

O GEN COMO UNIDADE AUTO-REPRODUTIVA DA FISILOGIA CELULAR

Theodosius Dobzhansky

Universidade de Columbia, Nova Iorque

*(Conferência proferida no Clube Coronel Barbosa
de Piracicaba, às 20 horas do dia 24-7-43).**

A genética foi definida por BATESON como a ciência que estuda a "fisiologia da descendência". Se as ciências biológicas não de ser divididas em ciências predominantemente morfológicas, que dizem respeito com o estado das estruturas, e predominantemente fisiológicas, que tratam das funções, a genética cai, sem dúvida, no grupo fisiológico. O desenvolvimento da genética, todavia, desde seu começo em 1900, seguiu tal rumo, que os representantes de outras e mais velhas ciências fisiológicas perderam rapidamente contato com a genética e vice-versa. Enquanto que os métodos de pesquisa usados pelos fisiologistas são essencialmente os da física e da química, a genética desenvolve métodos próprios, baseados principalmente no estudo estatístico dos cruzamentos. Além disso, a genética achou necessário descrever seus próprios resultados em termos de um grupo de símbolos que são inteiramente estranhos e desconhecidos, não só dos fisiologistas, como de outros biólogos e por isso muitos trabalhos de genética são ilegíveis para uma grande maioria de outros biólogos.

Acredito, porém, que é chegado o tempo de acabar com este isolamento entre genética e outros ramos biológicos.

Os biólogos estarão certamente interessados em saber que os geneticistas conseguiram esconder atrás de sua fachada peculiar do simbolismo gênico, substâncias químicas muito reais, que representam um papel saliente na fisiologia celular, e que possuem uma propriedade de auto-reprodução. Propriedade singular, porém fundamental e até agora completamente misteriosa, tanto quanto ao aspecto fisiológico como químico. De-sejo hoje esboçar, na mais sumária das formas, os dados que possuímos sobre tais substâncias, a que os geneticistas costumam chamar gens.

Como foi visto por MENDEL, há cerca de 80 anos e confirmado inúmeras vezes depois, um cruzamento de duas linhagens de uma mesma espécie, diferindo por um só caráter, dá geralmente como resultado uma primeira geração de híbridos uniformes e na segunda geração obtemos indivíduos apresentando um ou outro dos caracteres parentais em estado puro. Assim, se cruzarmos ervilhas com flores violetas com outras que as tenham brancas, encontraremos na segunda geração de híbridos, plantas com flores violetas e plantas com flores brancas exatamente com a mesma tonalidade observada nos pais.

É muito estranho que até agora nem todos os biologists compreenderam completamente toda a significação desse simples achado. Em resumo, sua significação é a seguinte: a idéia popular da transmissão da herança, que é idêntica à admitida pelos biologists do século XIX, leva-nos à conclusão de que o "sangue" da raça violeta se misturou, no híbrido, ao "sangue" da raça branca. O resultado disso seria a produção de gerações híbridas que não seriam nem violetas nem brancas, mas sim intermediárias, com flores de uma cor aproximadamente rósea ou vermelha. MENDEL mostrou, conseqüentemente, que a hereditariedade não é transmitida por sangues miscíveis, mas sim por entidades que, ainda mesmo presentes lado a lado no organismo híbrido, absolutamente não se influenciam e se separam umas das outras conservando suas propriedades originais completamente puras. A essas entidades chamamos gens.



Professor Theodosius Dobzhansky

É, evidentemente, muito bem sabido que nem todos os cruzamentos entre linhagens diferindo por um só caráter se comportam como as flores de ervilhas violetas ou brancas a que já nos referimos.

O cruzamento, por exemplo, de homens brancos e pretos, resulta numa maioria de híbridos tendo uma côr de pele aproximadamente intermediária entre a dos antepassados brancos puros e negros puros.

