

# EM TÔRNO DO GEN CORPUSCULAR

A PROPÓSITO DE UMA CONFERÊNCIA DO PROF. DOBZHANSKY)

**S. de Toledo Piza Jor.**

Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz"  
da Universidade de S. Paulo

Conforme é bem sabido de quantos se dedicam a estudos de genética, essa ciência basea-se no conceito do gen corpuscular, ou seja, na existência de partículas materiais dispostas em série linear nos cromossômios, estáveis e independentes, dotadas da alta faculdade de auto-elaboração e responsáveis pela caracterização do organismo. O organismo seria, de acordo com a concepção genética moderna, o resultado da interação dessas partículas individuais, ou, o que seria o mesmo, o produto da atividade vital dos gens. Estes, isto é, os gens, seriam então verdadeiros organóides do núcleo, sub-microscópicos, é verdade, porém, estruturados e ativos, cada qual diferindo dos demais por uma particularidade que não só o caracteriza, como lhe confere uma atuação específica no "make up" do organismo.

O modo pelo qual o genetista costuma apresentar o gen não deixa dúvida alguma acerca de sua existência real. Veja-se, por exemplo, esta afirmação de DOBZHANSKY (1943):

"Graças aos trabalhos de muitos investigadores, à testa dos quais está a escola de Morgan, hoje sabemos muito bem que o gen não é apenas um símbolo, mas sim um corpo físico, um corpúsculo, que é a unidade estrutural presente nos cromossômios do núcleo das células". (390).

Entretanto, esta afirmação está longe de exprimir uma verdade comprovada. O que o genetista apresenta como um fa-

to consumado, isto é, como uma realidade morfológica, continua sendo, como sempre, uma mera hipótese de trabalho. O gen é ainda um símbolo. É qualquer cousa até agora desconhecida a que se atribuem certos efeitos, êstes sim, bem conhecidos. Nenhum genetista conseguiu até hoje apresentar ao mundo científico um corpúsculo qualquer, um grânulo de matéria, um agregado molecular ou uma molécula, como sendo a objetivação dêsse conceito hipotético que anda por aí com o nome de gen. Se o genetista desconhece o que seja o gen, por não ter conseguido ainda analisá-lo, que aponte ao menos a partícula de matéria que possa representá-lo. Enquanto isso não for feito o gen continua a ser um símbolo representativo daquele tão procurado corpúsculo que deve ser a causa primária dos efeitos conhecidos em genética por efeitos gênicos.

Portanto, quando o genetista afirma que o gen é um corpo físico, um corpúsculo, a unidade estrutural presente nos cromossômios, êle está simplesmente abusando da expressão. Nenhum citologista, nenhum estudante da estrutura cromossômica, por mais penetrante que seja a sua visão, por mais aperfeiçoados que sejam os seus métodos, por mais segura que seja a sua técnica, jamais conseguiu descobrir essa unidade estrutural. Consequentemente, o que o genetista deveria dizer, no comedimento de uma linguagem estrictamente científica, é simplesmente que o gen, êsse conceito hipotético, parece ser qualquer cousa como um corpúsculo material localizado nos cromossômios em ordem linear. "Parece ser", eis a legitima expressão, deixando-se a afirmativa categórica para quando se possa provar de maneira irrefutável a existência daquela partícula.

É verdade que muitas vezes uma simples interpretação de certos aspectos estruturais de não importa que parte do organismo, apresentada por um autor de renome, vai sendo aceita e divulgada sem mais discussões e assim vai adquirindo foros de verdade científica, chegando a se estabelecer como se fora um fato comprovado. Mais tarde, quando outro autor de igual responsabilidade submete o assunto a um exame crítico, interpretando diferentemente aquêles mesmos aspectos que já se

davam por definitivamente assentes, muitos haverá que ficarão admirados de haverem considerado como legítima expressão da realidade uma interpretação tão destituída de suporte objetivo. A propósito, escrevem GOLDSCHMIDT e KODANI (1942), relativamente à estrutura dos cromossômios salivares, não haver provavelmente textos, inclusive os do primeiro daqueles autores, que não tenham apresentado como um fato a idéia primeiramente proposta por KOLTZOFF e BRIDGES, segundo a qual os cromossômios das glândulas salivares dos Dípteros são feixes constituídos por inúmeros cromonemas provenientes da divisão dos cromossômios originários, e acrescentam:

“Looking back, it is rather surprizing that all of us, with the exception of Metz, accepted this theory in one or the other specific form, in view of the complete lack of evidence and of serious logical obstacles.” (529).

O abuso de linguagem, como força de expressão, é muito comum em aulas e conferências. Para evitar longas e fastidiosas discussões, o professor diante de sua classe e o conferencista perante o seu auditório, muitas vezes apresentam como se estivesse definitivamente estabelecido aquilo que na verdade apenas representa a mais provável das interpretações. Foi isso, a meu ver, o que se deu com a categórica afirmação de DOBZHANSKY, segundo a qual o gen é um corpo físico, um corpúsculo, a unidade estrutural dos cromossômios. Vamos verificar da análise do seu trabalho, que longe de provar aquela afirmativa, o conferencista não fez senão demonstrar que nada de positivo sabemos por enquanto relativamente à estrutura daquilo que por força de expressão êle apresenta como uma partícula material, isto é, como um gen corpuscular.

Logo depois de definir o gen da maneira como foi vista acima, o Prof. DOBZHANSKY acrescenta:

“Os gens estão localizados nos cromosômas numa série linear. Um cromosôma é uma cadeia cujos elos são os gens.” (390).

