

O contributo da genética para a evolução do pensamento evolutivo

Manuela Alvarez

Centro de Investigação em Antropologia e Saúde
Departamento de Ciências da Vida
Universidade de Coimbra, Portugal
alvarez@antrop.uc.pt

Resumo Em 1859 Darwin explicou porque é que as mudanças operadas num organismo, proporcionando uma melhor sobrevivência e reprodução, são transmitidas de geração em geração até se fixarem na população. Porém, Darwin não conseguiu explicar como se processava esta transmissão entre gerações, colocando o problema da hereditariedade na vanguarda da biologia evolutiva. Nos anos 30 e 40 do século XX, a hereditariedade de Mendel foi combinada com a teoria da selecção natural de Darwin para dar origem à genética das populações que, alguns anos mais tarde, viria a cristalizar na Síntese Moderna ou Teoria Sintética da Evolução, que constitui o paradigma evolutivo actual da biologia moderna. Na segunda metade do século, a genética sofreu duas grandes revoluções tecnológicas e conceptuais, a revolução molecular e a revolução “ómica”, que permitiram conhecer a diversidade dos organismos ao nível dos genes e dos genomas, e colocar novas hipóteses sobre os mecanismos genéticos e evolutivos que lhe deram origem. O propósito deste artigo foi descrever, sinteticamente, os avanços conceptuais sofridos pela genética ao longo do século XX e o seu impacto na história do pensamento evolutivo.

Palavras-chave Evolução darwiniana; genética mendeliana; genética das populações; síntese moderna; evolução neutral; genómica.

Abstract In the year of 1859, Darwin explained why surviving individuals, which vary in some way that enables them to live longer and reproduce, pass on their advantage to succeeding generations. However, he could not account for how traits were passed down from generation to generation, which bring the problem of heredity to the forefront of evolutionary biology. In the 1930s and 1940s Mendelian inheritance was combined with Darwin’s theory of natural selection. From this combination emerged the theory of population genetics that crystallized in the Synthetic Theory of Evolution, also referred to as the Modern Synthesis, which has become the current evolutionary paradigm of modern biology. In the mid 60s and late 90s genetics undergone two major technological and conceptual revolutions: the molecular revolution, and the “omics” revolution. Both provided new information on organism’s macromolecules variation level, and new insights on

the forces responsible for their origins. The purpose of this article was to provide a brief recapitulation of the conceptual advances made on genetics during the 20th century, and its impact on the history of evolutionary theory.

Key words Darwinian evolution; Mendelian genetics; population genetics; modern synthesis; neutral evolution; genomics.

Introdução

A genética é a ciência que estuda a hereditariedade e a variação dos organismos vivos. Nasceu em 1865 com o de trabalho de Gregor Mendel sobre a hereditariedade de certas características da planta das ervilhas. Mendel demonstrou que a transmissão entre gerações de certas características da planta seguia um padrão estatístico sugerindo a presença de unidades hereditárias discretas, actualmente conhecidas por genes, que permaneciam intactas durante o processo. Este trabalho permaneceu em relativo anonimato até 1900, ano em que foi redescoberto pelos botânicos Hugo de Vries, Carl Correns e Erich von Tschermak.

Na primeira década do século XX, a falta de uma explicação satisfatória para a hereditariedade constituiu uma das objecções mais consistentes à teoria de Darwin. Para muitos evolucionistas da época, porém, a teoria de Mendel não contribuía para solucionar o problema da hereditariedade de Darwin por ser incompatível com o princípio da selecção natural. A razão para esta incompatibilidade residia no princípio mendeliano de que as unidades hereditárias não sofriam alteração quando eram transmitidas à geração seguinte. Para os defensores de Darwin, se assim fosse, elas não poderiam acumular alterações susceptíveis ao escrutínio da selecção natural. Esta aparente contradição conceptual levou à formação de duas escolas de pensamento: os mendelistas e o darwinistas. Os primeiros defendiam a hereditariedade descontínua dos caracteres, considerada por alguns consistente com o saltacionismo. Os seus opositores argumentavam que a variação observada na maior parte dos organismos vivos era contínua e não discreta como sugeria Mendel pois, só assim, a evolução poderia ser gradual.

