



# Passado, presente e futuro da humanidade. O que a tecnologia nos promete?

A evolução molecular e suas aplicações

**Francisco M. Salzano**  
Professor Emérito  
Departamento de Genética  
Instituto de Biociências, UFRGS  
francisco.salzano@ufrgs.br

## Ciência e felicidade

### Conceituação e história

Émile Zola, em seu *Discours aux étudiants de Paris*, em 18 de maio de 1893, perguntou “A ciência prometeu a felicidade?”; e respondeu “Ela prometeu a verdade e a questão é saber se algum dia faremos felicidade com verdade”. Embora seja melhor não examinar o conceito de verdade, difícil de definir, a questão é interessante.

Há discussões sobre quando surgiu a ciência moderna e o porquê desse surgimento. Para que se possa considerar essa questão, naturalmente, é necessário caracterizá-la. Hooykaas (1987) indicou quatro pontos principais que a distinguem: 1. Ausência do princípio da autoridade; 2. Experimentalismo; 3. Visão mecanicista do mundo; e 4. Enfoque quantitativo. Não importa qual seja a opinião de pessoa influente na área, ela deverá sempre ser submetida ao crivo da experimentação, para buscar as causas naturais para os efeitos observados; após obtidos os dados, devem eles ser cuidadosamente quantificados, antes do estabelecimento de qualquer hipótese.

Merton (1942), por sua vez, indicou quatro normas que os cientistas deveriam seguir: 1. Universalismo; os resultados devem transcender época, local e ideologia; 2. Comunismo ou comunalismo; isto é, o conhecimento científico deve ser de domínio público; 3. Desinteresse; a busca ao saber deve estar livre de ambições de poder ou monetárias; 4. Ceticismo organizado; um ponto já salientado acima.

Estabelecido isso, pode-se retornar à pergunta anterior. De acordo com Hooykaas (1987), não é senão a partir de 1600, com a irrupção da filosofia mecanicista e das reformas astronômicas de Johannes Kepler (1571-1630) e Galileu Galilei (1564-1642), que se pode estabelecer o início da ciência

moderna. Esses desenvolvimentos, até certo ponto, estavam vinculados à nova visão do mundo proporcionada pelas Grandes Navegações. Embora o infante Dom Henrique não fosse cientista ou tivesse objetivos científicos, a Escola de Sagres contribuiu de maneira importante para o surgimento da ciência atual. Mas houve um período de incubação. A “revolução geográfica” precedeu a “revolução científica” em um século.

O desenvolvimento da ciência ocorreu de maneira vertiginosa. A palavra “cientista”, por exemplo, só foi primeiramente sugerida por William Whewell, em 1834 (Danielson, 2001). Jacob (1998) analisa esse processo de maneira geral, comparando-o com o desenvolvimento artístico. Deixando de lado esse último aspecto, que foge ao tema deste trabalho, verifica-se que, na ciência, segundo ele, ao fim do século 18 ocorreu uma completa mudança de perspectiva, com a internalização do interesse. Por trás da superfície visível dos organismos procurava-se a sua *organização*. O século 19 é atingido pelos furacões ocasionados por Charles Darwin (1809-1882) e Sigmund Freud (1856-1939), com revelações até então insuspeitadas sobre a natureza do mundo orgânico e da mente. Já o século 20 poderia ser caracterizado por uma série de palavras como instabilidade, caos, relatividade, quanta, indecidibilidade e indeterminação. Há uma ruptura com relação ao determinismo estrito, e uma nova visão sobre o processo evolucionário.

A palavra ciência pode ter diferentes significados. Ela pode transmitir a idéia relacionada a seu método, aos fatos e teorias que ela considera, ou à sua instituição social (isto é, as pessoas e organizações que “fazem ciência”). Em todos esses sentidos, no entanto, a ciência é um processo social (Levins & Lewontin, 1985). E que estrutura com-

plexa! Newman (2001) menciona que uma análise da base de dados MEDLINE, no período 1995-1999, fornece nada menos do que dois milhões de artigos científicos, com uma média de artigos por autor de 6,4, média de autores por artigo de 3,7, e de colaboradores por autor de 18,1. Na física de alta energia, há um artigo com 1.681 autores!

### Aplicações e resistência

Até que ponto a ciência e sua aplicação, a tecnologia, têm contribuído para o bem-estar e, portanto, para a felicidade humana? Um mundo absolutamente desprovido de ciência e tecnologia nos levaria a uma época praticamente pré-humana, com seres nus e totalmente desapeados para enfrentar um mundo físico e biológico ininteligível para eles, condicionando, portanto, um estado de pânico permanente. Isso não significa que não exista o que Roche (1986) denominou de efeitos perversos da ciência, como o crescimento logarítmico da população mundial, o aumento do desemprego devido à sua substituição pelas máquinas, a uniformidade tediosa na maneira de viver, ou a ampliação astronômica dos agentes poluentes. Mas, evidentemente, os benefícios superam, em muito, qualquer inconveniência.

