

CAPÍTULO 7

Variabilidade genética e Variabilidade genômica

*Neste capítulo, veremos como as variações alélicas **intra-populacionais** podem levar ao aumento do polimorfismo e ao aparecimento de uma gama de características que podem aumentar as distâncias **interpopulacionais**. Estudaremos como pode ter ocorrido a amplificação e alteração do genoma, possibilitando oportunidades para o surgimento de novos genes e proteínas nas diferentes espécies ao longo da evolução. Discutiremos também a possível relação entre a organização de todo o genoma e a sua regulação.*

7.1 Diversidades versus similaridades entre espécies

Sob o ponto de vista da aparência exterior, a evolução transformou o universo das coisas vivas de tal modo que elas não são mais reconhecidas como parentes. O ser humano, uma mosca, uma margarida, uma levedura, uma bactéria parecem tão diferentes que é quase impossível compará-los. Ainda assim, como vimos no Capítulo 4, todos os seres vivos descendem de um ancestral comum, e quanto mais investigamos a biologia de cada ser vivo, encontramos mais evidências de uma origem comum, como demonstrado ao longo do Capítulo 5.

Sabe-se hoje que as moléculas básicas da vida foram conservadas num grau tão impressionante que deixariam surpresos os postuladores da teoria da evolução. O grau de conservação evolutiva torna-se mais pronunciado quando entramos na área da Biologia Molecular e examinamos os detalhes das sequências nucleotídicas, em genes específicos, e a sequência de aminoácidos, nas proteínas. As chances são de que uma enzima bacteriana que catalisa qualquer reação comum, como a cisão de um açúcar de seis carbonos em duas moléculas de três, na glicólise, terá uma sequência de aminoácidos (e uma estrutura tridimensional) semelhante à mesma enzima que catalisa a mesma reação no ser humano. As duas enzimas e, equivalentemente, os genes que as codificam, não somente possuem funções semelhantes, mas também uma origem evolutiva comum. Tais semelhanças podem ser exploradas para

traçar caminhos evolutivos comuns, por comparações de sequências gênicas e pelo reconhecimento de homologias. Podem-se descobrir paralelos e similaridades escondidos entre diferentes organismos. Por exemplo, na Figura 7.1 são comparadas duas sequências de nucleotídeos das regiões codificantes dos genes da leptina de humanos (*Homo*, linha superior) e de chimpanzés (*Pan*, linha inferior). Dos aminoácidos codificados por essas sequências, apenas um deles difere em relação às cinco posições apresentadas na figura. Nessas cinco posições, também é indicada a sequência de nucleotídeos e aminoácido por ela codificado correspondente ao mesmo gene do gorila (*Gorilla*, genes ortólogos), onde em dois casos concorda com as de humanos e em três casos concorda com as de chimpanzés (Figura 7.1 e Figura 7.2).

Semelhanças são também encontradas entre genes que codificam proteínas que executam funções relacionadas num organismo. Tais genes são evolutivamente aparentados, e sua existência revela uma estratégia básica pela qual organismos mais complexos surgiram: genes ou porções de genes tornaram-se duplicados, e as novas cópias, mais livres para sofrer mutação, divergiram das originais por mutações e recombinações ajustando-se a novas funções (ver genes parálogos, Capítulo 5). Assim, começando com poucos genes nas células primitivas, as formas de vida mais complexas, com mais material genético, apresentaram maior plasticidade e foram capazes de desenvolver mais de 20.000 genes hoje presentes numa célula de um animal ou planta superior (Tabela 7.1).

A partir do entendimento de um gene ou proteína pode-se compreender o que “aconteceu” com uma *família* inteira de genes homólogos a ele durante a sua história evolutiva. Assim, a Biologia Molecular revela a unidade do mundo vivo e providencia as ferramentas para a descoberta dos mecanismos gerais que governam uma “variedade sem fim de invenções”.



Figura 7.1 – Comparação das sequências das regiões codificantes dos genes de leptina dos humanos (*Homo*, linha superior) e dos chimpanzés (*Pan*, linha inferior). Como indicado pelos códons destacados nos retângulos, somente cinco nucleotídeos (de um total de 441, embora somente apareçam 300) diferem entre essas duas sequências. (Adaptado de: ALBERTS et al., 2010).

Tabela 7.1. **Comparação entre genomas selecionados.** (Fonte: KLUG et al., 2010. Atualizado pelo Genbank: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene>>. Acesso em: 28 set. 2010).

Organismo (<i>Nome científico</i>)	Tamanho aproximado do genoma	Número de genes	% de genes compartilhados com humanos
Bactéria (<i>Escherichia coli</i>)	4,1 Mb	4.403	Não determinada
Levedura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	12 Mb	~5.800	30%
Verme (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	97 Mb	20.155	40%
Planta crucífera (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	140 Mb	~27.100	Não determinada
Mosca (<i>Drosophila melanogaster</i>)	165 Mb	~14.000	50%
Arroz (<i>Oryza sativa</i>)	389 Mb	~26.800	Não determinada
Ouriço-do-mar (<i>Strongylocentrotus</i> sp.)	814 Mb	~23.500	60%
Galinha (<i>Gallus gallus</i>)	1,0 Gb	~18.000	60%
Cão (<i>Canis lupus familiaris</i>)	2,5 Gb	~19.700	75%
Camundongo (<i>Mus musculus</i>)	~2,5 Gb	~25.300	80%
Macaco rhesus (<i>Macaca mulatta</i>)	~2,87 Gb	~20.000	93%
Homem (<i>Homo sapiens</i>)	~2,9 Gb	~22.000	100%
Chimpanzé (<i>Pan troglodytes</i>)	~3,0 Gb	~25.000	98%

Notas: Mb = megabase (um milhão de pares de bases); Gb = gigabase (um bilhão de pb).

Embora as características básicas dos genomas eucarióticos sejam semelhantes em espécies diferentes, o tamanho do genoma é muito variável. Ele varia de cerca de 12 Mb em fungos a mais de 100.000 Mb em algumas plantas floríferas (uma variação de 10.000 vezes), o número de cromossomos varia de 2 até centenas (cerca de 100 vezes mais), mas o número de genes varia muito menos do que o tamanho do genoma e o número de cromossomos. Os genomas eucarióticos têm várias características que não são encontradas geralmente em procariontes: densidade gênica, íntrons e sequências repetitivas, as quais serão comentadas mais adiante neste capítulo.

A **mudança evolutiva** envolve mudanças genéticas promovidas por:

- alteração na frequência dos alelos;
- mudanças na quantidade de DNA;
- mudanças na organização do material genético;
- recombinação.

7.2 Variabilidade genética

A variação genética se origina de mutações aleatórias que ocorrem no genoma dos organismos. Mutações são mudanças na sequência dos nucleotídeos do genoma de uma célula, que podem ser causadas por radiação, vírus, transposons e substâncias químicas mutagênicas, assim como erros que ocorrem durante a meiose ou replicação do DNA. Esses agentes produzem diversos tipos de mudança nas sequências de DNA, que podem ser sem efeito (quando mudanças na sequência de nucleotídeos não alteram o fenótipo do indivíduo, também chamadas de mutações silenciosas), podem alterar o produto de um gene (alteração da sequência de aminoácidos numa proteína, por exemplo), ou alterar o quanto um gene se expressa (alteração na regulação gênica). Estudos com a mosca-da-fruta, *Drosophila melanogaster*, apontam que cerca de 70% das mutações são deletérias (prejudiciais), sendo as restantes neutras (sem efeito) ou com pequeno efeito benéfico. Devido aos efeitos danosos das mutações sobre o funcionamento das células, os organismos desenvolveram ao longo de sua evolução mecanismos responsáveis pelo reparo do DNA capazes de remover mutações. Assim, a taxa ótima de mutação é resultado do balanço entre as demandas conflitantes de reduzir danos em curto prazo, como o risco de câncer, e aumentar os benefícios em longo prazo de mutações vantajosas.

7.2.1 Diversidade genética (polimorfismo e heterozigosidade) em populações

Como o fenótipo de um indivíduo resulta da interação de seu genótipo com o ambiente, a variação nos fenótipos de uma população é o reflexo, em certa medida, da variação nos genótipos dos indivíduos. A teoria sintética da evolução (TSE) define evolução como a mudança nas frequências gênicas (alélicas) ao longo do tempo, ou seja, a flutuação na frequência de um ou mais alelos, tornando-se mais ou menos prevalente em relação a outras formas do mesmo gene. Forças evolutivas (como competição, deriva, aptação ou adaptação, etc.) atuam direcionando essa mudança de diferentes formas. A variação em determinado *locus* desaparece quando algum alelo se fixa na população, isto é, quando um mesmo alelo passa a estar presente em todos os indivíduos.

A origem de toda a **variação genética** são mutações no material genético. Essa variação pode ser reorganizada por meio da reprodução sexuada e distribuída entre populações por meio de migração.

A variação também pode vir de trocas de genes entre espécies diferentes, por exemplo, na transferência horizontal de genes (ver adiante) e hibridização (que ocorre principalmente em plantas). Apesar da constante introdução de variação por meio desses processos, a maior parte do genoma de uma espécie é idêntica em todos os indivíduos. No entanto, até mesmo poucas mudanças no genótipo entre espécies distintas podem levar a mudanças acentuadas (drásticas) no fenótipo: chimpanzés e humanos (Figura 7.2) possuem apenas cerca de 2% de diferença em seu genoma (Tabela 7.1).

Em tese, quanto maior a **variação genética** disponível, maior a oportunidade de evoluir.

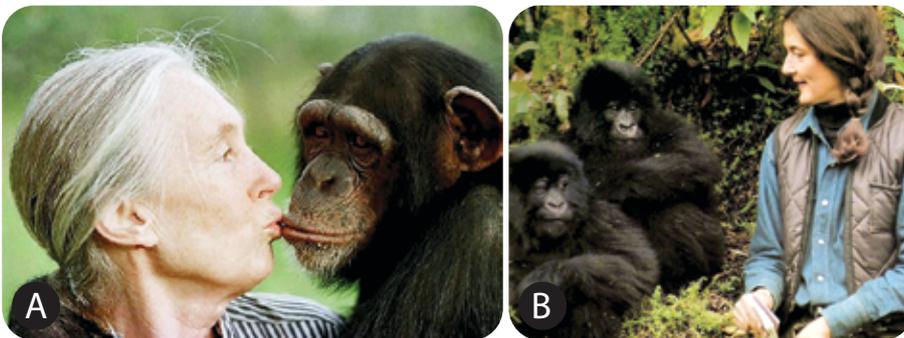


Figura 7.2 – Jane Goodall (1934-), primatóloga britânica, estudou a vida social e familiar dos chimpanzés (*Pan troglodytes*) na Tanzânia, ao longo de 40 anos. Dian Fossey (1932-1985) fez trabalhos de campo com gorilas da montanha (*Gorilla gorilla*), no Zaire e em Ruanda, onde abriu o centro de Pesquisa Karisoke.

