

## 4. Os sistemas de herança epigenéticos

As células do fígado, da pele e dos rins de uma pessoa têm aparência diferente, comportamento diferente e funções diferentes umas das outras, mas ainda assim todas contêm o mesmo material genético. Com pouquíssimas exceções, as diferenças entre as células especializadas são epigenéticas, não genéticas. São consequências de eventos que ocorreram durante a história de desenvolvimento de cada tipo de célula e determinaram quais genes ficam ligados em cada tipo e como seus produtos interagem. O notável em muitas células especializadas é que não só elas mantêm seu próprio fenótipo por longos períodos como também o transmitem às células-filhas. Quando células do fígado se dividem, suas filhas são células do fígado, e as filhas de células renais são também células renais. Mesmo que suas sequências de DNA permaneçam inalteradas durante o desenvolvimento, as células adquirem informação que podem passar à sua progênie. Essa informação é transmitida através do que chamamos de *sistemas de herança epigenéticos* (SHES). São esses sistemas que conferem a segunda dimensão da hereditariedade e da evolução.

Até meados dos anos 1970, a existência da herança epigenética mal era reconhecida. Os biólogos do desenvolvimento dedicavam a maior parte dos seus esforços a descobrir como as células se diferenciavam. Eles tentavam entender os sinais que ligavam e desligavam os genes e a cascata de eventos que

fazia com que células em um lugar se especializassem em uma dada função enquanto outras, em outros locais, eram induzidas a outra função. A ênfase era em como as células adquiriam seus papéis especializados, e não no problema complementar de como as células se lembravam de seu novo estado epigenético e transmitiam essa informação à sua progênie depois que os genes certos haviam sido ligados e desligados.

Em 1975, dois artigos um tanto especulativos chamaram atenção para o problema e sugeriram uma possível solução. Robin Holliday e John Pugh, dois biólogos britânicos, e Arthur Riggs, nos Estados Unidos, propuseram de forma independente um mecanismo que poderia possibilitar que estados de atividade e inatividade dos genes fossem mantidos e transmitidos a futuras gerações de células. Suas ideias geraram bastante interesse, e depois de um começo vagaroso o estudo da memória celular e da herança epigenética começou a decolar. E ganhou ímpeto ainda maior quando se descobriu que entender a herança epigenética seria crucial para o sucesso da clonagem e de projetos de engenharia genética.

Hoje, epigenética virou um termo popular, e os biólogos têm plena consciência da existência dos SHES e de sua importância para o desenvolvimento e para a medicina. Mas ainda há relutância em reconhecer que tais sistemas podem ter também um papel relevante na evolução. Por isso, a fim de ilustrar como os SHES podem afetar a evolução, vamos recorrer a outro experimento mental. O cenário que vamos descrever mostrará que a evolução é possível a partir da variação epigenética até mesmo quando não existe nenhuma variação genética. Para evitar qualquer mal-entendido, precisamos deixar claro desde já que não subestimamos a importância da variação genética na evolução. Estamos usando esse experimento mental apenas para mostrar que é possível pensar a mudança evolutiva com base apenas em variações transmitidas por sistemas celulares não genéticos de herança.

## A EVOLUÇÃO EM JAYNUS

Imagine que haja vida em Jaynus, um planeta não muito distante nem muito diferente do nosso. Os organismos encontrados lá são muito diversificados e têm todos os tipos de formas e comportamentos incríveis, embora a sua



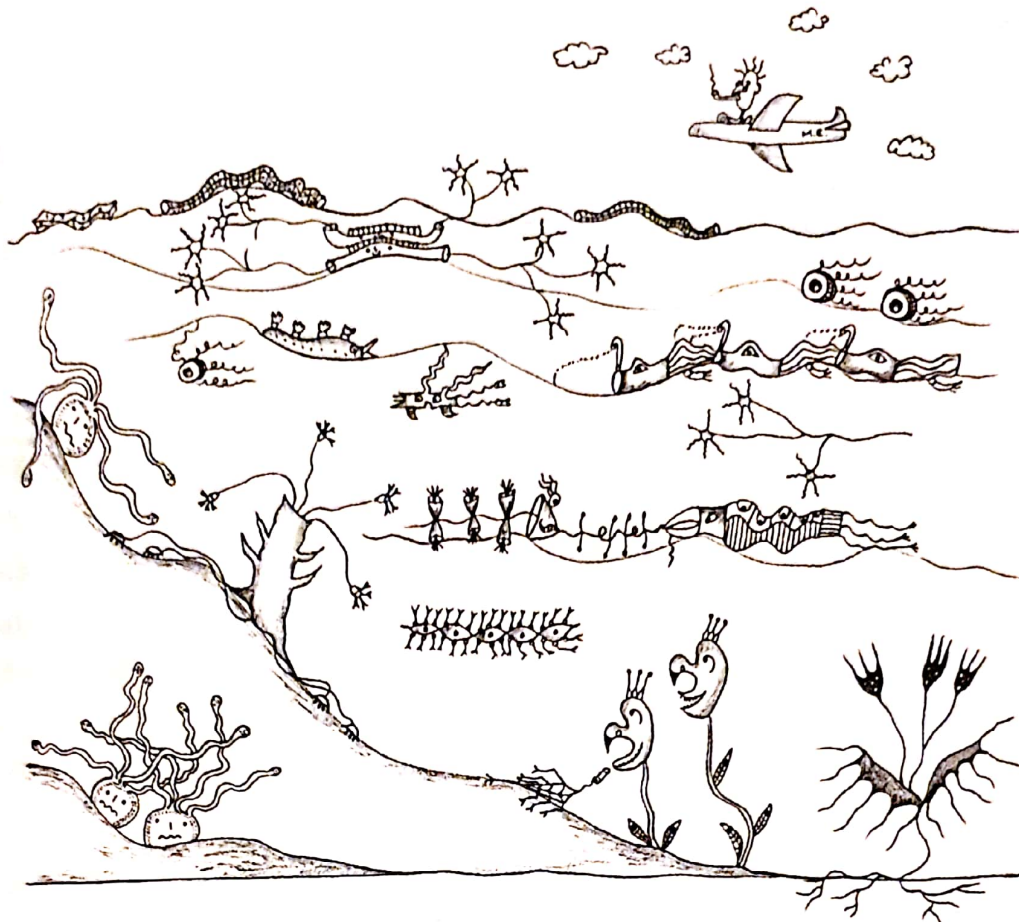


Figura 4.1  
*Formas de vida em Jaynus.*

complexidade não exceda a de uma água-viva (figura 4.1). Todas as criaturas de Jaynus se multiplicam apenas por processos assexuados: não existe nada parecido com a meiose, divisão celular que leva à produção de gametas nos animais e nas plantas da Terra, nem reprodução sexuada de nenhum tipo. No entanto, assim como na Terra, existem diversos tipos de reprodução assexuada em Jaynus. Algumas criaturas se multiplicam por brotos que surgem no corpo dos adultos; na maioria das outras, a multiplicação é feita por células individuais que se separam do corpo, começam a se dividir e se transformam em adultos; e em outras, ainda, ela ocorre através da junção de células de vários indivíduos diferentes para formar um “embrião”, que então começa o processo de desenvolvimento (figura 4.2).

Os organismos de Jaynus têm um sistema genético baseado no DNA, e a replicação, a transcrição e a tradução são parecidas com as das criaturas da Terra. No entanto, há uma coisa muito extraordinária no DNA das criaturas de

Jaynus — todos os organismos têm exatamente a mesma sequência de DNA. Desde o organismo mais simples, um minúsculo unicelular, até os enormes vermes em forma de leque que formam colônias, o DNA é idêntico. Seus genomas são grandes e complexos, mas nenhum organismo se desvia das sequências-padrão universais porque existem sistemas celulares que verificam o DNA e destroem qualquer célula suspeita de portar uma mutação.

A história evolutiva dos organismos de Jaynus começou há cerca de 2 bilhões de anos, quando um enorme pedaço da Terra se despreendeu e se desintegrou, formando meteoritos. Esses meteoritos continham as formas simples de vida que haviam evoluído na Terra, e um deles atingiu Jaynus carregando sua carga viva (em estado de animação suspensa, é claro). Alguns organismos sobreviveram, e, como as condições em Jaynus permitiram que a vida prosperasse, eles evoluíram originando várias formas unicelulares e multicelulares. Os organismos atuais são todos descendentes de um ancestral comum — um ser flutuante e colonial em formato de colchonete, que possuía o mesmo genoma encontrado hoje em todos eles. Por meio da seleção natural, os descendentes desse ancestral desenvolveram o sistema “suicida” para células geneticamente alteradas, mas ainda assim divergiram para formar todos os variados tipos de organismos encontrados hoje em dia. A adaptação a diferentes habitats levou a modificações funcionais e estruturais no “colchonete” original, e essas modificações eram hereditárias e cumulativas. Nas zonas rasas do mar tempestuoso, alguns indivíduos aderiam a rochas planas, desenvolvendo um “caule” e estruturas achatadas parecidas com folhas, que absorvem luz, energia e os materiais orgânicos que se formam em Jaynus naturalmente. Esses indivíduos tinham uma vantagem sobre seus irmãos flutuantes, uma vez que não se dissociavam com tanta facilidade e podiam também absorver nutrientes e outros materiais mais rapidamente, por isso a seleção natural levou à acumulação de adaptações nessa direção. Em outros habitats, mais abertos, o colchonete original se fragmentou em pequenas bolas cujas células externas produziram flagelos que se movimentavam com desenvoltura; desse estado, uma linhagem evoluiu se fragmentando ainda mais e originando células individuais, que se dividiam rapidamente e parasitavam outras espécies.

Agora imagine o que aconteceu quando cientistas da Terra chegaram a Jaynus e começaram a estudar as criaturas que lá encontraram. Dada a semelhança com a vida na Terra, especialmente a presença do sistema de herança



baseado no DNA, eles logo conseguiram deduzir o início da história evolutiva dos organismos, mas a falta de diferenças genéticas entre esses organismos deixou os cientistas atônitos. Como aquelas criaturas vermiformes e em forma de plantas evoluíram a partir de um ancestral comum, mais simples, se o genoma era fixo? Não havia carência de variação fenotípica herdável nas populações de criaturas de Jaynus, e as diferenças herdáveis entre os tipos morfológicos (“espécies”) era enorme, mas qual poderia ser a base dessas diferenças hereditárias?

Depois de um breve período inicial de confusão e descrença, os cientistas se concentraram nos sistemas celulares de hereditariedade, os SHES, que já conheciam dos organismos da Terra. Quando estudaram esses sistemas nos jaynusianos, descobriram que toda a variação hereditária nesses organismos está baseada em sistemas celulares de herança muito sofisticados. Variações nos estados funcionais das células, na arquitetura celular e nos processos celulares podem ser todas transmitidas de geração a geração. Às vezes, dependendo do seu modo de multiplicação, variações na organização de tecidos e órgãos inteiros são transmitidas. Uma vez que os SHES desempenham um papel duplo, sendo tanto sistemas de resposta quanto sistemas de transmissão, os cientistas concluíram que o papel da variação dirigida ou interpretativa havia sido muito maior em Jaynus do que na Terra.

Nós vamos explicar o papel duplo dos SHES em detalhe mais tarde. Enquanto isso, vamos continuar com o experimento mental e imaginar como o *Diário da Terra* tentou explicar o fenômeno, para esclarecer o insólito modo de hereditariedade e evolução em Jaynus a seus leitores — condicionados a pensar na herança e na evolução baseadas no DNA. A manchete dizia:

#### NEM TÃO DIFERENTES ASSIM, AFINAL

Finalmente os cientistas estão começando a entender como a vida evoluiu em Jaynus. E o impressionante é que aquelas estranhas criaturas foram formadas por algo que nós conhecemos bem, a partir de estudos sobre como o nosso próprio corpo foi formado. As diferenças entre os “epibichos”, como são carinhosamente chamados pelos cientistas, são basicamente as mesmas diferenças existentes entre os seus pulmões e o seu fígado, seus rins e sua pele, seu sangue e seu cérebro.

A professora Paxine Mandela, diretora do Instituto de Epigenética de Burkly, explicou desta forma: “Todos os tecidos e órgãos são feitos de células, e quase



todos os tipos de célula no corpo deles têm exatamente o mesmo DNA. O que torna as células do fígado, do pulmão, dos rins, da pele, do sangue e do cérebro dessas criaturas diferentes umas das outras não são genes ou DNA diferentes, mas diferentes usos da informação codificada no DNA. Para simplificar, pense que os genes podem estar 'ligados' ou 'desligados' — ou seja, ativos e envolvidos na produção de alguma coisa ou inativos e sem nada sendo produzido. O genoma — todos os genes de uma célula — pode ser comparado a um imenso painel de controle, com genes ligados acendendo uma luz vermelha e genes desligados acendendo uma luz verde. Se você comparar os painéis de controle em tipos diferentes de célula, verá que os padrões de luzes vermelhas e verdes são diferentes. Elas têm diferentes combinações de genes ligados e desligados.

“Os interruptores celulares são ligados e desligados em determinados estágios críticos durante o desenvolvimento, à medida que os tecidos e órgãos se formam. Uma vez estabelecido, o padrão de luzes vermelhas e verdes se torna praticamente fixo, e o mesmo padrão é herdado pelas células-filhas. Assim, os vários tipos de célula se reproduzem à própria imagem e semelhança — células da pele não geram células do rim, elas produzem mais células da pele. E células do fígado geram células do fígado, e células do rim geram células do rim. Nós chamamos os sistemas celulares responsáveis pela manutenção e transmissão dos padrões de atividade genética e outros estados celulares de 'SHES', sigla para 'sistemas de herança epigenéticos'”.

A esta altura o leitor pode estar se perguntando o que isso tem a ver com a vida em Jaynus. Bem, de acordo com a professora Mandela, os SHES estão por trás do que acontece com os organismos de Jaynus. A surpreendente descoberta de que todas essas criaturas têm o mesmo DNA forçou os cientistas a procurar outras maneiras pelas quais elas pudessem transmitir suas características, e foi assim que a professora Mandela entrou na história. Ela e seus colegas descobriram agora que o que vemos em Jaynus é igual ao que veríamos na Terra se cada um dos nossos órgãos fosse uma criatura independente capaz de se reproduzir. Imagine criaturas-rim que pudessem produzir pequenos brotinhos de rim, que por sua vez se tornassem criaturas-rim adultas, e criaturas-coração que produzissem brotos que se tornassem criaturas-coração. Pense em criaturas-pele, delgadas e planas, multiplicando-se por fragmentação, ou criaturas-hemácias se multiplicando por simples divisão celular. É isso que acontece em Jaynus. Não há sexo quando os epibichos se multiplicam — tudo não passa de partição, bro-



tamento e agregação. E, assim como não há diferenças no DNA dos nossos vários órgãos, tampouco existem diferenças no DNA das várias criaturas de Jaynus. Todas elas têm os mesmos genes, mas a maneira como usam esses genes é muito diferenciada, e essas diferenças são transmitidas de geração a geração. Cada espécie de epibicho, como cada órgão do corpo humano, tem um conjunto característico de padrões epigenéticos que ela passa adiante.

