

# Os genes interrompidos: o impacto da descoberta dos íntrons sobre a definição de gene molecular clássico

The interrupted genes: The impact of the discovery of introns on the classical molecular gene definition

**RICARDO WAIZBORT**

**GUSTAVO CIRAUDO SOLHA**

Programa de Pós-Graduação em História das Ciências da Saúde | Casa de Oswaldo Cruz / Fundação Oswaldo Cruz

*RESUMO: Durante o ano de 1977, equipes independentes de pesquisa como a do inglês Richard Roberts no Cold Spring Harbor Laboratory, do norte-americano Phillip Sharp no Massachusetts Institute of Technology (MIT), do francês Pierre Chambon no Centre National de la Recherche Scientifique, entre outras, descobrem que ao contrário do que era sabido em bactérias, o gene não era um trecho de DNA ininterrupto pronto para ser traduzido em proteínas. Em organismos eucariontes o RNA mensageiro precisa ser montado para dar origem à proteína final. Todavia, essa montagem do RNA mensageiro pode ocorrer de formas alternativas, gerando mais de uma proteína por gene. Esse fenômeno é chamado de processamento alternativo do RNA mensageiro. A descoberta deste, e de outros processos moleculares, são motivo necessário para que certos autores postulem a necessidade de uma mudança conceitual das pesquisas biológicas. Para outros autores, essas descobertas não são anomalias, mas mantêm o núcleo de um programa de pesquisa lakatosiano. O “dogma central da biologia molecular”, tratado ou como paradigma kuhniano ou como núcleo lakatosiano é debatido.*

*Palavras-chave: História; gene molecular; paradigma; programa de pesquisa; controvérsia.*

*ABSTRACT: During all the year of 1977 independent teams of research, such as the ones carried out by the British Richard Roberts at Cold Spring Harbor Laboratory, the North American Phillip Sharp at the Massachusetts Institute of Technology (MIT), and the Frenchman Pierre Chambon at the National Centre of la Recherche Scientifique among others, discovered, despite what was known about bacteria, that the gene was not a piece of uninterrupted DNA ready to be translated in proteins. In eukaryotic organisms the necessary messenger RNA needs to be mounted in order to give origin to the final protein. However, this assembly of the messenger RNA can occur of alternative forms, generating more than a protein for gene. This phenomenon is called alternative splicing of the messenger RNA. The discovery of this and other molecular processes are the necessary reasons for some authors to claim a conceptual change of the biological research. For other authors, these discoveries are not anomalies, but they keep the inner core of a lakatosian program of research. The “central dogma of molecular biology”, treated or as kuhnian paradigm or as lakatosian inner core is debated.*

*Key-words: History; molecular gene; paradigm; research program; debate.*

## Introdução

O gene é uma das entidades teóricas mais básicas da biologia em geral e, particularmente, da biologia molecular<sup>1</sup>. É notório também que o conceito de gene, empregado por biólogos, goza igualmente de popularidade mesmo entre um público mais amplo<sup>2</sup>. Frequentemente, tanto na imprensa

especializada como na leiga, o gene é apontado como promessa para a erradicação de males que afligem a sociedade: da cura de doenças e distúrbios, tais como tumores, esquizofrenia e síndrome bipolar, entre outros, à solução de problemas sociais e interétnicos, passando pela possibilidade de aperfeiçoar a natureza de animais e plantas, resolver questões forenses, traçar genealogias, explicar diferenças de comportamento entre os gêneros feminino e masculino e compreender conflitos entre gerações. Até no campo das artes plásticas o gene tem exercido sua influência<sup>3</sup>.

Apesar da centralidade do termo “gene” para a biologia, sua definição permanece alvo de controvérsias e especulações<sup>4</sup>. No livro *Nature via nurture: genes, experience, and what makes us human*<sup>5</sup>, Matt Ridley, Ph.D. em Zoologia e professor visitante no *Cold Spring Harbor Laboratory*, lista nada menos que sete significados de “gene”. De acordo com Ridley, um gene pode ser definido como: 1) um arquivo hereditário mendeliano para um determinado traço físico ou comportamental; 2) um carreador de doença/saúde; 3) uma informação compartilhada entre diferentes espécies de seres vivos; 4) uma receita química para sintetizar proteínas; 5) um comutador molecular para ligar/desligar outros genes; 6) uma unidade de seleção natural; e 7) um dispositivo para extrair informação do ambiente. Cada uma dessas definições está relacionada a descobertas feitas ao longo do desenvolvimento da história da genética. Cada uma dessas definições trilhou um caminho diferente, e nenhuma delas poderia responder sozinha pela definição do gene. Dessa forma, não constitui surpresa o fato de que os diversos significados possíveis atribuídos ao termo “gene” confundam o público leigo e mesmo alguns biólogos.

Para sermos precisos, desde que foi cunhado pelo biólogo dinamarquês Wilhelm Johannsen, em 1909, o significado do termo “gene” jamais esteve ao abrigo de polêmicas dentro da história das ciências<sup>6</sup>. Diferentes conceitos de gene são empregados em diferentes áreas da biologia. No presente trabalho, nosso objetivo é investigar como um conceito específico de gene, denominado de “gene molecular clássico”<sup>7</sup> foi desafiado pela descoberta, em 1977, dos chamados “introns”.

Segundo a definição de gene molecular clássico, o gene é “*a stretch of DNA sequence that codes for a particular protein that has a particular function*”<sup>8</sup>. Essa definição equivale ao quarto significado de gene listado por Ridley<sup>9</sup>, em que um gene é caracterizado como uma espécie de receita química para produzir uma proteína. Embora oriunda de pesquisas realizadas ainda da década de 1960, essa definição continua sendo a mais utilizada em livros modernos de biologia celular e molecular<sup>10</sup>.

Todavia, durante o ano de 1977, pesquisadores anunciaram a descoberta de que a estrutura dos genes em organismos eucarióticos não é contínua, mas apresenta interrupções que, a princípio, não fariam nenhum sentido<sup>11</sup>. Como uma espécie de mosaico, os genes de organismos eucariontes são divididos em porções chamadas de introns, as regiões sem sentido, e pelas regiões da seqüência do DNA que seriam responsáveis pela especificação do produto gênico, os exons. Os genes que apresentam essa estrutura são os chamados “genes interrompidos”. O objetivo central deste trabalho é discutir o impacto da descoberta dos genes interrompidos sobre o conceito de “gene molecular clássico”. Apresentaremos, de forma sucinta, dois lados de uma longa controvérsia sobre a definição de gene. Em um pólo, estão aqueles que entendem que o conceito de gene, com a descoberta dos introns e de outros fenômenos moleculares, chegou ao limite de seu poder explicativo<sup>12</sup>; no outro pólo, estão aqueles que compreendem que as dificuldades em definir (unívoca e inequivocamente) o gene são intrínsecas à natureza do próprio conhecimento científico<sup>13</sup>. Nossa conclusão se encaminhará na direção de defender que o conceito de gene e a teoria genética não estariam passando por uma revolução paradigmática kuhniiana<sup>14</sup>. Estaríamos, ao contrário, em um período de tentativas de eliminação de anomalias que ocorrem durante a experimentação biológica com os genes. O debate em torno do assunto poderia ser entendido, então, como uma passagem por uma fase progressiva de um programa de pesquisa lakatosiano.

## Genes interrompidos

Engenharia genética, clonagem, projetos genoma (humano e de outros animais, plantas e microrganismos) e projetos proteomas são apenas as partes mais visíveis de um *iceberg* que ganhou corpo ao longo do século XX, principalmente a partir da década de 1970, quando a descoberta de novas tecnologias moleculares pressionou a sociedade a rever não só as velhas formas de conceber a saúde, mas também a reprodução humana e até mesmo projetos eugênicos.

Em 1968, Gunther Stent denominou de fase dogmática<sup>15</sup> da biologia molecular, o período representado pela emergência do “dogma central da biologia molecular” de Francis Crick, ou seja, a partir de 1958<sup>16</sup>. No dogma central, expressão mais tarde lamentada por seu próprio autor, Crick afirma que a passagem das informações genéticas segue do DNA para o RNA e daí para as proteínas. Representadas no dogma estão as duas funções primordiais da molécula de DNA, a base material da hereditariedade: 1) a auto-reprodução das informações genéticas; e 2) a indução da síntese de proteínas que constituem a estrutura física dos organismos e que regem as reações químicas enzimático-catalíticas sem as quais a vida não seria possível<sup>17</sup>. O conceito de “gene molecular clássico” que emerge dessa fase dogmática procura conciliar uma unidade estrutural de DNA (uma seqüência específica de DNA) com uma unidade funcional no organismo (uma proteína particular responsável por algum aspecto do funcionamento do organismo)<sup>18</sup>.

Devido às dificuldades técnicas para analisar a organização mais complexa do genoma dos seres eucarióticos (animais, plantas e fungos) – notadamente as ordens taxonômicas mais altas desses organismos –, muito do conhecimento genético estabelecido em relação aos processos de regulação e estrutura do gene foi obtido em sistemas bacterianos, sobretudo na bactéria *Escherichia coli*, e estendidos para os demais organismos<sup>19</sup>. Convém enfatizar que a *Escherichia coli* é um microorganismo importante não só como modelo genético, mas também como agente etiológico de algumas importantes doenças humanas e animais. Por exemplo, a colibacilose viária é uma das principais doenças da avicultura industrial moderna e causa anualmente grandes prejuízos econômicos. Nos seres humanos, é a causa de colites hemorrágicas (inflamação da mucosa intestinal) e gastroenterites (diarréias), entre outras afecções, sendo uma das maiores causas de mortalidade infantil por diarréia bacteriana, em países de terceiro mundo. Entretanto, a partir da possibilidade de investigar mais diretamente a organização do material genético dos organismos eucariontes, algumas suposições anteriores tiveram que ser revistas.

### **Intermezzo técnico-histórico**

A descoberta dos genes interrompidos apresenta relação direta com o aparecimento de novas técnicas de investigação no cenário da biologia molecular, notadamente o advento da tecnologia do DNA recombinante<sup>20</sup>. Os historiadores da ciência sempre souberam destacar a importância do desenvolvimento de novas tecnologias. Nesse sentido, é exemplar a relação entre a biologia e as técnicas físico-químicas, que começam a se tornar notórias por volta do final do século XIX, antes mesmo do advento da genética.

No final do século XIX, começavam a minguar certas teorias associadas ao pensamento biológico, como o vitalismo<sup>21</sup>, para dar lugar ao desenvolvimento de uma ciência mais experimental, como a bioquímica e a genética<sup>22</sup>. A união entre os métodos de análises físico-químicos e as questões biológicas

foi o esboço do que viria a ser a chamada biologia molecular<sup>23</sup>. Assim, a biologia molecular ocupa uma região fronteira entre a biologia, a química e a física. Francis Crick, um dos descobridores da estrutura da molécula de DNA, afirmou: “*I myself was forced to call myself a molecular biologist because when inquiring clergymen asked me what I did, I got tired of explaining that I was a mixture of crystallographer, biophysicist, biochemist and geneticist, an explanation which in any case they found too hard to grasp*”<sup>24</sup>.

Parafraseando François Jacob, a bioquímica e a física, a genética e a fisiologia fundem-se numa só prática<sup>25</sup>. Isto quer dizer que a biologia molecular não pode ser realizada por indivíduos isolados, cada um preocupado com seu problema e seu organismo. Ela exige um esforço conjugado de técnicas e pesquisadores com formações as mais diversas. Em um mesmo instituto de pesquisa, em um mesmo laboratório passam a cooperar especialistas separados por sua formação de origem, mas unidos por um mesmo tema de análise e um mesmo material.

