

PAPEL DOS CROMOSSÔMIOS NA HEREDITARIEDADE *

S. DE TOLEDO PIZA JR.

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

Parece, afinal, chegado o momento de se pensar, no campo da genética, em termos diferentes, abrindo mão, de uma vez para sempre, da idéia arcáica de corpúsculos independentes alinhados nos cromossômios como as contas de um rosário.

Entidades materiais discretas individualmente responsabilizáveis pelos chamados caracteres hereditários não funcionaram com DARWIN (1868), nem com DE VRIES (1889), nem com WEISMANN (1892, 1913), com ninguém. Partículas dotadas da faculdade de auto-síntese, passando de célula a célula sem sofrer qualquer modificação estrutural, para entrar em atividade específica em determinada parte do corpo, não resistiram à crítica nem mesmo nas mãos de MORGAN, de STURTEVANT, de BRIDGES, de MULLER e de tantos outros.

Sentindo que o gen conta-de-rosário de fato não funciona, geneticistas há, que afirmam, ao discutir o assunto, que o chamado gen de MORGAN há muito deixou de existir. Ninguém mais aceita a idéia de organelas submicroscópicas alinhadas nos cromossômios, dizem. E acrescentam: hoje sabemos muito bem que a "informação genética" é dada pelo ácido desoxirribonuclêico, o principal constituinte do corpo dos cromossômios.

Ao ouvir semelhante sentença fica-se pensando que a Genética, ao colocar o DNA no pedestal até então ocupado pela proteína, encontrou o rumo certo que a levaria à formulação de uma teoria de hereditariedade menos física e mais fisioló-

(*) O presente artigo foi rejeitado, por razões óbvias, pela revista "Ciência e Cultura", órgão oficial da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (S.B.P.C.), de que o A. é membro. Entregue em 19-11-62, sai agora sem qualquer modificação.

gica, de pleno acôrdo com as últimas conquistas das ciências. Mas, quando se vai analisar o novo conceito do gen, a primeira coisa que se nota é que não há certeza nos arraiais da Genética de que o DNA seja mesmo a "substância hereditária" por excelência. Transferir da proteína para o ácido desoxirribonucléico o papel de transmitir o "recado" genético, é despir um santo para vestir outro. Se os cromossômios são nucleoproteína, porque considerar apenas uma das partes desse complexo como sendo a responsável pela informação genética? Não seria pelo menos mais prudente atribuir esse papel ao cromossômio todo? Aliás, num trabalho muito recente em que cromossômios não fixados foram tratados por desoxirribonuclêase, ou seja, pelo ênzimo específico que arrasta o DNA, BERWIND P. KAUFMANN e colaboradores (1959) chegaram à conclusão que o DNA não pode responsabilizar-se sozinho pela preservação da integridade estrutural dos cromossômios. SERRA (1959) afirma que a opinião segundo a qual o DNA é a única substância genética é tão inadmissível como a opinião que considera as proteínas como sendo, por sua vez, o único material genético do organismo. Se for para escolher entre êsses constituintes do cromossômio, a nossa preferência deve ser para as proteínas, pois essas substâncias essenciais estão sempre presentes, ao passo que o DNA, conforme observaram MARSHAK & MARSHAK (1955, 1956) e IMMERS (1957) em certos Equinodermas, nem sempre pode ser constatado, fato aliás assinalado por SERRA & LOPES (1945) em oócitos de Moluscos, cerca de dez anos antes. Também a presença do DNA no citoplasma em alguns períodos da atividade celular levamos a admitir na célula a existência de ácido dextrorribonucléico substituindo de função genética.

Embora a genética clássica jamais tivesse conseguido explicar o mecanismo da duplicação da substância gênica após a divisão dos cromossômios, podíamos imaginar que isso se desse como se os gens fossem microorganismos capazes de se utilizar de material diferente oferecido pela célula e com êle elaborar a sua própria substância. Aliás, essa possibilidade se acha contida na definição de gen, pois desde muito se vem considerando os corpúsculos da hereditariedade como sendo formados por ínfimas porções de "matéria viva". Mas, se a moderna tendência de se atribuir ao DNA o papel antes atribuído ao gen consolidar-se, então adquiriremos a certeza de que o material incumbido da "informação genética" não se produz a si próprio, pois, ao contrário do que se supunha passar-

se com o gen, não mais se pode atribuir a principal função da matéria viva, isto é, a faculdade de auto-elaboração, a uma substância bruta como é o ácido desoxirribonucléico.

