

Doença e evolução:

J.B.S. Haldane

Os biólogos acreditam em geral que a seleção natural tem um papel importante na evolução. Quando no entanto se tenta mostrar como a seleção age, a estrutura ou função considerada está quase sempre relacionada ou com proteção contra "forças" naturais como frio ou contra predadores, ou uma que ajuda o organismo a obter comida ou parceiros para reprodução. Eu gostaria de sugerir que a luta contra a doença, e particularmente a doença infecciosa, tem sido um agente evolutivo muito importante, e que alguns dos seus resultados foram muito diferentes daqueles produzidos pela luta contra forças naturais, fome, e predadores, ou com membros da própria espécie.

Sob o rótulo de doenças infecciosas eu devo incluir, ao considerar os animais, todos ataques por organismos menores, incluindo bactérias, vírus, fungos, protozoários, e parasitas metazoários. No caso das plantas não fica muito claro se devemos considerar os afídeos ou taturanas como uma doença. Do mesmo modo existe uma graduação entre doenças devidas a deficiência de um determinado nutriente e a fome em geral.

A primeira questão que devemos nos fazer é esta. Quão importante é a doença como um agente letal na natureza? Por um lado que fração dos membros de uma espécie morrem da doença antes de atingir a maturidade? Por outro, até onde a doença reduz a fertilidade dos membros que atingem a maturidade? Claramente a resposta será muito diferente em diferentes casos. Um espécie marinha produzindo milhões de pequenos ovos com larvas planctônicas será comida principalmente por predadores. Uma outra que é protegida contra predadores perderá uma proporção maior para doenças.

Há no entanto um fato geral que mostra quão importante a doença infecciosa deve ser. Em cada espécie ao menos um dos fatores que a matam ou diminuem sua fertilidade devem aumentar em eficiência a medida que a espécie fica mais densa. De outra maneira a espécie, se é que ele aumenta, aumentaria sem limite. Um predador não pode em geral ser tal fator, uma vez que predadores são geralmente maiores que suas presas, e multiplicam-se mais lentamente. Portanto se o número de camundongos aumentasse, aquele de seus inimigos maiores, como corujas, irá aumentar mais vagarosamente. Logicamente a checagem dependente da densidade deve ser falta de comida ou espaço. Falta de espaço

é certamente eficiente em espécies dominantes como árvores numa floresta ou animais como *Mytilus*. Competição por alimento pela mesma espécie é um fator limitante em alguns poucos animais fitófagos como taturanas desfolhadoras, e em animais muito estenófagos como parasitóides. Eu acredito no entanto que o fator limitante dependente de densidade é mais comumente um parasita cuja incidência é desproporcionalmente aumentada por superpopulação.

Como um exemplo do tipo de análise que nós necessitamos, eu uso o excelente estudo de Varley¹ com *Urophora jaceana*, que forma galhas na composta *Centaurea nigra*. No ano em consideração 0,5% dos ovos sobreviveram para produzir uma fêmea madura. Como foram reduzidos os números a 1/200 do valor inicial?

Se nós colocamos $200 = e^k$, nós podemos comparar as diferentes eficiências de morte dos diversos agentes ambientais, escrevendo $K = k_1 + k_2 + k_3 + \dots$, onde k_i é uma medida do poder de morte para cada um deles. Surpreendentemente, os principais assassinos parecem ser camundongos e roedores silvestres (*Mus*, *Microtus*, etc.) que se alimentam das galhas caídas e que são responsáveis por pelo menos 22% e talvez 43% do k . Os parasitóides são responsáveis por 31% da morte total, e mostrou-se que os efeitos de *Eurytoma curta* são fortemente dependentes da densidade do hospedeiro, e provavelmente são o principal fator de controle do número de indivíduos da espécie, uma vez que nem todas as plantas eram completamente ocupadas.

Quando tivermos tabelas semelhantes para uma dúzia de espécies nós saberemos alguma coisa sobre a intensidade dos possíveis agentes seletores. É lógico no caso de *Urophora jaceana* que a análise é grandemente simplificada pelo fato que o período imaginal é cerca de 2% de todo o ciclo de vida, de modo que mortalidade durante ele não importante.

