

# Evolução humana, uma abordagem molecular

# AULA 25

## Meta da aula

Apresentar a aplicação de marcadores moleculares e estudos filogenéticos na compreensão do processo de evolução do homem na Terra.

## objetivos

Esperamos que, após o estudo do conteúdo desta aula, você seja capaz de:

- Listar as contribuições da Biologia Molecular para o estudo da evolução humana.
- Dar exemplos de filogenias e rotas de colonização dos continentes baseadas em polimorfismos genéticos.
- Apresentar a composição atual da população brasileira, fruto da miscigenação de três etnias.

## Pré-requisitos

Para acompanhar esta aula, é importante que você tenha claro o conceito de Filogenia Molecular apresentado na Aula 23 desta disciplina e que reveja as aulas Mamíferos II, os hominídeos; Evolução Humana I e II, Aulas 30, 31 e 32, disciplina Diversidade dos Seres Vivos.

## INTRODUÇÃO

A existência de variação genética entre populações humanas é conhecida e foi demonstrada pela primeira vez para os genes que determinam o sistema de grupos sanguíneos humanos ABO em 1919. Logo em seguida, a identificação de marcadores protéicos de outros grupos sanguíneos, tais como os sistemas MNSs e Rh, expandiram o repertório dos marcadores polimórficos que podiam ser analisados utilizando-se anticorpos.

Mostrou-se que era possível reconstruir o processo evolutivo por meio da análise de genótipos de locos múltiplos em uma população e sua herança dentro das famílias.

Os métodos imunológicos permaneceram como a única técnica com resultados satisfatórios no estudo da variação genética até a introdução da eletroforese para separar formas mutantes de proteínas, em 1949.

Tornou-se óbvio que a variação genética não era um evento raro, mas, ao contrário, quase todas as proteínas (e, conseqüentemente, os genes que as codificam) tinham variantes genéticas. Essas variantes tornaram-se marcadores extremamente úteis no estudo de populações.

As técnicas de manipulação de DNA, tais como análise de restrição, amplificação de regiões polimórficas por PCR e seqüenciamento de nucleotídeos, geraram incontáveis novos marcadores e abriram caminho para a utilização da variação genômica no estudo da evolução humana.

Nesta aula, você vai ser apresentado a estudos filogenéticos com humanos, baseados em marcadores moleculares, e vai acompanhar como esses estudos revelaram a expansão da espécie *Homo sapiens* desde sua origem na África até todos os continentes e o nosso país, o Brasil.

## EVENTOS EVOLUTIVOS QUE AFETAM A VARIAÇÃO GENÔMICA

As frequências alélicas alteram-se nas populações devido à ação das forças evolutivas em separado ou em conjunto. As forças mais atuantes, seleção natural e deriva gênica, podem levar à eliminação (perda) ou fixação de um determinado alelo (relembre as aulas de Deriva e Seleção, Módulo 2). Entretanto, para a maioria dos genes, é muito difícil determinar o agente e o tipo de força atuante.

Na evolução humana, uma força de considerável importância é a migração; esta pode afetar profundamente a variação genômica dentro de uma população. A maioria das populações são relativamente

isoladas, embora ocorram trocas raras de parceiros entre grupos. Assim, a média de um imigrante por geração em uma população é suficiente para evitar os danos da deriva gênica, como a fixação de alelos (em um locus com dois alelos, fixar um deles – frequência igual a um – significa perder o outro. Em outras palavras, fixação de alelos implica perda de variabilidade genética).

Algumas vezes, uma população inteira (ou uma fração desta) migra e se estabelece em outro local distante geograficamente do ponto de origem. Caso o grupo migrante seja inicialmente pequeno, mas se expanda posteriormente, as frequências dos alelos entre os fundadores da nova população vão diferir das frequências da população original e também da nova população fundada após sua expansão; isto tudo ocorre apenas devido ao processo de amostragem (que é ao acaso, em relação aos alelos). Nessa situação, a migração em grupo tem um efeito que é oposto ao da migração de um indivíduo entre populações vizinhas: cria mais chances para a deriva e, portanto, para a divergência. O efeito final será a variação na frequência alélica entre grupos.

Talvez essa seja a explicação para a enorme diversidade genética dentro da nossa espécie, o *Homo sapiens*. Você já viu, no curso de Biologia, como ocorreram as sucessões de prevalência dos hominídeos no nosso planeta (veja a **Figura 30.4**, Diversidade dos Seres Vivos). Na Aula 32, também da disciplina Diversidade dos Seres Vivos, foram apresentadas três hipóteses para a dispersão, partindo do continente africano, do *Homo erectus* e do *Homo sapiens* ao redor do mundo. Todas as três hipóteses apresentam a migração como uma das principais forças da evolução humana.

Acredita-se que a migração do homem moderno, *Homo sapiens*, tenha tido início no leste da África. A partir desta região, ocorreu uma radiação para o resto da África cerca de 100 milhões de anos atrás, seguida de uma expansão das populações para a Ásia, provavelmente através de duas rotas (rotas sul e norte), datando entre 60 e 40 milhões de anos atrás; e desta para a Oceania, Europa e América, nesta ordem.



**!** Reveja as Aulas 30, 31 e 32, da disciplina Diversidade dos Seres Vivos, nas quais vimos a origem, na África, de todos os antepassados e do homem moderno.



Figura 25.1: Mapa da migração do homem moderno, *Homo sapiens*.



**ATIVIDADE 1**

O que aconteceu com o *Homo erectus*? Qual teoria é a mais aceita para seu desaparecimento?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

**RESPOSTA**

Acredita-se que tenha ocorrido a convivência das duas espécies de *Homo* nos mesmos locais e épocas. Contudo, apesar de possíveis miscigenações entre as duas espécies, o *Homo sapiens* sobrepujou o *H. erectus*, provavelmente devido à capacidade do primeiro em articular uma linguagem complexa e de maior raciocínio.

## INTERPRETANDO A HISTÓRIA EVOLUTIVA

Como os pesquisadores podem estimar a direção e a data dos eventos migratórios humanos? Afinal, sabemos que o registro fóssil é incompleto e que a linguagem escrita é muito recente (os primeiros registros datam entre seis mil e quatro mil anos).

A resposta é que a história da diferenciação das populações humanas foi inferida de árvores filogenéticas construídas com dados genéticos (moleculares).

Existem duas estratégias que a genética molecular pode usar para responder a perguntas sobre a evolução humana: resgatar DNA humano de múmias e ossadas arqueológicas para reconstruir a estrutura genética de populações do passado ou estudar populações atuais para deduzir inferências históricas.

A arqueologia molecular tem progredido muito. Por exemplo, estudos em ossadas de 24 mil anos mostraram que o homem de Neanderthal não foi antepassado do homem moderno. Entretanto, são poucos os casos de fósseis conservados o suficiente para que as análises de DNA apresentem resultados confiáveis. A molécula de DNA sofre diversos tipos de degradação; é “quebrada”, ao longo do tempo, em pedaços cada vez menores. Apenas fósseis preservados em resina (como por exemplo o mosquito preservado em âmbar que deu origem ao Parque dos Dinossauros, *Jurassic Park*), desidratados (como as múmias) ou congelados (como Otzi, o pequeno caçador encontrado nos Alpes austríacos) fornecem DNA de melhor qualidade.



