

Carga genética

Sergio Russo Matioli

Departamento de Genética e Biologia Evolutiva,
Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo

Autor para correspondência: srmatioli@ib.usp.br



Carga genética é definida como a fração de uma população que deixa de sobreviver ou de se reproduzir por causa das características que são determinadas geneticamente. Trata-se, portanto, de um conceito que somente tem sentido populacional. Encontramos, entretanto, esse termo frequentemente empregado erradamente como sinônimo de outros conceitos, tais como “genoma”, “genótipo” ou “patrimônio genético”, especialmente em publicações não especializadas ou em traduções descuidadas.

Mecanismos de reparo

do DNA são conduzidos por enzimas que detectam problemas na fita de DNA e que podem corrigir tais problemas, após a replicação da molécula. Os problemas resultam de incorporação indevida de nucleotídeos, despurinação de nucleotídeos, dimerização de bases nitrogenadas, entre outros. As enzimas de reparo reagem com a fita de DNA distorcida pela presença de um nucleotídeo mal-emparelhado e repõem sequências nucleotídicas no lugar daquelas que foram alteradas.

O **valor adaptativo** é um valor numérico que reflete a probabilidade de sobrevivência e de reprodução de cada um dos genótipos. Normalmente esse valor é expresso em relação ao genótipo mais adaptado e, nesse caso, chamado de valor adaptativo relativo. O valor adaptativo médio de uma população é a média ponderada dos valores adaptativos dos genótipos de um locus, cada um desses valores adaptativos sendo multiplicado pela frequência do genótipo correspondente.

HISTÓRICO

O termo “carga genética” é uma tradução do termo em inglês “genetic load”, que foi primeiramente empregado pelo evolucionista norte-americano, ganhador do prêmio Nobel, H.J. Muller, em 1950 (Muller, 1950). Segundo o também norte-americano Bruce Wallace, o conceito de carga genética já havia sido empregado pelo evolucionista inglês J.B.S. Haldane, em 1937, sob o epíteto de “loss of fitness” (perda de aptidão darwiniana, Wallace, 1991). Podemos expressar a carga genética (L) de uma população como a diferença relativa entre o valor adaptativo máximo de um genótipo (W_{max}) e o valor adaptativo médio da população (\bar{W}): $L = (W_{max} - \bar{W}) / W_{max}$. Se o **valor adaptativo** máximo for arbitrariamente estipulado em 1, a carga genética da população reduz-se à expressão mais simples $L = 1 - \bar{W}$. Tal definição precisa foi feita por Crow (Crow, 1964; Crow e Kimura, 1970). Existem várias causas genéticas possíveis para a diminuição do valor adaptativo médio de uma população. A seguir abordaremos cada uma dessas causas e como elas contribuem para a carga genética de uma população.

CARGA GENÉTICA MUTACIONAL

As mutações são eventos inevitáveis que ocorrem durante os processos de divisão celular. Se as mutações ocorrem durante a produção de gametas (óvulos ou espermatozoides), elas são chamadas de mutações genéticas, pois podem passar para os descendentes. As mutações originam-se de lesões ou erros que ocorrem durante a replicação

dos ácidos nucléicos e que não são reparadas por algum dos **mecanismos de reparo** que existem no interior das células. Assim como a replicação dos ácidos nucléicos não é 100% perfeita, o reparo também não é. Assim, em cada geração, sempre podem ser produzidos mutantes nos gametas que originarão os indivíduos da próxima geração. A proporção de ocorrência de mutações é muito baixa, muito próxima de zero. Estimou-se recentemente que, a partir de sequenciamento completo de genomas de trios formados por pai, mãe e filho de seres humanos, existe uma chance de ocorrer mutação em 1 nucleotídeo para cada 83 milhões de nucleotídeos replicados por geração. Parece um número muito pequeno mas, ao sabermos que o genoma humano possui cerca de três bilhões de nucleotídeos, podemos calcular a quantidade de nucleotídeos mutantes que está presente em cada gameta produzido. Basta dividir 3 bilhões por 83 milhões, o que resulta em cerca de 3.000 mutantes. Isso mesmo, para cada gameta formado, 3.000 posições nucleotídicas estarão com uma base nitrogenada diferente daquela que existia na mesma posição em relação ao genoma do pai (ou da mãe) que formou o gameta, isto é, no mutante a sequência de bases nitrogenadas da molécula de DNA é diferente daquela da molécula não mutada. Como as mutações não podem ser previstas individualmente, esses números são estimativas médias.