A esta altura o leitor já deve ter imaginado como a evolução por seleção natural darwinista pôde acontecer entre os epibichos de Jaynus, mesmo que todos eles tenham os mesmos genes. Os epibichos têm sistemas maravilhosos para manter seu DNA perfeito e inalterado, mas os padrões de luzes nos seus painéis de controle e outras partes de seus sistemas hereditários que não se baseiam em DNA mudam, e assim novas variantes aparecem. Às vezes elas surgem como resultado de erros, às vezes porque uma característica do ambiente força um interruptor a ser acionado. Mas, seja qual for a maneira como essas variações são produzidas, se elas ajudam o epibicho a sobreviver e a se multiplicar melhor, toda a linhagem muda.

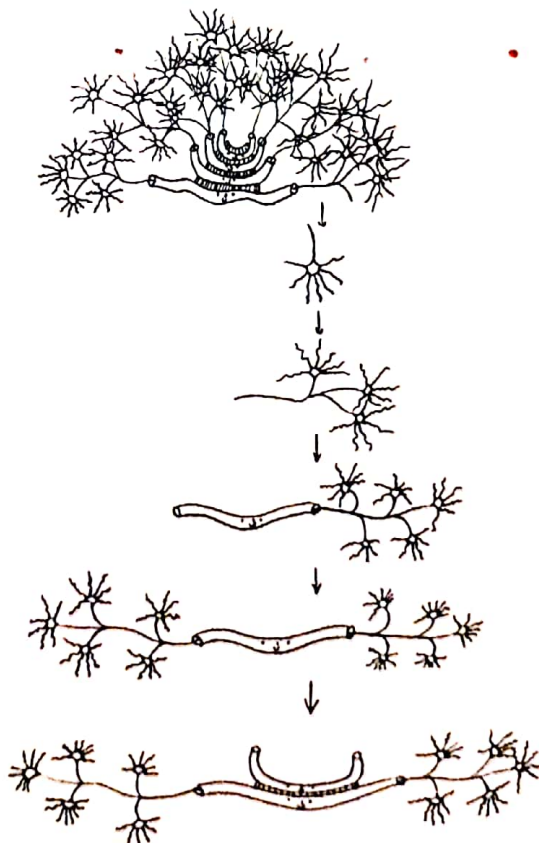


Figura 4.2  
Reprodução assexuada da Jaynusi zeligowska.

Assim, embora elas não sejam como os animais e as plantas do nosso planeta, cuja evolução se acredita ser baseada em seleção e mudanças no DNA, as criaturas de Jaynus continuam dependendo da seleção de variações hereditárias para evoluir. Mas as variações nos epibichos são passadas adiante através de seus elaborados SHES, e novas variações podem surgir quando as condições ambientais alteram a forma como a informação genética é usada. A questão agora, segundo a professora Mandela, é descobrir quanto os SHES foram importantes para a evolução da vida na Terra. “Afinal de contas”, ela ressalta, “os SHES não são exclusividade dos organismos de Jaynus. Os epibichos não são assim tão diferentes, afinal.”

Vamos deixar a vida em Jaynus e voltar à realidade biológica no nosso planeta. Nós usamos o cenário imaginário da vida em Jaynus para chamar a atenção para os SHES e seu papel na evolução. Os biólogos já sabem bastante sobre esses sistemas, mas tendem a associá-los com a ontogenia — os processos através dos quais o óvulo fertilizado se desenvolve, tornando-se um organismo adulto com células especializadas, órgãos e sistemas de órgãos. Eles ressaltam o papel dos SHES na determinação e na regulação das atividades celulares, mas na maioria das vezes ignoram seu potencial evolutivo. O que vamos fazer agora é descrever quatro categorias amplas de SHES, que caracterizaremos primeiro em relação ao seu papel na hereditariedade celular, e depois olhando para as questões evolutivas mais amplas. Pode ser útil ter em mente que os SHES são “tecnologias de transmissão” adicionais. Da mesma forma que a gravação e a radiodifusão são tecnologias que transmitem as interpretações da informação contida na partitura musical, os SHES transmitem interpretações das informações contidas no DNA. Eles transmitem fenótipos em vez de genótipos.

#### CIRCUITOS AUTOSSUSTENTÁVEIS: MEMÓRIAS DA ATIVIDADE GENÉTICA

O primeiro tipo de SHE possibilita que células-filhas possam herdar padrões de atividade genética presentes na célula-mãe. Elas fazem isso quando o controle da atividade genética envolve circuitos autossustentáveis de retroalimentação. Esse tipo de sistema foi descrito teoricamente pelo geneticista americano Sewell Wright em 1945, e no fim da década de 1950 exemplos desse pro-



cesso já haviam sido encontrados em bactérias. Mais tarde, esses circuitos foram encontrados em todos os organismos vivos estudados, esclarecendo sua importância como sistema de memória da célula.

A essência de um sistema autossustentável é que A causa B e B causa A. O exemplo mais simples é aquele no qual um sinal temporário ativa um gene e o produto desse gene garante a sua atividade contínua depois. A figura 4.3 mostra como o sistema funciona. Quando o gene A está ativo, é produzida uma proteína que, entre outras coisas, funciona como um regulador, ligando-se à região de controle do gene A e mantendo-o ativo por muito tempo depois de o sinal original que induziu a atividade ter desaparecido. Após a divisão celular, se o nível continuar alto o suficiente em cada célula-filha, a proteína do gene A seguirá agindo como fator de regulação positiva e o gene continuará ativo em ambas as células.

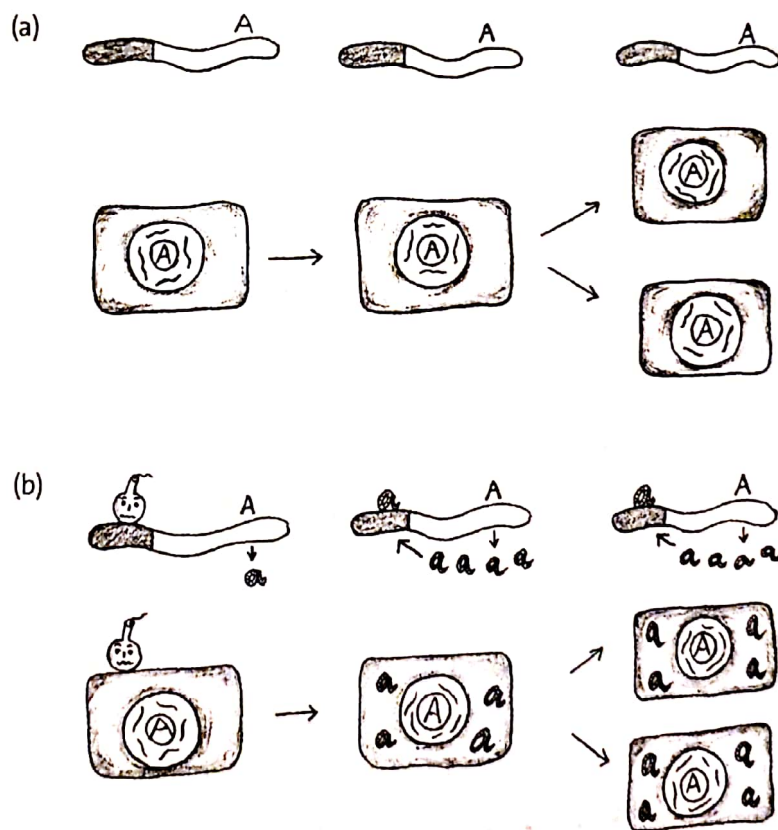


Figura 4.3  
Circuitos autossustentáveis: em (a), o gene A está inativo e as células-filhas herdam o estado inativo; em (b), um estímulo temporário (bomba) induz a ativação do gene A e a continuidade de sua produção. Como as células-filhas herdam o produto, elas também herdam o estado ativo.

Esse sistema de retroalimentação implica que, nas mesmas condições de ausência de indução, podem haver dois tipos geneticamente idênticos de célula, um no qual o gene está ativado e outro no qual está desativado. A diferença entre os dois tipos vem das diferentes histórias de seus ancestrais — se eles receberam ou não o sinal inicial que ativou o gene. Esse sinal pode ter sido uma mudança ambiental externa ou um fator interno regulador ou de desenvolvimento. Ou, ocasionalmente, o estado de uma célula ancestral pode ter sido alterado por “ruídos” — ou seja, por flutuações aleatórias no ambiente celular que ligam ou desligam genes. Seja qual for a causa da ativação do gene, enquanto a quantidade da proteína que ele produz não cair demais, ele permanecerá ativo após a divisão celular. A herança do estado ativo ou inativo é uma simples consequência automática de uma divisão celular mais ou menos simétrica.

A maioria dos circuitos autossustentáveis é mais complexa que o circuito simples que acabamos de descrever. Eles contêm vários genes, várias regiões reguladoras e várias proteínas. O princípio, porém, é basicamente o mesmo. A diferença mais importante entre circuitos simples e complexos é que os últimos podem ser muito estáveis, enquanto os primeiros podem ser perturbados por mudanças nas condições.

Se imaginarmos um circuito autossustentável como um sistema de informação, o que podemos dizer sobre a organização da informação transmissível? Até mesmo um circuito simples tem componentes complexos (a sequência codificante do gene, sua região reguladora e seu produto proteico), mas seu estado funcional (ativo ou inativo) depende de interações entre eles. O estado de um circuito é, portanto, transmitido inteiro de geração a geração, e varia também como um todo. Por isso, o circuito é a unidade de variação hereditária. Seguindo Maynard Smith e Szathmáry, vamos chamar a informação que é organizada dessa maneira de *holística*. Ela é muito diferente da informação nos sistemas modulares como o DNA, cujos componentes (os nucleotídeos A, T, C e G) podem ser mudados sem que se destrua o todo.

O estado funcional de um circuito autossustentável é hereditário, mas quanto de evolução pode haver num sistema assim? A natureza holística do circuito implica que ele pode ter muito poucos estados funcionais. Um circuito simples em geral tem dois — ativo e inativo —, então há apenas duas variantes. Com apenas duas variantes, a seleção natural não pode fazer muita coisa a não ser alternar entre ambas conforme as circunstâncias. Isso não é muito interes-



sante do ponto de vista evolutivo. No entanto, toda célula tem muitos circuitos autossustentáveis diferentes, que podem ser independentes uns dos outros. Se uma célula tem apenas vinte circuitos autônomos autossustentáveis, cada um deles com apenas dois estados, existem mais de 1 milhão de variantes funcionais possíveis dessa célula. Sem dúvida há um potencial evolutivo aqui, e a seleção natural poderia levar a adaptações interessantes. Mas para ter essa grande quantidade de variabilidade nós devemos tratar cada circuito como um componente de uma coleção de circuitos, e analisar a combinação de diferentes circuitos ativos/inativos na célula como um todo. O que é transferido entre as gerações é parte do fenótipo — um conjunto de padrões de atividade genética.

#### HERANÇA ESTRUTURAL: AS MEMÓRIAS DA FORMA

O segundo tipo de herança epigenética é muito diferente do anterior, pois está relacionado com as estruturas celulares, não com a atividade dos genes. Versões alternativas de algumas estruturas celulares podem ser herdadas porque as estruturas existentes guiam a formação de estruturas similares em células-filhas.

Os exemplos mais notáveis de herança estrutural foram encontrados nos ciliados, organismos unicelulares com fileiras ordenadas de apêndices chamados cílios, semelhantes a pelos, em sua superfície, o córtex. Como muitos outros aspectos da sua morfologia, a organização das fileiras de cílios é hereditária. Por exemplo, o número médio de cílios difere nas várias linhagens dessas criaturas. Não há nada demais nisso, claro, mas o que chama atenção é o tipo peculiar de herança cortical revelado em experimentos feitos pelo geneticista americano Tracy Sonneborn e seus colegas nos anos 1960. Devido ao seu tamanho relativamente grande, é possível realizar microcirurgias em ciliados como o *Paramecium*. O que Sonneborn e seus colegas fizeram foi cortar um pedaço do córtex e girá-lo 180 graus antes de reintroduzi-lo no organismo. Depois analisaram os descendentes das criaturas operadas. De forma impressionante, a prole herdou a mudança: eles também tinham uma fileira invertida de cílios. Era como se os descendentes de uma pessoa cujas pernas tivessem sido amputadas nascessem com a mesma deficiência.

Experimentos similares com outros ciliados, além de paramécios, mostraram que várias estruturas corticais alteradas podem ser herdadas por gerações



a fio, mas os mecanismos por trás disso estão longe de ser entendidos. As pessoas que trabalham nessa área acham que algum tipo de modelagem tridimensional está envolvido. De alguma forma, uma estrutura na célula-mãe age como um molde que guia a montagem das unidades proteicas que formam uma estrutura similar na célula-filha. Embora não saibamos exatamente como isso acontece, o ponto fundamental para a nossa discussão é que a *organização* do córtex é aquilo que é alterado e transmitido, não seus componentes. Os mesmos tijolos básicos são usados para construir várias estruturas hereditárias diferentes e automodeláveis.

A ideia de que estruturas pré-formadas desempenham um papel crucial na herança celular foi adotada e expandida pelo biólogo britânico Tom Cavalier-Smith, que estudou como os vários tipos de membrana em uma célula comum são formados. Membranas celulares como a membrana plasmática em volta da célula, ou as do sistema interno de membranas conhecido como retículo endoplasmático, ou as membranas em volta da mitocôndria (as pequenas organelas geradoras de energia nas células modernas), diferem umas das outras em composição, bem como em localização. Por exemplo, a natureza e a organização das suas proteínas são diferentes. Tais membranas não podem se formar sem auxílio. Sua persistência e continuidade dependem de membranas preexistentes, que moldam a formação de mais membranas com a mesma estrutura. A partir desse molde a membrana cresce e é afinal dividida entre as células-filhas. Cavalier-Smith chama o conjunto de membranas que se autopreserva de "membranoma" da célula, porque, como o genoma, ele carrega informações hereditárias em sua estrutura. Ele acredita que alguns dos eventos mais dramáticos do início da evolução, incluindo a formação das primeiras células verdadeiras, a origem dos vários grupos bacterianos e o surgimento da célula eucarionte estiveram associados com mudanças no membranoma, e dependeram delas. Segundo ele, a evolução da vida não pode ser compreendida sem que se reconheça a importância da herança estrutural. "A noção popular de que o genoma contém 'toda a informação necessária para construir um verme' é falsa", diz Cavalier-Smith.

O interesse na herança estrutural aumentou nos últimos anos por uma razão prática, embora infeliz. Alguns agentes causadores de doenças de efeito potencialmente devastador parecem possuir propriedades de automodelagem. Esses agentes, chamados príons, não contêm DNA ou RNA; eles são feitos de



proteínas. Os príons estão associados a doenças do sistema nervoso, como a BSE (encefalite espongiforme bovina,\* a chamada doença na vaca louca), o scrapie em ovelhas, e a CJD (doença de Creutzfeldt-Jakob) em humanos. A história da pesquisa que levou à descoberta dos príons é interessante, e tem muito para nos ensinar sobre a política e a sociologia da ciência, mas este não é o lugar para entrar nesses detalhes.

Um bom ponto de partida para a nossa história é o povo foré, da Nova Guiné, que no começo do século xx ainda se encontrava em relativo isolamento e vivia numa cultura da Idade da Pedra. Esse povo tinha alta incidência de uma doença degenerativa chamada kuru, palavra que em seu idioma significa "tremedeira". Além dos tremores, as pessoas com kuru não conseguiam permanecer em pé direito, ficavam com a voz embolada, manifestavam várias mudanças de comportamento e morriam um ou dois anos depois do surgimento dos sintomas. Os foré atribuíam a doença à bruxaria, e visitantes ocidentais imaginaram que ela tinha uma causa psicossomática, mas na década de 1950 o kuru foi reconhecido como uma doença degenerativa do sistema nervoso. Naquela época, o kuru afetava cerca de 1% da população. Mas qual era a sua causa?