Em 1918 o estatístico Ronald Fisher reanalisou os dados de Mendel e chegou a um valor de significância de 0,99997, o que significa que em 100 000 simulações somente 3 não se ajustavam às previsões mendelianas, demonstrando, deste modo, que a transmissão dos caracteres hereditários

era consistente com a teoria de Mendel e que esta era compatível com o gradualismo. Com este trabalho Fisher lançou as bases da genética quantitativa e reconciliou mendelistas e darwinistas. A prova experimental de que os genes mendelianos eram mutáveis só foi conhecida em 1927 com a primeira indução artificial de mutações realizada por Joseph Muller. Ao bombardear moscas-da-fruta macho com raios X, Muller causou a mutação dos respectivos genes e observou que a sua descendência apresentava novas deformações. A ideia de que os genes eram estruturas moleculares individuais que poderiam ser alteradas, sem, no entanto, perder a sua integridade funcional, forneceu o suporte experimental que a teoria da selecção natural precisava para ser credível e marcou o início da genética moderna.

Através de diversos avanços tecnológicos e conceptuais, a genética moderna influenciou o pensamento evolutivo ao longo de todo o século XX, quer na confirmação de alguns princípios estabelecidos na teoria de Darwin, quer no lançamento de novos desafios ao modelo conceptual vigente. Estes desafios incluem a evolução neutral dos genomas e a herança epigenética. O presente texto pretende ser uma história sucinta da genética moderna e do seu contributo para a evolução da Teoria da Evolução. Nesta história serão referidos apenas os avanços conceptuais que produziram um impacto significativo na percepção do modo como se processa a mudança evolutiva.

A genética das populações e o nascimento da Síntese Moderna

A genética surgiu no século XX como a ciência que permitiria compreender a evolução das espécies através do estudo da transmissão dos caracteres hereditários, das causas da sua estabilidade e da sua mudança. Porém, a genética mendeliana estudava a hereditariedade dos indivíduos em condições laboratoriais controladas, muito diferentes das que se observam na natureza, onde os indivíduos vivem em grupos onde se reproduzem aleatoriamente. Para compreender a evolução biológica era pois necessário estudar a hereditariedade dos organismos nas populações. Este estudo foi desenvolvido em duas fases, por dois triunviratos. Na primeira fase (1918-1932) Ronald Fisher, Sewall Wright e J. Haldane estudaram a hereditariedade nas populações a um nível essencialmente teórico, através de simulações matemáticas. Na segunda fase (1936-1947), Theodosius Dobzhansky, Gaylord Simpson e Ernst Mayr aplicaram os modelos matemáticos desenvolvidos pelos seus predecessores às populações naturais e reuniram as provas experimentais

necessárias à consolidação desta nova abordagem, resultante da fusão entre o Mendelismo e o Darwinismo.

A introdução da genética no estudo da evolução implicou a redefinição do conceito de evolução em termos genéticos, que passou a ser entendido como o processo de alteração das frequências alélicas na população, ao longo de gerações sucessivas, por acção da selecção natural. Para estimar as frequências alélicas na população foi também necessário definir população em termos genéticos, como uma comunidade de indivíduos que se cruzam entre si sexualmente e que partilham um fundo genético comum (população mendeliana). Por ser uma propriedade das populações, a demografia foi considerada um dos factores que poderiam influenciar a variação das frequências alélicas (Jobling *et al.*, 2004). Foi por estas razões que a abordagem iniciada por Fisher, Wright e Haldane ficou conhecida por “genética das populações”.

Porque nenhuma população é infinitamente grande Sewall Wright (1931) analisou o efeito do tamanho efectivo da população na variação das frequências alélicas. Verificou que, em populações pequenas, o carácter aleatório inerente ao processo de formação da geração seguinte poderia, por si só, gerar flutuações no valor das frequências alélicas. No caso de persistirem por algumas gerações, estas flutuações poderiam levar à fixação ou à extinção de um ou mais alelos na população, constituindo, deste modo, um mecanismo gerador de mudança evolutiva alternativo à selecção natural. A flutuação das frequências alélicas em resultado de processos estocásticos recebeu o nome de deriva genética aleatória. O seu contributo para a mudança evolutiva foi muito discutido na época devido, sobretudo, à sua natureza não adaptativa. Fisher argumentou que se a deriva genética tivesse algum papel na evolução, este seria muito pouco significativo comparativamente ao da selecção natural, visão que dominou o pensamento evolutivo por várias décadas.

