

Revista da

Biologia

Volume 6a

Junho 2011

Macroevolução

Evolução humana



USP

Expediente

Editor Executivo

Wellington B. C. Delitti

Coordenadores

Agustín Camacho Guerrero

Pedro Ribeiro

Rodrigo Pavão

Editores científicos

André Frazão Helene

Carlos Ribeiro Vilela

Marcelo Luiz Martins Pompêo

Consultores científicos

Agustín Camacho Guerrero

Alexandre Toshiro Igari

Arnaldo Cheixas-Dias

Barbara Tomotani

Camila de Toledo Castanho

Felipe Bastos Rocha

Maria Estefania Fernandes Rodrigues

Olívia Mendonça-Furtado

Patrícia do Amaral Meirinho

Pedro José Tótora da Glória

Editores gráficos

Juliana Roscito

Leonardo M. Borges

Acomodação fenotípica e acomodação genética: evidências e questões não resolvidas em macroevolução

Phenotypic accommodation and genetic accommodation: evidence and unresolved issues in macroevolution

Monique Nouailhetas Simon

Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP Brasil.

Resumo. Novos conceitos relacionados à plasticidade de desenvolvimento, como acomodação fenotípica e acomodação genética, estão sendo debatidos e empiricamente testados quanto à sua participação em macroevolução. A acomodação fenotípica consiste de uma reorganização de múltiplos caracteres do fenótipo, sem qualquer alteração genética. A acomodação genética pode se seguir à fenotípica, sendo um processo de mudança na frequência de alelos que determinam a plasticidade de desenvolvimento, em uma população submetida à seleção natural. A hipótese de promoção de especiação por acomodação genética é parcialmente suportada em populações naturais e mecanismos de desenvolvimento desse fenômeno foram recentemente revelados. A proposta de origem de novidades evolutivas por acomodação fenotípica de estímulos ambientalmente induzidos sofre muita resistência, sendo pouco testada e permanecendo como uma questão não resolvida.

Palavras-chave. *Plasticidade de desenvolvimento, especiação, novidades evolutivas.*

Abstract. The role of new concepts related to developmental plasticity, such as phenotypic accommodation and genetic accommodation, in macroevolution is the focus of several recent studies. Phenotypic accommodation is a multiple phenotypic character's reorganization, induced by new developmental stimulus, but without genetic change. Genetic accommodation might follow, consisting of a developmental plasticity's allele frequency change, prompted by natural selection. Speciation induced by genetic accommodation is partially supported in natural populations and some of its mechanisms have been revealed. Phenotypic accommodation of environmentally-induced stimuli, originating evolutionary novelties, is a poor-accepted and rarely tested hypothesis, remaining as an unresolved issue.

Keywords. *Developmental plasticity, speciation, evolutionary novelties.*

A plasticidade fenotípica – expressão de formas alternativas de morfologia, fisiologia e/ou comportamento por um mesmo genótipo (West-Eberhard, 1989) – é um fenômeno universal dos organismos (Schlichting e Pigliucci, 1998; West-Eberhard, 2003) e apresentada como relevante na sua evolução desde o século XIX, com os trabalhos de Baldwin (1896). O modelo de Baldwin refere-se ao potencial da plasticidade fenotípica permitir que uma parcela dos indivíduos de uma população sobreviva a uma mudança ambiental, por meio da expressão de novos fenótipos resistentes. Mais recentemente, novas formulações teóricas sobre a participação da plasticidade fenotípica em grandes temas macroevolutivos (fenômenos acima do nível individual, como especiação e origem de novidades evolutivas) renovaram o interesse dos cientistas nesse fenômeno.

Um dos grandes proponentes dessa nova concepção de plasticidade e evolução é a pesquisadora Mary Jane

West-Eberhard, que publicou artigos com a denominação de novos conceitos e a elaboração de novas hipóteses, relacionados à plasticidade (West-Eberhard, 1989, 2005), além de um livro intitulado “Developmental Plasticity and Evolution” (West-Eberhard, 2003), no qual suas ideias foram extensamente elaboradas. West-Eberhard relaciona a plasticidade de desenvolvimento, ou seja, o potencial de reorganização de elementos regulatórios do desenvolvimento, com um conceito bastante importante em evolução, o de modularidade. A visão de que os organismos apresentam um plano corporal organizado em unidades fenotípicas modulares tem sua origem em áreas como a taxonomia e a anatomia comparativa, pelo fácil reconhecimento de partes semi-isoladas, como os distintos órgãos e músculos, por exemplo (Wagner, 1996). O conceito de modularidade refere-se às propriedades de dissociabilidade e integração entre as partes de um organismo (West-

Contato do autor: monique.nouailhetas@gmail.com

Recebido 22fev11

Aceito 23mar11

Publicado 18mai11

-Eberhard, 2003). Ou seja, dissociabilidade dos caracteres de um módulo em relação aos caracteres de outro módulo, e integração entre os caracteres de um mesmo módulo, ao exercer, por exemplo, uma função.

