

UNIVERSIDADE SANTO AMARO
Curso de Ciências Biológicas Bacharelado

Letícia Dolores Gorgone

**EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG:
LIMITAÇÕES E IMPLICAÇÕES PRÁTICAS NO ÂMBITO DA
GENÉTICA DE POPULAÇÕES**

São Paulo

2023

Letícia Dolores Gorgone

**EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG:
LIMITAÇÕES E IMPLICAÇÕES PRÁTICAS NO ÂMBITO DA
GENÉTICA DE POPULAÇÕES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Ciências Biológicas – Bacharelado da Universidade Santo Amaro – UNISA, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.
Orientador: Prof. Dr. Nicolas Lavor de Albuquerque

São Paulo

2023

G678e Gorgone, Leticia Dolores.
Equilíbrio de Hardy-Weinberg: limitações e implicações
práticas no âmbito da genética de populações / Leticia
Dolores Gorgone. – 2023.
39 p. : il.
Orientador: Prof. Nicolas Lavor de Albuquerque.
TCC Graduação. (Curso Superior em Ciências Biológicas)
Universidade Santo Amaro, 2023.
Bibliografia incluída.
1. Evolução. 2. Mutação. 3. Migração. I. Albuquerque,
Nicolas Lavor de. II. Universidade Santo Amaro. III. Título.
CDD 571

Ao meu parceiro e melhor amigo Wilson, que sempre acreditou em mim, mesmo quando nem eu acreditei.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, professor Nicolas, por todo o conhecimento compartilhado, pela orientação em si e pelas correções realizadas no presente trabalho.

Agradeço ao meu namorado, Wilson, por todo o apoio emocional e por ter lido meu texto inúmeras vezes, sugerindo correções e sempre buscando me ajudar a melhorar.

Agradeço à minha amada mãe, Marli, por sempre ter acreditado em mim e por estar comigo em mais uma etapa acadêmica.

Agradeço também ao professor Marco Aurélio, orientador do curso, por estar sempre disposto a ajudar os estudantes, sempre dando seu melhor.

“Se a miséria dos pobres não é causada pelas leis da natureza, mas sim pelas instituições, é grande o nosso pecado.”

Charles Darwin

RESUMO

A genética de populações é uma área da genética que permite uma visão generalizada e ampliada das frequências genéticas de determinada população. O equilíbrio de Hardy-Weinberg é um parâmetro utilizado dentro da área para verificar se as populações estão sendo atingidas por algum processo evolutivo e o quanto esses processos estão alterando as frequências alélicas da população. Diversos processos podem desviar a população do equilíbrio de Hardy-Weinberg, impedindo que este se estabeleça na maioria das populações naturais. Os objetivos deste trabalho foram demonstrar quais são os processos que impedem o estabelecimento do equilíbrio e como esses processos causam essa interferência, além de corroborar a importância do teorema. A metodologia empregada foi a revisão bibliográfica de caráter qualitativo nas bases de dados da *PubMed* e do Google Acadêmico. Como resultados, discutimos fatores que atuam contra o equilíbrio de Hardy-Weinberg, como a mutação, a migração, a deriva genética, a seleção natural e a seleção sexual. Essa alteração provoca mudanças nas frequências alélicas, as quais se dão por meio da inserção ou deleção de genótipos das populações, bem como através da seleção daqueles mais favoráveis. O equilíbrio de Hardy-Weinberg dificilmente pode ser aplicado na natureza, no entanto não deixa de ser um parâmetro importante para avaliar a ocorrência de processos evolutivos, assim como permite estimar determinados fenótipos, sejam desejados ou indesejados.

Palavras-chave: Evolução. Mutação. Migração. Deriva genética. Seleção natural e sexual.

ABSTRACT

Population genetics is an area of genetics that provides a generalized and expanded view of the genetic frequencies of a particular population. Hardy-Weinberg equilibrium is a parameter used within this area to check whether populations are being affected by some evolutionary process and how much these processes are altering the population's allele frequencies. Various processes can shift the population away from the Hardy-Weinberg equilibrium, preventing it from being established in most natural populations. The objectives of this work were to demonstrate which processes prevent the establishment of equilibrium and how these processes cause this interference, as well as to support the importance of the theorem. The methodology used was a qualitative literature review using the PubMed and Google Scholar databases. As a result, we discussed factors that act against the Hardy-Weinberg equilibrium, such as mutation, migration, genetic drift, natural selection and sexual selection. These alterations cause changes in allele frequencies, which occur through the insertion or deletion of genotypes from populations, as well as through the selection of the most favorable ones. Hardy-Weinberg equilibrium can hardly be applied in nature, but it is nonetheless an important parameter for evaluating the occurrence of evolutionary processes, as well as making it possible to estimate certain phenotypes, be they desired or undesired.

Keywords: Evolution. Mutation. Migration. Genetic drift. Natural and sexual selection.

Lista de Ilustrações

Figura 1 – Quadro de Punnett demonstrando o equilíbrio de Hardy-Weinberg.	20
Figura 2 – Respostas dos organismos à seleção natural.	28
Figura 3 – Besouros rinocerontes duelando.	30
Figura 4 – Leão matando filhote de prole anterior.	30
Figura 5 – Pavão exibindo sua cauda colorida.	31
Figura 6 – <i>Lophorina superba</i> realizando dança do ritual de acasalamento.	32

SUMÁRIO

1	Introdução	11
1.1	Conceitos básicos em biologia molecular e genética	11
1.2	Genética de populações	12
1.3	Hardy e Weinberg	13
1.4	Justificativa	13
2	Objetivos	15
2.1	Objetivo geral	15
2.2	Objetivos específicos	15
3	Metodologia	16
4	Resultados e Discussão	17
4.1	Fundamentos do equilíbrio de Hardy-Weinberg	17
4.1.1	<i>Conceito do equilíbrio de Hardy-Weinberg</i>	17
4.1.2	<i>Premissas do equilíbrio de Hardy-Weinberg</i>	17
4.2	Consequências do equilíbrio de Hardy-Weinberg	18
4.3	Importâncias e aplicações do equilíbrio de Hardy-Weinberg	19
4.4	Limitações da aplicação do equilíbrio de Hardy-Weinberg	21
4.4.1	<i>Mutações</i>	21
4.4.2	<i>Deriva genética</i>	23
4.4.3	<i>Migração</i>	25
4.4.6	<i>Seleção sexual</i>	29
4.4	Aplicações e relevância	33
5	Considerações Finais	34
	REFERÊNCIAS	35

1 Introdução

1.1 Conceitos básicos em biologia molecular e genética

Gregor Mendel iniciou a investigação dos princípios da hereditariedade, ou seja, da transmissão de caracteres dos ancestrais para os descendentes através dos genes, o que caracteriza a herança genética. O gene é um trecho do DNA, o qual é formado por uma dupla de fitas paralelas com sequências compostas pelas bases nitrogenadas adenina, guanina, citosina e timina.¹ Por meio das mudanças de sequências dessas bases nitrogenadas, é formado um código no DNA que determina quais proteínas devem ser formadas, o que descreverá as características dos organismos, desde a cor de seus olhos até seu tipo sanguíneo.²