A existência de **variação genética** é um fator imprescindível para que a evolução possa ocorrer.

Os primeiros estudos dos genes nas populações foram focalizados em variantes discretas, tais como os tipos sanguíneos ABO nos seres humanos ou os olhos brancos em drosófilas. **Entretanto, nas populações naturais da maioria das espécies, nós raramente encontramos uma característica com dois ou mais fenótipos discretos que nos estimulariam a realizar um cruzamento mendeliano.** Por essa razão, os geneticistas clássicos distinguiram o tipo selvagem predominante dos tipos mutantes raros e assumiram que as populações eram geneticamente homogêneas. Ocasionalmente, entretanto, dois ou mais fenótipos diferentes e discretos são razoavelmente comuns em uma população. Quando o segundo fenótipo em prevalência excede um por cento de sua frequência (cerca de 2%), essa condição é chamada **polimorfismo**.

Os modelos clássico e balanceado da estrutura das populações

- **Modelo Clássico** (Müller, 1890-1967): a maioria dos *loci* apresenta-se em homozigose. Os locos em heterozigose são raros e surgem por mutação de um alelo selvagem. Se o alelo mutante for benéfico, sua frequência aumentará por **seleção natural** e ele se converterá no novo alelo selvagem.
- **Modelo Balanceado** (Dobzhansky, 1900-1975): a maioria dos *loci* é heterozigota. Não existe um genótipo ideal ou “normal”. Ao contrário, as populações se constituem de um conjunto de genótipos que determinam uma eficácia biológica satisfatória na maioria dos ambientes.

A evolução se daria por uma mudança gradual nas frequências e classes de alelos em muitos *loci*. O modelo balanceado considera que o grupo de alelos “favorecidos” em um *locus* depende dos grupos existentes em outros *loci* (ou seja, trata-se de um sistema coadaptado). Segundo esse modelo, mutantes deletérios podem se manter em frequências baixas devido à **seleção natural**, tendo um papel secundário ou negativo na evolução.

Algumas evidências da abundância da **variação genética**:

- **Consanguinidade/Endogamia** – Facilitam a detecção de **variação genética**, pois revelam a existência de alelos “escondidos” nos genótipos, pelo aumento da homozigose.
- **Seleção artificial (SA)** – Se um caráter responde à ação da SA, é porque a população original tinha **variação genética**.

Como avaliar a variação genética?

Podemos avaliar através da:

1. **Análise do caráter** – Aqui realizamos observações das características fenotípicas visíveis que estão sendo herdadas, como a coloração diferenciada das asas da mariposa *Biston betularia* (Figura 7.3, exemplo clássico de seleção natural nos livros de Biologia). Observa-se o fenótipo, e o genótipo será inferido de acordo como o fenótipo aparece na descendência dos cruzamentos (segregação através das gerações).
2. **Análise de proteínas** (produtos gênicos) **identificadas por eletroforese** – Aqui utilizamos técnicas que nos permitam observar variações fenotípicas a nível molecular, como a eletroforese para separar variantes diferentes de moléculas proteicas (Figura 7.4), através da mobilidade diferenciada em gel (de amido, celulose, agarose, acrilamida, etc.), ou seja, as proteínas menores se movimentarão mais rápido e as maiores mais lentamente. Por exemplo, na Figura 7.4 observe que as moléculas da hemoglobina A (HbA) têm uma mobilidade mais rápida para o polo negativo (na parte superior da figura), enquanto a HbS migra mais lentamente e a HbC é ainda mais lenta que a HbA, apresentando mobilidade semelhante à HbA2 (bandas mais próximas à origem).



Figura 7.3 – Formas variantes de *Biston betularia*.

Sobre a geografia das hemoglobinas S e C

Várias hemoglobinas (Hbs) normais ocorrem em mamíferos e podem ser estudadas durante as sucessivas etapas de seu desenvolvimento. Elas são formadas por quatro cadeias polipeptídicas. Na vida embrionária, existem Hbs que com o passar da gestação vão

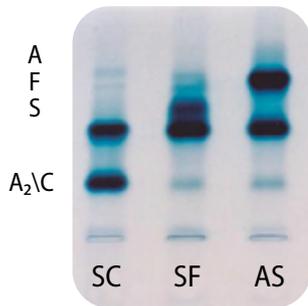


Figura 7.4 – Eletroforese alcalina de hemoglobinas em gel de agarose. Diferenciação da mobilidade eletroforética dos genótipos SC, SF e AS (SC = HbS – síclêmica – e HbC; SF = HbS e Hb Fetal; AS = Hb do Adulto e HbA). Os traços de HbA nos genótipos SC e SF se devem a sangue transfundido em ambos os pacientes que cederam as amostras de sangue para análise. (Fonte: <<http://www.hemoglobinopatias.com.br>>. Acesso em 20/10/2010).

sendo substituídas pela fetal (HbF). Durante o período perinatal, a hemoglobina A (HbA) substitui gradativamente a HbF. Os indivíduos adultos normais terão a HbA. Em alguns primatas, além da HbA, há uma quantidade menor de hemoglobina A₂.

Linus Pauling e colaboradores, em 1949, demonstraram que uma anemia hemolítica hereditária, comum em negros americanos, era causada por uma hemoglobina anormal, denominada HbS. Em 1950, Itano e Neel descobriram a HbC, que também era causadora de anemia. Outras variantes anormais foram posteriormente descobertas, e a maioria delas resulta da troca de um só aminoácido nas cadeias polipeptídicas, sendo as demais resultantes de adição, deleção ou recombinação do material hereditário (Figura 7.4).

Os alelos *HBB**S e *HBB**C são polimorfos em muitas populações africanas e raros em outros grupos étnicos. A frequência do alelo *HBB**S em negros africanos varia de 1% em Moçambique a 20% em Angola e Zaire, enquanto o alelo *HBB**C mantém-se em frequências mais baixas, chegando a 8% no Alto Volta (ROYCHOU-DHURY; NEI, 1988). O polimorfismo decorrente da frequência do alelo *HBB**S ocorre em várias populações de regiões tropicais e subtropicais e em grupos que contêm descendentes de indivíduos oriundos do continente africano e áreas próximas. A manutenção de tais frequências deve-se à existência endêmica da malária nessas regiões, atribuindo-se vantagem adaptativa do heterozigoto, havendo evidências de que a HbS não favorece a proliferação, nos eritrócitos, do *Plasmodium falciparum* (seleção a favor do heterozigoto ou heterose).

Os primeiros ensaios sobre variação genética utilizando-se a técnica de eletroforese de proteínas foram realizados por Smithies em 1955 e, posteriormente, por Harris em 1960. A técnica de eletroforese em acetato de celulose, gel de amido ou agarose foi a responsável pela detecção de maior parte das variantes conhecidas de proteínas de animais, como hemoglobina, haptoglobina, transferrina, albumina, entre outras, e muitas enzimas, como fosfatase ácida, glicose-6-fosfato-desidrogenase, anidrase carbônica. Os estudos com vegetais continuaram nas décadas seguintes, caracterizando inúmeras espécies quanto à variabilidade bioquímica.

Harris, em 1966, descreveu a variação de 10 *loci* enzimáticos humanos e Lewontin e Hubby investigaram 18 *loci* de cada uma das diversas populações de *Drosophila pseudoobscura*. Os dados desses pesquisadores foram surpreendentes para a escola clássica de geneticistas, porque permitiram concluir que uma população média de *Drosophila* é polimórfica em pelo menos 30% de seus *loci* e que os *loci* polimórficos têm tantos alelos em frequências tão altas que provavelmente uma mosca é em média, heterozigota em aproximadamente 12% de seus *loci*. Os dados de Harris indicaram ainda que humanos, com 30% de *loci* polimórficos e 10% de heterozigosidade média, eram também altamente variáveis quanto às enzimas estudadas.

Tais valores representaram subestimativas do valor verdadeiro, devido às limitações das técnicas empregadas (eletroforese, testes imunológicos, isoeletrofocalização), podendo chegar a 68%, quando se passou a utilizar informações sobre polimorfismo do comprimento de fragmentos de restrição (RFLPs) e dados de sequenciamento de DNA, em fins da década de 1980 e durante a de 1990.

Em 1987, Nei, outro geneticista de populações, demonstrou que a proporção de *loci* polimórficos varia de 10% a 90% e a **heterozigosidade média por loco (H)** fica em torno de 50%, em várias espécies estudadas, chegando a atingir 90% em muitas populações humanas e populações naturais de camundongos, quando se considerou o complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Esse complexo possui o mais polimórfico conjunto de *loci* já estudado (ou seja, quase todos os indivíduos da população são heterozigotos para muitos desses *loci*).

Essa extensão da variabilidade genética nas diversas espécies leva a concluir que cada organismo possui a sua individualidade bioquímica e traz à tona a discussão das hipóteses sobre os mecanismos de manutenção dos polimorfismos.

3. Análise de genótipos – Aqui se pode utilizar a técnica de eletroforese em gel para a detecção da mobilidade diferencial de diferentes moléculas de DNA. A eletroforese de DNA em gel revela genótipos. Nesse caso, pode ser observada diretamente a variabilidade genética. Na Figura 7.5, podemos visualizar ban-

das claras, que são produtos de amplificação do DNA in vitro, de fragmento de 150 pb do gene **MTRR 66** (raia 1 do gel). Após amplificação, os produtos são submetidos à ação de enzima de restrição, denominada **Nde I**, que realiza uma quebra do fragmento se encontrar o sítio de restrição criado pela presença do nucleotídeo G na posição 66 do gene da enzima metionina sintase redutase (MTRR), em vez do nucleotídeo A. Existe um polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP) nessa região, onde as pessoas podem possuir ou um G ou um A em seu DNA. Essa enzima faz parte da via de metilação da molécula de DNA.

4. Análise de sequenciamento de DNA – O DNA após extraído pode ser analisado no sequenciador automatizado. Um exemplo de uma região sequenciada do gene responsável pela sensibilidade ao gosto amargo, como o da substância feniltiocarbamida (PTC), pode ser visualizado na Figura 7.6. A presença de um pico maior da citosina (C) indica que tanto o gene herdado do pai quanto o gene herdado da mãe possuem citosinas (quadro da esquerda). O genótipo C/C (também chamado de

homozigoto (C)) indica uma predisposição a sentir o sabor amargo. O mesmo acontece quando um pico maior de timina (T) aparece indicando uma predisposição a não sentir o sabor amargo (quadro da direita). A presença de dois picos (citosina (C) e timina, (T)) indica que o indivíduo é heterozigoto, e cada nucleotídeo veio de um de seus pais. Os dois nucleotídeos sinalizam para uma sensibilidade intermediária ao sabor amargo.