Não há, portanto, qualquer justificativa racional para o presente movimento anticiência que assola a humanidade. Tem ele duas raízes bem delimitadas: o misticismo (revelações sobrenaturais, mesmo contrárias ao próprio bom senso, devem ser cegamente acatadas); e o que, na falta de melhor termo, poderia ser identificado como “naturalismo”, isto é, o conceito de que tudo o que é natural é bom. Enquadram-se nesta última categoria os conservacionistas extremos (que esquecem que o universo existe em um estado de contínua modificação); e

os contestadores ingênuos, que misteriosamente equacionaram, por exemplo, transgenia com capitalismo, esquecendo que essa técnica genética pode ser utilizada por qualquer cientista, de qualquer país, sob qualquer regime político, desde que ele esteja devidamente capacitado.

## Desvendando o passado

### *Defendendo-se do inimigo*

Um dos feitos mais espetaculares da moderna genética e da biologia molecular é a possibilidade de inferências cada vez mais precisas sobre o que aconteceu no nosso passado evolucionário. Exemplificarei esse enfoque com um processo dos mais fundamentais para os seres vivos: a defesa contra “o outro”. De que maneira diferentes organismos realizam essas defesas? Em plantas foram desenvolvidos dois grandes grupos de fatores, os genes de resistência (*R*) e os de resposta defensiva (*PR*). Enquanto os primeiros determinam respostas específicas a cada patógeno, os últimos determinam a expressão constitutiva de moléculas protetoras. Já entre os vertebrados, a regulação da resposta imune ocorre através do Complexo Maior de Histo-compatibilidade (sigla em inglês, MHC), cuja correspondência, em humanos, é o sistema HLA (“Human Leukocyte Antigens”). Abordarei aspectos específicos da variação nas PRs e no HLA porque eles estão vinculados tanto a resultados obtidos por brasileiros, quanto ao interesse no que se refere às populações brasileiras.

### *Um grupo de proteínas muito particular*

As proteínas relacionadas com a patogênese (PRs) vêm sendo investigadas por nosso grupo, especialmente sob a coordenação de Loreta B. Freitas e de Sandro L. Bonatto, já há vários anos. Um projeto que desenvolvemos recentemente (Scherer *et al.*, 2002) relacionava-se com a seguinte questão: a evolução molecular dessas proteínas foi governada basicamente pelo acaso, como postula a teoria neutralista da evolução molecular (Kimura, 1983), ou pode-se detectar sinais de evolução positiva, isto é, adaptativa?

A resposta foi buscada através de uma pesquisa em bancos de dados que forneceram como resultado 201 se-



**Figura 1.** Cena familiar entre os Achés do Paraguai

quências protéicas, as quais, para fins de análise, foram subdivididas em diferentes famílias (PR1 a PR15) e, dentro delas em conjuntos de seqüências mais ou menos homogêneas. Isso totalizou 40 subgrupos de material relativo a 50 espécies, classificadas em 32 gêneros e 12 famílias taxonômicas. Os aspectos pertinentes à presente revisão estão apresentados na Tabela 1.

A avaliação da presença ou não de seleção positiva foi feita através da razão  $\omega = d_N/d_S$ , onde  $d_N$  é a taxa de fixação de mutações não-sinônimas (isto é, que alteram as seqüências de aminoácidos) e  $d_S$  é a taxa de fixação de mutações sinônimas (isto é, que não alteram a seqüência de aminoácidos). Se todas as mudanças de aminoácidos, na região ou sítio determinado, forem prejudiciais,  $\omega = 0$ ; modificações neutras levariam a  $\omega = 1$ , e vantajosas

a  $\omega > 1$ . Se a maioria for deletária, teremos valores distribuídos entre zero e 1.

Quando, na Tabela 1, considera-se o  $\omega$  médio da região considerada, ele sempre se distribui, com uma exceção, entre zero e 1 [mais especificamente de 0,06 (PR15, conjunto A) a 0,73 (PR9, B)]. Mas com relação ao conjunto F da PR14 (que é constituído por cinco seqüências de *Gossypium hirsutum*, o algodão, relacionadas com a transferência de lipídios através das membranas), o valor foi de 1,26, indicando, portanto, a ação positiva da seleção quanto à seqüência de 120 códons como um todo.

É, no entanto, pouco provável que a seleção natural aja globalmente sobre uma região genética. O mais provável é que sua ação ocorra sobre códons específicos, rodeados por áre-