O desenvolvimento da técnica de análise de moléculas por raios-X, em 1912, por dois físicos ingleses, William e Lawrence Bragg, pai e filho, é considerado como o marco inicial da biologia molecular propriamente dita<sup>26</sup>. O advento da técnica de difração por raios-X passou a permitir a análise das estruturas das moléculas que compõem os organismos, ao fornecer a posição exata de cada átomo<sup>27</sup>. Contudo, devido à especificidade da técnica, esse período permaneceu reservado aos físicos estruturais. Pode-se dizer que a biologia molecular não nasceu exatamente do interesse de biólogos, mas, principalmente, de uma legião de físicos que acreditavam que podiam dar contribuições de suas áreas de pesquisa para a resolução de algumas questões biológicas. O acesso à intimidade das estruturas biológicas só se tornou possível porque os físicos passaram a se interessar pela complexidade das moléculas de importância biológica, na medida em que eles acreditavam que somente a configuração tridimensional destas moléculas poderia desvendar as funções fisiológicas da célula<sup>28</sup>.

O interesse nas estruturas das moléculas que compõem os organismos deu origem ao que se convencionou chamar de “escola estruturalista” da biologia molecular. Essa escola dava ênfase a estruturas das proteínas, moléculas de predileção dos bioquímicos, devido a sua enorme importância nos mais diversos fenômenos biológicos. A escola estruturalista se valeu, principalmente, dos extratos celulares como fonte dos primeiros componentes passíveis de análise. A física e a química forneceram as ferramentas que permitiram purificar, determinar a composição e organização das macromoléculas, com as técnicas da cromatografia (que permite purificar e isolar moléculas e substâncias químicas); da eletroforese (que permite determinar o tamanho e as propriedades elétricas das moléculas); da centrifugação (que permite a análise de extratos celulares por densidade); do uso de radioisótopos (que permite o estudo de elementos que emitem radiações distinguíveis e que possibilita o acompanhamento da sua trajetória na célula e/ou no organismo); de técnicas de microscopia (novos métodos de fixação de vários tipos de materiais biológicos e corantes com afinidade altamente específica em relação a certos componentes celulares ou moleculares); de microscópios cada vez mais eficientes, como os eletrônicos – que permitem observar organelas e certas macromoléculas<sup>29</sup>. Essas técnicas também foram utilizadas na escola funcionalista, que mencionaremos a seguir.

Para Stent<sup>30</sup>, a influência da escola estruturalista na biologia não foi em nada revolucionária. Todavia uma outra escola, denominada de “informacional” ou “funcionalista”, foi motivada por uma noção inovadora: a suposição de que a própria biologia forneceria notáveis contribuições à física e, até mesmo, a descoberta de novas leis da física<sup>31</sup>. Essa escola tinha seu foco, sobretudo, na informação genética, a saber, as bases físicas do armazenamento da informação genética. Considera-se que tal escola teve início em 1938, a partir do físico alemão Max Delbrück, do *California Institute of Technology* (Caltech). Delbrück estudava a genética de bacteriófagos (fagos), vírus que infectam bactérias, ou de forma literal,

“comedores de bactérias”. Para as décadas de 1920, 1930 e até mesmo 1940, o termo “comedores de bactérias” parece ser particularmente apropriado. De acordo com Lwoff<sup>32</sup>, não se sabia ao certo o que eram os bacteriófagos. Foi Hershey, em 1952, que demonstrou serem os vírus partículas organizadoras de sua própria reprodução a partir de seu próprio material genético, mas usando a maquinaria celular da célula hospedeira<sup>33</sup>. Stent<sup>34</sup> afirma que nesse período se chegou ao consenso de que fagos são realmente vírus que se multiplicam autonomamente dentro das células bacterianas hospedeiras, assunto que estava sob debate por mais de dez anos.

Assim, Delbrück, Alfred Hershey (químico e bacteriologista norte-americano, do *Carnegie Institution of Washington*) e Salvatore Luria<sup>35</sup> (microbiologista italiano naturalizado norte-americano, do MIT, *Massachusetts Institute of Technology*) foram os fundadores do que ficou conhecido como o “grupo americano dos fagos”<sup>36</sup>. Esse grupo acreditava que os fagos eram os objetos ideais para o estudo da auto-replicação biológica e das bases físicas da hereditariedade, do gene. Dessa forma, pode-se dizer que muitos dos pesquisadores envolvidos no estabelecimento da noção de “gene molecular clássico” são oriundos do “grupo dos fagos”<sup>37</sup>.

Esse período é caracterizado por Stent<sup>38</sup> como “fase romântica” da escola informacional da biologia molecular. Isto porque, embora tenham contribuído em desenvolver o sistema “fago hospedeiro” como um modelo de organismo experimental para a genética<sup>39</sup>, os pesquisadores dessa escola não resolveram o problema principal a que se propuseram: a descoberta da estrutura responsável pela hereditariedade. A principal “falha” desses pesquisadores residiu no fato de terem acreditado que as proteínas eram o material genético viral. Quando Hershey e Marta Chase concluem que o genoma do vírus (fago) é o seu DNA<sup>40</sup>, encerra-se essa fase para dar lugar à “fase dogmática” da biologia molecular, em que estariam envolvidos dois físicos experientes em difração por Raios-X: Francis Crick e Maurice Wilkins<sup>41</sup>; ambos estarão envolvidos na descoberta da estrutura físico-química do DNA, ao lado de James Watson e de Rosalind Franklin. Cabe assinalar que a relação entre esses pesquisadores não foi nada tranquila, especialmente a relação entre Franklin e Wilkins<sup>42</sup>.

## Os genes interrompidos e o DNA recombinante

Da decifração do código genético, no início da década de 1960 até 1977, as moléculas de RNA que transportam a informação genética para os ribossomos (estruturas celulares onde as células sintetizam as proteínas) eram consideradas cópias fiéis do DNA, na qual cada molécula de RNA alinhava-se exatamente com a fita de DNA codificante. A seqüência de bases nitrogenadas do gene apresentava uma correspondência direta em relação à seqüência de aminoácidos a qual especificava. Esse princípio de colinearidade em bactérias foi assumido, tacitamente, para os demais organismos<sup>43</sup>.

De acordo com a biologia evolutiva e a bioquímica comparativa, certos processos biológicos são conservados durante o curso evolutivo e se tornam praticamente universais para todos os organismos. Isto permite inferir que esses processos sejam quase os mesmos tanto em organismos mais simples como nos mais complexos. Pode-se dizer que cada indivíduo traz consigo a experiência evolutiva de seus antepassados. Embora a diversidade de espécies do mundo vivo seja evidentemente estonteante, subjacentes a essa diversidade existem notáveis semelhanças entre as espécies. Tanto é assim, que é possível construir organismos tão heterogêneos fisicamente, como ornitorrincos e flamingos, moscas, polvos e macacos, sequóias, carvalhos e musgos (a lista poderia continuar quase indefinidamente), a

partir de um conjunto não muito dessemelhante de proteínas, lipídeos e carboidratos, valendo-se de um código genético praticamente universal e uma maquinaria de tradução quase idêntica. O repertório químico e a função das estruturas biológicas são basicamente os mesmos, não importando tratar-se de células bacterianas, células de leveduras ou das diferentes células animais e plantas. Nesse sentido, os processos fundamentais da vida, como a maior parte das reações centrais do metabolismo, permanecem aproximadamente os mesmos, das bactérias ao homem<sup>44</sup>.

Assumindo isso, o biólogo francês Jacques Monod, Nobel em 1965 pela pesquisa sobre o funcionamento genético em bactérias, conjuntamente com François Jacob e André Lwoff, resume esse pensamento com a declaração de que o que é verdade para a bactéria *Escherichia coli* também é verdadeiro para os elefantes. Admitir isso como verdade evidencia as vantagens de estudar processos biológicos em organismos experimentais menos complexos.

Apesar do sucesso das pesquisas microbiológicas em desvendar os mecanismos de controle e regulação da atividade celular<sup>45</sup>, durante o ano de 1977, uma série de trabalhos independentes demonstrou que a organização dos genes em organismos eucariontes e em vírus é fundamentalmente diferente daquela encontrada em bactérias. As seqüências de DNA que especificam a produção de um determinado polipeptídeo (cadeia de aminoácidos) não são totalmente colineares a esses polipeptídeos. De fato, os genes não são contínuos, mas uma espécie de mosaico em que uma matriz de leitura é intercalada por seqüências silenciosas, não codificantes<sup>46</sup> (Figura 1).

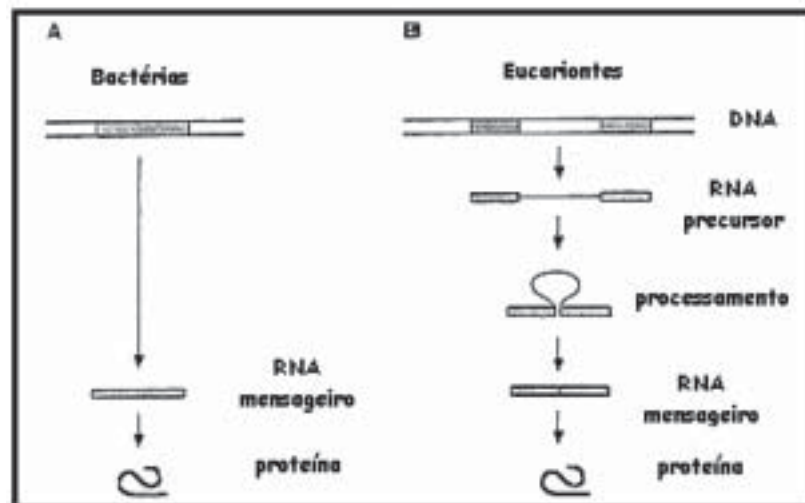


Figura 1: Estrutura do gene e fluxo da informação genética em bactérias (A) e em organismos superiores (B). Em bactérias a informação genética é armazenada em segmentos contínuos de DNA e o RNA mensageiro tem correspondência direta com a proteína final. Muitos genes de organismos eucariontes e virais apresentam-se interrompidos, divididos. A seqüência primária do RNA mensageiro precisa passar por um processo de corte e reunião antes de sua tradução em proteínas (adaptação a partir da figura encontrada no sítio eletrônico do *Nobel e-Museum*, [http://nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1993/press.html](http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1993/press.html)).

A descoberta dos genes interrompidos está diretamente relacionada ao desenvolvimento das novas técnicas de investigação molecular do início da década de 1970, como a descoberta das enzimas de restrição e a tecnologia do DNA recombinante<sup>47</sup>. Estas são duas das ferramentas mais representativas



de uma nova era da biologia molecular, a pesquisa genômica<sup>48</sup>. No final da década de 1960, as primeiras enzimas de restrição começam a ser descritas em *Escherichia coli*<sup>49</sup> e isoladas e caracterizadas na bactéria *Hemophilus influenzae*<sup>50</sup>. O nome dessas enzimas advém do “fenômeno de restrição ao hospedeiro”. Esse fenômeno foi observado em algumas linhagens bacterianas que apresentavam imunidade ao ataque de vírus invasores. Averiguou-se que essas espécies bacterianas possuíam enzimas (de restrição) que destruíam o DNA invasor, reconhecendo e cortando seqüências específicas de DNA. Dessa forma, pode-se dizer que essas enzimas atuam como uma espécie de tesoura molecular.

A partir do advento da tecnologia do DNA recombinante, torna-se possível cortar genes de uma espécie e inseri-los (recombiná-los) em vetores. Os vetores podem ser pequenas moléculas de DNA circular existentes em bactérias, chamados de plasmídios. Após a recombinação entre os vetores e os fragmentos de DNA de interesse, os vetores podem ser introduzidos e propagados em organismos hospedeiros, como bactérias e leveduras. Dentro dos organismos hospedeiros, um fragmento específico da molécula de DNA pode ser clonado indefinidamente. O objetivo dessa tecnologia é obter em grande quantidade uma seqüência de DNA desejada, para posteriores estudos moleculares, com fins mais precisos e específicos.

