



Conhecimento sobre o lote demarcado

Respostas celulares e memória: imagens para uma reflexão contínua

Marcella Faria de Almeida Prado¹

Há cem anos o Instituto Butantan tem se consolidado como uma instituição de vocação mista. Desde de sua fundação, seguindo o modelo do Instituto Pasteur na França, desenvolve trabalhos consistentes nas áreas de pesquisa, produção e divulgação científica.

O recém-inaugurado Laboratório de História da Ciência reflete a necessidade da instituição pensar de forma mais sistemática e analítica sua produção cultural, científica e material. Parte da premissa que a “tripla missão” do Instituto tem tido papel decisivo em sua perenidade e qualidade. A plasticidade entre essas três vertentes vem permitindo ao Butantan uma grande capacidade de adaptação a: circunstâncias políticas, econômicas e sociais instáveis; demandas concretas e imediatas como as epidemias; demandas estratégicas e de longo alcance como a inserção de um país em desenvolvimento na estrutura de produção de conhecimento no mundo globalizado.

No primeiro ciclo de eventos realizado pelo Laboratório, procuramos ilustrar quatro momentos da instituição, com ênfases em áreas distintas. A questão das toxinas e da imunidade está no re-

¹ Laboratório de neurociências, Instituto de Química, USP – Pesquisadora da FAPESP. marcella@iq.usp.br.

pertório do Instituto Butantan desde os seus primórdios, um belo exemplo de nucleação de programas de pesquisa básica paralelo a uma agenda mais prática, de aplicações bem dirigidas, um momento institucional digno de nota.

Aqui me deterei a uma reflexão mais especulativa sobre respostas celulares que envolvem memória e, em particular, sobre o quanto a produção de memórias é crucial não apenas para a funcionalidade, como para a longevidade da célula enquanto estrutura-mínima da vida. Um corolário dessa exposição será a idéia de que também na vida longa das instituições, a produção de memórias deve ter papel estruturante e estrutural.

A formulação precisa do conceito de vida que é um desafio tão antigo quanto mutável. No *quadro 1* expomos algumas definições fornecidas por especialistas ao longo dos últimos duzentos anos. Aparecem as noções essenciais a cada uma das definições, e os termos quando inclusos pela primeira vez, historicamente, em uma definição com eco entre os pares, ou seja, que tenha sido documentada, aceita e/ou rejeitada e chegada aos nossos dias.

Pode-se observar através de um exame superficial do *quadro 1* que definições mecanicistas baseadas nas noções de ordem, hierarquia e movimento, como a de Lamarck, vão paulatinamente absorvendo as noções introduzidas pela genética, teoria da evolução e biologia molecular (como mutação do genótipo e seleção do fenótipo) é o caso das definições de Lila Gatlin e de Gerard Edelman. Para atingir, em nossos dias, formulações mais e mais semânticas, que admitem como essenciais à vida propriedades de codificação e aquisição de significado por convenções naturais; é o caso das definições propostas por Hoffmeyer e por Kull.

Arbitrariamente nos deteremos a três propriedades inerentes aos seres vivos: capacidade de adaptação, capacidade de manutenção e capacidade de codificação. Entenda-se que nos três casos há dois enfoques temporais possíveis, o tempo presente (da função biológica) e o tempo histórico (da evolução biológica). Nos ditos

Quadro 1 – Algumas definições do conceito de “vida” ao longo dos anos.

