

BB - 0150

BB - 0251

BB - 0251

BB - 0251



BIOLOGIA

Orquestra afinada sem regente

Abordagem integrada do funcionamento do organismo põe em xeque a soberania dos genes

CARLOS FIORAVANTI, DE OXFORD

Especialista em corações, Denis Noble costuma sugerir à rapaziada que comparece às suas aulas e palestras na Universidade de Oxford: “Para mudar o nível de expressão de seus genes, vão ao teatro e se deixem levar por uma paixão. Alguns dias depois, o nível de expressão de seus genes estará diferente. Além disso, vocês estarão mais felizes!”

Aos 70 anos, gentil e atencioso, Noble é uma das principais autoridades mundiais a questionar os limites do determinismo genético – a visão predominante da biologia, segundo a qual o surgimento, o desenvolvimento e o destino de qualquer organismo dependem essencialmente das seqüências da molécula de DNA conhecidas como genes.

“Nós nos tornamos incapazes de ver os sistemas vivos de qualquer outro modo”, diz Noble, que leciona e pesquisa fisiologia cardiovascular em Oxford. Tanto nas conferências quanto em seu livro mais recente, *The music of life – biology beyond the genome* (Oxford University Press), publicado no ano passado na Inglaterra e este ano na França, ele faz um convite: abdicar da obsessão pelos genes e olhar para os níveis mais elevados de organização dos organismos vivos, em busca de uma compreensão mais ampla da natureza.

The music of life oferece um contraponto à visão de que as instruções para o desenvolvimento de cada ser vivo residem em seus genes, apresentada por

Jacques Monod e François Jacob, prêmios Nobel de Medicina de 1965. Essa idéia criou pernas por meio de um livro de 1976, *O gene egoísta*, no qual outro biólogo inglês, Richard Dawkins, descreve o gene como uma entidade autônoma e o corpo como um prisioneiro de suas ordens e caprichos. “*O gene egoísta* é uma metáfora que tenta convencer os leitores de uma verdade, não uma verdade científica”, comenta Noble.

Como Dawkins, ele se vale de metáforas que também não podem ser demonstradas cientificamente para expor os conceitos-chave da biologia de sistemas, uma área de estudos que privilegia a integração em vez da separação, a visão de conjunto em vez da visão sobre as partes. Criada por cientistas como o sul-africano Sydney Brenner, Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina em 2002, e pelo próprio Noble, a biologia de sistemas nasce da biologia clássica e da fisiologia, com doses generosas de matemática e de ciência da computação.

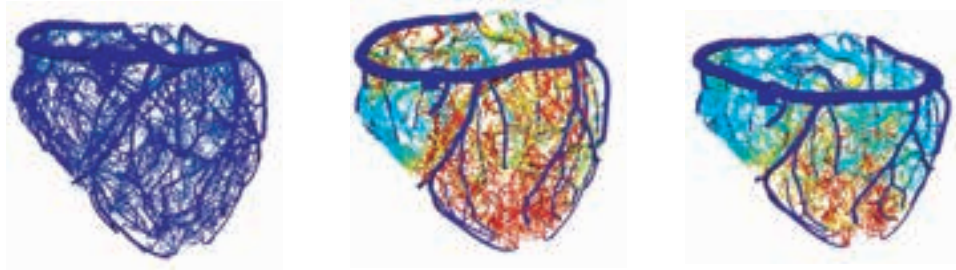
É esse embasamento matemático que permite a aproximação entre os diversos planos de funcionamento dos organismos. Foi o que Noble fez, por exemplo, em um artigo publicado em 2002 na *BioEssays* ao integrar modelos matemáticos de células com modelos de tecidos e do próprio coração.

Noble reconhece: já foi um reducionista de carteirinha – e com bons resultados. Estudou o funcionamento dos canais por onde o cálcio entra e sai das cé-

REPRODUÇÃO

Para entender o coração

Noble, biólogos matemáticos e bioengenheiros simularam o efeito da pressão do sangue sobre as artérias coronárias e suas ramificações (em azul os momentos de menor pressão, em vermelho os de maior)



lulas dos músculos do coração e criou o primeiro modelo matemático do funcionamento do coração humano, publicado em 1960 na *Nature*. Mas depois concluiu que alguns fenômenos do coração não poderiam ser entendidos apenas por meio de genes, de proteínas ou de células, já que resultavam da interação de muitas células em um nível mais amplo. Começou então a abrir o olhar em busca de resultados mais eloqüentes.

