



Universidade de São Paulo

Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz"

Departamento de Genética

Disciplina: *Ecologia Evolutiva Humana*

Docente Responsável: *Silvia Maria Guerra Molina*

Wilson (2013, p. 246): resgata a definição de *Epigenético* adotada pelo *US National Institutes of Health*:

“Mudanças na regulação da atividade e expressão dos genes” incluindo “mudanças herdáveis na atividade e expressão dos genes (na progênie de células ou indivíduos) e também alterações estáveis, de longo prazo, no potencial transcricional de uma célula, que não são necessariamente herdáveis”

- *Epigenética* -

Herança "Soft":

desafiando a Teoria Sintética da Evolução

Jablonka, E.; Lamb, M.J. Soft Inheritance: challenging the Modern Synthesis. *Genetics and Molecular Biology*, 31: 2, 389-395 (2008)

*A Teoria Sintética da Evolução ou
Síntese Moderna da Teoria Evolutiva*

vem dominando o pensamento nos últimos 60
anos (construída durante os anos 30 e 40, séc. XX)

*Herança "Soft": a variação que se origina
durante o desenvolvimento pode ser herdada*
(efeitos do ambiente, do uso e desuso etc.)

Há amplas evidências de que
Variações fenotípicas que se originam durante o desenvolvimento e independem de variações na sequência do DNA podem ser herdadas.

E são fonte importante da variação hereditária, podendo deste modo contribuir para mudanças evolutivas.

O mecanismo subjacente a essa herança epigenética também pode levar a mudanças saltacionais que reorganizam o próprio epigenoma.

Tanto [alguns aspectos d]o Lamarquismo como processos saltacionais vêm sendo desconsiderados nos referenciais teóricos da Biologia Evolutiva.

Fontes de mudanças nas teorias da Biologia Evolutiva:

- *Biologia do desenvolvimento* – estudo de seus aspectos moleculares
- *Microbiologia* – mecanismos de mutação e transferência horizontal de genes
- *Ecologia* – idéias sobre a construção de nicho e simbiose extensiva
- *Comportamento* – transmissão de informação por meio do aprendizado social
- *Estudos culturais* – relações entre evolução cultural e evolução genética

Está em construção um novo paradigma evolutivo

A Teoria Sintética da Evolução assume:

1. A hereditariedade ocorre por meio da transmissão de genes em linhagens germinativas. Genes são unidades discretas que consistem de DNA e são localizados nos cromossomos
2. A variação hereditária está relacionada a variações na sequência de bases do DNA. Casos nos quais variações adquiridas parecem ser herdadas, podem todos ser explicados em termos de variações no DNA

Contra-argumento da Biologia atual:

(1+2). A hereditariedade envolve mais do que o DNA.

Há variações herdáveis que são independentes de variações na sequência do DNA, e elas têm certa autonomia em relação a variações no DNA.

Essas variações não relacionadas ao DNA podem formar um substrato adicional para a mudança evolutiva e orientar a evolução genética.

Teoria Sintética da Evolução:

3. A variação hereditária é consequência de:

- combinações aleatórias de alelos pré-existentes, gerados em processos sexuais
- variações novas (mutações) resultam de mudanças aleatórias no DNA.

A variação hereditária não é afetada pela história do desenvolvimento individual.

Não há herança "soft".

Contra-argumento da Biologia atual:

3. A herança “soft” existe e é importante

(herança de variações induzidas e reguladas pelo processo de desenvolvimento).

A herança “soft” inclui tanto variações não associadas ao DNA quanto variações na sequência de DNA induzidas pelo processo de desenvolvimento.

Teoria Sintética da Evolução:

4. A seleção ocorre entre indivíduos que são, todo o tempo, entidades bem definidas.

O alvo da seleção é quase sempre o indivíduo, o qual pode co-evoluir com seus simbioses e parasitas.

Embora se reconheça algum papel para a seleção de grupo, essa forma de seleção é considerada de importância marginal na evolução.

A comunidade raramente é considerada como alvo da seleção.