As mutações podem variar quanto ao seu efeito. As mutações podem ser classificadas de deletérias (ou prejudiciais) caso afetem negativamente alguma função desempenhada pela molécula mutada: de neutras, caso não afetem a função dessa molécula ou até

mesmo podem ser benéficas, caso a molécula mutada possa desempenhar sua função melhor nas condições ambientais nas quais o organismo vive presentemente. Acredita-se que a maioria das mutações seja neutra quanto ao seu efeito, uma vez que se sabe que, para cada molécula que é sintetizada a partir da informação contida na sequência de nucleotídeos, uma quantidade muito grande de moléculas diferentes pode realizar a mesma função. Uma grande parte das posições das macromoléculas é equivalente aos coringas das cartas de um baralho. Seja, por exemplo, a sequência de aminoácidos de um trecho de uma proteína hipotética [leucina, valina, prolina, glicina]. Se a sequência for mutada para [leucina, isoleucina, prolina, glicina] a molécula poderá se comportar de forma semelhante àquela anterior, dado que a isoleucina é muito semelhante quimicamente à valina.

As informações sobre a neutralidade de mutações são provenientes de experimentos que alteram propositadamente a sequência de nucleotídeos em genes escolhidos e também a partir da comparação de moléculas de diferentes organismos, que funcionam da mesma maneira. Mesmo sabendo que a maioria das mutações têm efeito neutro, a probabilidade de haver uma mutação prejudicial é bem maior que a probabilidade de haver uma mutação benéfica, já que os organismos resultam de um longo processo de adaptação aos seus ambientes e, como se diz em futebol, “em time que está ganhando não se mexe,” pois é mais fácil estragar que melhorar. A carga genética mutacional é, portanto a fração de indivíduos cujas mutações produziram algum efeito prejudicial de tal forma que suas probabilidades de sobrevivência ou reprodução ficaram diminuídas, ponderada pela diminuição dessas probabilidades.

A CARGA GENÉTICA MUTACIONAL PODE SER ESTIMADA

Começemos com um exemplo bastante simples, onde há mutações para um alelo que é letal dominante, ou seja, basta a presença de um único alelo mutado em um indivíduo para que ele não sobreviva até a fase adulta. Assim, ao nascer, todo indivíduo portador desse alelo não deixará descendentes. Evidentemente tais indivíduos não herdaram esse alelo de algum dos pais, já que esses, se o tivessem, não teriam sobrevivido e, portanto, não teriam deixado descendentes. Assim, todo indivíduo que possua esse alelo seria devido a um evento de mutação. Como as taxas de mutação são muito baixas, podemos simplesmente desprezar a ocorrência de indivíduos homocigotos para esse alelo letal. Assumimos, portanto, que esses indivíduos que apresentam tal mutação herdaram-na de uma mutação nova que aconteceu na formação do gameta do qual é originário. Assim, a carga genética da população para um alelo dominante letal é simplesmente igual à taxa de mutação para esse alelo.

No caso de um alelo letal (ou de esterilidade) recessivo, o raciocínio é um pouco mais complicado e exige uma premissa de equilíbrio entre mutação e seleção. Assim, a proporção de alelos que é eliminada da população por seleção, é igual à proporção de alelos produzidos por mutação nessa geração. Matematicamente, a carga genética nesse caso é a metade do valor da taxa de mutação.

