2. Genômica comparada

Eloi S. Garcia

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

GARCIA, E.S. Genômica comparada. In: *Genes: fatos e fantasias* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2006, pp. 51-63. ISBN: 978-65-5708-102-0. <https://doi.org/10.7476/9786557081020.0004>.

All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Genômica Comparada

A genômica comparada envolve o estudo de genomas de diferentes espécies e as possíveis alterações biológicas causadas por pequenas modificações quando comparadas as estruturas dos genes, o que leva a um melhor entendimento de um processo patológico ou mesmo do processo evolutivo.

Diferenças entre Primatas: homem e chimpanzé

Alguns pesquisadores acreditam que para compreender a natureza humana deve-se entender o comportamento dos primatas. As interações sociais e a organização das comunidades dos primatas mais evoluídos, em teoria, podem levar às raízes evolucionárias de nossas próprias relações sociais. A partir do século XVII até recentemente, nossa familiaridade com o chimpanzé se deve à semelhança dos corpos e à ignorância do que representa o DNA.

Após vários séculos estudando os macacos, ficamos familiarizados com cada uma das diferenças entre os primatas. No entanto, a emergência das comparações moleculares, nos anos 60, e as tecnologias do DNA, nos anos 80 do século passado, revelaram novas maneiras de comparar as espécies. A comparação linear de polímeros, como as proteínas, que possuem aminoácidos como componentes básicos estruturais, ou os DNAs, compostos de cadeias de nucleotídeos, indicaram um enfoque tabular para a evolução.

Na era da genômica, os cientistas tornaram-se adeptos às seqüências genômicas e buscaram nelas explicação para a evolução humana. O segredo de como diferimos de nossos 'parentes' evolucionários, os primatas, e de como os primatas diferem entre si, pode estar contido em nosso genoma e nos genomas dos primatas não-humanos. A comparação de genes dos primatas nos leva à compreensão da base genética das vias bioquímicas que distinguem as espécies de primatas dos seres humanos.

Os mecanismos genômicos e processos mutacionais mais importantes para o entendimento dos processos evolucionários, estudados nos últimos 25 anos, demonstraram ser mais complexos do que se pensava. Os mecanismos básicos utilizados para criar novos genes e processos bioquímicos são a duplicação, transposição e recombinação ilegítima dos genes, as quais resultam no aumento do número de cópias de genes e diferenças qualitativas entre os genomas considerados. As duplicações gênicas, bem como suas reduções, que são específicas para cada espécie, ou linhagem, podem ser características únicas para uma determinada espécie de primata.

Comparando os genomas de quatro diferentes primatas evoluídos, foram identificados genes que representam uma significativa maioria das principais cópias de genes e que foram modificados em processos que ocorreram nos últimos 15 milhões de evolução da espécie humana e de outros primatas. Foram encontrados mais de mil genes que sofreram mudanças específicas no número de cópias no ser humano, chimpanzé, gorila e orangotango. Destes, a expressão de 134 estava aumentada somente nos seres humanos.

Os primatas mais evoluídos demonstraram mais aumento que diminuição dos números de cópias desses genes. Isto é indicativo de uma evolução de novas funções e habilidades desses animais. Estes dados foram mais expressivos para os seres humanos, incluindo o número de genes envolvidos na estrutura e função do cérebro humano, que contribuem para as habilidades cognitivas e únicas do homem.

A distribuição dos genes modificados no genoma não era randômica. Vários genes que apresentavam variações no número de cópias estavam localizados em aglomerados de genes propensos à instabilidade. Estas regiões têm uma história evolucionária dinâmica e são conhecidas por estarem associadas a doenças humanas. Isto sugere que tais regiões podem ter sentido duplo: de um lado como adaptações dos processos evolucionários, de outro, a mesma instabilidade levando a doenças genéticas.

As primeiras comparações realizadas entre os genes de dois primatas, homem e chimpanzé (*Pan troglodytes*), revelaram que há mais diferenças entre esses animais do que se imaginava. A primeira delas foi a rápida evolução de genes ligados à audição, ao olfato e à digestão de proteínas. No entanto, esse desenvolvimento não aconteceu no chimpanzé, mas sim no homem. Os dois animais compartilham quase 99% do material genético. Esperava-se que na diferença de cerca de 1% estariam os traços que marcariam a diferença entre o

macaco e o ser humano. Foram analisadas 7.645 seqüências de genes de chimpanzé que foram comparadas com genes compartilhados com o homem e o camundongo. Dos 7.645 genes compartilhados, 1.547 genes humanos e 1.534 genes de chimpanzé experimentaram transformações relativamente rápidas, que provavelmente deram uma vantagem à sobrevivência.

