

Evolução: uma introdução

Stephen C. Stearns

University of Basel

e

Rolf F. Hoekstra

Wageningen University

Coordenação Editorial da Edição Brasileira:

Walter Alves Neves

Professor Associado

Laboratório de Estudos Evolutivos Humanos

Departamento de Biologia – Instituto de Biociências – USP



ATHENEU EDITORA SÃO PAULO

Rua Marconi, 131 – 2.º andar

01047-910 – São Paulo – SP

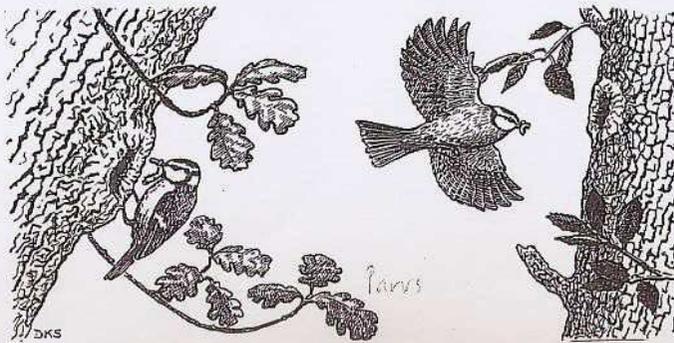
Fone: (11) 3255-1606 – Fax: (11) 3255-1798

www.atheneu.com – e-mail: atheneu@atheneu.com

2003

Capítulo 3

Evolução neutra



INTRODUÇÃO

O Capítulo 2 apontou que a evolução adaptativa requer uma correlação entre a variação genética e a variação quanto ao sucesso reprodutivo. Iremos agora utilizar o **desempenho** como um sinônimo para o sucesso reprodutivo. Somente quando parte da variação do desempenho é hereditária, irão as mudanças da composição genética de uma população melhorar a adaptação. A partir daí se seguem questões importantes: “Qual é a relação quantitativa entre a variação de desempenho e a variação genética?”, “Quanto existe de variabilidade genética?” e “Quão frequentemente as diferenças genéticas implicam em diferenças de desempenho?”. As respostas a essas questões determinam se a evolução adaptativa pode ocorrer; elas tocam o núcleo da biologia evolutiva. Nós a consideraremos no Capítulo 5.

Como as frequências dos genes se modificam quando não há uma relação entre a variação genética e o sucesso reprodutivo?

Em contraste, qual é o significado evolutivo da variabilidade não hereditária para o sucesso reprodutivo? Irá a variação de desempenho, quando ela *não* está correlacionada com a variabilidade genética, deixar de modificar a composição genética de uma população? É tal variação, portanto, sem importância para a evolução? Este capítulo discute como as frequências gênicas se modificam quando não há relação entre a variação genética e o sucesso reprodutivo.

A RELAÇÃO ENTRE A VARIAÇÃO GENÉTICA E O DESEMPENHO

A variação relevante para a evolução ocorre no genótipo, no fenótipo e no desempenho.

Um olhar mais cuidadoso sobre a relação lógica entre a variação genética e o desempenho mostra-nos em que ponto tal conexão pode ser rompida. A variação relevante à evolução ocorre em três níveis: o nível genotípico, o nível fenotípico e o nível do desempenho. A Figura 3.1 representa as conexões entre os três níveis. Os diferentes **genótipos** em uma população podem ser representados por pontos em um plano genotípico (um espaço genotípico realista deveria possuir muitas dimensões; este apresenta apenas dois por razões de conveniência). Similarmente, pontos no plano fenotípico

representam fenótipos diferentes e pontos no plano do desempenho representam valores diferentes de desempenho. Já que as conexões entre o genótipo, o fenótipo e o desempenho dependem do ambiente, tal esquema só é válido em um dado ambiente em particular.

A Figura 3.1 ilustra a “redundância fenotípica” com respeito ao fenótipo – diferentes genótipos podem especificar o mesmo fenótipo (G_1 e G_2 correspondem a P_1) – e a “redundância fenotípica” com respeito ao desempenho (P_1 e P_2 apresentam desempenho F_1). Já que os três genótipos G_1 , G_2 e G_3 apresentam o mesmo desempenho, suas diferenças são *neutras* com respeito ao desempenho: a variação entre eles não está correlacionada com a variação quanto ao sucesso reprodutivo. Por outro lado, a diferença entre qualquer um deles com G_4 provoca uma diferença de desempenho e evoca uma resposta na população, a qual pode levar a uma mudança adaptativa evolutiva.

O exemplo na Figura 3.1 é teórico. É provável que exista a variação genética neutra e seletiva na realidade? Descobriremos a seguir um experimento que ilustra a evolução neutra.

A neutralidade aparece porque os genótipos são redundantes com respeito ao fenótipo, e estes, redundantes com relação ao desempenho.

EVOLUÇÃO EXPERIMENTAL EM *ESCHERICHIA COLI*

Conclusões obtidas a partir de um experimento são consideravelmente reforçadas se os mesmos resultados são observados a cada vez que o experimento é refeito. Em um primeiro momento, você pode imaginar que isso tornaria a experimentação evolutiva um tanto problemática. A evolução é, afinal, um processo histórico, e uma população evoluindo modifica-se. Repetir tais processos requer que condições sejam recriadas precisamente como eram no passado, o que não é possível. Entretanto, experimentos realizados por Lenski e seus colegas chegaram perto de replicar a evolução – não por repetirem exatamente o processo evolutivo,

A evolução experimental de bactérias permite-nos observar a capacidade de repetição da evolução.