Replicar-se não significa viver. Dizemos que uma molécula replica-se, quando uma entidade viva, dela se servindo como de um simples modelo, estrutura novas moléculas. A célula, pois, como verdadeira fábrica, é que produz as novas moléculas de DNA e bem assim de RNA, de proteínas, de glúcides, de lípidos ou seja lá do que for. Se as moléculas de DNA acham-se associadas a moléculas de proteína, não vejo motivo sério para confiar o "recado" a êste ou aquêlo componente dos cromossômios. Se êsses organóides são nucleoproteínas, o mais certo, parece-me, é atribuir ao complexo todo e não a uma de suas partes, o papel que desempenham na hereditariedade. Ainda mais que a ação do DNA na síntese das proteínas não está perfeitamente esclarecida, havendo quem duvide do mecanismo proposto, pelo menos em certos casos. (Discussão em BRACHET 1957).

Se a transferência da responsabilidade genética para o DNA ao menos acabasse com a conta-de-rosário, valia a pena adotar a nova situação como hipótese de trabalho. Mas isso não acontece. O rosário continua como nos melhores tempos do Morganismo. O cromossômio deixou apenas de ser um rosário de gens, para tornar-se um rosário de moléculas de ácido desoxirribonucléico ou de nucleotídeos e no mais, tudo como dantes: ordem linear, "crossing-over", inversão, efeito de posição etc.

Não é, pois, verdade, que o conceito de gen-partícula tenha deixado de existir, como afirmam alguns. A genética, ainda agora, é genética de partículas. Só que as partículas, que antes se chamavam "gens" e gozavam, por definição, das propriedades essenciais dos seres vivos, passaram a ser moléculas de ácido nucléico ou meros segmentos moleculares. Degradaram-se: deixaram de ser uma entidade dotada de vida, para se constituírem em simples matéria bruta.

Repitamos e frizemos: A genética dos nossos dias, tal como se encontra nos livros, tal como é lecionada, tal como figura nos congressos, tal como se ouve em conferências e tal como entra nos métodos empregados para o melhoramento de plantas e animais, é, *ipsis litteris*, a genética de MORGAN e seus colaboradores. WADDINGTON em 1950, DOBZHANSKY em 1955 ou SWANSON em 1957, não se afastaram uma linha sequer do mais puro e clássico Morganismo. Enquanto isso, ge-

neticistas, bioquímicos e virologistas se empenham em profundos e meticulosos estudos, visando descobrir a composição do gen. Os resultados a que chegaram não conseguiram alterar em seus fundamentos a genética morganiana, porque esta se baseia em elementos morfológicos e não químicos. Descubram os pesquisadores que o gen é constituído de proteína, de ácido desoxirribonucleico ou simplesmente ribonucleico, de nucleoproteína ou do que quer que seja, nem porisso deixará o cromonema, isto é, o cromossômio na sua expressão mais simples, de ser um rosário de entidades corpusculares, diferentes umas das outras.

No tempo de MORGAN o gen era protéico. Veio depois e tomou vulto, a hipótese de que o gen era ácido nucleico. Tudo parecia indicar fôsse o DNA a substância hereditária. A bioquímica dos vírus corroborava essa opinião, pois o DNA era apontado como sendo o responsável pela multiplicação das partículas de vírus nas células inoculadas. O estudo dos fagos cada vez mais firmava o conceito de "gen-DNA". Até a estrutura da molécula em dúlice cadeia helicoidal proposta por WATSON & CRICK (1953) parecia oferecer as condições requeridas para que uma substância pudesse exercer as atividades atribuídas aos gens.

Logo, porém, começaram a surgir dificuldades. As voltas que uma das cadeias de polinucleotídeos dava em torno da outra, no modelo de WATSON-CRICK, constituíam um obstáculo à livre separação, o que mereceu da parte de DELBRUCK & STENT (1957) ampla discussão. Esses autores chegaram a afirmar que nenhuma conclusão definitiva se poderia tirar relativamente à replicação da molécula de DNA. Também o fato do RNA ocupar o lugar do DNA no vírus do mosaico do fumo e em vírus de animais, tira ao DNA a exclusividade do papel que lhe é atribuído em hereditariedade. Aliás, segundo DUNN & SMITH (ref. in BRACHET 1957), a substituição de timina por 6-metilaminopurina na molécula de DNA é irreconciliável com o esquema de WATSON-CRICK (1953). Do mesmo modo, a descoberta por SINHEIMER (1959), de DNA em cadeia simples, põe um paradeiro ao modelo que já se generalizava. Enquanto tudo isso acontece, a genética, como fenômeno biológico, continua distribuindo pelos descendentes o patrimônio hereditário dos ancestrais, próximos ou remotos, de conformidade com as leis descobertas pelo frade GREGÓRIO MENDEL, no ano de 1865, nos modestos canteiros do convento da pequena cidade austríaca de Bruenn.

