

Mark Ridley

Department of Zoology, University of Oxford, UK

EVOLUÇÃO

3ª Edição

Tradução:

Henrique Bunselmeyer Ferreira

Professor Adjunto, Departamento de Biologia Molecular e Biotecnologia e
Centro de Biotecnologia, UFRGS. Doutor em Genética e Biologia Molecular, UFRGS.

Luciane Passaglia

Professora Adjunta, Departamento de Genética, UFRGS.
Doutora em Genética e Biologia Molecular, UFRGS.

Rivo Fischer

Licenciado em História Natural. Mestre em Genética. Doutor em Ciências.
Professor Adjunto Aposentado, Instituto de Biociências, UFRGS.
Professor Colaborador Convidado, Departamento de Genética, UFRGS.

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Aldo Mellender de Araújo

Professor Titular, Departamento de Genética, UFRGS.
Doutor em Genética.

Versão impressa
desta obra: 2006



2007

2

Genética Molecular e Mendeliana

O capítulo é uma introdução à genética, o que necessitamos para a compreensão da biologia evolutiva contida neste livro. Ele começa com o mecanismo molecular da hereditariedade e, em seguida, passa para os princípios mendelianos. Depois considera como a teoria de Darwin quase exige que a herança seja mendeliana, pois a seleção natural dificilmente operaria no contexto de um mecanismo de herança por mistura.

2.1 A herança é causada por moléculas de DNA, que são fisicamente passadas dos progenitores para a sua prole

A molécula chamada de DNA (ácido desoxirribonucléico) proporciona o mecanismo físico de herança em quase todas as criaturas vivas. O DNA é o portador da informação utilizada para a construção de um novo corpo e para diferenciá-lo em várias partes. As moléculas de DNA existem no interior de quase todas as células do corpo e em todas as células reprodutivas (ou gametas). A sua localização precisa na célula depende do tipo celular.

Células procarióticas e eucarióticas apresentam o DNA organizado de maneiras diferentes

Existem dois tipos principais de células: as *eucarióticas* e as *procarióticas* (Figura 2.1). As células eucarióticas possuem uma estrutura complexa, incluindo organelas internas e uma região distinta, envolta por uma membrana, chamada de núcleo. O DNA eucariótico está no interior do núcleo. As células procarióticas são mais simples e não possuem núcleo. O DNA procariótico fica no interior da célula, mas não em uma região particular. Todos os organismos multicelulares complexos, inclusive todos os vegetais e animais, são constituídos por células eucarióticas. Fungos também são eucariotos; alguns fungos são multicelulares (como os cogumelos), e outros são unicelulares (como a levedura *Saccharomyces cerevisiae*). Os protozoários, a maioria dos quais (como as amebas) são unicelulares, constituem o outro grupo principal de eucariotos. As bactérias e as arqueobactérias são os dois tipos de seres vivos cujas células são procarióticas.

No interior do núcleo de uma célula eucariótica, o DNA está fisicamente organizado em estruturas chamadas de *cromossomos*. Os cromossomos podem ser visualizados por meio de um

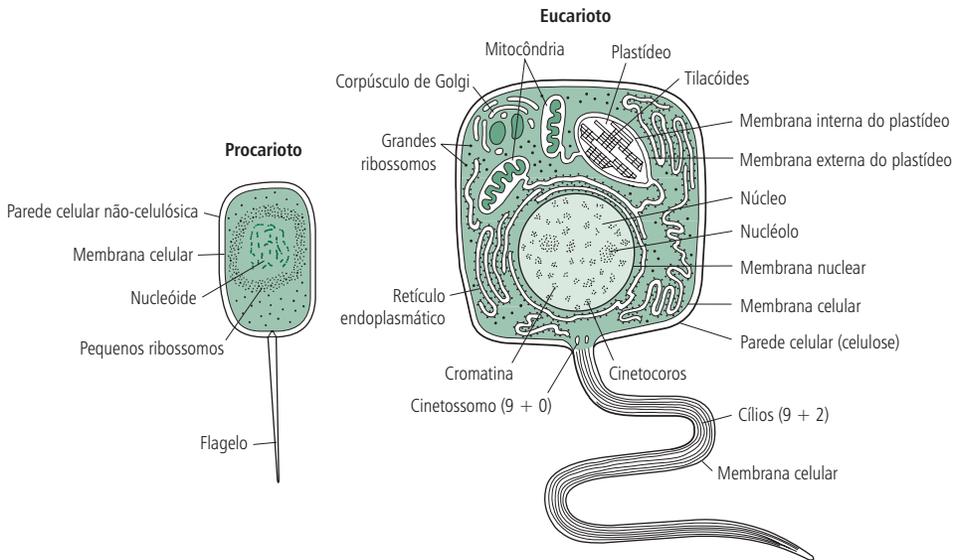


Figura 2.1

As células de um corpo possuem uma estrutura fina (ou “ultra-estrutura”) formada por várias organelas. Nem todas as organelas ilustradas aqui ocorrem em todas as células. Células de animais e fungos, por exemplo, não possuem os plastídeos, que todos os organismos fotossintetizantes possuem. Eucariotos (isto é, todos os vegetais e animais) possuem células complexas, com um núcleo separado. O DNA é ilustrado aqui, no interior do núcleo, em uma forma difusa, chamada de cromatina; quando as células se dividem, a cromatina coalesce em estruturas chamadas de cromossomos. Procariotos são organismos mais simples, particularmente bactérias, que não possuem um núcleo distinto; o seu DNA fica solto no interior da célula.

microscópio óptico em certos estágios do ciclo celular. Indivíduos de espécies diferentes apresentam, caracteristicamente, números diferentes de cromossomos – o homem, por exemplo, possui 46, enquanto a mosca-das-frutas *Drosophila melanogaster* possui oito. Outras espécies apresentam outros números. A estrutura mais fina do DNA é muito pequena para ser visualizada diretamente, mas pode ser inferida a partir do método de difração de raio X. A estrutura molecular do DNA foi elucidada por Watson e Crick, em 1953.

A molécula de DNA consiste em uma seqüência de unidades; cada unidade, chamada de *nucleotídeo*, consiste em um fosfato e em um açúcar, com uma *base* ligada a ele. Os grupos de fosfato e açúcar alternados de nucleotídeos sucessivos formam o arcabouço da molécula de DNA. A molécula de DNA completa consiste em duas fitas complementares pareadas, cada uma delas formada por uma seqüência de nucleotídeos. Os nucleotídeos de fitas opostas são unidos quimicamente uns aos outros. As duas fitas existem como uma hélice dupla (Figura 2.2).

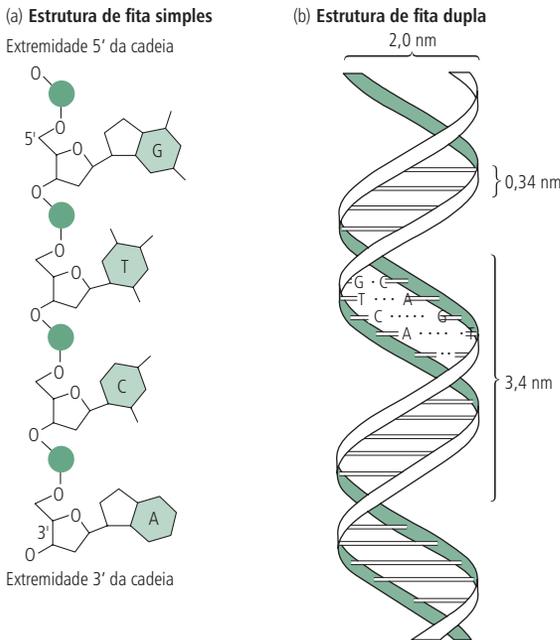


Figura 2.2

A estrutura do DNA. (a) Cada fita de DNA é formada por uma seqüência de unidades nucleotídicas. Cada nucleotídeo consiste em um fosfato (P), um açúcar e uma base (das quais existem quatro tipos, aqui chamados de G, C, T e A). (b) A molécula de DNA completa possui duas fitas complementares, arranjadas em uma hélice dupla.



2.2 O DNA codifica estruturalmente a informação utilizada para formar as proteínas do corpo

Como o DNA codifica a informação para construir um corpo? O DNA de uma célula individual humana contém em torno de 3×10^9 unidades nucleotídicas. Essa extensão total pode ser dividida em *genes* e em vários tipos de DNA *não-codificador*. Inicialmente, iremos considerar os genes. Alguns genes estão posicionados na vizinhança imediata de outros genes; outros

estão separados por regiões de extensão variável de DNA não-codificador. Os genes contêm a informação que codifica as proteínas.

Uma maneira pouco abrangente mas didática de descrever a biologia de proteínas é afirmar que os corpos são construídos a partir de proteínas e são regulados, mantidos e defendidos também por proteínas. Diferentes partes do corpo possuem características diferentes porque são formadas por proteínas diferentes. A pele, por exemplo, é formada principalmente por uma proteína chamada de queratina; o oxigênio é transportado nas células vermelhas do sangue por uma proteína chamada de hemoglobina; os olhos são sensíveis à luz devido a proteínas pigmentares como a rodopsina (na realidade, a rodopsina é formada por uma proteína chamada de opsina, combinada com um derivado da vitamina A); e os processos metabólicos são catalisados por toda uma bateria de proteínas chamadas de enzimas (por exemplo, o citocromo *c* é uma enzima respiratória, e a álcool-desidrogenase é uma enzima digestiva). Outras proteínas, como as imunoglobulinas, defendem o corpo contra parasitas. A expressão dos genes é regulada por outros tipos de proteínas, como os fatores de transcrição codificados pelos genes *Hox*, que serão discutidos no Capítulo 20.

A maioria dos genes codifica proteínas...