Este estudo que começou com praticamente os 23.000 genes, caiu para 7.645, devido à necessidade de assegurar o alinhamento dos genes humano, do chimpanzé e do camundongo. Genes também são afetados pela seleção natural e pelo meio ambiente. Essas mutações podem ser neutras, negativas ou positivas. Nesse último caso, fazem surgir mudanças que facilitam a sobrevivência.

A distinção é que o olfato, a audição e o catabolismo de aminoácidos mostraram um excesso de genes sendo positivamente selecionados. A maneira como os genes são regulados e como as proteínas são sintetizadas pelo organismo também é importante para definir a diferença entre o chimpanzé e o homem. Em algumas análises realizadas, os dois genomas foram também comparados com o genoma de camundongo, para tentar encontrar genes que evoluíram mais rapidamente no ser humano. Neste sentido, as seguintes perguntas podem ser feitas: quais são os genes que nos faz humanos? Ou melhor, quais foram os genes obtidos da seleção natural que resultam nas diferenças entre o homem e o chimpanzé?

É possível que nos genes – e em sua regulação – se concentrem os seis milhões de anos de evolução que separam o homem do chimpanzé. A evolução rápida de genes ligados à audição pode estar vinculada ao desenvolvimento da linguagem, uma das características que separa o homem dos animais. Os genes que causam o catabolismo de proteínas podem ter ajudado quando houve uma mudança de dieta na pré-história. Há os que correlacionam a expansão do cérebro com o aumento de consumo de carne (proteínas).

As diferenças nos genes que controlam a produção de receptores nas células do olfato podem ser devidas aos chimpanzés usarem mais o olfato no dia a dia do que o ser humano. No entanto, a expansão de genes ligados a esse sentido ainda é um mistério. Pode estar associada ao comportamento sexual, ou a alguma função desconhecida. A evidência de a seleção natural ter favorecido mais o humano do que o chimpanzé, no sentido do olfato, é devida à importância deste sentido para encontrar o alimento e para o acasalamento.

Em adição à maior percepção do olfato, diferenças no metabolismo de aminoácidos também parecem afetar o chimpanzé e o homem, principalmente

em suas habilidades de digerir proteínas. É claro que o ser humano ingeria mais proteínas durante mais tempo. Isto deve ter ocorrido há aproximadamente dois milhões de anos em consonância com uma grande variação climática. Genes relacionados à fertilização, à gestação, ao crescimento dos ossos longos e à distribuição de pêlos também apresentaram diferenças.

Não se pode evitar a tentação de imaginar uma diferença mais complexa: a habilidade de falar e compreender a linguagem. Talvez alguns desses genes capacitaram o homem a entender como a linguagem funciona, não somente no cérebro, mas também na audição. Na realidade há duas pequenas, mas importantes, diferenças entre genes individuais. Por exemplo, uma está no gene FoxP2, relacionado com a fala e linguagem. A outra diferença envolve os genes do olfato que codificam receptores das narinas. Progressivamente o ser humano está perdendo uma grande parte desses genes e tornando-se menos acurado em detectar o cheiro.

Este processo começou há cerca de 3 milhões e, possivelmente, continuará por outros 1,8 milhões de anos. Assim como a nossa habilidade na linguagem melhorou nos últimos 200 mil anos, nosso sentido de olfato está se deteriorando. Por outro lado, um ponto que tem intrigado os pesquisadores é porque os chimpanzés são imunes a várias doenças humanas, como a malária e a Aids. Se, ao investigar as variações dos genes do sistema imune do chimpanzé e do homem, certamente se avançará na compreensão dos processos envolvidos na patologia dessas doenças, o que poderá nos levar ao desenvolvimento de melhores medicamentos?

Uma outra evidência de mudança na seleção está nos genes que codificam uma proteína obscura existente na membrana tectorial do ouvido interno. Uma forma inata de surdez é causada por uma mutação neste gene, conhecido com alfa-tectorina. Uma anomalia neste gene resulta em audição insuficiente, alguma coisa como não distinguir o som emitido por um violinista, como Turibio Santos, de um emitido por um tocador de violão comum.

