

DNA E EVOLUÇÃO HUMANA

Francisco Mauro Salzano

Quem somos e para onde vamos? Cientificamente essas perguntas só podem ser respondidas a partir de um enfoque evolucionário. O estudo direto do material genético, ao nível molecular, está possibilitando a avaliação de questões específicas que até há pouco tempo pareciam irrespondíveis. Atualmente existem métodos que permitem examinar novos aspectos determinados das relações do Homo sapiens com os seres orgânicos em geral e, mais especificamente, com os nossos parentes antropóides. Como surgiram os grupos humanos nos diferentes continentes? Como se deu a povoação da América, em particular da América Latina? De que maneira o estudo do DNA pode iluminar aspectos relacionados com estilos de vida? Qual será, enfim, nosso futuro biológico?

O antigo e o novo – uma relação dialética

O conceito de evolução não é novo. Na verdade, como quase tudo do que se pensou até hoje, tal conceito remonta à Grécia antiga. Heráclito (576-480 a. C.) já acreditava que a mudança era a característica fundamental do cosmos. Dois aspectos importantes de suas idéias eram a visão materialista do mundo e a busca de um princípio unificador, que explicasse de maneira global as características do universo.

O conceito de evolução, no entanto, consolidou-se lentamente. Como exemplo pode-se citar a idéia de continuidade e mudança gradual presente no pensamento de Gottfried W. Leibnitz (1646-1716) e a proposta formal de como ocorreria esse processo, de Jean Baptiste Lamarck (1744-1829). Mas foi apenas com Charles Darwin (1809-1882) que o conceito foi firmemente estabelecido do ponto de vista científico.

A história da descoberta da função e estrutura do DNA (*deoxyribonucleic acid* ou ácido desoxirribonucléico) é mais recente, mas nem por isso menos emocionante. Ela pode ser traçada a partir das observações seminais de Oswald T. Avery (1877-1955) e colaboradores na década de 40 e do trabalho clássico de James D. Watson e Francis H. C. Crick em 1953. Desde então, muito foi descoberto. Na verdade o desenvolvimento do que passou a ser caracterizado como biologia molecular desafia adjetivos. Estamos diante de uma relação dialética clássica, na qual a contradição antigo/novo deu lugar a uma luminosa síntese que vem esclarecendo aspectos importantes de nossa história.

Métodos de estudo do DNA

Duas substâncias de especial interesse para os biólogos moleculares são as proteínas e os ácidos nucleicos. Esses últimos são de dois tipos, DNA e RNA (*ribonucleic acid* ou ácido ribonucléico), muito semelhantes entre si. O DNA é uma molécula complexa, formada por unidades chamadas nucleotídeos. Cada um deles, por sua vez, é composto de um grupo fosfato e uma base nitrogenada. O nome complicado do DNA é dado pelo açúcar presente em sua molécula, a desoxirribose, formada por um anel de átomos de carbono e oxigênio (enquanto que o açúcar presente no RNA é a ribose). Milhares de nucleotídeos organizam-se em forma linear, constituindo duas cadeias que se enrolam originando uma dupla hélice.

O estudo direto do DNA pode ser realizado de diferentes maneiras, na busca de padrões evolucionários. Basi-

camente, tem-se: (a) proteínas especiais, denominadas de enzimas de restrição ou endonucleases, que reconhecem regiões específicas do material genético e o cortam; (b) elementos particulares presentes no citoplasma de bactérias, que são vetores (plasmídios) capazes de transferir um segmento de DNA de uma célula para outra e multiplicá-lo; (c) sondas, fitas simples de DNA ou RNA que tenham sido marcadas no laboratório para identificar porções específicas do DNA; (d) reação em cadeia da polimerase, uma enzima, ou PCR (*polymerase chain reaction*), que amplifica o material de interesse, possibilitando seu estudo; (e) eletroforese (separação dos fragmentos de DNA por sua carga elétrica), para verificação dos produtos amplificados; e (f) seqüenciamento, isto é, a identificação, base por base, da região que está sendo estudada.