Jean Baptiste LAMARCK (1802)

Life is an order of things in the component parts of a body that makes organic movement possible and, as long as it persists, succeeds in opposing death

Herbert SPENCE (1884)

To define life will be “the continuous adjustment of internal to external relations”

Alexander OPARIN (1924)

Life is:in the first place there is a definite structure and/or organisation. Then there is the ability to metabolise, to reproduce and to the respond to stimulation

Herman MULLER (1966)

It is alive any entity that has properties of multiplication, variation and heredity

Lila GATLIN (1972)

Life is a structural hierarchy of functioning units that has acquired trough evolution the ability to store and process the information necessary to its own reproduction

Gerald EDELMAN (1988)

Animate objects are self-replicating systems containing a genetic code that undergoes mutation and whose variant individuals undergo natural selection

Jesper HOFFMEYER (1996)

The basic unit of life is the sign, not the molecule

Kalevi KULL (2002)

Na organism is a text to itself since it requires reading and representation of its own structures for its existence and also uses its memory when functioning. Therefore, life is a self-reading text

in Lahav N., 2002 & Rizzotti M., 1996

sistemas complexos, temos uma cadeia de elementos com níveis de organização progressivos e propriedades emergentes correspondentes a cada nível de organização. Tomemos como exemplo a seguinte cadeia: átomo, molécula, organela, célula, tecido, órgão, sistema, corpo, família, tribo, instituição. Cada um desses elementos é constituído por unidades pertencentes ao nível anterior, mas não pode ter seu comportamento reduzido às propriedades dos elementos dos níveis anteriores; da mesma forma, e apenas a título ilustrativo, não se pode entender porque as moléculas de H_2O se organizam no estado líquido à temperatura ambiente, como solvente polar, apenas em função de seus constituintes hidrogênio e carbono.

A relação entre os sucessivos níveis de organização é de participação e não de sucessão ou somatória. Além disso, há estados de estabilização dos sistemas complexos, aqueles que têm existência autônoma, são unidades funcionais. Para continuarmos com o mesmo exemplo, o supracitado, teríamos como níveis de estabilização do sistema as células, corpos e instituições. A cada estado de estabilização corresponde o surgimento de novos códigos.

Sempre que uma convenção é criada, ganha-se complexidade e perde-se potencialidade. Quando o ATP se fixa como molécula fornecedora de energia em todos os sistemas vivos, há ciclos orgânicos de extrema complexidade capazes de reciclá-lo (ciclo de Krebs) e organelas especializadas (mitocôndria) mas, por outro lado, perde-se o potencial energético que resultaria da hidrólise de tantas outras moléculas.

Para entender melhor o funcionamento das células, dos corpos, das instituições, é importante refletir sobre como cada uma dessas entidades se adapta, se mantém e realiza programas. É preciso procurar com prudência, em cada caso, as chaves que permitem converter informação em significado, que permitem realizar trabalho e, de um ponto de vista mais estritamente físico, criar ciclos termodinamicamente viáveis. O pressuposto teórico dessa exposição é que o estudo de propriedades emergentes seja feito a partir desses níveis de estabilização do sistema, horizontalmente.

Ainda que seja necessário proceder a um reducionismo constitutivo, que nos permite identificar os componentes de cada nível. Tomaremos, portanto, algumas propriedades que aparecem pela primeira vez nas células para refletirmos sobre a vida, a vida das células, dos corpos, das instituições.

Não cabe nessa breve exposição advogar em favor de uma ou outra definição, ressaltar suas imprecisões e pontos polêmicos. Para nossos fins, caberia apenas assinalar as noções comuns e, para além disso, identificar qual a unidade orgânica com propriedades mínimas distintivas de algo vivo. Se assim procedermos, fica claro que parece haver incutida em todas as definições as noções de: adaptação, manutenção e programa (construção de estruturas complexas e tridimensionais a partir de informações lineares). Em todos os casos a definição de vida requer uma temporalidade bastante estrita e determinante. Não só na grande escala do tempo evolutivo, como nas pequenas escalas de tempo do desenvolvimento, da diferenciação celular, da resposta imune, da transformação maligna, do metabolismo celular, etc.

