelo Ministério da Saúde, com base nos resultados do teste do pezinho.

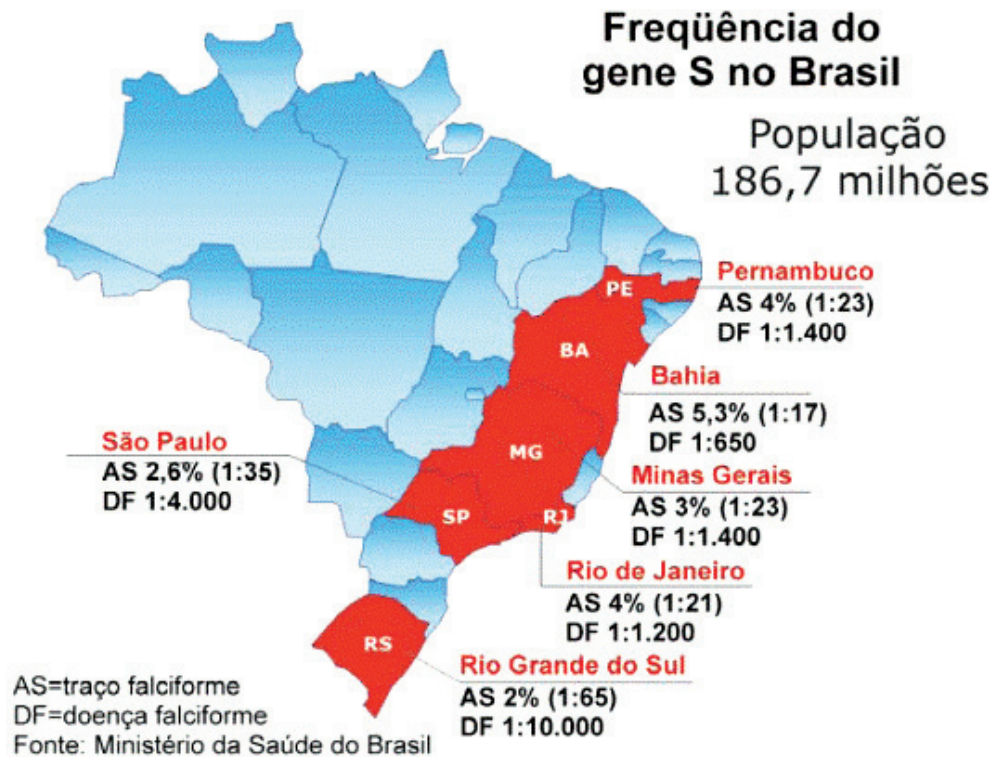


Figura 1: Mapa do Brasil, mostrando a distribuição da frequência dos genótipos da anemia falciforme em alguns estados brasileiros. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2007;29(3):203-206)

Vamos observar o mapa e fazer um exercício, tentando aplicar aqui os conceitos já vistos. É evidente que as frequências de indivíduos com o traço falciforme e com a doença (ou anemia) falciforme nos estados é bastante variável. As frequências mais altas são as observadas na Bahia (BA), Rio de Janeiro (RJ), Minas Gerais (MG) e Pernambuco (PE). São Paulo e Rio Grande do Sul têm as frequências mais baixas. As frequências observadas no DF (aproximadamente 1:1067 de DF e 1:31 de AS, usando a notação adotada no mapa) são um pouco mais altas do que as de MG e RJ e mais baixas do que as da BA. Neste ponto, cabe perguntar: qual a razão desta diferença? Como você já deve ter pensado, a razão está associada à história da população brasileira e das populações de cada um dos estados, em particular. Em resumo, e com algumas simplificações,

o que sabemos é que as populações humanas das diferentes regiões do mundo se diferenciam quanto às frequências de vários genes.

Estas diferenças, que podem ser explicadas pela evolução destas populações, surgiram por adaptação a diferentes condições de ambiente, por flutuações aleatórias, muitas vezes associadas com alterações no tamanho das populações ao longo de sua história ou por processos migratórios. Neste caso, o que se sabe é a frequência do alelo  $\beta^S$ , que em homozigose resulta no fenótipo anemia falciforme, é mais alta na África, na região do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Índia. Uma diferença histórica importante entre os estados representados no mapa está relacionada com a diferente participação de africanos, ameríndios e europeus na composição de suas populações. De maneira resumida, pode-se dizer que onde a participação africana na composição da população é maior, como na Bahia ou em Minas Gerais, também é maior a frequência da anemia falciforme. Outra pergunta importante é: “Por que razão a anemia falciforme é mais frequente na África, ou nas outras regiões indicadas?”. Este fato está relacionado com a ocorrência de malária e será discutido com mais detalhe em outro capítulo.

Para finalizar, alguns exercícios devem ser feitos para reforçar o aprendizado do que foi discutido até agora:

- 1 - Numa amostra de bovinos da raça Holandesa, um pesquisador avaliou as frequências dos alelos de um loco denominado DGAT1, que está associada ao metabolismo de gordura e tem importância na quantidade de gordura presente no leite. Neste loco, existem dois alelos, A e K, combinados em três genótipos possíveis: AA, AK e KK. Numa amostra de 100 indivíduos, o pesquisador encontrou 59 indivíduos AA, 27 AK e 11 KK. Qual a frequência dos alelos A e K nesta população?
- 2 - Noutra amostra, desta vez de bovinos da raça Gir, o mesmo pesquisador observou, em 100 indivíduos, 2 AA, 4 AK e 94 KK. Qual a frequência dos alelos A e K na população?
- 3 - Compare as duas populações e tente encontrar uma explicação para as diferenças entre elas, quanto às frequências de A e K. O trabalho original do pesquisador Gustavo Lacorte pode ser visto no seguinte endereço:

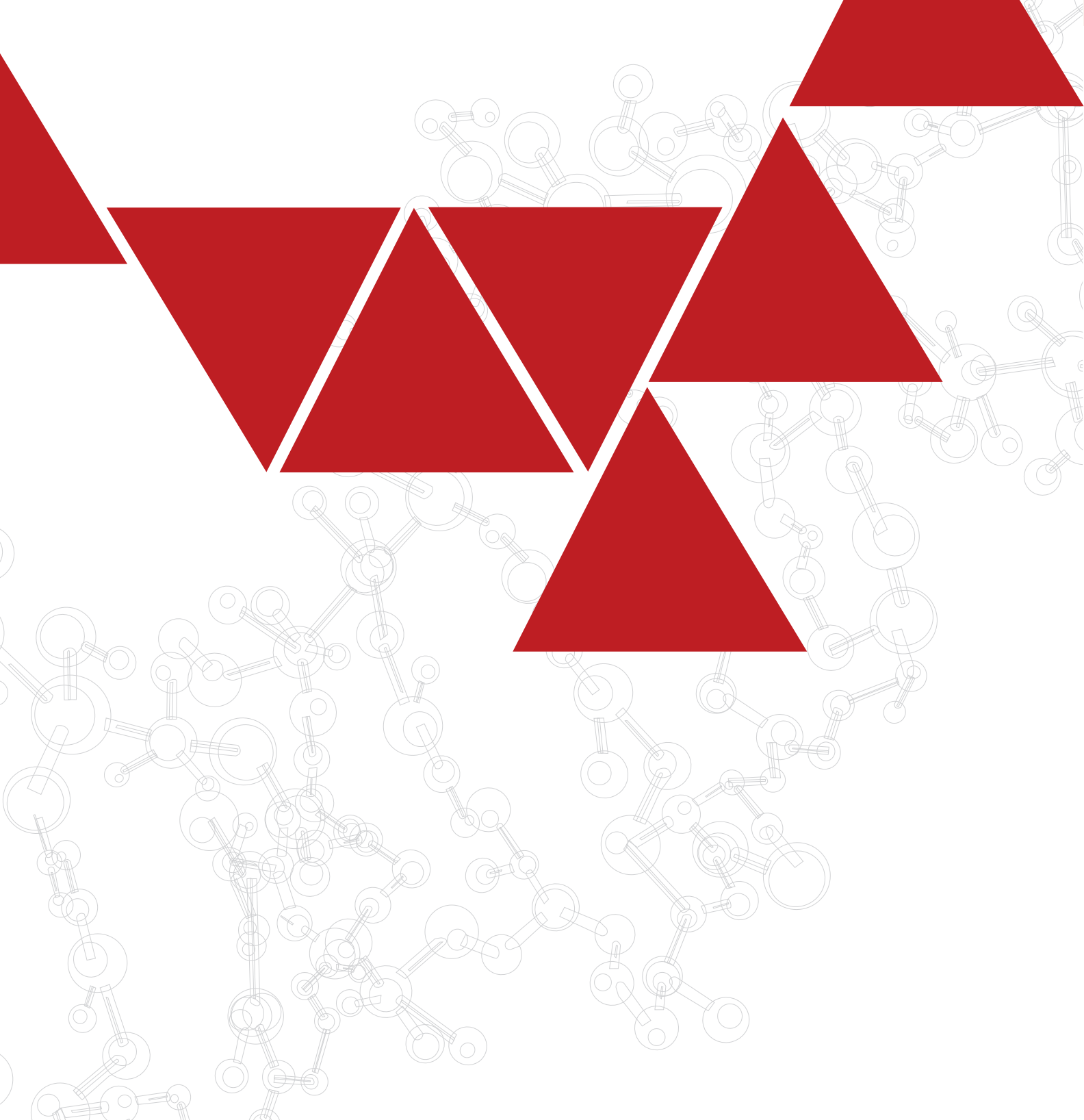
[http://pggenetica.icb.ufmg.br/diss\\_defesas\\_detalhes.php?aluno=53&tipo=D](http://pggenetica.icb.ufmg.br/diss_defesas_detalhes.php?aluno=53&tipo=D)

- 4 - O Ministério da Saúde fornece os seguintes dados sobre a prevalência estimada do gene S no Brasil (estes dados foram obtidos de um artigo publicado em 2007, o mesmo cuja referência é dada junto ao mapa da Figura 1):
  - a) Na população geral, existem 4% de indivíduos com o traço falciforme, isto é, heterozigotos,  $\beta^A \beta^S$ , enquanto que entre os afro-descendentes a proporção varia entre 6% e 10%.

b) O número anual de nascimentos heterozigotos é de 200.000. Calcula-se que existam, ao todo, 7.200.000 indivíduos de genótipo  $\beta^A\beta^S$ .

c) O número de casos estimados de anemia falciforme está entre 25.000 e 30.000. O número estimado de casos novos por ano é de 3.500.

Comente a obtenção das estimativas mencionadas nos itens a, b e c acima.



# 2

*Bases da genética de populações II: locos com alelos múltiplos, locos ligados ao sexo e dois locos em segregação simultânea*

## CAPÍTULO 02 – BASES DA GENÉTICA DE POPULAÇÕES II: LOCOS COM ALELOS MÚLTIPLOS, LOCOS LIGADOS AO SEXO E DOIS LOCOS EM SEGREGAÇÃO SIMULTÂNEA

*“A genética de populações tem desempenhado um papel central na Biologia Evolutiva, pois se ocupa dos mecanismos pelos quais a evolução ocorre dentro das populações e espécies, a base última de toda mudança evolutiva. Entretanto, na medida em que a genética molecular amadureceu no sentido da genômica, a genética de populações se transformou de uma disciplina que recebe inovações técnicas da genética molecular em uma disciplina que proporciona os métodos analíticos básicos para muitos aspectos da genômica.”*

*Alan Templeton*

*“Population Genetics and Microevolutionary Theory”*

### EQUILÍBRIO EM LOCOS COM ALELOS MÚLTIPLOS

O modelo de população e de reservatório gênico que discutimos até aqui é, como todo modelo, uma simplificação da realidade. Um bom modelo não pode ser excessivamente simplificado, de modo que as conclusões a que chegamos através dele sejam inaplicáveis ou destituídas de significado, mas não podem se aproximar da realidade e se tornarem tão complexos a ponto de serem intratáveis com os recursos matemáticos disponíveis. O procedimento que se mostra útil quando trabalhamos com modelos é começar com o modelo mais simples e introduzir, em seguida, gradualmente, as complicações. Este procedimento nos leva, em geral, a aproximações bastante razoáveis da realidade. Um modelo como o de loco com apenas dois alelos é muito útil, mas sabemos que, na realidade, cada loco gênico tem muitos alelos. Às vezes, o número de diferentes alelos chega às centenas, mas a diferença entre eles é muito pequena, de modo que tratá-los como se seu número fosse pequeno não resulta em erro significativo. O tratamento das frequências alélicas e genotípicas, quando consideramos numerosos alelos, é essencialmente o mesmo que adotamos até agora, diferindo apenas por que aumenta o número de genótipos possíveis e o número de símbolos a serem usados, tornando os cálculos um pouco mais trabalhosos.

Vamos examinar, inicialmente, um exemplo bem conhecido que é o do sistema sanguíneo ABO humano. Os geneticistas costumam lidar com este sistema como sendo associado com a segregação em um loco com três alelos  $I_A$ , cuja presença

resulta na presença do antígeno A nas hemácias;  $I_B$  associado com o antígeno B e  $i$ , que não está associado à produção de um antígeno nas hemácias. Os genótipos são produzidos como na tabela que se segue:

Gametas paternos	Gametas maternos		
	$p (I_A)$	$q (I_B)$	$r (i)$
$p (I_A)$	$p^2 (I_A I_A) - A$	$pq (I_A I_B) - AB$	$pr (I_A i) - A$
$q (I_B)$	$pq (I_A I_B) - AB$	$q^2 (I_B I_B) - B$	$qr (I_B i) - B$
$r (i)$	$pr (I_A i) - O$	$qr (I_B i) - B$	$r^2 (i i) - O$

Tabela 1 – Encontro casual de gametas contendo os alelos  $I_A$ ,  $I_B$  e  $i$ , nas frequências  $p$ ,  $q$  e  $r$ , respectivamente. Em cada célula localizada na interseção de uma linha com uma coluna estão representados os genótipos resultantes com suas frequências e os fenótipos correspondentes.

No caso do sistema ABO, os alelos  $I_A$  e  $I_B$  são dominantes sobre o alelo  $i$ , mas quando estão juntos ambos se manifestam e produzem um fenótipo AB. Como você deve lembrar, esta relação entre os dois alelos se chama codominância. Os locos com muitos alelos têm um comportamento semelhante ao dos locos com apenas dois alelos, isto é, o equilíbrio se estabelece em apenas uma geração de acasalamento ao acaso. Observe a tabela 1. Use as informações contidas nas células no interior da tabela para calcular as frequências de gametas contendo os alelos  $I_A$ ,  $I_B$  e  $i$  produzidos pelos indivíduos aí representados. Os gametas, contendo o alelo  $I_A$ , serão originados pelos indivíduos de genótipos  $I_A I_A$  e  $I_A I_B$ . As frequências destes indivíduos são  $p^2$  e  $2pq$ , como podemos ver na tabela. Então, a frequência de gametas é:  $p^2 + pq = p(p + q) = p$  (lembre-se de que  $p + q = 1$ ), isto é, a frequência de gametas  $I_A$  continua a mesma da geração anterior. Você pode repetir este raciocínio e concluir que as frequências de  $I_B$  e  $i$  continuam inalteradas. Em consequência, também as frequências dos diferentes genótipos continuam as mesmas. Daí, concluímos que a população está em equilíbrio, desde que as condições de equilíbrio sejam mantidas.

Vamos tomar como outro exemplo dois locos do tipo microssatélite, usados em verificação de paternidade humana. As informações foram obtidas do trabalho de Marília Scliar, cuja dissertação de mestrado pode ser consultada no endereço:

<http://pggenetica.icb.ufmg.br/defesas/61M.PDF>

Um dos locos é o CSF1PO, que apresentou na população estudada nove alelos, e o outro é o F13B, que apresentou cinco alelos. Quantos são os genótipos possíveis em cada caso? Quantos são os tipos possíveis de acasalamento para cada um dos locos? Você tem informação suficiente, de seus estudos de Genética Mendeliana básica, para responder a estas perguntas.

## EQUILÍBRIO EM LOCOS LIGADOS AO SEXO

Até agora, examinamos o que acontece com as frequências alélicas e genotípicas relativas aos locos autossômicos. Como será o comportamento de locos ligados ao sexo, em populações semelhantes às discutidas até aqui? Vamos abordar apenas as espécies em que a determinação do sexo é do tipo cromossômico, com o sexo masculino heterogamético, como é o caso dos humanos. Nestas espécies, a diferença entre locos autossômicos e locos ligados ao sexo é a seguinte: no caso dos autossômicos, metade dos alelos está nos indivíduos de um sexo, e outra metade está nos indivíduos do outro. Nos locos ligados ao sexo, dois terços dos genes está nos indivíduos do sexo feminino, enquanto um terço está nos indivíduos do sexo masculino, pois eles têm apenas um cromossomo do tipo X. Os indivíduos do sexo masculino têm apenas dois genótipos possíveis, enquanto os do sexo feminino têm três, como no caso dos locos autossômicos. Podemos representar os alelos como  $X_A$  e  $X_a$ , para lembrar sua localização nos cromossomos sexuais. Quando a população está em equilíbrio, a frequência dos genótipos, no sexo masculino, é igual à frequência alélica. Imaginando que, numa população, machos e fêmeas têm as mesmas frequências alélicas, podemos construir uma tabela como a que se segue:

Gametas paternos	Gametas maternos	
	$p (X_A)$	$q (X_a)$
$1/2 p (X_A)$	$1/2 p^2(X_A X_A)$	$1/2 pq (X_A X_a)$
$1/2 q (X_a)$	$1/2 pq (X_A X_a)$	$1/2 q^2(X_a X_a)$
$1/2 Y$	$1/2 p(X_A Y)$	$1/2 q (X_a Y)$

Tabela 2: Encontro casual de gametas maternos, contendo os alelos  $X_A$  ou  $X_a$ , nas proporções  $p$  e  $q$ , e paternos contendo os alelos  $X_A$  ou  $X_a$  ou um cromossomo  $Y$ , nas proporções  $1/2 p$ ,  $1/2 q$  e  $1/2$ , respectivamente.

Se a população tiver frequências alélicas diferentes nos dois sexos, estará certamente fora do equilíbrio. O equilíbrio será alcançado depois de algumas gerações de acasalamento ao acaso, e não imediatamente, como no caso dos genes autossômicos. Por que isto? O raciocínio a ser feito é o seguinte: a cada geração, os machos recebem os alelos ligados ao sexo apenas de suas mães, pois dos pais recebem o cromossomo  $Y$ . As fêmeas recebem um alelo do pai e outro da mãe. Então, a cada geração, caso a população esteja fora do equilíbrio, os machos têm a mesma frequência alélica das fêmeas da geração anterior, enquanto as fêmeas têm frequências que correspondem à média das frequências de machos e fêmeas da geração anterior. Imagine que na geração inicial, a frequência do alelo  $X_A$  nas fêmeas é  $p_f$  e nos machos é  $p_m$ . As frequências de  $X_a$  são  $q_f$  e  $q_m$ , nas fêmeas e nos machos, respectivamente. Na geração seguinte, como os machos receberão o cromossomo  $X$  apenas de suas mães, suas frequências alélicas serão  $p_f$  e  $q_f$  de  $X_A$  e  $X_a$ , respectivamente. As fêmeas receberão seus alelos tanto dos pais quanto das mães, de modo que

suas frequências alélicas serão a média das frequências de machos e fêmeas da geração anterior, isto é,  $(p_f + p_m)/2$ . Qual a mudança entre uma geração e outra? Nas fêmeas, é  $p_f - (p_f + p_m)/2 = p_f - \frac{1}{2} p_f - \frac{1}{2} p_m = \frac{1}{2} p_f - \frac{1}{2} p_m = \frac{1}{2} (p_f - p_m)$ , o que significa que a mudança é igual à metade da diferença entre as frequências dos dois sexos na geração anterior. Nos machos, é a própria diferença entre as frequências nos dois sexos. Em resumo, a diferença se reduz a cada geração, até que o equilíbrio é atingido.

Vamos analisar alguns exemplos, para reforçar o que foi dito no parágrafo anterior. Você deve lembrar-se do daltonismo, que é uma alteração na visão das cores. Trata-se de um caráter ligado ao sexo, em que a visão normal é dominante sobre a visão deficiente das cores. Imagine uma população em que as frequências dos alelos envolvidos,  $X_D$  e  $X_d$  são, respectivamente, 0,9 e 0,1 nos homens, e 0,8 e 0,2 nas mulheres. Usando o recurso da tabela para calcularmos as frequências genótípicas, teremos:

Gametas paternos	Gametas maternos	
	0,8 ( $X_D$ )	0,2 ( $X_d$ )
0,45 ( $X_D$ )	0,36 ( $X_D X_D$ )	0,09 ( $X_D X_d$ )
0,05 ( $X_d$ )	0,04 ( $X_D X_d$ )	0,01 ( $X_d X_d$ )
0,5 Y	0,4 ( $X_D Y$ )	0,10 ( $X_d Y$ )

Tabela 3. Encontro casual de gametas maternos, contendo os alelos  $X_D$  e  $X_d$  nas proporções 0,8 e 0,2, respectivamente, e gametas paternos contendo os alelos  $X_D$  e  $X_d$  e um cromossomo Y, nas proporções  $\frac{1}{2}$  (0,9),  $\frac{1}{2}$  (0,1) e  $\frac{1}{2}$ , respectivamente.

A distribuição dos fenótipos será em relação ao total de indivíduos da população: 49% serão mulheres de visão normal, 1% serão mulheres daltônicas, 40% serão homens de visão normal e 10%, homens daltônicos. Outra maneira de descrever a população é a seguinte: 98% das mulheres têm visão normal e 2% são daltônicas; 80% dos homens têm visão normal e 20% são daltônicos. Como estão agora distribuídas pelos sexos as frequências alélicas? Examinemos a tabela: de cada 50 mulheres, 36 serão homozigotas  $X_D X_D$ , 13 serão heterozigotas e uma homozigota  $X_d X_d$ . Nos 100 alelos presentes nestas mulheres,  $72 + 13 = 85$  serão  $X_D$  e  $13 + 2 = 15$  serão  $X_d$ . Nas mulheres, a frequência de  $X_D$  passou a ser 0,85 e a de  $X_d$  0,15. Nos homens, as novas frequências são 0,8 de  $X_D$  e 0,2 de  $X_d$ . A diferença entre as frequências dos dois sexos passou de 0,1 para 0,05. Faça a distribuição dos genótipos e fenótipos para mais uma geração; em seguida, calcule as novas frequências alélicas dos dois sexos e a diferença entre elas. Você verá que a diferença se reduziu ainda mais.

Vamos fazer um pequeno exercício: você conhece, em sua cidade, algumas pessoas daltônicas? Tente fazer um pequeno levantamento, cujo resultado poderá ser usado numa discussão. Se você conseguiu identificar alguns

daltônicos, procure obter informações sobre seus pais ou sobre seus filhos. Registre as informações montando heredogramas e coloque no *moodle* para trabalharmos.

## DOIS LOCOS EM SEGREGAÇÃO SIMULTÂNEA

Há ainda um ponto a considerar, que introduz uma nova dificuldade em nossa análise. Esta dificuldade, no entanto, se relaciona com um aspecto extremamente importante, entre outras razões, por suas numerosas aplicações práticas. Trata-se do fato de que, em cada população, seja de que espécie for, numerosos locos estarão em segregação simultaneamente. Como já foi dito, o fato de considerarmos somente um de cada vez é apenas um recurso para vencermos as dificuldades gradualmente.

Se considerarmos dois locos em segregação simultânea numa população, para cada um deles separadamente valerá tudo aquilo que discutimos até agora. Em particular, sabemos que o Equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ser alcançado com uma única geração de acasalamento ao acaso. Mas é possível que, quando pensamos nos dois ao mesmo tempo, as combinações genotípicas existentes numa população não sejam exatamente as esperadas de acordo com as frequências alélicas. Vejamos uma situação hipotética e simplificada, em que dois locos, cada um com dois alelos, A-a e B-b, se segregam numa população, com frequências alélicas  $p_A$  e  $q_a$ ,  $p_B$  e  $q_b$ . Não há dúvida que as frequências esperadas no equilíbrio, para cada um dos locos, são:  $p_A^2$  (AA),  $2 p_A q_a$  (Aa) e  $q_a^2$  (aa);  $p_B^2$  (BB),  $2 p_B q_b$  (Bb) e  $q_b^2$  (bb). Mas qual é a frequência esperada dos genótipos AABB, ou AaBb, ou Aabb, no equilíbrio? A frequência esperada destes genótipos, no equilíbrio, é simplesmente o produto das frequências esperadas dos genótipos dos dois locos: por exemplo, a frequência de AABB é simplesmente  $p_A^2 p_B^2$ . É possível, no entanto, que mesmo quando o equilíbrio se verifica para cada loco separadamente, ele não exista para o conjunto. Suponha que uma população se forma como consequência de uma mistura, meio a meio, entre machos e fêmeas de genótipos AABB e aabb. Para cada loco, uma geração de acasalamento ao acaso vai produzir as frequências esperadas acima mencionadas. A situação é outra se observarmos os dois locos simultaneamente. Para entender melhor o que se passa, podemos recorrer a uma tabela do tipo já usado anteriormente para representar o encontro casual de gametas:

Gametas paternos	Gametas maternos	
	$\frac{1}{2}$ AB	$\frac{1}{2}$ ab
$\frac{1}{2}$ AB	$\frac{1}{4}$ AABB	$\frac{1}{4}$ AaBb
$\frac{1}{2}$ ab	$\frac{1}{4}$ AaBb	$\frac{1}{4}$ aabb

Tabela 4. Resultado do encontro casual de gametas formados em uma população resultante da mistura, meio a meio, de machos e fêmeas de genótipos AABB e aabb.