Desde que MORGAN (1910) localizou os gens nos cromossômios e STURTEVANT (1913) estabeleceu a ordem linear, a afirmativa supra-mencionada vem sendo universalmente repetida com a mesma ênfase. Nota-se, entretanto, na conferência de DOBZHANSKY, que à medida que êle vai explanando a matéria, vai cada vez mais e insensivelmente, deixando aquêlo tom enfático das afirmações categóricas, para assumir uma linguagem ponderada, comedida, imparcial e justa, do cientista que pisa o terreno movediço e pouco seguro das hipóteses. Vejamos, pois, quão diferente é a sua atitude, no trecho que se segue:

“Só podemos avaliar muito grosseiramente as dimensões de um gen, que **parecem ser** da ordem das de uma molécula de proteína. É possível, **embora longe de ter sido demonstrado**, que cada gen seja uma simples molécula. Como estão combinadas essas moléculas para formarem um cromossôma, **não sabemos com segurança**. É provável que os gens-moléculas estejam ligados uns aos outros por elos químicos para formar uma única super-molécula. É **também possível** que os gens estejam de alguma forma presos ou absorvidos por uma espécie de fibra esquelética que formaria o arcabouço do cromossôma.” (390).

O trecho acima transcrito, por mim sublinhado em alguns pontos bastante significativos, prova a minha asserção de que o corpo físico que deve representar o gen ainda não foi descoberto e que nesse particular a genética, representada por um dos seus mais altos expoentes, não conseguiu sequer deixar o domínio incerto das “avaliações muito grosseiras”, dos “parecem ser”, dos “embora longe de ter sido demonstrado”, dos “não sabemos com segurança”, dos “é provável” e dos “é também possível”.

Vemos daí, que DOBZHANSKY não nos trouxe uma única informação capaz de alterar o presente estado da questão do gen. Pelo contrário, revela-nos, que não obstante os progressos dos últimos anos relativos à química do núcleo e em particular

dos cromossômios, nada mais que conjecturas, suposições, hipóteses, se podem atualmente formular acêrca do gen-corpúscular.

\* \* \*

É evidente que partindo-se da premissa de que o gen é um corpúsculo, êsse corpúsculo não poderá deixar de ser constituído por uma ou mais moléculas de matéria, seja lá qual for essa matéria, a não ser que se queira considerá-lo como um simples íonio, átomo ou electrónio. Considerando-se o gen como sendo constituído por uma ou mais moléculas, torna-se claro que essa molécula ou super-molécula sô poderá ser de um dos corpos que entram na composição química dos cromossômios, pois nesses organóides do núcleo nada de morfologicamente diferenciado existe que possa corresponder aos gens da definição. E como dentre os compostos essenciais que se têm assinalado no corpo dos cromossômios figuram as proteínas, algumas das quais associadas a uma das formas do ácido nucléico, fácil foi concluir que as dimensões do gen-molécula sejam da ordem das de uma molécula de proteína. Chegando-se por essa via às dimensões do gen, não seria difícil estimar-se de modo aproximativo o número de gens existentes num cromossômio de dimensões conhecidas e por conseguinte num organismo de que se conhece o número de cromossômios. O raciocínio é lógico e tudo estará muito bem se se provar verdadeira a premissa de que se partiu, isto é, que o gen seja um corpúsculo. Mas enquanto isso não for feito tudo continuará no domínio das conjecturas, das hipóteses, das suposições.

Se se tivesse provado a existência do gen como se provou a existência do átomo, ninguém mais haveria que hoje duvidasse dela e não seria um genetista das credenciais de GOLD-SCHMIDT que haveria de proclamar, especialmente num dos seus mais notáveis livros (1940), que o gen não existe como partícula material, para reafirmar juntamente com KODANI (1942) relativamente aos bulbos que se formam nos cromossômios salivares submetidos a tratamentos especiais, que

"If no corpuscular gene exist, as is indicated by so

many facts, the rhythmical series of bulbs would somehow contain the secret of the polarized genetical pattern of the chromosome." (342).

Se o gen de fato existisse como partícula material, não haveria de ser um biologista da reputação de METZ (1941), que após analisar alguns fatos relativos à estrutura dos cromossômios, fôsse concluir:

"In summarizing the lines of evidence just reviewed, therefore, it may be stated that, although the goal may not be far off, we still have not reached the stage at which we can point to microscopically visible structures in the chromonema and say with assurance, "These are the ultimate genetic units". (18).

E ao terminar, as palavras de METZ deixam bem claro, que por enquanto, nós apenas concebemos a estrutura dos cromossômios e dos gens e que devemos porisso manter em reserva quaisquer interpretações:

"Our conception of chromosome structure, like our conception of genes and of mutation has been going through a shaking-up process recently and, until the process is complete, any interpretations, including these treated here, should be held with reserve." (23).

Ora, conceber uma estrutura é imaginá-la e a gente só imagina ou concebe aquilo que não se pôde ainda conhecer. Portanto, das palavras de METZ se conclue que o gen corpuscular continua desconhecido.

\* \* \*

Sob o ponto de vista morfológico, é óbvio, o gen não existe. Não há nos cromossômios parte alguma estruturada que possa corresponder a êsse conceito puramente hipotético. Na falta de corpúsculos organizados que preenchessem os requisitos exigidos pela genética, o conceito de gen transformou-se para exprimir a idéia de regiões geneticamente ativas do corpo dos

cromossômios. Já não é mais preciso falar em corpúsculos independentes alinhados nos cromossômios como as contas de um colar. O efeito gênico passou a ser atribuído à atividade de regiões e não mais de corpúsculos.

“Finally — escreve DOBZHANSKY (1941) — chromosome breakage occurring spontaneously or under the influence of X-rays furnishes evidence to prove that discrete blocks of chromosome material may be physically separated from each other without loss of ability to reproduce themselves, although not necessarily without a change in developmental functions.” (111).

Esses blocos de material cromossômico são os novos gens. E DARLINGTON (1941) confirma:

“When we examine the hereditary elements, the chromosomes, in the course of meiosis (by which the diploid cells give rise to the haploid), we find that in all such organisms the maternal and paternal chromosomes are reassorted in all possible combinations in the haploid cells produced. Not only this, but the correspondig maternal and paternal chromosomes cross over at different places in each cell undergoing meiosis, so that all possible combinations of **parts** of chromosomes are also produced. The unit of crossing-over of the chromosome determines the size of these parts and is known as the gene.” (138).

