

O passo da hélice – a contribuição da Genética para a teoria evolutiva

Vera Nisaka Solferini

Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes, Instituto de Biologia, Unicamp

Autor para correspondência: vera.solferini@gmail.com

Palavras-chave: redescoberta leis Mendel, genética de populações, evolução molecular



A Genética possibilitou uma compreensão profunda dos mecanismos evolutivos e o estabelecimento da Evolução como a teoria unificadora da Biologia. A Genética de Populações permite estudar a Evolução no âmbito das ciências experimentais: a análise quantitativa da variabilidade genética possibilita elaborar modelos que conduzem o delineamento de experimentos e o teste de hipóteses evolutivas. A partir dos estudos de polimorfismos moleculares as diferenças entre os organismos passaram a ser usadas como ferramentas para, por exemplo, inferir filogenias e eventos demográficos históricos, testar hipóteses sobre seleção natural ou datar eventos quando não há fósseis disponíveis. A teoria evolutiva, hoje, não é exatamente a proposta por Darwin. Não se trata de uma nova teoria evolutiva, mas de contribuições e acréscimos ao arcabouço já existente.

A *Origem das Espécies*, de Charles Darwin, é considerado o livro que mais influenciou o pensamento ocidental desde o seu lançamento em 1859. Controvérsias à parte, é notório o seu impacto na produção artística e intelectual em todas as áreas, da filosofia à economia, das artes às ciências. Na época em que foi escrito, a noção de um mundo biológico estático e imutável já havia dado lugar a um cenário dinâmico em que novas formas de vida surgiriam a partir de mudanças em espécies ancestrais. Obras anteriores como as de Jean-Baptiste Lamarck (1744-1829), Erasmus Darwin (1731-1802) e Georges-Louis Leclerc, conde de Buffon (1707-1788), já usavam ideias transformistas para discutir a grande diversidade biológica em nosso planeta, particularmente as origens e as relações entre os organismos. De um modo geral, as discussões eram voltadas para ressaltar as evidências de mudanças nas espécies mas as causas de tais modificações não eram exploradas, dando margem para conciliar o conceito de mudanças biológicas com a presença de um plano superior que as dirigisse e com a presença indispensável de um grande planejador que houvesse arquitetado tal plano e acompanhado o seu desenrolar. O grande impacto de *A Origem das Espécies*, a novidade que a obra apresentou, foi uma abordagem de evolução orgânica segundo a qual o processo adaptativo é fruto da ação da

seleção natural, ou seja, um processo evolutivo que não requer um *design* e, como consequência, dispensa a atuação de um *designer*, dispensa qualquer plano divino, qualquer força ou entidade guiando a história da vida.

A teoria darwiniana possui dois conceitos fundamentais: a descendência com modificações e a ancestralidade compartilhada entre as espécies. A hereditariedade tem um papel importantíssimo, uma vez que é sobre as características herdáveis que a seleção natural pode atuar. De fato, “*inheritance*” (“herança”) é uma palavra muito presente em *A Origem das Espécies*, desde os primeiros parágrafos introdutórios e ao longo de todo o texto.

No entanto, Darwin não tinha conhecimento dos mecanismos de transmissão hereditária tal como os conhecemos hoje. Para ele, a herança aconteceria por mistura das características dos parentais, a chamada “*blending inheritance*” (“herança por mistura”, ver Figura 1), que é uma noção comum e intuitiva de herança; se examinarmos as características de uma prole, de modo geral, os filhos são meio parecidos com o lado materno e meio parecidos com o lado paterno. Nesse tipo de herança -*blending inheritance*- as características dos pais são fundidas na prole e são essas novas características que passam a ser transmitidas à futura geração.