A princípio, é importante saber que a unidade morfológica e funcional dos seres vivos é a célula. Nos organismos eucariontes, a informação genética encontra-se no núcleo celular, uma organela membranosa responsável por armazenar o material genético – encontram-se também nas mitocôndrias e cloroplastos, em menor quantidade. No caso dos procariontes, o material genético fica disperso na célula em uma região chamada de nucleóide.³

Os ácidos nucleicos (DNA e RNA) são formados por unidades menores chamadas nucleotídeos, que por sua vez são constituídos por uma pentose – (desoxirribose e ribose, respectivamente), uma molécula de fosfato e uma base nitrogenada, que pode ser adenina, citosina, guanina, timina ou uracila.⁴

De maneira geral, genes que ocupam os mesmos loci em cromossomos diferentes são denominados alelos, os quais podem ser expressados em caráter recessivo ou dominante – é importante ressaltar que há variações nos padrões de dominância e outras exceções, como pleiotropia, alelos letais, alelos múltiplos e herança ligadas ao sexo. Ainda, seguindo os conhecimentos iniciais apresentados por Mendel, alelos recessivos só expressam suas características quando estão em homozigose, já os dominantes sempre se expressam.⁵ Mais especificamente, os cromossomos são pares de fitas condensadas de DNA que se encontram no núcleo celular e o locus é o local específico do cromossomo onde se posicionam os alelos, sendo que quando dois cromossomos homólogos se pareiam, é possível obter a

visualização gráfica dos alelos, denominada de genótipo.⁶ No genótipo se encontra o código para produção da proteína, que gerará uma característica no organismo, representando o fenótipo. O fenótipo é a consequência do genótipo e é por ele ditado.²

A frequência alélica determina a distribuição de diferentes alelos em um determinado gene ou locus dentro de uma população. A proporção de alelos que ocorrem em comparação com o número total de alelos no pool genético indica a frequência de alelos específicos. A frequência genotípica é calculada pela divisão do número de indivíduos com um determinado genótipo pela população total. Além disso, a quantidade de determinados alelos em um locus genético específico em uma população é chamada de frequência gênica. A deriva genética, a seleção natural, a mutação e o fluxo gênico influenciam a frequência com que diferentes alelos de um gene estão presentes na população ao longo do tempo. Assim, a frequência dos alelos muda esporadicamente devido a esses fatores evolutivos.⁴

É importante ressaltar que o fenótipo também sofre alterações a depender do meio ao qual o organismo se encontra, uma vez que o fenótipo surge de padrões de expressão gênica e esses padrões podem ser alterados por variações epigenéticas, como a metilação do DNA.⁷ Dessa forma, suscetibilidades a doenças decorrentes dessas alterações podem surgir.⁸⁻⁹

1.2 Genética de populações

A genética de populações tem ganhado importância crescente no domínio da genética, particularmente na genética aplicada a plantas, animais e humanos, bem como no problema fundamental da evolução. Considerando que população é um conjunto de organismos da mesma espécie que vivem em determinada região em um determinado período de tempo, a genética de populações é a área que estuda a genética da população como um todo.¹⁰ Embora a descoberta de Mendel tenha se baseado no estudo de indivíduos com ancestrais e descendentes conhecidos e em simples contrastes em suas características, a genética populacional opera com critérios diferentes. Sem o conhecimento dos ancestrais de cada indivíduo, só temos acesso ao conjunto de ancestrais e ao processo de reprodução, que pode ser a autofecundação, o cruzamento livre ou uma combinação de ambos.¹¹

Vamos supor que queiramos escolher, dentro de uma população, indivíduos que apresentem maior resistência a doenças ou pragas, maturação mais precoce e maior produtividade, entre outras características desejáveis. Uma das desvantagens da genética clássica é que ela só permite o exame da prole de um grupo seletivo de indivíduos. Esta restrição a um pequeno número de indivíduos pode ter consequências negativas significativas, uma vez que não podemos prever quais indivíduos possuem as combinações genéticas mais favoráveis. Consequentemente, existe o risco de perder material genético importante.¹¹

Assim, aplicando-se a genética populacional, a dinâmica de populações pode ser analisada de forma geral, diferentemente da genética tradicional, que permite apenas a análise de modelos genéticos quantitativos.¹²

1.3 Hardy e Weinberg

Godfrey Harold Hardy (1877-1947) foi um notável matemático britânico que contribuiu para diversas áreas da Matemática, enquanto que Wilhelm Weinberg (1862-1937) foi um médico geneticista alemão pioneiro, sendo considerado o pai da genética populacional e tendo contribuído fortemente com o estudo de gêmeos¹³, chegando a publicar um dos melhores estudos sobre este assunto.¹⁴ Com a junção das ideias de ambos, foi elaborado o equilíbrio de Hardy-Weinberg. A partir de uma equação matemática, foi demonstrado que sob determinadas condições de equilíbrio ambiental, a frequência alélica da população mantém-se estável, de forma que não haveria, neste caso, evolução da população estudada.¹⁵⁻¹⁶

1.4 Justificativa

O equilíbrio de Hardy-Weinberg não se limita ao domínio da genética, pois tem grandes implicações práticas e importantes em vários campos. Ao oferecer uma base matemática para as flutuações nas frequências alélicas à medida que o tempo passa, esta teoria é um instrumento crucial para orientar metodologias científicas e abordagens práticas em áreas como medicina, epidemiologia e agricultura.

Uma aplicação importante para a compreensão das frequências alélicas em populações está relacionada ao desenvolvimento de medicamentos. Com esta compreensão, os cientistas podem prever como diferentes indivíduos responderão aos tratamentos farmacológicos, permitindo terapias abrangentes que sejam mais eficazes e tenham menos efeitos adversos. Isso também pode ajudar a identificar potenciais alvos de medicamentos e a prever a eficácia e os efeitos colaterais de um medicamento em diversas populações.

Com relação à seleção de patógenos, o teorema é um componente essencial para prever a evolução da resistência a antibióticos e vacinas, pois permite o rastreamento de populações de patógenos e sua evolução. Ao compreender como os agentes patogênicos se adaptam e mudam através da pressão seletiva, quer seja da medicação ou do sistema imunitário do hospedeiro, os pesquisadores podem antecipar melhor estas mudanças. Esta capacidade é essencial no desenvolvimento de estratégias mais eficazes de controle de doenças, de modo a manter a eficácia das intervenções médicas.

Além disso, o equilíbrio de Hardy-Weinberg é significativo na agricultura, particularmente ao permitir realizar previsões adaptáveis para culturas e analisar a dispersão de alelos em populações de pragas. Os agricultores podem preservar a eficácia dos pesticidas por meio da compreensão das frequências dos alelos que conferem resistência a esses organismos e do uso de estratégias de gestão dessas pragas, como a rotação de culturas e a utilização de pesticidas específicos. Dessa forma, esses métodos podem ser explorados através de uma investigação aprofundada para promover a sustentabilidade a longo prazo na agricultura.

2 Objetivos

2.1 Objetivo geral

Investigar e elucidar limitações do modelo de equilíbrio de Hardy-Weinberg, visando compreender porque ele não funciona de maneira precisa na descrição de frequências genotípicas em populações naturais, além de propiciar um entendimento aprofundado acerca dessas limitações.