HUXLEY (1943), por seu turno, reafirma:

“a gene-unit is thus a section of the chromosome between two adjacent sites of potential breakage at crossing-over.” (49).

Eis aí em que transformaram o primitivo conceito do gen-partícula, três dos mais proeminentes biólogos da atualidade: em blocos discretos de material cromossômico, em partes de cromossômio que se recombinam no crossing-over, em segmentos de cromossômio situados entre dois pontos adjacentes

de fratura. Eis aí o novo gen, o gen revelado pelos efeitos dos raios-X sôbre os cromossômios, o gen de MULLER, como passou a ser chamado.

Mas, pensando bem, o que vem a ser êsse novo gen sob o ponto de vista estrutural? Nada mais do que a completa negação do gen-corpuscular, a afirmativa mais categórica de que não se conseguiu ainda descobrir um elemento diferenciado no corpo dos cromossômios, que se pudesse chamar de gen. E na falta dêsse elemento de que não há a menor esperança de encontrar, o biologista passou de uma hora para outra a responsabilizar meros segmentos de cromossômio pelos diferentes efeitos gênicos que êle tão bem conhece.

O gen acaba, pois, de materializar-se. O símbolo transforma-se em realidade, o hipotético em objetivo, o conceito em facto. O gen adquiriu corpo, adquiriu forma, adquiriu tamanho. Deixou de ser uma partícula apenas concebida para tornar-se uma realidade visível, palpável, diretamente mensurável. O gen identificou-se com o cromossômio. Sendo um segmento de cromossômio, êle passou a ser cromossômio, tal como um segmento de pâncreas é pâncreas, um segmento de rim é rim, um segmento de fígado é fígado. Passando a cromossômio, êle passou a funcionar como cromossômio. A função gênica entrou a ser função cromossômica. Tudo mudou e só a denominação resistiu. Transferiu-se porém para os segmentos que substituíram as contas do rosário.

\* \* \*

Sabido como é (e com isso não sômente os citologistas mas também os genetistas estão de acôrdo), que sob o ponto de vista da estrutura não existe nos cromossômios qualquer diferenciação regional que corresponda a êsse gen-segmen- to, pois que, nem mesmo no caso especialíssimo dos cromossômios gigantes das glândulas salivares dos Dípteros nenhuma diferença qualitativa se conseguiu até agora estabelecer entre os discos que se sucedem ao longo do comprimento daqueles cromossômios, restou ao biologista a possibilidade de encontrar na constituição química aquilo que pudesse esclarecer o comportamento



diverso das regiões cromossômicas que o crossing-over consegue separar. Apelou primeiro para o químico e depois associou-se a êle em pesquisas de colaboração. Inúmeros trabalhos apareceram na literatura dos últimos anos, que apenas conseguiram focalizar o assunto. O estudo químico dos cromossômios apenas se iniciou e embora promissores, os resultados estão longe, muito longe mesmo, de nos poder auxiliar na interpretação das funções genéticas daqueles organóides. E nesse particular DOBZHANSKY (1943) exprime-se com bastante justeza em sua conferência:

“Tentativas para analisar a composição dos gens foram feitas pelo estudo do espectro de absorção dos cromosomas relativamente aos raios ultra-violetas, especialmente por CASPERSON na Suécia, e recentemente por meios químicos mais diretos, especialmente por MIRSKY e POLLISTER, nos Estados Unidos. Êste tipo de trabalho, é incontestável, ainda não produziu até agora tudo que se pode esperar dêle. Na verdade só começou. Sabemos, porém, que pelo menos os cromosomas gigantes encontrados nas glândulas salivares de algumas moscas são compostos de segmentos alternados de núcleo-proteína e de uma proteína.” (390).

E um pouco mais adiante:

“Ê sabido que os ácidos nucléicos podem formar polímeros altos e ASTBURY assinalou, baseado na análise pelos raios-X, que os padrões dimensionais das moléculas de ácido nucléico se parecem com os das cadeias de polipeptídios que podemos suspeitar formam o esqueleto dos cromosomas. Êste fato deu base a uma série de especulações interessantes e hipóteses de trabalho sôbre a estrutura de cromosomas e funções, particularmente em relação à reprodução dos gens. Devemos notar, que de acôrdo com MIRSKY e POLLISTER as núcleo-proteínas extraídas do esperma de peixes e de outros núcleos, formam facilmente agregados fibrosos.” (391).

## *Em torno do Gen Corpuscular*

---

Vê-se do citado, que DOBZHANSKY confirma a minha asserção supra de que o genetista voltou ultimamente a sua atenção para a química e que químicos (MIRSKY) e biólogos (POLLESTER) associaram-se na tentativa de descobrir aquilo que pelos métodos exclusivamente biológicos não foi possível encontrar. Confirma além disso que êsses trabalhos apenas começaram e que os seus primeiros resultados vão um pouco além da constatação de duas substâncias que se alternam ao longo dos cromossômios salivares, uma núcleo-proteína e uma proteína. Mostra que a semelhança apontada por ASTBURY entre os padrões dimensionais das moléculas de ácido nucléico e das cadeias de polipeptídios que podemos suspeitar (notem bem, que podemos suspeitar) formam o esqueleto dos cromossômios, deu lugar a uma série de especulações interessantes (especulações!) e hipóteses de trabalho (hipóteses!) relativamente à estrutura e função dos cromossômios, particularmente em relação à reprodução dos gens.

Quer dizer, resumindo, que da associação da química com a biologia, apenas têm resultado, por enquanto, interessantes especulações e hipóteses de trabalho. De positivo, portanto, nada.