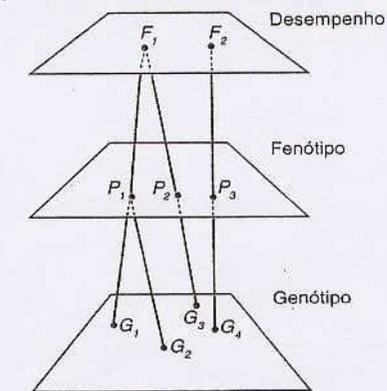


Fig. 3.1 Relações esquemáticas entre a variação nos níveis genotípico, fenotípico e de desempenho. G_i , $i = 1-4$ denotam genótipos diferentes; P_i , $i = 1-3$ denotam fenótipos diferentes; e F_i , $i = 1,2$ denotam desempenhos diferentes. A variação entre os genótipos G_1 , G_2 e G_3 é neutra com respeito ao desempenho.

mas sim por estudarem a evolução em populações replicadas e evoluindo simultaneamente em ambientes idênticos. Eles trabalharam com a bactéria *Escherichia coli*, cujo curto período de geração permite que os experimentos abranjam mais de milhares de gerações. As populações replicadas eram inicialmente idênticas, consistindo de um único genótipo, podendo ser reanimadas após congeladas a -80°C . Assim, populações derivadas e ancestrais podiam ser comparadas diretamente, por exemplo, pela medida de diferenças de desempenho na competição. Estudamos aqui um experimento que revela muito acerca da capacidade de repetição da evolução.

Em certo nível, a evolução era replicável: condições iniciais idênticas e condições ambientais idênticas produziram resultados semelhantes.

Doze populações, inicialmente idênticas, desenvolveram-se independentemente em ambientes idênticos e limitados pela glicose (Travisano *et al.* 1995). Após 2.000 gerações, o desempenho das bactérias nas populações derivadas tinha melhorado, com relação às bactérias ancestrais, em 35%. As doze populações replicadas diferiam, quanto ao desempenho, umas das outras em apenas alguns pontos por cento; e se pareciam umas com as outras em diversos aspectos: todas elas apresentavam taxas de crescimento nos níveis máximos, todas eram células maiores e poucas delas se encontravam em uma fase estacionária, quando comparadas a suas ancestrais. Até aqui, a evolução parece ser replicável e amplamente determinista: condições iniciais e ambientais idênticas produziram resultados praticamente evolutivos idênticos nas 12 populações replicadas.

Entretanto, o resultado poderia significar duas coisas, como perceberam os autores. As doze populações podem ter conseguido as adaptações observadas por meio de um processo evolutivo idêntico envolvendo as mesmas mudanças genéticas e fisiológicas, ou elas podem ter alcançado o mesmo resultado, final mediante diferentes modificações genéticas e fisiológicas. Estas duas possibilidades são ilustradas na Figura 3.2.

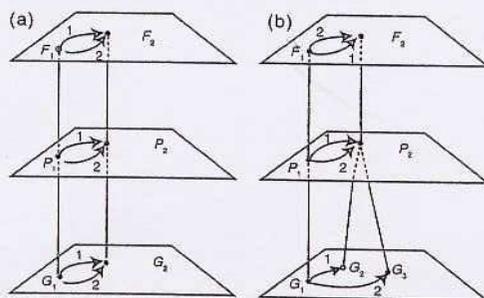


Fig. 3.2 Evolução experimental em duas populações replicadas, 1 e 2. No caso (a), o mesmo genótipo evoluiu em ambas as populações; no caso (b), genótipos diferentes, G_1 e G_2 , foram selecionados nas duas populações, porém ambos os genótipos correspondem ao mesmo fenótipo P_2 (ao menos no ambiente em que ocorreu a seleção).

Para discriminar entre estas duas possibilidades, os autores introduziram todas as 12 populações evoluídas a ambientes novos, substituindo outros açúcares (maltose ou lactose) pela glicose no meio de cultura. Quando eles mediram o desempenho das bactérias, em relação ao genótipo ancestral, nos novos ambientes, observaram uma variabilidade genética 100 vezes maior quanto ao desempenho dentre as 12 populações do que aquela observada no ambiente de glicose no qual as populações haviam evoluído. Algumas das populações se mostraram muito aptas a viver nos novos ambientes do que outras. Embora as populações replicadas tenham obtido modificações idênticas no nível fenotípico durante as 2.000 gerações de evolução, elas diferiam quanto ao genoma.

A interpretação dos autores foi a de que as mutações que distinguem as diferentes linhagens produziam o mesmo fenótipo no ambiente de glicose, mas diferiam quanto a seus outros efeitos quando em novos ambientes, sugerindo que a Figura 3.2b se aproxima mais da realidade do que a Figura 3.2a. Qualquer que seja a interpretação, estes experimentos demonstram que eventos do acaso, diferentes para cada uma das 12 populações independentes, eram ingredientes essenciais da evolução observada.

Nesses experimentos, tanto a evolução adaptativa, quanto a neutra ocorreram simultaneamente. A evolução adaptativa nas 12 populações resultou de uma resposta à variação hereditária de desempenho no ambiente com glicose. As 12 populações divergiram geneticamente, em parte porque elas sofreram mutações diferentes e que foram selecionadas. Entretanto, as diferenças em sua real composição genética eram próximas à neutra no ambiente com glicose, porque todas elas apresentavam praticamente o mesmo desempenho. Uma mistura dessas 12 populações testadas em ambiente com glicose poderia conter variações genéticas não correlacionadas, ou muito pouco correlacionadas, com o desempenho.