Günter P. Wagner, um dos grandes estudiosos de modularidade e evolução, definiu três critérios para um complexo de caracteres ser considerado como uma unidade modular: (1) servir a uma função primária; (2) ser integrado por efeitos pleiotrópicos (ação de um mesmo gene em vários caracteres); e (3) ser relativamente independente de outras unidades (Wagner, 1996). O processo fundamental que define a organização modular para Wagner é, portanto, a integração funcional. West-Eberhard discorda dessa visão, e propõe o desenvolvimento como o processo fundamental, uma vez que a expressão modular como uma inovação precede a integração funcional (West-Eberhard, 2003). Segundo ela, caracteres modulares são determinados por pontos de mudança - *switches* - que organizam o desenvolvimento; e a plasticidade que culmina em fenótipos alternativos é um dos exemplos mais claros de modularidade (Figura 1).

West-Eberhard não foi pioneira na noção de que a coexpressão de caracteres, formando uma unidade modular, é resultado de vias de desenvolvimento compartilhadas por esses mesmos caracteres. Essa idéia já existia na literatura (por exemplo, Riska, 1986), porém o uso dessa concepção por West-Eberhard para explicar fenômenos em evolução instigou a comunidade científica a testar e

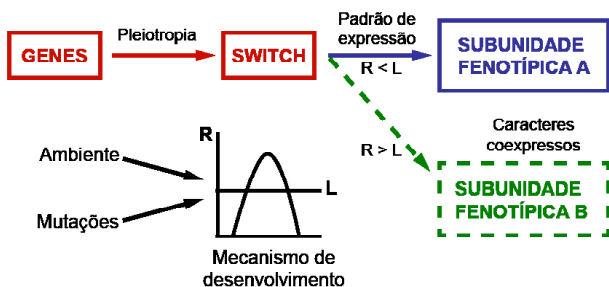


Figura 1. Regulação por meio do desenvolvimento da expressão de diferentes sub-unidades fenotípicas modulares. A ação gênica pleiotrópica, na qual vários caracteres são influenciados pelos mesmos genes, é a base genética dos pontos de bifurcação do desenvolvimento – os switches. Estes são compostos por um mecanismo regulatório determinado por uma variável quantitativa sensível às condições (R), com um limiar (L) de expressão gênica. A passagem ou não do limiar determina o padrão de expressão (a via de desenvolvimento) da sub-unidade fenotípica A ou B, compostas de diferentes relações de caracteres co-expressos. Um exemplo hipotético desse fenômeno poderia ser a expressão de diferentes formas de bicos de pássaros diante da regulação de um switch hormonal. Note que o mecanismo regulatório pode ser sensível a mutações e ao ambiente.

debater suas propostas. Uma prova de que a importância do desenvolvimento em explicar temas evolutivos aumentou nos últimos anos é o surgimento de uma área chamada “Evo-Devo”, referindo-se à descoberta de mecanismos de desenvolvimento interferindo em eventos evolutivos. Em uma revisão recente do próprio Wagner e colaboradores sobre modularidade, o desenvolvimento foi considerado como estruturador, junto da função, da organização mo-

dular (Wagner e col., 2007). Entretanto, os autores fizeram uma ressalva e argumentaram que vias de desenvolvimento separadas não garantem a independência evolutiva.

Diversas publicações recentes testaram ou discutiram dois grandes conceitos elaborados por West-Eberhard: os de acomodação fenotípica e acomodação genética (Badyaev e col., 2005; Suzuki e Nijhout, 2006; Braendle e Flatt, 2006; Gomez-Mestre e Buchholz, 2006; Young e Badyaev, 2007; Crispo, 2007; Ledon-Rettig e col., 2008; Wund e col., 2008; Nylin e Janz, 2009; Scoville e Pfrender, 2010; Tebbich e col., 2010). Acomodação fenotípica significa uma reorganização adaptativa de múltiplos caracteres do fenótipo, sem alteração genética, após um novo estímulo de desenvolvimento (West-Eberhard, 2005). O conceito refere-se à plasticidade da organização modular de uma unidade fenotípica (ou seja, a mudança das relações entre os caracteres que compõem a unidade), sem haver qualquer mutação que promova isso. Para West-Eberhard, esses caracteres são regulados por um mesmo switch de desenvolvimento, que alterou a sua expressão modular após o estímulo da plasticidade de comportamento.