À primeira vista êste cruzamento branco - preto sugere que no homem a herança se transmite por "sangues" miscíveis mais razoavelmente que por gens imiscíveis. Uma análise detalhada, porém, dêste e de outros casos similares, levou à conclusão de que aqui também estão envolvidos gens e que todo o segredo está em que alguns caracteres, tais como a côr da pele no homem, são determinados por uma série de gens agindo de acôrdo e não por um simples gen. Foi a análise de tais casos complicados de hereditariedade que forçou o geneticista a desenvolver o simbolismo peculiar dos gens que tanto choca a muitos outros biólogos e resulta numa incompreensão mútua.

Seja como for, os geneticistas tiveram que fazer êste trabalho muito árduo e especializado. Tiveram que verificar se a teoria dos gens imiscíveis tem valor universal ou se representa apenas um método especial e talvez inteiramente excepcional da transmissão da herança. Para um biólogo o resultado mais importante de todo êsse trabalho foi a demonstração de que a teoria do gen foi vista ser universalmente válida.

O problema que desde logo se apresenta é, na verdade, sabermos que são êsses gens imiscíveis que transmitem a herança. Até 1915 aproximadamente, os gens eram, para muitos geneticistas, pouco mais que símbolos abstratos, comparáveis de alguma maneira a letras numa fórmula algébrica, e cuja existência devia ser aceita para dar conta dos resultados experimentais obtidos em vários cruzamentos, mas cuja base material permanecia obscura.

Esta situação não existe mais. Graças aos trabalhos de

muitos investigadores, à testa dos quais está a escola de MORGAN, hoje sabemos muito bem que o gen não é apenas um símbolo, mas sim um corpo físico, um corpúsculo, que é a unidade estrutural presente nos cromossômios do núcleo das células. Há aqui, novamente, muitos trabalhos técnicos realizados pelos geneticistas, alguns dos quais, parecem-me, a mim, de um tipo muito fascinante, mas que talvez não sejam tão essenciais que um biologista os deva estudar em detalhe. Há, porém, alguns fatos salientes estabelecidos por tais trabalhos, que convem referir.

Os gens estão localizados nos cromossômas numa série linear. Um cromossôma é uma cadeia cujos elos são os gens. O número de gens existentes em um organismo só pode ser estimado de modo muito aproximativo. Para a *Drosophila* este número é da ordem de 5.000 a 10.000. Só podemos avaliar muito grosseiramente as dimensões de um gen, que parecem ser da ordem das de uma molécula de proteína. É possível, embora longe de ter sido demonstrado, que cada gen seja uma simples molécula. Como estão combinadas essas moléculas para formarem um cromossôma, não sabemos com segurança. É provável que os gens-moléculas estejam ligados uns aos outros por elos químicos para formar uma única super-molécula. É também possível que os gens estejam de alguma forma prêsos ou absorvidos por uma espécie de fibra esquelética que formaria o arcabouço do cromossôma. De qualquer forma, rearranjos de gens dentro de um cromossôma, resultam, algumas vezes, numa mudança de sua função, ou de sua estrutura, ou talvez de ambos. Tentativas para analisar a composição dos gens foram feitas pelo estudo do espectro de absorção dos cromosomas relativamente aos raios ultra-violetas, especialmente por CASPERSSON na Suécia, e recentemente por meios químicos mais diretos, especialmente por MIRSKY e POLLISTER, nos Estados Unidos. Este tipo de trabalho, é incontestável, ainda não produziu até agora tudo que se pode esperar dêle. Na verdade só começou. Sabemos, porém, que pelo menos os cromossômas gigantes encontrados nas glândulas salivares de algumas moscas são compostos de segmentos alternados de uma núcleo-proteí-

na e de uma proteína. Há um metabolismo muito interessante do ácido nucléico, em conexão com os cromosômas. Durante a divisão celular os cromosômas aparecem revestidos de ácido timo-nucléico, enquanto que durante o período de repouso do núcleo o ácido timo-nucléico diminue de quantidade ou mesmo desaparece. Ao mesmo tempo, o núcleo, o nucléolo e partes do citoplasma adjacentes ao núcleo se mostram ricos em ácido riboso-nucléico. É provável que os ácidos timo e riboso-nucléico se transformem um no outro, durante o ciclo nuclear.

