

O certo e o duvidoso

como é possível a biologia

Romeu Cardoso Guimarães

Como citar: GUIMARÃES, R. C. O certo e o duvidoso: como é possível a biologia. *In:* GONZALEZ, M. E. Q.; DEL-MASSO, M. C. S.; PIQUEIRA, J. R. C. (org.). **Encontro com as Ciências Cognitivas - volume 3**. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2001. p. 47-70.
DOI: <https://doi.org/10.36311/2001.85-86738-19-0.p47-70>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

O CERTO E O DUVIDOSO: COMO É POSSÍVEL A BIOLOGIA

Romeu Cardoso GUIMARÃES¹

Quais são as possibilidades evolutivas que nunca foram testadas? Talvez seja completamente inútil especular sobre isso. (Theodosius Dobzhansky, 1974)

Introdução

As ciências cognitivas têm o propósito imediato de entender como os seres vivos interagem de modo produtivo e adaptativo com o ambiente. Poderão, com esse conhecimento, montar procedimentos de interferência sobre tais processos interativos e até sistemas cognitivos artificiais.

Os seres vivos são sistemas moleculares e celulares complexos. As próprias interações internas a eles podem ser chamadas de cognitivas, desde que envolvem informação (GUIMARÃES, 1998b), seja no processo de receber sinais do ambiente e produzir comportamentos adequados (adaptação) ou no de desenvolver sua própria fisiologia ao longo do tempo (ontogênese).

A biologia tem a obrigação de se tornar bastante clara para os cognitivistas, subsidiando seus estudos, sob pena de, ao se excluir, causar danos quando tais estudos são desenvolvidos sobre um vácuo biológico: os estudos cognitivos se fazem somente no âmbito das ciências humanas e culturais ou se baseiam na física e saltam diretamente para os comportamentos, desprezando a base biológica.

Todas interações moleculares interessantes para a biologia são parcialmente deterministas e não-deterministas. O primeiro componente garante a fisiologia e a adaptação, direcionais, o segundo a flexibilidade e plasticidade, no contexto dos ambientes cambiantes e imprevisíveis, independentes dos organismos. Assim, há uma parte de necessidade funcional e outra de acaso (DOBZHANSKY, 1974), no mínimo, inevitável, que se complementam na fisiologia.

¹ Dep. Biologia Geral, Inst. Ciências Biológicas-UFMG, 31270.901 Belo Horizonte MG - <romeucg@mono.icb.ufmg.br>; <www.icb.ufmg.br/~romeucg>

Apresento uma descrição do componente não-determinista da fisiologia, destacando os nichos onde tal elemento foi aproveitado e até amplificado, com benefícios. É possível que tal conhecimento seja útil para as ciências cognitivas, em seus projetos de modelagem e até nos tecnológicos.

Tipos de acaso

O termo acaso se relaciona com vários outros similares: caos, indeterminação, aleatório, imprecisão, indefinição, causas desconhecidas, casual, probabilístico, estocástico, ergódico, acidental, contingencial, imprevisível, desordem, fortuito, sem razão aparente, adirecional, isotrópico, ocasional etc (NAGEL, 1961).

O termo caos recebeu novo sentido quando a matemática desenvolveu o uso de algoritmos não lineares em que pequenas variações nas condições iniciais podem gerar consequências de grandes magnitudes, como o chamado 'feito borboleta' ('seu bater de asas no Rio de Janeiro poderia causar ciclones em Nova York': a circulação atmosférica é governada por equações não lineares que, para uma dada combinação de valores dos parâmetros, podem apresentar soluções caóticas; deste modo, trajetórias vizinhas, no espaço de estados do sistema, podem divergir exponencialmente). As pequenas variações iniciais podem ser flutuações não-direcionais, como os erros e imprecisões de nossas manipulações do cotidiano (PIMENTEL-SOUZA, 1981) e, sua amplificação pelos algoritmos não lineares poderia, então, preencher toda a magnitude do espaço de variação disponível (CAMPBELL et al., 1982). Esse resultado é o mesmo que seria obtido por mecanismos aleatórios, não-direcionais em todo seu percurso. No entanto, é mecanismo plenamente determinista, mas que pode confundir pela adoção do mesmo termo caos, que se referia, anteriormente, à ausência de ordem. É possível que a total ausência de ordem não seja identificável. Outro componente associado à matemática do 'caos determinista' é de que as equações, frequentemente, alcançam repetitividade e superposição dos resultados. Se alguma imagem geométrica é usada para expressar os dados matemáticos, geram-se estruturas monótonas, as mesmas repetidas sucessivamente, fazendo ciclos de ordem cada vez maior ou menor (fractais). Algumas dessas se assemelham a estruturas naturais, como cristais, folhas de plantas ou relevos geográficos, justificando o entusiasmo com sua aplicabilidade à natureza.

A mente humana (na área científica, especialmente a matemática), é muito fértil em 'imaginar todas as possibilidades'; algumas serão aplicáveis à natureza. [De Guilherme de Baskerville para Adso: "Não sei exatamente. Mas, como te disse, é preciso imaginar todas as ordens possíveis, e todas as desordens" (ECO, 1983).

O uso do termo acaso, mais corrente em biologia, pode ser referido a Cournot (1843) e Monod (1970), chamado de acaso essencial ou absoluto: a confluência de séries causais independentes. Cada série causal é uma trajetória de encadeamento de eventos que podem ser investigada independentemente. Cada uma tem sua história e sua temporalidade, mas não se detecta relação entre uma e outra. Assim, a confluência é casual, ocasional, uma coincidência ou uma 'trombada'. É óbvia a dependência das 'condições pré-existentes', sejam as de cada uma das séries históricas que confluem ou as vigentes no momento da coincidência. Por isso, o evento pode ser aleatório mas não é irrestrito ou ilimitado, não podendo resultar em 'qualquer coisa' ou ir para 'qualquer resultado'. O imprevisto é a confluência, a coincidência.

A genética é campo privilegiado da aplicação deste conceito de acaso, desde os experimentos de Mendel sobre a segregação independente dos fatores hereditários, nos cruzamentos, até os estudos sobre as mutações.

Os gametas recebem combinações gênicas a partir de misturas probabilísticas de aproximadamente 50% dos genes de cada genitor. Não há como prever, a não ser em casos excepcionais, que um tipo de gene tenha maior probabilidade de compor gametas do que outro. Os eventos que produzem as mutações, p. ex., raios cósmicos, raios X ou agentes químicos, são uma série causal que produz uma alteração em um ponto do DNA. Não se percebe meios de determinar qual será o gene alterado. Por isso se diz que o evento mutacional atinge os genes ao *acaso*. A outra série causal é a fisiologia celular: a célula tem que funcionar com os genes que possui e os expressará, 'por *necessidade*'.

Foge ao escopo da biologia o tratamento dos postulados eventos acausais (JUNG, 1955). As ciências naturais se baseiam no princípio, fundamental a seus propósitos e métodos, de que todos eventos, movimentos ou transformações são produzidos por forças que serão, eventualmente, identificáveis. O encontro ocasional de séries causais é considerado fortuito, não suscitando maiores indagações; talvez possa ser chamado de 'acausal' (entre aspas).

O postulado da coincidência essencial é negado pelos absolutismos, seja dos mecanicistas ou dos espiritualistas estritos, dizendo que tudo está diretamente interligado, as séries causais não podem ser independentes. Os primeiros dizem que a interligação seria detectável se fosse possível seguir o percurso retrógrado de todas séries causais até o instante do 'big bang', os segundos que há um espírito supervisor que as une e dirige. Essas correntes vislumbram uma explicação total, máxima, um mundo onde tudo 'está ou estava escrito', determinado, o que não é projeto da biologia.