As proteínas são formadas por seqüências particulares de aminoácidos. Vinte aminoácidos diferentes são encontrados na maioria dos tipos de seres vivos. Cada aminoácido comporta-se quimicamente de maneira distinta, de modo que diferentes seqüências de aminoácidos resultam em proteínas com propriedades bastante diferentes. A seqüência de aminoácidos exata de uma proteína determina a sua natureza. A hemoglobina, por exemplo, é formada por duas moléculas de α -globina, que têm uma extensão de 141 aminoácidos, no homem, e duas moléculas de β -globina, que têm 144 aminoácidos de extensão; a insulina possui uma outra seqüência, de 51 aminoácidos. A hemoglobina liga-se ao oxigênio no sangue, enquanto a insulina estimula as células (particularmente as musculares, mas também outras) a absorver glicose do sangue. Os diferentes comportamentos da hemoglobina e da insulina são causados pelas propriedades químicas de seus diferentes aminoácidos, arranjados em suas seqüências características. (Como discutido em maiores detalhes nos Capítulos 4 e 7, a seqüência de uma determinada proteína pode variar em uma espécie ou entre espécies. Assim, a hemoglobina de peru difere da humana, embora ela se ligue ao oxigênio em ambas as espécies. Existem também variantes de hemoglobina dentro de uma espécie, uma condição chamada de *polimorfismo protéico*. Entretanto, as seqüências de todas as variantes de hemoglobina de uma mesma espécie ou de espécies diferentes são similares o suficiente para que elas sejam reconhecidas como hemoglobinas.)

... mas existem complicações, como a junção alternativa

A idéia de que um gene codifica uma proteína é uma simplificação. Algumas proteínas são montadas a partir de produtos de mais de um gene. Por exemplo, a hemoglobina é montada a partir de quatro genes, localizados em duas posições principais no DNA. Além disso, um gene pode ser utilizado para produzir mais de uma proteína. O processo de junção (*splicing*) alternativa, por exemplo, gera várias proteínas a partir de um gene. A junção (*splicing*) alternativa pode ser ilustrada pelo gene *slo*, cuja função é importante para o desenvolvimento de nosso sistema sensorio acústico. Somos sensíveis a uma gama de freqüências porque possuímos uma série de pêlos minúsculos em nossos ouvidos internos; alguns desses pêlos são curvados por sons de alta freqüência, enquanto outros se inclinam por sons de baixa freqüência. A freqüência a que o pêlo é sensível depende das propriedades químicas das proteínas pelas quais ele é formado. O gene *slo* é um dos genes essenciais para esse processo, pois ele codifica uma proteína das células que originam os pêlos. Seria possível imaginar que deveríamos ter uma série de genes, codificando uma série de proteínas, que produzem uma série de células pilosas, cada uma delas com um grau de sensibilidade sonora. Na realidade, o que ocorre é que o *slo* é lido de várias maneiras. Esse gene é formado por várias subunidades, que podem ser combinadas de várias maneiras diferentes. Não se sabe exatamente de quantas maneiras diferentes *slo* pode ser lido, mas a sua junção alternativa é responsável por parte da diversidade

de molecular por trás de nossa sensibilidade auditiva. Assim, não é estritamente correto dizer que um gene codifica uma proteína. Apesar disso, para muitos propósitos, não é um erro grave descrever o DNA como sendo formado por genes (e regiões não-codificadoras) e os genes como codificadores de proteínas.

Como, exatamente, os genes no DNA codificam proteínas? A resposta é que a sequência de nucleotídeos em um gene especifica a sequência de aminoácidos na proteína. Existem quatro tipos de nucleotídeos no DNA. Eles diferem entre si apenas na porção correspondente à base; o açúcar e o grupo fosfato são os mesmos em todos os quatro. As quatro bases são adenina (A), citosina (C), guanina (G) e timina (T). A adenina e a guanina pertencem ao grupo químico chamado de purinas; a citosina e a timina são pirimidinas. Na hélice dupla, um nucleotídeo de A, em uma fita, sempre pareia com um nucleotídeo de T na outra; e uma C sempre pareia com uma G (como na Figura 2.2b). Se a sequência nucleotídica de uma fita é ...AGGCTCCTA..., então a fita complementar será ...TCCGAGGAT... Como o açúcar e o fosfato são constantes, é muitas vezes mais conveniente imaginar a fita de DNA como uma sequência de bases, como a sequência ...AGGCTCCTA... mencionada.

2.3 A informação no DNA é decodificada pela transcrição e pela tradução

Existem quatro tipos de nucleotídeos, mas 20 aminoácidos distintos. Um código de um para um, com um nucleotídeo codificando um aminoácido seria, portanto, impossível. Na realidade, uma trinca de bases codifica um aminoácido; a trinca de nucleotídeos para um aminoácido é chamada de *códon*. Os quatro nucleotídeos podem ser arranjados em 64 (4 x 4 x 4) trinca diferentes e cada uma delas codifica um único aminoácido. A relação entre trinca e aminoácido foi decifrada e é chamada de *código genético*.

A informação codificada no DNA...

O mecanismo pelo qual a sequência de aminoácidos é lida a partir da sequência nucleotídica do DNA é compreendido em seus detalhes moleculares. Para nossos propósitos, o detalhamento completo é desnecessário, mas devemos distinguir os dois estágios principais. O RNA (ácido ribonucléico) é uma classe de moléculas que possui composição similar à do DNA. O RNA mensageiro (mRNA) é uma das formas principais do RNA. O RNA mensageiro é transcrito a partir do DNA, e esse processo é chamado de *transcrição*. O RNA mensageiro é de fita simples e, ao contrário do DNA, utiliza uma base chamada de uracila (U) em vez de timina (T). A sequência de DNA AGGCTCCTA teria, portanto, um mRNA com a seguinte sequência transcrita a partir dela: UCCGAGGAU. O código genético é geralmente expresso em termos dos códons do mRNA (Tabela 2.1). A sequência de mRNA UCCGAGGAU, por exemplo, codifica três aminoácidos: serina, ácido glutâmico e ácido aspártico. O início e o final de um gene são sinalizados por sequências de bases distintas que (em um certo sentido) pontuam a mensagem de DNA. Como mostrado na Tabela 2.1, três das 64 trinca do código genético são para “parada”. Somente 61 das 64 codificam aminoácidos.

...é primeiramente transcrita em mRNA...

A transcrição acontece no núcleo. Depois de a molécula de mRNA ter sido montada com base no gene, ela deixa o núcleo e viaja até uma das estruturas do citoplasma chamadas de ribossomos (ver Figura 2.1); os ribossomos são formados por outro tipo de RNA, o RNA ribossômico (rRNA). O ribossomo é o sítio do segundo estágio principal da produção de proteínas. É aí que a sequência de aminoácidos é lida a partir da sequência de mRNA e que a proteína é montada. O processo é chamado de *tradução*. Na realidade, a tradução é feita por um outro tipo de RNA, o RNA de transferência (tRNA).¹

...e depois traduzida em proteína

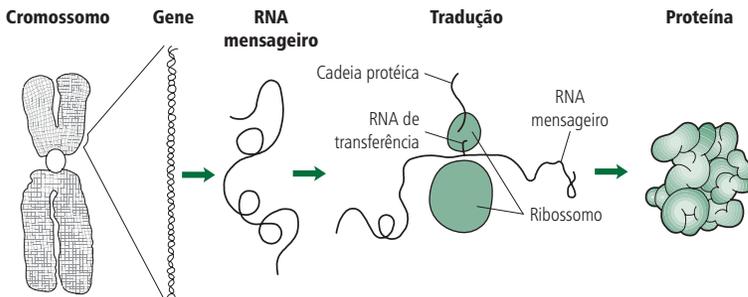
¹ Isso completa os três tipos principais de RNA: mRNA, rRNA e tRNA. A propósito, tanto as moléculas de rRNA como as de tRNA originam-se da transcrição de genes no DNA. Portanto, não é sempre verdade que os genes codificam proteínas, como afirmado anteriormente – alguns genes codificam RNA.

Tabela 2.1

O código genético. O código é aqui expressado para o mRNA. Cada trinca codifica um aminoácido, exceto para o caso dos três códons de “parada”, que sinalizam o final de um gene

Primeira base do códon	Segunda base do códon				Terceira base do códon
	U	C	A	G	
U	Fenilalanina	Serina	Tirosina	Cisteína	U
	Fenilalanina	Serina	Tirosina	Cisteína	C
	Leucina	Serina	Parada	Parada	A
	Leucina	Serina	Parada	Triptofano	G
C	Leucina	Prolina	Histidina	Arginina	U
	Leucina	Prolina	Histidina	Arginina	C
	Leucina	Prolina	Glutamina	Arginina	A
	Leucina	Prolina	Glutamina	Arginina	G
A	Isoleucina	Treonina	Asparagina	Serina	U
	Isoleucina	Treonina	Asparagina	Serina	C
	Isoleucina	Treonina	Lisina	Arginina	A
	Metionina	Treonina	Lisina	Arginina	G
G	Valina	Alanina	Ácido aspártico	Glicina	U
	Valina	Alanina	Ácido aspártico	Glicina	C
	Valina	Alanina	Ácido glutâmico	Glicina	A
	Valina	Alanina	Ácido glutâmico	Glicina	G

A molécula de tRNA possui um sítio de reconhecimento formado por uma trinca de bases, que se liga à trinca complementar no mRNA, e possui o aminoácido apropriado ligado à sua outra extremidade (a Figura 3.7, p. 77, mostra a estrutura do tRNA). As células utilizam menos do que o número máximo teórico de 61 tipos diferentes de tRNA. Um único tRNA pode ser utilizado para mais de um códon, como, por exemplo, em casos nos quais o mesmo aminoácido é codificado por dois códons estreitamente relacionados. A capacidade de um único tRNA ligar-se a mais de um códon é chamada de “oscilação”. De fato, as células utilizam em torno de 45 tipos de tRNA. Resumindo, a montagem de proteínas consiste em moléculas de tRNA alinhando-se sobre o mRNA em um ribossomo. Outras moléculas são também necessárias para suprir energia e para permitir a ligação correta dos RNAs. A Figura 2.3 resume a transferência de informação na célula.

**Figura 2.3**

A transferência de informação na célula.

