

Teoria em movimento

Pesquisas que conduzem o olhar para além do gene sugerem novos contornos para o entendimento de como espécies se diversificam

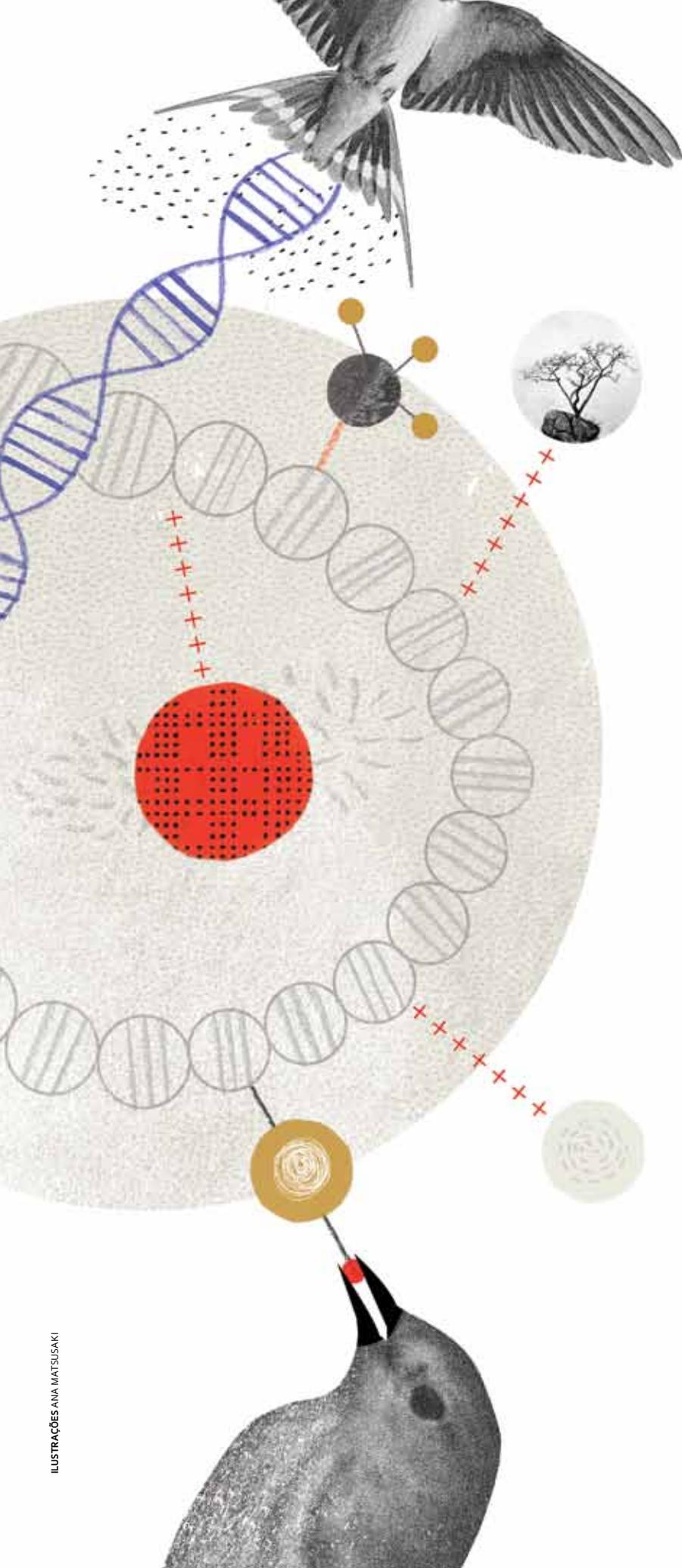
Maria Guimarães

O naturalista britânico Charles Darwin (1809-1882) não sabia o que era gene quando descreveu a evolução por meio da seleção natural, em 1859, no livro *A origem das espécies*. Mas entendia que características eram transmitidas entre gerações e fez sugestões até hoje estudadas e aos poucos explicadas. Só em 1953 a estrutura da molécula de DNA viria a ser descoberta, com sua capacidade de transmissão hereditária, e tornou-se protagonista desse processo de mudança, diversificação e adaptação das espécies.