**Tabela 1.** Principais características das seqüências de proteínas relacionadas com a patogênese (PRs) investigadas

Conjuntos de seqüências	No. de seqüências por conjunto	No. de códons por conjunto	% de códons com $\omega > 1$	$\omega$ médio	Modelo que melhor se adapta aos dados
PR1. A	4	159	9	0,208	M1, M5
B	5	168	6	0,420	M3
C	6	164	0	0,125	M1
PR2. A	4	346	1	0,362	M1
B	6	371	0	0,134	M1
PR3. A	13	302	0,3	0,261	M1
B	5	275	11	0,340	M5
PR4. A	4	147	0	0,203	M1
PR5. A	4	169	7	0,173	M1
B	7	173	11	0,135	M1
C	5	247	20	0,342	M5
D	8	248	0	0,136	M1
E	4	251	0	0,095	M1
PR6. A	4	107	6	0,763	M5
PR7. A	6	756	12	0,350	M3
B	5	756	8	0,349	M3, M4
PR8. A	7	335	0	0,226	M0, M1
B	18	338	6	0,393	M3, M8
C	17	300	7	0,394	M3
PR9. A	6	343	8	0,399	M3, M5, M8
B	5	343	15	0,731	M5
PR10. A	12	160	17	0,230	M2
B	4	159	1	0,319	M5, M7
C	6	160	7	0,253	M3
PR11. A	2	378	0	0,212	M0
B	4	381	0,5	0,339	M5
PR12. A	7	80	9	0,204	M4
B	5	80	7	0,196	M3, M4
PR13. A	4	137	0,7	0,256	M1
B	6	136	3	0,650	M5
PR14. A	8	115	4	0,399	M5
B	4	121	7	0,177	M1, M5
C	6	118	0	0,153	M5, M7
D	4	114	2	0,300	M1
E	4	117	0	0,381	M0
F	5	120	17	1,259	M5
G	4	117	1	0,480	M1, M5
H	5	119	0	0,382	M1, M5
PR15. A	4	224	0	0,058	M5, M7
B	6	224	0	0,084	M5, M7

$\omega = d_N/d_S$ , onde  $d_N$  é a taxa de fixação de mutações não-sinônimas (isto é, que alteram as seqüências de aminoácidos) e  $d_S$  é a taxa de fixação de mutações sinônimas (isto é, que não alteram a seqüência de aminoácidos) (Goldman & Yang, 1994)

**Fonte:** Scherer *et al.* (2002)

as em que mudanças não tenham significado. Um enfoque muito promissor, portanto, é o da análise de códons individuais, o que foi possibilitado por um método desenvolvido por Ziheng Yang e seu grupo (Yang, 1997; Yang *et al.* 2000). Como pode ser verificado na Tabela 1, a proporção de códons

com  $\omega > 1$  variou, nos diferentes conjuntos examinados, de zero a 20%. Esta variação, naturalmente, está relacionada com a função das diversas proteínas consideradas e a localização dos códons nas mesmas, isto é, se estão próximos ou distantes de seus sítios ativos ou de locais que condicionam

sua estrutura tridimensional.

A PR8 constitui uma família de quitinases de tipo III com considerável atividade lisozímica. Bishop *et al.* (2000) já tinham identificado, na mesma, 15 códons com evidências de seleção positiva. No estudo sob consideração (Scherer *et al.*, 2000) foi pos-

sível confirmar esse tipo de seleção em 14 deles e encontrar indicações equivalentes relativas a sete outros. As regiões delimitadas pelos codons 141-215 e 281-346 envolvem diversas propriedades importantes da molécula e parecem estar em um processo ativo de mudança evolucionária. Por outro lado, três sítios (nos. 56, 59, 71) com valores de  $\omega > 1$  em pelo menos dois conjuntos da PR12 (substâncias com atividade antifúngica relacionadas com as gama-purotioninas) localizam-se em regiões de interação que existem entre seis cisteínas evolucionariamente conservadas, as quais estão envolvidas com as ligações dissulfeto da molécula.

O método de Z. Yang e seu grupo também permite analisar o padrão de variação que ocorre nas regiões e sítios estudados. O modelo que supõe seleção positiva que melhor se adapta a esses padrões, quando as seqüências são examinadas como um todo (Tabela 1), é o M5, que admite um conjunto contínuo de valores baseado na distribuição gama. Mas resultados diferentes (não apresentados por questões de espaço) ocorrem quando se consideram os códons individuais.

#### *O sistema HLA e sua evolução explosiva em ameríndios*

O sistema HLA tem um papel importante na regulação da resposta imune e seus antígenos podem ser divididos em dois grupos: moléculas de classe I e de classe II. As de classe I consistem em uma cadeia alfa e uma beta<sub>2</sub>-microglobulina, enquanto as de classe II apresentam cadeias alfa e beta associadas de maneira não-covalente. Ambas têm um domínio extracelular, uma porção transmembrana e uma cauda citoplasmática. A função de ambos os conjuntos de moléculas é a de coletar fragmentos peptídicos dentro das células e de transportá-los para a superfície celular, onde o complexo peptídeo-HLA é investigado pelas células T do sistema imune.