Durante algum tempo os pesquisadores pensaram que o kuru fosse uma doença genética, porque era exclusivo dos foré e tendia a ser um mal de família. O mal afetava principalmente mulheres e crianças, o que é um tanto estranho do ponto de vista genético, mas com um pouco de raciocínio criativo o padrão de transmissão poderia ser explicado pela herança de um gene defeituoso. Mas algumas coisas não se encaixavam bem no modelo mendeliano. Por exemplo, mulheres que se casavam com o membro de uma família afetada costumavam desenvolver o kuru, embora não houvesse razão para pensar que elas portassem o suposto gene da doença. Todas as explicações alternativas para a causa da enfermidade pareciam insatisfatórias. Deficiências na dieta não se encaixavam nos fatos, tampouco poderia se tratar de uma infecção normal, pois os grupos vizinhos com os quais os aldeões infectados interagiam e faziam comércio não pegavam a doença.

Apesar de tudo isso, acabou sendo demonstrado que afinal o kuru era causado por um agente infeccioso. Quando Carleton Gajdusek (um virologis-

\* Algumas siglas que aparecem neste livro foram mantidas em inglês, forma consagrada pelo uso. Assim, tem-se BSE e não EEB, DNA e não ADN, CJD e não DCJ. (N. T.)



ta americano que ganharia o Prêmio Nobel em 1976) e seus colaboradores injetaram amostras de tecido cerebral de pessoas que morreram de kuru no cérebro de chimpanzés, os animais desenvolveram uma doença análoga um ano e meio mais tarde. O tecido cerebral desses chimpanzés era capaz de infectar outros chimpanzés, cujo tecido podia infectar outros ainda, e assim por diante.

O kuru era claramente transmissível. E a parte triste da história era que algo não muito diferente dos experimentos de Gajdusek vinha acontecendo entre os foré. O kuru não era resultado de sua herança genética, mas sim de seus rituais funerários, nos quais as mulheres e as crianças desmembravam, cozinhavam e comiam o corpo de seus parentes mortos, inclusive o cérebro. Os homens e os meninos mais velhos eram muito menos afetados, pois viviam separados das mulheres e das crianças e não participavam dos ritos funerários. Felizmente, quando os foré abandonaram o canibalismo, no fim da década de 1950, o número de mortes por kuru caiu drasticamente, embora durante várias décadas a doença tenha continuado a se manifestar em pessoas previamente infectadas.

Os estudos de Gajdusek e de outros mostraram que o agente causador do kuru e os de outras doenças como o scrapie e o mal de Creutzfeldt-Jakob eram infecciosos, mas com propriedades muito incomuns. Eram resistentes ao calor, a produtos químicos e a radiação, e não causavam resposta inflamatória. O período de incubação dessas doenças era muito longo. Com efeito, muitas propriedades comuns dos vírus e das infecções virais estavam ausentes, incluindo a presença de ácidos nucleicos infecciosos. Então, qual era a natureza desses estranhos “vírus lentos”, como eram chamados?

Nos anos 1980, Stanley Prusiner, ganhador do Nobel em 1997, começou a defender a ideia, bastante heterodoxa, de que o agente infeccioso causador das doenças degenerativas do cérebro fosse formado apenas por proteína. Ele sugeriu que “partículas infecciosas proteicas”, ou “prions”, fossem proteínas com formato anormal capazes de converter a configuração normal da proteína ao seu formato aberrante. A figura 4.4 mostra a essência da ideia (deixamos de fora outras moléculas que podem ser necessárias para a mudança de configuração). Quando os prions estão presentes, há uma reação em cadeia, com o acúmulo de cada vez mais proteínas anormais. As propriedades químicas e físicas distintas da proteína de configuração aberrante afetam a estrutura e o funcionamento das células do cérebro, causando assim os sintomas das doenças.



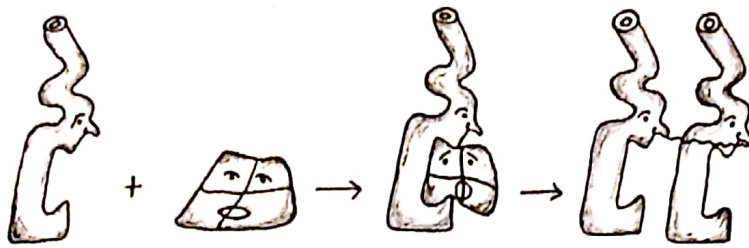


Figura 4.4  
Herança estrutural: um príon aberrante (forma comprida) entra em contato com a proteína normal (forma quadrada) e a induz a mudar sua conformação, assumindo o formato aberrante.

Quando a BSE irrompeu na Inglaterra em meados da década de 1980, arruinando a vida dos criadores de gado, o interesse pelos príons cresceu ainda mais. Logo a doença foi relacionada à prática de alimentar o gado com suplementos de proteínas derivadas de ovelhas e de bovinos (o que também tornava o gado canibal!). Proteínas aberrantes na ração iniciavam a transformação das proteínas do gado que comia a ração e, quando os ossos e a carne desses animais eram transformados em ração, mais reses eram infectadas, e assim por diante. Após muita relutância, também se admitiu que uma moléstia que estava ocorrendo em humanos, a “doença nova variante de Creutzfeldt-Jakob”, também podia ser causada pelo consumo de carne de gado infectado. O pânico geral que se seguiu a essa constatação causou ainda mais problemas para os fazendeiros, pois muita gente parou de comer a carne britânica, mesmo que os métodos de abate e a alimentação dos animais tivessem mudado. Infelizmente, como doenças causadas por príons têm um período longo de incubação, os problemas criados pela BSE continuam conosco. Ainda é muito cedo para saber qual será o pleno efeito para a saúde humana do consumo de carne de animais infectados com o agente da BSE, ou quanto terão sido eficazes as medidas para erradicar o perigo.

Analisando em retrospecto, as práticas agropecuárias e as atitudes que geraram a crise da BSE na Inglaterra são desconcertantes. Quando fez sua conferência do Nobel, em 1976, Gajdusek resumiu o que se sabia então sobre encefalopatias espongiformes, inclusive a maneira como o agente causador pode ser transferido de uma espécie a outra. Ainda não se sabia o que era, mas a capacidade do agente de cruzar a barreira entre as espécies já estava bem estabelecida muito antes da crise da BSE. Hoje sabemos que os príons podem às vezes infectar outras espécies porque conseguem converter a proteína correspon-



dente a uma forma anormal, mesmo que ela tenha uma sequência de aminoácidos um pouco diferente.

Um bom efeito colateral da crise da BSE foi ter dado um impulso nas pesquisas sobre príons e ter despertado os biólogos para esse tipo de hereditariedade. Tipos muito diferentes de príon foram identificados em leveduras e no fungo *Podospora*. Esses príons podem ser transferidos de uma geração de células à outra e também servir de molde para a formação de príons semelhantes nas células-filhas. Sua descoberta forneceu explicação para alguns casos de herança não mendeliana em leveduras que havia tempos intrigavam os geneticistas. Além disso, ao contrário dos príons de mamíferos, que danificam as células que os contêm, os príons de fungos e leveduras parecem não fazer mal algum às células. Com efeito, como veremos no capítulo 7, há evidências de que alguns deles possam ter papel adaptativo.

Os príons podem ter papéis adaptativos até mesmo em organismos multicelulares. Recentemente descobriu-se que uma proteína com propriedades semelhantes às dos príons está por trás da capacidade da lesma-do-mar *Aplysia* de se lembrar de experiências passadas. De uma forma notável, a memória das células e a memória do organismo parecem estar relacionadas! Os cientistas que descobriram esse fato acreditam que isso pode ser só o começo, que devem existir muito mais proteínas cuja importância funcional está relacionada com propriedades semelhantes às dos príons.

O que podemos afirmar sobre o modo como a informação é organizada e transmitida em um sistema de herança estrutural? A informação é holística, claro, pois as propriedades dos príons e de outras entidades celulares automodeláveis residem em sua estrutura tridimensional. A informação afeta os fenótipos celulares e é transferida quando a configuração parental é reconstruída. Em contraste com o sistema do DNA, não existe um maquinário de replicação especializado que consiga copiar qualquer estrutura independentemente da maneira como as unidades que a compõem se organizam. A propriedade que uma estrutura tem de ser reconstruída nas células-filhas é inerente à sua organização. A maioria das variações na configuração ou na organização de um príon ou de outra unidade estrutural não se autopreserva, embora trabalhos com vários príons de mamíferos tenham mostrado que uma única proteína pode produzir várias "linhagens" de príons, caracterizadas em termos fenotípicos por diferentes períodos de incubação e por diferenças na natureza e na distri-



buição das lesões cerebrais. Mesmo assim, é possível que o número de organizações automodeláveis que um complexo estrutural pode assumir seja pequeno, por isso a evolução no nível da estrutura individual é bastante limitada. Mas, como argumentamos para o caso dos circuitos autossustentáveis, mesmo que todas as células tenham muitos complexos estruturais hereditários independentes, a quantidade de variação no nível celular pode ser enorme, possibilitando assim um grau interessante de variação evolutiva.

#### SISTEMAS DE MARCAÇÃO DA CROMATINA: AS MEMÓRIAS CROMOSSÔMICAS

O terceiro tipo de SHE é conhecido como o sistema de marcação da cromatina. A cromatina é o material do qual são feitos os cromossomos — o DNA mais todo o RNA, as proteínas e outras moléculas associadas a ele. Nos eucariotes, pequenas proteínas chamadas “histonas” são parte necessária dos cromossomos. Elas desempenham um papel estrutural fundamental na compactação do DNA. Pouco menos de duas voltas da fita de DNA, de comprimento equivalente a cerca de 146 pares de nucleotídeos, são enoveladas em torno de um núcleo de oito histonas (duas moléculas de quatro tipos) para formar uma estrutura em forma de conta de colar conhecida como nucleossomo, a partir do qual se projetam as caudas das moléculas de histona. Com a ajuda de outro tipo de histona, que liga cada núcleo dos nucleossomos ao DNA entre eles, o cordão de nucleossomos é dobrado na forma de uma fibra de cromatina, que é então compactada mais ainda, na forma de um conjunto de laços. A figura 4.5 mostra os estágios do empacotamento da cromatina.

Embora sua estrutura seja muito complicada, a cromatina não é algo fixo e imutável. As mesmas sequências de DNA podem ser empacotadas de maneiras distintas em células diferentes, e também em épocas diferentes da vida de uma célula. Como era de esperar, a maneira como uma determinada região do DNA é empacotada, assim como a natureza e a densidade das proteínas e de outras entidades moleculares associadas a ele, determina quão acessível esse DNA fica aos fatores necessários para a transcrição dos genes. A estrutura da cromatina, portanto, afeta a probabilidade de ativação dos genes. Nós tocamos nesse assunto antes, quando mencionamos as moléculas reguladoras que se grudam ao DNA, permitindo ou impedindo a transcrição.

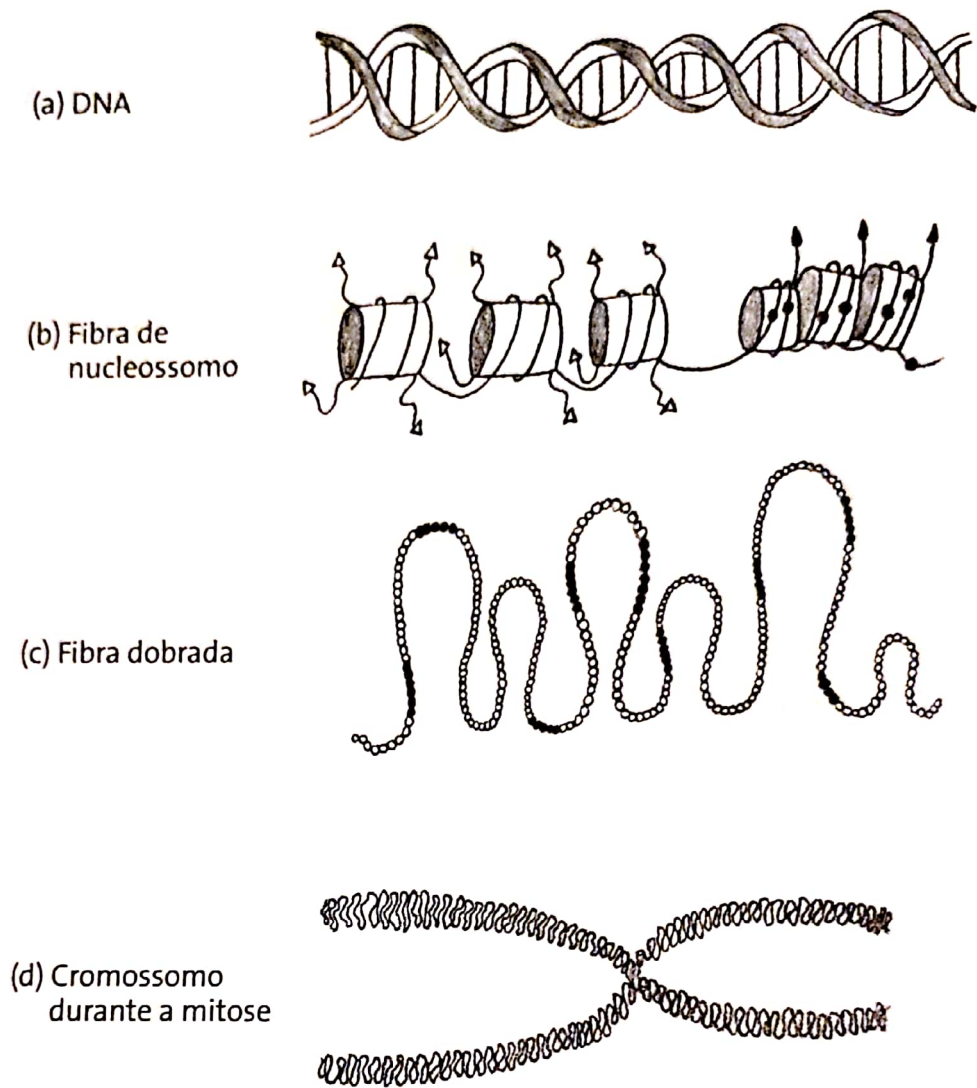


Figura 4.5

*Fases do empacotamento do DNA. A molécula de DNA mostrada em (a) é enovelada em torno de núcleos de histona mostrados em (b). A região à esquerda em (b) representa a cromatina ativa com uma estrutura solta, enquanto na região inativa à direita a fibra de cromatina é condensada e tem caudas de histona modificadas. A fibra de nucleossomo é então dobrada (c), e antes da divisão celular a cromatina é compactada ainda mais; (d) mostra sua forma altamente compactada durante a fase da mitose na qual os cromossomos se replicaram, mas os cromossomos-filhos ainda não se separaram.*



As partes da cromatina que não são feitas de DNA e que nos interessam aqui são aquelas transmitidas de geração a geração, que permitem que estados de atividade ou inatividade de genes sejam perpetuados nas linhagens celulares. Essas diferenças hereditárias na cromatina ficaram conhecidas como "marcas da cromatina". Há mais de um quarto de século os pesquisadores perceberam que descobrir como essas marcas são estabelecidas, como elas funcionam e como são transmitidas para as células-filhas é uma das chaves para compreender o desenvolvimento. Existem vários tipos de marcas da cromatina, mas a primeira a ser reconhecida, e aquela sobre a qual nós sabemos mais hoje, é a metilação do DNA. Foram as especulações sobre o papel epigenético da metilação realizadas por Holliday e Pugh na Inglaterra e por Riggs nos Estados Unidos que lançaram o moderno estudo dos SHES, em 1975.

