

# Filosofia, Evolução, Bioinformática, Inteligência artificial e proteínas. Como isso se encaixa?

Sergio Russo Matioli  
Departamento de Genética e  
Biologia evolutiva  
IB – USP

Osvaldo Pessoa Jr.  
Departamento de Filosofia  
FFLCH - USP

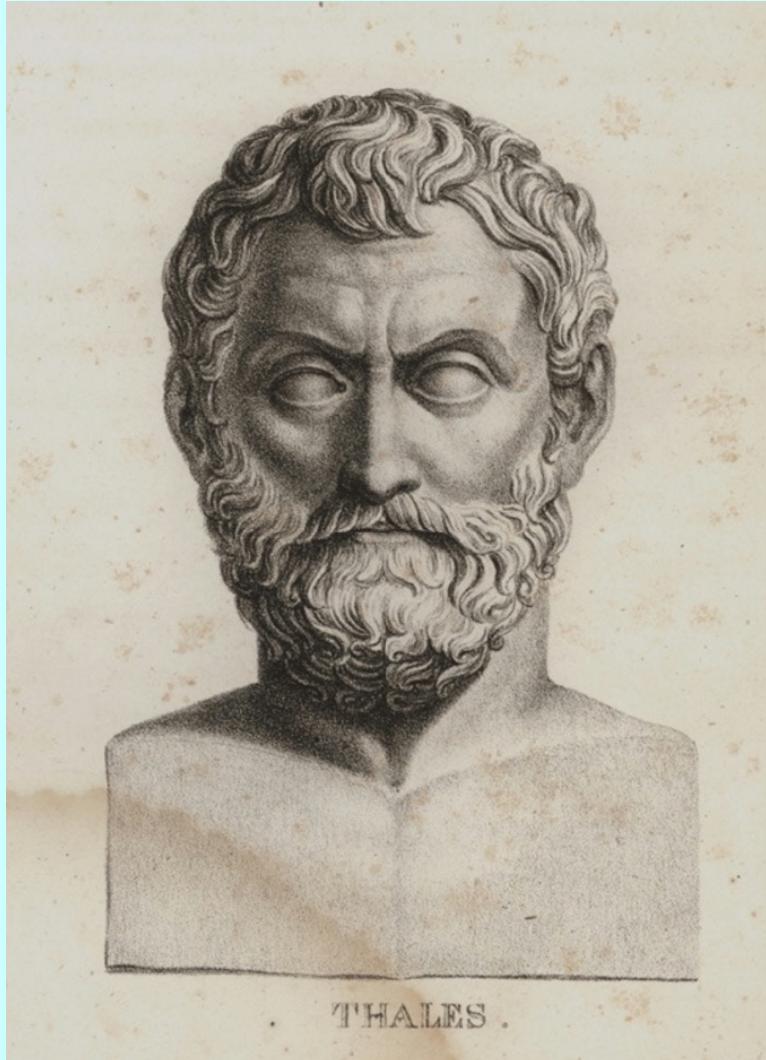
## Estrutura da apresentação

1. Elementos pinçados de Filosofia pré-socrática e clássica.
2. Impactos do Cristianismo no pensamento ocidental.
3. Evolução darwiniana.
4. Teoria sintética da evolução.
5. Evolução no nível molecular.
6. Evolução neutra, ou não darwiniana.
7. Mutações e evolução.
8. Hierarquia estrutural de proteínas.
9. Abordagens epistemológicas da Bioinformática.
10. O problema da previsão de estruturas proteicas a partir de sequências de macromoléculas.
11. Perspectivas futuras.

# Estrutura da apresentação

1. Elementos pinçados de Filosofia pré-socrática e clássica.
2. Impactos do Cristianismo no pensamento ocidental.
3. Evolução darwiniana.
4. Teoria sintética da evolução.
5. Evolução no nível molecular.
6. Evolução neutra, ou não darwiniana.
7. Mutações e evolução.
8. Hierarquia estrutural de proteínas.
9. Abordagens epistemológicas da Bioinformática.
10. O problema da previsão de estruturas proteicas a partir de sequências de macromoléculas.
11. Perspectivas futuras.

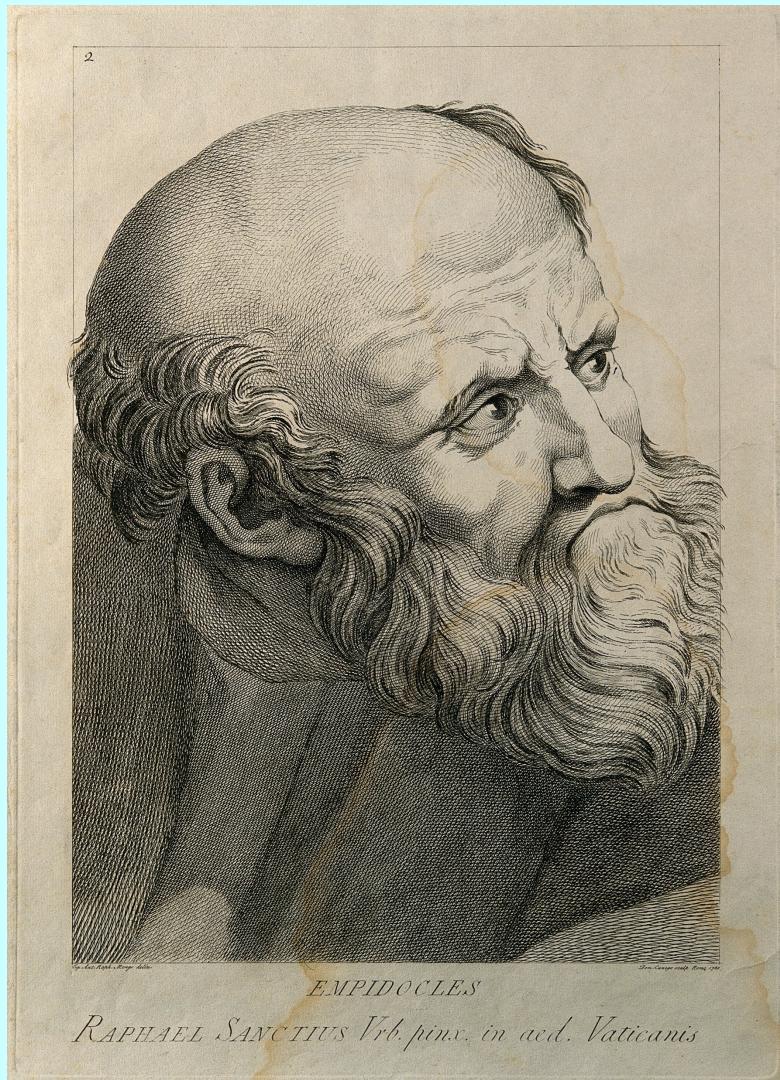
# Tales de Mileto (~624-546 aC)