Cálculos de probabilidades simples não são adequados para eventos únicos, como são os históricos em geral. Seria necessário o desenvolvimento de metodologia aplicável às séries ou sucessões de coincidências, a exemplo dos métodos markovianos que são utilizados na biologia.

Principais fontes de acaso em biologia

Estrutura molecular dinâmica

Esta é a principal fonte da variabilidade biológica, seja na genética ou na fisiologia (Tabela 1). As moléculas orgânicas fazem estruturas dinâmicas e plásticas, diferentemente dos cristais, do mundo inorgânico. Relativa rigidez acontece em poucas estruturas biológicas, como os ossos, pelos e unhas. As enzimas não são estritamente específicas para seus substratos, apesar de terem 'constantes de afinidade' muito altas para uns e baixas para outros (DIXON; WEBB, 1979).

TABELA 1 - Mecanismos de variabilidade e estabilidade

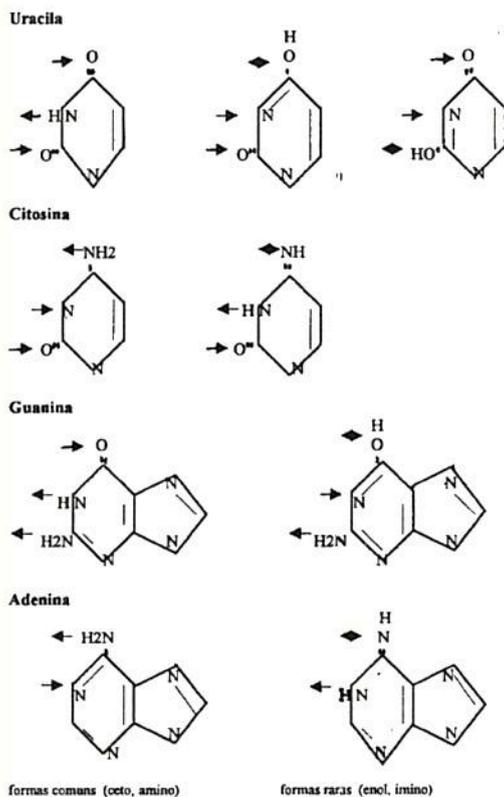
PRODUÇÃO DE VARIABILIDADE	OBTENÇÃO DE ESTABILIDADE E REGULARIDADE
Inespecificidade funcional decorrente da instabilidade, pela estrutura molecular dinâmica	Afinidades químicas elevadas
Difusão aquosa, não-direcional	Compartimentação em pequenos volumes
Reprodução imprecisa decorrente da elevada complexidade celular	Homeostase por redundância e processos combinatórios

O DNA é uma das moléculas orgânicas mais rígidas e estáveis mas sofre constantes alterações estruturais (Figura 1). A taxa espontânea (endógena, intrínseca) de mutações é da ordem de 10^{-9} por base e por geração; se um gene pequeno tem 10^3 bases, então a taxa espontânea de mutação, por gene, é de 10^{-6} ; como o humano tem cerca de 10^5 genes, obtém-se que, a cada geração, 1 de cada 10 genes estará mutado, em cada um de nossos gametas. Tais frequências elevadas de erros somente não resultam em catástrofes biológicas porque muitas das mutações não são malélicas e, as que o são, provocam a morte dos gametas ou dos ovos, não sendo percebidas nos filhos.

Um exemplo interessante da instabilidade molecular (decorrente de movimentação térmica) fundamental é o tautomerismo das bases do DNA (Figura 1); esse parece ser o máximo de aproximação possível entre a bioquímica e a indeterminação da mecânica quântica. Algumas formas tautoméricas (raras) das bases predisõem a mutações e não há como

serem evitadas. São parte fundamental do processo biológico, que é reprodutivo e evolutivo, imperfeito e dependente da diversidade aí gerada. Evoluir é mudar no tempo, no percurso, é não permanecer estático.

FIGURA 1 - Instabilidade estrutural das bases dos ácidos nucleicos.



A fisiologia foi adaptada às formas comuns. As formas raras fazem interações anormais, conforme as setas: \leftarrow doadores de elétrons, \rightarrow receptores de elétrons. Os pareamentos normais, em RNA, são G:C (3 pontes .H.), A:U (2 pontes .H.) e G:U (1 ponte .H.).

Outros mecanismos endógenos produtores da variabilidade essencial são os agentes tóxicos gerados pelo metabolismo normal (Tabela 2). Os principais são os radicais ativos derivados do oxigênio, produzidos na respiração mitocondrial (NORRIS; SHOCK, 1966; TOTTER, 1981). Provocam alteração de diversas estruturas celulares e são mutagênicos, importantes participantes dos mecanismos de envelhecimento. Podemos querer combatê-los, para envelhecer por outras causas e reduzir algumas doenças; certamente conseguiremos reduzir seu impacto mórbido, mas não os eliminaremos, desde que são parte da fisiologia.

TABELA 2 - Mecanismos geradores da variância fenotípica

Variação entre indivíduos (mecanismos pré-zigóticos, na história dos gametas, filogênese)	Variação na ontogênese individual (mecanismos pós-zigóticos)	Encontros contingentes com o ambiente
<p><u>Mutações</u> são independentes dos tipos de genes e de suas consequências</p> <p><u>Gametogênese</u> 1ª lei de Mendel: a segregação dos cromossomos é independente da origem e dos vizinhos; a recombinação dos genes é independente dos tipos e proporcional à distância; há efeitos regulatórios e marcação gênica, dependentes do sexo</p> <p><u>Fertilização contingente</u> 2ª lei de Mendel e lei da inércia populacional (de Hardy e Weinberg): os cruzamentos são independentes dos genótipos, com escasso direcionamento; a produção de gametas é excessiva (quais serão perdidos?); o encontro dos parceiros é proporcional à distância; em populações pequenas ou para caracteres 'neutros', as frequências gênicas 'derivam', aleatoriamente.</p>	<p><u>Genéticos</u>: mutação e recombinação</p> <p><i>amplificação no Sistema Imune, a partir dos peixes</i></p> <p><u>Erros à transcrição, à tradução e por tóxicos endógenos</u></p> <p><u>Difusão</u> Intracelular, na regulação gênica e metabólica</p> <p><i>amplificação na inativação do X, nos mamíferos</i></p> <p>Intercelular (inclusive em setores do Sistema Neural Central)</p>	<p>O exterior e o futuro são independentes dos organismos, imprevisíveis</p>

Difusão

Os seres vivos funcionam em ambiente interno aquático líquido, ainda que possam voar, habitar ambientes secos, congelados ou as ventas submarinas que alcançam até cerca de 300° C. As moléculas são movimentadas e se encontram umas com as outras por difusão (Figura 2). O movimento browniano das partículas maiores pode ser visível ao microscópio; é aleatório, não-direcional (CRICK, 1970, 1971; FOX; WAYLAND,