Dois trabalhos do escultor romeno Brancusi – “O começo do mundo” e “A coluna infinita” – ilustram as idéias de tempo pressu-

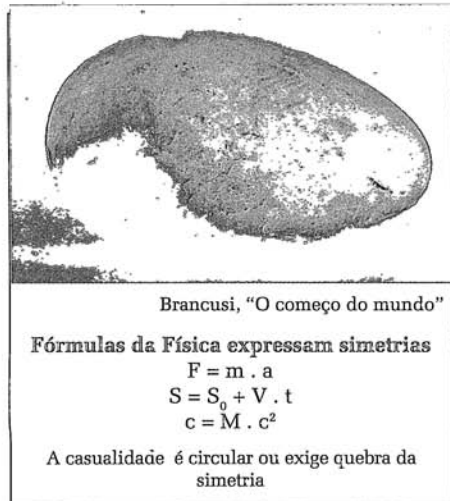


Figura 1 – Em Física, o tempo é um parâmetro.

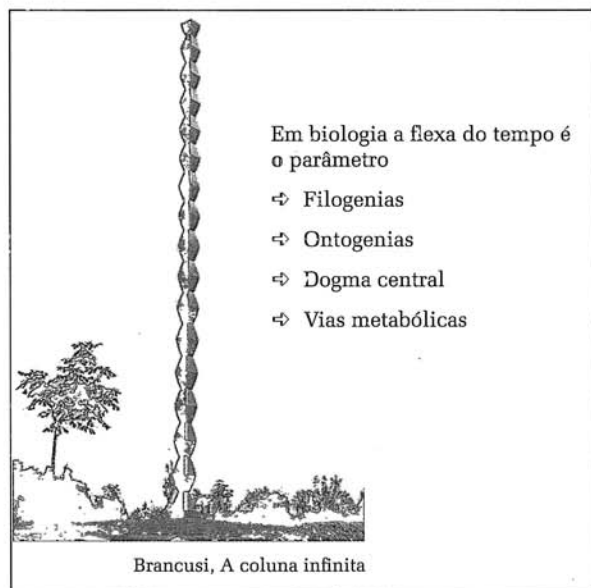


Figura 2 — Em Biologia, o tempo é o parâmetro.

postas pela Física e pela Biologia, respectivamente. De forma geral, as fórmulas da Física lidam com o tempo, como um parâmetro variável, indicador direto de movimento na mecânica clássica, quantidade derivada na Física quântica, mas sempre um parâmetro cujo peso ontológico é indistinto dos demais componentes da fórmula física da qual participa. Em Física, o sinal de igual das fórmulas indica uma relação de simetria, podendo ser indistintamente alterada pela variação de qualquer dos parâmetros que a constituem: é a causalidade por quebra de simetria. Em Biologia, as setas e conexões das filogenias, dos esquemas de transdução de sinais e vias metabólicas têm um sentido absolutamente diverso daquele do sinal de igual das fórmulas da Física, pressupõem um sentido de tempo que não pode ser medido nem de forma direta, nem de forma derivada, um tempo que copia, codifica, inibe, ativa, enfim, um tempo que atua de forma determinante nas transformações biológicas.

Os sistemas biológicos funcionam longe do equilíbrio, como sistemas abertos, dissipativos, como se fossem estados de ativa-

ção ou transição de fases perpetuados no tempo. Procuraremos discutir sumariamente o paralelo existente, nos organismos vivos, unicelulares e multicelulares, entre perda de entropia e ganho de complexidade.

Se voltarmos ao nosso problema inicial, aquele de identificar o “máximo divisor comum” entre todas as coisas vivas, temos que, tanto as propriedades definidoras (adaptação, manutenção, programação), quanto a noção bastante particular de temporalidade que acabamos de definir, têm na célula a primeira e menor estrutura delas representativa. Por esse motivo, consideraremos algumas respostas celulares – em particular a via neuronal de diferenciação de células-tronco e resposta diferencial de células neuronais e não diferenciadas a um estímulo específico – para ilustrar nossa reflexão mais ampla sobre o sentido do aparecimento da memória e dos códigos orgânicos para a manutenção da vida dos organismos e das instituições.