Domínio público, Wikimedia Commons

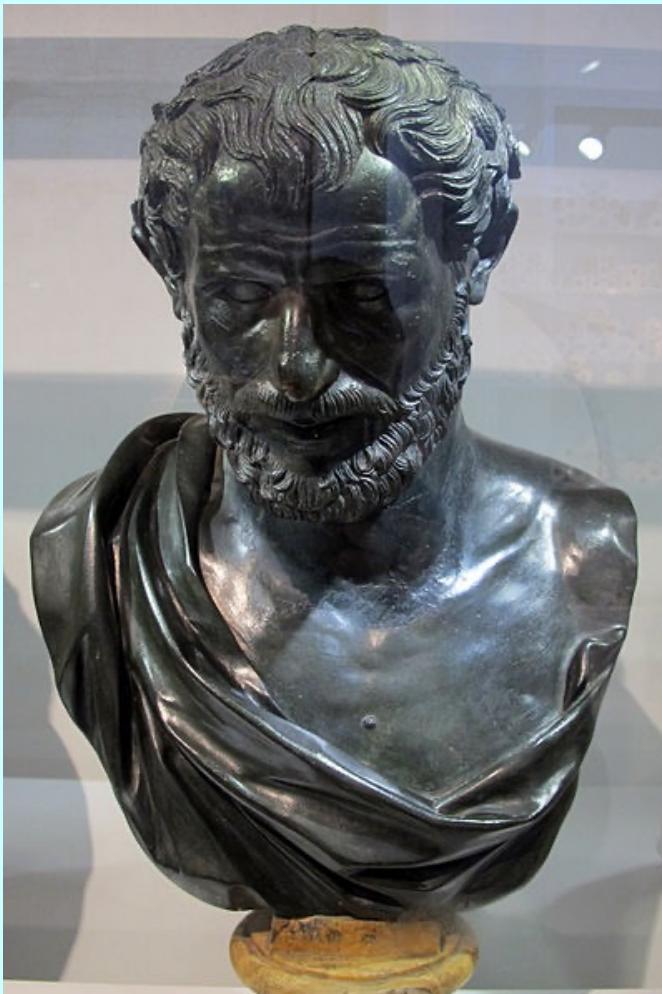
(Θαλῆς ὁ Μιλήσιος), é considerado como um dos pioneiros da Matemática e do uso do pensamento racional para explicar os elementos da Natureza.

# Empédocles (495 aC - 430 aC)



(Ἐμπεδοκλῆς). Desenvolveu a teoria dos 4 elementos (fogo, ar, terra e água) que seriam os componentes das coisas. Postulou que os seres vivos seriam resultado de combinações de partes formadas aleatoriamente, algumas permaneceriam, outras não.

# Demócrito (~460-360 aC.)

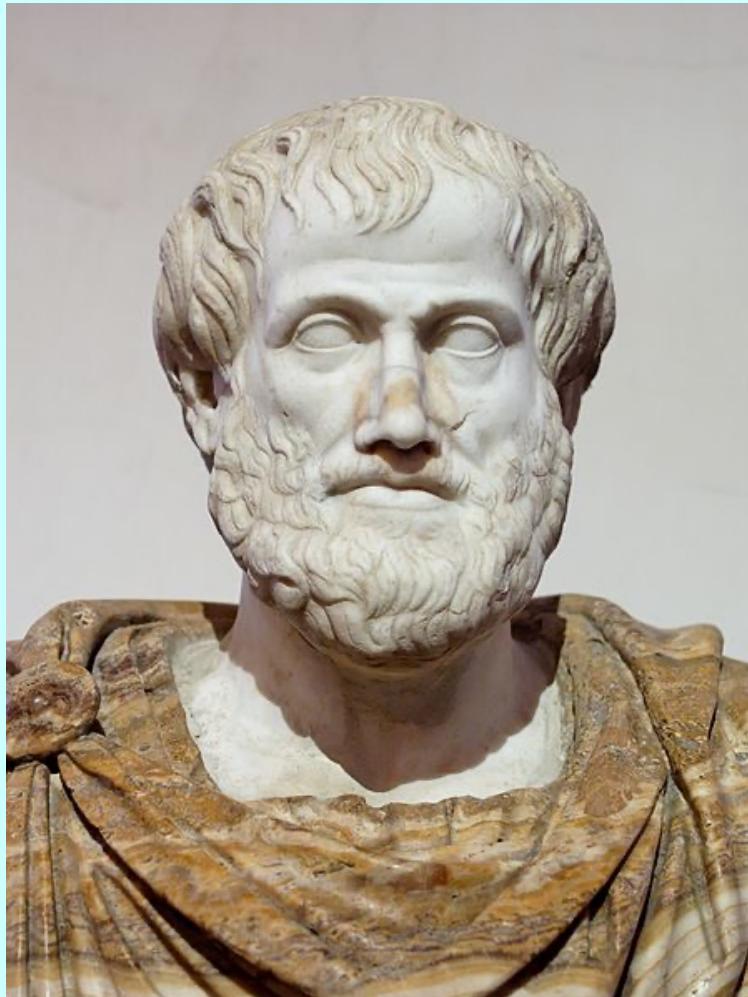


Sailko, CC BY-SA 3.0

<<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>>, via Wikimedia Commons

(Δημόκριτος - Demokritos) de Abdera, filósofo grego que adotou a visão atomista de seus mestres. Segundo Demócrito, tudo no Universo é fruto do acaso e da necessidade, sendo que o acaso significa a ausência de um planejamento, e a necessidade o resultado das leis da natureza, tal como as concebemos atualmente.

# Aristóteles (384-322 aC)



(Ἀριστοτέλης, Aristotéles, de Estagira). Discípulo de Platão, considerado um dos fundadores da História natural, imagina a Natureza como uma grande cadeia de complexidade. Tinha uma filosofia da ciência sofisticada, com indução e formulação de hipóteses. Defendeu a ideia da geração espontânea em certos organismos. Considerava também possível a herança dos caracteres adquiridos.

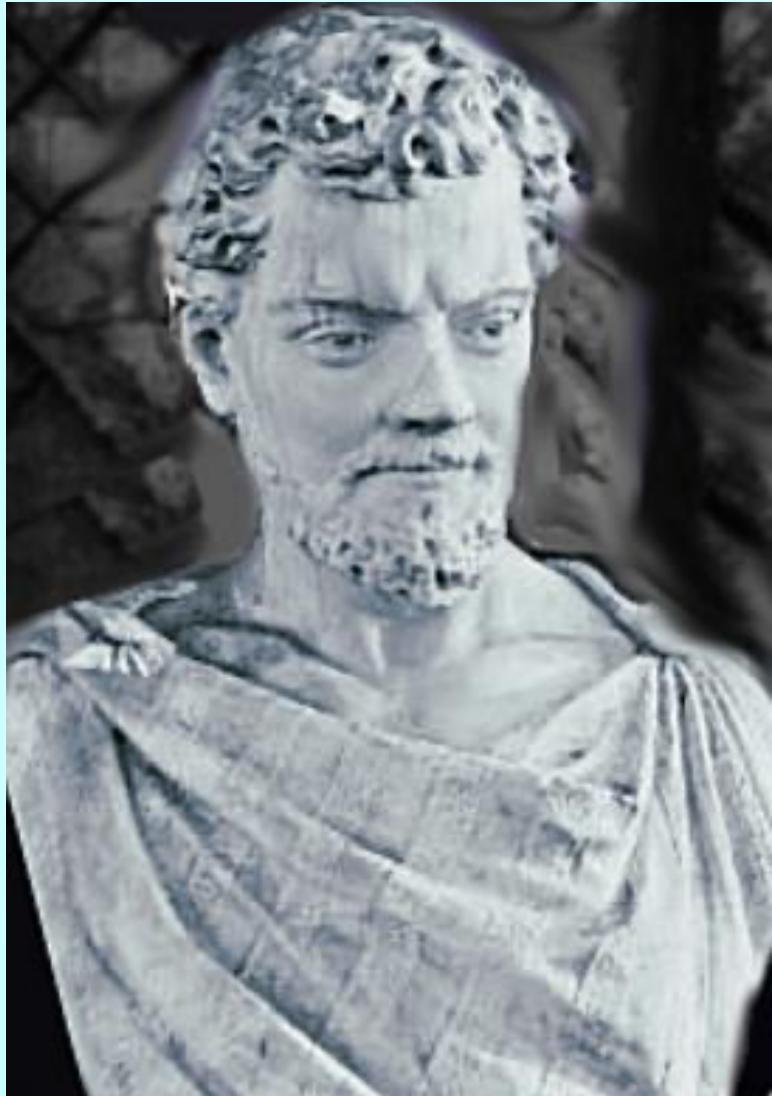
## Aristóteles, trechos de “Física”, sobre as ideias de Empédocles