Na teoria da genética das populações, a evolução passou a ser interpretada em termos de genes e de fundos genéticos e não de indivíduos. A sua estrutura conceptual baseou-se, unicamente, em modelos matemáticos pouco acessíveis à maioria dos biólogos da época, razão porque o seu impacto na comunidade científica foi reduzido. Esta situação alterou-se, rapidamente, com o trabalho de Theodosius Dobzhansky (1937) que consistiu na aplicação do modelo teórico desenvolvido por Fisher, Wright e Haldane às populações naturais de *Drosophila pseudoobscura*. Dobzhansky (1937)

estudou populações de diferentes regiões do continente Americano, desde o Canadá até ao México, e verificou que todas elas apresentavam diferentes padrões de bandas nos seus cromossomas. Esta variabilidade foi considerada a matéria-prima da evolução: se os membros de uma população de moscas se cruzarem entre si, mais do que com os elementos das restantes populações, o seu perfil genético tenderá a divergir.

A questão que se colocou a seguir foi se o processo de divergência entre populações, conhecido por microevolução, poderia conduzir à formação de espécies novas (macroevolução). Para responder a esta questão, foi necessário redefinir o conceito de espécie em termos genéticos, à semelhança do que tinha acontecido, anteriormente, com os conceitos de evolução e de população. Nos anos 30 e 40, Dobzhansky e Mayr fizeram 3 avanços conceptuais importantes (Noor e Feder, 2006): i) verificaram que as espécies estavam isoladas umas das outras por barreiras reprodutivas e compilaram listas de características que impediam o fluxo de genes entre elas; ii) compreenderam que as espécies poderiam ser definidas no contexto destas características e iii) estudaram-nas directamente, Mayr definiu quais operavam na natureza e Dobzhansky determinou a sua base genética através de cruzamentos controlados. A consequência imediata destes 3 avanços conceptuais foi a definição do conceito biológico de espécie, segundo o qual “as espécies são grupos de populações naturais com potencial para trocarem genes entre si, isolados dos restantes por barreiras reprodutivas” (Mayr, 1942). Foi também observado o modo de acção de algumas destas barreiras ao fluxo de genes: umas impediam a formação de híbridos enquanto outras impediam a sua propagação.

Com base no conceito biológico de espécie, Mayr e Dobzhansky sugeriram que a alteração das frequências alélicas em populações isoladas geograficamente poderia conduzir à formação de novas espécies do seguinte modo: para além da divergência ao nível das frequências alélicas, qualquer mutação pontual que surja de novo será impedida de se disseminar pelas restantes populações da mesma espécie devido ao facto de a geração seguinte se formar, exclusivamente, a partir da fusão de gâmetas produzidos no interior da população; a acumulação gradual destes dois mecanismos genéticos fará com que as populações isoladas divirjam cada vez mais das restantes, atingindo um ponto em que os respectivos fundos genéticos se tornam incompatíveis. Por outras palavras, a macroevolução não é mais do que uma extrapolação da microevolução. Esta hipótese não foi aceite por todos.

Muitos paleontólogos discordaram da ideia de a variação intra-populacional ser gradualmente convertida em diferenças taxonómicas, sobretudo, porque o registo fóssil parecia ser consistente com um padrão de divergência irregular e não-direccional. Em 1944, o paleontólogo Gaylord Simpson mostrou que o tempo e o modo de evolução, tal como eram entendidos em genética das populações, eram compatíveis com o tempo geológico, eliminando, deste modo, qualquer distinção controversa entre “micro-“ e “macro-” evolução (Fitch e Ayala, 1995).

O sucesso da combinação entre a teoria da genética das populações e a história natural, iniciada por Dobzhansky, estimulou muitos outros biólogos a encontrarem uma explicação comum para a mudança evolutiva. Este esforço de aproximação culminou na Síntese Moderna ou Teoria Sintética da Evolução. Na sua base estavam vários conceitos-chave, entre eles que: i) todos os fenómenos evolutivos observados em populações naturais podiam ser explicados com base em mecanismos genéticos; ii) a selecção natural era o principal mecanismo de evolução; iii) a população era portadora da diversidade necessária para explicar a mudança evolutiva ao longo do tempo e do espaço; iii) a acumulação de diferenças ao nível das frequências alélicas conduziria a diferenças mais pronunciadas entre as populações de diferentes áreas geográficas, atingindo um ponto em que a troca de genes entre grupos não é viável dando origem a espécies novas e que iv) este processo era gradual, isto é, desenvolvia-se por acumulação de pequenas alterações genéticas com impacto reduzido no fenótipo.