Que é que nos chama a atenção imediatamente? A ausência de algumas das combinações genóticas esperadas no equilíbrio. Entretanto, se observarmos cada loco separadamente, o equilíbrio está presente, sem sombra de dúvida. No caso do loco A, por exemplo, a distribuição dos genótipos é:  $\frac{1}{4}$  AA,  $\frac{1}{2}$  Aa e  $\frac{1}{4}$  aa. A causa da ausência das combinações mencionadas é o fato de que não existem, na população, gametas dos tipos Ab e aB, em consequência de não existirem, na população inicial, indivíduos duplo heterozigotos, capazes de produzir tais gametas. A situação de equilíbrio seria representada como se segue:

Gametas paternos	Gametas maternos			
	$\frac{1}{2}$ AB	$\frac{1}{2}$ Ab	$\frac{1}{2}$ aB	$\frac{1}{2}$ ab
$\frac{1}{2}$ AB	$\frac{1}{4}$ AABB	$\frac{1}{4}$ AaBb	$\frac{1}{4}$ AaBB	$\frac{1}{4}$ AaBb
$\frac{1}{2}$ Ab	$\frac{1}{4}$ AABb	$\frac{1}{4}$ AAbb	$\frac{1}{4}$ AaBb	$\frac{1}{4}$ Aabb
$\frac{1}{2}$ aB	$\frac{1}{4}$ AaBB	$\frac{1}{4}$ AaBb	$\frac{1}{4}$ aaBB	$\frac{1}{4}$ aaBb
$\frac{1}{2}$ ab	$\frac{1}{4}$ AaBb	$\frac{1}{4}$ Aabb	$\frac{1}{4}$ aaBb	$\frac{1}{4}$ aabb

Tabela 5: Resultado do encontro casual de gametas formados na população representada na Tabela 4, depois que atinge o equilíbrio.

A observação simultânea das duas tabelas nos mostra a diferença entre a situação de desequilíbrio e a de equilíbrio. Entre uma situação e outra, muitas gerações podem transcorrer. Embora este assunto não vá ser tratado com detalhes aqui, há algumas perguntas importantes, que precisamos examinar: como surge uma situação semelhante à da Tabela 4; como é alcançado o equilíbrio representado na Tabela 5; quantas gerações transcorrem entre as duas condições?

A principal diferença entre as duas tabelas se relaciona com os tipos de gametas e suas frequências. Na tabela 5, há quatro tipos de gametas, todos com frequência  $\frac{1}{4}$ , ou 0,25. Na tabela 4, os gametas Ab e aB estão ausentes, isto é, suas frequências são iguais a 0. Os gametas AB e ab, que na tabela 5 tem frequência  $\frac{1}{4}$ , na tabela 4 constituem  $\frac{1}{2}$  do total, cada um. Entre uma situação e outra, que acontece? Observe que nas células internas da tabela 4, aparecem quatro genótipos diferentes, os AABB e aabb originais, e os duplo heterozigotos AaBb. Estes indivíduos são capazes de produzir gametas Ab e aB, mas ainda em proporções inferiores às da tabela 5. Cada um deles produzirá os quatro tipos de gametas em proporções iguais, mas no conjunto, os gametas Ab e aB serão  $(\frac{1}{4}) \times (\frac{1}{2}) = \frac{1}{8}$  do total. No decorrer das gerações, à medida que aumenta a proporção destes gametas, a frequência dos genótipos se aproxima do equilíbrio.

Deve-se notar que a tabela 4 retrata um acontecimento extremo, pouco provável de ser encontrado na realidade, mas que nos ajuda a compreender mais facilmente os fatos: refiro-me à mistura, em proporções iguais, de grupos

provenientes de populações inteiramente homozigotas para alguns locos. Nas situações reais, provavelmente o que acontece é a migração entre populações geneticamente diferenciadas. Outra situação possível é o cruzamento dirigido entre populações, raças ou variedades de animais domésticos ou plantas cultivados, ou entre organismos modelos mantidos em laboratório. A diferenciação entre populações, pelo menos em relação a alguns locos, pode surgir por processos como seleção natural (ou artificial) ou deriva genética, ou ambos. Outra possibilidade se relaciona com o fato de os dois locos considerados estarem localizados em pontos muito próximos do mesmo par cromossômico, de modo que a recombinação entre eles é pouco frequente, ou quase nula.

Alguns exemplos reais vão ajudar na compreensão deste tipo de desequilíbrio, que costumamos chamar de desequilíbrio gamético, ou desequilíbrio de ligação. Um exemplo bem conhecido de desequilíbrio gamético nas populações humanas é o conjunto de genes, localizado no cromossomo 6, denominado HLA (*Human Leucocyte Antigens*). Grande parte dos genes localizados nesta região está associada com a resposta imune, inata ou adaptativa. Os alelos dos genes do HLA costumam organizar-se em **haplótipos**, que é um conjunto de alelos de um grupo de locos fortemente ligados, habitualmente transmitidos como uma unidade. Uma análise feita num conjunto de famílias de Minas Gerais mostrou a existência de 450 haplótipos em 917 famílias estudadas. Alguns destes haplótipos são mais frequentes do que outros, sendo que a maioria deles foi identificada em grupos populacionais que sabidamente contribuíram para a formação da população de Minas. Alguns pesquisadores já estimaram o número de gerações necessário para certa aproximação do equilíbrio entre pares genes do HLA. Como a taxa de recombinação entre eles é muito baixa, algumas destas estimativas mostram que, para reduzir à metade o desequilíbrio (ou percorrer metade do caminho para o equilíbrio) seriam necessários cerca de 2.000 anos.

Estas taxas de recombinação muito baixas, observadas na região do HLA, podem ser explicadas pela história da população e pela seleção natural. É possível que algumas combinações alélicas tenham sido favorecidas por conferir maior capacidade adaptativa a seus possuidores. Quando tratarmos da seleção, voltaremos a discutir o que acontece no sistema HLA. Há ainda evidências de forte associação entre alelos de genes da região do HLA e certas doenças. Um estudo, realizado pela pesquisadora Raquel Fabretti de Oliveira, das famílias mencionadas acima, está disponível na página do programa de Pós- Graduação em Genética da UFMG, onde você pode consultá-lo:

<http://pggenetica.icb.ufmg.br/defesas/116M.PDF>

Vamos agora resolver alguns exercícios para reforçar seu aprendizado:

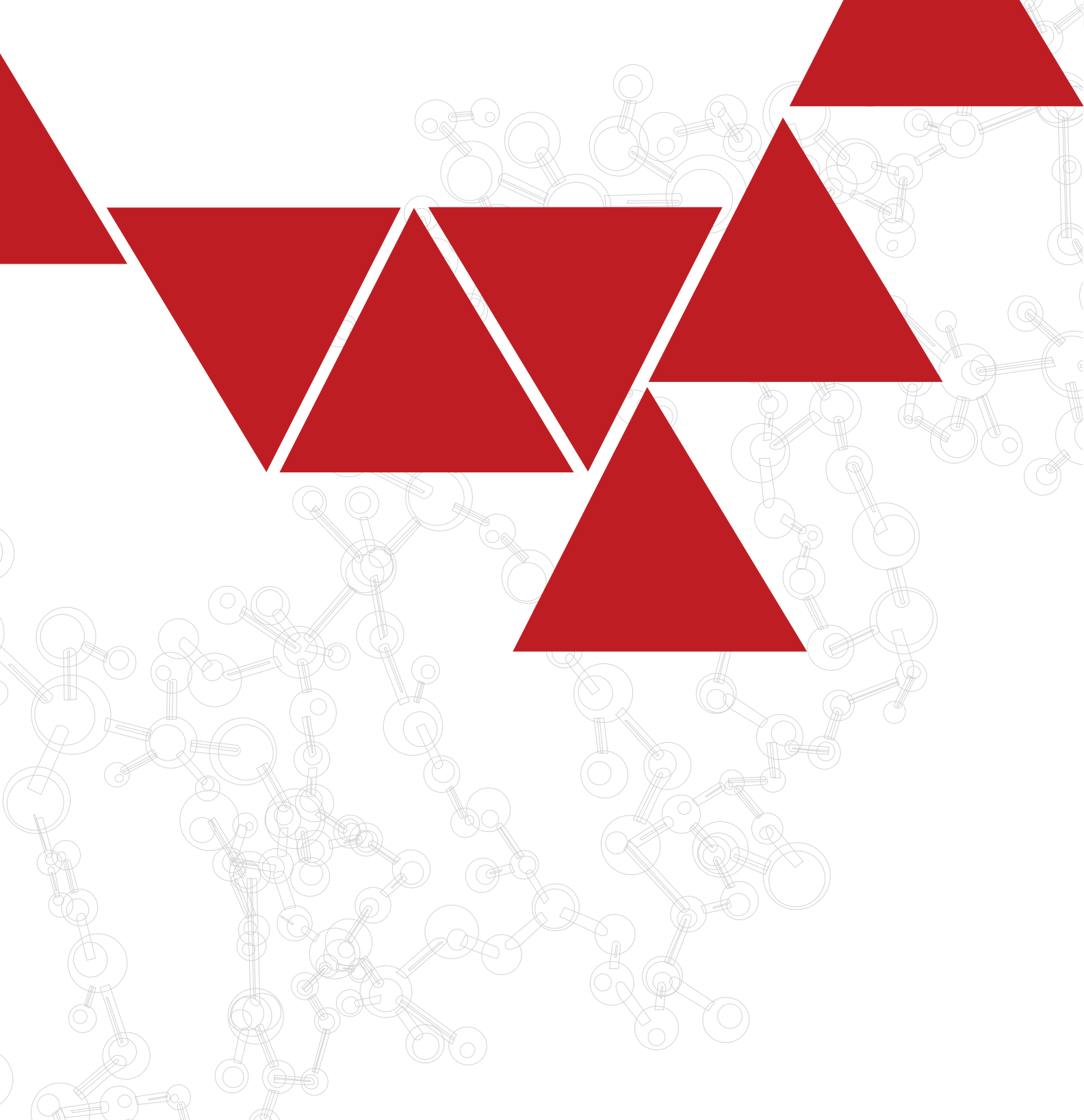
- 1 - Numa espécie de rato silvestre, *Peromyscus polionotus*, foram observados três alelos, chamados a, b e c, no loco da enzima esterase-2. Numa amostra de 100 indivíduos, foram observadas as seguintes frequências genotípicas:

aa	bb	cc	ab	ac	bc	Total
3	53	6	13	4	21	100

Calcule as frequências alélicas da amostra. Em seguida, calcule as frequências esperadas dos genótipos. A população parece estar em equilíbrio?

- 2 - Numa população humana em que os alelos do loco do sistema ABO têm as frequências 0,3 de  $I_A$ , 0,1 de  $I_B$  e de  $i$ , quais são as frequências esperadas dos três fenótipos?
- 3 - Vamos retomar o exemplo relacionado com daltonismo, discutido anteriormente, neste capítulo. A discussão do exemplo foi levada até o ponto em que as frequências de  $X_D$  eram 0,85 nos homens e 0,8 nas mulheres, enquanto as de  $X_d$  eram 0,15 nos homens e 0,10 nas mulheres. Qual a frequência de mulheres daltônicas na próxima geração? E de homens daltônicos?





# 3

*A variação genética e as condições  
do equilíbrio de hardy-weinberg*

## CAPÍTULO 03 – A VARIAÇÃO GENÉTICA E AS CONDIÇÕES DO EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG

*“Nos organismos que se reproduzem sexuadamente, cada indivíduo é geneticamente único, porque muitos alelos diferentes podem estar representados em dezenas de milhares de locos numa dada população ou espécie. Esta enorme reserva de variação genética proporciona material quase ilimitado para a seleção natural.”*  
Ernst Mayr, 1982

Como foi discutido no capítulo anterior, a segregação mendeliana nas populações de espécies diplóides e de reprodução sexuada leva, em determinadas condições, a uma situação de estabilidade genética, conhecida como Equilíbrio de Hardy-Weinberg. A sua compreensão e de suas condições é fundamental para muito do que se conhece e se faz hoje na Genética, na Evolução e em vários campos de aplicação, seja na Medicina, na Agricultura ou na Conservação da Biodiversidade. Os objetivos do capítulo são compreender a maneira pela qual as populações de organismos de reprodução sexuada mantêm a variação genética nelas existente, relacionando este fato com a segregação mendeliana, com a segregação independente dos alelos e com as condições necessárias para a estabilidade populacional. Nos capítulos seguintes, vamos discutir as possíveis consequências do afastamento destas condições de equilíbrio para a composição genética das populações.

Vamos discutir estes pontos usando exemplos e um deles será o do sistema MN de grupos sanguíneos, com o qual trabalhamos no primeiro capítulo. É importante aprender algumas habilidades ligadas ao raciocínio populacional, e uma delas diz respeito aos acasalamentos (ou casamentos, em se tratando de população humana), suas probabilidades e suas descendências. No modelo básico, imaginamos que os gametas se encontram ao acaso. Se pensarmos num organismo aquático, de fecundação externa, isto é, que lança seus gametas na água, temos uma boa imagem do que se passa. O resultado do encontro casual de gametas poderia ser representado numa tabela como a que usamos no capítulo anterior (não custa repetir, pois a repetição reforça o aprendizado):

Gametas paternos	Gametas maternos	
	p (L <sup>M</sup> )	q (L <sup>N</sup> )
p (L <sup>M</sup> )	p <sup>2</sup> (L <sup>M</sup> L <sup>M</sup> )	pq (L <sup>M</sup> L <sup>N</sup> )
q (L <sup>N</sup> )	pq (L <sup>M</sup> L <sup>N</sup> )	q <sup>2</sup> (L <sup>N</sup> L <sup>N</sup> )

Tabela 1: Encontro casual de gametas maternos e paternos contendo os alelos L<sup>M</sup> e L<sup>N</sup> nas proporções p (L<sup>M</sup>) e q (L<sup>N</sup>).

Construa tabelas semelhantes, com diferentes valores de p (L<sup>M</sup>) e q (L<sup>N</sup>), e verifique as frequências genóticas e fenotípicas resultantes. Comece pela Tabela 2, que se segue:

Gametas paternos	Gametas maternos	
	___ (L <sup>M</sup> )	___ (L <sup>N</sup> )
___ (L <sup>M</sup> )	___(L <sup>M</sup> L <sup>M</sup> )	___ (L <sup>M</sup> L <sup>N</sup> )
___ (L <sup>N</sup> )	___(L <sup>M</sup> L <sup>N</sup> )	___ (L <sup>N</sup> L <sup>N</sup> )

Tabela 2: Resultado do encontro casual de gametas maternos e paternos contendo os alelos L<sup>M</sup> e L<sup>N</sup> nas proporções \_\_\_ (L<sup>M</sup>) e \_\_\_ (L<sup>N</sup>).

Com os resultados obtidos da tabela 2 (ou outra semelhante), complete a tabela 3:

Frequências de gametas		Frequências genóticas			Porcentagens do fenótipos Tipo sanguíneo:		
L <sup>M</sup>	L <sup>N</sup>	L <sup>M</sup> L <sup>M</sup>	L <sup>M</sup> L <sup>N</sup>	L <sup>N</sup> L <sup>N</sup>	M	MN	N
1,0	0	1,0	---	---	---	0	0
0,9	---	0,81	---	---	81%	---	---
---	0,3	---	---	0,09	---	---	9%
---	---	---	---	---	---	---	---
---	0,7	---	---	---	---	---	---
0,1	---	---	---	---	---	---	---
0	1,0	---	---	---	---	---	---

Tabela 3: Frequências genóticas e porcentagens de fenótipos, para diferentes frequências de gametas, em relação ao grupo sanguíneo MN.

Com os resultados da Tabela 3, construa um gráfico em que, no eixo horizontal, esteja representada a frequência de um dos alelos (pode ser a do alelo  $L^M$ , que é  $p$ ) e no eixo vertical, a frequência dos genótipos. No gráfico estarão, então, representadas as frequências dos dois tipos de homocigotos e dos heterocigotos. Pense no que aparece no gráfico e, ao final do capítulo, discutiremos isto.

Sabemos, no entanto, que em espécies como a nossa ou como em muitos outros vertebrados, o encontro dos gametas depende do encontro entre os indivíduos em condições de se reproduzirem. Imaginando uma população em que as frequências dos três genótipos possíveis são  $p^2(L^M L^M)$ ,  $2pq(L^M L^N)$  e  $q^2(L^N L^N)$ , os casamentos e suas descendências podem ser representados como na tabela que se segue. Para calcular a probabilidade de ocorrência de um tipo de casamento, basta multiplicar as probabilidades de que um indivíduo tenha determinado genótipo pela probabilidade de que seu par tenha determinado genótipo. Para que fique bem claro o que acontece na população, vamos recorrer a uma tabela (Tabela 4) em que estão representados, na primeira coluna, os genótipos de indivíduos do sexo masculino e suas frequências, e na primeira linha, os genótipos e as frequências dos indivíduos do sexo feminino. No interior da tabela, estão as frequências com que se formam os casais com diferentes combinações de genótipos:

Indivíduos do Sexo Masculino	Indivíduos do Sexo Feminino		
	$p^2(L^M L^M)$	$2pq(L^M L^N)$	$q^2(L^N L^N)$
$p^2(L^M L^M)$	$p^4(L^M L^M \times L^M L^M)$	$2p^3q(L^M L^M \times L^M L^N)$	$p^2q^2(L^M L^M \times L^N L^N)$
$2pq(L^M L^N)$	$2p^3q(L^M L^N \times L^M L^M)$	$4p^2q^2(L^M L^N \times L^M L^N)$	$2pq^3(L^M L^N \times L^N L^N)$
$q^2(L^N L^N)$	$p^2q^2(L^N L^N \times L^M L^M)$	$2pq^3(L^N L^N \times L^M L^N)$	$q^4(L^N L^N \times L^N L^N)$

Tabela 4: Frequências com que se formam os diferentes tipos de casais.

Observe que algumas células contêm casamentos equivalentes em termos de conteúdo genético, mas com a combinação inversa em relação aos sexos. Como estamos tratando de um loco autossômico, os resultados quanto aos genótipos dos descendentes são iguais. Por esta razão, para preencher a tabela 5, consideramos os dois tipos como um só e somamos as frequências ou multiplicamos por dois, o que é a mesma coisa:

Tipo de casamento	Frequência	Composição genotípica da descendência	Participação da descendência na próxima geração
$L^M L^M \times L^M L^M$	$p^2 \times p^2 = p^4$	$L^M L^M$	$p^4 (L^M L^M)$
$L^M L^M \times L^M L^N$	$2 \times p^2 \times 2pq = 4p^3q$	$\frac{1}{2} L^M L^M, \frac{1}{2} L^M L^N$	$2p^3q L^M L^M, 2p^3q L^M L^N$
$L^M L^M \times L^N L^N$	$2 \times p^2 \times q^2 = 2p^2 q^2$	$L^M L^N$	$2p^2 q^2 L^M L^N$
$L^M L^N \times L^M L^N$	$2pq \times 2pq = 4p^2 q^2$	$\frac{1}{4} L^M L^M, \frac{1}{2} L^M L^N, \frac{1}{4} L^N L^N$	$p^2 q^2 L^M L^M, 2p^2 q^2 L^M L^N, p^2 q^2 L^N L^N$
$L^M L^N \times L^N L^N$	$2 \times 2pq \times q^2 = 4pq^3$	$\frac{1}{2} L^M L^N, \frac{1}{2} L^N L^N$	$2pq^3 L^M L^N, 2pq^3 L^N L^N$
$L^N L^N \times L^N L^N$	$q^2 \times q^2 = q^4$	$L^N L^N$	$q^4 L^N L^N$
TOTAL	1 ou 100%		1 ou 100%

Tabela 5: Frequências dos diferentes tipos de casamentos, quanto ao grupo sanguíneo dos indivíduos envolvidos, e distribuição dos genótipos na descendência de cada tipo.

Somando as duas colunas relativas às frequências, obtém-se, em ambos os casos, totais iguais a 1 ou 100%, o que é esperado, pois corresponde a todos os casamentos que acontecem na população, ou ao total de descendentes. Veja que estamos fazendo uma simplificação, que é tratar uma população humana como se tivesse gerações discretas. Entretanto, as consequências desta simplificação são pouco importantes e podem ser ignoradas, neste caso. É importante sabermos agora como ficam as frequências dos três genótipos na coluna da descendência. Qual a proporção do genótipo  $L^M L^M$  na próxima geração? Se somarmos todos os genótipos  $L^M L^M$  que aparecem na última coluna, teremos:

$$p^4 + 2p^3q + p^2 q^2 = p^2 (p^2 + 2pq + q^2) = p^2$$

É bom lembrar que  $p^2 + 2pq + q^2 = 1$ , pois esta expressão ( $p^2 + 2pq + q^2$ ) representa o total dos genótipos na população.

Os genótipos  $L^M L^N$ , somados, perfazem:

$$2p^3q + 2p^2 q^2 + 2p^2 q^2 + 2pq^3 = 2pq (p^2 + pq + pq + q^2) = 2pq (p^2 + 2pq + q^2) = 2pq.$$

Finalmente, o total dos genótipos  $L^N L^N$  é:

$$p^2 q^2 + 2pq^3 + q^4 = q^2 (p^2 + 2pq + q^2) = q^2$$

Podemos concluir que as frequências dos genótipos na geração seguinte continuam as mesmas da geração anterior. Será possível mostrar que o total da coluna das frequências é 1 ou 100%? Sim, usando para isto os mesmos recursos que foram usados para obter as frequências dos genótipos.

A Tabela 5 nos mostra de que maneira os acasalamentos (casamentos, no caso da espécie humana) ao acaso permitem manter o chamado Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Talvez a álgebra aqui utilizada lhe pareça desagradável, mas você é perfeitamente capaz de entendê-la, com base no que aprendeu no ensino médio. Sugiro que você não se impressione com isto, mas que observe a tabela e acompanhe o raciocínio. Lembre-se, você não precisa memorizar a tabela para posterior repetição. O importante é desenvolver uma forma de pensar que leve em consideração a movimentação dos genes nas populações, temporalmente (entre gerações) e espacialmente (dentro da área ocupada pela população); e que considere também o fato de que a composição genotípica (e, portanto, também a fenotípica) depende basicamente das frequências dos genótipos nos pais e dos tipos de acasalamentos, ou casamentos, que ocorrem. No caso da espécie humana, a área ocupada é aquela em que vivemos e formamos nossas famílias. Na verdade, é difícil delimitar esta área com precisão, pois ainda que nossa tendência seja de nos casarmos com pessoas que vivem mais ou menos próximas de nós, a mobilidade humana é cada vez maior e alguns casamentos podem envolver até pessoas que nasceram em países diferentes, a milhares de quilômetros de distância um do outro. Faça um pequeno exercício: pergunte a certo número de casais onde foi que cada um nasceu e registre a distância, pelo menos a aproximada; em seguida calcule a média e informe ao(a) professor(a). Posteriormente, vamos discutir este resultado.

Vamos ver o que acontece quando uma população tem frequências iniciais diferentes das de equilíbrio. Continuando a pensar com o sistema sanguíneo MN, imaginemos uma população em que metade das pessoas tem tipo sanguíneo M e a outra metade, o tipo sanguíneo N. Quais serão as frequências alélicas e genotípicas na próxima geração? Podemos facilmente verificar que, se os casamentos ocorrerem ao acaso, eles serão dos tipos, com as respectivas progênes e proporções esperadas, representadas na Tabela 6.

Na próxima geração, o mesmo tipo de tabela, levando em conta os resultados da Tabela 6, nos mostrará que os tipos de casamento, suas frequências e a distribuição da descendência na próxima geração, são exatamente os esperados numa situação de equilíbrio:

Tipo de casamento	Frequência	Composição genotípica da descendência	Participação da descendência na próxima geração
$L^M L^M \times L^M L^M$	$(\frac{1}{2}) \times (\frac{1}{2}) = 1/4$	$L^M L^M$	1/4
$L^M L^M \times L^N L^N$	$2 \times (\frac{1}{2}) \times (\frac{1}{2}) = 1/2$	$L^M L^N$	1/2
$L^N L^N \times L^N L^N$	$(\frac{1}{2}) \times (\frac{1}{2}) = 1/4$	$L^N L^N$	1/4
TOTAL	1 ou 100%		1 ou 100%

Tabela 6: Tipos de casamentos, suas frequências e composição genotípica da descendência, quando a população é composta de 50% de pessoas do tipo sanguíneo M e 50% do grupo N.

Tipo de casamento	Frequência	Composição genotípica da descendência	Participação da descendência na próxima geração
$L^M L^M \times L^M L^M$	$1/4 \times 1/4 = 1/16$	$L^M L^M$	$1/16 (L^M L^M)$
$L^M L^M \times L^M L^N$	$2 \times 1/4 \times 1/2 = 1/4$	$1/2 L^M L^M, 1/2 L^M L^N$	$1/8 L^M L^M, 1/8 L^M L^N$
$L^M L^M \times L^N L^N$	$2 \times 1/4 \times 1/4 = 1/8$	$L^M L^N$	$1/8 L^M L^N$
$L^M L^N \times L^M L^N$	$1/2 \times 1/2 = 1/4$	$1/4 L^M L^M, 1/2 L^M L^N, 1/4 L^N L^N$	$1/16 L^M L^M, 1/8 L^M L^N, 1/16 L^N L^N$
$L^M L^N \times L^N L^N$	$2 \times 1/2 \times 1/4 = 1/4$	$1/2 L^M L^N, 1/2 L^N L^N$	$1/8 L^M L^N, 1/8 L^N L^N$
$L^N L^N \times L^N L^N$	$1/4 \times 1/4 = 1/16$	$L^N L^N$	$1/16 L^N L^N$
TOTAL	1 ou 100%		1 ou 100%

Tabela 7: Tipos de casamentos, suas frequências e composição genotípica da descendência, quando a população tem a composição obtida na Tabela 6.