O DNA metilado, que é encontrado em todos os vertebrados, em todas as plantas e em muitos (embora não em todos) invertebrados, fungos e bactérias, tem um pequeno grupo metila [ $\text{CH}_3$ ] ligado a uma de suas bases. A quantidade e a distribuição das bases metiladas variam muito entre os grupos de organismos, mas em muitos deles o radical metila é ligado à base citosina (C). As citosinas, portanto, podem existir tanto no estado metilado ( $\text{C}^m$ ) quanto no estado não metilado (C). Acrescentar esse grupo metila não altera o papel da citosina no código genético. Se uma sequência de DNA codifica uma proteína (e, lembre-se, grande parte do DNA não faz isso), a proteína produzida terá exatamente a mesma sequência de aminoácidos, quer algumas das suas citosinas ou todas elas sejam metiladas, quer não sejam. O que as bases metiladas no gene e em volta dele fazem não é alterar a proteína, mas influenciar a probabilidade de que ela seja transcrita. Em geral (mas não sempre), os genes em regiões densamente metiladas não são transcritos, embora ainda não se entenda exatamente como a metilação exerce esse efeito. Às vezes ela pode afetar a transcrição ao interferir na ligação de fatores reguladores a uma região de controle do gene. Ou pode agir de forma mais indireta, através de um conjunto de proteínas que se ligam especificamente ao DNA metilado e impedem o maquinário de transcrição de trabalhar nessa região. Seja como for que funcione, os diferentes padrões de metilação que caracterizam diferentes tipos de célula são partes de um sistema que determina quais genes são silenciados e quais genes podem ser transcritos. Os padrões de metilação fazem mais do que influenciar na facilidade com que os genes podem ser ligados e desligados. Eles também são parte do sistema

de herança que transfere informação epigenética da célula-mãe às células-filhas, e nós temos uma boa noção de como isso funciona (ver figura 4.6). Os padrões de metilação podem ser reproduzidos (ao menos em vertebrados e plantas) porque pegam carona na replicação semiconservadora do DNA. De forma geral a metilação ocorre nas citosinas das duplas CG ou dos tripletos CNG (o N pode ser qualquer um dos quatro nucleotídeos). Como os nucleotídeos na molécula de DNA são pareados, e um C é sempre pareado com um G, uma dupla CG em uma fita do DNA está sempre pareada com uma dupla CG na outra fita. Quando as citosinas são metiladas, a simetria é a mesma —  $C^mG$  sempre está pareada com  $GC^m$ . No entanto, quando o DNA se replica, a fita que se forma não é metilada, por isso a dupla  $C^mG$  na fita velha é pareada com uma dupla CG na nova. Essa assimetria não dura muito, porque é reconhecida por uma enzima, a metiltransferase, que logo anexa um grupo metila à citosina na nova fita. Como a enzima ignora sequências não metiladas em ambas as fitas, o padrão

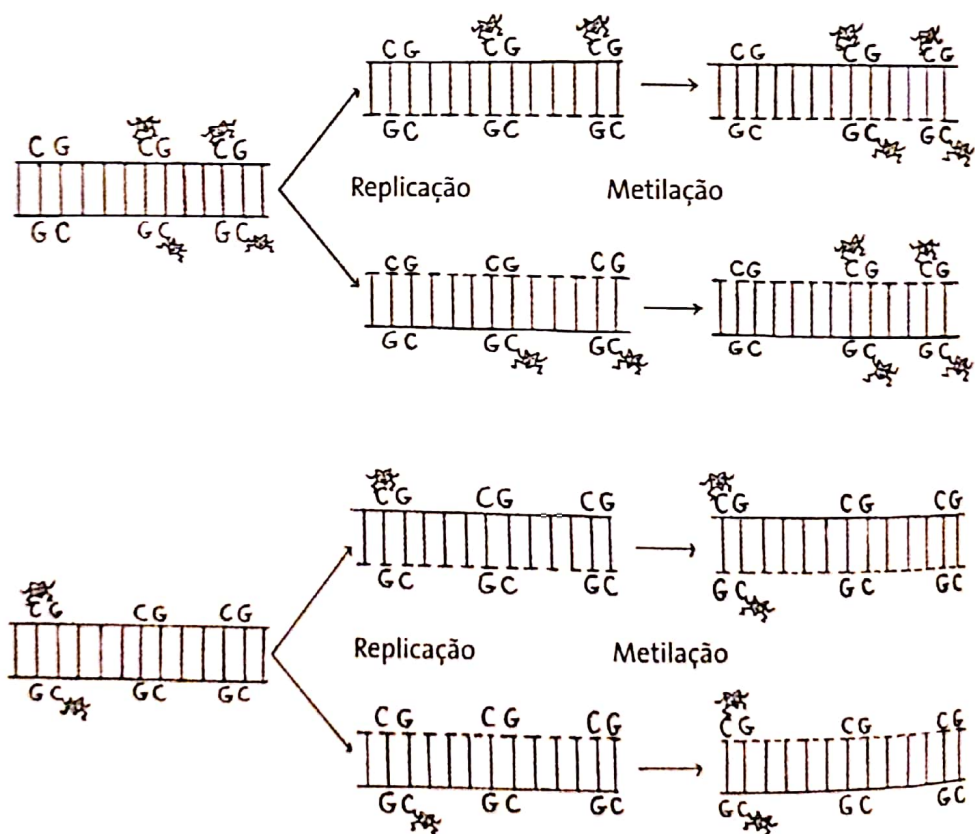


Figura 4.6

A replicação de dois padrões de metilação. As linhas contínuas são fitas-mães de DNA; as tracejadas são as fitas-filhas; os ícones em alguns dos Cs representam grupos metila.



de metilação é reconstruído nas moléculas-filhas de DNA. Assim como outros processos de replicação, este não é perfeito e erros acontecem, mas parece haver sistemas de reserva que mantêm o padrão geral de metilação. A figura 4.6 mostra como uma sequência de DNA pode ter diferentes sítios metilados e como os diferentes padrões de metilação — as marcas — são reproduzidos quando o DNA é replicado.

Durante o desenvolvimento, as marcas de metilação mudam, embora não esteja nada claro como as novas marcas são geradas. Isso poderia acontecer por meio do acréscimo ou da remoção dos grupos metila, por enzimas, ou por uma mudança na estrutura da cromatina que afete o acesso das enzimas que mantêm os padrões de metilação. Sejam quais forem os mecanismos que as estabelecem, essas mudanças reguladas e a subsequente manutenção dos padrões de metilação são essenciais para o desenvolvimento normal do organismo. A evidência mais clara desse processo vem de estudos feitos com camundongos cujos genes da metiltransferase foram nocauteados. Esses camundongos têm um desenvolvimento embrionário anormal e morrem antes do nascimento. Sabemos também que os padrões de metilação das células tumorais costumam diferir dos das células normais. Em alguns cânceres de cólon, por exemplo, o primeiro sinal da transformação de uma célula saudável em célula tumoral é uma mudança na metilação do DNA. Não sabemos o que causa tais transformações, mas uma possibilidade é que agentes químicos alterem direta ou indiretamente os padrões de metilação, afetando assim a atividade normal dos genes que regulam o crescimento e a divisão celular. Vários estudiosos sugeriram que uma das causas do aumento dos nossos problemas de saúde à medida que envelhecemos é o acúmulo de mudanças acidentais nas marcas de metilação, que fazem as nossas células funcionarem de forma cada vez menos eficiente. Há poucas evidências experimentais que apoiem essa conjectura, e é provável que esta seja apenas uma dentre as muitas causas de mudanças na velhice.

A metilação é o SHE de marcação da cromatina sobre o qual nós mais sabemos, então o que podemos dizer sobre a maneira como a informação é organizada e transmitida através desse sistema? O mais provável é que ele seja muito parecido com o DNA nesse aspecto. Como acontece com a cópia de sequências de DNA, a cópia de padrões de metilação depende da atividade de enzimas que reproduzem qualquer padrão, independentemente da informação que ele contém. Outra semelhança está na forma como a informação se organiza — ela é



modular. Geralmente (embora nem sempre) é possível mudar o estado de metilação de uma citosina sem afetar nenhuma outra. Portanto, o número potencial de padrões de metilação que um gene pode ter é muito grande, mesmo que a sequência de DNA permaneça inalterada.

A metilação não é o único sistema de marcação de cromatina. Isso é óbvio se pensarmos nos invertebrados, que em geral têm pouco ou nenhum DNA metilado. A mosca-das-frutas *Drosophila*, por exemplo, tem tão pouca metilação que até pouco tempo atrás se imaginava que não tivesse nenhuma. Ainda assim, sem dúvida fenótipos celulares são transmitidos às células-filhas. Há boas razões experimentais para achar que essa transmissão acontece porque os complexos de proteína que se ligam ao DNA e influenciam a atividade dos genes podem agir também como marcas herdáveis da cromatina. Vários modelos para a "cópia" e a transmissão dessas marcas proteicas foram propostos, e nós mostramos um deles na figura 4.7. Precisamos admitir, no entanto, que embora esteja claro que existem marcas da cromatina baseadas em proteínas, os cientistas ainda estão longe de entender como elas são herdadas.

A estrutura da cromatina é tão complicada que é inevitável que o tempo todo surjam ideias sobre como ela é organizada e transmite informações. Recentemente, as modificações das histonas nucleossômicas receberam um bocado de atenção. Alguns aminoácidos na cauda das histonas podem ser modi-

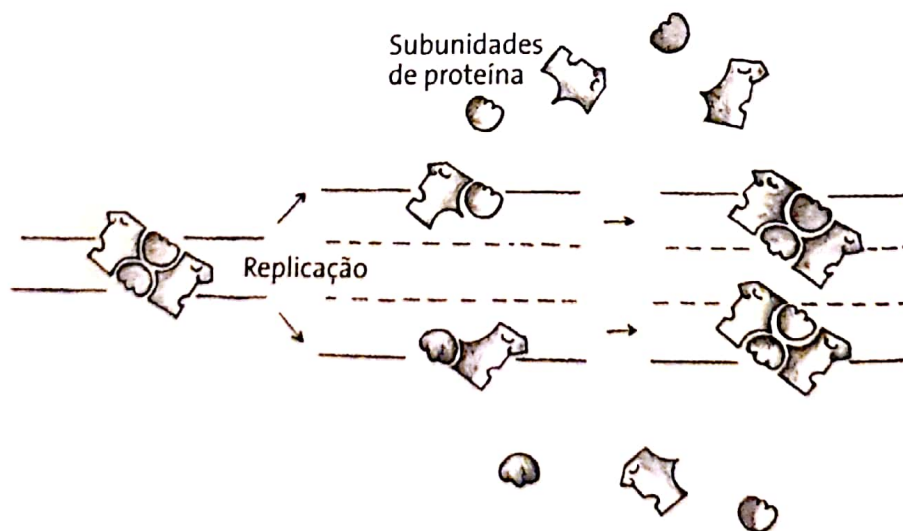


Figura 4.7  
Herança de marcas de proteína. Antes da replicação, subunidades de proteína se dirigem simetricamente às duas fitas de DNA; após a replicação, as subunidades que vão para as fitas-mães (linhas contínuas) guiam a montagem de unidades parecidas na fita-filha (linhas tracejadas).



ficados por enzimas que adicionam ou subtraem pequenos grupos químicos como metilas e acetilas. A presença ou ausência desses grupos alteram as interações das histonas umas com as outras, com o DNA e com outras proteínas, e isso interfere na densidade com que o DNA é empacotado e no quanto ele se torna acessível ao maquinário de transcrição. Por exemplo, a adição de grupos acetila em geral produz uma estrutura de cromatina mais frouxa, por isso a transcrição é mais provável, enquanto a extração de grupos acetila e o acréscimo de grupos metila costumam resultar em uma fibra de cromatina muito condensada, o que não permite a transcrição do DNA.

As pessoas começam agora a entender como ocorrem as modificações de vários sítios nas histonas e qual é o seu efeito. Fala-se de um "código de histonas", pois parece que combinações de histonas com diferentes modificações formam marcas que afetam a ligação de fatores reguladores específicos. Se isso é um código verdadeiro é algo ainda a ser demonstrado, mas hoje há poucas dúvidas de que modificações nas histonas são parte crucial do sistema de marcação da cromatina que determina a atividade dos genes. Hoje em dia pouco se sabe sobre como as marcas das histonas são duplicadas, embora haja algumas pistas. Os nucleossomos são perturbados quando o DNA se replica e as histonas segregam-se aleatoriamente nas moléculas-filhas. No entanto, elas continuam associadas com a mesma região do DNA, e de alguma forma semeiam a reconstrução de uma estrutura de cromatina semelhante à da molécula-mãe. Assim, a informação associada às moléculas de histona é herdada pelas células-filhas.

Ao descrever as marcas de metilação, as marcas proteicas e as de histona separadamente, nós podemos ter passado a impressão de que elas são aspectos independentes da estrutura da cromatina. Não são, é claro. Existem, por exemplo, algumas correlações próximas entre modificações nas histonas e metilação do DNA, o que sugere um vínculo causal entre elas. Ainda temos um longo caminho a percorrer para entendermos em detalhes como as várias marcas da cromatina são estabelecidas e interpretadas, mas sabemos que normalmente elas são específicas e localizadas. Elas são induzidas pelos sinais que as células recebem durante o desenvolvimento embrionário ou em resposta a mudanças nas condições do ambiente. Uma vez induzidas, as informações sobre atividades celulares contidas em uma marca da cromatina podem muitas vezes ser transmitidas na linhagem celular muito tempo depois de o estímulo indutor ter desaparecido. Os sistemas de marcação de cromatina são assim parte do



sistema de resposta fisiológica da célula, mas são também parte de seu sistema hereditário.

#### INTERFERÊNCIA DE RNA: SILENCIANDO OS GENES

Nosso quarto tipo de SHE, a interferência de RNA (RNAi, na sigla em inglês), é em alguns aspectos muito diferente dos outros. Esse mecanismo só seria reconhecido no final dos anos 1990\*, e ainda sabemos pouco sobre ele, mas o pouco que sabemos é empolgante. Ele demanda uma nova maneira de pensar a transmissão de informação entre as células e abre possibilidades fantásticas de manipular células, combater doenças e introduzir novas características nos organismos por engenharia genética.