Uma doença pode ser uma vantagem ou uma desvantagem para uma espécie em competição com outras. É óbvio que ele possa ser uma desvantagem. Consideremos um nicho ecológico que foi

¹ G.C. Varley, Journal of Animal Ecology, 16 (1947), 139. *Urophora jaceana* é um Díptero tripetideo com asas padronadas; seu nome comum é "knapweed gallfly". *Centaurea nigra* é uma "knapweed". A espécie mencionada algumas linhas abaixo, *Eurytoma curta*, é um himenóptero (vespa) que parasita *U. jaceana*.

recentemente aberto, aquele dos laboratórios onde se estuda a genética de pequenos insetos. Um certo número de espécies de *Drosophila* estão bem adaptados para esta situação. Stalker tentou criar o gênero relacionado *Scaptomyza* sob condições semelhantes, e descobriu que suas culturas morriam de uma doença bacteriana. Claramente a imunidade de *Drosophila* a tais doenças deve ter algum valor na natureza também.

Vejam agora um exemplo no qual a doença é uma vantagem. Muitos, se não todos, os artiodáctilos Sul Africanos estão infectados por tripanosomas como *T. rhodesiense* que são transmitidos por espécies de *Glossina* (mosca tsé-tsé) para outros mamíferos e, algumas vezes ao menos, para o homem. É impossível introduzir uma espécie como *Bos taurus* numa área onde esta infecção é prevalente. Claramente estes ungulados possuem uma poderosa defesa contra os invasores. Estes últimos podem depois de algum tempo adquirir imunidade por seleção natural, mas este é um processo muito lento, como mostrado pelo fato de que raças de gado dos povos africanos nativos não terem ainda adquirido esta imunidade após alguns séculos de exposição esporádica à infecção. Provavelmente alguns dos ungulados selvagens morrem, ou têm sua saúde diminuída pelos tripanosomas, mas é um preço baixo a ser pago pela proteção contra outras espécies.

Um parasita não específico ao qual se desenvolveu imunidade parcial é uma poderosa arma na competição. Os europeus usaram sua resistência genética a vírus como da rubéola como uma arma contra povos primitivos tão eficiente quanto armas de fogo. Estes por sua vez responderam com uma grande variedade de doenças às quais eles resistem. É inteiramente possível que grandes e, se é que eu posso dizer isso, trágicos episódios na história da evolução como a extinção dos Noto-ungulata e *Lipopterna* podem ter sido devidos a doenças infecciosas levadas por invasores como os ungulados, ao invés de melhores adaptações do esqueleto ou desenvolvimentos viscerais dos últimos.

Um helminto adequado pode se provar uma proteção mais eficiente contra predadores do que chifres ou coloração críptica, mas até que se saiba mais sobre o poder dos helmintos em matar vertebrados ou reduzir sua fertilidade, isto deve permanecer como especulação.

No entanto deve-se dizer que a capacidade de manter um parasita não específico sem desvantagem grave irá geralmente ajudar uma espécie na sua luta pela existência. Uma espécie de ungulado que não é completamente imune a *Trypanosoma rhodesiense* tem provavelmente (ou tinha até que o homem descobriu o ciclo de vida deste parasita) uma chance maior de sobrevivência do que uma que não

o abrigue, mesmo que ele cause alguma mortalidade direta ou indiretamente.

Eu agora passo ao grupo provavelmente muito maior de casos onde a presença de uma doença é desvantajosa para o hospedeiro. E aqui um fato muito elementar deve ser salientado. Em todas as espécies investigadas a diversidade genética em relação à resistência a doenças é vastamente maior que aquela relacionada a resistência aos predadores.

Dentro de qualquer espécie de planta nós podemos geralmente encontrar indivíduos resistentes a qualquer raça de ferrugem (Uredineae) ou qualquer doença bacteriana específica. Muito freqüentemente esta resistência é determinada por um único par, ou alguns poucos pares, de genes. Da mesma maneira há grandes diferenças entre diferentes linhagens de camundongo e frangos na resistência a muitas doenças bacterianas e virais. Para colocar o assunto de maneira mais particular, é mais fácil para um camundongo conseguir um par de genes que lhe permite resistir a *Bacillus typhi murium* do que um conjunto de genes que lhe permita resistir a gato. Os genes que comumente segregam em plantas tem mais efeito sobre sua resistência a pequenos animais que podem ser considerados parasitas, do que para os grandes. Assim o mutante semiglabro de *Primula sinensis* é constantemente infestado por áfídeos, que no entanto nunca são encontrados na planta normal. Eu suponho que mutantes sem espinhos de *Rubus* são menos resistentes a mamíferos que se alimentam deles do que o tipo normal, mas tais variantes são raras.