A Teoria Sintética da Evolução foi, e continua a ser, aceite pela maioria dos biólogos e pode ser considerada como uma actualização natural da teoria de Darwin em consequência dos avanços científicos subsequentes, isto é, como uma evolução da Evolução. Porém, foi criticada por ser, essencialmente, uma teoria de genes e de se afastar de um dos objectivos principais da teoria da evolução que é a transmutação da forma (Popper em Platnick e Rosen, 1987). Darwin construiu a sua teoria com base em duas questões fundamentais. A primeira era como explicar a diversidade da vida na Terra e a sua história. A segunda era como explicar a combinação entre a forma e a função nos organismos biológicos. As respostas a estas questões constituem os pilares da teoria evolutiva moderna: a descendência com modificação explica a diversidade, e a selecção natural explica o ajuste entre forma e função (Pigliucci, 2007).

A revolução molecular

O desenvolvimento de métodos de sequenciação directa das proteínas e do ADN, nas décadas de 60 e de 80, respectivamente, permitiu conhecer a diversidade dos organismos ao nível das macromoléculas. Este nível de organização revelou um cenário de mudança evolutiva muito diferente do da morfologia e estimulou o desenvolvimento de uma nova área de estudo dentro da biologia evolutiva, a evolução molecular.

Em meados dos anos 60 foi decifrada a sequência de aminoácidos da hemoglobina e do citocromo *c* em diversos mamíferos. A comparação das sequências destas proteínas revelou que o número de aminoácidos diferentes entre cada par de espécies era proporcional ao tempo de divergência entre elas definido a partir do registo fóssil. Para explicar estes resultados Zuckerkandl e Pauling (1965) sugeriram a hipótese do relógio molecular segundo a qual, a velocidade de substituição dos aminoácidos ao longo do tempo era constante. Sarich e Wilson (1967) usaram este pressuposto para construir a filogenia dos primatas a partir da distância imunológica entre albuminas, e sugerir que os humanos e chimpanzés tinham divergido há cerca de 5 milhões de anos. Na época, os paleoantropólogos consideravam que humanos e pongídeos tinham divergido há, pelo menos, 30 milhões de anos, razão porque o trabalho de Sarich e Wilson (1967) gerou grande controvérsia. Já em 1904, Nuttall tinha usado as reacções serológicas para inferir que o grupo de animais mais próximo do homem era o dos pongídeos, seguido, por ordem decrescente de proximidade, pelos macacos do Velho Mundo, macacos do Novo Mundo e prossímios. Porém, Nuttall estava muito avançado para o seu tempo e a filogenia molecular só começou a ser estudada a partir dos anos 60 do século 20 (Page e Holmes, 1998).

Os anos 60 foram também revolucionários para a genética das populações. A disponibilidade de dados referentes à diversidade das proteínas começou a ser utilizada como um indicador da diversidade genética das populações naturais e permitiu ultrapassar a barreira da espécie. Harris (1966) e Hubby e Lewontin (1966) centraram-se, respectivamente, no estudo das populações humanas e de moscas-da-fruta. Em ambas as espécies observaram vários alelos por locus, em mais de 10 loci, sugerindo que a diversidade molecular era muito maior do que a diversidade fenotípica. Esta observação conduziu à formulação de várias questões, nomeadamente, sobre os mecanismos responsáveis pela manutenção de níveis tão elevados de polimorfismo nas

populações. A constância na velocidade de substituição dos aminoácidos nas proteínas também levantava dúvidas sobre o mecanismo evolutivo subjacente.

Kimura (1968) e King e Jukes (1969) propuseram uma explicação para estes dois fenómenos empíricos. Postularam que, se a maioria das mudanças moleculares fosse selectivamente neutra, poderia ser produzida a uma velocidade constante e ser mantida na população por processos não selectivos. Neste modelo explicativo, o termo “selectivamente neutro” não significa que as alterações não têm efeito na aptidão dos indivíduos, mas que a selecção dos genótipos num dado locus é suficientemente fraca para permitir que o padrão de variação seja mantido pela interacção entre mutação, deriva genética, padrão de acasalamento e migração. Esta teoria ficou conhecida por Teoria Neutral da Evolução Molecular.