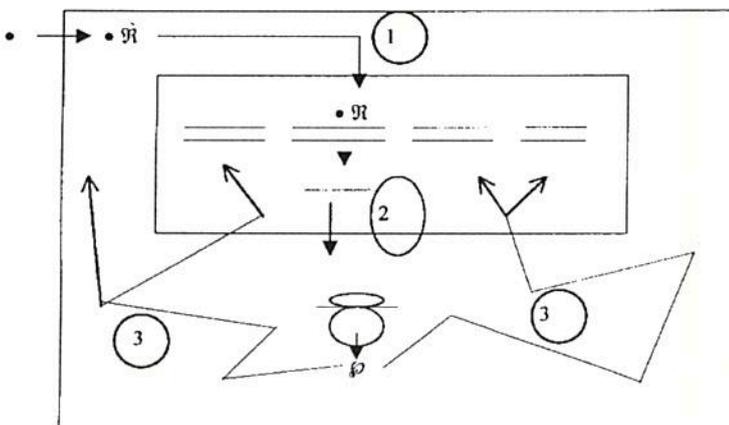
1979; FREHLAND, 1982; LIEB; STEIN, 1971; PATEL, 1984). No entanto, a fisiologia é garantida pela construção de células com volumes pequenos (tipicamente, 10 μm de diâmetro), fechadas por invólucros parcialmente impermeáveis à água (membranas lipídicas). Em algumas situações, os volumes são mais reduzidos, como em organelas menores (núcleo, mitocôndria, vesículas etc), estabelecem-se canais especiais para direcionamento de substâncias (como os retículos endoplasmáticos e as fibras do citoesqueleto; Wang e Goldman, 1978), ou as moléculas formam estruturas compactas, com contatos diretos (como a cromatina e os ribossomos), mas o compartimento essencialmente líquido constitui fração importante do volume celular (FULTON, 1982). A velocidade do movimento intracelular de macromoléculas e organelas é somente cerca de 10 vezes (0,1 mm/min) a da movimentação das placas continentais (5 cm/ano).

Por outro lado, é grande a tortuosidade no percurso da regulação da expressão dos genes, sempre por difusão: um gene é transcrito em RNA, no núcleo; o RNA é transportado para o citoplasma e traduzido em proteína; esta tem que retornar ao núcleo para exercer regulação sobre outros genes (Figura 2). P. ex., variações difusionais podem fazer com que mediadores ontogenéticos não alcancem os genes regulados em momentos ou concentrações críticos, ou podem se antecipar, tornando-se agentes de variação de expressividade, falta de penetrância ou indução de fenocópias. Por isso, não se pode garantir que gêmeos idênticos (por origem) expressarão seus genes sempre do mesmo modo; a variação ontogenética é obrigatória.

O compartimento extracelular é mais rico em água e, quando muito grandes, os organismos desenvolveram mecanismos de agitação mecânica, com aceleração da homogeneização dos líquidos. Quando o metabolismo foi intensificado e os organismos se sofisticaram, com o desenvolvimento de órgãos especiais para trocas de gases, nutrição e excreção, uma parte do líquido extracelular foi compartimentado nos sistemas circulatórios, com as bombas propulsoras cardíacas.

À aleatoriedade da difusão, se contrapuzeram, então, os pequenos volumes celulares, garantindo os encontros moleculares casuais em tempo e concentração adequados à fisiologia, e as altas afinidades químicas entre os reagentes. Os mecanismos de agitação e de direcionamento intracelular dos reagentes são acessórios que aumentam a eficiência.

FIGURA 2 - O percurso tortuoso da regulação gênica.



O ciclo envolve múltiplos passos, em compartimentos distintos da célula. Os principais são resumidos em: 1) efetor externo (\bullet), seu receptor (R) e transporte para o núcleo, ativando o gene regulador; 2) transcrição e transporte do RNA para o citoplasma; 3) tradução da proteína reguladora (p) e seu transporte para sítios receptores ou para os genes regulados. Em todos passos, o transporte pode não ser direcionado por estruturas organizadas, sendo realizado por difusão; a tortuosidade desses percursos é ilustrada somente no passo 3. Adaptado de Guimarães e Moretti-Ferreira (1994).

Encontros com o ambiente externo

As interações com os ambientes nos quais os organismos viveram, através das gerações, ou outras de vigência em prazos mais curtos, através dos gametas, mais intensamente os maternos, produziram as adaptações genéticas, pelos mecanismos tradicionalmente chamados de darwinianos. Tais adaptações seriam adequadas para uma limitada amplitude de variação dos ambientes futuros, especialmente se tal variação se mantiver dentro dos limites do passado. Tais encontros são fortuitos, essencialmente desconhecidos e imprevisíveis, portanto, aleatórios e independentes da história pregressa dos indivíduos. Variações ambientais maiores são, potencialmente, desastrosas.

Aproveitamento biológico da aleatoriedade

Quais são as características do processo biológico, que permitiram a sobrevivência prolongada dos seres vivos, em seus mais de 3,5 bilhões de anos de continuidade? Frente à variabilidade ambiental (dentro dos limites apresentados pela Terra, até o momento), parece que o funda-

mental foi o aproveitamento, e até amplificação, da variabilidade endógena. Um 'embate de criatividade', confrontando o acaso exterior com o interior. O percurso aprendido histórica e evolutivamente pela biologia foi de produzir e ampliar a diversidade, a heterogeneidade. O humano, teleológico, chama esse processo de 'estratégia' (entre aspas, porque é descrição *a posteriori*; LEWIS, 1974; O'GRADY, 1986).

Complexidade

Complexidade e diversidade (a tão falada biodiversidade) são características fundamentais dos seres vivos, mas estes termos se superpõem, parcialmente. Ambos se referem a sistemas compostos de grande número de elementos distintos e organizados através de interações definidas, e ainda mais numerosas, entre os elementos (organização complexa; Tabela 3). A diversidade é necessária para a complexidade, mas não é suficiente. A 'organização caótica', em que 'todos interagem com todos', igualmente e indistintamente, é democracia extrema, anarquia, assembleísmo, não é organização. Os critérios definidores de complexidade e organização ainda são muito debatidos; alguns propõem que qualquer organização teria que ser, de algum modo, hierárquica.

TABELA 3 - Complexidade celular

Variedade de elementos	Interações entre os elementos e com o ambiente
Célula bacteriana típica Comprimento do cromossomo: 4.000.000 de bases Tipos de moléculas: 3.000 a 6.000 RNA e proteínas: 1.700 cada (conhecidos) 3.600 cada (máximo possível) Redundância: até 100.000 cópias de algumas proteínas	Teia organizada de conexões (descrição ainda precária)
Célula eucariótica típica 500 vezes a bacteriana, em diâmetro de 0,01 mm	

Nos seres vivos, a adaptabilidade ao ambiente inconstante está, invariavelmente, associada e dependente da geração de *populações*, seja de moléculas ou de indivíduos, e essa característica se superpõe e amplifica a plasticidade e maleabilidade derivadas da 'estrutura molecular dinâmica', referida acima e na Tabela 1. A característica populacional qualifica o caráter de *redundância*: os elementos de uma população são somente similares entre si. Derivam de fonte comum, por replicação molecular ou por reprodução de indivíduos; são aparentados mas não idênticos. Assim, é próprio da biologia (diferentemente da física e do mundo inorgânico) o 'pensamento populacional', como base para o 'pensamento evolutivo'. O fundamento da biologia (como deve ser, também, do humano) é sempre uma coletividade heterogênea.

Redundância em populações moleculares

O pensamento populacional, no contexto do desempenho fisiológico do indivíduo (ou célula), se refere à multiplicidade de moléculas, do mesmo tipo, que lhe é necessária. Grande parte de nossas estruturas é formada por agregação de subunidades. Além disso, as moléculas são sempre instáveis e devem ser continuamente repostas, resintetizadas. Mesmo os genes são, no mínimo, compostos por uma fita dupla de DNA; todos outros tipos moleculares formam populações numerosas. A taxa de erros, essencialmente aleatórios, nessas sínteses é muito maior do que na replicação do DNA, da ordem de 10^{-6} - 10^{-4} . Os erros não levam necessariamente a perda de função, mas são vistos como produtores de variantes, muitas das quais podem ser aproveitadas fisiologicamente e auxiliar nos processos adaptativos, como 'redundâncias de similaridades', potencialmente benéficas.

