

Intercruzamento de humanos modernos com neanderthais: novas perspectivas à luz da genética

Interbreeding of modern humans with neanderthals: new perspectives in the light of genetics

Bárbara Domingues Bitarello¹, Diogo Meyer¹

¹*Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, Instituto de Biociências, USP*

Resumo. Algumas análises fósseis encontraram características osteológicas em ambos – humanos modernos e neandertais – que sugerem intercruzamento das duas espécies. Se, contudo, for aceita a teoria da origem africana, segundo a qual humanos modernos substituíram os neandertais na Europa, sem intercruzamento dos dois grupos, então essas características podem pertencer a um ancestral comum das duas espécies ou mesmo ser um exemplo de evolução convergente. Mais de uma década de estudos do DNA mitocondrial estabeleceram que, para essa molécula, humanos modernos e neandertais são claramente linhagens genéticas separadas, sem sinais de miscigenação. A recente descoberta de que humanos modernos e neandertais compartilham porções significativas de seus genomas nucleares, entretanto, acende novas questões sobre a hipótese de origem africana e sobre o que nos faz humanos modernos.

Palavras-chave. *DNA antigo, sequenciamento.*

Abstract. Some fossil analyses have found osteological similarities between modern humans and Neanderthals that suggest that there was interbreeding between the two species. If, however, we accept the recent African replacement hypothesis, under which modern humans replaced Neanderthals in Europe without interbreeding of the two groups, then these traits could belong to a common ancestor of the two species or maybe could represent an example of convergent evolution. Over a decade of mitochondrial DNA studies, it has been established that, for this molecule, modern humans and Neanderthals are clearly separate genetic lineages, without signs of interbreeding. The recent finding that modern humans and Neanderthals share significant portions of their nuclear DNA, however, raises new questions about the Out-of-Africa hypothesis and about what makes us modern humans.

Keywords. *Ancient DNA, sequencing.*

Os primeiros fósseis neandertais foram descobertos há 150 anos no vale de Neander (Alemanha) e rapidamente percebeu-se que se tratava de um grupo “primo” do *Homo sapiens* (espécie à qual nós pertencemos) (Klein, 2003). Eles viveram na Europa e no Oriente Médio entre 200 e 30 mil anos atrás, quando desaparecem do registro fóssil. Na mesma época, os primeiros fósseis de humanos modernos surgem no registro da Europa (Green e col., 2006).

Ainda não foram encontradas evidências fósseis e arqueológicas de que humanos modernos e neandertais tenham de fato coabitado em algum lugar, mas existem evidências de sobreposição geográfica e temporal em suas distribuições, em períodos anteriores ao desaparecimento dos neandertais. Adicionalmente, há indícios de que alguns grupos neandertais assimilaram práticas culturais – tais como uso de adornos no corpo – por meio de interações com grupos de humanos modernos (Hublin e col.,

1996).

Apesar da semelhança conosco, o contraste causado por seu corpo mais robusto, seu crânio longo, achatado e com alta capacidade craniana, seu grande nariz e conspicuos dentes frontais (Hodgson e col., 2010) desde cedo instigaram os antropólogos: teriam os neandertais sido extintos sem deixar assinaturas genéticas no nosso genoma, ou um pouco de seu legado pode ainda ser encontrado em seres humanos contemporâneos?

Para investigar a possível contribuição dos neandertais ao nosso genoma, precisamos examinar as duas hipóteses concorrentes que buscam explicar o surgimento dos humanos modernos. A mais aceita, conhecida como hipótese da origem africana, sugere que os humanos modernos surgiram na África há cerca de 200 mil anos, passando pelo Oriente Médio há cerca de 100 mil anos, e atingindo a Eurásia há cerca de 40-50 mil anos. De acordo com essa teoria, os neandertais teriam um parentesco igualmente

Contato do autor: barbara@ib.usp.br

Recebido 19out09 / Aceito 14jan10 / Publicado 15abr10

distante dos seres humanos modernos de todas as partes, uma vez que todos nós teríamos uma origem africana