Na minha opinião e sem que nisso vá qualquer pretensão a profeta, jamais conseguirá a química explicar porque certas regiões dos cromossômios desempenham funções genéticas diferentes das desempenhadas por outras regiões, simplesmente por considerar ser a química a ciência dos produtos e não das causas primárias dos fenômenos vitais. Entre a matéria organizada, isto é, viva, e a matéria bruta de que a química se ocupa, existe um comportamento tão profundamente distinto, que me parece muito pouco provável que essa ciência, tal como ela é hoje concebida, possa um dia colhêr no vivo dados comparáveis àqueles que obtêm da análise dos corpos que constituem o mundo inorganizado. É bem sabido que nos alotrópicos a mesma substância corresponde a propriedades tão diversas, que de posse só do símbolo seríamos incapazes de fazer qualquer juízo do corpo que êle representa. Quem, tendo em mão o símbolo do carbono, seria capaz de imaginar o diamante ou o grafito?

Que dizer então dos isômeros e polímeros ou das fórmulas complicadas com que se pretende traduzir a composição de um corpo organizado? Quem, diante de uma lista de corpos orgânicos e minerais poderá decidir se o objeto analisado provém de protozoários ou de vermes, de aracnídeos ou de insetos?

A química, a meu ver, não resolve os problemas da matéria organizada, porque a organização não depende de uma dada constituição molecular e sim de um estado particular da matéria que não se pode por enquanto analisar. (Discussão em PIZA 1941). É preciso não nos esquecermos de que a química primeiro desorganiza a matéria para depois analisá-la e que por isso os resultados que se obtêm pela aplicação dos seus métodos não devem corresponder àqueles que se obteriam se a matéria se deixasse analisar no estado vivo. Quando afirmamos, por exemplo, que as proteínas são os principais constituintes do corpo dos seres vivos, estamos mais uma vez abusando da linguagem, porquanto, o que na verdade exprimimos, é que aquelas substâncias representam os principais componentes do cadáver dos seres vivos. Não sabemos se as proteínas obtidas pelos métodos da química conservam nos seres de que provieram a mesma constituição molecular e as mesmas propriedades reveladas após haverem passado de matéria organizada a matéria bruta.

É verdade que a tendência moderna de descobrir na química dos cromossômios a significação de seu comportamento em hereditariedade, teve o mérito de incentivar inúmeras e importantes pesquisas, que certamente ampliarão enormemente os nossos conhecimentos nesse domínio científico. Está mais uma vez se repetindo aquilo que se verificou relativamente ao desenvolvimento da citologia logo após a descoberta do papel dos cromossômios na caracterização genética do organismo: os trabalhos se multiplicaram, as revistas encheram-se de artigos e os nossos conhecimentos aumentaram vertiginosamente. Mas, por enquanto, o que sabemos tem um valor informativo muito pequeno, quase nulo. Dizer-se, por exemplo, que o cromossômio é um complexo de natureza proteica é tão insuficiente para caracterizar êsse organóide do núcleo, como a afirmati-

va de que a baleia é um mamífero não basta para nos dar idéia desse animal. Quem apenas soubesse que o cromossômio é proteico saberia tão pouco acêrca do comportamento desse orgânido na célula, como aquêle que sômente soubesse que a baleia é um mamífero saberia do regime, dos hábitos, do modo de vida dêsse animal.

Pelo que estamos verificando, os investigadores chamados a campo para descobrir na constituição química dos cromossômios a descontinuidade que a morfologia não pôde revelar e que a genética não cessa de reclamar, estão, ao contrário do esperado, mostrando, que também sob êsse aspecto, o cromossômio é um **continuum**, isto é, um todo, sem regiões individualizadas. Aliás, a idéia de continuidade ou mais prôpriamente de unidade de organização, muito de acôrdo com os dados fornecidos pela morfologia, pela fisiologia e agora também pela química, encontra-se implícita no pensamento dos biologists e mesmo daqueles que estão a clamar por uma descontinuidade. Vejamos, por exemplo, êste pequeno trecho de HUXLEY (1943).

“Genes are in many ways as unitary as atoms, although we cannot isolate single genes. They do not grade into each other: but they vary in their action in accordance with their mutual relations. In this they are again like atoms: the chemical behaviour of a compound will be altered when we transfer an atom from one position to another in the molecule, even though the substantive constitution of the molecule remains unchanged. Thus the whole is not merely the sum of its parts: it is also their relation.”  
(48).

O exame do trecho acima mostra bem claramente que mesmo sob o ponto de vista químico a única idéia que verdadeiramente satisfaz é a idéia constitucional e funcional de um todo. De fato, como muito bem salienta HUXLEY, as propriedades químicas de um composto se alteram quando se transfere um átomo de uma posição para outra, muito embora a fórmula bruta da molécula permaneça a mesma. É isso exatamente

te o que caracteriza a isomeria de posição. A simples mudança de lugar de um átomo ou de um agrupamento atômico na molécula transforma um composto orgânico num outro que não obstante possuir a mesma fórmula empírica e o mesmo pêso molecular, adquire propriedades inteiramente novas. Isso significa que o átomo ou o agrupamento atômico não tem na molécula uma função independente que se possa manter em qualquer situação. Ele simplesmente concorre para formar com os outros elementos da molécula um todo funcional. E sob esse ponto de vista o efeito de qualquer alteração num ponto definido da molécula não se faz sentir naquele ponto e sim em toda a molécula, que se vê desde logo transformada num novo todo inteiramente diferente do precedente. Isso nos fornece de ante-mão um bellissimo modelo do cromossômio-químico. Um cromossômio molecular que se tornasse deficiente pela perda de um agrupamento atômico, transformar-se-ia em consequência e imediatamente num cromossômio novo, de propriedades inteiramente distintas. Se o agrupamento destacado conseguisse substituir um dos agrupamentos de um outro cromossômio, este, por seu turno, transformar-se-ia num todo por sua vez diferente. Nenhum elemento desempenha na molécula o papel que lhe cabe como elemento isolado. A água não tem nenhuma das propriedades do oxigênio ou do hidrogênio que entram na sua constituição, mas sim propriedades novas de um corpo novo.