A natureza dos marcadores a serem utilizados para o estudo é também diversa. Variantes relativamente comuns (polimorfismos) podem ser identificados através de RFLPs (*restriction fragment length polymorphisms*, polimorfismos de comprimento dos fragmentos de restrição) ou do seqüenciamento direto; neste caso temos os polimorfismos de nucleotídeos simples (SNPs, *single nucleotide polymorphisms*). Pode-se, porém, investigar determinadas regiões quanto ao número de certo tipo de repetições que lá existem, sejam elas pequenas (1 a 4 nucleotídeos; quando os marcadores são denominados de microssatélites) ou maiores (*variable number of tandem repeats* ou VNTRs; número variado de repetições adjacentes ou em tandem). Outros tipos de alterações, como inserções ou deleções de determinados segmentos, ou ainda rearranjos, podem ser detectados através do seqüenciamento.

Somos todos irmãos

Se existe algum princípio que deve ser enfatizado a partir dos estudos da “nova genética” ele é o de que “somos todos irmãos”. A seqüência completa de uma levedura, *Schizosaccharomyces pombe*, revelou nada menos do que 50 genes que apresentam similaridade significativa com genes causadores de doença em nossa espécie.¹ Por outro lado, estudos de genômica comparada identificaram uma série de genes que devem ter tido origem comum (ortólogos) entre a mosca de frutos, *Drosophila melanogaster*, e o *Homo sapiens*; e 300 genes mapeados nos cromossomos da galinha têm um ortólogo humano². No caso do camundongo as similaridades são ainda mais marcantes. Dos 731 genes identificados no cromossomo 16 de *Mus musculus*, 509 alinham-se com ortólogos nas porções correspondentes do

¹ WOOD, V. *et al.* The genome sequence of *Schizosaccharomyces pombe*. *Nature*, 415: 871-880, 2002.

² BUITENHUIS, A. J. *et al.* Improvement of the comparative map of chicken chromosome 13. *Animal Genetics*, 33: 249-254, 2002.

genoma humano, 44 são provavelmente parálogos (apresentam similaridades que não derivam de origem comum) e 164 têm homólogos em outras regiões do nosso genoma. Apenas 14 genes não apresentam uma contrapartida humana³.

A noção, portanto, da grande cadeia de descendência com relação a todo o mundo orgânico manifesta-se como uma fria realidade, que deve ser apropriadamente considerada pelos cultores do desenvolvimento econômico a qualquer preço. A religião católica, por exemplo, é uma das religiões mais antropocêntricas entre as que foram criadas até hoje. Fazemos parte de uma grande comunidade de parentesco, e o mundo orgânico não existe somente para nos servir.

Nossas relações com os antropóides

O estudo de extensas áreas do DNA de todos os segmentos diferenciados de seus genomas, isto é, de material situado no núcleo das células, seja nos cromossomos sexuais X e Y como nos não sexuais (autossomos), forneceu uma série de pontos de interesse quanto ao parentesco entre humanos e as espécies evolutivamente mais próximas de nós (chimpanzés, gorilas e orangotangos, coletivamente classificados como hominóides). Assim: (a) está bem estabelecido que a partir de um ancestral comum os primeiros a se diferenciarem foram os orangotangos, seguidos pelos gorilas; somente após este fato ocorreu a separação entre humanos e chimpanzés; (b) estes últimos compartilhavam um ancestral comum entre 4,6 e 6,2 milhões de anos atrás; (c) os gorilas ramificaram-se entre 1,6 e 2,2 milhões de anos antes da divergência humanos-chimpanzé; (d) como seria de esperar, devido à sua separação evolucionária relativamente recente, as diferenças entre os genomas de humanos e chimpanzés, avaliadas a partir de 1,9 milhões de pares de bases, são de apenas 1,24%; (e) as taxas de mutação são três vezes mais altas nos machos do que nas fêmeas; (f) foi possível identificar episódios claros de seleção positiva (favorecendo certas mudanças) em determinados segmentos deste DNA; (g) há sinais de uma expansão, na história dos humanos modernos ocorrida entre 160 e 190 mil anos atrás, bem como de reduções e substituições de grupos. Isto condicionou um nível relativamente mais baixo de variabilidade genética na nossa espécie, quando comparada com os outros hominóides; e (h) *Homo* e *Pan* podem representar as extremidades opostas de um espectro de substituição versus continuidade, respectivamente, ao longo de histórias evolucionárias distintas.⁴