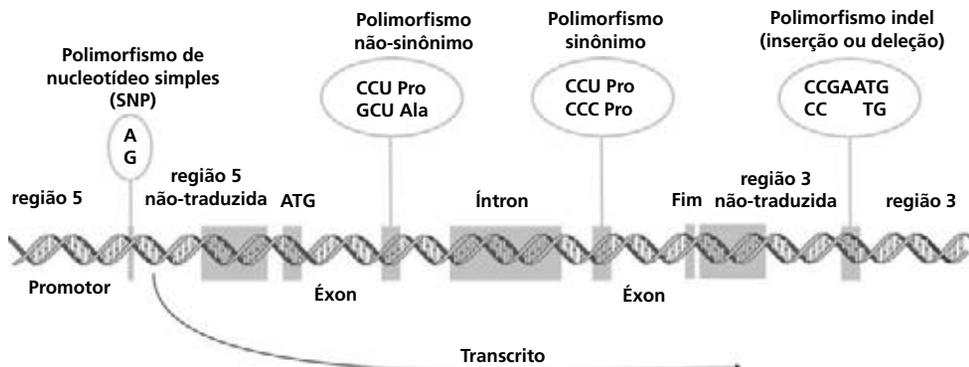
**Figura 25.2:** Exemplo de múmia desidratada de índio da América do Sul.

Assim, estudos genéticos de populações atuais utilizando os polimorfismos de DNA (regiões do genoma humano em que há diferenças entre indivíduos normais) são mais confiáveis cientificamente. Essa é a mesma técnica adotada em testes de determinação de paternidade, criminalística molecular (forense) e mapeamento de genes.

## MARCADORES GENÉTICOS NA RECONSTRUÇÃO DA HISTÓRIA DAS POPULAÇÕES HUMANAS

A existência de diferentes tipos de polimorfismo de DNA, classificados de acordo com sua natureza molecular e localização no genoma, possibilita diversos estudos em humanos. Os polimorfismos em cromossomos não-sexuais ou autossomos são ótimos marcadores de individualidade. Como todos temos duas cópias de cada autossomo, e as cópias de cada par trocam genes (recombinam-se) a cada geração, as combinações são inumeráveis, impedindo que duas pessoas tenham o mesmo genoma. Entretanto, apesar de esses tipos de polimorfismo serem muito eficientes na distinção entre dois indivíduos, a maioria é incapaz de distinguir a etnia ou de permitir inferências a respeito das características físicas dos mesmos, devido a estarem presentes na maioria das populações humanas.

O tipo de variação mais comum encontrado ao longo do genoma humano é aquele que se refere à alteração de um único nucleotídeo (do inglês *Single Nucleotide Polymorphisms*-SNPs; este tipo de mutação chama-se pontual), sendo o restante atribuído a inserções ou deleções de um ou mais nucleotídeos, a polimorfismos repetitivos de tamanho (mini e microssatélites, seqüências de dois ou mais nucleotídeos repetidas dezenas de vezes) ou rearranjos gênicos (lembra-se das alterações cromossômicas estruturais – translocações, isocromossomos etc?). Veja alguns exemplos na **Figura 25.3**.



**Figura 25.3:** Tipos de polimorfismos de DNA em nível de pares de bases individuais.

Apesar do eficiente sistema de mecanismos de reparo do DNA, mutações nucleotídicas podem criar variações neutras normais ou alelos doentes nos seres humanos. Estima-se que, em média, dois indivíduos diferem entre si cerca de 1 a cada 2.000 nucleotídeos, o que nos permite inferir que dois genomas diplóides contendo aproximadamente 3,2 bilhões de pares de bases podem alcançar cerca de três milhões de diferenças de bases. Esta variabilidade é ressaltada por fatores genômicos (recombinação e taxa de mutação), populacionais (migração e variações no tamanho da população) e por seleção natural.



### ATIVIDADE 2

Qual a principal diferença entre o DNA extraído de uma amostra fresca (sangue, por exemplo) e o de uma amostra de tecido mumificado?

---



---



---



---



---



---

### RESPOSTA

*O DNA extraído de tecidos mal preservados sofre degradação, sendo fragmentado em vários tamanhos. Essa degradação impede o uso dessas amostras para diversas técnicas de geração de marcadores moleculares.*

Porém, existem polimorfismos raros, evolutivamente recentes, que podem estar presentes em uma população e ausentes em outra. Estes marcadores foram denominados “privados”. Atualmente, são considerados como marcadores ‘população-específicos’ aqueles que possuem diferencial de frequências alélicas acima de 45%, sendo, na sua maioria, polimorfismos que distinguem a população africana das demais (euroasiáticas). Essas diferenças de frequência são mantidas, principalmente, por fatores seletivos que atuam diferentemente nas populações.

Nos últimos vinte anos, o número de polimorfismos população-específicos tem crescido substancialmente, sendo útil em estudos de Antropologia Forense (por meio da análise de DNA foi possível deduzir o

tipo de atividade, estágio de desenvolvimento cultural e outros detalhes de homínidos da época da múmia de Otzi, que estudamos anteriormente), Epidemiologia e Genética de Populações. Outra grande aplicação desses marcadores é no estudo de populações híbridas, permitindo a estimativa de seu grau de mistura, e na utilização destas em estudos de mapeamento de locos de doenças complexas por desequilíbrio de ligação.

Desde 1990, um esforço muito grande tem sido destinado a pesquisas que envolvem a busca de marcadores moleculares que sejam, sobretudo, específicos para cada um dos diversos grupos étnicos que compõem a espécie humana. Os principais seriam os africanos, europeus, asiáticos e ameríndios (índios americanos). Esses estudos encontraram seus maiores avanços na análise de segmentos genômicos que apresentam baixos níveis (ou completa ausência) de recombinação, como algumas regiões do cromossomo X e Y e o DNA mitocondrial (DNAMit) humano.

O DNAMit (DNA presente nas mitocôndrias, organelas celulares) e o cromossomo Y (cromossomo sexual presente apenas em homens) possuem transmissão uniparental, sendo o DNAMit transmitido maternalmente e o cromossomo Y, paternalmente. Com exceção da região pseudo-autossômica do cromossomo Y, estes dois sistemas são haplóides e estão livres de recombinação. A ausência de recombinação faz com que seus marcadores sejam transmitidos em blocos de genes, denominados haplótipos. Estes blocos permanecem inalterados em matrinhagens e patrinhagens até que ocorra uma mutação. As mutações ocorridas durante a evolução humana geram variações (polimorfismos) entre os haplótipos, que servem como marcadores de linhagem, importantes instrumentos para estudos de filogeografia (CAVALLI-SFORZA; FELDMAN, 2003), dando embasamento científico aos estudos da formação e evolução das diversas populações humanas.

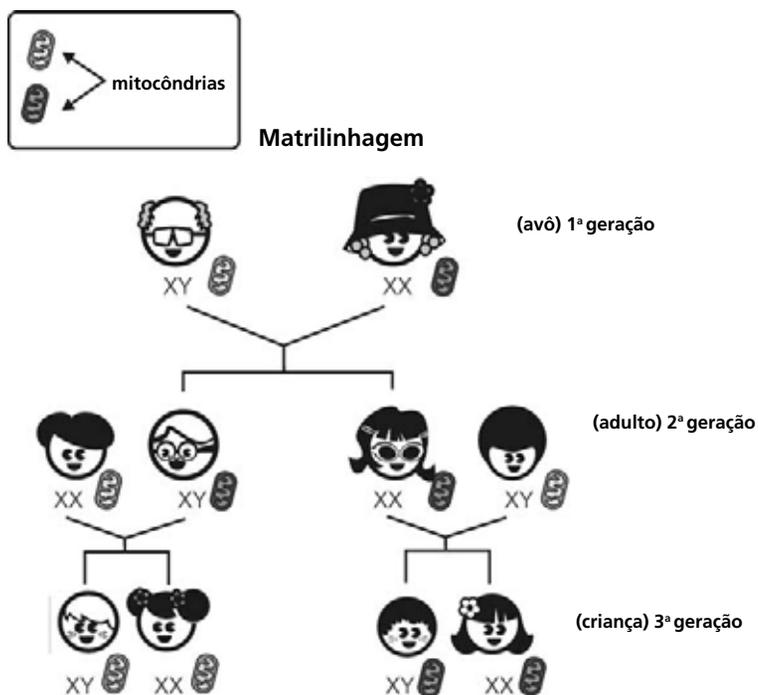


Figura 25.4: Padrão de herança matrilinear do genoma mitocondrial. O DNA mitocondrial é transmitido através do óvulo materno para filhos e filhas.