Esses processos são, nas células eucarióticas (como as nossas, mais complexas que as bacterianas, Tabela 3), ampliados porque há redundâncias abundantes também nos genes. Novos tipos de redundâncias aparecem nos organismos multicelulares, quando os tecidos são populações de células.

A redundância populacional e a plasticidade das funções moleculares, em interação organizada, resultam nas propriedades características dos sistemas complexos, de homeostase, estabilidade e resistência às perturbações (resiliência). Alguns mecanismos que merecem destaque são: capacidade de regeneração de populações, quando parte delas é perdida; realizar as mesmas funções por diferentes vias alternativas, como obter energia de várias fontes; acumular reservas nos momentos de abundância e gastá-las na escassez, etc (Pereira Jr e col., 1996).

Populações de indivíduos

Enquanto a permanência prolongada dos objetos inorgânicos decorre de estabilidade estrutural, a dos biológicos, instáveis, decorre de reprodução com variação. A bipartição de sistemas complexos produz filhos semelhantes, não idênticos, como na produção de gêmeos monozigóticos (clones um do outro). Esta é a base do processo evolutivo, a ser submetida à seleção natural. A estabilidade é de populações de variantes, no contínuo reprodutivo. Dois percursos são identificados: o primeiro, dos organismos mais simples, as bactérias, com taxa reprodutiva acelerada (de até 20 min) e, conseqüentemente, grande produção de variantes mutacionais, predominantemente clonais; outro dos organismos mais complexos, os eucariotos (a partir dos protozoários, leveduras e algas), com

menores taxas reprodutivas (de pelo menos 12 h) mas desenvolvendo maior redundância molecular interna e grande complexidade regulatória de sua fisiologia, chegando à multicelularidade dos fungos, plantas e animais.

Outros mecanismos foram elaborados, especialmente pelos eucariotos, que aproveitam e amplificam a aleatoriedade na geração de variabilidade (Tabela 2); alguns merecem destaque e são listados abaixo.

Utilização de grandes números. Produção de grandes quantidades, geralmente excessivas, de gametas (especialmente os espermatozóides), pólens, esporos, sementes, ou de descendentes. É notória a enorme variação sazonal nas populações de insetos, com enxames na época reprodutiva e quase desaparecimento logo a seguir. Dentre as variantes, somente algumas poderão ter oportunidades de reproduzir novamente, na próxima estação. O mecanismo gerador das variantes desconhece quais serão bem sucedidas.

Recombinação sexual. O processo de se trocar e misturar partes dos cromossomos provenientes dos genitores, na formação dos gametas em indivíduos diplóides, é proporcional às distâncias entre as partes (os geneticistas usam as medidas em unidades 'Morgan', de frequência de recombinação) e independente dos tipos de genes.

Segregação cromossômica. Os cromossomos paterno e materno se distribuem entre os gametas de modo aleatório, probabilístico, o que é a base da 1ª lei de Mendel.

Encontros sexuais. Pode haver escolha dos parceiros, através de afinidades eletivas baseadas nos fenótipos (não nos genótipos, grandemente inaparentes), mas as oportunidades dos encontros são também proporcionais às distâncias. Quanto menos se viaja e mais distantes estão outros possíveis parceiros, mais limitado será o universo disponível para cada um. Muitas espécies dependem de correntes aquáticas, ventos e outros organismos associados (como os insetos polinizadores) para disseminação de seus gametas e sementes. Os encontros são grandemente probabilísticos (os geneticistas usam as equações de Hardy e Weinberg) ou difusionais.

Deriva nos pequenos números. Quando as populações são pequenas, as flutuações nas frequências gênicas nas gerações sucessivas são amplificadas, em percursos imprevisíveis, por meros efeitos erráticos de amostragem.

Genes neutros e genes ligados. Algumas variantes podem ter escassos efeitos fenotípicos ou adaptativos, em certos contextos, podendo suas frequências flutuar em sentidos não-determinados, ou simplesmente

seguir as rotas evolutivas determinadas por genes vizinhos (dos quais não foram separados pelas recombinações) adaptativamente importantes, nos contextos importantes para estes. Em contextos distintos, as situações podem tomar outros rumos.

Herança extra-cromossômica. A herança biológica se refere a células inteiras, os gametas, e não somente aos genes e cromossomos nucleares. Estes últimos são os componentes mais importantes, quantitativamente e pela regularidade das leis de Mendel, e pela estabilidade através das gerações. No entanto, não se pode menosprezar a contribuição dos outros componentes celulares. O tipo dos gametas contribui com marcações gênicas, de modo que alguns genes só se expressam quando são transmitidos por via materna, outros por via paterna. Especialmente as mães, por contribuírem com a maior parte do citoplasma do ovo e todas as mitocôndrias, além do ambiente gestacional, têm participação maior que os pais.

Exportação e importação. Também na genética (à semelhança do aprendizado educacional e cultural), acontece a transferência 'horizontal' de caracteres. Genes podem ser adquiridos ou transferidos entre organismos, até de espécies diferentes, que convivem sincrônica e simpatricamente. Os exemplos mais interessantes são a aquisição das mitocôndrias e plastídeos, provenientes de bactérias, pelas células eucarióticas, e as veiculações de genes por vírus. Estes são os corolários naturais da Engenharia Genética, que o homem aprendeu, recentemente, a manipular.

Amplificação específica da aleatoriedade

Além dos mecanismos descritos acima, que demonstram a aleatoriedade ter sido aproveitada amplamente (como componente essencial da fisiologia e da genética, por inevitabilidade ou, através da propriedade de contribuir positivamente para garantir a variabilidade biológica), deve-se acrescentar outros ainda mais salientes. São casos de utilização especial, com amplificação, das propriedades dos mecanismos aleatórios como geradores de variabilidade, em sistemas fisiológicos específicos. Acrescentam valor adaptativo e se desenvolveram na evolução mais tardia, como 'descobertas' recentes da evolução dos vertebrados. Quantas possibilidades são abertas para a liberdade e a criatividade ontogenéticas, pela utilização desses mecanismos?

Os vertebrados são os animais mais complexos, o que exigiu a adoção de mecanismos muito precisos de regulação genética e fisiológica. Consequentemente, tornaram-se mais intolerantes à variação genética, que

foi progressivamente reduzida dos aquáticos para os terrestres. Assim, tornaram-se frágeis quanto a esse caráter. No entanto, compensou-se tal deficiência através do desenvolvimento de outros artifícios, três dos quais são destacados.

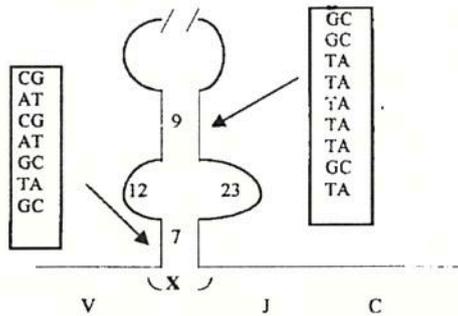
Sistema imune. Um componente específico de reatividades imunes foi desenvolvido a partir dos peixes, e bem eficiente a partir dos répteis, com os receptores dos linfócitos T (estes talvez mais antigos, nos celenterados) e os anticorpos dos linfócitos B (Robertson, 1982; Cushley e Williamson, 1982). A diversidade do repertório de anticorpos que podem ser produzidos alcança magnitude comparável à do número de sinapses no cérebro humano (10^{15}) e decorreu da utilização de mecanismos genéticos próprios (Figura 3). Constitui-se em uma combinação inusitada de processos deterministas e aleatórios. A parte determinista foi a utilização de segmentos gênicos comuns a todos tipos de elementos constituintes do sistema, que podem ser indistintamente intercambiáveis para geração dos receptores ou anticorpos, como uma 'chave mestra': serve especificamente para a geração da diversidade imune mas é a mesma para todas as reatividades. Assim, esta chave pode ser combinada com quaisquer dos outros segmentos gênicos que codificam a formação da porção específica de cada reatividade imune; o processo é largamente aleatório. A parte determinista garante a aleatoriedade na outra parte. Como em todo processo de recombinação cromossômica, principalmente por envolver quebras e religações segmentares, superpõem-se mutações. Além disso, o sistema de geração da diversidade imunológica incorpora outros processos de hipermutabilidade gênica, cuja descrição seria desnecessariamente extensa neste momento.