2.2 Objetivos específicos

- Realizar uma revisão da literatura científica sobre o equilíbrio de Hardy-Weinberg, suas premissas e aplicações;
- Identificar e analisar os principais fatores que desafiam o equilíbrio de Hardy-Weinberg na prática em populações naturais;
- Sintetizar argumentos sobre a importância do reconhecimento do equilíbrio de Hardy-Weinberg no campo da pesquisa em genética de populações.

3 Metodologia

Trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada por meio de uma análise qualitativa. Esse tipo de revisão demonstrou-se interessante por permitir realizar uma síntese sobre o conhecimento atual sobre o equilíbrio de Hardy-Weinberg e suas limitações práticas.¹⁷

Por meio do uso das palavras-chave “equilíbrio de Hardy-Weinberg”, “mutação”, “migração”, “deriva genética”, “seleção natural”, “seleção artificial” e “seleção sexual” foram filtrados os artigos nas plataformas PubMed e também no Scholar Google. As palavras-chave foram utilizadas tanto de forma isolada quanto de forma combinada, bem como sua tradução para o inglês. Foram considerados para este trabalho os resultados nas línguas portuguesa e inglesa. Após a busca, os artigos obtidos foram analisados pelos respectivos títulos e resumos, já os livros foram analisados por meio do sumário.

Com base nas buscas, os artigos e demais documentos mais relevantes de acordo com o tema do presente trabalho foram escolhidos para compor a presente revisão bibliográfica.

4 Resultados e Discussão

4.1 Fundamentos do equilíbrio de Hardy-Weinberg

4.1.1 Conceito do equilíbrio de Hardy-Weinberg

Em 1908 Hardy e Weinberg determinaram que, sob certas condições, as frequências dos alelos numa população permaneceriam constantes ao longo do tempo se não houvesse pressão evolutiva. Este princípio é agora referido como Princípio de Hardy-Weinberg.⁴

Segundo Trikalinos et al.¹⁸ e Godinho et. al¹⁹, o teorema de Hardy-Weinberg depende de três condições: ausência de seleção, cruzamentos aleatórios e tamanhos populacionais grandes, não podendo necessariamente afirmar-se que populações naturais estejam em equilíbrio de Hardy-Weinberg.¹³

Para Mayo¹³, o equilíbrio de Hardy-Weinberg é a condição de frequência genotípica para dois alelos de um locus gênico após uma geração de acasalamento aleatório em uma população com gerações infinitamente grandes, estado alcançado sem presença de seleção ou mutação. Assim, estabelece-se um equilíbrio tanto a nível alélico quanto a nível genotípico. O autor chega inclusive a comparar o equilíbrio de Hardy-Weinberg com a primeira lei de Newton, pois em ambos os casos, se não houver nenhuma interferência externa, a estabilidade tende a se manter. Em outras palavras, o genótipo de uma população está em equilíbrio quando não ocorrem mudanças ou que, mesmo se ocorrer alguma pequena mudança, o sistema tende a retornar ao equilíbrio.

4.1.2 Premissas do equilíbrio de Hardy-Weinberg

O equilíbrio de Hardy-Weinberg prevê uma população infinitamente grande, o que, no entanto, não pode ser aplicado na prática. A população deve, então, ser grande o bastante para não sofrer interferência da deriva genética.²⁰

Com relação aos cruzamentos aleatórios, diz-se respeito à não ocorrência de seleção sexual. Todos os indivíduos da população devem ter as mesmas chances de sucesso reprodutivo.^{10, 20-21}

Conforme explicado por Hartl et al.²², a ideia de gerações não sobrepostas envolve a suposição de que os indivíduos de uma geração específica, denotada como t , acasalam-se para produzir a geração subsequente, denotada como $t + 1$, sem se acasalar novamente depois disso. Uma vez concluído este processo, os indivíduos da geração $t + 1$ acasalam-se exclusivamente entre si para gerar a geração seguinte, $t + 2$, e assim por diante.

A ausência de seleção, seja ela natural ou artificial, também é um critério importante para a aplicação do teorema. Por meio da seleção são eleitos os genes que proporcionam maior vantagem evolutiva, o que pode modificar a heterozigosidade da população em questão, impedindo que se chegue ao equilíbrio.²³⁻²⁴

Pierce²⁰ ressalta ainda que outros fatores importantes são a migração e a mutação. A migração pode tanto introduzir novos alelos em uma população, quanto retirar alelos desta mesma população. A mutação, de forma semelhante, pode criar novos alelos, bem como deletá-los. Ambos os processos afetam o equilíbrio, uma vez que altera as frequências genotípicas da população.

4.2 Consequências do equilíbrio de Hardy-Weinberg

A validade do equilíbrio de Hardy-Weinberg pode ser confirmada se as condições descritas acima forem seguidas. As gerações não sobrepostas são um fator crucial na definição das gerações e a sua presença assegura a legitimidade do equilíbrio. Além disso, as frequências genéticas imutáveis são garantidas pela ausência de mutações. O acasalamento aleatório e uma população infinita também podem ser garantidos pela ausência de seleção, mutação e migração.¹⁰

Sob essas condições, duas previsões podem ser feitas a partir do Teorema de Hardy-Weinberg, de acordo com Klug et al.²⁵: ao longo do tempo, não há mudança na frequência alélica do conjunto gênico, ou seja, não há evolução. Em organismos

diploides, podendo um locus ser lotado por dois alelos, sendo ele A ou a, após diversos cruzamentos ao acaso, as frequências alélicas dos genótipos AA, Aa ou aa.

Ainda de acordo, com Klug et al.²⁵ e Snustad et al.²⁶, a equação de Hardy-Weinberg pode ser representada da seguinte forma:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

onde:

p é a frequência alélica de A;

q é a frequência alélica de a;

p^2 é a frequência da dupla de alelos homozigotos dominantes;

$2pq$ é a frequência da dupla de alelos heterozigotos;

q^2 é a frequência da dupla de alelos homozigotos recessivos.

Em outras palavras, a partir da contagem de frequências genotípicas, calculam-se as frequências gênicas. Posteriormente, observa-se a condição de as frequências de homozigotos igualarem-se ao quadrado de suas frequências gênicas. Caso a resposta seja positiva, a população está em equilíbrio de Hardy-Weinberg.²⁷ Dessa forma, pode-se inferir que se uma população obedece a esta proporção, ela está em equilíbrio.²⁸

A partir dessa descrição, é possível compreender que esse princípio explica as previsões das frequências de alelos em uma situação idealizada, na qual os organismos são diploides, a reprodução é sexual, as gerações não se sobrepõem, o acasalamento ocorre de forma aleatória, a população é de tamanho muito grande, a migração é insignificante, as mutações podem ser desconsideradas e a seleção natural não influencia os alelos em questão.²⁹

4.3 Importâncias e aplicações do equilíbrio de Hardy-Weinberg

Por meio da equação de equilíbrio de Hardy-Weinberg, a genética populacional pode ser explorada calculando-se pares heterozigotos e homozigotos para identificar

a frequência alélica. Esta equação é crucial para determinar a frequência alélica de um determinado gene. Esses cálculos vitais são a base da genética populacional.²⁶