"Empédocles [...] diz que a maioria das partes dos animais vem a ser por acaso. [196a 23] (p. 51). Por conseguinte, o que impediria que também as partes na natureza se comportassem desse modo - por exemplo, que, por necessidade, os dentes dianteiros se perfaçam agudos, adaptados para dividir, e os molares se perfaçam largos e úteis para aplinar o alimento, uma vez que não teriam vindo a ser em vista disso, mas antes assim teria coincidido? Semelhantemente, também para as demais partes, em todas nas quais se julga encontrar o \*em vista de algo\*. Assim no domínio em que absolutamente tudo tivesse sucedido por concomitância como se tivesse vindo a ser em vista de algo, as coisas **ter-se-iam conservado** na medida em que se teriam constituído de maneira apropriada por espontaneidade, mas teriam perecido e **pereceriam todas as coisas que não teriam vindo a ser desse modo**, como Empédocles menciona os bovinos de face humana. (Física, II, 8, 198b 23-31) (p. 57)

Bovinos de faces humanas???

tradução feita por Lucas Angioni, em Aristóteles, Física I-II, Ed. Unicamp, Campinas, 2009

# Lucrécio (~99-~55 A.C.)



Titus Lucretius Carus, poeta e filósofo romano. Conhecido por seu poema épico filosófico “*De Rerum Natura*” (“Sobre a natureza das coisas”).

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lucretius\\_Rome.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lucretius_Rome.jpg)

# Lucrécio

Livro I, linhas 1021-1028

1021 Na verdade, não foi certamente por decisão sua que os átomos das coisas se dispuseram na sua ordem, com uma mente sagaz, nem combinaram entre si, certamente, como haviam de se mover, mas porque, sendo muitos, de muitos modos sofreram mudanças por todo o Universo, atingidos por choques desde a infinitude do tempo, experimentando todo o gênero de movimentos e de ligações, e acabaram por chegar àquelas disposições,

1028 de que é formada a estrutura do Universo, (p. 69)

Livro II, linhas 76-79

76 Assim se renova constantemente o Universo, e os seres vivos vivem por trocas recíprocas. Uns povos crescem, outros definham. e em pouco tempo mudam-se as gerações dos seres viventes e,

79 como corredores de estafeta, passam umas às outras o testemunho da vida.

(p. 83)

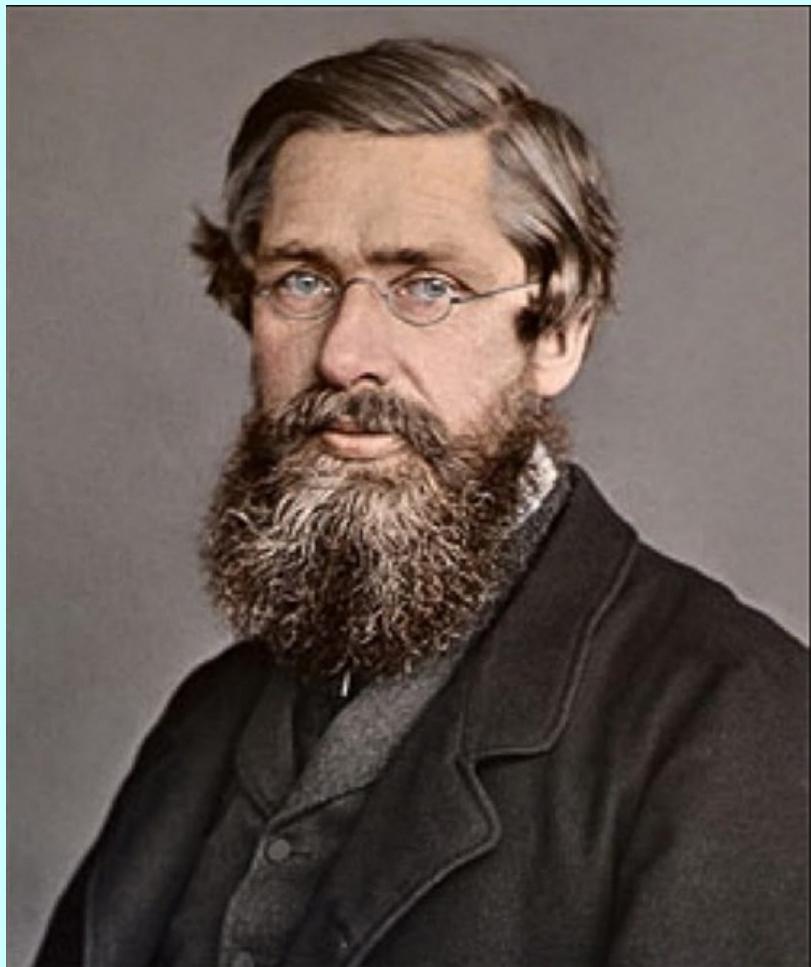
tradução feita por Luís Manuel G. Cerqueira: Lucrécio, Da natureza das coisas, Relógio D'Água Editores, Lisboa, 2015, edição bilingue.

Em inglês, domínio público: <https://www.gutenberg.org/cache/epub/785/pg785-images.html>

# A expansão do cristianismo (sécs. II dC e seguintes)

- Com a disseminação da concepção de criação especial pelo cristianismo, as ideias até aqui expostas são deixadas de lado e até desencorajadas ou proibidas no ocidente.
- O conhecimento da natureza passa a ser realizado por filósofos, teólogos e clérigos cristãos, dado que uma forma de se conhecer o Criador seria através do estudo de Sua criação.
- Por exemplo, a existência de “tipos básicos”, “arquétipos” e a homologia são considerados como resultado de “projetos” do Criador.
- A teoria da geração espontânea continua sendo admitida, no entanto.