As primeiras moléculas de DNA recombinante foram criadas em 1972<sup>51</sup> e em 1973<sup>52</sup>. O trabalho de 1972 rendeu ao bioquímico Paul Berg, da *Stanford University School of Medicine*, Califórnia, o Nobel em química de 1980. Em 1974, Paul Berg, em conjunto com mais dez pesquisadores, redige uma carta onde solicita que o NIH (*National Institutes of Health*) regule o uso da tecnologia do DNA recombinante. E até que se tenha um melhor entendimento quanto à segurança dessa nova técnica, alguns experimentos envolvendo essa nova tecnologia deveriam ser interrompidos<sup>53</sup>. Em fevereiro de 1975, decorrente da proposta de moratória nas pesquisas que envolvessem a manipulação genética a partir da tecnologia do DNA recombinante, realizou-se o que ficou conhecido como “Conferência de Asilomar”. Essa conferência reuniu cerca de 140 cientistas de diversas nacionalidades no Centro de Convenções de Asilomar, em *Pacific Grove*, Califórnia. Nessa reunião científica discutiu-se a segurança da manipulação do DNA de diferentes espécies de seres vivos, sugerindo que se distinguísse e classificasse os experimentos com a tecnologia do DNA recombinante de acordo com o nível de risco imaginado. A conferência de Asilomar é um marco na história da preocupação ética aplicada à pesquisa. Foi a primeira vez que se discutiram aspectos de proteção aos próprios pesquisadores e demais profissionais envolvidos nas áreas em que se realiza o projeto de pesquisa, sem nenhum tipo de pressão pública – provavelmente pelo fato de que nessa época as pesquisas genéticas não eram um assunto de domínio público, como o são nos dias de hoje. Dois pioneiros na pesquisa com DNA recombinante, Stanley Cohen da *Stanford* e Herbert Boyer da *U.C. San Francisco*, pediram, e lhes foi concedida, a patente sobre a tecnologia do DNA recombinante. Isto garantiu, para a *Stanford* e para a *U.C.S.F.*, *royalties* de empresas de biotecnologia e companhias farmacêuticas. Estima-se que a patente Cohen-Boyer já tenha gerado cerca de 200 milhões de dólares para essas universidades<sup>54</sup>.

Com a tecnologia do DNA recombinante é possível, por exemplo, estudar os mecanismos de expressão dos genes<sup>55</sup> e a produção de animais e plantas transgênicos<sup>56</sup>. Além disso, a tecnologia do DNA recombinante teve um profundo impacto na indústria de fármacos. A inserção de genes de interesse em bactérias e outros microorganismos faz desses seres verdadeiras fábricas em miniatura, permitindo a clonagem e expressão genética de proteínas e de hormônios humanos de interesse médico, como a insulina humana e fatores de coagulação sanguínea, substâncias de considerável valor econômico<sup>57</sup>.

Trata-se, em suma, da possibilidade de cortar, manipular, analisar e reproduzir pedaços do material

genético. Embora não possuam muitas das propriedades biológicas complexas de outros organismos, as bactérias e as leveduras tornam-se verdadeiros tubos de ensaio vivos, em que é possível reconstituir reações químicas e biológicas complexas e, com isso, saber mais sobre os processos de regulação e organização do gene das células eucarióticas – que já eram relativamente bem estabelecidos nas células procarióticas.

Todavia, tão logo se tornou possível pesquisar e intervir mais diretamente nos genes, averiguou-se que a estrutura dos genes em organismos eucariontes, e em vírus, apresentava características até então insuspeitadas. Os bioquímicos norte-americanos, David Glover e David Hogness da *Stanford University School of Medicine* na Califórnia, em fevereiro de 1977, foram os primeiros a documentar que os genes eucarióticos são interrompidos<sup>58</sup>. Essa descoberta se deu em genes codificadores de RNAs ribossomais e parece não ter chamado muita atenção. Contudo, quando, nos meses de agosto e setembro de 1977, as equipes de pesquisa do inglês Richard John Roberts, do *Cold Spring Harbor Laboratory*<sup>59</sup>, e do americano Phillip Allen Sharp<sup>60</sup>, do *Center for Cancer Research* no *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), descobrem que as seqüências de genes virais codificadores de proteínas estruturais também contêm interrupções (mais tarde denominadas por Walter Gilbert<sup>61</sup>, em 1978, de íntrons), esse achado parece não ter passado despercebido. Isso indicava que, se os genes codificadores de proteínas dos vírus contêm seqüências intercalares, o mesmo poderia acontecer para os organismos eucariontes hospedeiros.

Embora as instituições às quais pertenciam estivessem envolvidas em pesquisas sobre cânceres, Phillip Sharp e Richard Roberts não investigavam propriamente vírus tumorais, mas a expressão gênica em adenovírus 2 (Ad2). O Ad2 é um vírus de DNA que infecta as células humanas e que é um dos causadores do resfriado comum. Em vista do maior conhecimento desse processo em células procarióticas, mas do quase desconhecimento em células eucarióticas, Robert e Sharp almejavam saber mais sobre os processos de transcrição em células eucarióticas. Devido às maiores complexidades dos organismos eucarióticos, escolheram estudar esse processo em um sistema hospedeiro-vírus, valendo-se das semelhanças existentes entre a estrutura do material genético desses organismos. Não há dúvida de que o desenvolvimento dessa pesquisa contribuiria também para o programa sobre cânceres<sup>62</sup>. A escolha do mesmo organismo modelo por essas duas equipes não parece ser exatamente uma coincidência, pois, em 1972, Phillip Sharp e Richard Roberts estiveram pesquisando juntos esse mesmo organismo (o Ad2) no *Cold Spring Harbor Laboratory*<sup>63</sup>.

## O processamento alternativo

Segundo Mayr<sup>64</sup>, quando Nirenberg e Matthaei, em 1961, conseguiram desvendar o código genético, acreditava-se amplamente que o último grande problema da biologia molecular acabava de ser solucionado<sup>65</sup>. Acumularam-se, desde então, muitas descobertas totalmente inesperadas, cujo significado maior, até agora, se relaciona com os aspectos da fisiologia do gene, mas que, evidentemente, também tem importância evolutiva, como acabou por ficar demonstrado quando foram mais bem conhecidos os processos moleculares envolvidos na evolução.

A descoberta dos genes interrompidos indica a existência de mecanismos genéticos que fazem a célula mais dinâmica e complexa do que se suspeitava antes<sup>66</sup>. Como foi exposto, a região do DNA



contendo o gene é transcrita numa longa molécula de RNA precursora, que é processada para dar lugar à molécula de RNA mensageiro maduro. Esse mensageiro mais curto é que é traduzido em proteína.

Todos os organismos eucariontes contêm íntrons em pelo menos alguns de seus genes, embora esse número varie consideravelmente de organismo para organismo. Por exemplo, estima-se que apenas 250 dos cerca de 6.000 genes do genoma da levedura *Saccharomyces cerevisiae* contenha íntrons (cerca de 4%), enquanto a maioria dos aproximadamente 35.000 genes do genoma humano é composta por genes interrompidos.

Walter Gilbert<sup>67</sup> conjecturou que uma conseqüência do modelo intrônico é que o dogma “um gene, uma cadeia polipeptídica” desaparece. O gene, como uma região de DNA, corresponderia agora a uma unidade de transcrição. Todavia essa unidade de transcrição pode corresponder a não apenas um, mas também a diferentes cadeias polipeptídicas. E essas cadeias polipeptídicas podem tanto possuir funções celulares semelhantes como não possuir<sup>68</sup>. Embora previsto por Walter Gilbert já em 1978, só em 1987 a existência do processamento alternativo foi verificada experimentalmente<sup>69</sup>.

O processamento alternativo, ou emenda alternativa, é apenas um entre diversos eventos que ocorrem entre a transcrição do DNA e o produto gênico final. Apenas em termos de modificações após a tradução, já são conhecidos cerca de duzentos tipos diferentes de processos<sup>70</sup>. Contudo o processamento alternativo é considerado como um dos mais notáveis componentes da complexidade funcional do genoma humano<sup>71</sup>.

Estimativas recentes apontam que cerca de 40 a 60% dos genes humanos são processados alternativamente. E esse número tende a crescer, à medida que se promova uma análise mais acurada do genoma<sup>72</sup>. De uma forma geral, os eventos de emenda alternativa são bastante específicos. Na maior parte das vezes, ocorrem em tecidos particulares e em momentos precisos do desenvolvimento do organismo e/ou somente sob certas condições fisiológicas. Esta é uma das dificuldades de se estimar a proporção desses eventos no organismo<sup>73</sup>.

A ovalbumina, por exemplo, é a principal proteína presente no ovo de galinhas. Foi estudando essa proteína que a equipe de pesquisa liderada por Pierre Chambon fez a sua descoberta particular dos genes interrompidos<sup>74</sup>. O tamanho total do gene da ovalbumina (isto é, estamos considerando a região do DNA contendo toda a seqüência que codifica o RNA mensageiro, incluindo os oito íntrons que não têm contraparte no mensageiro final) é de cerca de 7.700 pares de bases nitrogenadas. O RNA mensageiro maduro contém cerca de 1.872 nucleotídeos. Desses 1872 nucleotídeos, 64 pertencem a uma região que antecede a região codante<sup>75</sup>, que é denominada de seqüência líder não traduzida. Uma outra região que também não é traduzida se encontra no final do mensageiro. Essa região tem cerca de 650 nucleotídeos. No final das contas, de toda a região do DNA transcrita, apenas 1.158 nucleotídeos são responsáveis pelos 386 aminoácidos da proteína. Em suma, a parte do mensageiro que é realmente traduzida em proteína é quase sete vezes menor que a seqüência do gene no DNA<sup>76</sup>.

Provavelmente, o mais famoso e citado exemplo de processamento alternativo é aquele que tem implicações na determinação das características sexuais na mosca-de-frutas *Drosophila melanogaster*<sup>77</sup>. O produto do processamento diferencial do gene *sxl* dispara vias alternativas de genes em cascatas (Figura 2). Um efeito de cascata é um processo que ocorre quando os genes estão ligados de tal modo que a ativação ou desativação de um acarreta na ativação ou desativação do outro, que, por sua vez, tem efeito no gene seguinte. Os diferentes genes disparados pelo produto diferencial do gene *sxl* resultam no estabelecimento das características sexuais femininas ou masculinas<sup>78</sup>. Desse modo, a determinação sexual em drosófilas é controlada pela regulação do processamento do mensageiro de RNA<sup>79</sup>.

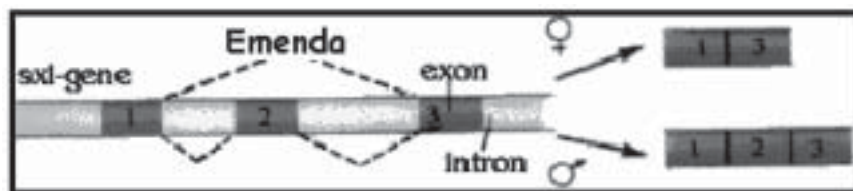


Figura 2: Processamento alternativo: A molécula de RNA precursora pode dar origem a RNAs mensageiros com estruturas alternativas. A mosca-de-frutas *Drosophila melanogaster* é um exemplo em que o processamento alternativo tem conseqüências dramáticas para o seu desenvolvimento. Note que a seleção dos exons dá origem a proteínas com seqüências ligeiramente diferentes. Todavia, esta pequena diferença tem profundos comprometimentos para o organismo. Nesse caso, o processamento alternativo define a funcionalidade da proteína *Sxl*. Esta proteína regula uma cascata de eventos que determina o sexo desses organismos. Note que a proteína *Sxl* não contém o exon 2.<sup>80</sup>

No exemplo anterior, observamos a geração de apenas duas emendas alternativas a partir de um mesmo mensageiro, ou um mesmo gene. Mas quantas formas alternativas podem ser geradas a partir de uma única região de transcrição, a partir de um único gene? Estão sendo descobertos diversos genes que são responsáveis não por apenas duas ou três emendas alternativas, mas por centenas e talvez até milhares de diferentes RNAs mensageiros.