A composição da próxima geração pode ser deduzida da última coluna da tabela:

$L^M L^M = 1/16 + 1/8 + 1/16 = 1/4$
$L^M L^N = 1/8 + 1/8 + 1/8 + 1/8 = 1/2$
$L^N L^N = 1/16 + 1/8 + 1/16 = 1/4$

A composição da população não mudou de uma geração para a outra e podemos dizer que ela, a partir da primeira geração de acasalamento ao acaso, entrou em equilíbrio.

Numa amostra de doadores de sangue da cidade de São Paulo, obtida por Novaretti, Dorlhiac-Llacer e Chamone, em 2000, havia 720 pessoas do grupo M, 1.250 do grupo MN e 492 do grupo N. As frequências relativas dos três fenótipos eram 0,292, 0,508 e 0,20, respectivamente. Se os casamentos acontecem ao acaso, suas frequências devem ser:

M x M	$0,292 \cdot 0,292 = 0,085$
M x MN	$2 \cdot 0,292 \cdot 0,508 = 0,297^*$
M x N	$2 \cdot 0,292 \cdot 0,20 = 0,117^*$
MN x MN	$0,508 \cdot 0,508 = 0,258$
MN x N	$2 \cdot 0,508 \cdot 0,20 = 0,203^*$
N x N	$0,2 \cdot 0,2 = 0,04$

Por que razão nos casamentos marcados por um asterisco as frequências

são calculadas multiplicando-se por dois o produto das duas frequências dos fenótipos envolvidos? Por que nestes casos são possíveis duas situações: o homem tem, por exemplo, o grupo M e a mulher o grupo MN, ou o homem tem o grupo MN e a mulher o grupo M. A partir das frequências dos acasalamentos, podemos calcular a frequência dos genótipos e dos fenótipos da próxima geração:

Tabela 1: Proporções esperadas dos diferentes fenótipos na prole dos diferentes tipos de casamentos

Casamentos	Frequências	Frequências dos Fenótipos na Prole		
		M	MN	N
M x M	0,085	1	0	0
M x MN	0,297	1/2	1/2	0
M x N	0,117	0	1	0
MN x MN	0,258	1/4	1/2	1/4
MN x N	0,203	0	1/2	1/2
N x N	0,04	0	0	1

Qual o resultado final? Para responder a esta pergunta, complete a tabela acima com a composição esperada da descendência de cada tipo de casamento. Trata-se de herança autossômica simples, sem dominância.

Para chegar à informação final pretendida, você precisa calcular as proporções finais de cada fenótipo, a partir da tabela X. Por exemplo, o fenótipo M aparece na prole de três tipos de casamento, da seguinte maneira: toda a descendência dos casamentos M x M; metade da descendência dos casamentos M x MN; e ¼ da descendência dos casamentos MN x MN. O total, portanto, será:  $1 \cdot 0,085 + \frac{1}{2} \cdot 0,297 + \frac{1}{4} \cdot 0,258 = 0,298$ . Seguindo o mesmo raciocínio, complete a tabela que se segue.

Tabela 2: Proporções fenotípicas no conjunto da descendência dos casamentos simulados na Tabela 1.

Fenótipo	Proporções Totais, considerando todos os Tipos de Casamento
M	$1 \cdot 0,085 + \frac{1}{2} \cdot 0,297 + \frac{1}{4} \cdot 0,258 = 0,298$
MN	$\frac{1}{2} \cdot 0,297 + 1 \cdot 0,117 + \frac{1}{2} \cdot 0,258 + \frac{1}{2} \cdot 0,203 = 0,496$
N	$\frac{1}{4} \cdot 0,258 + \frac{1}{2} \cdot 0,203 + 1 \cdot 0,04 = 0,206$

Uma vez calculados os resultados, surge uma pergunta: esta amostra representa

uma população em Equilíbrio de Hardy-Weinberg? Sabemos que uma população está em equilíbrio quando, de uma geração para a outra, as frequências alélicas permanecem as mesmas e as frequências dos genótipos também não se alteram. Se calcularmos as frequências dos alelos LM e LN na amostra inicial, isto é, usando os símbolos adequados p e q, teremos  $p=0,546$  e  $q=0,454$ . Se de novo calcularmos p e q, desta vez na descendência dos casamentos entre estes indivíduos, teremos  $p=0,546$  e  $q=0,454$ . Mas se observarmos as frequências dos fenótipos obtidas na tabela. 2 (que são também as frequências dos genótipos esperados na prole, se uma população correspondente à amostra descrita se casar ao acaso no que diz respeito aos grupos sanguíneos do sistema MN), veremos uma discrepância: na prole esperada dos casamentos ao acaso, há uma proporção maior de homocigotos de ambos os tipos do que na amostra e uma proporção menor de heterocigotos. Então, você vai fazer um exercício até a próxima aula, que é procurar explicações razoáveis para esta discrepância (ou, quem sabe, há apenas uma explicação possível?).

Para finalizar este capítulo, vamos lembrar que, além da segregação e da segregação independente, postuladas por Mendel, outras condições são necessárias para o equilíbrio das populações. As condições são as seguintes:

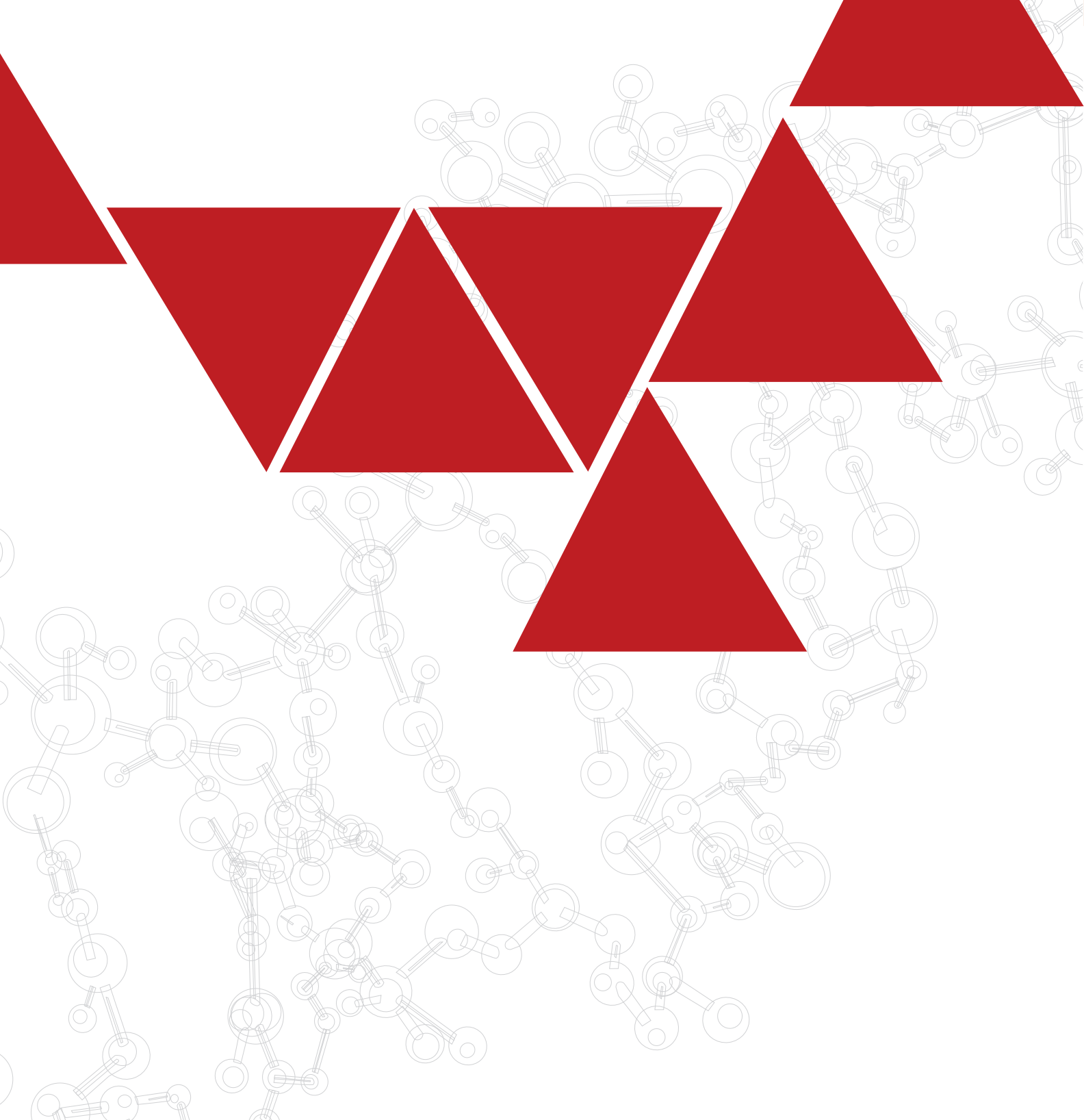
- 1 - A população deve ser grande, de modo que a cada geração o número de gametas necessários para produzir a descendência é grande e contém um grande número de genes. A amostra de genes presentes nos gametas, pelo fato de ser grande, é representativa da composição gênica dos pais antes do acasalamento. A leitura do Apêndice I ajudará a compreender a questão da representatividade das amostras, que está implícita nesta condição.
- 2 - O encontro dos gametas é casual. Nas espécies em que os sexos são separados, este encontro depende de que os acasalamentos, ou casamentos, aconteçam ao acaso, isto é, não sejam influenciados pelo genótipo dos indivíduos. Isto significa que, no caso do sistema sanguíneo MN humano do exemplo anterior, os casamentos não são influenciados pelo grupo sanguíneo e, em última análise, pelo genótipo no loco MN.
- 3 - Não há mutação, isto é, o material genético permanece o mesmo de geração após geração.
- 4 - Não há migração, isto é, não há entrada ou saída de indivíduos na população.
- 5 - Não há seleção, isto é, a sobrevivência e a fertilidade dos indivíduos são independentes de seus genótipos.

É preciso examinar cada uma das condições, tanto do ponto de vista de sua realização quanto das consequências do afastamento de cada uma delas. Os organismos que estamos considerando apresentam segregação mendeliana, mas algumas raras exceções são conhecidas. No entanto, não vamos tratar deste ponto no momento. Quanto às condições listadas acima, vamos examinar

cada uma separadamente, nos capítulos que se seguem.

Para verificar e reforçar o aprendizado deste capítulo, vamos resolver alguns exercícios.

- 1 - Observe o mapa do Brasil do capítulo anterior. Em cada estado, calcule a frequência dos indivíduos de cada um dos genótipos:  $\beta^S \beta^S$ ,  $\beta^A \beta^S$  e  $\beta^A \beta^A$ . A seguir, imagine que os casamentos são inteiramente casuais em relação aos genótipos do loco  $\beta$ . Calcule as probabilidades de:
  - dois indivíduos heterozigotos se casarem;
  - um indivíduo heterozigoto se casar com um homozigoto  $\beta^A \beta^A$ ;
  - um homem heterozigoto se casar com um homozigoto em relação ao alelo  $\beta^A$ .
- 2 - Dentre os exercícios propostos no capítulo anterior, um se refere aos alelos A e K do loco DGAT1 na raça Gir. Imagine que os acasalamentos são inteiramente casuais em relação aos genótipos deste loco, na raça mencionada. Faça uma relação de todos os acasalamentos possíveis nestas condições, com as respectivas probabilidades. Para cada tipo de acasalamento, escreva os genótipos esperados na descendência e suas probabilidades.
- 3 - Ainda em relação à raça Gir, calcule qual a proporção de indivíduos homozigotos AA que são descendentes de pais heterozigotos. Calcule também, nas mesmas condições, a proporção de homozigotos AA que são descendentes de pais homozigotos.
- 4 - Observe o mapa da distribuição da anemia falciforme. Ao mesmo tempo, pense na distância entre os locais de nascimento de alguns casais de sua cidade aos quais você fez a pergunta sobre o local de nascimento. Qual a relação entre esta distância e a probabilidade de terem filhos com anemia falciforme.



# 4

## *Estrutura populacional, deriva genética e migração*

## CAPÍTULO 04 – ESTRUTURA POPULACIONAL, DERIVA GENÉTICA E MIGRAÇÃO

Na Introdução deste fascículo, você foi convidado a fazer um exercício: pensar na população de sua cidade e em sua constituição fenotípica e genética. Ao fazer este exercício, você deve ter percebido a grande variação existente, tanto a que pode ser facilmente observada quanto a que só pode ser percebida através de métodos especiais, seja através de análises químicas (tipo de hemoglobina, testes imunológicos, grupos sanguíneos), ou de medidas feitas com aparelhos especiais, como as relacionadas com a pressão arterial. Já sabemos que esta variação fenotípica é consequência de variação genética, embora saibamos também que a relação entre variação fenotípica e genotípica nem sempre é tão simples e direta, como no caso dos grupos sanguíneos.

O capítulo anterior terminou com uma enumeração das condições necessárias para que as populações se mantenham geneticamente estáveis, isto é, numa condição que os geneticistas costumam chamar de Equilíbrio de Hardy-Weinberg. Vamos agora dedicar dois capítulos ao entendimento destas condições. No presente, discutiremos as três primeiras condições. Vamos trabalhar no sentido de entender não apenas as razões pelas quais cada uma delas é necessária para a existência do equilíbrio, como também as consequências de sua não realização. Vamos procurar entender em que medida estas condições de fato se realizam nas populações de seres vivos existentes.

Finalmente, vamos analisar a importância dos afastamentos do Equilíbrio de Hardy-Weinberg. O modelo da população em equilíbrio de Hardy-Weinberg, embora pareça uma simplificação exagerada, diante da complexidade das situações reais, é muito útil para a compreensão de vários aspectos da realidade. O moderno conhecimento da evolução, principalmente do que chamamos de microevolução – evolução dentro dos limites de uma espécie – deve muito a este modelo. A pesquisa atual em Genética de Populações tem ajudado a resolver muitas questões relacionadas com a evolução de populações de várias espécies. Muitas vezes a análise da divisão de populações em subpopulações e a diferença que se estabelece entre estas últimas, a avaliação da frequência das migrações entre elas ou de evidências da seleção natural, inscritas nos próprios genes, permitem entender mudanças que aconteceram há milhares de anos atrás. Questões de importância prática também podem ser tratadas com base nestes princípios, como a obtenção de populações mais produtivas, ou mais resistentes a patógenos, em espécies de animais domésticos e de plantas cultivadas. Finalmente, o princípio de Hardy-Weinberg tem sido aplicado com sucesso no entendimento das populações humanas, inclusive do ponto de vista da saúde pública. Alguns destes pontos serão discutidos com mais detalhe nos próximos capítulos, mas você receberá também uma relação de fontes de

informação adicional, e esperamos que elas sejam não só úteis mas constituam também um exercício intelectual interessante.

## REDUÇÃO DO TAMANHO POPULACIONAL E DERIVA GENÉTICA

A primeira das condições enumeradas no capítulo anterior é a que se refere ao tamanho da população. A população deve ser muito grande para que os gametas que dão origem a cada geração constituam amostras representativas do conjunto de todos os gametas possíveis na população. O conceito envolvido aqui é o de flutuação amostral. Para compreendê-lo, imagine um grande reservatório cheio de bolas de três cores diferentes (azuis, amarelas e vermelhas, por exemplo, em iguais proporções), do qual são retiradas amostras sucessivas. Se cada amostra é constituída por algumas centenas de bolas, intuitivamente podemos perceber que as amostras terão bolas das três cores também em iguais proporções, como no reservatório. Entretanto, se as amostras retiradas são pequenas, por exemplo, de apenas cinco bolas, é fácil imaginar que as três cores não estarão representadas, em cada uma delas, nas mesmas proporções do reservatório. Podemos imaginar que, em algumas amostras, uma das cores esteja ausente, ou até mesmo que as bolas sejam de uma única cor. Vamos pensar em algumas situações reais para entender melhor esta questão.

As espécies de seres vivos que conhecemos não são constituídas de uma única população, em que todos os indivíduos têm chance de se encontrarem e acasalarem, como no modelo de população em equilíbrio de Hardy-Weinberg, a que costumamos chamar de população panmítica. As populações estão subdivididas e ocupam territórios mais ou menos vastos de maneira desigual: há grandes concentrações em alguns pontos e há áreas de população mais rarefeitas, intercaladas com áreas despovoadas. Pense na população brasileira: há estados densamente povoados, com algumas grandes cidades e cidade menores, como é o caso de São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro, mas há estados em que um vasto território tem uma população pequena. Uma medida da distribuição populacional num determinado território é a densidade populacional, que é a relação entre o número de habitantes de uma região e a área total. Veja a densidade populacional de alguns estados brasileiros:

Amazonas	1,78 habitantes / km <sup>2</sup>
Mato Grosso	2,76 habitantes / km <sup>2</sup>
Ceará	50,77 habitantes / km <sup>2</sup>
Minas Gerais	30,40 habitantes / km <sup>2</sup>
Rio de Janeiro	327,74 habitantes / km <sup>2</sup>
São Paulo	148,83 habitantes / km <sup>2</sup>
Rio Grande do Sul	36,11 habitantes / km <sup>2</sup>

Esta medida (a densidade populacional) reflete a realidade de maneira imperfeita, pois representa um valor médio: cada um dos estados tem uma distribuição irregular, com áreas mais densamente povoadas, e outras de população mais rarefeita. Ela nos dá, porém, uma idéia do que acontece em cada estado.

Fica claro, das informações acima, que a população brasileira, como as demais populações humanas, não constitui uma grande população panmítica. Na verdade, a população panmítica é muito mais um modelo (o conceito de modelo já foi apresentado mais de uma vez) do que uma entidade real. A população brasileira é um grande conjunto de subpopulações menores, distribuídas de maneira desigual pelo vasto território do País, que não estão inteiramente isoladas umas das outras, mas que têm entre si um grau variável de descontinuidade. Algumas delas, no entanto, se aproximam bastante da situação de panmixia, e a observação do comportamento de alguns locos nos mostra uma situação tão próxima do Equilíbrio de Hardy-Weinberg; mesmo os testes estatísticos mais exigentes não mostram diferença significativa entre as frequências observadas e esperadas de alelos e genótipos. Sabemos inclusive da existência, ainda hoje, de vilarejos que permanecem bastante isolados, seja pela distância em relação a outros agrupamentos humanos, seja por razões culturais, pela inexistência de vias de acesso ou mesmo pelas condições de grande pobreza em que vive a população. A consequência destes fatos é a necessidade de examinar o que é que se passa do ponto de vista genético em cada uma das subpopulações.

Em Genética de Populações, há um conceito importante relacionado com os efeitos da redução do tamanho populacional sobre as frequências alélicas: é o conceito de deriva genética. Deriva genética é a mudança das frequências alélicas, de maneira imprevisível quanto à direção, que acontece nas populações pequenas. Isto significa que a frequência de um dado alelo pode, a cada geração, aumentar ou diminuir; mas é possível, conhecendo-se alguns aspectos do comportamento da população, saber o quanto esta frequência vai aumentar ou diminuir. Alguns experimentos com organismos que podem ser mantidos em laboratório mostram alguns resultados interessantes. Às vezes, até mesmo um alelo prejudicial pode ter sua frequência aumentada, e esta é uma causa possível de extinção das populações naturais de tamanho reduzido.

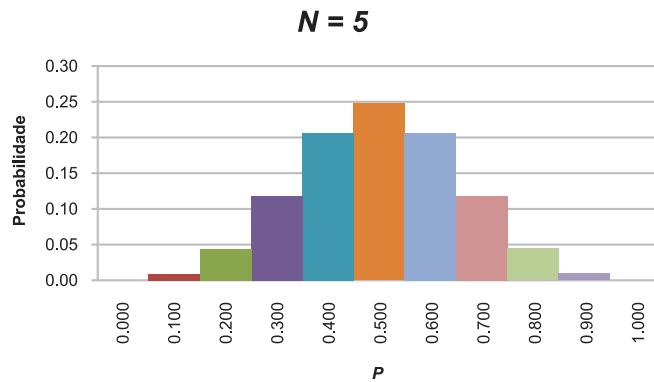


Gráfico 1: Distribuição esperada das frequências alélicas possíveis na geração que se originou de amostras de cinco indivíduos, em que as frequências alélicas iniciais são  $p=q=0,5$ .

Vamos agora calcular os efeitos esperados da deriva genética sobre uma população, usando o conhecimento das distribuições amostrais. Não é muito difícil. Para avaliarmos corretamente a importância evolutiva do processo de deriva genética é preciso tentarmos visualizar as consequências da redução do tamanho populacional. Um ponto importante é que o efeito da deriva sobre as frequências alélicas é inversamente proporcional ao tamanho da população. Isto significa que quanto menor a população, maior pode ser a flutuação de frequência alélica de uma geração para a outra. Observe os gráficos 1, 2 e 3 aqui mostrados. Neles, estão representadas as frequências alélicas possíveis na geração seguinte de populações em que  $p=q=0,5$ , e os tamanhos populacionais são 5, 50 e 500. No primeiro caso ( $N=5$ ), a frequência alélica na geração seguinte pode variar entre 0,10 e 0,90, aproximadamente (gráfico 1). Isto significa que uma população, nestas condições, pode ter – por acaso – a frequência de um de seus alelos muito reduzida ou muito aumentada. Como se pode ver pelo gráfico, a frequência mais provável é a da geração inicial; mas outras frequências são possíveis e algumas têm uma probabilidade razoável de acontecer. Por exemplo, as frequências 0,4 e 0,6 têm probabilidades aproximadas de 0,20 ou 20%.

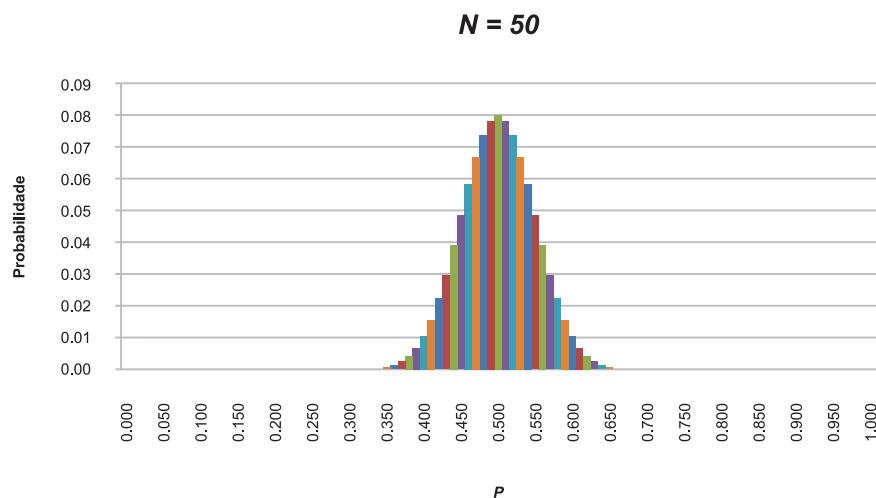


Gráfico 2: Distribuição das frequências alélicas possíveis na geração que se originou de amostras de cinquenta indivíduos, em que as frequências alélicas iniciais são  $p=q=0,5$ .

Quando  $N$  é igual a 50 (gráfico 2), a distribuição se torna mais estreita. As frequências esperadas estão entre 0,35 e 0,65, e a probabilidade de ocorrência de valores inferiores a 0,4, por exemplo, é de menos de 1%. Examine agora o terceiro gráfico, que representa a situação que se espera quando  $N=500$  e as frequências alélicas são iguais a 0,5, e responda:

1. Qual a probabilidade de a frequência alélica na próxima geração ser ainda 0,5?
2. Quais os limites dentro dos quais variam  $p$  e  $q$ , neste caso?

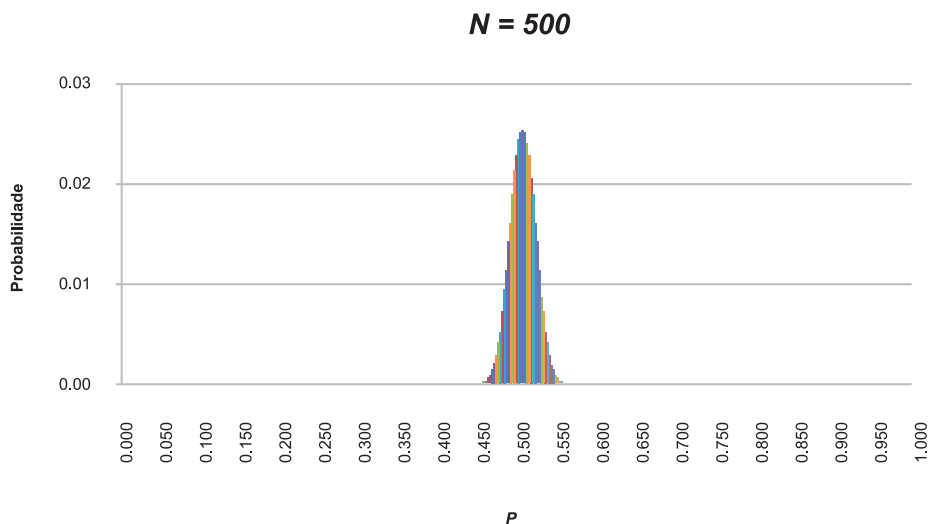


Gráfico 3: Distribuição das frequências alélicas possíveis na geração que se originou de amostras de 500 indivíduos, em que as frequências alélicas iniciais são  $p=q=0,5$ .

Vamos introduzir aqui exemplos de como é que a composição genética de uma população é influenciada pelo número de indivíduos nela existentes. Discutimos, no capítulo anterior, a distribuição das frequências dos fenótipos do grupo sanguíneo MN entre os doadores de sangue da cidade de São Paulo, verificando que as frequências observadas dos três fenótipos estão razoavelmente de acordo com as esperadas com base nas frequências alélicas. A pequena discrepância observada, para a qual sugerimos que você procurasse uma explicação, na verdade, é muito pequena para ter algum significado: provavelmente é uma diferença casual. Entretanto, não vamos, neste ponto, realizar um teste estatístico, pois não podemos aqui fazer a comparação entre duas gerações. Podemos então concluir que a população de São Paulo está razoavelmente próxima do equilíbrio, quanto aos grupos sanguíneos do sistema MN.