Também foi observada sistematicamente a atividade gênica nos cérebros do chimpanzé, ser humano, orangotango e macacos, e, quando comparadas, verificou-se grandes diferenças. Em uma região particular do cérebro, aproximadamente 10% dos genes diferiam entre o homem e o chimpanzé. A distinção entre as duas espécies também pode ser devida à importância funcional de diferentes níveis de expressão genética cerebral. Este racional mostra que a biologia do homem e do chimpanzé não difere devido a um gene

em particular. No entanto, não impede que várias hipóteses possam ser testadas para se entender que somente 1 % da sequência de DNA é que nos faz diferentes de um chimpanzé.

Todavia, devemos lembrar sempre que a sequência do DNA é uma entidade unidimensional e induz sempre comparações lineares e não espaciais. Os genes que regulam a produção do fêmur humano e do chimpanzé podem ser 99% idênticos, mas é impossível dizer se os ossos femurais são mais ou menos semelhantes entre as duas espécies.

É sempre bom lembrar que duas sequências de DNA geradas randomicamente devem ser 25% idênticas, devido ao fato de que o DNA é uma sequência de somente quatro bases. Como todos os organismos multicelulares se desenvolveram de um simples ancestral comum, as semelhanças entre seus DNAs devem ser maiores do que 25%. Em outras palavras, o ser humano e uma mosca têm muito em comum em termos genéticos, apesar de serem totalmente diferentes fisicamente. Este é um belo exemplo de uma comparação grosseira entre o DNA de duas espécies.

Assim, este fato aparente da natureza – a similaridade genética entre o homem e o macaco – é construído pela nossa cultura. Isto não quer dizer que este fato seja falso, e sim que seu significado é menos óbvio do que parece. Culturalmente procura-se dar sentido a vida, e a ciência fornece informações para construção do nosso lugar no planeta. No entanto, como em qualquer sociedade, usamos essas informações para explicar nossa existência, que é influenciada fortemente pelas nossas idéias não científicas e por ideologias da hereditariedade.

Semelhanças e dessemelhanças

A pergunta continua: o que faz a diferença entre o homem e o chimpanzé? Por que tem sido um mistério para a ciência o fato de o ser humano ser semelhante na aparência e no comportamento com o chimpanzé? A revista *Nature Reviews Genetics*, de novembro de 2004, publicou um artigo sobre a evolução do cérebro humano sugerindo que o homem e o chimpanzé pensam de maneira diferente. Eu, particularmente, acredito nisto. Após uma extensa análise dos dois genomas, os pesquisadores demonstraram o porquê de o cérebro humano ter evoluído de maneira diferente do cérebro do chimpanzé. Como as sequências dos DNAs entre eles são muito semelhantes, a hipótese levantada é a de que as diferenças ocorrem entre os níveis de expressão genética

e de como os genes são regulados. Ou seja, o número de genes ou a diferença na sequência de DNA entre os dois animais não são importantes, e sim como e quando estes genes são expressos ou desativados.

Utilizando-se da técnica de microarranjos – *microarrays* –, os cientistas exploraram e compararam o genoma do ser humano e do chimpanzé examinando quais genes são expressos ou não ativados em diferentes órgãos. Os dados encontrados permitiram concluir que a regulação genética era diferente quase que exclusivamente no cérebro, e não em outros órgãos como o fígado e o coração. Isto sugere que as diferenças genéticas são específicas para o cérebro e associadas como nossa função cognitiva. Além disso, também foi demonstrado que os genes eram mais frequentemente desligados, ou desativados, no cérebro humano do que no chimpanzé. Em uma linguagem mais popular, parece que o cérebro humano é como um computador de última geração e o do chimpanzé é mais parecido com um modelo XT.

Os genes que regulam o desenvolvimento e função cerebral evoluíram mais rapidamente nos seres humanos que nos primatas não-humanos e outros mamíferos devido ao processo único de seleção natural que ocorreu na linhagem dos humanos. Pesquisadores anunciaram na revista *Cell*, de 29 de dezembro de 2004, que o desenvolvimento das habilidades cognitivas dos seres humanos não ocorreu devido a mutações acidentais, e sim em decorrência de um grande número de mutações favorecendo uma seleção intensa e excepcional destas habilidades.

