

Polimorfismos em populações naturais de animais

CITAÇÃO

Andrade, P. (2022)

Polimorfismos em populações naturais de animais,

Rev. Ciência Elem., V10(02):024.

doi.org/10.24927/rce2022.024

Pedro Andrade

CIBIO-InBIO

BIOPOLIS

EDITOR

João Nuno Tavares

Universidade do Porto

RECEBIDO EM

11 de novembro de 2021

ACEITE EM

08 de fevereiro de 2022

PUBLICADO EM

15 de junho de 2022

COPYRIGHT

© Casa das Ciências 2022.

Este artigo é de acesso livre, distribuído sob licença Creative Commons com a designação [CC-BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), que permite a utilização e a partilha para fins não comerciais, desde que citado o autor e a fonte original do artigo.

rce.casadasciencias.org



Um dos principais objetivos da biologia evolutiva é compreender os fatores que promovem o aparecimento e manutenção de variação em populações naturais. Quando dois ou mais grupos fenotípicos bem distintos (e geneticamente determinados) coexistem numa mesma população dá-se o nome de polimorfismo, algo já descrito em muitas espécies de animais. Estes polimorfismos estão frequentemente associados a diferenças em vários fenótipos em simultâneo, o que pode ser explicado por grandes grupos de genes cujos alelos não recombinaem (supergenes), ou por efeitos pleiotrópicos de genes implicados em vários fenótipos. Avanços recentes em tecnologias de sequenciação de DNA têm permitido avanços muito importantes nesta área da biologia evolutiva.

Um dos objetivos mais importantes na biologia evolutiva é compreender os mecanismos que levam ao aparecimento e manutenção de variabilidade nos organismos. De forma geral, existem quatro mecanismos principais que levam ao ganho ou perda de diversidade nas populações: mutações genéticas e fluxo genético adicionam variabilidade, enquanto que a deriva genética e a seleção retiram variabilidade. Neste contexto são admiráveis os muitos exemplos conhecidos de populações naturais nas quais variedades bem definidas coexistem de forma razoavelmente estável ao longo do tempo. O estudo destes polimorfismos em populações naturais têm raízes em estudos sobre coloração em borboletas, em particular em espécies miméticas. Informação recolhida por vários investigadores do início do século XX sobre a biologia, distribuição geográfica e padrões de hereditariedade destas espécies^{1,2} serviram como base aos primeiros investigadores em genética estatística na discussão de ideias sobre o papel da seleção natural para explicar a variabilidade em populações naturais³.

Apesar de nessa altura já se reconhecer a importância dos polimorfismos na genética evolutiva, nestes primeiros trabalhos isto era ainda feito sem uma boa definição. Esta falha foi colmatada pelo geneticista britânico Edmund B. Ford que, em 1940, definiu polimorfismo (independentemente do fenótipo considerado) como: “Um polimorfismo genético é a ocorrência numa só localidade de duas ou mais formas descontínuas de uma espécie, numa proporção tal que implique que a manutenção da forma mais rara não possa ser explicada unicamente por mutações recorrentes”.

Esta definição foi enunciada pela primeira vez num contexto taxonómico, mas rapidamente Ford expandiu-a para a incorporar num quadro conceptual baseado em genética evolutiva para estudar a origem e manutenção de fenótipos polimórficos em populações naturais. Segundo Ford⁴ esta definição exclui qualquer variação fenotípica que seja contínua, sazonal ou dependente de aspetos geográficos e implica um papel da seleção na manutenção do polimorfismo. Ford distinguiu entre dois tipos de polimorfismo, um que designou de transitório (que ocorre enquanto um novo alelo se expande numa população, a caminho de substituir o alelo original) e outro que designou de balanceado (quando os diferentes alelos são mantidos num equilíbrio estável ao longo do tempo). Os polimorfismos balanceados poderão ser considerados os melhores exemplos de verdadeiros polimorfismos; no entanto, como é difícil na prática determinar quando é que duas formas se encontram verdadeiramente estáveis, a distinção entre polimorfismos transitórios e balanceados pode muito bem ser apenas conceptual. Outro aspeto importante desta definição de polimorfismos é o implicar um mecanismo genético na sua base. Estes conceitos base têm sido elaborados e expandidos à luz de novas evidências, mas esta enunciação do conceito continua a ser uma boa definição operacional no estudo da coexistência de variantes discretas em populações naturais.