Este teorema é importante, pois quando as populações estão em equilíbrio, é possível calcular, a partir das frequências gênicas, as frequências genotípicas das populações.²⁷ A utilização do equilíbrio de Hardy-Weinberg é comumente empregada como forma de avaliar a qualidade dos estudos genéticos. No entanto, desvios perceptíveis do HWE podem ser indicativos da presença de pressões seletivas ou de práticas de acasalamento consanguíneas.²⁸

Ao levar em consideração um cruzamento de uma população diploide em que não haja qualquer tipo de seleção, ou seja, um cruzamento aleatório, os genótipos – também diploides – serão constituídos pela união casual que vão formar as células gaméticas haploides. Dessa forma, a probabilidade de que as células reprodutivas contenham o gene A é “p”, enquanto que a probabilidade de conter o gene a é “q”. Para obter a probabilidade de obtenção de um homozigoto dominante (AA), basta multiplicar $p \times p = p^2$. Semelhantemente, para saber quantos homozigotos recessivos estarão presentes na população estudada, basta multiplicar $q \times q = q^2$. Já para o cálculo de heterozigotos, deve-se multiplicar a quantidade de genes de A (p) pela quantidade de genes a (q), duas vezes, tendo em vista que existem dois tipos de heterozigotos – o Aa e o aA –, de forma que a probabilidade de formar um gene autossômico Aa ou aA será $p \times q \times 2$, ou simplesmente $2pq$ ²⁶, cálculo representado no quadro de Punnett (Figura 1):

Figura 1 – Quadro de Punnett demonstrando o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

		Ovócitos	
		A (p)	a (q)
Espermatozoides	A (p)	AA p^2	Aa pq
	a (q)	Aa pq	aa q^2

Para uma aplicação prática do equilíbrio de Hardy-Weinberg, tomemos como exemplo o caso da fenilcetonúria, uma doença congênita hereditária, autossômica recessiva, identificada ainda no teste do pezinho, causada por mutações no gene codificador da enzima que metaboliza o aminoácido fenilalanina, que quando não é metabolizada, tende a se acumular no corpo, gerando uma série de prejuízos intelectuais e problemas de pele.^{20,25} Temos que, nos EUA a frequência de fenilcetonúria é de aproximadamente 0,001, ou seja, uma pessoa em cada mil terá o distúrbio. Neste caso não podemos fazer o processo inverso de descobrir a frequência gênica com base nos alelos mutantes e normais, pois não é possível fazer a distinção entre os alelos normais homocigotos e heterocigotos mutantes com base no fenótipo. O que se pode fazer, então, é considerar que $q = 0,001$. Se, para aplicação do princípio de Hardy-Weinberg, temos o quadrado de 0,001, que é 0,0001. Assim, pode-se calcular a presença do alelo mutante causador do distúrbio em 1% da população. Considerando-se que $p = \text{valor total} - q$, é possível encontrar o número aproximado de pessoas heterocigotas que portarão o gene por meio da multiplicação $2pq = 2 \cdot (0,99) \cdot (0,001) = 0,00198$, isto é, cerca de 0,2% da população referida portará o gene mutante causador do distúrbio da fenilcetonúria.^{26,30}

4.4 Limitações da aplicação do equilíbrio de Hardy-Weinberg

Conforme mencionado anteriormente por Oliveira et al.⁴, o equilíbrio de Hardy-Weinberg prevê que a frequência alélica se mantém constante se não houver pressão evolutiva. Faz-se necessário, portanto, compreender quais são essas pressões evolutivas e como elas acabam por impedir que as populações naturais atinjam o equilíbrio.

4.4.1 Mutações

As mutações são causadas por mudanças físicas no material hereditário – o DNA – e são resultantes de complexas reações bioquímicas as quais não são uniformemente distribuídas, favorecendo algumas alterações em detrimento de

outras.³¹ Desde 1911, as mutações são entendidas como fontes de diversidade genética.³² É importante ressaltar que as mutações variam de uma espécie para a outra e que há uma grande dificuldade em se medir a taxa de mutação, uma vez que se trata de um evento extremamente raro.³¹

As mutações pontuais são alterações que ocorrem em um único par de bases na sequência de DNA. Entre os três tipos de mutações pontuais estão substituições de bases, deleções e inserções.³³

As substituições são caracterizadas por mutações nas quais ocorre a substituição de um par de bases nitrogenadas por outro. Esse tipo de mutação pode ser dividido ainda em substituição de transição e de transversão. As substituições de pirimidina para pirimidina ou de purina para purina causam transições, enquanto as transversões acontecem com substituições de pirimidina para purina ou de purina para pirimidina. As inserções significam a adição de um par de bases e as exclusões referem-se à eliminação de um par de bases.³³

As mutações também podem ser não pontuais, ou seja, podem haver inserções e deleções de uma quantidade variável de número de bases nitrogenadas. As transposições movem uma sequência de bases para outro local diferente do original. As inversões, semelhantemente, são trocas realizadas entre os trechos de DNA, podendo ser de vários tamanhos.^{4,20}

Ainda, as mutações sofrem influência de outras condições. Os efeitos da mutação dependem da frequência ou ausência de outras mutações, dependendo se outras mutações são mais pronunciadas e se ficam próximas no mesmo cromossomo. Há também a influência do ambiente em que são inseridas, como, por exemplo, o tamanho e estrutura da população, o que pode limitar a capacidade de seleção sobre a mutação³⁴. Há, ainda, as mutações cromossômicas, que afetam o cromossomo inteiro, podendo gerar a perda ou a junção de dois cromossomos, causando as síndromes cromossômicas, como a síndrome de *down*. Por fim, há mutações ainda maiores em que uma cópia inteira do genoma é adicionada ou é perdida.³¹

As mutações são a maior fonte de variabilidade genética, porém, em sua grande maioria, são deletérias. Isso significa que ou os organismos morrem antes mesmo de nascer por conta mutação ou, quando nascem, sofrem repressão da seleção natural e a mutação não é passada para as demais gerações. Além disso, as

mutações também podem se perder devido ao evento da deriva genética. As mutações são tidas como benéficas quando melhoram a aptidão do organismo, como más ou deletérias quando prejudicam a aptidão ou como neutras quando são mutações que não são afetadas pela seleção ou quando possuem consequências muito pequenas.³¹

Quando são benéficas, as mutações aumentam a aptidão do organismo e impulsionam a evolução adaptativa.³¹ As mutações reversas corrigem uma quantidade grande de mutações ligeiramente deletérias³⁵, mutações compensatórias reparam alguns efeitos prejudiciais a nível molecular provocados por mutações anteriores³⁶⁻³⁸. As mutações podem aumentar ou diminuir características que refletem na aptidão do organismo³⁹, impactar a corrida armamentista entre parasitas e hospedeiros ao desenvolver mecanismos de parasitismo e defesa, respectivamente⁴⁰ e permitir a expansão das espécies para novos nichos ecológicos.⁴¹⁻⁴²

É importante ressaltar também que algumas mutações não surtem efeito no organismo, sendo chamadas de mutações sinônimas. As mutações sinônimas ocorrem quando, apesar de se alterar a sequência de trinca que codifica um aminoácido, o aminoácido original ainda é produzido, porque mais de uma sequência pode codificar um mesmo aminoácido – isso porque o código genético é considerado degenerado. As demais mutações são chamadas de não-sinônimas.³⁴

As mutações, quando bem sucedidas, podem provocar o surgimento de novos alelos dentro de uma população, bem como sua deleção ou mesmo a troca entre segmentos de DNA. Essas mudanças podem afetar a frequência dos alelos e, conseqüentemente, a frequência dos genótipos, o que pode transformar significativamente a composição genética da população ao longo do tempo. Conseqüentemente, as mutações podem perturbar o equilíbrio de Hardy-Weinberg, uma vez que inserem diversidade genética, que é a base da evolução.