Os pesquisadores examinaram 214 genes envolvidos no desenvolvimento e função cerebral de quatro espécies de primatas: humanos, macacos (do Velho Mundo), rato e camundongo. É bom lembrar que os primatas se separaram dos roedores a cerca de 80 milhões de anos, e os humanos dos macacos há 20-25 milhões de anos; os ratos divergiram dos camundongos a cerca de 20 a 23 milhões. Para cada um desses genes cerebrais foram identificadas mudanças que alteravam a estrutura da proteína resultante, bem como genes que não afetam a sequência das proteínas. A seleção evolucionária focalizava somente os genes que alteravam a estrutura protéica. Trocas em um gene que não muda a proteína indicam uma mutação dentro do esperado, da normalidade, ou seja, mutações randômicas basais conhecidas como relógio molecular genético. A relação entre estes dois tipos de mudanças fornece uma estimativa da pressão sobre a seleção natural levando à evolução do gene. Assim, os pesquisadores chegaram à conclusão de que os genes relacionados com o cérebro evoluíram mais rapidamente nos seres humanos que nos macacos e estes mais que nos

ratos e camundongos. Adicionalmente, a linhagem humana possui uma maior mudança nas proteínas que os macacos, entre eles, os chimpanzés. Possivelmente, essas mudanças evolutivas rápidas foram as responsáveis pelo desenvolvimento da linguagem e inteligência nos seres humanos.

O homem e seu melhor amigo

Os mamíferos existentes no planeta, em algum ponto da escala evolutiva, tiveram um ancestral comum. A descoberta que os seres humanos são geneticamente próximos dos cães e dos camundongos fez as pessoas olharem com mais respeito a vida dos animais. Os cães divergiram do ancestral comum transformando-se em uma espécie independente há aproximadamente 95 milhões de anos. Apesar disso, em termos da genética comparativa, esta relação não é tão lógica assim. O cão é geneticamente mais similar ao ser humano do que este é do camundongo, que divergiu do homem há 87 milhões de anos. Ou seja, nós estamos mais próximos dos cães do que dos camundongos e os ratos, quando se compara o conteúdo e a estrutura genética dessas quatro espécies de mamíferos.

Desde o início dos estudos de genética molecular, mais de 150 espécies tiveram o genoma seqüenciado. A maioria dessas espécies era de microorganismos. Somente agora está sendo seqüenciado o genoma de uma espécie de convivência tão próxima ao ser humano. A relação ancestral entre o ser humano e o cão tem sido caracterizada como um longo experimento de genética, pois se iniciou quando o ser humano cruzava diferentes raças de cães para conseguir um animal que pudesse segui-lo, desse melhor proteção e que fosse ativo caçador.

Mas a ciência genética canina está apenas em seu começo. O cão, domesticado há cerca de 10.000 anos, logo após a exploração agrícola ser estabelecida, teve o primeiro rascunho de seu genoma divulgado. Existem mais de 400 linhagens distintas de cães, as quais fornecem aos caninos uma enorme variedade de diferenças físicas e comportamentais à disposição de exploração genética.

Dentre essas espécies, um poodle, macho, chamado Shadow, e uma fêmea boxer, conhecida pelo nome de Tasha, foram escolhidos para reservar seu lugar na história, tornando-se a quarta espécie de mamífero, após o ser humano, rato e camundongo, a ter o genoma mapeado. Para a crescente comunidade de geneticistas de cães, dos criadores aos pesquisadores veterinários, esta revelação foi um grande passo, pois, tendo a seqüência genômica, diminuirá o tempo na pesquisa por genes do comportamento do animal, por exemplo.

O primeiro rascunho do genoma canino demonstrou que este animal possui aproximadamente 2,4 bilhões de pares de base, número ligeiramente inferior quando comparado com os 2,9 bilhões de bases que estruturam o genoma humano. É sempre conveniente lembrar que o cão possui 78 cromossomos (pacotes de DNA que se encontram no núcleo de cada célula) e o ser humano 46. Com 85% do genoma sequenciado foram encontrados 650 milhões de pares de bases comuns ao cão e ao ser humano. De um total de 24.567 genes humanos já conhecidos, 18.473 genes são também encontrados no genoma do cão.

A preservação das seqüências entre os dois genomas não está restrita aos genes, mas inclui também uma grande fração dos genomas de função ainda desconhecida (DNA lixo). A razão de as seqüências serem altamente conservadas em diferentes espécies após milhões de anos de evolução divergente é um dos principais desafios atuais para os biólogos. No entanto, uma grande diferença, já esperada, foi encontrada: o genoma do cão codifica uma maior variedade de proteínas envolvidas no sentido do olfato do que os genes humanos.