Contra-argumento da Biologia atual:

4. Dado que muitos organismos (incluindo humanos) contêm simbioses e parasitas que são transferidos de uma geração de “hospedeiros” a outra, pode ser necessário considerar tais *comunidades* como alvo da seleção.

(OBS: Wilson em seu artigo de 2010 propõe a seleção multinível – o indivíduo e seu grupo podem sofrer pressões de seleção).

Teoria Sintética da Evolução:

5. As variações hereditárias têm pequenos efeitos e a evolução é tipicamente gradual.

Por meio da seleção de indivíduos com fenótipos que os tornam levemente mais adaptados a seu ambiente que os outros indivíduos dessa população, alguns alelos se tornam mais numerosos na população.

A pressão de mutação não é um fator importante em evolução.

Com poucas exceções, a macro-evolução é contínua à evolução e não requer nenhum mecanismo molecular extra, além daqueles que operam na micro-evolução.

Contra-argumento da Biologia atual:

5. Mudanças saltacionais levando à evolução além do nível de espécies são comuns e os mecanismos subjacentes a elas estão começando a ser compreendidos.

Macro-evolução pode resultar de mecanismos definidos, induzidos por pressões que levam à reconfiguração do genoma – ou seja, levam a mutações sistêmicas.

Teoria Sintética da Evolução:

6. A evolução ocorre por meio de modificações em um ancestral comum, e é baseada em descendência vertical.

A transferência horizontal de genes tem um significado menor – ela não altera a estrutura básica de ramificações na divergência filogenética.

O principal padrão de divergência evolutiva é semelhante a uma árvore e não semelhante a uma rede.

Contra-argumento da Biologia atual:

6. O padrão de divergência evolutiva do tipo *Árvore da Vida*, o qual se supôs ser universal, não explica todas as fontes de similaridades e divergência entre *taxa*.

A partilha de genomas inteiros (por meio de hibridização, simbiose e parasitismo) e a troca parcial de genomas (por meio de vários tipos de transferência horizontal de genes) levam a padrões de relações semelhantes a redes.

Contra-argumento da Biologia atual:

(6.)

Esses padrões semelhantes a redes são particularmente evidentes em alguns taxa (ex: plantas, bactérias) e para alguns períodos da evolução (ex: os estágios iniciais após partilha de genomas ou trocas parciais)

A discussão que se segue concentra-se nos desafios (1+2) e 3:

hereditariedade envolve mais que DNA e na existência da herança “soft”, epigenética.

*Herança por meio de variações
Epigenéticas, Comportamentais
e Simbólicas*

As fontes de variações herdáveis não devidas ao DNA frequentemente são induzidas e reguladas por processos associados ao desenvolvimento dos organismos.

Categorias de variações não devidas ao DNA:

- epigenéticas
- comportamentais
- simbólicas

Herança "soft" de Variações Epigenéticas:

Ocorre quando são transmitidas para gerações subquentes de células ou organismos, as variações:

- induzidas pelo ambiente e reguladas pelo desenvolvimento
- que resultam de ruídos do ambiente

Herança Epigenética: (dois tipos básicos)

1) Em sentido amplo: herança de quaisquer variações de desenvolvimento que não se originem em diferenças na sequência de DNA ou em sinais indutores persistentes no ambiente atual. ex:

- heranças celulares em linhagens germinativas e
- transferência de informações soma-a-soma não mediadas por linhagens germinativas

(comunicações mãe-embrião ao longo do desenvolvimento: condições ancestrais são reconstruídas na prole que desenvolve o fenótipo similar ao parental)

Herança Epigenética:

2) Herança Epigenética Celular: transmissão da célula mãe à célula filha, de variações não resultantes de diferenças no DNA, durante o processo de divisão celular em procariontes ou mitose em eucariontes.

Alguma vezes também ocorre por meio da meiose em células germinativas que dão origem a gametas.

Pode ser responsável pela *Memória Celular* – persistência nas células filhas de estados celulares estruturais ou funcionais anteriores à divisão celular.

Ex. de Memória Celular:

Parece que os primeiros cuidados maternos em ratos têm efeitos de longa duração que estão associados a marcas na cromatina em um gene chave das células cerebrais de sua cria.