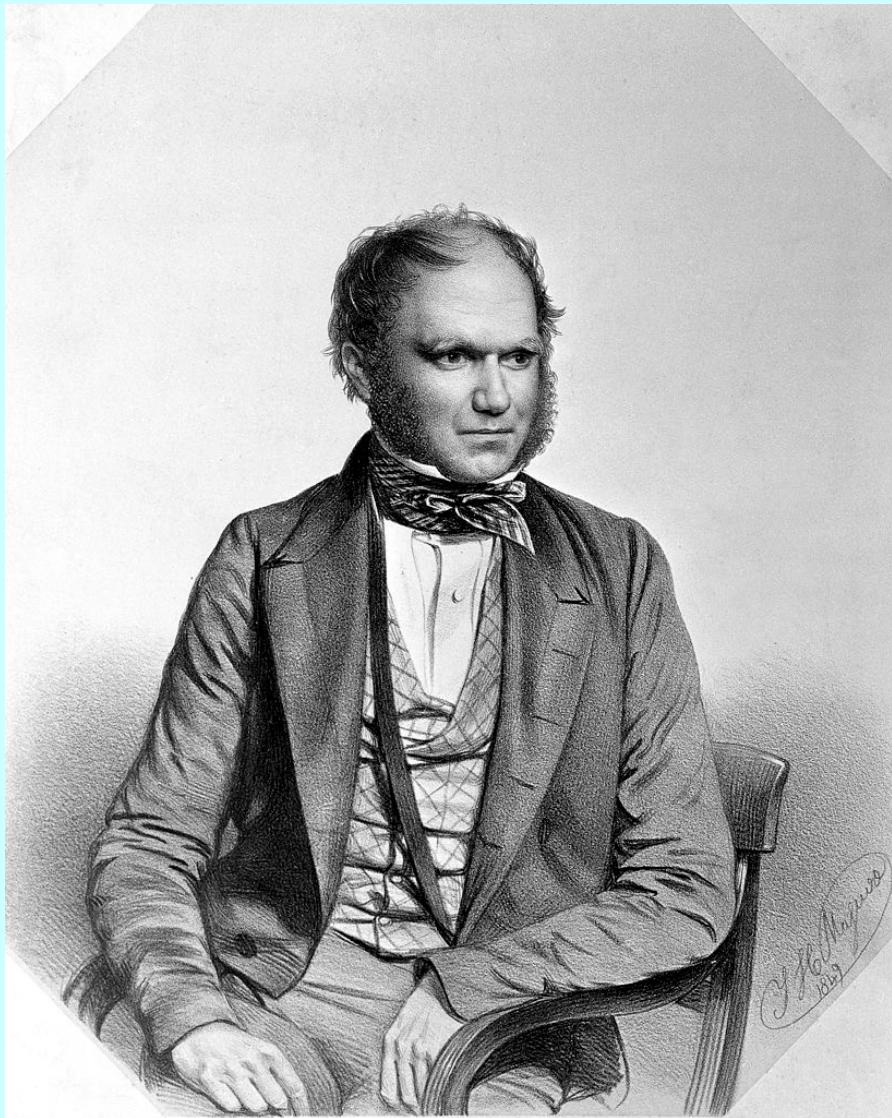
# Alfred Russell Wallace (1823-1913)



Naturalista e antropólogo inglês. De 1848 a 1852 viajou para a Amazônia e de 1854 a 1862 para o arquipélago malaio. Correspondeu-se com Darwin e foi coautor de uma apresentação feita por Darwin dos princípios de evolução por seleção natural na *Linnean Society* de Londres em 1858, oito meses antes da publicação de “A origem das espécies”. Fundou a moderna Biogeografia.

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alfred\\_Russel\\_Wallace,\\_ca.\\_1869.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alfred_Russel_Wallace,_ca._1869.jpg)

# Charles Robert Darwin (1809-1882)



Naturalista inglês, desistiu dos estudos de medicina para se dedicar às Ciências naturais. Baseado nas suas observações “in loco” de populações naturais de animais, propôs, com Wallace, a teoria da evolução por seleção natural, uma das teorias científicas mais revolucionárias de todos os tempos. Escreveu “A origem das espécies” um dos mais influentes livros de todos os tempos.

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/93/Portrait\\_of\\_Charles\\_Darwin\\_Wellcome\\_L0003785.jpg/816px-Portrait\\_of\\_Charles\\_Darwin\\_Wellcome\\_L0003785.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/9/93/Portrait_of_Charles_Darwin_Wellcome_L0003785.jpg/816px-Portrait_of_Charles_Darwin_Wellcome_L0003785.jpg)

“I have called this principle, by which each slight variation, if useful, is preserved, by the term Natural Selection.”

Chamei esse princípio, de acordo com o qual cada variação útil é preservada, se útil, pelo termo Seleção Natural.

**Darwin (1859) The Origin of Species**

# A teoria da evolução por seleção natural (Mayr, 1963)

**Observação 1:** O potencial reprodutivo dos organismos é muito grande.

**Observação 2:** O ambiente limita o potencial reprodutivo.

**Conclusão 1:** Existe “luta” pela sobrevivência.

**Observação 3:** Existe variação entre os indivíduos nas populações.

**Conclusão 2:** Os indivíduos que sobrevivem o devem a características propícias em relação ao ambiente.

**Observação 4:** Os filhos se assemelham aos pais.

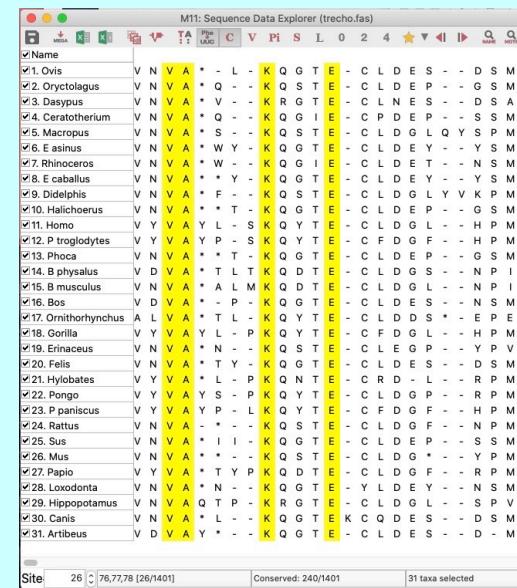
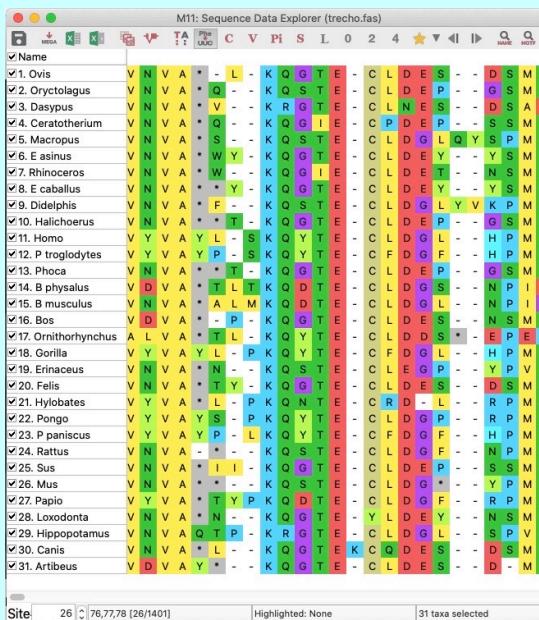
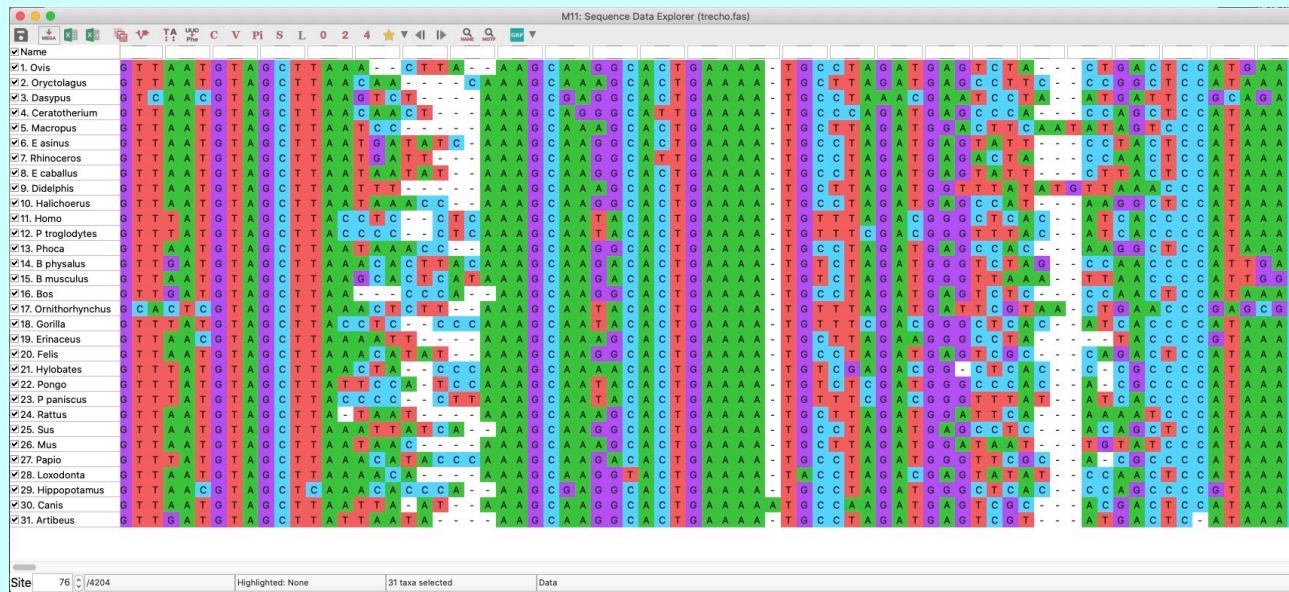
**Conclusão 3:** As características se aprimoraram ao longo do tempo de acordo com o ambiente.