Até o momento, talvez o exemplo mais notável de geração de diversidade através do processamento alternativo está relacionado com o gene *Dscam*. O *Drosophila Dscam* é o equivalente em Drosófilas (homólogo) ao gene humano *Dscam* (*Down syndrome cell adhesion molecule*)<sup>81</sup>. Um dos eventos mais complexos durante o desenvolvimento é a migração e a conexão entre os neurônios. Esse processo necessita de um sistema preciso para que o axônio – o prolongamento ou o “pescoço” do corpo de uma célula neuronal, por onde é conduzido o impulso nervoso – em desenvolvimento se dirija corretamente ao seu alvo. As moléculas de adesão celular são uma espécie de proteínas-guias. Elas são necessárias para que os neurônios encontrem seus alvos durante a formação do cérebro<sup>82</sup>.

O processamento alternativo no RNA mensageiro do gene *Drosophila Dscam* pode, potencialmente, gerar 38.016 proteínas alternativas<sup>83</sup>. É possível que essa diversidade molecular contribua para a especificidade da conectividade dos neurônios. A estrutura do gene *Dscam* parece fornecer uma base molecular para o reconhecimento celular e, assim como a de outras proteínas relacionadas com o reconhecimento e formação das conexões nervosas, essa estrutura é parecida com a das imunoglobulinas, as proteínas altamente variáveis do sistema imune<sup>84</sup>.

O processamento alternativo parece ter uma notável importância em organismos mais complexos. Os dados indicam que o processamento alternativo parece aumentar em razão da maior complexidade dos organismos. Nos organismos multicelulares mais complexos, a informação precisa ser processada diferentemente em distintas situações ou em situações em que é requerido um alto nível de diversidade, como em sistemas de reconhecimento e sinalização celular<sup>85</sup>. O número de genes não é necessariamente uma medida confiável da complexidade dos organismos, mas sim o modo como eles são combinados. O processamento alternativo permite que vários tipos de tecido possam trabalhar com um número limitado de genes, pois a informação armazenada nos genes de organismos complexos pode ser editada de várias formas.

Assim, quando se pesa a importância da descoberta dos genes interrompidos e de alguns outros processos moleculares, surgem visões conflitantes sobre a que se refere o termo “gene”. A seguir, apresentaremos, sucintamente, o que acreditamos serem os dois pólos desses conflitos a respeito da

definição do gene. De acordo com Evelyn Fox Keller<sup>86</sup>, professora de história e filosofia da ciência no *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) e *Ph.D.* em física, os genes tiveram uma vida gloriosa no século XX, mas o gene, como um conceito explicativo central para a biologia, é uma entidade do século passado, que dificilmente se sustentará no século XXI. Por outro lado, para o geneticista Raphael Falk<sup>87</sup>, do Departamento de Genética, da *Hebrew University of Jerusalem*, Israel, a flexibilidade desse conceito é um componente essencial para que ele acomode todo o recente desenvolvimento da pesquisa experimental.

Para acompanhar esse debate, estaremos armados, entre outros trabalhos, de uma minuta que antecedeu um *workshop* sobre o conceito de gene realizado no ano de 2003, na Universidade de *Pittsburgh*. O encontro foi inteiramente voltado para a discussão dos problemas relativos ao conceito de gene. A minuta pode ser encontrada no seguinte endereço eletrônico: <http://www.pitt.edu/~kstotz/genes/minutes.html><sup>88</sup>. Após a realização desse *workshop* em 2003, parece ter se organizado formalmente, um grupo de pesquisa sobre o tema. Assim sendo, no ano de 2005 se realizou outro *workshop*, com a produção de alguns artigos importantes para o tema em pauta. Em um ensaio que pretendemos publicar mais adiante, apresentaremos com mais detalhes os trabalhos oriundos desses *workshops*.

O livro de Keller, *The century of the gene*, teve repercussão tanto negativa quanto positiva no meio acadêmico, porém é, sobretudo, um trabalho de popularização científica. O artigo de Raphael Falk<sup>89</sup>, “What is a gene?”, segundo a minuta do *workshop* (VARIOUS) anteriormente referido (<http://www.pitt.edu/~kstotz/genes/minutes.html>)<sup>90</sup>, também é o mais antigo dentre os estudados por esses pesquisadores, que consideram que apesar da data de publicação, tal trabalho ainda pode ser lido como o “estado da arte”, ou seja, se mantém a par do nível de desenvolvimento atual das pesquisas biológicas. Embora Keller enfatize o Projeto Genoma Humano como centro de sua discussão, a autora parece discutir as mesmas questões colocadas por Falk. Apesar disso, esses dois autores chegam a conclusões bastante distintas.

## Discussão: revolução kuhniana ou progressão lakatosiana?

Em *The century of the gene*, Evelyn Fox Keller afirma categoricamente que o conceito de gene molecular está se tornando um obstáculo para a compreensão dos fenômenos biológicos e evolutivos. Para Keller, o responsável por desencadear tal crise teria sido o Projeto Genoma Humano. Keller defende a tese de que o gene isoladamente não pode ser o único responsável por funções biológicas, tais como a constância da herança (a passagem das características ao longo das gerações), a variabilidade necessária ao processo evolutivo e a condução dos processos do desenvolvimento e do metabolismo. Segundo ela, não se deve esquecer a importância da célula como um todo para a determinação de sua própria atividade. Para a autora, um dos principais sinais dessa dificuldade reside no fato de que já não é tão fácil definir e localizar um gene, na medida em que as seqüências do DNA sofrem diversos processamentos que acarretam a divergência do produto gênico final.

Keller argumenta que existem lacunas entre a informação genética contida nas seqüências de DNA e o seu significado biológico. Para suprir essas fendas, haveria a necessidade da introdução de um novo paradigma que conduzisse as pesquisas genéticas, na medida em que o dogma DNA-RNA-PROTEÍNAS não seria mais suficiente para suportar uma explicação satisfatória. Nesse sentido, os genes, a molécula de DNA, devem ser entendidos apenas como parte da explicação e não a própria explicação para os fenômenos biológicos. Nas palavras de Keller: “[...] o gene não pode mais estar

acima e afastado dos processos que especificam a organização celular e intercelular. Esse gene é, ele próprio, parte e parcela de processos definidos e criados pela ação de um sistema complexo, dinâmico e auto-regulatório no qual, e para qual, o DNA herdado fornece a matéria prima crucial e absolutamente indispensável, mas não mais que isso”<sup>90</sup>.

Começando pela última frase da citação: em termos lógicos, alguma coisa não pode ser ao mesmo tempo matéria-prima crucial e indispensável e ser diminuída retoricamente pela expressão “mas não mais que isso”<sup>91</sup>. Qual o significado dessa contradição? A nosso ver, trata-se da reedição das tentativas de Lewontin<sup>92</sup>, Gould<sup>93</sup> e outros autores de destruir uma visão de evolução centrada no gene, mais conhecida como teoria do gene egoísta, sobretudo quando se trata de compreender o comportamento humano.

Assim, segundo Keller, haveria uma revolução kuhniana em curso na biologia: a necessidade de mudar o paradigma atual, centrado nos genes, e promover transformações no modelo que guia as pesquisas científicas. O “dogma central da biologia molecular” se encontraria abalado por uma avalanche e um acúmulo de novos dados genéticos e moleculares que se mostram desarticulados. Em vez de genes, a atenção deve agora ser deslocada para a interação entre os vários componentes da célula. Isto porque se observa que a suposta estabilidade da molécula de DNA é muito mais complexa do que se supunha. A estratégia de Keller parece sempre ser uma comparação entre o que se sabe hoje e as expectativas anteriores: a evidente distância crescente entre as suposições iniciais da década de 1960 e os dados efetivos que novas ferramentas moleculares permitem obter.

Hoje, a estabilidade da molécula de DNA é percebida não como algo intrínseco, mas como parte de um processo dinâmico celular muito mais complexo. O pareamento específico das bases, por si só, não garante que a replicação ocorra de modo eficiente, sem erros. A fidelidade da replicação depende da ação das polimerases e de outras enzimas (sistema de reparo do DNA) que conferem e consertam os erros de pareamento dos nucleotídeos. Para a estabilidade da molécula de DNA durante a replicação e transcrição, é necessário um sofisticado sistema enzimático, uma maquinaria celular muito específica, de reparo e revisão, que diminui drasticamente a possibilidade de erros tanto na replicação quanto na transcrição. Naturalmente, entretanto, tal sistema enzimático está codificado nos genes, assim como outras estruturas celulares que garantem certa estabilidade do próprio DNA.

Além disso, para Keller, com a descoberta dos genes interrompidos, “uma pedra ainda maior foi atirada nas engrenagens do conceito de gene”<sup>94</sup>. Para que o evento de montagem dos RNAs mensageiros ocorra de forma precisa, é necessário um complexo dispositivo de processamento constituído de proteínas e outros RNAs<sup>95</sup>. As leituras variáveis de um mesmo transcrito (processamento alternativo) são necessariamente frutos de uma cuidadosa regulação que depende do tipo de célula em que ocorre e em que estado ambiental se encontra. Se diferentes proteínas podem ser geradas, quais dos diferentes transcritos correspondem ao que deveríamos chamar de gene, questiona Keller? A autora entende que, se o termo “gene” pretende se referir ao trecho original de DNA, isso equivale a abandonar a noção de que um gene faz uma proteína, pois, nesse sentido, um gene gera transcritos que podem gerar muitas proteínas. Isso significaria que o gene, além de perder o seu poder de especificidade, também perderia o seu poder de agência, pois a prerrogativa de escolher que proteínas devem ser feitas e sob quais circunstâncias não mais residiria no gene, e sim na complexa dinâmica reguladora da própria célula como um todo.

Outra, no entanto, é a abordagem de Raphael Falk, geneticista e professor emérito da Universidade Hebraica de Jerusalém, em Israel. A linha de pesquisa atual de Falk abrange a história e a filosofia da biologia, especialmente no que tange o significado dos conceitos em genética. Falk argumenta que há pelo menos dezenove anos os genes estão “desorientados”<sup>96</sup>. Essa é uma tradução nossa para o

termo “the bewildering gene” utilizado por Falk (outras traduções possíveis são: desconcertante, desorientado, confuso, perplexo). Assim como Ridley, em 2003, mas dezessete anos antes, Falk listou sete situações históricas envolvendo controvérsias acerca da definição de gene. Segundo a cronologia de Falk, antes dos “bewildering genes” vieram os “DNA genes” (genes de DNA): o gene de Watson e Crick, ou o “gene molecular clássico”. A desorientação começaria em 1968, portanto, no mesmo ano em que Gunther Stent afirmava que o trabalho restante era o de “polir os detalhes”: com a descoberta de Britten e Kohne<sup>97</sup> de que seqüências repetitivas do DNA, e portanto seqüências não codificantes de proteínas, poderiam estar envolvidas na regulação dos genes. Entre uma série de outros achados, a descoberta, em 1977, dos íntrons culminaria o processo de desorientação dos genes nesse período.