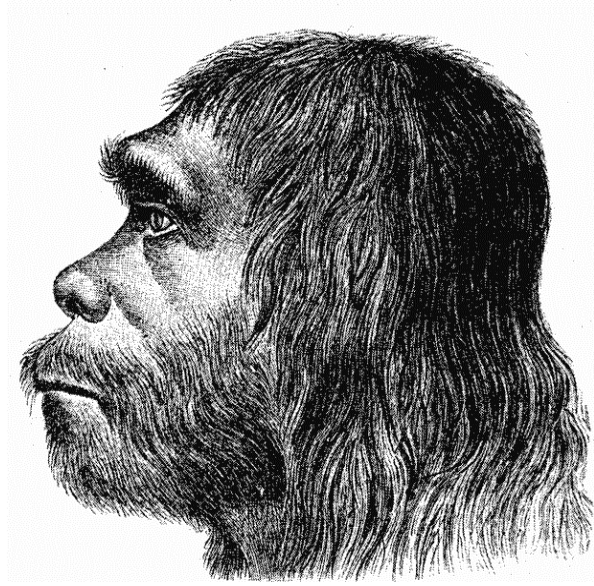


Figura 1. Primeira reconstituição de um neandertal macho adulto, por Schaaffhausen, 1888 (Neanderthal, 2010).

(Cann e col., 1987; Stringer e Andrews, 1988).

A outra hipótese é a do multirregionalismo (Wolpoff e col., 1984; Wolpoff e col., 2000), que sugere que uma rede de trocas alélicas propicia interconexões entre populações, as quais possibilitam tanto as mudanças evolutivas da espécie como um todo, como as diferenciações locais. De acordo com essa teoria, neandertais compartilhariam pedaços de seus genomas somente com os europeus, com os quais teriam tido contato e reproduzido. Vê-se que compreender se houve ou não “mistura genética” entre humanos modernos e neandertais tem implicações para a compreensão de como nossa espécie se originou (Hodgson e col., 2010).

O que dizem os fósseis a respeito da possível troca de alelos entre humanos modernos e neandertais? O caso do fóssil de Lagar Velho (Duarte e col., 1999) – um esqueleto quase completo de 24.500 anos de uma criança cuja anatomia se apresenta como um mosaico de características humanas modernas e neandertais – fortalece, na visão de muitos pesquisadores, a ideia de que humanos modernos e neandertais se inter cruzaram. Entretanto, a questão permanece bastante controversa, principalmente por se tratar de apenas um fóssil (apesar de os defensores de que a criança de Lagar Velho é uma prova do intercruzamento humano moderno-neandertal apresentarem outros fósseis como possíveis híbridos) e porque sua idade indica ter havido cruzamento entre humanos modernos e neandertais há cerca de 24.500 anos, quando não há fósseis neandertais mais recentes do que 30 mil anos. Outras análises encontraram características osteológicas em ambos – humanos modernos e neandertais – que sugerem intercruzamento das duas espécies (Wolpoff e col., 2001). Se, contudo, aceitamos a teoria da origem africana, segundo a qual humanos modernos substituíram os neandertais na Europa sem intercruzamento dos dois grupos, então essas características podem pertencer a um ancestral comum das duas espécies ou mesmo ser um exemplo de evolução

convergente (Hodgson e col., 2010). A evolução convergente explica estruturas semelhantes em espécies distintas não por parentesco, mas por adaptações ao ambiente, a exemplo das asas em besouros e morcegos, que não têm origem, mas apenas funções em comum (nesse caso, o voo).

Contudo, a principal limitação dos estudos com fósseis em relação à questão do intercruzamento é que não necessariamente descendentes do cruzamento humano moderno-neandertal apresentariam características intermediárias entre o aspecto robusto dos neandertais e o corpo longilíneo dos primeiros humanos modernos.

Por outro lado, o DNA, molécula tão frequentemente usada para fazer testes de paternidade, pode também ser usado para responder questões de ancestralidade envolvendo escalas de tempo maiores. A comparação das variantes alélicas dos neandertais e humanos modernos constitui a forma mais direta de se investigar se houve ou não miscigenação entre eles. Entretanto, há sérios desafios no estudo genético de amostras de DNA oriundas de fósseis. O principal deles é a fácil contaminação e rápida degradação da molécula de DNA. A contaminação, seja por bactérias que colonizaram a superfície do fóssil, seja por gotículas de saliva ou fragmentos de pele de algum dos pesquisadores que entraram em contato com o fóssil, é um problema difícil de resolver. Por serem tão próximos de nós, diferenciar um DNA neandertal de uma contaminação moderna não é trivial, e uma análise descuidada nesse sentido poderia levar à conclusão de que o DNA neandertal é praticamente idêntico ao nosso, caso a amostra neandertal estivesse contaminada com DNA de um humano moderno (Wall e Kim, 2007). Para complicar, existe o problema de degradação da molécula. Pode-se confiar no que diz um DNA de 35 mil anos de idade?