Nas décadas que se seguiram os mecanismos se diversificaram, tornando mais entremeados e menos hierárquicos os ramos da árvore da vida. Algumas sugestões – polêmicas – defendem que o DNA não é modificado apenas por mutações aleatórias e que não só a informação contida na sua sequência é transmitida aos descendentes. Nos últimos anos, a visão batizada como síntese evolutiva estendida (EES) vem organizando uma

proposta que não refuta o conhecimento vigente, mas amplia o que ele abarca e, em certos casos, admite vias de mão dupla onde tradicionalmente se considera uma determinação unidirecional. De acordo com essa visão, o desenvolvimento de um organismo ao longo da vida tem uma importância em sua construção que transcende o que estava programado geneticamente (ver quadro na página 49). A interação entre organismo e ambiente passa a ser vista por seus efeitos mútuos, não apenas adaptação a algo preestabelecido. São temas relevantes há décadas para os especialistas, mas a EES os considera causas da evolução, enquanto na visão tradicional eles seriam consequências, de acordo com artigo publicado em 2015 na revista *Proceedings of the Royal Society B*. “É uma outra maneira de pensar os mecanismos evolutivos, com um conjunto diferente de expectativas e previsões”, define o evolucionista Kevin Laland, da Universidade de Saint Andrews, na Escócia, autor principal do artigo.





Em texto reproduzido em março deste ano no jornal *Folha de S.Paulo*, Laland compara o caminho evolutivo àquele percorrido por uma pessoa que passeia com vários cachorros e é puxada para todos os lados por trelas de comprimentos diferentes. As numerosas forças que atuam na evolução, segundo ele, incluem a seleção natural, mas não se restringem a ela. “A EES é uma ferramenta para o pensamento”, disse ele a *Pesquisa FAPESP*. De acordo com o site da iniciativa, atualmente 22 projetos se dedicam a testar as hipóteses que diferenciam a visão da EES em relação à tradicional. “Levará décadas até sintetizarmos um novo arcabouço conceitual.”

Por enquanto são sugestões em fase de testes, uma fase imprescindível para saltos científicos. Enquanto alguns pesquisadores da área enxergam indícios convincentes, outros não veem novidade. “Não devemos correr para uma nova teoria antes de saber se a visão tradicional pode acomodar os resultados”, diz o evolucionista Douglas Futuyma, da Universidade Stony Brook, em Nova York. Em 2016, ele participou de um simpósio organizado por Laland e colegas em Londres, na qualidade de opositor, e vê valor nesse tipo de troca. Mas está longe de ter sido convencido. “Boa parte do que eles dizem é uma parcela da teoria evolutiva há muito tempo.” Ele se refere a uma diversidade de estudos sobre as conexões entre desenvolvimento e evolução, por exemplo, que ganhou o apelido de *evo-devo* (ver *Pesquisa FAPESP* n° 152).

A discussão, recente no mundo, ainda não conquistou muitos adeptos no Brasil. Entre os interessados estão os biólogos Hilton Japyassú, da Universidade Federal da Bahia (UFBA), e Eduardo Ottoni, do Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo (USP), interessados em aspectos evolutivos da cultura e do comportamento. Outros investigam aspectos da evolução antes inacessíveis por limitações técnicas ou conceituais, sem preocupar-se com remodelações teóricas, como exemplos a seguir.

MAIS DO QUE SEQUÊNCIA

Um fenômeno que ganha relevância é a epigenética, que altera a produção de RNA ou proteínas pelos genes ao modular sua atividade ao longo da vida do organismo, sem que a sequência do DNA mude. É um funcionamento dinâmico de regulação que depende de uma rede de moléculas afinada ao longo da evolução, sob controle genético.

Bastante estudada em décadas recentes, a epigenética agora parece estar por trás de algo que era um mistério para Darwin a ponto de, a seus olhos, pôr em risco sua teoria como um todo: a divisão reprodutiva nas colônias de abelhas. Se (de acordo com a seleção natural) aquele que deixa mais descendentes se torna mais bem representado na população e tem suas características

disseminadas, como é possível haver sociedades em que apenas uma fêmea se reproduz, com ajuda de companheiras estéreis? Darwin justificou pensando na sobrevivência da colmeia como uma unidade, e mais tarde o parentesco muito próximo entre as integrantes da colônia se tornou a explicação mais aceita. Agora a epigenética entra na equação como mecanismo de interação entre o ambiente e o DNA para definir, em meio a um grupo de larvas geneticamente semelhantes, qual se tornará rainha e qual operária.