A natureza da associação entre proteínas e ácidos nucléicos nos cromosômas, constitue um problema muito importante. É sabido que os ácidos nucléicos podem formar polímeros altos e ASTBURY assinalou, baseado na análise pelos raios-X, que os padrões dimensionais das moléculas de ácido nucléico se parecem com os das cadeias de polipeptídeos que podemos suspeitar formam o esqueleto dos cromosômas. Este fato deu base a uma série de especulações interessantes e hipóteses de trabalho sobre a estrutura de cromosômas e funções, particularmente em relação à reprodução dos gens. Devemos notar, neste particular, que de acôrdo com MIRSKY e POLLISTER as núcleo-proteínas extraídas do esperma de peixes e de outros núcleos, formam facilmente agregados fibrosos.

É importante sabermos que, enquanto os gens de um grupo possuem algumas propriedades químicas comuns, cada gen possui também uma especificidade que o distingue de todos os outros gens do mesmo organismo. Esta especificidade é demonstrada de modo surpreendente quando os cromosômas realizam o pareamento meiótico. Este pareamento é um processo incrivelmente exato que não envolve uma atração de cromosôma agindo cada um deles como um todo, mas sim atração de gens similares situados em cromosômas homólogos.

Qual o mecanismo físico-químico capaz de produzir estas milhares de atrações inteiramente específicas é cousa completamente obscura. Outras evidências da especificidade dos gens são, na verdade, os diferentes efeitos perceptíveis que gens diferentes exercem sobre o desenvolvimento do organis-

mo. Há, finalmente, alguns dados muito sugestivos relativos à especificidade imunológica de diferentes gens. Então os gens são corpos que possuem em comum uma certa estrutura química e, ao mesmo tempo, outras estruturas que os tornam completa e especificamente diferentes uns dos outros.

Considerai agora o comportamento dos cromosômas no processo da divisão celular.

Sabemos que cada cromosôma se divide em dois e que as células filhas têm o mesmo complemento cromosômico e gens que a célula mãe. Este ponto foi considerado importante por ROUX, já em 1883. Significa claramente que durante o intervalo entre divisões celulares sucessivas os gens, êles próprios, se duplicaram. O intervalo entre divisões celulares é chamado "período de repouso" do núcleo. Este termo é, obviamente, próprio a induzir a erro, pois alguns milhares de processos de síntese, altamente específicos, devem ter lugar no núcleo, durante este "repouso". Se, como parece provável, um gen é uma única molécula, sua duplicação evidentemente significa o aparecimento de uma segunda molécula idêntica, onde uma única estava presente. O processo de reduplicação pode ser representado esquematicamente da seguinte forma: $A+B=2A+C$. Por outras palavras, o gen-molécula A reage com uma substância ou substâncias B, presentes na célula, de sorte a dar 2 moléculas A, mais, talvez, algum ou alguns sub-produtos C.

Cada célula tem alguns milhares de substâncias A1 A2 A3... etc., e cada uma delas deve ter executado pelo menos alguma reação específica durante o período de repouso.

Até que ponto devem, tais reações, ser específicas, é tornado evidente pelo fato, hoje dado por sabido pelos geneticistas, mas ainda de alguma maneira chocante para outros biólogos, de possuir o gen uma tremenda estabilidade. Que acontecerá, se um organismo e portanto seus gens fossem colocados numa temperatura diferente, ou recebessem alimentos diferentes ou fossem injetados com drogas? O organismo se modifica, frequentemente, numa forma muito evidente; seus processos respiratórios, excretores e outros de seus aspectos me-

tabólicos são modificados segundo modos que os fisiologistas podem descrever em termos exatos; porém, seus gens geralmente não sofrem a menor alteração. É, na verdade, muito mais fácil matar um organismo, do que alterar-lhe um simples gen! No entanto os gens, algumas vezes, realizam mudanças por meio de um processo chamado mutação e cuja causa é obscura.