Muitas técnicas avançadas de recuperação de DNA antigo foram desenvolvidas na última década no sentido de contornar os problemas anteriormente expostos (Green e col., 2006; Noonan e col., 2006). Enquanto os avanços ainda estavam aquém das necessidades, os cientistas foram trabalhando com o que tinham: o DNA mitocondrial (DNAm_t). O DNA nuclear (que fica no núcleo das células) é representado por apenas uma cópia em cada célula. Já as mitocôndrias – pequenas e numerosas estruturas presentes no citoplasma (espaço que envolve o núcleo das células) – contêm, cada uma delas, diversas cópias de DNAm_t. Ambos os tipos de DNA são facilmente degradados após a morte, mas o grande número de cópias de DNAm_t em cada célula facilita seu sequenciamento em relação ao do escasso DNA do núcleo.

Mais de uma década de estudos do DNAm_t neandertal estabeleceram que, para essa molécula, humanos e neandertais são claramente linhagens genéticas separadas, sem sinais de miscigenação. Essas sequências neandertais, analisadas conjuntamente, ficam totalmente fora do ramo da árvore filogenética que agrupa sequências humanas contemporâneas (Krings e col., 1999). Todos os humanos estudados possuem moléculas relativamente semelhantes umas às outras, e sempre bastante diferentes daquelas dos neandertais. E, o que é particularmente importante,

nunca foi encontrado em qualquer humano uma molécula de DNAm_t semelhante às dos neandertais (Behar e col., 2007). Em conjunto, esses achados causam um sério ceticismo diante da possibilidade de intercruzamentos de humanos modernos com neandertais.

O DNAm_t, entretanto, tem uma propriedade interessante em animais: ele é passado sempre de forma matrilinear (da mãe para os filhos e filhas). Justamente pela forma como é passado adiante, bastaria que um casal formado por uma mulher neandertal e um humano homem tivesse apenas filhos homens, e a história do encontro estaria perdida (Birky, 1995).

O desafio de responder às questões sobre a relação entre humanos e neandertais recebeu uma imensa contribuição recente, por meio de um estudo que descreve o sequenciamento de uma boa parte do genoma de três neandertais encontrados na caverna Vindija (Croácia) (Green e col., 2010). A comparação dos genomas humano moderno e neandertal permitiu responder a várias perguntas, uma delas sendo o quão semelhantes eles são entre si. Ao comparar o genoma neandertal com o de cinco humanos modernos (um chinês Han, um francês, um africano San, um africano Yoruba e um indivíduo proveniente de Papua Nova Guiné) Green e colaboradores (2010) estimaram que entre 1 e 4% do material genético de humanos modernos não-africanos é de origem neandertal. Como explicar tal semelhança? A hipótese mais plausível é que no passado recente humanos modernos não-africanos e neandertais tenham miscigenado. Os trechos muito semelhantes de seus genomas resultariam dessa troca de material genético.

Esse achado suscita diversas perguntas. Se houve miscigenação, porque ela não é visível nos estudos dos fósseis? Provavelmente porque uma mistura que envolve apenas de 1 a 4% do genoma não necessariamente gera semelhanças genéticas conspícuas na morfologia do esqueleto. Sendo assim, os recentes achados no campo da genética não implicam em aceitar a ideia de que a criança de Lagar Velho representa um caso de intercruzamento humano moderno-neandertal. Tampouco a ausência de formas intermediárias, resultado que emerge de muitos estudos, indica ausência de intercruzamento.

Outra questão diz respeito à aparente ausência de miscigenação entre neandertais e africanos. De acordo com o modelo multirregional, esperar-se-ia que os europeus teriam um maior grau de compartilhamento de seus genomas com os neandertais, enquanto os não-africanos em geral (com exceção dos europeus), compartilhariam menos - afinal, seria na Europa que neandertais e humanos modernos teriam miscigenado. Já de acordo com o modelo da origem africana, seria esperado que todos os humanos modernos, africanos e não-africanos, compartilhassem com os neandertais proporções semelhantes de seus genomas, devido à ancestralidade comum (Hodgson e col., 2010).