³ MURAL, R. J. *et al.* A comparison of whole-genome shotgun-derived mouse chromosome 16 and the human genome. *Science*, 296: 1661-1671, 2002.

⁴ CHEN, F.-C. & LI, W.-H. Genomic divergences between humans and other hominoids and the effective size of the common ancestor of humans and chimpanzees. *American Journal of Human Genetics*, 68: 444-456, 2001.
EBERSBERGER, I. *et al.* Genomewide comparison of DNA sequences between humans and chimpanzees. *American Journal of Human Genetics*, 70: 1490-1497, 2002.
JOHNSON, M. E. *et al.* Positive selection of a gene family during the emergence of humans and African apes. *Nature*, 413: 514-519, 2001.
KAESSMANN, H. *et al.* Great ape DNA sequences reveal a reduced diversity and an expansion in humans. *Nature Genetics*, 27: 155-156, 2001.
STONE, A. C. *et al.* High levels of Y-chromosome nucleotide diversity in the genus *Pan*. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 99: 43-48, 2002.

O surgimento dos humanos modernos

Existem duas explicações alternativas para a diferenciação intercontinental atualmente observada em nossa espécie. Uma é denominada de “saída da África” (*out of Africa*). Humanos anatomicamente modernos teriam se diferenciado na África e em época relativamente recente (ao redor de 100 mil anos atrás) teriam se espalhado pelos outros continentes, substituindo então completamente populações de *Homo erectus* que ali habitavam. A hipótese alternativa (“multirregional”) postula que as diferenças atuais refletem as que existiam previamente, tendo havido fluxo gênico suficiente entre as populações antigas para supor-se que elas teriam evoluído como um todo.

A maioria esmagadora dos dados genéticos indica que a hipótese “saída da África” deve ser a mais provável, embora haja ainda muita discussão sobre o grau de fluxo gênico que teria ocorrido durante o processo.⁵

Uma questão equivalente relaciona-se com o chamado “enigma Neandertal”. A palavra deriva do nome de um vale próximo de Düsseldorf, na Alemanha, que por sua vez remonta ao de um compositor pouco conhecido do século 17, Joachim Neumann, o qual acoplou ao seu sobrenome a palavra Neander (do grego “Novo Homem”). Por muito tempo o vale foi denominado de “vale do Neander”, e eventualmente as duas palavras foram reunidas (Neandertal)⁶. Neste vale foram encontrados os restos ósseos de uma criatura que diferia morfológicamente, em diversos aspectos, do *Homo sapiens* atual. Teria sido ela uma subespécie do *sapiens* (*Homo sapiens neandertalensis*) especialmente adaptada ao clima frio da região, ou uma espécie diversa (*Homo neandertalensis*), portanto reprodutivamente isolada de *H. sapiens*?

A discussão a respeito é antiga, mas o estudo do DNA presente em uma organela do citoplasma das células, a mitocôndria, de cinco espécimes de neandertais, parecia tê-los colocado fora da distribuição presentemente observada nos humanos. Uma reanálise desses dados, no entanto, sugeriu que as interpretações anteriores não levaram em consideração a variação na taxa alta de substituição presente no DNA da região estudada, e não estimaram os parâmetros do modelo de substituição nucleotídica a ser adotado. Caso se admita essa hipótese, as distribuições das distâncias pareadas neandertal-humano e humano-humano sobrepõem-se mais do que sugeriam os estudos anteriores. O problema, portanto, permanece aberto.⁷

⁵ TEMPLETON, A. R. Human races: a genetic and evolutionary perspective. *American Anthropologist*, 100: 632-650, 1999.