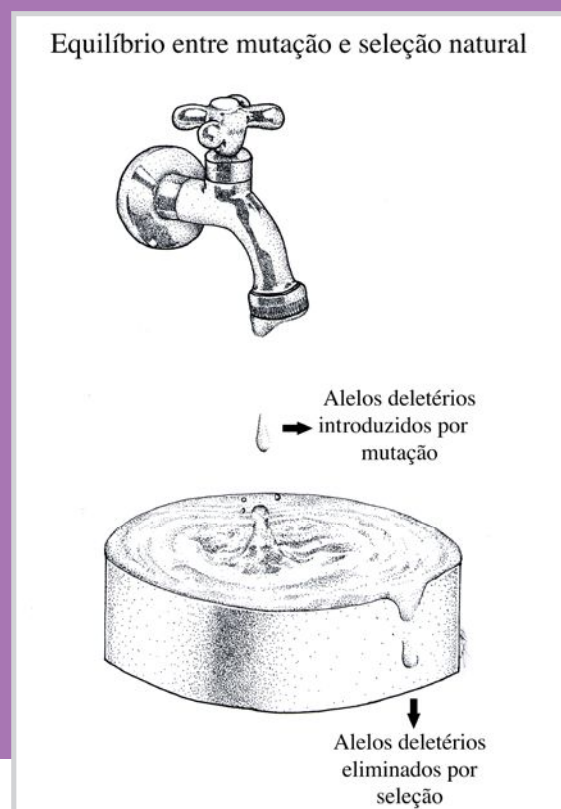


Figura 1.
Carga genética mutacional.

CARGA GENÉTICA SEGREGACIONAL

Diz-se que uma população é **polimórfica** com relação a um locus gênico quando a frequência do alelo de frequência mais baixa é superior àquela que poderia ser explicada unicamente por mutação recorrente (1%, por convenção).

Existe **codominância** quando se detecta no fenótipo do heterozigoto o efeito dos dois alelos presentes cada um em dose dupla nos homozigotos. Quando o fenótipo do heterozigoto é claramente distinguível dos dois homozigotos, fala-se em dominância incompleta. O caso “dominância incompleta” inclui, portanto, o caso “codominância”.

Assim como os alelos em um locus gênico podem apresentar relações de dominância/recessividade ou **codominância**, eles podem também apresentar uma relação de **sobredominância**. Isso acontece quando a característica do indivíduo heterozigoto é superior àquelas de ambos os homozigotos quanto aos alelos presentes no heterozigoto. Nesse caso, a população idealmente mais adaptada seria constituída apenas por indivíduos heterozigotos. Entretanto, em uma população composta somente por indivíduos heterozigotos, obviamente só poderia haver cruzamentos entre indivíduos heterozigotos. Sabemos, a partir da primeira lei de Mendel, que um cruzamento entre indivíduos heterozigotos produzirá, na próxima geração, tanto indivíduos heterozigotos (na proporção esperada de $\frac{1}{2}$) e indivíduos homozigotos

(na proporção de $\frac{1}{4}$ para cada um dos tipos). Assim, uma população que apresenta superioridade do heterozigoto será **polimórfica** para os alelos implicados e sempre apresentará carga genética que resulta da segregação mendeliana enquanto houver essa vantagem. Existem, entretanto, poucos exemplos bem demonstrados da existência de um polimorfismo genético que seja mantido pelo efeito de **sobredominância**.

A heterose, ou o vigor híbrido, é um fenômeno que ocorre quando duas linhagens são cruzadas e os descendentes apresentam frequentemente características superiores àquelas dos progenitores. Existem exemplos experimentais abundantes da heterose, tanto em plantas quanto em animais. A real influência da **sobredominância** na manifestação da heterose, entretanto, é ainda objeto de amplo debate entre pesquisadores de genética quantitativa.