A teoria neutral gerou grande controvérsia por contradizer a visão tradicional que a selecção natural é o único mecanismo responsável pela variação ao nível da espécie e pelas diferenças entre espécies. O seu impacto no pensamento evolutivo fez-se sentir, sobretudo, ao nível da evolução molecular (Page e Holmes, 1998): i) levou ao reconhecimento que o efeito da deriva genética não pode ser negligenciado quando se considera a mudança evolutiva ao nível das macromoléculas; ii) promoveu a fusão entre a evolução molecular e a genética das populações, acelerada pela introdução do conceito que a evolução molecular e o polimorfismo são dois componentes do mesmo processo (Kimura, 1986); e iii) forneceu um modelo teórico capaz de detectar a acção da selecção natural ao nível do ADN e das proteínas, ou seja, funcionou como um ponto de partida (hipótese nula) para a análise da diversidade genética.

Outro contributo importante da Teoria Neutral para o pensamento evolutivo foi a sugestão do eventual papel da evolução neutral na adaptação e na evolução fenotípica das espécies (Duret, 2008). Kimura (1991) sugeriu que muitas duplicações de genes podem ser fixadas na população por deriva genética, simplesmente, por não serem deletérias. O carácter inofensivo destas duplicações torna-as “invisíveis” ao escrutínio da selecção natural permitindo que acumulem mutações que, mais tarde, poderão tornar-se úteis no processo de adaptação dos organismos ao ambiente. Processos não-adaptativos semelhantes poderão também ter contribuído para a evolução da complexidade biológica (Duret, 2008). A evolução dos vertebrados, por exemplo, foi marcada por três episódios de duplicação de genes e de genomas, os quais têm sido associados à origem dos vertebrados, gnatóstomos e teleosteos, respectivamente (Donoghue e Purnell, 2005). A poliploidia

é muito comum nas plantas. Supõe-se que 60 a 70% das plantas com flor têm um ancestral poliplóide, o que sugere que a duplicação de genes e de genomas é, muito provavelmente, um dos processos envolvidos na formação de novas espécies e de outros taxa (Noor e Feder, 2006).

Mayr e Dobzhansky postularam que as barreiras ao fluxo de genes entre espécies eram codificadas geneticamente e que, por conseguinte, poderiam ser localizadas no genoma e usadas para quantificar a distância filogenética entre elas. Esta pesquisa só foi iniciada na era molecular, com o desenvolvimento das técnicas de sequenciação directa do ADN e de análise de sequências. Na última década do século XX acumularam-se listas de semelhanças e diferenças entre espécies que partilham um ancestral comum. No caso dos humanos e dos chimpanzés, por exemplo, que divergiram há cerca de 5 milhões de anos (as datas sugeridas por diferentes regiões genómicas e diferentes métodos de datação apontam para valores entre os 4 e os 7 milhões de anos), as diferenças genéticas entre eles incluíam 30 a 60 milhões de pares de bases diferentes em resultado de mutações pontuais e de outras variações estruturais, tais como deleções, inserções e inversões, e a redução do número de cromossomas, de 48 para 46, em resultado de uma fusão cromossómica na linhagem humana. Qual ou quais destas diferenças genéticas contribuíram de uma maneira decisiva para a separação das duas espécies estava ainda por esclarecer no final do século XX.

A revolução “ómica”

O termo “revolução ómica” é geralmente utilizado para descrever um conjunto de áreas de estudo que se desenvolveram com o objectivo de analisar a totalidade dos componentes de um organismo vivo. Começou na década de 80 do século XX com o trabalho de uma equipa de investigadores liderada por Frederic Sanger que sequenciou, pela primeira vez, os genomas completos de um vírus e de uma mitocôndria. Esta equipa desenvolveu técnicas de sequenciação do ADN, de mapeamento genético, de construção de bases de dados genéticos e de análise bioinformática.

Em biologia, o sufixo –ómica refere-se ao estudo de um sistema completo de biomoléculas. A genómica é o estudo do genoma completo dos organismos. A proteómica estuda a totalidade das proteínas produzidas numa célula. A epigenómica identifica e cataloga as posições de metilação do ADN no genoma, fundamentais para compreender como o ambiente

afecta a regulação da expressão génica. E a fenómica é a ciência que integra a informação fornecida pela genómica, pela proteómica e pela epigenómica de modo a compreender como é construído o fenótipo de um organismo. Com esta estratégia, procura-se conhecer o número e a velocidade de replicação dos genes, a taxa de produção de proteínas e a sua função metabólica, e outros parâmetros relacionados.