Mudanças nessas marcas também estão associadas a condicionamento por medo, em ratos.

Sistemas de Herança Epigenética: mecanismos subjacentes

- 1. Circuito retroalimentado auto-sustentável:* quando produtos gênicos agem como reguladores que mantêm, direta ou indiretamente a própria atividade transcricional. A transmissão desses produtos durante a divisão celular resulta do mesmo estado de atividade gênica sendo reconstituído na célula filha.

Esses estados podem levar a fenótipos alternativos herdáveis, isso é comumente encontrado em fungos, bactérias e provavelmente em outros micro-organismos e também desempenha importante papel em organismos multicelulares.

Sistemas de Herança Epigenética: mecanismos subjacentes

2. Herança Estrutural: estruturas celulares pré-existent agem como molde para a produção de estruturas similares, as quais então se tornam componentes das células filhas.

Há diferentes mecanismos envolvidos nesse tipo molde, incluindo herança baseada em *prions*, herança de estruturas em ciliados e do que foi chamado de “membranas genéticas”.

Sistemas de Herança Epigenética: mecanismos subjacentes

3. Marcadores de Cromatina: proteínas e pequenos

agrupamentos químicos que se ligam ao DNA e influenciam a atividade gênica.

Relictos desses marcadores segregam junto com as fitas de DNA após a duplicação, e nucleiam a reconstrução de marcas similares nas células filhas.

Esses marcadores incluem histonas modificáveis e proteínas não-histônicas ligadas ao DNA de modo não-covalente, bem como grupos metil ligados diretamente ao DNA por ligações covalentes.

Sistemas de Herança Epigenética: mecanismos subjacentes

4. *Herança mediada por RNA*: estados transcricionais são ativamente mantidos por meio de interações entre pequenas moléculas de RNA transmissíveis e os RNAs ou entre as regiões de DNA/cromatina com as quais eles pareiam.

Tais interações podem ser transmitidas entre gerações de células e organismos por meio de sistemas de duplicação de RNA e/ou pela interação de pequenos RNAs com a cromatina, o que leva à herança de marcadores da cromatina (por metilação do DNA ou modificação de histonas).

Sistemas de Herança Epigenética: mecanismos subjacentes

(4.) Herança mediada por RNA:

*Pareamentos RNA-DNA e RNA-RNA podem levar não somente ao silenciamento, mas também à **deleção de genes-alvo** e à **amplificação de genes**.
(portanto, a mutações gênicas)*

Sistemas de Herança Epigenética: mecanismos subjacentes

Já foram estudadas centenas de casos de herança de variações epigenéticas em bactérias, protistas, fungos, plantas e animais ...

... E esses devem ser apenas a ponta do *iceberg*

Ex. planta:

Linaria vulgaris com estrutura floral normal e mutada (peloria):

- . a sequência de DNA é a mesma
- . o padrão de metilação do DNA é diferente

No mutante peloria, o gene está intensamente metilado e transcricionalmente silenciado.

Trata-se de uma epimutação, não de uma mutação genética

Esses mutantes não são estáveis e ocasionalmente crescem ramos normais nas plantas mutantes, mas as marcas são transmitidas à progênie por ao menos duas gerações.

Esse tipo de mutação parece ocorrer sob estresse químico ou genômico.

Exs animais:

nematóide *Caenorhabditis elegans* alimentado com bactérias expressando RNA de dupla-fita o qual tem por alvo genes específicos do nematóide, levando a variações morfológicas e fisiológicas que foram transmitidas por ao menos dez gerações.

Drosophila mutante – linhagem isogênica, com gene que afeta a morfologia do olho.

Adicionando geldanamicina à dieta das moscas, por uma geração, intensificaram o efeito de anomalia no olho.

Seguiram-se 6 gerações de cruzamentos seletivos, a proporção da anomalia foi de 1% para 60% - diferenças em epialelos herdáveis e não em sequências gênicas – provavelmente.

Epigênese e Ecologia:

A transmissão de legados ecológicos por meio da construção de um nicho ecológico, pode ser parte da transmissão soma-a-soma: o ambiente ancestralmente construído fornece a um animal recursos para seu desenvolvimento, os quais ele, por meio de sua atividade, por sua vez, transmite à sua própria cria.