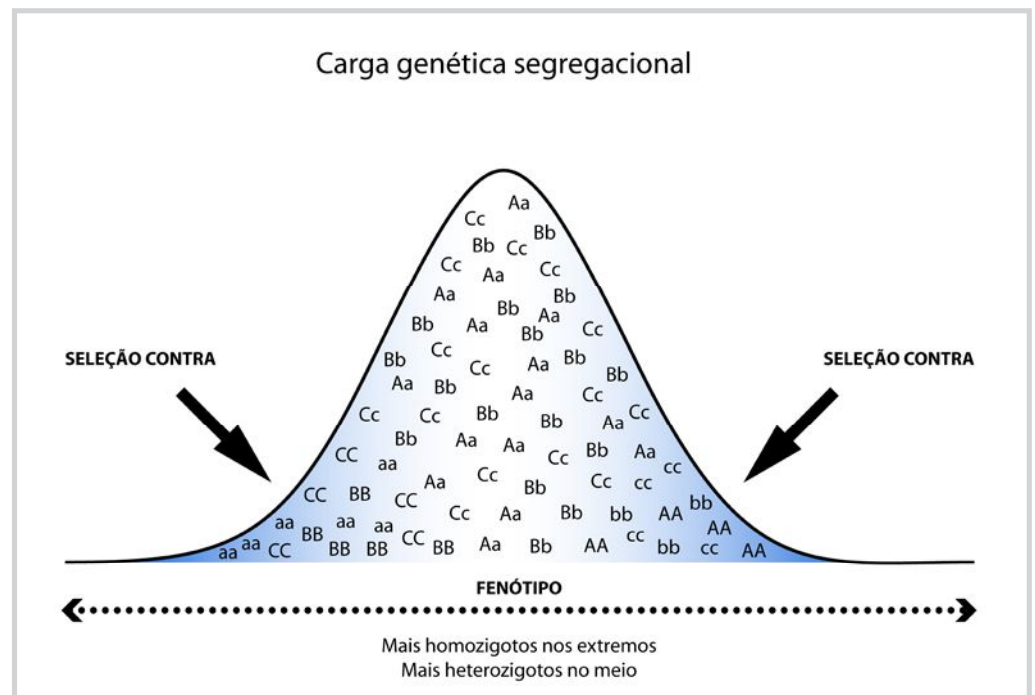


Figura 2
Carga genética segregacional.

CARGA GENÉTICA RECOMBINACIONAL

Além das interações que existem entre alelos de um mesmo locus gênico, tais como os efeitos de dominância ou **sobredominância**, existem também interações entre alelos de loci diferentes. A essas interações se dá o nome

de interações epistáticas. Isso ocorre quando os produtos dos diferentes loci gênicos “conversam” bioquimicamente. Por exemplo, existem loci gênicos que codificam para hormônios e loci que codificam para os receptores desses hormônios. Para que haja uma determinada resposta à ação de um hormônio, é necessário que haja um “encaixe” molecular

entre o hormônio e o receptor. Se esse encaixe for parcial, a resposta à ação do hormônio será menor e, portanto, ineficiente. Caso haja um encaixe muito estável, a ação do hormônio prolongar-se-á e também será ineficiente. Assim, pode haver pares diferentes de hormônios e receptores que interagem adequadamente. Imagine que o par [hormônio1, receptor1], (representado como [h1,r1]) seja adequado para a função e o par [h2,r2] também seja igualmente adequado. Imagine também que os pares [h1,r2] e [h2,r1] não apresentem respostas adequadas, por haver algum tipo de incompatibilidade entre o hormônio h1 e o receptor r2, ou entre o hormônio h2 e o receptor r1. Imagine que h1 e h2 sejam codificados por alelos do locus *h* e que r1 e r2 sejam codificados por alelos do locus *r*. Um indivíduo homocigoto para os locos *h* e

r [h1h1,r1r1] teria um fenótipo ótimo para a resposta hormonal, o mesmo ocorrendo com indivíduos homocigotos [h2h2,r2r2]. Um cruzamento entre esses indivíduos homocigotos produziria heterocigotos [h1h2,r1r2], cuja resposta hormonal não seria adequada, por possuírem pares de hormônios e receptores não plenamente compatíveis. Os gametas recombinantes produzidos por esse indivíduo duplo heterocigoto, em homocigose, poderiam produzir genótipos duplamente homocigotos [h1h1,r2r2] e [h2h2,r1r1], bem mais ineficientes quanto a sua resposta hormonal. A fração de indivíduos que possuem pares de alelos de locos diferentes cujos produtos não interagem adequadamente e que se originaram por eventos de recombinação corresponde à carga genética recombinacional da população.