Agora, um gen mutado se reproduz a si mesmo, com inteira fidelidade e é tão estável, geralmente, como o era o gen original. Se destruímos um gen, o que por vezes se pode fazer sem destruir o organismo que o transporta, por exemplo, por meio dos raios-X, este gen está perdido e jamais se regenerará. Nenhum outro orgânulo celular possui qualquer coisa comparável a esta combinação de especificidade e estabilidade mostrada pelos gens.

Parece haver uma única possibilidade de explicação para os supra-citados fatos, a saber que a propriedade mais essencial de todo o gen-molécula é a capacidade de se reproduzir a si mesmo, a partir dos materiais presentes no núcleo celular. Esta propriedade deve envolver alguma espécie de estrutura química muito especial e até hoje desconhecida. Se modificarmos um gen, há três possibilidades a considerar. (1) As particularidades estruturais da molécula, que permitem a auto-reprodução, são destruídas e o resultado disso é a perda do próprio gen. (2) A auto-reprodução é conservada, porém o gen modificado dá nascimento a outro gen idêntico ao tipo original; disso não resulta mudança alguma desvendável por métodos genéticos. (3) A auto-reprodução é conservada e o gen modificado reproduz agora a nova estrutura; é o que chamamos mutação.

Os únicos sistemas análogos aos gens são, como foi profeticamente indicado há mais ou menos 20 anos por MÜLLER, os virus. Um virus cristalino como por exemplo o do mosaico do fumo, é dissolvido na água e a solução injetada em folhas de um pé de fumo. Se uma ou mais moléculas do virus penetram nas células da planta, aparecem nas folhas lesões característi-

cas, e, dessas lesões podemos extrair muitas moléculas do virus, idênticas, aparentemente, em todos os respeitos, às moléculas injetadas. O virus reproduziu-se a si mesmo. Poderá ser, um virus, modificado?

É, na verdade, fácil, tratar o virus de tal modo que êle cesse de ser "infeccioso"; o virus perdeu sua capacidade de auto-reprodução. STANLEY, todavia, foi capaz de produzir certas modificações nas moléculas do virus, graças a tratamentos químicos.

Tais mudanças não matam o virus e o virus extraído das lesões produzidas pela forma mudada, mostra-se idêntico ao virus antigo e não à estrutura modificada. Não houve indução da mutação. Outras mudanças do virus são, no entanto, reproduzidas nas fôlhas das plantas e as características das lesões são agora modificadas. Isto é uma mutação no sentido genético do termo.

Algumas pessoas exprimiram a opinião de que o virus não precisa ser uma entidade capaz de se auto-reproduzir. Argumentou-se que as fôlhas de fumo podem conter, normalmente, uma substância semelhante ao virus e que a introdução do virus infeccioso causa apenas uma maior produção dessa substância, em relação à sua produção normal. Faz-se muita questão do fato de só ser conhecida a reprodução do virus em tecidos vivos e não em meios artificiais. Para um geneticista tais argumentos parecem fora do problema. É como se se afirmasse que os intestinos humanos têm normalmente algumas substâncias químicas se parecendo a vermes intestinais e que a introdução de um verme a partir do meio externo acelera apenas a manufatura de mais massa de tais substâncias. Como é sabido, os vermes intestinais, tais como os virus, só se reproduzem no corpo de um hóspede e não em meios artificiais. É, na verdade, evidente por si mesmo, que a fôlha de fumo contém alguma substância ou substâncias a partir das quais a molécula do virus pode ser construída, da mesma maneira como o intestino do homem contém substâncias, a partir das quais o corpo de um verme intestinal pode ser construído. Não há, porém,

dúvida alguma quanto ao fato de nem o virus, nem os vermes intestinais aparecerem, salvo se houver introdução dêles, a partir do exterior.