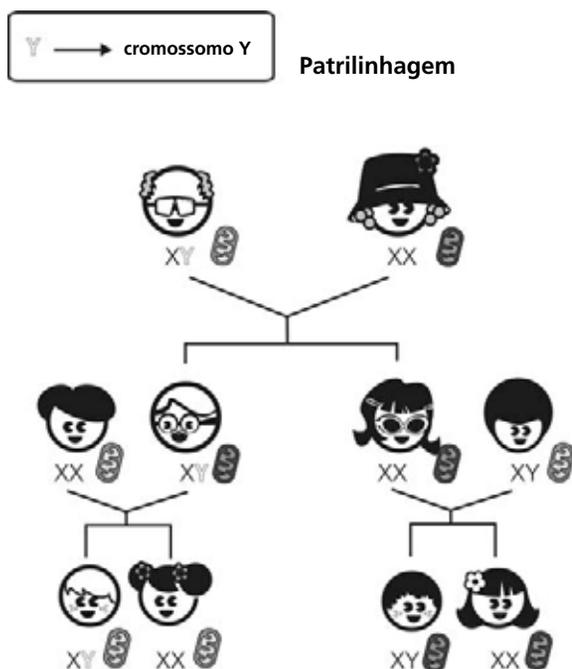
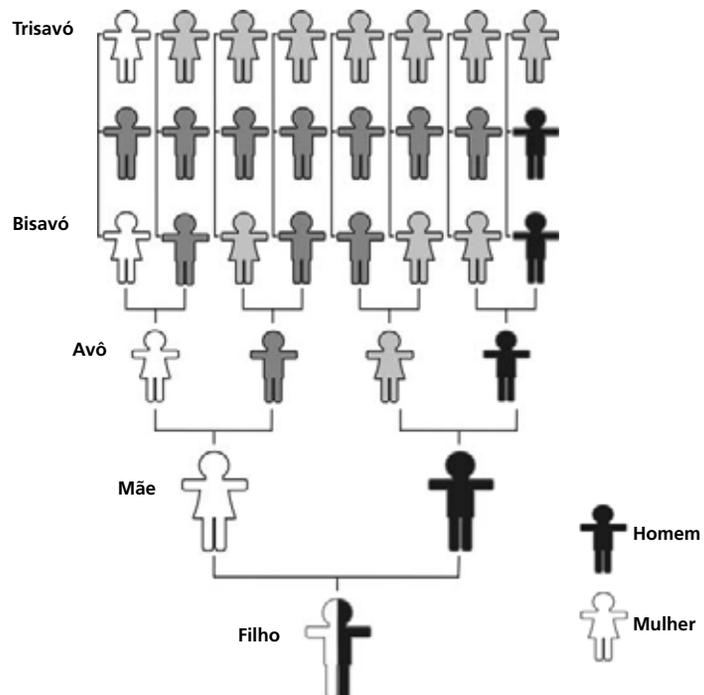


Figura 25.5: Padrão de herança patrilinear do cromossomo Y. O cromossomo Y é transmitido por meio do espermatozóide paterno apenas para filhos homens.

Entretanto, o que os marcadores de linhagem nos informam é uma parcela muito pequena da contribuição genética dos antepassados de um indivíduo que recebeu genes de quatro avós, oito bisavós, 16 trisavós, 32 tetravós e assim por diante (ver **Figura 25.6**). O estudo do haplótipo do cromossomo Y informa apenas sobre um desses antepassados do sexo masculino e o DNAmít sobre apenas uma antepassada do sexo feminino. A associação de estudos de haplótipos de DNAmít e do cromossomo Y (marcadores de linhagem) com estudos de marcadores autossômicos é de grande importância, permitindo uma análise mais precisa dos padrões demográficos das populações e da caracterização da verdadeira genealogia de um indivíduo.



**Figura 25.6:** Os marcadores de linhagem (o cromossomo Y – em cor sólida, e o DNA mitocondrial - em cor com preenchimento) fornecem uma fração muito pequena da informação genética de nossa genealogia, sendo analisado apenas um indivíduo de cada geração.



### ATIVIDADE 3

Um casal, Maria e João, teve cinco filhos: Ana, Manoel, José, Carolina e Pedro. Considere que Maria possui um polimorfismo raro em seu DNA mitocondrial, o mesmo acontecendo com João no cromossomo Y. Se cada filho do casal tem quatro netos, dois de cada sexo, quais netos herdaram os polimorfismos de Maria e de João?

---



---



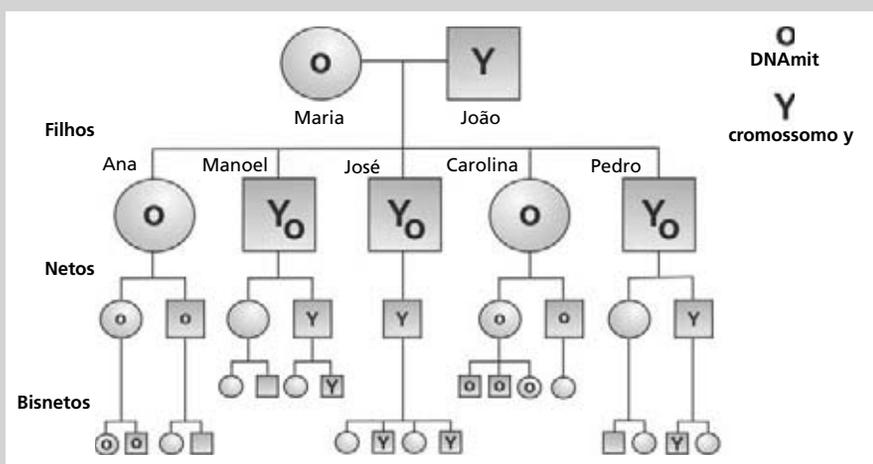
---



---

### RESPOSTA COMENTADA

Os netos e netas filhos de filhas de Ana e Carolina herdarão o polimorfismo raro do DNAmít de Maria. Os netos dos três filhos de Maria vão receber DNAmít de suas mães, que não são da família (não herdaram o sangue de Maria). Só os netos filhos de filhos homens de Manoel, José e Pedro herdarão o polimorfismo raro do cromossomo Y do pai (João). No total: cinco bisnetas e três bisnetos de Maria e João herdarão os polimorfismos. Na ilustração a seguir estão representados os filhos, netos e bisnetos de Maria e João e os tipos de moléculas herdadas, círculos representando o DNAmít e Y representando o cromossomo Y.