Podemos assim pensar no que poderão ser, ou não, exemplos de polimorfismos. Um dos mais bem conhecidos, e que é também um dos exemplos clássicos no ensino da biologia evolutiva, é o das mariposas *Biston betularia*, que possuem formas claras e escuras⁵. Estas últimas tornaram-se mais abundantes como consequência do aumento de poluição durante a Revolução Industrial. Outros exemplos serão discutidos ao longo deste artigo. Há também bastantes exemplos de variação dentro de uma mesma espécie, mas que não constituem polimorfismos. As diferenças na cor de pele na espécie humana não são um exemplo de polimorfismo, já que a variação é marcadamente contínua e não discreta⁶. A existência de formas aladas e não-aladas de gafanhotos migradores *Locusta migratoria* não constituem um polimorfismo, dado que apesar de serem formas discretas e coexistirem no mesmo local, não possuem uma base genética distinta, surgindo as diferenças por plasticidade fenotípica⁷ (o mesmo genótipo gera fenótipos diferentes consoante as condições ambientais). É necessário ter em atenção que a maioria dos exemplos referidos neste artigo referem-se a polimorfismos de cor. Isto acontece porque a cor é uma das classes de fenótipos mais fáceis de estudar, por isso, a literatura possui um claro enviesamento para sistemas com variação na cor, mas naturalmente outras classes de fenótipos também podem possuir variantes discretas numa mesma população.

Algumas das razões principais pelas quais estes polimorfismos balanceados são o foco de muitos estudos incluem tentar perceber como é que vários alelos num mesmo *locus* são mantidos numa população, resistindo à deriva genética e como é que associações entre vários tipos de fenótipos distintos são mantidos sem que estas ligações sejam quebradas pela recombinação⁸. De forma geral, conhecem-se quatro mecanismos principais que explicam a ocorrência de polimorfismos balanceados⁹:

- Vantagem dos heterozigóticos (ou sobredominância), quando indivíduos portadores de ambas as formas alélicas (heterozigóticos) possuem maior *fitness* do que qualquer um dos homozigóticos de cada alelo. Um exemplo é a variabilidade associada aos múltiplos alelos do complexo maior de histocompatibilidade em vertebrados, que medeia a resposta imunitária a vários agentes patogénicos¹⁰.

- Seleção negativa dependente da frequência, quando os alelos mais raros são favorecidos (a vantagem seletiva de um alelo tem uma correlação negativa com a sua abundância na população). Um exemplo clássico são os caracóis-riscados *Cepaea nemoralis* (FIGURA 1), que possuem uma grande variabilidade no padrão de manchas da casca¹¹ — o morfo mais abundante é um alvo mais frequente de aves predadoras, que aprendem a reconhecer os caracóis mais abundantes como presas durante o seu desenvolvimento. Quando as formas mais raras se tornam as mais abundantes, reinicia-se o ciclo.
- Variação espaço-temporal na seleção, quando em situações de heterogeneidade ambiental os alelos atingem diferentes condições ótimas em nichos ligeiramente distintos. A variação espacial no *fitness* dos diferentes alelos não viola o princípio da coexistência geográfica de formas se o equilíbrio entre migração e seleção mantiver o fluxo gênico, impedindo a divergência entre as formas¹². Um bom exemplo é dado pelos roedores *Peromyscus maniculatus* que habitam em regiões com cor de solo heterogêneo (basáltico *versus* arenoso) e que apresentam diferentes cores de pelo. Apesar de se manterem geograficamente separados com nichos locais, o fluxo gênico entre as duas formas é comum, mantendo o potencial adaptativo na meta-população¹³.
- Seleção antagonística (frequentemente antagonismo sexual) refere-se a casos em que um determinado genótipo fornece vantagens a alguns indivíduos mas reduz o *fitness* noutros, o que acontece frequentemente quando um genótipo é benéfico para os machos de uma espécie mas prejudicial para as fêmeas dessa mesma espécie (ou vice-versa). Por exemplo, já foi demonstrado em estudos laboratoriais com a mosca-da-fruta, *Drosophila melanogaster*, que fenótipos sexualmente antagonísticos estão associados a regiões genômicas com níveis de polimorfismo acima da média genômica¹⁴.