A descoberta da RNAi foi em grande parte resultado de fracassos dos cientistas, não de sucessos. O que aconteceu foi que pessoas que tentavam alterar ou introduzir novas funções em plantas e animais por meio de engenharia genética usando truques experimentais para acrescentar-lhes DNA ou RNA viam-se frustradas em suas tentativas. Os genes nos quais elas estavam interessadas tornavam-se inesperadamente silenciosos. Por exemplo, o que você esperaria caso acrescentasse uma cópia extra do gene que ajuda a fazer o pigmento roxo das petúnias? Por certo esperaria que essa cópia extra desse às flores uma cor roxa mais escura, ou, na pior das hipóteses, que não tivesse efeito algum. Em vez disso, os cientistas descobriram que em geral as flores ficavam brancas (sem cor) ou variegadas (branco e roxo). Tanto o novo gene quanto os genes originais haviam sido desligados de alguma forma. Casos igualmente surpreendentes de silenciamento de genes foram descobertos em experimentos muito diferentes envolvendo o verme nematoide *Caenorhabditis elegans* (mais conhecido como *C. elegans*) e alguns fungos.

Durante algum tempo essas descobertas anormais foram descritas e discutidas como “cossupressão” (em plantas), “repressão” (em fungos) e “interferência de RNA” (em nematoides), mas acabou-se por concluir que elas partilha-

\* Os descobridores da interferência de RNA, os americanos Craig Mello e Andrew Fire, publicaram o primeiro artigo científico descrevendo esse mecanismo em 1998. A descoberta rendeu o Prêmio Nobel à dupla em 2006. (N. T.)



vam características. Hoje são conhecidas coletivamente como interferência de RNA, e eventos semelhantes de silenciamento foram descobertos em diversos outros animais.

A interferência de RNA, que leva ao silenciamento estável e herdável pelas células de genes específicos, tem características muito peculiares, algumas delas mostradas na figura 4.8. Primeiro, ela depende de pequenas moléculas de RNA chamadas siRNAs (do inglês "small interfering RNAs", ou pequenos RNAs de interferência), que se originam de moléculas muito maiores de mRNA com sequências e estruturas incomuns. Tais moléculas anormais de RNA, que ou têm

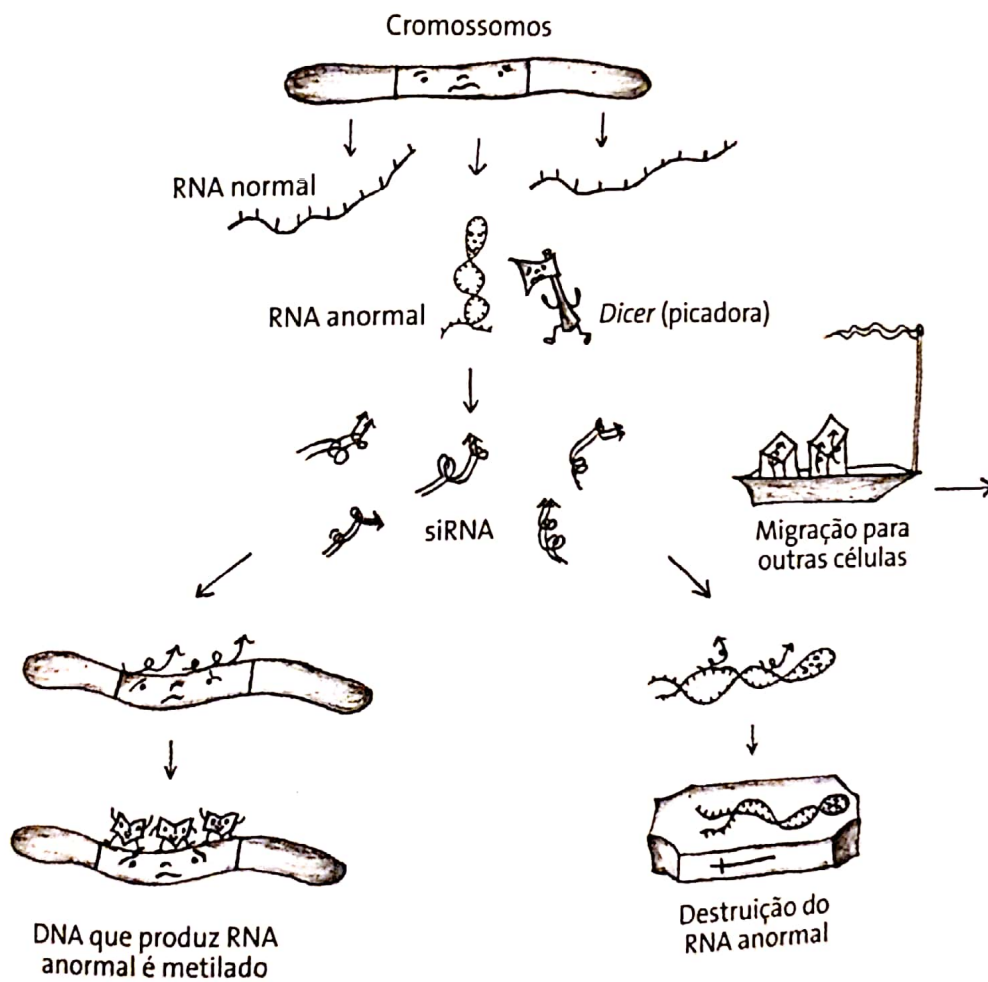


Figura 4.8 Silenciamento mediado por RNA. No alto, um RNA estruturalmente anormal é produzido. Esse RNA é reconhecido e picado em pedacinhos pela enzima Dicer. Os fragmentos resultantes, os siRNAs (pequenos RNAs de interferência), se associam com complexos de proteínas, e com a ajuda deles destroem cópias do RNA anormal (à direita); eles podem também interagir com o trecho do DNA que produziu o RNA anormal e inativá-lo com uma metilação ou uma marca de proteína. Em alguns organismos, o siRNA de alguma forma também migra para outras células (no meio, à direita).

fita dupla ou adquirem fita dupla quando são reconhecidas como anormais, são detectadas por uma enzima chamada “*Dicer*” [“picadora”], que as pica em pedacinhos de 21 a 23 nucleotídeos de comprimento. Esses pedaços são os siRNAs. Pode parecer incrível, mas esses pequenos fragmentos de RNA conseguem provocar a destruição de cópias do mRNA anormal do qual eles derivam. É provável que façam isso ao se parearem com a sequência complementar no mRNA aberrante, conduzindo uma outra enzima que degrada a molécula. Qualquer mRNA normal com sequências complementares também é degradado.

→ Uma segunda característica esquisita da RNAi é que, ao menos em alguns organismos, os siRNAs são amplificados, por isso várias cópias estão presentes.

→ Uma terceira propriedade estranha é que os siRNAs (ou algo derivado do sistema de RNAi, ou a ele associado) podem migrar pelo corpo, andando de célula em célula e até mesmo alcançando tipos diferentes de célula. Por exemplo, o silenciamento causado por RNAi pode migrar da raiz de uma planta de tabaco através do sistema vascular e atingir um enxerto a trinta centímetros de distância. Uma última característica da RNAi é que, em alguns casos, a associação de um siRNA com o gene a partir do qual o mRNA original foi produzido cria uma metilação estável ou uma marca da cromatina ligada a uma proteína, que é transmitida a gerações celulares subsequentes. O silenciamento através da RNAi é assim duplamente eficiente, pois não apenas destrói o RNA anormal existente como também desativa o gene que o produziu.

O sistema da RNAi, que foi descoberto durante tentativas de introduzir artificialmente novas funções em plantas e animais, por certo não evoluiu para frustrar os engenheiros genéticos. Então qual é a sua função natural? Suas estranhas propriedades fazem parecer provável que seu papel seja defender a célula contra vírus invasores e atividades de parasitas genômicos — os transpósons, ou genes saltadores, que podem se replicar e se movimentar ao redor do genoma. Tanto os vírus quanto os transpósons tendem a gerar RNA de fita dupla. Muitos vírus fazem isso por terem seu material genético codificado em RNA e, ao se replicarem, esse RNA se apresenta temporariamente como uma fita dupla. Os transpósons geram RNA de fita dupla por uma série de motivos. Um deles é o fato de que suas sequências de DNA às vezes são repetidas lado a lado, mas em ordem reversa, por isso o RNA transcrito a partir delas pode formar estruturas em forma de grampo de cabelo. Uma vez que células saudáveis não produzem RNA de fita dupla, essas moléculas podem servir como gatilho



para o sistema de RNAi, que degrada tanto o RNA de fita dupla quanto as sequências similares em fita simples. Quando os biólogos experimentais introduzem cópias extras de genes nos genomas, é normal que mais de uma cópia acabe sendo inserida, e algumas são inseridas de trás para a frente, por isso também são passíveis de formar RNA de fita dupla. Isso põe em ação o sistema de RNAi, que silencia não apenas o mRNA dos genes introduzidos como também o que é transcrito pelas cópias do gene que o próprio organismo possui.

A ideia de que a RNAi é um tipo de sistema imunológico da célula dá sentido a várias das suas propriedades bizarras, como a amplificação dos siRNAs e a capacidade do silenciamento de se espalhar pelo organismo. Se houver parasitas nas proximidades, quanto maior e mais ampla for a proteção, melhor! A descoberta de que plantas com mutações que tornam a RNAi defeituosa são mais sensíveis a vírus é consistente com a atribuição de um papel antiparasitário a esse sistema. O mesmo vale para a descoberta de que genes de RNAi defeituosos no *C. elegans* causam uma mobilização nos seus genes saltadores.

Defeitos em genes do sistema de RNAi, como os que codificam a enzima *Dicer*, podem fazer mais do que perturbar as defesas contra parasitas. Podem também ter efeitos drásticos no desenvolvimento, e essa é a pista para entender o que eles significam para a herança epigenética. Recentemente ficou claro que uma outra classe de pequenos RNAs é cortada pela enzima *Dicer* a partir de RNAs precursores de fita dupla. Eles foram identificados primeiro em estudos de mutações que perturbam o momento em que acontecem os eventos durante o desenvolvimento do *C. elegans*. Os genes alterados mostraram-se bastante incomuns, porque não codificam proteínas. Seus produtos são RNAs intraduzíveis, que podem formar estruturas de fita dupla em forma de grampo. Essas moléculas são reconhecidas e processadas pela *Dicer* e por outros componentes da RNAi de modo a formar RNAs de 21 a 23 nucleotídeos de extensão que são muito parecidos com os siRNAs, mas de fita simples. Esses pequenos RNAs então reconhecem e se pareiam com sequências complementares em mRNAs-alvo e, ao fazer isso, impedem sua tradução. Mutações no seu DNA precursor impedem a formação dos pequenos RNAs apropriados, por isso seus mRNAs-alvo não são silenciados e o desenvolvimento normal é interrompido.

Existem diferenças de produção e de efeitos entre esses pequenos RNAs do desenvolvimento e os siRNAs (por exemplo, eles não causam a degradação do seu RNA-alvo). Mas ambos os tipos de molécula têm muito em comum, e hoje são



caminho a percorrer, e já foram encontradas pedras nesse caminho, mas as perspectivas para o uso da RNAi para produzir novos tratamentos parecem boas.

A RNAi é o último dos nossos SHES, e agora gostaríamos de passar a algumas das implicações mais amplas da herança epigenética. Antes disso, porém, precisamos reforçar que embora tenhamos descrito as quatro categorias de SHES como se fossem independentes uma da outra, na verdade elas não são. Por exemplo, os siRNAs do sistema de RNAi podem impedir a transcrição ao mediar a formação de marcas de cromatina na sequência de DNA a partir da qual seus precursores foram transcritos. Existe portanto uma sobreposição entre os sistemas de marcação da cromatina e de interferência de RNA. É provável que outros sistemas também estejam ligados: uma proteína que mantém um circuito autossustentável poderia ser parte de uma marca da cromatina ou mesmo um prion. Exatamente como os diferentes componentes do sistema de memória celular se inter-relacionam é algo muito complexo, mas é razoável supor que a transmissão de fenótipos celulares depende de um misto de elementos estruturais hereditários, circuitos bioquímicos, moléculas de RNA replicadas e marcas de cromatina. Todos são potencialmente variáveis. Isso significa que os SHES podem, sozinhos, promover uma grande quantidade de variação hereditária.

#### TRANSMISSÃO DE VARIAÇÕES EPIGENÉTICAS À PROLE: FLORES MONSTRUOSAS E CAMUNDONGOS AMARELOS

Ninguém duvida de que os SHES foram importantes na evolução. Sem dúvida foram pré-requisitos para a evolução dos organismos complexos, nos quais decisões sobre o desenvolvimento precisam ser transmitidas às células-filhas, e a manutenção das funções dos tecidos a longo prazo depende de fenótipos celulares estáveis e transmissíveis. Muito mais controversa é a ideia de que variações epigenéticas possam ser transmitidas não apenas em linhagens celulares, mas também entre gerações de organismos, e que essas variações tenham um papel significativo na evolução adaptativa. Essa ideia foi a base do experimento mental com o qual começamos este capítulo. Embora fossem geneticamente idênticas, as criaturas de Jaynus puderam evoluir porque passavam adiante algumas de suas variações epigenéticas, e o acúmulo dessas variações levou a mudanças adaptativas por meio da seleção natural. A pergunta que precisamos



caminho a percorrer, e já foram encontradas pedras nesse caminho, mas as perspectivas para o uso da RNAi para produzir novos tratamentos parecem boas.

A RNAi é o último dos nossos SHES, e agora gostaríamos de passar a algumas das implicações mais amplas da herança epigenética. Antes disso, porém, precisamos reforçar que embora tenhamos descrito as quatro categorias de SHES como se fossem independentes uma da outra, na verdade elas não são. Por exemplo, os siRNAs do sistema de RNAi podem impedir a transcrição ao mediar a formação de marcas de cromatina na sequência de DNA a partir da qual seus precursores foram transcritos. Existe portanto uma sobreposição entre os sistemas de marcação da cromatina e de interferência de RNA. É provável que outros sistemas também estejam ligados: uma proteína que mantém um circuito autossustentável poderia ser parte de uma marca da cromatina ou mesmo um príon. Exatamente como os diferentes componentes do sistema de memória celular se inter-relacionam é algo muito complexo, mas é razoável supor que a transmissão de fenótipos celulares depende de um misto de elementos estruturais hereditários, circuitos bioquímicos, moléculas de RNA replicadas e marcas de cromatina. Todos são potencialmente variáveis. Isso significa que os SHES podem, sozinhos, promover uma grande quantidade de variação hereditária.

#### TRANSMISSÃO DE VARIAÇÕES EPIGENÉTICAS À PROLE:

#### FLORES MONSTRUOSAS E CAMUNDONGOS AMARELOS

Ninguém duvida de que os SHES foram importantes na evolução. Sem dúvida foram pré-requisitos para a evolução dos organismos complexos, nos quais decisões sobre o desenvolvimento precisam ser transmitidas às células-filhas, e a manutenção das funções dos tecidos a longo prazo depende de fenótipos celulares estáveis e transmissíveis. Muito mais controversa é a ideia de que variações epigenéticas possam ser transmitidas não apenas em linhagens celulares, mas também entre gerações de organismos, e que essas variações tenham um papel significativo na evolução adaptativa. Essa ideia foi a base do experimento mental com o qual começamos este capítulo. Embora fossem geneticamente idênticas, as criaturas de Jaynus puderam evoluir porque passavam adiante algumas de suas variações epigenéticas, e o acúmulo dessas variações levou a mudanças adaptativas por meio da seleção natural. A pergunta que precisamos



fazer agora é se o mesmo acontece com criaturas aqui da Terra. Será que plantas e animais transmitem informação epigenética à sua prole?