## TEMPO DE COALESCÊNCIA E GENEALOGIA DE GENES

Considere as seqüências de DNA de duas cópias de um mesmo gene. Eles podem ser dois alelos de uma única população ou de duas espécies aparentadas. Imagine que não houve recombinação e que

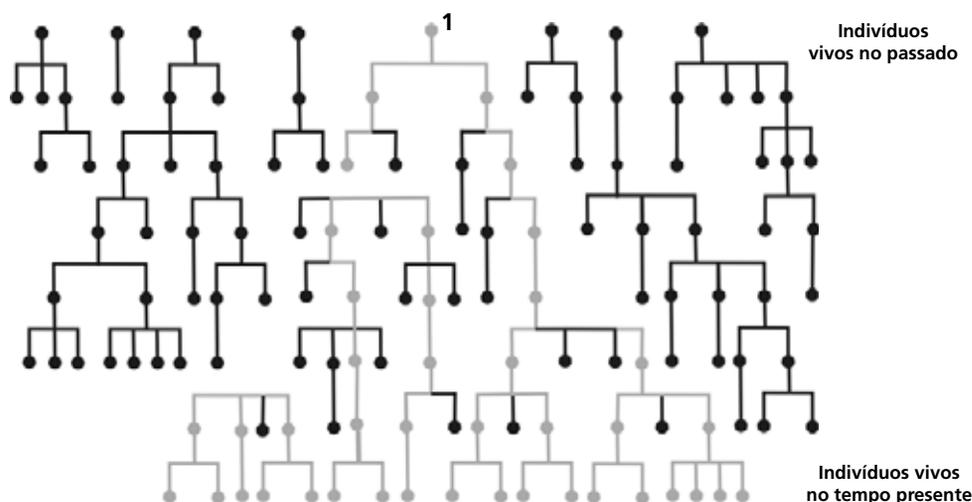
as mutações foram neutras. Este seria o caso, se o DNA fosse de mitocôndrias, cromossomo Y ou haplóides assexuados e se mutações não produzissem alterações das funções protéicas. Tais modificações seriam neutras.

As duas cópias do gene diferem em diversos sítios neutros. Em algum momento, no passado, quando ambas as cópias do gene derivaram de um ancestral comum, não havia diferenças entre elas. Quanto tempo levou para que as diferenças fossem acumuladas? Para realizar tal cálculo, precisamos admitir uma taxa de mutação constante, mas não precisamos criar suposições acerca do tamanho populacional ou sobre seleção de algum loco, pois mutações neutras se acumulam em genes a taxas que não dependem desses fatores. Outras importantes propriedades genéticas da população dependem do seu tamanho e da seleção; estas incluem o número de mutações que serão fixadas em toda a população e a quantidade de polimorfismo que existe em um dado momento. Mas o número de mutações que foram fixadas ao longo de uma única linhagem desde o ancestral comum depende somente da taxa de mutação e do tempo passado (HUDSON, 1990).

Taxas de mutação para nucleotídeos simples são de cerca de  $10^{-8}$  a  $10^{-9}$  por organismo por geração. Com esta informação, podemos utilizar a teoria neutra da evolução para estimar, com algum erro, há quanto tempo existiu o ancestral comum. O tamanho do erro depende do tamanho das seqüências de DNA e do número de mutações detectadas nas mesmas. Construimos a árvore a partir das pontas dos ramos no presente; então, voltamos no tempo, calculando quando os ramos coalescem em um ancestral comum. As árvores resultantes não são filogenias de espécies, mas genealogias de genes; o processo é chamado de coalescência, pois os cálculos fornecem a idade na qual as diferenças coalescem em uma mesma seqüência ancestral.



Reveja o conceito da Teoria da Coalescência na Aula 23 desta disciplina.



**Figura 25.7:** A análise de coalescência procura traçar linhagens regressivas até que elas coalesçam em um único indivíduo. O exemplo mostra herança uniparental que pode ser traçada usando marcadores de linhagem (DNAMit ou cromossomo Y). Todas as populações existentes no presente podem ser traçadas regressivamente até um único indivíduo 1. Muitos outros indivíduos podiam estar vivendo na mesma época que 1, mas nenhum destes transmitiu seu DNA à geração presente. Usando este tipo de abordagem com haplótipos de DNAMit ou marcadores do cromossomo Y, estima-se que o ancestral comum a todos os seres humanos existiu há cerca de 200 mil anos.

Uma vez que uma genealogia confiável é obtida, o número de mutações separando o ancestral molecular de seus descendentes, junto à suposição de um relógio molecular, pode ser utilizado para datar quando existiu tal ancestral. Genealogias confiáveis nos permitem comparar polimorfismos novos e antigos. A idade dos polimorfismos dos genes pode ser tanto maior quanto menor for a idade do ancestral comum a duas espécies.

## POLIMORFISMOS DO DNAMIT

Vamos ver com mais detalhes as variações dos marcadores de linhagens.

A heterogeneidade do DNAMit vem sendo caracterizada em praticamente todas as populações humanas. Foi demonstrado que esse pequeno segmento do genoma humano é capaz de apresentar polimorfismos ou mutações que estão relacionados à origem etnogeográfica dos indivíduos. Isso se deu graças às suas características peculiares, como a herança exclusivamente materna associada a uma alta taxa de mutação.

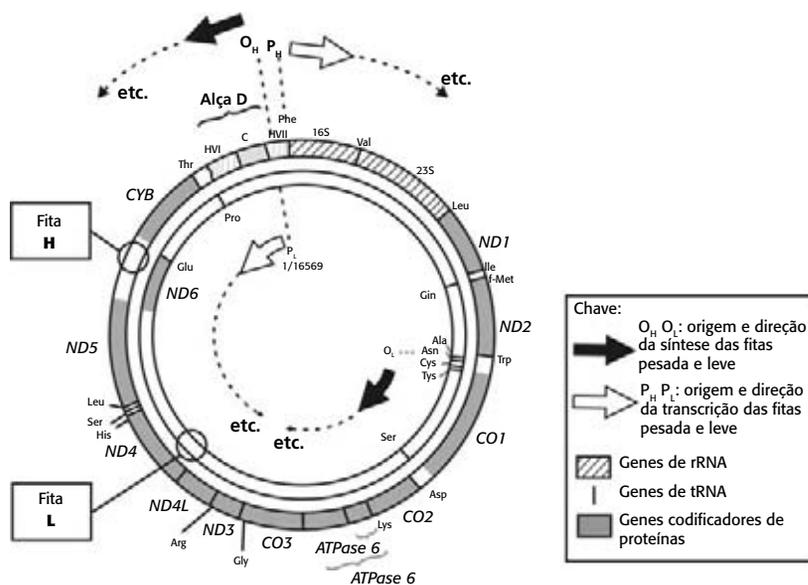
A mitocôndria é uma organela citoplasmática relacionada com a produção da maior parte da energia nas células não-fotossintetizantes, e possui seu próprio genoma. As células humanas contêm algumas centenas de mitocôndrias que se autoduplicam e, durante a divisão mitótica, segregam-se ao acaso entre as células-filhas. Cada mitocôndria apresenta até dez cópias de um cromossomo circular, o cromossomo mitocondrial.



Reveja as informações sobre as mitocôndrias, que você já estudou neste curso de Biologia. Especialmente, releia as aulas correspondentes das disciplinas de Biologia Celular e Bioquímica.

Com 16.569 pares de bases, o DNA mitocondrial humano foi o primeiro genoma mitocondrial a ser seqüenciado na sua totalidade e interpretado em relação ao seu conteúdo gênico. Seus genes não possuem íntrons e apresentam pouco espaço intergênico. São 37 genes, que codificam 2 RNA ribossômicos, 22 RNA transportadores e 13 polipeptídeos envolvidos no processo de fosforilação oxidativa (ver **Figura 25.8**).