Vemos daí, que o conceito químico do gen vai ser difícil de manter-se, porque os átomos ou agrupamentos atômicos não têm função própria na molécula que constituem. Não possuem, em outras palavras, a individualidade e a independência que se exige do gen.

Para se fazer uma idéia objetiva e clara do cromossômio-químico, poderemos buscar exemplos em alguns compostos orgânicos relativamente simples. Suponhamos que um dado composto tenha a constituição  $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^3$ . Esse corpo tem as propriedades do propano. Se éle perdesse um agrupamento mediano ( $\text{CH}^2$ ) transformar-se-ia num outro composto,  $\text{CH}^3 - \text{CH}^3$ , com as propriedades do etano. E se o agrupamento desta-

cado se intercalasse em qualquer ponto de um outro composto que tivesse a constituição  $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^3$  e as propriedades do butano, êste corpo que passaria a ser  $\text{CH}^3 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{CH}^3$ , adquiriria as propriedades do pentano.

O mesmo aconteceria com o cromossômio-químico.

Estou certo que hão de protestar dizendo que os compostos escolhidos estão longe de poder representar a composição química de um cromossômio, que hoje sabemos ser de natureza proteica. De pleno acôrdo. Mas hão de concordar, que em sendo químico, o cromossômio deve suportar qualquer confronto com os corpos químicos que se constituem e funcionam de conformidade com as mesmas leis gerais. Exemplificar com as proteínas seria simplesmente complicar a situação. Tomar a fibroína da sêda para modelo do cromossômio-químico, como vários autores têm feito (Veja PIZA 1938, 1941, 1941a), nos coloca ainda tão longe da realidade, que praticamente não há vantagem. Entretanto, quanto mais subirmos na escala dos complexos orgânicos e mais nos aproximarmos da verdadeira composição dos cromossômios, tanto mais vamos afastando a possibilidade de encontrar no comportamento dos compostos químicos a explicação que buscamos para a conduta biológica dos cromossômios. A situação do cromossômio-químico, proteico, em cadeia linear, com repetição ritmica de resíduos e portanto com inúmeros segmentos exatamente do mesmo valor e que podem porisso trocar a sua posição na série ou inverter-se sem fazer a mínima alteração quer na fórmula racional quer nas propriedades do todo, transformando-se, pelo contrário, em corpos inteiramente distintos pela simples mudança de um agrupamento atômico de um lugar para outro na molécula de amino-ácido ou pela quebra do ritmo de cada membro do complexo, situação que o coloca em pleno desacôrdo com tudo que a genética sabe relativamente ao comportamento dos cromossômios na hereditariedade, já foi por mim discutida em outro lugar (PIZA 1938, 1941, 1941a), razão pela qual não devo insistir aqui.

A situação do biologista em face ao cromossômio-químico

é assás embaraçosa. DOBZHANSKY (1943), depois de acen-  
tuar a insegurança dos nossos conhecimentos com respeito ao  
modo pelo qual as moléculas se combinam para formar o cro-  
mossômio, adianta:

“É provável que os gens-moléculas estejam ligados  
uns aos outros por elos químicos para formar uma única  
super-molécula.” (390).

Admitindo que assim fôsse, a primeira dificuldade seria  
encontrar um corpo que se apresentasse constituído por uma  
série de centenas de moléculas diferentes que se sucedessem  
sem repetição (os gens), ligadas umas às outras por elos qui-  
micos, isto é, por átomos, moléculas ou agregados moleculares  
de uma substância diversa daquelas que formam os gens, subs-  
tância essa que poderia repetir-se ou não ao longo da cadeia e  
que seria inativa sob o ponto de vista gênico.

Um tal modelo é muito pouco provável que possa existir  
na esfera dos corpos orgânicos e particularmente das protei-  
nas, porque, no domínio desses corpos, não se pode conceber a  
existência de moléculas e nem mesmo de átomos intercalares  
cuja única função fôsse a de ligar mecânicamente duas outras  
moléculas que permanecessem individualmente distintas, ca-  
da qual funcionando independentemente da outra, como se o  
elo que as reúne não existisse. Desde que duas moléculas se as-  
sociam por intermédio de um elemento qualquer de ligação,  
elas perdem desde logo as propriedades que tinham quando se-  
paradas, para constituírem um corpo inteiramente novo. Por  
consequente, uma super-molécula não pode ser considerada co-  
mo uma série de elementos independentes, mas sim como uma  
sucessão de elementos articulados num todo funcional. Po-  
rém, mesmo que assim não fôsse, uma tal cadeia molecular não  
corresponderia ao cromossômio-morfológico, porque dentro de  
cada molécula pequenas transposições ou substituições de agru-  
pamentos atômicos transformá-la-iam em corpos inteiramen-  
te novos e bem assim, enormes inversões poderiam em nada al-  
terar a primitiva ordem linear. (PIZA, loc. cit.). Além disso, a

genética não conseguiu ainda estabelecer a existência dos tais elos inativos separando dois gens consecutivos. Até pelo contrário, em alguns casos, parece fora de dúvida, que as regiões do cromossômio pertencentes a dois gens contíguos penetram uma na outra, impossibilitando a demarcação de fronteiras. É o que se depreende do trabalho de DEMEREC (1941) sôbre as modificações experimentalmente induzidas numa limitada área do cromossômio-X da *Drosophila* e particularmente nas imediações do locus Notch.. GOLDSCHMIDT e KODANI (1942), comentando os resultados de DEMEREC, escrevem:

“The facts are absolutely clear: On both sides of a mutant locus a considerable region with a variable number of bands produces the phenotypical effect of the mutant locus, whatever kind of a break occurs. These regions even overlap.”

.....

“Thus the visible unit is not one band but a segment of chromosome, of varying length, including sometimes many bands and overlapping with the following segment under certain conditions.” (549).