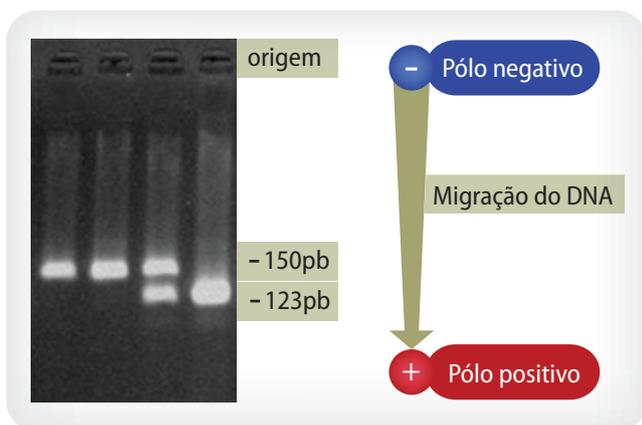


Figura 7.5 – Imagem de eletroforese em gel de agarose corado com GelRed®, visualizada por transiluminador UV.

Raia 1: produto de PCR 150 pares de base (pb). Raia 2: genótipo AA, produto de PCR (150 pb) submetido a digestão com Nde I e não clivado por não apresentar o sítio de restrição criado. Raia 3: genótipo AG, apresenta duas bandas, de 150 e 123 pb, produto de PCR parcialmente digerido, indicando presença do SNP em apenas um dos cromossomos do indivíduo. Raia 4: genótipo GG, representado pela presença de apenas uma banda de 123 pb, produto de PCR digerido, indicando presença do SNP nos dois cromossomos.

Os fragmentos de 27 pb dos indivíduos AG e GG não são visíveis nesta foto.

Dados na literatura indicam que cerca de 70% dos indivíduos sentem intensamente o gosto amargo da PTC, enquanto o restante percebe com baixa ou nenhuma sensibilidade. Os indivíduos cujos eletroferogramas foram representados na Figura 7.6 pertencem a uma população que é caracterizada pela predominância de indivíduos sensíveis ao gosto amargo, tanto no teste genético (se-

quenciamento) quanto no teste da gotinha com PTC (teste gustativo para a substância PTC em diferentes concentrações).

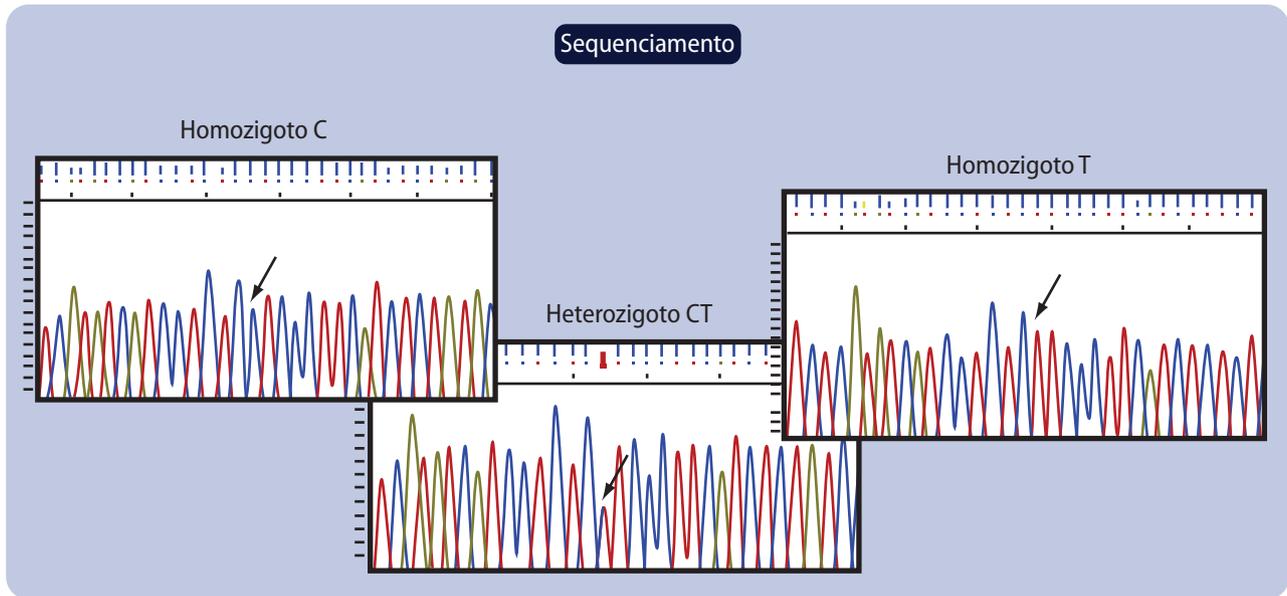


Figura 7.6 – Nos eletroferogramas acima, podemos ver a sequência de nucleotídeos após sequenciamento de determinado fragmento da molécula de DNA de diferentes indivíduos em um sequenciador automático. Os picos em azul correspondem à citosina (C), os em vermelho, à timina (T), os em cinza, à guanina (G), e os em verde, à adenina (A).

Como medir (mensurar) a diversidade populacional?

O conceito de diversidade populacional, proposto por Nei, em 1973, refere-se ao **nível de heterozigosidade de uma população** obtido a partir das frequências alélicas desta. Esse valor é o complemento da identidade genética, ou a probabilidade de não identidade, e equivale à quantidade de **heterozigotos esperada (H_E)** em uma população de cruzamentos ao acaso (pan-mítica). Assim, independe de efeitos de migração, seleção, mutação ou sistema reprodutivo. Esse valor permite uma ideia do nível de variação genética em uma população.

Weir, em 1990, considerou a frequência de **heterozigotos observada (H_O)** como um importante indicador da diversidade genética, uma vez que cada heterozigoto carrega alelos diferentes e, portanto, representa melhor a variação existente. Contudo, o autor considera a heterozigosidade esperada uma medida mais apropriada em estudos de populações com endocruzamento elevado (ver Capítulo 2).

Além da heterozigosidade, a percentagem de loci polimórficos e o número médio de alelos por locus são índices de diversidade genética utilizados em estudos populacionais.

A origem da variação genética

- Qual a origem da **variação genética** das populações naturais e das diferenças genéticas entre as espécies?
- Origem da vida: 3,5 a 4 bilhões de anos.
- Desde então o DNA tem aumentado em quantidade e complexidade nos organismos.
- DNA → autoduplicação → DNA idêntico
Erros neste processo → **mutação**

7.3 Expansões e contrações do genoma

Enquanto a mutação pontual (num único nucleotídeo) é um mecanismo eficiente para “sintonizar” o genoma, a evolução depende de tipos mais radicais de alterações genéticas. Grandes porções de DNA também podem ser duplicadas, fenômeno que funciona como fonte de material para a evolução de novos genes, sendo estimado que **dezenas a centenas de genes sejam duplicados nos genomas de animais a cada milhão de anos**. A grande maioria dos genes pertence a famílias de **genes homólogos** (Capítulo 5), que partilham um ancestral comum, de forma semelhante ao que ocorre com linhagens de espécies.

7.3.1 Duplicações gênicas

Novos genes podem ser produzidos tanto por duplicação e mutação de um gene ancestral como por recombinação de partes de genes diferentes para formar novas combinações com funções distintas. Por exemplo, quatro dos genes utilizados no olho humano para a produção de estruturas responsáveis pela percepção de luz derivam de um ancestral comum, e três desses genes (Figura 7.7) atuam na visão em cores (tricromática: azul, vermelha e verde) e um na visão noturna. Em macacos do Novo Mundo há dois genes que atuam na visão em cores, e muitos deles apresentam visão bicromática (azul e vermelho ou azul e verde). Em alguns casos, as fêmeas podem apresentar visão tricromática (heterozigotas para opsina verde e vermelha, no cromossomo X).

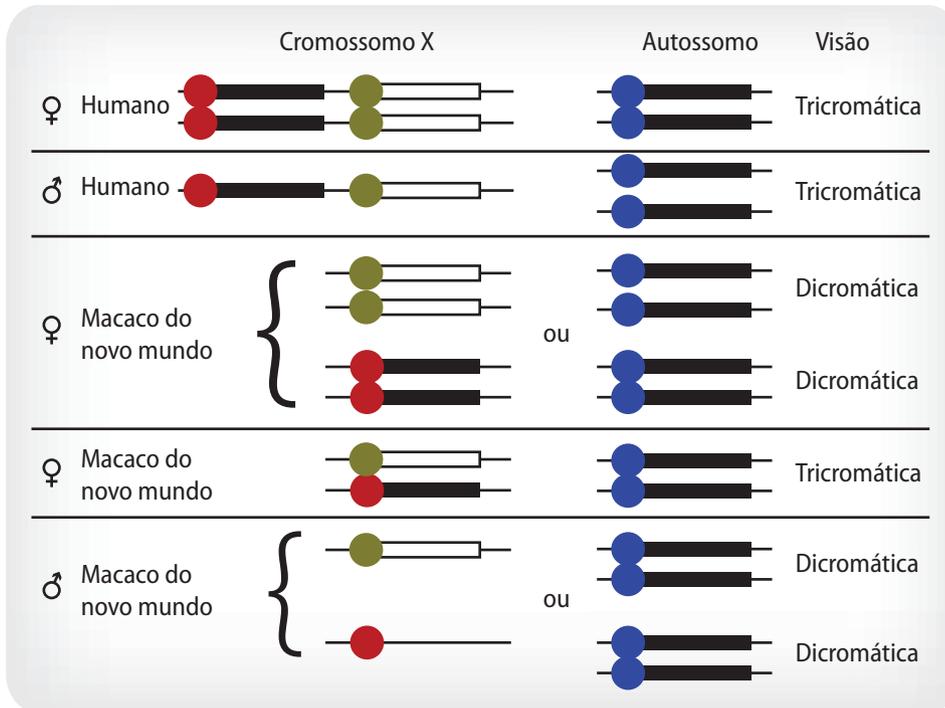


Figura 7.7 – Representação dos genes da opsina para visão da cor vermelha e verde presentes no cromossomo X e do gene da opsina para visão da cor azul presente no cromossomo autossômico em humanos e macacos do Novo Mundo (MNM). Note que em MNM só há um loco no cromossomo X, assim a visão tricromática só é possível em fêmeas heterozigotas para a visão das cores vermelha e verde.

Uma vantagem na duplicação de genes (ou mesmo de genomas inteiros por poliploidia) é que sobreposição ou redundância funcional em vários genes pode permitir que alelos que seriam deletérios sem essa redundância sejam mantidos na população, aumentando assim a diversidade genética.

Uma dessas alterações pode ser causada em consequência de **permuta genética desigual (*crossing-over*)**, que causa grandes rearranjos no genoma com uma frequência surpreendente: o genoma pode expandir-se ou contrair-se, por **duplicação** ou **deleção**, e suas partes podem ser transpostas de uma região para outra, para criar novas combinações. Partes componentes dos genes – seus **éxons** individuais e **regiões regulatórias** – podem ser misturadas como módulos separados de onde podem **surgir proteínas com funções inteiramente novas**. Adicionalmente, **cópias duplicadas de genes** tendem a **divergir por efeito de mutações adicionais**, podendo tornar-se especialistas e individualmente otimizadas, passando a exercer funções sutilmente diferentes.