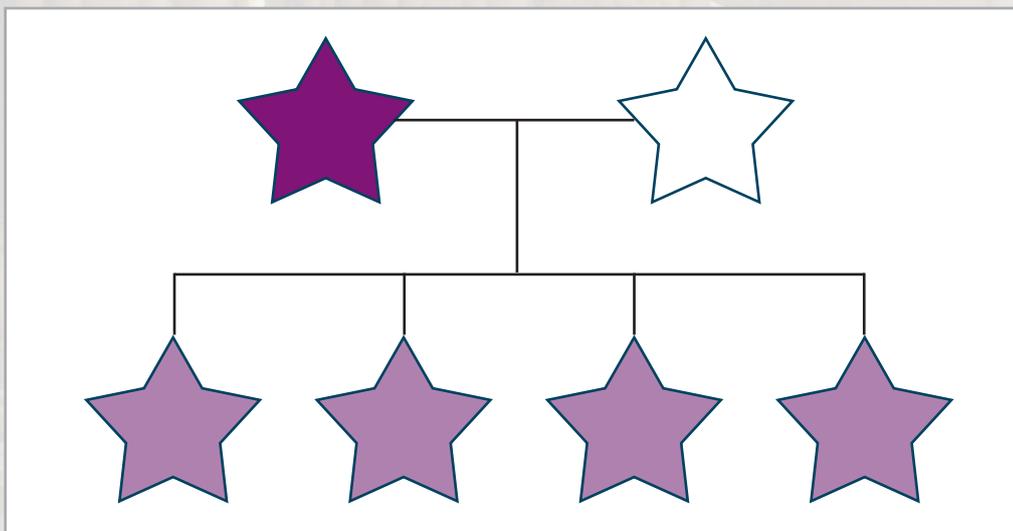


Figura 1.

Quando tentamos avaliar a falta da Genética para o desenvolvimento das ideias de Darwin, a resposta é surpreendente: não fez falta alguma! Darwin pôde realizar toda a sua obra sem conhecimentos de Genética pois, ainda que a hereditariedade seja presente e basal em sua teoria, o conceito central para

o pensamento darwiniano é a presença de variabilidade. Darwin desenvolveu o pensamento populacional interpretando as diferenças entre os indivíduos, ou seja, a variabilidade como um atributo das populações, justamente a característica que permite sua evolução.

A formalização do “pensamento tipológico” é atribuída a Platão, que considerava que todos os seres e objetos são representações de um modelo ideal, o eidos, que existe no âmbito das ideias. Os desdobramentos do pensamento tipológico na nossa cultura são muitos; no campo da biologia, as pequenas diferenças entre os organismos (a variabilidade) seriam consideradas imperfeições em relação ao tipo ideal, este sim, perfeito. O pensamento populacional rompe com o pensamento tipológico ao considerar a variabilidade como uma propriedade das populações e não como imperfeição dos organismos.

Entretanto, se a Genética não fez diferença para a formulação da teoria darwiniana, a presença e manutenção da variabilidade hereditária ficavam difíceis de serem explicadas no contexto da herança por mistura e sob a ação da seleção natural. De acordo com a herança por mistura, ao longo das gerações, haveria uma tendência à homogeneização das características dos indivíduos; partindo de uma população com muita variabilidade em uma característica, em poucas gerações, todos seriam iguais. Além disso, a própria seleção natural, ao manter apenas os indivíduos com as características mais favoráveis a um determinado ambiente, também eliminaria a variabilidade original das populações.

No final do século XIX, a evolução orgânica era quase um consenso entre os naturalistas, porém o darwinismo não era universalmente aceito. Darwin, um gradualista, propunha um processo evolutivo lento, em que grandes mudanças se dariam pelo acúmulo de pequenas e graduais modificações ao longo do tempo geológico; também propunha que a seleção natural determinaria, a partir da variabilidade existente nas populações, quais características seriam perpetuadas em um determinado ambiente. Os saltacionis-

tas (também chamados de mutacionistas), por sua vez, propunham que grandes mudanças poderiam surgir nos organismos, direcionando o curso da evolução; essa visão, por não descartar de vez a possibilidade de um arquiteto e de um plano para a evolução biológica, também possuía simpatizantes entre os que procuravam evitar conflitos com suas convicções religiosas.