4.4.2 Deriva genética

A deriva genética é um fator relevante envolvido nas variações genéticas encontradas em populações. O termo refere-se à amostragem aleatória de alelos

durante a formação dos gametas e como esse processo influencia na manutenção da frequência de alelos em uma população.⁴³

Durante a meiose, os cromossomos homólogos são segregados aleatoriamente para as células filhas, ou seja, a constância genotípica em p^2 , $2pq$ e q^2 definida por Hardy-Weinberg, nem sempre se mantém simplesmente devido ao acaso dessa segregação. Exemplificando, um gene A pode ser favorecido aleatoriamente durante a segregação, independentemente do valor evolutivo que ele possa conferir a população. Dessa forma, entende-se que a deriva genética ocorre independentemente da seleção natural. Entretanto, em populações reais essa aleatoriedade na amostragem é selecionada e pode ser determinante na continuidade da espécie.²⁷

A deriva genética impacta principalmente populações menores, uma vez que aleatoriedade na seleção desses genes pode excluir características raras que não foram selecionadas durante a segregação dos alelos, mesmo que essa característica não gere fenótipos vantajosos ou muito menos deletérios.⁴³

Esse mecanismo de exclusão e/ou fixação de caracteres pode ser visualizado, por exemplo, durante eventos como a formação de gargalos populacionais e durante o efeito fundador. Gargalo populacional nada mais é do que uma drástica redução da quantidade de espécimes de uma população, já o efeito fundador refere-se ao início de uma nova população a partir de um ou poucos indivíduos de uma espécie que se reproduzem isoladamente da população original, fundando uma nova. Em ambos os casos, a quantidade de exemplares da espécie é drasticamente reduzida e com isso a variabilidade genética, tornando essas populações mais suscetíveis aos efeitos da deriva genética e, conseqüentemente, à alteração da frequência gênica.⁴⁴⁻⁴⁵

Para que se preserve espécies expostas a uma drástica redução populacional, como o que ocorreu com os rinocerontes brancos na África devido à caça, deve-se levar em consideração as conseqüências que a deriva genética pode gerar nesses animais. Em decorrência dos riscos apresentados anteriormente, uma das estratégias de mitigação para que se mantenha o repertório genético dessas espécies ameaçadas é justamente a translocação dos espécimes para áreas preservadas e a manutenção assistida da reprodução desses animais. Dessa forma, procura-se assegurar a manutenção dessa variabilidade genética essencial para a continuidade da espécie como é conhecida.⁴⁶

Ao confrontar esse conceito de deriva genética com o da teoria de Hardy-Weinberg é possível perceber um contraste interessante de ideias, uma vez que a teoria do equilíbrio prevê uma população infinitamente grande.²⁰ Pensando em um contexto mais realista, no sentido de equilíbrio explorado pelos autores, haveria variações genéticas, mutações e seleções suficientes nessa população para que a deriva genética não interferisse drasticamente na constância alélica desses indivíduos. Extrapolando para populações infinitamente grandes, tal premissa se torna ainda mais forte, sendo, portanto, mais distante da realidade, mesmo em condições controladas.

4.4.3 Migração

Diversas espécies possuem o hábito de migrar sazonalmente de um território para outro, como no caso das aves. Há também situações em que os organismos migram por outros motivos, seja pela busca de recursos ou pela necessidade de fuga. A migração é outro fator importante que pode surgir por diversas questões e pode alterar as frequências alélicas populacionais.⁴³

Uma simples barreira física, por exemplo, que divide uma população e impede o contato entre os indivíduos pode levar ao caso de efeito fundador e todas as consequências da deriva genética discutidas até aqui.⁴⁵ A própria origem dos seres humanos modernos tem a migração como um dos principais elementos responsáveis pela diversificação e conquista dos mais diversos locais.⁴⁷

Se um grupo de indivíduos, ao migrar de um território para outro, consegue se estabelecer e se proliferar, ele estará transmitindo seus genes para esta prole. O que é importante perceber neste ponto é que os genes que esse grupo porta são característicos da população de onde ele migrou e, portanto, são diferentes da população na qual ele se estabelece. Acontece então, o que se chama de fluxo gênico, quando as frequências gênicas da população originária se agregam às frequências gênicas da nova população onde esse grupo se encontra.^{27,48}

Quando a seleção natural não está atuando, a tendência é que as frequências gênicas de ambas as populações se igualem.²⁷ Em contrapartida, a seleção de um determinado fenótipo pode agir diretamente sobre espécimes migratórios que se

dispersam para um novo ambiente. Em todo caso, uma vez que qualquer uma das possibilidades discutidas acima ocorram, e com elas ocorra também um isolamento reprodutivo, a deriva genética ganhará força e a seleção natural irá definir o curso dessas populações definitivamente.⁴⁹

Além dos efeitos da deriva genética, as populações que realizam o processo de migração, por qualquer que seja o motivo, provocam mudanças na composição genotípica da população e, conseqüentemente, sofrem os efeitos da seleção natural.⁵⁰

Os mecanismos e definições a respeito da seleção natural serão discutidos mais à frente neste trabalho, entretanto, é importante trazer aqui o conceito de migração seletiva para compreender os efeitos da migração na frequência alélica dos seres vivos. De maneira simplificada, imagine um grupo de animais que pode apresentar diferentes estratégias migratórias. Aqueles que apresentarem uma melhor capacidade migratória são os mesmos que vão estabelecer uma nova colônia, fixando na nova população os genes que conferiram as características responsáveis pelo sucesso durante a migração.⁴⁷

Com ou sem seleção natural, a migração por si só é suficiente para desestruturar um possível equilíbrio. Com a entrada e/ou saída de novos indivíduos, a população tem agora uma maior ou menor possibilidade de cruzamentos, fato que reflete diretamente na formação de diferentes genótipos e, conseqüentemente, diferentes frequências alélicas, impossibilitando, dessa forma, estabelecer o equilíbrio de Hardy-Weinberg.

4.4.4 Seleção natural

Para Ridley²⁷, evolução significa mudança, seja comportamental ou morfológica ao longo das gerações. A alteração pode se dar a nível microscópico, como alterações do DNA, até a nível macroscópico, como a morfologia e o comportamento social. Harrison⁵¹ utilizou a seguinte definição para evolução: “mudança ao longo do tempo por meio de descendência com modificação”. O autor adota como conceito de adaptação “as propriedades dos seres vivos que os tornam capazes de sobreviver e de se reproduzirem na natureza”.