No genoma do cão foram identificados 974.400 *single nucleotide polymorphisms* (snps), mudança em um único nucleotídeo. Essas variações genéticas de uma só letra são importantes para a compreensão de genes que contribuem para as doenças. Curiosamente, o cão possui cerca de 400 doenças genéticas, sendo a maioria delas homólogas às doenças existentes no ser humano. Não resta dúvida de que o conhecimento do genoma do cão torna a compreensão do processo evolutivo mais fascinante, além de entendermos mais as histórias e origens de doenças comuns entre as 4.600 espécies de mamíferos existentes.

O campo da genética de cães tem crescido pelo uso de novas tecnologias derivadas do conhecimento do genoma. Várias destas ferramentas moleculares têm sido utilizadas para investigar doenças genéticas caninas, entre elas a desordem na coagulação do sangue, displasia, cegueira e epilepsia. A idéia dos criadores de cães é usar estas tecnologias para ajudar na criação de cães mais saudáveis ou com pêlos da cor desejada.

Os criadores de cães também estão investigando a possibilidade de usar marcadores genéticos para melhorar o temperamento do animal. Por exemplo, pode-se combinar o genoma de um labrador com um poodle para criar um labradoodle, o qual teria a inteligência e pêlos hipoalergênicos de um poodle e a relação amigável de um labrador. Ou seja, pela engenharia genética será possível desenvolver animais que sejam mais confiáveis e menos violentos e nervosos.

Do Homem, do Camundongo e do Rato

Já mostramos que os mamíferos tiveram um ancestral comum em algum ponto da escala evolutiva. O ser humano divergiu do camundongo a cerca de 87 milhões de anos e do rato há 80 milhões. Este período não está muito distante da época em que os dinossauros foram extintos, fato este que favoreceu a propagação dos animais mamíferos no planeta. Assim, na árvore evolutiva dos mamíferos, o ser humano um dia compartilhou a mesma linhagem desses roedores.

Os ratos não devem ser considerados simplesmente uns camundongos maiores. Esses animais diferiram evolutivamente entre si mais do que o homem divergiu do macaco. Os dados do genoma do rato e do camundongo confirmaram que eles divergiram, entre 12 e 24 milhões de anos, de um ancestral comum, para formarem estas duas espécies. Após esta divergência evolutiva, cerca de 50 rearranjos cromossômicos ocorreram em cada uma das linhagens desses roedores.

Quando comparadas às seqüências dos genomas do homem, do camundongo e do rato, abre-se uma nova maneira de investigar, facilitando o estudo do tratamento das doenças, desenvolvimento de novos medicamentos e drogas e evolução dos animais mamíferos. A disponibilidade para trabalhar comparativamente com os três genomas nos oferece a habilidade de triangular informações e analisar o que é similar ou não, interpretando e resolvendo detalhes da biologia humana.

O ser humano divide 99% de seus genes com o camundongo e possui até genes que poderiam desenvolver uma cauda. De fato, somente cerca de 300 genes são exclusivos para cada uma dessas espécies. Por outro lado, a região não-codificante do DNA dessas espécies (DNA lixo), separada evolutivamente por dezenas de milhões de anos e milhões de gerações, é altamente e estranhamente conservada. O significado disto no processo evolutivo ainda não está claro. Sabe-se que certos segmentos do DNA lixo participam da reunião e organização da estrutura dos genes.

Entretanto, recentemente, os pesquisadores 'engenheiraram' geneticamente células embrionárias e desenvolveram camundongos que apresentavam 2,3 milhões de bases do DNA (das 2,7 bilhões de pares de bases que formam o genoma do camundongo em regiões não-codificantes). Comparando os animais alterados geneticamente com camundongos normais, os pesquisadores não observaram diferenças na viabilidade, desenvolvimento e longevidade. Assim, é importante salientar que as modificações genéticas não alteraram a biologia do animal. Esses dados necessitam ser mais profundamente analisados.