Se a Genética não fez falta para a elaboração da teoria darwiniana, o desconhecimento dos mecanismos de transmissão hereditária representou uma séria dificuldade à sua consolidação. Ao longo do século XX, o desenvolvimento da Genética possibilitou uma compreensão profunda dos mecanismos evolutivos e contribuiu fortemente para o estabelecimento da Evolução como a teoria unificadora da Biologia.

A partir da redescoberta das leis de Mendel, podemos caracterizar três períodos importantes de contribuições da Genética para a teoria evolutiva. Não pretendo aqui fazer uma revisão histórica, mas apresentar um painel dos principais avanços do conhecimento em cada período e seus desdobramentos conceituais e metodológicos para a compreensão da evolução biológica.

A REDESCOBERTA DAS LEIS DE MENDEL E DAS MUTAÇÕES

A partir de 1900, a redescoberta das leis de Mendel solucionou uma das dificuldades da teoria evolutiva ao mostrar que a herança é particulada: os fatores hereditários se unem na prole e segregam na formação dos gametas. Dessa maneira, a variabilidade poderia ser mantida ao longo das gerações, não sendo perdida como aconteceria na “herança por mistura”.

Logo em seguida, foram descobertas as mutações – o material hereditário poderia sofrer modificações, e este seria o mecanismo responsável por constantemente introduzir variabilidade nas populações. Assim, se por um lado a variabilidade era perdida por seleção natural, a cada geração as mutações introduziriam novidades herdáveis nas populações.

Neste primeiro período, a Genética contribuiu para a teoria evolutiva com a compreensão do mecanismo de transmissão hereditária e com a descoberta das mutações

como fonte de variabilidade genética nas populações. O curioso é que, num primeiro momento, a Genética representou o que foi chamado de “golpe de misericórdia” na teoria darwiniana: a descoberta das mutações não revelou mudanças graduais, mas sim o surgimento de fenótipos contrastantes - por exemplo, mutantes de *Drosophila* de olhos brancos quando toda a população possuía olhos vermelhos. Isso foi interpretado, num primeiro momento, como uma evidência contraditória à evolução darwiniana, tal como era entendida na ocasião. Os saltacionistas viram sua hipótese ganhar força.

Mais de vinte anos depois, as leis de Mendel e a teoria darwinista foram sintetizadas na Genética de Populações. Ao longo desse período, uma série de experimentos que demonstravam a herança mendeliana de pequenas variações, além de experimentos sobre seleção em laboratório que foram gradualmente amenizando os antagonismos e contribuindo para a aceitação da seleção natural como um mecanismo eficiente para mudanças evolutivas, tal como proposto por Darwin.



A GENÉTICA DE POPULAÇÕES

O equilíbrio de Hardy-Weinberg, publicado independentemente por Weinberg e por Hardy em 1908 com seis meses de diferença, marca o início das pesquisas sobre as consequências matemáticas da herança mendeliana nas populações. A partir dessas publicações, uma série de experimentos mostraram que a seleção de pequenas diferenças poderia mudar significativamente uma população e, por volta de 1918, a maioria dos geneticistas abordava a herança mendeliana e a seleção darwiniana como complementares e não contraditórias.

Foram os trabalhos seminais de Ronald Fisher (1890-1962), Sewall Wright (1889-1988) e John Burdon Sanderson Haldane (1892-1964) que sintetizaram quantitativamente a genética e a seleção natural, fundamentando a genética de populações e permitindo que a teoria evolutiva pudesse ser tratada no âmbito do método científico. A variabilidade genética passou a ser quantificada por meio das frequências dos alelos nos genes e a Evolução passou a ser estudada a partir das modificações dessas frequências ao longo das gerações. Os mecanismos evolutivos puderam ser melhor compreendidos com a modelagem da ação da seleção natural, das mutações e do fluxo gênico sobre as frequências gênicas das populações. Além disso, um novo mecanismo evolutivo foi proposto, a deriva genética, destacando o papel das pequenas populações na evolução. Alguns conceitos novos foram introduzidos, como o conceito de tamanho efetivo populacional e de estrutura genética de populações, que permitiam descrever a organização da variabilidade dentro e entre populações de uma espécie.