A Genética padece de um mal que nada tem que ver com a composição química do gen. A sua enfermidade é a mesma que liquidou com as gêmulas de DARWIN, os pângenes de DE VRIES e os bióforos de WEISMANN: a subdivisão do substrato material da hereditariedade em tantas unidades específicas, quantos os caracteres a determinar no organismo. Da composição química das partículas não é preciso cogitar, pois isso não influi no mecanismo da herança que se procura explicar.

O conceito de gens independentes alinhados nos cromossômios, individualmente delimitados ou sem qualquer solução de continuidade, precisa mudar. A Embriologia Experimental, que MORGAN, aliás, conhecia muito bem, permite colocar o problema da hereditariedade em termos bem diferentes: Os cromossômios, no decurso do desenvolvimento do organismo, diferenciam-se como qualquer outra parte das células e assim, de conformidade com o rumo tomado por estas, acabam se especializando para o desempenho de determinadas funções e desse modo exercem o seu papel genético trabalhando como um verdadeiro todo. Enquanto um cromossômio, funcionando como unidade, coopera para a produção de determinado caráter em certa parte do corpo, outra cópia desse mesmo cromossômio, em outra parte do corpo, coopera, nas mesmas condições, para a produção de outro caráter.

Considera-se estabelecido pela observação e pela experiência, que os cromossômios, individualmente considerados, desempenham papel específico na transmissão dos caracteres hereditários. Isso quer dizer que cada cromossômio tem uma atribuição bem definida, diferente da que cabe a qualquer dos outros. Se a intervenção de um dado cromossômio se fizesse sentir sobre um apenas dos chamados caracteres mendelianos, o problema seria muito simples e não comportaria discussão. Mas acontece que cada cromossômio exerce diversas atividades específicas na elaboração dos caracteres do indivíduo, umas nas asas, outras nas patas, outras nos olhos ou em qualquer outro órgão. Acontece ainda, que essas atividades se exercem independentemente uma das outras, o que levou os geneticistas a pensar na existência de subunidades funcionalmente distintas, atuando cada qual por sua vez e sem qualquer interferência no trabalho de suas congêneres. Como se sabe, essas subunidades constituem o que hoje se designa pela denominação de gens.

O raciocínio parecia ser o único compatível com os fatos e

a teoria do gen corpuscular parecia porisso bem fundamentada. Funções diferentes eram atribuídas a partículas diferentes. Um cromossômio individualmente responsabilizado por cinco ou seis caracteres era considerado como sendo portador de um número correspondente de gens. Assim, na **Drosophila**, o organismo mais estudado do ponto de vista genético, conseguiu-se atribuir a cada uma das sortes de cromossômios, dezenas de gens diferentes. O cromossômio II, por exemplo, além de muitos outros, possui os gens **aristales**, com função nas antenas, supressor da arista; o gen **dachs**, com função nas patas, dando-lhes o caráter "basset"; o gen **black**, com função no tegumento, responsável pela côr preta do corpo; o gen **vestigial**, operando nas asas, para reduzi-las a meros vestígios; o gen **purple**, com função nos olhos, dando-lhes a côr purpúrea.

Sabe-se perfeitamente — e isso já se conhecia no tempo de MORGAN — que as diferentes partes do corpo do adulto (antenas, olhos, etc.) acham-se, como tais, determinadas em estruturas ainda não diferenciadas do organismo da larva, conhecidas por **discos imaginais**. Assim, aquilo que na anatomia da larva corresponde aos futuros olhos do adulto, ao se desenvolver, na metamorfose, outra coisa não produz senão olhos. O mesmo se dá com os demais discos: discos de antenas produzem antenas, discos de asas produzem asas e discos de patas produzem patas.

Cabe agora uma pergunta. Se uma estrutura embrionária se determina no sentido de produzir asas e nada mais, que fazem nessa estrutura os gens destinados a trabalhar nas patas, nas antenas ou nos olhos? A resposta a essa pergunta, seria: os gens sendo como são, específicos, nada têm que fazer nas estruturas que não lhes cabe caracterizar e por conseguinte a um gen que se destina a colorir os olhos nada compete realizar nas asas, nas patas, no abdomen ou na genitália, a menos que se trate de gen pleiotrópico. E tanto é verdade que os gens nada de particular realizam nos órgãos diferentes daquele a que se destinam de modo especial, que um determinado gen se manifesta da mesma maneira e com igual intensidade em presença de qualquer dos alelos dos que com êle se encontram no mesmo cromossômio. Aliás, é exatamente nisso que consiste a independência dos gens.

