

Sobre Gêmulas, Genes e DNA

João Francisco Botelho

Departamento de Biologia da Universidade de Chile / CONICYT

Resumo: A historiografia da genética costuma atribuir sua origem à re-descoberta dos trabalhos de Mendel e sua união com a citologia. Esta historiografia ignora que a genética conserva pressupostos ontológicos de discussões anteriores sobre o fenômeno hereditário. Neste trabalho busco mostrar como um destes pressupostos ontológicos – a existência de um material hereditário – persiste na genética clássica e molecular, guiando a construção de suas teorias.

Palavras-Chave: DNA. Gêmulas. Genes. Material Hereditário. Tradições de Pesquisa.

Abstract: The historiography of genetics usually recognizes its origin in the rediscovery of Mendel's work and its fusion with cytology. This historiography neglects that genetics maintains ontological assumptions from former discussions about heredity. In this work I intend to show how one of these ontological assumptions – the existence of a hereditary material – persists in classical and molecular genetics, guiding the construction of their theories.

Key-words: DNA. Gemmules. Genes. Hereditary Material. Research Traditions.

Introdução

A origem da genética é frequentemente atribuída à re-descoberta dos trabalhos de Gregory Mendel no último ano do século XIX, quando os botânicos Carl Correns, Erich Tschermack e Hugo de Vries reportaram, independentemente, que seus cruzamentos experimentais confirmavam as duas principais conclusões de Mendel: *(i)* certas características se segregam nos descendentes em proporções fixas estatisticamente (por exemplo, três descendentes com frutos verdes para cada um descendente com frutos amarelos) e *(ii)* estas características se segregam em pares

independentes uns dos outros (por exemplo, a cor do fruto e a textura da semente). A historiografia que enfatiza a relação da genética com os trabalhos de Mendel foi originalmente escrita pelas primeiras gerações de geneticistas (cf. Morgan 1932; Sturtevant 1965). Eles reconheceram nos trabalhos com cruzamentos de variedades de plantas a origem da estratégia experimental que eles passaram a empregar: escolher uma característica com variação discreta e segui-la por várias gerações de cruzamentos seletivos.

Mas a genética é também a ciência que encontrou nos cromossomos os elementos que Mendel seguiu pela segregação das características morfológicas. Como conta a mesma historiografia, isto foi possível quando os métodos e conceitos do mendelismo se uniram à nascente citologia. Primeiro, comparando o comportamento dos cromossomos durante a meiose à segregação de características descrita pelo mendelismo (Boveri 1902; Sutton 1902; Sutton 1903). Depois, a partir da probabilidade de dois *loci* serem transmitidos juntos, associando as características morfológicas a posições nos cromossomos. O que Mendel havia seguido como uma unidade instrumental para entender a segregação de uma característica, a genética Clássica reificou como partículas localizadas nos cromossomos. Ao transitar de ervilhas a moscas, a genética encontrou o Gene.¹

No entanto, teorias científicas não são construídas simplesmente a partir de métodos e dados. Teorias científicas possuem também uma ontologia e esta ontologia possui uma história. Diversos filósofos da ciência, especialmente na segunda metade do século XX, exploraram os aspectos ontológicos e históricos das ciências. O mais conhecido é Thomas Kuhn. Sua noção de paradigma como matriz disciplinar busca captar, entre outras coisas, o conjunto de pressupostos ontológicos que sustentam uma teoria científica (Kuhn 1997). Diversos filósofos posteriores a Kuhn deram continuidade à abordagem histórica e macro-teórica em filosofia da ciência. Larry Laudan (1977), por exemplo, enfatizou a dinâmica histórica dos pressupostos e a semi-autonomia das teorias em relação a estes pressupostos. Chamou de *tradições de pesquisa* o

1 Ver Bateson (1902) e Delage (1903) para uma história do Mendelismo anterior à Teoria Cromossômica do Gene e Gilbert (1998) para uma crítica da historiografia da genética.

“conjunto de pressupostos gerais sobre entidades e processos em um domínio de estudo e sobre os métodos apropriados a serem usados para investigar os problemas e construir as teorias naquele domínio” (1977, p. 81).