Já a acomodação genética é a mudança na frequência de alelos que determinam a plasticidade de desenvolvimento em uma população submetida à seleção natural. Dado que exista na população variação genética na resposta plástica ao novo estímulo de desenvolvimento (ou seja, variação na sensibilidade ao estímulo), e que essa variação esteja associada à variação no sucesso reprodutivo dos indivíduos, a seleção natural pode ajustar a regulação e a forma da unidade modular que foi reorganizada (West-Eberhard, 2005). A acomodação fenotípica reorganiza vias de desenvolvimento ancestrais, gerando novas vias. Estas podem ser fixadas ou alteradas pela acomodação genética, facilitando o processo de especiação na população descendente (West-Eberhard, 1989; 2005). West-Eberhard dá bastante relevância aos polifenismos – fenótipos alternativos ambientalmente induzidos – na especiação, pois representam formas divergentes de alta organização modular, portanto dissociadas, sendo que uma das formas poderia ser fixada na população.

Acomodação genética

Considerando que a importância evolutiva da acomodação genética depende da plasticidade preexistente prover um mecanismo de desenvolvimento para a adaptação das populações descendentes (Scoville e Pfrender, 2010), os pesquisadores que testaram esse modelo em populações naturais buscaram como evidências favoráveis os seguintes critérios: (1) Detecção de plasticidade ancestral e (2) que essa plasticidade promova divergência nos fenótipos dentro e entre populações ou espécies (Gomez-Mestre e Buchholz, 2006; Wund e col., 2008; Ledon-Rettig e col., 2008; Huizinga e col., 2009; Tinghitella e Zuk, 2009). Quando o acesso direto à plasticidade ancestral não foi possível, os estudos foram feitos com populações de espécies filogeneticamente muito próximas, e a plasticidade da espécie mais basal foi considerada como a ancestral. Esses critérios foram total ou parcialmente comprovados para a

plasticidade: (a) na forma do corpo de grupos de espécies de anfíbios anuros, com variação em taxas de desenvolvimento induzidas por diferentes temperaturas (Gomez-Mestre e Buchholz, 2006), e de populações de peixes em resposta a diferentes dietas (Wund e col., 2008); (b) no comportamento antipredatório em populações de peixes diante de baixa ou alta pressão de predação (Huizinga e col., 2009); e (c) no comportamento de escolha de machos por fêmeas de populações de grilos diante de diferentes formas de corte (Tinghitella e Zuk, 2009).

Apesar do conjunto desses resultados ser favorável à acomodação genética, ainda permanecem dúvidas de sua função na divergência de populações naturais. Por exemplo, os autores de um desses trabalhos não consideraram as evidências fortes o suficiente para comprovar a acomodação genética: Wund e col. (2008) detectaram plasticidade não-adaptativa para alguns caracteres e concluíram que somente mudanças de dieta não foram suficientes para produzir as correlações fenotípicas entre morfologia trófica, forma do corpo e da cabeça, como vistas na natureza. Além disso, outro teste desse modelo, com as mesmas espécies de anfíbios anuros que utilizadas por Gomez-Mestre e Buchholz (2006), não apresentou evidências contundentes, também para plasticidade de dieta (Ledon-Rettig e col., 2008). Pode ser que a acomodação genética e sua relação com a especiação seja possível somente para algumas respostas plásticas, especialmente as que não infram custos aos indivíduos na forma de perda de aptidão. Esses custos de plasticidade já foram relatados para diversos organismos (DeWitt e col., 1998).

O suporte para a importância da acomodação genética na especiação é mais forte em estudos que demonstram os mecanismos regulatórios envolvidos (por exemplo, Suzuki e Nijhout, 2006; Scoville e Pfrender, 2010). Suzuki e Nijhout (2006) desenvolveram um polifenismo de cor em lagartas de uma espécie de borboleta originalmente monofênica (mas com uma espécie polifênica aparentada), por meio de exposição dos ovos a choque térmico e posterior seleção dos variantes mais extremos. O polifenismo só pôde ser criado em um mutante que possuía redução da secreção do hormônio juvenil e apresentava somente a cor preta. Os autores consideraram que a mutação possibilitou a sensibilidade à temperatura, e por meio de acomodação genética, o limiar de temperatura (regulado pelo hormônio juvenil) foi reduzido, expondo plasticidade passível de ser moldada pela seleção em laboratório (Figura 2). Esse artigo foi considerado como a primeira prova empírica da acomodação genética, mostrando claramente o mecanismo (Braendle e Flatt, 2006).