Um exemplo que se tornou bastante conhecido é o da pequena Ilha dos Lençóis, localizada no Oceano Atlântico, a 160 km de São Luís do Maranhão. A população da ilha é pequena e tem uma frequência muito elevada de albinos, o que parece estranho: como sobreviver num local tão próximo da linha do Equador com a pele desprotegida? Em 1978, o geneticista brasileiro Newton Freire-Maia publicou dois artigos relatando seus estudos sobre a população da ilha, que era de 307 habitantes, à época do estudo. Segundo Freire-Maia,

18 albinos nasceram na ilha dos Lençóis. Uma vez que três deles morreram e cinco emigraram, a prevalência é de cerca de 3% na ilha. Se lembrarmos que a frequência de albinismo na maioria das populações humanas é de cerca de 1 em 40.000, podemos fazer uma idéia de como é elevada a frequência do fenótipo na Ilha dos Lençóis. Para Freire-Maia, a deriva genética é a explicação adequada para o fato. Existem, na literatura científica, muitos outros exemplos de alterações de frequências alélicas provocadas por deriva genética, isto é, por flutuações amostrais em consequência do pequeno tamanho populacional.

Há muitos casos documentados de grande redução de tamanho populacional, como os que ocorrem como consequência do desmatamento e que atingem não apenas as plantas como os animais que vivem nas florestas. Esta é, aliás, uma razão de preocupação para todos os que se interessam pela conservação da biodiversidade em todas as partes do mundo. Um dos problemas é que, quando o tamanho da população é reduzido, corre-se o risco de alelos terem sua frequência reduzida por acaso, podendo até ser perdidos. Isto é diferente da eliminação de alelos prejudiciais pela seleção, pois qualquer alelo pode ter a frequência reduzida, e mesmo ser perdido, por efeito apenas da amostragem, isto é, de maneira casual.

Alguns pesquisadores brasileiros, que têm como foco de suas pesquisas os riscos de perda de diversidade genética, têm encontrado resultados interessantes. Um exemplo é o trabalho desenvolvido por R.A. Ribeiro e M. B. Lovato, na UFMG, com o jacarandá-da-Bahia (*Dalbergia nigra*), uma espécie da Mata Atlântica que vem sendo explorado desde o período colonial (por causa de sua madeira de excelente qualidade, usada inclusive na fabricação de instrumento musicais) e é considerada como ameaçada de extinção. Nesta pesquisa, foram comparadas amostras desta planta obtidas de uma área de floresta primária e de dois fragmentos de mata de áreas diferentes e graus de perturbação (pela atividade antrópica, isto é, humana) diferentes. Os locos gênicos estudados foram cinco, todos relacionados com a síntese de enzimas. Observou-se que, nos fragmentos, um dos alelos teve a frequência reduzida, e no mais perturbado deles, um alelo desapareceu. Você pode ler o trabalho no site do Programa de Pós-graduação em Genética da UFMG, seguindo o link:

[http://pggenetica.icb.ufmg.br/diss\\_defesas\\_detalhes.php?aluno=20&tipo=D](http://pggenetica.icb.ufmg.br/diss_defesas_detalhes.php?aluno=20&tipo=D)

Uma pergunta é imediata: o que significa uma população grande? Para esta pergunta, é difícil encontrar uma resposta única e indiscutível. Na Biologia da Conservação, por exemplo, existe uma preocupação em estimar o tamanho populacional que garanta uma alta probabilidade de sobrevivência durante 100 gerações, por exemplo. Para os vertebrados terrestres, em condições naturais, costuma-se mencionar 500 ou 1.000 indivíduos como um número adequado para garantir a sobrevivência e manutenção da diversidade genética.

## MIGRAÇÃO

Voltando à população humana brasileira, outro aspecto a considerar é que cada estado tem uma história de povoamento diferente. Há, é claro, um padrão básico, pois no território brasileiro havia, quando se iniciou a colonização portuguesa, uma população ameríndia já presente há alguns milhares de anos; os portugueses vieram em contingentes razoavelmente grandes, a partir de 1500, e alguns milhões de africanos foram trazidos como escravos. Além disso, sabemos que outros grupos de europeus se estabeleceram no Brasil ao longo do período colonial e principalmente nos séculos XIX e XX, bem como asiáticos de diversas procedências. Cada um dos grupos humanos mencionados, embora certamente pertencentes a uma única espécie e semelhantes em grande parte de seu genoma, tinham também muitas diferenças fenotípicas e genéticas. Tudo isto é para despertar sua atenção para o fato de que a população brasileira é heterogênea do ponto de vista genético. Qual a causa desta heterogeneidade? A causa é principalmente relacionada com os diversos movimentos migratórios. Você conhece também o fato de que, uma vez estabelecidos no território brasileiro, estes grupos participaram de um processo mais ou menos intenso de troca, isto é, de miscigenação. Um exercício interessante é o de tentar se informar sobre o tipo de ocupação que ocorreu em cada região. As contribuições relativas dos grupos populacionais de diferentes origens certamente foram diferentes em cada região.

Já mencionamos, anteriormente, a migração como causa de mudança nas populações de seres vivos, isto é, como causa de afastamento do **equilíbrio**. Migração, em Genética de Populações, é um conceito específico, isto é, não significa apenas a transferência de indivíduos de uma população para a outra. Em Genética de Populações só se considera que houve migração quando os migrantes se reproduzem na população de destino, acasalando-se com os indivíduos nela existentes. Neste caso, os genes provenientes da população de origem, que muito provavelmente têm frequências diferentes das de destino, contribuem para a mudança genética. Chamamos a este fato **fluxo gênico**.

Podemos quantificar esta mudança se conhecermos as frequência dos alelos de um loco nas duas populações e a proporção dos migrantes incorporados à população de destino. Pensando em termos do loco do grupo sanguíneo MN, vamos simbolizar as frequências dos alelos como  $p_o$  e  $q_o$ , as frequências de  $L_M$  e  $L_N$  na população de origem, respectivamente, e  $p_d$  e  $q_d$  as mesmas frequências na população de destino. Supondo que o grupo de migrantes corresponde a uma fração  $m$  do número de indivíduos da população de destino, podemos compreender que a nova frequência na primeira geração após a incorporação dos migrantes  $p_n$  é:

$$p_n = p_d + m (p_o - p_d)$$

Podemos usar um exemplo hipotético para melhor compreender a expressão acima. Imagine que, após o início da colonização portuguesa, uma região do

Brasil tenha recebido um grupo de africanos provenientes de uma população em que a frequência do alelo  $\beta^S$  era de 0,06. A frequência deste alelo na população já existente era de 0,01 e os migrantes se incorporaram à população numa proporção de 10%. Podemos então usar a fórmula para calcular qual a nova frequência de  $\beta^S$  após uma geração de acasalamento ao acaso:

$$p_n = 0,01 + 0,10 (0,06 - 0,01) = 0,01 + 0,005 = 0,015$$

Levas sucessivas de migrantes podem ter causado novos aumentos da frequência de  $\beta^S$ , mas é importante notar que, a cada geração, a diferença de frequência alélica entre as duas populações (a de origem e a de destino dos migrantes) se torna menor, aproximando-se da situação em que esta diferença se anula e não há mais mudança como consequência da migração. Não se pode esquecer, também, que os fluxos migratórios não acontecem sempre e que as proporções de migrantes são variáveis ao longo do tempo.

Outro exemplo interessante é o do sistema de antígeno eritrocitário Diego. Em relação a este sistema, as pessoas podem apresentar apenas dois fenótipos: Diego-positivo ou Diego-negativo, associados com os alelos  $D^{a+}$  e  $D^a$ . Na maior parte das populações européias ou de origem européia, a frequência de indivíduos positivos em relação ao sistema Diego é nula. Entretanto, em populações de ameríndios, em chineses e japoneses, o sistema é considerado polimórfico, pois as frequências de ambos os fenótipos são mais ou menos altas: 36% em índios, 8% a 12% em japoneses e 2,5% em chineses. A presença do gene  $D^{a+}$  em frequência alta nas populações caucasóides de alguns países das Américas é, sem dúvida, o resultado do fluxo gênico de ameríndios nessas populações. Outro aspecto interessante é que este padrão não casual de distribuição dos alelos  $D^{a+}$  dá suporte à hipótese de que as populações nativas da América se originaram do Leste da Ásia.

## SISTEMAS DE ACASALAMENTO E ENCONTRO DOS GAMETAS

O encontro casual dos gametas é importante para que as proporções genotípicas sejam as esperadas de acordo com o princípio de Hardy-Weinberg. O afastamento desta condição resulta então numa proporção maior de homozigotos ou de heterozigotos. Na prática, de que maneira acontece o afastamento desta condição? Uma situação bem conhecida é aquela das plantas que se reproduzem por autofecundação. Neste caso, a tendência é para a formação de mais homozigotos do que o esperado. Muitas vezes, o que parece ser uma população, na verdade é um conjunto de subpopulações separadas. Não é difícil imaginar as consequências da autofecundação. Se um indivíduo é homozigoto num determinado loco, seus descendentes serão todos homozigotos. A descendência dos heterozigotos será formada por  $\frac{1}{4}$  de homozigotos para cada um dos alelos, num total de  $\frac{1}{2}$ , e  $\frac{1}{2}$  de heterozigotos.

Então, qualquer que seja a proporção inicial de heterozigotos, ela vai se reduzir a cada geração. Na verdade, as populações de plantas que se autofecundam não se tornam inteiramente homozigotas, por que existe sempre alguma fecundação cruzada, ainda que em pequena proporção. Existe ainda, é claro, o efeito cumulativo da mutação, introduzindo variação no longo prazo.

Mesmo nas espécies em que não é possível a autofecundação, acontece o encontro de gametas de origem semelhante. É o caso de algumas populações humanas em que, por razões socioeconômicas, religiosas ou culturais, os casamentos acontecem dentro de um círculo limitado de pessoas. Existe um grande número de estudos feitos com o objetivo de entender as consequências dos casamentos preferenciais entre parentes, ou **endogamia**. A consequência imediata é o aumento da homozigose, que pode ser visto de duas maneiras: como aumento da proporção de indivíduos homozigotos em um determinado loco na população, ou como aumento da proporção de locos em homozigose por indivíduo. De qualquer maneira, as consequências da homozigose em si, do ponto de vista da sobrevivência, saúde ou fertilidade dos indivíduos, não são necessariamente ruins, uma vez que este homozigose ocorrer em qualquer loco, em relação a qualquer alelo. Entretanto, como muitos alelos que têm efeitos prejudiciais sobre o fenótipo são recessivos e, graças à seleção natural, existe em baixa frequência nas populações, o aumento da homozigose devido ao casamento pode, eventualmente, ter consequências negativas, que chamamos **depressão endogâmica**. Em algumas populações humanas, observam-se níveis mais altos de endogamia e, algumas vezes, foi possível constatar o aumento na incidência de defeitos, doenças e redução de fertilidade. São mencionados frequentemente na literatura os exemplos de algumas famílias reais européias, dos quais o mais conhecido talvez seja o dos Habsburg, onde foram muito frequentes os casamentos entre primos ou entre tios e sobrinhos. Alguns membros desta família apresentavam uma prognatismo mandibular que, aparentemente, se agravou com o decorrer das gerações. A figura 1 mostra um heredograma de parte desta família, que culmina com o rei Carlos II da Espanha, apresentando uma prognatismo tão acentuada que provocava dificuldades de mastigação, além de vários outros problemas. Carlos II morreu sem deixar descendentes. Uma referência interessante para conhecer melhor sua história é “The Role of Inbreeding in the Extinction of a European Royal Dynasty”, dos pesquisadores espanhóis Gonzalo Alvarez, Francisco C. Ceballos e Celsa Quinteiro (ver referência completa no final do capítulo).

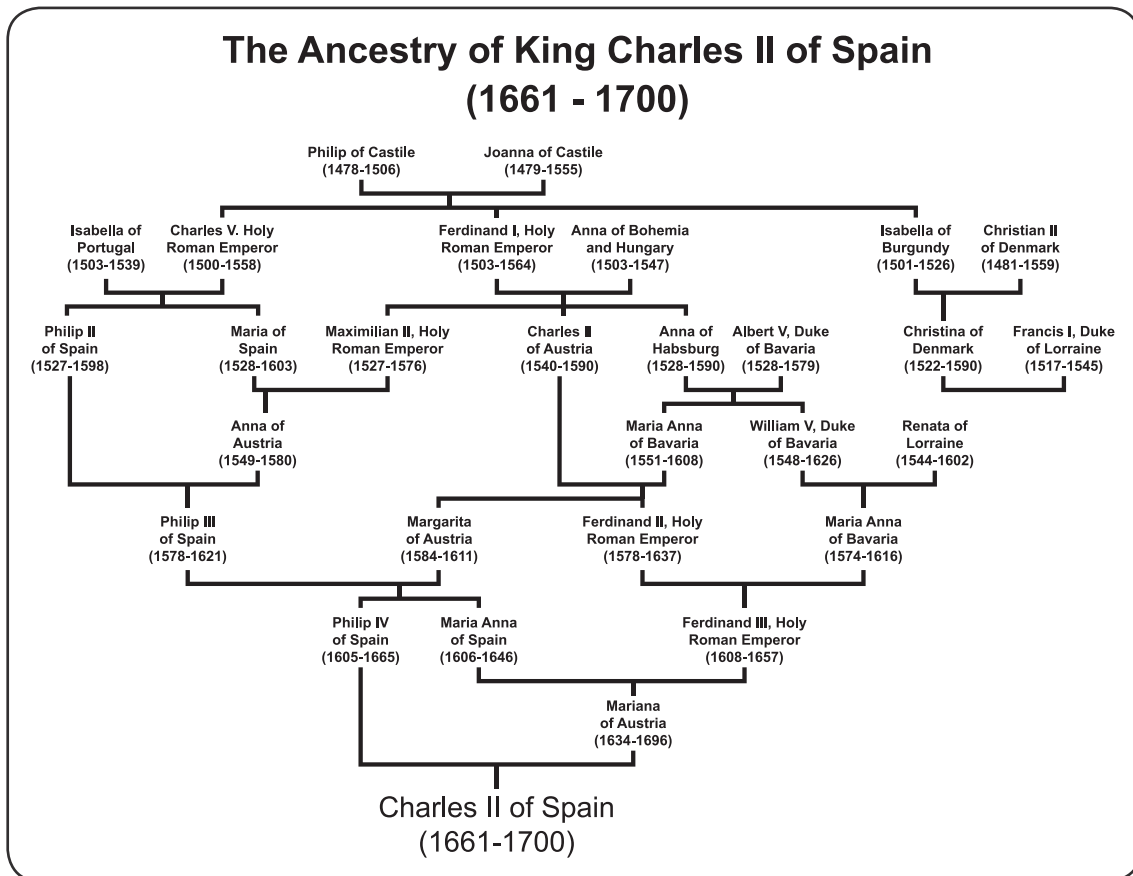


Figura 1; Ramo da família dos Habsburgos que se extinguiu com a morte do rei Carlos II da Espanha, que não deixou descendente.

Você vai encontrar muita informação interessante fazendo uma busca na internet com os termos *human inbreeding* ou endogamia humana. Há exemplos interessantes de estudos de endogamia em populações humanas brasileiras. Vale a pena pesquisar os trabalhos de Newton Freire-Maia e consultar a dissertação de mestrado do Programa de Pós-graduação em Genética, apresentada por Isabel Maria Gomes Soares, que pode ser consultada no endereço: <http://pggenetica.icb.ufmg.br/defesas/8M.PDF>. Neste trabalho, a autora relata a ocorrência, numa cidade do Sul de Minas, de uma alta freqüência de crianças afetadas de galactosemia, um erro metabólico que pode ter consequências graves para a saúde dos recém-nascidos. A autora constatou que as crianças afetadas eram todas filhas de indivíduos aparentados, todos eles descendentes de um mesmo casal, que se estabeleceu no local há mais ou menos um século.

Muitas espécies de plantas e animais, que têm suas populações reduzidas em número por causas diversas, estão também sujeitas à depressão endogâmica. Imagine uma população de um mamífero (um roedor, por exemplo) constituída por apenas 20 indivíduos, 10 machos e 10 fêmeas, e que tenha permanecido estável em número há algumas gerações. Cada indivíduo deve ter dois pais, quatro avós, oito bisavós e assim por diante. Se você recuar cinco gerações,

não haverá na população um número suficiente de indivíduos para que cada um tenha ancestrais diferentes, de modo que os pais dos indivíduos de uma geração são todos mais ou menos aparentados. Quanto menor for o tamanho da população, mais estreito será o parentesco entre dois indivíduos tomados ao acaso. O fato de os indivíduos que se acasalam serem parentes constitui um desvio do acasalamento ao acaso chamado endogamia.

A consequência direta da endogamia é a homozigose para qualquer alelo de cada um dos locos segregantes da população. Mas, como muitos dos genes letais ou de alguma maneira prejudiciais são recessivos, a endogamia pode resultar em aumento de mortalidade, perda de fertilidade e outras consequências negativas, a que chamamos depressão endogâmica. Muitas espécies de plantas e animais, que têm suas populações reduzidas em número por causas diversas, estão sujeitas a este problema.

Talvez você já tenha ouvido falar das preguiças albinas de Teófilo Otoni. Nesta cidade mineira, um pequeno grupo de preguiças vive numa praça, sem contato com outras populações da mesma espécie. Segundo um jornal local, foi noticiado o nascimento de cinco animais albinos, fato muito raro. O albinismo completo é um caráter recessivo, de frequência muito baixa, conhecido em quase todas as espécies de mamíferos. A explicação para o aparecimento de preguiças albinas em Teófilo Otoni se relaciona com o tamanho da população: há um efeito de amostragem na constituição inicial do grupo, combinado com o acasalamento entre indivíduos aparentados. Você pode recorrer aos colegas de Teófilo Otoni para obter informações mais detalhadas sobre o fato, fazer uma busca na imprensa ou na internet.

Há muitos outros exemplos interessantes, como o dos jumentos brancos de Asinara, uma ilha próxima à extremidade noroeste da Sardenha, Itália, com uma área de aproximadamente 52 km<sup>2</sup>, comprimento de 17,4 km e largura que varia entre 290 m e 6,4 km. Nela vivem aproximadamente 700 pessoas. A ilha foi recentemente convertida em uma reserva marinha e de vida selvagem e abriga uma população famosa: a dos jumentos brancos, talvez os únicos remanescentes de uma população levada para a ilha por volta de 1800. Desde sua introdução, estes jumentos se reproduzem em liberdade. As referências a esta população de jumentos de Asinara, encontradas na internet, afirmam que eles são albinos. Mas alguns trabalhos sobre a genética da cor em equídeos afirmam que não há jumentos realmente albinos, isto é, com pele, mucosas, pelos e íris completamente despigmentados. Este é um exemplo de como um animal muito raro pode se tornar frequente numa determinada localidade. Um desafio proposto a você é obter informações mais completas sobre o jumento branco.



Figura 2: Jumento albino da Ilha de Asinara, na Sardenha, Itália.

Finalmente, vale a pena considerar o caso do guepardo, ou *cheetah*, cujo nome científico é *Acinonyx jubatus*. Como consequência de uma forte redução de tamanho populacional (ocorrida provavelmente há alguns milhares de anos atrás), a população do guepardo perdeu muita variação genética, inclusive nos genes do MHC (*Major Histocompatibility Complex*), conjunto de genes relacionados com as funções do sistema imune e que são, na grande maioria das espécies de mamíferos, extremamente variáveis ou **polimórficos** (voltaremos a este assunto no capítulo sobre polimorfismo). A perda de variação neste sistema tornou a espécie muito vulnerável a infecções, tornando sua sobrevivência difícil na natureza e nos zoológicos. Há muita pesquisa em torno do assunto e você pode encontrar informações interessantes, por exemplo, em Marker et al., (2008).

Até este ponto, discutimos cada um dos tipos de afastamento do equilíbrio separadamente: estruturação, deriva, acasalamentos não casuais e migração. Sabemos que, na realidade, estes fatores não atuam separadamente ou independentemente. Além disto, a atuação deles não é um fenômeno discreto: a força de suas influências sobre a população varia de maneira contínua, desde uma completa ausência de influência até (quase) a mais forte influência possível. Vamos tentar esclarecer melhor estes pontos.

As populações reais não têm número infinito de indivíduos, acasalando-se inteiramente ao acaso, isto é, com seus gametas se encontrando de forma inteiramente livre, sem nenhuma restrição, nem mesmo da distância física entre os pontos em que foram produzidos. Em resumo, as populações reais não funcionam como se não houvesse subdivisão populacional, nem amostragem de gametas, nem acasalamento preferencial. Entretanto, as populações reais podem ter graus muito variáveis de subdivisão, assim como de configurações espaciais. As situações reais vão desde a mobilidade quase nula dos indivíduos até uma mobilidade tão grande que as oportunidades de acasalamento, ou de encontro de gametas, se aproximam da liberdade total. Barreiras físicas podem ser intransponíveis ou inexistentes. Os números de indivíduos variam dos muitos milhares, ou até milhões, até as dezenas, ou menos do que isto. Para resumir, temos simultaneamente, atuando nas populações reais, em graus e

combinações variáveis, subdivisão, deriva e migração.

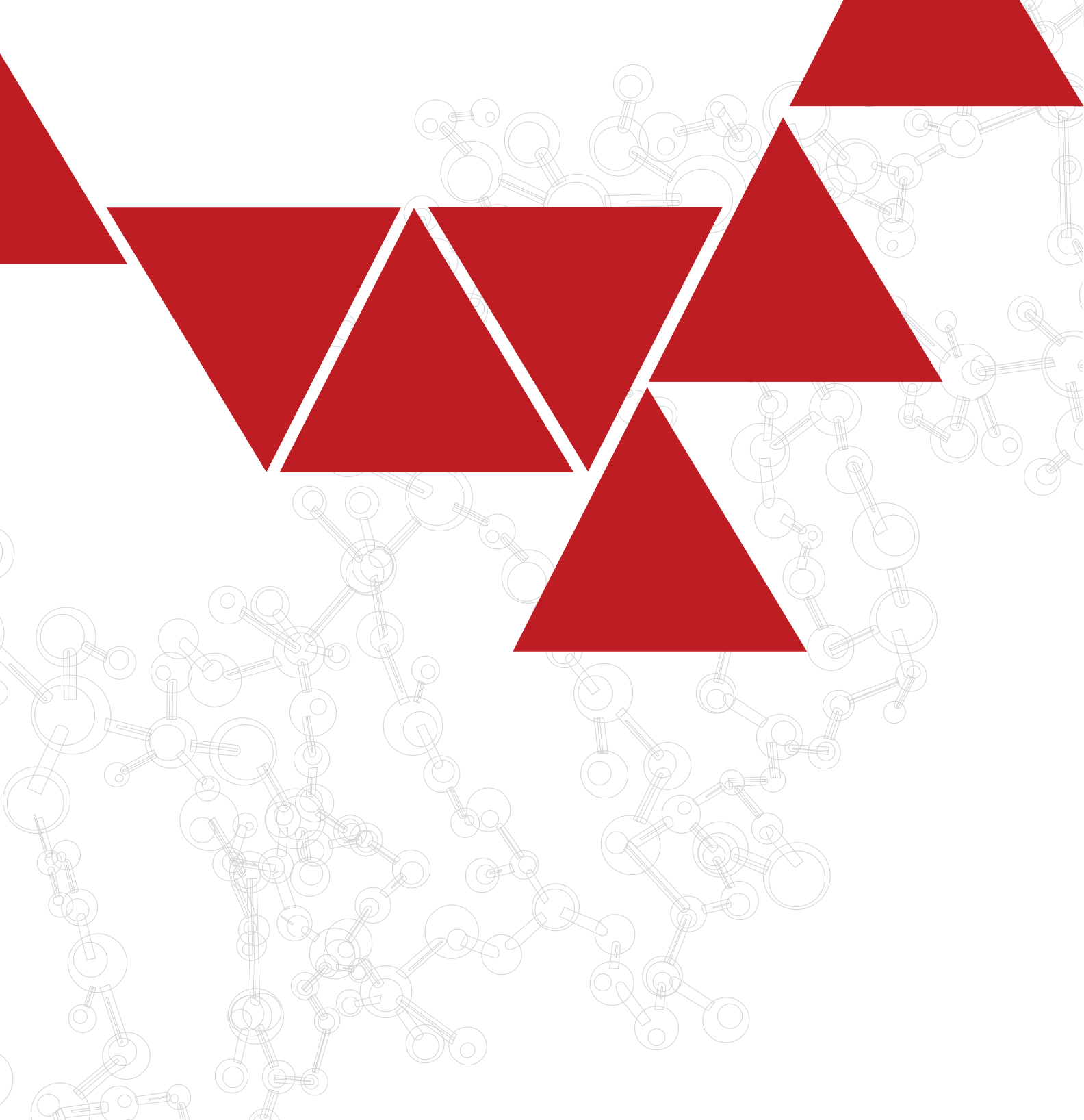
É fácil imaginar que, em princípio, subdivisão e deriva de um lado, e migração do outro, são antagônicos. Vamos examinar alguns dos exemplos discutidos ao longo do capítulo. Vejamos primeiro a população humana brasileira. Responda às seguintes perguntas: como você descreve a população brasileira, em seu conjunto, em relação aos afastamentos do equilíbrio que aqui discutimos? Para responder, discuta os seguintes pontos:

1. Em que medida a população brasileira se assemelha à grande população panmítica, considerando, pelo menos em termos aproximados, o número de indivíduos em reprodução e as chances de que os acasalamentos se dêem de maneira inteiramente casual?
2. Escolha dois estados brasileiros diferentes do ponto de vista mencionado na questão anterior, e faça uma comparação entre eles.
3. Pense na maneira como o território brasileiro foi ocupado pela população humana, desde o início do povoamento até os dias atuais, considerando os aspectos de tamanho populacional, migração, subdivisão e sistema de acasalamento.
4. Quais são, pelo menos em termos aproximados, as probabilidades de casamento entre indivíduos de diferentes pontos de Minas Gerais e entre indivíduos nascidos em Minas Gerais; entre indivíduos nascidos em Minas Gerais e nascidos em: (a) São Paulo; (b) Rio de Janeiro; (c) Bahia.
5. Converse com pessoas de gerações anteriores de sua própria família, ou de uma família amiga. Obtenha informações sobre: (a) distância entre os locais de nascimento dos membros de cada casal; (b) ocorrência de casamento entre parentes, registrando os graus de parentesco, pelo menos aproximadamente. Posteriormente, iremos reunir os dados de todos os colegas para uma discussão mais ampla.