A extrema variabilidade do sistema HLA, bem como sua importância fisiológica, estimularam uma série muito grande de estudos (ver, por exemplo, Petzl-Erler, 1999). Revisões como a que acaba de ser citada indicaram muitos resultados interessantes. Ao nível sorológico, Rothhammer *et al.* (1997), usando a análise de componentes principais e mapas sintéticos de freqüências gênicas, observaram gradientes longi-

tudinais e latitudinais em ameríndios, os quais sugeriam antigas rotas migracionais. As investigações moleculares, por outro lado, mostraram: (a) Nos alelos de classe I, pelo menos 23 códons com uma indicação consistente de seleção positiva através dos modelos M2 (no qual se postulam três parâmetros com a razão  $\omega$  não pré-determinada), M3 (com valores e freqüências de  $\omega$  não pré-fixadas) e M8 (que pressupõe uma distribuição beta para um conjunto de valores de  $\omega$ , enquanto outros têm um  $\omega$  fixo) (Yang & Swanson, 2002); (b) Uma quantidade limitada de polimorfismo comparada à de outros grupos étnicos (por exemplo, Fernández-Viña *et al.*, 1997); (c) Número considerável de variantes do loco B, especialmente na América do Sul (Cadavid & Watkins, 1997); (d) O fenômeno de "substituição alélica", isto é, novos alelos tendem a substituir os antigos, em vez de suplementá-los (Parham *et al.*, 1997); e (d) Uma evolução antígeno-dirigida das moléculas HLA-B dos índios das Américas Central e do Sul, que criaria novas especificidades peptídicas que não teriam sido fornecidas pelo repertório limitado de arranjos gênicos fundadores postulados como presentes nos primeiros migrantes pré-históricos do continente (Yagüe *et al.*, 2000).

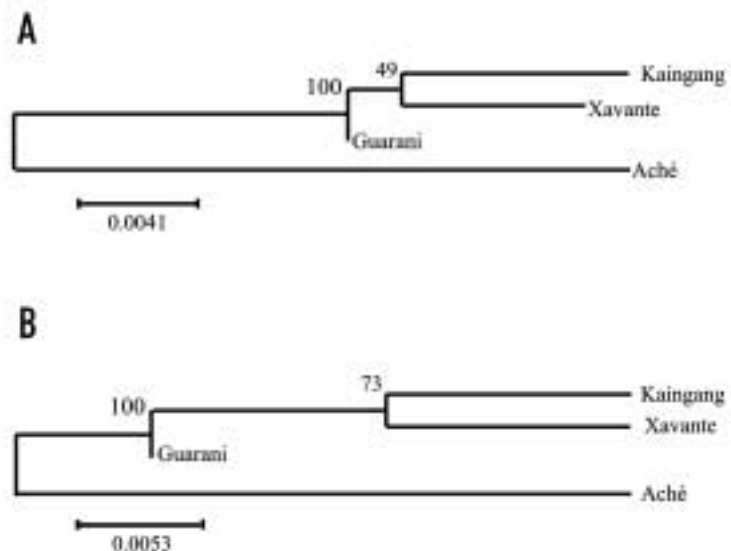
A Tabela 2 fornece uma lista das variantes de classe I (locos A, B, C) descobertas em ameríndios e que es-

tão restritas a esse grupo étnico ou às populações derivadas. O loco B é, de longe, o mais variado (39 variantes encontradas nele, contra sete para o loco A e uma para o C). Apenas um número restrito delas surgiu através de mutações de ponto ou substituição de apenas um nucleotídeo (somente quatro em 39, ou 10% para o loco B, proporcionalmente mais para os outros dois), a vasta maioria tendo sido formada por recombinação entre locos ou conversão gênica. Em termos de especificidades ou subtipos, variantes de \*02 foram as mais comuns no loco A (5 em 7 ou 71%), enquanto as variantes B ocorreram em sete subtipos; \*35 com 14 e \*39 com nove totalizaram mais da metade (59%) das mutações nesse loco. As variantes ocorreram com mais freqüência na América do Sul, onde elas foram detectadas em 18 tribos ou populações vivendo em seis países (Venezuela, Colômbia, Equador, Brasil, Argentina e Chile). Fora da América do Sul, elas foram encontradas em três grupos identificados no México, um no Panamá e um nos EUA.

#### **Caracterizando o presente**

##### *O enigma dos Achés do Paraguai*

Vou agora considerar estudos que envolvem uma população indígena muito interessante, os Achés (também denominados Guayaki) do Paraguai



**Figura 2.** Dendrogramas que representam as relações genéticas entre quatro grupos indígenas sul-americanos. O método usado foi o de "neighbour-joining" (Saitou & Nei, 1987) e o enraizamento estabelecido através do ponto médio. (A) Sistemas protéicos e de grupos sanguíneos; (B) Inserções *Alu* (Battilana *et al.*, 2002)