Além do DNA em cromossomos no núcleo, existem quantidades muito menores de DNA em certas organelas no citoplasma (ver Figura 2.1). As mitocôndrias – as organelas que controlam a respiração – possuem algum DNA, e, em vegetais, as organelas chamadas de cloroplastos, as quais controlam a fotossíntese, também possuem o seu próprio DNA. O DNA mitocondrial é herdado maternamente: as mitocôndrias são transmitidas de uma geração para outra pelos óvulos e não pelos espermatozóides.



2.4 Existem grandes quantidades de DNA não-codificador em algumas espécies

Muito do DNA não codifica genes

O genoma humano possui em torno de 3 bilhões (3×10^9) de nucleotídeos de extensão. O projeto genoma humano fez uma estimativa primária do número de genes em um ser humano como sendo em torno de 30.000 (3×10^4). A extensão média de um gene humano é de aproximadamente 5.000 (5×10^3) nucleotídeos. Assim, somente em torno de 5% ($1,5 \times 10^8/3 \times 10^9$) do DNA humano codifica genes. Ainda que a estimativa preliminar de 30.000 genes subestimasse o número real por um fator de dois, somente 10% do nosso DNA codificaria genes. A maior parte do DNA humano não é utilizada para codificar proteínas ou moléculas que controlam a produção de proteínas. A maior parte do DNA humano é “não-codificador”.

A fração de DNA não-codificador varia de espécie para espécie. Bactérias e vírus apresentam pouco DNA não-codificador; genomas bacterianos e virais estão organizados de maneira econômica. Por outro lado, no outro extremo, algumas salamandras contêm 20 vezes mais DNA do que os seres humanos. Como é difícil acreditar que salamandras possuem mais genes do que nós, podemos inferir que mais de 99% do DNA de salamandras é não-codificador.

A função do DNA não-codificador é incerta. Alguns biólogos argumentam que ele não tem função e referem-se a ele como “DNA-lixo”. Outros argumentam que ele possui funções estruturais ou reguladoras. Alguma coisa se sabe a respeito da seqüência do DNA não-codificador. A sua maior parte é repetitiva. Parte dele consiste em segmentos de repetições de uma unidade de seqüência (por exemplo, ...ACCACCACC...) curta (de 2 a 20 nucleotídeos) posicionadas lado a lado (ou “em tandem”). Outra parte consiste em repetições de seqüências mais longas (de até cem ou poucas centenas de nucleotídeos). Poderemos compreender parcialmente como o DNA não-codificador se origina depois de termos considerado o nosso próximo tópico: a mutação.

2.5 Erros mutacionais podem ocorrer durante a replicação do DNA

Diferentes tipos de mutação podem ser distinguidos, como as...

...mutações pontuais...

Quando uma célula se reproduz, o seu DNA e seus genes são replicados fisicamente. Em geral, uma cópia exata do DNA parental é produzida, mas alguns erros de cópia podem ocorrer. O conjunto de enzimas que replica o DNA inclui enzimas de revisão e de reparação. Essas enzimas detectam e corrigem a maioria dos erros de cópia, mas alguns deles persistem mesmo após a revisão e a reparação. Esses erros são chamados de mutações. A nova seqüência de DNA que resulta de uma mutação pode codificar uma forma diferente de uma proteína, com propriedades diferentes da original. As mutações podem acontecer em qualquer célula, mas as mutações mais importantes para a teoria da evolução são as que ocorrem na produção dos gametas. Essas mutações são passadas para a prole, que pode diferir dos progenitores devido às mutações.

Vários tipos de mutação podem ocorrer. Um desses tipos é a *mutação pontual*, na qual uma base na seqüência de DNA é trocada por outra base. O efeito de uma mutação pontual depende do tipo de troca de base (Figura 2.4a-c). Mutações sinônimas ou silenciosas (Figura 2.4a) são mutações entre duas trincas que codificam o mesmo aminoácido e não têm efeito

sobre a seqüência da proteína. Mutações pontuais não-sinônimas ou significativas alteram o aminoácido. Devido à estrutura do código genético (Tabela 2.1), a maioria das mutações sinônimas ocorre na terceira posição de base do códon. Em torno de 70% das trocas na terceira posição são sinônimas, ao passo que todas as trocas na segunda e a maioria (96%) daquelas na primeira posição são significativas. Uma outra distinção para mutações pontuais é entre transições e transversões. Transições são trocas de uma pirimidina por outra ou de uma purina por outra: entre C e T e entre A e G. Transversões substituem uma base de purina por uma pirimidínica ou vice-versa: de A ou G para T ou C (e de T ou C para A ou G). A distinção é interessante, pois trocas transicionais são mais comuns na evolução do que transversões.

...mutações de mudança de fase...

Aminoácidos sucessivos são lidos a partir de trinças de bases consecutivas. Portanto, se uma mutação insere um par de bases no DNA, isso pode alterar o significado de cada base “à jusante” da mutação (Figura 2.4d). Essas mutações são chamadas de *mutações de mudança de fase* e irão, em geral, produzir uma proteína completamente sem sentido e não-funcional. Um outro tipo de mutação ocorre quando uma trinca codificadora é mutada em um códon de parada (Figura 2.4e); os fragmentos de proteína resultantes serão, mais uma vez, provavelmente não-funcionais.

...deslizamento...

Alguns segmentos de DNA não-codificador consistem em repetições de unidades de seqüência curtas. Essas seqüências são particularmente vulneráveis a um tipo de erro chamado de *deslizamento* (Figura 2.5). No deslizamento, a fita de DNA que está sendo copiada desliza

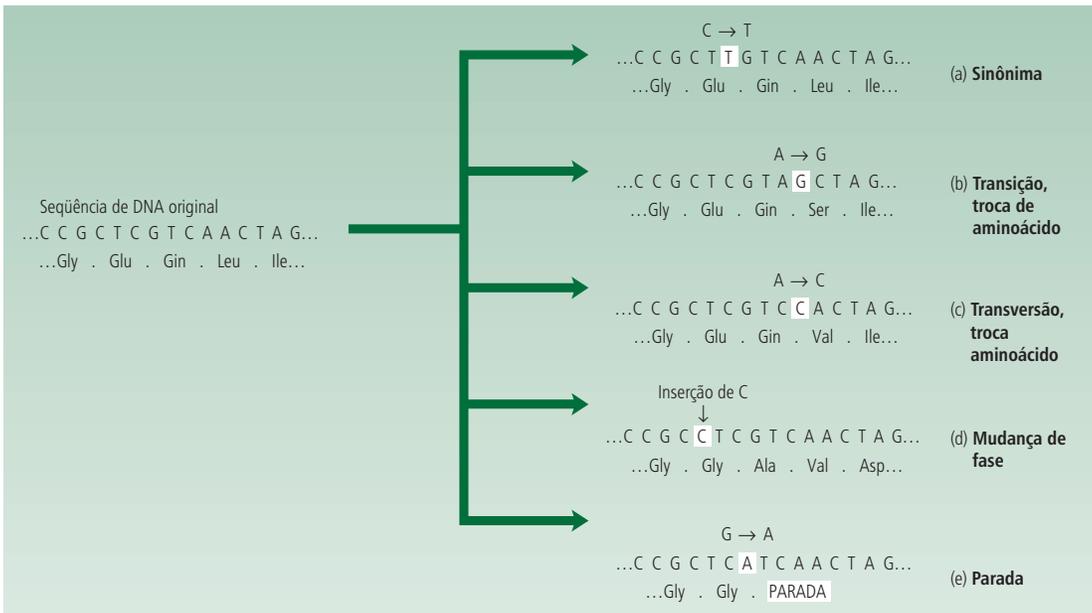


Figura 2.4

Diferentes tipos de mutação. (a) Mutações sinônimas – as bases são trocadas mas não os aminoácidos codificados. (b) Transição – uma troca entre tipos de purina ou tipos de pirimidina. (c) Transversão – uma troca de uma purina por uma pirimidina ou vice-versa. (d) Mutação de mudança de fase – uma base é inserida. (e) Mutação de parada – uma trinca codificadora de aminoácido é mutada em um códon de parada. Os termos transição e transversão podem ser aplicados a mutações sinônimas ou àquelas que alteram o aminoácido, mas eles foram ilustrados aqui apenas para mutações que alteram aminoácidos. A seqüência de bases aqui é a do DNA. O código genético é escrito, por convenção, para a seqüência de mRNA; assim, G tem de ser transcrito em C, etc., quando comparando a figura com a Tabela 2.1 (o código genético). (A figura não é convencional do ponto de vista estereoquímico, porque a extremidade 3' foi colocada à esquerda e a 5', à direita, mas esse detalhe não é importante aqui.)

em relação à nova fita que está sendo criada. Um segmento nucleotídico curto é então perdido ou copiado duas vezes. O deslizamento contribui para a origem de DNA não-codificador contínuo de repetições de unidades de seqüência curtas. O deslizamento pode, contudo, ocorrer também em outro DNA que não DNA não-codificador repetitivo. O deslizamento pode causar mutações de mudança de fase (Figura 2.4d), por exemplo.

...transposi-
ção...

Os mecanismos mutacionais que consideramos até agora dizem respeito a nucleotídeos únicos ou a segmentos nucleotídicos curtos. Outros mecanismos mutacionais são capazes de influenciar porções maiores do DNA. A *transposição* é um importante exemplo disso. Elementos transponíveis – informalmente conhecidos como “genes saltadores” – podem copiar a si mesmos de um sítio do DNA para outro (Figura 2.6a). Se um elemento transponível se insere em um gene existente, ele o interromperá; se ele se insere em uma região de DNA não-codificador, ele pode causar menor dano ou até não causar qualquer dano ao organismo. Elementos transponíveis podem, além de copiarem a si mesmos, também copiar um pequeno segmento de DNA em um novo sítio de inserção. A transposição geralmente altera a extensão total do genoma, pois ela cria um novo segmento duplicado do DNA. Isso contrasta com a simples cópia incorreta de um nucleotídeo, na qual a extensão total do genoma permanece inalterada. A permuta genética (*crossing-over*) desigual é um outro tipo de mutação que pode duplicar (ou, ao contrário da transposição, deletar) um longo segmento de DNA (Figura 2.6b).