Assim, o genoma em sua totalidade pode evoluir para se tornar mais complexo e sofisticado. Em mamíferos, existem múltiplas formas variantes quase que para cada gene: diferentes genes para actina, em diferentes tipos de células contráteis; diferentes genes de opsina que permitem a percepção de luz de diferentes cores, como visto no exemplo anterior; diferentes genes de colágenos nos diferentes tipos de tecidos conjuntivos, e assim por diante. A expressão de cada gene é regulada de acordo com regras precisas e específicas.

Além disso, estudos de sequências de DNA revelam que **muitos genes têm segmentos modulares semelhantes**, embora difiram bastante em outras regiões; sequências comuns são frequentemente encontradas em proteínas não relacionadas (acredita-se que muitos genes são formados por unidades funcionais independentes, que seriam os éxons, e que cada gene seria um mosaico dessas unidades).

Segmentos modulares

Regiões promotoras, *enhancer*, éxons responsáveis pela região transmembrânica em proteínas de membrana, etc.

As duplicações gênicas são usualmente atribuídas a raros acidentes, catalisados por enzimas que medeiam processos de recombinação normais. Eucariontes superiores desenvolveram um mecanismo enzimático que une as extremidades de uma molécula de DNA quebrada, de modo que as duplicações (e também as inversões, deleções e translocações de segmentos de DNA) podem ser originadas como consequência da junção inexata de fragmentos cromossômicos que, de alguma maneira, foram quebradas em mais de um local. Dessa maneira, podem surgir as **duplicações em tandem** (lado a lado) que por sua vez podem ser replicadas por

crossing-over desigual (Figura 7.8) e dar origem a **amplificação do DNA** (aumento no número de cópias de um segmento de DNA).

É possível esperar que, no decorrer da evolução, as sequências dos genes repetidos – e do DNA espaçador (não transcrito) entre eles – divergissem muito entre si. Pela presença de muitas cópias do mesmo gene, haveria pouca pressão seletiva contra mutações que alterassem apenas uma ou poucas delas. Além disso, a maioria das alterações entre nucleotídeos nas longas regiões espaçadoras não transcritas não teria nenhuma consequência funcional. No entanto, isso não é o

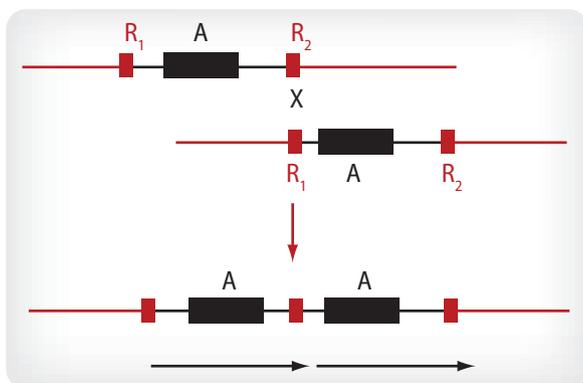


Figura 7.8 – A duplicação gênica (A) em *tandem* pode resultar de um *crossing-over* desigual ou de uma troca desigual entre cromátides-irmãs facilitada pelas repetições curtas (R1, R2) espalhadas pelo genoma. A seta dupla indica a extensão da duplicação gênica em *tandem*. (Adaptado de: STRACHAN; READ, 2002).

que se observa; de fato, o que se verifica é que essas sequências são muitas vezes idênticas. Acredita-se que dois **mecanismos homogeneizadores** podem contribuir para isso: a) **eventos recorrentes de *crossing-over* desigual** e b) **conversão gênica** (Figura 7.9).

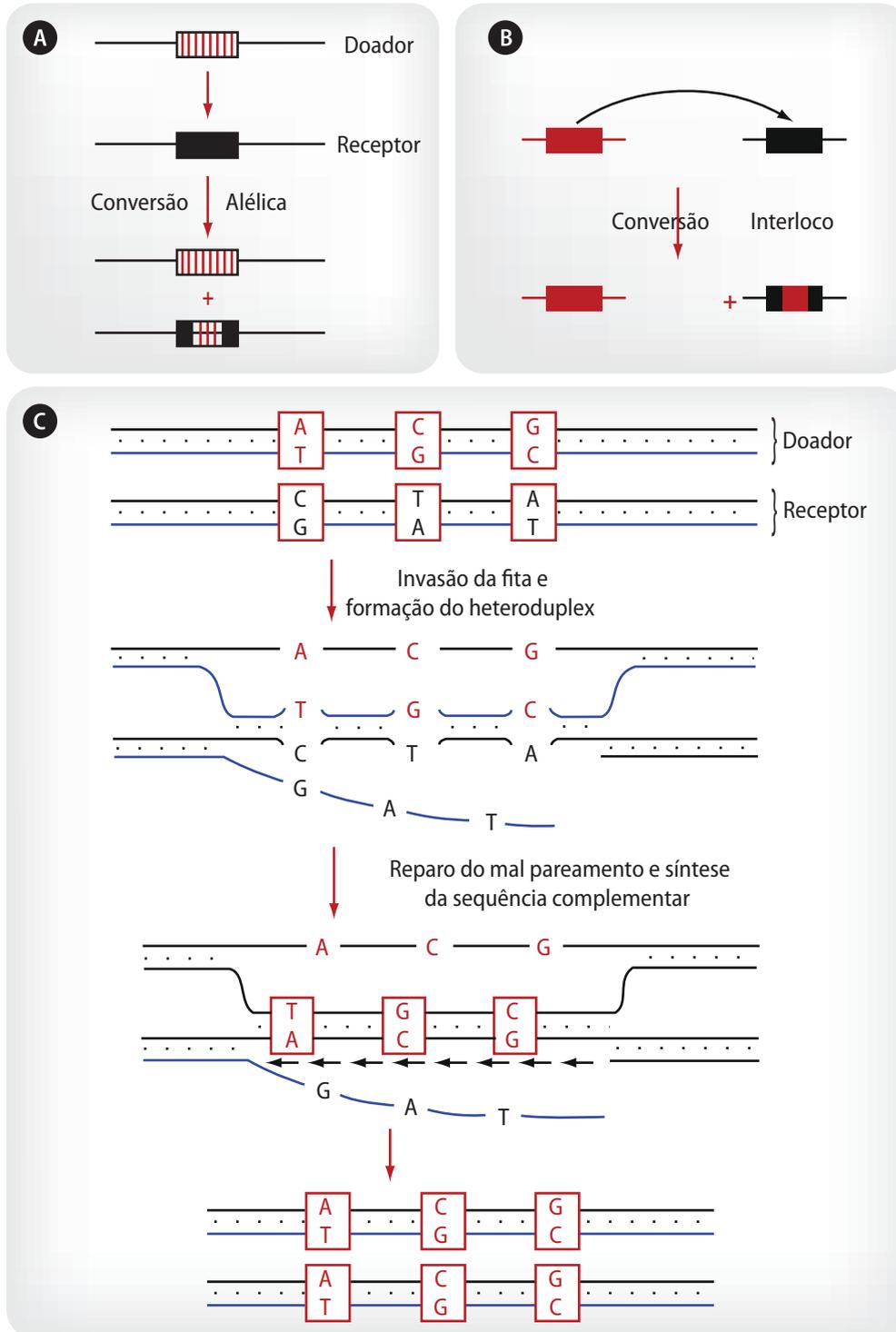


Figura 7.9 – Tipos de conversão gênica (A e B), que consiste numa substituição de sequências de nucleotídeos não recíproca entre alelos de um mesmo gene, mesmo loco (A) e entre alelos de genes diferentes, locos distintos (B). Em C temos um modelo para explicar a conversão gênica. (Adaptado de: STRACHAN; READ, 2002).

Apesar desses mecanismos, a transferência de uma cópia de um gene de um arranjo em *tandem* para uma nova localização cromossômica (translocação), permite que essas sequências comecem a evoluir independentemente, de modo a tornar possível a aquisição de novas funções, o que constituiu uma etapa importante na evolução do genoma de eucariontes.

Família de Genes

A mais primitiva molécula transportadora de oxigênio em animais é uma cadeia polipeptídica de globina, com aproximadamente 150 aminoácidos, que é encontrada em muitos vermes marinhos, insetos e peixes primitivos. A molécula de hemoglobina de vertebrados superiores, contudo, é composta de dois tipos de cadeias de globina. Estima-se que, há aproximadamente 700 a 800 milhões de anos, um evento de duplicação em um gene ancestral deu origem a duas linhagens, um que originou a mioglobina, que em humanos está no cromossomo 22, e a outra sofreu um segundo evento de duplicação, há cerca de 500 milhões de anos, e durante a evolução dos peixes superiores, ocorreu uma série de mutações e duplicações gênicas (Figura 7.10). Esses eventos estabeleceram dois genes levemente diferentes, que codificam as cadeias α e β da globina. Nos vertebrados superiores modernos, cada molécula de hemoglobina é um complexo de duas cadeias α e duas β (ver Figura 5.5 e quadro destaque sobre as hemoglobinas no Capítulo 5).

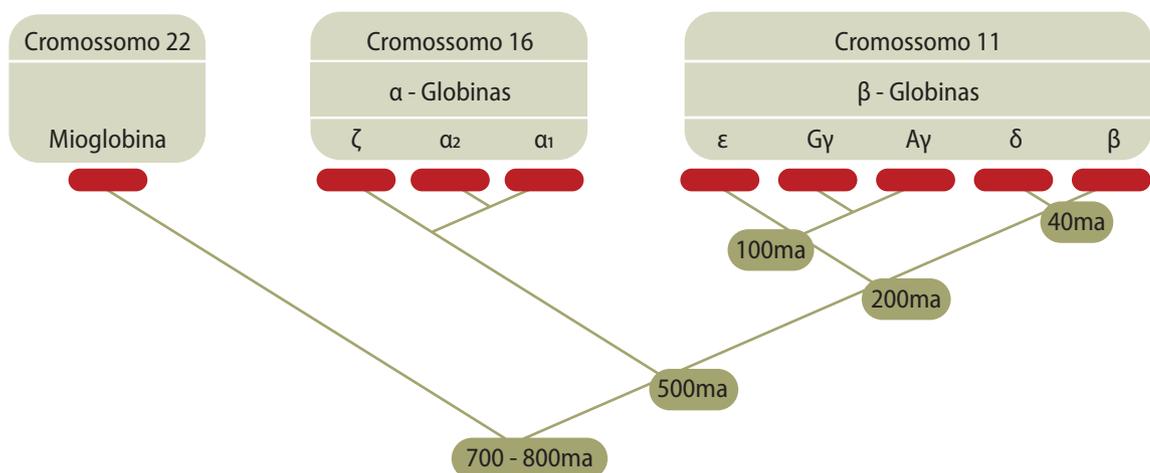


Figura 7.10 – Esquema evolutivo da superfamília dos genes da globina, que transportam oxigênio no sangue de animais. Evento de translocação separou os genes que codificam as cadeias α e β da globina para cromossomos diferentes. Posteriormente, as famílias da beta-globina e da alfa-globina sofreram uma série de duplicações e acúmulo de mutações pontuais. (Adaptado de: KLUK et al., 2010).