Isso é nada mais que a reafirmação da fórmula clássica: "omne vivum ex vivo".

Estudos sôbre os mecanismos químicos envolvidos no processo da reprodução dos virus, deverão lançar muita luz sôbre o problema da reprodução dos gens. Alguns autores foram tão longe que chegaram a sugerir que os virus nada mais são do que gens que se libertaram do esqueleto cromosômico, levando agora uma existência parasítica, se reproduzindo sem controle.

Isso pode ser ou não verdade; o certo é que no momento presente se trata apenas de uma hipótese gratuita. Devemos notar que embora os virus, como os gens, sejam núcleo-proteínas, os virus contêm ácido riboso-nucléico, enquanto os gens estão associados ao ácido timo-nucléico. Até que ponto é esta distinção importante, não sabemos. Estou, todavia, inclinado a ir mais longe que os citados autores, em outro aspecto do problema.

Parece-me que a propriedade de auto-reprodução que os virus e os gens possuem em comum é a propriedade mais fundamental da substância viva, propriedade que a distingue do não-vivo. No dia em que alguém tiver conseguido preparar uma substância se auto-reproduzindo, a partir de substâncias que não possuem essa propriedade, o problema da geração espontânea terá sido resolvido. Na verdade a forma ancestral mais primitiva, de todos os seres vivos, deverá ter sido alguma coisa semelhante a um virus, diferindo, porém, dos virus no seguinte ponto muito importante, a saber, que deve ter sido apta a sintetizar-se a si mesma a partir de substâncias inorgânicas em vez de viver como um parasita.

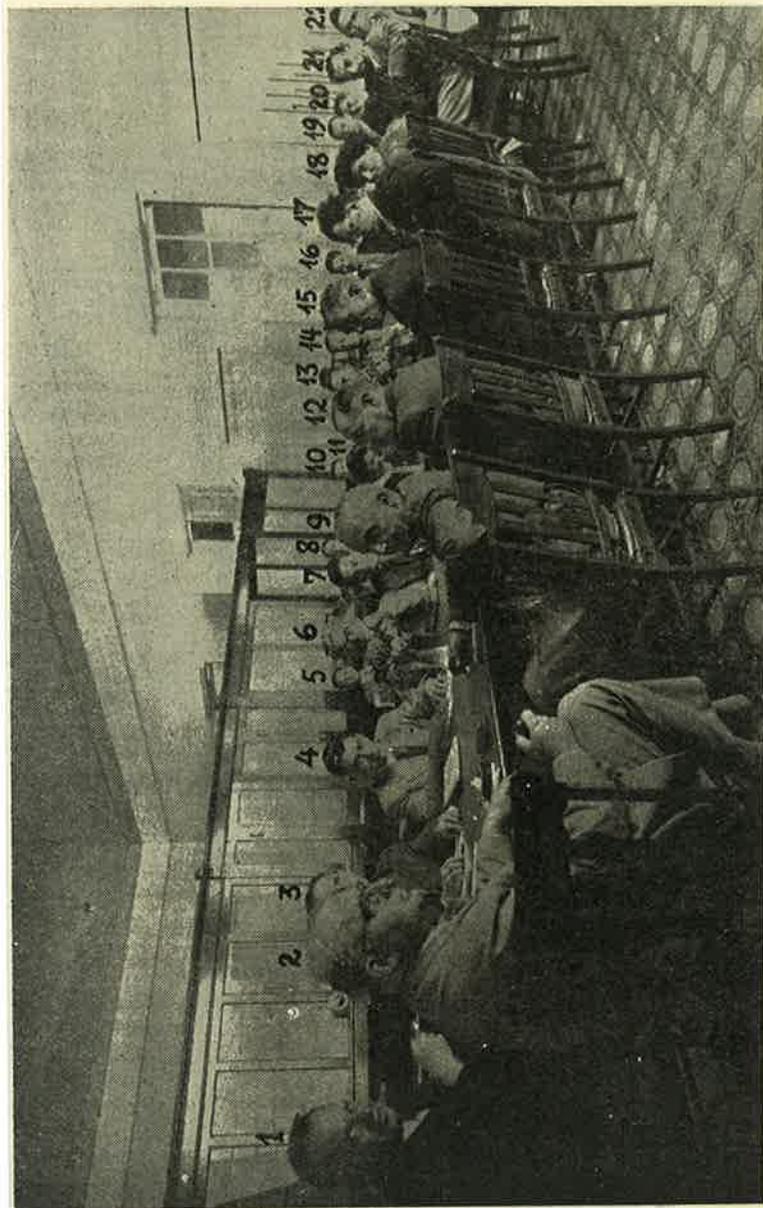
Uma substância se auto-reproduzindo, seja ela um virus ou um gen, exerce uma pressão no meio e tende a transformar todos os materiais susceptíveis do meio, nela própria. Isto é um corolário necessário da auto-reprodução e uma propriedade de toda matéria viva. Mudanças na estrutura de uma substância auto-reprodutora têm ainda outras consequências importantes.