Imagine primeiro a herança epigenética em organismos unicelulares. Já dissemos que leveduras e paramécios podem transmitir variantes estruturais. Como todas as células possuem circuitos autossustentáveis, esse modo de transmissão de informação deve estar presente também em organismos unicelulares. Sistemas de marcação de cromatina estão presentes, e a interferência de RNA já foi encontrada em protozoários. Assim, os quatro tipos de sHE estão presentes em eucariontes unicelulares. Até mesmo as bactérias têm herança epigenética. Algumas transmitem marcas de metilação, e a microbiologista francesa Luisa Hirschbein e seus colegas encontraram herança epigenética no gênero *Bacillus*. Quando essa bactéria tem dois cromossomos em vez de um, os genes no cromossomo extra se tornam inativos, talvez por causa de proteínas que se ligam ao seu DNA. As células-filhas herdam e transmitem essa inatividade cromossômica por várias gerações. As descobertas ainda são preliminares, mas muitos microbiologistas acreditam que sejam apenas a ponta de um iceberg muito grande. O que já sabemos mostra que bactérias e outros organismos unicelulares transmitem informações epigenéticas, por isso deve ocorrer um grau interessante de evolução no eixo epigenético entre esses grupos.

Não há problemas teóricos em aceitar que a evolução de organismos unicelulares possa ocorrer por meio da seleção natural de variantes epigenéticas, embora seja notável como se presta pouca atenção a essa possibilidade, que tem implicações para a compreensão e o tratamento de doenças. Com os organismos multicelulares, a situação é diferente. Se a reprodução é por fragmentação assexuada (cissiparidade) ou por brotamento, mais uma vez não há nenhum problema teórico, e é fácil ver como variantes epigenéticas hereditárias podem servir de material para a seleção natural. Considere por exemplo uma planta que se propaga vegetativamente, através de brotos que conseguem se enraizar. Os brotos podem adquirir diferentes modificações epigenéticas em resposta às diferentes condições existentes quando são formados, ou mesmo porque as condições não são as mesmas em todas as partes da planta. Quando se enraizam e se tornam plantas independentes, esses brotos podem competir uns com os outros, e suas respectivas heranças epigenéticas influenciarão sua chance de sobreviver. Por seleção darwinista clássica, através de muitas gerações de reprodução assexuada, variantes epigenéticas poderiam se tornar mais estáveis e



causar mudanças duradouras. Assim, as variações transmitidas pelos SHES poderiam ter um papel importante na evolução de muitas plantas e animais capazes de se reproduzir por algum tipo de fragmentação.

É quando pensamos na transmissão de variantes epigenéticas ao longo de gerações sexuadas que as dificuldades teóricas aparecem. O principal problema é que o óvulo fertilizado tem de estar em um estado que permita que as células descendentes se diferenciem em todos os vários tipos de célula. O óvulo precisa, portanto, começar de um estado epigenético neutro, e por muitos anos os cientistas aceitaram tacitamente que todas as memórias do “passado epigenético” precisavam ser apagadas antes que as células se tornassem células germinativas. Essa suposição descartou qualquer possibilidade de que variações epigenéticas induzidas pudessem ser herdadas. A descoberta, na década de 1980, de que a tábula epigenética não é assim tão rasa — ou seja, de que algumas informações epigenéticas de fato passam de uma geração à próxima — foi uma grande surpresa. Mas não deveria ter sido, pois já havia alguns fatos no ar que deveriam ter alertado os geneticistas para essa possibilidade.

Há mais de 3 mil anos as pessoas sabem que quando uma égua é cruzada com um jumento, o filhote será um burro, enquanto o cruzamento entre uma jumenta e um cavalo produz um animal de aspecto muito diferente, uma mula, com uma crina mais espessa e orelhas mais curtas. Tanto os burros quanto as mulas são estéreis. Eles são geneticamente idênticos, embora diferentes em termos fenotípicos. Por muito tempo as pessoas tenderam a pressupor que as diferenças entre burros e mulas se deviam a “efeitos maternos”, talvez o resultado de diferenças no útero das éguas e das jumentas. Mas havia muitas indicações de que as contribuições cromossômicas materna e paterna à geração seguinte nem sempre são as mesmas. Nos anos 1960, Helen Crouse estudou o comportamento cromossômico da mosca *Sciara*. Esse é um dos insetos que modificam o próprio genoma durante o desenvolvimento — eliminando cromossomos de células somáticas e de células germinativas. O que Crouse descobriu foi que os cromossomos eliminados vinham sempre do pai. Com efeito, os machos transmitiam à sua prole apenas os genes que herdavam das mães. É um sistema bizarro, e até hoje não sabemos direito por que é assim, mas Crouse percebeu uma coisa importante: para essa eliminação ocorrer, os cromossomos materno e paterno precisam estar marcados de uma forma que os torne



diferenciáveis durante o desenvolvimento da mosca — eles precisam, portanto, ser “estampados” pelos pais.

A estampagem genômica parental (*parental genomic imprinting*) foi depois reconhecida em muitos outros grupos, mais notavelmente entre os mamíferos, e tornou-se objeto de estudos moleculares nos anos 1980. O principal ímpeto para isso foi um problema prático com que os geneticistas se depararam quando tentavam inserir genes de outras espécies em genomas de mamíferos. Eles descobriram que os cruzamentos que envolviam os genes introduzidos (conhecidos como transgenes) em geral não obedeciam direito às leis de Mendel. Assim como os cruzamentos entre cavalos e jumentos, com os transgenes o lado em que o cruzamento era realizado fazia diferença. Alguns transgenes só se expressavam quando herdados do pai, e ficavam silenciosos quando herdados da mãe. Com outros transgenes esse padrão se invertia, ou seja, eles só eram ativos quando herdados da mãe. Diferenças comparáveis de expressão gênica dependentes da origem do gene (se materna ou paterna) foram encontradas depois em genes comuns, e hoje já foram identificados mais de setenta genes normais de estampagem diferenciada em camundongos. Com frequência, as diferentes atividades dos genes transmitidos pelos lados materno ou paterno estão ligadas a diferenças em seus padrões de metilação. Aparentemente, durante a produção dos óvulos os cromossomos adquirem um conjunto “materno” de marcas da cromatina, enquanto os mesmos cromossomos adquirem um conjunto diferente, “paterno”, durante a produção dos espermatozoides. Ambos os tipos de marca parental são necessários para o desenvolvimento embrionário normal, mas a maneira exata como eles são estabelecidos e como afetam o desenvolvimento ainda está sendo investigada. É uma descoberta importante, pois várias doenças humanas estão ligadas a defeitos de estampagem.

Estampas são intrinsecamente temporárias. Quando um cromossomo passa de um sexo para o outro, as marcas originais são apagadas e novas marcas são estabelecidas, específicas do novo sexo. Tais marcas epigenéticas, em constante mudança, não parecem boas candidatas a matéria-prima para a evolução adaptativa. Assim, embora a estampagem seja prova de que modificações epigenéticas podem ser transmitidas entre gerações, é preciso evidência de algo mais estável e duradouro para apoiar a alegação de que variações epigenéticas podem ser base de mudanças evolutivas. Esse tipo de evidência existe.



A descoberta de que marcas epigenéticas podem persistir por muitas gerações foi outra consequência dos problemas que os biólogos encontraram ao tentar inserir genes estranhos em plantas na tentativa de dotá-las de novas qualidades de interesse comercial ou científico. Muitas vezes eles inseriam o transgene com sucesso no genoma do hospedeiro (geralmente em muitas cópias) e, para a satisfação de todos, este era expresso. No entanto, após uma ou duas gerações o produto genético de interesse não mais se formava. De início pensou-se que o DNA “estrangeiro” tivesse se perdido do genoma do hospedeiro, mas em muitos casos se descobriu que o transgene estava presente, porém havia sido permanentemente desativado por uma elevada taxa de metilação. A marca de metilação do transgene e seu consequente desligamento eram herdados por várias gerações.

Poucos anos mais tarde descobriu-se que não apenas as marcas que silenciam experimentalmente os transgenes podem ser transmitidas para gerações futuras. Padrões modificados de metilação e mudanças associadas na atividade de genes comuns também podem ser herdados. Nós gostaríamos de descrever apenas dois exemplos, um botânico e outro zoológico. Ambos são muito interessantes, pois mostram como é fácil confundir diferenças epigenéticas hereditárias com diferenças genéticas.

O primeiro exemplo envolve uma variedade morfológica da linária, uma planta aparentada com a boca-de-leão. Há pouco mais de 250 anos, Carl Lineu, o famoso botânico que criou as fundações do sistema atual de classificação de plantas, descreveu uma espécie recém-gerada. Isso não era trivial para Lineu, pois durante a maior parte de sua longa e fértil carreira científica ele acreditou que todas as espécies haviam sido feitas por Deus durante a Criação e permanecido iguais desde então. Era difícil para ele aceitar a ideia de que uma nova espécie tivesse sido produzida recentemente e num processo natural. Mas, como tinha baseado sua classificação nas partes reprodutivas das plantas, Lineu precisava classificar aquela variante recém-descoberta como uma nova espécie, pois sua estrutura floral era bem diferente da de uma linária normal, a *Linaria vulgaris*. As cinco pétalas da forma normal são organizadas de tal forma que as partes superior e inferior da flor são bem diferentes, enquanto a nova variante, a *Peloria* (o nome vem da palavra grega para “monstro”), apresentava uma simetria radial, com cinco projeções em vez da projeção única da forma normal. A figura 4.9 mostra a diferença. Para Lineu, a variante

pelórica era tão extraordinária que ele disse (em latim, é claro): “Com certeza isto não é menos notável do que uma vaca que desse à luz um bezerro com cabeça de lobo”. Ele pensou que a planta pudesse ser um híbrido estável, produzido pela *L. vulgaris* ao ser polinizada por outra espécie. Mas, homem religioso que era, Lineu sempre se sentiu desconfortável com sua espécie pelórica.

Variantes pelóricas são encontradas em outras espécies, inclusive a boca-de-leão *Anthirrinum*, e elas fascinaram muitas outras grandes figuras da biologia, inclusive Goethe, Darwin e De Vries. Darwin fez cruzamentos entre as variedades pelórica e normal da boca-de-leão, e, embora ele mesmo não tenha se dado conta, seus resultados numéricos mostraram razões mendelianas bastante boas entre as variedades, com a forma pelórica sendo recessiva em relação à normal. Se tivesse conhecido seu contemporâneo Gregor Mendel, Darwin teria sabido como interpretar seus resultados, e talvez a história da biologia evolutiva tivesse sido muito diferente! Hugo de Vries, um dos redescobridores das leis de Mendel em 1900, também estudou variedades pelóricas. Ele acreditava que a forma pelórica da *Linaria* era uma mutação, e descobriu que a taxa de mudança entre a normal e a pelórica era de cerca de 1%. Hoje nós acharíamos essa taxa de mutação muito elevada.

Durante as duas últimas décadas, quando grande parte da pesquisa genética se concentrou nos processos de desenvolvimento, os botânicos estudaram as bases moleculares das mutações que alteram o formato das flores, inclusive a famosa variante pelórica da *Linaria*. O que Enrico Cohen e colegas do John



Figura 4.9  
As formas pelórica (esquerda) e normal (direita) da *Linaria vulgaris*.



Innes Institute, na Inglaterra, descobriram ao comparar as formas normal e pelórica foi surpreendente. Sem dúvida havia uma diferença entre elas, mas não se tratava de uma diferença na sequência de DNA. A mudança morfológica não se devia a uma mutação, mas sim a uma epimutação: os padrões de metilação de um determinado gene diferiam entre a planta normal e a pelórica. Assim, essa variante, que teve um papel tão importante na história da botânica, no fim das contas não era nem uma nova espécie (como Lineu pensara) nem uma mutação (como De Vries e outros pensaram), mas uma epimutação razoavelmente estável. Há uma certa ironia nisso! Não está claro o que causou a mudança de metilação inicialmente, mas, uma vez formada, ela parece ter sido transmitida de maneira mais ou menos estável por muitas gerações. Cerca de duzentos anos depois de o espécime de Lineu ter sido coletado, a forma pelórica da *Linaria* ainda crescia na mesma região.

Nosso segundo exemplo de variação epigenética hereditária foi descoberto em camundongos de laboratório e envolve a pelagem, uma das características favoritas da análise genética desde os primórdios da genética mendeliana. A cor normal amarronzada do pelo dos camundongos é conhecida como “aguti”, mas existem muitos genes e alelos que alteram essa cor. A geneticista australiana Emma Whitelaw e seus colegas trabalharam com uma linhagem mutante de camundongo na qual havia um pedaço extra de DNA (originário de um transpósion) na região reguladora do gene da pelagem. A presença de um pedaço extra de DNA interfere na formação normal do pigmento, mas a dimensão dessa interferência não é a mesma em todos os camundongos: em alguns o pelo é amarelo, em outros é malhado de aguti e em outros ainda é amarronzado, por isso estes são descritos como “pseudoaguti”.

Não há nada muito empolgante nisso, já que sabemos que fatores ambientais e de desenvolvimento podem afetar a expressão de um gene e levar a fenótipos variantes. No entanto, o que surpreendeu e causou uma onda de empolgação foi a forma como as variações fenotípicas são herdadas. Mães amarelas tendem a ter crias amarelas; mães malhadas, crias malhadas, e pseudoagutis tendem a ter mais crias pseudoagutis que as mães com as duas outras pelagens (ver figura 4.10). Como não há diferenças na sua sequência de DNA, alguma outra coisa deveria ser responsável pela herança da variação. Nos experimentos de Whitelaw não era possível pôr a culpa no bode expiatório de sempre — genes modificadores não identificados distintos —, pois os camundongos



eram geneticamente idênticos. Outra desculpa favorita para a variação hereditária inexplicável, o “efeito materno”, foi descartada ao se transferirem embriões entre as mães: os pesquisadores mostraram que o ambiente uterino não influenciava a cor do pelo. O que se demonstrou foi que a variação estava relacionada com o padrão de metilação do pedaço extra de DNA vindo do transposon, e esse padrão era passado à geração seguinte através do óvulo. Em outras palavras, as diferenças hereditárias na pelagem ocorriam porque a tábua epigenética não havia sido completamente apagada antes de cada nova geração.