Durante todo o trabalho, Falk relaciona inúmeras dicotomias, como construtos hipotéticos (conceitos hipotéticos)/variáveis intervenientes (conceitos abstratos), reducionismo/holismo, contextualizado/descontextualizado, gene molecular/gene evolutivo, genótipo/fenótipo, entre outros (<http://www.pitt.edu/~kstotz/genes/minutes.html>). Para responder à pergunta “o que é um gene?”, acreditamos que a questão crucial é a distinção entre genótipo e fenótipo. A distinção entre genótipo e fenótipo, equivale ao primeiro significado de gene de Ridley<sup>98</sup>, mencionado no início da introdução desse trabalho: o gene como um arquivo hereditário mendeliano para um determinado traço físico ou comportamental. O termo “gene”, criado por Johanssen em 1909<sup>99</sup>, pretendia distinguir o que é visível no organismo (o caráter, o fenótipo) e a entidade na célula que produz o caráter (o gene, o genótipo). Desde então, como sabemos, o trabalho da genética tem sido tentar unir o que falta entre o gene e as características hereditárias, entre um elemento que existiria no interior das células e sua expressão em termos de traços físicos, como a cor da pele, a dureza das garras, o número dedos etc. Até os dias de hoje, essa questão ainda não foi completamente resolvida. Para alguns autores, como Keller, há uma brecha entre o gene e o traço. A nosso ver, entre o genótipo (o conjunto de todos os genes) e o fenótipo como um todo, há um verdadeiro abismo, apesar de todos os progressos das ciências que estudam o desenvolvimento, a embriologia.

O que se segue, então, é um verdadeiro conflito, como Keller argumentou, entre a estrutura específica do gene e sua função. A tentativa de conciliação entre a estrutura do gene e sua função tem levado a desdobramentos sucessivos na história da genética. Falk chamou essa situação de processo das “bonecas russas”, numa analogia com o tradicional brinquedo em que uma boneca se encaixa dentro da outra. Abrindo uma, encontra-se outra que, por sua vez, possui uma outra dentro e, assim sucessivamente. Tentativas de descobrir a função do gene têm levado a uma análise mais profunda de sua estrutura, que, por sua vez, leva a uma análise mais atenta de sua função e assim sucessivamente.

Não devemos esquecer que Mendel reduziu ao mínimo sua especulação sobre a natureza do material genético<sup>100</sup>. Do mesmo modo, Johanssen não se preocupou em especular qual seria a base material do gene. Pelo contrário, como já mencionamos, seu receio era que recaísse sobre o seu conceito de gene algum tipo de pensamento pré-formationista<sup>101</sup>. O gene inicia sua vida como o que Falk denominou de uma “variável interveniente”, um “conceito abstrato”. Segundo o autor, não importava sua estrutura física, e sim que o conceito respondesse aos dados formulados pela teoria mendeliana de hereditariedade (função).

As pesquisas caminharam para elucidar que estrutura da célula poderia responder pela transmissão das características hereditárias. A resposta para essa pergunta veio com o desenvolvimento da “teoria cromossômica da hereditariedade”, segundo a qual, os genes estariam arranjados linearmente nos cromossomos (estrutura)<sup>102</sup>. Note que, de certa forma, parece haver uma contradição aqui. Para Morgan, o desenvolvimento da “teoria cromossômica da herança” não precisava especificar em que consiste



materialmente o gene. No entanto a história da genética, em sua quase insondável complexidade, apresenta vários caminhos que se entrelaçam. Apenas estamos traçando um desenvolvimento simultâneo e paralelo às pesquisas de Morgan. Esse desenvolvimento levou à necessidade de perguntar, novamente, qual a função dos genes – como estruturas alinhadas nos cromossomos. Em 1940, veio a resposta com Beadle e Tatum. O gene responde pela especificação de uma proteína no metabolismo da célula (função).

Mas que estrutura seria responsável por armazenar a informação hereditária das proteínas de nossos organismos e as de incontáveis outras espécies de seres vivos? A descoberta da estrutura do DNA, em 1953, levou a um aprofundamento das pesquisas sobre a organização do material genético nos níveis físicos e químicos. Verificou-se, então, que uma simples seqüência do DNA não responde pela codificação, pura e simplesmente, de proteínas. A função do gene em regular a atividade biológica é dependente de um sistema bem mais complexo e dinâmico que as seqüências de DNA não poderiam por si só exercer<sup>103</sup>. Logo, novamente essa estrutura não é responsável por todas suas funções. Segundo Keller, a chave do processo – a função do gene – deveria ser procurada em outro lugar, não apenas no DNA.

Para Keller, os problemas para se conceituar o gene vêm da dificuldade em conciliar sob uma mesma entidade a responsabilidade pela estrutura e função dos genes. Dada a função do gene, não podemos antever imediatamente sua estrutura. Ao mesmo tempo, a seqüência do DNA não é suficiente para responder por qual função ela é responsável. Enquanto Keller vê nisso um empecilho para o gene como um conceito explicativo, Falk tem uma visão oposta. Para Falk, o gene estaria apenas voltando às suas origens: o gene mendeliano. O gene nada mais é que um conceito instrumental/operacional para os biólogos. Aí reside sua importância, pois ele é útil para a organização dos dados fornecidos pela pesquisas genéticas. Ontologicamente o gene talvez não possa ser conhecido nunca, como tantos outros objetos, mas epistemologicamente ele tem um valor inestimável. O que liga os genótipos aos fenótipos é a teoria genética e não uma garantida materialidade dos genes.

Aí parece residir o poder do gene de Watson e Crick, o “gene molecular clássico”. Pela primeira vez pareceu possível conciliar a estrutura do gene com uma função inequívoca. Desde então, uma espécie de zelo toma conta desse conceito. Gostaríamos de deixar claro que esta é uma opinião nossa e não de Falk. Contudo, segundo a minuta anteriormente citada, outro trabalho de Falk, publicado em 2000, descreve a tensão fundamental entre duas diferentes perspectivas de gene: a biológica e a molecular. O gene como uma entidade que corresponde a um certo traço físico ou comportamental, codificado em uma ou várias seqüências de DNA, uma função que esteja entalhada nas seqüências de DNA (biológica) e o gene que automaticamente e universalmente é identificado como uma seqüência particular de DNA, molecular<sup>104</sup>. Falk vê de forma otimista e positiva as tensões que existem entre os diferentes conceitos de gene, porque embora elas sejam aparentemente incomensuráveis, a comunicação entre diferentes áreas das ciências biológicas pode ser possível. Permanece, assim, a possibilidade de se estabelecer essa ponte entre o epistemológico e o ontológico. A existência de diferentes conceitos não é um problema, sendo mesmo desejável. Para Falk, o conceito de gene evoluiu, principalmente, em dois níveis teóricos: um é baseado numa entidade reducionista experimental, sendo o gene mendeliano o exemplo clássico, e o outro é um modelo realista em que os genes se baseiam numa entidade física, como na estrutura físico-química da molécula de DNA. Ao examinar as causas e conseqüências da evolução do conceito de gene, Falk conjectura que, com base no atual desenvolvimento da genética molecular, o gene nada mais é do que um dispositivo intelectual bastante valioso na organização de dados. Nesse sentido, a resposta para “o que é um gene?” parece que teria sido encontrada em 1912.

“How far may we carry this conceptual notation? My answer is: just as far as the notation interprets the facts of breeding and is helpful”<sup>105</sup>. Contudo esses diferentes modos de interpretar os mesmos dados não parecem ser uma novidade na história do conceito de gene. Segundo Falk, “every experimental observation which was presented as evidence for the existence of genes, whether as hypothetical constructs or particulate material entities, was interpreted differently, and sometimes even more elegantly”<sup>106</sup>.

Dessa forma, para os historiadores da biologia moderna, o conceito de gene nunca foi nem unívoco, nem estável. Contudo, para Keller, as dificuldades do passado sempre puderam ser contidas, “o que é diferente hoje é que o progresso na biologia molecular tornou possível a quebra desse silêncio histórico”<sup>107</sup>. Mas como a biologia molecular quebrou esse silêncio histórico? Que silêncio histórico é esse? Qual distinção fundamental que faz com que as dificuldades do passado possam ser contidas e as de hoje não? Isso Keller não explica.

Para Keller, o conceito de gene seria um conceito em risco, à beira de um colapso. A confiança da realidade física do gene sempre foi acompanhada pela suposição de que sua composição material (estrutura) e sua função eram todas propriedades de um único e mesmo fenômeno – as seqüências de bases no DNA responsáveis pela codificação de uma proteína. Hoje, contudo, essa auto-identidade se encontraria desfeita. Será que Keller queria dizer com isso que as seqüências de base no DNA não codificam mais proteínas em hipótese alguma? Para Keller, a função do gene não poderia mais ser compreendida pela sua estrutura. Sua existência é transitória, contingente, dependendo crucialmente da dinâmica funcional do organismo inteiro. Nesse sentido, Keller estaria vendo uma revolução kuhniana na genética. Por outro lado, Falk vê outra coisa:

Nas últimas décadas [1986], os desdobramentos das pesquisas genéticas tem sido perturbadores. Muitos deles parecem absolutamente estranhos ou mesmo contraditórios para a estrutura conceitual conceptual da teoria genética, mas que não parece superá-la. O conceito de gene [...] pode ser considerado como parte do núcleo duro de um programa de pesquisa genética em termos lakatosianos ou como parte integral do paradigma genético em termos kuhnianos. O confronto entre diferentes perspectivas dentro da teoria genética fornece a flexibilidade que tem sido essencial para a acomodação dos desenvolvimentos estimulantes e explosivos na pesquisa experimental<sup>108</sup>.

Alguns historiadores e cientistas têm perguntado se existiriam, nas ciências biológicas, revoluções científicas nos termos propostos por Kuhn<sup>109</sup>. A revolução darwiniana com a publicação, em 1859, de *A origem das espécies*; a revolução mendeliana de 1900 com a redescoberta de seus trabalhos; e a revolução na biologia molecular com a descoberta da estrutura físico-química da molécula de DNA, em 1953, são os três exemplos imediatos. Contudo, segundo Wilkins<sup>110</sup>, nenhum dos três parece encaixar-se perfeitamente no modelo de Kuhn.

Em 1953, a descoberta da estrutura da molécula de DNA seria um caso de revolução kuhniana devido ao seu efeito e à sua receptividade dentro da comunidade científica. Rapidamente, e de forma universal, ocorreu uma aceitação geral de que o modelo de Watson e Crick poderia explicar o que era o gene<sup>111</sup>. No entanto, até então não havia idéias claras sobre a estrutura do gene e de seu modo de ação. E porque não havia modelo paradigmático prévio a ser destituído, não teria havido uma disputa entre cientistas proeminentes de algum velho paradigma lutando contra a instituição do novo. Dessa forma, como não teria ocorrido nenhuma transição entre um velho e um novo paradigma, isso descaracterizaria a descoberta da estrutura do DNA como uma fase revolucionária da ciência.

Para Robert Olby<sup>112</sup>, o modelo de Watson e Crick de fato transformou conceitualmente o pensamento sobre a transferência da informação genética. Segundo Olby, a estrutura do DNA proposta por Watson e Crick, em 1953, pode ser legitimamente considerada como um momento de crise, de

revolução paradigmática, pois substitui as idéias prévias dos bioquímicos e dos virologistas de que as proteínas eram não somente as moléculas responsáveis pela catálise das reações químicas nas células, como também a própria substância da hereditariedade. A indicação das proteínas como a substância responsável pela transmissão das características hereditárias foi arduamente defendida como legítima representante do paradigma prévio<sup>113</sup>.