Outro mecanismo para a acomodação genética foi revelado por Scoville e Pfrender (2010). Os autores estudaram a resposta plástica de pigmentação no microcrustáceo *Daphnia* diante da introdução de um predador visual em seu habitat. O nível de melanina frente à exposição ao UV e a expressão de dois genes envolvidos na regulação da melanina foram comparados em genótipos que nunca conviveram com o predador e nos que suportaram sua presença. Estes últimos apresentaram diminuição da sensibilidade ao UV da expressão de melanina, associado à

perda de plasticidade do alelo que aumenta a produção desse pigmento e à maior expressão do alelo que reduz a sua produção. Ou seja, o limiar para produção de melanina foi aumentado por acomodação genética nas populações expostas ao predador, que ataca mais os indivíduos mais escuros.

Acomodação fenotípica

Enquanto a aceitação da acomodação genética provavelmente aumente entre os cientistas com estudos como os dois citados acima, a acomodação fenotípica sofre muita resistência (Nylín e Janz, 2009), especialmente sua possível relação com a origem de novidades evolutivas, defendida por West-Eberhard (1989, 2005). A controvérsia envolve a própria concepção do que é uma novidade evolutiva e a relevância do conceito de variação genética críptica (variação neutra que vai se acumulando no genoma - revisto em Schlichting, 2008) na origem das novidades (Braendle e Flatt, 2006; Galis e Metz, 2007). Segundo West-Eberhard (2005), apesar dos caracteres de uma nova unidade fenotípica modular não serem novidades por si mesmos, a sua reorganização por um novo estímulo de desenvolvimento

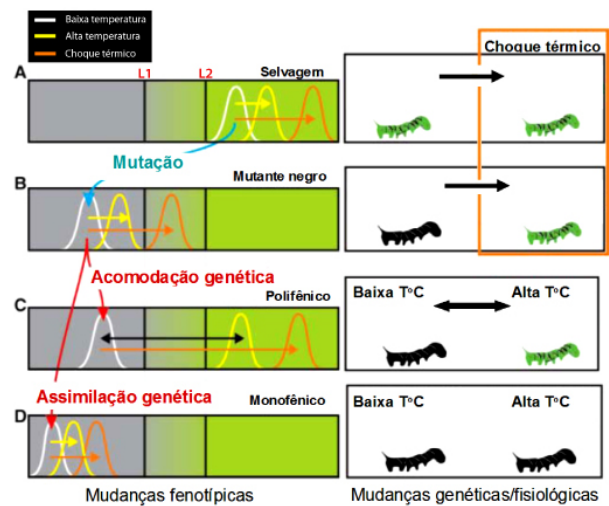


Figura 2. Etapas do experimento de desenvolvimento de um polifenismo de cor em um mutante de uma espécie originalmente monofênica. A) A espécie selvagem somente expressa a cor verde, sendo insensível à temperatura e ao choque térmico pelo seu limiar ser muito alto. B) Uma mutação envolvida na regulação do hormônio juvenil reduziu o limiar de sensibilidade à temperatura, e o choque térmico induz a coloração verde no mutante negro. A mutação revelou a plasticidade de cor. C) A resposta polifênica foi criada por meio do desenvolvimento dos variantes de cor preta e verde obtidos na etapa B em baixa (20°C) ou alta temperatura (33°C), e posterior seleção dos mais verdes (acomodação genética). Repare que em baixa temperatura de desenvolvimento, o limiar de hormônio juvenil não é ultrapassado e a lagarta é preta. Porém, se a mesma lagarta for criada a alta temperatura, ultrapassando o limiar, sua cor é verde. D) Perda da resposta plástica de cor no mutante após sete gerações de seleção para a cor preta (assimilação genética - um dos resultados possíveis da acomodação genética, no qual a plasticidade é perdida). Note que o limiar não pode mais ser ultrapassado, independente da temperatura de desenvolvimento. Modificado de Suzuki e Nijhout (2006).

os faz distintos do ancestral, caracterizando uma inovação. Contudo, para muitos evolucionistas, a mudança de forma de um caráter não constitui uma novidade genuína (por exemplo, Müller e Wagner, 1991). Considerando que a reorganização de vias de desenvolvimento pode originar novas estruturas (como um novo tendão originado no caso do bode paraplégico), novas funções ou novos comportamentos, é plausível que a acomodação fenotípica origine novidades evolutivas.

