

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE FILOSOFIA, LETRAS E CIÊNCIAS HUMANAS

DEPARTAMENTO DE HISTÓRIA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM HISTÓRIA SOCIAL

SERGIO AMADEUS LEON LOPES

O conceito de gene e a biopolítica

(1900-1980)

Versão Corrigida

São Paulo

2023

SERGIO AMADEUS LEON LOPES

**O conceito de gene e a biopolítica
(1900-1980)**

Versão Corrigida

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em História Social da Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, da Universidade de São Paulo, como parte dos requisitos para obtenção do título do Doutor em História.

Orientador: Francisco Assis de Queiroz

São Paulo

2023

ENTREGA DO EXEMPLAR CORRIGIDO DA DISSERTAÇÃO/TESE

Termo de Anuência do (a) orientador (a)

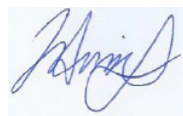
Nome do (a) aluno (a): Sergio Amadeus Leon Lopes

Data da defesa: 22/08/2023

Nome do Prof. (a) orientador (a): Francisco Assis de Queiroz

Nos termos da legislação vigente, declaro **ESTAR CIENTE** do conteúdo deste **EXEMPLAR CORRIGIDO** elaborado em atenção às sugestões dos membros da comissão Julgadora na sessão de defesa do trabalho, manifestando-me **plenamente favorável** ao seu encaminhamento ao Sistema Janus e publicação no **Portal Digital de Teses da USP**.

São Paulo, 21/10/2023.



(Assinatura do (a) orientador (a))

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo na Publicação
Serviço de Biblioteca e Documentação

Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas da Universidade de São Paulo

L864c Lopes, Sergio Amadeus Leon
 O conceito de gene e a biopolítica (1900-1980) /
 Sergio Amadeus Leon Lopes; orientador Francisco Assis
 de Queiroz - São Paulo, 2023.
 85 f.

Tese (Doutorado)- Faculdade de Filosofia, Letras e
Ciências Humanas da Universidade de São Paulo.
Departamento de História. Área de concentração:
História Social.

1. História da ciência. 2. História social. 3.
História contemporânea. 4. Genética. I. Queiroz,
Francisco Assis de, orient. II. Título.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Sergio Amadeus Leon Lopes

Título: O conceito de gene e a biopolítica (1900-1980)

Tese apresentada ao Departamento de História da Universidade
de São Paulo para a obtenção do grau de Doutor em História

Aprovado em: 22/08/2023

Banca examinadora

Prof. Dr. Francisco Assis de Queiroz (orientador)

Instituição: Universidade de São Paulo (USP)

Prof. Dr. Francisco Rômulo Monte Ferreira

Instituição: Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

Prof.^a Dr.^a Ana Paula Oliveira Pereira de Moraes Brito

Instituição: Universidade Nove de Julho (UNINOVE)

Prof.^a Dr.^a Rita Cristina Carvalho de Medeiros Couto

RESUMO

Lopes, S. A. L. **O conceito de gene e a biopolítica (1900-1980)**. Tese (doutorado). Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, 2023.

Nos conformes da concepção dos estilos de pensamento, originalmente proposta por Ludwik Fleck (1896-1961), uma relação de saber constitui-se como uma relação entre um objeto e um coletivo, de modo que, embora cada disciplina especializada possua predicados singulares, parcela de suas operações pode ser remetida a ideias e a padrões oriundos de outras comunidades científicas ou mesmo a formas de compreensão advindas do conjunto da sociedade. Nesse sentido, a genética afigura-se como oportuno campo de investigação dessa relação entre o saber científico e os seus condicionantes no mundo social, uma vez que a disciplina trabalha diversas questões limiáres da sociedade, especialmente no mundo contemporâneo que é reiteradamente pensado em termos biopolíticos, marcado por uma crescente tradutibilidade entre a política e a vida. No estudo do gene, conceito central da genética firmado por Wilhelm Johannsen (1857-1927) no começo do século XX, permite-se, portanto, buscar compreender como as variações de um conceito técnico, diversas vezes reelaborado desde a sua formulação inicial, estão relacionadas com as mudanças no estilo de pensamento e no panorama biopolítico da sociedade. Mediante a reconstituição dos consensos acerca do gene, e usados os dissensos como evidência de vinculação a fatores políticos e sociais, trata-se de uma investigação dos cruzamentos entre a ciência e a biopolítica, o que direciona a uma ponderação, por um lado, dos efeitos da sociedade no estilo da ciência e, por outro lado, dos efeitos e das apropriações da ciência no mundo social.

Palavras-chave: história da ciência; história conceitual; história da genética; biopolítica

ABSTRACT

Lopes, S. A. L. **The concept of gene and biopolitics (1900-1980)**. Tese (doutorado). Faculdade de Filosofia, Letras e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo, 2023.

In accordance with the conception of styles of thought, originally proposed by Ludwik Fleck (1896-1961), a relationship of knowledge is constituted as a relationship between an object and a collective, so that, although each specialized discipline had singular predicates, a portion of its operations can be referred to ideas and standards originating from other scientific communities or even to forms of understanding arising from society as a whole. In this sense, genetics appears as an opportune field of investigation of this relationship between scientific knowledge and its constraints in the social world, since the discipline works on several threshold issues of society, especially in the contemporary world that is repeatedly thought of in biopolitical terms, marked by a growing translatability between politics and life. In the study of the gene, a central concept of genetics established by Wilhelm Johannsen (1857-1927) at the beginning of the 20th century, it is possible, therefore, to seek to understand how the variations of a technical concept, several times re-elaborated since its initial formulation, are related to changes in the thinking style and biopolitical landscape of society. Through the reconstitution of the consensus about the gene, and using the dissent as evidence of linkage to political and social factors, it is an investigation of the crossings between science and biopolitics, which leads to a weighting, on the one hand, of the effects of society in the style of science and, on the other hand, the effects and appropriations of science in the social world.

Keywords: history of science; conceptual history; history of genetics; biopolitics

Sumário

Introdução.....	1
Reflexões iniciais	1
Objetivo.....	4
Capítulo I – O nascimento da genética.....	7
A primeira década	7
A formação de um saber	13
Capítulo II – Em busca do gene	18
O primeiro organismo modelo.....	18
O aumento da complexidade.....	21
Muller e a propensão realista	23
Capítulo III – A identidade do gene.....	27
O fechamento do conceito clássico	27
As anomalias do conceito.....	30
A reformulação do gene.....	33
Capítulo IV – A biologia molecular	36
A composição química do material genético	36
A estrutura do DNA.....	39
O dogma central da biologia molecular	42
Capítulo V – O código e o programa genético	45
O código genético.....	45
O funcionamento da maquinaria	47
A regulação da expressão gênica	50
Capítulo VI – Dissensos e anomalias	54
A década de 1970.....	54
Metáforas e apropriações.....	58
Capítulo VII – A sociobiologia da década de 1970	67
Conclusão	75
Referências.....	77

Introdução

Reflexões iniciais

A sociedade contemporânea, ao menos desde o último quarto do século XX, tem sido caracterizada pela crise das formas de representação antecedentes. Sintomaticamente, o predomínio dos signos da individualidade (e do discurso substanciado pelo testemunho pessoal), o esgotamento das “grandes narrativas”, a pulverização da comunidade em identidades minoritárias e a reprodução das necessidades de consumo, entre outros fatores, têm sido reiteradamente apontados como prolongamentos de um movimento de recuo dos espaços públicos e de expansão dos aspectos privados da existência.

Paralelamente a esse diagnóstico, Giorgio Agamben destaca uma distinção fundamental, presente na tradição, que é posta em xeque pela contemporaneidade: a distinção entre a simples vida natural (*zoé*) e o modo de vida (*bíos*) específico do “animal político”. Conforme exposto por Foucault, a crescente importância, a partir da Idade Moderna, das questões de comportamento e saúde, o desaparecimento das fronteiras entre os assuntos da política e os da economia, e a inclusão, nos cálculos de governo, do indivíduo enquanto elemento de uma espécie seriam dados significativos de uma paulatina transformação da política, agora fundamentada em termos biopolíticos: ficando a cargo das avaliações do poder até mesmo a própria condição do homem enquanto ser vivente.

A inclusão da *zoé* na política, no entanto, significa um enigma conceitual desde as bases da metafísica ocidental. Na tradição filosófica, a vida natural adentrava a comunidade, como conceituado por Aristóteles, apenas enquanto propensão pré-política à *Pólis*, sustentando a especificidade do homem, dentre todas as criaturas, de possuir a linguagem, capacitando-o a medir o justo e o injusto. Todavia, se nascida na “doçura natural” do viver, a comunidade deveria existir essencialmente para o viver bem, a partir da particularidade da vida ativa (a completude do ser na política, para a qual fora criado), que não se confunde com a mera (re)produção dos âmbitos doméstico e econômico, de diferentes virtudes e afetos.

Com efeito, o caráter distintivo da política moderna não estaria sediado no pertencimento da vida natural enquanto objeto dos cálculos do poder, mas em termos de um novo embaralhamento das mesmas cartas conceituais que se estabelece “como uma reivindicação e uma liberação da *zoé*”, de modo que, “o espaço da vida nua, situado originalmente à margem do ordenamento, vem progressivamente a coincidir com o espaço político, e exclusão e inclusão, externo e interno, *bíos* e *zoé*, direito e fato entram em uma zona de irreduzível exclusão”¹.

Atualmente, novas aplicações científicas, especialmente as tecnologias advindas da biologia, têm apontado para o aparente aprofundamento da centralidade da vida natural no âmbito das interpretações sociais. Temas ligados à reprodução, ao controle ou à liberação de determinadas práticas e comportamentos e ao início ou ao fim da existência têm assumido preponderância na agenda de debates. Um eclipse dos conteúdos tradicionais de deliberação que catalisa as análises sociológicas que notificam mesmo o “esquecimento” ou a extinção da ética pública, sentença de que “a política acabou em razão da substituição de opções políticas por opções técnicas ou científicas”, notadamente acerca de “um modelo geral de ser humano [...] que todos devem seguir, para serem reconhecidos como dignos de viver”².

Semelhante diagnóstico, contudo, está necessariamente atrelado a uma estreita concepção quanto aos mundos possíveis do exercício político. Atividade que pode ser dita de muitos modos, a política tem, sobretudo, um caráter normativo; nas balizas indicadas pela definição aristotélica, trata-se de uma ciência prática que valora e determina o papel reservado aos demais saberes e faculdades no interior de uma sociedade³ – um modo de produção dos sentidos que abrange, inclusive, a formulação de significados quanto às projeções da vida natural.

A *zoé*, ainda que assumida como um dado naturalmente determinado, assim se configura como um fenômeno aberto à investigação científica. Nesse sentido, pode-se questionar como as teorias científicas, e não apenas as suas tecnologias, estão relacionadas às novas modalidades da prática política, na qual as figurações da vida

¹ AGAMBEN, Giorgio. **Homo Sacer: o poder soberano e a vida nua I**. Belo Horizonte, Editora UFMG, 2002, pp. 16 e 17.

² SILVA, Sérgio. Totalitarismo democrático. **Revista Idéias**. Campinas, IFCH/Unicamp, v. 1, n. 1, 2010, p. 122.

³ Cf. ARISTÓTELES. Ética a Nicômaco. In: **Aristóteles**. São Paulo, Abril Cultural, 1984, p. 49.

natural se têm sobreposto à especificidade do espaço público. Dentre as proposições teóricas da biologia que possibilitam essa compreensão das relações existentes entre a pesquisa de ciência e as formas simbólicas de representação, destacam-se aquelas que se encontram nas fronteiras que distinguem o vivo e, sobretudo, o humano. Limiares, pois, de uma vida nua que semeia utopias e distopias que rediscutem a inserção do homem na realidade, já “não mais uma relação com o infinito [como na Idade Clássica], nem com a finitude [como na Modernidade], mas com o infinito ilimitado, ou seja, um número finito de elementos em recombinações ilimitadas”⁴.

Nesse cenário, o conceito de gene se mostra fundamental, posto que se relacione diretamente com questões basilares para a percepção do que seja a vida natural – como a hereditariedade e as perspectivas da natureza humana –, de tal maneira que Paul Rabinow, entre outros, possa reconhecer a ascensão de uma “biossociabilidade” como nova forma de interação público-privada, mediante a formação de novas identidades a partir das promessas, por vezes (des)abonadas pelos cientistas, de que as “verdades reveladas” possam estar sediadas no patrimônio genético. Para Basques, “uma *biologização* da identidade que não se assemelha às outras categorias preexistentes (como raça e gênero) no que compreendemos como manipulável e passível de aperfeiçoamento”⁵.

A discussão acerca do gene, ademais, expõe um conceito que exhibe grande mobilidade desde que foi cunhado nos inícios do século XX. De fecundo constructo meramente metodológico a espelho cristalino dos segredos da vida, o gene assumiu diferentes estruturas e funções na busca científica pela unidade das mudanças e persistências biológicas. Implicado em metáforas cambiantes, sempre esteve relacionado a diferentes expectativas em relação ao caráter distintivo dos seres animados. E até que a própria existência do conceito esteja sob juízo, sobretudo a partir dos trabalhos realizados pelo Projeto Genoma Humano – e do entendimento de que o sequenciamento não é suficiente para decifrar os significados do código –, cabe interrogar quais as relações entre as suas transformações ontológicas e os deslocamentos observados no panorama político.

Toda relação de saber, afinal, fundamenta-se como um vínculo entre um objeto e um coletivo – a comunidade de cientistas e, em maior grau, toda a comunidade política.

⁴ PELBART, Peter Pál. **Vida capital: ensaios de biopolítica**. São Paulo, Editora Iluminuras, 2003, p. 241.

⁵ BASQUES, Messias. O DNA francês: biossociabilidade e politização da vida. **Scientia Studia**. São Paulo, volume 5, número 3, jul./set., 2007.

Nos conformes da concepção de estilos de pensamento de Fleck, para a formação de um consenso, “conhecimento exotérico, conhecimento originado em outros coletivos e conhecimento especializado estrito são todos selecionados, mesclados, adaptados e então moldados em um sistema”⁶. Ainda que cada disciplina atue de acordo com os seus predicados singulares, grande parcela de suas operações básicas pode ser remetida a padrões adquiridos de outras comunidades científicas e a formas de compreensão imperantes no conjunto da sociedade. No caso da genética, semelhante natureza da ciência pode ser reiteradamente verificada: exemplarmente, como afirmou um de seus exploradores, James Watson, quanto à molécula de DNA, após “a descoberta da dupla-hélice, [...] a vida era uma simples questão de física e química”⁷, reelaborando as anteriores expectativas do estilo da biologia no trato dos seres vivos.

Objetivo

Nesse sentido, a pesquisa parte da hipótese de que o conceito de gene, mesmo sendo um conceito eminentemente técnico, está interrelacionado com a sociedade de tal modo que não apenas a genética exerce influência no mundo social, como também, e sobretudo, este possui um papel preponderante na definição do gene. Para averiguar essa hipótese, será elaborada, como fio condutor, uma reconstrução da história da genética com base nos estudos que mais contribuíram para o desenvolvimento dos conceitos que se estabeleceram entre 1900 e 1980. E, como forma de teste, serão apresentadas, em contrapartida, algumas teorias e anomalias que passaram, ao menos por determinado período, à margem dos consensos formados na disciplina.

O conceito de biopolítica, por sua vez, será utilizado sem uma definição expressa. Conforme colocado por Roberto Esposito:

“Sua relevância histórica [a da biopolítica] não parece corresponder a uma adequada clareza conceitual. Longe de ter adquirido uma sistematização definitiva, o conceito de biopolítica aparece atravessado por uma incerteza, por

⁶ FLECK, Ludwik. **Genesis and development of a scientific fact**. Chicago, The University of Chicago Press, 1979, p. 123.

⁷ WATSON, James. **DNA: o segredo da vida**. São Paulo, Companhia das Letras, 2005, p.74.

uma inquietação, que impede toda caracterização estável. [...] O conceito de biopolítica parece retrair-se, ou esvaziar-se de conteúdo, no momento mesmo em que é formulado. O que fica evidente é a sua determinação negativa – o que ele não é. Ou ainda, o horizonte de sentido cujo fechamento assinala.⁸

Destarte, o emprego da biopolítica significa, de um lado, o reconhecimento desse horizonte em que se percebe o deslocamento do objeto e da lógica tradicionais da política; de outro, o reconhecimento da dificuldade de estabelecer uma relação direta, e não apenas por analogia, entre uma definição científica e o panorama social. Porém, como colocado por Giorgio Agamben, “é importante não confundir a vida nua com a vida natural. Por meio de sua divisão e captura no dispositivo da exceção, a vida assume a forma de vida nua, ou seja, de uma vida que foi cindida e separada de sua forma”⁹. O saber e a técnica, pois, atravessam a relação entre o “natural” e o “politicamente qualificado”. Desse modo, o conceito de biopolítica figurará na pesquisa como espécie de conjunto conceitual incluído na sociedade, no qual se baseiam algumas metáforas constituintes da genética que podem colocar em claro a relação da hipótese inicialmente estipulada.

A periodização selecionada (1900 a 1980) está estendida entre aquele que é considerado o ano de redescoberta do mendelismo e o período de nascimento do que já foi categorizado como pós-genômica (Griffiths e Stotz), ponto da história da disciplina em que o conceito, entre sugestões de reformulação, apresenta ampla variedade, porque utilizado em diferentes acepções, de acordo com a necessidade e a utilidade conforme a especificidade dos casos. O caminho a ser adotado seguirá o modelo abaixo.

- Capítulo I

A formação da genética como novo campo do conhecimento e a criação dos conceitos fundamentais da disciplina. O gene como conceito instrumental e as suas conexões com a teoria da evolução, nos primeiros desdobramentos da pesquisa genética.

- Capítulo II

O avanço da disciplina na década de 1920. O uso de organismos modelares com o grupo *Drosophila*, as primeiras iniciativas de mapeamento e as tentativas de encontrar o gene como uma entidade real.

⁸ ESPOSITO, Roberto. **Bios: Biopolítica e Filosofia**. Belo Horizonte, Editora UFMG, 2017, pp. 20-21.

⁹ AGAMBEN, Giorgio. **O uso dos corpos: Homo Sacer, IV, 2**. São Paulo, Boitempo, 2017, p. 295.

- Capítulo III

A origem do “conceito neoclássico de gene” (Petter Portin), a partir da separação das funções a ele atribuídas pela genética clássica. A concepção de “um gene, uma enzima”. O conceito de *cístron*.

- Capítulo IV

A identidade do gene com a descoberta da estrutura de dupla-hélice do DNA. A formação do “dogma central” da genética. O caráter informacional adquirido pelo conceito do gene como código transcrito.

- Capítulo V

O funcionamento da maquinaria a partir dos conceitos de código e de programa. O mecanismo de regulação dos genes com a proposição do modelo operon.

- Capítulo VI

A descoberta dos éxons e dos íntrons e da tecnologia do DNA recombinante. Discussão de alguns casos de dissenso e anomalias escanteadas por motivos não inteiramente epistemológicos.

- Capítulo VII

A sociobiologia da década de 1970 e o debate sobre a unidade de seleção, relativamente ao conceito de gene.