GENES E AMBIENTE

Os grupos dos geneticistas Klaus Hartfelder e Zilá Simões, do *campus* de Ribeirão Preto da USP, têm estudado a atividade diferencial dos genes por metilação, um dos principais mecanismos da epigenética. Ao analisar o genoma de *Melipona scutellaris*, uma abelha sem ferrão nativa do Brasil, o biólogo Carlos Cardoso-Júnior, estudante de doutorado no grupo de Hartfelder, verificou que as larvas apresentam interferências em muitas partes do DNA – por isso considerado hipermetilado. O padrão se desfaz subitamente na transição de larva para pupa, quando as operárias passam a ter o material genético modulado por três vezes mais metilação do que as rainhas e os machos. Assim, a porção do genoma afetada pela epigenética estabelece um padrão de funcionamento dos genes determinante na fisiologia que diferencia as castas desses insetos. Na vida adulta, a expressão dos genes dessas abelhas passa a ser controlada por alterações nas histonas, proteínas que empacotam o DNA dentro das células – outro tipo de alteração epigenética, de acordo com artigo publicado em 2017 na revista *Genetics and Molecular Biology*. Esses efeitos são regulados pela alimentação, que define as castas em parceria com a herança genética clássica. “A modificação de histonas é um processo que permite ajustes rápidos na regulação da atividade gênica em resposta ao ambiente”, diz Hartfelder.

Os trabalhos indicam a epigenética como uma interface entre o ambiente, que inclui alimentação e condições climáticas, e a biologia das abelhas. Demorou para se reconhecer a importância desse mecanismo em invertebrados, uma vez que nos genomas dos principais modelos para estudos genéticos nesse tipo de animal – a mosca *Drosophila melanogaster* e o verme nematoide *Caenorhabditis elegans* – faltam os genes de me-

tiltransferases que metilam o DNA. Isso explica por que os invertebrados ficaram por muito tempo para trás nos estudos de epigenética, de acordo com Hartfelder.

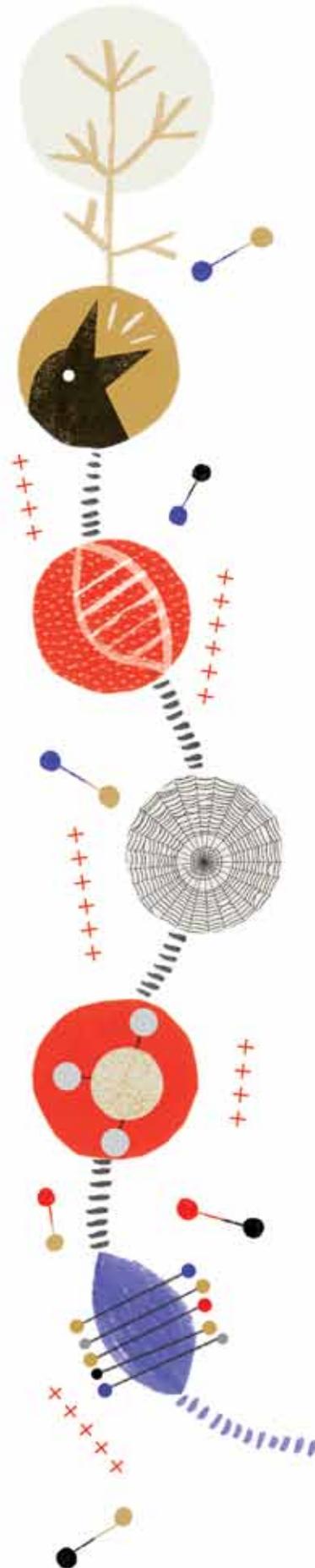
Nos vertebrados, roedores ajudam a investigar o funcionamento humano. Por meio de estudos em camundongos, o grupo da bióloga Vânia D’Almeida, do Departamento de Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), investiga como o ambiente pode afetar a genética de gestantes e suas proles. “Deficiência das vitaminas do complexo B altera a expressão de genes ligados à doença de Alzheimer”, afirma a bióloga Vanessa Cavalcante-Silva. O resultado vem de seu doutorado, concluído em 2012 sob orientação de Vânia, em que sujeitou fêmeas prenhes e lactantes a uma deficiência nutricional e observou, nos filhotes, uma propensão à perda de memória. Alterações na função de genes de risco para Alzheimer são um sinal de alerta, de acordo com artigo de 2014 na *PLOS ONE*. Para o grupo, os resultados tornam ainda mais crucial a preocupação dos médicos com a alimentação de suas pacientes gestantes.