Qual foi a grande “sacada” de Darwin?

# Teoria sintética da evolução (~1930-1940):

- Surgiu depois de uma disputa entre os “biometristas” e os “mendelistas”.
- A “síntese” tinha uma verdadeira conotação dialética, pois ambas escolas eram fundamentadas.
- A síntese incorporou os achados da Genética do começo do século XX à teoria da evolução de Darwin.
- A variação era originada por mutações em genes.

## Anos 1960-1970: sequências de macromoléculas



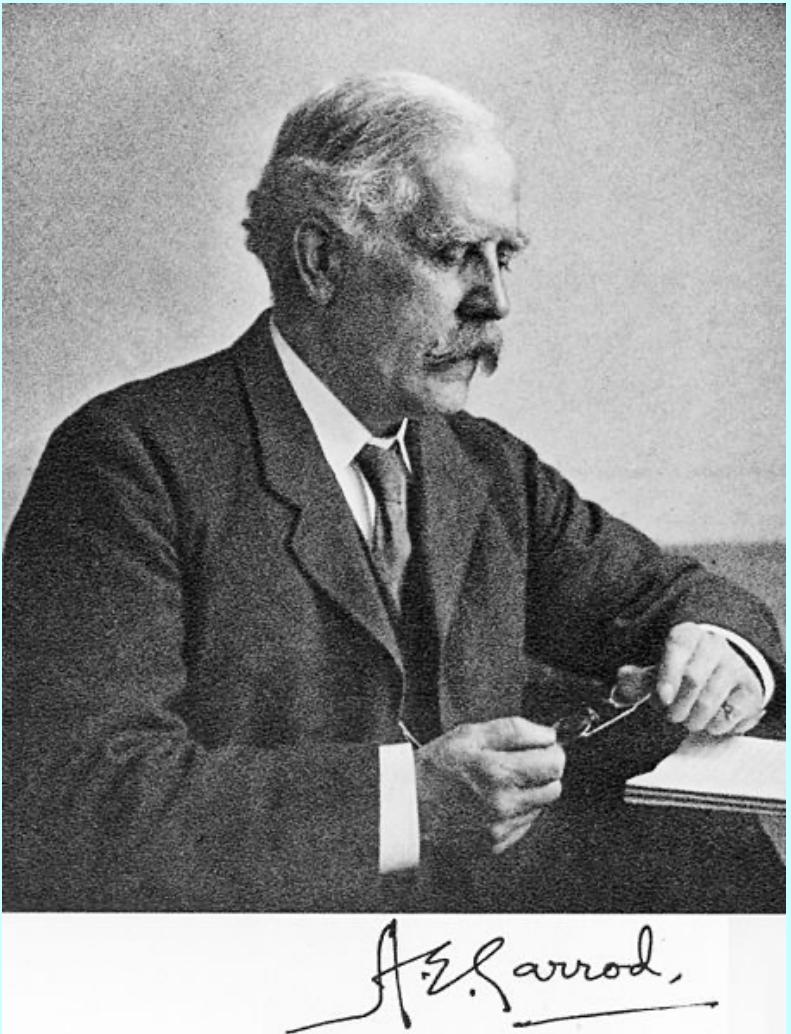
# Teoria neutralista da evolução molecular (~1960-1970):



Motoo Kimura  
(1924-1994)

A maioria das diferenças observadas entre sequências gênicas é neutra ou quase neutra, ou seja, não interfere na funcionalidade dos genes. A aleatoriedade é importante na evolução nesse nível.

# Voltando uns 60 anos no tempo: Sir Archibald Garrod (1857-1936)



Médico inglês, é considerado como o primeiro geneticista molecular, pois hipotetizou que a atuação dos genes seria no metabolismo, poucos anos depois da redescoberta das leis de Mendel, baseado em suas pesquisas com as doenças que ele chamou de “erros inatos do metabolismo”, nome adotado até os dias de hoje.

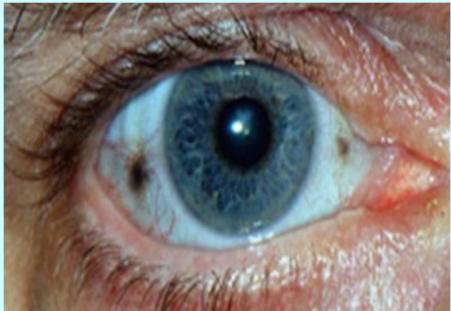
# Alcaptonúria

Doença muito rara, antes considerada como resultado de infecção e contagiosa.

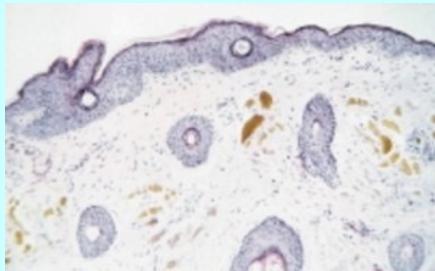
A partir do estudo de uma família com três filhos afetados pela doença, resultado de casamento entre primos de primeiro grau, Garrod verificou que a consanguinidade estava presente na maioria dos casos relatados.

Garrod postulou herança mendeliana recessiva.