...e muta-
ções cro-
mossômicas

Finalmente, mutações podem influenciar grandes porções de cromossomos ou mesmo cromossomos inteiros (Figura 2.7). Uma porção de um cromossomo pode ser translocada para um outro cromossomo ou para outro local dentro do mesmo cromossomo ou, ainda, ser invertida. Cromossomos inteiros podem ser fusionados, como aconteceu durante a evolução humana; chimpanzés e gorilas (nossos parentes mais próximos) possuem 24 pares de cromossomos, enquanto possuímos 23. Alguns ou todos os cromossomos podem ser duplicados. Os efeitos fenotípicos dessas mutações cromossômicas são mais difíceis de generalizar. Se os pontos de quebra da mutação dividem uma proteína, ela será perdida no organismo mutante. Mas se a quebra é entre duas proteínas, qualquer efeito dependerá de a expressão do gene ser ou não sensível à sua posição no genoma. Teoricamente, pode não importar a partir de qual

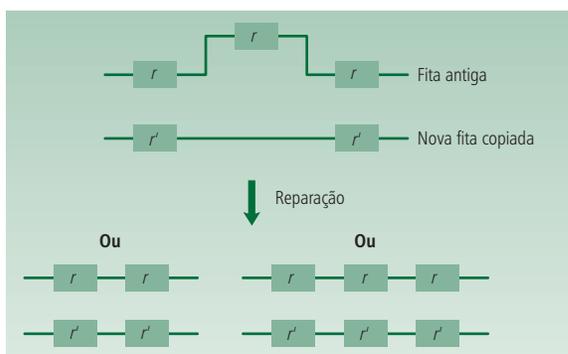


Figura 2.5

O deslizamento ocorre quando um segmento do DNA é copiado duas vezes ou não é copiado. Na figura, *r* é uma certa seqüência de DNA. Ela se repete três vezes em uma região da molécula de DNA. Essa molécula de DNA está sendo copiada, e *r'* refere-se à mesma unidade de seqüência, mas na nova molécula de DNA. Nesse caso, a DNA-polimerase deslizou sobre uma repetição, e a nova molécula possui apenas duas repetições, em vez de três. É também possível que a polimerase deslize para trás e copie uma unidade de repetição duas vezes; nesse caso, a nova molécula fica com quatro repetições. A cópia antiga e a nova terão números diferentes de repetições. Elas podem ser reparadas para criar um DNA mutante (com duas ou quatro repetições) ou para restaurar o número original de três repetições. Seções de DNA com muitas repetições de uma seqüência similar podem ser particularmente vulneráveis a deslizamentos.

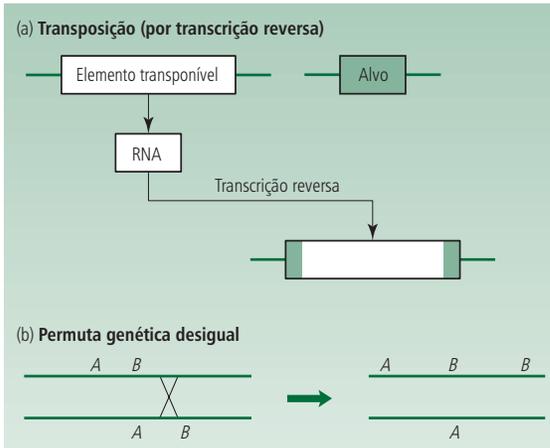


Figura 2.6

A transposição e a permuta genética desigual são mecanismos de mutação que afetam segmentos de DNA mais longos do que um ou dois nucleotídeos. Eles duplicam o DNA lateralmente ao longo do genoma. (a) A transposição pode ocorrer por mais de um mecanismo. Aqui, a transposição ocorre por um intermediário de RNA, que é copiado de volta no DNA por transcrição reversa. Elementos transponíveis desse tipo são chamados de retroelementos. (b) A permuta genética desigual acontece quando as seqüências dos dois cromossomos são mal-alinhadas na recombinação (para recombinação, ver Figura 2.9). No caso simples ilustrado aqui, cromossomos com três e com uma cópia de um gene podem ser gerados a partir de dois cromossomos, cada um deles com duas cópias do gene. Na prática, o alinhamento incorreto tem uma probabilidade de ocorrência maior quando existe uma longa série de cópias de seqüências similares.

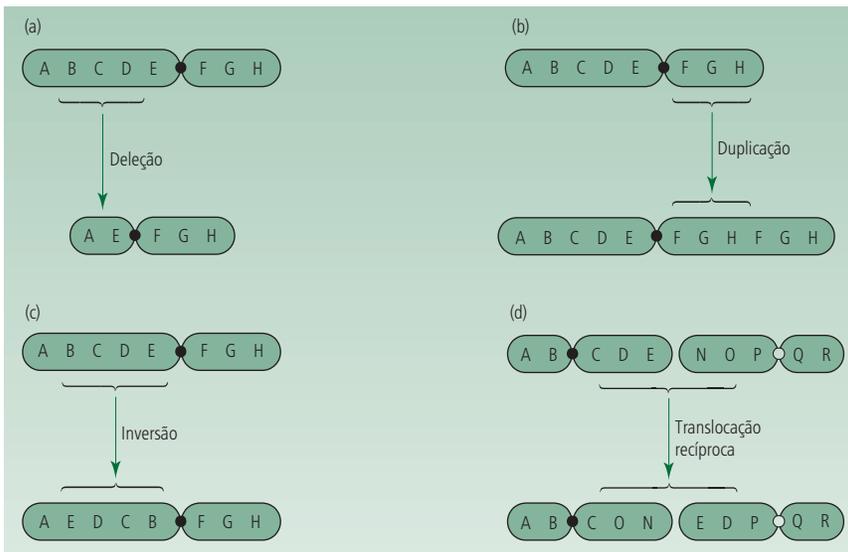


Figura 2.7

Os cromossomos podem sofrer mutações por: (a) deleção; (b) duplicação de uma parte; (c) inversão; ou (d) translocação. A translocação pode ser "recíproca" (na qual os dois cromossomos trocam extensões iguais de DNA) ou "não-recíproca" (na qual um cromossomo ganha mais do que o outro). Além disso, cromossomos inteiros podem ser fusionados e cromossomos completos (ou todo o genoma) podem ser duplicados.

cromossomo a proteína é transcrita; entretanto, na prática, a expressão gênica é pelo menos parcialmente regulada por relações entre genes vizinhos, e uma mutação cromossômica acaba tendo conseqüências fenotípicas.

As mutações também podem deletar ou duplicar todo um cromossomo. Mutações na maior escala possível podem duplicar todos os cromossomos de um genoma. A duplicação de todo o genoma é chamada de *poliploidia*. Por exemplo, suponha que os membros de uma espécie diplóide possuem 20 cromossomos (10 de cada progenitor). Se todos os 20 forem duplicados em uma mutação, a prole terá 40 cromossomos. A poliploidia vem tendo um papel importante na evolução, particularmente na evolução de vegetais (Capítulos 3, 14 e 19).

Isso conclui nossa revisão dos principais tipos de mutação. Essa revisão não é uma lista completa de todos os mecanismos de mutação conhecidos, mas é suficiente para uma compreensão dos eventos evolutivos descritos mais adiante neste livro.

2.6 As taxas de mutação podem ser medidas

O que é a taxa de mutação? A taxa de mutação pode ser estimada a partir da frequência em que novas variantes genéticas detectáveis surgem em populações de laboratório. Novas variantes genéticas são geralmente detectáveis apenas quando influenciam um fenótipo visível do organismo. Agora também dispomos de métodos rápidos de seqüenciamento de DNA, que também podem ser utilizados para a detecção de diferenças nucleotídicas entre progenitores e prole.

As condições para a realização de medidas devem ser adequadas para minimizar ou, idealmente, eliminar a ação da seleção natural. As razões são as seguintes. As mutações podem ser vantajosas (se aumentam a sobrevivência do mutante portador), neutras (se não têm efeito no mutante portador) ou desvantajosas (se diminuem a sobrevivência do mutante portador). Em condições naturais, muitas mutações são desvantajosas e seus portadores morrem antes de elas serem detectadas. Assim, a taxa de mutação acaba sendo subestimada. Portanto, as condições de medição devem ser ajustadas de modo a neutralizarem o dano causado pelas mutações desvantajosas. Todos os portadores de mutações sobrevivem, e a taxa de mutação subjacente pode ser detectada. Entretanto, a seleção natural geralmente não pode ser neutralizada por completo, e as estimativas feitas para as taxas de mutação são apenas aproximações.

As taxas de mutação podem ser expressas por nucleotídeo, por gene ou por genoma. Elas também podem ser expressas por replicação molecular, por geração do organismo ou por ano. A Tabela 2.2 apresenta alguns números. A taxa de mutação por nucleotídeo por replicação molecular é o número mais básico, que depende da molécula hereditária e da maquinaria enzimática utilizada pelo organismo. Vírus de RNA, como o HIV, utilizam RNA como sua molécula hereditária; eles possuem uma enzima replicase (chamada de transcriptase reversa), mas não possuem enzimas de revisão e de reparação. Vírus de RNA possuem uma taxa de mutação relativamente elevada, da ordem de 10^{-4} por nucleotídeo. Todas as formas de vida celulares, inclusive bactérias e seres humanos, possuem um conjunto similar de enzimas de revisão e de reparação e utilizam o DNA como molécula hereditária. O DNA é menos mutável que o RNA, em parte porque o DNA é uma molécula de fita dupla, e as enzimas de revisão e reparação reduzem ainda mais a taxa de mutação. Bactérias e seres humanos têm uma taxa de mutação de aproximadamente 10^{-9} a 10^{-10} por nucleotídeo por replicação molecular (ou por ciclo celular, nessas formas de vida celulares). A taxa de mutação por nucleotídeo por ciclo celular parece ser quase constante em formas de vida celulares, pelo menos em relação aos valores muito mais elevados em vírus de RNA. Mas ela pode não ser exatamente constante. Algumas evidências sugerem que a taxa de mutação é uma ordem de magnitude maior em bactérias do que em seres humanos (Ochman *et al.*, 1999), mas as medidas são duvidosas. A

A medição das taxas de mutação é problemática...

