

REVISTA DE AGRICULTURA

Diretor responsável: Prof. Salvador de Toledo Piza Junior

DIRETORES:

Prof. Octavio Domingues † Prof. N. Athanassof (1926-1955)
Prof. Philippe Westin C. de † Prof. Carlos Teixeira Mendes (1931-
Vasconcellos 1950)

Secretário: Dr. Lulz Gonzaga E. Lordello

VOL. XXXVII

SETEMBRO - 1962

N. 3

CONSIDERAÇÕES EM TÔRNO DO CÓDIGO GENÉTICO

S. DE TOLEDO PIZA JR.

Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz"
Universidade de S. Paulo — Piracicaba

Cientistas americanos e europeus estão grandemente empenhados na elaboração de uma teoria que substitua a teoria do gen conta-de-rosário, que como se sabe, desmoronou-se ante os resultados alcançados com o emprêgo da microscopia eletrônica e de refinados métodos microquímicos no estudo dos cromossômios.

Apenas nascida, toma vulto, rapidamente, a teoria do "código genético", segundo a qual, o RNA, servindo de mensageiro, transmite aos ribossômios a informação veiculada pelo DNA dos cromossômios, para que aquelas minúsculas estruturas citoplasmáticas possam elaborar específicas proteínas.

Expliquemos em que consiste tudo isso.

De conformidade com dados experimentais considerados muito bons pela unanimidade dos cientistas, o ácido desoxirribonucléico (DNA) dos cromossômios é o responsável pela transmissão daquilo que a moderna literatura vem designando por "recado genético". Ninguém sabe como as moléculas desse DNA se relacionam entre si e com outras substâncias, para formar o corpo dos cromossômios. A única coisa que se sabe é que esse complexo orgânico se encontra ao longo dos cromossômios, estendendo-se de uma extremidade a outra. Sabe-se mais, ser êle o mesmo em tôdas as células do organismo, porém diferente em distintas espécies.

Conforme pretendem J. D. WATSON & F. H. C. CRICK, desde 1953, a molécula de DNA é constituída por dois fios paralelos e torcidos em dúplici hélice, formados por um fosfato e um açúcar chamado desoxirribose, que se repetem, um grande número de vezes, alternadamente, sendo que a cada elo da cadeia representado pelo açúcar prende-se uma base da purina ou da pirimidina, que se liga à base correspondente da outra série. As bases purínicas são a adenina e a guanina e as pirimidínicas, a timina e a citosina e a união é sempre da adenina com a timina e da guanina com a citosina. Respeitada essa condição, a ordem das bases pode ser qualquer.

Os especialistas consideram diferentes os DNAs, que, formados das mesmas bases, têm-nas em diferentes sequências. Se, pois, for a sequência, que realmente marque a diferença entre dois ou mais DNAs providos das mesmas bases, é justo seja ela considerada como a mesma em todos os cromossômios de um mesmo organismo. Mas, nesse particular, nada de positivo se sabe ainda. Estamos em pleno terreno das hipóteses. O que de fato sabemos é que a relação entre os pares de bases é diferente em distintas espécies, sendo, pois, específica. Constatou-se, realmente, que dividindo-se adenina mais timina por guanina mais citosina, os valores obtidos são, por exemplo, 1 para a *Escherichia coli*, 4 para o *Micrococcus lysodockticus* e 1,3 para a glândula timo de bezerras. Parece certo que a mesma relação pode corresponder a diferentes sequências, o que tem grande importância para a discussão das mutações na teoria de hereditariedade que ora se constroi.

Como se sabe, a teoria do gen-partícula nasceu do fato dos cromossômios desempenharem na hereditariedade diferentes funções específicas, cada uma das quais podendo mutar sem afetar qualquer das outras. Por exemplo: um cromossômio que desempenhe um papel específico no sentido de condicionar uma determinada coloração dos olhos e ao mesmo tempo uma certa forma das asas, pode sofrer uma mutação que afete apenas uma dessas funções, permanecendo a outra inalterada. Isso levou os geneticistas a concluir que os gens responsáveis pelos caracteres que assim se comportavam não poderiam deixar de ser entidades por seu turno independentes (PIZA 1961). Mas agora, que os cientistas se convenceram da inexistência de gens corpusculares, estão grandemente interessados na elaboração de uma genética sem gens, inteiramente baseada na composição química dos cromossômios (MC ELROY, 1961). Começaram por atribuir ao DNA o papel antes conferi-