Observação: para calcular o grau de parentesco, você vai precisar construir um heredograma da família. Depois, vai calcular a probabilidade de que os dois indivíduos, cujo parentesco deseja conhecer, tenham recebido alelos idênticos por origem, isto é, alelos que são cópias de um gene presente em um ancestral comum.

#### REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

Alvarez, G.; Ceballos, F.C.; Quinteiro, C. **The Role of Inbreeding in the Extinction of a European Royal Dynasty.** PLoS ONE 4(4): e5174. doi:10.1371/0005174



# 5

## *Mutação e seleção*

## CAPÍTULO 05 – MUTAÇÃO E SELEÇÃO

*“Assim, da guerra da natureza, da escassez e da morte, segue-se diretamente a coisa mais sublime que somos capazes de conceber, isto é, a produção dos animais superiores. Há grandeza nesta visão da vida, com suas diversas potencialidades que foram infundidas em umas poucas formas, ou em apenas uma; e que, enquanto este planeta girava de acordo com a lei da gravidade, de um começo tão simples, infinitas formas, as mais belas e maravilhosas, têm evoluído e continuam evoluindo.”*  
Charles Darwin, “A origem das espécies”

### MUTAÇÃO

As mutações constituem a base de toda a variação existente nos seres vivos. Pode-se entender como mutação uma mudança permanente no material genético resultante de um erro na replicação do DNA. Outra maneira, adotada por muitos geneticistas, de entender as mutações consiste em agrupá-las em mutações cromossômicas e mutações gênicas. O primeiro grupo inclui o ganho ou perda de um ou mais cromossomos, bem como o rearranjo, ganho ou perda de partes de cromossomos. O segundo grupo inclui as mudanças em genes ou em pequenas regiões do DNA (ver Crow, 1997). Na verdade, a distinção entre tais categorias é apenas um recurso para facilitar a compreensão. Não nos interessam aqui os detalhes moleculares do processo de mutação. Precisamos apenas conhecer alguns aspectos gerais do processo mutacional, por causa de sua importância como agente de produção de variação nas populações de seres vivos, e discutir um pouco da influência da seleção e do processo de amostragem sobre o destino das mutações. Neste capítulo, vamos discutir apenas as mutações gênicas; as cromossômicas serão tratadas em outro.

Ainda que, ao longo de sua evolução, os seres vivos tenham desenvolvido, por seleção natural, mecanismos que garantem a replicação correta do DNA, esta garantia não pode, é claro, ser absoluta e erros podem acontecer. Um tipo comum de alteração é a substituição de bases. Isto significa, por exemplo, que uma sequência AATGTC pode mudar para ATTGTC. A consequência da substituição depende da localização da base substituída. Se ela está numa região que é transcrita, há duas possibilidades: o aminoácido codificado pela trinca de nucleotídeos em que acontece a substituição pode ser alterado, ou não, como consequência da redundância, que é uma propriedade do código genético que você já deve conhecer. Este aspecto (a redundância) do código genético protege o DNA contra mudanças danosas, no sentido de que mutações que trocam uma base do DNA não mudam necessariamente a sequência de

aminoácidos da proteína codificada.

Quando a substituição não resulta em alteração do aminoácido codificado, temos as chamadas mutações sinônimas. É o caso, por exemplo, de uma substituição no terceiro nucleotídeo do codon da arginina: como a arginina pode ser indicada por CGU, CGC, CGA e CGG, uma substituição na terceira posição não resultará na troca da arginina por outro aminoácido. Quando a substituição resulta na mudança do aminoácido, temos as chamadas mutações não-sinônimas, como seria o caso de uma troca na primeira ou na segunda posição de um dos codons mencionados acima: por exemplo, a substituição de C por G resultaria na troca de arginina por glicina. O efeito de uma alteração da sequência de aminoácidos de uma proteína pode ser prejudicial e muito sério ou pode ter menor importância. De qualquer maneira, a seleção vai atuar sobre o mutante, e ele tende a ser eliminado, tão mais rapidamente quanto mais prejudicial for seu efeito. Além disto, cada mutação individual corre o risco de desaparecer nas gerações que se seguem ao seu surgimento, simplesmente pelo acaso na segregação mendeliana ou na fecundação.

A substituição de bases pode acontecer em posições tais do genoma que não têm consequências fenotípicas. Entretanto, como já foi dito no parágrafo anterior, algumas substituições podem ter consequências negativas importantes para os indivíduos e para as populações. Um exemplo disto já foi mencionado anteriormente, o da anemia falciforme, em que uma única substituição de nucleotídeo (A para T) no codon correspondente ao aminoácido 6 da cadeia polipeptídica. A mudança converte o códon de ácido glutâmico (GAG) em um códon de valina (GTG), o que resulta em tetrâmeros de hemoglobina, que se agregam quando há desoxigenação dos tecidos. Esta agregação resulta em deformação das hemácias, que passam a ter a forma de foice (daí o adjetivo falciforme) e se tornam relativamente inflexíveis e incapazes de atravessar as redes de capilares. Além da substituição de bases, são conhecidos outros tipos de alteração da molécula de DNA: deleções, que são perdas de um ou mais nucleotídeos; inserções, em que um nucleotídeo (ou mais) é adicionado ao DNA durante a replicação. Uma consequência possível de inserções ou deleções é uma mudança na maneira como o DNA é traduzido: a sequência de aminoácidos pode ser completamente alterada se o número de nucleotídeos inseridos ou deletados não for um múltiplo de três.

As mutações podem acontecer em células de todos os tipos, como consequência de uma variedade de fatores, inclusive do acaso. Algumas vezes, as mutações resultam de eventos espontâneos durante a replicação. A exposição a alguns agentes externos, como algumas substâncias químicas, radiações e outros, podem causar mudanças no DNA. Estes agentes são chamados mutagênicos. Entretanto, é importante considerar que existem evidências consistentes de que as mutações são casuais em relação às necessidades do organismo, no que diz respeito à sua interação com o ambiente.

As mutações podem ocorrer em qualquer célula do organismo. No entanto, do ponto de vista da Genética de Populações, as que realmente importam são aquelas que acontecem nas células da linhagem germinativa. Tais mutações

são transmitidas de pais para filhos, ao longo das gerações, e são elas que realmente criam a diversidade genética que podemos observar em todas as populações de seres vivos. Uma pergunta importante é: com que frequência as mutações acontecem? É difícil respondê-la, por duas razões principais: as taxas de mutação são muito variáveis, diferem de um organismo para outro e num determinado organismo; e diferem de uma região do genoma para outro. Durante muito tempo, a observação das mutações e as medidas de suas frequências só eram possíveis através do conhecimento de seus efeitos sobre o fenótipo. Atualmente, graças à possibilidade de sequenciar o DNA e às poderosas ferramentas de análise estatística, a quantidade de informação disponível sobre mudanças no material genético cresce rapidamente.

Do ponto de vista da sobrevivência do indivíduo, ou de sua capacidade de deixar descendentes, as mutações podem ser prejudiciais, neutras, ou até mesmo benéficas. Algumas mutações são prejudiciais em praticamente todos os ambientes em que o organismo vive. Entretanto, na maioria dos casos, o maior ou menor dano causado por mutação depende do ambiente em que ela se expressa. Já vimos o exemplo da mutação no gene da cadeia  $\beta$  da hemoglobina que resulta, quando em homozigose, na anemia falciforme. Por volta de 1940, o geneticista J. B.S. Haldane observou que a anemia falciforme e algumas talassemias eram mais frequentes nas regiões tropicais em que a malária é endêmica. Haldane sugeriu e A. C. Allison demonstrou que a distribuição geográfica da mutação no gene beta da hemoglobina, responsável pela anemia falciforme, era limitada à África e correlacionada com a endemicidade da malária, e que indivíduos portadores do traço falciforme eram resistentes à malária. Neste caso, uma mutação que causa sérios danos aos indivíduos quando em homozigose, num ambiente específico e em heterozigose, se mostra vantajosa. De maneira geral, é certo que todos os genes, inclusive aqueles que mostram muito pouca variação, em algum momento surgiram graças a uma mutação.

A razão pela qual a mutação pode mudar a frequência de um determinado alelo numa população é que a mesma mutação tende a se repetir, o que resulta, em longo prazo, no acúmulo de determinado tipo de gene mutante. Costuma-se chamar este fato de mutação recorrente. Por outro lado, um mutante pode sofrer alteração de novo e voltar ao estado anterior. Chamamos a isto de mutação reversa. Devemos atentar para o seguinte fato: o saldo de determinada mutação depende de uma taxa, que em geral é característica do loco, e da frequência do alelo que sofre a mutação. Por exemplo, no caso do albinismo, o número de alelos normais que sofre mutação para o alelo associado ao albinismo é muito maior do que o número de alelos de albinismo que mutam para o alelo normal; mas na medida em que aumenta o número de alelos mutantes, aumenta o número de vezes em que há reversão para a forma normal. Observe que muitas vezes usamos o termo mutante para alelos que não sofreram mutação recentemente, mas que constituem a forma mais rara do gene em questão. Por exemplo, muitas vezes um autor se refere ao alelo  $\beta^S$  da anemia falciforme, como mutante, embora não se saiba exatamente quando é que cada alelo presente na população adquiriu por mutação a forma atual.

As taxas de mutação são geralmente baixas, mas há fatores capazes de aumentá-las, inclusive fatores ambientais. É o caso de diversos tipos de radiação e de muitas substâncias químicas. Algumas populações foram ou estão expostas a estes agentes. Em alguns casos, as alterações do material genético têm sido estudadas. Há dados interessantes, por exemplo, sobre as populações de Hiroshima e Nagasaki, no Japão, que foram atingidas pelas primeiras bombas atômicas; ou da região de Chernobyl, na Ucrânia. Você pode consultar este material em endereços como:

<http://www.rerf.or.jp/>

[http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/story/2006/04/060426\\_chernobylsilencio2as.shtml](http://www.bbc.co.uk/portuguese/noticias/story/2006/04/060426_chernobylsilencio2as.shtml)

[http://www.bbc.co.uk/portuguese/reporterbbc/story/2006/04/060425\\_chernobylanimaiscrg.shtml](http://www.bbc.co.uk/portuguese/reporterbbc/story/2006/04/060425_chernobylanimaiscrg.shtml)

Atualmente, o número de substâncias químicas sintetizadas e postas em uso a cada ano é gigantesco. Os mutagênicos químicos constituem um enorme risco para a saúde genética de todas as populações de seres vivos, existindo uma preocupação especial com os organismos aquáticos. Como consequência do crescimento da população humana e do desenvolvimento industrial, a produção, o consumo e a liberação de lixo e substâncias químicas antropogênicas, continua a aumentar. A pesquisa sobre o assunto mostra que muitos carcinógenos e mutagênicos são lançados no ambiente, na forma de componentes de efluentes líquidos, emissões de gases para a atmosfera e resíduos sólidos. O ambiente aquático é, muitas vezes, o receptor final desta diversidade crescente de contaminantes antropogênicos, parte dos quais é potencialmente genotóxico e carcinogênico. Como consequência, existe uma preocupação generalizada com os organismos aquáticos e cresce o número de estudos em que a genética de populações tem papel especial na avaliação do estado das populações naturais sujeitas aos efeitos destes agentes. Diferenças entre as frequências alélicas de alguns marcadores genéticos em populações que vivem em ambientes contaminados por substâncias possivelmente genotóxicas e em populações-referência, podem fornecer informações importantes sobre os danos potenciais das substâncias em estudo.

## SELEÇÃO

*“Devo mencionar, de início, que eu uso o termo “Luta pela vida” (Struggle for Existence) num sentido amplo e metafórico, incluindo a dependência de um ser vivo de outro, e incluindo (o que é mais importante) não apenas a vida do indivíduo, mas o sucesso em deixar descendência. Pode-se realmente dizer que dois cães, num tempo de escassez, lutam um com o outro pelo alimento e pela sobrevivência. Mas dizemos que uma planta, na borda de um deserto, luta pela vida contra a seca, embora seja mais apropriado dizer que ela é dependente da umidade”.*

Charles Darwin, **A Origem das Espécies**

Você se lembra do título completo de **A Origem das Espécies**, publicado em 1859 por Charles Darwin? É, no original, *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life*, ou, traduzido para o português, **Sobre a origem das espécies por meio da seleção natural, ou a preservação das linhagens favorecidas na luta pela vida**. Poucas vezes, na história da ciência, uma idéia tão simples teve efeitos tão profundos e amplos sobre o conhecimento posterior. Sugiro enfaticamente que você leia **A Origem das Espécies**, pois além de ser um exemplo de boa argumentação científica, é uma leitura muito agradável. Existem boas traduções em português, e o texto em inglês está disponível na internet, no endereço:

<http://darwin-online.org.uk/>

Há dois aspectos importantes da argumentação de Darwin: uma diz respeito à variação, tanto em populações de plantas e animais domésticas quanto em populações naturais; e outro, à seleção propriamente dita. Em sua argumentação sobre a seleção, Darwin lembra Thomas Malthus, da seguinte maneira: *“Esta é a doutrina de Malthus aplicada ao conjunto dos reinos animal e vegetal. Como nascem muito mais indivíduos de cada espécie do que podem sobreviver; e como conseqüentemente, há uma luta frequentemente repetida pela existência, segue-se que qualquer ser vivo, que varie, ainda que ligeiramente, em qualquer forma proveitosa para ele mesmo, sob as condições complexas e às vezes variáveis da vida, terá uma chance melhor de sobrevivência, e será naturalmente selecionado. De acordo com o forte princípio da herança, qualquer variedade selecionada tenderá a propagar sua forma nova e modificada”.*

Há algo interessante na última frase: “*o forte princípio da herança*”. Durante a vida de Darwin e nos anos que se seguiram imediatamente havia uma dificuldade para explicar a transmissão hereditária dos caracteres variáveis dos seres vivos sobre os quais atuaria a seleção natural. A aplicação das chamadas leis de Mendel e, posteriormente, dos princípios envolvidos no que hoje conhecemos como Equilíbrio de Hardy-Weinberg permitiu que se começasse a compreender melhor as mudanças provocadas pela seleção natural. Três geneticistas tiveram um papel fundamental nos progressos que a jovem ciência da Genética produziu em relação à confirmação da teoria da evolução: Ronald Fisher, Sewall Wright e J. B. S. Haldane. Durante várias décadas, desenvolveram modelos que permitiram não apenas entender de que maneira se passavam as mudanças de frequências alélicas nas populações sob a influência das forças evolutivas, como serviram de base para o planejamento de experimentos nos laboratórios ou de observações na natureza. Os próximos parágrafos tratam exatamente deste tema.

Como compreendemos atualmente, a seleção corresponde à existência de diferenças de fertilidade relacionadas com o genótipo dos indivíduos de uma população. Para usar um exemplo bem simples, pensemos numa população em que estão presentes indivíduos dos genótipos **AA**, **Aa** e **aa**. Quaisquer que sejam as proporções dos genótipos mencionados, se **aa** causa um efeito importante sobre a sobrevivência (por exemplo, se metade dos indivíduos **aa** morre logo no início da vida) ou sobre a fertilidade (por exemplo, indivíduos **aa** deixam apenas  $\frac{1}{4}$  dos descendentes deixados pelos outros genótipos), é fácil perceber que, a cada geração, a frequência de **a** se reduz. Se o alelo **a** for recessivo, a mudança de frequência alélica será maior no início, mas na medida em que ela se torna menor, o efeito da seleção se torna mais lento. A explicação é que, nas frequências muito baixas, a maior parte dos alelos **a** está nos heterozigotos e, portanto, a salvo dos efeitos da seleção. Neste caso, chega-se a uma situação em que a seleção praticamente não produz efeitos. No caso da ausência de dominância ou de seleção contra um alelo dominante, a seleção pode ser efetiva até a eliminação do alelo prejudicial; mas aqui entra em jogo a mutação que pode reintroduzir o alelo que reduz a sobrevivência ou a fertilidade.

Nos estudos de seleção, há um conceito muito importante, que é o de valor adaptativo. Este conceito se aplica aos genótipos e é comparativo: considera-se o genótipo dos indivíduos, cujo número médio de descendentes é maior do que o de todos os outros, como sendo o de valor adaptativo 1 (ou 100%), e os demais como tendo valor adaptativo igual a uma fração obtida pela comparação entre o número de descendentes de cada um e o valor máximo; a diferença entre o maior valor adaptativo (correspondente a 100% , ou 1) e o valor adaptativo de um genótipo qualquer é denominado *coeficiente de seleção* deste último. Os coeficientes de seleção podem ter valores muito variáveis, desde 1 para os genótipos que nunca sobrevivem ou deixam descendentes, até frações pequenas da unidade.

É bom lembrar que a intensidade da seleção é consequência da relação entre o genótipo e o ambiente, e que mudanças de ambiente podem modificar os efeitos da seleção. Situações em que a força da seleção é grande, como a mencionada

nos parágrafos anteriores, não são as mais comuns. Há muitas situações em que os efeitos da seleção são pequenos. Existe uma polêmica em relação à seguinte questão: os alelos mutantes são, em sua maioria, seletivamente neutros ou levam à redução da adaptação dos organismos? Esta polêmica está longe de ser encerrada, mas a meu ver, a hipótese de que os mutantes são seletivamente neutros ou em grande parte quase neutros é mais razoável. No capítulo sobre polimorfismo, voltaremos a esta questão.

Devemos ter clareza de que esta forma de entender o processo de evolução por seleção natural é certamente uma enorme simplificação. Sabemos hoje que cada espécie tem em seu genoma alguns milhares de locos gênicos, muitos deles em segregação nas diferentes populações, cada uma com frequências alélicas variáveis. Grande parte deles está sujeito a alguma seleção, ainda que com intensidades às vezes muito pequenas e que variam entre populações e entre gerações da mesma população. Entretanto, temos hoje um conhecimento acumulado sobre a ocorrência de seleção nas mais variadas espécies, inclusive na humana. O conhecimento do processo de seleção baseado na combinação entre a genética mendeliana e a evolução darwiniana adquiriu, a partir das primeiras décadas do século XX, enorme importância prática. Ganhos significativos de produção nas diferentes espécies de plantas e animais de importância agrícola têm sido obtidos. Outra base para os avanços da genética aplicada à agricultura foi a compreensão dos caracteres quantitativos, isto é, aqueles em que a variação é avaliada através de medidas dos fenótipos, e não de sua classificação. Isto significa que podemos não só entender os efeitos da seleção sobre um caráter como a cor da semente na ervilha, em que todos os indivíduos são incluídos em duas classes, semente verde e semente amarela, como também sobre um caráter como o crescimento em mamíferos, medido pelo peso corporal, ou pelo comprimento do corpo. Assim, não há categorias distintas, mas um conjunto de medidas individuais em cada população. Em outro capítulo, discutiremos com um pouco mais de detalhe os efeitos da seleção sobre os caracteres deste último tipo.

Dispomos hoje de um grande conjunto de evidências sobre a efetividade da seleção como fator de mudança nas populações de seres vivos. Algumas destas evidências provêm de experimentos de laboratório, feitos com organismos de ciclo de vida curto e de fácil manutenção. Um dos mais importantes é a famosa mosca de fruta, *Drosophila melanogaster*. do experimento realizado por Bruce Wallace, cujos resultados foram publicados em 1963. Durante 11 gerações, o geneticista observou as frequências de um alelo recessivo letal (simbolizado por **a**) em uma população iniciada pelo acasalamento de indivíduos heterozigotos, na qual, portanto, as frequências iniciais eram 0,5 de **A** e 0,5 de **a**. O gráfico que se segue mostra as frequências de **a**, observadas ao longo das 11 gerações. A linha interrompida corresponde à expectativa baseada na teoria, e a linha contínua, às frequências observadas. Como já foi mencionado e como pode ser observado no gráfico, os efeitos da seleção sobre a frequência de alelos recessivos são maiores quando as frequências são mais altas, e diminuem à medida que a frequência do alelo se torna menor.

Existem muitos resultados experimentais que confirmam a teoria da Genética de Populações em relação à seleção. E existem muitas observações sobre ocorrência de seleção em condições não experimentais. Uma das mais conhecidas se relaciona à resistência aos inseticidas nas populações de mosquitos vetores de malária. Dentre as doenças que afligem a população humana, a malária é uma das mais antigas e é uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade. No final da década de 40, o uso do DDT na pulverização domiciliar começou a se mostrar eficaz no combate à malária. Na década de 60, realizou-se uma ampla campanha de erradicação da malária, mas poucos anos depois começaram a surgir os relatos de mosquitos resistentes ao DDT, que rapidamente predominaram nas populações das várias espécies de vetores da doença. Outros inseticidas passaram a ser usados, como os organoclorados e organofosforados, mas o resultado se repete: as populações se tornam mais e mais resistentes. Hoje, são conhecidos alguns dos genes que conferem resistência a estas substâncias. Surge, então, uma pergunta: de que maneira as populações se tornam resistentes? Em primeiro lugar, sabemos que existe variação genética nos locos responsáveis pela resistência, decorrente certamente de mutação. Há evidências da existência prévia de polimorfismos associados à resistência, obtidas inclusive de exemplares mantidos em coleções, desde o período anterior ao uso do inseticida. Há também evidências de que o aumento de suas frequências foi consequência da seleção, mas a migração foi um fator importante para que as variantes genéticas causadoras de resistência se espalhassem rapidamente. Existem alguns dados interessantes sobre os genes de resistência e o número de locos envolvidos na resistência a inseticidas parece ser pequeno: alguns pesquisadores mencionam três, com vários alelos cada. Os mecanismos envolvidos parecem ser principalmente a detoxificação do inseticida antes que ele alcance seu sítio-alvo ou a mudanças neste sítio, de modo que ele deixa de ser sensível à inibição pelo inseticida, ou ainda o aumento de atividade através de amplificação gênica.

Já que falamos de malária, vamos abordar a resistência humana à doença. Foi Haldane quem observou a coincidência entre a prevalência de doenças das hemácias, como a anemia falciforme e as talassemias, e a ocorrência de malária endêmica. Poucos anos depois, o pesquisador A. C. Allison demonstrou que indivíduos heterozigotos para o gene  $\beta^S$  são resistentes à malária, de modo que seu valor adaptativo, nas regiões de malária endêmica, é mais alto do que o de ambos os homozigotos. Esta é a razão pela qual, particularmente na África, existe um polimorfismo no gene da cadeia beta da hemoglobina, como foi visto no capítulo sobre Bases da Genética de Populações. Uma vez que houve grandes migrações de africanos, particularmente para o continente americano, outras populações se tornaram polimórficas, como é o caso da população brasileira (lembre-se do primeiro capítulo e principalmente do mapa do Ministério da Saúde que o ilustra). Este é mais um exemplo documentado de seleção, neste caso a favor do heterozigoto.

A idéia de adaptação está sempre ligada à da seleção natural. Podemos conceituá-la como uma característica que é comum numa população de organismos, porque lhe permite sobreviver e se reproduzir melhor em seu ambiente natural,

do que o faria se não a possuísse. As adaptações são produzidas gradualmente numa população variável, à medida que as formas mais adequadas deixam maior número de descendentes, isto é, são resultados de seleção natural. Devemos a Theodosius Dobzhansky, um dos mais importantes evolucionistas do século XX, os seguintes conceitos:

- 1 - Adaptação é o processo evolutivo pelo qual um organismo se torna mais capaz de viver e de se reproduzir em seu habitat ou habitats.
- 2 - Adaptabilidade é o estado de ser adaptado, o grau em que um organismo é capaz de viver e se reproduzir num certo conjunto de habitats.
- 3 - Um caráter adaptativo é um aspecto do padrão de desenvolvimento de um organismo que possibilita, ou melhora a probabilidade, de que este organismo sobreviva e se reproduza.

É preciso ter cuidado para não encarar como adaptação todas as características que observamos nos seres vivos, o que pode nos levar a procurar explicações mirabolantes para a sua evolução. Muitas vezes uma característica, embora contribua para o bom funcionamento do organismo em que aparece, é resultado de uma história, isto é, de um acontecimento para o qual não há uma explicação especial. Outras características de funcionamento adequado resultam de deriva genética, e ainda outras são simplesmente subprodutos da evolução de outra característica.

Uma pergunta que surge frequentemente é: por que existem, nas populações de seres vivos, genes letais ou que, de alguma forma, são prejudiciais ao organismo? Há mais de uma resposta para esta pergunta (você já observou que as perguntas realmente importantes costumam ter mais de uma resposta?). Vamos enumerar as mais importantes:

- 1 - Alguns genes que nos parecem muito prejudiciais não reduzem o valor adaptativo dos indivíduos que os possuem, em geral por que seus efeitos só aparecem mais tarde, depois do período reprodutivo, de forma que eles são passados de geração em geração. Um exemplo é a Doença de Huntington, que na maior parte dos casos aparece entre 35 e 44 anos de idade, embora em raras ocasiões possa se manifestar mais cedo.
- 2 - Em alguns casos, genes bastante prejudiciais são mantidos, porque os heterozigotos têm alguma vantagem adaptativa, como é o caso já discutido, da anemia falciforme.
- 3 - Em outros casos, os genes prejudiciais são mantidos em baixa frequência graças a um equilíbrio entre os efeitos da seleção e da mutação. Com isto, queremos dizer que os genes são eliminados por seleção e outros são introduzidos por mutação. No caso dos genes recessivos, não podemos esquecer que eles são mantidos na população através dos heterozigotos, graças à dominância do outro alelo.