FIGURA 1. Um dos exemplos clássicos de polimorfismo em animais, o polimorfismo de cor da casca no caracol-riscado (*Cepaea nemoralis*). Este polimorfismo é mantido por seleção negativa dependente da frequência – os caracóis portadores do padrão mais abundante tornam-se presas mais comuns de aves como os tordos *Turdus* spp., sendo predados até que os padrões mais raros se tornam os mais abundantes, recomeçando o ciclo. Angus Davison (CC BY-SA 4.0)

Um aspeto notável em muitos sistemas polimórficos é a associação, em cada morfo, entre vários fenótipos distintos. Por exemplo, dois morfos da mesma espécie podem variar simultaneamente na cor, comportamento e fisiologia. O primeiro e mais óbvio sinal deste efeito foi notado pelo estudo de alelos responsáveis por fenótipos coloridos e que tinham efeitos deletérios (por vezes letais) quando em homozigotia. Um bom exemplo desta associação entre múltiplos fenótipos é-nos fornecido pelo polimorfismo de cor que ocorre em

várias espécies de borboletas do gênero *Colias*. Nestas, a presença de um alelo dominante raro é responsável por gerar coloração branca nas asas, enquanto que o mais típico fenótipo amarelo é controlado por um alelo recessivo¹⁵.

Estudos subsequentes demonstraram que estes dois diferentes morfos de cor covariam com outros fenótipos tais como na deposição de gordura, ritmo de desenvolvimento e fecundidade^{16, 17}.

Ao nível genético, os mecanismos que geram e mantêm estas correlações fenotípicas (que deveriam ser quebradas pelo efeito da recombinação) têm sido alvo de intenso estudo. Apesar de inicialmente se propor que a correlação entre múltiplos fenótipos em sistemas polimórficos poderia ser explicada por uma arquitetura genética simples envolvendo um ou dois *loci*⁴, rapidamente se percebeu que estas combinações complexas teriam que passar pela ligação física entre alelos de vários genes, levando ao estabelecimento do conceito de “supergene”^{18, 19}. Nestes supergenes, algum mecanismo (tipicamente a ocorrência de inversões cromossômicas²⁰) levaria ao impedimento da recombinação entre alelos de genes localizados dentro dos limites dessa região cromossômica, mantendo variantes genéticas de larga escala que controlam para vários fenótipos em formas distintas. Uma alternativa ao modelo dos supergenes é invocar efeitos pleiotrópicos de um ou mais genes. A pleiotropia surge quando variação num só gene (ou uma mutação num elemento regulador partilhado por vários genes) é responsável por diferenças em dois ou mais fenótipos²¹.

Até recentemente, muitos estudos sobre a base genética de sistemas polimórficos baseavam-se em abordagens de genes candidatos para tentar ligar variação fenotípica a variação em genes anteriormente associados a fenótipos semelhantes noutras espécies. Este tipo de abordagens sofria naturalmente de um problema de enviesamento e de falta de poder, ignorando uma porção muito considerável da informação genética total dos organismos em estudo. Nos últimos 20 anos, o desenvolvimento de tecnologias de sequenciação de alto débito, que permitem a sequenciação da totalidade da informação genómica dos indivíduos em estudo, permitiram que muitas destas questões pudessem ser respondidas com dados empíricos, e de forma mais agnóstica, com a possibilidade de se associarem polimorfismos a variantes genéticas específicas num número crescente de populações naturais⁹.

Confirmando muitas das previsões anteriores, o modelo dos supergenes tem encontrado apoio em muitos estudos recentes que mostram que suprimir recombinação numa região alargada com muitos genes é uma maneira eficaz de criar morfos com características diferenciadas dentro de uma mesma população, e as inversões cromossômicas funcionam muitas vezes como o mecanismo que leva a que estes supergenes se formem^{22, 23, 24, 25, 26}. Um dos exemplos mais bem conhecidos de um supergene que controla um polimorfismo em populações naturais é o das estratégias reprodutoras alternativas no combatente *Calidris pugnax*. Nesta espécie de ave sexualmente dimórfica, os machos são geralmente bastante maiores e com plumagem mais elaborada do que as fêmeas. Olhando em maior detalhe, sabe-se agora que existem três morfos diferentes de machos, um que se pode classificar como dominante (mais abundante, agressivo e com coloração mais vistosa), um segundo que é submisso (com ornamentação menos elaborada e menos territorial) e um terceiro, muito raro, que é virtualmente indistinguível das fêmeas (comparado com os outros machos, possui um comportamento reprodutor furtivo, fingindo-se de fêmea para poder acasalar). Com recurso a sequenciação de genomas de machos dos três morfos^{26, 27} foi possível perceber-se que este polimorfismo, constituído por um conjunto de fenótipos correlacionados, é controlado por