O estudo dos genomas conduziu à noção que estes não são bibliotecas organizadas de instruções bioquímicas para fazer células, nem conjuntos abstractos de alelos numerosos com impacto reduzido nos fenótipos dos organismos. Os genomas são verdadeiros “palimpsestos” complexos, resultantes da acção cumulativa de vários processos genéticos, evolutivos e demográficos (Jobling *et al.*, 2004). São também entidades dinâmicas que evoluem rapidamente e de maneira não-uniforme ao longo do tempo (Lynch, 2007). Desde a variação dos nucleótidos nas sequências do ADN, até à variação da expressão dos genes, da regulação da cromatina, dos padrões de splicing alternativo e de recombinação, e aos re-arranjos cromossómicos, são muitas as camadas de complexidade dos genomas que dificultam a sua comparação entre espécies (Marques-Bonet *et al.*, 2009).

Em 2001 foi conhecido o primeiro *draft* do genoma humano. Com base em 2 critérios adicionais, nomeadamente, a sua relevância biomédica e a sua posição na filogenia da ordem Primata, foi considerada prioritária a sequenciação dos genomas de mais 12 espécies. Os *draft's* do chimpanzé e do macaco rhesus foram publicados em 2005 e 2007, respectivamente. A análise comparativa das 3 espécies revelou algumas características importantes e princípios gerais da evolução do genoma dos primatas. O alinhamento da maioria das sequências mostrou, ao nível dos nucleótidos, um padrão de variação neutral consistente com a filogenia dos primatas (Li e Taminura, 1987; Elango *et al.*, 2006). A análise filogenética entre humanos e pongídeos revelou que 18% das regiões genómicas são inconsistentes com o clado Homo-Pan mas suportam o clado Homo-Gorilla, facto que tem sido interpretado como prova de *lineage-sorting* e/ou uma diferença significativa no tamanho efectivo das populações ancestrais de homínídeos e de humanos; o dos humanos ($n=10\ 000$) seria 5 vezes menor do que o dos homínídeos (Chen e Li, 2001). Foram também identificadas variantes alélicas ancestrais, presentemente associadas a doenças na população humana. É o caso do gene da Febre Mediterrânica Familiar, FMF. Estas descobertas sugerem que os efeitos funcionais e selectivos das mutações mudam ao longo do

tempo, provavelmente, em resposta a mudanças ambientais ou a mutações complementares (Gibbs *et al.*, 2007).

A visão antropocêntrica da evolução dos primatas, ao longo da qual os humanos adquiriram características exclusivas que ditaram o sucesso da espécie, conduziu ao pressuposto que as diferenças que explicariam a evolução humana deveriam ser encontradas numa fracção de genes-chave presentes no genoma dos primatas. Por esta razão, grande parte dos estudos genómicos realizados inicialmente centraram-se em sequências codificantes de cerca de 10 000 genes ortólogos presentes em humanos, chimpanzês e cercopitécos. Destes, apenas 200, associados à imunidade, à defesa do hospedeiro, ao olfacto e à reprodução, mostraram sinais de selecção natural positiva (Consortium CSaA, 2005; Gibbs *et al.*, 2007). Este resultado tornou evidente que as diferenças na regulação dos genes, mais do que as diferenças na sequência da região codificante, deveriam desempenhar um papel crucial nas adaptações específicas dos primatas (Carroll, 2005).

Para além da regulação da expressão dos genes, a variação estrutural dos genomas e as diferenças no número de cópias de certas regiões genómicas emergiram como aspectos importantes para explicar a variação genética dos primatas (Britten, 2002; Cheng *et al.*; 2005). A comparação dos genomas dos humanos e dos chimpanzês revelou que, para além da diferença de 30 milhões de pares de bases em resultado de mutações pontuais (substituições simples de nucleótidos), existem, no mínimo, 90 milhões de pares de bases (sendo aproximadamente 40-45 milhões em cada linhagem) afectados por episódios de inserções, deleções, inversões e duplicações (Cheng *et al.*, 2005; Mikkelsen *et al.*, 2005). Este “excesso” de variação estrutural pode ter resultado de duplicações segmentais e de retrotransposições. As duplicações segmentais são duplicados de blocos de ADN genómico com comprimento entre 1 e 200 mil pares de bases que incluem genes e regiões de repetição. A comparação dos genomas dos primatas revelou que as linhagens dos humanos e dos pongídeos africanos são particularmente ricas em duplicações segmentais sugerindo que o genoma de um ancestral comum terá sofrido um “surto” de duplicações. Os pontos de maior variação estrutural observados ao nível da espécie e entre espécies estão localizados, preferencialmente, nestas regiões de duplicação segmental. A comparação de humanos e pongídeos com outros mamíferos revelou que, nos primeiros, as duplicações segmentais são, tendencialmente, maiores, mais complexas e mais intercaladas no genoma (Marques-Bonet, *et al.*, 2009).