O que explicaria tais resultados? Uma boa possibilidade é que esses trechos semelhantes resultam de cruzamentos entre as duas populações na Europa ou no Oriente Médio que teriam ocorrido cedo durante a expansão dos

humanos modernos a partir da África. Dessa mistura de genes teria resultado o compartilhamento de sequências de DNA entre humanos modernos e neandertais.

Existem, contudo, duas outras alternativas que merecem ser consideradas se for levado em conta que a comparação dos genomas neandertal e humano moderno envolveu apenas cinco genomas humanos. Talvez a diversidade humana, e especialmente a do continente africano, não tenha sido bem amostrada. A primeira alternativa é que a diversidade genética africana tenha sido estruturada (i.e., diferentes regiões do continente teriam distintas variantes genéticas) na época da expansão dos ancestrais dos neandertais para a Eurásia. Se esse grupo fosse o mesmo que viria depois a dar origem aos humanos modernos, dentro da teoria da origem africana, então seria natural que, se mais africanos fossem comparados aos neandertais, eventualmente fossem encontrados africanos também semelhantes aos neandertais (Hodgson e col., 2010).

A outra alternativa, recém-proposta (Hodgson e col., 2010), é que o intercruzamento de neandertais com africanos tenha ocorrido apenas entre povos do leste africano, onde existiriam, ainda hoje, semelhanças com os neandertais em baixa frequência na população. Mais tarde, no evento de expansão a partir do Oriente Médio para o resto do mundo, essa contribuição neandertal poderia ter aumentado de frequência entre os não-africanos por meio de um mecanismo evolutivo conhecido como “efeito gargalo”. Tal efeito descreve que se, por exemplo, uma pequena parte (uma parcela dos africanos do leste) de uma população maior (todos os africanos do leste) funda uma nova população (a não-africana), um traço genético que estava em baixa frequência na população original pode ficar excessivamente representado na nova população por uma simples questão de amostragem.

O quanto esses avanços “revolucionam” a nossa compreensão da evolução humana ainda é difícil de prever. Por um lado, os prováveis cruzamentos entre neandertais e humanos modernos contribuíram pouco, do ponto de vista quantitativo, para a constituição de nossos genomas. Nós carregamos poucos alelos oriundos dos cruzamentos com neandertais. Por outro lado, ainda que raros, esses possíveis cruzamentos serviriam para desafiar as noções típicas que temos de neandertais como separados de humanos modernos, e ajudam a nos lembrar que linhagens com morfologias relativamente diferentes têm, sim, potencial de trocar alelos. Por fim, com relação às hipóteses de origem de humanos modernos, os resultados apoiam o modelo “mostly Out-of-Africa” (Relethford, 2001; Templeton, 2002). Dentro desse modelo, os humanos modernos surgiram na África e ao se espalharem para o resto do mundo, o fizeram, em geral, substituindo populações arcaicas, porém com algum grau de intercruzamento com essas populações.

Como toda resposta traz novas perguntas, já surgiram algumas. O que será que o restante do genoma neandertal terá a nos dizer? As conclusões vão mudar quando mais humanos de várias outras etnias tiverem suas sequências de DNA comparadas à neandertal? Surgirão novas teorias? Será possível algum dia entender por que os ne-

andertais foram extintos? Poderemos, finalmente, compreender o que nos faz humanos modernos, mesmo em relação a nossos “primos” mais próximos?

Agradecimentos

Agradecemos aos dois pareceristas deste ensaio e ao editor de Genética e Biologia da Revista da Biologia, pelas sugestões que auxiliaram no aprimoramento deste manuscrito. Agradecemos também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo.

Contribuição dos autores

Redação do ensaio: Bárbara D. Bitarello, Diogo Meyer.