Já se estimou que somente o processo recombinatório resulta em cerca de 30% de produtos não funcionais. Assim, há custos mensuráveis, mas esses são menores do que os benefícios auferidos pela posse de sistema tão eficiente de produção da enorme bateria de especificidades imunes. Os desperdícios acometem populações celulares pequenas e somente os arranjos bem sucedidos serão amplificados por reprodução celular clonal. Há certa analogia entre este processo e os princípios do 'caos determinista': as recombinações e mutações na população original seriam como as pequenas flutuações nas condições iniciais; a amplificação dos clones produtivos é não linear, exponencial; a aleatoriedade preenche amplo espaço de variação.

Inativação do cromossomo X. Mais adiante na evolução, nos mamíferos, detecta-se outro mecanismo aleatório de geração de diversidade genética, agora beneficiando especificamente as fêmeas. As fêmeas de mamíferos possuem dois cromossomos X, enquanto que os machos somen-

te um, que faz par com o pequeno Y. Assim, as fêmeas possuem dose dupla da maioria dos genes do X e os machos dose única. No entanto, ambos os sexos são semelhantes na quantidade de produtos da quase totalidade dos genes dos cromossomos sexuais, em todas espécies, somente variando a expressão dos genes específicos para a diferenciação sexual. Há, então, mecanismos de compensação das doses diferentes dos genes nos dois sexos. Em muitas espécies, essa compensação é feita por regulação específica de cada gene, individualmente. No entanto, algumas espécies, dentre essas todos os mamíferos, encontraram um modo mais simples (mais econômico) de promover a compensação de doses gênicas, por inativação 'em bloco' da quase totalidade dos genes de um dos X (BEUTLER et al., 1962; BEUTLER, 1964; CHANDRA; BROWN, 1965; FROTA-PESSOA, 1963; GRANT; CHAPMAN, 1988; VANDENBERG et al., 1962; VANDEBERG, 1983).

FIGURA 3 - Estrutura de 'chave mestra' para a recombinação dos segmentos dos genes de imunoglobulinas e receptores de linfócitos T.



Qualquer tipo de segmento V pode ser ligado (X) a qualquer tipo de segmento J, para formar os genes das cadeias leves k das imunoglobulinas, porque todos formam os mesmos tipos (alças V12/23J-C) de 'chaves mestras'. Para as cadeias leves l, as alças são V23/12J-C. Para as cadeias pesadas, há outros segmentos intermediários D e formam-se duas 'chaves mestras', com alças V23/12D e D12/23J-C. As 'chaves mestras' são descartadas após a ligação dos segmentos. Somente uma fita do DNA é apresentada. As caixas mostram as sequências, de 7 e 9 pares de bases, dos segmentos constantes. Adaptado de Cushley e Williamson (1982).

Nas espécies em que os mecanismos de inativação (algumas utilizaram até a eliminação) cromossômica foram utilizados, esta incidiu, geralmente, sobre os cromossomos paternos, talvez aproveitando o caminho mais fácil, desde que esses já estavam inibidos (ainda que por mecanismos distintos) nos espermatozóides. Assim também acontece nos marsupiais e até nos tecidos extra-embriônicos dos mamíferos, com inativação determinista do X paterno. O resultado é que ambos, machos e fêmeas, se

tornam funcionalmente similares: aqueles possuem somente uma dose e estas expressam somente um dos alelos, sempre de origem materna, da maioria dos genes do X.

A grande novidade dos mamíferos foi a introdução de aleatoriedade no mecanismo de definir qual será o X inativo nos tecidos somáticos das fêmeas. O processo não está completamente esclarecido, mas indica-se que algum(ns) reguladores da inativação podem, p. ex., ter se tornado difusíveis (como na Figura 2). Assim, atingirão qualquer um dos dois X, não-direcionalmente. O resultado será que, apesar de cada célula expressar somente um X, o conjunto das células se torna uma mistura de ambos, em mosaico. Cerca de metade das células expressa um X de cada origem. Não há todos os benefícios da heterozigose (1) para todos tipos de genes em cada célula (que poderiam expressar ambos alelos, como acontece para os genes dos outros cromossomos), mas esse benefício é aproximado, e até superado, pela situação orgânica em mosaico, (2) porque o processo de inativação incide sobre o embrião em fase precoce de seu crescimento, quando o número de células ainda é pequeno, de modo que podem ocorrer 'desvios de amostragem' e a composição do mosaico pode variar em torno dos 50%, às vezes com consequências prejudiciais, outras vezes mais benéficas, para os indivíduos fêmeas, dependendo do tipo do alelo que permaneceu mais abundantemente no estado ativo. A consequência populacional (3) benéfica é maior, desde que as fêmeas dos mamíferos constituirão populações mais variáveis, para todos caracteres dependentes dos cromossomos X, seja em relação aos machos (estruturalmente monoalélicos) ou em relação à heterozigose (onde ambos alelos contribuem igualmente para o fenótipo). O benefício da aleatoriedade é de ampliar a variabilidade, superando os eventuais malefícios para alguns indivíduos prejudicados, com balanço favorável de custo/benefício.

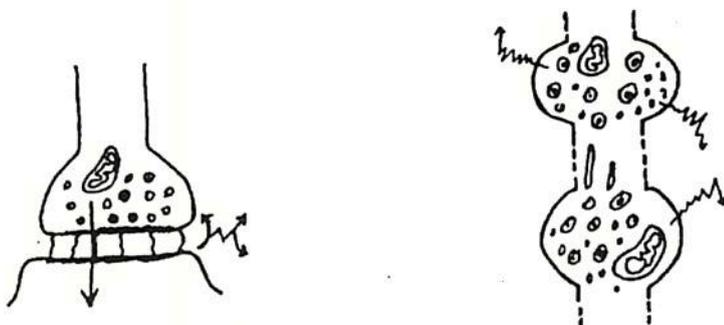
Difusão de neuro-secreções. O sistema neural tem origem muito antiga. Dentre todos os animais multicelulares, somente não aparece nas esponjas. Suas características de origem, dos epitélios externos (da neuroectoderme), são observáveis na estrutura das conexões sinápticas, similares às junções epiteliais, com contatos especializados e muito próximos entre as células, com alta direcionalidade na transmissão de sinais. As novidades do tecido neural são o grande número de ramificações, de modo que cada neurônio faz contatos com muitas outras células, com função integradora e coordenadora, e o desenvolvimento posterior de cobertura lipídica (membranal) espessa em algumas das ramificações (axônios), o que produziu maior velocidade na transmissão eletroquímica dos sinais ao longo dessas. Fora isso, parece que a evolução do sistema neural não recebeu nenhum outro acréscimo citológico ou genético fundamentalmente novo, como ocorreu no sistema imune.