do aos gens. Fácil seria a tarefa, se houvessem descoberto nos cromossômios um elevado número de distintos DNAs, que pudessem funcionar como unidades genéticas diferentes. Isso, porém, não foi conseguido. Pelo contrário, no material até agora estudado tem-se constatado ser o mesmo o DNA nos cromossômios de tôdas as partes do corpo e dessa maneira torna-se impossível estabelecer qualquer relação direta entre DNA e gen. Foi então que chegaram ao conceito de “alfabeto genético”: a mutação seria uma alteração na ordem dos pares de bases na dúplice hélice que representa, no esquema de WATSON & CRICK, a molécula de DNA. Sendo apenas quatro as bases presentes, o alfabeto genético só conta quatro letras. Porém, como essas “letras” se repetem inúmeras vezes ao longo da cadeia por elas formada, a variedade de sequências diferentes em cada segmento de quatro bases proporcionará à molécula considerada como um todo, um número praticamente ilimitado de combinações.

Chamam-se nucleotídeos as unidades formadas pelo açúcar, pela base nitrogenada e pelo fósforo, que se sucedem ao longo da molécula do ácido nucléico. Se o açúcar for a ribose e não a desoxirribose e se uma das 4 bases for substituída por uma base diferente, como por exemplo, a timina pelo uracil, é claro que o ácido nucléico resultante passa a ser outro (A. ribonucleico). Entretanto, não são deste tipo as diferenças que separam as espécies animais. O ácido nucléico até aqui encontrado tem sido sempre o DNA. Porisso, se os cientistas estiverem certos ao atribuir ao DNA a responsabilidade nos fenômenos de herança biológica, a mutação — agente principal da evolução — deve mesmo ser devida a uma redistribuição dos nucleotídeos na molécula do ácido desoxirribonucleico. Numa sequência o DNA produz um caráter, noutra, um alelo desse caráter. Um caráter do qual se conheçam n formas alélicas deve ser condicionado por n distintas configurações.

O conceito de “alfabeto genético” não pode ainda ser considerado uma teoria de hereditariedade, porque a hipótese fundamental, ou seja, a reconfiguração da molécula de DNA, não foi ainda demonstrada. Não se sabe, de fato, em que sequência se encontram os nucleotídeos no DNA dos cromossômios e muito menos, se essa sequência varia de conformidade com as exigências de uma teoria de hereditariedade que nela se baseie.

A genética clássica, a despeito do gigantesco progresso alcançado principalmente no decurso das últimas décadas do seu desenvolvimento, não conseguiu estabelecer em bases acei-

táveis, as relações dos gens com os chamados produtos gênicos. Hipóteses e teorias, as mais das vezes engenhosas, não faltaram. Porém, a maneira dos gens intervirem nos processos que se desenrolam no organismo e de que resulta a sua caracterização, passou a constituir um problema para o futuro. Entretanto, a genética sem gens pretende começar por aí. Explicar como possa o organismo elaborar proteínas específicas segundo a informação trazida pelos cromossômios, constitui o objetivo da teoria do "código genético" que vem sendo trabalhada nestes últimos anos. Vejamos o que pretende essa teoria.

Começa por atribuir a partículas submicroscópicas do citoplasma, hoje designadas por **ribossômios**, a faculdade de promover a síntese das proteínas da célula. Essas organelas, conforme se sabe, são constituídas por uma proteína associada ao ácido ribonucléico (RNA), cuja molécula difere da molécula do DNA, por ser formada por apenas um fio, por ter ribose ($C^5H^{10}O^5$) em lugar de desoxirribose (uma pentose com um átomo de oxigênio a menos, $C^5H^{10}O^4$) e por ter uracil em lugar de timina.

Se a função dos ribossômios é sintetizar proteínas, neles se deve desenvolver o mecanismo que reuna, numa ordem definida, alguns dos aminoácidos existentes no citoplasma celular (cerca de 20), dando assim formação a diferentes moléculas protéicas.

O mecanismo referido seria o seguinte, segundo se pode ler em excelente artigo de HURWITZ & FURTH (1962):

Um aminoácido, sob a ação de um ênzimo específico, associa-se ao trifosfato de adenosina (ATP), substância fortemente energética, e dessa maneira se torna ativo. Nessas condições, o aminoácido se une a uma sorte de RNA conhecida por "RNA-portador" (transfer-RNA) que lhe é específica e que o conduz para o ribossômio. Aí, diferentes aminoácidos, trazidos da mesma maneira, são reunidos em determinada sequência, para constituir distintas proteínas. Feito isso, os RNA-portadores, libertam-se, para reiniciarem a mesma atividade.