Mais tarde, durante a evolução dos mamíferos (200 milhões de anos), o gene da cadeia β aparentemente também passou por um processo de mutação e duplicação dando origem a uma segunda cadeia do tipo β , que é sintetizada especificamente no feto. Esse gene “fetal” por sua vez foi subseqüentemente mutado (100 milhões de anos), produzindo as cadeias ϵ e γ , e duplicado novamente (20 milhões de anos) tendo dado origem a dois novos genes, que produzem as cadeias γ_G e γ_A .

Outra duplicação do gene da cadeia β “adulta” ocorreu na evolução dos primatas (40 milhões de anos), dando origem a uma globina δ (produto do gene d), que se associa com a cadeia α , e é encontrada apenas em primatas adultos. Cada um desses genes foi modificado por mutações pontuais que levaram a alterações nas propriedades da molécula de hemoglobina final, assim como também sua expressividade foi alterada devido a alterações ocorridas em suas **regiões regulatórias** (regiões onde, no momento da transcrição do gene, ligam-se fatores que regulam a quantidade de RNA a ser transcrito, (ver páginas 76 e 77 do livro 3, Genética Molecular, desta coleção: Biologia licenciatura a distância).

Atualmente, os genes que se originaram do gene da cadeia β original estão arranjados como uma série de seqüências de DNA homólogas, posicionadas dentro de uma região de 50.000 pares de nucleotídeos no cromossomo 11 humano, enquanto os genes da família α estão localizados no cromossomo 16 (ver Figura 5.6, Capítulo 5). Acredita-se que esses dois genes se separaram há cerca de 300 milhões de anos. Hoje em dia estão separados em aves e mamíferos, mas seguem juntos em *Xenopus*. Algumas das alterações ocorridas nos genes das globinas deram origem a **pseudo-genes**: genes com homologia a genes funcionais, mas que foram inativados por mutações.

7.3.2 DNA não codificante (redundante)

Sabe-se que o genoma de mamíferos apresenta um grande excesso de DNA não funcional e que este não é “descartado” tão facilmente. Também de uma maneira não surpreendente, a maioria dos biólogos assumiu, inicialmente, que os **íntrons** (Capítulo 3, p. 87-91 do livro Genética Molecular desta coleção) constituíam

uma adição evolutiva “bizarra” e tardia à linhagem eucariótica. Contudo, hoje sabe-se que os genes interrompidos são uma condição ancestral, e que as bactérias perderam os seus íntrons somente depois que a maioria de suas proteínas “evoluiu”, provavelmente em decorrência da recombinação de éxons, que separados codificam domínios proteicos distintos.

Uma evidência a favor da origem ancestral dos íntrons foi obtida da análise do gene que codifica a enzima trifosfato-isomerase que participa de uma etapa da glicólise e, portanto, está presente em todos os seres vivos. Pela comparação da sequência de aminoácidos desta proteína, em vários organismos, é possível deduzir que ela evoluiu antes de procariontes e eucariontes divergirem de um ancestral comum: as sequências humana e bacteriana têm uma identidade de 46%. O gene que codifica a enzima contém 6 íntrons em vertebrados (galinhas e humanos), 5 dos quais estão precisamente nas mesmas posições no milho. Isso implica que esses 5 íntrons estavam presentes no gene antes de animais e vegetais terem divergido na linhagem eucariótica.

Outro aspecto a ser considerado é que um segmento de DNA que funcione como íntron num determinado gene pode ser um

segmento codificante num outro gene (ser um éxon), devido aos processamentos alternativos dos RNAs transcritos primários (ver página 90 do livro *Genética Molecular*, volume 3 desta coleção).

Outros tipos de DNA não codificantes são: os **DNAs**, unidades de nucleotídeos repetidas em *tandem* (30% do DNA humano, normalmente formando a heterocromatina), que podem ser classificados em microsátélites (Figura 7.11), minissátélites e satélites, dependendo de quantos nucleotídeos existem em cada unidade. Também há os **DNAs repetidos dispersos**, unidades de nucleotídeos

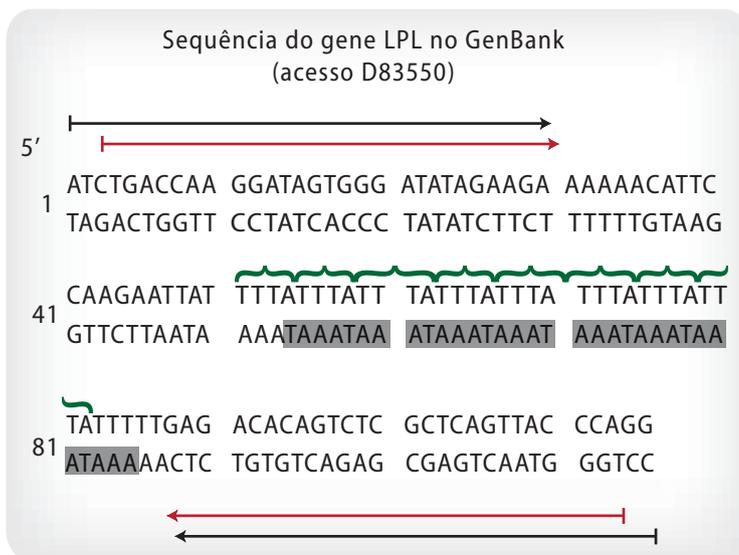


Figura 7.11 – Exemplo de microsátélite dentro do gene LPL. Sequência nucleotídica do íntron 6 do gene da lipoproteína lipase humana (LPL), situado no cromossomo 8p22, indicando as repetições em *tandem*, que caracterizam o microsátélite (TTTA, chaves verdes numeradas de 1 a 8). (Adaptado de: Short Tandem Repeat DNA Internet DataBase).

repetidas por todo o genoma, e dentre eles os **elementos transponíveis (TE)**, que correspondam a 10% do genoma de eucariontes.

Os elementos transponíveis (Capítulo 4, p. 148-155 do livro *Genética Molecular* desta coleção) movem-se de um lugar a outro do cromossomo, ou como DNA ou via um RNA intermediário (retrotransposons). Em qualquer caso, eles podem ser multiplicados, a partir de um único sítio genômico, para um grande número de outros sítios, algumas vezes comportando-se como parasitas disruptivos.

Em *Drosophila* mais da metade das mutações espontâneas examinadas são devidas à inserção de um elemento transponível no gene mutado ou num sítio próximo a ele. Além disso, quando dois elementos transponíveis (TEs), que são reconhecidos pela mesma enzima de recombinação sítio-específica (transposase), integram-se em sítios cromossômicos vizinhos, o DNA entre eles fica sujeito à transposição pela transposase. Isso faz com que esses elementos possam favorecer a criação de novos genes no seu movimento, podendo dar origem a duplicações e a **embaralhamento de éxons** (Figura 7.12).

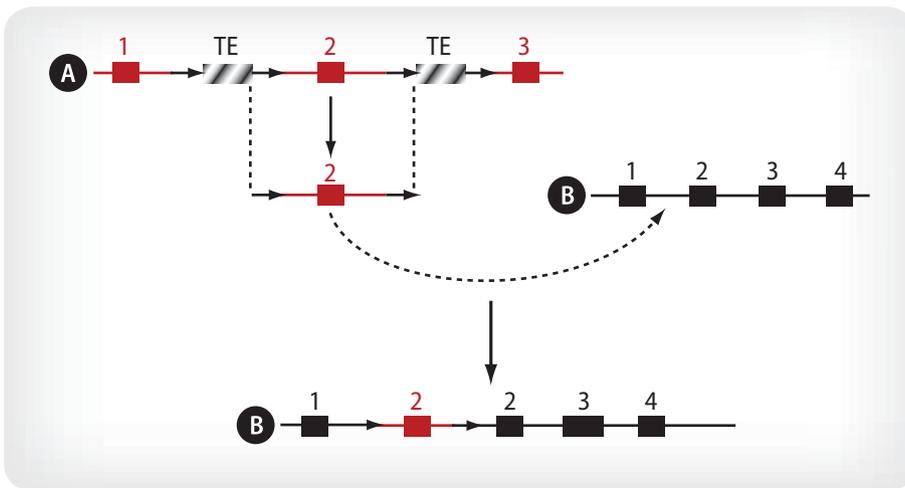


Figura 7.12 – Ilustração do embaralhamento intergênico de éxons, que pode ser mediado por elementos de transposição. O gene 2 do cromossomo A foi transportado para o cromossomo B, mediado por elementos de transposição (TE). (Adaptado de: STRACHAN; READ, 2002).

Outra característica única que distingue os elementos transponíveis como mutagênicos é a tendência de passarem por longos períodos de **quiescência** durante os quais permanecem fixos

- **Quiescência**
- Redução das atividades
- de crescimento e
- desenvolvimento provocados
- por fatores exógenos.

às suas posições cromossômicas, seguidos por um período de intensa movimentação.

Essas mudanças cataclísmicas, chamadas de **surtos de transposição**, podem envolver a transposição simultânea de vários e diferentes elementos, aumentando com isso a probabilidade de aparecimento de características novas, de maneira abrupta. Isso foi observado tanto em diversos tipos de vegetais como em *Drosophila* submetidos a severo estresse ambiental.

As duas principais classes de **famílias de DNA repetitivo dispersas** dos mamíferos, e que contêm um pequeno percentual de elementos que estão transpondo de forma ativa, foram diferenciadas com base no comprimento da unidade de repetição: SINEs e LINEs.

- **LINEs** – Elementos nucleares intercalares longos, exemplificados pela **família LINE 1** ou **L1**, encontrados em vários mamíferos, como humanos e camundongos, e semelhante ao elemento F de *Drosophila* e Cin4 de milho. São retrotransposons, pois realizam a transposição através de RNA e são capazes de codificar a transcriptase reversa, que produz segmentos de DNA que se incorporam ao genoma. Toda a extensão da sequência tem cerca de 6.100 pb. Apresentam cerca de 270.000 cópias por célula haploide, correspondendo aproximadamente a 2,1% do genoma humano. Esses elementos estão geralmente ausentes nas sequências codificadoras dos genes, mas podem ser encontrados em sequências intragênicas (Figura 7.13).
- **SINEs** – Elementos nucleares intercalares curtos, cuja sequência mais evidente é a **família Alu**, específica de primatas e que corresponde a 5% do DNA humano. Os genes *Alu* se constituem no tipo de repetição mais abundante do genoma e acredita-se ser originário de uma mutação de um gene para RNA 7SL. Toda a extensão da sequência tem cerca de 280 pb e possuem um conteúdo de GC relativamente alto. Os genes *Alu* criam duplicações onde se inserem. Também são encontrados em sequências intragênicas (Figura 7.13).