Note que o termo "neutro" sempre se refere a uma comparação. Neste experimento, a neutralidade refere-se à ausência de diferenças de desempenho, medido pela competição com o ancestral, entre 12 populações evoluídas. Quando uma nova mutação que ocorre tem os mesmos efeitos no desempenho que o alelo da qual ela surgiu, a mutação é chamada de "neutra". Uma mutação neutra pode afetar o sucesso reprodutivo do organismo que a carrega. A característica que a torna neutra é a de que seu efeito não difere daquele do alelo residente do qual ela foi originada.

O restante deste capítulo explora as causas e as conseqüências da evolução neutra. A seguir, iremos considerar quais os tipos de mutações são mais prováveis para que ocorra a evolução neutra. Já que alelos neutros não estão, por definição, correlacionados com a variação de desempenho, suas freqüências nas populações são modificadas apenas indiretamente por eventos do acaso. Posteriormente, iremos discutir os processos que causam tais modificações aleatórias, o papel da modificação genética neutra na evolução molecular e, por fim, falaremos sobre algumas de suas aplicações.

Embora a evolução seja replicável em determinado nível, ela não se repetia no genótipo.

Eventos do acaso, na forma de mutações genéticas, constituíam uma parte importante do resultado, ...

no qual as diferenças genéticas eram aparentemente neutras.

O termo "neutro" compara a mutação do alelo com a sua forma original.

RAZÕES PARA A AUSÊNCIA DE CORRELAÇÕES ENTRE A VARIAÇÃO GENÉTICA E O DESEMPENHO

A variação genética não expressa no fenótipo

Substituições sinônimas não modificam os aminoácidos codificados: elas são neutras ou quase neutras.

Algumas mudanças de nucleotídeos, chamadas de **substituições sinônimas**, não modificam os aminoácidos codificados porque o código genético é redundante, principalmente na terceira posição das trinças que os codificam. Por exemplo, AAG (adenina – adenina – guanina) e AAA codificam o mesmo aminoácido, a fenilalanina. A redundância para o aminoácido leucina é ainda mais expressiva; seis códons – AAT, AAC, GAA, GAG, GAT e GAC – o codificam. Se todas as substituições possíveis de nucleotídeos em todos os códons são igualmente prováveis, então cerca de 25% de todas as substituições são sinônimas – na terceira posição, esse número chega a 70% (Li and Graur 1991). Já que as substituições sinônimas não modificam o fenótipo, elas são neutras ou quase neutras.

A razão pela qual dizemos “quase neutras” é a **predisposição do códon**, o que significa que códons sinônimos nem sempre ocorrem em frequências semelhantes. Em muitas espécies, o uso de códons sinônimos não é aleatório, o que indica a seleção de códons particulares, possivelmente causada por diferenças quanto à abundância dos RNAs de transferência correspondentes. Já que a seleção envolvida é, possivelmente, muito fraca, a determinação de neutralidade é aproximadamente verdadeira.

Mutações em íntrons e em pseudogenes são neutras – se elas não interagem com genes que são expressos.

Outras mutações que, possivelmente, não provocam efeitos sobre o fenótipo ocorrem nos **íntrons** e nos **pseudogenes**. Íntrons são seqüências, entre os genes eucarióticos, removidas no *splicing* após sua transcrição a RNA. Já que os íntrons não codificam proteínas e não são expressos no fenótipo, as mutações que ali ocorrem são, provavelmente, neutras. (Uma certa precaução é necessária, já que alguns poucos casos, nos quais os íntrons interferem na expressão de um gene, são conhecidos.) Pseudogenes são seqüências de DNA derivadas de genes funcionais a partir de duplicações; eles não se expressam mais e, portanto, não são funcionais. As mutações nos pseudogenes não apresentam efeitos fenotípicos e são neutras. A neutralidade seletiva das mutações nos íntrons e nos pseudogenes é sustentada por evidências moleculares de que os íntrons evoluem mais rapidamente do que as partes traduzidas (**exons**) e de que os pseudogenes evoluem mais rapidamente do que os genes funcionais.

Variação neutra de aminoácidos

Mudanças em aminoácidos que não afetam a função proteica são aproximadamente neutras.

Algumas modificações nas seqüências de aminoácidos de certas proteínas não afetam suas funções; tais regiões apresentam taxas mais altas de substituições de aminoácidos quando as proteínas de espécies relacionadas são comparadas. Por exemplo, moléculas de apolipoproteínas carregam lipídios no sangue dos vertebrados e possuem um sítio de ligação constituído por aminoácidos hidrofóbicos. Comparações de seqüências de apolipoproteínas dentre diversos grupos de mamíferos sugerem que, nestes domínios, um aminoácido hidrofóbico pode ser substituído por outro sem que sua função seja alterada. Se tais substituições de aminoácidos têm um efeito sobre o sucesso reprodutivo, ele é provavelmente muito pequeno: sendo aproximadamente neutro.

A canalização do desenvolvimento

Alguns traços apresentam pouca, ou nenhuma, variação fenotípica, apesar da considerável variação ambiental e genética. Estes são chamados de **traços canalizados** porque o fenótipo resultante é mantido constante, como se o desenvolvimento estivesse confinado em um canal que não permite desvios de seu curso. Quando a variação ambiental ou genética é extrema, a canalização pode ser rompida, revelando tais variações que estavam escondidas e demonstrando que o estado normal estava canalizado. Por exemplo, a *Drosophila melanogaster* normalmente apresenta quatro pêlos escutelares, mas em moscas homocigotas para o mutante *scute*, o número de pêlos é reduzido para uma média de dois, com alguma variação. Esta variação pode ser utilizada para selecionar por números maiores ou menores de pêlos; ela é genética. Tratamentos com temperaturas extremas também revelam a variação genética escondida, a qual é, normalmente, “invisível” devido à canalização. Por causa da canalização do desenvolvimento, o efeito fenotípico das mutações sobre os genes, afetando traços canalizados, é geralmente reprimido; tais mutações são neutras enquanto não forem expressas. Neste exemplo, os genes que causam a variação do número de pêlos seriam neutros em moscas normais e potencialmente não neutros em moscas homocigotas para a mutação *scute*.