Ficou estabelecido por ensaios efetuados *in vitro*, que um único ênzimo denominado RNA-polimêrase promove a síntese do ácido ribonucléico, incorporando na cadeia os quatro nucleotídeos que a constituem, se estes se apresentarem associados ao trifosfato de adenosina que fornece a energia utilizada nas reações e de um modo muito mais ativo se no meio se encontrar algum RNA ("primer"). Demonstrou-se, além disso, que

o DNA, não só funciona como ativador da síntese do RNA, como influi de maneira direta na sequência dos nucleotídeos na molécula sintetizada. Assim, se se emprega DNA proveniente de *Escherichia coli*, a relação das bases na molécula de RNA é 1, tal como no DNA; se se utiliza DNA oriundo da glândula timo do bezerro, a relação é 1,3.

A influência específica do ativador sobre o produto sintetizado aparece clara quando se empregam polímeros sintéticos de DNA no meio em que se encontram as quatro bases do RNA (adenina, guanina, uracil e citosina). Se o polímero do DNA empregado contiver apenas timina, o polímero de RNA resultante conterá somente adenina, que é o complemento ordinário da timina; se se usar como ativador um copolímero de DNA formado por adenina e timina regularmente alternadas, o copolímero de RNA sintetizado exibirá uma série por seu turno regularmente alternada, de uracil e adenina.

De posse dessas interessantes e expressivas informações passaram os biólogos a admitir a existência na célula de um mecanismo regulador, de conformidade com o qual o DNA determina a sequência dos nucleotídeos na molécula de RNA e esta determina a sequência dos aminoácidos na molécula de proteína.

Eis aí a teoria do código genético: os cromossômios são portadores de uma mensagem escrita no alfabeto de quatro letras do DNA que os constitui, passa essa mensagem ao RNA, o qual, de conformidade com ela, determina a síntese desta ou daquela proteína.

A teoria do código genético assim esboçada esbarra em grandes dificuldades, que poderão destruí-la ainda no berço. Por exemplo, a hipótese da existência na célula de tantos RNA-portadores diferentes, quantos sejam os aminoácidos a transportar, permite estabelecer sérias restrições, aliás do mesmo tipo daquelas que contribuíram para aniquilar a teoria do gen. Como se sabe, a genética clássica admitia que todos os gens se encontrassem em todas as células do corpo, consequência natural de sua distribuição linear ao longo dos cromossômios. Mas como os gens responsáveis pela caracterização dos olhos, digamos, de um inseto, nada têm de específico a fazer nas asas, a genética, com meia dúzia de palavras, resolveu esse impasse, postulando que onde quer que os gens nada de específico tivessem a desempenhar com relação a determinado caráter, aí eles guardariam repouso. Por conseguinte, os "gens de olhos" re-

pousariam nos esbôços formadores de asas e os "gens de asas" nos esbôços de olhos.

Na teoria do código genético ressurgem as mesmas dificuldades. Sendo os cromossômios sempre os mesmos em tôdas as células do organismo que se desenvolve, segue-se que a sequência dos nucleotídeos nas moléculas do DNA que os constituem, é sempre a mesma. Dêsse modo, as moléculas de RNA serão, por seu turno, as mesmas, em tôda parte, isso acontecendo também às proteínas sintetizadas nos ribossômios. Se, pois, caracteres diferentes dependerem de proteínas diferentes (ênzimos), sômente algumas proteínas entrarão em atividade em cada esbôço embrionário, permanecendo as outras em repouso. Ou então os cromossômios, com a capacidade de produzir tôdas as proteínas de que o organismo precisa, irá produzindo aqui umas ali outras, de acôrdo com as necessidades. De um jeito ou de outro, têm-se que admitir na célula a existência de um selecionador que determine a proteína a ser produzida ou utilizada. Êsse selecionador seria o substrato.