O DNAmít humano possui duas regiões com características evolutivas diferentes. A taxa de evolução da região codificadora do DNAmít humano é cerca de 10 a 12 vezes maior que a observada em genes nucleares de função homóloga. A região-controle ou alça D, localizada entre os genes dos RNAt para os aminoácidos prolina (RNAt<sup>Pro</sup>) e fenilalanina (RNAt<sup>Phe</sup>), tem demonstrado ser ainda menos conservada, apresentando uma variabilidade nucleotídica 3 a 5 vezes maior que as outras partes da molécula. Essa alta variabilidade se concentra nas adjacências das extremidades 5'e 3' da alça D, denominadas Segmentos Hipervariáveis I e II, sendo a região central mais conservada.



**Figura 25.8:** Mapa estrutural do genoma mitocondrial humano. A transcrição da fita pesada (H) origina-se a partir de dois promotores, agrupados como PH, localizados na região da alça D (também chamada de região-controle do DNA mitocondrial). A transcrição a partir desses promotores ocorre no sentido horário; a transcrição a partir do promotor PL da fita leve (L) ocorre no sentido anti-horário. 1/16569 define o primeiro e o último nucleotídeo da fita leve. Cerca de 90% da seqüência do DNA-mit humano são transcritos em algum produto gênico, estando, em sua maioria, relacionados com a síntese de componentes catalíticos da fosforilação oxidativa. A alça D é delimitada pelos genes dos RNAt para os aminoácidos prolina (RNAt<sup>Pro</sup>) e fenilalanina (RNAt<sup>Phe</sup>), entre os nucleotídeos 16023 e 577. ATPase 6, ATPase 8, CO1 a CO3 (três subunidades da citocromo c oxidase), ND4L e ND1 a ND6 (sete subunidades da NADH-desidrogenase) e CYB (citocromo b) são os 13 genes codificadores de polipeptídeos. HV1 e HVII são os segmentos hipervariáveis I e II da alça D, sendo C sua região central mais conservada.

Os principais fatores envolvidos na geração da diversidade genética do DNAmít parecem ser sua localização na matriz mitocondrial em contato com a membrana mitocondrial interna, o local dos processos de transferência de elétrons da cadeia respiratória (estaria exposto constantemente ao elevado fluxo de agentes mutagênicos do tipo radicais livres, resultantes do metabolismo incompleto do oxigênio) e a ausência de proteção por proteínas do tipo histonas, que torna o DNAmít mais susceptível ao “estresse oxidativo”, o que não ocorre com o DNA nuclear.

Uma quantidade exorbitante de estudos sobre a variabilidade do DNAmít foi publicada na década passada. Entretanto, pouca atenção foi centrada na tentativa de se entender como essas propriedades foram adquiridas e mantidas. A extensão da nossa ignorância foi revelada quando o dogma da herança estritamente materna do DNAmít foi

questionada em estudos da herança mitocondrial em camundongos e *Drosophila*. Os trabalhos, baseados na geração de híbridos interespecíficos envolvendo retrocruzamentos, demonstraram um acúmulo de baixos níveis de DNAmít paterno, da ordem de 0,001% a cada geração. Esta pequena contribuição paterna mostrou-se consistente com a quantidade relativa de DNAmít materno e paterno no zigoto, imediatamente após a fertilização. Entretanto, como esses estudos basearam-se em cruzamentos interespecíficos, uma explicação seria a existência de um mecanismo espécie-específico, de reconhecimento seletivo, que destruiria o DNAmít paterno e que estaria alterado em híbridos interespecíficos. Essa teoria recebeu suporte com uma série de experimentos nos quais se conseguiu demonstrar que, em cruzamentos intraespecíficos, praticamente todas as mitocôndrias do gameta masculino desaparecem quase imediatamente após a fertilização, garantindo a fidelidade da herança exclusivamente materna. A herança biparental permitiria processos de recombinação entre os dois genomas mitocondriais, o que teria grande impacto na maneira de se interpretar os padrões de variabilidade do DNAmít.

## **O DNA MITOCONDRIAL COMO IMPORTANTE ALIADO NA RECONSTITUIÇÃO DA HISTÓRIA EVOLUTIVA HUMANA**

Duas metodologias principais têm sido utilizadas para se avaliar direta ou indiretamente as variações da seqüência do DNA mitocondrial humano. Estas técnicas consistem no seqüenciamento das porções mais variáveis da molécula de DNAmít, os segmentos hipervariáveis I e II da região-controle, e análises de RFLP (do inglês *Restriction Fragment Length Polymorphism*) de toda a molécula.

Após estabelecer a natureza e a prevalência das mutações em cada população humana, análises filogenéticas permitiram a definição de conjuntos de haplótipos de DNAmít denominados haplogrupos de DNAmít, que são utilizados como marcadores genéticos na identificação da origem etnogeográfica de cada indivíduo.

O melhor exemplo de reconstrução da evolução a partir do DNA mitocondrial foi dado, em 1987, pelo grupo de Allan Wilson, na Universidade da Califórnia. Eles estudaram RFLPs no DNA mitocondrial de 147 indivíduos de várias origens geográficas e elaboraram uma árvore filogenética, a qual apontava apenas um ancestral comum: o DNA mitocondrial de uma mulher

que teria vivido na África há cerca de 200 mil anos. Embora a metodologia estatística desse estudo tenha sido posteriormente criticada e a estimativa de idade reduzida para aproximadamente 150 mil anos, a hipótese do surgimento do homem moderno foi corroborada por diversos outros estudos, que caracterizando padrões de DNAmít em todas as populações humanas demonstraram que toda a sua variabilidade teria sido originada na África, a partir de uma única linhagem mitocondrial ancestral. Há aproximadamente 80-50 mil anos teriam iniciado as ondas migratórias das populações ancestrais e a colonização de todos os outros continentes. Esta hipótese é comumente conhecida como “Eva mitocondrial”.

As linhagens de DNA mitocondrial de todo o mundo dividem-se em três grandes conjuntos, os super-haplogrupos L1, L2 e L3. Os dois primeiros são especificamente africanos, enquanto o último ocorre em todos os continentes, mas pode ser dividido em haplogrupos típicos de populações africanas, européias, asiáticas e ameríndias.

A variabilidade de DNAmít nas populações asiáticas e nativo-americanas vem sendo extensivamente estudada. Estes estudos têm fornecido informações importantes sobre o povoamento das Américas. Acredita-se atualmente que a migração de populações asiáticas através do estreito de Bering durante a última era Glacial (cerca de 10-30 mil anos atrás) teria permitido o povoamento inicial das Américas. Os haplogrupos A, B, C e D, todos pertencentes ao super-haplogrupo L3, foram predominantemente encontrados nas tribos indígenas americanas já analisadas, o que suporta a hipótese de que as linhagens ancestrais destes haplogrupos deram origem a mais de 95% de todos os DNAmít nativo-americanos.



#### **ATIVIDADE 4**

Que tal tentar obter mais informações sobre a “Eva mitocondrial”, esta fêmea que teria originado todos os haplogrupos de DNAmít dos humanos modernos? Utilize sistemas de busca da internet para encontrar artigos ou reportagens.

#### **COMENTÁRIO**

*Esta atividade não tem resposta e deve ser realizada no pólo.*

## POLIMORFISMOS DO CROMOSSOMO Y

O cromossomo Y humano tem três partes distintas (Figura 25.9): duas pequenas regiões, nas extremidades dos dois braços, chamadas regiões pseudautossômicas e que apresentam homologia (mesmos genes na mesma seqüência) com o cromossomo X; e uma outra parte, que representa mais de 90% do cromossomo, é exclusiva do Y e não sofre recombinação. Os grupos de genes (haplótipos) são transmitidos de forma inalterada de pai para filho por gerações e gerações.