Também certas deficiências geneticamente constatadas em alguns casos em que o locus responsável pelo caráter em questão continua presente no cromossômio e interpretadas como sendo devidas a uma inatividade do gen (GOTTSCHEWESKY 1939, DEMEREC 1940, 1941), não podem ser compreendidas com base no cromossômio-químico, porquanto não se pode conceber, à luz dos conhecimentos atuais, que uma molécula, um radical ou mesmo um átomo presente num corpo possa suspender temporariamente a função química que êle aí desempenha. Em todo o caso, se isso fôsse possível, o efeito resultante não partiria do locus afetado e sim do corpo modificado pela alteração sofrida naquele ponto.

Como vemos, o cromossômio-químico, tanto quanto o morfológico, leva-nos à idéia de um todo funcional.



Uma contradição importante entre o cromossômio-químico e o morfológico está em que o primeiro pode desmembrar-se e os segmentos resultantes, quaisquer que sejam as suas dimensões, podem continuar, como corpos novos e diferentes daqueles de que provieram, a levar uma existência independente e ativa, ao passo que o segundo, uma vez fragmentado, os fragmentos, com exceção daquele que conserva o cinetocore, estão fadados à inatividade e ao extermínio, a menos que se juntem a cromossômicos inteiros ou a fragmentos providos de ponto de inserção. Sendo esta realmente a conduta conhecida dos cromossômicos, cada vez mais nos afastamos do cromossômio-químico.

A outra possibilidade aceita por DOBZHANSKY, isto é, "que os gens estejam de alguma forma prêsos ou absorvidos por uma espécie de fibra esquelética que formaria o arcabouço do cromossôma", sendo igualmente de ordem química, em nada altera a situação dos cromossômicos, não precisando por isso ser analisada.

\* \* \*

Um dos mais sérios obstáculos que se opõem à aceitação do cromossômio-químico refere-se à questão do modo de ação dos gens.

É dado por sabido que os gens exercem o seu papel no organismo por meio de substâncias ativas por eles elaboradas e que dêles se desprendem como um verdadeiro produto de secreção. Essas substâncias não pertencem ao grupo dos compostos mais simples que a química conhece, mas, pelo contrário, incluem-se na categoria dos corpos mais complexos de que se tem notícia, tais como as enzimas e os hormônios. (Veja, por exemplo, HALDANE 1941). Ora, êsses corpos, ainda mal conhecidos quanto à sua composição, aparecem no organismo como o resultado do trabalho fisiológico de órgãos especializados (glândulas), cada um dos quais sendo capaz de fabricar apenas um número limitado dêles. É certo, que em última análise, os hormônios e as enzimas são produzidos pelas células que constituem os órgãos secretores. Mas uma célula, por mais simples que seja, é

um elemento estruturado, diferenciado e especializado, de alta complexidade. Querer, como pretende a genética, que cada uma das centenas de moléculas que representam os gens, seja capaz de elaborar um ou alguns dêsses complicados compostos, cada qual trabalhando de per-sí, independentemente das outras, para formar um composto sempre novo, parece-me inaceitável. Ademais, se essa atividade elaboradora é de moléculas e não de estruturas, não deve ser um privilégio dos cromossômios, podendo as moléculas do citoplasma funcionar também como gens.

\* \* \*

A mais importante propriedade do gen e que serviu de título à conferência de DOBZHANSKY, é, sem dúvida, a de auto-elaboração (auto-catálise), ou seja, a faculdade que êle tem de se fabricar a si mesmo à custa de material extranho que lhe fornece o meio em que se encontra. Esta faculdade de auto-síntese é a característica fundamental da matéria viva e não se encontra em parte alguma fora dela. Basta, portanto, a posse dessa propriedade essencial, para que o gen não possa ser tratado como um simples composto orgânico. Mas se o gen, para corresponder ao conceito meramente teórico que a genética dêle faz, deve ser um corpúsculo independente dotado da faculdade de auto-elaboração e de multiplicação, êsse corpúsculo não pode deixar de ser, sob o ponto de vista morfológico ou estrutural, um organóide do núcleo. E como a genética estabeleceu que os gens estão localizados nos cromossômios, torna-se óbvio que êsses elementos de existência real, isto é, os cromossômios, sejam constituídos por uma série daqueles organóides capazes de se auto-fabricar e de se multiplicar. Ora, é mais do que evidente que uma tal situação não existe. Os segmentos de cromossômio que a genética, na falta das tais partículas hipotéticas que não se pôde até agora descobrir, passou a considerar como sendo os gens, não diferem estruturalmente entre si, não têm independência e não gozam da faculdade essencial de auto-síntese. Essa faculdade pertence ao cromossômio como um todo e não às suas partes. O cromossômio sim, é realmente um organóide, tem independência e mul-

tiplica-se. Ele é a verdadeira unidade discreta que a genética requer para explicar os seus fenômenos, é a única unidade objetiva, a única estrutura que se pode descrever no núcleo como a responsável pelas atividades gênicas. E tanto é certo que o cromossômio seja uma unidade, que ele não se deixa segmentar sem sofrer profundas alterações na sua atividade funcional. E como ele possui em sua organização pelo menos um elemento indispensável à vida do todo (o cinetocore), um fragmento cromossômico só continuará existindo se contiver aquele elemento ou uma parte suficientemente ativa dele. Todos os outros, mais cedo ou mais tarde desaparecerão do organismo. Nenhum fragmento destituído de cinetocore, qualquer que seja o seu tamanho, será capaz de continuar a fabricar a sua substância, como se dá com o cromossômio inteiro ou com os fragmentos cêntricos. A auto-síntese, portanto, não é uma propriedade de gens, isto é, de pedaços de cromossômio, mas sim do cromossômio considerado como um todo.