Com o desenvolvimento da Genética de Populações, ao longo da década de 1930, o pensamento biológico foi marcado pela chamada “síntese evolutiva”: a sistematização de todas as áreas da Biologia na perspectiva da teoria da Evolução. Além de Fisher, Haldane e Wright esse movimento contou com algumas personalidades im-

portantes da época, representando as áreas da Genética (Theodosius Dobzhansky, 1900-1975), Zoologia (Ernst Mayr, 1904-2005), Botânica (George Sttebins, 1906-2000) e Paleontologia (George Gaylord Simpson, 1902-1984). A Biologia passa a ter uma teoria unificadora, emblemática na célebre frase de Dobzhansky, “nada em Biologia faz sentido exceto à luz da Evolução”.

A partir da análise quantitativa da variabilidade genética, uma abordagem empírica do processo evolutivo passou a ser possível. O desenvolvimento de modelos permitia o delineamento de experimentos e teste de hipóteses. O grande marco desse período é a Evolução passar a ser estudada no âmbito das ciências experimentais.

Esse período também presenciou posições antagônicas e polêmicas, como a controvérsia entre as hipóteses clássica e balanceada para explicar a presença dos polimorfismos nas populações. Segundo a hipótese balanceada, liderada por Dobzhansky, num locus gênico a heterozigose seria a condição de maior valor adaptativo, o que manteria o polimorfismo estável na população. De acordo com a visão clássica, na maioria dos locos haveria apenas um alelo favorecido e a heterozigose seria uma condição transitória, com alelos em processo de fixação. De qualquer modo, nesse período, a seleção natural era considerada o agente mais importante atuando sobre a variabilidade genética; as discussões eram sobre qual tipo de seleção (direcional ou balanceada) seria preponderante nas populações.

Esse período, que dura até a década de 1960, é caracterizado pelo grande desenvolvimento teórico da Genética de Populações porém com uma série de limitações quanto aos materiais de estudo. A variabilidade era acessada basicamente por meio de cruzamentos ou por estudos de cromossomos politênicos o que restringia os experimentos a alguns animais e plantas com tempos de geração bastante curtos ou àqueles poucos insetos que apresentavam cromossomos politênicos com padrões de bandas bem definidos.

Godfrey Hardy
http://campus.murraystate.edu/academic/faculty/tderling/bio116/Hardy_Weinberg_Sim.html



Wilhelm Weinberg
http://campus.murraystate.edu/academic/faculty/tderling/bio116/Hardy_Weinberg_Sim.html



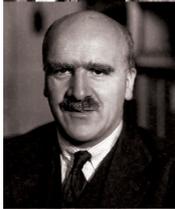
Ronald Fisher
<http://faculty.etsu.edu/gardner/mathbio/mathbio.htm>



Sewall Wright
<http://faculty.etsu.edu/gardner/mathbio/mathbio.htm>



John Burdon Sanderson Haldane
<http://neurotree.org/neurotree/people/info.php?pid=7555>



Theodosius Dobzhansky
http://www.lepress.fr/diaporama/diapo-photo/actualite/sciences/especes-de-darwin_739131.html?pf=5&content_diapo



Ernst Mayr
<http://library.mcz.harvard.edu/chronology>



George Sttebins
<http://www.botany.org/plantsciencbulletin/psb-2000-46-2.php>



George Gaylord Simpson
http://www.lepress.fr/diaporama/diapo-photo/actualite/sciences/especes-de-darwin_739131.html?pf=5&content_diapo