**Tabela 2.** Variantes de HLA A, B e C observadas em ameríndios

Locos e variantes	Populações	Locos e variantes	Populações
<b>Loco A</b>		<b>Loco B</b>	
*0204	Waorani	*0807	Ticuna, Yucpa
*0212	Kaingang	*1504	Guarani, Waorani
*0217	Warao	*1505	“Nativo da América do Norte”
*0219	Terena, Toba, Wichi	*1507	“Nativo da América do Norte”
*0202	Terena	*1508	“Ameríndio”
*6816	Fueguino	*1520	Kaingang
*6817	Kolla	*1522	Bari, Cayapa
		*1541	Nahua
<b>Loco C</b>		*3504	Waorani
*1503	Guarani	*3505	Guarani, Kaingang
		*3506	Kaingang
		*35091	Mapuche
		*35092	Wichi
		*3510	Jaidukama
		*3511	Guarani
		*3514	Nahua
		*3516	Nahua
		*3517	Otomi
		*3518	Toba, Pilagá
		*3519	Pilagá, Toba, Wichi
		*3520	Terena
		*3521	Terena
		*39022	“Índio Colombiano”
		*3903	Kaingang, Waorani
		*3905	Cayapa, Jaidukama, Kaingang, Mazateco, “Índio Mexicano”, Toba, Yucpa
		*39061,	Bari, Mazateco, Otomi,
		*39062	Cayapa
		*3907	Cayapa
		*3909	Xavante, Warao, Yucpa
		*3911	Kuna
		*3912	Terena
		*4004	Guarani
		*4005	Pima
		*4009	Pilagá, Toba
		*4802	Waorani
		*4803	Pilagá, Toba, Wichi
		*5104	Guarani
		*5110	Kuna
		*5113	Kolla

**Fonte:** Salzano (2002), baseado em resultados publicados por Maria Luiza Petzl-Erler e seu grupo da Universidade Federal do Paraná e um grande número de outros autores

(Figura 1). A oportunidade para estudar surgiu de uma colaboração com Kim Hill e A. Magdalena Hurtado, pesquisadores da Universidade do Novo México, nos EUA, e com larga experiência de campo entre eles. A análise do material biológico obtido foi realizada sob a coordenação de colegas de Porto Alegre (em ordem alfabética

Mara H. Hutz, Maria Catira Bortolini, Sidia M. Callegari-Jacques e Tânia A. Weimer, além dos dois mencionados anteriormente na seção sobre as PRs) bem como de outras cidades brasileiras, e do Canadá e da Inglaterra.

A Tabela 3 fornece uma série de informações sobre os Achés. A peculiaridade da cor de sua pele (muito clara

para populações ameríndias, característica que só ocorre em duas outras tribos indígenas, os Asurini e Parakanã, da Amazônia) por muito tempo estimulou a fantasia de antropólogos e de outros pesquisadores. Mahieu *et al.* (1970), por exemplo, os relacionaram com supostos ascendentes de “raça branca” do Peru pré-colombiano. Na

**Tabela 3.** Informações gerais sobre aspectos diversos dos Achés do Paraguai

Característica	Descrição	Referências
História, demografia, ecologia	Apesar de encontros esporádicos com não-indígenas, registrados desde o século 17, os Achés só estabeleceram contatos mais permanentes com a sociedade envolvente a partir de 1970. Sua língua é classificada no grupo lingüístico Tupi. Detalhes sobre sua história de vida podem ser obtidos na referência indicada.	1
Morfologia	Pele clara, com ampla variação individual. Estatura baixa [homens (n=54): 1,55 m; mulheres (n=26): 1,46 m], mais característica para indígenas do norte do que daqueles do sul da América do Sul.	2-5
Estudos médicos	A prevalência de anticorpos para os papovavírus JC e BK é muito baixa: respectivamente zero e 5% (n=58), enquanto em outras populações tais freqüências podem alcançar valores acima de 70%.	6
<b>Marcadores genéticos</b>		
1. Grupos sanguíneos e proteínas	Distinguem-se marcadamente de outros indígenas sul-americanos. Em um estudo que envolveu 58 populações desse grupo étnico e sete sistemas genéticos, foram eles os que apresentaram maior distância genética média (0,84; restantes: 0,33-0,77). Esses resultados foram confirmados em número mais limitado de populações, mas com maior quantidade de marcadores.	5, 7
<b>2. Polimorfismos de DNA</b>		
2.1. Inserções <i>Alu</i>	Com relação a 12 inserções (n=31-75), a distância genética média entre os Achés e de três outros grupos indígenas brasileiros foi 2,4 x maior do que as outras.	7
2.2. Repetições CGG, gene FMR1	Apresentam apenas dois tipos (28, 29) dos 26 que ocorrem em populações cosmopolitas (n=15).	8
2.3. Alelos de FRAXAC1	Mostram apenas dois (154 bp, 152 bp) de seis que ocorrem em outras populações (n=36).	8
2.4. Alelos de DXS548	Foi encontrado apenas um (194 bp) de nove que ocorrem em outras populações (n=38).	8
2.5. GST, CYP, TP53	Heterozigose média: 35 (n=67); intervalo, quanto a seis outras populações indígenas sul-americanas: 19-38.	9
2.6. HLA	Freqüências alélicas claramente diferentes de todos os outros grupos analisados (n=89).	10
2.7. Sete polimorfismos bialélicos, cromossomo Y	Apresentam apenas um haplótipo (no. 2) dos sete encontrados em 19 outras populações de ameríndios (n=53).	11
2.8. DNA mitocondrial	Foram observados apenas dois (A, B) dos quatro haplogrupos usualmente encontrados em ameríndios; baixa diversidade nucleotídica (n=42).	12