A unidade estrutural e funcional do cromossômio presta-se a um interessante paralelo com uma célula, que também é uma unidade, embora de ordem muito mais elevada. Como unidade organizada, a célula é igualmente dotada dessa faculdade extraordinária de auto-elaboração. Porém, para viver e continuar fabricando a sua substância, ela também necessita dos elementos essenciais de sua organização. O núcleo, ou pelo menos um fragmento dele, à semelhança do que se passa com o cinetocore do cromossômio, precisa estar sempre presente, sem o que a unidade celular se desintegra e a célula perde a faculdade de auto-elaboração. Qualquer fragmento de célula destituído de núcleo está fatalmente condenado ao desaparecimento, a menos que venha a ser enxertado num outro fragmento que possua o núcleo. O mesmo, como vimos, verifica-se com os cromossômios. Os fragmentos acêntricos só poderão continuar existindo se se soldarem a fragmentos providos de cinetocore. Este paralelo, por mim desenvolvido noutro trabalho (PIZA 1941), mostra claramente a unidade estrutural do cromossômio.

Se os gens, isto é, os fragmentos de cromossômio, gozassem

realmente da faculdade de auto-síntese, êles não necessitariam de veículos inertes e poderiam existir livres no núcleo. Isso, porém, não se verifica em caso algum. O genetista, portanto, sem fundamento objetivo, atribue a fragmentos de cromossômio, propriedades que nunca foram nêles constatadas. A auto-síntese é uma propriedade de cromossômios e não de gens. Aliás, se assim não fôsse, como explicar a auto-síntese que evidentemente também se opera nos segmentos inter-gênicos dos cromossômios, isto é, naqueles elos químicos que ligam os gens em cadeia, ou no esqueleto fibrilar que absorve os gens? O comportamento dos cromossômios na mitose prova a unidade dêsses organóides.

\* \* \*

Em apóio à idéia, a meu ver insustentável, do gen corpuscular, o genetista costuma apelar para a conduta dos cromossômios na meiose e particularmente para a atração ponto por ponto observada entre os homólogos, o que seria uma prova da diferenciação regional. Entretanto, como os cromossômios pareados se unem tão estreitamente nos pontos correspondentes aos gens como nos espaços inter-gênicos e nas chamadas zonas inertes, às vezes consideráveis, fica difícil, por êsse meio, distinguir as regiões que se atraem daquelas que se não atraem. DELBRÜCK (1941) não encontra meio físico algum para explicar a atração dos cromossômios, sendo porisso levado a admitir que o pareamento seja a consequência de uma interação de ordem química a curta distância, que se deve iniciar em alguns pontos homólogos por um mecanismo especial e propagar-se ao longo dos cromossômios como um efeito de zip. Embora a primeira aproximação dos cromossômios possa ser atribuída à atividade dos cinetocores (PIZA 1942, 1943), o efeito-zip, extendendo-se por todo o cromossômio através dos gens, dos espaços inter-gênicos e das regiões não gênicas, suprime de uma vez a idéia de qualquer atração específica entre os pontos homólogos, o que se acha em desacôrdo com as exigências da genética. METZ (1941), por seu turno, não acha explicação adequada para a atração dos gens:

"Assuming that such an attraction exists, it is very difficult for me to conceive how a chemical unit, the gene, of sub-microscopic proportions, could set up a sufficiently powerful field of force to act through the supposed thick chromatic hull (not to mention the distance between separated chromonemata), and thereby bring together the homologous parts." (20).

A sugestão de DEMEREC (1941) segundo a qual os discos dos cromossômios salivares da *Drosophila* poderiam ser constituídos, de conformidade com as suas dimensões, por um número maior ou menor de moléculas de um mesmo corpo, com o que METZ (1941) se acha de acôrdo, exclue também a possibilidade de se compreender a sinapse com base numa interação química a curta distância, como sugere DELBRÜCK, porque, diferindo os gens homólogos apenas quantitativamente, isto é, sendo constituídos da mesma substância representada em cada um deles por um número maior ou menor de moléculas, fica abolida a afinidade química que pudesse ser responsabilizada pelo efeito-zip, porquanto, moléculas da mesma substância não reagem quimicamente entre si.

Assim, o exame da questão da atração ponto por ponto nos põe em situação de completa incerteza, não se encontrando, quer no domínio das forças físicas, quer no das interações químicas, explicação alguma para o fenômeno. Admite-se que os cromossômios se atraem ponto por ponto, mas não se pode provar. E isso simplesmente porque se tem procurado demonstrar teoremas biológicos com dados rebuscados no campo da física e da química, ou, em outras palavras, por se pretender compreender a conduta dos corpos organizados à luz das informações colhidas no domínio da matéria bruta.

Não possuímos demonstração alguma de que os cromossômios se atraem ponto por ponto. O que sabemos de positivo nesse particular é que os cromossômios que se atraem e se juntam no pareamento, coincidem em todos os pontos. Essa coincidência de partes pode sugerir a possibilidade de uma atração regional mas está muito longe de constituir uma prova.

Ela pode ser, como parece muito razoável, uma mera consequência do pareamento de cromossômios morfológicamente idênticos, que se aproximam e se unem como dois todos. A atração de um todo para outro todo encontra inúmeros suportes em biologia. Essa atração, que se costuma designar por tropismo, faz unirem-se pela bôca dois Ciliados em conjugação. E embora não só a bôca dos conjugantes, como também uma região mais ou menos ampla da face ventral de ambos coincida, ninguém irá concluir que os indivíduos se uniram em virtude de uma atração específica entre os pontos de contacto. É êsse mesmo tropismo que aproxima e une estreitamente por larga face os isogâmets de muitos Protozoários, sem que se possa invocar qualquer influência regional das partes que primeiramente aderem para logo depois se fundirem. E' ainda êsse tropismo que determina a plasmogamia dos Micetozoários.