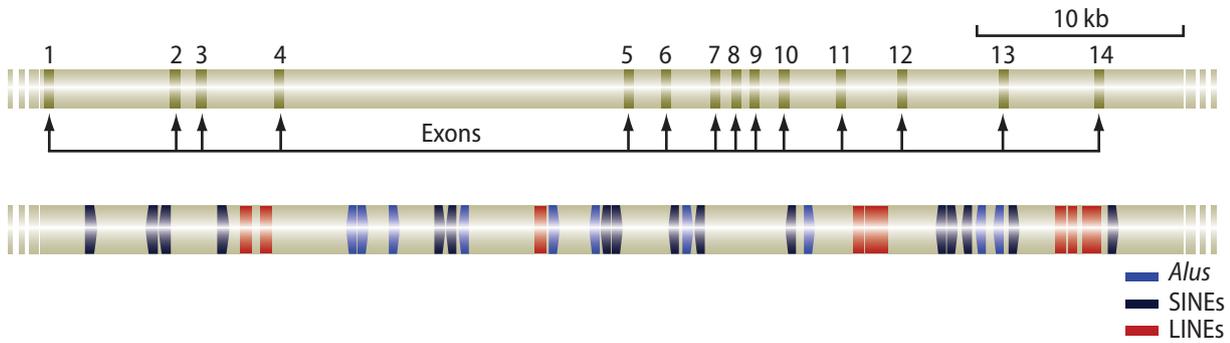


Figura 7.13 – Localização das repetições *Alus*, SINEs e LINEs dentro dos íntrons do gene *HGO* (Homogentisate 1, 2-dioxigenase) em humanos. (Adaptado de: GRIFFITHS et al., 2009).

Para entender a dinâmica de um elemento de transposição, deve-se conhecer sua origem. Há três maneiras de uma família de elementos móveis se originar em uma espécie: (1) **de novo** (eventos de mutação e recombinação de sequências já presentes no genoma), (2) por meio de **transferência horizontal**, mediada por um ou mais vetores e (3) por meio de hibridização introgressiva e poliespermia entre espécies aparentadas (ver Capítulo 6). Posteriormente, os novos integrantes do genoma podem se espalhar por transmissão vertical a todas as populações a partir de linhagens ascendentes.

A visão neodarwinista de transmissão do material genético com base unicamente na reprodução e na **transferência vertical dos genes** vem sendo ampliada. Outra teoria define que as relações entre os seres vivos são representadas por uma rede complexa de relações que, muitas vezes, estabelecem-se entre espécies não aparentadas (DOOLITTLE, 1990). Esse processo recebe o nome de **transferência horizontal de genes - THG** (Figura 7.14).

Atualmente, considera-se que a **transferência horizontal de genes** é muito mais comum do que se pensava, e a árvore da vida de Darwin se transformou em uma rede da vida, na qual organismos vivos trocam genes de maneira promíscua.

Segundo o Consórcio Internacional do Sequenciamento do Genoma Humano (IHGSC), centenas de genes humanos foram originados por **transferência horizontal** de bactérias e dezenas desses são derivados de TEs. Enquanto alguns ainda se mantêm como sequências móveis, outras foram “domesticadas” ou se extinguíram. Nossa herança genética é uma longa história de “**parasitas genômicos**”, que hoje se admite que sejam “**simbiontes genômicos**”.

Neste endereço, você encontrará um texto bastante interessante e ilustrado sobre esse assunto, intitulado “A ancestralidade única e comum de todos os seres vivos”:
<http://scienceblogs.com.br/quimicaviva/2010/05/a_ancestralidade_unica_e_comum.php>.

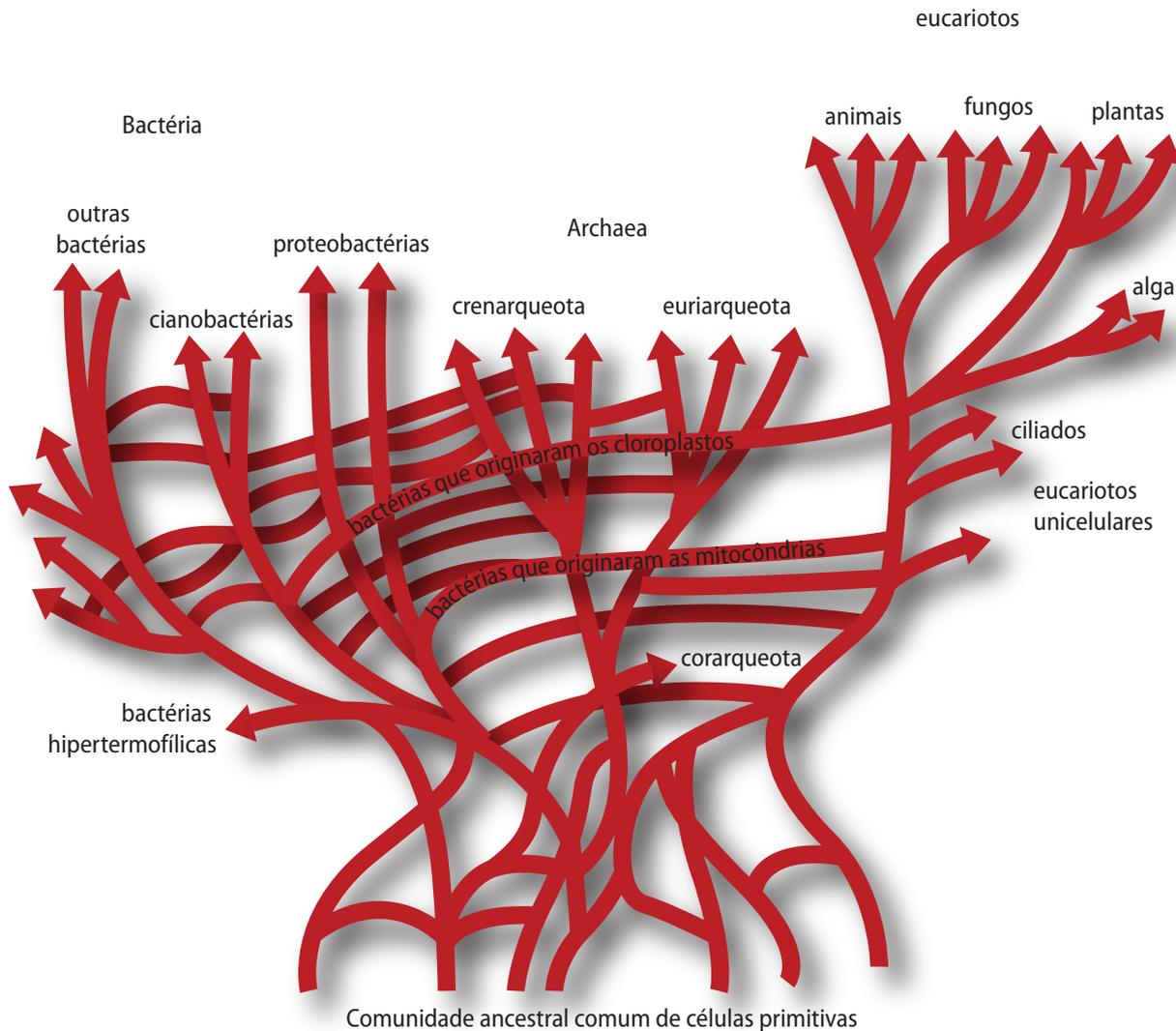


Figura 7.14. – Árvore filogenética reticulada representando possíveis eventos de transferência horizontal entre os três domínios. (Adaptado de: DOOLITTLE et al., 1990).

Evolução das sequências duplicadas de DNA

1. Duplicação de um único loco, seguida da evolução divergente dos genes duplicados para realizar diferentes funções. Ex.: globinas.
2. Várias cópias de um único gene – aumenta a eficiência na obtenção do produto. Ex.: RNA_r e histonas.
3. DNA altamente repetitivo (sequências curtas).

Função: regulação gênica?

7.3.3 Variação Genética Cromossômica

Supõe-se que, no início, o genoma nuclear dos eucariotos evoluiu como uma mistura de genes de arqueobactérias (envolvidos na transferência de informações) e genes de eubactérias (envolvidos no metabolismo e em outras funções celulares básicas). À medida que os eucariotos se desenvolveram em organismos multicelulares complexos, o número de genes e o tamanho do genoma nuclear aumentaram, e várias outras propriedades foram alteradas, especialmente a quantidade de DNA repetitivo e a fração de DNA codificador. Supõe-se também que a transição de DNA de uma única célula eucariótica precursora típica para o DNA de uma célula de mamíferos, como a célula humana, por exemplo, tenha incluído um enorme aumento de tamanho do genoma e um grande aumento de número de genes e de DNA repetitivo e não codificador. Diferentes mecanismos foram considerados como contribuintes para um grande aumento do tamanho do genoma, alguns vistos neste capítulo, como duplicações de genes e éxons, e de DNA repetitivo. Mas, interessantemente, também ocorreram duplicações do genoma inteiro.

A duplicação (tetraploidização) é um modo efetivo de aumentar o tamanho do genoma, sendo a responsável pela ampla poliploidia que há em muitos vegetais dotados de flores. Ela pode suceder naturalmente quando, após a replicação do DNA, ocorre uma falha na divisão da célula, e esta passa a ter o dobro do número usual de cromossomos. As células somáticas humanas normalmente são diploides. Entretanto, uma falha na primeira divisão celular do zigoto pode resultar em tetraploidia constitucional. A tetraploidia e outras formas de ploidias podem ser danosas e frequentemente sofrem seleção contrária. Sem dúvida, porém, a duplicação do genoma inteiro por ploidia ocorreu em uma época relativamente recente no milho, na levedura, em *Xenopus* e em alguns tipos de peixe. Por isso, é provável que as duplicações genômicas tenham ocorrido várias vezes na evolução de todas as linhagens eucarióticas, inclusive a nossa. Depois da duplicação do genoma, uma célula inicialmente diploide pode ter passado por um estado tetraploide transitório. Inversões, translocações e outras alterações cromossômicas subsequentes, em grande escala, resultariam em

divergência cromossômica e restaurariam a diploidia, só que, dessa vez, com o dobro do número de cromossomos (Figura 7.15). Após a duplicação de genoma diploide, cada par de cromossomos homólogos (por exemplo, cromossomo 1) está presente, agora, como um par de pares idênticos. Porém, o tetraploide resultante pode ser revertido à diploidia por divergências cromossômicas, por exemplo, por uma deleção intersticial (**a**, no painel superior), uma deleção terminal (**c**, no painel inferior) ou uma inversão (**b**).