Os comportamentos sofisticados dos mamíferos, incluindo maior cuidado com a prole escassa e até os hábitos sociais, com maior investimento em aprendizado, culminando no humano, com a criatividade transformadora, educação e cultura, parece terem sido dependentes somente de expansão do sistema neural central. A expansão incidiu sobre as funções controladoras e reguladoras, especialmente do neocórtex, cujo desenvolvimento se tornou menos determinado, geneticamente, e mais plástico e dependente de moldagem ao longo da ontogênese precoce, sob influência do aprendizado. Assim, diz-se que o humano perdeu muitos comportamentos estereotipados e os substituiu por comportamentos desenvolvidos por “abertura” ao ambiente (ALMÁSSY; VERSCHURE, 1992; POTTER, 1971).

A direcionalidade das conexões sinápticas pode ser flexibilizada fisiologicamente pelo uso, com reforço de algumas e anulação funcional de outras. Alguns circuitos podem ter existência breve, somente em situações ontogenéticas específicas. Esses estudos possibilitam até uma hipótese de “seleção neuronal” (EDELMAN, 1994), em que uma parte dos neurônios que estabeleceram conexões mal sucedidas estaria fadada à morte.

Destaque-se, no entanto que, também no sistema neural, há evidências da participação de mecanismos aleatórios (HUMPHRIES; DRIVER, 1967; KAVANAU, 1967). Não se sabe se ocorrem, realmente, crescimentos de ramificações neuronais exploratórias, experimentadoras e adirecionais, que seriam posteriormente fixadas ou não, em decorrência de estímulos funcionais. Pelo menos, há evidências de que alguns neurotransmissores podem ser liberados adirecionalmente. São conhecidas as varicosidades axonais intersticiais, onde vesículas podem liberar seus conteúdos diretamente para o espaço intercelular, por exocitose (Figura 4; BENADET; DESCARRIES, 1978; CUELLO, 1983; HÖKFELT, 1968). Tais processos são bem estudados nos sistemas aminérgicos, que incluem o Sistema Simpático, e utilizam catecolaminas derivadas da tirosina (L-dopa, dopamina, adrenalina e noradrenalina) como mediadores. Os axônios são tipicamente não mielinizados e com muitas ramificações pré-terminais (ADELMAN, 1987). Esses sistemas estão relacionados, periféricamente, com algumas vísceras (como fígado, coração, intestinos, músculo liso vascular e órgãos de produção de energia); centralmente, principalmente com o *locus ceruleus* e a formação reticular da ponte, hipotálamo, amígdala e giro dentado do hipocampo, conectando com várias áreas corticais, subcorticais, *medulla oblongata* e medula espinhal, núcleos do diencefalo e para-ventriculares, substância *nigra*, tegumento ventral, *striatum* e sistema límbico. As principais funções centrais relacionadas com esses sistemas catecolaminérgicos são alguns tipos de movimentos (alterados no Parkinsonismo) e alguns comportamentos básicos como disposição afetiva, os estados de vigília ou sono, alimentação e atenção, pressão arterial, com enfoque na pituitária via liberação de hormônios como adrenocorticotrófico e prolactina.

FIGURA 4 - Difusão de mediadores da comunicação intercelular.



Na transmissão sináptica (esquerda), uma parte dos neurotransmissores faz percurso dirigido através da fenda mas outros podem se difundir não-direcionalmente. Uma fração destes pode funcionar no reforço sináptico, como mensageiros retrógrados, importantes na potenciação de longo prazo dos circuitos de memória. Em alguns setores do sistema neural, há liberação de neurotransmissores a partir de varicosidades intersticiais dos neurônios (direita); seus efeitos não são direcionais, mas regionais.

O percurso dos neurotransmissores não é dirigido como nas sinapses, mas tortuoso, difundindo-se pelo tecido, com irregularidades de concentração. A imagem é de formação de nuvens e nebulosidades de neurotransmissores, com efeitos do tipo de 'campos de forças' e gradientes irregulares. Tais mecanismos são similares aos das neurosecreções parácrinas (DOCKRAY; GREGORY, 1980). Grande atenção tem sido dada, recentemente, para os neurotransmissores gasosos (CO, NO) e outros, que demonstram alta difusibilidade (espalhando-se por áreas com cerca de 40 μm de diâmetro) e podem ser originados de terminações sinápticas (BIANCHIN et al., 1995; IZQUIERDO, 1995; IZQUIERDO et al., 1995a, b), como 'mensageiros retrógrados' possivelmente envolvidos nos mecanismos de memória e de Potenciação de Longo Prazo (MURTHY, 1997).

Um possível relaxamento ou rebaixamento das atividades conscientes, em momentos de transe ou de alto conteúdo emocional e envolvimento afetivo, desencadeado por vários mecanismos (meditação profunda, controle respiratório, ritmos de tipos diversos, hipnose, drogas psicotrópicas etc), faz sentido biológico. Parece válida a proposta de que, nessas situações, como no sono, as atividades cerebrais sejam mais espontâneas, com predomínio do inconsciente. Seria interessante investigar, dentre vários mecanismos possíveis, p. ex., se: (a) processos indeterminísticos de comunicação neural são acentuados nessas situações de oxigenação cerebral reduzida, com redução das atividades conscientes. A difusão de

oxigênio no interstício cerebral, além de muito lenta, é grandemente limitada pelo seu esgotamento rápido em tecido de elevada atividade metabólica (NICHOLSON; HOUNSGAARD, 1983); (b) a ativação de qualquer componente de arranjos circulares de memória, conforme proposto com base nos circuitos metabólicos (GUIMARÃES, 1998a), poderá ativar concomitantemente os outros componentes, inclusive os anterógrados, e suas ramificações conectadas. Tais mecanismos poderiam alterar a ordem de sucessão de eventos registrados (como construção e reconstrução da temporalidade pela mente), mas não seriam aplicáveis a eventos definitivamente por vir (se esta noção pode ser mesmo real e externa ao interpretador).

Benefícios da aleatoriedade

A utilização de mecanismos não-deterministas para geração de variabilidade parece ser um modo econômico e barato de preencher o espaço de variação disponível. Indica-se que processos deterministas seriam muito dispendiosos para obtenção dos mesmos resultados. Prescindiu-se de garantir somente os bons resultados, em cada caso individual, porque a não-direcionalidade pode produzir também os maus efeitos, mas o processo evolutivo adotou esses mecanismos, até o momento com sucesso, indicando que os benefícios superaram os desperdícios. A evolução natural simplesmente descartou os insucessos e aproveitou os bons produtos, e isto foi suficiente para garantir a permanência evolutiva. Esse processo segue os preceitos amplos da auto-organização, mais do que os pontuais, darwinianos. Na auto-organização (DEBRUN, 1996), não se despende energia em atuar contra os elementos que não produzem interações adequadas com o sistema vigente, só se aproveita os que produzem as interações adequadas, desprezando os outros. A seleção natural, em atuação contra os indesejáveis, se superpõe somente nos casos especiais dos elementos que produzem interferências ou conflitos, que poderiam prejudicar o sistema. Como dizem os roqueiros Titãs: 'só quero saber do que pode dar certo, não tenho tempo a perder' (BRITTO; TORQUATO NETO, 1990). O ensinamento não é de 'luta pela sobrevivência frente a opositores' mas, principalmente, de oferecer estímulos e recompensas aos bons interagentes.