Todavia Wilkins<sup>114</sup> considera que revoluções biológicas certamente também ocorreram nas ciências biológicas, mas devido às características diferentes entre as ciências físicas e as biológicas, as revoluções ocorridas nessas últimas não poderiam se ajustar perfeitamente nos termos propostos por Kuhn.

Segundo Richard Strohman<sup>115</sup>, como paradigma da biologia molecular, o “dogma DNA – proteína”, ou teoria do gene, promete o diagnóstico molecular e terapia para toda e qualquer manifestação biológica: desde o problema do nascimento prematuro até a cura de doenças genéticas que levam à morte nas idades mais diversas e das mais diversas formas. Em razão dessas promessas exageradas, os programas de investigação da biologia molecular captariam, segundo Strohman, os maiores fundos de pesquisas dentro das ciências da vida. Porém, como a biologia molecular está mais preocupada em produzir substâncias moleculares de importância econômica, ela se descarta de uma compreensão mais epistemológica da vida<sup>116</sup>. Nesse sentido, Strohman acredita que os biólogos moleculares precisam redescobrir a profunda complexidade da relação genótipo/fenótipo. O paradigma atual, o “dogma central”, é incapaz de equacionar essa situação porque algo está faltando.

Para Strohman, todos os aspectos de praxe do paradigma kuhniano, desde sua ascensão à sua queda, estão presentes no paradigma atual (DNA – proteína): 1) é criado um consenso no qual a ciência normal fornece explicações para os mecanismos genéticos moleculares da vida; 2) ocorre uma mudança na percepção do mundo das espécies e dos organismos, que passam a ser entendidos como máquinas genéticas, ou seja, uma ênfase maior sobre mecanismos 3) há um rápido recrutamento de novos cientistas para a articulação do novo paradigma; 4) são desenvolvidas novas tecnologias e nessas tecnologias são treinadas as novas gerações de cientistas e, por último; 5) com o prosseguimento inexorável da ciência normal, surgem anomalias com uma frequência cada vez maior, que expõem as fraquezas do paradigma vigente. Dessa forma, o paradigma original cai e é substituído por um novo. Contudo, como o próprio Strohman afirma, o mais importante atributo das revoluções científicas está ausente, já que parece ainda não haver um novo paradigma pronto que substitua o velho, a saber, o “dogma DNA – proteínas”.

Ainda de acordo com Strohman, o paradigma científico atual omite em grande medida os sistemas dinâmicos: “*There is a growing recognition that information for function may be not located solely in genomic databases. That is, it is becoming clear that sequence information in DNA, by itself, contains insufficient information for determining how gene products (proteins) interact to produce a mechanism of any kind*”<sup>117</sup>. Mesmo que ainda não haja um novo paradigma, todos os indicadores apontariam para a queda do paradigma atual, numa espécie de revolução incipiente. Nesse sentido, os danos sofridos pelo velho modelo, em algum momento, não poderão mais ser cientificamente corroborados<sup>118</sup>.

De forma oposta a essa visão, o presente momento parece reunir todos os atributos de uma fase progressiva em um programa de pesquisa lakatosiano. O biólogo evolutivo Maynard-Smith afirmou que: “*The dogma is perhaps the only statement in biology that is at the same time general, important, and – so far as we know – true*”<sup>119</sup>. Se tomarmos como referência a afirmação de Maynard-Smith, parece que podemos considerar o “dogma central” como o núcleo lakatosiano da biologia molecular.

Para tentar resolver as anomalias, as inadequações entre as previsões teóricas e as observações dos experimentos, modificam-se as hipóteses auxiliares (o cinto de proteção, que protege o núcleo

contra refutações). No entanto, se houver mudanças no núcleo, estaremos, automaticamente, diante de um novo programa de pesquisa, com um outro conjunto de teorias, previsões e de testes<sup>120</sup>. Mas não parece ser esse o caso, pois a biologia molecular parece continuar se desenvolvendo sem a maioria das aflições que afetam alguns historiadores e filósofos da biologia, como Keller e Strohmman.

## Considerações finais

Em agosto de 1926, o botânico da Universidade de Harvard, E. M. East, apresentou no *International Congress of Plant Sciences*, em Nova Iorque, o trabalho intitulado “*The concept of the gene*”. East<sup>121</sup> acreditava que os genes eram apenas uma notação útil para os experimentos de cruzamentos de animais e plantas, sem realidade biológica. O gene era meramente um termo descritivo. “*The argument was an elaboration of the proposition that the germ-cell unit of heredity, the gene, was an abstract, formless, characterless concept used for convenience in describing the results of breeding experiments. It was the ghost of an entity which might later be clothed with flesh, but its usefulness at the time was due to its adaptability to mathematical treatment*”<sup>122</sup>. Seu principal adversário era o geneticista W.E. Castle. Para Castle, “*before this theory could be accepted unreservedly, it has seemed desirable to know whether all observed inheritance phenomena can be expressed satisfactorily in terms of genes, which are supposed to be to heredity what atoms are to chemistry, the ultimate, indivisible units, which constitute gametes much as atoms in combination constitute compounds*”<sup>123</sup>.

Por essa perspectiva histórica que remete à década de 1920, o conceito de gene nunca foi desprovido de controvérsias. O debate atual parece envolver duas situações:

1) A acumulação de uma série de dados a respeito do funcionamento e organização molecular dos genes, que não mais se encaixam nos parâmetros anteriormente aceitos para a definição de gene do início dos anos 1960. De acordo com Gelbart<sup>124</sup>, é essa definição que, fundamentalmente, ainda hoje é utilizada e que deve ser modificada para acompanhar a visão atual do genoma. O acúmulo não crítico de novos dados moleculares parece expandir os limites do conceito de gene para além da noção de gene implicitamente aceita, ou seja, a noção que indica o gene como segmentos de DNA específicos nos cromossomos responsáveis pela codificação de uma proteína. Novos dados moleculares, proporcionados por novas técnicas de investigação molecular, afetam o entendimento do que é um gene nos termos do “gene molecular clássico”.

2) O conceito de gene é apropriado com diferentes significados, em diferentes áreas da biologia, o que aumenta a confusão em torno de seu significado. Para alguns autores, isto não representa um problema, e sim algo mesmo desejável<sup>125</sup>. No entanto, é necessário que esses conceitos sejam claramente distinguidos e usados dentro de suas respectivas áreas<sup>126</sup>, sendo isto desejável para que seja permitida a avaliação crítica dos resultados e observações experimentais, e somente depois, finalmente, tentar-se uma síntese entre os conceitos diferentes de gene<sup>127</sup>.

Aproximadamente a metade da vida do complexo de idéias que atende pelo nome de gene transcorreu sem que se identificasse a base material de sua existência, quer dizer, a estrutura físico-química do DNA. A descoberta dessa estrutura concedeu ao gene sua materialidade e a idéia de que a genética parecia ter resolvido quase todos os seus problemas. O conceito de “gene molecular clássico”, que se estabeleceu durante esse período, tornou-se um dos conceitos mais influentes da história da genética. A descoberta dos íntrons, em 1977, é um dos processos que contribuem para que não se

possa aceitar mais esse conceito de uma forma irrestrita. A chave de alguns princípios biológicos verdadeiramente fundamentais pode estar na resolução de como os genes são montados pelo processamento do RNA e de como as diversas espécies de RNAs se comportam na célula.

Como alguns autores postulam<sup>128</sup>, essas novas descobertas moleculares estariam demolindo o paradigma da biologia molecular contemporânea, o seu “dogma central”, e, inevitavelmente, o próprio conceito de gene. Para esses autores, a imensa quantidade de trabalho em correlacionar a seqüência de DNA primária com função genética é essencial para compreender o fluxo de dados produzido pelos projetos de seqüenciamento do material genético de organismos. Somente um novo paradigma poderia resolver essa situação. Contudo um dos principais atributos para uma revolução kuhniana parece ainda não existir, a saber, um novo paradigma que substitua o antigo<sup>129</sup>. Nesse sentido, perguntamos, não seria o próprio projeto proteoma a resolução para esse problema?

A nosso ver, os íntrons não podem ser vistos como um dos elementos provocadores de uma mudança paradigmática. A descoberta dos íntrons seria mais um dos diversos elementos importantes surgidos recentemente que servem como uma espécie de aviso de que os genomas eucarióticos são bem mais complexos. Baleias e rinocerontes não são *Escherichia coli*. A descoberta dos íntrons, uma das conseqüências da revolução do DNA recombinante, parece representar um marco dessa passagem de organismos menos complexos para organismos notadamente mais complexos.

No centro dessa discussão está o conceito de gene. Jacob<sup>130</sup> afirma que os conceitos têm a função de servir como operadores para o estudo do mundo vivo, e, dessa forma, a importância de um conceito se mede pelo seu valor operatório, pelo papel que desempenha dirigindo a observação e a experiência.

Ao mesmo tempo em que se discute a materialidade dos genes, ou até mesmo a sua existência, parece no mínimo paradoxal que a inserção de genes em organismos de laboratórios nos forneça provas suficientes de que eles de fato existem. Podemos não conhecer em detalhes sua estrutura e seu funcionamento, mas a inserção de um gene e a conseqüente produção de uma proteína associada a ele em um construto biológico parecem confirmar o gene ontologicamente.

O conceito de gene parece ter evoluído, principalmente, em dois níveis teóricos, como uma entidade reducionista instrumental e como uma entidade material. Esses dois conceitos podem até competir entre si, mas não são necessariamente incomensuráveis. A evolução do conceito de gene pode refletir um conflito entre diferentes interpretações dos resultados experimentais. Esse confronto levaria ao modelo de desdobramentos (bonecas russas) assinalado por Falk.

Hoje, o gene não é mais a unidade material ou unidade instrumental de herança, mas uma unidade, um segmento que corresponde a uma unidade de função, definido de acordo com as necessidades experimentais. Não é contínuo, pois existem os íntrons; não tem uma localização fixa, pois existem transposons; não tem uma função definida, pois existem os pseudogenes; e nem mesmo possui seqüências precisas, devido ao processamento alternativo. O gene se assemelha à situação dos elétrons, como um termo “trans-teórico”, ou seja, um conceito que se comporta de maneira distinta em diferentes teorias. E, embora o sonho de uma unificação continue, mais importante ainda é o próprio processo aberto de debate e conflito, que permite pensar no avanço do nosso conhecimento acerca dessas entidades que são os genes, e as teorias que se estruturam para explicá-las e integrá-las no complexo fenômeno da vida e de sua evolução.