A herança “soft” também está associada à evolução do comportamento social em animais.

Transmissão de informações baseada em símbolos: a herança "soft" e a evolução cultural humana

Sistemas simbólicos: possuem regras pelas quais sinais referem-se a objetos, processos e relações no mundo, e também evocam e se referem a outros símbolos dentro do mesmo sistema.

O sistema baseado em símbolos é específico dos humanos (língua, matemática, música, artes visuais) embora precursores possam ser encontrados em outros mamíferos.

*Transmissão de informações baseada em símbolos:
a herança "soft" e a evolução cultural humana*

A idéia de que há um processo de evolução cultural baseada na transmissão de símbolos (e variações destes) é geralmente aceita, embora esse tipo de evolução seja muito complexo.

É claro que as tradições baseadas em aprendizado, tanto animais como humanas, não podem ser compreendidas pelo modelo da Teoria Sintética da Evolução, baseado em genes, porque o aprendizado envolve a aquisição e transmissão de variações mediada pelo desenvolvimento.

O problema para a Moderna Síntese é que a herança de tradições é muito "soft".

*A Herança "Soft" e a evolução do DNA:
o epigenoma em evolução*

Considerando a evolução em longo prazo é muito difícil, talvez impossível, isolar efeitos da herança epigenética e do sistema genético baseado na duplicação do DNA, porque há interação entre os processos envolvidos.

*A Herança "Soft" e a evolução do DNA:
o epigenoma em evolução*

Entretanto, já se sabe que a origem de muitas variações genéticas, especialmente sob condições de estresse, não é casual, frequentemente é previsível e pode resultar em grandes saltos evolutivos.

Novas variações genéticas, são, portanto, muito diferentes do que proposto pela Teoria Sintética da Evolução, que variações importantes evolutivamente eram consequência de mudanças ao acaso, com pequenos efeitos.

As taxas de mutação, transposição e recombinação são menores quando a cromatina está condensada do que quando ela está em uma conformação mais aberta.

O movimento de elementos transponíveis, que é reconhecido como causa principal de mudanças genômicas, é acentuadamente influenciado por vários tipos de estresses internos (genéticos) e externos (ambientais) que afetam a metilação do DNA e outros componentes da cromatina.

Está claro, portanto, que as variações epigenéticas podem interferir na ocorrência de mudanças genéticas no genoma.

O efeito dos mecanismos de controle epigenético pode ir além de mutações mais ou menos localizadas induzidas por variações locais de cromatina.

Sugere-se que rearranjos do genoma, regulados pelo desenvolvimento e que estão sob controle epigenético são uma característica antiga de eucariontes.

Jablonka e Lamb acreditam inclusive que este é um fenômeno geral, no qual macro-variações epigenéticas que ocorrem durante períodos de estresse, são herdadas entre gerações e levam a mudanças macro-evolutivas.

As mudanças amplas no genoma são orientadas por mecanismos de controle epigenético que sob condições ambientais normais, operam de modos mais limitados e específicos.

Durante a filogenia de plantas e animais, genes relacionados ao desenvolvimento foram duplicados e re-utilizados e sugere-se que o silenciamento epigenético pode ter desempenhado um papel nisso.

E também na especiação por poliploidia e hibridização, os quais são de importância central na especiação de plantas. Após a auto- e alo-poliploidização, os padrões de metilação do DNA são dramaticamente alterados e os genes em alguns dos cromossomos duplicados são hereditariamente silenciados.

Há uma explosão de novas variações, as quais se tornam alvo de seleção (de um modo mais semelhante ao que McClintock sugeriu há muitos anos atrás).

Uma visão ampliada da hereditariedade:

Uma visão de hereditariedade que incorpore variações que não se devem ao DNA e os mecanismos epigenéticos que as produzem tem muitas outras implicações para a biologia evolutiva:

1. A adaptação pode ocorrer por meio de epialélos herdáveis, sem qualquer mudança genética.

Isso pode ser particularmente importante quando as populações são pequenas e há falta de variabilidade.