Mas se as coisas se passam realmente assim, fica destituída de qualquer significação a existência de "gens de olho" nos esboços de asas ou de patas, ou a presença de "gens de patas" nos tecidos que se destinam a formar olhos ou antenas.

Felizmente, essa verdadeira incongruência nascida da idéia de que, em virtude da divisão equacional dos cromossômios, todos os gens se encontram em tôdas as células do organismo, foi abolida na "genética sem gen", pois conforme veremos, as coisas, na verdade, se passam de maneira diferente.

De fato, não existe gen corpuscular. Os cromossômios, por conseguinte, funcionam como verdadeiras unidades e não por intermédio de subunidades, pois estas não existem e, à luz dos conhecimentos atuais, nem mesmo como hipótese se justificariam (GOLDSCHMIDT, 1938, 1940, 1957; PIZA 1930, 1941, 1947, 1951, 1956, 1958a, 1958b).

O que na realidade se passa é o seguinte :

O cromossômio, como parte integrante da célula embrionária, sofre com esta o processo fisiológico da determinação. Os primeiros blastômeros e as células dos primeiros estádios embrionários são em geral dotados de potencialidade versátil, podendo originar mais tarde qualquer dos tipos diferenciados de elementos anatómicos do organismo (glandulares, nervos, musculares, etc.). Antes disso, porém, num embrião ainda novo, estabelecem-se áreas de valor prospectivo ainda não fixado pela determinação. E' assim, que na topografia do embrião se assinalam áreas presuntivas de olhos, de patas anteriores, de patas posteriores, de ventosas, de brânquias, etc. (em anfíbios). Dessas áreas, no desenvolvimento normal, nascerão os órgãos respectivos. Porém, transplantando-se tecido de uma área para outra, êsse tecido, que na situação original formaria o órgão esperado, na nova situação dará origem ao órgão que aí costuma desenvolver-se, o que demonstra a versatilidade dos tecidos nessa fase inicial da embriogênese. Dentro em pouco, porém, as cousas começam a mudar e as áreas embrionárias vão cada vez mais restringindo a sua potência e se determinando de modo definitivo. Adquirida a determinação, cada esboço, mesmo que transplantado para regiões diferentes do corpo do embrião, dará formação aos órgãos que formaria se fôsse mantido em sua situação normal. Para onde quer que seja levado, germe de olho dará olho, germe de pata dará pata e germe de cauda dará cauda, o que não acontecia antes da determinação. Os últimos elementos a receber a determinação em caráter definitivo são as células formadoras dos diferentes tecidos de cada órgão particular (Para bibliografia HUXLEY & DE BERR 1934, RAVEN 1954).

Pois bem, a determinação é um processo que interessa a célula toda. Citoplasma e núcleo, influenciando-se mutua-

mente, são atingidas, como sistema, pelos fatores da determinação, modificando-se, um e outro, na fase de diferenciação. Por isso, citoplasma e núcleo de uma célula glandular diferem fundamentalmente de citoplasma e núcleo de uma célula nervosa, como se pode constatar comparando uma célula do cérebro de uma larva de **Drosophila** com uma célula da glândula salivar. O mesmo se verifica quando se comparam citoplasma e núcleo de uma célula epitelial com citoplasma e núcleo de uma muscular, respectivamente.

Ora, os cromossômios, como constituintes essenciais do núcleo, com ele se determinam e com ele se diferenciam. Assim numa célula não determinada os cromossômios são totipotentes como a própria célula, podendo, como ela, vir a ser cromossômios de patas, de asas, de antenas ou de olhos (nos Dipteros). Mas, desde que uma estrutura embrionária se determina como disco imaginal, os cromossômios das células formadoras dessa estrutura, a partir desse momento, por seu turno, determinam-se. Isso significa que os cromossômios perdem a versatilidade de que se achavam possuídos, recebendo uma sorte de especialização funcional, que restringe a sua atividade ao desempenho de uma só daquelas funções que traziam em potencialidade de quando ainda no ovo e que a genética atribui a gens. Tornam-se então "cromossômios de "olhos", "de antenas", "de asas", "de patas", etc. O cromossômio II da **Drosophila**, por exemplo, que como vimos tem função nas antenas, nos olhos, nas asas e nas patas, desde que as células em que se encontra recebem a determinação, passa a ser cromossômio especializado para só trabalhar nas antenas, nos olhos, nas patas ou nas asas. Embora enquanto no ovo tivesse em potencialidade a faculdade de suprimir a arista das antenas (**aristaless**), de colorir os olhos de púrpura (**purple**), de reduzir as asas a simples vestígios (**vestigial**), de dar às patas a conformação "basset" (**dachs**), etc., nos discos imaginiais respectivos só desenvolverá uma daquelas atividades. E essa atividade cabe a um descendente especializado (isto é, "determinado") de um primitivo cromossômio pluripotente. A potência do cromossômio, por conseguinte, vai-se restringindo no decurso do desenvolvimento do animal, até se reduzir a uma só função genética. E assim, membros do mesmo clone cromossômico trabalham diferentemente, como unidades, em diferentes partes do organismo, exercendo a "função olho" nos "olhos", "a função pata" nas patas, a "função asa" nas asas e assim por diante (PIZA 1958a).