As observações acima sugerem que as regras tradicionais da Genética Fisiológica, dizendo que o fenótipo resulta de interação do genótipo herdado com o ambiente ($F = G + A$) ou da Genética de Populações e Evolutiva, dividindo a Variância Fenotípica em Variância Genética Herdada + Variância Ambiental ($s^2F = s^2G + s^2A$), devem ser ampliadas (Tabela 4). Faz-se necessário destacar que a ontogênese também contribui com mecanismos próprios de produção de variância, ampliando a 'norma de reação' dos indivíduos e populações: Variância Fenotípica = Variância Genética

Herdada + Variância Ontogenética (endógena) + Variância Ambiental (externa). Para manter maior homogeneidade com a terminologia tradicional, o componente ontogenético poderia ser chamado de meio ou ambiente interno ao organismo, mas com a ressalva de que incorpora tanto variações genéticas somáticas como variações regulatórias, gênicas, metabólicas e comportamentais ($s^2F = s^2G + s^2O + s^2A$). Indica-se que pode ser interessante o estudo destacado desse componente, em experimentos com gêmeos ou clones (fixando-se s^2G), criados em ambientes iguais e controlados (fixando-se s^2A), como em tubos de ensaio ou 'bolhas'. As medidas de s^2F fornecerão, por diferença, as de s^2O . Tais experimentos são somente aproximados por medidas dos coeficientes de variação (CV) em condições naturais: para caracteres e populações fortemente canalizados, os CV podem ser muito baixos (2-9%; MAYNARD-SMITH, 1960; NANNEY et al., 1978), mas outros caracteres apresentam CV de até 40-50% (FROTA-PESSOA et al., 1963; NORRIS; SHOCK, 1966).

TABELA 4 - Componentes da variância fenotípica

Fórmula clássica ('genecêntrica')	Fórmula sistêmica
Genética + Ambiental = Fenotípica	Genética + Ontogenética + Ambiental = Fenotípica [organismo]

À variância ontogenética correspondem novos 'graus de liberdade', importantes no desempenho dos organismos. Não são introduzidas novidades para os biólogos ou geneticistas, mas tenta-se organizar melhor o conhecimento existente, com o destaque devido à operação da ontogênese (GUIMARÃES, 1992, 1994; WADDINGTON, 1957). Os geneticistas sempre destacaram que 'o genótipo não determina o fenótipo' mas foram simplistas na explicitação do conceito pela fórmula $F = G + A$, onde pode-se ler: genes e sua regulação, o genético e o epigenético, ou genes e 'o resto'. Chamar esse 'resto' de ambiente conduz a duas imprecisões, ambas denotando 'genocentrismo': despreza-se a função dos outros componentes celulares e a continuidade do processo vital, que sempre se refere a células inteiras, não somente a genes, e os componentes não genéticos da célula são confundidos com o ambiente externo. É interessante a observação (que tomo emprestado de Eliane Azevedo, da Univ. Fed. Bahia): à diferença das doenças infecciosas ou parasitárias, em que o agente externo é causa necessária, nas doenças genéticas, o gene alterado pode não sê-lo, desde que as mesmas podem ser causadas por efeitos somente regulatórios ou ambientais externos, sendo chamadas de fenocópias. Permanecem as semelhanças quanto à suficiência parcial: em ambos casos, a alteração depen-

de tanto de um agente (infeccioso, parasitário ou genético) como de outros fatores predisponentes ou associados.

Agradecimentos: apoio de CNPq e FAPEMIG; Conceição R Machado e Ramon M Cosenza, por referências e discussões sobre o sistema neural.

Referências Gerais

Quando não há referência específica citada, consulte-se, para aspectos básicos de

1) fisiologia celular:

ALBERTS, B. et al. *Biologia molecular da célula*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. (tradução da 3ª ed., New York: Garland, 1994).

2) evolução biológica:

GRANT, V. *The origin of adaptations*. New York: Columbia University Press, 1971.

MAYR, E. *The growth of biological thought: diversity, evolution, and inheritance*. Cambridge: Belknap/Harvard University Press, 1982.

A suficiência de tais referências gerais, não muito recentes mas boas representantes da biologia clássica, para grande parte da discussão aqui apresentada, indica que o texto pode ser visto como uma releitura ou reinterpretação (estas atualizadas) de dados já sedimentados, não decorrentes da alta tecnologia recente. A compilação compreensiva e a atualização conceitual são os principais objetivos do trabalho.

Referências

ADELMAN, G. (Ed.) *Encyclopedia of neuroscience*. Axelrod J, Catecholamines, p 192-194; Roth R H, Dopamine, p 329-333. Birkhäuser, Boston.

ALMÁSSY, N.; VERSCHURE, P. 1992 Optimizing self-organizing control architectures with genetic algorithms: the interaction between natural selection and ontogenesis. In: MÄNNER, R.; MANDERICK, B. (Ed.) *Parallel problem solving from nature-2*. North Holland: Elsevier, 1992. p. 451-460.

BENADET, A.; DESCARRIES, L. The monoamine innervation of rat cerebral cortex: synaptic and non-synaptic axon terminals. *Neuroscience*, n. 3, p. 851-860, 1978.

BEUTLER, E. Gene inactivation and the distribution of gene products among populations of cells in heterozygous humans. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.*, v. 29, p. 261-271, 1964.

_____; YEH, M.; FAIRBANKS, V. F. The normal human female as a mosaic of X-chromosome activity: studies using the gene for G-6-PD deficiency as a marker. *Proc. Nat. Acad. Sci USA*, v. 48, p. 9-16, 1962.

- BIANCHIN, M. et al. Memory of inhibitory avoidance in the rat is regulated by glutamate metabotropic receptors and by calmodulin kinase II in the hippocampus. *Ciênc. Cult.*, v. 47, p. 193-195, 1995.
- BRITTO, S.; TORQUATO NETO. Go back. In: TITÁS. Compact Disk 'Go back'. . Voz: Britto S, gravado em Montreux, 8 julho 1988. São Paulo: Warner Music BrasSil Ltda, 1990.
- CAMPBELL, D.; FARMER, D.; ROSE, H. Order in chaos. *Review of the Center for Non-Linear Studies' Conference on Chaos in Deterministic Systems. Los Alamos Sci*, v. 3, 1982, p. 66-72.
- CHANDRA, H. S.; BROWN, S. W. Chromosome imprinting and the mammalian X chromosome. *Nature*, v. 252, p. 65-168, 1975.
- COURNOT, A. A. *Exposition de la théorie des chances et des probabilités*. Paris: [s.n.], 1843.
- CRICK, F. H. C. Diffusion in embryogenesis. *Nature*, v. 225, p. 420-422, 1970.
- _____. Control mechanism of growth and differentiation. *Symp. Soc. Exp. Biol. London*, n. 25, p. 429-438, 1971.
- CUELLO, A. C. *Nonclassical neuronal communications. Fed. Proc*, v. 42, p. 2912-2922, 1983.
- CUSHLEY, W.; WILLIAMSON, A. R. Expression of immunoglobulin genes. *Essays Biochem*, v. 18, p. 1-39, 1982.
- DEBRUN, M. Por que, quando e como é possível falar em auto-organização? In: ____; GONZALEZ, M. E. Q.; PESSOA JÚNIOR, O. (Orgs.) *Auto-organização: estudos interdisciplinares*. Campinas: Unicamp, 1996, p. xxxiii-xxliii. (Coleção CLE, n. 18).
- _____. A idéia de auto-organização. In: ____; GONZALEZ, M. E. Q.; PESSOA JÚNIOR, O. (Orgs.) *Auto-organização: estudos interdisciplinares*. Campinas: Unicamp, 1996, p. 3-23. (Coleção CLE, n. 18).
- _____. A dinâmica da auto-organização primária. In: ____; GONZALEZ, M. E. Q.; PESSOA JÚNIOR, O. (Org.) *Auto-organização: estudos interdisciplinares*. Campinas: Unicamp, 1996, p. 25-59. (Coleção CLE, n. 18).
- DIXON, M.; WEBB, E. C. *Enzymes*. Londres: Longman, 1979.
- DOBZHANSKY, T. Chance and creativity in evolution. In: AYALA, F. J.; _____. *Studies in the phylosophy of biology: reduction and related problems*. Berkeley: Macmillan, 1974, p. 307-338.
- _____. *Studies in the phylosophy of biology: reduction and related problems. Ciênc. Cult.* v. 29, p. 1203-1224, 1977.
- DOCKRAY, G. J.; GREGORY, F. R. S. Relations between neuropeptides and gut hormones. *Proc. Roy. Soc. London B*, v. 210, p. 151-164, 1980.
- ECO, U. *O nome da rosa*. 17 ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1983. 470p.
- EDELMAN, G. M. *Bright air, brilliant fire: on the matter of the mind*. London: Penguin, 1994.
- FOX, J. R.; WAYLAND, H. Interstitial diffusion of macromolecules in the rat mesentery. *Microvasc. Res.*, v. 18, p. 255-276, 1979.