três alelos divergentes numa única região genômica composta por 125 genes, mantidos em três haplótipos distintos devido à ausência de recombinação em consequência de uma inversão (e subsequente evolução de alelos divergentes nessa região). No geral, a formação de supergenes tem sido frequentemente associada ao efeito de inversões cromossômicas, mas este não precisa necessariamente de ser o único mecanismo, já que a perda de recombinação pode surgir por outros mecanismos cromossômicos, como a presença de regiões altamente heterocromáticas ou a inserção de regiões repetitivas²⁸, ou mesmo em genes que não estejam fisicamente ligados caso ocorra seleção correlacional, em situações em que combinações específicas de alelos em *loci* independentes levem a uma perda de fitness considerável²⁹.

Arquiteturas genéticas de polimorfismos implicando apenas genes isolados também já foram identificadas, quer devido a mutações pontuais^{30, 31}, quer pela ocorrência de variantes estruturais mais complexas, como a inserção de elementos móveis do genoma^{32, 33} ou inversões localizadas^{34, 35}. Nestes casos, a correlação entre múltiplos fenótipos em cada morfo é normalmente explicada por efeitos pleiotrópicos da mutação causal. Por exemplo, nas lagartixas-dos-muros, *Podarcis muralis* (FIGURA 2), variação na cor do ventre é explicada pela deposição diferencial de pigmentos vermelhos (pterinas) ou amarelos (carotenóides) controlados por mutações em regiões reguladoras de apenas dois genes, um responsável por cada um dos pigmentos, mas cuja variação está associada a efeitos pleiotrópicos em fenótipos como comportamento, capacidade imunitária e perfis químicos³⁶.

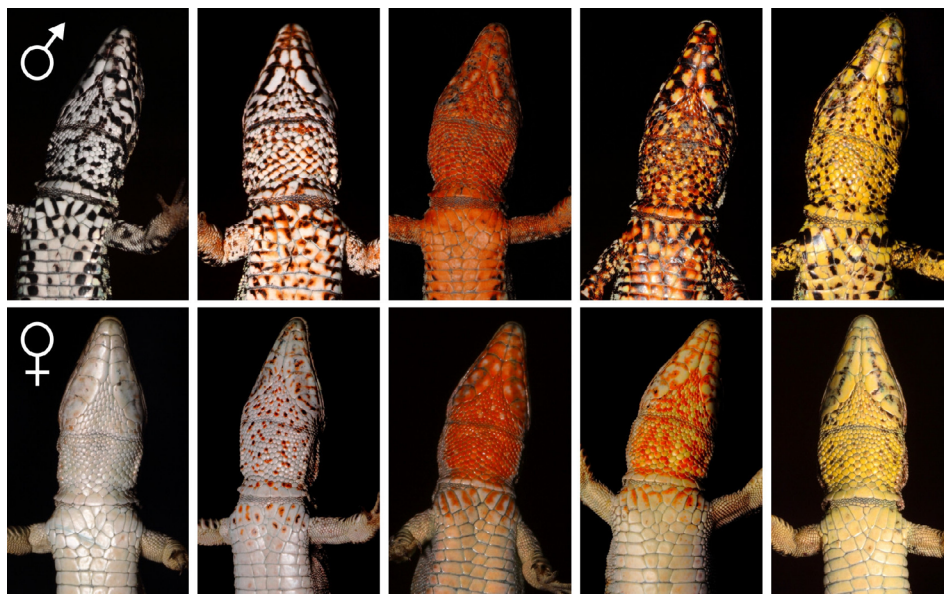


FIGURA 2. Este polimorfismo de cor na lagartixa-dos-muros (*Podarcis muralis*), que está correlacionado com divergência noutros fenótipos como comportamento e fisiologia, é provocado por variação em apenas dois *loci*. A cor laranja é provocada por um alelo recessivo numa região reguladora do gene *sepiapterina reductase* (SPR), enquanto que a cor amarela é provocada por um alelo recessivo numa região reguladora do gene *beta-caroteno oxigenase 2* (BCO₂). Estas mutações reguladoras têm efeitos pleiotrópicos sob a cor e os outros fenótipos. (Imagem adaptada: Andrade *et al.*³⁶)