Genes que afetam um traço canalizado serão neutros quando não são expressos.

MECANISMOS QUE CAUSAM MODIFICAÇÕES EVOLUTIVAS ALEATÓRIAS

Diversos mecanismos causam modificações aleatórias na composição genética de uma população. Eles afetam tanto as variações genéticas neutras quanto a variação genética que está respondendo à seleção – a variação genética adaptativa não é imune a modificações aleatórias. As mudanças aleatórias na composição genética de uma população são chamadas de **deriva gênica**. A variação genética neutra está sujeita a processos aleatórios, a não ser que o gene neutro esteja localizado próximo a um gene que esteja sendo selecionado; neste caso, o primeiro “pega carona” com o segundo. A variação genética correlacionada ao desempenho também está sujeita ao acaso direcionado tanto com a seleção natural quanto com o fluxo gênico. Qual das duas forças irá determinar o resultado depende de suas forças relativas. Assim, os dois tipos de genes, os neutros e os selecionados, se encontram em um contínuo. A mudança de frequência de um gene neutro é dominada pela deriva, mas, talvez, contaminada pela seleção. A modificação da frequência de genes selecionados é dominada pela seleção, mas, talvez, contaminada pela deriva.

A variação genética neutra somente presencia mudanças ao acaso; a variação genética adaptativa presencia tanto as modificações direcionais quanto as não direcionais.

A força da seleção sobre um traço diminui com a correlação do mesmo com o sucesso reprodutivo e com a quantidade de variação presente nesse sucesso, e a deriva gênica é mais forte em populações pequenas. Os mecanismos que causam modificações aleatórias incluem a mutação, a loteria mendeliana, os efeitos fundadores e os *bottlenecks* (ou gargalos) genéticos. A seguir, discutimos esses processos e, então, modelamos a deriva genética das frequências gênicas como um processo de amostragem estatístico.

Mutação

A mudança evolutiva é baseada nas mutações da linhagem germinativa.

Toda a variação genética tem sua origem nas mutações. Uma mutação é uma modificação hereditária da seqüência de DNA ou do número, da forma ou da estrutura de um cromossomo. Já que ela é um processo aleatório, a mutação contribui para a divergência genética entre as populações, porque populações diferentes recebem mutações diferentes, como no caso do experimento com *E. coli* descrito anteriormente. A maioria das mutações surge de erros na replicação do DNA. As mutações podem ocorrer nas células somáticas, bem como nas germinativas (células que se transformam nos óvulos e no espermatozoide). Mutações somáticas podem afetar a função de um organismo, tanto positiva quanto negativamente. Por exemplo, mutações somáticas ajudam a gerar a diversidade de anticorpos no sistema imune e na defesa contra patógenos; algumas mutações somáticas provocam o câncer. As mutações na linha germinativa são mais importantes para a evolução porque, ao contrário das mutações somáticas, elas são transmitidas para as gerações futuras.

Tipos de mutações

As mutações podem ser classificadas em muitos tipos, dependendo dos detalhes genéticos. Discutiremos apenas os tipos mais importantes para a biologia evolutiva.

As mutações podem ser pontuais,

O tipo mais comum de mutação é a mudança de um único nucleotídeo (um par de bases do DNA), ou uma **mutação pontual**. Mutações pontuais, geralmente, apresentam poucos efeitos sobre o fenótipo ou sobre o desempenho. Devido à redundância do código genético, a maior parte das mudanças de nucleotídeos não modifica o aminoácido codificado. Quando as mutações ocorrem no **DNA não-codificador**, elas são também efetivamente neutras. Entretanto, ocasionalmente, as mutações pontuais causam efeitos importantes sobre o desempenho. Por exemplo, uma mutação pontual causa a substituição da valina pelo ácido glutâmico na sexta posição da cadeia β da hemoglobina humana. O alelo *HbS* resultante (Hb para hemoglobina e S para *sickle* - falciforme) é responsável por uma forma anormal das hemácias, causando anemia em pessoas homocigotas para a mutação, mas protegendo as pessoas heterocigotas contra a malária. As seqüências desta mutação pontual são discutidas no Capítulo 5.

deleções e inserções,

Outros tipos de mutações são as deleções e as inserções. Uma deleção é a perda de um segmento cromossômico. O efeito da deleção depende de seu tamanho. Uma grande deleção, envolvendo dezenas de milhares de genes, irá apresentar efeitos severos, os quais podem até levar à morte. Uma pequena deleção, dentro de um único gene, o inativa. Por exemplo, uma deleção de 32pb (pares de bases) no gene *CCR5* do cromossomo 3 em humanos tem efeitos devastadores. Este gene codifica um receptor químico envolvido na infecção pelo HIV-1, o vírus causador da AIDS. As pessoas homocigotas para esta deleção parecem ser imunes à AIDS e os heterocigotos exibem uma progressão mais vagarosa para os estágios terminais da doença.

ou mudanças da quantidade total de DNA e do número de genes.

Mutações que modificam a quantidade de DNA ou o número de genes são eventos-chave para a evolução. Dentre elas estão a **poliploidização**, a qual dobra um conjunto completo de cromossomos, e a **duplicação** das seqüências de DNA. A poliploidização - junto a outras mutações que afetam o número e a estrutura dos cromossomos - é o principal processo

responsável pelas diferenças dos cariótipos dentro das espécies. Ela aumenta a quantidade total do DNA no genoma, fornecendo o material para a evolução de novas funções. Cópias duplicadas de genes irão acumular mutações independentemente e podem divergir, adquirindo novas funções, bem como irão as duplicações de pequenas partes dos cromossomos, se as regiões duplicadas são, ao menos, do tamanho de um gene.