As duplicações segmentais são o substrato para a emergência de genes novos. São já conhecidas no homem várias famílias de genes que surgiram por este processo. A sua função, porém, é ainda desconhecida. As retro-transposições também contribuíram, significativamente, para a variação estrutural do genoma dos primatas. Os primatas distinguem-se dos restantes mamíferos pela presença do elemento Alu (segmento móvel de ADN, com 300 pares de bases e com capacidade para se autorreplicar). Supõe-se que a sua presença gerou instabilidade no genoma e facilitou a duplicação segmental. Nos humanos, as repetições Alu têm sido associadas a doença, nomeadamente, ao cancro.

O exemplo dos primatas ilustra o conhecimento actual sobre os mecanismos genéticos associados à especiação alcançado pela genómica. As duplicações segmentais geram mudança capaz de provocar divergências evolutivas significativas entre populações e entre espécies, corroborando a hipótese de Kimura (1991) sobre a importância dos mecanismos evolutivos neutrais para a evolução das espécies.

A epigenómica tem também contribuído para a clarificação de uma nova noção de herança genética que desafia a visão clássica, nomeadamente, em relação ao modo como o genótipo e o epigenótipo interagem entre si para produzir um conjunto variado de combinações hereditárias. A metilação do ADN e a acetilação das histonas, os processos químicos envolvidos nas alterações epigenéticas, não modificam o código genético mas actuam na regulação da expressão dos genes. O ambiente externo pode alterar os níveis de metilação e de acetilação contribuindo para silenciar ou sobre-representar determinados genes, razão porque os estados epigenéticos podem estar associados à variação dos fenótipos. Inicialmente, pensava-se que o epigenoma do embrião era construído a partir do zero, após um processo denominado “reprogramação” que apagava todas as marcas epigenéticas presentes nos progenitores. Sabe-se agora que nem todas as regiões genómicas são abrangidas por este processo. Algumas marcas de metilação permanecem no seu lugar à medida que a informação hereditária é transmitida à descendência, o que significa que as experiências dos pais podem ser transmitidas aos filhos na forma de marcadores epigenéticos. Apesar de a maior parte dos caracteres epigenéticos multigeracionais se perderem ao fim de algumas gerações, a sua ocorrência pode constituir um aspecto adicional quando se considera a adaptação dos organismos ao ambiente (Reinberg, 2007).

A síntese moderna não integra nenhuma das implicações conceptuais resultantes da revolução ómica. A síntese original não dispunha de dados suficientes que permitissem abarcar toda a informação que emergiu da genómica e das outras ciências ómicas. Porém, actualmente, não é possível ignorar a prova que os mecanismos evolutivos neutrais desempenham um papel importante na evolução dos genomas, ou que os efeitos epigenéticos podem ser transmitidos à descendência. Os defensores históricos da síntese moderna advogam que todas as descobertas feitas até ao presente, tanto na área da genética como noutras áreas da biologia, tais como a ecologia e a biologia do desenvolvimento, são compatíveis com a Teoria Sintética da Evolução e que, por esta razão, não é necessária qualquer extensão da teoria (Pigliucci, 2007).

Referências bibliográficas

- Britten, R. J. 2002. Divergence between samples of chimpanzee and human DNA sequences is 5%, counting indels. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 99: 13633–13635.
- Carroll, S. B. 2005. Evolution at two levels: on genes and form. *PLoS Biol.*, 3: 1159–1166.
- Chen, F.C.; Li, W.H. 2001. Genomic divergences between humans and other hominoids and the effective population size of the common ancestor of humans and chimpanzees. *American Journal of Human Genetics*, 68: 444–456.
- Cheng, Z.; Ventura, M.; She, X.; Khaitovich, P.; Graves, T.; et al. 2005. A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. *Nature*, 437: 88–93.
- Consortium CSaA. 2005. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, 437: 69–87.
- Dobzhansky, Th. 1937. *Genetics and the Origin of Species*. New York, Columbia University Press.
- Donoghue, P. C.; Purnell, M. A. 2005. Genome duplication, extinction and vertebrate evolution. *Trends in Ecology and Evolution*, 20(6): 312–319.
- Duret, L. 2008. Neutral Theory: the Null Hypothesis of Molecular Evolution. *Nature Education*, 1(1).
- Elango, N.; Thomas, J. W.; Yi, S. V.; Progra, N. C. S. 2006. Variable molecular clocks in hominoids. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 103: 1370–1375.