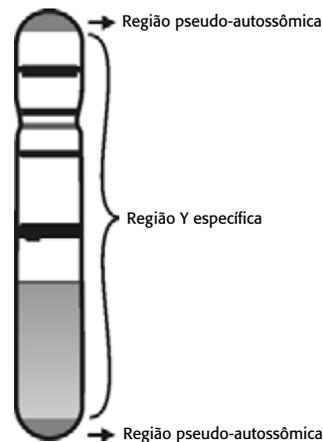


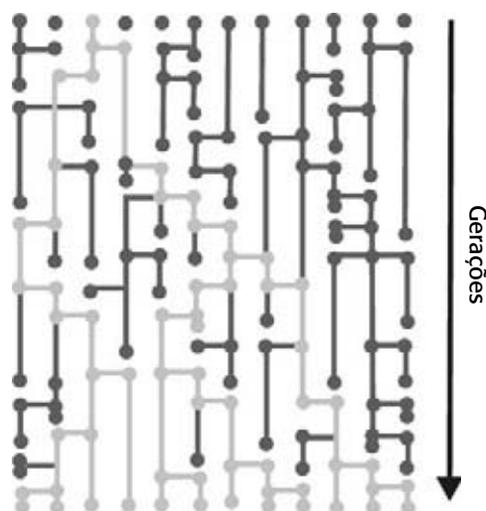
Figura 25.9: Principais locos do cromossomo Y.

Para identificar os diferentes haplótipos, é necessário estudar polimorfismos de DNA no cromossomo Y e considerar que esses podem possuir velocidades evolutivas diferentes.

Os polimorfismos de evolução lenta, ou UEPs (do inglês *Unique Event Polymorphisms*), indicam eventos mutacionais únicos e podem ser de dois tipos: os que resultam da mudança de um só nucleotídeo da seqüência do DNA (SNPs); e os decorrentes da inserção de uma seqüência curta de nucleotídeos, um retroposon, em uma determinada posição no cromossomo. A identificação desses polimorfismos é muito útil para a reconstrução da história de migrações em populações humanas.

Um exemplo foi a comprovação de que a maioria dos indígenas das Américas descende de populações da área central da Sibéria, na Ásia (SANTOS *et al.*, 1999). O estudo de polimorfismos do cromossomo Y de ameríndios de 18 tribos, da Argentina até os Estados Unidos, permitiu identificar apenas um haplótipo na grande maioria deles. Esses dados reforçaram a noção de que os ameríndios das três Américas são provenientes da migração de uma única população asiática na qual esse haplótipo era o mais freqüente (o “haplótipo fundador”).

Seria possível usar esse haplótipo para encontrar a população asiática de onde ele veio? Santos e colaboradores (1999) realizaram estudos genéticos em DNA de centenas de homens de inúmeras populações de todo o mundo, com ênfase especial em populações da Sibéria e da Mongólia, usando 30 UEPS do cromossomo Y humano. Estes autores descobriram que duas populações que habitam em regiões adjacentes na Sibéria Central eram mais similares aos ameríndios: os Ketis (da bacia do rio Yenissey) e os Altai (das montanhas Altai). Tais dados apontam para essa região siberiana como o berço mais provável dos ameríndios.



**Figura 25.10:** Genealogia baseada em marcadores no cromossomo Y. Em cada geração, alguns cromossomos Y são transmitidos para os filhos e outros são perdidos, o que significa que, após grande número de gerações, todos os cromossomos Y sobreviventes provavelmente serão descendentes de um único ancestral.

Os estudos filogeográficos que usam o cromossomo Y baseiam-se na teoria de que os haplótipos existentes hoje derivam de um haplótipo ancestral que estaria presente entre os primeiros *Homo sapiens* e que são, ainda hoje, encontrados em bosquímanos Kung, que vivem no sul da África. À medida que os homens migraram para novas regiões, o conjunto inicial de genes foi sendo alterado por mutações, o que gerou novos haplótipos, cada um comportando-se como uma linhagem evolutiva independente. Em geral, quanto mais antigo o haplótipo, maior sua distribuição geográfica.



### ATIVIDADE 5

Uma das mais importantes revistas de divulgação de pesquisas científicas é a *Nature*. No ano de 2003, esta revista teve vários artigos do volume 423 (19 de junho) dedicados às novíssimas descobertas sobre os genes e o papel do cromossomo Y na evolução do homem. Realize uma busca na internet e procure reportagens em português sobre essas descobertas.

### COMENTÁRIO

*Esta atividade deve ser realizada no pólo. Uma dica é o sítio <http://uvnt.universidadevirtual.br/ciencias/genetica/cromossomoy.htm>.*

## A COLONIZAÇÃO PRÉ-HISTÓRICA DO CONTINENTE AMERICANO

Sabe-se que entre 35 mil e 12 mil anos atrás, períodos de glaciação teriam feito o mar descer cerca de cinquenta metros do nível atual. A faixa de terra chamada Beríngia teria, assim, aflorado em vários momentos desse período, permitindo a passagem a pé da Ásia para a América. Em outros momentos, como no intervalo entre 15 mil e 19 mil anos atrás, o excesso de frio teria provocado a junção de geleiras ao norte da América do Norte, impedindo novamente a passagem de andarilhos. Nos últimos 12 mil anos, uma temperatura mais amena teria interposto o mar entre os dois continentes. Em vista disso, é tradicionalmente aceita a hipótese de migrações terrestres vindas do nordeste da Ásia, espalhando-se de norte a sul pelo continente americano.



**Figura 25.11:** Beríngia, faixa de terra conectando as regiões que hoje conhecemos como Rússia e Alasca.

Há considerável controvérsia sobre as datas e o número de ondas migratórias para o povoamento das Américas. Pesquisadores defendem a ocorrência de uma, duas, três e até mesmo quatro ondas migratórias distintas. O modelo mais aceito atualmente defende a existência de três ondas. Uma primeira, que teria ocorrido há 12 mil anos, composta por elementos mongolóides, ancestrais da maior parte dos americanos nativos atuais, tanto da América do Norte quanto das Américas Central e do Sul. Uma segunda onda migratória, que teria ocorrido há oito mil anos, teria sido representada pelos Na-Dene, e teria originado um grupo de populações nativas atuais restrito à costa noroeste dos Estados Unidos (formado pelos navajos, apaches, dentre outros). Por fim, uma terceira onda migratória teria ocorrido entre quatro e seis mil anos, representada pelos esquimós-aleutas, e teria originado os atuais habitantes das regiões periárticas.

No Brasil, os sítios arqueológicos da região de Lagoa Santa (município de Santana do Riacho, MG), onde foram encontrados restos humanos do que se convencionou chamar de "Homem de Lagoa Santa", têm despertado grande interesse na comunidade científica. Estudos morfométricos e craniométricos realizados nesses espécimes indicaram uma origem diferente daquela sugerida para as demais populações nativo-americanas. O Homem de Lagoa Santa parece não ter compartilhado o padrão "mongolóide" de formato craniano, característico das demais populações ameríndias, apresentando maior semelhança às características negróides encontradas em populações ancestrais do sul da Ásia e da Austrália. Assim, o bioantropólogo Walter Neves, do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, e seus colaboradores sugerem a ocorrência de uma onda migratória "extra", anterior, responsável pela origem das populações pré-históricas de Lagoa Santa, perfazendo um total de quatro ondas.