Há vários outros aspectos interessantes nesse trabalho com os camundongos amarelos. O primeiro é que o fenótipo herdável é afetado por condições ambientais, no caso, a dieta das mães. Fêmeas prenhes que recebem comida enriquecida com metila têm proporcionalmente menos filhotes amarelos e mais pseudoagutis. O segundo é que a mutação afeta mais do que a cor do pelo: os camundongos amarelos são obesos, diabéticos, mais suscetíveis a câncer e vivem menos do que seus companheiros de ninhada de outras cores. O terceiro é que há muitas sequências de transposons nos genomas dos mamíferos — pelo menos 40% do genoma é derivado delas. A maioria dessas sequên-

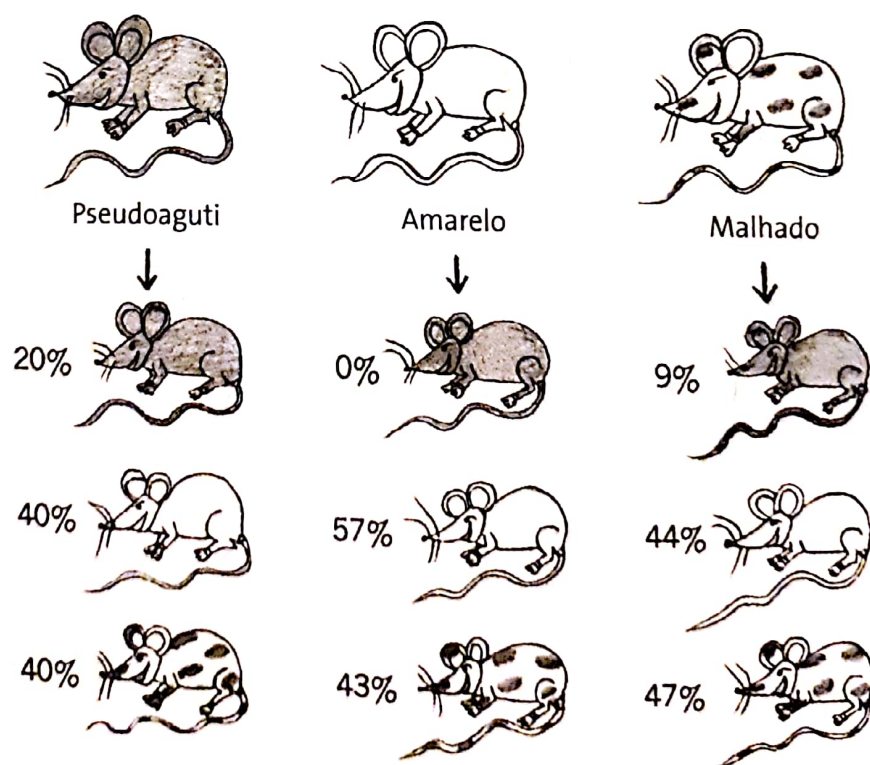


Figura 4.10

*Herança de pelagem amarela variável em camundongos: as proporções dos diferentes tipos de prole para cada tipo de mãe são mostradas aqui.*



cias é silenciada por metilação, mas é provável que muitas retenham a capacidade de influenciar a atividade dos genes vizinhos. Esses achados sugerem que pode haver um número muito grande de genes cujos efeitos fenotípicos são influenciados por marcações epigenéticas, e a natureza dessas marcações pode às vezes depender de condições ambientais. Na ausência de estudos moleculares detalhados, a maioria das diferenças epigenéticas seria identificada como diferenças genéticas, por isso até hoje ainda não sabemos quanta variação é causada por marcações epigenéticas estáveis.

Existe outra grande incógnita na herança epigenética transgeracional: o significado da RNAi. Através desse mecanismo, sinais para o silenciamento de genes específicos podem passar de pais para filhos, bem como de célula para célula. Por exemplo, se um RNA de fita dupla com uma sequência que case com parte de um gene específico do *C. elegans* for injetado no sistema digestivo do nematoide, esse gene é silenciado em todo o corpo do verme, pois seu RNA mensageiro será destruído pelo sistema de RNAi. O silenciamento também pode ser transmitido através de várias gerações de filhotes. Existe, portanto, algum tipo de transferência de informação mediada pelo RNA através da linhagem germinativa. Não sabemos quanta informação é transmitida dessa forma. Porém, se pequenos RNAs capazes de afetar o desenvolvimento são tão comuns quanto sugerem trabalhos recentes, a quantidade de informação transmitida pode ser alta.

Gostaríamos agora de fazer um resumo e chegar a algumas conclusões quanto ao significado para a teoria evolutiva de todas essas evidências de que variações epigenéticas podem ser transmitidas. E o significado é exatamente o mesmo que o experimento mental com as criaturas de Jaynus sugere: como a epigenética fornece uma fonte adicional de variação, a evolução pode acontecer nessa dimensão mesmo se nada ocorrer na dimensão genética. Mas não é só isso. As variações epigenéticas são geradas a uma taxa mais alta que as variações genéticas, especialmente sob condições ambientais modificadas, com diversas variações epigenéticas acontecendo ao mesmo tempo. Além disso, elas podem não ser cegas à própria função, pois mudanças em marcações epigenéticas ocorrem de preferência em genes que têm sua atividade induzida por novas condições. Isso não significa que todas as mudanças induzidas sejam adaptativas, mas aumentam assim as chances de que uma variação seja benéfica. A combinação dessas duas propriedades — uma taxa alta de geração e uma



boa chance de serem adequadas — significa que a adaptação através da seleção de variantes epigenéticas pode ser rápida se comparada à adaptação através de mudanças genéticas.

Diferenças epigenéticas hereditárias também podem ter um papel importante naquilo que Darwin chamou de “o mistério dos mistérios” — a origem das espécies. A especiação é motivo de muita discussão entre os biólogos evolutivos, mas a maioria deles concordaria que em geral novas espécies se originam quando populações ficam isoladas umas das outras por uma barreira geográfica ou ecológica. Enquanto estão separadas, essas populações mudam, e essas mudanças impedem que elas se cruzem novamente e deixem descendentes férteis caso voltem a se encontrar. O pressuposto geral é que essas mudanças sejam genéticas, mas acreditamos que muitas vezes elas podem ser epigenéticas. Durante períodos de isolamento, duas populações estarão em diferentes condições ambientais, talvez porque uma delas esteja colonizando uma nova ilha, ou usando uma nova fonte de alimento, ou se expondo a um clima diferente. Em casos como esses, novas marcas epigenéticas podem ser induzidas tanto em células somáticas quanto em células germinativas. Essas marcas podem fazer mais do que afetar a maneira como os organismos funcionam em seu novo ambiente; elas podem também afetar a capacidade de se cruzarem com outras populações. Estudos de estampagem mostraram que as marcas nos cromossomos dos dois pais precisam ser complementares para que o desenvolvimento ocorra normalmente. Assim, se duas populações previamente isoladas adquirirem variações epigenéticas diferentes, a incompatibilidade entre as marcas transmitidas por espermatozoides e óvulos podem impedir que um embrião híbrido se desenvolva normalmente. Mesmo que um híbrido viável seja produzido, marcas da cromatina modificadas podem perturbar a formação de gametas, o que torna o híbrido estéril. Desse modo, a formação da barreira reprodutiva inicial, que é parte crucial da especiação, pode ser resultado de mudanças epigenéticas, e não genéticas.

Para finalizar este capítulo, gostaríamos de mencionar apenas mais um tipo de variação hereditária. Até agora estivemos lidando com a transferência de informações por meio de sistemas de herança celular. Mas essa transferência também ocorre em níveis mais altos de organização. Há um bom exemplo disso entre os gerbis (esquilos-da-mongólia), espécie de roedor cujo ambiente no útero da mãe pode ter fortes efeitos hereditários sobre o desenvolvimento



de suas crias fêmeas. Um embrião feminino que se desenvolva em um útero em que a maioria dos embriões seja masculina sempre será exposto a doses altas do hormônio masculino testosterona. Esse alto nível de hormônio é informação para o embrião, e afeta seu desenvolvimento. À medida que cresce, essa fêmea desenvolve algumas características especiais, como maturidade sexual atrasada e comportamento territorial agressivo. E o mais notável: quando ela se reproduz, suas ninhadas têm mais machos do que fêmeas. Como a maioria dos embriões é do sexo masculino, suas crias fêmeas se desenvolvem, assim como ela, em um útero rico em testosterona, e por isso quando crescem apresentam os mesmos traços comportamentais e fisiológicos que a mãe. E essas fêmeas, por sua vez, também produzirão ninhadas com mais machos do que fêmeas, e o ciclo continua. Dessa forma, o legado de desenvolvimento da mãe é transferido às filhas — ou seja, há uma herança não genética do fenótipo materno. Como consequência, duas linhagens femininas geneticamente idênticas podem ter comportamentos muito diferentes e ter proporções entre os sexos muito diferentes, pelo simples fato de transmitirem informações não genéticas diferentes.

## DIÁLOGO

I. M.: Eu preciso de um calmante! Vocês descreveram uma mistura tão grande de sistemas de transmissão que eu tenho sérias dúvidas se vale alguma coisa chamar todos de “epigenéticos”! Me parece que eles têm papéis muito diferentes. Mas antes de abordarmos esse problema eu tenho uma pergunta muito geral sobre a relação entre as duas dimensões da hereditariedade. Na sua metáfora musical, vocês sugeriram duas possibilidades. Uma foi que a partitura (o sistema genético) pode afetar a execução (o sistema epigenético), mas que o inverso não acontece. A outra foi que poderia haver interações nos dois sentidos, com execuções levando a mudanças na partitura, bem como mudanças na partitura afetando as execuções. Nesse caso os sistemas de herança afetariam um ao outro. Mas existe também uma terceira possibilidade: a partitura poderia sumir e ser substituída pelo sistema de gravação. Um sistema de hereditariedade poderia assim eliminar o outro. Isso acontece?



M. E.: Nos organismos existentes na Terra, que têm todos um sistema de herança baseado em ácidos nucleicos, é inconcebível que o sistema de herança do DNA vá ser eliminado por outro, que opere num nível mais alto. Mas em teoria é possível que um sistema de herança possa substituir outro. Isso pode muito bem ter acontecido em um estágio inicial da evolução da vida, durante o período obscuro entre a evolução química e a biológica. Muitos teóricos sugerem que a hereditariedade nesses primórdios não era baseada em ácidos nucleicos, que o sistema de ácidos nucleicos tenha surgido mais tarde e substituído os sistemas primitivos de herança. Talvez uma substituição desse tipo possa vir a acontecer num futuro distante — se nós criarmos robôs inteligentes, que se reproduzam e evoluam, eles podem acabar nos eliminando. Isso seria o equivalente à eliminação de um sistema de herança por outro.

I. M.: Faz sentido. Agora eu gostaria de voltar às suas definições. Por que vocês estão botando todos esses SHES no mesmo saco? Com certeza eles têm propriedades diferentes.

M. E.: Todos os SHES transferem informação de uma célula à outra, esse é o denominador comum entre eles. Você pode conceber a hereditariedade biológica de outra forma e classificar os sistemas de herança de acordo com o tipo de mecanismo envolvido, e não em relação ao nível em que operam. Nós já fazemos isso ao distinguir entre os diferentes tipos de SHE. Mas, sim, nós estamos botando coisas muito diferentes no mesmo saco. A categoria de herança estrutural é muito ampla, porque a propagação dos príons, a autopreservação das membranas e a herança de padrões ciliares podem não ter nada em comum umas com as outras a não ser o fato de todas envolverem algum tipo de modelagem em 3D. Mas no momento nós não sabemos bem o que realmente acontece. Mesmo assim, é útil colocar todos os sistemas diferentes em uma categoria única — a hereditariedade celular. Isso nos alerta para as limitações do sistema e para uma restrição importante, que é o fato de a célula ser o foco desse tipo de hereditariedade. O último sistema que descrevemos, a transferência de legados de desenvolvimento no nível do organismo completo, realmente é diferente, e nós concordamos que deve ser incluído em uma categoria à parte.

I. M.: Há um outro problema de definição ou conceito aqui: vocês chamam todos esses sistemas celulares de “sistemas de herança” e falam do potencial evolutivo deles. Mas o que me parece mais importante é o papel deles no desenvolvimento, na ontogenia. Por que vocês não se concentraram nesse papel?



M. E.: Porque o importante nesses sistemas é o fato de serem sistemas tanto de hereditariedade quanto de regulação. Existem muitos tipos de circuitos reguladores, mas apenas parte deles tem uma estrutura que permite que estados funcionais sejam transmitidos de uma célula a outra; há muitas proteínas e estruturas celulares que podem variar, mas apenas uma pequena parte delas, que inclui os príons, tem propriedades que permitem a transmissão de variantes. Existem muitos tipos diferentes de estruturas de cromatina, mas apenas algumas delas levam à reprodução de marcas nas células-filhas. E nós não sabemos a dimensão da transmissão de célula a célula causada pela interferência de RNA.

I. M.: Eu sei que vocês estão se concentrando em sistemas reguladores com propriedades hereditárias especiais, mas por que tratar esses sistemas como se eles tivessem propriedades evolutivas em vez de importância para o desenvolvimento?

M. E.: Eles têm as duas coisas ao mesmo tempo, e é isso o que os torna tão fascinantes. Nós estamos interessadas na importância dos SHES para a evolução justamente porque seus efeitos evolutivos não podem ser separados de seu papel na fisiologia e no desenvolvimento. Não se pode fazer uma distinção clara entre os aspectos evolutivo e fisiológico ou de desenvolvimento da variação epigenética hereditária. Talvez as coisas fiquem confusas porque hoje em dia a palavra "evolução" invoca a ideia de mudanças por processos puramente seletivos e por variação cega. Processos instrutivos e variação dirigida estão associados apenas com o desenvolvimento. Já faz algum tempo que achamos ser necessário um novo termo, que descreveria processos ao mesmo tempo evolutivos e de desenvolvimento, seletivos e instrutivos. Pensamos em "evolvimento", mas não usamos muito esse termo.

I. M.: Não é uma palavra muito bonita, mas pode servir! Mas sem dúvida vocês precisam conceituar essa mistura. Agora quero falar do maior problema que eu tive com essa dimensão epigenética de vocês. Eu consigo entender como variações epigenéticas são passadas de geração a geração em organismos unicelulares, e como isso pode afetar a evolução. Essas variações não são muito diferentes das mutações interpretativas em bactérias e plantas que vocês descreveram no último capítulo. Mas continuo sem entender como a evolução no eixo epigenético funcionaria em organismos multicelulares, mesmo nos que se reproduzem de forma assexuada. O que acontece se surgir uma célula variante



em termos epigenéticos? Ela deve ter vantagens tanto no nível do tecido como no do organismo para poder sobreviver e substituir outras variantes. Vocês não estão pedindo demais?

M. E.: Não. É verdade que substituir outras variantes no tecido não basta. As células cancerosas sobrevivem e se multiplicam e se espalham pelos tecidos, mas normalmente elas destroem o organismo. Para se disseminar por uma população de organismos, uma variante epigenética deve ser benéfica (ou ao menos neutra) no nível do organismo. Mesmo que não seja benéfica no nível do tecido, ela só vai se difundir se beneficiar o organismo como um todo. Se a variante trazer vantagens tanto no nível da linhagem celular quanto no do organismo inteiro, a evolução será muito rápida.

I. M.: Existem exemplos de seleção natural de variantes epigenéticas no nível da linhagem ou tecido e no nível do organismo?

M. E.: No nível da linhagem, sim. Nós já falamos dos cânceres que parecem ser iniciados por eventos epigenéticos hereditários — mudanças no padrão de metilação, entre outras coisas. Quanto à seleção natural tanto no nível do tecido como do organismo, não, não há exemplos de que tenhamos notícia, mas o trabalho experimental ainda não foi feito. Pode haver algo desse tipo em plantas. É possível que o caso da linária pertença a essa categoria: a variante epigenética foi selecionada primeiro no nível da linhagem celular, e depois não foi selecionada (talvez tenha sido até positivamente selecionada) no nível do organismo inteiro.

I. M.: Calma aí! Há um outro problema: muitas plantas se reproduzem sexualmente, através de pólen e óvulos. Eu não entendo bem como uma variante somática bem-sucedida pode ser transferida aos gametas. E, mesmo se fosse, não faria bem algum. Uma variante epigenética maravilhosa de uma célula da pele de um animal ou da folha de uma planta não pode se transformar em um organismo completo, que tenha outros tipos de célula também. O máximo que pode acontecer é o desenvolvimento de mais tecido de pele ou de folha, não de um organismo completo.