Noble tem trabalhado nos últimos anos no coração virtual, um modelo de computador que reúne o conhecimento sobre o funcionamento dos genes, das células e dos músculos cardíacos. Por meio do coração virtual torna-se um pouco mais fácil entender melhor, por exemplo, o efeito de mutações genéticas, das arritmias ou do infarto. “A integração bem-sucedida no nível sistêmico deve ser construída sobre o reducionismo bem-feito, mas a redução, por si só, não é suficiente”, comenta. Em uma das metáforas de seu livro, ele alerta: “Se todos colocarmos o nariz perto do quadro, ninguém verá a pintura maior”.

Seu colega Eric Werner, outro professor de Oxford especializado em biologia de sistemas, trabalha com simulações de computador em um contexto multicelular dinâmico para estudar o crescimento de tumores e a ação de medicamentos sobre o organismo. Segundo ele, análises integradas do organismo podem alertar para interações indesejáveis dos fármacos com outros órgãos ou tecidos que não aqueles que se pretende tratar.

Além dos desafios científicos, Noble e Werner apreciam o diálogo entre

especialistas de áreas diferentes. Tempos atrás Werner reuniu em Oxford físicos, matemáticos, economistas, biólogos, fisiologistas e especialistas em computação, que descreveram os problemas que gostariam de resolver e levantaram as possibilidades de trabalho em conjunto. “Por ser ampla e apresentar poucos limites previamente definidos, a biologia de sistemas é atraente para qualquer um que tem pensado sobre a vida e tem alguma especialização técnica”, comentou Werner em março deste ano na *Nature*.

Em *Music of life*, o mais poético dos livros recentes sobre biologia de sistemas, Noble vê o genoma, o conjunto de genes de um organismo, como um órgão gigantesco, com 30 mil tubos. Cada tubo corresponde a um gene e as formas como são acionados confere ao órgão imensas possibilidades de variação de intensidade, tonalidade e efeitos das notas musicais. Como em uma peça em que o organista aciona muitos tubos ao mesmo tempo, muitos genes – talvez até mesmo 10 mil genes, o equivalente a um terço do genoma – são expressos ao mesmo tempo em órgãos como o cérebro, o coração e o fígado.

Mas quem é o músico, o compositor e o regente? “Não há um só organista”, comenta Noble. “O organista consiste de redes regulatórias de interações em todos os níveis, dos mais altos aos mais básicos, incluindo redes que integram genes a eles mesmos. Não há componentes privilegiados contando aos outros o que fazer. Há, sim, uma forma de democracia, com todos os elementos em todos os níveis tendo a chance de ser parte da rede regulatória. A mão coordenadora não é tan-

to um regente. Ou talvez devêssemos pensar em um regente virtual – o sistema se comporta ‘como se’ ele próprio fosse o regente. Os genes se comportam como se pensassem que estão sendo tocados por esse maestro. A orquestra da vida funciona sem um regente.”

Para ele, os genes representam apenas uma base de dados por meio da qual os organismos podem ser reconstruídos. “O livro da vida é a própria vida, que não pode ser reduzida a apenas uma de suas bases de dados, o genoma.” Noble lembra que o DNA – inegavelmente importante por transmitir informações sobre os organismos para as gerações seguintes – é relativamente passivo se comparado às proteínas, as moléculas realmente ativas no desenrolar da vida.

ODNA passivo? Sim; em primeiro lugar, porque não sai do núcleo da célula. Em segundo lugar, porque não é ele em si que importa, mas a leitura que a maquinaria celular faz dele. De vez em quando a célula copia a seqüência de que precisa de modo a produzir as proteínas, que por sua vez vão formar as células, os tecidos, os órgãos e o organismo todo – eis a expressão do gene. “O DNA não faz nada fora do contexto da célula que contém esses conjuntos de proteínas, do mesmo modo que o CD não faz nada sem o toca-CDs.”