Não se sabe o grau de inter-relação do "Povo de Lagoa Santa" com os demais ameríndios, tampouco se pode afirmar que esta inter-relação tenha ocorrido ou não. Uma vez que a forma mongolóide é predominante em todo o continente, inclusive entre os achados arqueológicos mais recentes (a partir de oito mil anos), acredita-se que essa população tenha sido extinta. Por outro lado, outros autores sugerem que tribos indígenas mais recentes, como os botocudos do planalto brasileiro, pudessem representar os descendentes atuais do "Homem de Lagoa Santa".

Acredita-se que, ao final do século XV, a população nativa na América Latina poderia perfazer um total de 35 milhões, sendo aproximadamente 2,4 milhões no território brasileiro. Entretanto, esses números são alvo de grande controvérsia. O que se sabe é que a maioria das várias etnias se localizava na região da Amazônia, Brasil Central e costa nordeste.

Os primeiros homens brancos a ficarem no Brasil foram quatro integrantes da frota de Cabral, e a eles seguiram, no período de 1501-1532, outros tantos “habitadores”, em sua maioria degredados, desertores ou naufragos. A partir do ano de 1532, novas levas de portugueses começaram a entrar maciçamente no Brasil, intensificando a ocupação, exploração e colonização do Brasil e, para tal, foram imprescindíveis as alianças entre os nativos (conhecedores da terra, do que plantar e quando colher) e os visitantes, que precisavam sobreviver a um ambiente novo, inóspito e tropical, para explorar suas riquezas.

Os primeiros brasileiros nasceram filhos de pai europeu e mãe ameríndia (o modelo di-híbrido). Este processo de miscigenação era intensificado pela imigração insignificante de mulheres portuguesas, além do costume vigente entre as tribos indígenas de oferecerem mulheres aos visitantes. A Coroa portuguesa, que tolerava relacionamentos entre portugueses e índias desde o início da colonização, passou a estimular casamentos entre eles, oficializados por um alvará de lei emitido em 4 de abril de 1755 pelo marquês de Pombal. A idéia era, aparentemente, a de povoar o Brasil, garantindo sua ocupação (PENA *et al*, 2000).



Figura 25.12: Modelo di-híbrido. Casal português e índia.

Não se sabe ao certo quando foi que o primeiro negro africano desembarcou no Brasil, mas não se descarta a possibilidade de ter havido algum, ou alguns, entre os tripulantes da esquadra de Cabral, uma vez que Portugal já comercializava escravos nas costas africanas antes de 1500. No entanto, os escravos africanos começaram a ser sistematicamente introduzidos na economia brasileira a partir da segunda metade do século XVI, provenientes de diversas colônias portuguesas na África. As levas de escravos africanos eram impressionantes, dada a necessidade de explorar as novas riquezas brasileiras: cana-de-açúcar, ouro, diamante e café, principalmente nas regiões nordeste e sudeste do país. Dados históricos sugerem que entre os anos de 1551 e 1850 (quando o tráfico de escravos foi teoricamente abolido) mais de 3,5 milhões de negros africanos haviam sido trazidos para o Brasil, principalmente, da costa ocidental da África.

O processo de miscigenação, que se iniciou com os índios já nos primeiros anos de ocupação, logo se estendeu aos escravos africanos, dando início ao modelo tri-híbrido da formação do povo brasileiro: de pai europeu (principalmente português) e mãe ameríndia ou africana. Estes três grupos viveram juntos, praticamente sem a presença de outros imigrantes europeus, até o início do século XIX. Entretanto, ainda em meados do século XVII, depois das guerras com a Holanda, alguns milhares de estrangeiros (holandeses, alemães e napolitanos) ficaram no norte do Brasil, e algumas centenas de holandeses aprisionados na África foram alocados nas terras e plantações do Rio de Janeiro. Nessa época, havia também alguns espanhóis no estado de São Paulo.



Figura 25.13: Modelo tri-híbrido. Homem português entre índia e negra.

O apogeu do processo imigratório europeu não ocorreu, como seria de se esperar, durante o período colonial. Nos primeiros dois séculos de colonização vieram para o Brasil cerca de 100 mil portugueses, com média de 500 imigrantes por ano. A descoberta das minas de ouro aumentou, no século XVIII, a imigração espontânea de aventureiros portugueses, que se espalharam com paulistas, baianos e fluminenses nos planaltos do interior. Estima-se que aproximadamente 500 mil portugueses tenham chegado ao país até 1808.

Após a abertura dos portos brasileiros às nações amigas, na segunda metade do século XIX, houve uma entrada maciça de populações de diversas partes do mundo. Portugal continuou a ser a principal fonte de imigrantes europeus, seguido pela Itália, Espanha, Alemanha, além de Japão, Síria e Líbano (IBGE, 2000). À medida que o número de escravos diminuía, a necessidade de trabalhadores livres aumentava, e a esperança de melhor salário, com as facilidades oferecidas pelos dirigentes das províncias brasileiras, atraía mais imigrantes estrangeiros. Assim, no período de 1872-1950, houve um aumento de 38 para 62% do contingente branco no Brasil.



**Figura 25.14:** Chegada de brancos europeus, sírios, libaneses e japoneses.

Esses diversos grupos de imigrantes distribuíram-se diferentemente pelos oito milhões e 500 mil quilômetros quadrados do território brasileiro. Cita-se, como exemplo, o estado de São Paulo, que recebeu o maior número de imigrantes, sendo grande parte de italianos, espanhóis, japoneses e alemães. O Rio de Janeiro recebeu um grande número de italianos e espanhóis, enquanto o Rio Grande do Sul e Santa Catarina receberam predominantemente alemães e alguns italianos.

Dados preliminares do Censo 2000, apurados pelo IBGE, mostram que o Brasil tem hoje uma população de 169.544.443 habitantes, distribuída pelas regiões Norte, Nordeste, Sudeste, Sul e Centro-Oeste. Assim, num espaço de tempo de 500 anos, o Brasil, além de permitir a manutenção de grupos humanos relativamente isolados (tribos indígenas e comunidades africanas remanescentes de quilombos), conseguiu abrigar uma multiplicidade de grupos populacionais de diferentes origens etnogeográficas, onde o fluxo gênico entre eles foi possibilitado e até mesmo incentivado.

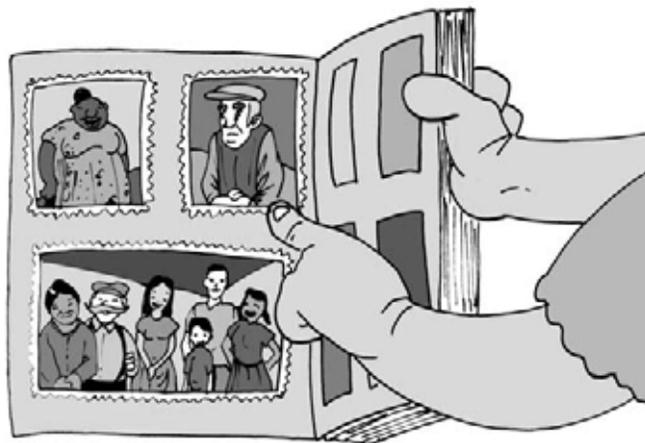
## **ANÁLISE DA VARIABILIDADE GENÉTICA DA POPULAÇÃO BRASILEIRA**

Grande parte dos estudos que tentaram caracterizar a diversidade genética dos brasileiros foi realizada em populações autóctones: ameríndios nativos, principalmente da região amazônica, ou em isolados populacionais remanescentes de antigos quilombos formados por descendentes africanos. A variabilidade genética dos brasileiros de pele branca, os descendentes dos colonizadores e imigrantes europeus, foi abordada em trabalhos que se concentraram em análises de sistemas protéicos convencionais e foram realizados, na sua maioria, nas regiões Norte e Sul do país.