Há muitas **famílias multigênicas**, consistindo de genes que surgiram da duplicação de um gene ancestral comum e que mantiveram uma função semelhante. Exemplos em mamíferos incluem os genes que codificam proteínas relacionadas ao choque térmico (envolvidas na proteção das células contra o estresse ambiental), globulinas (envolvidas no transporte de oxigênio), apolipoproteínas (envolvidas no metabolismo de lipídios), oncogenes (implicados com o câncer) e genes envolvidos com o sistema imune. A Figura 3.3 apresenta a história evolutiva dos genes para as globulinas humanas. Uma duplicação muito antiga permitiu a divergência em dois tipos de proteínas globulinas funcionais: a mioglobina, para o armazenamento de oxigênio nos tecidos musculares, e a hemoglobina, para o transporte de oxigênio no sangue. Duplicações posteriores e a divergência produziram as famílias α e β da hemoglobina, as quais consistem de genes funcionais, tais como o $\alpha 1$, $\theta 1$ e o ζ , na família - α e genes ϵ , γ , δ e β na família - β ; e os pseudogenes (remanescentes não funcionais de genes funcionais), tais como o $\psi\alpha 1$ da família α .

Duplicações repetidas de genes produzem famílias multigênicas.

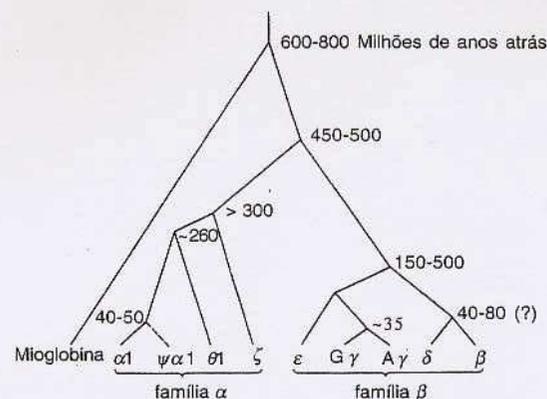


Fig. 3.3 Árvore filogenética para os genes da globulina em humanos, ilustrando uma série de duplicações gênicas. A família dos genes da globulina humana consiste de três grupos, o gene da mioglobina, no cromossomo 22, a série de genes para globulinas- α , no cromossomo 16, e a série de genes para globulinas- β , no cromossomo 11. Diversos pseudogenes também pertencem a essa família de genes. Pseudogenes são remanescentes de genes duplicados que se tornaram não funcionais devido a mutações. A hemoglobina é feita de duas cadeias protéicas, uma codificada por um gene do grupo α e a outra por um gene do grupo β . As várias combinações diferem quanto a suas afinidades de ligação com o oxigênio e aparecem em estágios diferentes do desenvolvimento (embrião, feto, adulto). (De Li and Graur 1991.)

Mutações não são aleatórias, no sentido de que ocorrem mais frequentemente em algumas localizações e sob algumas circunstâncias.

Quão aleatórias são as mutações?

Geralmente é dito que as adaptações são produzidas pela seleção natural agindo sobre a variação resultante de mutações aleatórias. O que significa a palavra **aleatória** nesse contexto? Já que algumas porções do genoma experimentam taxas muito mais altas de mutações do que outras, as mutações não são aleatórias com respeito aos locais onde ocorrem. As mutações também podem ser desencadeadas por um sinal específico; por exemplo, no fungo *Neurospora crassa*, seqüências recentemente duplicadas disparam uma resposta mutante específica (chamada de RIP), a qual desativa a seqüência (Selker 1990). A RIP é uma mutação adaptativa, já que ela previne o acúmulo prejudicial de seqüências não funcionais repetidas. Taxas de mutações aumentadas em locais do genoma nos quais um nível alto de variação genética é vantajoso também são adaptativas. Exemplos incluem os altos níveis de mutações somáticas, gerando variabilidade de anticorpos, no sistema imune dos vertebrados, e os genes bacterianos altamente mutáveis envolvidos nas interações das bactérias patogênicas com seus hospedeiros (Moxon *et al.* 1994). As mutações não são aleatórias com respeito à sua localização no genoma. Alguns genes sofrem mutações mais frequentemente do que outros.

Entretanto, uma questão crítica é: "Mutações com um efeito fenotípico específico ocorrem mais frequentemente quando são vantajosas?" Se assim o fosse, as adaptações poderiam ser produzidas apenas pelas mutações e a seleção natural seria menos importante. Tal processo mutante "direcional" é chamado de lamarckismo porque lembra a idéia, criada por Lamarck (1744-1829), de que uma adaptação adquirida por um organismo durante sua vida pode ser transmitida para seus descendentes. Este seria o caso, por exemplo, se um animal pudesse transmitir a seus descendentes a imunidade a uma doença desenvolvida em uma resposta imune; mas ele não pode. Darwin adotou a idéia da herança lamarckiana, já que ele acreditava que o uso e o desuso de partes poderia produzir mudanças hereditárias; mas ele estava enganado. Por exemplo, ele acreditava que a ausência de asas em avestruzes havia surgido porque os ancestrais dessas aves não utilizavam tal estrutura e, em parte, devido à seleção natural. Nosso conhecimento atual sobre a genética não elimina as mutações lamarckianas por completo, mas não há indicações de que elas ocorrem na forma de mutações genéticas (modificações na seqüência de DNA) e não há evidências de que elas sejam muito importantes.