Um estudo do grupo da bióloga Martha Bernardi, da Universidade Paulista (Unip), por exemplo, mostrou que a dieta de ratas durante a gestação pode afetar o perfil de ativação gênica ligado à obesidade não só dos filhotes, mas também dos netos (*ver Pesquisa FAPESP n° 252*). “Durante a gravidez, três gerações estão presentes e sujeitas ao ambiente”, ressalta Vânia. “A mãe, um feto feminino e os óvulos já em formação em seus ovários.”

ENTRE DARWIN E LAMARCK

Os mecanismos epigenéticos de regulação, como os demonstrados nas abelhas e nos roedores, já foram bastante estudados e começam a ser bem aceitos como parte do funcionamento do DNA. O que ainda está em questão é sua importância evolutiva. “Há 10 anos não se ouvia muito sobre isso”, afirma Futuyama, interessado nos achados recentes sobre hereditariedade. “Agora há pessoas escrevendo modelos de genética populacional para medir o impacto da epigenética na evolução”, relata. Ainda não é possível avaliar a abrangência do fenômeno e sua importância no longo prazo adicionalmente aos mecanismos já sedimentados: mutações em pontos aleatórios do DNA como fonte primordial de variabilidade, com acréscimos como a recombinação entre partes do genoma e os genes saltadores, que mudam de lugar.

Os trabalhos indicam a epigenética como uma interface entre o ambiente e a biologia das abelhas



Novo olhar sobre a evolução

Pressupostos distintos, em fase de testes, justificariam a sistematização de um novo arcabouço teórico

TRADICIONAL (Síntese moderna)

Seleção natural é a única explicação de por que as propriedades dos organismos se encaixam nas exigências ambientais

Genes são o único sistema de hereditariedade

Varição genética (com suas consequências no fenótipo) é aleatória, sem que mutações sofram direcionamento

Alterações ocorrem em passos pequenos, levando a uma trajetória evolutiva gradual

Foco no gene: evolução exige mudança em frequências de genes, alteradas por seleção natural, deriva genética e fluxo gênico

Padrões de macroevolução são a soma de processos microevolutivos de seleção, mutação, deriva genética e fluxo gênico

SÍNTESE EVOLUTIVA ESTENDIDA

Restrições de desenvolvimento e construção de nicho permitem que organismos moldem os ambientes e sejam moldados por eles

Hereditariedade também inclui herança epigenética, ecológica e cultural; caracteres adquiridos contribuem para o potencial evolutivo dos organismos

Algumas formas de fenótipo são mais prováveis por restrições no desenvolvimento ou por serem resultado de aprendizagem

Processos de desenvolvimento, plasticidade e aprendizagem podem facilitar evolução com efeitos drásticos

Foco no organismo: aspectos do desenvolvimento podem facilitar a variação adaptativa

Processos evolutivos adicionais, incluindo efeitos de desenvolvimento e herança ecológica, podem propiciar a evolução e explicar padrões macroevolutivos

FONTE: EXTENDEEVOLUTIONARYSYNTHESIS.COM

Laland refuta a ressalva de que não foi documentada a transmissão de marcações epigenéticas por mais de poucas gerações. “Essa é a maneira errada de pensar, como se algo precisasse ter propriedades semelhantes às dos genes para ser importante.” Segundo ele, a regulação epigenética do genoma está sempre em ação e pode se renovar a cada geração, de modo que o enigma reside em entender como efeitos transitórios podem ter longa duração. “As formas extragenéticas de hereditariedade têm recebido muita atenção”, afirma, usando uma terminologia ainda polêmica.