Após a fusão dos gâmetas os núcleos respectivos se aproximam, se unem e se confundem num núcleo só. A atração de um todo para outro é, pois, um fenômeno bem conhecido em biologia. E se as células se atraem e se unem como um todo, se os núcleos se atraem e se unem como um todo, como deixar de reconhecer na atração dos cromossômios um fenômeno da mesma natureza? A união dos cromossômios não passa de uma terceira copulação. Copulam as células, copulam os núcleos e copulam os cromossômios. E se a cópula dos gâmetas e de seus pronúcleos se compreende sem atração específica de pontos, a dos cromossômios se pode também compreender da mesma maneira. De mais a mais, se nos faltam provas da atração ponto por ponto, não nos faltam dados bem positivos que demonstrem a atração de cromossômio para cromossômio. Assim, os heterocromossômios de inúmeros organismos se atraem e se paream como um todo, muitas vezes sem coincidência de partes (*Lycosa raptoria*, inédito); os m-cromossômios dos Hemípteros se atraem e se paream como um todo; os cromossômios do *Tityus bahiensis* estruturalmente modificados se atraem e se paream como um todo. (PIZA 1942, 1943a).

O fato dos segmentos invertidos dos cromossômios não se parearem ou só se parearem mediante a formação de uma

alça que um dos cromossômios percorre em sentido contrário ao do outro, perdeu muito da significação que tinha como prova da atração ponto por ponto, desde que se mostrou haver na dorso-ventralidade uma outra interpretação para êle. (PIZA 1942).

A sinapse de segmentos repetidos nos cromossômios salivares de *Drosophila* e *Sciara* não serve de base à formulação de uma teoria geral da atração dos pontos homólogos, simplesmente porque, sendo os cromossômios salivares excepcionais tanto na sua morfologia como no seu comportamento, as observações nêles colhidas não devem ser generalizadas, a menos que se queira fazer regra das exceções. Além do mais, a estrutura dos cromossômios salivares ainda se acha em pleno terreno das discussões, nem ao menos se sabendo ao certo a significação dos discos que tão bem os caracterizam. (Conf. METZ 1941a). O número de discos é muito maior que o número de cromomérios dos cromossômios ordinários. (METZ 1941). Se os discos se formassem antes do pareamento dos cromossômios salivares, a coincidência perfeita que nêles se observa seria realmente impressionante. Mas, parece bem estabelecido que os discos se constituem após o pareamento como o produto de uma diferenciação secundária e por conseguinte a sua coincidência não significa atração ponto por ponto. E' notável nos cromossômios salivares, que os espaços interdiscais aderem tão intimamente quanto os discos homólogos: Atração ponto por ponto dos segmentos não gênicos?

Do exposto, pretendemos tirar três conclusões:

- a) Não existe gen corpuscular.
- b) Não existe atração ponto por ponto.
- c) O cromossômio é um todo e como um todo funciona.

#### SUMMARY

A lecture held by DOBZHANSKY at July 24th in Piracicaba (S. Paulo, Brazil) on "The gene as self-reproducing unit of cellular physiology" is analysed in order to show that the cate-

gorical affirmative that genes are physical corpuscles arranged in linear order in the chromosomes (the classical definition of the genes) is no longer tenable in view of the complete lack of consistent cytological proofs.

The author shows that the hypothesis formulated recently by DOBZHANSKY and other prominent biologists that the genes are chromosome segments separated by crossing-over invalidates the earlier idea of independent corpuscular units carried by the chromosomes. Indeed, if genes and chromosome segments are one and the same thing, it follows that gene, by itself, is nothing, since what really exists are segments of chromosomes.

Looking repeatedly for the gene in the chemical constitution of the chromosome, the biologist furnishes evidence that he knows nothing about a morphologically differentiated element in the chromosome corresponding to the theoretical concept of the gene.

The author points out further that no chemical model is obtainable which can explain the actual behavior of the chromosomes, either in meiosis, mitosis or heredity.

Finally, it is ascertained here that auto-catalysis or self-reproduction is by no means a property of chromosome segments (that is, of genes), but of chromosome as a whole: Chromosome segments devoid of kinetochore, although containing many genes, cannot reproduce themselves whatever may be their length!

Conclusions: a) There is no corpuscular gene; b) there is no point to point attraction between chromosomes; c) the chromosome is a whole and as a whole it functions.



## LITERATURA CITADA

- DARLINGTON, C. D. 1941 — The new Systematics: 137-170.
- DELBRÜCK, M. 1941 — Cold Spring Harbor Symposia on Quant. Biol. 9: 122-126.
- DEMEREK, M. 1940 — Genetics, 25: 115-116.
- DEMEREK, M. 1941 — Univ. Pennsylv. Bicent. Conf.: 1-11.
- DOBZHANSKY, T. 1941 — Genetics and the origin of species.
- DOBZHANSKY, T. 1943 — Rev. de Agric. 18: 387-396.
- GOLDSCHMIDT, R. 1940 — The material basis of Evolution.
- GOLDSCHMIDT, R. and M. KODANI 1942 — Amer. Nat. 76: 529-551.
- GOTTSCHESKY, G. 1939 — Scientia Genetica, 1: 242-246.
- HALDANE, J. B. S. 1941 — New paths in Genetics.
- HUXLEY, J. 1943 — Evolution. The modern synthesis.
- METZ, C. W. 1941 — Univ. Pennsylv. Bicent. Conf.: 13-25.
- METZ, C. W. 1941a — Cold Spring Harbor Symposia on Quant. Biol. 9: 23-39.
- MORGAN, T. 1910 — Amer. Nat. 44: 449-496.
- PIZA, S. de TOLEDO, Jor. 1938 — Rev. de Agric. 13: 453-462.
- PIZA, S. de TOLEDO, Jor. 1941 — O citoplasma e o núcleo no desenvolvimento e na hereditariedade.
- PIZA, S. de TOLEDO, Jor. 1941a — Rev. de Agric. 16: 104-117.
- PIZA, S. de TOLEDO, Jor. 1942 — Rev. de Agric. 17: 154-168.
- PIZA, S. de TOLEDO, Jor. 1943 — Amer. Nat. 77: 442-462.
- PIZA, S. de TOLEDO, Jor. 1943a — Rev. de Agric. 18: 248-276.
- STURTEVANT, A. H. 1913 — Jour. Exp. Zool. 14: 43-59.

Conclusions: a) There is no corpuscular gene; b) there is no point to point attraction between chromosomes; c) the chromosome is a whole and as a whole it functions.