

# Os genes do relógio circadiano no cinema

**Benedito Alves de Oliveira Júnior<sup>1</sup>, Greice Lubini<sup>1,2</sup>, Tiago Campos Pereira<sup>1,3</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Biologia, FFCLRP, Universidade de São Paulo, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP

<sup>2</sup> Instituto Agronômico, Centro de Cana, Ribeirão Preto, SP

<sup>3</sup> Programa de Pós-Graduação em Genética, FMRP, Universidade de São Paulo, Monte Alegre, Ribeirão Preto, SP

Autor para correspondência - tiagocampospereira@ffclrp.usp.br

**Palavras-chave:** ficção científica, cinema, CLOCK, CRY1, CRY2, TIMELESS, PER1

As mentes criativas de certos autores nos apresentam com histórias marcantes, ricas em detalhes e capazes de interligar domínios aparentemente distantes de uma forma original e deliciosa. Este é o caso de ‘Te amarei para sempre’, um filme que une genética e viagens no tempo. Notavelmente, ele pode ser utilizado como um excelente modelo para o estudo das bases moleculares de doenças humanas e a consolidação de importantes conceitos genéticos para alunos do ensino superior.

## O FILME

**T**e amarei para sempre (título original: *The Time Traveller's Wife*; 1h 47 min.) baseia-se no livro “*The Time Traveler's Wife*” (Audrey Niffenegger; 2003) e tem influência da canção “*Hard to Say I'm Sorry*” (Peter Cetera; 1982). A versão adaptada para o cinema foi elaborada por Bruce Joel Rubin (*screenplay*), dirigida por Robert Schwentke, filmada nos EUA/Canadá e lançada no Brasil em 16 de outubro de 2009. O longa-metragem relata a extraordinária vida de Henry DeTamble (Eric Bana, de *Hulk*), um bibliotecário de Chicago (EUA), portador de uma anomalia genética que permite que ele viaje pelo tempo. Porém, suas viagens ocorrem de forma não controlada. Ou seja, ele não sabe quando as viagens acontecerão, para onde ou para qual ano ele irá, nem mesmo quanto tempo ficará no novo local/tempo até retornar à sua linha de tempo natural.

Essa obra multigênero (romance, fantasia e drama) teve um orçamento em torno de 40 milhões de dólares e foi bem-conceituada pelo público (nota média 7,1 por mais de 120 mil avaliadores no site IMDB). O faturamento global do filme foi de, aproximadamente, 100 milhões de dólares. Informamos ao leitor que o texto a seguir contém *spoilers*.

A história situa-se entre a década de 1970 e início do século XXI. Apesar de não controladas, frequentemente as viagens de Henry o levam a determinados locais que são, de alguma forma, marcos em sua vida. Um desses locais é o jardim da casa de Clare Abshire (Rachel McAdams, de *Uma Manhã Gloriosa*). Na primeira vez em que ambos se encontram, Clare é uma criança e Henry está por volta dos 30 anos. Eles se tornam amigos e, ao longo das diversas viagens, Clare desenvolve, da infância à juventude, um amor platônico por Henry. Encontram-se, novamente, apenas na vida adulta, quando se casam.

A capacidade de realizar viagens temporais involuntárias promove conflitos na vida do casal. Entretanto, isso se torna dramático quando Clare engravida e aborta espontaneamente (duas vezes, pelo menos). Nesse momento, Henry e Clare decidem procurar ajuda médica por suspeitarem que a criança também tenha a condição genética, viajando para fora do útero durante a gestação.

## A CONDIÇÃO GENÉTICA

O casal busca o Dr. David Kendrick, um geneticista que inicia uma série de exames no protagonista. Ele observa que o cérebro de Henry produz uma intensa atividade elétrica, semelhante a uma crise epiléptica, momentos antes do deslocamento espaço-temporal. O pesquisador ainda menciona que analisará os ‘*clock genes*’ [genes do relógio (ou ritmo) circadiano] de Henry à procura de mutações nos mesmos.

É importante ressaltar que os pais de Henry não apresentam a anomalia, sugerindo se tratar de uma mutação *de novo*, isto é, uma mutação que surgiu apenas em Henry, que é filho único. Ninguém da família de Clare, nem mesmo ela, apresenta essa anomalia. Além disso, não há evidências de que o casal forme uma união consanguínea (isto é, entre parentes). Assim, pode-se supor que o(s) alelo(s) mutante(s) seja(m) dominante(s).

Designada de ‘Síndrome Cronológica’ (do inglês, *Chrono-Impairment*), a condição genética não parece ser mendeliana, isto é, mediada por um único gene cuja expressão fenotípica não é modulada pelo ambiente. Ao contrário, há inúmeras sugestões no filme demonstrando tratar-se de uma condição complexa, ou seja, uma característica poligênica cujo fenótipo patológico (viagem no tempo) é desencadeado por fatores ambientais.