Qualquer mudança num virus ou num gen que os priva de sua capacidade de reprodução os destrua como substância viva. Isso é, evidentemente, uma restrição muito severa quanto à liberdade das modificações que uma substância auto-reprodutiva pode suportar, sem se tornar, automaticamente, em substância não viva.

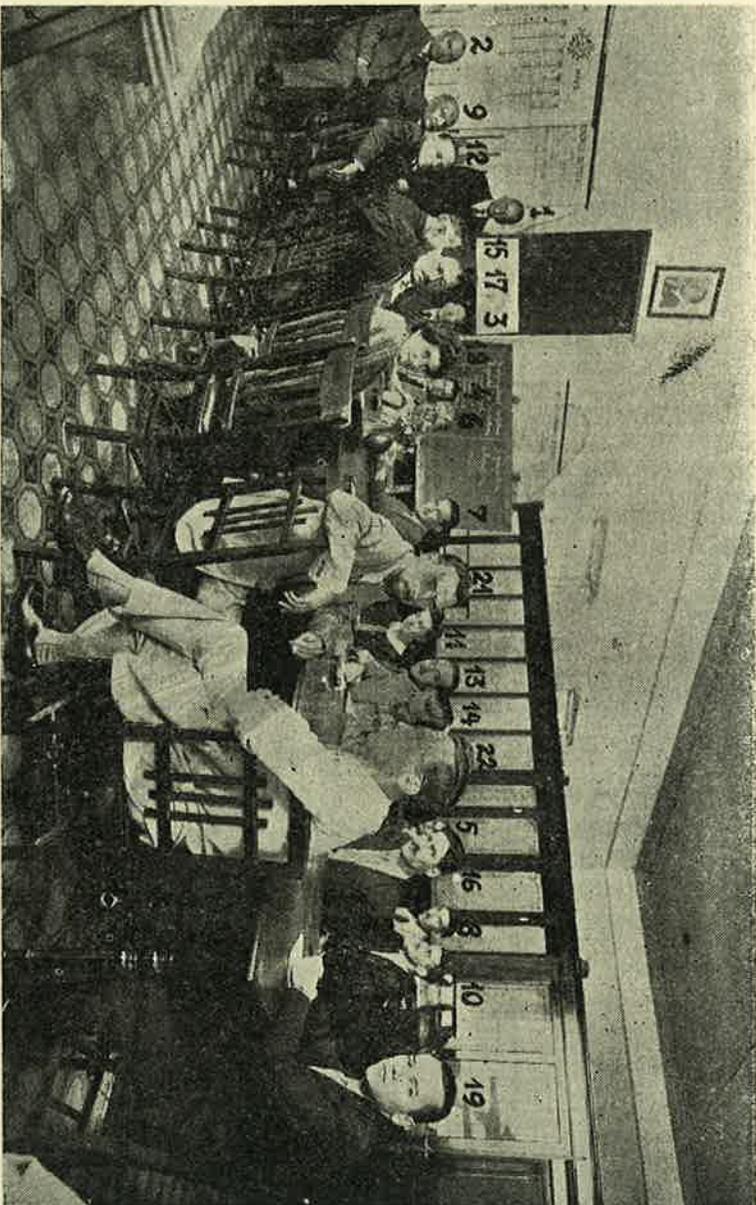
Se, por outro lado, uma mudança não priva a substância da capacidade de auto-reprodução, haverá duas ou mais substâncias auto-reprodutoras no mesmo meio.