A historiografia que aponta a origem da genética simplesmente como o encontro entre os métodos de Mendel e os dados da citologia ignora a tradição de pesquisa na qual polemizavam os cientistas interessados no estudo da hereditariedade e do desenvolvimento desde a segunda metade do século XIX. Quando a citologia se une ao Mendelismo e surge a Teoria Cromossômica do Gene, isto ocorre em um domínio de pressupostos que delimitava tanto os fenômenos a serem explicados quanto as possíveis entidades e processos usados nas explicações. Neste ensaio busco mostrar que o conceito de gene como um elemento sub-celular cuja transmissão entre gerações é responsável pelo fenômeno hereditário é construído dentro de uma tradição de pesquisa que permite e dirige a construção de uma entidade com tais propriedades. Esta tradição de pesquisa precede a formulação da genética clássica e alguns dos seus pressupostos podem ainda ser identificados na genética molecular pós-genômica.

Gêmulas

Um dos elementos mais negligenciados pela historiografia da genética é a origem e persistência da noção de *material hereditário* em sua ontologia. Tanto a genética clássica como a genética molecular pressupõem que o fenômeno hereditário é realizado pela transmissão de um material hereditário. Esta noção nunca é questionada, é um elemento implícito na *Gestalt* da genética e em muito da biologia contemporânea. Surpreendentemente, sua origem é relativamente recente. Surge no fim do século XIX, quando se definem as principais diretrizes da biologia contemporânea.

Dois eventos são fundamentais para compreender o surgimento da noção de material hereditário: a formulação da teoria celular e o próprio surgimento da noção de hereditariedade. A teoria celular, como formulada na segunda metade do século XIX, enfatizava (*i*) a célula como

unidade fundamental dos seres vivos e (ii) a continuidade celular. Todo ser vivo é um ser celular e uma célula sempre se origina de outra célula. Não existe geração espontânea, mas sim divisão e diferenciação celular (cf. Churchill 1987; Maienschein 1990). Concomitante às discussões sobre a teoria celular, médicos franceses, por analogia ao conceito jurídico e social de herança de bens, passam a falar da *herança* de doenças ou síndromes. Posteriormente, naturalistas como Prosper Lucas, Herbert Spencer e Charles Darwin cooptaram a metáfora à História Natural (López-Beltran 1994; López-Beltran 2007). Similaridades entre variedades e espécies passaram a ser explicadas por suas genealogias. Uma espécie deixou de ser um tipo e passou ser um indivíduo histórico conservado pelo fenômeno hereditário.

Unidas, as noções de hereditariedade e continuidade celular fomentaram diversas especulações sobre a existência de partículas sub-celulares com propriedades hereditárias. A primeira delas foi, provavelmente, a proposta de *unidades fisiológicas*, de Herbert Spencer (1852). Mas a primeira a ter grande influência foi a “Hipótese Provisória da Pangênese” proposta por Charles Darwin (1883). Partindo de que “é universalmente aceito que as células ou unidades do corpo aumentam por auto-divisão ou proliferação”, ele propôs um mecanismo para explicar a hereditariedade: “proponho que as células liberam pequenos grânulos que são dispersos por todo o sistema. [...] Estes grânulos podem ser chamados de gêmulas. Elas são coletadas de todas as partes do sistema para constituírem os elementos sexuais e o desenvolvimento [das gêmulas], na próxima geração, forma um novo ser vivo (Darwin, 1883, p.370)”. Apesar de freqüentemente desdenhada ou ignorada pela historiografia da genética, a teoria de Darwin tem o mérito de conceber a transmissão de uma estrutura sub-celular como o mecanismo do fenômeno hereditário (Cf. Vorzimmer 1963; Hodge 1985). Como escreveu August Weismann, em relação a teoria da pangênese, “ela chamou a atenção, pela primeira vez, para todos os fenômenos que necessitavam explicação e mostrou quais suposições deveriam ser feitas a fim de explicá-los” (1893, p.4).