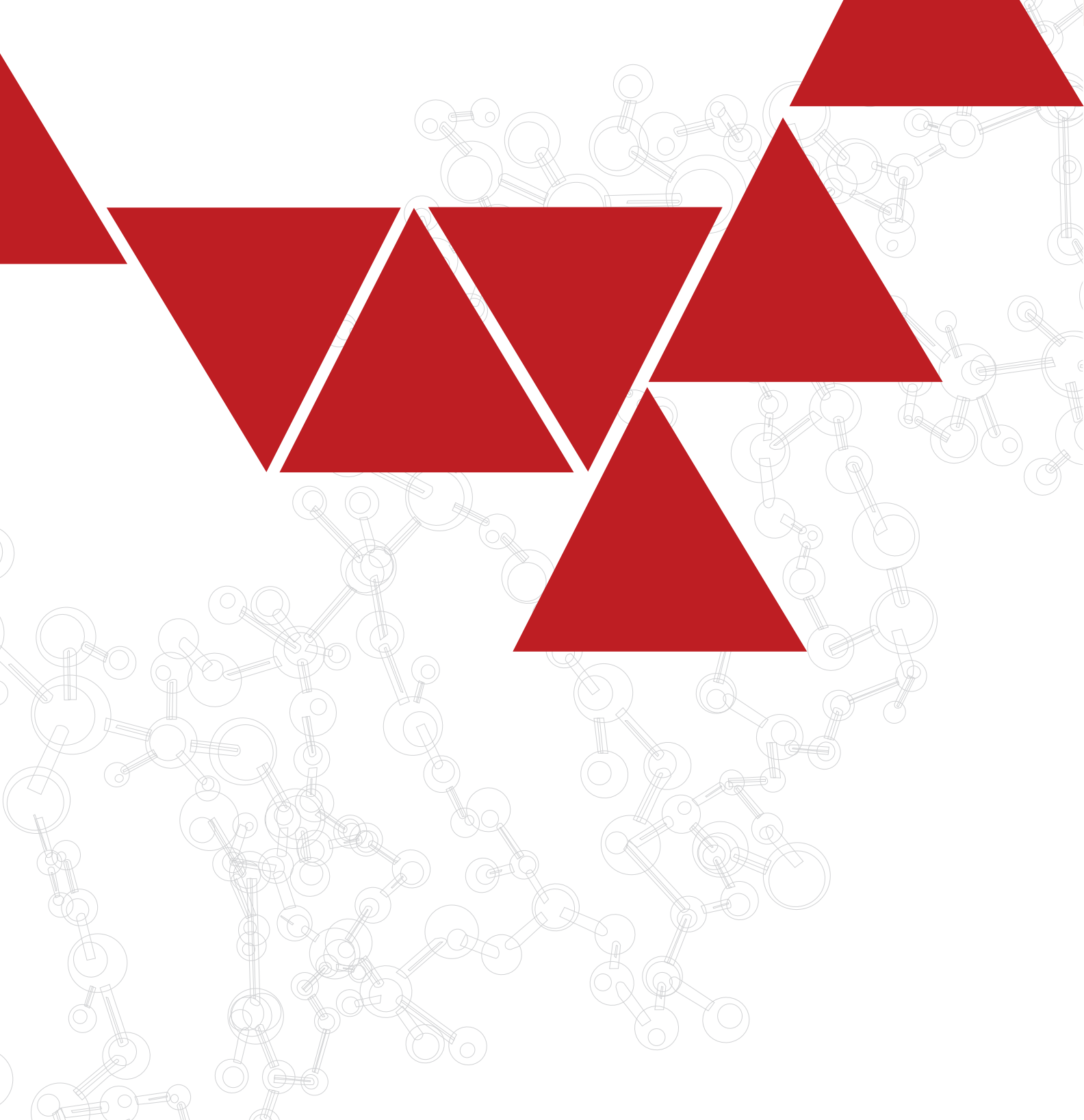
- 4 - Os genes prejudiciais podem ser mantidos por migração. Lembre-se do caso da anemia falciforme no Brasil e em outras regiões do continente americano.
- 5 - É possível que a seleção esteja gradualmente eliminando o alelo prejudicial, mas este processo não está ainda terminado.

Muito mais poderia ser escrito sobre mutação e sobre seleção, mas não temos aqui espaço para isto. Há muita informação interessante na literatura científica e mesmo em trabalhos de divulgação. No final deste fascículo, você encontrará uma relação de livros e artigos para complementar seu conhecimento e ajudá-lo a ensinar a seus alunos este tema tão fascinante.

Como exercício, procure responder às seguintes questões:

- 1 - Quais são os principais agentes mutagênicos a que você e, provavelmente, seus alunos, estão expostos em sua vida cotidiana?
- 2 - Observe os seres vivos ao seu redor e escolha, em uma espécie em particular, um caráter que lhe parece ser uma adaptação importante. Procure se informar sobre a evolução deste caráter e relate seus resultados.
- 3 - Reflita sobre o seguinte: os avanços da medicina têm permitido a sobrevivência de pessoas que, em outra época, não sobreviveriam. Em sua opinião, qual a consequência deste fato para as próximas gerações?





# 6

## *Polimorfismos genéticos: conceitos básicos*

## CAPÍTULO 06 – POLIMORFISMOS GENÉTICOS: CONCEITOS BÁSICOS

É por tais razões que os naturalistas agora consideram as variedades como mais importantes do que as espécies bem definidas. É nelas que vemos a natureza ainda em ação, no próprio ato de produzir estas maravilhosas modificações de forma, esta variedade sem fim de cor, e esta complicada harmonia de relações, que gratifica todos os sentidos e dá ocupação a cada faculdade do verdadeiro amante da natureza.

Alfred Russel Wallace  
Laws and Modes of Variation

A palavra polimorfismo, como muitas outras na linguagem científica, é constituída de dois elementos de origem grega: poli-, que significa muito, e morf-, que significa forma; em resumo, significa “muitas formas”. O conceito de polimorfismo, em Biologia, está associado com a existência, na mesma população de uma dada espécie, de duas ou mais formas bem distintas, ou morfos. O conceito foi estendido para incluir outros tipos de variação, além da variação de forma, e abrange variações fisiológicas, metabólicas, bioquímicas e outras. Um aspecto importante desta definição é que as formas distintas existam simultaneamente na população: se uma espécie apresenta o mesmo caráter em mais de uma forma, cada uma delas em populações distintas, geograficamente separadas, ela não é considerada polimórfica. Podemos entender melhor usando um exemplo. Imagine uma espécie de planta em que cada indivíduo pode ter flores brancas ou flores azuis; se em muitas localidades onde a planta ocorre há simultaneamente plantas de flores azuis e plantas de flores brancas, podemos dizer que existe um polimorfismo de cor das flores. Mas se em algumas localidades, todas as plantas têm flores azuis e, em outras, todas têm flores brancas, então a espécie não é chamada de polimórfica. Dito de outra maneira, o conceito de polimorfismo genético se aplica a populações, e não a uma espécie em seu conjunto. A variação deve ainda ser discreta (aquela em que a variável se apresenta em classes nitidamente separadas); embora alguns caracteres de variação contínua (aquela em que a variável pode assumir qualquer valor entre dois extremos) se apresentem bastante diversificados na mesma população, eles não são considerados como casos de polimorfismo.

O conceito de polimorfismo é muito importante em Genética e em Evolução. Os geneticistas costumam definir polimorfismo como sendo a presença, numa população, de duas ou mais formas descontínuas, em frequências tais que

a mais rara não pode ser mantida por mutação recorrente. Costuma-se usar um limite arbitrário de um por cento para definir um polimorfismo. Em outras palavras, para que se reconheça um polimorfismo, o alelo menos comum deve ter uma frequência de 1% ou mais.

Provavelmente foi o geneticista E. B. Ford quem, pela primeira vez, formulou com rigor a idéia de polimorfismo genético. Ford é considerado o iniciador do campo da Genética Ecológica e concentrou grande parte de seu esforço de pesquisa no estudo da seleção natural. Vamos transcrever e analisar dois aspectos do conceito de polimorfismo, formulados por Ford. Em primeiro lugar, para ele, “polimorfismo genético é um tipo de variação em que indivíduos com qualidades nitidamente diferentes coexistem normalmente numa população”. Com este conceito, Ford inicia seu livro *Genetic Polymorphism*, cuja quarta edição foi publicada em 1975. A seguir, ele apresenta uma definição mais precisa: ocorrência, juntas no mesmo habitat, de duas ou mais formas descontínuas, ou fases de uma espécie em proporções tais que a mais rara delas não pode ser mantida puramente por mutação recorrente. O primeiro ponto é que o polimorfismo está associado com um determinado tipo de variação, que é a variação qualitativa. Embora exista muita variação do tipo quantitativo nas populações de seres vivos, estes caracteres não costumam estar incluídos entre os que classificamos como polimórficos. Pode-se argumentar que esta é uma classificação arbitrária, mas de qualquer maneira é conveniente, se lembrarmos que para a maioria dos caracteres quantitativos não se conhecem ainda as frequências alélicas dos locos envolvidos na variação.

Para nos aproximarmos de maneira mais prática da compreensão dos caracteres polimórficos, é interessante reconhecermos os diferentes tipos de polimorfismos genéticos existentes nas populações de seres vivos e examinarmos alguns exemplos de cada tipo. Antes, porém, é importante termos clareza de que o polimorfismo não é propriedade de um caráter numa espécie, mas de um caráter numa população particular de uma espécie. Isto significa que o mesmo caráter pode se apresentar como polimórfico numa população e como monomórfico em outra.

Os polimorfismos mais evidentes certamente são os de caráter morfológico. É grande o número de casos em que o polimorfismo pode ser percebido na mais imediata observação visual. Embora aparentemente muitas populações naturais sejam bastante uniformes do ponto de vista morfológico, inclusive quando se considera a coloração, em muitos casos é possível observar variação de morfologia externa em algumas destas populações. A figura 1 mostra um exemplo bastante conhecido, o da espécie *Linanthus parryae*, que apresenta indivíduos com flores brancas e com flores azuis, sendo a cor azul dominante sobre a branca. As plantas da foto são encontradas no deserto de Mojave, na Califórnia, EUA.



Figura 1. Plantas de *Linthanthus parryae* do deserto de Mojave, com flores brancas e azuis.

O polimorfismo da cor das flores de *Lynanthus parryae*, que é uma planta herbácea, anual e endêmica da Califórnia, vem sendo estudado há muitas décadas, inicialmente por Sewall Wright, em alguns trabalhos que são hoje clássicos. Nestes trabalhos, Wright descreve algumas populações de *L. parryae* para exemplificar a estruturação das populações. O que tem sido observado é que, na área de ocorrência de *L. parryae*, há muitas populações separadas por distâncias mais ou menos pequenas, nas quais podem ser observadas apenas flores brancas, apenas flores azuis ou misturas das duas cores em proporções diferentes. Desde a década de 40, debate-se a causa do polimorfismo de *L. parryae*, com duas explicações em confronto: a deriva genética e a seleção natural. Wright defendeu, assim como Dobzhansky, em suas numerosas pesquisas, o papel preponderante do acaso, isto é, da deriva genética, no estabelecimento do polimorfismo, admitindo também o papel da migração e do equilíbrio mutação-seleção<sup>1</sup>. Mais recentemente, alguns pesquisadores se dedicaram a estudar, detalhadamente, não apenas as frequências dos alelos relacionados com a cor da flor, como as variáveis importantes do ambiente onde as populações vivem: dados climáticos e distância entre subpopulações, além de fazerem transferências de sementes de uma população para outra. Uma das observações é de que, nos anos de precipitação pluviométrica relativamente mais alta, em algumas subpopulações a forma branca tem fitness mais alta (medida pelo total de sementes). Os dados sugeriram que o polimorfismo observado pode ser explicado por seleção flutuante, isto é, por seleção a favor ora de um tipo, ora de outro. Os pesquisadores sugerem ainda que observações

1 - Equilíbrio mutação-seleção significa a existência, numa população, de frequências alélicas estáveis num determinado loco, em razão de um alelo prejudicial ser sucessivamente eliminado por seleção e reintroduzido por mutação.

de longo prazo sejam feitas, para melhorar a compreensão do problema, incluindo aí a análise dos bancos de sementes do solo<sup>2</sup>.

Explicar a razão da existência de polimorfismos genéticos é um desafio permanente para os evolucionistas. Um exemplo particularmente notável acontece na borboleta africana *Papilio dardanus*. As fêmeas desta espécie são geograficamente variáveis e geralmente polimórficas quanto ao padrão de coloração da asa, apresentando até cinco morfos em simpatria, enquanto os machos são monomórficos e compartilham o mesmo padrão básico de cor em todas as áreas (Ford 1936). A base genética desse polimorfismo limitado às fêmeas é hoje bem compreendida (Ford 1936, Clarke & Sheppard 1960; Clarke et al. 1985). Entretanto, a compreensão das forças evolutivas que o mantêm ainda é limitada. A figura 2 mostra aspectos interessantes do polimorfismo de *P. dardanus*: nas três linhas inferiores, três formas de *P. dardanus* (à direita), que mimetizam espécies da família Danaidae, de paladar extremamente desagradável, representadas à esquerda; já *P. dardanus* não tem paladar desagradável. Este mimetismo protege a espécie de predadores. Na linha superior está o macho de *P. dardanus*, à esquerda e, à direita, uma fêmea semelhante ao macho, da mesma espécie.



Figura 2. Polimorfismo em *Papilio dardanus* (ver explicação no texto).

Existem numerosos exemplos de polimorfismos na espécie humana. Talvez o mais notável seja o do sistema HLA – Human Leucocyte Antigens ou Antígenos Leucocitários Humanos. HLA é o nome dado ao correspondente humano do MHC (Major Histocompatibility Complex), descoberto há mais de 70 anos atrás, durante estudos sobre transplantes de tecido em camundongos, por Peter A. I. Gorer (1937). Foi a rejeição dos enxertos provenientes de outro indivíduo (aloenxertos) o que primeiro chamou a atenção do pesquisador. As moléculas de histocompatibilidade de um indivíduo agem como antígenos quando introduzidas em um indivíduo diferente. Uma das razões pelas quais existe um grande interesse em se conhecer o sistema, cada vez mais, é a sua importância

<sup>2</sup> - O banco de sementes do solo se refere ao armazenamento natural de sementes, muitas vezes temporariamente inativas, em diferentes profundidades do solo da maioria dos ecossistemas. Os estudos destes bancos de sementes (que começou com Charles Darwin observando a emergência de mudas em amostras de solo do fundo de um lago) são de grande interesse para a regeneração de florestas e para a ecologia de restauração.

na rejeição de transplantes. O MHC (este é um termo genérico) é um conjunto de genes codominantes presentes em todos os vertebrados estudados até agora, com funções imunológicas e não imunológicas. O HLA se localiza no braço curto do cromossomo 6 humano e tem um tamanho aproximado de 3,5 milhões de pares de bases. Inclui três classes de genes: I, II e III. A classe I contém os locos A, B e C. Os genes da classe II são pelo menos três: DP, DQ and DR. A classe III não é realmente parte do complexo, mas está localizada na região HLA, e seus componentes estão de alguma forma relacionados com as funções do sistema.

Seus genes influenciam na rejeição a transplantes e na suscetibilidade a doenças infecciosas. Estão também associados a diversas doenças crônicas não infecciosas. Os locos do MHC são altamente polimórficos em muitas espécies de mamíferos, inclusive em humanos, com frequência de heterozigotos que atinge 80-90%. O número de alelos por locos do HLA, avaliados por técnicas moleculares, atinge a casa das centenas, para vários destes locos. Várias hipóteses têm sido levantadas para explicar o elevado grau de polimorfismo, como alta taxa de mutação, conversão gênica ou troca genética interlocos, seleção balanceadora (a favor do heterozigoto) e seleção dependente de frequência. A observação dos polimorfismos de sequência no DNA, em alguns dos genes, proporciona evidências de quatro fatores coordenados que contribuem para a origem e manutenção da grande diversidade alélica deste sistema: uma acumulação gradual de substituições por mutação ao longo do tempo, mas não uma taxa de mutação especialmente elevada; a seleção contra divergência mutacional em algumas regiões; a pressão de seleção a favor da persistência do polimorfismo e da heterozigosidade em sítio de reconhecimento de antígenos; e a recombinação intragênica e, mais raramente, intergênica, nos genes de classe I. Se você quiser se informar melhor sobre este tema tão interessante, consulte:

<http://www.dorak.info/mhc/mhcevol.html>

[http://www.sbg.org.br/ebook/Novo/Ebook\\_inteiro\\_high.pdf](http://www.sbg.org.br/ebook/Novo/Ebook_inteiro_high.pdf)

Este último endereço proporciona acesso a uma monografia, de autoria de Ana Luisa Miranda-Vilela, que a Sociedade Brasileira de Genética coloca à disposição do público gratuitamente. Vale a pena, aliás, consultar outras obras interessantes de Genética e de Evolução, no mesmo endereço.

A análise dos polimorfismos tem atraído a atenção dos geneticistas há muito tempo. De início, o objeto de estudo eram as variações facilmente visíveis. Gradualmente, o foco mudou para as variações menos visíveis. Já nas primeiras décadas do século XX, provocou polêmica explicação para o mecanismo genético envolvido na herança dos grupos sanguíneos do sistema ABO, descrito por Karl Landsteiner, em 1900. Havia quem defendesse a idéia de que a variação fenotípica do sistema estaria associada à segregação de dois locos, e havia partidários que estaria em jogo apenas um loco, com mais de dois alelos.

Finalmente, em 1924, Felix Bernstein demonstrou que a última hipótese estava correta. Outros sistemas de grupos sanguíneos foram reconhecidos, não apenas em humanos, mas em outras espécies de animais, particularmente nos animais domésticos.

Neste ponto, podemos introduzir o conceito de marcador genético, que tem sido da maior importância no desenvolvimento de ferramentas de análise para os mais variados usos. Marcadores genéticos são variações herdadas, dos mais variados tipos: podem ser genes, ou sequências de DNA, ou variações cromossômicas. É importante que sejam facilmente identificáveis e polimórficos. Um marcador genético pode ser um gene funcional ou um segmento de DNA que não tem função conhecida, ou mesmo que não tem uma função. Os segmentos de DNA são bons marcadores genéticos, uma vez que são quase transmitidos de acordo com as regras de herança mendeliana. Marcadores com herança codominante são particularmente úteis, pois facilitam a análise. Os marcadores genéticos podem ser usados para a construção de mapas genéticos, para a identificação de regiões do genoma associadas com determinadas funções biológicas, ou para a identificação individual.

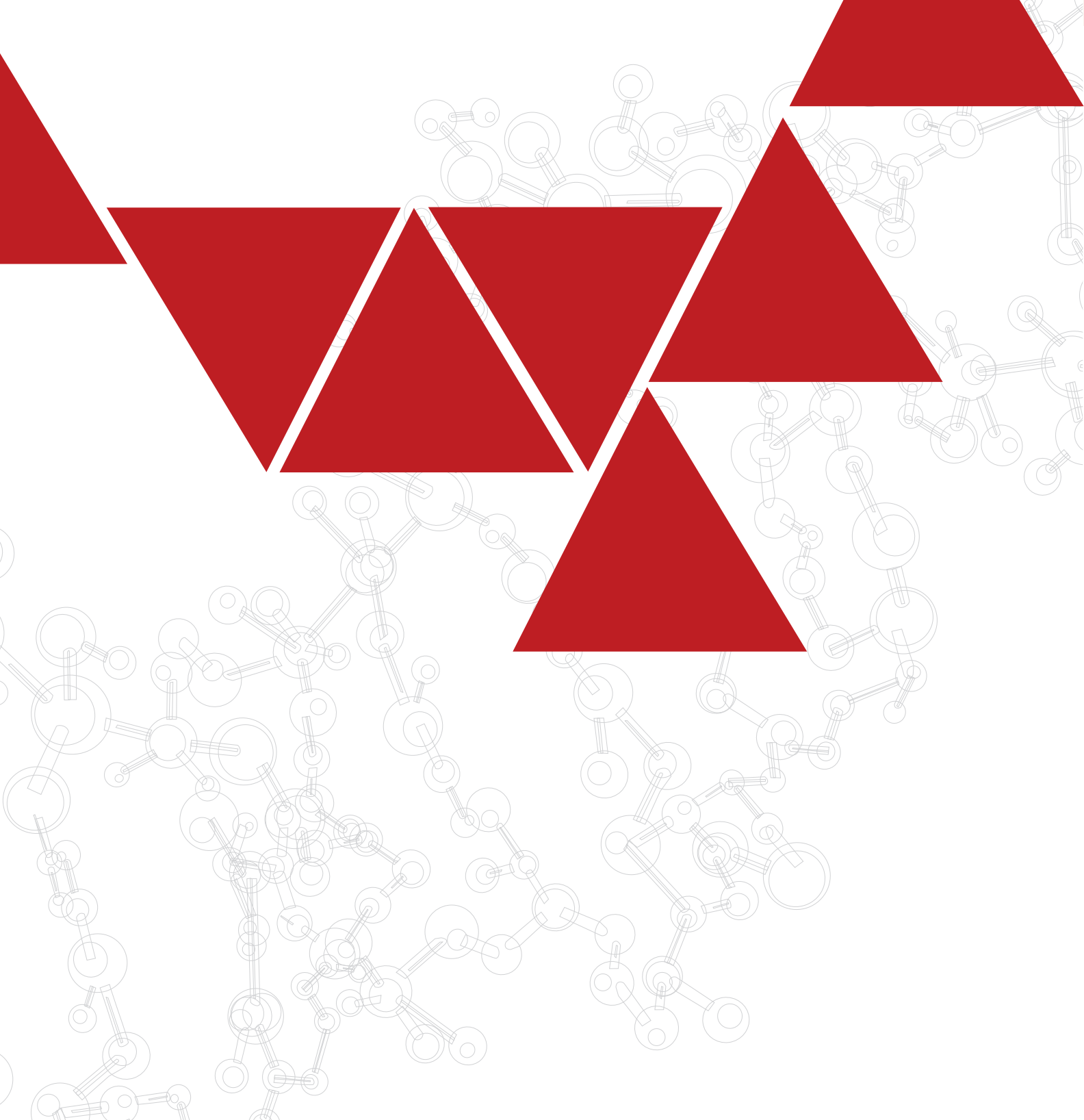
Durante muito tempo, os grupos sanguíneos e outros polimorfismos protéicos foram usados com sucesso em trabalhos de mapeamento genéticos e em identificação individual. A comparação entre grupos sanguíneos de uma criança, sua mãe e supostos pais pode resolver um problema de paternidade, com baixa probabilidade de erro, principalmente se mais de um sistema de grupo sanguíneo for usado. Também os polimorfismos enzimáticos foram muito usados com propósito semelhante. Voltaremos a eles no próximo capítulo.

Uma pergunta interessante, que se tentou responder com o uso de marcadores genéticos, foi a seguinte: nas populações de seres vivos, que parcela dos locos gênicos apresenta variação? Dito de outra maneira, qual é o grau de heterozigose presente nas populações de seres vivos? Qual a proporção de locos polimórficos? Existe um padrão mais ou menos uniforme, ou há uma variação entre espécies, ou entre categorias taxonômicas mais altas, quanto a este aspecto? Alguns pesquisadores, examinando certo número de marcadores em diferentes populações da mesma espécie, ou em populações de espécies diferentes, obtiveram resultados que mudaram a maneira como os geneticistas encaravam as populações naturais. A maior parte dos geneticistas e dos evolucionistas pensava que os locos polimórficos constituíam uma exceção, e a homozigose, não a heterozigose, era a norma. O uso crescente de marcadores genéticos do tipo isoenzima permitiu avaliar o grau de heterozigose num grande número de espécies, como nunca tinha sido feito. Neste caso, certo número de marcadores funciona como uma amostra do genoma, isto é: os pesquisadores partiram da hipótese de que os genes usados como marcadores, se bem distribuídos pelos cromossomos, poderiam representar os outros genes, e a informação obtida sobre eles poderia ser extrapolada para os demais.

O estudo dos polimorfismos é um dos temas mais interessantes da Genética e da Evolução. Temos aqui uma limitação de espaço, mas vale a pena procurar mais informações, tanto na biblioteca da UFMG como em diversas fontes da

internet. Procure, por exemplo, se informar sobre a longa história da pesquisa sobre o melanismo industrial, particularmente da espécie de mariposa *Biston betularia*.

Para finalizar, faça o seguinte exercício: dedique-se a observar, numa espécie qualquer de planta, de animal, ou mesmo de nossa própria espécie, um caráter qualquer no qual possa identificar um polimorfismo. Para isto, lembre-se do conceito de polimorfismo que discutimos no início do capítulo. Se possível, procure ajuda de um professor de Botânica ou de Zoologia. Procure registrar os dados relativos à caracterização do polimorfismo e às frequências das diferentes formas observadas. Prepare um relatório, que será discutido em sala de aula.



**7**

*Polimorfismos  
cromossômicos e moleculares*

## CAPÍTULO 07 – POLIMORFISMOS CROMOSSÔMICOS E MOLECULARES

*“A diversidade e a unidade da vida são aspectos igualmente surpreendentes e significativos do mundo vivo. Entre 1,5 e 2 milhões de espécies foram descritas e estudadas; o número que ainda está por descrever provavelmente é da mesma ordem. A diversidade de tamanhos, estruturas e modos de vida é perturbadora, mas fascinante. Haverá uma explicação, que torne inteligível à razão esta diversidade colossal de seres vivos? A única explicação que faz sentido é que a diversidade orgânica evoluiu em resposta à diversidade de ambientes da Terra”.*  
Theodosius Dobzhansky, 1951.