Capítulo I – O nascimento da genética

A primeira década

O ano de 1900 figura na história da genética como o lugar de memória que sinaliza o alvorecer da nova disciplina. Na narrativa consagrada, o ano marca a apresentação dos trabalhos de três botânicos, Hugo de Vries (1848-1935), Carl Correns (1864-1933) e Erich von Tschermak (1871-1962), que, conduzindo de maneira independente as suas experiências de hibridação, confirmaram os padrões de descendência que, descobertos pelo religioso agostiniano Gregor Mendel (1822-1884) na década de 1860, permaneciam praticamente ignorados até então. Conforme exposto por Correns:

*“Eu pensei que havia encontrado algo novo. Mas então me convenci que o abade Gregor Mendel, em Briinn, durante os anos sessenta, não só obteve o mesmo resultado a partir de extensivos experimentos com ervilhas [do gênero *Pisum*], os quais perduraram por diversos anos, tal qual fizemos de Vries e eu, como também havia dado exatamente a mesma explicação, na medida do que era possível em 1866”¹⁰.*

Os aspectos essenciais da narrativa da redescoberta, no entanto, têm sido sucessivamente revisitados pela historiografia. No que cabe ao papel dos atores, “baseando-se na evidência existente [como o arquivo das correspondências de von Tschermak], parece provável que o grau de independência entre os ‘redescobridores’ era muito menor do que o geralmente assumido”¹¹. Ademais, ainda que não tivessem obtido a merecida repercussão, os resultados de Mendel já estavam citados por mais de uma dezena de autores e não se podiam qualificar como completamente desconhecidos¹². Por fim, quanto aos conceitos em jogo, a análise se volta à identidade entre as proposições do trabalho de Mendel e as que constituem o conjunto teórico do mendelismo formulado a

¹⁰ CORRENS, Carl. G. Mendel’s law concerning the behavior of progeny of varietal hybrids. **Genetics**, 35(5, pt. 2): 39-50, 1950, p. 40.

¹¹ SIMUNEK, M.; HOßFELD, U.; WISSEMANN, V. ‘Rediscovery’ revised – the cooperation of Erich and Armin von Tschermak-Seysenegg in the context of the ‘rediscovery’ of Mendel’s laws in 1899–1901, **Plant Biology**, Maio/2011, p. 5.

¹² Cf. PORTIN, Petter. Historical Development of the Concept of the Gene. **Journal of Medicine and Philosophy**, Vol. 27, n. 3, pp. 257-286, 2002, p. 258.

partir de 1900 – ou seja, trata-se de examinar o grau de identidade entre explicações que, como indicado por Correns, equivalem-se apenas na “medida do possível”.

O grande mérito de Mendel consiste, indubitavelmente, na apresentação detalhada de uma nova abordagem acerca dos mecanismos da hereditariedade, a partir do desenvolvimento da tese, em oposição ao que se pensava majoritariamente no século XIX, de que traços herdados são transmitidos de forma particular, em vez de misturados. Os “elementos” de ambas as células reprodutivas (gametas) são encontrados perfeitamente unidos no novo embrião, e a razão dos traços evidenciados pelas gerações posteriores se encontra no caráter dominante ou recessivo da relação entre os “elementos formativos”.

Mas não somente, embora Mendel possuísse apenas estudos experimentais, atribui-se a ele a descoberta da série de leis fundamentais da genética (“leis de Mendel”, uma expressão primeiro empregada por Correns¹³). Conforme sustentado por diversos autores¹⁴, os elementos mendelianos seriam já equivalentes aos genes; no vocabulário atual, cada qual constituído, nos organismos diploides, por um par de alelos que definem a variação (de acordo com a lei da dominância, a uma característica recessiva, caso ambos os fatores sejam recessivos, ou a uma característica dominante, caso os fatores sejam dominantes ou mistos), sendo que, durante a formação dos gametas, os alelos pareados são segregados (lei da segregação) e os alelos de diferentes genes, segregados independentemente (lei da segregação independente).

Proposições basilares da “redescoberta”, o seu enquadramento definitivo apenas teria escapado a Mendel, nessa ótica, em virtude de sua pesquisa ter precedido o estabelecimento da teoria cromossômica. Por outro lado, sobretudo na filosofia da ciência, análises divergentes questionam a clareza dessa prefiguração das leis e definições do mendelismo. Notadamente, na análise de Robert Olby, Mendel “não concebe pares de elementos na célula representando e determinando os pares de caracteres contrastantes”, tampouco que exista “um número finito de elementos hereditários, cujo caso mais simples é o de dois elementos por carácter”¹⁵, restando discutível que seus fatores possam ser

¹³ Cf. PORTIN, Petter. Historical Development of the Concept of the Gene. **Journal of Medicine and Philosophy**, Vol. 27, n. 3, pp. 257-286, 2002, p. 258.

¹⁴ Cf. WESTERLUND, Julie; FAIRBANKS, Daniel. **Gregor Mendel's classic paper and the nature of science in genetics courses. Hereditas**, 147: 293–303, 2010, p. 299.

¹⁵ OLBY, R.C. Mendel no Mendelian?. **History of Science**, 17: 53-72, 1979, p. 70.

equiparados à unidade fundamental de hereditariedade que determina os caracteres, tal qual viria a ser conceituado o gene.

Não obstante, Mendel assegura a sua autoridade na história da biologia ao inaugurar um estilo de pensamento, mediante a condução da abordagem estatística e da matemática combinatória aos estudos de hibridação, ainda que seja possível considerar que tenham sido os seus sucessores a dar o passo do caractere-par ao par de fatores mutuamente exclusivos, o gene¹⁶. Reapreciado, em princípio, por de Vries, Correns e von Tschermak no final do século XIX, esse estilo fundamentou os estágios iniciais da ciência da hereditariedade que se desenvolveu a partir de então.

Em 1902, Walter Sutton (1877-1916), trabalhando nos Estados Unidos, compassou o mendelismo com a hipótese cromossômica, providenciando, nas palavras do geneticista e historiador da ciência Elof Carlson, “o modelo que tornou possível a genética clássica”¹⁷; por volta do mesmo período em que Theodor Boveri (1862-1915) alcançou resultados semelhantes, independentemente, na Alemanha. As leis de Mendel foram associadas ao processo de divisão celular da meiose (processo em que as células-filhas possuem a metade do número de cromossomos da célula-mãe e que, via de regra, ocorre na formação dos gametas), o que, apesar do ceticismo de uma parcela significativa da comunidade científica, atendia à expectativa de parte dos citologistas que defendiam a relação entre a hereditariedade e os cromossomos, abrindo espaço para a sustentação da hipótese de que neles os fatores estivessem localizados.

“Os fenômenos da divisão da célula germinal e da hereditariedade são vistos tendo as mesmas características essenciais, viz., pureza das unidades (cromossomos, caracteres) e transmissão independente dos semelhantes [...], como um corolário, segue-se, em cada caso, que cada uma das unidades antagônicas (cromossomos, caracteres) é contida por exatamente metade dos gametas produzidos”¹⁸.

¹⁶ Cf. OLBY, R. C. **Mendel, Mendelism and Genetics**. 1997.

¹⁷ CARLSON, Elof. Defining the Gene: An Evolving Concept. **Am. J. Hum. Genet.**, 49:475-487, 1991, p. 480.

¹⁸ SUTTON, W. S. The Chromosomes in Heredity. **Biological Bulletin**, Vol. 4, n. 5 (Apr., 1903), pp. 231-251, 1903, p. 237.

No mesmo ano, ainda em 1902, de Vries propôs que propriedades de variação fossem assimiladas ao seu conceito de *pangenes* intracelular, isto é, as “unidades separadas” que compõem os caracteres específicos dos organismos¹⁹ – teoria adaptada a partir das ponderações de Charles Darwin (1809-1882), que havia sugerido uma hipótese provisória de *pangenes* em uma única publicação, como ponto culminante do livro que ele considerava sua obra maior: *The variation of Animals and Plants under Domestication*²⁰. Enquanto, para Mendel, a regra de dominância que define a expressão de uma característica decorre de uma relação entre os elementos, os traços, para de Vries, significam um número mínimo, em estado ativo, de um mesmo tipo de *pangenes*²¹. A elucidação dessas estruturas, mediante suas possibilidades de mudança, fundamentou uma tentativa teórica de recomposição da teoria evolutiva. Para de Vries, as “espécies, quando crescendo selvagens, não aparecem gradualmente, adaptando-se lentamente às condições existentes, mas subitamente, inteiramente independentes de seus arredores”²².

Na sua visão, a proposição resolveria as críticas que se levantavam contra o conceito darwiniano de evolução, sobretudo quanto à inutilidade dos novos caracteres nos estágios iniciais e à flutuabilidade sem direção das variações. Com efeito, para a sua “teoria da mutação” – termo que exhibe um significado bastante diverso do que assumiria décadas mais tarde – “as espécies são produzidas por meio de saltos e pulos”²³, uma evidência que lhe parecia sustentada pela horticultura, a ser transportada para explicar a evolução de todo o mundo orgânico. Apesar de refutada, a teoria se destaca por ter localizado o processo evolutivo nas bases materiais das qualidades hereditárias, explicando a formação de novas espécies por mudanças qualitativas e quantitativas de *pangenes*.

A nova disciplina que se afigurava seria nomeada, em 1906, por William Bateson (1861-1926), que buscou traçar as suas fronteiras originais. Ao enfatizar que a divisão da biologia de acordo com os grupos do reino animal já não era adequada, a denominação

¹⁹ Cf. DE VRIES, H. Concerning the law of segregation of hybrids. **Genetics**, 35(5, pt 2): 30-32, 1950.

²⁰ Cf. OLBY, R.C.; DARWIN, Charles. Charles Darwin's Manuscript of Pangenesis. **The British Journal for the History of Science**, Vol. 1, n. 3 (Jun., 1963), pp. 251-263.

²¹ STAMHUIS, Ida et al. Hugo de Vries on Heredity, 1889-1903: Statistics, Mendelian Laws, Pangenesis, Mutations. **Isis**, Vol. 90, n. 2 (Jun., 1999), pp. 238-267, 1999, p. 244.

²² DE VRIES, H. The Origin of Species by Mutation. **Science**, New Series, Vol. 15, n. 384 (May 9, 1902), pp. 721-729, 1902, p. 725.

²³ Idem. The Principles of the Theory of Mutation. **Science**, New Series, Vol. 40, n. 1020 (Jul. 17, 1914), pp. 77-84, 1914, p. 81.

buscou traduzir uma nova postura científica, com a captura da “existência de novos métodos e novas esperanças”; ainda em suas palavras: “o estudo da hereditariedade e da variação – da genética, para usar nosso moderno termo – é, ele mesmo, o de uma investigação puramente fisiológica”, sobressaindo-se “como o estudo do processo de divisão celular”²⁴. À nova ciência, braço da fisiologia, as influências da hereditariedade na teoria da evolução e no “destino das raças” seriam apenas casos particulares. Se uma célula se divide em duas, ali se encontraria o campo da genética: na semelhança entre elas, a hereditariedade, ao passo que na dessemelhança, a variação.

O trabalho de Bateson, principal expoente do mendelismo, constituía-se apenas pelo que estava alicerçado a partir das observações, de modo que não subscrevesse, por exemplo, a ainda frágil hipótese cromossômica. De todo modo, ele capitaneou uma considerável expansão do mendelismo, cujo poder explicativo passava de fato a abarcar o reino animal, incluídos traços da espécie humana. Do mesmo modo, contribuiu para a dilatação do vocabulário da nova disciplina. O termo ‘alelomorfo’ foi introduzido para designar cada um dos caracteres (de tipo dominante ou recessivo) que é segregado, assim como passou a ser designado que, “a respeito de cada par [de alelomorfos], há somente três variedades de indivíduos – os puros, ou *homozigotos*, de cada tipo, e os impuros, ou *heterozigotos*, contendo ambos”²⁵.

Entre as pesquisas que exemplificam os novos espaços ocupados pelo mendelismo, mediante a aplicabilidade da genética na medicina, destaca-se o estudo da alcaptonúria. O médico Archibald Garrod (1857-1936), em um artigo²⁶ publicado em 1901, descreveu a relação da patologia com a consanguinidade entre pais dos doentes, confirmando investigações anteriores. No ano seguinte, ao comentar o estudo, o próprio Bateson observou que o relacionamento “de primos do primeiro grau oferece exatamente as condições mais propícias para permitir que um raro e incomum caractere recessivo se mostre”²⁷. A doença metabólica, consequentemente, tornou-se o primeiro traço monogênico humano descrito.

²⁴ BATESON, William. Facts Limiting the Theory of Heredity. **Science**, New Series, Vol. 26, n. 672 (Nov. 15, 1907), pp. 649-660, 1907, p. 650.

²⁵ Idem. An Address On Mendelian Heredity And Its Application To Man. **The British Medical Journal**, Vol. 2, n. 2376 (Jul. 14, 1906), pp. 61-67, 1906, p. 61.

²⁶ GARROD 1901. **The Lancet**. Volume 158, Issue 4083, 30 November 1901, Pages 1484-1486.

²⁷ BATESON, William; SAUNDERS, E. R. Experimental Studies in the Physiology of Heredity. **Royal Society Reports to the Evolution Committee**. 1902.

Em uma extensão do princípio para enfermidades afins, embora a totalidade do seu trabalho tenha levado décadas para ser valorizada, Garrod passou também a empenhar-se na hipótese, oposta ao consenso médico do começo do século XX, de que “o ácido úrico desempenha somente um papel subsidiário e secundário na patologia da gota”²⁸, percurso que o permitiu, em uma série de palestras em 1908, cunhar a expressão “erros inatos do metabolismo” (comum para a terminologia médica a partir daí) para descrever, além da alcaptonúria, toda uma série de doenças, manifestadas na urina, que indiciavam a herança recessiva.

Ainda estava por ser introduzido, no entanto, um termo que denotaria uma nova abordagem em relação aos objetos da genética: em 1909, Wilhelm Johannsen (1857-1927) cunhou o vocábulo ‘gene’, em uma abreviação do conceito *pangenes* desenvolvido por de Vries. O objetivo de Johannsen era formular a imagem de uma “unidade de hereditariedade que fosse livre de quaisquer hipóteses concernentes à sua natureza física ou química, isto é, que os genes fossem tratados como unidades de cálculo”²⁹, análogas ao átomo na física. A definição significava, destarte, uma rejeição ao preformacionismo que fundamentava os conceitos anteriores de *gêmulas* (Darwin), *determinantes* (Weismann) e *pangenes* (de Vries)³⁰, embora não tenha encerrado os debates acerca do tema.

Além do gene, Johannsen propôs também os sentidos complementares do par dicotômico ‘fenótipo’ e ‘genótipo’. Este último, continuamente retrabalhado pelo autor³¹, referenciava, inicialmente, o efeito abstrato do material hereditário sobre o indivíduo; reformulado, passou a designar a causa concreta, a soma de todos os genes que, em cooperação com as condições do meio, conformam as características pessoais dos organismos; e, por fim, novamente modificado, tornou-se o agente da constituição dos seres, na forma de uma norma de reação a ditar o processo de desenvolvimento de acordo com determinados limites. Entre as definições, a segunda acepção, “soma dos genes”, tornou-se consensual na genética clássica, estabelecendo o seu contrário, o fenótipo,

²⁸ GARROD, A. E. Discussion On The Chemical Pathology Of Gout. **The British Medical Journal**, Vol. 2, n. 2282 (Sep. 24, 1904), pp. 740-749, 1904, p. 744.

²⁹ PORTIN, Petter. Historical Development of the Concept of the Gene. **Journal of Medicine and Philosophy**, Vol. 27, n. 3, pp. 257-286, 2002, p. 274.

³⁰ Cf. KELLER, Evelyn Fox. **The Century of the Gene**. Cambridge: Harvard University Press, 2001, p. 2.

³¹ Cf. WANSCHER, Johan Henrik. An analysis of Wilhelm Johannsen’s genetical term “genotype” 1909-1926. **Hereditas**, 79: 1-4. Lund, Sweden, 1975.

enquanto característica expressa dos indivíduos, definida pelo arranjo entre o genótipo e o ambiente.

A centralidade das formulações conceituais de Johannsen reside na apresentação de uma clara distinção entre os traços e os seus determinantes, uma vez que os genes desdobram as características, mas não são idênticos a elas. Em suas palavras, as “qualidades pessoais são então as reações dos gametas [...]; mas a natureza dos gametas não é determinada pelas qualidades pessoais dos pais ou antecessores em questão”³². Para Johannsen, esta seria a proposição basilar da “concepção genotípica”, a “moderna visão da hereditariedade”, em oposição à “concepção de transmissão” herdada do século XIX.

A formação de um saber

No esquema proposto por Jean Gayon, a introdução do conceito de gene completou o nascimento da genética, em termos de um “movimento da hereditariedade como uma força, cujos símbolos *denotam* magnitudes, para essa hereditariedade de partículas que são *examinadas* por magnitudes”³³. Tratou-se, pois, do passo decisivo da fenomenologia ao operacionalismo, na medida em que o gene, diferentemente de seus antecessores, não constituía necessariamente uma unidade corpuscular, mas instrumental. Segundo Johannsen, a “concepção genotípica” rejeitava a sentença errônea de que “‘elementos’ no zigoto correspondem a *órgãos especiais*”, e avaliava apenas como especulativa a afirmação de “que *partículas discretas dos cromossomos* são ‘portadoras’ de partes especiais de toda a herança”³⁴.

Com efeito, o gene, objeto e instrumento da genética, fundamentou uma nova propensão às pesquisas sobre a hereditariedade. O operacionalismo enquanto estilo dessa ciência, não obstante, manifestava a acumulação das ferramentas conceituais anteriores, as quais haviam estabelecido a questão da herança como um problema biológico. Nos

³² JOHANNSEN, Wilhelm. The Genotype Conception of Heredity. **The American Naturalist**, Vol. 45, n. 531 (Mar., 1911), pp. 129-159, 1911, p. 130.

³³ FALK, Raphael. The Gene – A Concept in Tension. In: BEURTON; FALK; RHEINBERGER (Eds.), **The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives** (Cambridge Studies in Philosophy and Biology, pp. 26-39). Cambridge: Cambridge Univ. Press, p. 320.

³⁴ JOHANNSEN, Wilhelm. The Genotype Conception of Heredit. **The American Naturalist**, Vol. 45, n. 531 (Mar., 1911), pp. 129-159, 1911, p. 132.

conformes das ponderações de Müller-Wille e Rheinberger³⁵, a hereditariedade, embora tenha sido pensada de diversas formas ao longo da história, somente na segunda metade do século XIX passou a figurar como um conceito geral nas ciências da vida, integrando os domínios de pensamento que a estudavam.

Para a formação do novo “espaço epistêmico” convergiram, sobretudo, o arcabouço teórico que, a partir do século XVIII, exemplarmente na ideia de “temperamento”, buscava expressar a propensão estritamente natural dos sujeitos a certas patologias e práticas; a emergência da estatística, que permitiu a remontagem das topografias da medicina e da história natural; a institucionalização dos grupos de produtores rurais, que fomentavam pesquisas que pudessem potencializar as práticas de melhoramento de espécies animais e vegetais; e, por fim, a reestruturação dos saberes que promoveu a concretização da biologia moderna, uma ciência baseada no conceito de organização como chave da vida e que, mesmo no entendimento vitalista, necessitava conceber uma explicação para a semelhança ou a dessemelhança entre as gerações.