A EVOLUÇÃO MOLECULAR

Na década de 1960, o desenvolvimento da técnica de eletroforese de proteínas em gel inaugura o período de estudos de evolução no nível molecular. A nova metodologia, a eletroforese de isozimas, permitia o acesso à variabilidade molecular dos mais diversos organismos. A avalanche de estudos que se seguiu revelou uma grande quantidade de polimorfismos moleculares. Tal quantidade de variabilidade não era compatível com a ação da seleção natural, o que levou Kimura a apresentar, em 1968, (KIMURA, 1968), a teoria neutralista de evolução molecular. Ao calcular taxas de evolução em termos de substituição de nucleotídeos, Kimura concluiu que elas eram tão altas que muitas das mutações deveriam ser neutras. De acordo com o modelo neutro, o tempo para a substituição de um alelo fixado por outro é inversamente proporcional à taxa de mutação do gene e o tempo para a fixação de um alelo é proporcional ao tamanho populacional. Assim, a quantidade de polimorfismo molecular nas populações dependeria das taxas de mutação e migração e do tamanho populacional.

Esse modelo explicava resultados muito interessantes, obtidos por 3 grupos de pesquisadores independentemente: Zuckerkandl e Pauling (1962, 1965), Margoliash (1963) e Doolittle e Blomback (1964), que trabalharam, respectivamente, com evolução de moléculas de hemoglobina, citocromo C e fibrinopeptídeos. Eles observaram que as taxas de evolução moleculares eram constantes ao longo do tempo, ou seja, o número de diferenças de aminoácidos da mesma molécula entre dois organismos era proporcional ao tempo de separação entre eles. Moléculas diferentes acumulavam diferenças de acordo com a sua taxa de mutação, o que estava de acordo com o modelo neutralista de evolução molecular. A partir desse modelo, as diferenças moleculares entre os organismos passaram a ser usadas como uma ferramenta extremamente útil, que permite datar eventos de divergência filogenética mesmo na ausência de registro fóssil. Este é o princípio do **relógio molecular**.

O início desse terceiro período é marcado por uma ênfase na importância das taxas de mutação e do tamanho efetivo populacional e pelo desenvolvimento e aplicação do relógio molecular. Além disso, os estudos sobre seleção passaram a contar com a **hipótese nula** oferecida pelo modelo neutro de evolução.

A partir da década de 1980, os polimorfismos passaram a ser estudados considerando-se a molécula de DNA. Diversas técnicas permitem acessar a variabilidade diretamente do material genético, a partir de tamanhos de fragmentos gerados por enzimas de restrição até diferenças pontuais reveladas pelo sequenciamento dos nucleotídeos; o estudo pode se concentrar em uma única região de interesse, mas hoje também é possível analisar genomas inteiros. As metodologias para acessar a variabilidade molecular nas populações e espécies são cada vez mais acessíveis e uma enorme capacidade de processamento de dados é hoje disponível. A própria Genética de Populações, que partiu de modelos relativamente simples, passou a ser desenvolvida de maneira mais elaborada recorrendo, por exemplo, a **equações de difusão**, **análises bayesianas** ou **modelos de coalescência**.

Hoje, algumas das questões evolutivas clássicas podem ser investigadas em grande detalhe. Por exemplo, os genes envolvidos no processo de especiação e no isolamento reprodutivo podem ser pesquisados; hipóteses sobre os processos atuando na variabilidade genética das populações podem ser testadas a partir dos padrões de variabilidade; regiões do genoma sob pressão seletiva podem ser identificadas etc.

A Genética tem oferecido contribuições aos diversos campos da Biologia: as filogenias moleculares são usadas na sistemática; análises populacionais ajudam a estabelecer limites específicos e complementam trabalhos de taxonomia clássica; o relógio molecular é aplicado quando os paleontólogos não encontram datações confiáveis; eventos demográficos históricos, como fluxos migratórios ou isolamentos populacionais, podem ser inferidos com análises filogeográficas; até mesmo questões forenses são resolvidas com teste de DNA, dentre inúmeras outras aplicações.