A hipótese de Darwin sobre a existência de partículas hereditárias foi seguida por muitas outras hipóteses que se caracterizaram por uma constante adaptação aos descobrimentos da

citologia e uma similaridade cada vez maior ao futuro conceito de gene. O botânico suíço K. W. Nägeli, por exemplo, associou a hereditariedade não com a transmissão de “gêmulas celulares”, mas com a transmissão de uma substância intracelular com propriedades hereditárias, chamadas por ele de *idioplasma*. Em 1884, Oscar Hertwig, Eduard Strasburger, Albert von Kölliker e Weismann propuseram, quase simultaneamente, que o núcleo continha as bases materiais da hereditariedade e que o idioplasma era formado pelos cromossomos. Hugo de Vries (um dos redescobridores de Mendel) propôs que as partículas hereditárias contidas no núcleo (chamadas por ele de *pangenes*, em alusão direta à hipótese de Darwin) representavam não as células em que eram produzidas, mas as características morfológicas do organismo. Portanto, antes de surgir o gene, existe uma tradição de pesquisa que buscava nos cromossomos partículas que determinavam as características hereditárias. Embora ainda não havia um método para descobrir o material hereditário, havia um conjunto de pressupostos que o demandava.²

Genes

A palavra *gene* foi proposta por William Johannsen em referência à unidade utilizada por mendelistas nas análises de cruzamentos. Designava os elementos teóricos necessários para explicar como certas características do organismo se segregavam segundo as leis de Mendel: “A palavra gene é completamente livre de qualquer hipótese; ela expressa apenas o fato incontestável de que muitos caracteres do organismo são de alguma forma determinados pelos rudimentos ou germes [*Anlagen*], separáveis e independentes que estão presentes nos gametas [...]”. O conceito não tinha ligação direta com as discussões sobre o material hereditário do século anterior, mas sua natureza particulada e o modo como era estudado abria uma janela para explorar possíveis elementos hereditários.

Embora Johannsen não tenha se comprometido com uma interpretação realista do gene

² Para um bom resumo das teorias do material hereditário imediatamente anteriores a genética ver o capítulo 12 de Wilson (1900), o primeiro “livro texto” de citologia e também Russell (1933) e Rostand (1949).

(“quanto à realidade do ‘gene’ ainda não vale a pena propor qualquer hipótese” (Johannsen 1911, p.133)), os primeiros passos importantes já haviam sido dados em direção a sua materialização. Walter Sutton havia apontado que “a associação dos cromossomos paternos e maternos em pares e sua subsequente separação durante a divisão redutora [*i.e.* meiose], pode constituir as bases físicas das leis mendelianas da hereditariedade” (Sutton, 1902, p.39). Havia sido identificado que insetos de diferentes sexos possuem diferentes cromossomos e, favorecendo a idéia da materialidade cromossômica dos genes, mostrou-se que diversas características se segregavam mendelianamente ligadas ao sexo (McClung 1902; Wilson 1905; Morgan 1910).

Na segunda década do século XX, o gene passou a adquirir contornos morfológicos definitivos. A partir dos conceitos de grupo de ligação e de frequência de recombinação, os genes começaram a ser dispostos lado a lado nos cromossomos e, em menos de uma década, a escola de Thomas Hunt Morgan havia mapeado cerca de 400 genes em *Drosophila melanogaster* (Morgan 1915) Ainda na década de 20, Herman J. Muller mostrou que irradiação com raios-X induzia mutações que se segregavam mendelianamente em moscas (Muller 1927) e Calvin Bridges mostrou que certas mutações podiam ser reconhecidas ao microscópio no padrão de bandas dos imensos cromossomos politênicos das glândulas salivares de *Drosophila* (Bridges 1935).

Morgan, inicialmente um crítico das teorias que postulavam a existência de partículas hereditárias e favorável a interpretações menos preformacionistas (cf. Morgan 1909), sabia das implicações ontológicas da interpretação realista do gene. Sabia que o gene, enquanto partícula hereditária, se assemelhava as teorias anteriores:

A tentativa de explicar o fenômeno biológico por meio de partículas representativas foi feita com frequência no passado. A semelhança superficial da teoria do gene com algumas teorias anteriores há muito abandonadas, tem oferecido aos oponentes da teoria mendeliana a oportunidade de atacá-las fingindo que a idéia moderna do gene é igual às idéias de Herbert Spencer a respeito das unidades fisiológicas, de Darwin em relação aos pangenes e, principalmente, de Weismann sobre os bióforos. (Morgan, 1919, p.234)