O processo, em suma, trazia à tona os vínculos entre a existência de um indivíduo e a da sua espécie, impulsionado por causas externas à ciência. De uma parte, tratava-se de auxiliar os esforços de racionalização e higienização provocados pelo crescimento da vida urbana e da indústria, e do estímulo para a produção de espécies com traços de maior valor mercadológico; de outra, tratava-se de apresentar outra valoração à hereditariedade, posto o declínio da aristocracia e a reconfiguração do tecido social, assim como de fornecer explicações aos rompimentos ocasionados pelo empreendimento de colonização: a imperiosidade de transportar espécies de um lugar a outro, de acomodar os colonizadores no mundo colonial e de moldar os colonizados ao mundo moderno.

Dessa forma, uma cultura de pesquisa se estabelece durante a gestação do espaço epistêmico da herança biológica, estendendo-se à aurora da genética. No ambiente de Mendel, “a Sociedade de Criação de Ovinos de Brünn, na década de 1830, era muito ativa no encorajamento de estudos mais aprofundados do problema da hereditariedade”; ademais, “baseada sobre a considerável discussão na literatura científica do seu tempo”³⁶,

³⁵ MÜLLER-WILLE, Staffan, e RHEINBERGER, Hans-Jörg. Heredity: The Production of an Epistemic Space. In: _____ (eds.), *Heredity Produced. At the Crossroads of Biology, Politics and Culture, 1500-1870*, Cambridge, MA: MIT Press, 2007, pp. 3–34.

³⁶ WESTERLUND, Julie; FAIRBANKS, Daniel. Gregor Mendel’s classic paper and the nature of science in genetics courses. *Hereditas*, 147: 293–303, 2010, p. 299.

mesmo a sua escolha pela espécie *Pisum sativum*, durante a experimentação, revela-se parcialmente depositária dessa atmosfera de estudos.

Ainda assim, os apontamentos de maior nitidez acerca desse caráter social da ciência, nos anos de formulação da genética, são traçados nas ponderações de Hugo de Vries sobre a teoria evolutiva. De acordo com de Vries, o pensamento de Darwin seria praticamente uma extensão do trabalho dos reprodutores, especialmente da técnica aprimorada no isolamento e na seleção de beterrabas – “Darwin transplantou este princípio da prática para a ciência pura”³⁷. Fundamentalmente, de Vries pretendia, a partir de um conjunto totalizante das práticas de reprodução, sustentar a sua própria teoria de evolução por saltos; uma integração entre o saber e o social que alicerçava a sua “convicção de que o aperfeiçoamento da prática industrial é o principal objetivo de toda a ciência”³⁸.

A genética, no entanto, não se valeu apenas da cristalização dessa cultura de pesquisa. Além das ideias de Mendel, outros conceitos e abordagens de hereditariedade também foram herdados do século XIX. A diferenciação entre as linhagens das células somáticas e germinativas, apresentada por August Weismann (1834-1914), representou o ponto de partida que estabeleceu a genética, inicialmente, como uma ciência em oposição ao campo de estudos da embriologia, centrados na problemática do desenvolvimento. E, ao menos até a introdução do gene por Johannsen, os defensores do mendelismo permaneceram a operar segundo a hipótese de uma unidade elementar, cuja fixidez material garantia as permanências entre as gerações – nos termos do enfoque primeiro endereçado por Darwin: entidades submicroscópicas (para ele, presentes no sangue) que circulam entre os indivíduos de uma mesma espécie como uma “reserva comum de disposições” que, redistribuídas na próxima geração, competem por sua realização, analogamente aos aspectos econômicos de circulação e alienação³⁹.

O recurso da biologia às ferramentas da matemática e da estatística, que Mendel aplicou à hibridação, também remonta a um diferente alinhamento acerca da

³⁷ DE VRIES, H. The Principles of the Theory of Mutation. **Science**, New Series, Vol. 40, n. 1020 (Jul. 17, 1914), pp. 77-84, 1914, p. 78.

³⁸ Idem. The Origin of the Mutation Theory. **The Monist**, Vol. 27, n. 3 (Jul., 1917), pp. 403-410, 1917, p. 409.

³⁹ MÜLLER-WILLE, Staffan, e RHEINBERGER, Hans-Jörg. Heredity: The Production of an Epistemic Space. In: _____ (eds.), **Heredity Produced. At the Crossroads of Biology, Politics and Culture, 1500-1870**, Cambridge, MA: MIT Press, 2007, p. 24.

hereditariedade do século XIX: a escola biométrica que buscava as bases quantitativas da teoria evolutiva. Notadamente, Francis Galton (1822-1911) – que refutou a hipótese darwiniana das gêmulas presentes no sangue, ao realizar transfusões em coelhos com diferentes cores de plumagem e relatar que as mudanças de cor previstas não se apresentavam na prole⁴⁰ – propôs a sua lei da regressão, que, aplicada ao estudo de caso da altura do ser humano, explicava a “regressão média da descendência por uma fração constante dos desvios de sua média parental”⁴¹. Ao contrário de Mendel, entretanto, Galton, firmando a concepção de hereditariedade por amálgama, não isolou traços discretos (monogênicos), tampouco concebeu a herança particular dos caracteres. Ainda assim, o debate entre o mendelismo e a biometria atravessou a primeira década do século XX; na crítica de Johannsen:

“A famosa lei galtoniana da regressão e seus corolários elaborados por Pearson pretenderam ter estabelecido as leis da ‘influência ancestral’, [mas] semelhanças entre um ancestral e um ou mais de seus descendentes dependem [...] da correspondência de identidades particulares na constituição genotípica e [...] o genótipo não é a função das características pessoais de nenhum antecessor”⁴².

Não obstante, mesmo as proposições de Johannsen remontam, parcialmente, às categorias da biometria. Como sublinhado por Raphael Falk, “sua caracterização do genótipo (e do fenótipo) foi feita em termos quantitativos, baseada em larga medida na análise biométrica de Karl Pearson”⁴³. Significativamente, o gene, conceito instrumental, representa uma derivação de uma causa concreta, que é o genótipo (“soma dos genes”), contudo, ao expor claramente a diferenciação entre os traços e os seus determinantes, o conceito firmou um novo estilo de tratamento da hereditariedade (para Johannsen, a “concepção genotípica” em lugar da “concepção de transmissão”), que se estabeleceu a partir da noção mendeliana de segregação independente dos fatores discretos, em lugar do amálgama dos caracteres de diversos antecessores. O novo estilo, fundamentado no

⁴⁰ Cf. CARLSON, Elof. The Drosophila Group: The Transition from the Mendelian Unit to the Individual Gene. **Journal of the History of Biology**, Vol. 7, n. 1 (Spring, 1974), pp. 31-48, 1974, p. 32.

⁴¹ GALTON, F. Regression Towards Mediocrity in Hereditary Stature. **The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland**, Vol. 15 (1886), pp. 246-263, 1886, p. 253.

⁴² JOHANNSEN, Wilhelm. The Genotype Conception of Heredity. **The American Naturalist**, Vol. 45, n. 531 (mar., 1911), pp. 129-159, 1911, pp. 138-139.

⁴³ FALK, Raphael. The Gene – A Concept in Tension. In: BEURTON; FALK; RHEINBERGER (Eds.), **The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives** (Cambridge Studies in Philosophy and Biology, pp. 26-39). Cambridge: Cambridge Univ. Press, p. 320.

operacionalismo suscitado pelo conceito de gene, assim ocupou, mediante a acumulação parcial de estilos anteriores, o espaço epistêmico em construção desde o século XVIII.

Como ressalva, apesar do consenso formado em torno do operacionalismo inaugurado por Johannsen, a resistência das teorias fenomenológicas da biometria persistiu até as primeiras formulações da Teoria Sintética da Evolução, a síntese entre o darwinismo e o mendelismo efetuada no período entre as guerras mundiais, direcionada pelas abordagens quantitativas de Haldane, Fisher e Wright (que formaram o campo da genética das populações). O significado da síntese, todavia, motiva um amplo debate⁴⁴. Para Mayr, tratou-se da solução entre o experimentalismo e o naturalismo (aproximadamente, o operacionalismo e a fenomenologia dos termos de Gayon); para Sarkar, contrariamente, operou-se uma redução das categorias biométricas ao mendelismo, posto que neste tenha sido concentrada toda a centralidade conceitual, elidindo qualquer paridade epistemológica; para Gould, ainda mais crítico, significou o engessamento do processo de seleção natural, com o triunfo do adaptacionismo face às suas alternativas, como a deriva genética. De qualquer forma, a síntese exibiu a centralidade com que a genética e o mendelismo passaram a ser valorados no interior das ciências da vida.

⁴⁴ Cf. PRESTES; MARTINS; STEFANO (eds.). **Filosofia e história da biologia 1**: seleção de trabalhos do IV Encontro de Filosofia..., 2006. São Paulo, SP : MackPesquisa, 2006, pp. 9-10.

Capítulo II – Em busca do gene

O primeiro organismo modelo

O operacionalismo que identifica o estilo da genética após a primeira década do século XX pode ser precisado como um contexto em que os genes, as unidades introduzidas por Johannsen, “eram tomados como elementos abstratos de um espaço igualmente abstrato, cuja estrutura, porém, poderia ser explorada por meio do resultado visível e quantificável dos experimentos de reprodução”⁴⁵ – linha mestra que sumariza a abordagem conduzida por Thomas Hunt Morgan (1866-1945) e sua equipe de colaboradores (o chamado grupo *Drosophila*), que incluía Hermann Joseph Muller, Alfred Sturtevant e Calvin Bridges. Esse grupo, a partir de estudos baseados em um organismo modelar e seus mutantes (no caso, a espécie *Drosophila melanogaster*), efetuou, nos anos subsequentes, grande parcela das descobertas registradas na disciplina.

Curiosamente, como destacado por Elof Carlson, o grande relevo de Morgan na história da genética esconde um mendeliano relutante⁴⁶. Inicialmente, em diversos trabalhos anteriores a 1910, havia rejeitado os princípios do mendelismo e a hipótese da relação entre os fatores e os cromossomos (defendendo, por exemplo, que os elementos definidores do sexo estivessem localizados no citoplasma), e permanecia crítico da transmissão particular de elementos puros nos gametas, bem como da evolução lenta e gradual do darwinismo (sendo partidário da teoria da mutação de Hugo de Vries). Posteriormente, mesmo na fase mais profícua de seu trabalho, entre 1910 e 1915, mostrou-se restritivo quanto à adoção da terminologia de Johannsen, preferindo a tradicional referência aos ‘fatores’. Todavia, após a sua viragem mendeliana, foi o seu grupo que estabeleceu as maiores evidências para a teoria do gene, fixando os pontos de vista dominantes sobre a hereditariedade.

⁴⁵ RHEINBERGER, Hans-Jörg; MÜLLER-WILLE, Staffan; MEUNIER, Robert. "Gene", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Spring 2015 Edition), Edward N. Zalta (ed.), Disponível em: <<https://plato.stanford.edu/archives/spr2015/entries/gene/>>.

⁴⁶ Cf. CARLSON, Elof. The *Drosophila* Group: The Transition from the Mendelian Unit to the Individual Gene. *Journal of the History of Biology*, Vol. 7, n. 1 (Spring, 1974), pp. 31-48, 1974, pp. 31-33.

Em 1910, Morgan ofereceu uma evidência à teoria, anteriormente proposta por Nettie Maria Stevens (1861-1912) e Edmund Beecher Wilson (1856-1939), da determinação sexual na herança de certos caracteres. O gene que especifica os olhos brancos da *Drosophila melanogaster* foi relacionado ao cromossomo X (já conhecido que as fêmeas, nesta espécie, possuem o par de cromossomos sexuais XX e os machos, XY), posto que a herança de X se mostrou perfeitamente paralela à da cor branca dos olhos. A relevância da pesquisa, conforme sublinhado por Morgan, residiu no fato de que “a distribuição desigual do cromossomo X nos dois sexos forneceu uma oportunidade para examinar a teoria de que os cromossomos são portadores dos fatores hereditários”⁴⁷.

No ano seguinte, ao notar a associação de características aos caracteres sexualmente limitados, Morgan postulou a localização de genes em setores de cromossomos específicos. Para tanto, valeu-se da então polêmica teoria dos quiasmas de Janssen: os pontos de cruzamento que se formam, durante o processo de meiose, permitindo a “troca de segmentos” (o que depois seria denominado *crossing-over*) entre cromossomos homólogos, da qual decorre que genes herdados do pai e da mãe possam ser encontrados, nos gametas de um organismo, em um mesmo cromossomo (um processo, portanto, que escapa à lei da segregação independente). Assim fundamentado, Morgan cogitou que genes mais distantes recombinariam com maior frequência, uma vez que a probabilidade de ocorrência dessa troca de segmentos seria proporcional à distância entre eles. Tal fenômeno associativo de genes em um mesmo cromossomo recebe o nome de *linkage*, uma hipótese lançada anteriormente, na Inglaterra, por William Bateson, Reginald Punnett (1875-1967), Edith Rebecca Saunders (1865-1945) e Robert Lock (1879-1915), e então consolidada por Morgan. Em suas palavras:

“Grupos de fatores que entram juntos [quando o quiasma se forma] tendem a permanecer juntos. [...] A atrelagem (associação) de caracteres sexualmente limitados que eu encontrei na Drosophila mostra que os fatores devem referir-se ao mesmo cromossomo e, se for assim, parece não haver escapatória da conclusão de que o intercâmbio, bem como a associação, deve ser admitido na hipótese cromossômica”⁴⁸.

⁴⁷ MORGAN, T. H. Localization of the Hereditary Material in the Germ Cell. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Vol. 1 ,n. 7 (Jul. 15, 1915), pp. 420-429, 1915, p. 422.

⁴⁸ MORGAN, T. H. Chromosomes and Associative Inheritance. **New Series**, Vol. 34, n. 880 (Nov. 10, 1911), pp. 636-638, 1911, p. 637.

As proposições de Morgan permitiram que um de seus colaboradores, Alfred Sturtevant (1891-1970), desenvolvesse, em 1913, o princípio do mapeamento genético. O modelo, dispondo os genes de forma linear, objetivava, “primeiramente, dar a sequência dos *loci*, e, depois, indicar, pelo espaçamento relativo dos *loci*, os valores de *cross-over* mais prováveis a coincidir com os resultados de futuros experimentos”⁴⁹. Com efeito, o resultado conceitual dos trabalhos de Morgan e Sturtevant reside na apreensão do gene, ainda uma entidade instrumental, em termos espaciais, “essencialmente, um *locus* cuja dimensão era determinada por mutações que desativavam (ou ativavam) um traço de interesse e pelo tamanho das regiões recombinantes”⁵⁰.

Nessa acepção, o grupo *Drosophila*, em 1915, a partir dos trabalhos de diversos membros, lançou as primeiras estimativas quanto ao número mínimo e à magnitude máxima dos genes, empregando os mapas de *linkage*⁵¹. Cerca de vinte anos mais tarde, o primeiro esforço semelhante aplicado à espécie humana, estudado por J. B. S. Haldane (1892-1964) e Julia Bell (1879-1979), resultou na demonstração de que “os genes para o daltonismo e para a hemofilia são intimamente ligados”⁵². A investigação ainda incluía o exame da distância entre os dois genes, assim como a correspondente frequência de *crossing-over* esperada.

Em 1931, o conceito de associação gênica (*linkage*) que fundamentava os mapeamentos foi cristalizado por pesquisas citológicas. Morgan e Sturtevant haviam apresentado o embasamento genético para a recombinação na meiose (o intercâmbio de alelos), todavia, não puderam confirmar, metodologicamente, o correlato intercâmbio dos segmentos cromossômicos. Nesse ínterim, enquanto o grupo de Morgan utilizava a *Drosophila* na Universidade Columbia, outro grupo, sediado na Universidade Cornell, também em Nova Iorque, estudava outro organismo modelar, o milho. Foi mediante a análise citogenética do milho que Barbara McClintock (1902-1992) e Harriet Creighton

⁴⁹ MORGAN, T.H.; STURTEVANT, A. H; BRIDGE, C. B. The Evidence for the Linear Order of the Genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Vol. 6 , n. 4 (Apr. 15, 1920), pp. 162-164, 1920, p. 163.

⁵⁰ GERSTEIN, M. B. et al. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition, **Genome Res.** Vol. 17, n. 6: 669-681, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007, p. 670.

⁵¹ Cf. CARLSON, Elof. Defining the Gene: An Evolving Concept. **Am. J. Hum. Genet.**, 49:475-487, 1991, p. 481.

⁵² BELL, J.; HALDANE, J. B. S. The Linkage between the Genes for Colour-Blindness and Haemophilia in Man. **Proceedings of the Royal Society of London**. Series B, Biological Sciences, Vol. 123, n. 831 (Jul. 1, 1937), pp. 119-150, 1937, p. 150.

(1909-2004) puderam comprovar que “cromossomos pareados [...] mostraram trocar partes ao mesmo tempo em que trocam os genes atribuídos para essas regiões”⁵³, uma correspondência física que sancionava a localização cromossômica e a concepção espacial dos genes. Resultados idênticos com o uso da *Drosophila* foram obtidos, de forma quase simultânea, a partir das pesquisas executadas por Curt Stein (1902-1981), cujos resultados foram publicados apenas algumas semanas depois.

O aumento da complexidade

No período que se estende entre a introdução das propostas terminológicas de Johannsen e o final da década de 1930, outras formulações, além da associação gênica, aumentaram a complexidade do processo hereditário. Mendel havia explicado, com sucesso, a herança dos traços discretos, isto é, as características que, obrigatoriamente, estão presentes ou ausentes no fenótipo – a exemplo de um organismo que deva ser liso ou rugoso –, no entanto, os traços contínuos (como a altura, explorada por Galton) ainda aguardavam a explanação do mendelismo. A solução para o problema foi proporcionada pelo conceito de herança quantitativa, prefigurado por Johannsen e descrito a partir das experiências de Nils Nilsson-Ehle (1873-1949), versando sobre a cor dos grãos de trigo, e Edward East (1879-1938), examinando o número de “fileiras” nas espigas de milho⁵⁴. Os traços contínuos traduziam a interação entre dois ou mais genes que, relativamente equipotentes, contribuíam para a intensidade de uma única característica, produzindo as gradações observadas; genes que, não obstante, obedeciam perfeitamente às leis mendelianas.

De forma semelhante, Sturtevant, em 1913, fixou a ideia de alelos múltiplos na determinação de traços contínuos e, no entanto, monogênicos – um caso primeiro observado por Lucien Cuénot (1866-1951), em 1904⁵⁵. Com base em diversos estudos

⁵³ CREIGHTON, H., and MCCLINTOCK, B. A correlation of cytological and genetical crossing-over in *Zea mays*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 17:492–497, 1931, p. 496.

⁵⁴ JOHANNSEN, Wilhelm. The Genotype Conception of Heredity. **The American Naturalist**, Vol. 45, n. 531 (mar., 1911), pp. 129-159, 1911, p. 152.