# NOTAS E REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ricardo Waizbort é pesquisador associado do Departamento de Pesquisa do Programa de Pós-graduação em História das Ciências da Saúde da Casa de Oswaldo Cruz FIOCRUZ e-mail: ricardowaizbort@yahoo.com.br

- 1 MAYR, Ernst. O desenvolvimento do pensamento biológico: diversidade, evolução e herança. Tradução de: The growth of biological thought. Brasília, DF: Editora Universidade de Brasília, 1998. FALK, Raphael. What is a gene?. Studies in history and philosophy of science. vol. 17, nº 2, p. 133-173, 1986.
- 2 EYCK, Toby A.; WILLIMENT, Melissa. The national media and things genetic: Coverage in the New York Times (1971-2001) and the Washington Post (1977-2001). Science communication, vol. 25, p. 129-152, 2003. EPP, Christopher D. Definition of a gene. Nature, vol. 389, p. 537, 1997. RIDLEY, Matt. Nature via Nurture: Genes, experience, and what makes us human. New York: HarperCollins Publishers Inc., 2003.
- 3 KEMP, Martin. The Mona Lisa of modern science. Science, vol. 421, p. 416-420, 2003.
- 4 GRIFFITHS, Paul E.; NEUMANN-HELD, Eva M. The many faces of the gene. BioScience, vol. 49, p. 656-662, 1999.
- 5 RIDLEY, Matt. op. cit.
- 6 KELLER, Evelyn Fox. The century of the gene. Cambridge, Massachusetts, and London: Harvard University Press, 2000. MAYR, Ernst. op. cit. FALK, Raphael. op. cit. EAST, E. M. The concept of the gene. In: Proceedings of the International Congress of Plant Sciences, Ithaca New York, August 16-23, 1926, vol. 1. Menasha, WI: George Banta Publishing Co. 1929, p. 889-895.
- 7 GRIFFITHS, Paul E. Lost: One gene concept. Reward to finder. Biology and philosophy, vol. 17, p. 271-283, 2002. GRIFFITHS, Paul E.; NEUMANN-HELD, Eva M. op. cit. FALK, Raphael. op. cit.
- 8 COLLINS, F. Glossary of genetic terms: gene, [Website]. National Human Genome Research Institute. Disponível em: <http://www.nhgri.nih.gov/DIR/VIP/Glossary>. 2001.
- 9 RIDLEY, Matt. op. cit.
- 10 Griffiths, op. cit. Falk, Raphael. op. cit.
- 11 GLOVER, David M.; HOGNESS, David S. A novel arrangement of the 18s and 28s sequences in a repeating unit of *Drosophila melanogaster* rDNA. Cell, vol. 10, p. 167-176, 1977. CHOW, Louise T.; GELINAS, RICHARD E.; BROKER, Thomas R.; ROBERTS, Richard J. An amazing sequence arrangement at the 5' ends of Adenovirus 2 messenger RNA. Cell, vol. 12, p. 1-8, 1977. SAMBROOK, J. Adenovirus amazes at Cold Spring Harbor. Nature, vol. 268, p. 101-104, 1977. ALONI, Yosef; DHAR, Ravi; LAUB, Orgad; HOROWITZ, Mia; KHOURY, George. Novel mechanism for RNA maturation: The leader sequences of Simian Virus 40 mRNA are not transcribed adjacent to the coding sequences. Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA, vol. 74, p. 3686-3690, 1977. BREATHNACH, R.; MANDEL, J.L.; CHAMBON, P. Ovalbumin gene is split in chicken DNA. Nature, vol. 270, p. 314-319, 1977. WILLIAMSON, Bob. DNA Insertions and gene structure. Nature, vol. 270, p. 295-297, 1977. BRACK, Christine; TONEGAWA, Susumu. Variable and constant parts of the immunoglobulin light chain gene of a mouse myeloma cell are 1250 nontranslated bases apart. Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA, vol. 74, p. 5662-5666, 1977. GILBERT, Walter. Why genes in pieces?. Nature, vol. 271, p. 501, 1978. CHAMBON, Pierre. Split genes. Scientific American, vol. 244, p. 60-71, 1981.
- 12 LEITE, Marcelo. Hegemonia e crise da noção de "gene" nos 50 anos do DNA. Comunicação no 49º Congresso Nacional de Genética, Aguas de Lindóia, 16 de Setembro de 2003. KELLER, Evelyn Fox. op. cit. STROHMAN, Richard C. The coming kuhnian revolution in biology. Nature Biotechnology, vol. 15, p. 194-200, 1997.
- 13 DOWNES, Stephen M. Alternative splicing, the gene concept, and evolution. History and philosophy of the life sciences, vol. 26, p. 91-104, 2004. FALK, Raphael. op. cit. GRIESEMER, James. Reproduction and the reduction of genetics. In: BEURTON, Peter J.; FALK, Raphael; RHEINBERGER, Hans Jörg (Orgs.). The concept of the gene in development and evolution. Cambridge: Cambridge University Press, 2000. GRIFFITHS, Paul E.; NEUMANN-HELD, Eva M. op. cit.
- 14 KUHN, Thomas S. A estrutura das revoluções científicas. Tradução de: The structure of scientific revolutions. 7ª edição, São Paulo: Editora Perspectiva, 1994.
- 15 STENT, Gunther S. That was the molecular biology that was. Science, vol. 160, p. 390-395, 1968.
- 16 OLBY, Robert. The protein version of the central dogma: A crisis for biologists. Genetics, vol. 79, p. 3-14, 1975.
- 17 Ibid.
- 18 GRIFFITHS, Paul E. op. cit.
- 19 OSAWA, Syozo; JUKES, Thomas H.; WATANABE, Kimitsuna; MUTO, Akira. Recent evidence for evolution of the genetic code. Microbiological Reviews, vol. 56, p. 229-264, 1992. BERG, Paul.; BALTIMORE, D.; BOYER, H.W.; COHEN, S.N.; DAVIS, R.W.; HOGNESS, D.S.; NATHANS, D.; ROBLIN, R.; WATSON, J.D.; WEISSMAN, S.; ZINDER, N.D. Potentials biohazards of recombinant DNA molecules. [Letter] Science, vol. 185, p. 303, 1974.
- 20 CHAMBON, Pierre. op. cit.
- 21 O vitalismo foi uma doutrina formulada entre meados do século XVIII e meados do século XIX. Defendia que fenômenos referentes aos seres vivos seriam controlados por uma força exterior alheia ao domínio das leis físico-químicas. Desse modo, o vitalismo se opunha às idéias mecanicistas e cartesianas.
- 22 JACOB, François. A lógica da vida: umahistória da hereditariedade. Tradução de: La logique du vivant. Rio de Janeiro: Edições Graal, 1983.
- 23 MAYR, Ernst. op. cit.
- 24 CRICK, Francis apud STENT, Gunther S. op. cit., p. 390.
- 25 JACOB, François. op. cit., p. 253.
- 26 MAYR, Ernst. op. cit. PAULING, Linus; PAULING, Peter. Chemistry. San Francisco: W.H. Freeman and Company, 1975. DOTY, Paul. Proteínas. In: Artigos da Scientific American. A base molecular da vida. São Paulo: Polígono, 1971. STENT, Gunther S. op. cit.
- 27 DOTY, Paul. op. cit.
- 28 STENT, Gunther S. op. cit.
- 29 MAYR, Ernst. op. cit. REZNIK, Tânia. O desenvolvimento do conceito de gene e a sua apropriação nos livros didáticos de biologia. Tese, Mestrado em Educação/UFRJ/Niterói, 1995, 182 p.
- 30 STENT, Gunther S. op. cit.
- 31 LWOFF, André Michel. Interactions among virus, cell, and organism. 1965. In: Nobel Lectures, Physiology or medicine 1963-1970. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1972. Disponível em: <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1965/lwoff-lecture.html>.
- 32 Ibid.
- 33 Ibid.
- 34 STENT, Gunther S. op. cit.
- 35 Luria foi orientador de James Watson, um dos descobridores da estrutura físico-química do DNA.
- 36 STENT, Gunther S. op. cit.

- 37 Griffiths, Paul E. op. cit.
- 38 STENT, Gunther S. op. cit.
- 39 Por suas descobertas em relação ao mecanismo de replicação e estrutura genética dos vírus, Delbrück, Hershey e Chase foram laureados com o Nobel em medicina ou fisiologia de 1969. Cf. [www.nobel.se](http://www.nobel.se).
- 40 HERSHEY, A. D.; CHASE, M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. *J. Gen. Physiol.*, vol. 36, p. 39-56, 1952.
- 41 STENT, Gunther S. op. cit.
- 42 WATSON, James Dewey. *The double helix: A personal account of the discovery of the structure of DNA*. Touchstone Books, 2001. FRIEDMAN, Meyer; FRIEDLAND, Gerald D. Maurice Wilkins e o DNA. In: FRIEDMAN, Meyer; FRIEDLAND, Gerald D. As dez maiores descobertas da medicina. São Paulo: Companhia das Letras, 2000. JUDSON, Horace Freeland. *The eighth day of creation: Makers of the revolution in biology*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996.
- 43 CHAMBON, Pierre. op. cit.
- 44 JACOB, François. *Genetics of the bacterial cell*. 1965. In: *Nobel lectures, physiology or medicine 1963-1970*. Amsterdam: Elsevier Publishing Company, 1972. Disponível em: <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1965/jacob-lecture.html>.
- 45 SHAPIRO, James A. Views about evolution are evolving. *ASM News*. volume 65, p. 201-207, 1999. STRAUSS, Bernard S. *Molecular pathologies*. Science, vol. 270, p. 1511-1512, 1995.
- 46 SAMBROOK, J. op. cit. GILBERT, Walter. op. cit.
- 47 CHAMBON, Pierre. op. cit.
- 48 O termo genomics (genômica) foi cunhado em 1986 por Thomas Roderick para descrever a disciplina científica de mapeamento, seqüenciamento e análise de genomas. Cf. HIETER, Philip; BOGUSKI, Mark. *Functional genomics: It's all how you read it*. Science, vol. 278, p. 601-602, 1997.
- 49 MESELSON, M.; YUAN, R. DNA restriction enzyme from *E. coli*. *Nature*, vol. 217, p. 1110-1114, 1968.
- 50 SMITH, H. O.; WILCOX, K. W. A restriction enzyme from *Hemophilus influenzae*. Purification and general properties. *Journal of Molecular Biology*, vol. 51, p. 379-391, 1970.
- 51 JACKSON, D. A.; SYMONS, R. H.; BERG, P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: Circular SV 40 DNA molecules containing Lambda phage genes and the galactose Operon of *Escherichia coli*. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA*, vol. 10, p. 2904-2909, 1972.
- 52 COHEN, S. N.; CHANG, A. C.; BOYER, H. W.; HELLING, R. B. Construction of biologically functional bacterial plasmids in vitro. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA*, vol. 70, p. 3240-3294, 1973.
- 53 BERG, Paul. *Dissections and reconstructions of genes and chromosomes*. 1980. In: *Nobel lectures, chemistry 1971-1980*. Singapore: Editor-in-Charge Tore Frängsmyr, Editor Sture Forsén, World Scientific Publishing Co., 1993. Disponível em: <http://nobelprize.org/chemistry/laureates/1980/berg-lecture.html>.
- 54 ZWEIGER, Gary. *Human genome history*. In: ZWEIGER, Gary. *Transducing the genome: Information, anarchy, and revolution in the biomedical sciences*. McGraw-Hill Companies, 2001.
- 55 Em 1973, pesquisadores da Stanford e UCFS fundiram um segmento de DNA contendo um gene de rã do gênero *Xenopus* e inseriram em *Escherichia coli*. O DNA da rã foi replicado e, à medida que a bactéria se replicava, o gene que dirige a síntese de uma proteína específica da rã foi expresso. Esse foi o primeiro gene animal clonado, ou seja, isolado e propagado. Cf. MORROW, J. F.; COHEN, S. N.; CHANG, A. C.; BOYER, H. W.; GOODMAN, H. M.; HELLING, R. B. Replication and transcription of eukariotic DNA in *Escherichia coli*. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA*, vol. 71, p. 1743-1747, 1974.
- 56 Em 1981 e 1982, foram produzidos os primeiros animais transgênicos: 1º) Introdução de um gene de coelho em camundongos. Cf. COSTANTINI, F.; LACY, E. Introduction of a rabbit beta-globin gene into the mouse germ line. *Nature*, vol. 294, p. 92-94, 1981; e 2º) Introdução de um gene que conferiu a coloração rósea aos olhos de drosófilas. Cf. RUBIN, G. M.; SPRADLING, A. C. Genetic transformation of *Drosophila* with transposable element vector. *Science*, vol. 218, p. 348-353, 1982.
- 57 Em 1976, foi fundada a primeira companhia de biotecnologia (engenharia genética), a Genentech. Ela tinha a experiência técnica de Herbert Boyer e o capital privado de Robert Swanson. Cf. ZWEIGER, Gary. op. cit. WILMUT, Ian; CAMPBELL, Keith; TUDGE, Colin. *Dolly, a segunda criação*. Tradução de: *The second creation*. Rio de Janeiro: Editora Objetiva, 2000.
- 58 GLOVER, David M.; HOGNESS, David S. op. cit.
- 59 CHOW, Louise T. et al. op. cit.
- 60 BERGET, Susan M.; MOORE, Claire; SHARP, Phillip A. Spliced segments at the 5' terminus of Adenovirus 2 Late mRNA. *Proceedings of the Natural Academy of Sciences USA*, vol. 74, p. 3171-3175, 1977.
- 61 GILBERT, Walter. op. cit.
- 62 CHOW, Louise T. et al. op. cit.
- 63 Disponível em: [www.cshl.org/History/history.html](http://www.cshl.org/History/history.html).
- 64 MAYR, Ernst. op. cit.
- 65 O livro de Mayr (1998) foi originalmente publicado em 1982.
- 66 CHAMBON, Pierre. op. cit.
- 67 GILBERT, Walter. op. cit.
- 68 Ibid.
- 69 CROFT, Larry; SCHANDORFF, Soeren; CLARK, Francis; BURRAGE, Kevin; ARCTANDER, Peter; MATTICK, John S. *ISIS, the intron information system, reveals the high frequency of alternative splicing in the human genome*. *Nature genetics*, vol. 24, p. 340-341, 2000.
- 70 BRETT, David; POSPISIL, Heike; VALCÁREL, Juan; BORK, Peer. *Alternative splicing and genome complexity*. *Nature genetics*, vol. 30, p. 29-30, 2002.
- 71 MODREK, Barmak; LEE, Christopher. *A genomic view of alternative splicing*. *Nature genetics*, vol. 30, p. 13-19, 2002. GRAVELEY, Brenton R. *Alternative splicing: increasing diversity in the proteomic world*. *Trends in genetics*, vol. 17, p. 100-107, 2001. BRETT, David. et al. op. cit.
- 72 MODREK, Barmak; LEE, Christopher. op. cit.
- 73 Graveley, Brenton R. op. cit.
- 74 Breathnach, R. et al. op. cit.
- 75 Região da molécula do RNA mensageiro que especifica os aminoácidos na proteína.
- 76 CHAMBON, Pierre. op. cit.
- 77 Graveley, Brenton R. op. cit. BAKER, Bruce S. *Sex in flies: The splice of life*. *Nature*, vol. 340, p. 521-524, 1989.
- 78 Baker, Bruce S. op. cit.
- 79 O determinante principal do sexo em drosófilas é a taxa X:A, ou seja, a relação entre o número de cromossomos X e o conjunto de autossomos (A) (cromossomos