A seleção natural nada mais é do que uma força que seleciona as mudanças mais benéficas para uma população em determinada condição, em que sobrevivem, nesse caso, os mais organismos mais adaptados.⁵² Significa dizer que alguns organismos possuem uma tendência maior de deixar descendentes e conseguir sobreviver do que outros.²⁷ Pode-se dizer, portanto, que a seleção natural decorre da variação herdada na capacidade de reprodução.⁵⁰

Para que a seleção natural atue, são necessárias 4 condições. Deve ocorrer reprodução, formando novas gerações; tem que haver hereditariedade entre os descendentes e a prole; os caracteres dos indivíduos de uma população devem variar entre si; a aptidão entre os organismos dessa população deve ser diferente entre eles.²⁷ Lewontin⁵³ ainda acrescenta que os indivíduos da população precisam produzir um número variável de descendentes entre si.

Antes da seleção natural propriamente dita, é necessário que algum mecanismo evolutivo atue a princípio. Isto porque para que haja a seleção, pressupõe-se que há diferenças alélicas e genotípicas entre os indivíduos, gerando, dessa forma, as variações que podem ou não ser selecionadas pela natureza.⁵⁴

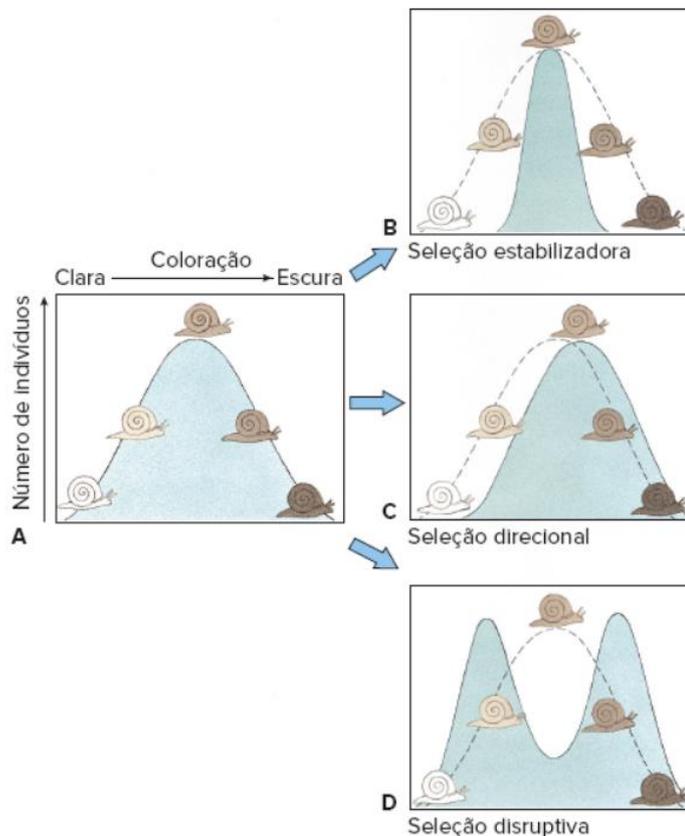
É importante ressaltar que as variações ocorrem de forma aleatória e apenas depois são selecionadas, e não o oposto. As variações ocorrem aleatoriamente e, então, quando vantajosas, são selecionadas.⁵⁴ A seleção natural não pode, portanto, gerar novidades evolutivas, mas sim selecionar os genótipos existentes em uma população.⁵⁰ Ou seja, a seleção atua sobre as variações que se acumulam, aumentando a frequência de variações vantajosas na população.⁵⁵

Um dos melhores exemplos de seleção natural pela sobrevivência do mais apto é a resistência de bactérias a antibióticos. A sobrevivência do mais apto é adequada para selecionar tais mudanças que ocorrem dentro de um genoma principalmente a partir de mutações fixas únicas.⁵⁶

A seleção pode ser de três tipos: estabilizadora, direcional ou disruptiva. Como exemplo, tomemos a imagem x, a qual se trata da seleção de uma população de caramujos com base em sua coloração. No caso da seleção estabilizadora, os caracteres que tendem a se manter são os intermediários, eliminando-se os caramujos de cores mais escuras e mais claras, de forma a manter os que possuem cores intermediárias entre os dois extremos. A seleção direcional, por outro lado,

tende a favorecer os indivíduos com caracteres extremos. No exemplo dos caramujos, os de coloração mais escura se mantêm e os demais são eliminados. Quanto à seleção disruptiva, tanto o extremo de cor clara quanto o extremo de cor escura são favorecidos. Os caramujos de coloração intermediária permanecem, mas em menor quantidade que os claros e escuros⁴⁸ (Figura 2).

Figura 2 – Respostas dos organismos à seleção natural.



A. Fenótipos da população antes da seleção. **B.** Resultado da seleção estabilizadora. **C.** Resultado da seleção direcional. **D.** Resultado da seleção disruptiva. **Fonte:** Cleveland Jr et al.

A seleção natural, como exposto anteriormente, prevê uma seleção dos genótipos que proporcionam uma maior adaptabilidade aos organismos. Ao fazer a seleção desses genótipos, há alteração nas proporções alélicas previstas pelo equilíbrio de Hardy-Weinberg, uma vez que não se mantêm as proporções originais de p^2 , $2pq$ e q^2 . É por esse motivo que para atingir o equilíbrio, não deve ocorrer seleção natural.

4.4.6 Seleção sexual

Sempre que o uso de um recurso por um animal resulta em dificuldade para outros animais acessarem o mesmo recurso, isso é considerado competição ecológica. A seleção sexual é uma competição ecológica na qual o recurso pelo qual se compete são os parceiros.⁵⁷

De acordo com Shuker et. al⁵⁸, “a seleção sexual é qualquer seleção que surge de diferenças de aptidão associadas ao sucesso não aleatório na competição pelo acesso aos gametas para fertilização.” Isto é, diz respeito à seleção intraespecífica entre machos e fêmeas a fim de obter o parceiro com as características fenotípicas mais desejáveis.

Nesse processo, na maior parte das espécies, quem escolhe o parceiro são as fêmeas, sempre com base em algum benefício. Há benefícios diretos que podem ser proporcionados, como recursos ou segurança, mas os benefícios mais interessantes a serem observados são os benefícios indiretos.⁵⁹

Quando o benefício a ser fornecido é indireto, a prole é beneficiada. Isto porque as fêmeas tendem a escolher os machos que possuem algum tipo de fenótipo que se sobressai em relação aos demais, como por exemplo, cores mais chamativas e ornamentos exuberantes. Há que se falar ainda nos casos em que os machos têm algum tipo de vantagem adicional, como por exemplo nos casos em que a maturação ocorre precocemente ou quando, apesar de não ter as cores ou ornamentos mais pitorescos, ele possui uma grande capacidade de força, agilidade e defesa, derrotando em luta os machos que a princípio teriam mais chances de serem escolhidos pelas fêmeas, como no caso dos besouros rinocerontes (*Oryctes rhinoceros*)⁵⁹ (Figura 3).

Figura 3 – Besouros rinocerontes duelando.



Fonte: Holter et al., 2017.

Uma outra situação que merece destaque ocorre quando os machos sequestram e coagem as fêmeas e realizam a cópula forçada, podendo até mesmo, provocar o aborto de seus filhotes ou ainda matar a prole recém-nascida a fim de fazer com que a fêmea volte a ficar disponível sexualmente. Este comportamento é comum especialmente entre os leões (*Panthera leo*). Quando um leão consegue, por meio de uma batalha, derrotar outro leão que constituiu prole com uma fêmea, ele mata os filhotes dessa ninhada, uma vez que o interesse maior no reino animal consiste em obter sucesso em transmitir os genes para as demais gerações, portanto não faria sentido que se mantivesse a prole gerada anteriormente⁵⁷ (Figura 4).