...e elas podem ser expressas por nucleotídeo...

Tabela 2.2

Taxas de mutação em várias formas de vida. Os tamanhos dos genomas são valores diplóides. O “verme” é *Caenorhabditis elegans*. Vírus de RNA não possuem ciclos celulares literalmente, mas o número na coluna refere-se ao número de vezes que o RNA é replicado por geração. Todos os números são aproximados. Nos casos de vírus de RNA e bactérias, existem muitas espécies com uma ampla gama de tamanhos de genoma. De acordo com várias fontes, ver Ridley (2001).

Forma de vida	Taxa de mutação por nucleotídeo por replicação	Tamanho total do genoma (nucleotídeos)	Ciclos celulares por geração	Taxa de mutação por genoma por geração
Vírus de RNA	10^{-4}	$\approx 10^{+4}$	1	≈ 1
Bactérias	} 10^{-9} a 10^{-10}	$\approx 2 \times 10^6$	1	$\approx 10^{-3}$
Verme		2×10^8	10	≈ 2
Mosca-das-frutas		$3,6 \times 10^8$	20	≈ 4
Ser humano		$6,6 \times 10^9$	200	≈ 200

tendência, se é que existe alguma, na taxa de mutação por evento de cópia de nucleotídeo ainda é desconhecida para formas de vida celulares.

...por genoma...

A taxa de mutação por genoma varia entre bactérias e seres humanos, apesar da constância aproximada da taxa por evento de cópia de nucleotídeo. Isso ocorre devido aos efeitos do tempo de geração e porque temos genomas maiores. Em seres humanos, por exemplo, o número de divisões celulares por geração em um homem (desde a sua concepção até os seus espermatozoides, quando é adulto) aumenta com a idade, em um ritmo de 23 divisões por ano. Os espermatozoides de um homem de 20 anos de idade têm, atrás de si, em torno de duzentas divisões celulares, enquanto os espermatozoides de um homem de 30 anos de idade, por sua vez, têm 430 divisões celulares atrás deles. O número de divisões celulares por geração em uma mulher (da concepção até seus óvulos) é constante e fica em torno de 33, independentemente da idade. O número médio de divisões celulares em uma geração humana é, portanto, de 100 a 200 ou mais, dependendo da idade do pai.

...e por gene

As taxas de mutação são às vezes expressas por gene por geração. A taxa dependerá do tamanho do gene e da duração da geração do organismo. Mas, com taxas de mutação por evento de cópia de nucleotídeo de 10^{-9} a 10^{-10} gerações durando de 1 a 100 divisões celulares (10^0 - 10^2) e genes com tamanhos variando entre 10^3 e 10^4 nucleotídeos, as taxas de mutação por gene por geração podem variar de 10^{-3} a 10^{-7} . Uma estimativa clássica memorável da taxa de mutação por gene por genoma é de uma em 1 milhão (10^{-6}).

As taxas de mutação por ano também podem ser úteis, em especial quando utilizando o relógio molecular para a datação de eventos evolutivos – o que é um dos grandes temas da biologia evolutiva moderna (Capítulos 7 e 15 e muito da Parte 5 deste livro). As taxas de mutação por nucleotídeo por ciclo celular podem ser traduzidas em taxas por ano. A tradução depende da espécie, particularmente porque as espécies diferem na duração de suas gerações, como discutido no Capítulo 7. Em capítulos posteriores, utilizaremos estimativas por ano para determinadas espécies, em vez das estimativas mais gerais, como as apresentadas na Tabela 2.2.

Os números que vimos aqui são médias. Algumas regiões do DNA possuem taxas mais altas ou mais baixas do que a média. Por exemplo, vimos que repetições curtas (como ... ACCACCACC...) são vulneráveis a deslizamentos. Essas regiões expandem-se e contraem-se por mutação, de modo que um progenitor com três repetições da unidade de sequência pode gerar uma prole com duas ou quatro dessas repetições. As taxas de mutação são elevadas, de até 10^{-2} (Jeffreys *et al.*, 1988). As altas taxas de mutação tornam essas regiões do DNA úteis para datiloscopia genética.

2.7 Organismos diplóides herdam um conjunto duplo de genes

Seres humanos e muitas outras criaturas possuem dois conjuntos de genes, um herdado de cada progenitor

Os cromossomos são os portadores físicos do DNA. Os seres humanos, como visto anteriormente, possuem 46 cromossomos. Entretanto, os 46 consistem em dois conjuntos de 23 cromossomos distintos. (Para sermos exatos, um indivíduo possui um par de cromossomos sexuais – que são similares [XX] em fêmeas, mas claramente diferentes [XY] em machos – e um conjunto duplo de 22 cromossomos não-sexuais, chamados de *autossomos*.) A condição de possuir dois conjuntos de cromossomos (e, portanto, dois conjuntos dos genes neles contidos) é chamada de *diploidia*. O valor de 3×10^9 nucleotídeos para o genoma humano é apenas para um dos conjuntos de 23 cromossomos: a biblioteca de DNA total de uma célula humana possui em torno de 6×10^9 nucleotídeos (e $6,6 \times 10^9$ é uma estimativa mais exata).

A diploidia é importante na reprodução. Um indivíduo adulto possui dois conjuntos de cromossomos. Seus gametas (óvulos na fêmea e espermatozóides ou pólen no macho) possuem apenas um conjunto: um óvulo humano, por exemplo, possui apenas 23 cromossomos antes de ser fecundado. Os gametas são *haplóides*. Eles são formados por um tipo especial de divisão celular, chamada de *meiose*; na meiose, o conjunto duplo de cromossomos é reduzido para resultar em um gameta com apenas um conjunto. Quando os gametas masculino e feminino se fundem na fecundação, o *zigoto* resultante (a primeira célula do novo organismo) tem o conjunto duplo de cromossomos restaurado e desenvolve-se para produzir um adulto diplóide. O ciclo da gênese pode então ser repetido. (Em algumas espécies, os organismos são permanentemente haplóides; mas, neste livro, preocuparemos-nos principalmente com espécies diplóides. A maioria das espécies não-microscópicas familiares é diplóides.)

Vários termos técnicos aplicam-se a organismos diplóides

Como cada indivíduo possui um conjunto duplo de cromossomos, ele também possui um conjunto duplo de seus genes. Qualquer gene considerado está localizado em um local determinado de um cromossomo, chamado de *loco genético*. Diz-se, portanto, que um indivíduo possui dois genes em cada loco genético do seu DNA. Um gene vem do seu pai e o outro vem da sua mãe. Os dois genes de um loco são chamados de *genótipo*. As duas cópias de um gene em um indivíduo podem ser idênticas ou levemente diferentes (isto é, as seqüências de aminoácidos das proteínas codificadas pelas duas cópias podem ser idênticas ou ter uma ou duas diferenças). Se elas são as mesmas, o genótipo é um *homozigoto*; se elas diferem, ele é um *heterozigoto*. As formas diferentes do gene que podem estar presentes em um loco são chamadas de *alelos*. Genes e genótipos são geralmente simbolizados por letras alfabéticas. Por exemplo, se existem dois alelos em um loco genético sob consideração, podemos chamá-los de *A* e *a*. Um indivíduo pode então ter um de três genótipos: ele pode ser *AA*, *Aa* ou *aa*.

O genótipo de um loco deve ser distinguido do *fenótipo* que ele produz. Se existem dois alelos em um loco em uma população, eles podem ser combinados em três genótipos possíveis: *AA*, *Aa* ou *aa*. (Se existirem mais de dois alelos, haverá mais de três genótipos.) Os genes influenciarão alguma propriedade do organismo, e a propriedade poderá ou não ser facilmente visualizada. Suponha que eles influenciem a cor. O gene *A* poderia codificar um pigmento preto, e indivíduos *AA* seriam pretos; indivíduos *aa*, sem o pigmento, seriam (digamos) brancos. A coloração é, então, o fenótipo controlado pelo genótipo daquele loco: o fenótipo de um indivíduo é o seu corpo e o seu comportamento como os observamos.

Se considerarmos apenas os genótipos e os fenótipos *AA* e *aa* desse exemplo, existe uma relação de um para um entre genótipo e fenótipo. Mas essa relação não tem de ser necessariamente de um para um, como pode ser ilustrado considerando-se duas possibilidades para o fenótipo do genótipo *Aa*. Uma das possibilidades é a de que a cor de indivíduos *Aa* seja intermediária entre as dos dois homozigotos – eles são cinzentos. Nesse caso, existem três fenótipos para os três genótipos e ainda há uma relação de um para um entre eles. A segunda possibilidade é a de que os heterozigotos *Aa* lembrem um dos homozigotos; eles poderiam ser pretos, por exemplo. O alelo *A* é então chamado de *dominante* e o alelo *a*, de *recessivo*. (Um

A dominância complica a relação entre genótipo e fenótipo.

alelo é dominante se o fenótipo do heterozigoto tem a aparência do fenótipo do homozigoto daquele alelo; o outro alelo no heterozigoto é chamado de recessivo.) Se existe dominância, haverá apenas dois fenótipos para os três genótipos e deixará de existir uma relação de um para um entre eles. Se tudo que você sabe é que um organismo tem o fenótipo preto, você não conhece seu genótipo.

Em diferentes locos genéticos podem existir diferentes graus de dominância. A dominância completa, na qual o heterozigoto lembra um dos homozigotos, e a ausência de dominância, na qual ele é um intermediário entre os homozigotos, são casos extremos. O fenótipo do heterozigoto poderia ser qualquer um entre os dois homozigotos. Em vez de ser simplesmente preto ou cinzento, ele poderia apresentar um tom diferente de cinza. A dominância é apenas um dos diversos fatores que complicam a relação entre genótipo e fenótipo. O mais importante desses fatores é o ambiente no qual um indivíduo se desenvolve (Capítulo 9).