Neste capítulo, vamos abordar dois aspectos do tema mais amplo dos polimorfismos genéticos, que começamos a tratar no capítulo anterior. Na primeira parte, vamos abordar os polimorfismos cromossômicos e, na segunda, os polimorfismos moleculares, principalmente aqueles observados diretamente no DNA. Embora nosso tempo seja relativamente curto, uma vez que estes são dois dos temas de pesquisa mais frequentes na biologia moderna, vamos apresentar a vocês uma visão global das questões envolvidas. Vamos também sugerir algumas leituras complementares, para suprir, pelo menos em parte, algumas das necessidades de conhecimento neste assunto. Vamos sugerir, como já fizemos em outros capítulos, o contato com resultados de pesquisa, seja através de material resultante dos trabalhos de estudantes do mestrado e do doutorado em Genética da UFMG, seja através de publicações em periódicos científicos. Embora consciente das possíveis dificuldades destas leituras, recomendo que elas sejam feitas, e me disponho, junto com os tutores do projeto, a ajudá-los nesta tarefa.

### POLIMORFISMOS CROMOSSÔMICOS

Você deve lembrar-se, nas disciplinas denominadas “Bases Ecológicas e Evolutivas da Diversidade dos Seres vivos”, de como os cromossomos são organizados nas células eucarióticas e de como o número de cromossomos é constante em cada espécie. Neste fascículo sobre “Genética de Populações”, fizemos uma opção de abordar apenas as espécies de reprodução sexuada e que apresentam um número diplóide de cromossomos, embora reconhecendo a importância dos organismos que não se enquadram neste conjunto.

Em 1902, foi sugerida pela primeira vez a hipótese de que os fatores mendelianos – os genes – estariam ligados aos cromossomos. A idéia básica era de que os padrões de herança podem ser explicados pela localização dos genes em pontos específicos dos cromossomos. Dois pesquisadores contribuíram substancialmente para o desenvolvimento destas idéias: o alemão Theodor Boveri e o americano Walter Sutton. A descrição do comportamento dos cromossomos na mitose de células animais tinha sido feita em 1873 por Anton Schneider, e o reconhecimento da importância da meiose para a reprodução e a herança é devido a August Weismann, em 1890. Weismann é também responsável pela formulação dos conceitos de linhagem somática e linhagem germinativa aplicado às células. Desde então, o estudo do número, da forma e da estrutura dos cromossomos das mais diversas espécies de seres vivo se tornou uma área muito ativa da Biologia. Os experimentos de Boveri com ovos de ouriço do mar permitiram que sugerisse a existência de uma relação entre fatores mendelianos observados em diversos experimentos e cromossomos específicos. Sutton percebeu, em 1902, que o pareamento dos cromossomos de origem paterna e materna durante a meiose, seguida de sua separação, podia constituir a base física das leis de Mendel.

A descrição do número e da forma de cromossomos das espécies conhecidas de seres vivos foi objeto de numerosos estudos desde então. Entretanto, à medida que se reconhecia este fato, começavam também a aparecer os exemplos de variações.

Ao nos referirmos ao número de cromossomos de uma espécie, costumamos usar o símbolo  $n$  para representar o número de cromossomos contidos em um gameta, e  $2n$  para representar o número de cromossomos existente numa célula somática. As variações no número de cromossomos podem ser de dois tipos: aquelas que envolvem conjuntos haplóides inteiros, e as que envolvem cromossomos individuais. Costumamos chamar de euploidias as variações do primeiro tipo, e usamos nomes específicos para indicar o número de conjuntos haplóides de cromossomos: por exemplo, triploide é a célula ou o organismo que possui três conjuntos haplóides; tetraploide é a célula ou organismo que apresenta quatro conjuntos haplóides; e assim por diante. Usamos o nome genérico de poliploidia para indicar estes casos, e também aqueles em que o número de conjuntos é maior. A origem de uma poliploidia é, basicamente, um erro na separação dos cromossomos na meiose, de modo que se forma um gameta diplóide. Se este gameta se encontrar com um gameta haplóide, teremos um zigoto triploide; se dois gametas diplóides se unirem, o resultado será um gameta tetraploide. Os poliplóides aparecem com certa frequência nas plantas e, muitas vezes, são usados com propósitos específicos no chamado melhoramento genético, pois algumas vezes as populações poliplóides são mais produtivas. Outra razão é a conveniência de obter frutas sem sementes (estas plantas são então propagadas de forma assexuada como, por exemplo, por mudas, enxertos, etc.). Alguns exemplos de plantas de interesse agrícola com diferentes graus de ploidia são:

1. Triplóides – banana, laranja, maçã, gengibre, melancia.
2. Tetraplóides – trigo duro, batata, milho, algodão, repolho, alho porró, amendoim.
3. Hexaplóides – trigo comum (o usado para fazer pão), aveia, kiwi.
4. Octoplóides – morangos, cana de açúcar (existem variedades decaplóides de cana cultivada).

Costuma-se fazer uma distinção entre dois tipos de poliploidia: a autopoliploidia, quando há múltiplos conjuntos cromossômicos derivados de uma única espécie; e a alopoliploidia, em que um evento de hibridização entre espécies distintas é seguido por uma duplicação do complemento cromossômico. Os autopoliplóides podem surgir de uma duplicação do genoma, ou da fusão de gametas  $2n$ . Os alopoliplóides são poliplóides com cromossomos provenientes de espécies diferentes, resultantes da duplicação do conjunto de cromossomos de um híbrido. O gênero *Brassica*, ao qual pertencem plantas bem conhecidas como a couve, o repolho, o rabanete, o nabo e outras, formam um grupo interessante: três espécies alotetraplóides resultam da hibridização entre três espécies diplóides. O *Triticale*, que é um híbrido artificial entre o trigo e o centeio, possui seis complementos haplóides de cromossomos, quatro provenientes do trigo e dois do centeio. Isto explica o nome *Triticale*, combinação de *Triticum* (gênero ao qual pertence o trigo) com *Secale* (gênero do centeio).

A poliploidia é mais comum entre as plantas, mas ocorre também entre os animais. Pode ser observada em insetos, peixes e anfíbios. À medida que se ampliam os conhecimentos sobre o genoma, crescem as evidências de que muitas espécies diplóides têm ancestrais poliplóides.

Outro tipo de variação do número de cromossomos são as chamadas aneuploidias. As aneuploidias são alterações do número de cromossomos que envolvem cromossomos individuais. Chamamos de aneuplóide o indivíduo ou a célula que têm um ou mais cromossomos, em excesso ou em falta. Em organismos diplóides, os aneuplóides são classificados de acordo com o fato de terem um determinado par com falta ou excesso de um ou dois cromossomos. Temos então tipos como os seguintes:

- |  |
|--|
| $2n-1$ – monossômicos (em relação ao par X)  |
| $2n-2$ – nulissômicos (em relação ao par X)  |
| $2n+1$ – trissômicos (em relação ao par X)   |
| $2n+2$ – tetrassômicos (em relação ao par X) |

De um modo geral, podemos dizer que os nulissômicos e os tetrassômicos são muito raros, mas os monossômicos e trissômicos aparecem com alguma frequência. Os exemplos mais conhecidos de monossomias e trissomias

específicas ocorrem em humanos. A espécie humana tem, em cada célula, como você sabe, 22 pares de autossomos e um par de cromossomos sexuais (XX nas mulheres, XY nos homens). Imagine agora o que pode acontecer quando há um único cromossomo (ou até mesmo uma parte de um único cromossomo) em falta ou em excesso. Alguns fatos são nossos velhos conhecidos: o conjunto de cromossomos de cada espécie evoluiu durante milhões de anos e é o mesmo há muitos milhares de anos, talvez mesmo milhões de anos, graças a um longo processo de adaptação, que resultou num delicado equilíbrio que envolve todos os genes, em suas atuais localizações nos cromossomos. Ao romper este equilíbrio, uma aneuploidia, envolvendo um único cromossomo, pode resultar até mesmo na morte da célula ou do embrião. Em nossa espécie, alguns poucos casos de aneuploidia são compatíveis com a sobrevivência, embora resultem em dificuldades no funcionamento do organismo do portador.

Um exemplo bastante conhecido de aneuploidia é a Síndrome de Down, associada com um cromossomo a mais no par 21 (existe outra forma associada com uma translocação, que será descrita mais adiante). A Síndrome de Down é um defeito congênito mais ou menos comum. Indivíduos com a Síndrome de Down, que constituem aproximadamente 1,333 de cada 1.000 nascimentos, apresentam dificuldades cognitivas, bem como alguns outros sintomas, que variam de indivíduos para indivíduo. No entanto, graças a numerosos avanços terapêuticos, suas chances de sobrevivência em condições razoáveis aumentaram nos últimos anos. Outras trissomias autossômicas são muito mais raras no nascimento, mas aparecem em porcentagem elevada em abortos. Sabe-se, aliás, que a porcentagem de aneuploidias em abortos espontâneos é de aproximadamente 35%. As trissomias dos cromossomos 13 e 18 aparecem raramente no nascimento, mas em geral as crianças afetadas não sobrevivem. Monossomias e trissomias dos cromossomos sexuais aparecem com frequência maior do que as dos autossomos. A seguir, vemos alguns dos casos conhecidos de aneuploidias dos cromossomos sexuais, todas compatíveis com a sobrevivência, embora com problemas variados no fenótipo dos indivíduos. Observe que a representação do complemento cromossômico destes indivíduos inclui o número total de cromossomos, seguido da relação dos cromossomos sexuais presentes:

47, XXY: síndrome de Klinefelter
45, X: Síndrome de Turner
47, XXX
47, XYY

Existe uma preocupação entre os pesquisadores em identificar associações entre a incidência de aneuploidias e alguns fatores de risco. No caso da Síndrome de Down, existem evidências de que o risco da trissomia do cromossomo 21 aumenta com a idade da mãe. Há ainda evidências importantes de que alguns contaminantes presentes em nosso ambiente próximo estão implicados no

aumento da frequência de aneuploidias. Para mais informações sobre o assunto, baseadas em experimentos de laboratório com camundongos, visite o seguinte endereço na internet:

<http://www.ourstolenfuture.org/newscience/oncompounds/bisphenola/2003/2003-0401huntetal.htm>

Outro tipo importante de alteração cromossômica são as alterações estruturais. São modificações que envolvem partes de um ou mais cromossomos. Estas alterações estruturais podem ser dos seguintes tipos:

- 1. Deleção**, que consiste na perda de uma porção de um cromossomo. Um exemplo de deleção em humanos é a Síndrome de Jacobsen, que se caracteriza por dificuldades cognitivas, variando de médias a graves; defeito do coração; alterações da face bem características; e outras modificações fenotípicas.
- 2. Duplicação**, em que há material genético extra, em razão da repetição de uma porção de um cromossomo. Um exemplo humano é a Síndrome de Charcot-Marie-Tooth, uma doença bastante heterogênea, caracterizada por neuropatia e perda muscular.
- 3. Translocação**, em que uma parte de um cromossomo é transferida para outra. A translocação pode ser, ou não, recíproca, o que corresponde a uma troca de partes entre dois cromossomos. Há uma forma de translocação denominada Robertsoniana, em que um cromossomo inteiro se liga a outro pelo centrômero. Em algumas raças de bovinos, existe uma translocação Robertsoniana, envolvendo os cromossomos 1 e 29, que é compatível com a sobrevivência normal do indivíduo, mas está associada a uma fertilidade reduzida. Uma translocação envolvendo os cromossomos 15 e 21 pode ser também referente à Síndrome de Down.
- 4. Inversão**, em que uma porção de um cromossomo se quebra, sofre um giro e se liga de novo, de modo que a posição do material genético nesta porção fica invertida. Os polimorfismos de inversão são frequentes em algumas espécies. Na drosófila, por exemplo, foram descritas populações polimórficas para algumas inversões. Nestas populações, os indivíduos são heterozigotos para algum tipo de inversão. Dobzhansky, geneticista que já foi mencionado em capítulos anteriores, desenvolveu cuidadosas análises de polimorfismos de inversão em populações de drosófilas, que lhe permitiram fazer inferências preciosas sobre o processo evolutivo.
- 5. Cromossomos em anel**, em que uma parte do cromossomo se quebra e suas pontas se soldam, formando um anel, com ou sem perda de material genético.

Finalmente, há um ponto interessante a mencionar: a existência em várias espécies de cromossomos extranumerários, também chamados cromossomos B.

Os cromossomos B podem se originar a partir de outros cromossomos, inclusive em cruzamentos interespecíficos. Eles têm sido descritos em várias espécies de plantas e de animais. Há um exemplo interessante, descrito numa espécie de cervídeo brasileiro, o *Mazama nana*, em que foram identificados alguns tipos de polimorfismos cromossômicos, inclusive cromossomos B, em número que varia de 1 a 6.

Atualmente, as informações sobre as variações numéricas e estruturais dos cromossomos são vastas e não há como fazer um relato completo delas neste capítulo. É bom, no entanto, chamar a atenção para um ponto: a utilidade das alterações cromossômicas na pesquisa sobre os efeitos de fatores do ambiente sobre o material genético. Vale a pena fazer uma pesquisa na literatura ou através da internet para obter mais informação sobre o assunto. Há material abundante sobre o assunto na internet, mas sugiro que você visite a *homepage* do endereço mencionado anteriormente:

<http://www.ourstolenfuture.org>

## POLIMORFISMOS MOLECULARES

Os marcadores genéticos baseados no reconhecimento de alelos através da separação pela eletroforese tiveram um papel muito importante no desenvolvimento da Genética de Populações, na segunda metade do século XX. A análise de variantes de proteínas estruturais ou de isoenzimas tem sido utilizada para conhecer a variação genética entre e dentro de populações, com propósitos variados: estudos evolutivos, investigação de paternidade e outros. Entretanto, a análise dos polimorfismos genéticos diretamente no DNA substituiu gradualmente os polimorfismos protéicos. Uma das razões desta substituição é que, enquanto os polimorfismos de proteínas se contam às dezenas, existem milhares de sítios polimórficos de DNA que podem ser usados como marcadores genéticos. São conhecidas diversas técnicas de reconhecimento de variações de sequência do DNA. Estas técnicas se desenvolveram rapidamente, principalmente depois que se passou a utilizar a *Polymerase Chain Reaction* ou Reação em Cadeia da Polimerase, que permite amplificar trechos da molécula de DNA com grande eficiência. Vamos mencionar rapidamente algumas delas:

1. **RFLP** – *Restriction Fragment Length Polymorphism* ou Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição. Baseia-se no fato de que algumas enzimas, chamadas enzimas de restrição, são capazes de reconhecer sequências de quatro ou seis nucleotídeos, e de cortar o DNA nos locais onde existem exatamente estas sequências. A mudança de um único nucleotídeo pode criar uma sequência deste tipo, ou anular uma delas. Isto faz com que diferentes moléculas de DNA possam ser cortadas em fragmentos de tamanhos diferentes, que

podem ser separados e reconhecidos, após tratamento adequado, por sua movimentação em gel de eletroforese, como você deve ter visto em uma disciplina anterior.

- 2. RAPD** – *Random Amplification of Polymorphic DNA*. Nesta técnica, sequências arbitrárias de DNA, ou iniciadores, de 8 a 12 nucleotídeos, são usadas para amplificar o DNA, através de uma reação de PCR. De sua aplicação resultam também fragmentos de tamanhos diferentes, uma vez que pequenas diferenças de sequência de DNA podem modificar o local de ligação do iniciador e, portanto, o tamanho do fragmento gerado.
- 3. Microssatélites** – Existem sequências de DNA, de função desconhecida, que são repetidas centenas ou até mesmo milhares de vezes no genoma. Algumas delas estão espalhadas pelo genoma, outras se repetem seguidamente, isto é, em tandem. Uma sequência pequena, isto é, de dois a seis nucleotídeos, que se repete desta maneira, constitui um dos marcadores mais utilizados atualmente. Estes marcadores são chamados VNTRs (de *variable number of tandem repeats*) ou microssatélites. Um marcador microssatélite pode ter numerosos alelos, que se diferenciam uns dos outros pelo número de repetições e, portanto, pelo tamanho do fragmento gerado numa reação de PCR. Na maioria das populações estudadas, é possível encontrar um grande número destes marcadores, espalhados pelo genoma, e altamente polimórficos. O alto grau de polimorfismo está associado com o grande número de alelos, com frequências apreciáveis.
- 4. SNPs** – *Single Nucleotide Polymorphisms* ou Polimorfismos de Nucleotídeo Único. Os SNPs são variações da sequência de DNA, em que uma determinada posição no DNA contém nucleotídeos, que são diferentes entre os indivíduos de uma população. Suponhamos que existam, na mesma região do genoma, as sequências GCCAGTC e GCCATC (ver figura que se segue). Na quarta posição, temos uma variação: em uma sequência, existe uma guanina e, na outra, uma adenina. As possibilidades oferecidas pelos SNPs para as análises populacionais são imensas.

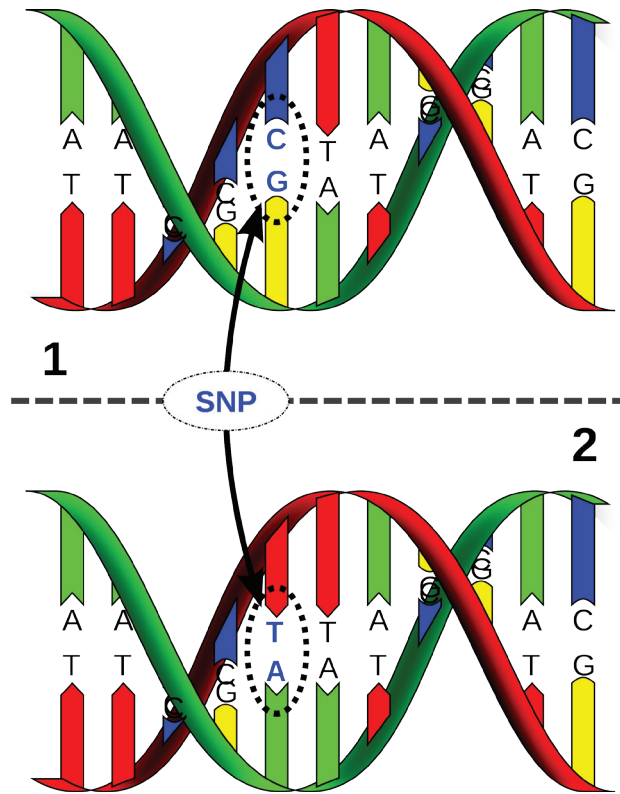


Figura 1 - A molécula de DNA 1 difere da 2 num único par de bases (um polimorfismo C/T)

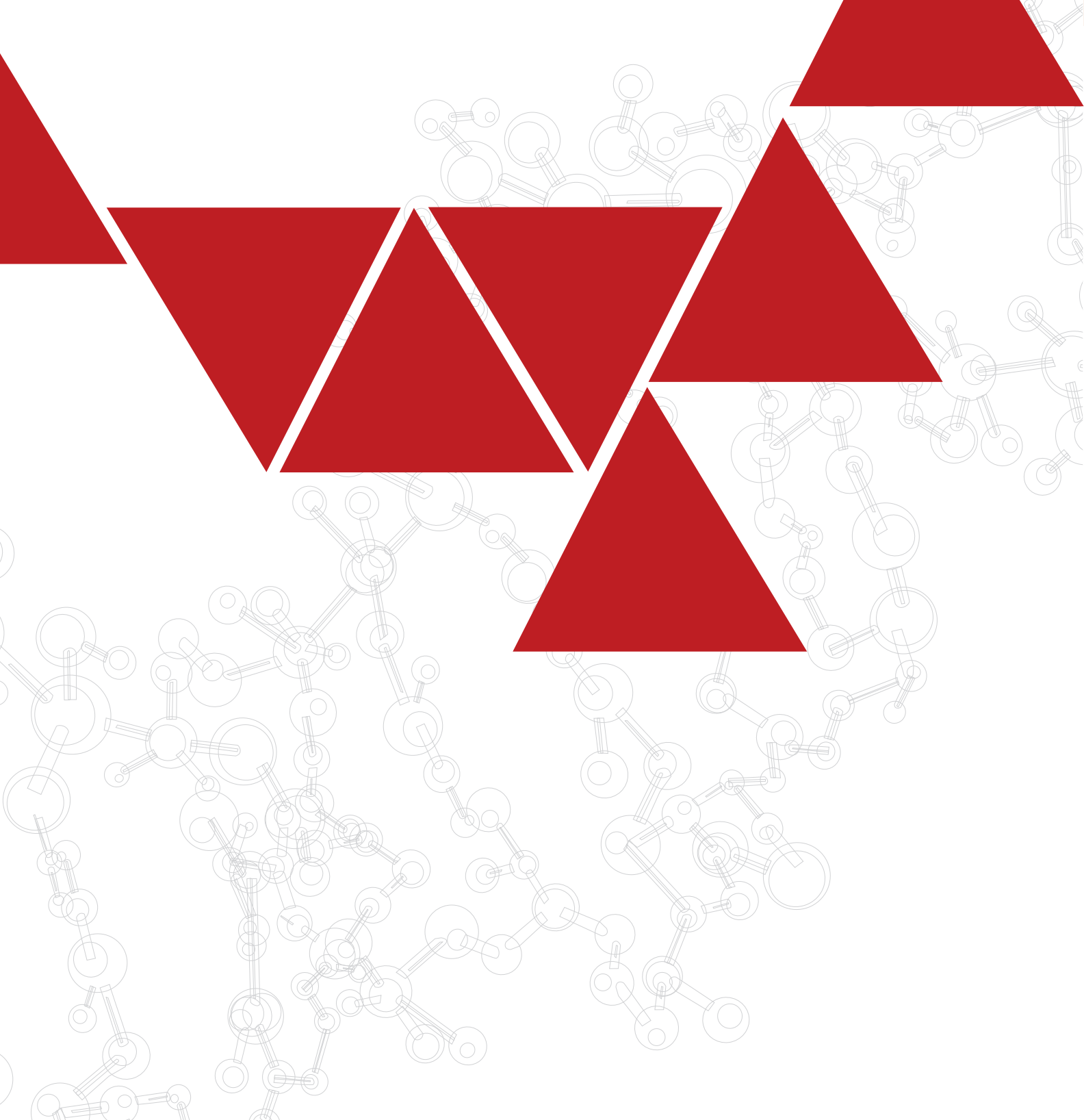
Estes são apenas alguns poucos exemplos dos muitos tipos de marcadores disponíveis. A descrição é muito resumida, mas como foi dito, temos limitações. O importante é entendermos quais os problemas da Genética de Populações que podem ser abordados com o recurso a estes marcadores ou a outros não mencionados aqui. Na realidade, os marcadores descritos são usados para resolver as questões básicas da Genética de Populações e da Evolução, ou as suas aplicações na saúde humana, na produção de alimentos ou de medicamentos e na solução de problemas de conservação de espécies ameaçadas. Algumas destas questões já foram abordadas nos outros capítulos. É importante compreender que os marcadores descritos e outros, mais eficientes e muito mais numerosos, estão permitindo a obtenção de grande quantidade de informações sobre a população humana e sobre as demais populações naturais, ou sobre aquelas que são controladas e manipuladas pelo homem.

Os marcadores descritos nos permitem, pois, avaliar o estado de equilíbrio das populações de seres vivos e a maneira como elas se afastam deste equilíbrio. Podemos, enfim, avaliar frequências alélicas, descrever a estrutura populacional e os sistemas de acasalamento a ela associados, medir taxas de migração e verificar a ocorrência de seleção. Podemos, por meio da observação simultânea de vários marcadores e de caracteres importantes, localizar genes responsáveis por estes últimos no mapa cromossômico da espécie estudada. É possível ainda avaliar a variabilidade genética existente em populações naturais sujeitas a pressões que podem resultar em sua extinção. Com isto, é possível tomar

medidas adequadas para minorar as enormes perdas de biodiversidade a que temos assistido nos últimos anos. Podemos, também, estudar a história demográfica de populações humanas e de outras espécies.

Finalmente, podemos mencionar um tipo de aplicação que tem alcançado grande popularidade nos últimos anos, que são as chamadas aplicações forenses. Neste caso, os marcadores altamente polimórficos de que dispomos permitem a identificação individual, com chance de acerto bastante próxima de 100%. Os marcadores do tipo microssatélite tem sido até agora os mais usados, tanto na verificação de paternidade quanto nas investigações criminais.

**Abril, V.V.; Duarte, J.M.B.** 2008. *Chromosome polymorphism in the Brazilian dwarf brocket deer, Mazama nana (Mammalia, Cervidae)*. Genet. Mol. Biol. vol.31 no.1 São Paulo . doi: 10.1590/S1415-47572008000100011 .



8

*Bases da genética  
quantitativa*

## CAPÍTULO 08 – BASES DA GENÉTICA QUANTITATIVA

Autor convidado: Leonardo Meneguini dos Santos

Os caracteres que analisamos até agora, do ponto de vista genético, podem ser explicados pela segregação de alelos de um único loco, eventualmente até mais de um, mas sempre de um pequeno número de locos. Além disto, a relação entre genótipo e fenótipo é relativamente simples, no sentido de que, na presença de determinado genótipo, o caráter se manifesta claramente. Alguns exemplos são bem definidos deste ponto de vista: se um indivíduo tem o genótipo  $L^M L^N$ , vai apresentar grupo sanguíneo MN. Mesmo nos casos em que existe dominância, é possível conhecer, pelo menos aproximadamente o genótipo de um indivíduo com base em seu fenótipo. Você se lembra do polimorfismo de cor da flor em *Linanthus parryae*, em que a cor azul é dominante sobre a cor branca? Neste caso, sabemos que uma planta de flores azuis pode ser homocigota ou heterocigota, num determinado loco. É possível até, observando a descendência de uma planta de flores azuis, saber se ela é homocigota ou heterocigota.