# Alcaptonúria: sintomas



Manchas na esclerótica



Tecido conjuntivo



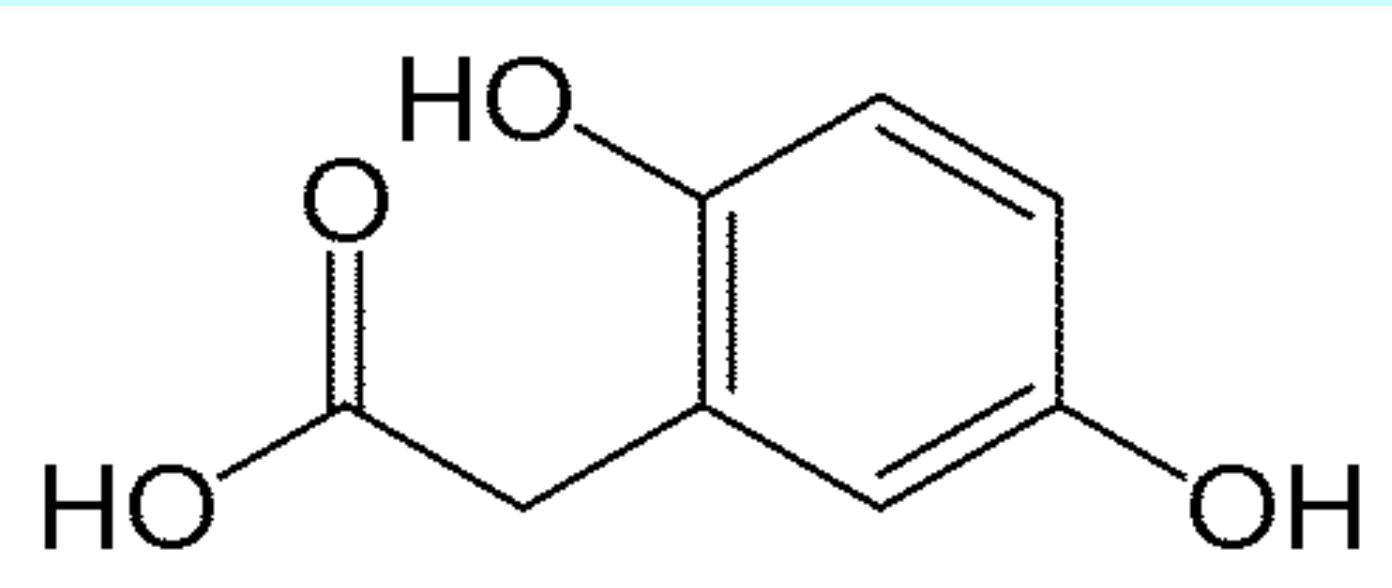
Artrite severa  
com calcificação  
de discos  
intervertebrais



Urina com coloração escura (A, normal, B,  
com alcaptonúria)

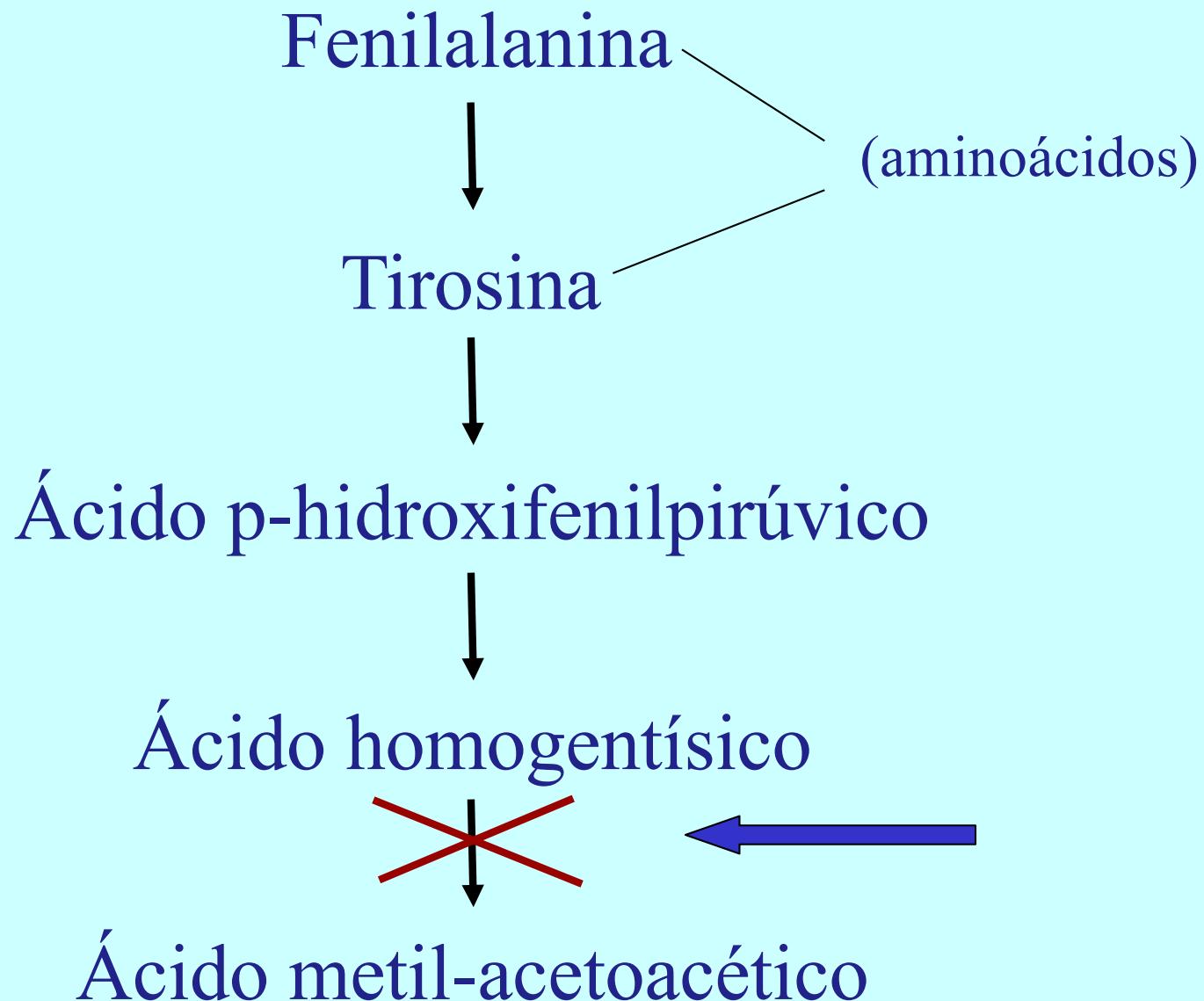
Outros sintomas: Calcificação de vasos sanguíneos, problemas em juntas ósseas