**Referências:** 1. Hill & Hurtado (1996); 2. Miraglia & Saguier Negrete (1966); 3. Mahieu *et al.* (1970); 4. Brown *et al.* (1974); 5. Salzano & Callegari-Jacques (1988); 6. Brown *et al.* (1975); 7. Battilana *et al.* (2002); 8. Mingroni-Netto *et al.* (2002); 9. Gaspar *et al.* (2002); 10. Tsuneto *et al.* (2002); 11. Bortolini *et al.* (2002); 12. Schmitt *et al.* (2001)

verdade, os estudos genéticos realizados entre eles demonstram serem eles ameríndios, embora com peculiaridades de marcante diferenciação.

Até 1970, os Achés tinham se isolado na mata. Isso explica, por exemplo, a marcante diferença entre eles e outros grupos humanos na prevalência dos dois tipos de papovavírus indicados na Tabela 3. Da mesma maneira, a baixa variabilidade encontrada entre eles para haplótipos e haplogrupos do cromossomo Y e do DNA mitocondrial, bem como para os sistemas de FMR1, FRAXAC1 e DXS548 (Tabela

3), pode ter a mesma explicação. Mas para outros sistemas genéticos, a diminuição na variabilidade não foi tão marcante.

Há duas possibilidades para explicar a origem dos Achés: (a) Eles seriam um grupo Guarani que teria revertido à vida na floresta, hipótese reforçada por sua língua, que pertence ao grupo lingüístico Tupi; ou (b) Seriam remanescentes de um substrato antigo Gê, de primitivos habitantes da área, tendo sido, a língua Tupi adquirida por empréstimo. Nosso grupo está testando essas duas hipóteses através de estu-

dos de distâncias genéticas.

Na Figura 2, são apresentados exemplos de dendrogramas que envolvem duas classes de sistemas genéticos: proteínas + grupos sanguíneos e elementos *Alu* (inserções de seqüências repetitivas de DNA que se inseriram no genoma humano durante nosso passado evolutivo). Os Achés são comparados com um grupo Guarani do Brasil e com duas tribos Gê (Kaingang e Xavante). As relações obtidas são idênticas: esses dois últimos se agrupam entre si e os Guaranis apresentam-se em posição intermediária

**Tabela 4.** Predições para o futuro na área médico-biológica

Processo	Desenvolvimento
Interação agente de saúde-paciente-comunidade	Deverá haver um grau de interação muito maior do que o atual, encurtando-se a distância entre médicos, enfermeiros, assistentes sociais e o cidadão comum. O ideal de saúde para todos da Organização Mundial de Saúde concretizar-se-ia.
Prevenção	Através dos métodos cada vez mais sofisticados da tecnologia industrial (nanociência), informática e biologia molecular, poder-se-á estabelecer esquemas de prevenção de doenças e outros distúrbios psicossociais de maneira muito mais aperfeiçoada do que a atual. Exemplo disso seria a produção de alimentos de maneira a minimizar reações alérgicas ou tóxicas.
Diagnóstico	O diagnóstico de possíveis distúrbios de adaptação será feito de maneira cada vez mais precoce, idealmente até antes da fecundação. Paralelamente, diagnósticos moleculares possibilitarão a identificação precisa de agentes infecciosos.
Tratamento	1. A farmacogenômica deverá realizar o ideal da intervenção medicamentosa personalizada. 2. A terapia gênica possibilitará a cura de doenças hereditárias. 3. O armazenamento e a diferenciação de células tronco-embriônicas condicionará transplantes de órgãos que escapem do problema da rejeição imunológica. 4. Órgãos artificiais cada vez mais sofisticados (por exemplo, computadorizados) revolucionarão o campo da reabilitação.

com relação aos Achés. Formalmente, isso sugeriria apoio à hipótese (a) acima. A clara diferenciação dos Achés com relação aos outros três grupos, no entanto, aconselha cautela. Uma análise independente, feita por Gaspar *et al.* (2002), envolvendo os marcadores CYP, GST e TP53, mas com a mesma metodologia, forneceu resultados diferentes, os Achés se agrupando de maneira mais próxima com os Xavantes do que com os Guaranis. O problema, portanto, permanece em aberto.

### **Idealizando o futuro**

#### *Felicidade para todos ou elitismo?*

Os progressos fantásticos da ciência e da tecnologia, especialmente nessa última década, têm levado a uma série de especulações sobre o nosso futuro. Eu próprio (Salzano, 1995) sugeri uma série de tendências que deverão ocorrer no que se refere à história natural de nossa espécie e de suas instituições sociais. É importante salientar que esse futuro poderá ser muito diferente, dependendo do contexto político em que ele será realizado. O processo de globalização das economias é irreversível, mas devem ser montados processos de distribuição de riqueza (e de concomitante bem-estar) entre países e entre pessoas de cada país. Pode-se exemplificar com a manipulação da matéria em escala atômica

e molecular, objeto da nanociência e nanotecnologia. É muito provável que esse desenvolvimento desencadeie toda uma revolução, para a qual dever-se-á estar atento a nível individual e nacional (Gonçalves da Silva, 2002).