Contudo, ele insistia que ao revés das teorias anteriores, a teoria do gene tinha um método

que permitia identificar as unidades hereditárias. As teorias sobre o material hereditário no fim do século XIX não eram mais do que especulações coerentes com a teoria celular e a citologia. Com o mendelismo, a biologia, enfim, tinha um método para a inferência da estrutura hereditária. Como o átomo de Dalton, inferido dos pesos moleculares de mesclas de gases, o gene - o átomo da biologia - podia agora ser inferido pelos métodos mendelianos. A nova metodologia justificava a antiga ontologia

No discurso para o prêmio Nobel, em 1933, Morgan sabia que ainda não podia afirmar a realidade material do gene, mas estava convencido de que a genética havia consolidado sua existência como uma entidade cromossômica:

Qual é a natureza dos elementos hereditários que Mendel postulou como entidades puramente teóricas? O que os são genes? Agora que nós os localizamos nos cromossomos estamos justificados em considerá-los como unidades materiais; como corpos químicos de ordem superior às moléculas? [...] Não há opinião consensual entre os geneticistas sobre o que são os genes — se eles são reais ou puramente fictícios [...] Em qualquer dos dois casos a unidade [o gene] é associada com um cromossomo específico e pode ser localizado lá pela análise puramente genética. (Morgan, 1965, p.316)

DNA

O programa de pesquisa para os anos que seguiram a genética clássica estava claro: descobrir o que eram os genes e como eles funcionavam. O período posterior à interpretação cromossômica do gene foi marcado pela associação de técnicas bioquímicas à análise genética. Nos anos 40, foi proposto que cada gene atuava produzindo uma determinada proteína com atividade catalítica — hipótese que ficou conhecida como *um gene - uma enzima* (Beadle e Ephrussi 1937). No mesmo período, os experimentos de Oswald Theodore Avery forneceram evidências de que os genes eram compostos de DNA (Avery et al. 1944).

Contudo, uma explicação para a estrutura e função dos genes necessitou esperar o auxílio de avanços em física e química estrutural. Os novos métodos permitiram definir os genes como

seqüências de nucleotídeos organizados em dupla hélice que especificavam seqüências de aminoácidos (Watson e Crick 1953; Crick 1958). O modelo da dupla hélice revelou a estrutura físico-química dos genes cromossômicos e, ao mesmo tempo, possibilitou uma explicação de como eles funcionavam. A materialização do gene, iniciada pela genética morganiana, estava completa.

No entanto, o sucesso do projeto de materialização dos elementos mendelianos em uma seqüência de DNA que especificava uma proteína foi, ironicamente, desafiado pela própria evolução da genética molecular. A partir do fim da década de 70, observou-se, por exemplo, que os genes de eucariontes, via de regra, não são seqüências contínuas de DNA. Eles são divididos em *exons* (seqüências codificadoras) e *introns* (seqüências não-codificadoras). A estrutura do gene não é uma seqüência contínua de DNA, mas um conjunto de seqüências emendadas após a transcrição. Ademais, uma seqüência de DNA pode estar envolvida na produção de muitas proteínas diferentes, assim como a produção de uma proteína pode envolver seqüências de DNA distintas. Na verdade, hoje sabe-se que praticamente todo o genoma é transcrito, embora apenas alguns poucos transcritos são utilizados diretamente na produção de proteínas (cf. Portin 1993; Beurton et al. 2000; Morange 2002; Griffiths e Stotz 2006; Ewan Birney et al. 2007). Estes e muitos outros dados tornaram insustentavelmente complexas as tentativas de reduzir os genes da genética clássica a entidades ou conjuntos de entidades descritos pela biologia molecular.