A questão fica bem mais clara quando discutida com apenas um cromossômio. Suponhamos, então, um cromossômio de uma mosca, que tenha papel genético a desempenhar nos olhos, nas asas, nas antenas e nas patas. Suponhamos mais, que cada caráter dependa de uma proteína específica (proteína o, proteína a, proteína an e proteína p). Mas, encontrando-se êsse cromossômio em tôdas as partes do corpo e sendo em tôdas igualmente ativo, segue-se que êle produzirá as quatro proteínas onde quer que se ache no organismo que se desenvolve. Entretanto, as células dos discos imaginais formadores de olhos não têm em que empregar proteínas especificamente destinadas a trabalhar em asas, em antenas ou em patas, o mesmo se passando nos outros discos imaginais. Dizer-se que em cada disco só entra em atividade a parte do cromossômio incumbida da elaboração de uma das proteínas (ênzimos), ficando as demais em repouso, é reconhecer em cada tipo de célula um ativador (substrato) diferente, de que a teoria não dá conta. E', além disso, reconhecer que o cromossômio, estruturado da mesma maneira ao longo de todo o seu comprimento, possa trabalhar por partes, ponto êste que muito cooperou para a ruína da teoria do gen. Além disso, implica em aceitar a primazia do citoplasma na elaboração dos caracteres do organismo, como pretende PIZA (1941), pois a êle cabe convocar os elementos que devem entrar em ação em cada parte do embrião.

Uma outra dificuldade, não menos séria, é a seguinte: a genética exige que o cromossômio em questão desenvolva qua-

tro distintas atividades específicas, respetivamente, nos discos imaginiais de olhos, de asas, de antenas e de patas. A teoria do código genético relaciona cada atividade a uma proteína e cada proteína a uma determinada sequência dos nucleotídeos nas moléculas de DNA que constituem o cromossômio, ou seja, a uma única mensagem. Por conseguinte, o mesmo cromossômio deverá ser portador de quatro distintas mensagens, o que está em desacôrdo com a hipótese fundamental, segundo a qual a sequência das bases é a mesma em todos os cromossômios de uma mesma espécie.

Tôda a questão se resume no seguinte: a mensagem levada pelo cromossômio a tôdas as células do corpo é a mesma e como células diferentes produzem proteínas diferentes, segue-se que a síntese das proteínas independe da mensagem. O cromossômio se apresenta assim como uma entidade secundária e inteiramente passiva, onde os elementos ativos da célula vão selecionar segmentos constituídos por três ou quatro nucleotídeos cuja sequência convenha à síntese de determinados produtos. Eis aí o que se pode chamar genética às avessas.

De mais a mais, a teoria reconhece a existência na célula de diferentes RNAs-portadores (um para cada aminoácido a transportar), que considera préformados. Também não dá conta da formação dos ênzimos que promovem a união do ATP com os aminoácidos.

As dificuldades insuperáveis com que se defronta a teoria do código genético resultam, a meu ver, da associação do geneticista com o bioquímico e isso porque o primeiro é pouco versado em bioquímica e o segundo pouco entende de genética. Não fôra assim e já se teria adotado a teoria do cromossômio-uniidade que explica a participação dos cromossômios nos fenômenos hereditários, sem apelar para uma reestruturação molecular. (PIZA 1941, 1947, 1951). A adaptação do cromossômio a diferentes funções é global e não implica em alteração da sequência das bases do DNA que o constitui. O cromossômio se determina com a célula em que se encontra para ser aqui um cromossômio de olho, ali um cromossômio de antena, acolá um cromossômio de pata ou de asa. A maneira dêle atuar tem sido, repetidas vezes, comparada à produção de anticorpos pelas células sucetíveis. Assim como um leucócito, num meio contendo o antígeno **A**, elabora o anticorpo **a** e num meio contendo **B** ou **C** produz respetivamente **b** ou **c**, também um cromossômio no disco imaginal de olho contribui de modo específico para a

caracterização de ôlho e num disco de asa, para a caracterização da asa (PIZA, 1959, 1962). E isso de pleno acôrdo com os dados da embriologia experimental.

LITERATURA CITADA

- HURWITZ, J. & J. J. FURTH, 1962 — Messenger RNA. *Scientif. American*, 206 (2): 41-49.
- MC ELROY, W. D., 1961 — *Cellular Biology and Biochemistry*, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 120 p.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1941 — O citoplasma e o núcleo no desenvolvimento e na hereditariedade, Piracicaba, 146 p.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1947 — Dissecando o gen. *An. Esc. Sup. Agric. "Luiz de Queiroz"* 4: 101-167.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1951 — A agonia do gen. *An. Esc. Sup. Agric. "Luiz de Queiroz"* 8: 433-636.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1959 — Genética sem gens. *Actas y trabajos del Primer Congr. Sudameric. de Zool. T. V*: 325-333.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1961 — Porque gen? *Rev. de Agric. Piracicaba*, 36 (1): 1-6.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1962 — Chromosomes at work in Heredity. *Rev. de Agric. Piracicaba*, 37 (2): 105-106.
- WATSON, J. D. & F. H. C. CRICK (1953) — The structure of DNA. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 18: 123-131.