M. E.: Você na verdade levantou duas questões distintas, então vamos tratar de responder a uma de cada vez. A primeira questão é se variações epigenéticas podem ser transferidas das células somáticas às células germinativas. Você tem razão — em organismos que se reproduzem sexualmente, uma variante epigenética precisa estar presente nos gametas para ser transferida à próxima



geração. Existem três maneiras pelas quais as células germinativas podem adquirir uma variação. Primeiro, uma nova variação pode se originar na linhagem germinativa. Nós esperamos encontrar esse tipo de variação em todos os grupos de organismos. Segundo, se as células somáticas que abrigam a nova variação puderem originar células germinativas, uma variante originalmente somática pode se tornar uma variação na linhagem germinativa. Isso pode ocorrer em organismos que não têm separação entre linhagem germinativa e soma (ou cuja separação é tardia), nos quais as linhagens de células somáticas podem originar células germinativas. Por exemplo, na violeta africana uma folha pode dar origem à planta inteira com seus órgãos reprodutivos completos, por isso uma variação epigenética nas células das folhas pode ser transmitida à geração seguinte. Terceiro, se houver algum processo de troca de informações entre as células somáticas e a linhagem germinativa, uma célula germinativa pode adquirir uma variação que inicialmente tenha ocorrido nas células somáticas. Isso é o que parece acontecer às vezes através da interferência de RNAi.

Vamos passar agora ao seu segundo ponto: você perguntou como um determinado tipo celular variante poderia ser a base para o desenvolvimento, já que a formação de um organismo completo, com todos os seus tipos celulares, exige que todas as informações sobre tipos celulares específicos sejam apagadas. Você tem razão, é claro — uma célula alterada em termos epigenéticos deve ter a capacidade de originar gametas funcionais, com potencial de desenvolvimento completo. Um óvulo fertilizado que só pudesse se transformar numa célula de pele variante não teria muito futuro. Mas um óvulo fertilizado que tenha cromossomos com marcas que podem levar ao desenvolvimento de uma nova variedade de células da pele é algo bem diferente. Obviamente tais marcas não devem interferir em outros aspectos do desenvolvimento. Se você examinar a variante pelórica da *Linaria*, vai ver que as marcas associadas com o gene que afetou a estrutura da flor não afetaram outros aspectos do desenvolvimento, até onde sabemos.

I. M.: Me parece que os tipos de variação epigenética passíveis de transmissão são bastante limitados.

M. E.: Não mais limitados que qualquer outro tipo de variação, incluindo as genéticas! Todas precisam passar pela peneira da seleção. Uma mutação genética que faça um óvulo fertilizado se diferenciar em uma célula da pele é um beco sem saída biológico e será eliminada. Em um organismo multicelular há



diversas limitações em relação a qualquer tipo de variação — qualquer variante precisa antes passar pelo gargalo do desenvolvimento de modo a produzir um organismo.

**I. M.:** Então o que torna a clonagem possível? Se eu entendo bem, o que se faz na clonagem é pegar uma célula, talvez uma célula da pele, e fundi-la com um óvulo fertilizado cujo núcleo tenha sido removido. O núcleo somático passa então por mudanças misteriosas e se comporta como um núcleo de óvulo normal, permitindo o desenvolvimento de um embrião e, finalmente, de um animal. Como isso tudo pode acontecer se esse núcleo somático tem todas as marcas epigenéticas de uma célula somática? Por que ele não se transforma apenas em uma bolota de pele ou do tecido que forneceu o núcleo, seja ele qual for? Como as marcas são apagadas? E como as estampagens parentais que vocês dizem serem necessárias ao desenvolvimento são restabelecidas? Tudo o que vocês disseram sugere que a clonagem deveria ser impossível.

**M. E.:** A clonagem é realmente um feito notável. Claro que as memórias do lugar de onde veio o núcleo precisam ser apagadas no óvulo. Ninguém sabe ainda como isso acontece. Quanto às estampagens parentais, não se esqueça de que o núcleo somático que é implantado no óvulo enucleado tem cromossomos de um pai e de uma mãe, então é possível que algumas estampas sejam preservadas e possam assim ser reinstaladas. Mas nós esperaríamos encontrar vários erros no processo, porque uma célula somática não pode passar por todas as mudanças epigenéticas que o espermatozoide e o óvulo atravessam durante o seu desenvolvimento. Diferentemente dos gametas, uma célula usada para clonagem não está preparada em termos epigenéticos para seu novo e dramático papel de alicerce para o desenvolvimento de um novo organismo. Por isso não surpreende que se tenham encontrado várias anormalidades em animais clonados. A maioria dos embriões nem mesmo consegue se implantar no útero, e os que conseguem em geral morrem antes do nascimento. Muitos dos que chegam a nascer têm problemas. Mesmo a famosa Dolly, que sobreviveu por seis anos e teve várias crias, foi o único sucesso entre 277 tentativas de clonar a ovelha-mãe. Dolly desenvolveu artrite prematura, que pode ter sido resultado de problemas com sua reprogramação epigenética. A herança epigenética é sem dúvida um grande obstáculo à clonagem rápida e fácil.

**I. M.:** Diante disso parece um milagre que a clonagem seja possível! Mas vamos voltar aos efeitos dessas marcas na evolução. Se as marcas podem ser



apagadas durante o desenvolvimento dos gametas e durante a clonagem, quanto se pode confiar na transmissão delas? Elas são transmitidas tão fielmente quanto os genes? A julgar pelo que vocês disseram, parece que muitas variações epigenéticas tendem a ser apagadas em pelo menos algumas células reprodutivas quando elas são reiniciadas na preparação para a próxima etapa do desenvolvimento. Se for assim, a transmissibilidade de uma marcação epigenética será menor que a de um alelo de um gene qualquer. É isso?

M. E.: Há poucos dados sobre a fidelidade com que as variantes epigenéticas são transmitidas. Mas, sim, em alguns casos a transmissibilidade de uma variante epigenética é menor que a de uma variante genética, que em organismos sexuais é herdada por metade da prole de um progenitor. Às vezes uma variante epigenética pode ser transmitida para mais de 50% da prole, pois uma marca epigenética em um cromossomo pode às vezes converter um alelo em um cromossomo à sua própria imagem. O quanto isso é comum nós não sabemos, por isso não vamos fazer muito caso disso.

I. M.: Quando a transmissibilidade é menor que 50%, isso quer dizer que a frequência da variante epigenética deve decrescer a cada geração? Sem dúvida apenas uma forte seleção a manteria numa população. Se conferir um benefício pequeno, a variante epigenética vai desaparecer!

M. E.: Pode desaparecer, mas não se o ambiente continuar a induzir a variante. Isso compensaria a sua baixa transmissibilidade. E como as variantes epigenéticas tendem a ter mais efeitos sobre o fenótipo que as variantes genéticas, a seleção positiva ou negativa\* de uma variante pode ser muito forte. A baixa transmissibilidade, portanto, pode não ser um problema tão grande. Mas nós sabemos muito pouco sobre o grau de fidelidade com que as variantes epigenéticas são transmitidas, ou mesmo se a transmissibilidade permanece constante. Pode ser algo variável, sendo diferente para diferentes ambientes, e nós esperaríamos que fosse alterado pela seleção. Pode se tornar mais confiável, por exemplo, pela seleção natural de marcas de cromatina mais estáveis e menos apagáveis.

I. M.: Mas vocês ainda perderiam algumas variações adaptativas que fazem uma diferença seletiva pequena. Talvez seja por isso que suas criaturas de *Jaynus*

\* Em inglês, "*selection for or against*", ou seja, a tendência à manutenção ou à eliminação de uma variante pela seleção natural. (N. T.)



não avancem além da complexidade de uma água-viva! E eu tenho outro problema com a transmissibilidade. Eu consigo entender como variantes podem ser transmitidas por meio de SHE de marcação de cromatina, mas não consigo imaginar como um circuito autossustentável ou um elemento estrutural possa ser herdado e basear mudanças evolutivas em um organismo multicelular.

**M. E.:** Você precisa pensar que o que é transmitido são componentes de uma atividade ou de um estado que provoca a reconstrução dessa mesma atividade ou desse mesmo estado na geração seguinte. Para uma doença causada por príon, pode ser que um príon transmitido no óvulo inicie mais uma vez o processo de modelagem na geração seguinte. Os sistemas de membrana dos óvulos se autopreservam, claro, e nós não sabemos se pequenas variações podem ser herdadas, nem de que tipo; grandes mudanças quase certamente levariam à morte da célula. Para ser um circuito autossustentável, o óvulo poderia conter moléculas de uma proteína que pudesse iniciar e manter as atividades do gene que a produziu. Nós achamos que parte do problema de imaginar esse tipo de herança é que em geral pensamos na transmissão como um processo de cópia, não de reconstrução. Mas concordamos com você: a transmissão de variantes epigenéticas de uma geração à outra em organismos multicelulares é muito mais provável com marcas de cromatina ou RNAi. Como podem não ter efeito fenotípico nenhum na maioria das células, essas marcas podem ser passadas através da linhagem germinativa sem colocar em risco a função dos gametas e o desenvolvimento embrionário. Da mesma forma, miRNAs afetarão apenas os tecidos nos quais seu mRNA-alvo é expresso.

**I. M.:** O sistema de RNAi é incomum, por ser uma maneira pela qual a informação pode ser transferida do soma para a linhagem germinativa, certo? Existem outras rotas de comunicação nessa mesma direção?

**M. E.:** Sim, pelo menos teoricamente. A hipótese da seleção somática que Ted Steele começou a desenvolver no final dos anos 1970 sugere uma rota. Steele é um imunologista australiano e baseou suas ideias em algumas coisas observadas durante o desenvolvimento do sistema imunológico. Você viu no capítulo 2 que, durante a maturação das células que produzem anticorpos, novas sequências de DNA são produzidas à medida que a sequência original é cortada, movida, colada e sofre mutações. O resultado é a produção de um número enorme de tipos celulares, com DNA que codifica diferentes anticorpos. Alguns desses tipos sobrevivem e se multiplicam, outros não. O que Steele



sugeriu foi que quando você tem uma situação como essa, em que a diversidade entre as células somáticas é seguida pela seleção, cópias de mRNA nas células seletivamente favorecidas (e portanto mais comuns) podem ser captadas por vírus e levadas à linhagem germinativa. Ali, por transcrição reversa, a informação no mRNA poderia ser levada de volta ao DNA.

I. M.: Isso não contradiz o dogma central?

M. E.: Não. A parte crucial do dogma central de Crick sempre se referiu a aminoácidos e proteínas: a sequência de aminoácidos em uma proteína não pode ser traduzida em reverso no DNA ou no RNA. Nunca houve nenhum problema com a ideia de que o RNA pudesse ser retrotraduzido em DNA. Não é difícil imaginar como isso poderia acontecer por meio do pareamento de bases complementares. E na época em que Steele sugeriu sua hipótese a transcrição reversa já havia sido descoberta. Então a hipótese de Steele é plausível, e com efeito existem algumas evidências experimentais em favor dela. Essa é uma das maneiras pelas quais eventos somáticos poderiam modificar a linhagem germinativa. Além disso, em mamíferos, informações sobre mudanças somáticas podem pular a linhagem germinativa e ainda assim atingir a geração seguinte. Por exemplo, a imunidade adquirida a patógenos pode ser transmitida da mãe à prole por meio da placenta e do leite. Então, como você pode ver, há várias maneiras pelas quais a informação do soma pode chegar até a geração seguinte.

I. M.: Realmente há mais coisas entre o céu e a Terra do que sonha a minha vã filosofia! Mas eu continuo preocupado com o dogma central. A transferência de informação de proteína para proteína, como acontece entre os príons, é compatível com ele?

M. E.: Você tem razão em ficar preocupado. Crick disse nos anos 1970 que há três tipos de transferência de informação desconhecidos e que o dogma central postula que nunca ocorrem: de proteína para proteína, de proteína para DNA e de proteína para RNA. Naquela época, o *scrapie*, que hoje sabemos ser uma doença causada por príons, estava começando a intrigar e interessar os biólogos. E Crick reconheceu que essa doença poderia ser um problema para o dogma central. Curiosamente, na última linha de seu artigo ele escreveu: "A descoberta de apenas um tipo que seja de célula que possa executar qualquer um dos três tipos desconhecidos de transferência abalaria toda a base intelectual da biologia molecular, e é por essa razão que o dogma central é tão impor-



tante hoje quanto quando foi proposto pela primeira vez”. Parece que, segundo o próprio Crick, hoje o dogma central deveria ser modificado ou abandonado.

I. M.: Os biólogos não deveriam ser tão dogmáticos quanto à importância do dogma central! Mas eu quero voltar à importância evolutiva da herança epigenética. Eu entendo que a transferência de informação epigenética de uma geração à outra já foi encontrada e que ela pode levar à mudança evolutiva. Mas alguém já encontrou alguma variação epigenética que seja adaptativa — que dê uma vantagem seletiva aos organismos que herdaram essa variação? Vocês mencionaram príons, câncer, transpósons, estranhas flores pelóricas e coisas do gênero, mas nada disso me parece muito adaptativo. Existe alguma evidência de variantes epigenéticas adaptativas?

M. E.: Não, não existe evidência direta.

I. M.: Ahá!

M. E.: Não comemore tão cedo. Quando as pessoas começaram a estudar a variação genética, no começo do século xx, elas também estudaram fenótipos anormais — coisas como olhos brancos e asas enrugadas em moscas-das-frutas; penas encrespadas em galinhas; e todos os mutantes estranhos de camundongo e porquinho-da-índia. E muitos biólogos duvidaram de que essas mutações pudessem ter qualquer importância evolutiva. Eles pensavam que todos os mutantes mendelianos eram casos patológicos. Levou algum tempo até que mutações potencialmente vantajosas fossem encontradas e que fosse possível demonstrar suas vantagens seletivas em algumas condições. Mas a sua pergunta é um pouco estranha. Se você aceita que variações epigenéticas hereditárias podem existir, é evidente que algumas dessas variantes terão uma vantagem em relação a outras variantes. Isso aconteceria mesmo se todas as variações epigenéticas fossem cegas, e torna-se muito mais provável se aceitarmos que muitas delas são induzidas e dirigidas.

I. M.: Teoricamente, sim, mas eu fico imaginando se no mundo real a coisa funciona desse jeito. Mas eu gostaria de voltar ao final do capítulo. Como vocês mesmas confessaram, vocês pularam do nível celular para o nível do organismo. Qual é a conexão, se é que ela existe, entre a hereditariedade celular que vocês descreveram e a transferência organismo-organismo que acontece por meio da passagem de moléculas no útero da mãe dos esquilos-da-mongólia? Esse tipo de transmissão me parece um circuito autossustentável de retroalimentação positiva com o ambiente, que no caso é a mãe.



M. E.: Sim, você pode considerar dessa forma. E de fato é uma boa maneira de considerar grande parte da transferência de informação de organismo para organismo que discutiremos no próximo capítulo. Em animais dotados de sistema nervoso, há uma nova opção para a transferência de informação — o aprendizado social. Este é realmente um nível distinto de transferência de informação. Mas, como você vai ver, ele tem várias propriedades em comum com alguns dos sistemas que descrevemos neste capítulo.