Ao discutir a epigenética como força evolutiva, volta-se a falar na teoria do francês Jean-Baptiste de Lamarck (1744-1829), conhecida pela transmissão de características adquiridas ao longo da vida (*ver linha do tempo nas páginas seguintes*). E não só dele, já que Darwin não negava as ideias de seu antecessor. “O aumento – grande e herdado – do úbere de vacas e cabras em países onde elas são habitualmente ordenhadas, em comparação com o estado desses órgãos em outros países, é outro exemplo do efeito do uso”, escreveu o britânico em *A origem das espécies*, cuja primeira edição, de 1859, ganhou este ano novas traduções no Brasil pelas editoras Ubu e Edipro – esta última com prefácio e notas do biólogo Nélio Bizzo, da Faculdade de Educação da USP. “Note-se que essas mudanças seriam não apenas provocadas pelo ambiente, mas se tornariam hereditárias, em modelo muito semelhante ao defendido por Lamarck”, ressalta Bizzo sobre esse trecho, em uma das notas nas quais ressalta a aceitação por Darwin de outros mecanismos agindo de forma concomitante à seleção natural (ele não se espantaria com o exemplo dos cachorros de Laland). A partir do primeiro semestre do próximo ano também será possível ler em português a obra principal de Lamarck, *Filosofia zoológica*, em processo de tradução pela Editora Unesp. “Queremos publicar textos clássicos relevantes para o entorno da teoria da evolução”, explica o filósofo Jézio Gutierrez, editor executivo. “O texto de Lamarck é uma lacuna no acervo essencial para dar uma visão de conjunto a pesquisadores que se debruçam sobre o assunto.”

A capacidade do ambiente de impulsionar processos evolutivos também aparece em estudos recentes. Diante de antibióticos, uma reação chamada SOS aumenta a taxa de mutação em bactérias. “Muita gente confunde com lamarckismo, mas as mutações são aleatórias – não direcionadas pelo ambiente”, explica o biólogo Rodrigo Galhardo, do Instituto de Ciências Biomédicas da USP. Do ponto de vista humano, é problemático porque dá origem a bactérias resistentes a antibióticos.

Em experimentos com ciprofloxacina, um antibiótico muito usado para infecções urinárias e indutor de resposta SOS, seu grupo testa subs-



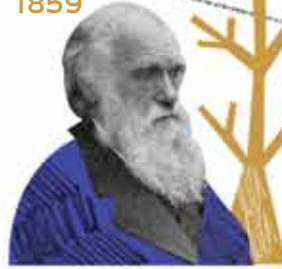
Marcos da teoria evolutiva



1809

Filosofia zoológica, de **Jean-Baptiste de Lamarck**, descreve a herança de caracteres adquiridos, ou teoria do uso e desuso. O francês foi o primeiro a explicar como os organismos se alterariam de acordo com leis da natureza

1859



A *origem das espécies*, de **Charles Darwin**, descreve como o ambiente promove a modificação e a adaptação das espécies por meio da seleção em um repertório de variação já existente

1866

Em "Experimentos de hibridação em plantas", **Gregor Johann Mendel** (1822-1884, atual República Tcheca) apresenta cálculos a respeito de características hereditárias em ervilhas: as primeiras pistas de como os genes são transmitidos de uma geração a outra

1953

A *estrutura do DNA* foi descrita em 1953 por James Watson e Francis Crick, da Universidade de Cambridge, Inglaterra, com base em uma imagem obtida pela equipe de Rosalind Franklin. A dupla hélice de fitas pareadas permite que a molécula seja copiada e transmitida para a geração seguinte

tâncias que inibem a mutagênese, como relata artigo publicado em 2017 na revista *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. O fármaco amicacina reduziu a taxa de mutação resultante da resposta SOS em *Pseudomonas aeruginosa*, uma bactéria perigosa por causar infecções hospitalares. Ele agora quer dissecar os mecanismos de ação e entender por que uma substância interfere na ação de outra. "O sonho é administrar o antibiótico em conjunto com o inibidor de SOS."