⁵⁵ Cf. PORTIN, Petter. The Concept of the Gene: Short History and Present Status. **The Quarterly Review of Biology**. Vol. 68, n. 2 (Jun., 1993), pp. 173-223, 1993, p. 176.

precedentes, Sturtevant advogou que, em uma espécie, podem existir diversos alelos (variações de um gene) para uma mesma característica, ainda que cada organismo diploide possua apenas um par de tais alelos para determiná-la (no exemplo clássico, há quatro alelos para a cor da pelagem dos coelhos, mas cada indivíduo possui apenas um par). De acordo com Sturtevant, esses “alelomorfos possuem efeitos ontogênicos similares”, tratando-se de “diferentes modificações de um mesmo gene, em vez de dois genes distintos e suas ausências”⁵⁶.

Em 1918, Hermann Joseph Muller (1890-1967), outro integrante do grupo *Drosophila*, sinalizou que não era somente o processo hereditário que se tornava mais complexo: a estrutura da hereditariedade, o gene – a unidade que Johannsen propusera isenta de quaisquer hipóteses –, também começava a ser decomposta pela investigação. Ao estudar as aparentes anomalias ao mendelismo apresentadas pela espécie *Oenothera lamarckiana*, que fora analisada por Hugo de Vries quando da proposição de sua teoria da mutação, Muller tencionou a distinção entre duas formas de gene: *chief genes* e *modifier genes*. Em sua teorização, estes últimos (os genes modificadores), em companhia da influência ambiental, afetariam a expressão dos primeiros – “caracteres e fatores que, quando novos, eram originalmente meros ativos [*assets*] finalmente tornam-se necessários porque outros caracteres e fatores necessários subsequentemente mudam, sendo dependentes dos anteriores”⁵⁷. Assim, tornava-se possível explicar por que o genótipo da *Oenothera* permanece inalterado, mesmo com as alterações fenotípicas.

A distinção proposta por Muller fundamentou, a partir de estudos capitaneados por Stern, o conceito de compensação de dosagem. Demonstrou-se que a discrepância entre a presença de um ou dois cromossomos X entre o macho e a fêmea da *Drosophila* é equilibrada pela ação dos genes modificadores; posteriormente, o balanceamento de semelhante discrepância, na espécie humana, foi explicado em termos de inativação do cromossomo X⁵⁸, face aos resultados de pesquisas em ratos, no começo da década de 1960, conduzidas por Mary Francis Lyon (1925-2014).

⁵⁶ STURTEVANT, A. H. The Himalayan Rabbit Case, With Some Considerations on Multiple Allelomorphs. **The American Naturalist**, Vol. 47, n. 556 (Apr., 1913), pp. 234-239, 1913, p. 237.

⁵⁷ MULLER, H. J. Genetic variability, twin hybrids and constant hybrids, in a case of balanced lethal factors. **Genetics** 3:422-499, 1918.

⁵⁸ Cf. CARLSON, Elof. Defining the Gene: An Evolving Concept. **Am. J. Hum. Genet.**, 49:475-487, 1991, pp. 481-182.

Em 1925, Sturtevant realizou outro importante aporte conceitual decorrente do exame da *Drosophila*. Já se sabia que o alelo *Bar*, um dominante sexualmente determinado, reduzia o tamanho dos olhos na espécie *melanogaster*, no entanto, estudos geridos por Charles Zeleny (1878-1939) observaram que, na prole, em uma pequena fração dos indivíduos ocorria a reversão para a expressão do alelo selvagem. Ao reproduzir e ampliar a experimentação, Sturtevant acompanhou esta e ainda outras formas de reversão. Na interpretação dos resultados, notou que o fenômeno se devia unicamente à posição ocupada pelos alelos após o *crossing-over*. Conforme admitiu anos depois, “na época, um resultado totalmente inesperado, posto que todos os dados anteriores indicassem que a posição de um gene no cromossomo não tinha efeito em sua atividade”⁵⁹. Talvez por isso, os chamados efeitos de posição, em virtude dos quais os genes mudam de função quando trocados de localização e vizinhança, só deixaram de ser pensados como exceção quase quarenta anos mais tarde, com Jacob e Monod.

Muller e a propensão realista

Sumariamente, as contribuições do grupo *Drosophila* fixaram a imagem do gene como um *locus* distinto no interior da maquinaria celular, ditando a natureza dos traços fenotípicos. Contudo, como destacado por Raphael Falk, uma tensão latente era encoberta pelo operacionalismo na genética: “os genes providenciavam um conveniente conceito notacional para capturar os fatos [...], porém a concepção instrumental dos genes podia ser meramente um meio de referir-se ao que se acreditava que fossem entidades ‘reais’”⁶⁰.

O trabalho de Thomas Morgan ilustrou perfeitamente a maneira como era tratada essa tensão, acumulando outra camada conceitual ao gene. A metodologia de Morgan incorporou como factual a relação entre mais de um fator e mais de uma característica, rompendo as balizas da unidade discreta de hereditariedade, que instituíam um gene para cada traço. Mas não somente, em sua teorização, conforme um grupo de fatores definisse

⁵⁹ STURTEVANT, A. **History of Genetics**. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Electronic Scholarly Publishing Project, 2001, p. 88.

⁶⁰ FALK, Raphael. The Gene – A Concept in Tension. In: BEURTON; FALK; RHEINBERGER (Eds.), **The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives** (Cambridge Studies in Philosophy and Biology, pp. 26-39). Cambridge: Cambridge Univ. Press, p. 321.

uma única característica, a exemplo da cor dos olhos da *Drosophila*, a alteração de apenas um dentre os fatores podia significar a definitiva modificação do traço determinado por todo o grupo.

Na análise de Lenny Moss, desse modo foi introduzida a diferenciação entre os *genes-P* (referenciados no fenótipo) e os *genes-D* (recursos para o desenvolvimento, indeterminados fenotipicamente), uma distinção que atravessaria toda a história da genética⁶¹. Para Sara Schwartz, Morgan assim teria aportado a chamada concepção diferencial do gene – distinta, na vinculação entre os genes e os traços, das concepções do um para um ou do muitos para muitos –, uma vez que só lhe importaria a relação causal entre os atributos do gene e os atributos dos traços⁶², um formalismo independente da natureza física das estruturas em estudo. A síntese desse espírito instrumentalista foi esboçada por Morgan, no texto de palestra pelo recebimento do Prêmio Nobel de 1933:

*Não há consenso de opinião entre os geneticistas quanto ao que são os genes – se eles são reais ou puramente fictícios – porque, no nível em que os experimentos genéticos se situam, não faz a menor diferença se o gene é uma unidade hipotética ou se o gene é uma partícula material. Em qualquer caso, a unidade é associada com um cromossomo específico, e pode ser ali localizada por análises puramente genéticas.*⁶³

Como colocado pela historiadora Evelyn Fox Keller, a realidade do gene era uma questão secundária, posto que, na prática, ele era real como um instrumento de pesquisa, sustentando-se como um “locus de agência causal”⁶⁴. Em contrapartida, concepções que verdadeiramente denotaram uma viragem do operacionalismo, em direção a um tratamento mais realista do gene, decorreram das investigações de H. J. Muller. Em 1922, admitindo que a estrutura de suas “partículas ultramicroscópicas” ainda representava um enigma a ser decifrado, Muller definiu a capacidade de replicação autocatalítica como a propriedade distintiva do gene, tendo em vista que, “dentro do complicado ambiente do

⁶¹ Cf. MOSS, Lenny. One, Two (Too?), Many Genes?. **The Quarterly Review of Biology**, Vol. 78, n. 1 (March, 2003), pp. 57-67, 2003, pp. 59-60.

⁶² Cf. SCHWARTZ, Sara. The Differential Concept of the Gene: Past and Present. In: BEURTON; FALK; RHEINBERGER (Eds.), **The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives** (Cambridge Studies in Philosophy and Biology, pp. 26-39). Cambridge: Cambridge University Press, p. 32.

⁶³ MORGAN, T. H. The relation of genetics to physiology and medicine. In: **Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941**, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965, p. 315.

⁶⁴ KELLER, Evelyn Fox. **The Century of the Gene**. Cambridge : Harvard University Press, 2001, p. 46.

protoplasma celular, ele reage [...] para converter parte do material circundante em um produto final idêntico em forma ao próprio gene original”⁶⁵.

Com efeito, a definição implicava o gene como responsável por toda a ação envolvida na hereditariedade; às restantes entidades celulares restava apenas um papel secundário, pouco mais do que providenciar, na expressão de Muller, o “material de construção” do mecanismo autocatalítico. No mesmo sentido, a capacidade de sofrer e reproduzir as próprias mutações também foi somada às disposições do gene. A mutação, uma ideia proposta anteriormente por Hugo de Vries, havia sido retomada e ressignificada por Muller, traduzindo alterações exibidas, normalmente, por um único gene específico a cada ocorrência⁶⁶ – tentativas de estimar as taxas de mutação na *Drosophila melanogaster*, inclusive, haviam ocupado Muller, em companhia de Edgar Altenburg (1888-1967), em sucessivas publicações desde 1919.

As propriedades de replicação autocatalítica, mutação e determinação dos traços permitiram a Muller, em 1926, lançar a radical teoria do gene como base da vida. Como resumido por Elof Carlson, na exposição de Muller, “diferente de todos os outros constituintes da vida, o gene especifica as características de todos os demais constituintes celulares e controla o ciclo da vida da fertilização à morte, [...] desde o surgimento do primeiro gene replicante”⁶⁷. O posicionamento de Muller, tomado como extremista inicialmente, tornou-se depois consensual, espalhando-se para o imaginário coletivo com o avanço da genética humana. Para Fox Keller, tratou-se de uma metaforização que impingia ao gene as duas facetas da vida: átomo físico e alma platônica, “material elementar de construção e força motriz”⁶⁸. A própria vida, pois, podia ser definida pela hereditariedade; na concepção posteriormente firmada por Muller:

“Qualquer coisa viva, despojada do que não lhe é essencial, deve possuir somente [...] três faculdades: 1. [...] Que possa formar mais organismos conforme o seu próprio padrão; 2. [...] Que, no processo, alterações, mesmo as indefinidamente cumulativas, possam ocorrer e que, não obstante, permitam que

⁶⁵ MULLER, J. H. Variation Due to Change in the Individual Gene. **The American Naturalist**, Vol. 56, n. 642 (Jan. - Feb., 1922), pp. 32-50, 1922, p. 33.

⁶⁶ Cf. PORTIN, Petter. The Concept of the Gene: Short History and Present Status. **The Quarterly Review of Biology**. Vol. 68, n. 2 (Jun., 1993), pp. 173-223, 1993, p. 176.

⁶⁷ CARLSON, Elof. Defining the Gene: An Evolving Concept. **Am. J. Hum. Genet.**, 49:475-487, 1991, p. 481.

⁶⁸ KELLER, Evelyn Fox. **Le rôle des métaphores dans le progrès de la biologie**. Le Plessis : Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, c1999, p. 30.

os sucessores alterados formem mais organismos de tipos ainda mais novos; e 3. [...] Que os sucessores (quando em certos ambientes) possuam diferentes possibilidades para a continuação e a extensão de seu próprio tipo ou mesmo de tipos posteriores”⁶⁹.

O otimismo de Muller quanto à realidade e o alcance do gene, por sua vez, estava ancorado em uma série de pesquisas que objetivavam a transformação artificial do material genético. Em um artigo publicado às pressas em 1927⁷⁰, sem os dados quantitativos precisos, Muller anunciou que, diferentemente de ainda malogradas iniciativas envolvendo agentes físicos, químicos ou biológicos, empreendidas por diversos colegas, ele havia encontrado resultados confiáveis para a “transmutação artificial” do gene mediante o reconhecido método de bombardeamento por raios X. Dessa forma, era possível encontrar, no espaço de poucas gerações do organismo modelo, diversas mutações, notadamente deletérias, que demandariam um incontável espaço de tempo para serem percebidas naturalmente em sua raridade no processo evolutivo.

Como elucidado em um artigo posterior, a existência física do gene ficava assim comprovada, uma vez que o ordenamento dos fragmentos cromossômicos na observação correspondia ao ordenamento dos genes da teoria. Com efeito, foram extintas as dúvidas, segundo Muller, de que “o arranjo (isto é, a ordem, mas não necessariamente as distâncias relativas) dos genes conforme dados nos mapas de *linkage* seja o mesmo que o seu real arranjo físico”⁷¹. Essa constatação foi o ponto de culminância do esforço científico de inúmeros geneticistas que buscavam, a partir da “cinética da mutação”⁷², a identidade do gene, ainda que a sua composição permanecesse um mistério a ser desvendado.

⁶⁹ MULLER, J. H. The Gene Material as the Initiator and the Organizing Basis of Life. **The American Naturalist**. Vol. 100, n. 915, Special One Hundredth Anniversary Year Issue (Sep. - Oct., 1966), pp. 493-517, 1966, p. 513.

⁷⁰ Idem. Artificial Transmutation of the Gene. **Science**, New Series, Vol. 66, n. 1699 (Jul. 22, 1927), pp. 84-87, 1927.

⁷¹ MULLER, J. H.; PAINTER, T. S. The Cytological Expression of Changes in Gene Alignment Produced by X-Rays in *Drosophila*. **The American Naturalist**, Vol. 63, n. 686 (May - Jun., 1929), pp. 193-200, 1929, p. 199.

⁷² CROW, J.; ABRAHAMSON, S. Seventy Years Ago: Mutation Becomes Experimental. **Genetics** 147: 1491-1496, December, 1997, p. 1492.

Capítulo III – A identidade do gene

O fechamento do conceito clássico

A expectativa da genética acerca da unidade de hereditariedade, nesse período, pode ser sumarizada pela visão do gene como uma estrutura física (que poderia mesmo ser quantizada, uma vez que a contagem de mutações era proporcional às doses de radiação utilizadas)⁷³ e relativamente estável, posto que replicada antes da divisão cromossômica e passada de geração em geração. O genótipo se assemelharia a um “cordão de contas”, uma vez que os genes estariam arranjados linearmente, formando grupos de *linkage*, cada grupo associado a um cromossomo, de modo que a transmissão dos genes pudesse ser explicada em termos dos próprios processos cromossômicos de divisão celular⁷⁴. Nesse sentido, mutações em um mesmo *locus* seriam sempre alélicas, ou seja, mutações de um mesmo gene, enquanto o *crossing-over* meiótico seria uma ocorrência exclusiva de trocas entre genes distintos, de tal forma que os genes alélicos fossem segregados, invariavelmente, em gametas separados⁷⁵.

Na década de 1930, depois que os subsequentes estudos envolvendo mutações ocasionadas por raios-X, elaborados, entre outros, por Muller, por Theodosius Dobzhansky (1900-1975) e por Theophilus Painter (1889-1969) haviam indicado que “mudanças na ordem dos genes nos grupos de *linkage*, como translocações e deleções, estavam associadas com mudanças correspondentes na estrutura dos cromossomos”⁷⁶, tornou-se possível, inclusive, realizar os primeiros mapeamentos citológicos detalhados da genética, destacando-se os trabalhos de Calvin Bridges (1889-1938) que, mediante o mapeamento dos “cromossomos gigantes” das glândulas salivares da *Drosophila*, logrou

⁷³ Cf. PORTIN, Petter. Historical Development of the Concept of the Gene. **Journal of Medicine and Philosophy**, Vol. 27, n. 3, pp. 257-286, 2002, p. 259.

⁷⁴ Cf. WATERS, Kenneth. Genes made molecular. **Philosophy of Science**, Vol. 61, n. 2 (Jun., 1994), pp. 163-185, 1994, p. 165.

⁷⁵ Cf. PORTIN, Petter. The Concept of the Gene: Short History and Present Status. **The Quarterly Review of Biology**. Vol. 68, n. 2 (Jun., 1993), pp. 173-223, 1993, p. 181.

⁷⁶ PORTIN, Petter; WILKINS, Adam. The Evolving Definition of the Term “Gene”. **Genetics**, vol. 205, n. 4, pp. 1353-1364, Abril 2017, p. 1354.

que determinados genes, marcados por seus padrões hereditários, fossem localizados em suas correspondentes posições citológicas⁷⁷.

No entanto, uma questão basilar permanecia sem explicação. A correspondência entre o genótipo e o fenótipo na forma de uma relação causal fundamentava os esforços experimentais da disciplina, mas não se conhecia qual era o exato papel dos genes ou como eles agiam. O procedimento habitual da genética consistia em vincular as alterações no genótipo como causas de diferenças fenotípicas, mas não se podia determinar qual o impacto de um gene para o fenótipo (ou especificar como um agia sobre o outro), apenas estimar o efeito de suas mutações⁷⁸.

A pesquisa que significaria o ponto de viragem, preenchendo essa lacuna explicativa existente entre os genes e as características, viria à tona em 1941, com autoria de George Beadle (1903-1989) e Edward Tatum (1909-1975). A função do gene seria finalmente isolada, a partir do enunciado de que cada gene individual seria responsável pela síntese de uma única enzima. Essa hipótese (“um gene, uma enzima”) dotava o gene de um caráter informacional, uma espécie de projeto técnico que orienta as reações bioquímicas. Nesses conformes, o genótipo pode ser traduzido como uma totalidade que controla o desenvolvimento gradual do organismo, mediante uma rede de processos químicos inter-relacionados espacial e temporalmente; como expresso por Beadle e Tatum, já que “a natureza do organismo depende das propriedades dos genes na célula indiferenciada dos quais ele se desenvolve, pode ser assumido que os genes, de alguma forma, controlam as reações tanto quanto ao seu tipo como quanto às suas relações temporais”⁷⁹.

Com efeito, entre os méritos que podem ser atribuídos ao estudo está o fato de haver fornecido uma base de reconciliação entre a genética e a embriologia. Mas não somente, ele inaugurou uma nova metodologia experimental⁸⁰, marcada pela simplicidade, em que o investigador podia adotar uma nova abordagem em relação às mutações. Com o uso de um fungo haploide (*Neurospora crassa*), Beadle e Tatum

⁷⁷ Cf. BRIDGES, C. B. A revised map of the salivary gland X-chromosome of *Drosophila melanogaster*. **J. Hered.** 29: 11-13, 1938.

⁷⁸ Cf. WATERS, Kenneth. Genes made molecular. **Philosophy of Science**, Vol. 61, n. 2 (Jun., 1994), pp. 163-185, 1994, p. 172.

⁷⁹ BEADLE, G. W.; TATUM, E. L. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 27:499-506., 1941, p. 107.

⁸⁰ Cf. STRAUSS, Bernard. Biochemical Genetics and Molecular Biology: The Contributions of George Beadle and Edward Tatum. **Genetics**, Vol. 203, Maio/2016, pp. 15-16.

empregaram a irradiação para induzir mutações no organismo e fazê-lo germinar em culturas que eram testadas em um *medium* complexo e outro mínimo. À medida que os mutantes não conseguiam prosperar nesse último, era possível determinar quais seriam os constituintes vitais ausentes em relação ao primeiro, e a partir disso inferir de qual enzima necessária o organismo havia sido privado por cada mutação. Posteriormente, pesquisa semelhante, relativa especificamente à síntese da arginina, foi conduzida por Adrian Srb (1917-1997) e Norman Horowitz (1915-2005), encontrando resultados que amparavam a defesa da hipótese de Beadle e Tatum.

“Pode-se esperar que a biossíntese de uma substância como a arginina proceda como uma série ordenada de etapas químicas. Um dos conceitos básicos derivados dos dados apresentados é o de que os genes controlam de uma maneira primária as etapas singulares que compõem tal cadeia de reações. A mutação envolve a perda da habilidade de realizar uma simples etapa no decurso de uma síntese, [...] sendo que diferentes etapas no ciclo mostraram ser governadas pela influência de genes únicos específicos”⁸¹.