- Fisher, R. 1918. The correlation between relatives on the supposition of Mendelian inheritance transactions. *Royal Society of Edinburgh Earth Sciences*, 52: 399–433.
- Fitch, W. M.; Ayala, F. J. 1995. *Tempo and mode in Evolution: Genetics and Paleontology 50 years after Simpson*. New York, National Academies Press.
- Gibbs, R. A.; Rogers, J.; Katze, M. G.; Bumgarner, R.; Weinstock, G. M.; et al. 2007. Evolutionary and biomedical insights from the rhesus macaque genome. *Science*, 316: 222–234.
- Harris, H. 1966. Enzyme polymorphisms in man. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 164 (955): 298–310.
- Hubby, J. L.; Lewontin, R. C. 1966. A molecular approach to the study of genic heterozygosity in natural populations. I. The number of alleles at different loci in *Drosophila pseudoobscura*. *Genetics*, 54: 546–595.
- Jobling, M. A.; Hurler, M. E.; Tyler-Smith, C. 2004. *Human Evolutionary Genetics, Origins, Peoples & Disease*. New Deli, Garland Science.
- Kimura, M. 1968. Evolutionary rate at the molecular level. *Nature*, 217(5129): 624–626. doi:10.1038/217624a0.
- Kimura, M. 1986. DNA and the Neutral Theory. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences*, 312 (1154): 343–354. doi:10.1098/rstb.1986.0012.
- Kimura, M. 1991. The neutral theory of molecular evolution: A review of recent evidence. *Japanese Journal of Genetics*, 66: 367–386.
- King, J. L.; Jukes, T. H. 1969. Non-Darwinian Evolution. *Science*, 164: 788–798. doi:10.1126/science.164.3881.788.
- Li, W. H.; Tanimura, M. 1987. The molecular clock runs more slowly in man than in apes and monkeys. *Nature*, 326: 93–96.
- Lynch, M. 2007. *The Origins of Genome Architecture*. Sunderland, Sinauer Associates.
- Marques-Bonet, T.; Ryder, O. A.; Eichler, E. E. 2009. Sequencing primate genomes: what have we learned? *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 10: 355–386.
- Mayr, E. 1942. *Systematics and the origin of species, from the viewpoint of a zoologist*. Cambridge (USA), Harvard University Press.
- Mikkelsen, T. S.; Hillier, L. W.; Eichler, E. E.; Zody, M. C.; Jaffe, D. B. et al. 2005. Initial sequence of the chimpanzee genome and comparison with the human genome. *Nature*, 437: 69–87.

- Noor, M. A. F.; Feder, J. F. 2006. Speciation genetics: evolving approaches. *Nature Reviews Genetics*, 7: 851-861. DOI:10.1038/nrg1968.
- Page, R. D. M.; Holmes, E. C. 1998. *Molecular Evolution: a phylogenetic approach*. London, Blackwell Science.
- Pigliucci, M. 2007. Do we need an extended evolutionary synthesis? *Evolution*, 61: 2743-2749.
- Platnick, N. I.; Rosen, D. E. 1987. Popper and evolutionary novelties. *History and Philosophy of Life Sciences*, 9: 5-16.
- Reinberg, D.; Allis, D. C.; Jenuwein, T. 2007. *Epigenetics*. New York. Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Sarich, V. M.; Wilson, A. C. 1967. Immunological time scale for hominid evolution. *Science*, 158: 1200-1203.
- Wright, S. 1931. Evolution in Mendelian Populations. *Genetics*, 16(2): 97-159.
- Zuckerklund, E.; Pauling, L.B. 1965. Evolutionary divergence and convergence in proteins. In: Bryson, V.; Vogel, H. J. (ed.). *Evolving Genes and Proteins*. New York, Academic Press: 97-166.

Artigo recebido a 13 de Abril de 2010 e aceite a 6 de Setembro de 2010.