As principais diferenças entre o homem e o camundongo aparecem em áreas dos genomas que governam a imunidade, desintoxicação, olfato e sexo. Isto faz sentido se considerarmos onde estes roedores vivem, como eles encontram alimentos e o número de filhos que eles podem gerar. Cerca de 40% do genoma desses mamíferos vêm do último ancestral comum. Este percentual equivale a um bilhão de bases encontradas próximas aos genes e seus sinais regulatórios. Comparando os genomas dessas três espécies, pode-se observar quantas sequências comuns do DNA são compartilhadas pelo camundongo, rato e ser humano. Por exemplo, camundongos e ratos possuem a mesma distância evolutiva, se comparados o cromossomo X entre o rato e ser humano e o ser humano com camundongo.

Documentos históricos revelam que os ratos vêm sendo usados como animais. modelo de laboratório desde 1828. Somente 100 anos depois os camundongos ficaram em moda, provavelmente, por serem menores e mais fáceis de serem criados. Por razões técnicas, o camundongo tornou-se o animal experimental dominante para os estudos genéticos, principalmente aqueles que envolvem retiradas ou inserção de genes. Já foram desenvolvidos camundongos com sistema imune similar ao do humano, o que torna possível estudar doenças que desenvolvem os seres humanos. Este é um modelo que fornece uma nova ferramenta para investigar agentes patogênicos que especificamente atacam o sistema imune humano, bem como para testar potenciais intervenções terapêuticas.

Como animal de laboratório, o rato tem vantagens sobre o camundongo. Ele é mais esperto, ágil, serve como um melhor modelo rotineiro na pesquisa biomédica para determinar a toxicidade de fármacos em desenvolvimento, antes de serem testados nos seres humanos. Também são usados para estudos de câncer, diabetes e doenças cardiovasculares (hipertensão), distúrbios psiquiátricos, regeneração neural, cirurgia, transplantes e doenças auto-imunes.

Os rearranjos cromossômicos, bem como outros tipos de mudanças no genoma, são menores nos primatas do que nos roedores, indicando que as transformações evolucionárias ocorreram mais rapidamente nestes animais. O rato possui 21 pares de cromossomos, o camundongo 20 e o homem 23 pares. Entretanto, uma análise comparativa entre os cromossomos dos três últimos mamíferos revelou que cerca de 280 regiões contêm sequências similares, chamadas blocos sintênicos, distribuídas por todo cromossomo.

O genoma do rato possui aproximadamente 2,75 bilhões de pares de base, sendo assim menor do que o do ser humano, o qual tem cerca de 2,9 bilhões e,

um pouco maior do que o genoma do camundongo, que possui 2,6 bilhões de pares de bases. Entretanto, o genoma do rato contém aproximadamente o mesmo número de genes que o ser humano e o camundongo, ou seja, entre 25 a 30 mil genes. Quase todos os genes humanos associados com doenças são compartilhados com o genoma do rato e do camundongo. Uma análise mais refinada revelou que alguns aspectos da evolução do genoma do rato parecem estar acelerados quando comparados com o do camundongo.

Devido a uma expansão rara e rápida de algumas famílias de genes selecionados, os ratos apresentaram genes não encontrados em camundongos, incluindo genes envolvidos na imunidade, produção de feromônios, degradação de proteínas e detecção e neutralização de substâncias tóxicas. Por exemplo, certas regiões do genoma do rato evoluíram mais rapidamente dando a esse animal um sentido de olfato maior, para uso na detecção de perigo, marcação de território e escolha de casais. Os ratos possuem cerca de 2.070 genes codificantes de receptores de cheiro, o que significa um terço a mais do que os camundongos. As mutações que desenvolveram esta diversidade ocorreram provavelmente randomicamente, mas deram algumas vantagens aos ratos que podem viver em uma variedade do pior habitat existente em todo o planeta.

Recentemente, pesquisadores estão trabalhando com animais híbridos, conhecidos como quimeras – da criatura grega mítica com cabeça de leão, corpo de ovelha e cauda de serpente. Estes animais estão permitindo que os cientistas vejam, pela primeira vez, como uma célula humana nascente e órgãos maduros interagem – não em uma placa de vidro, mas dentro do organismo de um animal vivo. Talvez, um dos mais ambiciosos projetos utilizando-se de quimera veio da Universidade de Stanford. Irving Weissman tentou desenvolver o primeiro camundongo com um sistema imune próximo ao do humano. Posteriormente, sua equipe injetou células-tronco neurais humanas em fetos de camundongos, desenvolvendo animais com 1% do cérebro humano. Dissecando camundongos em diferentes dias após este procedimento, os pesquisadores viram como as células nervosas se moviam, multiplicavam e faziam conexões com células do camundongo. Agora, este grupo pretende adicionar células-tronco que possuem defeitos causadores da doença de Parkinson e investigar se esta doença aparece nas primeiras etapas do desenvolvimento humano, além de desenhar novos medicamentos e testá-los em animais quimeras, de modo não possível em pacientes.