Desde a sua formulação por Francis Crick, em 1957, o dogma central da biologia molecular (DNA \leftrightarrow RNA \rightarrow proteína) e seu sentido de irreversibilidade vem se mantendo como modelo satisfatório do fluxo de transmissão de informação que ocorre em nível celular. Consolidou-se, no entanto, uma tendência entre profissionais e leigos a considerar que os três elementos do dogma seriam compartimentos estanques para estocagem, processamento e execução da informação contida no genoma. Na realidade, os múltiplos constituintes celulares se articulam em todos esses três níveis: o controle tanto do armazenamento da informação genética, da regulação de atividades transcricionais e da tradução de proteínas, quanto da modulação da atividade das mesmas por mecanismos pós-traducionais, se faz por interações dinâmicas entre desoxirribonucleotídeos, ribonucleotídeos, proteínas e metabólitos. Níveis de organização de crescente complexidade são possíveis pelo surgimento sucessivo de vias (ou motivos), módulos e redes regulatórias.

As propriedades chaves dos seres vivos – adaptação, manutenção e execução de programas – estão no dinamismo, eficiência e robustez de seus mecanismos regulatórios. Sob esse prisma, parece exageradamente reducionista pensar nos organismos vivos apenas como uma dualidade genótipo/fenótipo, ainda que possamos admitir que há variabilidade por mutações fenotípicas que se propagam por seleção natural dos fenótipos resultantes. Mas isso não explica tudo.

O biólogo italiano Marcello Barbieri, para sistematização da evolução da vida celular propõe uma tríade constituída, em realidade, por genótipo e fenótipo, sim, mas também pelo ribótipo – instância intermediária capaz de converter informação em função, estabelecendo uma correspondência necessária entre estes dois pólos da organização celular. Como veremos, o surgimento de convenções naturais que permitem a criação de códigos orgânicos são de importância vital para a organização e função celular, seja isoladamente, seja em conserto (como distintos, isto é, genes no caso dos organismos multicelulares). As analogias com o mundo das coisas vivas

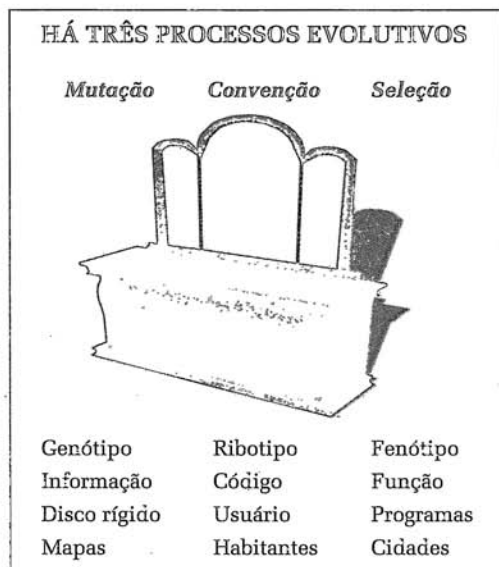


Figura 3 – Processos evolutivos segundo a visão da biossemiótica.

são ilimitadas, mas parece importante assinalar que a existência de códigos, entendidos como a chave de conversão entre dois mundos: proteínas, mapas e cidades, hardware e software, desempenha papel determinante. A identificação e compreensão desses códigos pode levar anos, mas deveria ser o foco de muitos, pois pode ser um meio singular de darmos conta do sentido da historicidade em Biologia, tanto para o surgimento e evolução, quanto para o funcionamento dos organismos.

Grosso modo, seria acurado postular que a cada grande transição evolutiva corresponde o surgimento de, pelo menos, um novo código orgânico e convenções associadas. Assim, à origem da vida corresponde o surgimento do código genético, à dos eucariotos o surgimento dos códigos de processamento dos mRNAs, à dos multicelulares, o surgimento dos códigos de adesão, à dos vertebrados os códigos de planos de desenvolvimento, à evolução cultural o surgimento da linguagem.