Em seu artigo, todavia, Beadle e Tatum não reclamavam nenhuma originalidade. A aproximação entre a especificidade dos genes e das enzimas era vista por eles como decorrente de evidências acumuladas por uma longa tradição de pesquisas. De fato, recuperavam-se as ideias de Archibald Garrod, que, no início do século XX, havia relacionado, contra certo ceticismo da comunidade científica da época, uma série de doenças hereditárias, como a alcaptonúria, com deficiências inatas do metabolismo. No entanto, a importância da hipótese de “um gene, uma enzima” (posteriormente alterada para “um gene, um polipeptídeo”), residiu na apresentação de um novo ponto de vista e de uma nova metodologia – que ademais buscava conjugar os campos do saber da genética, da química e da embriologia – e, sobretudo, significou a satisfação de um vazio conceitual, completando, na periodização estabelecida por Petter Portin⁸², a concepção clássica de gene.

⁸¹ SRB, Adrian; HOROWITZ, N. H. The Ornithine Cycle in Neurospora and its Genetic Control. **J. Biol. Chem.** 154:129-139, 1944, pp. 137-138.

⁸² Cf. PORTIN, Petter. Historical Development of the Concept of the Gene. **Journal of Medicine and Philosophy**, Vol. 27, n. 3, pp. 257-286, 2002, p. 260.

As anomalias do conceito

Do final da década de 1920 a meados da década de 1940, não obstante o paralelo remate do conceito clássico, algumas anomalias somaram uma sucessiva complexidade ao gene. Na União Soviética, os trabalhos de Alexander Serebrovsky (1892-1948), Isaac Agol (?-1938) e Nikolay Dubinin (1907-1998) anteciparam a ideia de complementação, a partir da observação de que distintos padrões intermediários eram gerados no corpo da *Drosophila* quando se combinavam diferentes alelos. Fato que levou os pesquisadores soviéticos a conceber que o *locus* genético, tal qual era imaginado, não poderia ser a unidade última da hereditariedade.

Na visão proposta por Agol, em 1929, “o gene não é, ao menos nem sempre, algo homogêneo, indivisível, mas pode ser representado por uma organização complexa [*basegene*], composta de distritos separados que se juntam uns com os outros, cada qual possuindo sua ação específica”⁸³. Como os alelomorfismos parciais indicados pelos fenótipos não podiam decorrer de casos de *crossing-over* entre os “distritos”, em virtude da sua proximidade, a teoria estipulava uma nova estruturação, de caráter inteiramente preformacionista: os cromossomos seriam completamente ocupados por uma longa cadeia de alelomorfos, passando de um gene ao outro, sem espaço entre eles (o que implicaria que os processos de *crossing-over* se dariam ao longo de um mesmo gene), sendo que, em certas regiões cromossômicas (*transgenes*), a relação entre os distritos, dotados de autonomia funcional, deveria ser tomada como causa das alterações fenotípicas observadas.

Contudo, a hipótese dos geneticistas soviéticos, reduzindo a função dos genes a uma série de “subgenes”, foi prontamente refutada por Sturtevant, que encontrou padrões distintos ao criar “os mesmos mutantes em temperaturas diferentes e expô-los a outros modificadores ambientais e genéticos”, e por Muller, que, trabalhando com a citologista Alexandra Prokofyeva (1903-1984), demonstrou “a estrutura contínua e descontínua do material genético [...], limitando o número de genes naquela região [das mutações observadas] para quatro ou cinco”⁸⁴. Ainda assim, a abordagem de dividir o gene em unidades complementares se mostraria viável, e o teste de complementação, também chamado de teste cis-trans, desenvolvido posteriormente, significaria uma forma de

⁸³ AGOL, I. J. Step allelomorphism in *Drosophila melanogaster*. *Genetics*, 16: 254-266, 1931, p. 263.

⁸⁴ CARLSON, Elof. Comparative Genetics of Complex Loci. *The Quarterly Review of Biology*, Vol. 34, n. 1 (Mar., 1959), pp. 33-67, 1959, p. 36.

determinar se mutações associadas ao fenótipo são formas diferentes de um mesmo gene, alelos, ou variações de genes distintos. Nesse caso, se dois genes recessivos são alélicos, o híbrido tem um genótipo mutante (eles não se complementam); se, ao contrário, os dois genes não são alélicos, o híbrido é de tipo selvagem (as mutações se complementam).

Uma segunda frente de anomalias no conceito foi aberta por Muller, nos seus anos de estadia na União Soviética (1932-1936). Sturtevant, cerca de uma década antes, havia detectado os efeitos de posição que demonstravam como os genes mudam de função quando trocados de vizinhança, explicando a instabilidade da mutação *Bar*, que, em alguns casos, apresentava uma reversão para a expressão de tipo selvagem. Para Sturtevant, havia indicações de que “o alelo mutante *Bar* estava compreendido por duas unidades que podiam ser separadas por recombinação. Nesse modelo, a condição de tipo selvagem era uma simples unidade [...], e a mutação *Bar*, uma duplicação”⁸⁵, o que foi confirmando pelas análises de Muller e Prokofyeva e pelos estudos citológicos de Calvin Bridges.

A duplicação (os “*repeats*”, responsáveis pela mutação *Bar*) adviria de um *crossing-over* desigual primário que, posteriormente, poderia apresentar uma reversão ou produzir uma triplicação (*duplo-Bar*, uma mutação mais radical), efetivada por um *crossing-over* desigual secundário. Isso rompia com os dados anteriores que “consistentemente indicavam que quando dois cromossomos *cross over* eles o fazem exatamente nos mesmos níveis correspondentes. O caso *Bar* era o primeiro no qual alguma desigualdade [...] havia sido detectada”⁸⁶. Como colocado por Bridges⁸⁷, observações diretas permitiam que, daí em diante, essa ocorrência, bem como a presença dos “*repeats*”, fosse vista como um acontecimento habitual nos cromossomos da *Drosophila*. Muller, inclusive, teorizou que, em termos evolutivos, o *crossing-over* desigual primário pudesse ser a fonte principal para o aparecimento de novos genes nas diferentes espécies⁸⁸.

Entretanto, como colocado por Guido Pontecorvo (1907-1999), os mecanismos do efeito de posição descobertos por Sturtevant não foram suficientes para abalar

⁸⁵ WOLFNER, Mariana; MILLER, Danny. Alfred Sturtevant Walks into a Bar: Gene Dosage, Gene Position, and Unequal Crossing Over in *Drosophila*. **Genetics**, Vol. 204, pp. 833–835, Nov. 2016, p. 833.

⁸⁶ STURTEVANT, A. H. The effects of unequal crossing over at the *Bar* locus in *Drosophila*. **Genetics**, 10:117-147, 1925, p. 145.

⁸⁷ Cf. BRIDGES, C. B. The *Bar* "Gene" a Duplication. **Science**, New Series, Vol. 83, n. 2148, pp. 210-211, Fev. 1936, p 211.

⁸⁸ Cf. CARLSON, Elof. Defining the Gene: An Evolving Concept. **Am. J. Hum. Genet.** 49, 1991, p. 482.

significativamente o consenso em torno da visão clássica, que, em detrimento de alguns críticos, definia o gene, a um só tempo, como unidade de *crossing-over*, unidade de mutação e unidade de ação fisiológica. Foi o trabalho de Muller, lidando com a divisibilidade do material genético, que abalaria essa estrutura, ao revelar, além de “regiões discretas de quebra entre os genes, como se houvesse algum material inerte ou não funcional entre os genes individuais”⁸⁹, uma região cromossômica, antes identificada como uma única unidade hereditária, cuja “quebra podia diferenciar ao menos quatro sessões [...], com mutantes em cada uma atuando como alelos das demais”⁹⁰, colocando em xeque o conceito em voga de uma maneira que, como vista por Pontecorvo em 1955, vinha sendo repetidamente ignorada, mas não suplantada pelos trabalhos posteriores. Como exposto em artigo de Muller publicado após o seu regresso aos Estados Unidos, em 1940:

“Considerações similares se aplicam a outros loci e tornam incerto até que ponto o nosso critério quanto ao que constitui um gene único [...] se refere a estruturas coextensivas. Essas considerações também afetam o nosso julgamento acerca do tamanho e do número dos genes. A indubitável sobreposição de funções de porções do cromonema distantes o suficiente para serem separadas por crossing over ou quebra, causada pelo efeito de posição, levanta mais dificuldades para a delimitação ou a definição de um gene”⁹¹.

Por fim, uma terceira anomalia significou um passo decisivo para a necessidade de reformulação do conceito. Ainda em 1940, Clarence Oliver (1898-1991) publicou os primeiros experimentos que indicavam que o *crossing-over* meiótico podia ocorrer em um único gene, fazendo com que genes alélicos pudessem ser segregados para o mesmo gameta. No ano seguinte, Edward Lewis (1918-2004) relatou a observação de ainda outras recombinações intragênicas na *Drosophila melanogaster*. Como ficava evidente, “mutações, que com base nos testes de complementação eram alélicas, recombinavam com muito baixa frequência. Logo, o átomo da genética não era indivisível”⁹².

⁸⁹ CARLSON, Elof. **Hermann Joseph Muller, A Biographical Memoir**. Washington, National Academy of Sciences, 2009, p. 18.

⁹⁰ PONTECORVO, Guido. Gene Structure and Action in Relation to Heterosis. **Proceedings of the Royal Society of London**. Series B, Biological Sciences, Vol. 144, n. 915, pp. 171-177, Setembro – 1955, p. 172.

⁹¹ RAFFEL, D.; MULLER, H. J. Position effect and gene divisibility considered in connection with three strikingly similar scute mutations. **Genetics**, 25: 541-583., 1940, p. 581.

⁹² PORTIN, Petter. Historical Development of the Concept of the Gene. **Journal of Medicine and Philosophy**, Vol. 27, n. 3, pp. 257-286, 2002, p. 260.

Ao longo da década de 1940, Lewis estudou diversos alelos múltiplos da *Drosophila* separáveis por meio de *crossing-over*. Esses alelos foram chamados de pseudoalelos, um termo antes utilizado por Barbara McClintock em outra acepção⁹³ e para outro organismo. Eles exibiam efeitos de posição, comportando-se, nos testes de complementação que Lewis havia criado, de modo distinto do esperado⁹⁴. No primeiro caso (arranjo cis), dois genes pseudoalélicos mutantes localizados em um dos cromossomos homólogos, sendo o outro cromossomo normal, originavam no heterozigoto um fenótipo do tipo selvagem; no segundo caso (arranjo trans), se um mutante estivesse localizado em cada um dos cromossomos, o fenótipo do heterozigoto se revelava mutante. No entanto, seria habitualmente esperado que os genes complementassem um ao outro, de modo que dois genes normais separados deveriam produzir um fenótipo do tipo selvagem.

A reformulação do gene

A questão dos pseudolalelos seria discutida no perímetro de um novo termo, “*locus* complexo”, expressão cunhada por Leslie Dunn (1893-1974) para referir-se aos aglomerados de genes relacionados que formavam as séries pseudoalélicas. De início, dois entendimentos divergentes foram dados à anomalia. De um lado, pensava-se que “cada elemento separável de um *locus* mostrando pseudoalelismo era, na realidade, um gene distinto com uma função distinta”. De outro lado, a imagem era a de que os pseudoalelos “representavam mutações em pontos diferentes e separáveis de um mesmo gene”⁹⁵. Nas palavras do próprio Lewis:

“Existem atualmente duas interpretações contrastantes quanto ao pseudoalelismo de posição. Na primeira interpretação, ou interpretação funcional, os mutantes em diferentes loci pseudoalélicos são alterações em

⁹³ MCCLINTOCK, Barbara. The relation of homozygous deficiencies to mutations and allelic series in maize. **Genetics**, 29:478-502, 1944.

⁹⁴ Cf. HOLMES, F. L. Seymour Benzer and the Definition of the Gene. In: BEURTON; FALK; RHEINBERGER (Eds.), **The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives** (Cambridge Studies in Philosophy and Biology, pp. 115-155). Cambridge: Cambridge University Press, pp. 117-118.

⁹⁵ PORTIN, Petter. The Concept of the Gene: Short History and Present Status. **The Quarterly Review of Biology**. Vol. 68, n. 2 (Jun., 1993), pp. 173-223, 1993, p. 183.

*diferentes lugares de uma mesma unidade funcional, como é chamado o gene. Na segunda interpretação, ou interpretação genética, os mutantes em diferentes loci são alterações em diferentes unidades, cada uma das quais é chamada de gene, seja ela uma unidade funcional única ou não*⁹⁶.

A interpretação funcional, advogada por Pontecorvo, rompia com o conceito clássico, porque não admitia que as definições tradicionais dadas ao gene fossem consistentes entre si, ou seja, ele não poderia ser tomado, a um só tempo, como unidade última de transformação no cromossomo, unidade de ação fisiológica e unidade de mutação. Para demonstrá-lo, Pontecorvo geriu testes de medição, com o uso de radiação ionizante, que indicaram que as unidades de mutação eram muitas vezes menores do que as regiões cromossômicas responsáveis pela ação fisiológica. Na interpretação funcional, o gene deixava de ser a unidade corpuscular, identificada a uma região específica do cromossomo, para tornar-se um processo – uma função que partilha unidades com outros vizinhos –, conservando somente a definição que lhe atestava a ação fisiológica⁹⁷.

Foi a partir do que havia sido mostrado por Pontecorvo que Seymour Benzer (1921-2007), originalmente um físico, partiu em uma busca que, de início, objetivava novas medições relativas ao tamanho dos genes. Benzer dispunha de uma nova técnica genética, capitaneada por Max Delbrück (1906-1981), que envolvia o uso do bacteriófago T4, um vírus que infecta bactérias e cujos mutantes na região rII do cromossomo estão intimamente relacionados a ponto de que fosse discutido se formavam uma mesma ou distintas unidades funcionais⁹⁸. Ao conduzir processos de *crossing-over* e valer-se do teste de complementação de Lewis para analisar a questão, Benzer notou que, no arranjo trans (quando cada mutação está em cada um dos lados do par cromossômico), “o heterozigoto era do tipo selvagem se as mutações não formavam parte da mesma unidade, porque cada um [dos cromossomos] podia suprir o que faltava no outro; mas eram do tipo mutante se formavam parte da mesma unidade funcional”⁹⁹.

Com efeito, Benzer havia encontrado uma forma de solucionar o enigma dos pseudoalelos e comprovado a percepção de Pontecorvo: as conceituações acerca do gene não eram aplicáveis simultaneamente, porque dependentes de determinado nível de

⁹⁶ LEWIS, E. B. Some Aspects of Position Pseudoallelism. **The American Naturalist**, Vol. 89, n. 845, pp. 73-89, 1955, p. 73.

⁹⁷ Cf. HOLMES, F. L., *op. cit.*, p. 119.

⁹⁸ Cf. *Idem*, p. 128.

⁹⁹ Cf. *Idem*, p. 129.

análise. De acordo com Petter Portin¹⁰⁰, o gene pode ser identificado com base em quatro fenômenos: transmissão, recombinação, mutação e função. Como regra geral, o conceito clássico, finalizado por Beadle e Tatum, teria identificado todos os aspectos em uma única unidade indivisível. O trabalho de Benzer, por sua vez, enfrentando as anomalias que haviam sido acumuladas, teria representado uma elucidação conceitual, a partir de uma série de definições que cristalizariam um conceito neoclássico de gene.

Em refinamentos ao trabalho primeiro apresentado em 1955, Benzer formulou as novas especificações que refletiam a divisão sofrida pelas qualificações do material genético. O gene enquanto unidade de função permanecia indivisível, no entanto, em seu interior, unidades menores de mutação podiam ser obtidas por recombinação genética. A denominação escolhida à unidade funcional (identificável como um novo conceito de gene) foi a de cístron, a porção do genoma que se comporta, apenas quando submetida a um teste cis-trans, como unidade funcional, promovendo efeitos fenotípicos. A menor unidade de recombinação (passível de sofrer trocas, mas não de ser divisível por recombinação) foi denominada *recon*. E a unidade de mutação, o menor elemento capaz de originar uma forma mutante do organismo, *muton*. Resumidamente, o novo conceito neoclássico, adaptando a proposição de Beadle e Tatum, assim podia ser sumarizado pela hipótese “um cístron, um polipeptídeo”.

¹⁰⁰ PORTIN, Petter. Historical Development of the Concept of the Gene. *Journal of Medicine and Philosophy*, Vol. 27, n. 3, pp. 257-286, 2002.

Capítulo IV – A biologia molecular

A composição química do material genético

Em 1928, Frederick Griffith (1877-1941), em suas pesquisas acerca da pneumonia, encontrou um inusitado fenômeno transformacional que fazia com que as bactérias pudessem mudar de forma e de função¹⁰¹. Conhecida a existência de duas cepas, sendo uma (S) lisa e virulenta e a outra (R), rugosa e não virulenta, Griffith observou alguns resultados inesperados ao realizar uma série de combinações. Notadamente, a injeção de bactérias R junto com bactérias S mortas por calor (portanto, ambas inofensivas se injetadas isoladamente) revelava-se potencialmente mortal para os ratos contaminados no teste.

A explicação¹⁰² reside no fato de que as bactérias S possuem um revestimento protetor que as torna imperceptíveis ao sistema imunológico dos animais testados, ao passo em que as bactérias R são desprovidas desse envoltório, tornando-se vulneráveis às defesas dos roedores. De algum modo, porém, quando inoculadas conjuntamente, a bactéria R, viva e inócua, parecia adquirir algo da bactéria S, morta e virulenta, uma transformação de R em S que se comprovava pela razão de ser possível extrair, dos ratos que não haviam sobrevivido, bactérias S vivas que, cultivadas, continuavam a gerar bactérias com o mesmo fenótipo ao longo de sucessivas gerações. Na hipótese de Griffith, algum “resíduo” dos pneumococos mortos seria utilizado pelas bactérias R para formar a cápsula protetora responsável pela virulência.

A investigação decisiva para que fosse identificado o agente que ocasionava esse processo de transformação seria conduzida pelo grupo de Oswald Avery (1877-1955). Em 1944, acompanhado por dois jovens pesquisadores, Colin MacLeod (1909-1972) e Maclyn McCarty (1911-2005), Avery, que já trabalhava com os pneumococos da pneumonia havia três décadas¹⁰³, publicou os resultados de uma longa e cuidadosa pesquisa na qual as bactérias foram submetidas à ação de diferentes enzimas. O

¹⁰¹ GRIFFITH, F. The Significance of Pneumococcal Types. *J Hyg (Lond)*. 1928 Jan; 27(2): 113-59.

¹⁰² Cf. WATSON, James. **DNA: o segredo da vida**. São Paulo, Companhia das Letras, 2005, pp. 50-51.

¹⁰³ Cf. STEINMAN, RM; MOBERG, CL. A triple tribute to the experiment that transformed biology. *J Exp Med*. Fev. 1; 179(2): 379-84, 1994, p. 381.

mecanismo de transformação era sustado quando os extratos biológicos preparados no laboratório eram expostos à enzima destruidora do ácido desoxirribonucleico (DNA), sugerindo que este fosse o responsável pelo processo.