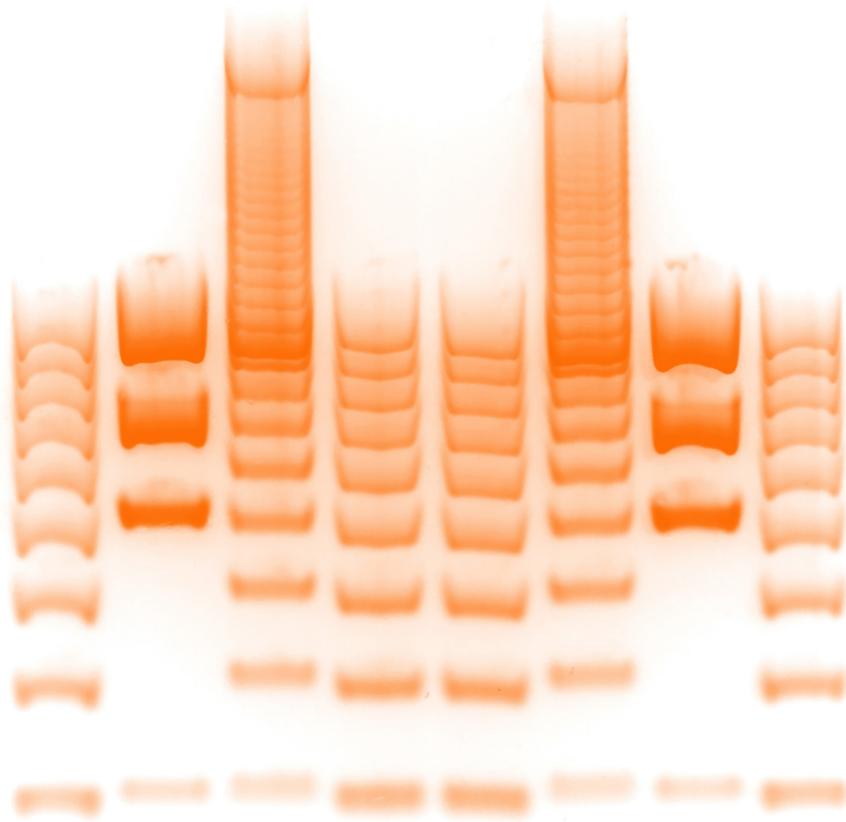
Hipótese nula é aquela contra a qual a hipótese do pesquisador é confrontada e que sustenta que a diferença entre duas amostras se deve ao acaso e não a algum tipo de tendência.

Análises bayesianas são análises estatísticas capazes de incorporar conhecimentos prévios de forma dinâmica na busca pela explicação mais provável para um determinado conjunto de dados.

Equações de difusão são equações matemáticas utilizadas para resolver problemas com múltiplas variáveis e dinâmica semelhante à difusão de partículas. Na genética de populações são utilizadas para modelar alterações em grandes populações.

Modelos de coalescência são modelos que para fazer inferências sobre a história evolutiva das populações se baseiam no fato de que linhagens alélicas convergem até um único alelo ancestral comum.

Relógio molecular é um modelo que propõe que moléculas biológicas evoluem a taxas temporais aproximadamente constantes e que possibilita a estimativa de datas de divergência entre linhagens.



Herança epigenética – Herança de características que não são codificadas pelo genoma.

Plasticidade fenotípica é a alteração do fenótipo expresso em função de condições ambientais.

Teoria da complexidade é aquela que abarca a complexa interdependência das partes de um todo e os princípios de incerteza, de indeterminismo e de não linearidade.