Assim que isso acontecer, uma competição pelo "alimento", isto é, pelas substâncias do meio às quais podem ser impostos os padrões característicos de uma substância auto-reprodutora, segue-se, necessariamente.

A substância original e a substância modificada serão retidas ou eliminadas do meio segundo a capacidade que tiverem de transformar o "alimento" disponível. Isso é a essência do processo da seleção natural, que, como sabemos, é um dos agentes mais importantes, se não o mais importante, da evolução orgânica. O aparecimento de várias substâncias auto-reprodutoras significa, portanto, o começo do processo da evolução. A evolução torna o processo da auto-reprodução cada vez mais eficiente, no sentido de transformar cada vez mais substâncias do meio, susceptíveis de transformação em substâncias auto-reprodutoras. As mudanças consecutivas que um organismo atravessa não são sem ligação. Em primeiro lugar, todas elas são de um tipo que preserva a estrutura essencial à auto-reprodução e em segundo, são sempre tais, que não diminuem, pelo menos, a eficiência da auto-reprodução no meio existente (no entanto, se o meio se modifica, uma estrutura menos eficiente no passado, pode se tornar mais eficiente). Se me for permitido estabelecer uma proposição com sabor metafísico, direi que a propriedade essencial da matéria viva é acumular história e que este acúmulo de história começa sempre que aparece uma substância que se auto-reproduz. O esclarecimento dos mecanismos físico-químicos que servem de base ao processo de auto-reprodução, constitui talvez o problema máximo da fisiologia, da genética e, numa palavra, da biologia moderna.



1 - Dr. T. Dobzhansky, 2 - Dr. F. G. Brieger, 3 - Dr. W. R. Accorsi, 4 - Dr. E. A. Graner, 5 - Dr. R. Kalckmann, 6 - Dr. S. T. Piza, 7 - Dr. Pavan, 8 - Dr. D. Accorsi, 9 - Dr. J. Melo Morais, 10 - Dr. T. Mendes, 11 - Dra. Candida H. T. Mendes, 12 - Dr. A. Dreyfus, 13 - Dr. C. T. Mendes, 14 - Dr. C. A. Krug, 15 - Dr. N. Athanassof, 16 - Dr. O. Bacchi, 17 - Dr. G. Schreiber, 18 - Snra. Schreiber, 19 - Dr. A. J. T. Mendes, 20 - Dr. G. O. Addison, 21 - Dr. A. P. Torres, 22 - Dr. R. Forster.



1 - Dr. T. Dobzhansky. 2 - Dr. F. G. Brieger. 3 - Dr. W. R. Accorsi. 4 - Dr. E. A. Graner. 5 - Dr. R. Kalckmann. 6 - Dr. S. T. Piza. 7 - Dr. Pavan. 8 - Dr. D. Accorsi. 9 - Dr. J. Melo Moraes. 10 - Dr. T. Mendes. 11 - Dra. Candida H. T. Mendes. 12 - Dr. A. Dreyfus. 13 - Dr. C. T. Mendes. 14 - Dr. C. A. Krug. 15 - Dr. N. Athanassof. 16 - Dr. O. Bacchi. 17 - Dr. G. Schreiber. 18 - Sra. Schreiber. 19 - Dr. A. J. T. Mendes. 20 - Dr. G. O. Addison. 21 - Dr. A. P. Torres. 22 - Dr. R. Forster.