A possível identificação do DNA com o material genético, no entanto, atraiu amplo ceticismo, porque era contrária ao consenso da época, que considerava que apenas as proteínas poderiam ser suficientemente complexas para abrigar a vastidão das informações biológicas envolvidas na hereditariedade. O DNA era então uma substância conhecida havia algumas décadas, e sua descoberta pode remontar até 1869, quando Johann Miescher (1844-1895) isolou o que chamou de “nucleínas”. E embora o próprio Miescher tenha avançado em hipóteses como a de que elas poderiam ser a causa específica da fertilização¹⁰⁴, as pesquisas acerca do tema seguiriam, por muito tempo, o objetivo proeminente que possuíam ao longo do século XIX: “o desejo de estabelecer um *link* metabólico entre as proteínas e os ácidos nucleicos”, o que exacerbava “as dificuldades que acompanhavam o estabelecimento de claras distinções entre as duas classes de substâncias”¹⁰⁵.

Com efeito, mesmo que o citologista Edmund Wilson pudesse ter afirmado, em 1895, que já se sabia que a cromatina “é muito semelhante, se não idêntica, à substância conhecida como nucleína”, sendo este, hipoteticamente, “o elemento nuclear mais essencial transmitido de célula a célula”¹⁰⁶ e que alguns estudos houvessem indiciado a identificação do DNA com o gene antes da publicação do artigo de Avery, MacLeod e McCarty – a exemplo dos experimentos que mostravam, desde o final da década de 1930, que o comprimento de onda da luz ultravioleta que induz a maior frequência de mutações coincide com a maior absorção pelo DNA¹⁰⁷ – as atenções ainda se confundiam ou estavam inteiramente voltadas às proteínas. Sintomaticamente, quando o vencedor do Prêmio Nobel de química de 1946, Wendell Stanley (1904-1971), conseguiu, de forma

¹⁰⁴ Cf. DAHM, R. Friedrich Miescher and the discovery of DNA. **Dev Biol.** 2005 Fev. 15; 278(2): 274-88, 2005, p. 282.

¹⁰⁵ OLBY, Robert. Essay Reviews: The History of Molecular Biology. **History and Philosophy of the Life Sciences**, pp. 299-310, Vol. 2, nº 2, 1980, p. 300.

¹⁰⁶ Citado em STURTEVANT, A. **History of Genetics**. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Electronic Scholarly Publishing Project, 2001, p. 104.

¹⁰⁷ Cf. PORTIN, Petter. The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. **J Genet.** 2014 Apr; 93(1): 293-302, 2014, pp. 295-296.

inédita, isolar o vírus do mosaico do tabaco por meio do processo de cristalização, ele erroneamente caracterizou a estrutura obtida como pura proteína e modelo de gene¹⁰⁸.

Com base nessa percepção de fundo, as principais críticas antepostas pelos contemporâneos ao trabalho do grupo de Avery (razoáveis, levando-se em conta os métodos disponíveis no começo da década de 1940, não obstante o alto grau de esmero dos pesquisadores) voltavam-se à possibilidade da existência de pequenas quantidades de proteínas contaminantes que, resistindo aos processos de purificação das amostras de DNA e da enzima que o degrada (DNase), pudessem ser os verdadeiros mecanismos da transformação. Os próprios Avery, MacLeod e McCarty foram, também por isso, cuidadosos ao apresentar a conclusão de sua pesquisa:

*“Se os resultados do presente estudo sobre a natureza química do princípio de transformação forem confirmados, então os ácidos nucleicos devem ser considerados possuidores de especificidade biológica, cujas bases químicas ainda são indeterminadas. [...] Os dados obtidos [...] indicam que, dentro do limite dos métodos, a fração ativa não contém nenhuma proteína demonstrável. [...] A evidência sustenta a crença de que o ácido nucleico de tipo desoxirribose é a unidade fundamental do princípio de transformação”.*¹⁰⁹

Levaria ainda quase uma década para que, acumulada a outros indícios e à paulatina mudança de percepção da comunidade científica, uma prova experimental fosse aceita como verdadeiramente decisiva para a confirmação dessa hipótese. Alfred Hershey (1908-1997) e Martha Chase (1927-2003)¹¹⁰ usaram distintos conjuntos de bacteriófagos, marcando, em um grupo, a capa de proteínas com enxofre (não encontrado no DNA) e, em outro grupo, o DNA com fósforo (não encontrado na proteína). Esses fagos, injetados em culturas de *E. coli*, foram depois separados das bactérias infectadas, o que demonstrou que nos fagos vazios (“ghosts”) a maior parte da fração radioativa de fósforo, e, portanto, do DNA, havia sido transferida às células, enquanto a maior parte do enxofre permanecia

¹⁰⁸ Cf. DEICHMANN, Ute. Early responses to Avery et al.'s paper on DNA as hereditary material.

Historical Studies in the Physical and Biological Sciences. Vol. 34, No. 2 (March 2004), pp. 207-232, 2004, p. 214.

¹⁰⁹ AVERY, O. T.; MACLEOD, C. M.; MCCARTY, M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcal Type III. **J. Exp. Med.**, 79:137-158, 1944, pp. 155-156.

¹¹⁰ HERSHEY, A. D.; CHASE, M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. **J. Gen. Physiol.**, 36: pp. 39-56, 1952.

nos “*ghosts*”, indicando que as proteínas não eram transmitidas às bactérias durante a infecção, de modo que apenas o DNA poderia ser tomado como possível agente do mecanismo de transformação descoberto por Griffith.

A estrutura do DNA

A reavaliação posterior aumentaria a proeminência concedida ao trabalho do grupo de Avery, que, inclusive, na avaliação dos próprios pares, passaria a ser considerado como ponto de partida de uma nova era da genética, a fase molecular¹¹¹. Curiosamente, o conceito de ‘biologia molecular’ havia sido cunhado, em 1938 – em razão do uso de técnicas das ciências físicas aplicadas à matéria viva –, pelo matemático Warren Weaver (1894-1978)¹¹², então diretor da Divisão de Ciências Naturais na mesma Fundação Rockefeller em que atuavam Avery e seus colaboradores. No entanto, o trabalho que realmente seria capturado pelo imaginário social como símbolo da genética seria o posterior desvendamento da estrutura da molécula de DNA.

Na parte final da década de 1940, a visão sobre do DNA já se deslocava da macromolécula uniforme com um tetranucleotídeo invariável, como postulava a hipótese de Phoebus Levene (1869-1940). Na França, experimentos conduzidos por André Boivin (1895-1949) e pelo casal Vendrely revelaram que “os núcleos das células somáticas contêm constantemente a mesma quantidade de ácido desoxirribonucleico, seja qual for o tecido e o animal que estudamos dentro de uma mesma espécie”¹¹³ (e a metade dessa quantidade, nas células germinais), ao passo que um conjunto de outros estudos permitiram que Erwin Chargaff (1905-2002) notasse os padrões que suportavam uma regra de paridade: diferentemente do que fora proposto por Levene, as quatro bases nitrogenadas que compõem o DNA mostravam uma distribuição específica conforme a

¹¹¹ Cf. DEICHMANN, Ute. Early responses to Avery et al.'s paper on DNA as hereditary material.

Historical Studies in the Physical and Biological Sciences. Vol. 34, No. 2 (March 2004), pp. 207-232, 2004, p. 208.

¹¹² Cf. WEAVER, Warren. Molecular biology: origin of the term. **Science** 170 (1970) 591-2, Vol 170, Issue 3958, 1970, pp. 581-582.

¹¹³ BOIVIN, A.; VENDRELY, R; VENDRELY, C. L'acide désoxyribonucléique du noyau cellulaire, dépositaire des caractères héréditaires; arguments d'ordre. **C R Hebd Séances Acad Sci**. Mar 31; 226(13): 1061-3, 1948.

espécie; ademais, em qualquer espécie, o DNA continha invariavelmente a mesma quantidade de adenina e timina, de um lado, e de guanina e citosina, do outro (sendo que $A+G=T+C$).

As implicações da regra desenvolvida por Chargaff, somadas à aceitação dos resultados encontrados por Hershey e Chase e impulsionadas pela ampla disseminação das ideias plantadas por Erwin Schrödinger (1887-1961) no influente livro *O que é a vida?* (em que o renomado físico introduzia a ideia de cristais aperiódicos que poderiam armazenar o código das instruções hereditárias), deram início a uma corrida¹¹⁴ entre os cientistas para decifrar a estrutura do DNA, a substância portadora do material genético que agora parecia conter o segredo da vida. A realidade desse aspecto competitivo de uma corrida desenfreada foi, ao menos, a visão partilhada pelas memórias autobiográficas daqueles que emergiram como vencedores ao primeiro publicar um modelo da estrutura de dupla hélice do DNA, em 1953, James Watson (1928-) e Francis Crick (1916-2004).

Watson e Crick, respectivamente, um biólogo e um físico, trabalharam com a montagem de modelos tridimensionais da molécula de DNA – abordagem também adotada pelo eminente químico Linus Pauling (1901-1994), que anteriormente havia logrado encontrar¹¹⁵ o arranjo de cadeias de aminoácidos em proteínas, desvendando as ligações químicas presentes na primeira proteína helicoidal reconhecida (chamada de α -hélice), mas que não obtivera êxito com o DNA, para o qual propôs um equivocado modelo de tripla hélice – enquanto, de forma paralela, Rosalind Franklin (1920-1958) e Maurice Wilkins (1916-2004) centraram seus esforços em experimentos que usavam métodos de cristalografia.

Em 25 de abril de 1953, um mesmo exemplar da revista *Nature* apresentaria os resultados obtidos. O artigo de Franklin¹¹⁶ proporcionava uma melhor imagem em raio X da molécula do que a apresentada pelo artigo de Wilkins¹¹⁷, no entanto, este trazia uma breve discussão do significado biológico da estrutura, correlacionando-a à sua existência *in vivo*, em sistemas biológicos intactos. Ambos os artigos também delineavam medições

¹¹⁴ Cf. WATSON, James. **DNA: o segredo da vida**. São Paulo, Companhia das Letras, 2005, pp. 57-74.

¹¹⁵ PAULING, L; COREY, RB; BRANSON, HR. The structure of proteins; two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. **Proc Natl Acad Sci USA**. Apr; 37(4): 205-11, 1951.

¹¹⁶ FRANKLIN, R. E.; GOSLING, R. G. Molecular configuration in sodium thymonucleate. **Nature**, 171:740-741, 1953.

¹¹⁷ WILKINS, M. H. F.; STOKES, A. R.; WILSON, H. R. Molecular structure of deoxyribose nucleic acids. **Nature**, 171: 738-740, 1953.

que estavam de acordo com o modelo proposto por Watson e Crick, que, em seu estudo¹¹⁸ de uma única página, aglutinaram e poliram as hipóteses e os dados disponíveis acerca do DNA (inclusive, informações obtidas por Franklin que lhes foram repassadas sem que ela o soubesse) para, além de apresentar a icônica figura diagramática da molécula, discutir quatro propriedades principais sobre as quais o conhecimento científico se mantém inalterado sete décadas depois¹¹⁹:

- Normalmente, o DNA se apresenta na forma de uma dupla hélice: duas fitas externas (os esqueletos de açúcar-fosfato) unidas pelo pareamento interior de bases nitrogenadas que seguem a regra de Chargaff, de modo que A-T (adenina e timina) e G-C (guanina e citosina) apresentam-se como pares de base complementares;
- As hélices são, de modo geral, torcidas para a direita, seguindo uma geometria que cria sulcos importantes para a ligação com as proteínas;
- As hélices que compõem o DNA são antiparalelas, ou seja, cada qual aponta a uma direção oposta, de modo que a extremidade 5' de uma fita se alinha com a extremidade 3' da outra;
- Os pares de bases são conectados por ligações de hidrogênio, sendo que as bordas externas das bases nitrogenadas também são expostas a possíveis novas ligações, o que é vital para o acesso de outras moléculas.

Importante observar que, posteriormente, não obstante a relevância e a precisão do modelo proposto por Watson e Crick, e embora eles próprios tivessem apontado a possibilidade de mudanças pontuais da estrutura conforme o ambiente (como as ocasionadas por alterações de umidade) e que o grupo de Rosalind Franklin tivesse capturado imagens de duas formas distintas (A e B, das quais a segunda substanciou o modelo padrão), revelou-se que a estrutura é, acima de tudo, “uma representação estética e ideal da molécula de DNA, a qual, na realidade, possui propriedades camaleônicas de adaptar-se ao seu ambiente”¹²⁰, o que se manifesta na existência de diferentes disposições do DNA, como seria comprovado, no final dos anos 1970, a partir da descoberta, entre outras que se seguiriam, do Z-DNA por Alexander Rich (1924-2015), uma forma

¹¹⁸ WATSON, J.; CRICK, F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. **Nature** 171, 737–738 (1953).

¹¹⁹ PRAY, L. Discovery of DNA structure and function: Watson and Crick. **Nature Education** 1,1:100, 2008.

¹²⁰ BANSAL, Manju. DNA structure: Revisiting the Watson-Crick double helix. **Current Science**, Vol. 85, No. 11 pp. 1556-1563, dezembro 2003, p. 1556.

alternativa e incomum que pode constituir-se ou desaparecer conforme certas atividades fisiológicas, na qual a molécula apresenta rotação à esquerda e o esqueleto de açúcar-fosfato exhibe arranjo em zigue-zague¹²¹.

O dogma central da biologia molecular

“Não escapou à nossa atenção que o pareamento específico que postulamos sugere imediatamente um possível mecanismo de cópia para o material genético”¹²².

O artigo inicial de Watson e Crick já trazia essa famosa antecipação àquele que seria o passo seguinte da teorização a respeito do DNA. Munidos da estrutura fundamental da molécula, tratava-se agora de postular por qual mecanismo ela participa dos processos hereditários de transmissão e expressão dos genes. Tais hipóteses seriam formuladas por Crick em um artigo sobre a síntese de proteínas apresentado em 1957 e publicado no ano seguinte.

No artigo, foram formulados dois princípios que, nas palavras do autor, explicavam fatos impressionantes, para os quais, contudo, as provas ainda eram completamente ausentes¹²³: a “hipótese da sequência” e o “dogma central”. A primeira consiste, em sua forma mais simples, na teoria de que “a especificidade de um pedaço de ácido nucleico é expressa unicamente pela sequência de suas bases, e que essa sequência é um código (simples) para a sequência de aminoácidos de uma determinada proteína”¹²⁴. O chamado dogma central, por sua vez, estabelece que a ‘informação’ (a determinação da sequência) uma vez passada à proteína não pode retornar, ou seja, “a transferência de informação de ácido nucleico a ácido nucleico ou de ácido nucleico a proteína pode ser

¹²¹ Cf. KRESGE, N; SIMONI, RD; HILL, RL. The Discovery of Z-DNA: the Work of Alexander Rich. **J Biol Chem.** Dez 18; 284(51) :e23–5, 2009.

¹²² WATSON, J.; CRICK, F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. **Nature** 171, 737–738 (1953), p. 737.

¹²³ Cf. CRICK, F. H. C. On protein synthesis. **Symp. Soc. Exp. Biol.**, 12:138-167, 1958, p. 161.

¹²⁴ Idem, p. 152.

possível, mas a transferência de proteína a proteína ou de proteína a ácido nucleico é impossível”¹²⁵.

O intrincado processo da expressão gênica, a lacuna explicativa que havia na genética quanto à relação existente entre os genes e o fenótipo, era finalmente esclarecido. No caso fundamental definido pelo dogma central (uma hipótese tateada por André Boivin uma década antes¹²⁶): o DNA produz o RNA que produz a proteína – da qual podem advir os efeitos observáveis. Trata-se de um fluxo informacional em que a sequência de bases do DNA de um gene é transcrita, copiada para a produção de RNA, e depois a sequência do RNA é traduzida, decodificada para a produção das cadeias de aminoácidos que formam uma proteína.

Se, como colocado por Fox Keller¹²⁷, o conceito de gene articulado por Muller dotava-o com as figurações de átomo físico e de alma platônica, o gene desenhado por Crick, na bem-humorada análise de Max Delbrück, recuperava o hilemorfismo aristotélico (de tal modo que Aristóteles pudesse ser considerado ao Nobel pela descoberta da dupla hélice, caso a Academia destinasse prêmios póstumos)¹²⁸. De fato, o gene, como o Primeiro Motor, movia sem ser movido, e, ainda que a existência da informação (forma) dependesse da existência física da molécula de DNA (matéria), era por meio do fluxo da informação que se poderiam verdadeiramente compreender as características de um organismo e o processo hereditário. O comentário de Delbrück, ele mesmo um físico, que ainda se referia ao afastamento em relação à concepção newtoniana de ação e reação, tem o valor de realçar a ocorrência de um processo de transformação na genética: nesse momento, descolada da influência do atomismo que fora vigente na física dos começos do século XX, absorvendo as noções informacionais da nascente cibernética.

Com efeito, no conceito de gene que passa a vigorar doravante, “a visão molecular [...] pode ser sumarizada, em termos gerais, como um código residindo no ácido nucleico

¹²⁵ CRICK, F. H. C. On protein synthesis. *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 12:138-167, 1958, p. 153.

¹²⁶ BOIVIN, A., VENDRELY, R. Sur le rôle possible des deux acides nucléiques dans la cellule vivante. *Experientia* 3, 32–34, 1947.

¹²⁷ Cf. KELLER, Evelyn Fox. *Le rôle des métaphores dans le progrès de la biologie*. Le Plessis : Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, c1999, p. 30.

¹²⁸ Cf. VINCI, T.; ROBERT, J. Aristotle and Modern Genetics. *Journal of the History of Ideas*. Vol. 66, No. 2 (Apr., 2005), pp. 201-221.

que dá origem a um produto funcional”¹²⁹. Como exemplar nessa direção, pode ser citado o estudo sobre a morfogênese do bacteriófago T4 capitaneado por Robert Stuart Edgar (1930-2016)¹³⁰. Nos extratos de células infectadas, o vírus apresenta uma complementação *in vitro*. Diferentes células são induzidas a produzir partes distintas do vírus; na complementação que forma um novo bacteriófago completo, não é o gene como *locus* (pois alguns genótipos serão equivalentes ao do doador de partes específicas), mas o produto dos genes o que se complementa.

Essa noção do gene como código transcrito, quanto à estrutura da molécula de DNA, fundamentava-se em dois alicerces complementares: o pareamento das bases definia como a informação genética era armazenada e posteriormente copiada para a transmissão hereditária, enquanto a existência de duas fitas que se abriam e se fechavam durante a replicação explicava a ocorrência de erros eventuais em uma das cópias. Na década seguinte, a de 1960, o foco principal das pesquisas da genética estaria em aclarar o funcionamento desses processos e das hipóteses basilares propostas por Crick.

¹²⁹ GERSTEIN, M. B. et al. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition, **Genome Res.** Vol. 17, n. 6: 669-681, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007, p. 670.

¹³⁰ EDGAR RS; WOOD WB. Morphogenesis of bacteriophage T4 in extracts of mutant-infected cells. **Proc Natl Acad Sci USA.** Mar; 55(3): 498-505, 1966.