Mutações são aleatórias no sentido de que não há qualquer relação sistemática entre seu efeito fenotípico e as necessidades do organismo no qual elas ocorrem.

As mutações são, certamente, aleatórias no sentido de que não há uma relação sistemática entre o efeito fenotípico e as necessidades reais do organismo no qual elas ocorrem. Note que é o efeito fenotípico *específico* de uma mutação que importa aqui. Os vertebrados "precisam" de variabilidade de anticorpos para produzir uma resposta imune eficiente; e um processo de mutações ajuda a gerar tal diversidade. Entretanto, este não é um processo lamarckista porque a presença do vírus influenza, por exemplo, não afeta a probabilidade de que uma mutação somática forneça um clone de linfócito efetivo no combate de tal doença.

Assim, as mutações são uma fonte aleatória na evolução. Uma outra fonte é a reprodução sexuada.

Transmissão sexual

O acaso também tem um papel essencial na transmissão sexual dos genes dos pais para seus descendentes, como é refletido na expressão "a **loteria mendeliana**". Considere um indivíduo heterozigoto para algum loco. Embora ele produza um número igual de gametas que carregam um ou outro alelo do loco, o número de cópias de cada alelo que será transmitido está sujeito ao acaso. Em uma grande população, variações individuais de transmissão tendem a cancelar umas às outras, mas em pequenas populações isso nem sempre ocorre, e as freqüências de alelos podem ser modificadas como consequência. A loteria mendeliana pode ser facilmente observada na distribuição de filhos e filhas em uma família. Quando muitas famílias são consideradas, praticamente o mesmo número de homens e de mulheres confirma o esperado; porém, dentro das famílias, desvios fortes da proporção 1:1 são comuns. O que é verdadeiro para os cromossomos sexuais é verdadeiro para todos os outros: amostras pequenas de um processo aleatório geralmente desviam bastante dos números esperados.

A loteria mendeliana gera variação aleatória nos alelos que são transmitidos para os descendentes.

O efeito fundador e os *bottlenecks* (ou gargalos) genéticos

Novas populações são, algumas vezes, fundadas por um pequeno grupo de indivíduos nos quais as freqüências genéticas diferem consideravelmente das freqüências da população parental, simplesmente devido ao acaso. Isso é chamado de **efeito fundador**. Alguns alelos podem estar completamente ausentes; outros, raros na população parental, podem adquirir freqüências muito altas na nova população simplesmente porque eles estavam presentes nos fundadores. Por exemplo, nos séculos XVII e XVIII, pequenos grupos de colonos europeus deram origem à população de língua africânder na África do Sul, derivada de fundadores alemães, e à população de língua francesa de Quebec, derivada de fundadores franceses. Algumas doenças genéticas, raras na Europa, ocorrem com relativa alta freqüência nessas populações. A doença porphyria variegata, uma autossômica dominante do metabolismo heme, é muito rara na maioria das populações, mas ocorre em 1 de cada 300 africâneres. A maior parte dos portadores, estimados em 10.000 a 20.000, na África do Sul, é descendente de um único casal alemão que chegou e se casou em Cape Town, em 1688. Naquele momento, a vila possuía apenas poucas centenas de habitantes.

Populações fundadas por poucos indivíduos não contêm uma amostra representativa dos genes na população parental.

Similarmente, se devido a alguma catástrofe apenas alguns indivíduos sobrevivessem e conseguissem se reproduzir, a composição genética mudaria dramaticamente, como se passasse por um **bottleneck (ou gargalo) genético** (estrangulamento). Muitos alelos são perdidos e outros aparecem em altas freqüências. Mesmo que a sobrevivência de poucos indivíduos se deva à superioridade de seu genoma, é provável que a evolução adaptativa afete diretamente as freqüências de apenas alguns locos. As modificações na maioria dos locos serão aleatórias.

Quando uma população passa por um gargalo, muitos alelos são perdidos e outros aumentam sua freqüência.

DERIVA GENÉTICA

O destino da variação genética neutra em uma população: o modelo do *pool-gênico*

O modelo do *pool-gênico* imita a genética de uma população na qual os indivíduos cruzam aleatoriamente.

Modificações aleatórias das frequências gênicas devido a fatores do acaso são chamadas de **deriva genética**. Aqui consideramos um modelo simples de deriva genética, limitada aos efeitos aleatórios da loteria mendeliana e do tamanho da família. Ambos os fatores são descritos pelos mesmos processos no *modelo do pool-gênico*. Este modelo aproxima a genética de populações de um grupo no qual os indivíduos se cruzam aleatoriamente (incluindo com si próprios). Caracterizamos os indivíduos na população pelo seu genótipo no loco *A*, com dois alelos *A* e *a*. Portanto, os indivíduos podem ser *AA*, *Aa* ou *aa*. A formação de uma nova geração é representada da seguinte forma. Cada pai produz um número grande e igual de gametas; os gametas de todos os pais, coletivamente, formam o *pool-gênico* do qual os descendentes são formados por meio da retirada de dois gametas (genes) ao acaso. Isso é repetido *N* vezes para produzir uma descendência de *N* indivíduos (Figura 3.4). A frequência do alelo *A* nos descendentes é dada por uma distribuição binomial porque a retirada repetida de um gene do *pool* é um evento aleatório repetido com dois resultados possíveis, como jogar uma moeda.