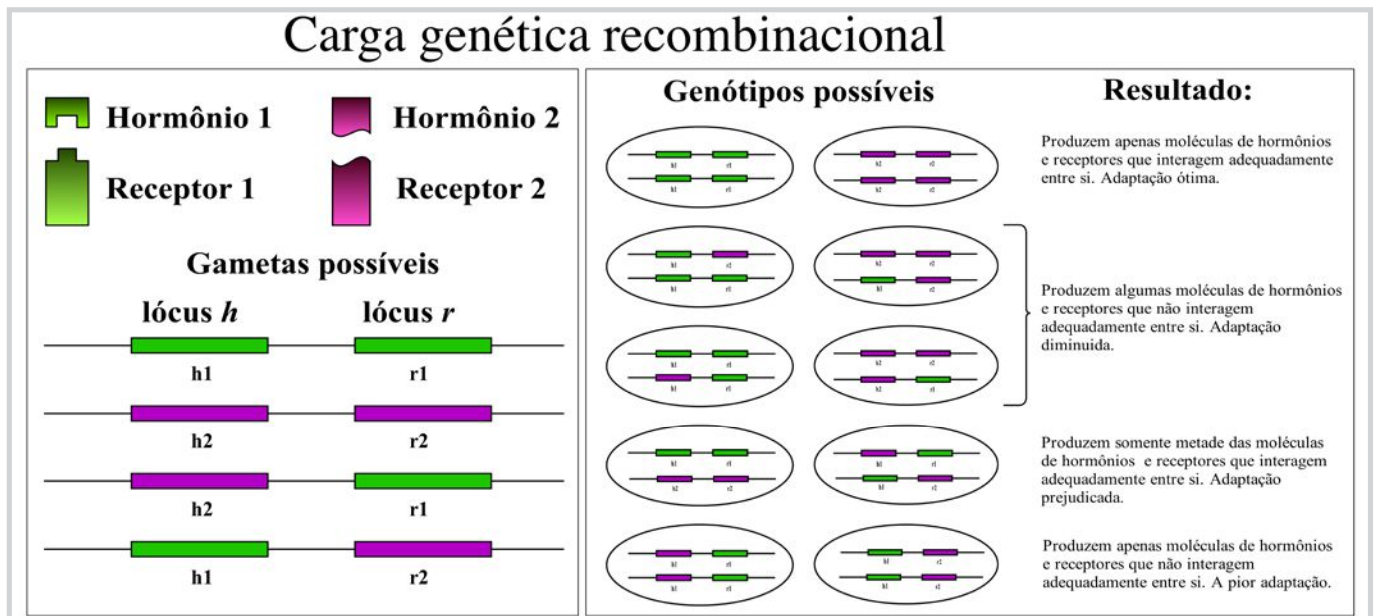


Figura 3. Carga genética recombinacional.

PODE HAVER EVOLUÇÃO SEM CARGA GENÉTICA?

Podemos definir geneticamente a evolução como “herança com modificação”. Também podemos definir evolução como a alteração de frequências alélicas ao longo do tempo. Tais definições são bastante abrangentes pois também incluem a chamada evolução neutra, ou seja, a evolução que se deve à **deriva genética** que atua na variação genética sem influência na sobrevivência ou na reprodução dos indivíduos. A evolução neutra não implica, portanto, qualquer carga genética nas

populações. Então a resposta a essa pergunta é sim.

PODE HAVER CARGA GENÉTICA SEM EVOLUÇÃO?

Com já vimos, no caso da carga genética segregacional, com superioridade dos heterocigotos, no estado de equilíbrio, uma população sempre produzirá indivíduos homocigotos, que são os menos adaptados. Nesse caso, a população deixará de evoluir quanto ao locus gênico envolvido, mas a carga genética continuará presente na eliminação de indivíduos homocigotos.