Isto faz lembrar a história da “Ilha do dr. Moreau”, escrita em 1886 por H. G. Wells, na qual o referido doutor desenvolve criaturas que são parte animal

e parte humana. Agora isto não é mais uma ficção, as quimeras são criações reais de cientistas reais, procurando esclarecer a complexidade da biologia.

A galinha vermelha da China

Um consórcio internacional publicou na revista *Nature Reviews Genetics*, de 9 de dezembro de 2004, a sequência do genoma da galinha vermelha selvagem chinesa (*red jungle fowl*, *Gallus gallus*). Esta ave foi obtida de uma criação desenvolvida em UC Davis pelo geneticista Hans Ablanap, professor emérito de ciência aviária, nos primeiros anos da década de 1950. Assim como o lobo é ancestral do cão, o *Gallus* é considerado ancestral das demais espécies de galinhas. Este animal foi a primeira ave, o primeiro animal de valor agrícola comercial e o primeiro descendente do dinossauro a ter seu genoma sequenciado. O seu genoma contém 39 pares de cromossomos, com um DNA contendo de 20.000 a 23.000 genes. Apesar do tamanho do genoma ser 2/3 menor do que o do humano, 60% dos genes codificaram proteínas existentes no genoma humano. A diferença na amostra total de DNA reflete uma redução substancial do genoma referente a duplicações gênicas, bem como a poucos pseudogenes no genoma da galinha. Este animal parece ser a única espécie de vertebrado, cujo genoma tenha sido sequenciado, que perdeu mais genes do que ganhou no processo evolucionário.

De fato, a análise comparativa entre dois DNAs revelou que o ser humano possui genes relacionados com os genes da galinha produtores de proteínas da casca do ovo. Obviamente, estes genes têm um papel da formação de ossos dos humanos. Foi com certa surpresa que os pesquisadores verificaram que as galinhas possuem mais genes relacionados com a sensação do odor do que era esperado.

Isto sugere que estes animais detectam o cheiro de uma forma mais elaborada do que se acreditava. Por outro lado, estas aves possuem menor número de genes relacionados ao paladar do que as pessoas. Finalmente, não foi surpreendente que as galinhas não apresentaram nenhuma versão dos genes humanos relacionados à produção de leite, saliva e dentes.

Como todas as aves, as galinhas são descendentes dos dinossauros no meio do período Mesozóico. Aparentemente, o ser humano e a galinha dividiram um ancestral comum há 310 milhões de anos – mesmo antes de os dinossauros emergirem – comparados com os 80-87 milhões de anos desde que os humanos e os roedores se separaram na árvore evolucionária.

Os primeiros pássaros apareceram 150 milhões de anos depois. As galinhas foram domesticadas na Ásia a cerca de 8.000 anos. A criação intensiva de galinhas iniciou-se na metade do século passado, levando ao desenvolvimento de linhagens altamente especializadas, as quais produzem mais carne e ovos que os animais antigos. Hoje bilhões de galinhas são criadas por ano. O melhoramento de galinhas representa um dos mais extraordinários exemplos de evolução dirigida.

Os segredos do genoma de galinha podem levar à produção de superaves que produzirão mais ovos e mais carne e serão mais resistentes a doenças. Este DNA poderá esclarecer muitas dúvidas sobre doenças, como a gripe aviária que causou uma epidemia grave no sudeste da Ásia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita que a gripe aviária se espalhará pelo planeta, podendo transformar-se em um agente perigoso que poderia matar milhares de pessoas.

Com o conhecimento do genoma tornar-se-á possível determinar as variações genéticas entre as aves e conhecer as linhagens que transmitem mais o vírus da gripe e aquelas que são mais susceptíveis a ele, e possivelmente qual a parte do genoma é responsável por este fato. Se nas pesquisas forem encontradas linhagens de maior risco, poder-se-á recomendar a não criação desses animais. Finalmente, o genoma desse animal servirá como um modelo para 9.600 espécies de aves conhecidas com o DNA não seqüenciado.