- não sexuais). Se essa taxa for igual a 1 originam-se as fêmeas, se for igual a 0,5, machos. Por exemplo, moscas com um cromossomo X e dois conjuntos de autossomos são machos. Não se sabe exatamente como essa taxa X:A ativa o gene Sxl, mas é provável que os fatores de ativação estejam presentes na célula-ovo produzida por genes maternos e por genes do próprio zigoto. Cf. Baker, Bruce S. op. cit.
- 80** Baker, Bruce S. op. cit. A figura foi obtida e modificada a partir do endereço eletrônico: [www.nobel.se](http://www.nobel.se).
- 81** SCHMUCKER, Dietmar; CLEMENS, James C.; SHU, Huidy; WORBY, Carolyn A.; XIAO, Jian; MUDA, Marco; DIXON, Jack E.; ZIPURSKY S. Lawrence. Drosophila Dscam is an axon guidance receptor exhibiting extraordinary molecular diversity. *Cell*, vol. 101, p. 671-684, 2000. O Dscam causa alguns dos sintomas da síndrome de Down por um mecanismo ainda desconhecido. Cf. Ridley, Matt. op. cit.
- 82** Ridley, Matt. op. cit. WANG, Xiaozhong; SU, Hong; BRADLEY, Allan. Molecular mechanisms governing Pcdh-gene expression: Evidence for a multiple promoter and cis-alternative splicing model. *Genes and development*, vol. 16, p. 1890-1905, 2002. Schmucker, Dietmar. et al. op. cit. SERAFINI, Tito. Finding a partner in a crowd: Neuronal diversity and synaptogenesis. *Cell*, vol. 98, p. 133-136, 1999. WU, Qiang; MANIATIS, Tom. A striking organization of a large family of human neural cadherin-like cell adhesion genes. *Cell*, vol. 97, p. 779-790, 1999.
- 83** Schmucker, Dietmar. et al. op. cit.
- 84** Wang, Xiaozhong. op. cit. Schmucker, Dietmar et al. op. cit. Serafini, Tito. op. cit. Wu, Qiang; Maniatis, Tom. op. cit.
- 85** Brett, David et al. op. cit. Modrek, Barmak; Lee, Christopher. op. cit.
- 86** Keller, Evelyn Fox. op. cit.
- 87** Falk, Raphael. op. cit.
- 88** VARIOUS
- 89** Raphael Falk é um dos organizadores de um livro, recentemente publicado, sobre o conceito de gene: FALK, Raphael. *The concept of the gene in development and evolution*. Cambridge: Cambridge University Press. 2001.
- 90** KELLER, Evelyn Fox. O século do gene. Tradução de: *The century of the gene*. Belo Horizonte: Editora Crisálida, 2002, p. 83-84.
- 91** Devido a afirmação, a nosso ver contraditória, de Keller, reproduzimos a versão original em inglês para evitar qualquer especulação sobre erros de tradução na versão em português. "[...] the gene can no longer be set above and apart from the process that specify cellular and intercellular organization. That gene is itself part and parcel of a complex self-regulating dynamical system in which, and for which, the inherited DNA provides the crucial and absolutely indispensable raw material, but no more than that". Cf. Keller, Evelyn Fox. op. cit., p. 71.
- 92** LEWONTIN, Richard C. *Biologia como ideologia: a doutrina do DNA*. Tradução de: *Biology as ideology*. Ribeirão Preto: FUNPEC-PR, 2000. Esse livro foi publicado originalmente em língua inglesa no ano de 1992.
- 93** GOULD, Stephen Jay. *Darwin e os grandes enigmas da vida*. São Paulo: Martins Fontes, 1987.
- 94** Keller, op. cit., p. 72.
- 95** Um complexo de proteínas e SnRNAs, small nuclear RNAs, uma classe de ncRNAs. Cf. MATTICK, John S. Challenging the dogma: The hidden layer of non-protein-coding RNAs in complex organisms. *BioEssays*, vol. 25, p. 930-939, 2003. EDDY, Sean R. Non-coding RNA genes and the modern RNA world. *Nature Reviews/Genetics*, vol. 2, p. 10-20, 2001.
- 96** Falk, Raphael. op. cit.
- 97** BRITTEN, R. J.; KOHNE, D. E. Repeated sequences in DNA. *Science*, vol. 161, p. 529-540, 1968.
- 98** Ridley, Matt. op. cit.
- 99** MAYR, Ernst. op. cit.
- 100** Mayr, Ernst. op. cit. CANGUILHEM, G. *Ideologia e racionalidade nas ciências da vida*. São Paulo: Edições 70, 1977. DOBZHANSKY, Theodosius. Looking back at Mendel's discovery. *Science*, vol. 156, p. 1588-1589, 1967. FISHER, R.A. Has Mendel's work been rediscovered? In: STERN, C.; SHERWOOD, E.R. (Orgs.). *The origin of genetics: A Mendel sourcebook*. S. Francisco: W.H. Freeman & Company, 1966. WRIGHT, S. Mendel's ratio. In: STERN, C.; SHERWOOD, E.R. (Orgs.). op. cit.
- 101** Mayr, Ernst. op. cit. Em meados do século XVII, os pré-formacionistas postulavam que todos os organismos preexistem nas linhagens germinais de seus pais. Ou seja, dentro de cada indivíduo, homem ou baleia, já estaria pré-formada sua prole e assim por diante, exatamente do mesmo modo que bonecas russas. A mais conhecida expressão do pensamento pré-formacionista é representada pela figura do homúnculo, um ser em miniatura que já existiria pré-formado em uma das células germinais, a saber, no espermatozoide. Cf. PINTO-CORREIA, Clara. *O ovário de Eva: A origem da vida*. Tradução de: *The ovary of Eve*. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1999. ROE, S.A. John Turbeville Needham and the generation of living organisms. *Isis*, vol. 74, p. 159-184, 1983. Posteriormente, surgiram os epigeneticistas como escola rival aos pré-formacionistas. Para os defensores da epigênese, o desenvolvimento do embrião é fruto de uma elaboração progressiva. A estrutura de um ser vivo se organiza pouco a pouco por uma série de dobras através de uma seqüência, no tempo e no espaço, sujeitas a operações mecânicas devido à interação com as forças físicas do ambiente. Cf. JACOB, François. op. cit.
- 102** Mayr, Ernst. op. cit.
- 103** Keller, Evelyn Fox. op. cit.
- 104** Disponível em: <http://www.pitt.edu/~kstotz/genes/minutes.html>.
- 105** East, E. M. apud Falk, op. cit., p. 145.
- 106** Falk, Raphael. op. cit., p. 155.
- 107** Keller, Evelyn Fox. op. cit., 2002, p. 82.
- 108** Falk, Raphael. op. cit.
- 109** STROHMAN, Richard C. op. cit. WILKINS, Adam S. Are there 'kuhnian' revolutions in biology?. *BioEssays*, vol. 18, p. 695-696, 1996. MAYR, Ernst. *As revoluções científicas de Thomas Khun acontecem mesmo?* IN: MAYR, Ernst. *Biologia, ciência única*. São Paulo: Cia das Letras, 2005, p. 174-184.
- 110** Wilkins, Adam S. op. cit.
- 111** bid. Para Mayr, não houve essa aceitação imediata. Cf. Mayr, Ernst. op. cit., 1998.
- 112** OLBY, Robert. op. cit.
- 113** bid.
- 114** Wilkins, Adam S. op. cit.
- 115** Strohman, Richard C. op. cit.
- 116** bid.
- 117** bid., p. 195.
- 118** bid.
- 119** MAYNARD-SMITH, John. Reconciling Marx and Darwin. *Evolution*, vol. 55, 1496-1498, 2001, p. 1496.
- 120** ALVES-MAZZOTTI, Alda Judith; GEWANDSZNAJER, Fernando O método nas ciências naturais e sociais: Pesquisa quantitativa e qualitativa. São Paulo: Editora Pioneira.

1998. LAKATOS, Imre. O falseamento e a metodologia dos programas de pesquisa científica. In: LAKATOS, Imre; MUSGRAVE, Alan. A crítica e o desenvolvimento do conhecimento. 4º volume das atas do colóquio internacional sobre filosofia das ciências, realizado em Londres, em 1965. São Paulo: Cultrix/EDUSP, 1979.

121 East, E. M. op. cit.

122 EAST, E. M. op. cit., p. 889.

123 Castle apud Falk, op. cit.

124 GELBART, William M. Databases in genomic research. Science, vol. 282, p. 659-661, 1998.

125 Griffiths, Paul E.; Neumann-Held, Eva M. op. cit. FALK, Raphael. op. cit.

126 Griffiths, Paul E.; Neumann-Held, Eva M. op. cit.

127 Falk, Raphael. op. cit.

128 Keller, Evelyn Fox. op. cit. STROHMAN, Richard C. op. cit.

129 STROHMAN, Richard C. op. cit.

130 JACOB, op. cit.

Artigo recebido para publicação em 08/2006.

Aprovado para publicação em 04/2007.