#### *Vida sã em todas as suas etapas*

A Tabela 4 apresenta uma série de predições sobre o que deverá ocorrer, no futuro, na área médico-biológica. Métodos sofisticados de prevenção, diagnóstico e tratamento das enfermidades proporcionarão avanços até bem pouco tempo inimaginados. Mas isso deverá ser acompanhado por uma interação cada vez maior entre agentes de saúde, pacientes e comunidade.

Para onde caminha a humanidade? Francis Fukuyama, que já sugeriu o fim da História, está para publicar um livro, nos EUA, no qual ele fala de um futuro pós-humano, como consequência da revolução biotecnológica. Assustado com essa perspectiva, ele sugere uma regulação da pesquisa na área (Haag, 2002). É bem provável que seus receios sejam infundados. A miríade de comissões de bioética que proliferaram por todo o mundo é uma garantia de que a pesquisa será direcionada de maneira apropriada. Mas para que haja o progresso que está sendo vislumbrado, deve-se ficar de olho e enfrentar decididamente os grupos anticiência

mencionados no início dessa comunicação.

### **Agradecimentos**

O tema deste artigo foi baseado, em parte, na conferência que apresentei com o mesmo título no I Congresso da Sociedade Brasileira de Biotecnologia realizado em São Paulo, de 12 a 14 de novembro de 2001. Agradeço ao Presidente do Congresso, Luiz A. Barreto de Castro e ao seu Comitê Organizador, especialmente a Diógenes S. Santos, pelo convite que me proporcionou a oportunidade de meditar sobre esses problemas. Nossas pesquisas são financiadas pelo Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (PRONEX), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

### **Referências bibliográficas**

Battilana, J., Bonatto, S.L., Freitas, L.B., Hutz, M.H., Weimer, T.A., Callegari-Jacques, S.M., Batzer, M.A., Hill, K., Hurtado, A.M., Tsuneto, L.T., Petzl-Erler, M.L. & Salzano, F.M. 2002. *Alu* insertions versus blood group plus protein genetic variability in four Amerindian populations. *Ann. Hum. Biol.* 29: 334-347.