Qualquer um com experiência em doenças de plantas irá dizer que a resistência da qual eu falei raramente é muito comum. Quando uma variedade de trigo é selecionada para ser imune a todas as linhagens de *Puccinia graminis* na sua vizinhança, uma nova linhagem que é suscetível geralmente aparece em alguns anos, seja por mutação, recombinação gênica ou migração. Sem dúvida o mesmo é verdadeiro para doenças causadas por bactérias e vírus. Os parasitas microscópicos e submicroscópicos pode evoluir tão mais rápido que seus hospedeiros que os últimos têm pouca chance de evoluir uma imunidade completa a eles. É impressionante que *Drosophila* seja tão imune quanto parece ser. Eu me aventuro a dizer que algum bacilo ou vírus pode encontrar um nicho nas populações de alta densidade de *Drosophila* dos nossos laboratórios, e que se assim for esse gênero irá perder a sua posição importante como animal de laboratório. O máximo que uma espécie média pode conseguir é controlar seus minúsculos inimigos produzindo constantemente novos genótipos, como os agrônomo estão constantemente produzindo novas variedades de trigo resistentes a ferrugem.

Provavelmente uma mudança bioquímica muito pequena dará à espécie hospedeira um grau substancial de resistência a um microorganismo altamente adaptado. Isto tem um importante efeito evolutivo. Ele significa que é uma vantagem para o indivíduo possuir um fenótipo bioquímico raro. Exatamente por causa da sua raridade ele será resistente a doenças que atacam a maioria dos seus companheiros. E isso significa que é uma vantagem para a espécie para a espécie ser bioquimicamente diversa, e mesmo ser mutável em relação a genes relacionados a resistência a doenças. Pois a espécie bioquimicamente diversa conterà ao menos alguns membros capazes de resistir a uma peste específica. E a espécie bioquimicamente mutável não permanecerá numa condição em que possui resistência a todas as doenças até hoje encontradas, mas uma presa fácil para a próxima. Um bonito exemplo do perigo da homogeneidade é o caso do clone cultivado de banana "Gros Michel" que está bem adaptado para exportação e tem sido plantado em toda as Índias Ocidentais. No entanto ele é suscetível à infecção da raiz pelo fungo *Fusarium cubense* ao qual muitas variedades são imunes, e seu cultivo exclusivo em muitas áreas tem tido portanto sérios efeitos econômicos.

Toda espécie de mamífero ou pássaro estudado até o momento mostrou uma bastante surpreendente diversidade bioquímica revelada por testes sorológicos. Os antígenos relacionados parecem ser proteínas às quais estão ligados grupos de polissacarídeos. Nós não sabemos suas funções no organismo, apesar de alguns serem parte da estrutura das membranas celulares. Eu gostaria de sugerir que eles devem ter um papel na resistência a doenças, uma raça particular de bactérias ou vírus estando adaptados a indivíduos com uma certa variabilidade na constituição bioquímica, enquanto aqueles com outras constituições seriam relativamente resistentes. Eu estou ciente das tentativas de mostrar que pessoas de um determinado grupo sanguíneo são especialmente suscetíveis a uma doença particular falharam até o momento. Isto seria de se esperar, pois doenças como difteria ou tuberculose são causadas por inúmeras raças de patógenos bioquimicamente diferentes. O tipo de investigação necessário é o seguinte. Numa epidemia particular, digamos de difteria, são os infectados (ou talvez aqueles mais gravemente afetados) predominantemente de um tipo sorológico (por exemplo AB, MM ou BMM)? Numa epidemia diferente um tipo diferente seria afetado.

Além disso, se minha hipótese é correta, seria vantajoso para uma espécie se os genes para tal diversidade bioquímica fossem particularmente mutáveis, uma vez que isso pudesse ser conseguido sem aumentar a mutabilidade de outros genes cuja

mutação geraria genótipos letais ou subletais. O Dr P.A. Gorer me informa que há razões para pensar que genes deste tipo são particularmente mutáveis em camundongos. Muitas linhagens puras de camundongos foram divididas em sublinhagens que diferem em sua resistência à implantação de tumores. Isto só pode ser devido a mutação. Parece que o número de loci relacionados é comparável com aqueles relacionados a cor do pelo. Mas se assim for sua frequência de mutação é muito maior.