Conclusão

À luz das dificuldades em encontrar uma identidade entre o gene da genética clássica e o gene da biologia molecular, estaríamos epistemologicamente justificados em afirmar que o DNA é o material hereditário? Existe um material hereditário na biologia do século XXI? A hereditariedade é um processo de transmissão de um material hereditário? É evidente que a ontologia da biologia moderna conserva entre seus pressupostos a noção de material hereditário. No entanto, é evidente também nos dados da biologia contemporânea, que o fenômeno

hereditário - isto é, a repetição de características entre gerações - não pode ser explicado apenas pela transmissão do DNA. A continuidade celular como um todo, considerando outros elementos celulares, tanto no núcleo como no citoplasma, são fundamentais para o entendimento da hereditariedade. Para ficar em alguns poucos exemplos bem conhecidos, o estado de metilação do DNA, a divisão de organelas subcelulares, a distribuição citoplasmática de RNA e proteínas, são considerados necessários na atual visão geral sobre a hereditariedade. Portanto, é difícil sustentar que o DNA é o material hereditário. Talvez estaríamos perto de retornar, simplesmente, à continuidade celular como explicação da hereditariedade. Haveríamos de abandonar a proposta de Nageli de que existe um idioblasto, uma parte da célula que possui propriedades hereditárias especiais ou predominantes.³

Porém, insisto: existe um material hereditário, mesmo que toda a célula? A semelhança entre gerações é causada pela transmissão de uma estrutura com propriedade hereditárias? A estrutura material do zigoto é a causa da re-produção de um organismo similar? Uma resposta afirmativa para essas perguntas seguramente ainda é a resposta mais comum, mas sua justificação está na ontologia da tradição de pesquisa em que está inserida grande parte da biologia moderna. Com exceção de alguns poucos autores (cf. (Piaget 1967; Varela et al. 1974; Oyama 1985), não existe um questionamento sobre se a repetição de características entre gerações deva ser explicada como um processo de *transmissão de um material com propriedades hereditárias*. A biologia ainda busca determinantes. Um agente ou nível especial como causa da hereditariedade.

Curiosamente, na rotina dos atuais laboratórios, biólogos moleculares modificam as características de organismos como a mosca *Drosophila* manipulando seu DNA. Alelos mutantes são projetados no computador, sintetizados *in vitro* e inseridos em posições específicas de cada cromossomo. Moscas de asas curtas ou olhos brancos nascem como obra de um engenheiro molecular. No entanto, esta estratégia, que ainda depende de métodos e conceitos da genética clássica para fazer e analisar os cruzamentos, não busca encontrar o gene do tamanho da asa ou

³ Em defesa desta tese ver, por exemplo, Hall (2001).

da cor do olho. Busca entender as consequências moleculares, celulares ou organizmais da substituição de um aminoácido para a função e estrutura de uma proteína. Trabalham com um gene que, embutido num contexto celular, produz uma proteína que participa da adesão celular, síntese de pigmentos, etc. Portanto, nos detalhes do laboratório, não existem genes que determinam características. Não existem gêmulas. As gêmulas estão da grande visão, na ontologia que aceita a existência de um material hereditário. De um ente que determina características morfológicas. No pressuposto de que herança a é determinada pela transmissão de uma partícula. Um pressuposto, quiçá, tão válido como o pressuposto de o espaço é composto por éter.

Referências

- Avery, O. T., C. M. MacLeod, et al. (1944). "Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types." *The Journal of experimental medicine* 79(2): 137.
- Beadle, G. and B. Ephrussi (1937). "Development of eye colors in *Drosophila*: diffusible substances and their interrelations." *Genetics* 22(1): 76.
- Beurton, P. J., R. Falk, et al. (2000). *The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives*. Cambridge, Cambridge University Press.
- Boveri, T. (1902). "On multipolar mitosis as a means of analysis of the cell nucleus." *Foundations of experimental embryology* (1964). Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall. p: 74–97.
- Bridges, C. B. (1935). "Salivary chromosome maps." *Journal of Heredity* 26(2): 60.
- Churchill, F. B. (1987). "From Heredity Theory to Vererbung: The Transmission Problem, 1850-1915." *Isis* 78(3): 336-364.
- Crick, F. H. (1958). "On protein synthesis." *Symposium of the Society for Experimental Biology* 12: 138-163.
- Darwin, C. R. (1883). *The Variation of Animals and Plants under Domestication*. New York Appleton & Co.