A visão de que estímulos ambientais são mais relevantes que mutações em liberar variação genética críptica, que origine novidades evolutivas, é defendida por alguns autores (Schlichting e Pigliucci, 1998; West-Eberhard, 2003), mas pouco comprovada, e portanto pouco aceita. Para Schlichting e Pigliucci (1998), a probabilidade do surgimento de novos fenótipos passíveis de adaptação é maior quando induzidos pelo ambiente (já que alterações ambientais são bastante comuns) que pelo aparecimento de uma mutação favorável. West-Eberhard (2003) argumenta que mudanças fenotípicas induzidas pelo ambiente atingem muito mais indivíduos da população que o surgimento de uma mutação, sendo mais rápida sua disseminação e maior a chance de resultar em uma inovação. Entretanto, alguns autores questionam se realmente há liberação de variação críptica ou se a seleção estabilizadora (seleção que elimina variantes fenotípicas muito distantes do fenótipo ótimo) torna-se mais relaxada em novos ambientes (Galis e Metz, 2007). Para esses autores, a quebra de restrições de desenvolvimento, por meio do relaxamento da seleção estabilizadora, permitiria a ocorrência de em fases precoces do desenvolvimento, facilitando a origem de novidades evolutivas.

Conclusão

A comprovação ou não da participação da acomodação fenotípica induzida por variações ambientais na origem de novidades evolutivas só poderá se concretizar se estudos forem delineados especificamente para responder essa questão. Na literatura existe um viés em se estudar somente a acomodação genética e sua função na especiação, um fenômeno menos surpreendente que a origem de novidades evolutivas por um processo que não uma mutação, o convencionalmente aceito entre os cientistas. Um sistema que parece frutífero para se estudar a acomodação fenotípica é o esqueleto de vertebrados, como sugerido por Young e Badyaev (2007). Esses autores reuniram estudos que mostraram que a plasticidade no tempo e na organização espacial de proteínas morfogênicas de osso (*BMP: bone morphogenic proteins*) constituem mecanismos de surgimento de inovações e adaptação no esqueleto de vertebrados. Diante das evidências desses estudos, Young e Badyaev sugeriram que a acomodação fenotípica de estímulos epigenéticos (como estresses mecânicos) alteram a regulação das *BMP*, resultando em ossificações prematuras ou tardias no esqueleto, uma fonte possível de inovações evolutivas.

Agradecimentos

Agradeço a Revista da Biologia pela oportunidade de apresentar esse trabalho, e ao revisor científico anônimo pelos comentários sérios e úteis.

Bibliografia

- Badyaev, A. V.; Foresman, K. R. e Young, R. L. (2005). Evolution of morphological integration: developmental accommodation of stress-induced variation. *The American Naturalist* 166, 382- 395.
- Baldwin, J. M. (1896). A new factor in evolution. *The American Naturalist* 30, 441- 451.
- Braendle, C. e Flatt, T. (2006). A role for genetic accommodation in evolution? *BioEssays* 28, 868- 873.
- Crispo, E. (2007). The Baldwin effect and genetic assimilation: revisiting two mechanisms of evolutionary change mediated by phenotypic plasticity. *Evolution* 61, 2469- 2479.
- DeWitt, T. J.; Sih, A. e Wilson, D. S. (1998). Costs and limits of phenotypic plasticity. *Trends in Ecology and Evolution* 13, 77- 81.
- Galis, F. e Metz, A. J. A. (2007). Evolutionary novelties: the making and breaking of pleiotropic constraints. *Integrative and Comparative Biology* 47, 409- 419.
- Gomez-Mestre, I. e Buchholz, D. R. (2006). Developmental plasticity mirrors differences among taxa in spadefoot toads linking plasticity and diversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 103, 19021- 19026.
- Huizinga, M.; Ghalambor, C. K. e Reznick, D. N. (2009). The genetic and environmental basis of adaptive differences in shoaling behavior among populations of Trinidadian guppies, *Poecilia reticulata*. *Journal of Evolutionary Biology* 22, 1860- 1866.
- Ledon-Rettig, C. C.; Pfennig, D. W. e Nascone-Yoder, N. (2008). Ancestral variation and the potential for genetic accommodation in larval amphibians: implications for the evolution of novel feeding strategies. *Evolution and Development* 10, 316- 325.
- Müller, G. B. e Wagner, G. P. (1991). Novelty in evolution: restructuring the concept. *Annual Reviews in Ecology and Systematics* 22, 229- 256.
- Nylin, S. e Janz, N. (2009). Butterfly host plant range: an example of plasticity as a promoter of speciation? *Evolutionary Ecology* 23, 137- 146.
- Riska, B. (1986). Some models for development, growth and morphometric correlation. *Evolution* 40, 1303- 1311.
- Schlichting, C. D. (2008). Hidden reaction norms, cryptic genetic variation, and evolvability. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1133, 187- 203.
- Schlichting, C. D. e Pigliucci, M. (1998). *Phenotypic Evolution: A Reaction Norm Perspective*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, Inc., Publishers.
- Scoville, A. G. e Pfrender, M. E. (2010). Phenotypic plasticity facilitates recurrent rapid adaptation to introduced predators. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 107, 4260- 4263.
- Suzuki, Y. e Nijhout, H. F. (2006). Evolution of a polyphenism by genetic accommodation. *Science* 311, 649- 652.
- Tebich, S.; Sterelny, K e Teschke, I. (2010). The tale of the finch: adaptive radiation and behavioural flexibility. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 365, 1099- 1109.
- Tinghitella, R. M. e Zuk, M. (2009). Asymmetric mating preferences accommodated the rapid evolutionary loss of