Nos casos específicos de respostas como a imunidade celular ou a condução de impulsos nervosos por uma rede de neurônios, ou da diferenciação neuronal de células embrionárias, não é diferente. Os inúmeros sinais que atingem as membranas celulares, tipicamente hormônios, fatores de crescimento, neurotransmissores, metabólitos e íons, são convertidos em uma gama menos diversa de segundos mensageiros, tipicamente, cálcio, diacilglicerol, AMP cíclico e inositol trifosfato. Esse afunilamento, representado pela transdução de um grande número de sinais em relativamente poucos segundos mensageiros, só é possível porque um processo de decodificação possui regras que permitem a conversão de um dado sinal neste – e não naquele – segundo mensageiro: são as convenções naturais.

Analogamente, podemos pensar que a uniformidade estrutural de neurônios com funções absolutamente diversas é indicadora de algum tipo de padrão que associe estrutura e função. Neurônios motores, sensoriais, interneurônios e células neuroendócrinas, todos estão organizados em estruturas anatomofuncionais: os den-

dritos onde ocorre o disparo do sinal nervoso por despolarização local, o corpo celular onde os diferentes sinais são integrados, o axônio por onde o sinal é propagado ou não após a integração e, finalmente, as sinapses nas quais, como resultado da propagação do sinal certos mediadores químicos, são secretados como sinais para uma nova célula nervosa.

A comparação entre tamanhos de genoma ou entre número de genes (ORFs) de diferentes organismos não nos fornece indicação alguma quanto à complexidade do sistema nervoso dos mesmos, simplesmente não há correlações. No entanto, se compararmos o número de neurônios — máximo divisor comum da função nervosa e celular — observamos uma correlação direta; a complexidade dos sistemas nervosos é diretamente proporcional ao número de neurônios de um organismo. Os neurônios, assim como os RNAs, as moléculas de adesão, os programas de desenvolvimento embrionário, são codificadores, são células capazes de atribuir um sentido a um sinal, de forma não arbitrária.

A aquisição de significado em termos semânticos é uma propriedade emergente. Consiste na representação de objetos a partir de elementos mais simples do que sua presença literal. Tal operação pode ser comparada com a produção de proteínas funcionais, cuja estrutura tridimensional dinâmica é bastante complexa, a partir das instruções dadas por uma seqüência linear de desoxirribonucleotídeos contida no gene.

Há também abordagens matemáticas que permitem abordar esse tipo de propriedade, é o caso de alguns algoritmos para reconstrução de estruturas tridimensionais a partir de sua imagem projetada em um plano. O que se observa nesse tipo de algoritmo é que tal reconstrução só se faz possível se a informação incompleta for iterativamente fornecida a uma matriz, só assim e após vários ciclos se pode discriminar entre sinal e ruído e inferir-se as posições dos pontos na estrutura tridimensional. Tal matriz equivale a um compartimento de memória.



Figura 4 – Códigos e memórias em sistemas vivos.

Temos portanto, a título de conclusão-projeto, a constatação de que a vida depende da criação de códigos orgânicos, convenções naturais. A variação genotípica sujeita a seleção natural das características fenotípicas dela decorrentes são mecanismos de evolução gradual. Mas os saltos evolutivos não podem ser explicados sem que, além disso, haja algum tipo de MEMÓRIA.

Se assim é para a vida dos organismos, assim deve ser para a vida longa e orgânica das instituições. Daí, a necessidade concreta de consolidar o acervo material, humano e cultural de uma instituição centenária como o Butantan. Daí, a premência da reflexão analítica e sistemática que norteia a criação do laboratório Especial de História da Ciência, para fazê-lo com a maior abrangência e acuidade, estudando para identificar códigos e vitalizar memórias. Esperamos encontrar padrões e descobrir relações que nos permitam sempre explicar mais com menos.