Entretanto, nem todas as características transmitidas de uma geração para outra apresentam este padrão de herança: muitas delas, inclusive algumas muito importantes, não se comportam desta maneira. Veja, por exemplo, a estatura dos seres humanos adultos. Certamente há uma semelhança entre pais e filhos, ou um padrão familiar: pessoas da mesma família apresentam certa semelhança quanto à estatura. Sabemos, também, que o ambiente pode modificar o caráter, e isto introduz uma complicação extra para o geneticista, pois as famílias humanas compartilham não apenas seus genes, mas também vários aspectos de seu ambiente. Se estendermos nossa observação a outras espécies, encontraremos outras características que se comportam de maneira semelhante, e podemos perceber que algumas delas são aspectos muito importantes das populações de seres vivos. Vamos pensar em algumas espécies de plantas cultivadas ou de animais domésticos, com os quais temos certa familiaridade. Podemos enumerar diversos aspectos dos fenótipos cuja variação é bem visível: altura da planta e tamanho das espigas do milho; produção de leite de vacas; número de ovos de galinhas; número de leitões por leitegada; e muitos outros. Em todos estes casos, temos indícios de que tanto os genes quanto o ambiente são fatores importantes na variação do caráter. Existe, porém, dificuldade em determinar quantos e quais são os genes envolvidos, mas sabe-se que isto pode variar de uma população para outra.

Os caracteres mencionados como exemplos têm uma peculiaridade, se comparados aos que vínhamos examinando nos capítulos anteriores: os fenótipos não se enquadram em classes distintas e pouco numerosas, como a cor das flores ou os grupos sanguíneos. Em todos eles, o fenótipo é medido ou contado: avaliamos o tamanho da espiga do milho pelo seu peso em gramas; a produção de leite em litros ou quilogramas; e a produção de ovos pelo número de ovos produzidos num determinado período. Estamos, pois, diante de um tipo de variação em que o que importa é a quantidade, e não

a qualidade. Em relação à maioria dos caracteres deste tipo, costumamos usar a expressão caráter de variação contínua, que pode ser entendida como a possibilidade de observar qualquer valor dentro de determinado intervalo, desde que se tenha um instrumento de medida adequado. Por exemplo, se medirmos do peso corporal usando uma balança capaz de indicar diferenças de um grama, podemos observar valores com diferenças de um grama; mas poderíamos também observar diferenças na casa dos décimos de grama, ou apenas diferenças de dez gramas, ou mais. Em contraste, caracteres como os grupos sanguíneos ou outros com o mesmo tipo de variação, são chamados de qualitativos, ou de variação discreta.

No final do século XIX e início do século XX, houve grande polêmica em torno do tema da genética e da evolução destes caracteres. A herança, para alguns pesquisadores da época, não seria explicada adequadamente pela aplicação dos princípios mendelianos. Isto servia de argumento para negar a importância dos genes na evolução, pois muitos dos caracteres mais importantes nas populações de seres vivos apresentavam variação contínua. A solução começou a surgir com a chamada teoria da herança poligênica, proposta inicialmente por Nilsson-Ehle, em 1909, segundo a qual as diferenças relativas aos caracteres quantitativos podem ser explicadas pela segregação de muitos locos gênicos, cada um com pequeno efeito sobre estas diferenças. Dada a dificuldade de enquadrar os fenótipos em um pequeno número de classes, de identificar genes cuja segregação esteja nitidamente influenciando a variação, e cujas frequências possam ser medidas, a metodologia adotada para estudar estes caracteres e fazer inferências sobre sua herança ou sobre sua evolução difere da adotada até então para os de variação discreta.

Muitos dos métodos utilizados na análise genética dos caracteres quantitativos são baseados na chamada distribuição normal, a famosa curva do sino, da qual você já deve ter ouvido falar. Para melhor compreender estes métodos, é interessante lembrarmos alguns conceitos básicos e técnicas de estatística. Um deles é o de distribuição de frequência, que consiste na organização de um conjunto de dados, de maneira a mostrar a frequência da ocorrência de cada resultado possível de um evento, observado muitas vezes. Podemos tomar, como um exemplo hipotético, uma amostra de 500 peixes adultos, encontrados em um lago, de uma determinada espécie cujos comprimentos variam entre 40 cm e 85 cm. Uma vez que colocar no gráfico a medida de cada peixe seria um procedimento tedioso, podemos dividir este intervalo em classes de 5 cm e contar o número de peixes em cada classe. O gráfico resultante terá o aspecto representado na Figura 1, em que a maior parcela do conjunto de peixes se agrupa nas classes intermediárias, diminuindo nas extremidades da distribuição. Se representarmos cada classe de medida por uma barra, com altura proporcional ao número de indivíduos nela contidos, podemos ter um gráfico do resultado conforme mostrado na Fig. 1.

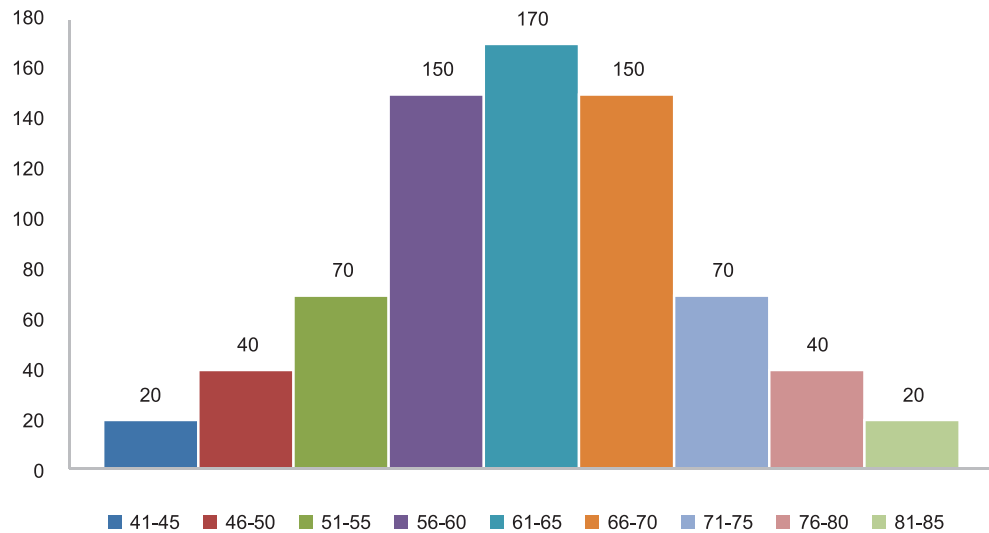


Figura 1: Distribuição do comprimento de peixes de uma espécie P, obtida a partir de uma amostra hipotética de 500 indivíduos adultos.

Outro exemplo útil é o de uma amostra, analisada por Leonardo Meneguini dos Santos, cujo trabalho você pode consultar em <http://pggenetica.icb.ufmg.br/defesas/49M.PD>.

A variável estudada é a altura na cernelha de cavalos da raça Campolina, e o resultado pode ser visto na figura 2. A tabela 1 contém os valores observados da variável, distribuídos em classes, com as respectivas frequências, que serão utilizados mais adiante para exemplificar alguns conceitos importantes deste capítulo.

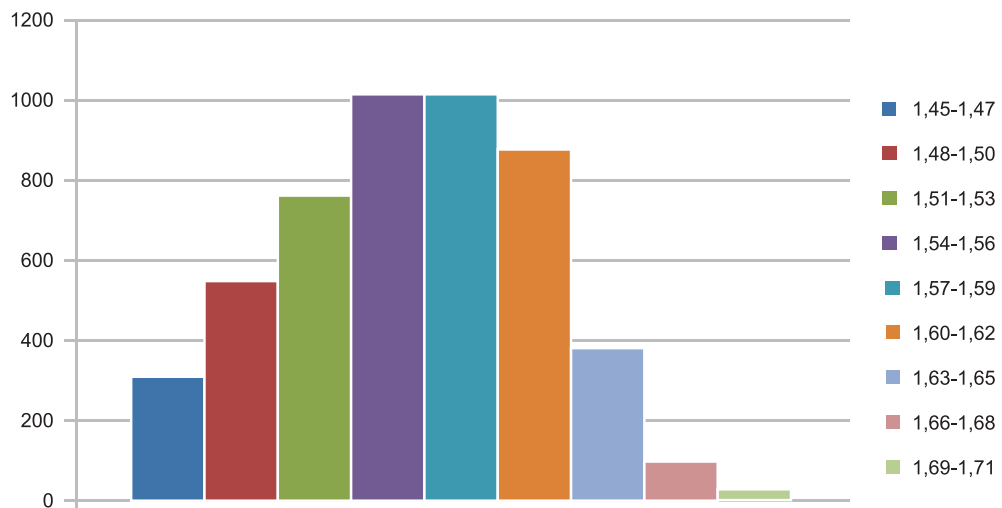


Figura 2: Distribuição de medidas de altura na cernelha de cavalos da raça Campolina, obtidas de uma amostra de 5.044 indivíduos adultos.

Gráficos como os das figuras 1 e 2 são denominados **histogramas**. Reduzindo-se o tamanho do intervalo, o que resultará em maior número de classes, e se o número de indivíduos observado for aumentado, a forma do histograma mudará gradualmente até adquirir, no limite, o aspecto contínuo, que é a **curva normal** ou **curva de Gauss** (que já nos referimos anteriormente). Nas figuras 3 e 4, podemos ver este fato: na figura três, um histograma hipotético com maior número de classes, e na figura 4, uma representação da curva normal. À medida que aumenta o número de classes de um histograma, o gráfico se aproxima da curva normal, que pode ser vista na figura 4.

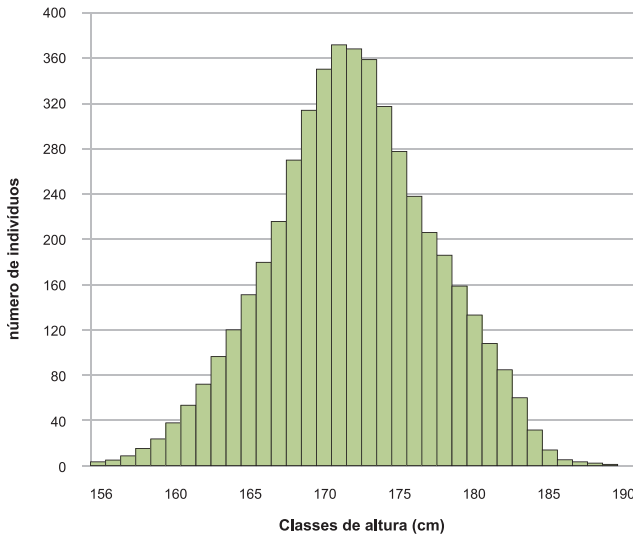


Figura 03

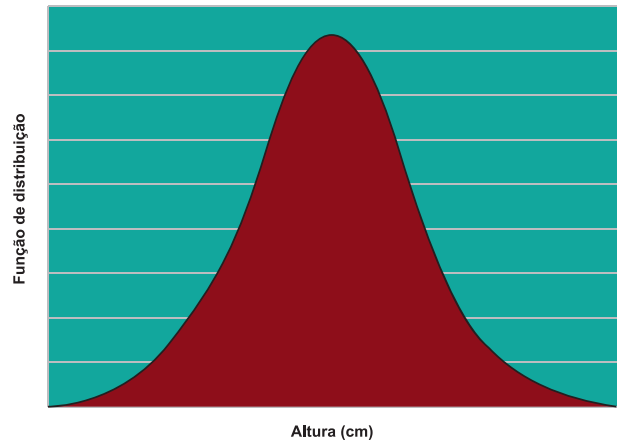


Figura 04

Muitas variáveis biológicas apresentam este tipo de distribuição. Uma distribuição normal pode ser caracterizada basicamente por dois parâmetros – a **média** e a **variância**. A **média** é uma medida da tendência central ou de posição da distribuição, e pode ser calculada somando-se todos os valores e dividindo-se a soma pelo número de valores somados. Se usarmos o símbolo  $\bar{X}$  para a média, teremos:

$$\text{Média} = \bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_N}{N} = \frac{1}{N} \sum x_i$$

(1)

em que  $x_1, x_2, \dots, x_N$  são valores da variável  $x$ ; e  $N$  é o número total de valores. O símbolo  $\sum$  é usado para representar uma soma de diversos valores.

Há outras medidas de tendência central interessantes, que são a **moda** e a **mediana**. A moda é o valor mais frequente, e a mediana é a medida abaixo e acima da qual existe o mesmo número de valores. Numa distribuição normal, a média, a moda e a mediana coincidem.

Para caracterizar uma distribuição, as medidas de posição são insuficientes, pois conjuntos com medidas de posição semelhantes podem apresentar dispersões muito diferentes. Para completar a caracterização, existe uma medida de dispersão, que é a **variância**. A variância é a soma dos quadrados dos desvios em relação à média, dividida por N-1, e costuma ser simbolizada por  $S^2$  (ou também por  $\sigma^2$ ):

$$S^2 = \frac{(x_1 - \bar{x})^2 + (x_2 - \bar{x})^2 + \dots + (x_n - \bar{x})^2}{N} = \frac{1}{N} \sum (x_i - \bar{x})^2 \quad (2)$$

Existe uma expressão equivalente à (2), que é usada mais frequentemente, por tornar o cálculo mais simples, que é:

$$S^2 = \frac{1}{N-1} \left[ \sum x_i^2 - \frac{1}{N} (\sum x_i)^2 \right] \quad (3)$$

A raiz quadrada da variância (também chamada **desvio padrão** ou S) é usada com frequência por ter propriedades interessantes. Numa distribuição normal, espera-se que aproximadamente 68% dos dados estejam entre  $\bar{X} - S$  e  $\bar{X} + S$ ; espera-se ainda que 95% dos dados estejam entre  $\bar{X} - 2S$  e  $\bar{X} + 2S$ ; e finalmente que 99,7% estejam entre  $\bar{X} - 3S$  e  $\bar{X} + 3S$ . Em resumo, quanto menor é o valor do desvio padrão, mais os dados se aglomeram nas proximidades da média. As figuras que se seguem permitem visualizar este fato.

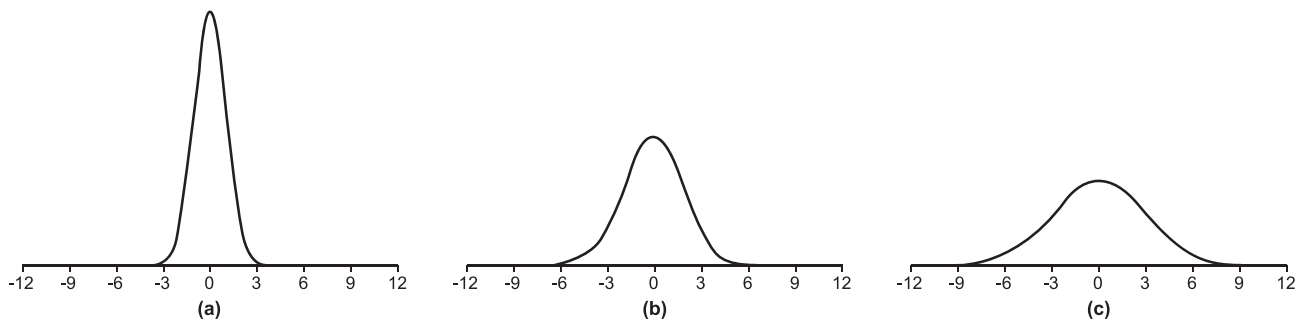


Figura 5 - Os três gráficos mostram como o desvio padrão representa a dispersão dos dados de uma amostra. No primeiro caso, vemos dados fortemente concentrados, no segundo os dados já apresentam uma dispersão maior e no terceiro, estão bastante dispersos. O valor do desvio padrão de (b) é o dobro do de (a) e o de (c) é três vezes o de (a).

Além de conhecer a média e a variância das variáveis, podemos obter mais informações, com base nos princípios estatísticos aplicados à distribuição normal. Para começar, podemos retomar a ideia de modelo e aplicá-la à característica que nos interessa. A variável a ser modelada é uma medida fenotípica, obtida de uma amostra de indivíduos de uma população. Se representarmos a medida

fenotípica por Y, podemos escrever o modelo, de maneira muito simplificada, como:

$$Y = G + E \quad (4)$$

em que G significa genótipo e E, ambiente.

O componente G pode representar o efeito do genótipo em um único loco, mas nas características quantitativas, cuja herança é do tipo poligênico, representa a soma dos efeitos do genótipo em diversos locos. Nosso interesse principal está focalizado na variação, isto é, nas diferenças entre os indivíduos da população. Por exemplo: se o caráter que nos interessa é a estatura dos indivíduos adultos de uma população humana, é muito importante compreender como e porque surge variação entre os indivíduos da população em relação a este caráter; como é que esta variação se transmite de uma geração para a outra; e como se modifica, isto é, como a variação do caráter evolui nas populações. Considerando o modelo descrito, podemos dizer (usando uma simplificação) que a variância (V) do caráter é a soma das variâncias dos componentes, isto é:

$$V_Y = V_G + V_E \quad (5)$$

É possível ainda decompor o efeito do genótipo em partes relacionadas com o modo de ação dos genes. Uma destas partes é **aditiva** (A), isto é, está relacionada com o efeito médio, na população considerada, de cada um dos alelos que constitui o genótipo. Outra parte está associada com o efeito do genótipo em cada um dos locos, isto é, resulta de uma interação entre os alelos: é o que chamamos (ver os capítulos sobre genética mendeliana) de **dominância** (D). Finalmente, é possível reconhecer um terceiro tipo de efeito, que decorre da **interação** (I) entre diferentes locos. O modelo  $Y = G + E$  pode ser escrito como  $Y = A + D + I + E$ , que pode ser traduzido como “o valor fenotípico é a soma dos efeitos genéticos aditivos, de dominância e de interação entre locos mais o efeito do ambiente”. Isto nos permite refinar o modelo mais simples, definido anteriormente:

$$V_Y = V_A + V_D + V_I + V_E \quad (6)$$

Uma questão primordial no estudo de características quantitativas é saber em que medida a variação observada é influenciada pelos genótipos dos indivíduos. Dito de outra maneira, é necessário saber que parcela das diferenças observadas entre os indivíduos de uma população, quanto a uma determinada característica, são diferenças entre seus genótipos ou diferenças entre seus genes, e que parcela é devida a diferenças entre as condições do ambiente em que estes indivíduos estão submetidos. Você deve perguntar-se, neste momento, por que mencionar diferenças entre seus genótipos e diferenças entre seus genes? Diferenças entre os genes de um indivíduo são diferenças

quanto à ação individual dos alelos de cada loco. A variância aditiva ( $V_A$ ) está associada com estas diferenças. Por outro lado, diferenças entre genótipos são diferenças que dependem da interação entre alelos em cada loco e resultam em variância devida à dominância ( $V_D$ ); ou dependem da interação entre diferentes locos e resultam em variância devida à interação entre diferentes locos ( $V_I$ ).

Um exemplo pode ajudar a compreender o significado do que foi dito neste parágrafo. No capítulo “Bases da Genética de Populações I”, mencionamos o loco denominado DGAT1 (sigla de diacilglicerol aciltransferase 1), em que são reconhecidos dois alelos, representados por A e K. Há muitos estudos feitos com o objetivo de avaliar a influência da variação no loco DGAT1 sobre diferentes aspectos da produção leiteira. Um destes estudos mediu, entre outros, a quantidade total de leite e o percentual de gordura no leite produzido por vacas de uma população chinesa de gado leiteiro. Os resultados mostraram que o valor médio de cada um dos genótipos foi:

Genótipos	% de gordura	Produção de leite (kg)
AA	4,24	8060
AK	3,95	8115
KK	3,69	8522

Tabela 1: Produção de leite de vacas de diferentes genótipos no loco DGAT1, numa população chinesa de vacas da raça Holstein (Sun e cols., 2009).

Observando a Tabela 1, conclui-se que a diferença de produção de leite entre vacas, nas condições da população observada pelos pesquisadores, é influenciada pelas frequências alélicas no loco DGAT1. Com maior frequência do alelo A, a produção de leite será menor e a porcentagem de gordura, maior; o inverso é verdadeiro se aumentar a frequência do alelo K.

Podemos usar um exemplo visto anteriormente para compreender melhor este ponto. No capítulo “Bases da Genética de Populações I”, foi mencionado o estudo feito por Lacorte (2006), em que as frequências alélicas do loco mencionado foram avaliadas em algumas populações brasileiras. No final do capítulo, dois exercícios sugerem que você calcule as frequências dos alelos A e K em duas populações brasileiras de bovinos. As frequências genotípicas de uma amostra obtida da primeira população são 59 AA, 27 AK e 11 KK, e da segunda, 2 AA, 4 AK e 94 KK. Vamos, então, calcular as médias de porcentagem de gordura e de produção total de leite, imaginando que as amostras são de vacas adultas, cuja produção foi medida durante toda a lactação. Neste caso, podemos calcular a média simplesmente tomando os valores de cada genótipo na Tabela 1 e multiplicando pelo número de indivíduos de cada um deles. No primeiro caso, temos, para a porcentagem de gordura:

$$X = (59 \times 4,24 + 27 \times 3,95 + 11 \times 3,69) / 100 = (250,16 + 106,65 + 40,59) / 100 = 3,97$$

(isto é, 3,97% de gordura no leite)

Vamos agora calcular a média da produção de leite:

$$Y = (59 \times 8060 + 27 \times 8115 + 11 \times 8522) / 100 = (475540 + 219105 + 93742) / 100 = 7883,87$$

(isto é, 7883,87 kg de leite por lactação)

Você pode, agora, fazer os mesmos cálculos para a outra população. Em seguida, é interessante comparar as duas e explicar a diferença. Na verdade, este exemplo não é inteiramente realista, pois os genótipos podem se manifestar de maneira diferente nas duas circunstâncias mencionadas, por pelo menos duas razões: existem certamente diferenças quanto ao ambiente em que as populações vivem; e existem numerosas diferenças quanto aos genes presentes nos outros locos, nas populações descritas. De qualquer maneira, ele é útil para treinar seu raciocínio em relação aos caracteres quantitativos e para ajudá-lo a se acostumar com a idéia de que o que importa em casos como este são as frequências dos alelos e a maneira como eles se combinam em genótipos.

É importante agora conhecermos a variância das duas variáveis nas populações mencionadas. Se em lugar dos valores individuais trabalharmos com valores agrupados em classes, como no caso exemplificado nos histogramas das Figs. 1 e 2, podemos fazer o cálculo da variância de acordo com a expressão (3). Substituindo os valores da variável Y (neste caso, a porcentagem de gordura), temos:

$$S^2(X) = 1/(100 - 1)[(59 \times 4,24^2 + 27 \times 3,95^2 + 11 \times 3,69^2) - (1/100) \times 3,97^2] = \\ = 1/99 (1631,72 - 1576,09) \approx 0,56.$$

Então, o desvio padrão será:

$$S = \sqrt{0,56} \approx 0,75.$$

Lembrando a propriedade do desvio padrão mencionada anteriormente, podemos esperar que, na população da qual foi retirada a amostra analisada, 95% das vacas produza leite com \_\_\_\_\_% de gordura (complete a frase). Você pode fazer o mesmo cálculo para a segunda população e comparar os dois resultados. Faça os mesmos cálculos para a produção de leite e discuta os resultados com seus colegas.

Uma questão primordial quando se procura conhecer determinada característica é saber se a variação observada na mesma, na população em questão, é influenciada por genes, ou seja, é necessário saber em que medida a variação da característica é herdável. Esta determinação é feita através do cálculo da **herdabilidade**, que constitui um objetivo importante da genética quantitativa. A herdabilidade pode ser expressa como a proporção da variância total, que é atribuída aos efeitos médios dos genes. As diferenças observadas entre os indivíduos de uma população é a combinação de efeitos genéticos e de ambiente, e a estimativa de herdabilidade indica se a maior parcela da variabilidade deve-

se aos efeitos genéticos ou aos de ambiente. A herdabilidade é uma propriedade não apenas da característica como também da população, da circunstância do ambiente à qual os indivíduos estão sujeitos, e da maneira pela qual o fenótipo é medido; seus valores podem ser estimados com base no grau de semelhança entre parentes. Os métodos de estimação de herdabilidade baseiam-se, de um modo geral, na comparação entre a semelhança fenotípica e a semelhança genética, através de análises de variância e regressão. As estimativas de herdabilidade são importantes nos programas de melhoramento genético por que permitem determinar o quanto da variação fenotípica da característica é devida aos efeitos genéticos, e também prever os ganhos genéticos esperados quando se faz seleção. São úteis também para conhecer os valores genéticos dos indivíduos da população. Há muitos trabalhos de pesquisa interessantes sobre este tema feitos no Brasil. Um exemplo é o que você pode encontrar no seguinte endereço na web:

<http://www.scielo.br/pdf/rbz/v38n12/a05v38n12.pdf>

Uma vez que os valores da característica em que estamos interessados tenham uma distribuição normal, é possível usar os métodos desenvolvidos com base neste tipo de distribuição, para obter informações importantes. A decomposição da variação de acordo com o modelo de fenótipo expresso na equação (5) ou, melhor ainda, o modelo mais detalhado contido na expressão (6), tem constituído um dos objetivos centrais da Genética Quantitativa. As dificuldades são grandes, mas os resultados têm sido muito importantes, tanto do ponto de vista aplicado (por exemplo, à produção animal e vegetal) quanto do ponto de vista de nosso conhecimento da Biologia Evolutiva.

Composto em caracteres Aller, Arial, Calibri, PT Sans e Times New Roman.  
Editorado pelo Centro de Apoio à Educação a Distância da UFMG (CAED-UFMG).

Impresso pela Triunfal Gráfica & Editora.

Capa em Supremo, 250g, 4 X 0 cores - Miolo Off Set 120g, 4X4 cores.

Julho - 2011

ISBN 978-85-64724-04-4



9 788564 724044