Temos aqui, portanto, um mecanismo que favorece o polimorfismo, porque ele dá um valor seletivo a um genótipo enquanto ele for raro. Tais mecanismos não são muito comuns. Entre outros que assim o fazem está o sistema dos genes de auto-esterilidade de *Nicotiana*. Aqui um gene novo e raro será sempre favorecido pois tubos de pólen que o carregam serão capazes de crescer nos pistilos de todas as plantas nos quais ele está ausente, enquanto genes comuns mais freqüentemente encontrarão seu igual. No entanto esta seleção agirá somente em genes de um locus, ou mais raramente de dois ou três. Um mecanismo geralmente mais importante é aquele onde um heterozigoto está mais adaptado do que qualquer homozigoto [...] No entanto isto não dá uma vantagem para raridade por si só. Quase não precisamos salientar que, na maioria dos casos onde ela foi estudada, a seleção natural reduz a variância.

Eu gostaria de sugerir que a seleção de genótipos bioquímicos raros tem sido um agente importante não só para manter as espécies variáveis, mas também na especiação. Sabemos pelo exemplo que o locus *Rh*² no homem, que diferenciação bioquímica deste tipo pode diminuir a fertilidade efetiva dos cruzamentos entre genótipos diferentes em mamíferos. Sempre que um pai pode induzir reações imunes na mãe o mesmo pode acontecer. Se eu estiver certo, sob a pressão da doença, cada espécie irá seguir um caminho mais ou menos aleatório de evolução bioquímica. Antígenos originalmente universais irão desaparecer porque um patógeno se adaptou aos hospedeiros que os carregam, e substituídos por um novo conjunto, não intrinsecamente mais valioso, mas que favorece a resistência a esse patógeno específico. Uma vez um par de raças esteja geograficamente separado elas serão expostas a diferentes patógenos. Tais raças tenderão a divergir antigeni-

² Estes genes controlam o grupo sanguíneo "Rhesus". Neste caso, como em outros grupos sanguíneos, cruzamentos entre indivíduos de diferentes grupos têm menor fertilidade que cruzamentos entre indivíduos do mesmo grupo. A seleção natural favorece sempre o tipo sanguíneo mais comum na população. Haldane então argumenta que a situação também tende a promover a especiação. Essa forma de seleção é chamada de dependente da frequência, e neste caso ela é positivamente dependente da frequência, ao contrário da seleção negativamente dependente da frequência do parágrafo anterior.

camente, e algumas destas divergências poderão diminuir a fertilidade dos cruzamentos. É bastante interessante que Irwin³ tenha descoberto que espécies relacionadas, mas ainda cruzáveis, de *Columba*, *Streptopelia*, e gêneros afins difiram em relação a um grande número de antígenos. Estou bastante ciente que mutações ao acaso também teriam o mesmo efeito. Mas uma vez que temos um mecanismo que dá a um gene mutante tal vantagem, mesmo que seja uma vantagem de um para mil, o processo seria enormemente acelerado, particularmente em grandes populações. [...]

Vimos que em certas circunstâncias, o parasitismo será um fator promotor de polimorfismo e da formação de novas espécies. E esta evolução será de certo modo aleatória. Portanto qualquer diferença suficientemente grande no tempo de emergência ou oviposição de duas espécies semelhantes de insetos irá fazer que seja muito difícil para o mesmo parasitóide atacar ambos eficientemente. Da mesma maneira irá fazer qualquer diferença suficientemente grande no seu odor. Nós podemos ter aqui uma causa para algumas das diferenças aparentemente não adaptativas entre espécies relacionadas.

Além desses efeitos aleatórios, é lógico a doença terá outros. Está claro que a seleção natural favorecerá o desenvolvimento de todos os tipos de mecanismos de resistência, incluindo cutículas mais espessas, fagócitos, a produção de corpos imunes, e assim por diante. Ela terá outros efeitos menos óbvios. Serão no todo agentes anti-sociais. Doenças tendem a ser uma ameaça menor a animais que vivem isolados ou em grupos familiares do que para aqueles que vivem em grandes comunidades. Assim é duvidoso que todos as aves pudessem sobreviver no meio da contaminação fecal que caracteriza as colônias de muitas aves marinhas. Um fator que favoreça a dispersão irá favorecer o desenvolvimento de métodos de reconhecimento sexual em grandes distâncias tais como aqueles encontrados em alguns Lepidoptera.