A descoberta desse tipo de variação em populações naturais fortalece a visão de que elas podem desempenhar um importante papel na evolução.

Uma visão ampliada da hereditariedade:

2. Variações herdáveis não devidas ao DNA podem elevar a eficácia dos processos de assimilação e acomodação genética e acelerar a evolução adaptativa.

3. Variações epigenéticas herdáveis podem dar início ao isolamento reprodutivo.

Diferenças na estrutura da cromatina entre os genomas herdados do pai e da mãe podem resultar numa prole incapaz de se desenvolver normalmente ou estéril, se as marcas cromatínicas forem incompatíveis.

Se houver diferenças comportamentais entre populações, pode-se dar início ao isolamento pré-zigótico.

Uma visão ampliada da hereditariedade:

4. Variações herdáveis não devidas ao DNA podem elevar a eficácia dos processos de assimilação e acomodação genética (com aumento da plasticidade fenotípica de populações) e acelerar a evolução adaptativa.

Isso pode ter sido muito importante evolutivamente:

- . durante períodos cruciais na simbiogênese
- . na evolução do cromossomo eucariótico
- . durante a evolução da linguagem por meio de assimilação genética culturalmente orientada.

Uma visão ampliada da hereditariedade:

5. A herança epigenética tem restringido a evolução da ontogenia.

Vários fenômenos do desenvolvimento, tais como:

- a dificuldade em reverter estados celulares diferenciados
- a segregação precoce e o estado de dormência de células germinativas encontrados em animais
- amplas mudanças que ocorrem na estrutura da cromatina na mitose e meiose (produção de gametas)

podem resultar da seleção contra a transmissão para a prole, da memória epigenética associada ao desenvolvimento parental e a mudanças epigenéticas casuais,

que evitariam que um zigoto iniciasse seu desenvolvimento de um estado epigenético totipotente.

Uma visão ampliada da hereditariedade:

(5.)

Em outros tecidos e situações, ao contrário:

No *imprinting* genômico, em em alguns outros casos, a seleção natural vem favorecendo a transmissão da memória epigenética no desenvolvimento de linhagens germinativas

Uma visão ampliada da hereditariedade:

6. A origem evolutiva de mecanismos de transmissão genética e comportamental, e a evolução de diferentes estratégias de transmissão de informações, são áreas negligenciadas da biologia evolutiva, que necessitam de muito mais atenção.

Uma visão ampliada da hereditariedade:

O modelo de evolução baseado na metáfora da árvore precisa ser revisto.

Transferências horizontais de genes parecem ter sido antes regra que exceção e ainda são altamente relevantes na evolução de micro-organismos e plantas.

Também é preciso considerar que o alvo da seleção pode ser a comunidade de genomas transmissíveis e em interação em vez do indivíduo – **o que pode alterar nossa compreensão da dinâmica evolutiva.**

Conclusões do artigo:

Ao contrário da visão estabelecida, herança “soft” é comum.

Variações adquiridas durante o tempo de vida do indivíduo podem ser transmitidas por meio de herança epigenética, comportamental e simbólica.

Elas podem orientar e afetar a taxa evolutiva:

- . Introduzindo um foco adicional para a seleção
- . Revelando variação genética críptica
- . Aumentando a geração de variação genética local
- . Principalmente, sob condições de estresse, mecanismos de controle epigenético podem afetar a reconfiguração do genoma, o que pode levar a grandes saltos evolutivos.

Conclusões do artigo:

A Biologia Evolutiva contemporânea precisa incorporar:

- . A herança "soft"
- . Mudanças saltacionais devidas a mutações sistêmicas
- . Vários tipos de troca genética
- . Cooperação

Tudo isso desafia a Moderna Teoria Sintética da Evolução

Necessitamos de um novo tipo de teoria evolutiva, que reconheça:

Darwin, [alguns aspectos de] Lamarck e Processos Saltacionais

(Jablonka & Lamb, 2008)

edição brasileira: 2010

A partir de:

Evolution in four dimensions

— Genetic, epigenetic, behavioral, and symbolic
variation in the history of life

Copy right © 2005 by Massachusetts Institute of Technology