À medida que se vão desenvolvendo e inovando várias abordagens em biologia molecular, ecologia e etologia, a nossa capacidade em compreender em maior detalhe os mecanismos biológicos que controlam muitos destes processos vai aumentando a um ritmo cada vez mais rápido. Por exemplo, é cada vez mais fácil adaptar técnicas de biologia molecular que permitem analisar os padrões de regulação genética associada a mu-

tações causais em espécies não-modelo no seu contexto natural, como a sequenciação de RNA (RNA-seq) e a sequenciação de regiões de cromatina acessíveis à transcrição (ATAC-seq)^{37, 38, 39}. Estes e outros desenvolvimentos recentes oferecem linhas de investigação aliciantes para explorar o significado funcional da variação genética associada à adaptação das espécies ao seu meio natural.

Agradecimentos

O autor foi apoiado pela Fundação para a Ciência e Tecnologia no âmbito do contrato-programa 2020.01405.CEECIND/CP1601/CT0011. Este trabalho foi submetido no âmbito do projeto “EXP/BIA-EVL/1562/2021”, financiado por fundos nacionais através da FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia, I.P.

REFERÊNCIAS

- ¹ POULTON, E. B., [Notes upon, or suggested by, the colours, markings and protective attitudes of certain lepidopterous larvae and pupae, and of a phytophagous hymenopterous larva](#), *Transactions of the Entomological Society of London*, 1884, 27-60. 1884.
- ² FRYER, J. C. F., *An investigation by pedigree breeding into the polymorphism of Papilio polytes*, L. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 204, 227-254. 1914.
- ³ FISHER, R. A., [The Evolution of Dominance in Certain Polymorphic Species](#), *American Naturalist*, 64, 694, 385-406. 1930.
- ⁴ FORD, E. B., [Polymorphism](#), *Biological Reviews*, 20, 2, 73-88. 1945.
- ⁵ COOK, L. M. et al., [Selective bird predation on the peppered moth: the last experiment of Michael Majerus](#), *Biology Letters*, 8, 4, 609-612. 2012.
- ⁶ BARSH, G. S., [What controls variation in human skin color?](#), *PLoS Biology*, 1, 1, e27. 2003.
- ⁷ SIMPSON, S. J. & SWORD, G. A., [Locusts](#), *Current Biology*, 18, 9, 364-366. 2008.
- ⁸ SVENSSON, E. I., [Back to basics: using colour polymorphisms to study evolutionary processes](#), *Molecular Ecology*, 26, 8, 2204-2211. 2017.
- ⁹ LLAURENS, V. et al., [Genetic architecture and balancing selection: the life and death of differentiated variants](#), *Molecular Ecology*, 26, 9, 2430-2448. 2017.
- ¹⁰ OLIVER, M. K. et al., [Major histocompatibility complex \(MHC\) heterozygote superiority to natural multi-parasite infections in the water vole \(Arvicola terrestris\)](#), *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 276, 1659, 1119-1128. 2008.
- ¹¹ CLARKE, B., [The evidence for apostatic selection](#), *Heredity*, 24, 3, 347-352. 1969.
- ¹² LEVENE, H., [Genetic equilibrium when more than one ecological niche is available](#), *The American Naturalist*, 87, 836, 331-333. 1953.
- ¹³ PFEIFER, S. P. et al., [The evolutionary history of Nebraska deer mice: local adaptation in the face of strong gene flow](#), *Molecular Biology and Evolution*, 35, 4, 792-806. 2018.
- ¹⁴ RUZICKA, F. et al., [Genome-wide sexually antagonistic variants reveal long-standing constraints on sexual dimorphism in fruit flies](#), *PLoS Biology*, 17, 4, e3000244. 2019.
- ¹⁵ GEROULD, J. H., [Inheritance of white wing colour, a sex-limited \(sex-controlled\) variation in yellow pierid butterflies](#), *Genetics*, 8, 6, 495. 1923.
- ¹⁶ GRAHAM, S. M. et al., [Metabolic resource allocation vs. mating attractiveness: Adaptive pressures on the “alba” polymorphism of Colias butterflies](#), *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 77, 6, 3615-3619. 1980.
- ¹⁷ WORONIK, A. et al., [Physiological differences between female limited, alternative life history strategies: The Alba phenotype in the butterfly Colias croceus](#), *Journal of Insect Physiology*, 107, 257-264. 2018.
- ¹⁸ FORD, E. B., *Ecological Genetics*, Springer, Dordrecht. 1977.
- ¹⁹ THOMPSON, M. J., & JIGGINS, C. D., [Supergenes and their role in evolution](#), *Heredity*, 113, 1, 1-8. 2014.
- ²⁰ DOBZHANSKY, T., & STURTEVANT, A. H., [Inversions in the chromosomes of Drosophila pseudoobscura](#), *Genetics*, 23, 1, 28. 1938.
- ²¹ SOLOVIEFF, N. et al., [Pleiotropy in complex traits: challenges and strategies](#), *Nature Reviews Genetics*, 14, 7, 483-495. 2013.
- ²² NISHIKAWA, H. et al., [A genetic mechanism for female-limited Batesian mimicry in Papilio butterfly](#), *Nature Genetics*, 47, 4, 405-409. 2015.
- ²³ TUTTLE, E. M. et al., [Divergence and functional degradation of a sex chromosome-like supergene](#), *Current Biology*, 26, 3, 344-350. 2016.
- ²⁴ LUNDBERG, M. et al., [Genetic differences between willow warbler migratory phenotypes are few and cluster in large haplotype blocks](#), *Evolution Letters*, 1, 3, 155-168. 2017.
- ²⁵ JAY, P. et al., [Supergene evolution triggered by the introgression of a chromosomal inversion](#), *Current Biology*, 28, 11, 1839-1845. 2018.
- ²⁶ KÜPPER C. et al., [A supergene determines highly divergent male reproductive morphs in the ruff](#), *Nature Genetics*, 48, 1, 79-83. 2016.