- FREHLAND, E. *Stochastic transport processes in discrete biological systems*. Berlin: Springer, 1982.
- FROTA-PESSOA, O.; GOMES, E. L.; CALICCHIO, T. R. Christmas factor: dosage compensation and the production of blood coagulation factor IX. *Science*, v. 139, p. 348-349, 1963.
- FULTON, A. B. How crowded is the cytoplasm? *Cell*, v. 30, p. 345-347, 1982.
- GRANT, S. G.; CHAPMAN, V. M. Mechanisms of X-chromosome regulation. *Annu. Rev. Genet.*, n. 22, p. 199-233, 1988
- GUIMARÃES, R. C. Systemic approaches in genetics. *Ciênc. Cult.*, v. 44, p. 314-319, 1992.
- _____. Genética pós-moderna. *Rev. Ciênc. Bioméd.*, v. 14, p. 65-81, 1994.
- _____. A base celular dos mecanismos de memória. In: ESTEVES, A. B. (ORG.) *Encontro com as ciências cognitivas IB*. Campos dos Goytacases: Universidade Estadual Norte Fluminense, 1998a. p. 17-24.
- _____. O conceito de informação em biologia. In: GONZALEZ, M. E. Q.; BROENS, M. C. *Encontro com as ciências cognitivas*. Marília: Unesp-Marília-Publicações, 1998b. v.2, p. 169-193.
- _____.; MORETTI-FERREIRA, D. Doenças genéticas. In: BRASILEIRO FILHO, G. et al. (Ed) *Bogliolo-Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1994, p. 254-270.
- HÖKFELT, T. In vitro studies on central and peripheral monoamine neurons at the ultrastructural level. *Z. Zellforsch. Mikr. Anat.*, v. 91, p. 1-74, 1968.
- HUMPHRIES, D. A.; DRIVER, P. M. Erratic display as a device against predators. *Science*, n. 156, p. 1767-1768, 1967.
- IZQUIERDO, I. Pre-and postsynaptic events in long-term potentiation and perhaps in memory. *Ciênc. Cult.*, v. 47, p. 217, 1995.
- _____. et al. Synaptic messenger substances in memory processes. *Ciênc. Cult.*, v. 47, p. 252-255, 1995a.
- _____. Experiments suggesting a role for the platelet-activating factor in hippocampal and amygdala synapses in memory in rats. *Ciênc. Cult.*, v. 47, p. 177-179, 1995b.
- JUNG, C. G. Synchronicity: an acausal connecting principle. In: *The interpretation of nature and the psyche*. *Bollingen Series*, New York, v. 51, p. 419-519, 1955. Traduzido do original de 1952.
- KAVANAU, J. L. Behavior of captive white-footed mice. *Science*, v. 155, p. 1623-1629, 1967.
- LEWIS, J. *Beyond chance and necessity: a critical enquiry into prof. Jacques Monod's chance and necessity*. New Jersey, USA: Humanities Press, 1974.
- LIEB, W. R.; STEIN, W. D. The molecular basis of simple diffusion within biological membranes. *Curr. Topics Membr. Transp.*, v. 2, p. 1-39, 1971.
- MAYNARD-SMITH, J. Continuous, quantized and modal variation. *Proc. Roy. Soc.*, London B, v. 152, p. 397-409, 1960.
- MONOD, J. *Le hasard et la nécessité*. Paris: Seuil, 1970.

- MURTHY, V. N., Synaptic plasticity: neighborhood influences. *Curr. Biol.*, v. 7, p. r512-r515, 1997.
- NAGEL, E. *The structure of science*. New York: Harcourt, Brace and World, 1961.
- NANNEY, D. L.; CHEN, S. S.; MEYER, E. B. Scalar constraints in Tetrahymena evolution: quantitative basal body variations within and between species. *J. Cell Biol.* v. 79, p. 727-736, 1978.
- NICHOLSON, C.; HOUNSGAARD, J. Diffusion in the slice microenvironment and implications for physiological studies. *Fed. Proc.*, v. 42, p. 2865-2868, 1983.
- NORRIS, A. H.; SHOCK, N. W. Aging and variability. *Ann. New York Acad. Sci.*, v. 134, p. 591-601, 1966.
- O'GRADY, R. T. Historical processes, evolutionary explanations, and problems with teleology. *Canad. J. Zool.* v. 64, p. 1010-1020, 1986.
- PATEL, S. R. Statistical behavior of reactants in turbulent field. *Ciênc. Cult.*, v. 36, p. 63-69, 1984.
- PEREIRA JÚNIOR, A.; GUIMARÃES, R. C.; CHAVES JÚNIOR, J. C. Auto-organização em biologia: nível ontogenético. In: DEBRUN, M.; GONZALEZ, M. E. Q.; PESSOA JÚNIOR, O. *Auto-organização: estudos interdisciplinares*. Campinas: Unicamp, 1996, p. 239-269. (Coleção CLE, v.18).
- PIMENTEL-SOUZA, F. Considerações sobre os conceitos de estabilidade e de variabilidade experimental. *Ciênc. Cult.*, v. 31, p. 40-47, 1981.
- POTTER, V. R. *Bioethics*. New Jersey: Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1971.
- ROBERTSON, M. Gene rearrangement in the generation of diversity. *Nature*, v. 297, p. 184-186, 1982.
- _____. The evolutionary past of the major histocompatibility complex and the future of cellular immunology. *Nature*, v. 297, p. 629-632, 1982.
- TOTTER, J. R. 1981 Some reflections on ... In: RODGERS, M. A. J.; POWERS, E. L. (Ed.) *Oxygen and oxy-radicals in chemistry and biology*. New York: Academic Press, 1981, p. 1-13.
- VANDENBERG, S. G.; MCKUSICK, V. A.; MCKUSICK, A. B. Intrapair differences between monozygotic male and female twins. *Nature*, v. 194, p. 505-506, 1962.
- VANDEBERG, J. L. Developmental aspects of X chromosome inactivation in eutherian and metatherian mammals. *J. Exp. Zool.*, v. 228, p. 271-286, 1983.
- WADDINGTON, C. H. *The strategy of the genes: a discussion of some aspects of theoretical biology*. London: George Allen and Unwin, 1957.
- WANG, E.; GOLDMAN, R. D. Functions of cytoplasmic fibers in intracellular movements in BHK-21 cells. *J. Cell Biol.*, v. 79, p. 708-726, 1978.