De novo, a doença dará um prêmio para a descoberta de habitats radicalmente novos. Quando nossos ancestrais deixaram a água, eles devem ter deixado muitos de seus parasitas atrás deles. Um predador que deixa de se alimentar de uma presa específica, seja por migração ou mudança de hábitos, pode se livrar de um cestóide que depende deste hábito alimentar. Quando o desenvolvimento cerebral foi longe o suficiente para tornar isso possível, ele favorecerá uma reação negativa a odores fecais e uma repulsa ao canibalismo, e será assim de valor social. Uma grande variedade de hábitos aparentemente irrelevantes e instintos podem se provar de

valor seletivo como um meio de evitar doenças.

Algumas palavras devem ser ditas sobre doenças não infecciosas. Estas incluem doenças congênitas devidas a genes letais e sub-letais. Uma vez que mutações parecem ser não-específicas entre genes neutros e deletérios ou benéficos, e a taxa de mutação é até certo ponto hereditária, segue-se que a seleção natural tenderá a diminuir a taxa de mutação, e esta tendência pode talvez ir longe o suficiente para diminuir a evolução. Isto tenderá a selecionar outros genes que neutralizem o efeito dos mutantes, e portanto torná-los recessivos ou menos ineficientes, como Fisher já mostrou. Assim se há alguma vantagem para os poliplóides nós não sabemos. Mas a evolução da dominância deve fazer com que os genes normais ajam mais intensamente e portanto provavelmente mais no início do desenvolvimento, de modo que um caráter que originalmente aparece mais tarde no ciclo de vida tenderá a aparecer mais cedo as medida que o tempo passa.

Mortes por idade são devidas a falhas em um órgão ou outro, na verdade a doença, e o estudo do camundongo mostrou que doenças senis como câncer e nefrose são geralmente congênitas. Em animais com um período reprodutor limitado doença senil não diminui a aptidão do indivíduo, e aumenta aquela da espécie. Uma pequena comunidade humana onde cada mulher morre de câncer aos 55, seria mais próspera e fértil que uma onde isso não ocorresse. Doença senil pode ser uma vantagem sempre que o período reprodutor é limitado; e mesmo quando ele não o é, um genótipo que leva a doença em aproximadamente 10% dos indivíduos que vivem mais pode ser selecionado se conferir vigor para a maioria. [...]

Nesta comunicação breve eu simplesmente tentei sugerir algumas linhas de pensamento. Muitas ou todas podem se mostrar estéreis. Poucas podem ser seguidas lucrativamente a não ser por muito trabalho de campo.

Comentário por Haldane na discussão gravada após a apresentação do artigo

Talvez a teoria de que muitas doenças evoluem para simbioses é meio Panglossista. Eu duvido que isso ocorra como uma regra geral, apesar disso poder acontecer. A posição para o hospedeiro original será sempre melhor.

[La ricerca scientifica, 19, suppl. (1949), 68-76]

Comentários de M. Ridley sobre o artigo de Haldane

Este artigo é muito citado, mas pouco lido

³ M.R. Irwin, *Advances in Genetics*, 1 (1949), 133.

por ter sido publicado numa revista de pouco acesso. Ele discute malária e grupos sanguíneos [...]; ele também contém a palavra "panglossista", que aparece em mais de um sentido nos debates sobre evolução biológica. A alusão ao Dr Pangloss, a caricatura que Voltaire faz de Leibniz no seu *Candide*. A filosofia do Dr Pangloss era de que "neste que é o melhor dos mundos ... tudo ocorre para o melhor". Haldane usava a palavra para descrever o "selecionismo de grupo", de acordo com o qual a seleção natural favorece adaptações que beneficiam o grupo,

ou a espécie, em relação ao indivíduo [...]. Quando os biólogos debatem adaptação, eles geralmente descobrem que a opinião com a qual eles não concordam (qualquer que seja ela) é Panglossiana. Esta é mais uma das inúmeras influências de Haldane sobre o assunto.

Traduzido de:

RIDLEY, M. (1997) *Evolution* - Oxford University Press - pp.41-47.