A **deriva genética** é o nome que se dá ao fenômeno de mudança de frequências alélicas ao longo do tempo devida à aleatoriedade dos fenômenos de transmissão de genes. A deriva genética é mais pronunciada em populações pequenas e em alelos que alteram nada ou muito pouco o valor adaptativo dos genótipos correspondentes (mutações neutras).

PODE HAVER POPULAÇÕES SEM CARGA GENÉTICA?

É possível acontecer populações sem carga genética, mas apenas em população sem qualquer variação genética, ou somente com variação genética neutra. No entanto, essa é uma consideração apenas teórica. Como vimos, os eventos de mutação são inevitáveis, mesmo se considerarmos os mecanismos de reparo de DNA. Uma fração dos mutantes produzidos é deletéria e, na prática, é impossível conceber-se uma população completamente isenta de carga genética.

CARGA GENÉTICA COMO “O PREÇO DA EVOLUÇÃO”

Frequentemente se diz que a carga genética corresponde ao preço que as populações pagam ao evoluir. Isso é correto somente quanto à chamada evolução adaptativa, ou seja, aquela que implica seleção natural, pois essa é definida como a sobrevivência ou reprodução diferencial entre indivíduos com genótipos diferentes. Na evolução neutra, ou seja, aquela que ocorre por deriva genética de mutações neutras, ocorre evolução sem seleção natural. Trata-se, portanto, de uma evolução “gratuita”, sem esse ônus. Por outro lado, numa população que está em equilíbrio e sujeita à seleção natural que atua em loci gênicos com sobredominância, há carga genética sem haver evolução nos loci gênicos considerados. Nesse caso, a população paga o preço da carga genética sem evoluir. Para generalizar, podemos dizer que a carga genética é o preço que as populações pagam ao sofrerem seleção natural.

CONCLUSÃO

Embora o termo “carga genética” tenha um significado preciso dentro do âmbito da genética populacional, o seu emprego com outros significados tem gerado alguma confusão. Portanto, é muito importante que o significado correto desse termo seja enfatizado. A palavra “carga” pode ser substituída, sem prejuízo, pela palavra “fardo”. Expressões

tais como - “É esse o fardo que eu tenho que carregar” - expressam melhor o significado com teor de prejuízo da palavra “fardo” em relação à palavra “carga”. Assim, se os estudantes de genética associarem o termo “carga genética” com um fardo, esse conceito ficará mais sedimentado.

DEDICATÓRIA

Esse artigo é dedicado à memória do Prof. Luiz Edmundo de Magalhães (1927-2012) com quem aprendi muito sobre essa maravilhosa área que é a genética de populações.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer ao pessoal do Núcleo de Ilustrações do IB-USP (ilustracaoibusp@gmail.com), pelas belas figuras que eles prepararam para esse artigo, Laura Montserrat (ilustração do fardo), Marina Satie Koidara de Medeiros (figura 1) e Marcelo Tomé Kubo (figura 2). Agradeço também aos colegas, amigos e professores Dra. Eliana Maria Beluzzo Dessen e Dr. Paulo Alberto Otto pelas sugestões precisas e preciosas feitas para esse artigo.

REFERÊNCIAS

- CROW, J.F. The theory of genetic loads. *Genetics today*. Pergamon Press, Oxford, 1964, pp. 495-506.
- CROW, J. F.; KIMURA, M. An introduction to population genetics theory. Harper & Row, New York, 1970 (reprint by Burgess Publishing).
- HALDANE, J. B. S. The effect of variation on fitness. *American Naturalist*, v. 71 p. 337-349, 1937.
- KONG, A.; FRIGGE, M. L.; MASSON, G. et al. Rate of de novo mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, v. 488, p. 471-475, 2012.
- MULLER, H. J. Our load of mutations. *American Journal of Human Genetics*, v. 2 p. 111-76, 1950.
- WALLACE, B. Fifty years of genetic load: an odyssey. Cornell University Press, Ithaca, 1991.