- a sexual signal. *Evolution* 63, 2087- 2098.
- Wagner, G. P. (1996). Natural kinds and the evolution of modularity. *American Zoologist* 36, 36- 43.
- Wagner, G. P.; Pavlicev, M. e Cheverud, J. M. (2007). The road to modularity. *Nature* 8, 921- 932.
- West-Eberhard, M. J. (1989). Phenotypic plasticity and the origins of diversity. *Annual Review of Ecology and Systematics* 20, 249-278.
- West-Eberhard, M. J. (2003). *Developmental Plasticity and Evolution*. Oxford University Press.
- West-Eberhard, M. J. (2005). Phenotypic accommodation: adaptive innovation due to developmental plasticity. *Journal of Experimental Biology* 304B, 610-618.
- Wund, M. A., Baker, J. A., Clancy, B., Golub, J. L. e Foster, S. A. (2008). A test of the “flexible stem” model of evolution: ancestral plasticity, genetic accommodation, and morphological divergence in the threespine stickleback radiation. *The American Naturalist* 172, 449- 462.
- Young, R. L. e Badyaev, A. V. (2007). Evolution of ontogeny: linking epigenetic remodeling and genetic adaptation in skeletal structures. *Integrative and Comparative Biology* 47, 234- 244.

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

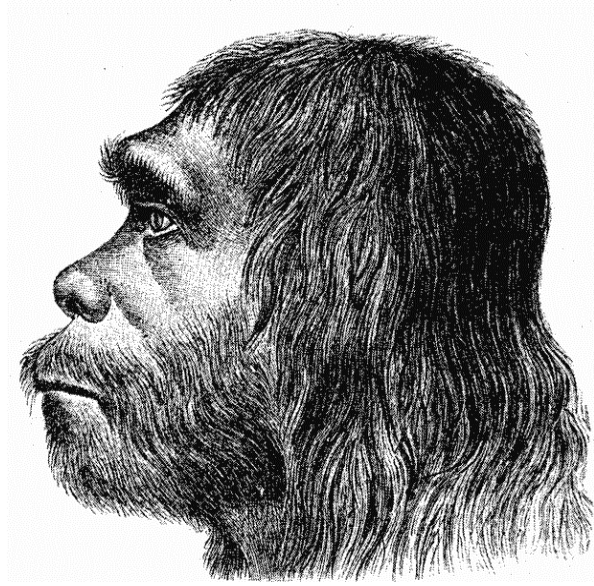


Figura 1. Primeira reconstituição de um neandertal macho adulto, por Schaaffhausen, 1888 (Neanderthal, 2010).

(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 inter cruzamento 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 inter cruzamento 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 inter cruzamento 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 inter cruzamento 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). 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. Ambos os tipos de DNA são facilmente degradados após a morte, mas o grande número de cópias de DNAm em cada célula facilita seu sequenciamento em relação ao do escasso DNA do núcleo.

Mais de uma década de estudos do DNAm 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., Nusbaum, 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.