## O FILME COMO UM MATERIAL DIDÁTICO: ESTUDANDO A ‘SÍNDROME CRONOLÓGICA’

A obra relata um caso médico fictício curioso que pode ser utilizado em sala aula para o estudo das bases moleculares de doenças humanas, assim como para a consolidação de conceitos genéticos importantes, para alunos dos cursos de graduação em ciências biológicas, biomedicina, medicina e área correlatas. Isto pode ser feito por meio da apresentação de um questionário (a seguir), cujas respostas devem ser justificadas por meio da apresentação de trechos do filme:

1. Trata-se de uma doença monogênica ou poligênica?



2. Há evidências de que elementos ambientais possam desencadear as viagens no tempo?
3. Qual é (são) a(s) provável(is) localização(ões) cromossômica(s) do(s) gene(s) associado(s) à síndrome cronológica?
4. A manifestação clínica (viagem no tempo) pode ser atenuada ou controlada?
5. Há evidências de que o(s) alelo(s) associado(s) à síndrome seja(m) letal(is)?
6. Há evidências de que a síndrome apresente penetrância incompleta ou expressividade variável?
7. Esquematize um heredograma que ilustre o caso representado na obra.

**Mosaico genético:**

condição referente à existência de duas ou mais linhagens geneticamente distintas em um mesmo organismo derivado de um único embrião.

**Varição fenotípica:**

existência de setores com fenótipos distintos em um mesmo tecido.

**RESPOSTAS**

1. O filme faz alusão a uma natureza poligênica, revelada quando Dr. Kendrick diz que irá avaliar os *clock genes* (no plural).
2. Sim. Os elementos não genéticos (ambientais) capazes de disparar a viagem no tempo são inúmeros: (i) ingestão de álcool, (ii) estresse, (iii) fortes emoções positivas (euforia) ou negativas (medo ou ansiedade), (iv) televisão ligada e (v) ingestão de medicamentos para dor. Alguns desses são explicitamente citados ao longo do filme (i, ii e v), ao passo que os outros são sutis. Por exemplo, pode-se perceber que a euforia desencadeia a viagem no tempo quando: (a) Clare está se arrumando com o vestido de noiva e sua amiga diz: “Se ele te vir vestida assim ele vai desmaiar” e ela prontamente percebe o risco e vai atrás de seu noivo, (b) Henry está pulando de alegria junto com sua esposa sobre a cama ou (c) quando o protagonista em êxtase reencontra sua esposa nas cenas finais e diz: “Estou indo”. Igualmente, o medo tem o mesmo efeito que pode ser observado quando Henry está prestes a sofrer o acidente de carro, no início do filme; ansiedade também, que pode ser vista quando ele está se arrumando, momentos antes de se casar. Curiosamente, aparelhos de televisão ligados também parecem provocar o deslocamento espaço-temporal, o qual pode ser verificado em dois momentos do filme, quando: (i) o casal entra na loja repleta de televisores ligados e Clare diz:

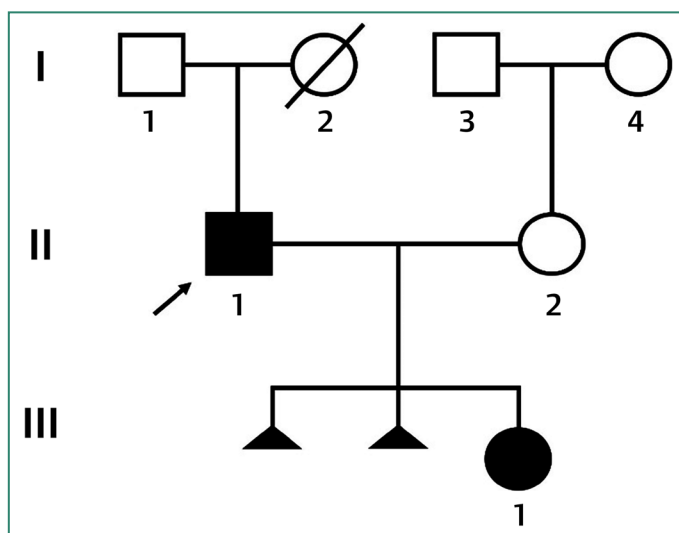
“eles (os aparelhos de TV) vão despachá-lo” e (ii) Henry desliga o aparelho de televisão localizado em seu quarto, após retornar de uma viagem no tempo.