Essa visão semântica da organização da vida vem se consolidando nos últimos anos. Como é usual na História da Ciência, novas explicações surgem da convergência de reflexões em áreas



Figura 5 – Códigos e memórias nas instituições.

diversas, do diálogo transdisciplinar. No caso, resulta do diálogo entre físicos, biólogos, filósofos, matemáticos, linguistas e diletantes. De qualquer forma, começa a ser delineado o contorno de uma comunidade interessada em uma nova disciplina: a biossemiótica. Finalmente, gostaria de mencionar que algumas das idéias contidas nesse artigo foram discutidas e inspiradas por uma longa conversa que tive com o Prof. Dr. Marcello Barbieri da Universidade de Ferrara em setembro de 2004. Agradeço o privilégio das horas que passei ao lado deste pioneiro e incansável difusor de novos conceitos, substrato para uma reflexão teórica e paradigmática da qual a ciência se resente tanto nesse início de século.

Bibliografia

- BAILLY, F.; LONGO, G. – *Objective and epistemic complexity in biology*. International Conference on theoretical neurobiology, NBRC, Feb., 2003.
- BARBIERI, M. – *The semantic theory of evolution*. Harwood academic publishers, 1985.
- BARBIERI, M. – Biology with information and meaning. *Hist. Philos. Life Sci.*, 25(2): 243-54, 2003.

- BARBIERI, M. – *The Organic codes*. Cambridge university press, 2003.
- BARBIERI, M. – *Has biosemiotics come of age?* *Semiótica* 139-1/4, 2002.
- BARBIERI, M. – The definitions of information and meaning, two possible boundaries between physics and biology. *Biology Forum* 97:91-110, 2004.
- BOWER; BOLOURI – *Computational modeling of genetic and biochemical networks*. Massachusetts: Institute of Technology, 2001.
- DANGELO, FATTINI – *Anatomia básica dos sistemas orgânicos*. São Paulo: Atheneu, 1998.
- DHULIPALA, P.D.; LEE, L.; RAO, V.N.; REDDY, E.S. – Fli-1b is generated by usage of differential splicing and alternative promoter. *Oncogene*, 3;17(9):1149-57, 1998.
- EDWARDS, M.K.S.; MCBURNEY, M.W. – The concentration of retinoic acid determines the differentiated cell types formed by a teratocarcinoma cell line. *Dev Biol*, 98: 187-91, 1983.
- JONES-VILLENEUVE, E.M.V.; MCBURNEY, M.W.; ROGERS, K.A.; KALNINS, V.I. – Retinoic acid induces embryonal carcinoma cells to differentiate into neurons and glial cells. *J. Cell. Biol.*, 94: 253-262, 1982.
- POLI, R. – The basic problem of the theory of levels of reality. *Axiomathes*, 12: 261-283, 2001.
- ROSENFELD; ELOWITZ; ALON – Negative autoregulation speeds the response times of transcription networks. *J. Mol. Biol.* 8;323(5):785-93, 2002.
- RONEN; ROSENBERG; SHRAIMAN; ALON – Assigning numbers to the arrows: parameterizing a gene regulation network by using accurate expression kinetics. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99(16):10555-60. Epub, Jul. 26, 2002.
- SOBER; ORZACK – Common Ancestry and Natural selection. *Trends in Ecology and Evolution*, 32:263-273, 2002.
- TONONI, G.; EDELMAN, G.M. – Schizophrenia and the mechanisms of conscious integration. *Brain Res. Brain Res. Rev.*, 31(2-3):391-400, 2000.
- TOWNSEND-NICHOLSON, A.; KING, B.F.; WILDMAN, S.S., BURNSTOCK, G. – Molecular cloning, functional characterization and possible cooperativity between the murine P2X4 and P2X4a receptors. *Brain Res. Mol. Brain. Res.*, 64(2):246-54, 1999.
- WEINBERG – *Racing to the beginning of the road*. Bantam Press, 1997.