O que podemos concluir a partir desse modelo? Imagine que iniciamos nosso experimento com muitas populações parentais idênticas; e para cada uma delas uma geração de descendentes é formada, com *N* indivíduos, da forma descrita anteriormente, independentemente. Então, de-

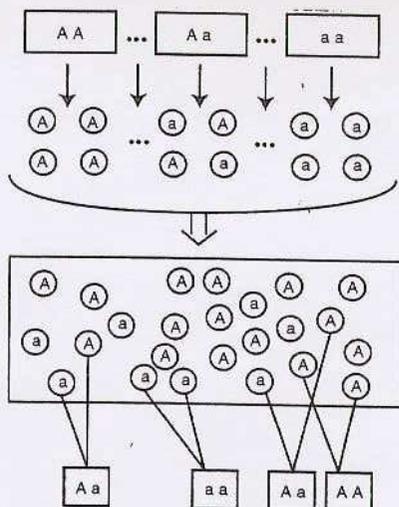


Fig. 3.4 O modelo do *pool-gênico*. *N* pais diplóides contribuem com gametas haplóides para um *pool-gênico*, a partir do qual *N* indivíduos diplóides são formados aleatoriamente.

vemos esperar que, dentre as populações, a **frequência gênica** p' de *A* na nova geração irá variar de acordo com uma distribuição binomial. Não esperamos uma modificação quanto à frequência gênica quando tomamos uma média de todas as populações: desvios da frequência original *p*, para mais ou para menos, serão igualmente prováveis. Se repetirmos os mesmos procedimentos para muitas gerações, resultados com os da Figura 3.5 serão esperados: aumento da dispersão da frequência gênica dentre as populações replicadas. Cedo (quando *N* é pequeno) ou tarde (quando *N* é maior), tanto o alelo *A* quanto o alelo *a* estarão perdidos. A dispersão das frequências gênicas devido ao acaso é chamada de **fluxo gênico**. Na estatística, ela poderia ser chamada de propagação de erro de amostragem. Ela é maior em populações menores do que em populações grandes, já que é provável que uma pequena amostra aleatória de uma população desvie mais da composição total do que uma amostra pequena.

A deriva gênica é a dispersão da frequência de um gene neutro em populações replicadas, mais forte em populações pequenas do que em grandes.

O SIGNIFICADO DA DERIVA GENÉTICA PARA A EVOLUÇÃO MOLECULAR

Na década de 1960, novas tecnologias revelaram as seqüências de aminoácidos das proteínas. Comparando as seqüências de proteínas tais como a hemoglobina e o citocromo *c* de espécies diferentes, utilizando estimativas paleontológicas das idades dos últimos ancestrais comuns, os biólogos puderam estimar a taxa de modificação evolutiva nas seqüências. Por exemplo, cachorros e humanos, os quais se separaram de um ancestral comum há 100 milhões de anos, evoluíram independentemente por 200 milhões de anos; e as seqüências da proteína α -hemoglobina em cachor-

Proteínas apresentam taxas características e constantes de mudança, as quais diferem significativamente de proteína para proteína.

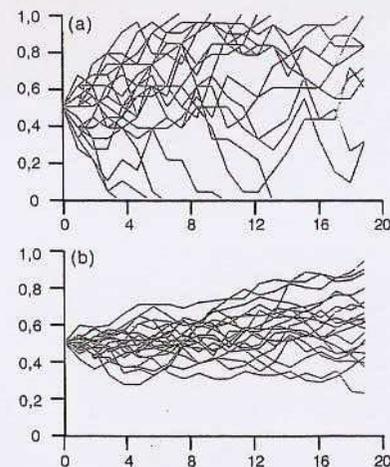


Fig. 3.5 Fluxos gênicos em um loco com dois alelos com frequências iniciais de 0.5 foram simulados em (a) 20 populações pequenas (nove indivíduos diplóides) e (b) 20 populações grandes (50 indivíduos diplóides). Na ausência de mutação, a fixação de um dos alelos ocorre inevitavelmente, porém, ocorrendo mais rapidamente (em média) em populações menores. (De Ridley 1996.)

ros e em humanos diferem em 23 dos 141 aminoácidos, ou 16,3%. Isso sugere que a média de substituições por aminoácido é de cerca de uma a cada 1,23 bilhão de anos. Números surpreendentemente familiares são obtidos em comparações da evolução da α -hemoglobina entre outros pares de vertebrados. Outras proteínas também apresentam taxas de mutação características e constantes, as quais diferem consideravelmente umas das outras. Por exemplo, as proteínas histona evoluem muito vagarosamente, enquanto os fibrinopeptídeos são modificados 80 vezes mais rapidamente. As diferenças das taxas são causadas por limites químicos e funcionais. As histonas interagem muito intimamente com o DNA, sendo que cada aminoácido possui um papel específico, o que torna sua substituição, sem a perda da função, muito difícil; enquanto modificações de aminoácidos em muitas porções da molécula de fibrinopeptídeos, a qual está envolvida na coagulação sanguínea, causam poucas alterações em sua função.

A taxa de substituição de nucleotídeos em uma sequência de DNA também é, grosso modo, constante.

Os primeiros dados sobre a evolução molecular foram obtidos a partir de seqüências de aminoácidos, mas atualmente a evolução molecular é geralmente descrita como substituições de nucleotídeos nas seqüências de DNA. Da mesma forma que há taxas constantes e características de modificação de aminoácidos em proteínas ou em classes das mesmas, há taxas constantes e típicas de substituições de nucleotídeos em uma seqüência, ou em uma classe de seqüências, de DNA. Não surpreende, portanto, que a taxa de substituições sinônimas, a qual possui um componente do acaso muito forte, varie muito menos entre proteínas diferentes do que a taxa de substituições não sinônimas, algumas das quais são neutras, e outras, sob forte seleção.

Relógios moleculares

Cada proteína parece possuir seu relógio molecular.