Capítulo V – O código e o programa genético

O código genético

Não tardaria para que alguns estudos dessem sustentação e elucidassem os princípios divisados por Crick. Após novos métodos desenvolvidos por Paul Zamecnik (1912-2009), que conseguiu recriar em laboratório, com seus colaboradores, versões simplificadas de células, foi possível rastrear aminoácidos no momento da formação de novas proteínas, mostrando que a síntese proteica ocorria nos ribossomos¹³¹. Zamecnik e Mahlon Hoagland (1921-2009) puderam, além disso, comprovar a suposição de Crick de que um “adaptador” específico para cada aminoácido, o RNA transportador, conduz e parecia os aminoácidos nos ribossomos para a efetivação da síntese.

Em 1961, no intervalo de poucas semanas, outras duas descobertas cruciais tiveram lugar. Primeiro, o esforço de vários grupos de pesquisa se (con)fundiu no isolamento e na definição do papel do RNA mensageiro¹³², o responsável por transmitir as informações do DNA aos ribossomos no citoplasma. Em seguida, Marshall Nirenberg (1927-2010) e J. Heinrich Matthaei (1929-), mediante a criação de RNA sintético depois introduzido em sistemas acelulares – procedimento criado pela bioquímica Marianne Grunberg-Manago (1921-2013) –, observaram que a inserção de moléculas compostas unicamente por uracila (o RNA contém uracila em vez de timina) levava o sistema a produzir o aminoácido fenilalanina. Foi o primeiro passo para decifrar as combinações do código genético, além de uma prova, embora o artigo¹³³ de Nirenberg e Matthaei não tenha realizado essa correlação, do funcionamento do RNA mensageiro, confirmando bioquimicamente a colinearidade da sequência, pois a sequência do código no gene determinava a sequência dos aminoácidos na proteína correspondente¹³⁴.

¹³¹ Cf. WATSON, James. **DNA: o segredo da vida**. São Paulo, Companhia das Letras, 2005, p. 85.

¹³² COBB, Matthew. Who discovered messenger RNA? **Current Biology**, Volume 25, Issue 13, 2015, pp. R526-R532.

¹³³ NIRENBERG, MW; MATTHAEI, JH. The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1961 Oct 15;47(10):1588-602.

¹³⁴ Cf. PORTIN, Petter. The Concept of the Gene: Short History and Present Status. **The Quarterly Review of Biology**. Vol. 68, n. 2 (Jun., 1993), pp. 173-223, 1993, p. 187.

As ideias a respeito do código genético haviam ganhado impulso quando, em 1954, o físico e divulgador científico George Gamow (1904-1968), motivado pelo anúncio de Watson e Crick no ano anterior, analisou as possíveis relações entre o que via como um sistema numérico de quatro dígitos (as bases do DNA) e as longas palavras baseadas no alfabeto de vinte letras (os aminoácidos essenciais que formam as proteínas)¹³⁵. Em razão das possibilidades de encaixe entre as estruturas, Gamow postulou que apenas três dos quatro nucleotídeos poderiam configurar uma respectiva cadeia de aminoácidos, sendo esta sequência (“alfabética”) uma tradução da primeira (“numérica”).

Esses tripletos, depois batizados como ‘códon’ – um termo popularizado por Crick em um colóquio internacional sobre a informação na biologia, em 1962¹³⁶ – são a base da linguagem que constitui o código, ainda que o processo de transposição seja bem distinto do encaixe com sobreposições imaginado por Gamow. Com efeito, em 1961, um artigo assinado por Francis Crick, Leslie Barnett (1920-2002), Sydney Brenner (1927-2019) e Richard Watts-Tobin (?-2016), em que averiguavam as possíveis implicações da inserção e da supressão de bases no código, chegava a importantes conclusões (não necessariamente comprovadas¹³⁷):

(a) *“Um grupo de três bases (ou, menos provavelmente, um múltiplo de três bases) codifica um aminoácido;*

(b) *O código não é do tipo sobreposto;*

(c) *A sequência das bases é lida a partir de um ponto de partida. Isso determina como as longas sequências de bases devem ser lidas corretamente como trincas. Não há ‘vírgulas’ especiais para mostrar como selecionar as trincas corretas [...];*

(d) *O código é provavelmente ‘degenerato’, isto é, em geral, um aminoácido em particular pode ser codificado por uma das muitas trincas de bases”¹³⁸.*

¹³⁵ GAMOW, G. Possible Relation between Deoxyribonucleic Acid and Protein Structures. **Nature** 173, 318, 1954.

¹³⁶ Cf. CHANTRENNE, H. Information in Biology. **Nature** 197, pp. 27–30, 1963.

¹³⁷ Cf. COBB, M. A. breakthrough from 60 years ago: “General nature of the genetic code for proteins” (1961). **Nat Sci.** 2021; 1:e10018.

¹³⁸ CRICK, F.; BARNETT, L.; BRENNER, S.; WATTS-TOBIN, R. General Nature of the Genetic Code for Proteins. **Nature** 192, 1227–1232, 1961, p. 1227.

No rescaldo dessas formulações teóricas e da descoberta efetuada por Nirenberg e Matthaei, a imprensa global logo encampou o clima que apontava majoritariamente ao crescente otimismo científico em relação à genética. Na véspera do Natal de 1961, o *New York Herald Tribune* estampou a manchete de que o código da vida fora finalmente decifrado, uma semana depois, notícias de teor semelhante ilustraram as páginas do noticiário britânico e, após mais um mês, Crick figuraria no *The New York Times* como “O caçador dos segredos da vida”¹³⁹. No Brasil, a *Folha de São Paulo*, que havia mostrado pouco entusiasmo com a descoberta da estrutura na década anterior¹⁴⁰, fez uso de uma manchete relativamente comedida na edição de 12 de janeiro de 1962 – “Nas fronteiras da vida: a ciência começa a decifrar o ‘código genético’” –, mas o texto, que trazia explicações sobre o “caracol da vida” (a dupla hélice) e sobre os experimentos de Nirenberg e Matthaei, não se furtava a vaticinar que o deciframento do código, “olhando muito mais longe – poderia dar-lhes [aos cientistas] a receita da fabricação de um ser vivo [em laboratório]”¹⁴¹. O otimismo – e a inquietação que sempre o acompanha – não era injustificado: a essa altura, o grupo de Severo Ochoa (1905-1993) já havia decifrado 14 códons e, menos de cinco anos depois, todos os 64 códons possíveis estavam identificados por Har Khorana (1922-2011) para as suas funções no código genético: 61 codificavam aminoácidos, os demais sinalizavam a parada na leitura.

O funcionamento da maquinaria

De forma resumida, o conhecimento então estabelecido definia o código genético, a relação entre a sequência de bases do DNA e a sequência de bases dos seus produtos, como um processo de duas etapas. No primeiro, a transcrição, a informação contida em uma seção de uma das fitas da dupla hélice do DNA é transmitida para o RNA mensageiro. Esse produto de RNA é complementar à fita de DNA que o modela, ou seja,

¹³⁹ Cf. COBB, M. A. breakthrough from 60 years ago: “General nature of the genetic code for proteins” (1961). *Nat Sci.* 2021; 1:e10018.

¹⁴⁰ Cf. ACERVO FOLHA CONTA A DESCOBERTA DO DNA. *Folha de S. Paulo*, SP, sábado, 30 de abril de 2011, disponível em <https://www1.folha.uol.com.br/fsp/ciencia/fe3004201101.htm>.

¹⁴¹ NAS FRONTEIRAS DA VIDA: A CIÊNCIA COMEÇA A DECIFRAR O CÓDIGO GENÉTICO. *Folha de S. Paulo*, SP, 12 de janeiro de 1962, nº 631, ano 42.

os ribonucleotídeos são emparelhados conforme a correspondência de suas bases nitrogenadas com as do DNA (uracilas com adeninas, adeninas com timinas, citocinas com guaninas, guaninas com citocinas); a seguir, o RNA fabricado segue até os ribossomos (estruturas constituídas por RNA ribossômico e proteínas), onde ocorre o segundo processo, a tradução. Na tradução, as pequenas moléculas de RNA transportador conduzem cada um aminoácido particular que elas pareiam com o códon do RNA mensageiro que os codifica, de modo que, nos ribossomos, os aminoácidos se somam à cadeia da proteína fabricada pelo gene (o segmento do DNA que contém o código que está sendo transcrito e traduzido) até que um códon de terminação sinalize que a produção está completa.

Relativamente à replicação da molécula de DNA, o que garante a salvaguarda e a transmissão das informações ao longo das gerações, uma das mais relevantes contribuições à genética, ainda do final da década de 1950, foi apresentada por Matthew Meselson (1930-) e Franklin Stahl (1929-), que indicaram que o modelo da replicação é semiconservativo¹⁴². No processo, as pontes de hidrogênio que ligam as duas fitas de DNA rompem-se com a ajuda de diversas enzimas, e ocorre uma separação conforme a imagem da abertura de um zíper, a seguir, cada fita separada serve de molde para uma nova fita, cujos nucleotídeos irão ligar-se conforme a complementariedade das bases determinada pela regra de Chargaff (A-T e C-G), deste modo, são produzidas duas moléculas de DNA idênticas, cada uma contendo uma fita original e uma fita recém-fabricada.

Outro importante aporte à questão da replicação foi a descoberta do papel da DNA polimerase. Watson e Crick imaginavam, inicialmente, que a ligação entre as bases seria suficiente para selecionar os nucleotídeos e garantir a fidelidade da informação. O grupo de Arthur Kornberg (1918-2007), no entanto, ao fazer experimentos com a mistura dos “ingredientes” necessários para a síntese do DNA da bactéria *E. coli* em tubos de ensaio, “não apenas descobriu as DNA polimerases, como também desempenhou parte do trabalho inicial de demonstração de como as enzimas adicionam novos nucleotídeos às cadeias de DNA em crescimento”¹⁴³. Como aclarado posteriormente por resultados obtidos por Joseph Speyer (1926-1998), a DNA polimerase, além de unir os nucleotídeos

¹⁴² MESELSON, M; STAHL, FW. The Replication of Dna in *Escherichia Coli*. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1958 Jul 15;44(7):671-82.

¹⁴³ PRAY, L. Major molecular events of DNA replication. **Nature Education** 1(1):99, 2008.

das fitas durante a replicação, tem um papel na escolha das bases que integram as novas fitas (depois estabelecido que ela as verifica para corrigir possíveis erros que tenham ocorrido durante o processo):

“Watson e Crick propuseram um mecanismo de molde para a replicação do DNA. Esta hipótese invoca as mesmas ligações de hidrogênio que mantêm juntas as cadeias de DNA finalizadas como agentes da seleção de nucleotídeos precursores para complementar aqueles da cadeia de DNA parental [...].

Porém, os resultados podem ser um indicativo de que a enzima replicadora pode estar envolvida mais diretamente na seleção das bases. [...] Tal mecanismo enzimático pode permitir a seleção por critérios diferentes das ligações de hidrogênio relativamente fracas postuladas na hipótese do molde e explicam a alta acurácia da replicação do DNA”¹⁴⁴.

A respeito das mutações, destacam-se as contribuições realizadas no período por Ernst Freese (1925-1990). O modelo da dupla hélice parecia resolver a questão central que havia baseado as pesquisas sobre o tema até o momento: a concepção de Muller do “poder autocatalítico” do gene, que escapava às mutações pontuais, mostrava-se inerente à estrutura do DNA¹⁴⁵. Com base nesta, Freese pode realizar uma classificação fundamentada nas mudanças moleculares ocorridas no ácido nucleico após a ocorrência de erros na replicação. Posto que as mutações são transmissíveis e que a maquinaria está adaptada apenas à síntese dos quatro nucleotídeos que existem naturalmente, são restritas as alterações mutacionais teoricamente possíveis, quais sejam: “(a) reposição de uma base em uma dada posição por uma base diferente (substituição de base), (b) adição ou deleção de uma ou mais bases dentro de um códon, (c) rearranjo – isto é, inversão – de bases em um códon”¹⁴⁶.

Freese observou e classificou, acerca das mutações por substituição, dois tipos que se cristalizariam no vocabulário da genética: transições, envolvendo bases de forma

¹⁴⁴ SPEYER, J. Mutagenic DNA polymerase. **Biochem Biophys Res Commun**. Oct 8;21(1):6-8, 1965, pp. 6-8.

¹⁴⁵ Cf. AUERBACH, Charlotte. **Mutation Research: Problems, Results, and Perspectives** (e-book). Springer-Science+Business Media, B.V., 1976, p. 11.

¹⁴⁶ Ibid., p. 38.

similar (A–G e C–T), e transversões, envolvendo bases de forma dessemelhante¹⁴⁷. Daí, ele chegaria a uma das primeiras contribuições da genética molecular à teoria da evolução, ao notar que a pressão mutacional que incide sobre a razão entre as bases de um organismo não possui necessariamente um efeito na história evolutiva, pois a maioria das alterações nos pares de base tem pouco ou nenhum efeito seletivo¹⁴⁸, o que antecipava a teoria neutralista de evolução proposta por Motoo Kimura (1924-1994).

Ao comentar as pesquisas de Freese sobre as bases moleculares da mutação, Crick, Brenner, Barnett e Alice Orgel (1929-2022) assinaram uma nota sobre a “teoria da *mutagenesis*”¹⁴⁹ em que terminaram por descrever um mecanismo adicional, que seria conceituado como mutação por mudança da matriz de leitura (*frameshift mutation*). Esse processo diferia do exposto por Freese, porque não se referia à substituição de bases, mas à adição ou à deleção em número que não fosse múltiplo de três. Como a célula lê o código genético por meio dos códons com três nucleotídeos, correspondentes aos aminoácidos que produzem as proteínas, uma mutação que insira ou suprima mesmo uma única letra pode fazer com que a leitura de toda a sequência fique equivocada a partir desse ponto, gerando aminoácidos diferentes dos pretendidos ou, em razão de um códon de terminação deslocado, adiantando ou atrasando a parada da leitura e, portanto, da produção da proteína.

A regulação da expressão gênica

Enquanto o funcionamento da maquinaria do gene como código transcrito era explicitado, outra linha de pesquisa adicionava uma camada de complexidade ao deslindar o mecanismo de regulação genética. Um contributo liderado por François Jacob (1920–2013) e Jacques Monod (1910–1976), do grupo do Instituto Pasteur de Paris, que desenvolveram o chamado “modelo operon”, introduzindo uma importante distinção

¹⁴⁷ Cf. FREESE E. The Difference Between Spontaneous and Base-Analogue Induced Mutations of Phage T4. **Proc Natl Acad Sci U S A**. Apr;45(4):622-33, 1959.

¹⁴⁸ Cf. DRAKE, John. Ernst Freese (1925-1990). **Mutation Research**, 251, 165-169, 1991, p. 167.

¹⁴⁹ BRENNER, Sydney *et al.* "The Theory of Mutagenesis" [Editorial letter]. **Journal of Molecular Biology** 3: 121-124, 1961.

quanto aos genes: classificados conforme a sua função, os genes poderiam ser “estruturais” ou “reguladores”.

Ainda no final da década de 1940, Joshua Lederberg (1925-2008) e Edward Tatum encontraram um processo sexual na reprodução da bactéria *Escherichia coli*¹⁵⁰. Definido posteriormente como conjugação bacteriana, o mecanismo envolve a transferência de material genético entre bactérias. A presença, na doadora, de um plasmídeo (fragmento de DNA fora do cromossomo) capaz de conjugar-se, quando na proximidade de uma receptora sem o plasmídeo, faz com que seja transmitida uma cópia desse DNA que depois será sintetizado pela receptora.

Além disso, a bactéria *E. coli*, entre muitas outras, também exhibe um fenômeno de adaptação durante a fermentação da lactose. A célula, quando na presença de diversos açúcares, utiliza preferencialmente a glicose, mas a seguir consegue adaptar-se a outras formas de alimentação. Foi a partir do estudo desse fato que Jacob e Monod propuseram o modelo operon. Em 1959, em companhia de Arthur Pardee (1921-2019), o grupo realizou um experimento que, em razão das iniciais dos autores, ficou conhecido como PaJaMo, ou simplesmente ‘*pajama*’ (pijama). Com o uso de diversos testes envolvendo conjugação, eles puderam formar células carregando diferentes alelos dos fatores *z*, *y* e *i* (sendo que *z* produz a proteína β -galactosidase, que cliva a lactose em açúcares para o metabolismo celular, e *y* produz uma permease que transporta a lactose para o interior da célula, através da membrana). Como a recombinação entre os segmentos das bactérias doadoras e receptoras levava de 60 a 90 minutos, havia tempo hábil para conduzir uma série de experimentações nesse intervalo.

Exemplarmente, um dos cruzamentos testados envolvia doadoras z^+i^+ com receptoras z^-i^- , ambas incapazes de produzir β -galactose sem a presença de um indutor, (posto que, como seria visto, z^+ era inibido por i^+ , enquanto z^- era um mutante sem essa capacidade de produção). Passados os 90 minutos para que as receptoras pudessem sintetizar o material genético recebido do plasmídeo das doadoras, estas foram mortas pela inserção de estreptomicina e de um fago aos qual somente elas eram suscetíveis, restando apenas as receptoras no estudo. Foi observado que, durante algum tempo, essas bactérias receptoras produziam a β -galactosidase mesmo na ausência de um indutor, mas

¹⁵⁰ TATUM E.; LEDERBERG J. Gene Recombination in the Bacterium *Escherichia coli*. **J Bacteriol.** Jun;53(6):673-84, 1947.

após cerca de 30 minutos, a produção cessava e só era retomada quando o indutor era acrescentado. Consequentemente, a conclusão apontava a seguinte função para o gene *i*:

“O gene i na sua forma ativa controla a síntese de um produto que, quando presente no citoplasma, previne a síntese da β-galactosidase e da galactoside-permease, a menos que um indutor seja adicionado externamente (comportamento induzível). Quando o produto do gene i está ausente ou inativo como resultado de uma mutação nesse gene, nenhum indutor externo é requerido para a síntese da β-galactosidase e da galactoside-permease (comportamento constitutivo). O produto do gene i é altamente específico, não tendo efeito sobre nenhum outro sistema conhecido”¹⁵¹.

Dessa forma, a explicação encontrada para o experimento consistia em que o gene *z*⁺, que entrava nas receptoras pela conjugação, antes inibido por *i*⁺ nas doadoras, começava a produzir a β-galactosidase, dado o gene *i*⁻ das receptoras. Contudo, como o gene *i*⁺ das doadoras também era transmitido, dentro de alguns minutos os produtos de *i*⁺ acumulavam-se a ponto de voltar a inibir aquela produção também nas receptoras. A natureza inesperada dessa ordem de fenômenos ainda deixava em aberto dois questionamentos que encerravam o artigo PaJaMo¹⁵²: qual seria a natureza química e que tipo de produto genético seria o repressor? E onde atuaria a repressão: no próprio gene ou no citoplasma, na formação de proteínas?

Com efeito, a teorização completa do significado genético dos experimentos seria efetuada por Jacob e Monod em um novo artigo, publicado em 1961, em que anunciavam o modelo operon para a regulação da expressão gênica. Quando há um gene que a produz, a proteína chamada de ‘repressor’ se liga a uma região específica do DNA, o ‘operador’, nas proximidades dos genes responsáveis pelo metabolismo da lactose, assim inibindo a produção das enzimas e proteínas necessárias (mediante a interdição do processo de transcrição, conforme demonstrado posteriormente). No entanto, a presença de um indutor atua como contrapartida ao ‘repressor’, com o qual se liga, liberando a atuação do ‘operador’, o que permite à célula digerir a lactose.