VARIAÇÃO BIOLÓGICA

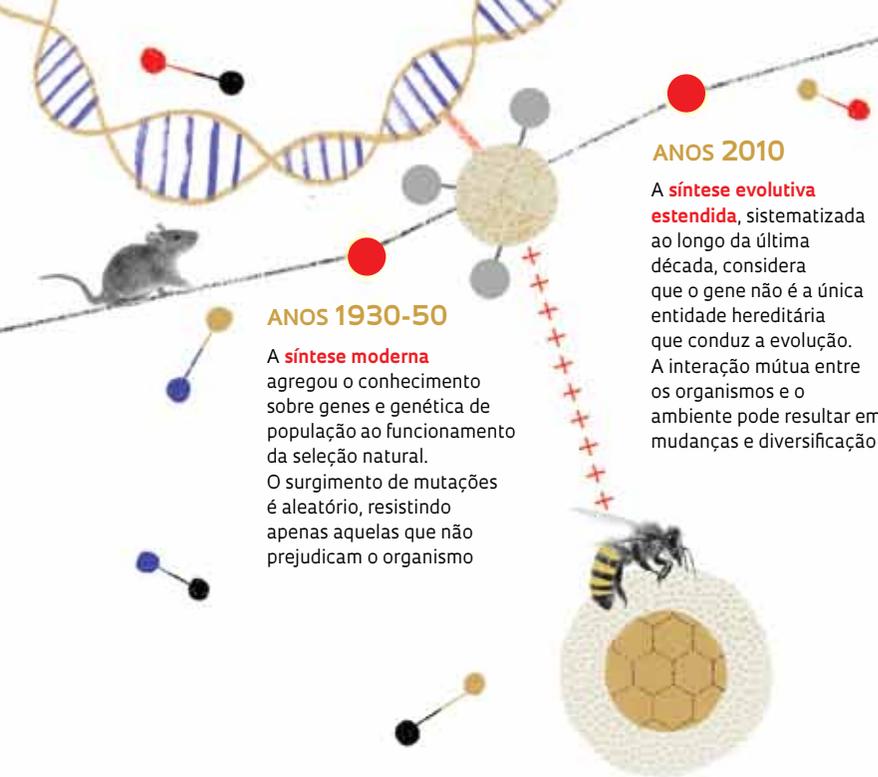
De acordo com a evolucionista norte-americana Sarah Otto, da Universidade de British Columbia, no Canadá, e sua doutoranda Linnea Sandell, visões que permitem integrar organismo e ambiente devem ter cada vez mais destaque na pesquisa em genética. Em comentário publicado em 2016 na revista *Genetics* por ocasião do centenário do periódico, elas apontam para os 100 anos seguintes a tendência a integrar informações para compreender a diversidade da vida. A capacidade computacional e as ferramentas hoje disponíveis permitem a construção de árvores da vida nas quais hipóteses podem ser testadas para prever transições evolutivas.

Nessa linha, o biólogo Thiago Rangel, da Universidade Federal de Goiás, usa modelos computacionais para investigar o surgimento da biodiversidade da América do Sul. Dividindo a região em Andes, Amazônia, Mata Atlântica e Patagônia, ele recriou os padrões de diversificação das espécies nos últimos 800 mil anos por meio de simulações em computador. Tudo virtual, depois corroborado por comparação com dados

empíricos de aves e mamíferos existentes na literatura científica.

Os resultados, publicados em julho na revista *Science*, apontam a cordilheira dos Andes como o maior berço de espécies no continente. O fator decisivo é a diversidade de habitats em um espaço relativamente pequeno, como consequência do relevo abrupto com uma dramática diversidade climática. "A Amazônia é uma planície climaticamente homogênea; se há alterações que tornam o ambiente pouco propício a um organismo, ele está a 2 mil quilômetros de um porto seguro onde o clima se mantém adequado", explica Rangel. Isso faria da Amazônia um túmulo de espécies, apesar da imensidão de floresta que lhe permite manter uma grande diversidade de seres – em parte originados nas montanhas vizinhas e em consequência de barreiras estabelecidas pelos grandes rios. "Nos Andes, basta dar 10 passos para cima para escapar de temperaturas alteradas." Essa movimentação vertical ao longo do tempo geológico propicia a especiação, uma vez que populações podem se diferenciar isoladas em picos distintos (*ver Pesquisa FAPESP nº 140*).

Também olhando a evolução na escala ampla de uma filogenia, o biólogo Fabio Machado estudou a diversificação de carnívoros durante doutorado no Instituto de Biociências da USP sob orientação do biólogo Gabriel Marroig. O trabalho, que envolve fazer recriações tridimensionais de crânios de diferentes espécies para comparar como as formas variam em conjunto, está integrado na linha de pesquisa do laboratório de Marroig, que investiga como a organização da anatomia restringe ou facilita a evolução de certas morfologias (*ver Pesquisa*



ANOS 1930-50

A **síntese moderna** agregou o conhecimento sobre genes e genética de população ao funcionamento da seleção natural. O surgimento de mutações é aleatório, resistindo apenas aquelas que não prejudicam o organismo