As taxas aproximadamente constantes de substituições de aminoácidos em todas as linhas de descendência das seqüências protéicas sugerem que cada proteína possui seu próprio **relógio molecular**, o qual marca o passo das modificações evolutivas. Isso pode ser utilizado como um método para estimar o tempo passado desde a divergência de linhagens evolutivas independentes. Relógios moleculares serão discutidos em maior detalhe no Capítulo 12. Há muitas discussões e controvérsias acerca da constância dos relógios moleculares, e foram encontrados diversos casos nos quais os relógios parecem andar mais rápido em uma linhagem do que na outra. Todavia, a evolução em partes do DNA que pensamos serem neutras parece proceder em uma taxa relativamente constante. A constância de tal taxa indica a não-aleatoriedade dos mecanismos que direcionam as mudanças. Isso se encontra em contraste completo com a evolução morfológica. Muitos casos, nos quais as taxas evolutivas dos genes e as da morfologia não estão pareadas, foram encontrados. A constância da morfologia, ao longo de centenas de milhões de anos, pode acompanhar grandes modificações genéticas. Inversamente, grandes modificações morfológicas podem ocorrer em períodos curtos de tempo, durante os quais a maioria dos genes quase não se modifica (veja o Capítulo 6), provavelmente porque tais modificações morfológicas sejam direcionadas por mudanças em poucos genes com grandes efeitos.

A teoria neutra da evolução molecular

Em um artigo influente, Kimura (1968) propôs que a maioria da mudança evolutiva molecular ocorria como uma consequência do fluxo gênico de alelos mutantes que eram seletivamente neutros ou quase neutros. Uma controvérsia calorosa seguiu-se. Naquele momento, muitos biólogos evolutivos não podiam aceitar a idéia de que as modificações evolutivas eram processos aleatórios, eles sustentavam que as mudanças das freqüências de alelos em populações eram adaptativas e determinadas fortemente pela seleção natural. Entretanto, note que Kimura não sugeriu que toda a modificação evolutiva era determinada pelo fluxo gênico, somente a maioria das modificações de nucleotídeos observadas molecularmente. Nunca houve desacordos entre o significado adaptativo da evolução morfológica, comportamental e das histórias de vida.

Kimura propôs que a maioria das modificações evolutivas do DNA ocorre por meio de fluxo aleatório dos alelos neutros.

Apesar do grande progresso, quanto da variabilidade genética, medida por métodos moleculares, é produzida por fluxo gênico aleatório e quanto dela é produzida pela evolução adaptativa ainda não está claro. Por outro lado, está claro que as forças seletivas, direcionando a evolução das seqüências de DNA que não são expressas e que não possuem funções, devem ser fracas. De qualquer forma, também se mostra claro que muitos genes, neutros a princípio, pegam carona com genes selecionados. A controvérsia entre o fluxo gênico e a seleção natural, na evolução molecular, é discutida no Capítulo 5.

Ainda não está clara qual a quantidade de variação molecular produzida pelo fluxo aleatório e qual a quantidade produzida pela evolução adaptativa.

SUMÁRIO

A evolução adaptativa requer uma correlação entre a variação genética e a variação quanto ao sucesso reprodutivo. Este capítulo considera as consequências evolutivas da variabilidade genética que não está correlacionada com o sucesso reprodutivo.

- Alelos diferentes, com os mesmos efeitos sobre o desempenho, são chamados de neutros. A variação genética que não é expressa no fenótipo é, provavelmente, neutra, assim como o é a variação que não causa variações fenotípicas importantes.
- A variação genética neutra está sujeita a modificações evolutivas não direcionais. Diversos processos causam mudanças aleatórias, não direcionais, nas freqüências dos alelos. Os mais importantes são as mutações, a transmissão sexual, a variação aleatória de tamanho das famílias e os efeitos fundadores. A mudança aleatória das freqüências dos alelos causada por esses processos é chamada de deriva genética; ele tem efeitos mais fortes em populações pequenas do que em grandes grupos.
- Uma teoria influente afirma que boa parte da modificação evolutiva, medida por métodos moleculares, é determinada pela deriva genética.
- Um argumento para a "teoria neutra" é a taxa relativamente constante de modificações da composição de aminoácidos e da seqüência de DNA de uma proteína em todas as linhagens de descendência de um ancestral comum. Cada proteína é caracterizada por uma taxa de mudança particular; ela evolui de acordo com seu próprio "relógio molecular".

A teoria neutra gerou muitas controvérsias e estimulou pesquisas intensivas sobre a relação entre a variação molecular e a variação do desempenho. No próximo capítulo, examinamos as conseqüências contrastantes dos diferentes tipos de herança – a sexual *versus* a assexuada, a mendeliana *versus* a quantitativa – para a modificação genética direcional sob seleção.

LEITURA RECOMENDADA

Kimura, M. (1983). *The neutral theory of molecular evolution*. Cambridge University Press, Cambridge.

Li, W.-H. and Graur, D. (1991). *Fundamentals of molecular evolution*. Sinauer, Sunderland, Massachusetts.

QUESTÕES

- 3.1 Algumas diferenças genéticas estão sujeitas à seleção natural em alguns ambientes, mas são seletivamente neutras em outros. Esteve alguma variação genética humana, hoje neutra, sob seleção em algum momento? Quais as conseqüências esperadas da mudança de regimes de seleção?
- 3.2 Não temos qualquer evidência de que uma infecção por um patógeno pode induzir mutações em células do sistema imune, causando a imunidade a esse agente. Entretanto, suponha que tal mecanismo exista – Seria ele um exemplo de evolução lamarckiana?
- 3.3 A deriva genética afeta somente as freqüências dos alelos neutros, ou afeta também as freqüências dos alelos que estão sujeitos à seleção natural?