Para Noble, dizer que o DNA é o senhor absoluto da vida é como dizer que um CD é que causa o prazer de ouvir uma música de Schubert e ser capaz de levar alguém às lágrimas: “O efeito da música depende evidentemente de Schubert, mas também dos músicos, que to-

caram com técnica e inspiração, e do contexto emocional em que a música é apreciada, da companhia e do significado desse episódio na vida de cada um”. Segundo ele, se quiséssemos identificar um autor da ação, seriam os mecanismos biológicos que lêem o DNA.

Noble procura desfazer a idéia de que a cadeia de desenvolvimento de um ser vivo segue um sentido único: os genes levando à produção de proteínas, que vão constituir as células e tecidos como pele, ossos e músculos; por sua vez os tecidos vão formar os órgãos e todos juntos, com os sistemas imune e hormonal, formar o ser completo. O caminho da informação – a causalidade – pode ser de mão dupla, já que o ambiente tanto celular quanto externo determina em que medida os genes vão se expressar. Um dos princípios da biologia de sistemas é exatamente este: as instruções que levam à formação do organismo resultam de relações de baixo para cima, de cima para baixo e também laterais – enfim, de todas as direções.

A vida resultaria dessa intrincada rede de conexões e *feedbacks* entre genes, proteínas, órgãos, corpo e ambiente. Cada nível de organização consiste de uma rede integrada com uma lógica própria – e as relações de causa e efeito que regulam um não regulam outro. “Não é possível entender essa lógica simplesmente investigando a propriedades dos

“Não há um nível privilegiado em biologia de sistemas que dita todo o resto.”
Problemas resolvidos em um plano de organização não estão *a priori* resolvidos em outros planos

componentes dos sistemas”, diz ele. “Nem há um nível privilegiado em biologia de sistemas que dita o resto.” Em termos práticos, problemas resolvidos em um plano de organização não estão *a priori* resolvidos em outros planos.

Por essa razão é que esse professor de Oxford tem olhado com ceticismo para os relatos sobre genes vistos como os responsáveis pelos mais variados tipos de câncer ou pela origem do comportamento criminoso. Pode ser arriscado associar um gene como o responsável por uma doença qualquer porque também os fragmentos de genes podem se combinar de muitas formas e ter mais de uma função. Além disso, muitos genes cooperam para formar proteínas, que também agem em conjunto ao cumprir funções biológicas em níveis mais altos de organização – da regulação dos batimentos cardíacos à secreção de insulina pelo pâncreas.

Só que as proteínas se integram de modo muito mais complexo que o dos genes. “Somos inclinados a ignorar a complexidade, que é desconfortável”, diz Noble. Mas esse caminho de integração representado pela biologia de sistemas pode mostrar como aproveitar o conhecimento acumulado nas últimas décadas. O fato de os benefícios à saúde demorarem a aparecer, segundo ele, tem a ver sobre como as escalas pequenas se relacionam com as escalas maiores. “Sabemos muito sobre mecanismos moleculares. Agora o desafio é estender esse conhecimento a escalas mais amplas.”

Além de gostar muito de música, Noble é um linguísta amador e às vezes faz discursos em francês, occitano e limosino, dois dialetos da França, além de italiano, japonês, coreano e maori. Em uma conferência no Balliol College, onde ele leciona (e Dawkins estudou zoologia), Noble reuniu as duas paixões ao tocar no violão e cantar uma canção em gascão, outro dialeto francês, mostrando a letra para que todos pudessem acompanhar e cantar juntos.

Semanas depois, no Exeter College, a palestra foi ainda mais refinada. Palestra ou recital? Em alguns momentos o suíço Christoph Denoth, músico residente do Balliol College, tocou violão suavemente enquanto Noble falava à espera das dúvidas da platéia. Denoth e Noble fecharam a apresentação juntos, tocando Bach. ■



CARLOS FIORAVANTI

Um biólogo que também é músico: “Somos inclinados a ignorar a complexidade”