3. Os genes estão localizados provavelmente em cromossomos autossômicos. Durante a terceira gravidez, o casal esforça-se para evitar situações de estresse, a gestação ocorre sem transtornos e a criança nasce. Trata-se de Alba, uma menina que também é capaz de viajar no tempo. Esse fato sugere que a condição genética não é mitocondrial (pois o homem não passa sua mitocôndria para filha), nem ligada ao Y, já que Alba é XX. Dessa forma, os genes seriam autossômicos ou ligados ao X. Acreditamos que eles seriam autossômicos, pois o cromossomo X é sujeito à inativação aleatória, o que poderia resultar em **mosaicos genéticos e variação fenotípica**, dois aspectos que potencialmente afetariam a capacidade de viajar no tempo. Em especial, nos seres humanos os genes do ritmo circadiano estão localizados nos autossômicos (o gene *CLOCK* no cromossomo 4; o *PER1* no 17; *PER2* no 2; *PER3* no 1; *CRY1* no 12; *CRY2* no 11 e *TIMELESS* no 12).
4. Sim. Por exemplo, Henry diz que vai tomar um comprimido de Valium antes do casamento, justificando que é melhor uma cerimônia com um noivo medicado (com sonolência) do que um sem noivo. Porém, ele desaparece logo após essa fala, antes de tomar o medicamento e evitar a viagem. Por conjectura, o Dr. Kendrick sugere que drogas anti-epiléticas poderiam, eventualmente, ser efetivas, já que durante o exame ele havia descoberto que a atividade cerebral pré-viagem no tempo se assemelha a um quadro epilético. Por sua vez, Alba diz que consegue evitar as viagens não intencionais pelo simples ato de cantar. Curiosamente, a mãe falecida de Henry era uma cantora e ele repetidamente afirma não ser capaz de cantar como sua mãe – fato que poderia explicar sua inabilidade de controlar as viagens no tempo. Alba é vista como um prodígio pelo Dr. Kendrick, pois ela não apenas consegue evitar viagens acidentais, mas também consegue determinar para onde e quando ela quer viajar.

5. Sim. A ocorrência de pelo menos dois abortos antes do nascimento de Alba sugere que este alelo seja letal, isto é, capaz de causar a morte de um organismo.
6. Sim. A necessidade da presença de fatores ambientais desencadeadores, associada à possibilidade de evitar a viagem no tempo apresentada por Alba, sugerem que a penetrância poderia ser incompleta, isto é, nem todos os indivíduos com determinado

genótipo necessariamente manifestariam o fenótipo correspondente. Adicionalmente, o fato de Henry realizar viagens para lugares incertos e Alba para locais precisos sugere uma expressividade variável, isto é, um fenótipo apresenta intensidades diferentes em indivíduos com o mesmo genótipo.

7. A figura 1 ilustra, simplificada, a genealogia (heredograma) referente à família dos protagonistas.



## ATIVIDADES ADICIONAIS: CONHECENDO MELHOR OS GENES DO RELÓGIO CIRCADIANO

Apesar do filme não afirmar, categoricamente, que mutações nos *clock genes* sejam responsáveis pela condição, ele o sugere, explicitamente. Dessa forma, alterações nos *clock genes* seriam responsáveis pelas viagens espaço-temporais involuntárias de Henry.

Uma segunda atividade didática pode ser feita com os alunos, objetivando desenvolver a capacidade de pesquisa em bancos de dados, além de aprofundamento do tema. Assim, pode-se apresentar a seguinte lista de questões:

- A. Quais são as funções biológicas dos genes do relógio circadiano? (Para isto sugere-se uma procura no banco de dados OMIM do NCBI - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, buscando pelos *clock genes*).

- B. Quão evolutivamente conservados eles são na árvore da vida? (Para isto sugere-se uma procura no banco de dados HOMOLOGENE do NCBI - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/homologene>, buscando pelos *clock genes* ou na literatura científica (PUBMED) - vide como no item “D”).
- C. Quais são os efeitos biológicos (ou clínicos) de mutações nestes genes? (Para isto sugere-se uma procura no banco de dados OMIM do NCBI - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>, buscando pelos *clock genes*).
- D. Entre os diversos fatores ambientais que podem influenciar as viagens no tempo no filme, quais deles afetam a expressão de genes do relógio circadiano de acordo com a ciência? (Para isto sugere-se uma procura no banco de dados PUBMED do NCBI - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> utilizando palavras-chave que envolvam os *clock genes* e os fatores ambientais descritos anteriormente).

**Figura 1.**

O heredograma sintético de ‘Te amarei para sempre’. Henry (II-1) é portador da Síndrome Cronológica, a qual o torna capaz de viajar pelo tempo. Clare (II-2) não possui a(s) mutação(ões) associadas à síndrome, mas a filha deles sim (Alba, III-1), sugerindo tratar-se de uma condição autossômica dominante. O fato de os pais de Henry (I-1 e I-2) não apresentarem a doença, sugere que a(s) mutação(ões) surgiram no protagonista (mutação *de novo*). O filme não deixa claro quantos irmãos exatamente Clare tem. Os quadrados representam homens; círculos, mulheres; triângulos, abortos espontâneos; algarismos romanos, gerações; algarismos arábicos, indivíduos. Símbolos preenchidos em preto representam indivíduos afetados. Círculo com uma linha cruzada: mulher falecida. A seta indica o indivíduo que procurou auxílio médico (Henry).