- ²⁷ LAMICHHANEY, S. et al., [Structural genomic changes underlie alternative reproductive strategies in the ruff \(*Philo-machus pugnax*\)](#), *Nature Genetics*, 48, 1, 84-88, 2016.
- ²⁸ SCHWANDER, T. et al., [Supergenes and complex phenotypes](#), *Current Biology*, 24, 7, 288-294, 2014.
- ²⁹ CHARLESWORTH, D., [The status of supergenes in the 21st century: recombination suppression in Batesian mimicry and sex chromosomes and other complex adaptations](#), *Evolutionary Applications*, 9, 1, 74-90, 2016.
- ³⁰ YASSIN, A. et al., [Ancient balancing selection at tan underlies female colour dimorphism in *Drosophila erecta*](#), *Nature Communications*, 7, 10400, 2016.
- ³¹ WESTERMAN, E. L. et al., [Aristaless controls butterfly wing colour variation used in mimicry and mate choice](#), *Current Biology*, 28, 21, 3469-3474, 2018.
- ³² VAN'T HOF, A. E. et al., [The industrial melanism mutation in British peppered moths is a transposable element](#), *Nature*, 534, 7605, 102-105, 2016.
- ³³ WORONIK, A. et al., [A transposable element insertion is associated with an alternative life history strategy](#), *Nature Communications*, 10, 1, 1-11, 2019.
- ³⁴ ANDO, T. et al., [Repeated inversions within a pannier intron drive diversification of intraspecific colour patterns of ladybird beetles](#), *Nature Communications*, 9, 1, 3843, 2018.
- ³⁵ GAUTIER, M. et al., [The genomic basis of colour pattern polymorphism in the harlequin ladybird](#), *Current Biology*, 28, 20, 3296-3302, 2018.
- ³⁶ ANDRADE, P. et al., [Regulatory changes in pterin and carotenoid genes underlie balanced color polymorphisms in the wall lizard](#), *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116, 12, 5633-5642, 2019.
- ³⁷ BUENROSTRO, J. D. et al., [ATAC-seq: a method for assaying chromatin accessibility genome-wide](#), *Current protocols in molecular biology*, 109, 1, 21-29, 2015.
- ³⁸ CHAPPELL, L. et al., [Single-cell \(multi\) omics technologies](#), *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 19, 15-41, 2018.
- ³⁹ TODD, E. V. et al., [The power and promise of RNA-seq in ecology and evolution](#), *Molecular Ecology*, 25, 6, 1224-1241, 2016.