A antiga idéia de que todos os gens se encontram em tô-

das as células do corpo, revela-se, pois, inteiramente inadequada. A embriologia experimental abriu-nos a ampla via que nos leva à genética sem gen.

LITERATURA CITADA

- BRACHET, J., 1957 — **Biochemical Cytology**, N. Y.
- DARWIN, C. R., 1884 — **The variation of animals and plants under domestication**, London.
- DE VRIES, H., 1889 — **Intracellulare Pangenesis**, Jena.
- DELBRUCK, M. & S. STENT, 1957 — On the mechanism of DNA replication. In McElroy and Glass — **A Symposium on the chemical basis of Heredity**: 699-736.
- DOBZHANSKY, T., 1955 — **Evolution, Genetics, and Man**, N. Y. and London.
- GOLDSCHMIDT, R., 1938 — **Physiological Genetics**, N. Y. and London.
- GOLDSCHMIDT, R., 1940 — **The material basis of evolution**, New Haven.
- GOLDSCHMIDT, R., 1955 — **Theoretical Genetics**, Los Angeles (E. U.)
- HUXLEY, J. S. & G. R. DE BEER, 1934 — **The elements of experimental Embryology**, Cambridge.
- IMMERS, J. 1957 — Cytochemical studies of fertilization and first mitosis of the sea urchin egg. **Exptl. Cell. Res.** 12 : 145-143.
- KAUFMANN, B. P., H. GAY, M. K. DUTT, A. K. BAL & J. BUCHANAN, 1959 — The nature of the materials of heredity. **Carn. Inst. Washington Year Book** 58: 440-449.
- MARSHAK, A. & C. MARSHAK, 1955 — Quantitative determination of desoxyribonucleic acid in echinoderm germ cells. **Exptl. Cell. Res.** 8: 126-146.
- MARSHAK, A. & C. MARSHAK, 1956 — On the question of DNA content of sea urchin eggs. **Exptl. Cell. Res.** 10 : 246-247.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1930 — **Localização dos fatores na linha nuclear como base de uma nova teoria sobre a hereditariedade**, Piracicaba.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1941 — **O citoplasma e o núcleo no desenvolvimento e na hereditariedade**, Piracicaba.

- 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, 1956 — Cromossômio, unidade genética. **Rev. Agric.** 31: 1-27.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1958a — Os gens trabalham diferentemente nas diferentes partes do corpo. **Rev. Agric.** 33: 187-191.
- PIZA, S. DE TOLEDO, 1958b — A morte do gen. I — O gen não é uma molécula viva. **Rev. Agric.** 33: 187-191.
- RAVEN, C. P., 1954 — **An outline of developmental Physiology**, London.
- SERRA, J. A., 1959 — Gene theory : a model of the gene and its sub-units. **The nucleus II** (1): 9-22.
- SERRA, J. A. & A. Q. LOPES, 1945 — Données pour une cytophysiologie du nucleole. I. L'activité nucléolaire pendant la croissance de l'oocyte chez les Helicidae. **Portug. Acta Biol. (A)** 1: 51-91.
- SINSHEIMER, R. L., 1959 — A single-stranded DNA from bacteriophage X 174. **Brookhaven Symposia in Biology** 12: 27-34.
- SWANSON, C. P., 1957 — **Cytology and Cytogenetics**, N. J. (E. U.).
- WADDINGTON, C. H., 1950 — **An introduction to modern Genetics**, London.
- WATSON, J. D. & F. H. C. CRICK, 1953 — Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. **Nature.** 171: 737-740.
- WEISMANN, A., 1892 — **Das Keimplasma. Eine Theorie der Vererbung**, Jena.
- WEISMANN, A., 1913 — **Vortraege ueber Dezendenztheorie**, Jena.