**Fator de transcrição**

**basal:** uma proteína capaz de se ligar a sequências específicas do DNA e, em conjunto com a RNA polimerase, permite a transcrição de genes.

**Núcleo supraquiasmático do hipotálamo:**

o hipotálamo é uma região do encéfalo responsável pela regulação da temperatura corporal, da fome e sede, do comportamento emocional e do ritmo circadiano. O núcleo supraquiasmático é uma de suas partes, localizada acima do quiasma.

**RESPOSTAS**

A. A função desses genes é codificar **fatores de transcrição basais** que dirigem

a produção rítmica de proteínas associadas. Essa produção regular das proteínas permite que as diversas funções biológicas sejam executadas nos momentos mais apropriados do dia. Os *clock genes* são componentes moleculares do relógio circadiano (do latim: *circa* = aproximadamente/cerca de; *dies* = dia), um marca-passo endógeno presente na maioria das formas de vida. Assemelhando-se a um relógio físico, o relógio circadiano consiste de processos endógenos cíclicos, os quais ocorrem com uma periodicidade de 24 h, controlando uma grande variedade de processos fisiológicos e comportamentais essenciais à manutenção da vida. Padrões de sono, de secreção hormonal, metabolismo e alguns aspectos da cognição são todos regulados por relógios circadianos e, conseqüentemente, por *clock genes*.

B. Esses genes são bem conservados entre eucariontes evolutivamente distantes, sendo encontrados em fungos, plantas, animais e insetos. Os primeiros *clock genes* foram identificados nas décadas de 1970 e 1980 na mosca-da-frutas *drosófila* e no fungo *Neurospora*. Mais tarde, na década de 1990, esses genes foram identificados em humanos. As descobertas acerca do controle molecular do ritmo circadiano renderam o prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina de 2017 aos americanos Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash e Michael W. Young.

C. Os efeitos reais de mutação nos *clock genes* nos diferentes grupos de seres vivos são diversos. Em plantas, mutações nesses genes podem resultar em permanente desregulação do relógio circadiano, de modo que a planta se torna incapaz de desencadear processos como floração, abertura de estômatos, deslocamento de metabólitos e respostas gerais às mudanças ambientais sazonais. Assim, o crescimento, o desenvolvimento e a reprodução ficam comprometidos. Em animais, mutações nesses genes também levam a um comprometimento expressivo dos organismos. Doenças como Alzheimer, câncer, depressão, diabetes, dis-

túrbios do sono, malformações musculares e ósseas estão associadas a alterações em diversos genes, incluindo *clock genes*.

D. No filme, o consumo de álcool é um dos desencadeadores das viagens espaço-temporais de Henry. Efetivamente, o álcool leva a alterações na expressão de *clock genes* (especialmente *PER2*) em vários órgãos do corpo, inclusive em regiões cerebrais, como o **núcleo supraquiasmático do hipotálamo**. Não é por acaso que a sonolência é um efeito do consumo dessa substância, pois, como já mencionado, os padrões de sono são controlados pelos *clock genes* por meio do relógio circadiano. Estresse é outro fator que pode influenciar a expressão dos *clock genes*. Estresses físicos, como os gerados por atividades altamente exaustivas, e estresses psicossociais, como os originados por emoções intensas, podem afetar fortemente a expressão dos *clock genes* tanto no filme quanto na vida real. Há ainda o estresse metabólico gerado, por exemplo, por restrição alimentar, que apesar de não contemplado no filme também é influente sobre esses genes. Um último elemento com fundamentação biológica utilizado no filme é o medicamento ansiolítico/calmante Valium, popularmente conhecido como Diazepam. No filme, Henry pretende utilizar esse medicamento a fim de se acalmar e evitando, assim, mais uma viagem espaço-temporal involuntária. A modulação da expressão de *clock genes* (*PER1* e *PER2*) conferida por drogas de efeito ansiolítico é tecnicamente verdadeira. Por sua vez, os televisores são o único elemento capaz de disparar as viagens temporais no filme para o qual não encontramos fundamentação biológica real. Entretanto, acreditamos que seu efeito possivelmente seria categorizado como estressor (luz intensa ou imagens rápidas e/ou fortes).

**REFERÊNCIAS**

Link para o filme *Te amarei para sempre* no Internet Movie Data Base (IMDB) <https://www.imdb.com/title/tt0452694/>

LAMONT, ELAINE WADDINGTON et al. From circadian clock gene expression to pathologies. *Sleep medicine*, v. 8, n. 6, p. 547-556, 2007.