Paisagens adaptativas são diagramas de desempenho adaptativo populacional em que genótipos com elevada aptidão são representados em picos e aqueles menos adaptados em vales. Assemelham-se a relevos montanhosos e são uma poderosa analogia em biologia evolutiva.

A teoria evolutiva, hoje, não é exatamente a proposta por Darwin. Cento e cinquenta anos depois, a compreensão das relações entre hereditariedade, desenvolvimento e fatores ambientais trouxe uma série de novos aspectos à proposta original. Em relação à síntese evolutiva da década de 1930, há uma tendência para incorporar à abordagem centrada nos genes também uma abordagem relacionada às formas dos organismos. Nesse sentido, novos conceitos vêm sendo amplamente discutidos, como **herança epigenética, plasticidade fenotípica, teoria da complexidade e paisagens adaptativas complexas**. Não se trata exatamente

de uma nova teoria evolutiva, como propõem alguns autores mais radicais, mas de contribuições e acréscimos ao arcabouço já existente. Tem sido assim que, desde *A Origem das Espécies*, a teoria da evolução biológica vem se atualizando. “Darwinismo” permanece como um nome adequado à teoria, não como um sinônimo de seleção natural e nem como um culto dogmático a Darwin, mas como um tributo ao grande naturalista que, além de sua obra, nos legou um método de trabalho rigoroso, baseado na coleta de dados sistemática e minuciosa, baseado em reflexões profundas e críticas, e apontou questões que ainda hoje permanecem polêmicas.

PARA SABER MAIS

AVISE, J.C.; AYALA, F. In the light of evolution III: Two centuries of Darwin. *PNAS*, v. 106, suppl. 1, p. 9933 – 9938, 2009. (Este artigo introduz o suplemento da revista resultante do colóquio com o mesmo título; há diversos artigos interessantes em seguida)

CHARLESWORTH, B.; CHARLESWORTH, D. – Darwin and Genetics. *Genetics*, v. 183, p. 757 – 766, 2009. (Este artigo trata das dificuldades de Darwin com a herança e o desenvolvimento da genética evolutiva.)

CROW, J.F. – Mid-century controversies in population genetics. *Ann. Rev. Genetics*, v. 42, p. 1- 16, 2008. (Este artigo mostra um panorama das controvérsias da Genética a respeito dos polimorfismos genéticos.)

DARWIN, C. *The origin of species by means of natural selection*. London: John Murray, Albermale Street, 1859. (A *Origem das Espécies*, de C. Darwin pode ser encontrada em várias edições e também em versões livres disponíveis na internet.)

DOOLITTLE, R. F.; BLOMBÄCK, B. Amino-acid sequence investigations of fibrinopeptides from various mammals: evolutionary implications. *Nature*, v. 202, p. 147–152, 1964.

KIMURA, M. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*, v. 217, p. 624-626, 1968. (O primeiro artigo da teoria neutralista de evolução molecular.)

MARGOLIASH, E. Primary structure and evolution of cytochrome c. *PNAS*, v. 50, p, 672- 679, 1963.

STURTEVANT, A.H. *A history of genetics*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York: Cold Spring Harbor. 2001. (Um relato sobre os inícios da genética por um de seus importantes pesquisadores.)

PROVINE, W.B. *The origins of theoretical population genetics*. Chicago: The University of Chicago Press, 2001. (Uma excelente leitura histórica, que aborda impactos iniciais da teoria de Darwin até a consolidação da Genética de Populações.)

ZUCKERKANDL, E.; PAULING, L.B. Molecular disease, evolution, and genetic heterogeneity. In Kasha, M.; Pullman, B (editors). *Horizons in biochemistry*. New York: Academic Press, 1962, p.189–225.

ZUCKERKANDL, E.; PAULING, L.B. Evolutionary divergence and convergence in protein. In Bryson, V.; Vogel, H.J. (editors). *Evolving Genes and Proteins*. New York: Academic Press, 1965, p. 97–166.