2.8 Os genes são herdados em proporções mendelianas características

O mendelismo explica as proporções dos genótipos na prole de progenitores específicos

As *proporções mendelianas* expressam as freqüências de diferentes genótipos na prole de progenitores com combinações particulares de genótipos. O caso mais simples é o de um cruzamento entre um macho AA e uma fêmea AA (Figura 2.8a). Após a meiose, todos os gametas do macho contêm o alelo A , o mesmo acontecendo com todos os gametas da fêmea. Eles se combinam para produzir uma progênie AA . A proporção mendeliana é, portanto, de 100% de progênie AA .

Agora considere um cruzamento entre um homozigoto AA e um heterozigoto Aa (Figura 2.8b). De novo, todos os gametas do indivíduo AA contêm um único gene A . Quando um heterozigoto se reproduz, metade dos seus gametas contêm um gene A e metade contêm um a . O par irá produzir uma progênie $AA:Aa$ em uma proporção de 50: 50.

Finalmente, considere um cruzamento entre dois heterozigotos (Figura 2.8c). Tanto o macho como a fêmea produzem metade de gametas a e metade de gametas A . Se considerarmos os gametas da fêmea (óvulos), metade deles é a e, destes, metade será fecundada por espermatozóides a e metade por espermatozóides A ; a outra metade é A , e metade será fecundada por espermatozóides a e metade por espermatozóides A . A proporção resultante na prole é 25% AA :50% Aa :25% aa .

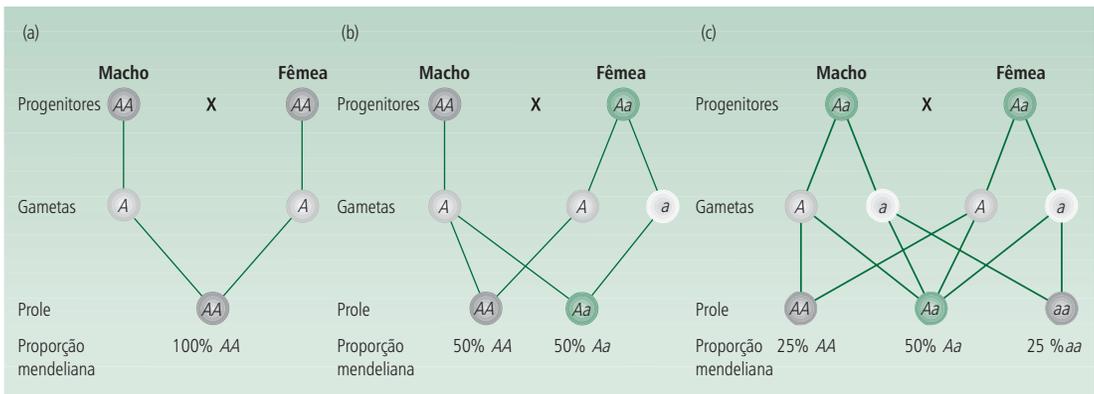


Figura 2.8

Proporções mendelianas para: (a) um cruzamento $AA \times AA$, (b) um cruzamento $AA \times Aa$ e (c) um cruzamento $Aa \times Aa$.

A separação de dois genes de um loco de um indivíduo na sua prole é chamada de *segregação*. As proporções dos tipos de prole produzida por diferentes tipos de cruzamentos são exemplos de proporções mendelianas. Elas foram descobertas por Gregor Mendel entre 1856 e 1863. Mendel era um monge e, mais tarde, abade, no Mosteiro Augustiniano de São Tomás, na então Brünn, na Austro-Hungria (hoje Brno, na República Tcheca).

As proporções mendelianas para combinações de genes dependem de os genes estarem ou não ligados

As proporções mendelianas também podem ser calculadas para mais de um loco genético. Se os alelos de um loco forem A e a e os de um segundo loco forem B e b , então um indivíduo terá um genótipo duplo, como Ab/Ab (homozigoto duplo) ou Ab/ab (heterozigoto simples). O indivíduo possui um conjunto duplo de genes para cada loco, cada um deles derivado de um progenitor. As taxas de segregação agora dependem de os locos genéticos estarem no mesmo cromossomo ou em cromossomos diferentes. Lembre que um ser humano possui um número haplóide de 23 cromossomos e aproximadamente 30 mil genes. Isso significa que devem existir, em média, cerca de 1.300 genes por cromossomo. Diferentes genes no mesmo cromossomo são descritos como *ligados* um ao outro. Genes que estão muito próximos um do outro estão estreitamente ligados, genes mais distantes estão ligados frouxamente. Genes que não estão no mesmo cromossomo não estão ligados.

O caso mais simples é o de dois locos não-ligados; nesse caso, os genes dos dois locos segregam independentemente. Imagine inicialmente um cruzamento no qual apenas um dos locos é heterozigoto, como um cruzamento entre um macho Ab/Ab e uma fêmea Ab/ab . Todos os genes no loco B são os mesmos, enquanto no loco A o macho é AA e a fêmea é Aa . A frequência da prole será de 50% $AAbb$ e 50% $Aabb$, uma simples extensão do caso de um loco.

Um cruzamento mais complicado é aquele entre um macho AB/ab e uma fêmea AB/ab . Ambos os progenitores são heterozigotos para pelo menos um dos locos. De novo, as frequências dos genótipos do loco B associados a cada genótipo do loco A são aquelas previstas pela aplicação dos princípios de Mendel independentemente para cada loco. Um cruzamento entre dois heterozigotos Bb produz frequências de prole de 25% BB :50% Bb :25% bb , e essas frequências serão as mesmas para cada genótipo do loco A . Assim, no cruzamento entre um macho AB/Ab e uma fêmea AB/ab , haverá 50% AA e 50% Aa na prole. Da metade que é AA , 25% são AB/AB , 50% são AB/Ab e 25% são Ab/Ab . O mesmo ocorre para os 50% de genótipos Aa . Com a adição dos dois genótipos A , temos as seguintes frequências para a prole:

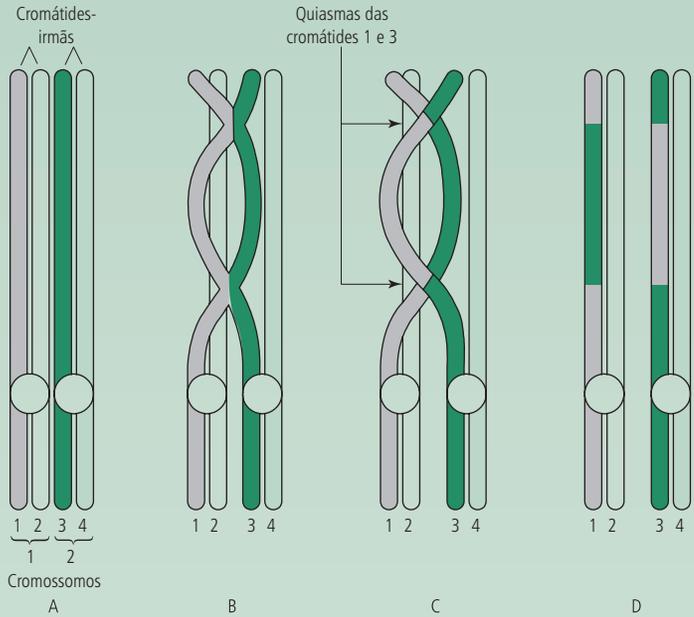
AB/AB	AB/Ab	Ab/Ab	AB/aB	AB/ab	Ab/ab
1/8	1/4	1/8	1/8	1/4	1/8

As proporções da prole para outros cruzamentos podem ser calculadas a partir do mesmo princípio. A segregação de genótipos não-ligados é chamada de *segregação independente*.

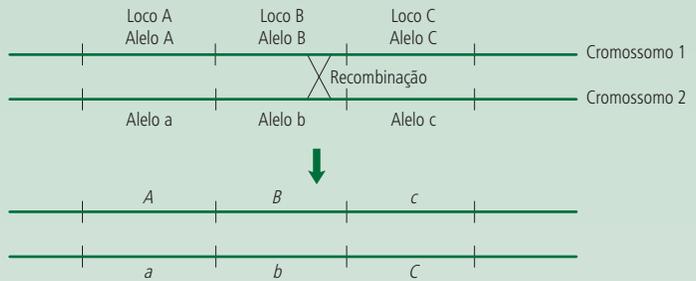
Para genes ligados, a herança depende de recombinação...

Quando os locos estão ligados no mesmo cromossomo, eles não segregam independentemente. Na meiose, quando são formados os gametas haplóides a partir de um adulto diplóide, ocorre um processo adicional, chamado de *recombinação*. Os pares de cromossomos alinham-se fisicamente e, em certos locais, as suas fitas unem-se e recombina-se (Figura 2.9). A recombinação altera as combinações de genes. Se um indivíduo herda AB de sua mãe e ab de seu pai e ocorre recombinação entre os dois locos, ele produzirá as combinações de genes Ab e aB nos seus gametas. A recombinação é um processo aleatório; ela pode “atingir” ou não qualquer ponto do DNA. Ela ocorre com uma certa probabilidade, geralmente simbolizada por r , entre dois pontos quaisquer de um cromossomo. r pode ser definido entre sítios nucleotídicos ou genes. Se os locos A e B estão ligados, a chance de recombinação entre eles em um indivíduo é r e a chance de não ocorrer recombinação é $(1 - r)$. Em qualquer indivíduo, a recombinação