- Ewan Birney, J. A. S., R. G. Anindya Dutta, et al. (2007). "Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project." *Nature* 447(7146): 799-816.
- Griffiths, P. E. and K. Stotz (2006). "Genes in the Postgenomic Era?" *Theoretical Medicine and Bioethics* 27(6): 499-521.
- Hall, B. K. (2001). "The gene is not dead, merely orphaned and seeking a home." *Evolution and Development* 3(4): 225-228.
- Hodge, M. J. S. (1985). Darwin as a Lifelong Generation Theorist. *The Darwinian Heritage*. D. Kohn. Princeton, Princeton University Press: 207-243.
- Johannsen, W. (1911). "The Genotype Conception of Heredity." *The American Naturalist* 45(531): 129-159.
- Kuhn, T. S. (1997). *A estrutura das revoluções científicas*. São Paulo, Perspectiva.
- Laudan, L. (1977). *Progress and its problems*. Berkeley, University of California Press.
- López-Beltran, C. (1994). "Forging heredity: from metaphor to cause, a reification story." *Studies in History and Philosophy of Science Part C: Biological and Biomedical Sciences* 25(2): 211-235.
- López-Beltran, C. (2007). The Medical Origins of Heredity. *Heredity Produced: At the Crossroads of Biology, Politics, and Culture, 1500-1870*. S. Müller-Wille and H.-J. Rheinberger. Cambridge, MIT Press.
- Maienschein, J. (1990). Cell theory and development. *Companion to the history of modern science*. R. Olby, Cantor, G. N., Christie, J. R. R., Hodge, M. J. S. London, Routledge: 357-373.
- McClung, C. E. (1902). "The Accessory Chromosome: Sex Determinant?" *Biological Bulletin* 3(1/2): 43-84.
- Morange, M. (2002). *The Misunderstood Gene*. Cambridge, Harvard University Press.
- Morgan, T. H. (1909). "What are 'factors' in Mendelian explanations?" *Animal Breeders Association Reports* 5: 365-369.
- Morgan, T. H. (1910). "Sex limited inheritance in *Drosophila*." *Science* 32: 120-122.
- Morgan, T. H. (1915). *The Mechanism of Mendelian Heredity*, Holt.
- Morgan, T. H. (1932). *The Rise of Genetics*. Sixth International Congress of Genetics, Ithaca,

Genetics Society of America.

Muller, H. J. (1927). "Artificial transmutation of the gene." *Science* 66(1699): 84.

Oyama, S. (1985). *The Ontogeny of Information: Developmental system and Evolution*. Durham, Duke University Press.

Piaget, J. (1967). *Biologie et connaissance: essai sur les relations entre les régulations organiques et les processus cognitifs*, Gallimard.

Portin, P. (1993). "The Concept of the Gene: Short History and Present Status." *Quaternary Review of Biology* 68(2): 173-223.

Rostand, J. (1949). "Esquisse d'une histoire de l'atomisme en biologie." *Revue d'Histoire des sciences* II(3).

Russell, E. S. (1930). *The Interpretation of Development and Heredity: A Study in Biological Method*, The Clarendon press.

Spencer, H. (1852). "The developmental hypothesis." *The Leader* 2.

Sturtevant, A. H. (1965). *A History of Genetics*. New York, Harper & Row.

Sutton, W. S. (1902). "On the Morphology of the Chromosome Group in *Brachystola Magna*." *Biological Bulletin* 4(1): 24-39.

Sutton, W. S. (1903). "The Chromosomes in Heredity." *Biological Bulletin* 4(5): 231-251.

Varela, F. G., H. R. Maturana, et al. (1974). "Autopoiesis: The organization of living systems, its characterization and a model." *Biosystems* 5(4): 187-196.

Vorzimmer, P. (1963). "Charles Darwin and Blending Inheritance." *Isis* 54(3): 371-390.

Watson, J. D. and F. H. C. Crick (1953). "Molecular Structure of Nucleic Acids." *Nature* 171(4356): 737-738.

Weismann, A (1883). *The Germ-plasm: A Theory of Heredity*. Scribner's.

Wilson, E. B. (1900). *The Cell in Development and Inheritance*. New York, Macmillan.

Wilson, E. B. (1905). "The chromosomes in relation to the determination of sex in insects." *Science* 22: 500-502.