O grupo do professor Sérgio Pena (Universidade Federal de Minas Gerais) decidiu mapear, em populações urbanas de brasileiros brancos, as distribuições espaciais das linhagens genealógicas ameríndias, europeias e africanas que contribuíram para a composição da população brasileira em um contexto histórico. A fim de avaliar indivíduos com ampla distribuição geográfica no país, foram selecionadas 200 amostras de DNA de indivíduos distribuídos uniformemente entre as regiões Norte, Nordeste, Sul e Sudeste do Brasil. Os inúmeros avanços na caracterização

dos haplogrupos continente-específicos de populações africanas, asiáticas, européias e ameríndias fizeram com que a alocação de determinado haplótipo ou linhagem de DNAmít ou do Y em um desses grupos permitisse a identificação de sua origem geográfica ancestral.

Foram analisadas as contribuições maternas e paternas desses brasileiros, por meio da determinação da origem das linhagens mitocondriais e do cromossomo Y encontradas nas amostras de DNA. Os resultados encontrados corroboram os dados históricos e sociológicos a respeito da miscigenação direcional durante a formação da população brasileira atual. O estudo filogeográfico dos polimorfismos do cromossomo Y permitiram deduzir que a maioria das patrinhagens brasileiras é de origem européia (90%), muito semelhantes aos padrões portugueses (CARVALHO-SILVA *et al.*, 2001). Ao contrário do revelado pelo estudo do cromossomo Y, as linhagens de DNA mitocondrial tiveram, para todo o Brasil, uma distribuição de origens geográficas bem mais uniforme: 33% das linhagens foram identificadas como ameríndias, 28% linhagens africanas e 39% européias. Uma alta variabilidade de haplótipos foi encontrada tanto em DNAs mitocondriais quanto em cromossomos Y, mas com variações consideráveis de região para região, o que corrobora a história de colonização de cada uma (PENA *et al.*, 2000).



**Figura 25.15:** Os ancestrais dos brasileiros brancos são índios e negros.

Os resultados confirmaram estudos sociológicos da união de homens europeus com mulheres índias e africanas. O fato de terem sido encontradas 33% de matrilineagens autóctones permite-nos calcular que cerca de 45 milhões de brasileiros possuem DNA mitocondrial originário de ameríndios. Em outras palavras, embora desde 1500 o número de nativos no Brasil tenha se reduzido a aproximadamente 10% do original (cerca de 2,4 milhões para 325 mil), o número de pessoas com DNA mitocondrial ameríndio aumentou dez vezes. Esta riqueza de perfis de DNAs mitocondriais nos brasileiros brancos faz da população urbana um rico reservatório de linhagens mitocondriais que poderiam ter sido perdidas com a dizimação de grande parte das etnias nativas da era pré-cabralina.



#### ATIVIDADE 6

Você entendeu a grande descoberta feita pelo grupo do Dr. Sérgio Pena em brancos brasileiros? Até a publicação de seu trabalho, a maioria das pessoas achava que por ser branco deveria ser obrigatoriamente descendente "puro" de europeus. Em outras palavras, estes indivíduos acreditavam que não tinham sangue de negros e muito menos de índios em suas ascendências. Como foi provado que os brasileiros brancos têm sangue de índios e negros na sua composição genética?

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

#### COMENTÁRIO

*Por meio dos estudos combinados de haplótipos mitocondriais e do cromossomo Y dos brancos brasileiros. Um brasileiro branco só é descendente de mãe europeia se possuir haplótipos mitocondriais de linhagens maternas da Europa. Este não é o caso da maior parte dos brasileiros que possuem haplótipos de DNAm de índias e negras. Em relação aos haplótipos do cromossomo Y, apenas 10% não são de origem europeia, indicando que os brasileiros brancos são descendentes de homens europeus que geraram filhos com mulheres negras ou índias.*

## CONCLUSÃO

Com base no estudo dos haplótipos de DNAs mitocondriais, os resultados demonstraram que a quase totalidade (provavelmente mais de 90%) das patrilinhagens dos brancos brasileiros é de origem européia, mais especificamente portuguesa, enquanto a maioria das matrinhagens (aproximadamente 60%) é de origem ameríndia ou africana.

Estes resultados evidenciam que a miscigenação contribuiu para a formação de um povo, e não de uma raça. A palavra “raça” perde o significado a partir do momento em que se prova que não há diferença entre as células do branco, do negro, do índio ou do amarelo. Com o povoamento dos continentes, o homem sofreu mudanças evolutivas para se adaptar às condições climáticas da época, e essas mutações foram herdadas por sua descendência.

Assim, se muitos “brancos” brasileiros soubessem que possuem o DNA mitocondrial de índios ou africanos e tomassem consciência do quanto é importante valorizar a riqueza genética que constitui o nosso povo, com certeza isto seria o prenúncio de um século XXI mais justo para todos.

## RESUMO

O homem moderno, *Homo sapiens*, migrou da África para a Ásia e desta para as Américas através do estreito de Bering. A análise de marcadores moleculares permite reconstruir essas rotas de migração por meio de amostras de DNA dos habitantes atuais. Os mais utilizados marcadores moleculares de linhagem são o DNA mitocondrial, de herança matrilinear, e o cromossomo Y, de herança patrilinear. Pesquisadores brasileiros determinaram que a população do Brasil apresenta uma contribuição preferencial de linhagens paternas européias e maternas indígenas e africanas.

## ATIVIDADES FINAIS

1. Em um caso de paternidade, um possível herdeiro, fruto de uma relação não oficializada, requer uma herança do pai falecido. Considerando que a família do suposto pai não se oponha a fornecer amostras de sangue para confirmar ou refutar o parentesco, qual(is) amostra(s) deveria(m) ser essencial(is) nesta análise: avó paterna, avô paterno, tia por parte de pai, tio por parte de pai, meia-irmã por parte do pai e meio-irmão por parte do pai? Por quê?

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

### RESPOSTA

*Se o rapaz for mesmo filho do pai falecido, ele e todos os seus parentes do sexo masculino devem ter os mesmos haplótipos do ancestral mais antigo da família paterna, neste caso do avô. Os haplótipos do DNAmít são herdados da mãe do rapaz.*

2. Em um terremoto na cidade de Klobe, Japão, várias famílias morreram tragicamente. Os peritos em Medicina Forense precisaram identificar os corpos. Que tipo de ajuda os parentes deveriam fornecer aos peritos para análises de haplótipos de DNAmít e cromossomo Y?

---

---

---

---

### RESPOSTA

*Os parentes dos casais das famílias podem fornecer amostras de sangue e informações sobre a relação de parentesco das vítimas. Desta forma, é possível identificar as heranças matrilineares e patrilineares esperadas para cada pessoa falecida.*

## AUTO-AVALIAÇÃO

Você ficou com vontade de saber se tem sangue índio nas suas veias? É, na verdade somos todos primos, como dizia a personagem Lilo, do desenho animado *Stich*, o *filme*, da Disney. Talvez esse sentimento de parentesco nos ajude a conviver melhor uns com os outros. Caso você realmente queira saber mais sobre suas origens, procure na internet os grupos de pesquisadores brasileiros de evolução humana e ofereça uma amostra de sangue como voluntário. Quem sabe você é descendente de um rei africano ou de um grande cacique indígena?... Para aprofundar este assunto, busque na rede informações adicionais sobre a evolução do homem no Brasil.

## INFORMAÇÕES SOBRE A PRÓXIMA AULA

Na próxima aula, você vai estudar os conceitos de evolução gradual e equilíbrio pontuado. Vai descobrir como distinguir as duas hipóteses e relacionar seus principais defensores. Até lá!