(a) **Recombinação, no nível dos cromossomos**



(b) **Recombinação, no nível dos genes**



(c) **Recombinação, no nível dos nucleotídeos**

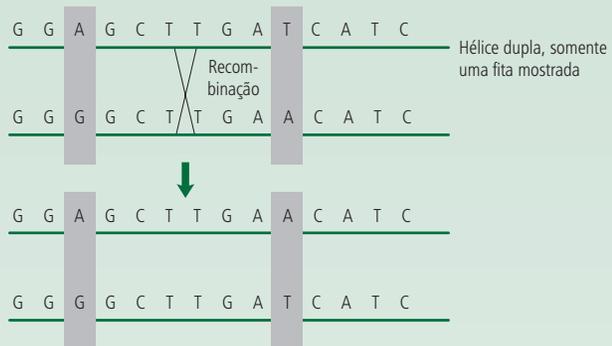


Figura 2.9

A recombinação vista no nível dos: (a) cromossomos, (b) genes e (c) nucleotídeos. Na recombinação, as fitas de um par de cromossomos quebram-se no mesmo ponto e recombinam-se. A seqüência de genes ou nucleotídeos pós-recombinação combina uma fita, de um lado do ponto de quebra, com a outra fita, do lado oposto. Em (b), a seqüência do gene no cromossomo 1 muda de *ABC* para *ABc*; em (c), a seqüência nucleotídica do cromossomo com bases A e T (nucleotídeos grifados) muda para A e A. (Para a seqüência nucleotídica, somente uma das fitas da hélice dupla é mostrada: cada membro do par de cromossomos possui uma hélice dupla completa, com pares de bases complementares, como na Figura 2.2.)

acontece ou não, mas a chance de ocorrer recombinação determina as frequências genóticas nos gametas produzidos por uma população. Se considerarmos um grande número de indivíduos AB/ab , eles produzirão gametas nas seguintes proporções:

Gametas	AB	Ab	aB	ab
Proporção	$\frac{1}{2}(1-r)$	$\frac{1}{2}r$	$\frac{1}{2}r$	$\frac{1}{2}(1-r)$

...e as proporções mendelianas podem ser calculadas

Essas frações podem ser utilizadas da maneira usual para calcular as proporções mendelianas para um cruzamento envolvendo um indivíduo AB/ab . O princípio é logicamente fácil de ser entendido, mas o cálculo das proporções pode ser bastante trabalhoso na prática. O caso de segregação independente corresponde a $r = 0,5$. Isto é, quando os locos A e B estão em cromossomos separados, $r = (1-r) = 0,5$ e o progenitor Ab/aB produz gametas Ab , aB , AB e ab nas proporções de 1:1:1:1. Para genes no mesmo cromossomo, o valor de r varia de pouco acima de 0, para dois sítios que estão próximos um do outro, até 0,5, para dois sítios em extremidades opostas do cromossomo.

A recombinação pode ocorrer mais de uma vez entre dois genes quaisquer em um mesmo indivíduo (isso é chamado de “impacto múltiplo”). Se dois eventos recombinantes ocorrem entre um par de locos, eles cancelam um ao outro. O cromossomo acaba com a mesma combinação de genes nesses dois locos que teria se a recombinação não tivesse ocorrido. É mais exato dizer que a probabilidade de recombinação r é igual à probabilidade de ocorrência de um número ímpar de impactos e que a probabilidade $(1-r)$ é a chance de ausência de impactos mais a chance de ocorrência de um número par de impactos.

As frequências mendelianas, com as quais genes diplóides pareados segregam em gametas haplóides e gametas de diferentes indivíduos combinam-se aleatoriamente, são a base de toda a teoria de genética de populações, discutida nos Capítulos 5 a 9.

2.9 A teoria de Darwin provavelmente não funcionaria se existisse um mecanismo de mistura não-mendeliano para a hereditariedade

Como descrito no Capítulo 1, a teoria da hereditariedade de Mendel preencheu uma lacuna importante da teoria original de Darwin, e as duas teorias acabaram por formar, juntas, a teoria sintética da evolução ou o neodarwinismo. O problema de Darwin era a falta de uma teoria da hereditariedade consistente, pois, na sua época, foi demonstrado que a seleção natural não funcionaria se a hereditariedade fosse controlada da maneira que a maioria dos biólogos imaginava antes de Mendel. Antes de Mendel, a maioria das teorias da hereditariedade eram teorias de *mistura*. Podemos ver a distinção entre as duas teorias nos mesmos termos que foram recém-utilizados para explicar o mendelismo (Figura 2.10). Suponhamos que existe o gene A , que faz com que seus portadores desenvolvam a cor verde-escuro, e o gene a , que faz com que os seus portadores desenvolvam a cor branca. Podemos imaginar que, no nosso mundo teórico da hereditariedade por mistura, assim como no mundo real do mendelismo, os indivíduos são diplóides e possuem duas cópias de cada “gene”. Um indivíduo poderia então herdar um genótipo AA de seus progenitores e ter um fenótipo verde-escuro, herdar um genótipo aa e ter um genótipo branco ou herdar um genótipo Aa e ter um fenótipo verde-claro. (Na versão mendeliana do sistema, diríamos que não existe dominância entre os genes A e a .)

A herança por “mistura” é uma alternativa (teórica) à herança mendeliana

Os indivíduos interessantes para essa discussão são aqueles que herdaram um genótipo Aa e desenvolveram a cor verde-clara. Eles poderiam ter sido produzidos em um cruzamento entre um progenitor verde-escuro e um branco: então, a prole seria verde-clara tanto no caso da herança ser mendeliana (sem dominância), como no caso dela ser por mistura. Mas consideremos agora a geração seguinte. Sob a herança mendeliana, o heterozigoto Aa verde-claro passa os genes A e a herdados de seu pai e de sua mãe intactos para a sua prole. Sob um regime de hereditariedade por mistura, isso não é verdadeiro. Um indivíduo não passaria os mesmos genes que ele herdou. Se um indivíduo herdou um gene A e um gene a , os dois iriam misturar-se fisicamente de alguma maneira para formar um novo tipo de gene (digamos A'), que causa a coloração verde-clara. E, em vez de produzir 50% de gametas A e 50% de gametas a , ele produziria apenas gametas A' . Isso faz uma diferença na segunda geração. Enquanto na herança mendeliana as cores verde-escuro e branca segregam novamente em um cruzamento entre dois heterozigotos, no cruzamento análogo com hereditariedade por mistura isso não acontece – todos os netos são verde-claros (ver Figura 2.10).

A hereditariedade mendeliana conserva a variação genética

O mendelismo é uma teoria atomística da hereditariedade. Além de existirem genes discretos que codificam proteínas discretas, os genes também são preservados durante o desenvolvimento e transmitidos inalteradamente para a próxima geração. Em um mecanismo de mistura, os “genes” não são preservados. Os genes que o indivíduo herda de seus progenitores são fisicamente perdidos quando os dois conjuntos parentais são misturados. No mendelismo, é perfeitamente possível que os fenótipos dos progenitores sejam misturados na prole (como eles são no cruzamento inicial $AA \times aa$, na Figura 2.10), mas os genes não se misturam. De fato, os fenótipos de mães e pais reais freqüentemente se misturam na prole, e é por isso que a maioria dos estudiosos da hereditariedade anteriores a Mendel acreditava que a herança devia ser controlada por algum mecanismo de mistura. Entretanto, o caso dos heterozigotos

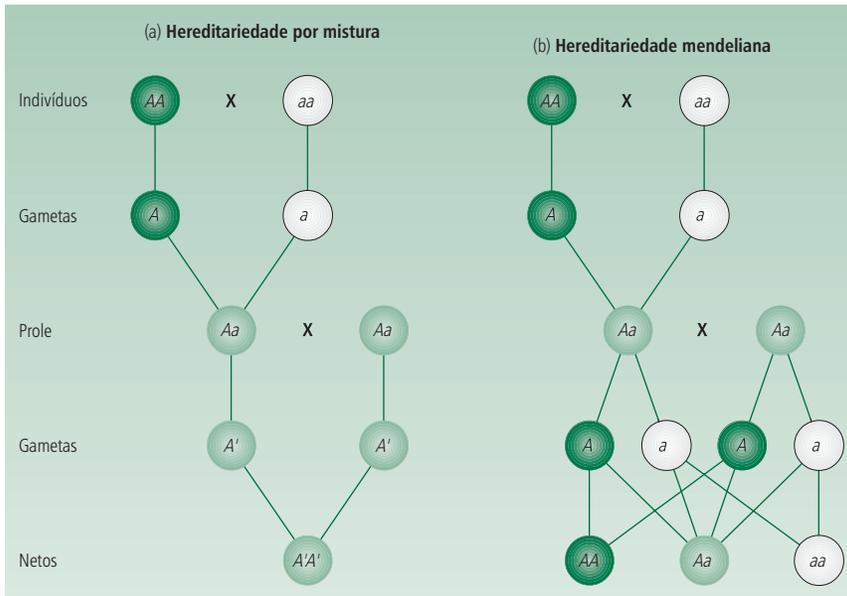


Figura 2.10

(a) Herança por mistura. Os genes parentais para cor verde-escuro (A) e branca (a) misturam-se na prole, que produz um novo tipo de gene (A') codificando a cor verde-clara. (b) Herança mendeliana. Os genes parentais são transmitidos sem alteração pela prole.

que são intermediários entre dois homozigotos (isto é, sem dominância) mostra que a mistura de fenótipos não implica necessariamente a mistura de genótipos. Na realidade, os genes subjacentes são preservados.

Uma maneira de expressar a importância do mendelismo para a teoria de Darwin é dizer que ela preserva com eficiência a variabilidade genética. Na herança por mistura, a variação é rapidamente perdida, à medida que tipos extremos se acasalam e seus vários “genes” são misturados e passam a existir em alguma forma geral média. Na herança mendeliana, a variação é preservada porque os tipos genéticos extremos (mesmo que disfarçados em heterozigotos) são transmitidos de uma geração para outra.

A seleção natural é mais poderosa com a herança mendeliana do que com a herança por mistura

Por que essa preservação de genes interessa para o darwinismo? Nossa discussão completa da seleção natural acontece em capítulos posteriores, e alguns leitores podem preferir retornar a este ponto depois de terem lido mais detalhadamente sobre ela; mas mesmo com apenas as noções elementares da seleção natural apresentadas no Capítulo 1, é possível compreender por que Darwin, por assim dizer, precisava de Mendel. A Figura 2.11 ilustra a argumentação.