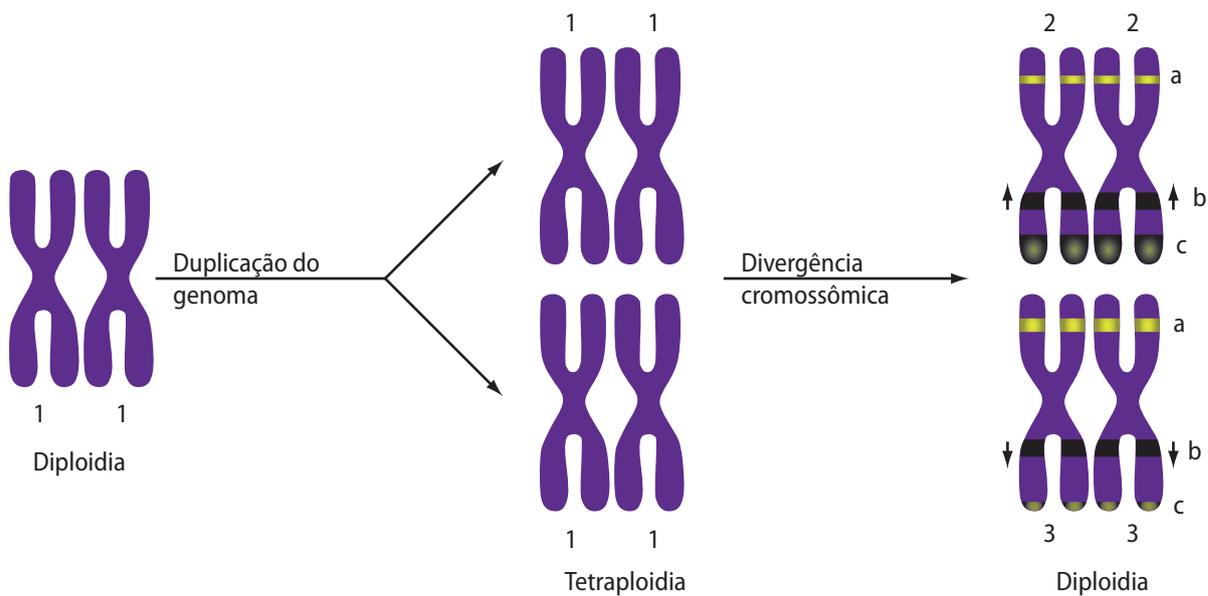
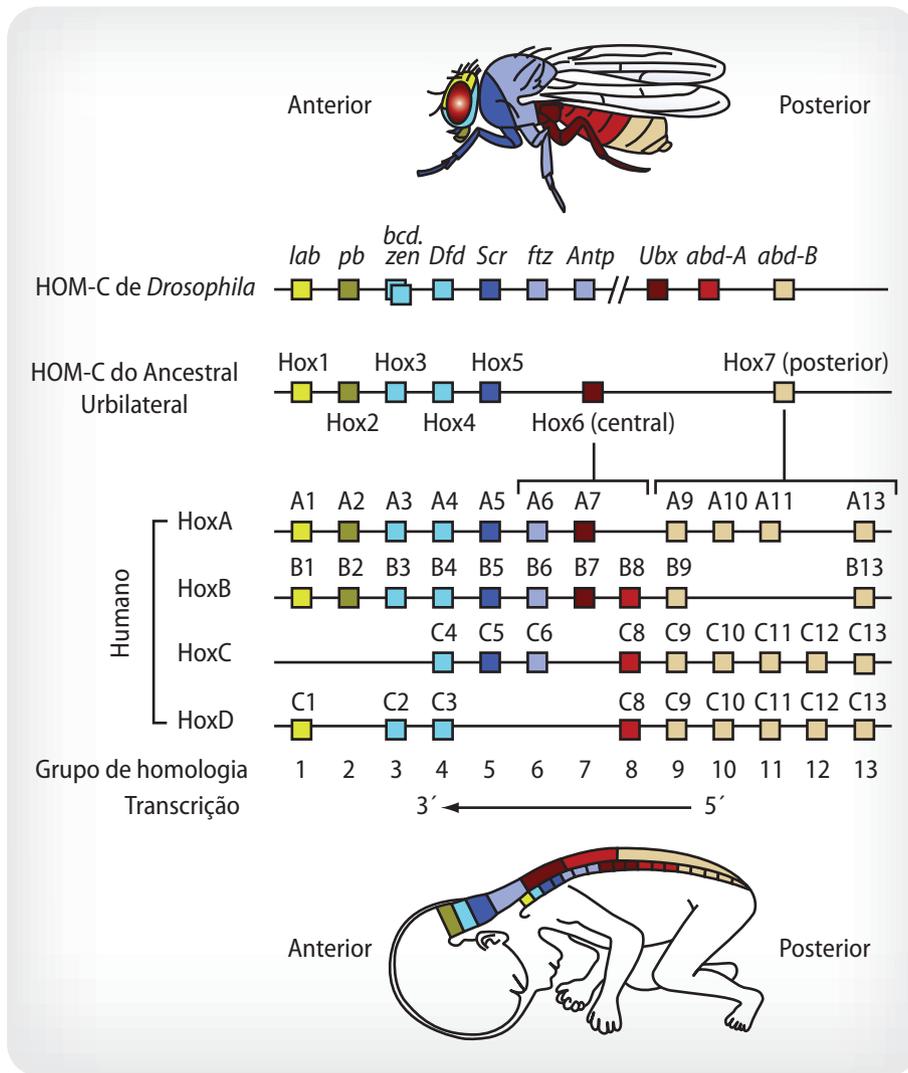


Figura 7.15 – A duplicação do genoma pode levar a um estado tetraploide transitório, antes que a divergência cromossômica restaure a diploidia. (Adaptado de: STRACHAM; READ, 2002).

No caso dos vertebrados, foram propostos dois eventos de duplicações genômicas nos primórdios de sua evolução, mas as evidências atuais fragmentárias e sua significância têm sido questionadas.

Uma importante linha de evidências para o evento de duplicação é a existência de grupamentos de genes proximamente relacionados em diferentes regiões subcromossômicas de uma espécie, os chamados segmentos cromossômicos parálogos. Com frequência, tais grupamentos contêm genes que permaneceram extremamente conservados durante a evolução porque desempenham papéis cruciais no início do desenvolvimento embrionário. Há alguns exemplos de segmentos quadruplicados no genoma humano que são tomados como evidências de duplicações genômicas anteriores. Eles compreendem os grupamentos dos genes de receptores

do fator de crescimento dos fibroblastos e os dos genes **homeoboxes**, ou **genes Hox** (Figura 7.16), envolvidos na especificação do eixo anteroposterior no início do desenvolvimento.



Os genes Hox são um subgrupo dos genes homeobox (conjunto de genes que desenvolvem importante função no desenvolvimento a partir do controle das partes do embrião que se desenvolverão em órgãos e tecidos específicos). Esse subgrupo de genes controla o desenvolvimento e a diferenciação posicional das células no embrião, sendo a sua disposição ao longo do cromossomo colinear em relação às partes do embrião que eles irão regular. A presença de um gene Hox na porção média de um cromossomo representaria a regulação de determinado caractere encontrado na porção média do animal. A codificação dessa posição é filogeneticamente conservada. Fonte: Wikipédia.

Figura 7.16 – A conservação da organização e dos padrões de expressão dos grupamentos de genes *Hox*. Parte superior: em *Drosophila* adulta são apresentadas as estruturas formadas a partir de genes *Hox*, em cores correspondentes. Parte central: a reconstrução do grupamento *Hox* do ancestral comum a todos os organismos bilaterais consiste em sete genes. Parte inferior: a ordem e padrão de expressão dos quatro grupamentos dos genes *Hox* em um embrião humano inicial. Os retângulos agrupam os genes que possuem homeoboxes claramente relacionados (genes ortólogos).

Os grupos “parálogos”, posicionados horizontalmente na Figura 7.16, consistem de genes com padrões de expressão muito parecidos e, presumivelmente, com funções semelhantes. Em *Amphioxus*, o invertebrado considerado o mais próximo dos vertebrados, já

foram isolados 12 genes *Hox*, localizados num único grupamento. Os genes equivalentes em *Drosophila* foram organizados em um único grupamento presumível, anteriormente à translocação que originou os grupamentos *Ultrabithorax* (*Ubx*) e *Antennapedia* (*Antp*). Presumivelmente, o vertebrado ancestral dos mamíferos tinha 13 genes *Hox*, mas a perda de genes individuais, depois das duplicações dos grupamentos, levou à ausência de um ou mais genes originais nos 4 grupamentos *Hox*. Essas evidências são compatíveis com dois eventos sucessivos de duplicação genômica durante a evolução dos vertebrados. A análise de genes proximalmente ligados aos grupamentos sugere que o grupamento *HoxD* foi o primeiro a se ramificar da linhagem ancestral, seguido pelos *HoxA* e finalmente pelos *HoxB/HoxC*. Isso exigiria três eventos diferentes e pode sugerir que alguns desses passos foram duplicações subgenômicas, em vez de duplicações do genoma inteiro.

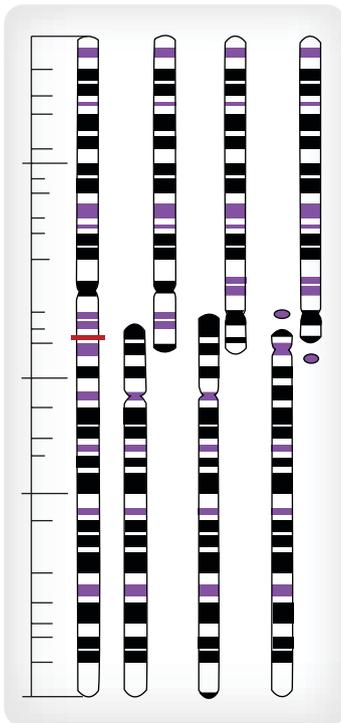


Figura. 7.17 – Os padrões de bandeamento do cromossomo 2 humano (H) são muito semelhantes aos ortólogos correspondentes em chimpanzé (C), gorila (G) e orangotango (O). O cromossomo 2 humano parece ter evoluído por fusão de dois cromossomos de primata primitivo (ponto de fusão em 2q13), deixando vestígios de telômeros e um centrômero vestigial no braço longo. (Adaptado de: STRACHAN; READ, 2005).

As análises de grupamentos *Hox* em outras espécies também sugerem duplicações subgênicas. Enquanto os peixes baiacus têm os quatro grupamentos esperados, as lampreias só têm três. Assim, ou ocorreram duplicações subgenômicas, ou grupamentos inteiros foram perdidos. Essa última possibilidade é sugerida pela observação de sete grupamentos no peixe-zebra. O peixe-zebra (*Danio rerio*) pode ter sofrido mais uma duplicação genômica recente (como sugere a presença de cópias gênicas adicionais de muitos outros tipos de genes), seguida de perda de um grupamento.