Bibliografia

- Behar, D.M., Rosset, S., Blue-Smith, J., Balanovsky, O., Tzur, S., Comas, D., Mitchell, R.J., Quintana-Murci, L., Tyler-Smith, C., Wells, S., The Genographic Consortium. (2007). The Genographic Project Public Participation Mitochondrial DNA Database. *PLoS Genetics* 3(6), e104.
- Birky, C.W. (1995). **Uniparental inheritance of mitochondrial and chloroplast genes: mechanisms and evolution.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 92(25),11331-11338.
- Cann, R.L., Stoneking, M., Wilson, A.C. (1987). Mitochondrial DNA and human evolution, *Nature* 325 (6099), 31–6.
- Duarte, C., Maurício, J., Pettitt, P.B., Souto, P., Trinkaus, E., Van der Plicht, H. e Zilhão, J. (1999) The early Upper Paleolithic skeleton from the Abrigo do Lagar Velho (Portugal) and modern human emergence in Iberia.** *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(13), 7604-7609.
- Green, R.E., Krause, J., Ptak, S.E., Briggs, A.W., Ronan, M.T., Simons, J.F., Du, L., Egholm, M., Rothberg, J.M., Paunovic, M. e Pääbo, S. (2006) Analysis of one million base pairs of Neanderthal DNA.** *Nature* 444, 330-336.
- Green, R.E., Krause, J., Briggs, A.W., Maricic, T., Stenzel, U., Kircher, M., Patterson, N., Li, H., Zhai, W., Fritz, M.H.Y., Hansen, N.F., Durand, E.Y., Malaspina, A.S., Jensen, J.D., Marques-Bonet, T., Alkan, C., Prüfer, K., Meyer, M., Burbano, H.A., Good, J.M., Schultz, R., Aximu-Petri, A., Butthof, A., Höber, B., Höffner, B., Siegemund, M., Weihmann, V., Nussbaum, C., Lander, E.S., Russ, C., Novod, N., Affourtit, J., Egholm, M., Verna, C., Rudan, P., Brajkovic, D., Kucan, Z., Gusic, I., Doronichev, V.B., Golovanova, L.V., Lalueza-Fox, C., De la Rasiña, M., Fortea, J., Rosas, A., Schmitz, R.W., Johnson, P.L.F., Eichler, E.E., Falush, D., Birney, E., Mullikin, J.C., Slatkin, M., Nielsen, R., Kelso, J., Lachmann, M., Reich D. e Pääbo, S. (2010). A draft sequence of the neanderthal genome. *Science* 328 (5979), 710-722.**
- Hodgson, J.A., Bergey, C.M., Disotell, T.R. (2010). Neanderthal Genome: The Ins and Outs of African Genetic Diversity. *Current Biology* 20 (12), 517-519.
- Hublin, J.J., Spoor, F., Braun, M., Zonneveld, F. e Condemi, S. (1996) A late Neanderthal associated with Upper Palaeolithic artefacts. *Nature* 381(6579), 224–2.
- Klein, R.G. (2003). Paleoanthropology. Whither the Neanderthals? *Science* 299, 1525–1527.
- Krings, M., Geisert, H., Schmitz, R.W., Krainitzki, H. e Pääbo, S. (1999). DNA sequence of the mitochondrial hypervariable region II from the Neanderthal type specimen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 5581–5585.
- Neanderthal. 2010. Wikipedia. Fig 1, obtida em 16 de julho de 2010 de <http://en.wikipedia.org/wiki/>
- Noonan, J.P., Coop, G., Kudaravalli, S., Smith, D., Krause, J., Alessi, J., Chen, F., Platt, D., Pääbo, S., Pritchard, J.K. e Rubin, E.M. (2006) Sequencing and Analysis of Neanderthal Genomic DNA. *Science* 314, 113-118.
- Relethford, J. (2001). *Genetics and the Search for Modern Human Origins.* New York: Wiley.
- Stringer, C.B., Andrews, P. (1988). Genetic and fossil evidence for the origin of modern humans. *Science* 239(4845), 1263-1268.
- Templeton, A. (2002). Out of Africa again and again. *Nature* 416: 45-51.
- Wall, J.D. e Kim, S.K. (2007). Inconsistencies in Neanderthal Genomic DNA Sequences. *PloS Genetics* 3(10), 1862-1866.
- Wolpoff, M.H., Zhi, W.X. e Thorne, A.G. (1984). Modern Homo sapiens origins: a general theory of hominid evolution involving the fossil evidence from East Asia. In *The Origins of Modern Humans: A World Survey of the Fossil Evidence*, F.H. Smith and F. Spencer, eds. (New York: Alan R. Liss), 411–483.
- Wolpoff, M.H., Hawks, J. e Caspari, R. (2000). Multiregional, not multiple origins. *American Journal of Physical Anthropology* 112, 129-136.
- Wolpoff, M.H., Hawks, J., Frayer, D.W. e Hunley, K. (2001). Modern human ancestry at the peripheries: a test of the replacement theory. *Science* 291, 293–297.