⁶ TRINKAUS, E. & SHIPMAN, P. *The Neandertals. Of skeletons, scientists, and scandal*. New York: Vintage Books, 1994.

⁷ GUTIERREZ, G. *et al.* A reanalysis of the ancient mitochondrial sequences recovered from Neandertal bones. *Molecular Biology and Evolution*, 19: 1359-1366, 2002.

A colonização das Américas

Após o estabelecimento dos humanos modernos na África e Eurásia, ocorreram duas outras dispersões principais, uma para as Américas e outra para a Austrália. Aqui também há discussões acaloradas a respeito de como aconteceram tais eventos; por motivos óbvios vou concentrar-me na colonização do que foi denominado o Novo Mundo.

Há consenso de que a colonização deva ter-se realizado através do Estreito de Bering, mas existem muitas interrogações sobre o tipo e o número dessas migrações, bem como sua antigüidade. Com relação ao primeiro ponto, foram desenvolvidas hipóteses que sugerem apenas uma ou múltiplas (2-5) migrações principais, sendo que a mais antiga seria constituída por paleoíndios, não-mongolóides. No que se refere à data de entrada dessas migrações nas Américas, foram propostas estimativas que variam entre 10 mil e 30 mil anos atrás. É impossível, no espaço aqui disponível, tratar com detalhes as diferentes alternativas. Os dados de DNA mitocondrial e de marcadores do cromossomo Y, no entanto, sugerem uma só leva migratória, que teria entrado no continente há 20 mil anos atrás. Não há indicações, nesses estudos, de uma contribuição significativa não-mongolóide às populações ameríndias atuais. Caso tenha ocorrido, esses migrantes do passado teriam sido extintos. A investigação do DNA de material ósseo pré-histórico poderá fornecer subsídios a respeito.⁸

⁸ POWELL, J. F. & NEVES, W. A. Craniofacial morphology of the first Americans: pattern and process in the peopling of the New World. *Yearbook of Physical Anthropology*, 42: 153-188, 1999.
SANTOS, F. R. *et al.* The Central Siberian origin for Native American Y chromosomes. *American Journal of Human Genetics*, 64: 619-628, 1999.
SILVA, W. A. Jr. *et al.* Mitochondrial genome diversity of Native Americans supports a single early entry of founder populations into América. *American Journal of Human Genetics*, 71: 187-192, 2002.

O mosaico genético latino-americano atual

Após as migrações que deram origem aos ameríndios, outras ocorreram no período histórico, a partir principalmente da Europa e África. Tais contingentes cruzaram-se entre si e com os ameríndios neste novo ambiente, criando populações de características únicas tanto no que se refere a condições normais como patológicas. Quanto a essas últimas, as alterações detectadas no nível molecular, com relação a entidades específicas, muitas vezes diferem das que ocorreram em outros continentes, e o mesmo é verdadeiro no que se refere às correlações genótipo/fenótipo. Já a variabilidade normal, apesar de estar muitas vezes distribuída em blocos, mostra padrões que desafiam as classificações étnicas. A conclusão principal é clara: apesar de variações regionais, o fluxo gênico é universal. Isto não significa que ele não seja dirigido. Em populações latino-americanas de ancestralidade mista, o componente europeu tem sido fornecido principalmente pelos homens, enquanto as frações

ameríndia e africana derivam principalmente das mulheres. Isto é um reflexo de uniões que ocorreram durante o período colonial e que graças aos marcadores de DNA exclusivamente matri ou patrilineais puderam ser detectadas independentemente das mudanças demográficas, culturais e biológicas ocorridas posteriormente.⁹

⁹ SALZANO, F. M. & BORTOLINI, M. C. *The evolution and genetics of Latin American populations*. Cambridge University Press, 2002.