Figura 4 – Leão matando filhote de prole anterior.



Fonte: BBC Nature News, 2012.

Em muitas espécies, ocorre um alto investimento em caracteres excepcionais⁵⁹, como no caso de espécies de aves. A cauda do pavão-indiano (*Pavo cristatus*) é um dos exemplos mais clássicos nesse sentido e é considerado um caráter de alto custo porque quanto maior e mais colorida a cauda, mais suscetível o indivíduo se torna à predação. Concomitantemente, essas características são importantes para a escolha da fêmea e está diretamente relacionado ao sucesso reprodutivo. Por mais que haja os riscos de predação, as fêmeas são mais atraídas por esse fenótipo, o que faz com que geralmente esses machos tenham uma vida mais curta mas com alta chance de passar seus genes adiante²⁷ (Figura 5).

Figura 5 – Pavão exibindo sua cauda colorida.



Fonte: The New York Times, 2016.

Outra forma de seleção é a que ocorre com base no comportamento, sendo muito comum especialmente entre as aves-do-paraíso. A ave-do-paraíso-soberba-grande (*Lophorina superba*), é conhecida por realizar um ritual de dança para conquistar a parceira. O macho começa com movimentos em forma de semicírculo ao redor da fêmea até que consiga impressioná-la e, então, o acasalamento acontece⁶⁰ (Figura 6).

Figura 6 – *Lophorina superba* realizando dança do ritual de acasalamento.



Fonte: National Geographic, 2018.

De acordo com Tomkins et. al⁶¹, os ornamentos bizarros são indicadores de qualidade genética do indivíduo que os porta. Dessa forma, a escolha das fêmeas reflete, teoricamente, uma maior qualidade genética da prole.

Conforme o modelo de seleção sexual de Fisher, não somente as características físicas tendem a ser herdadas pela prole, como também os genes que induzem as fêmeas a ter preferência por caracteres mais chamativos. Dessa forma, acaba-se por perpetuar na espécie tanto os caracteres físicos atrativos, quanto a preferência por eles.⁶²

A seleção sexual foi um conceito proposto originalmente e é um evento que interfere no equilíbrio de Hardy-Weinberg, uma vez que fornece vantagens reprodutivas a determinados indivíduos por meio de caracteres favoráveis, impedindo que os cruzamentos ocorram de forma aleatória, conforme prevê a premissa do equilíbrio.

4.4 Aplicações e relevância

Ainda que seja extremamente raro encontrar uma população natural que se encontre dentro das proporções de Hardy-Weinberg, o modelo matemático continua sendo de extrema importância.²²

Antes de qualquer conclusão, quando a população estudada não se encontra em equilíbrio, podemos saber que há pelo menos um fator evolutivo atuando. O equilíbrio serve, portanto, como parâmetro de evolução. E, quanto mais distante do equilíbrio, maiores são as forças evolutivas atuantes na população.⁴

A partir da identificação da não adequação à proporção, é possível estudar na população qual fator está impedindo o alcance do equilíbrio. Por meio dos cálculos estatísticos, é possível adquirir informações sobre as frequências de vários genótipos, mesmo que não se manifestem nos fenótipos. Outra possibilidade é a avaliação dos impactos da seleção, mutação e migração.⁶³

Como exemplo, temos o estudo de Oliveira et al.⁴, que testou o equilíbrio de Hardy-Weinberg sobre a tipagem sanguínea da população humana da cidade de Engenheiro Coelho, São Paulo. Os resultados demonstraram que a população se encontrava em equilíbrio.

Assim, pode-se perceber a importância do teorema e o quão vasto é o campo de possíveis aplicações. Pode-se, por exemplo, estimar-se a frequência de determinada doença numa população, como no caso da fenilcetonúria³⁰, mencionado anteriormente, além de outros diversos caracteres que se tenha interesse. Além disso, é possível estimar a frequência dos eventos evolutivos e investigar que tipo de evento ocorre em determinada população.

5 Considerações Finais

O presente trabalho buscou, por meio de uma revisão bibliográfica, demonstrar porque o equilíbrio de Hardy-Weinberg dificilmente é aplicado em populações naturais. Foram abordados os conceitos fundamentais e as suas premissas, a fim de esmiuçar o princípio de Hardy-Weinberg.

Para explicar porque as populações naturais dificilmente encontram-se em equilíbrio, foram investigados os principais eventos evolutivos que interferem nesse alcance, ou seja, os fatores de mutação, deriva genética, migração, seleção natural e seleção sexual.

Os eventos supracitados foram abordados cuidadosamente, de modo que foi explicado como estes ocorrem e de que forma impedem que uma população atinja o equilíbrio.

Por fim, conclui-se que, apesar da dificuldade da aplicação do teorema na natureza, ele possui grande importância na área estatística da genética de populações, de modo a permitir a avaliação de eventos evolutivos, como também permite a estimativa de diversas características que se pretenda investigar.

REFERÊNCIAS

1. Griffiths AJF, Doebley J, Peichel C, Wassarman DA. Introdução à Genética. 12th ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2022.
2. Amabis JM, Martho GR. Fundamentos da Biologia Moderna. 4th ed. São Paulo: Moderna; 2006.
3. Robertis EMD, Hib. J. De Robertis Biologia Celular e Molecular. 16th ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2014.
4. Oliveira VFd, Pianezzerl GA, Afonso SMS. O equilíbrio de Hardy-Weinberg no sistema sanguíneo ABO: um estudo de caso em Engenheiro Coelho – SP. Ci. e Nat. 2021: p. 1-20.
5. Oliveira VF. Modelagem matemática em genética de populações. Dissertação de Mestrado. Instituto de Geociências e Ciências Exatas, UNESP. 2019;: p. 89.
6. Lewis R. Genética humana: conceitos e aplicações. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A.; 2004.
7. Kaliman P. Epigenetics and meditation. Curr Opin Psychol. 2019: p. 76-80.
8. Prasher D, Greenway S, Singh R. The impact of epigenetics on cardiovascular disease. Biochem Cell Biol. 2020: p. 12-22.
9. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. Int J Mol Sci. 2021: p. 2412.
10. Reece J, Wasserman S, Urry L, Minorsky P, Cain M, Jackson R. Biologia de Campbell. 10th ed. Porto Alegre: Artmed; 2015.
11. Brieger F. Contribuições à Teoria da Genética de Populações. In Queiroz Ld. Genética. São Paulo: E. S. A. Luiz de Queiroz; 948. p. 65-160.
12. Kuijper B, Pen I, Weissing F. A guide to sexual selection theory. Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics. 2012: p. 287-311.
13. Mayo O. A Century of Hardy–Weinberg Equilibrium. Twin Research and Human Genetics. 2008: p. 249-256.
14. Bulmer M. Francis Galton, pioneer of heredit University Press: Johns Hopkins; 2003.
15. Hardy G. Mendelian Proportions in a Mixed. Science. 1908: p. 49-50.
16. Stark AE. Stages in the evolution of the Hardy-Weinberg law. Genetics and Molecular Biology. 2006: p. 589-594.
17. Boote D, P B. Scholars Before Researchers: On the Centrality of the Dissertation Literature Review in Research Preparation. Educational Researcher. 2023: p. 3-15.
18. Trikalinos T, Salanti G, Khoury M, Ioannidis J. Impact of Violations and Deviations in Hardy-Weinberg Equilibrium on Postulated Gene-Disease Associations. American Journal of Epidemiology. 2006: p. 300-309.
19. Godinho M, Barbosa S. Complex Dynamics on Hardy-Weinberg Equilibrium with Mutation: a Mathematical Model. e-Scientia. 2011: p. 37-46.
20. Pierce B. Genética - Um Enfoque Conceitual. 5th ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2016.
21. Toledo C, Bígio N, Paz J. Uma Revisão sobre a Seleção Sexual em Plantas. Oecologia Australis. 2020: p. 25-44.