ANOS 2010

A **síntese evolutiva estendida**, sistematizada ao longo da última década, considera que o gene não é a única entidade hereditária que conduz a evolução. A interação mútua entre os organismos e o ambiente pode resultar em mudanças e diversificação

disseminar por aprendizado em uma população e diferenciá-la de outras, como mostram os estudos em macacos feitos pelo grupo de Eduardo Ottoni na USP (ver Pesquisa FAPESP nº 259). A base do pensamento está na percepção de que as tradições, como a proficiência em quebrar frutos duros e os métodos usados para isso, fazem parte do pacote deixado de herança entre uma geração e outra de macacos-prego. Esse contexto, de acordo com os pesquisadores interessados na evolução cultural, pode influenciar aspectos físicos dos animais e alterar o substrato da seleção natural.

CULTURA E CONSTRUÇÃO

A modificação do entorno pelos organismos é um mecanismo central na EES, que defende que essa capacidade – a construção de nicho – acaba tendo um papel evolutivo. Os estudos do biólogo Hilton Japyassú, da UFBA (ver Pesquisa FAPESP nº 249), mostraram-se um caso perfeito para discutir essas questões durante estágio de pós-doutorado na Escócia com Kevin Laland, conforme discutem em artigo de 2017 na revista *Animal Cognition*. “As aranhas, ou qualquer organismo que construa estruturas e tenha relação íntima com elas, podem modificar sua cognição de acordo com esses artefatos”, define. É o caso da teia, que se torna uma ferramenta ao processar de modo adaptativo informações sobre a presa capturada, afetando o comportamento da aranha. Isso cria uma via de mão dupla – aranha e teia modificam uma à outra. De acordo com Laland, os organismos que vivem em ambientes modificados podem deixar suas construções, fruto de aprendizagens ao longo da vida, para os descendentes e assim dirigir a própria evolução, que se daria nesse contexto construído.

Os exemplos apresentados nesta reportagem ilustram enfoques possíveis apenas com os avanços técnicos e de conhecimento recentes. Não significa que seus autores subscrevam um ou outro campo teórico, até porque Darwin já mostrou, no século XIX, como a amplitude de pensamento e de conexões é muito mais produtiva do que se erguer barreiras. Para Japyassú, as mudanças de percepção que as novas ideias representam precisam ser acrescentadas à teoria evolutiva, que pode se tornar irreconhecível. O debate ainda deve durar um bom tempo e tem algumas datas marcadas: os encontros “Talking evolution”, este mês (26-28 de setembro), organizado pelo Instituto Max Planck em Plön, Alemanha, e “Evolution evolving”, em abril de 2019 em Cambridge, Inglaterra. Laland é um dos organizadores. ■

FAPESP nº 230). Darwin já entendia a existência de “leis de variação” (correlações de crescimento, em suas palavras), que atrelavam características. Duas arcadas dentárias que não se encaixam, por exemplo, não favorecem a sobrevivência.

Esse tipo de concordância entre o pensamento de Darwin e descobertas atuais é uma demonstração da capacidade do britânico, ressaltada por Bizzo, de fazer conexões inesperadas e tirar delas conclusões e explicações que não tinham ocorrido a ninguém. “Cada vez que leio *A origem das espécies*, descubro mais uma coisa que ele já havia dito e eu não tinha me dado conta”, diz Machado, que conta ter uma imagem de Darwin tatuada. Sua expectativa era de encontrar variabilidade nos crânios de carnívoros associada à diversidade de hábitos alimentares. Mas ele descobriu que os canídeos – a família dos cachorros e lobos – apresentam uma variação muito maior do que os outros carnívoros. “Sua região facial é mais variável do que em outros mamíferos”, diz o biólogo, em estágio de pós-doutorado no Museu Argentino de Ciências Naturais “Bernardino Rivadavia”, em Buenos Aires. “Os resultados indicam que a face dos canídeos se modularizou, tornando-se mais independente do resto do crânio.” É o tipo de alteração no padrão de desenvolvimento que, de acordo com a síntese evolutiva estendida, pode impulsionar a adaptação dos organismos de uma maneira muito mais dramática do que mutações localizadas poderiam conseguir.

Em paralelo à anatomia e a biologia, o comportamento também tem destaque nas novas propostas, e passa a ser considerado cultura quando ações inovadoras transcendem gerações. Elas podem se

Os projetos e artigos científicos consultados para esta reportagem estão listados na versão on-line.