Rearranjos cromossômicos

Mudanças em número de cromossomos também podem envolver a quebra e o rearranjo de DNA entre cromossomos. Por exemplo, no gênero *Homo*, dois cromossomos se fundiram, formando o cromossomo 2 humano. Essa fusão não ocorreu na linhagem dos outros grandes primatas (orangotango, chimpanzé e gorila), e eles mantêm esses cromossomos separados (Figura 7.17). O papel mais importante desse tipo de rearranjo dos cromossomos na evolução pode ser o de acelerar a divergência de uma população em novas

espécies, por meio de uma redução na chance de cruzamento entre as populações, preservando as diferenças genéticas entre elas.

Deleções, duplicações e evolução do tamanho do genoma

Em geral, quanto mais complexo o organismo, maior a quantidade de DNA, o que sugere que, desde o organismo mais primitivo até os atuais, o DNA para a célula aumentou em quantidade, ou por duplicação (Figura 7.18) de algumas regiões (pequenas mudanças) ou por poliploidia (grandes mudanças). Em 1970, Susumu Ohno publicou uma monografia instigante, intitulada *Evolution by Gene Duplication* (*Evolução por Duplicação Gênica*), na qual sugeriu que a duplicação gênica é essencial para a origem de novos genes durante a evolução. A presença de famílias gênicas sustenta a tese de Ohno. Resultados recentes, derivados de nossa capacidade para sequenciar genes inteiros, sustentam a ideia de que a duplicação gênica tem sido um aspecto comum do avanço evolutivo. Jurg Spring comparou um grande número de genes de *Drosophila* com seus correspondentes em humanos. Para 50 genes estudados, a mosca-da-fruta tem somente uma cópia de cada, enquanto existem múltiplas cópias presentes no genoma humano. Na planta da mostarda *Arabidopsis thaliana*, cerca de 70% do genoma estão duplicados. Em humanos, há 1.077 blocos de genes duplicados, 781 deles contendo cinco ou mais cópias. Os cromossomos 18 e 20 contêm grandes regiões duplicadas que abrangem quase a metade de cada cromossomo. Iniciou-se um novo debate, relativo ao segundo aspecto da tese de Ohno – o de que os grandes saltos evolutivos, como o da transição de invertebrados para vertebrados, podem ter envolvido a duplicação de genomas inteiros, sugerindo que isto possa ter ocorrido em várias ocasiões durante o curso da evolução (como exemplificado anteriormente no caso dos genes *Hox*).

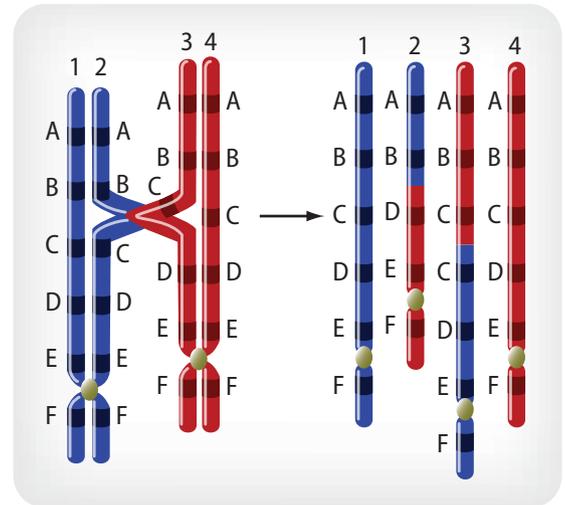


Figura 7.18. Duplicação de parte de um cromossomo, muitas vezes devido a *crossing-over* desigual. A tetrade, à esquerda, é mal pareada durante a sinapse. Um único *crossing-over* entre as cromátides 2 e 3 resulta em regiões cromossômicas deletadas (cromossomo 2) e duplicadas (cromossomo 3).
Fonte: KLUG et al., 2010.

Inversões e translocações

- Em geral, reduzem a fertilidade. Levam à produção de gametas com mais ou menos genes.

Deleções

- Em homozigose são letais (não quando houver duplicação prévia ou em genes não essenciais).
- Em heterozigose podem não ter efeitos drásticos (efeito de dosagem de um alelo).

Alterações numéricas

1. Fusões e fissões – importante para a evolução de muitos animais.
2. Aneuploidias – causam, em geral, graves anomalias. Reduzem viabilidade e fertilidade.
3. Poliploidias – auto e aloploidias.
 - Os poliploides de números ímpares têm meioses muito irregulares e, em geral, são estéreis, podendo se reproduzir, na maioria das vezes, somente por autofecundação.

Recombinação

Em organismos de reprodução assexuada, os genes são herdados todos juntos, ou ligados, dado que eles não podem se misturar com genes de outros organismos durante a reprodução. Por outro lado, a prole de organismos sexuada contém uma mistura aleatória dos cromossomos de seus pais, produzida por meio da segregação independente durante a meiose (Figura 7.19).

No processo relacionado à recombinação gênica, organismos sexuada também podem trocar DNA entre cromossomos homólogos. Esses processos de embaralhamento podem permitir que mesmo alelos próximos numa cadeia de DNA segreguem independentemente. No entanto, como ocorre cerca de um evento de recombinação para cada milhão de pares de bases, genes próximos num cromossomo geralmente não são separados e tendem a ser herdados juntos. Essa tendência é medida encontrando-se com qual frequência dois alelos ocorrem juntos e é chamada de **desequilíbrio de ligação**. Um conjunto de alelos que geralmente é herdado em grupo é chamado de **haplótipo**, e essa coerância pode indicar que o *locus* está sob seleção positiva.

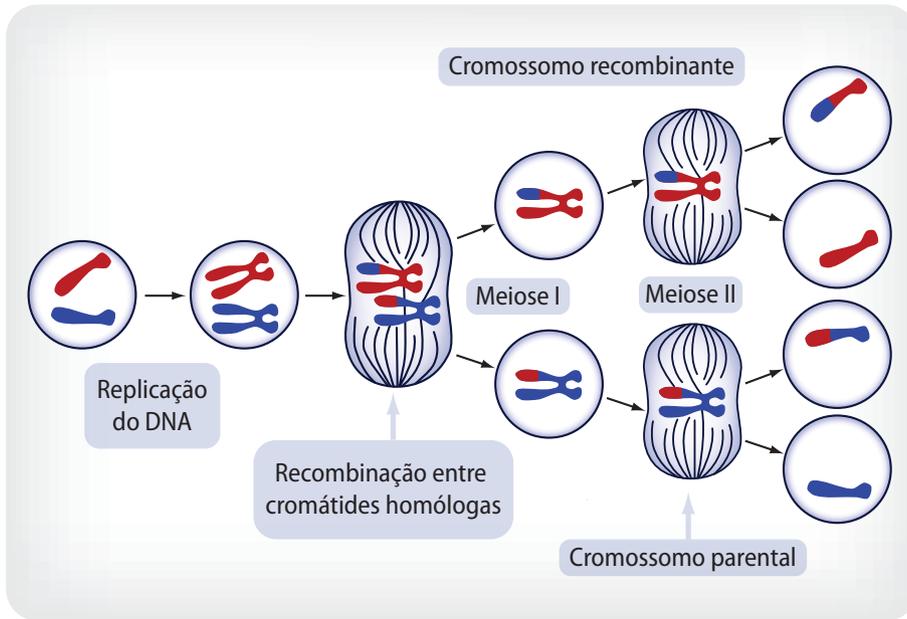


Figura 7.19 – Esquema de uma meiose com ocorrência de recombinação. (Adaptado de: <<http://viagem-dois.blogspot.com/2009/11/as-voltas-com-as-aulas-5.html>> Acesso em 20/10/2010).

A recombinação em organismos sexuados ajuda a remover mutações deletérias e manter mutações benéficas. Conseqüentemente, quando alelos não podem ser separados por recombinação – como no cromossomo Y de muitos mamíferos, que passa intacto do progenitor masculino para descendentes do mesmo sexo – mutações deletérias se acumulam. Além disso, a recombinação pode produzir indivíduos com combinações de genes novas e vantajosas. Esses efeitos positivos da recombinação são balanceados pelo fato de que esse processo pode causar mutações e separar combinações benéficas de genes. A taxa ótima de recombinação para uma espécie é, portanto, o resultado do balanço entre essas demandas conflitantes.

Resumo

Neste capítulo, vimos que a manutenção da diversidade e das similaridades entre as espécies está muito relacionada à evolução. Vimos também, através de dados moleculares, que as espécies têm uma origem comum, e que as moléculas básicas da vida são conservadas evolutivamente, tendo mantido sua função ao longo de milhões de anos, em diferentes organismos.

Pudemos observar que, a partir de uma duplicação gênica num organismo, a redundância genética propicia liberdade para que ocorram mutações e que haja evolução.

Devemos lembrar que as mudanças evolutivas envolvem mudanças genéticas, promovidas por alteração na frequência dos alelos, mudanças na quantidade de DNA, mudanças na organização do material genético e recombinação. Quanto maior a variação genética, maior a oportunidade de evoluir.

Referências

ALBERTS, B, JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M.; ROBERTS, K.; WALTER, P. **Biologia molecular da célula**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

ALBERTS, B; BRAY, D; LEWIS, J; et al. **The organization and evolution of the nuclear genome**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK28308>>.

AYALA F. J . Darwin's greatest discovery: design without designer. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A**, v. 104, p. 8567-73, 2007.

DOOLITTLE, W. F. **Phylogenetic Classification and the Universal Tree**. Science 284: 2124, 1999.

FUTUYMA, D. J. **Biologia evolutiva**. 2. ed. Ribeirão Preto: FUNPEC, 2002. 631 p.

_____. **Evolução**. Massachusetts: Sinauer Associates, 2005.

GOULD, S. J. **The structure of evolutionary theory**. Cambridge: Belknap Press of Harvard University Press, 2002.

GRON K. J. Lesser bushbaby: Galago: taxonomy, morphology, & ecology. **Primate factsheets**. 8 dez. 2008. Disponível em: <http://pin.primate.wisc.edu/factsheets/entry/lesser_bushbaby>. Acesso em: 2 out. 2010.

GRIFFITHS, A. J. et al. **Introdução à genética**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. 712 p.

KLUG, W. S.; CUMMINGS, M. R.; SPENCER, C. A.; PALLADINO, M. A. **Conceitos de genética**. 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010, 896p.

LANDE, R.; ARNOLD, S. J. The measurement of selection on correlated characters. **Evolution**, v. 37, p. 1210-26, 1983.

NAOUM, Paulo Cesar; NAOUM; Flávio Augusto; NAOUM, Paulo Francisco. **Anemia falciforme**: Diagnóstico laboratorial das doenças das células falciformes. Disponível em: <<http://www.hemoglobinopatias.com.br/d-falciforme/diagnostico.htm>>.

ROYCHOUDHURY, A. K.; NEI, M. **Human polymorphic genes world distribution**. Oxford, Oxford University Press, 1988.

STRACHAN, T.; READ, A. P. **Genética molecular humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.