# Alcaptonúria: causas

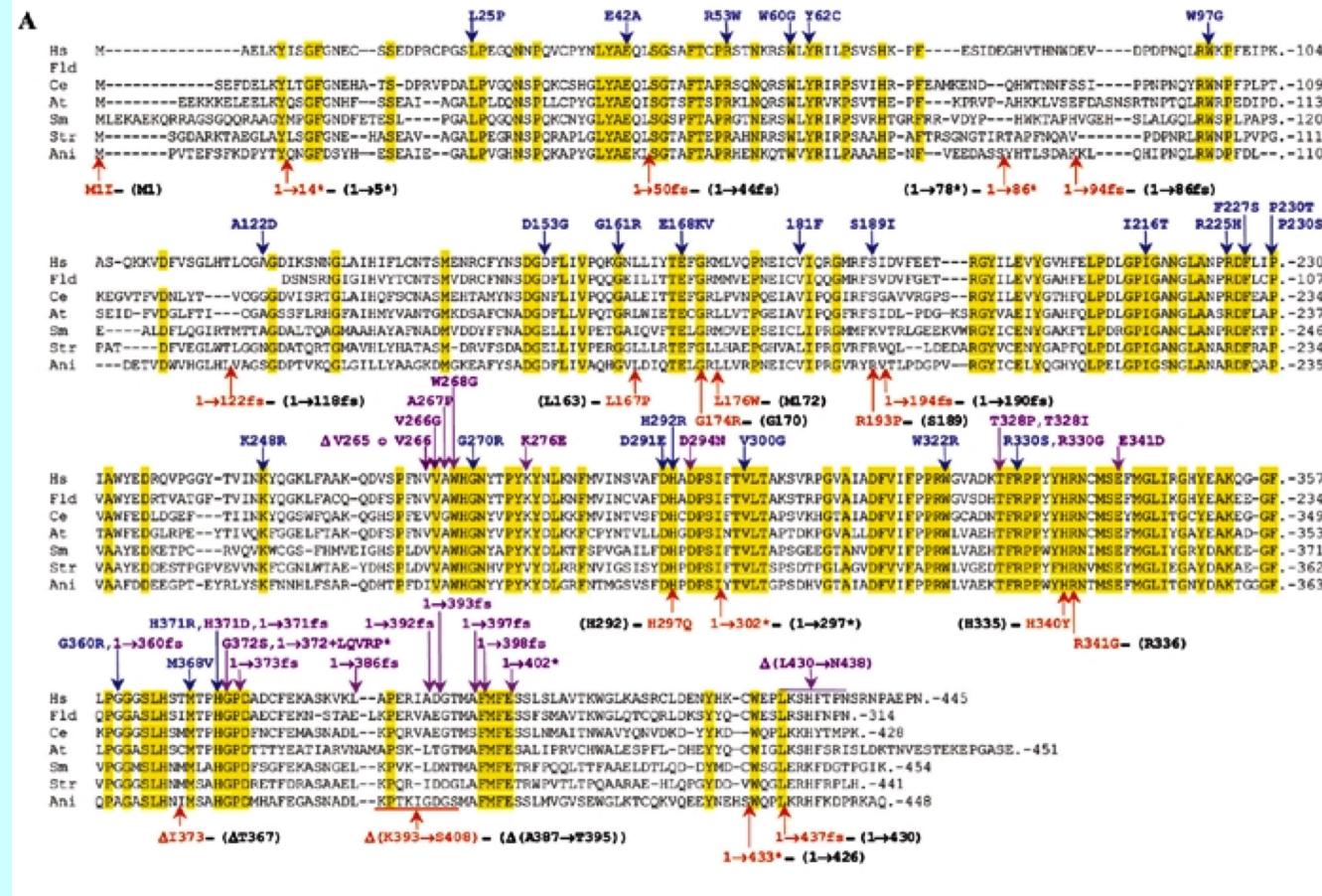


Acúmulo do ácido homogentísico.

# Alcaptonúria: causa primária



# Alinhamento de sequências proteicas da enzima dioxigenase do ácido homogentísico em diferentes organismos



Mutações que causam a doença em humanos

Em amarelo, resíduos conservados na evolução

Hs: *Homo sapiens*; Fld: linguado; Ce: *Caenorhabditis elegans* (verme); At: *Arabidopsis thaliana* (planta); Sm: *Sinorhizobium melilotii* (bactéria Gram negativa); Str: *Streptomyces coelicolor* (bactéria Gram positiva); Ani: *Aspergillus nidulans* (bolor).

Rodríguez J M et al.

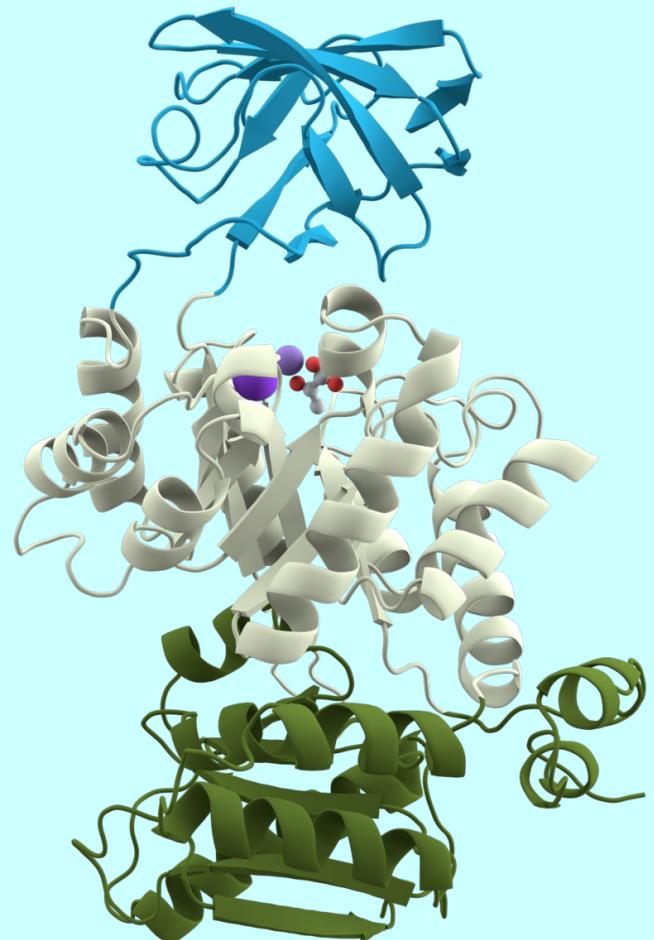
*Hum Mol Genet*, Volume 9, Issue 15, 22 September 2000, Pages 2341–2350,

<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.hmg.a018927>

# Conclusão

- A comparação entre moléculas homólogas nos traz informação sobre a estrutura dessas moléculas.
- Trechos conservados se devem à seleção natural negativa, pois são determinantes de pontos “chave” para manutenção de estrutura e função da molécula.
- Trechos variáveis são sujeitos a variações neutras.

# Proteína multidomínio: Piruvato quinase

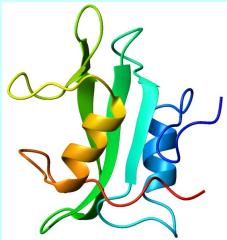


Domínio A: responsável pela ligação com o fosfoenolpiruvato.

Domínio B: regulação da enzima.

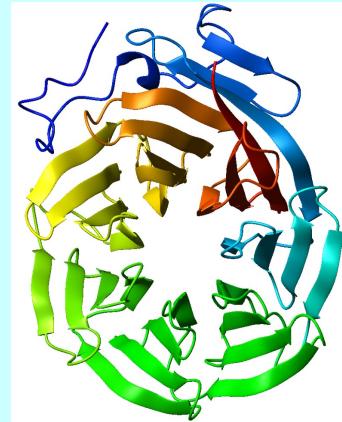
Domínio C: ligação com ADP.

# Motivos proteicos



SH2

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1lkkA\\_SH2\\_domain.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1lkkA_SH2_domain.png)



WD-40



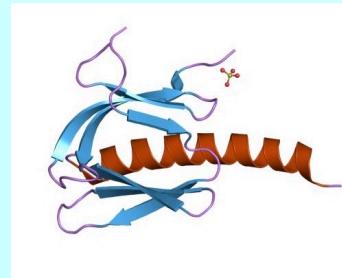
“Zinc finger”

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1erj\\_7bladed\\_beta\\_propeller.png](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1erj_7bladed_beta_propeller.png)



SAM

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PDB\\_1f0m\\_EBI.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PDB_1f0m_EBI.jpg)



PH

[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PDB\\_1unr\\_EBI.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:PDB_1unr_EBI.jpg)

Motivos???

# Motivos

## Symphonie Nr. 5.

Dem Fürsten von Lobkowitz und dem Grafen Rasumoffskey gewidmet.