22. Hartl D, Clark A. Principles of population genetics Sunderland: Sinauer Associates; 2007.
23. Li C, Sun Y, Huang H, Cannon C. Footprints of divergent selection in natural populations of *Castanopsis fargesii* (Fagaceae). *Heredity* (Edinb). 2014: p. 533-541.
24. Ugwuadu O. Understanding the Basic Principles of Population Genetics and its Application. *Journal of Education and Praticce*. 2013: p. 154-160.
25. Klug W, Cummings M, Spencer C, Palladino M. *Conceitos de Genética*. 9th ed. Porto Alegre: Artmed; 2010.
26. Snustad D, Simmons M. *Fundamentos de Genética*. 7th ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2017.
27. Ridley M. *Evolução*. 3rd ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
28. Panoutsopoulou K, Wheeler E. Key Concepts in Genetic Epidemiology. *Methods in Molecular Biology*. 2018: p. 7-24.
29. Mansour E, Trevisan G, Dagnino A. *Genética*. 7th ed. Porto Alegre: Artmed; 2020.
30. Huemer M, Födinger M, Bodamer O, Mühl A, Herle M, Weigmann C, et al. Total homocysteine, B-vitamins and genetic polymorphisms in patients with classical phenylketonuria. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2008: p. 46-51.
31. Loewe L, Hill W. The population genetics of mutations: good, bad and indifferent. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010: p. 1153-1167.
32. Johannsen W. The genotype conception of heredity. *The American Naturalist*. 1911: p. 129-159.
33. Vijg J, Dong X. Pathogenic Mechanisms of Somatic Mutation and Genome Mosaicism in Aging. *Cell*. 2020: p. 12-23.
34. Huang W, Lyman R, Lyman R, Carbone M, Harbison S, Magwire M, et al. Spontaneous mutations and the origin and maintenance of quantitative genetic variation. *Elife*. 2016: p. 1465-1479.
35. Charlesworth J, Eyre-Walker A. The other side of the nearly neutral theory, evidence of slightly advantageous back-mutations. *Proc. Natl Acad. Sci USA*. 2007: p. 992-997.
36. Burch CL, Chao L. Evolution by small steps and rugged landscapes in the RNA virus phi. *Genetics*. 1999: p. 921-927.
37. Innan H, Stephan W. Selection intensity against deleterious mutations in RNA secondary structures and rate of compensatory nucleotide substitutions. *Genetics*. 2001: p. 398-399.
38. Kern A, Kondrashov F. Mechanisms and convergence of compensatory evolution in mammalian mitochondrial tRNAs. *Nat. Genet*. 2004: p. 1207-1212.
39. Keightley P, Halligan D. Analysis and implications of mutational variation. *Genetica*. 2009: p. 359-369.
40. Hamilton W, Axelrod R, Tanese R. Sexual reproduction as an adaptation to resist parasites (a review). *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1990: p. 3566-3573.
41. Elena S, Lenski R. Evolution experiments: with microorganisms: the dynamics and genetic bases of adaptation. *Nat. Rev. Genet*. 2003: p. 457-469.

42. Bergthorsson U, Andersson D, Roth J. Ohno's dilemma: evolution of new genes under continuous selection. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007: p. 4-9.
43. Masel J. Genetic drift. *Curr Biol*. 2011: p. 837-838.
44. Escarmís C, Lázaro E, Manrubia S. Population bottlenecks in quasispecies dynamics. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006: p. 141-170.
45. Templeton A. The theory of speciation via the founder principle. *Genetics*. 1980: p. 1011-1038.
46. Dodd C, Seigel R. Relocation, Repatriation, and Translocation of Amphibians and Reptiles: Are They Conservation Strategies That Work? *Herpetologica*. 1991: p. 336-350.
47. Bergström A, Stringer C, Hajdinjak M, Scerri E, Skoglund P. Origins of modern human ancestry. *Nature*. 2021: p. 229-237.
48. Cleveland PJ, Keen S, Eisenhour D, Larson A, Anson H. *Princípios Integrados de Zoologia*. 18th ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN; 2022.
49. Tigano A, Friesen V. Genomics of local adaptation with gene flow. *Molecular Ecology*. 2016: p. 2144-2164.
50. Barton N, Partridge L. Limits to natural selection. *Bioessays*. 2000: p. 1075-1084.
51. Harrison R. Book review. *Nature*. 2001: p. 635-636.
52. Godfrey-Smith P. Conditions for evolution by natural selection. *The Journal of Philosophy*. 2007: p. 489-516.
53. Lewontin R. Adaptation. In Levins R, Lewontin E. *The dialectal biologist*. Cambridge: Harvard University Press; 1985.
54. Abreu R. *Os níveis de atuação da seleção natural: uma investigação filosófica*. Rio de Janeiro: UERJ; 2018.
55. Charlesworth D, Barton N, Charlesworth B. The sources of adaptive variation. *Proc Biol Sci*. 2017: p. 140-157.
56. Brown O, Hullender D. Neo-Darwinism must Mutate to survive. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2022: p. 24-38.
57. Andersson D, Slechta E, Roth J. Evidence that gene amplification underlies adaptive mutability of the bacterial lac operon. Evidence that gene amplification underlies adaptive mutability of the bacterial lac operon. *Science* : p. 1133-1135.
58. Shuker D, Kvarnemo C. The definition of sexual selection. *Behav Ecol*. 2021: p. 781-794.
59. Byers J, Waits L. Good genes sexual selection in nature. *Biological Sciences*. 2006: p. 16343-16345.
60. Scholes E, Laman T. Distinctive courtship phenotype of the Vogelkop Superb Bird-of-Paradise *Lophorina niedda* Mayr, 1930 confirms new species status. *PeerJ*. 2018: p. 130-145.
61. Tomkins J, Radwan J, Kotiaho J, Tregenza T. Genic capture and resolving the lek paradox. *Trends Ecol Evol*. 2004: p. 323-328.
62. Veller C, Muralidhar P, Haig D. On the logic of Fisherian sexual selection. *Evolution*. 2020: p. 1234-1245.
63. Freire-Maia N. *Genética de populações humanas*. São Paulo: HUCITEC; 1974.

64. Holter P, Scholtz C. What do dung beetles eat? *Ecological Entomology*. 2007: p. 690-697.