- Bishop, J.G., Dean, A.M. & Mitchell-Olds, T. 2002. Rapid evolution in plant chitinases: molecular targets of selection in plant-pathogen coevolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97: 5322-5327.
- Bortolini, M.C., Salzano, F.M., Bau, C.H.D., Layrisse, Z., Petzl-Erler, M.L., Tsuneto, L.T., Hill, K., Hurtado, A.M., Castro-de-Guerra, D., Bedoya, G. & Ruiz-Linares, A. 2002. Y-chromosome biallelic polymorphisms and Native American population structure. *Ann. Hum. Genet.* (no prelo).
- Brown, P., Tsai, T. & Gajdusek, D.C. 1975. Serum epidemiology of human papovaviruses. Discovery of virgin populations and some unusual patterns of antibody prevalence among remote peoples of the world. *Am. J. Epidemiol.* 102: 331-340.
- Brown, S.M., Gajdusek, D.C., Leyshon, W.C., Steinberg, A.G., Brown, K.S. & Curtain, C.C. 1974. Genetic studies in Paraguay: blood group, red cell, and serum genetic patterns of the Guayaki and Ayore Indians, Mannonite settlers, and seven other Indian tribes of the Paraguayan Chaco. *Am. J. Phys. Anthropol.* 41: 317-344.
- Cadavid, L.F. & Watkins, D.I. 1997. Heirs of the jaguar and the anaconda: HLA, conquest and disease in the indigenous populations of the Americas. *Tiss. Antig.* 50: 209-218.
- Danielson, D. 2001. Scientist's birthright. *Nature* 410: 1031.
- Fernández-Viña, M.A., Lázaro, A.M., Marcos, C.Y., Nulf, C., Raimondi, E., Haas, E.J. & Stastny, P. 1997. Dissimilar evolution of B-locus versus A-locus and class II loci of the HLA region in South American Indian tribes. *Tiss. Antig.* 50: 233-250.
- Gaspar, P.A., Hutz, M.H., Salzano, F.M., Hill, K., Hurtado, A.M., Petzl-Erler, M.L., Tsuneto, L.T. & Weimer, T.A. 2002. Gene polymorphisms of *CYP1A1*, *CYP2E1*, *GSTM1*, *GSTT1*, and *TP53* genes in Amerindians. *Am. J. Phys. Anthropol.* (no prelo).
- Goldman, N. & Yang, Z. 1994. A codon-based model of nucleotide substitution for protein-coding DNA sequences. *Mol. Biol. Evol.* 11: 725-736.
- Gonçalves da Silva, C. 2002. Nanociência e nanotecnologia: um desafio muito grande para o Brasil. *J. Ciência* 16(477): 9-10.
- Haag, C. 2002. O duelo do DNA. *Valor Econômico*, 3(467). Disponível em <http://www.valoronline.com.br> (15/03/2002).
- Hill, K. & Hurtado, A.M. 1996. *Ache Life History*. Aldine de Gruyter, New York.
- Hooykaas, R. 1987. The rise of modern science: when and why? *Brit. J. Hist. Sc.* 20: 453-473.
- Jacob, F. 1998. *O Rato, a Mosca e o Homem*. Companhia das Letras, São Paulo.
- Kimura, M. 1983. *The Neutral Theory of Molecular Evolution*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Levins, R. & Lewontin, R.C. 1985. *The Dialectical Biologist*. Harvard University Press, Cambridge.
- Mahieu, J.M., Rivero, J.A., Rivero, P.E. & Codina, E. 1970. *El Origen Étnico de los "Indios Blancos" Guayakis del Paraguay*. Instituto de Ciencias del Hombre, Buenos Aires.
- Mingroni-Netto, R.C., Angeli, C.B., Auricchio, M.T.B.M., Mesquita, E.R.L., Ribeiro-dos-Santos, A.K.C., Ferrari, I., Hutz, M.H., Salzano, F.M., Hill, K., Hurtado, A.M. & Vianna-Morgante, A.M. 2002. Distribution of CGG repeats and FRAXAC1/DXS548 alleles in South American populations. *Am. J. Med. Genet.* (no prelo).
- Merton, R.K. 1942. A note on science and democracy. *J. Legal Polit. Sociol.* 1: 115-126.
- Miraglia, L. & Saguier, E. 1966. Osservazioni somatiche e sierologiche sulla razza Guayaki. *Boll. Soc. Natur. Napoli* 74: 375-395.
- Newman, M.E.J. 2001. The structure of scientific collaboration network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98: 404-409.
- Parham, P., Arnett, K.L., Adams, E.J., Little, A.M., Tees, K., Barber, L.D., Marsh, S.G.E., Ohta, T., Markow, T. & Petzl-Erler, M.L. 1997. Episodic evolution and turnover of HLA-B in the indigenous human populations of the Americas. *Tiss. Antig.* 50: 219-232.
- Petzl-Erler, M.L. 1999. Genetics of the immune responses and disease susceptibility. *Ciênc. Cult.* 51: 199-211.
- Roche, M. 1986. Ha contribuído la ciência al desarrollo? *Interciencia* 11: 216-220.
- Rothhammer, F., Silva, C., Callegari-Jacques, S.M., Llop, E. & Salzano, F.M. 1997. Gradients of HLA diversity in South American Indians. *Ann. Hum. Biol.* 24: 197-208.
- Saitou, N. & Nei, M. 1987. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees. *Mol. Biol. Evol.* 4: 406-425.
- Salzano, F.M. 1995. *Evolução do Mundo e do Homem: Liberdade ou Organização?* Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
- Salzano, F.M. 2002. Molecular variability in Amerindians: widespread but uneven information. *Ann. Acad. Bras. Ciênc.* 74: 223-263.
- Salzano, F.M. & Callegari-Jacques, S.M. 1988. *South American Indians. A Case Study in Evolution*. Clarendon Press, Oxford.
- Scherer, N.M., Freitas, L.B., Salzano, F.M. & Bonatto, S.L. 2002. Patterns of molecular evolution in pathogenesis-related proteins (enviado para publicação).
- Schmitt, R., Fagundes, N.J.R., Muschner, V.C., Freitas, L.B., Bonatto, S.L. & Salzano, F.M. 2001. Baixa variabilidade genética no mtDNA da tribo Aché do Paraguai. Resumos, 47º Congresso Nacional de Genética (disponível em CD Rom).
- Tsuneto, L.T., Probst, C.M., Salzano, F.M., Hutz, M.H. & Petzl-Erler, M.L. 2002. HLA class I and class II alleles in five Amerindian populations: Guarani-Nandeva, Guarani-Kaiowá, Guarani-M'Baya, Kaingang and Aché. *Tiss. Antig.* 59 (Suppl. 2): 97-98.
- Yagüe, J., Ramos, M., Ogueta, S., Vázquez, J. & López de Castro, J.A. 2000. Peptide specificity of the Amerindian B\*3905 allotype: molecular insight into selection mechanisms driving HLA class I evolution in indigenous populations of the Americas. *Tiss. Antig.* 56: 385-391.
- Yang, Z. 1997. *Phylogenetic Analysis by Maximum Likelihood (PAML)*, version 1.4. Department of Integrative Biology, University of California, Berkeley.
- Yang, Z. & Swanson, W.J. 2002. Codon-substitution models to detect adaptive evolution that account for heterogeneous selective pressures among site classes. *Mol. Biol. Evol.* 19: 49-57.
- Yang, Z., Nielsen, R., Goldman, N. & Pedersen, A-M.K. 2000. Codon-substitution models for heterogeneous selection pressure at amino acid sites. *Genetics* 155: 431-449.