L. van Beethoven, Op. 67.  
Bearbeitung von Franz Liszt.

Allegro con brio.  $\text{♩} = 108$

ff Streicher u. Klar.

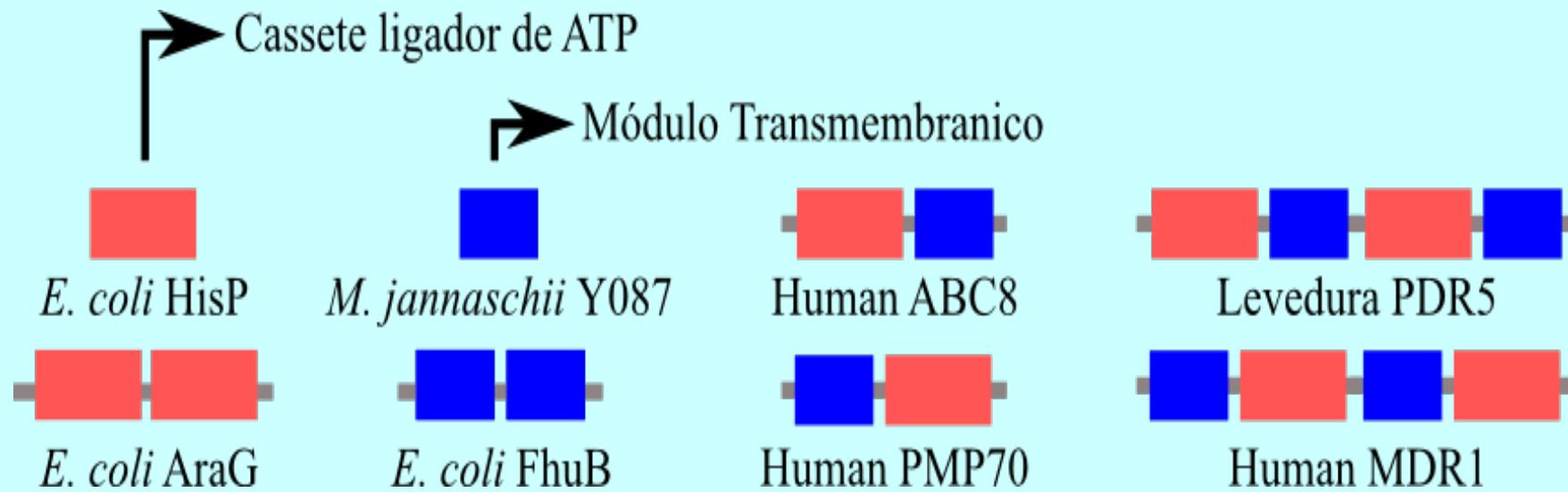
p

ff

9

Trecho da abertura da quinta Sinfonia de Beethoven em transcrição para piano por Liszt. (domínio público).

# Motivos proteicos



Arranjo de motivos proteicos em diferentes proteínas de organismos diversos.

# Motivos



## Características da evolução de proteínas

1. A imensa maioria das proteínas pode ter sua origem traçada até uma data muito antiga (bilhões de anos).
2. As proteínas complexas são estruturadas em módulos funcionais (chamados “domínios”).
3. Proteínas complexas diferentes compartilham domínios.
4. Os domínios podem ser constituídos por “motivos”, ou “superdomínios”.
5. Os motivos ou superdomínios são muito mais antigos.

# Genes “órfãos”

Há sequências de genes, que correspondem à síntese de proteínas, que não apresentam homologia detectável com outras proteínas, seja do mesmo organismo ou seja de outros organismos que têm seus genomas conhecidos.

Tais proteínas são, pelo menos provisoriamente, consideradas como proteínas “órfãs” que, até haver evidência em contrário, teriam surgido “do zero” durante a evolução.

# Voltando à Filosofia: Reducionismo e Holismo

Reducionismo: Doutrina segundo a qual o todo pode ser compreendido pela análise, ou seja pela compreensão das partes pertencentes a este todo.

Holismo: Doutrina segundo a qual o todo é maior que a soma de suas partes, devido às interações entre elas, o que gera propriedades emergentes.

Qual abordagem é melhor?

# Bioinformática

A bioinformática pode ser definida como o campo interdisciplinar que combina biologia, ciência da computação e estatística para analisar e interpretar dados biológicos, com ênfase especial na estrutura e função de moléculas biológicas, como proteínas, ácidos nucleicos (DNA e RNA) e outras biomoléculas.

(<https://chatgpt.com/> de www.openai.com)

# A bioinformática na análise de sistemas biológicos

A bioinformática tem sido empregada exaustivamente na análise de dados de moléculas e genomas, de tal maneira que ela é imprescindível, dada a quantidade de dados que são obtidos atualmente.

A comparação e a análise evolutiva desses dados somente é possível com uso de ferramentas computacionais.

# A bioinformática na abordagem holística dos sistemas biológicos

Nesse tipo de abordagem, entretanto, o progresso têm sido bem menos espetacular.

Na questão de previsão da estrutura de macromoléculas a partir das sequencias de monômeros, no entanto, houve uma avanço muito importante em 2020, com o emprego de técnicas de aprendizado de máquina, que chegou quase a equiparar as previsões teóricas com os resultados experimentais.

# O caso Alphafold



David Baker, Demis Hassabis e John Jumper (da esquerda para a direita) ganharam o Nobel de Química de 2024 por desenvolverem ferramentas computacionais que podem prever e projetar estruturas de proteínas.

<https://www.nature.com/articles/d41586-024-03214-7>

# Alphafold

Trata-se de uma plataforma computacional que emprega a tecnologia de aprendizado profundo (“Deep learning” em inglês).

A entrada dos dados é a informação sobre estruturas de macromoléculas obtidas experimentalmente, assim como das sequências dos monômeros. Essa é a etapa de “aprendizagem”

As redes neurais (que consistem em um sistema que tenta simular uma rede de neurônios) fazem o processamento a partir de sequências não usadas na aprendizagem gerando a estrutura mais adequada aos padrões aprendidos.

# Limitações dessa abordagem

1. Como as proteínas são, em última análise, compostas por módulos que existem há muitíssimo tempo, proteínas com possíveis módulos “inéditos” são potencialmente desprezadas.
2. As estruturas conhecidas foram estabilizadas por longos períodos de evolução.
3. As informações usadas para a estimativa de estruturas incluem dados de estruturas de outros organismos.
4. As camadas das redes neurais são “opacas” quanto às importantes interações que devem haver na origem do enrolamento das macromoléculas.

# Referências

Jacob, F. (1976) **La logique du vivant.** Gallimard.

Matioli , S.R. e Fernandes, F.M.C. (2012) **Biologia molecular e evolução,** Holos, editora e SBG.

Matioli, S.R. e Souza, D.T. (2021) **Introdução à Bioinformática.** Ed. UNICAMP.

Mayr, E. (1985) **The growth of biological thought.** Diversity, evolution, and inheritance. Belknap Press, 1985.

Monod, J. (1970).**Le Hasard et la nécessité.** Essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne. Éditions du Seuil, 1970.

Souza, D. T. de, Vibranovski, M. D., & Matioli, S. R. (2024). Como nascem os genes? *Genética na Escola*, 19(2):89–101. <https://doi.org/10.55838/1980-3540.ge.2024.573>.

Wilson A.C., Carlson S.S., White T.J. (1977) *Biochemical evolution.* *Annu Rev Biochem.*; 46:573-639. doi: 10.1146/annurev.bi.46.070177.003041