Suponha que uma população de indivíduos de cor branca possui o genótipo aa e tem hereditariedade por mistura (como na Figura 2.10). Por alguma razão, é vantajoso para indivíduos dessa população ter cor verde-escura: indivíduos verde-escuros sobreviveriam melhor e deixariam uma prole maior. Além disso, é melhor ser um pouco verde (isto é, verde-claro) do que ser branco. Suponha agora que um único novo indivíduo verde-claro surja de alguma maneira por mutação e que o seu genótipo é Aa . Esse indivíduo Aa sobreviverá melhor do que os membros aa da população e produzirá uma prole maior. Entretanto, o gene vantajoso não poderá durar muito em uma situação de mistura. Na primeira geração, ele produzirá gametas A' ; estes se combinarão com gametas a (porque todos os demais indivíduos da população são brancos) e produzirão uma prole $A'a$. Podemos supor que esses indivíduos terão uma cor verde um pouco mais clara do que a do mutante Aa original; eles ainda terão uma vantagem, mas ela será menor.

Os genes do indivíduo $A'a$ também serão, por sua vez, misturados, de modo que todos os seus gametas terão um gene A'' . Quando esse gene se unir a um gameta a (porque quase todos os demais indivíduos ainda são brancos), a prole resultante será $A''a$ e terá uma cor verde ainda mais clara. Será apenas uma questão de tempo até que a mutação favorável original seja misturada a ponto de não mais existir (Figura 2.11a). O melhor resultado possível seria o de uma população que fosse um pouco menos branca do que era inicialmente. Uma população de indivíduos verde-escuros não poderia ser produzida a partir da mutação original. Aquela mutação original, que era potencialmente capaz de produzir indivíduos verde-escuros, deixaria de existir após uma geração. Essa objeção à teoria da seleção natural era conhecida por Darwin. Ele, apesar de sua preocupação com o assunto, nunca foi capaz de encontrar uma maneira satisfatória de contornar esse problema.

Era do mendelismo que ele necessitava. No exemplo que acabou de ser apresentado, a mutação original verde-clara estaria em um heterozigoto Aa , e toda uma metade da sua prole seria igualmente verde-clara – pois, nessa metade, todos os indivíduos também seriam heterozigotos Aa . Haveria muito tempo para que a seleção natural aumentasse a proporção de indivíduos verde-claros, e, mais cedo ou mais tarde, haveria um número suficiente de heterozigotos para haver uma chance de acasalamento entre eles para a produção de alguns homozigotos AA na respectiva prole. Uma população de indivíduos AA verde-escuros poderia, assim, ser teoricamente produzida (Figura 2.11b). Portanto, a seleção natural é um processo poderoso quando associada à hereditariedade mendeliana, porque genes mendelianos são preservados ao longo do tempo; enquanto isso, ela é, na melhor das hipóteses, um processo fraco quando associada à herança por mistura, porque genes potencialmente favoráveis são diluídos antes de poderem ser estabelecidos.

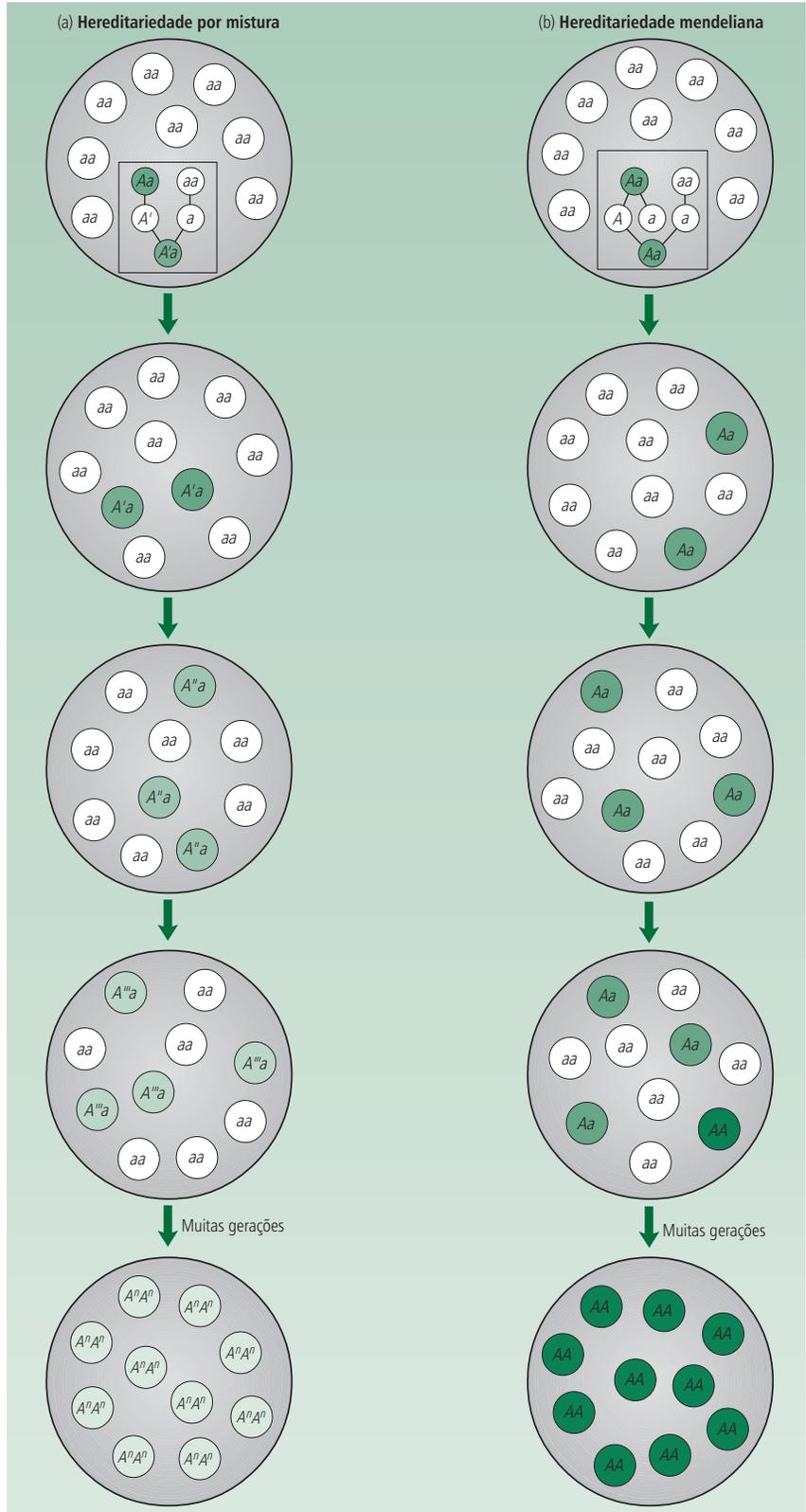


Figura 2.11

Duas populações com 10 indivíduos cada (populações reais teriam muito mais membros), uma com hereditabilidade por mistura e outra com hereditabilidade mendeliana. (a) Em uma situação de hereditabilidade por mistura, um novo e raro gene vantajoso é logo misturado e perdido. (b) Em uma situação de hereditabilidade mendeliana, um novo e raro gene favorável pode ter a sua frequência aumentada e pode acabar estabelecendo-se na população. Ver texto para explicação.

Resumo

- 1 A hereditariedade é determinada por uma molécula chamada de DNA. A estrutura e os mecanismos de ação do DNA são conhecidos em detalhes.
- 2 A molécula de DNA pode ser dividida em regiões chamadas de genes, os quais codificam proteínas. O código no DNA é lido para produzir uma proteína em duas etapas: transcrição e tradução. O código genético já foi decifrado.
- 3 O DNA está fisicamente organizado em estruturas chamadas de cromossomos. Cada indivíduo possui um conjunto duplo de cromossomos (um herdado de seu pai e outro herdado de sua mãe) e, portanto, dois conjuntos de todos os seus genes. Uma combinação particular dos genes de um indivíduo é chamada de genótipo.
- 4 Novas variações genéticas originam-se por alterações mutacionais no DNA. As taxas de mutação podem ser estimadas por observação direta.
- 5 Quando dois indivíduos com determinados genótipos se acasalam, as proporções dos genótipos da respectiva prole aparecem em proporções mendelianas previsíveis. As proporções exatas dependem dos genótipos no cruzamento.
- 6 Diferentes genes são preservados ao longo das gerações no sistema de herança mendeliana, e isso permite que a seleção natural opere. Antes de Darwin, pensava-se (incorretamente) que os materiais hereditários materno e paterno se misturavam em um indivíduo, em vez de serem preservados. Se a hereditariedade fosse por mistura, a seleção natural seria muito menos poderosa do que em uma situação de herança mendeliana.

Leituras adicionais

Qualquer texto de genética, como Lewin (2000); Griffiths *et al.* (2000) ou Weaver e Hedrick (1997), explica o assunto em detalhes. Incluo uma discussão sobre medidas de taxas de mutação em um livro popular (Ridley, 2001); ver também as revisões referidas no Capítulo 12 adiante. A afirmação clássica de por que o darwinismo requer o mendelismo e não funciona com a hereditariedade por mistura está no primeiro capítulo de Fisher (1930), o qual foi reimpresso, reduzido editorialmente, em Ridley (1997). Graveley (2001) explica a junção alternativa.

Questões para estudo e revisão

- 1 Revise a sua compreensão a respeito dos seguintes termos genéticos: DNA, cromossomo, gene, proteína, código genético, transcrição, tradução, mRNA, tRNA, rRNA, mutação, sinônimo, não-sinônimo, mudança de fase, inversão, loco genético, meiose, genótipo, fenótipo, homocigoto, heterocigoto, dominante, recessivo, ligado, não-ligado e recombinação.
- 2 Quais são as proporções mendelianas para os seguintes cruzamentos: (i) $AA \times AA$, (ii) $AA \times Aa$, (iii) $Aa \times Aa$, (iv) $AB/AB \times AB/AB$, quando A e B são locos não-ligados, e (v) $AB/AB \times AB/AB$, quando A e B são locos estreitamente ligados ($r = 0$)?
- 3 Quais são as proporções ou frações de gametas (de acordo com as respectivas combinações de genes) produzidas por um indivíduo com o genótipo de dois locos AB/ab se: (i) os locos A e B não são ligados, e (ii) os locos A e B são ligados e a taxa de recombinação entre os dois locos é r ?