Dinâmica gênica e estilos de vida

Nosso grupo tem estado ativamente envolvido na investigação de diferentes aspectos do metabolismo lipídico (como o organismo humano utiliza as substâncias graxas ingeridas na alimentação), e uma série de estudos envolvendo este problema tem sido desenvolvida em indígenas sul-americanos. Um aspecto especial e importante nesta área refere-se à obesidade. Esta condição constitui-se, na atualidade, em um problema generalizado, que é particularmente agudo entre populações aborígenes aculturadas distribuídas por todo o planeta.

O primeiro gene candidato para a obesidade identificado em índios brasileiros foi o receptor de lipoproteína de baixa densidade. Posteriormente, a investigação de outra região genética, a do gene receptor de dopamina D2, forneceu resultados ainda mais interessantes. Isto porque variantes neste sistema podem influenciar na obesidade através do que se denomina a rota dopaminérgica de recompensa. O que está por trás destes termos técnicos? O consumo de alimentos, naturalmente, é essencial à sobrevivência, e o sentimento de prazer e satisfação que ocorre depois da ingestão de nutrientes reforça fortemente tal ação. O estímulo na rota acima indicada pode reduzir a efetividade de fatores de saciedade, promovendo a alimentação em excesso e levando à obesidade.¹⁰

¹⁰ HUTZ, M. H. *et al.* Association of the dopamine D2 receptor gene with obesity in Native Brazilians. *Progress in Obesity Research* (no prelo).
MATTEVI, V. S. *et al.* Association of the low-density lipoprotein receptor gene with obesity in Native American populations. *Human Genetics*, 106: 546-552, 2000.

As sociedades indígenas brasileiras estão sofrendo mudanças drásticas em sua dieta e estilos de vida. É importante correlacionar essas modificações a um substrato de predisposição genética, pois indivíduos dessas populações podem desenvolver uma prevalência aumentada de doenças metabólicas (como a diabete), à medida que seus modos de vida se tornarem mais semelhantes aos das populações não-indígenas. Obviamente, isto influenciará o seu futuro evolucionário.

O futuro

O fantástico desenvolvimento da ciência e da tecnologia tem gerado uma série de especulações sobre o nosso futuro evolucionário. Deve-se salientar que este futuro

poderá ser muito diferente, dependendo do contexto político em que for concretizado. O processo de globalização das economias nacionais é irreversível, mas devem ser estabelecidos processos de distribuição de riqueza (e de concomitante bem-estar) entre países e entre pessoas de cada país. A interação entre agentes de saúde, pacientes e toda a comunidade deverá ser fortalecida para realizar o ideal da Organização Mundial de Saúde, de saúde para todos.

Qual será o impacto desses desenvolvimentos em nossa evolução biológica? Sem dúvida, esta última deverá ser cada vez mais influenciada por nós mesmos. A prevenção e o diagnóstico precoce de possíveis problemas genéticos tornarão possível sua eliminação; caso isso não ocorra, a terapia gênica proporcionará a cura de doenças hereditárias. Transplantes para a reposição de órgãos danificados durante a vida pós-natal serão desenvolvidos de forma a evitar o problema imunológico, ou substituídos por órgãos artificiais. Alimentos transgênicos e a farmacogenômica possibilitarão a minimização de reações alérgicas ou tóxicas, e o ideal da intervenção medicamentosa personalizada.¹¹

Nosso futuro evolucionário, portanto, dependerá de nós mesmos. Nesse processo, conflitos entre os interesses pessoais e os comunitários, bem como entre grupos comunitários ou nações, ocorrerão inevitavelmente. Será indispensável, portanto, garantir que as decisões sejam eticamente responsáveis, e que os enormes gastos atualmente despendidos para esforços bélicos sejam redirecionados para possibilitar o bem-estar generalizado. Tudo parece muito utópico, mas não é proibido sonhar!

¹¹ SALZANO, F. M. Passado, presente e futuro da humanidade. O que a tecnologia nos promete? *Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento*, 27: 40-47, 2002.

Francisco Mauro Salzano é biólogo, doutor em Genética e professor emérito da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

francisco.salzano@ufrgs.br