¹⁵¹ PARDEE, Arthur; JACOB, François; MONOD, Jacques. The genetic control and cytoplasmic expression of “Inducibility” in the synthesis of β-galactosidase by *E. coli*. **Journal of Molecular Biology**, Vol. 1, Issue 2, pp. 165-178, 1959, p. 175.

¹⁵² Cf. *Ibid.*, p. 177.

Na distinção proposta por Jacob e Monod, os genes que codificam as proteínas que constituem as funções celulares seriam então os genes estruturais, enquanto os genes reguladores seriam os responsáveis pela produção da proteína “repressor”, capaz de bloquear o operador (o gene que, livre, permite a síntese do RNA mensageiro) e o vizinho promotor (o gene que se liga à RNA polimerase para a síntese do RNA mensageiro, no caso de estar livre o operador)¹⁵³. O modelo operon, portanto, descreve um controle negativo da expressão gênica que adicionou uma camada hierárquica ao conceito informacional adquiridos pelo gene. Conforme colocado por Jacob e Monod:

“De acordo com o conceito estrutural estrito, o genoma é considerado como um mosaico de blueprints moleculares independentes para a construção de constituintes celulares individuais. Na execução desses planos, porém, a coordenação é evidentemente de um absoluto valor de sobrevivência. A descoberta dos genes reguladores e operadores, e da regulação repressiva da atividade dos genes estruturais, revela que o genoma não contém apenas uma série de blueprints, mas um programa coordenado de síntese proteica e os meios de controlar a sua execução”¹⁵⁴.

¹⁵³ Cf. LESSA, Octacílio. **Dicionário básico de biologia**. Editora Ciência Moderna, 2007, pp. 129-130.

¹⁵⁴ JACOB F.; MONOD J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. **J Mol Biol.** 1961 Jun;3:318-56, 1961, p. 354.

Capítulo VI – Dissensos e anomalias

A década de 1970

Em 1968, Gunther Stent (1924-2008), biólogo molecular, neurocientista e historiador da genética, em um artigo¹⁵⁵ que abordava o futuro da biologia molecular, apresentou uma significativa percepção acerca do estágio em que se encontraria a disciplina. Com a solução do modelo da dupla hélice e o desvendamento do código, a biologia molecular teria chegado ao final do seu “período dogmático” – no qual os problemas centrais são resolvidos e as leis e regras, firmemente estabelecidas – e adentrado o seu “período acadêmico” – no qual restam a ser efetuados, basicamente, apenas o refinamento dos dados e o preenchimento das últimas lacunas da área de conhecimento¹⁵⁶.

No entanto, ao longo da década subsequente, a aparente cristalização do conceito de gene foi abalada, no que Walter Gilbert (1932-), exatamente dez anos após a previsão de Stent, chegou a caracterizar como uma revolução, pela descoberta dos genes interrompidos e do processamento alternativo. Diversas equipes de pesquisa haviam notado que “os genes apresentam inserções de trechos de DNA que não encontram correspondência no RNA mensageiro que especifica os aminoácidos nas proteínas”¹⁵⁷, isso porque os trechos de DNA relacionados à produção de uma determinada proteína apresentam-se interrompidos por trechos que, naquele momento, não manifestavam nenhum sentido aparente. Nos termos propostos por Gilbert, tratam-se, respectivamente, dos éxons e dos íntrons, cujo descobrimento exigiria uma reformulação conceitual.

“A noção de cóstron, a unidade genética funcional que se pensava corresponder a uma cadeia polipeptídica, agora deve ser substituída pela de uma unidade de transcrição contendo regiões que serão perdidas no mensageiro

¹⁵⁵ STENT, Gunther. That Was the Molecular Biology That Was. **Science**, vol. 160, issue 3826, pp. 390-395, 1968.

¹⁵⁶ Cf. SILVERSTEIN, Arthur. “The End Is Near!”: The Phenomenon of the Declaration of Clousure in a Discipline. **History of Science**, vol. XXXVII, 1999.

¹⁵⁷ WAIZBORT, Ricardo; SOLHA, Gustavo. Os genes e o ambiente: implicações da descoberta dos íntrons no debate natureza versus cultura. **Filosofia e história da biologia** 1. Prestes et al. (org.). São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie / Editora Viena, 2006, p. 282.

maduro; sugiro que as chamemos de íntrons (porque regiões intragênicas) – alternativamente às regiões que serão expressas – éxons. O gene é um mosaico: sequências expressas mantidas em uma matriz de DNA silencioso, uma matriz intrônica”¹⁵⁸.

Eis que nas células eucariontes, isto é, as dotadas de um núcleo definido, presentes nos organismos de maior complexidade, as sequências de RNA mensageiro transcritas a partir do DNA necessitam passar por algumas etapas de processamento antes da tradução. Em uma dessas etapas, *splicing*, os íntrons, as sequências transcritas do vastíssimo DNA não codificante (então mais conhecido, controversamente, como DNA lixo, por não possuir funcionalidade aparente), precisam ser extraídas do RNA mensageiro, para que, na sequência, os éxons sejam unidos corretamente a fim de formar um RNA mensageiro maduro que possa ser traduzido na proteína desejada.

Não apenas o gene corresponderia, assim, a uma unidade de transcrição, como esta unidade poderia estar relacionada a diferentes proteínas, conforme observado posteriormente, uma vez que o processo de clivagem dos éxons pode ser realizado de maneiras diversas (*splicing* alternativo), fazendo com que a transcrição de um mesmo trecho de DNA possa levar à produção de distintas moléculas maduras de RNA mensageiro¹⁵⁹.

A década de 1970 também trouxe alguns relevantes avanços na área da engenharia genética que contribuíram à mudança da percepção acerca do gene. Em 1972, Paul Berg¹⁶⁰ (1926-2023) trouxe a público a produção da primeira molécula com DNA recombinante, utilizando enzimas para cortar trechos de DNA de diferentes espécies, depois unidos para inserção do DNA híbrido em um novo hospedeiro; em 1975, Edwin Southern¹⁶¹ (1938-) desenvolveu um procedimento que permitia identificar e isolar sequências específicas de DNA; e entre 1975 e 1977, com a ajuda de seus colaboradores,

¹⁵⁸ GILBERT, Walter. Why genes in pieces? **Nature**, vol. 271, p. 501, 1978.

¹⁵⁹ Cf. WAIZBORT, Ricardo; SOLHA, Gustavo. Os genes e o ambiente: implicações da descoberta dos íntrons no debate natureza versus cultura. **Filosofia e história da biologia** 1. Prestes et al. (org.). São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie / Editora Viena, 2006, p. 283.

¹⁶⁰ JACKSON, DA; SYMONS, RH; BERG P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 69(10):2904-9, outubro, 1972.

¹⁶¹ SOUTHERN, EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. **J Mol Biol**. 5;98(3):503-17, nov. 1975.

Walter Gilbert¹⁶² e Frederick Sanger¹⁶³ (1918-2013), separadamente, elaboraram novos métodos para efetuar os sequenciamentos genéticos. Berg, Gilbert e Sanger dividiriam o Nobel de Química de 1980.

Conforme explicitaria Pierre Chambon (1931-), em 1981, “a descoberta de genes interrompidos [*split genes*]”, na qual ele figurou como um dos principais pesquisadores, “juntamente com alguns outros achados em anos recentes, mostra que o aparato genético da célula é mais complexo, mais variável e mais dinâmico do que qualquer um de nós suspeitava”¹⁶⁴. Uma mudança conceitual que não passou despercebida pela cientista brasileira Ana Clara Guerrini Schenberg:

*“A engenharia genética ampliou extraordinariamente os horizontes da biologia molecular, tendo já proporcionado progressos muito importantes tanto no conhecimento sobre a estrutura de genomas eucarióticos como sobre a expressão gênica”, exemplarmente, [...] “a ocorrência de genes partidos, contendo íntrons, foi percebida, pela primeira vez, por P. Chambon e colaboradores a partir do gene da ovalbumina clonado em bactérias. Hoje se sabe que este não é um caso particular, sendo raros os genes de organismos eucarióticos que não contêm íntrons, o que nos levou a uma reformulação do próprio conceito de gene”*¹⁶⁵.

A década de 1970 apresenta, pois, uma nova configuração para o conceito de gene, a de uma matriz de sequência, um quadro de leitura aberta, também conhecido pela expressão *open reading frame* (ORF). É possível traçar uma clara linha das novidades técnicas e conceituais que surgem no período até as iniciativas de sequenciamento que marcaram a passagem do século, notadamente, o Projeto Genoma Humano, que, iniciado em 1990, apresentou os primeiros resultados completos do genoma do ser humano em 2003, e a Enciclopédia dos Elementos do DNA (Encode), projeto colaborativo que, desde 2003, busca listar os elementos funcionais desse genoma.

¹⁶² MAXAM, AM; GILBERT W. A new method for sequencing DNA. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 74(2):560-4. Fev. 1977.

¹⁶³ SANGER F, COULSON AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. **J Mol Biol**. 25;94(3):441-8, maio 1975.

¹⁶⁴ CHAMBON, Pierre. **Scientific American**, Vol. 244, pp. 60-71, n.º 5 May 1981, p. 60.

¹⁶⁵ FRASCINO, Ana C. S. Tecnologia do DNA recombinante em microrganismos. **Revista Ciência e Cultura**, n.º 38(7), pp. 1108-1633, jul. 1986, p. 1170.

Em artigo publicado em 2002, um grupo de pesquisadores ligados ao *Human Genome Organization Gene Nomenclature Committee* (HGNC) mantinha uma definição do gene como “um segmento de DNA que contribui ao/à fenótipo/função”, sendo que, “na ausência de uma função demonstrada, um gene pode ser caracterizado por sequência, transcrição ou homologia”¹⁶⁶. Com efeito, contemporaneamente, o gene tornou-se, em certos casos, um ORF lido no genoma, independente de quaisquer efeitos observáveis.

Na teorização dos filósofos da ciência Paul Griffiths e Karola Stotz, o gene pode ser compreendido por três categorizações fundamentais na biologia contemporânea. A instrumental, que ainda recupera a referência clássica de “fatores em um modelo de transmissão de um fenótipo hereditário”; a nominal, concernente às sequências de DNA anotadas como genes porque condizentes com as funções observadas, de modo geral, das décadas de 1950 a 1970; e a pós-genômica, quando as “sequências de DNA envolvidas podem ser anotadas de diferentes maneiras, igualmente legítimas, produzindo diferentes números de genes ou genes com fronteiras distintas”¹⁶⁷. A coexistência dessas configurações seria explicada pelo fato de que os novos fenômenos que foram paulatinamente descobertos pediram novas concepções que, não obstante, jamais tomaram completamente o lugar das anteriores, que permaneceram a figurar como a melhor explicação dos fenômenos que as ensejaram. Análise semelhante pode ser encontrada em um clássico artigo do filósofo da ciência Philip Kitcher, de 1982:

“O que nós aprendemos com a biologia molecular é que existe a possibilidade de muitos conceitos diferentes de gene, gerados por diferentes decisões sobre o nível fenotípico. *Esses conceitos podem ser úteis para diferentes áreas de pesquisa. Nós podemos permitir que o ‘gene’ tenha um potencial de referência altamente heterogêneo. [...] As diferenças surgem sobre o nível em que se deseja definir o funcionamento genético normal, e diferentes decisões são úteis para diferentes propósitos científicos*”¹⁶⁸.

¹⁶⁶ WAIN, H.M. et al. Guidelines for human gene nomenclature. *Genomics* 79: 464–470, 2002, p. 464.

¹⁶⁷ Griffiths PE, Stotz K. Genes in the postgenomic era. *Theor Med Bioeth.* 27(6):499-521, 2006, pp. 499-500.

¹⁶⁸ KITCHER, Philip. Genes. *The British Journal for the Philosophy of Science*, Vol. 33, n.º 4, pp. 337-359, 1982, pp. 355-356.

Metáforas e apropriações

Ao realizar um retorno aos anos iniciais da genética, a referência clássica citada por Griffiths e Stotz, percebe-se que o conceito de gene podia ser descrito nos termos de uma definição mecanicista: um *locus* distinto, progressivamente localizado nos cromossomos, dotado de uma agência causal que, conforme as mutações, podia ativar ou desativar determinada expressão fenotípica. Cabe, nesse sentido, verificar como o conceito estava, naquele momento, atrelado a uma visão mais ampla, relativamente à própria ideia do que fosse a vida.

Como visto, o gene, sob esta nomenclatura, foi introduzido na genética por Johannsen, em 1909, para servir de unidade operacional análoga ao átomo na física. A analogia, porém, pode ser mais bem compreendida se observada a sociedade e não a física da época. Ao final da primeira década do século XX, os físicos já fechavam o cerco à estrutura atômica, e, em um breve intervalo, os modelos de Thomson (1904), Rutherford (1911) e Bohr (1913) desenhariam diferentes faces de um átomo real e divisível. Nessa época, entretanto, o interesse pelo átomo se espalhava para além da disciplina, estando próximo de um *boom* social que o faria mais presente do que nunca nos textos de língua inglesa¹⁶⁹ (mesmo em comparação ao renovado interesse durante a guerra fria).

Nesse começo de século, também ganhava notoriedade a concepção mecanicista de vida, cujo principal proponente, Jacques Loeb (1859-1924), buscava antepor ao vitalismo de Hans Driesch (1867-1941) e a certo “evolucionismo romântico” (visões não reducionistas como o holismo e o organicismo), na defesa de que os organismos são e devem ser analisados como máquinas; para Loeb, a biologia já estaria a caminho de reduzir todos os instintos a termos físico-químicos, como mostrariam os avanços na questão da hereditariedade de E. B. Wilson e T. H. Morgan¹⁷⁰.

Os cinco princípios dessa filosofia mecanicista impulsionada por Loeb – que buscava levar a ciência da vida para o caminho em que julgava estarem a física e a química – seriam o realismo (o mundo tomado como acessível aos instrumentos); a noção do todo, exclusivamente, como soma das partes; a especificidade das funções de cada

¹⁶⁹ SHIACH, Morag. **Woolf's atom, Eliot's catalyst and Richardson's waves of light: science and modernism in 1919**, p. 66. In: BUD, R. *Being Modern: The Cultural Impact of Science in the Early Twentieth Century*. University College London, 2018.

¹⁷⁰ ELLIOTT, Steve, "The Mechanistic Conception of Life (1912), by Jacques Loeb". **Embryo Project Encyclopedia** (2010-06-15).

uma dessas partes; a necessidade do estudo em separado desses componentes como caminho imprescindível para o entendimento posterior da totalidade do organismo; e o papel da experimentação contra a superficialidade das teorias especulativas¹⁷¹.

As ideias de Loeb, no entanto, apenas avançavam uma concepção mecanicista que já se fazia notar nas pesquisas sobre a hereditariedade no século XIX. Embora a adoção do termo gene buscasse desvencilhá-lo, entre outras, das ideias do preformacionismo¹⁷², parte delas continuou a influenciar a genética do século XX. A noção de que um organismo está desde a partida predeterminado manteve-se, notadamente, na absorção das teorias de August Weismann e sua distinção entre as células germinais responsáveis pela hereditariedade e as células somáticas que formam os organismos – uma distinção que ecoou na forte separação entre a genética e a embriologia na primeira metade do século XX. Para Weismann, condições externas às células não guiariam o desenvolvimento, cuja razão se encontraria internamente: as diferenciações das células que ordenam um organismo seriam predeterminadas¹⁷³. Vale destacar que, em seu livro sobre a história da genética, Sturtevant debita ao interesse em estudar a teoria de hereditariedade e desenvolvimento de Weismann a razão para que de Vries e Correns tenham retornado aos testes praticados por Mendel¹⁷⁴.

Essa crescente tradição mecanicista somou-se, como apontado especialmente por análises de viés marxista, a fatores sociais que mais do que nunca a subscreveriam na virada para o século XX. Como colocado por Richard Lewontin (1929-2021), a inversão que levou, a partir do século XVIII, à primazia do indivíduo sobre a sociedade teria contribuído para uma posição científica de entendimento do vivo pelas partes em detrimento do todo, refletindo-se na imagem do gene como um análogo à figuração do indivíduo como átomo social autônomo¹⁷⁵.

Ainda que não se deva estabelecer uma relação direta de causa e efeito, no mundo que apontava à necessidade de expansão e aperfeiçoamento da agricultura para integrá-la à industrialização e atender à explosão da demanda advinda do aumento da urbanização,

¹⁷¹ Cf. ALLEN, GE. Origins of the classical gene concept, 1900-1950: genetics, mechanistic, philosophy, and the capitalization of agriculture. **Perspect Biol Med**. 2014, pp. 11-12.

¹⁷² Cf. KELLER, Evelyn Fox. **The Century of the Gene**. Cambridge: Harvard University Press, 2001, p. 2.

¹⁷³ Cf. MAIENSCHIN, Jane, "Epigenesis and Preformationism", **The Stanford Encyclopedia of Philosophy** (Winter 2017 Edition), Edward N. Zalta (ed.), <<https://plato.stanford.edu/archives/win2017/entries/epigenesis/>>.

¹⁷⁴ Cf. STENT, G. Letters. **Scientific American**, Vol. 228, No. 3 (March 1973), pp. 8-9.

¹⁷⁵ LEWONTIN, R. **Biology as Ideology: The Doctrine of DNA**. HarperCollins, 1993, p. 11.

“a visão atomizada do gene bem se encaixava nesse complexo de desenvolvimentos econômicos, sociais e intelectuais: ele era mensurável, podia ser manipulado e seus efeitos, preditos, e, porque era uma entidade material, podia ser comoditizado”¹⁷⁶. Em contrapartida, o “gene” (ou, mais propriamente, as estruturas que postulavam uma referência semelhante nos fenômenos) especulado por outras abordagens, como a da herança por amálgama, seria abandonado por sua pouca capacidade de realização de predições¹⁷⁷.

Nesse sentido, ao ponderar acerca do motivo de alguns trabalhos científicos não serem propriamente apreciados em sua época, Gunther Stent cogitou que uma possível razão para que Mendel não tenha tido impacto em 1866 possa ter sido, sumariamente, o fato de que “o conceito de unidades hereditárias discretas não podia ser conectado com nenhum conhecimento canônico de anatomia e fisiologia em meados do século XIX”¹⁷⁸. Sobretudo, o uso da metodologia estatística seria completamente excêntrico para um biólogo da época, que também não dispunha da teoria cromossômica ou dos avanços nas observações microscópicas presentes na virada do século. Apesar de que os experimentos de hibridação já fossem realizados mesmo antes dos trabalhos de Mendel – e que a biologia do século XIX igualmente registrasse proximidade entre cientistas e agricultores ou de que teorias mecanicistas estivessem presentes –, foi o recrudescimento e a reunião desses fatores que confluíram na “redescoberta” e na formulação operacional do gene.

Entretanto, torna-se relevante ressaltar que o conceito, construído por analogia a uma versão popularizada do átomo físico, exibiu uma montagem com traços marcadamente biopolíticos. Para Roberto Esposito, o que fundamentalmente distingue a conceitualização do horizonte político contemporâneo, em comparação com as categorias que, anteriormente, articulavam o mundo biológico e o mundo social, são as ideias contidas no que se poderia chamar de paradigma imunitário¹⁷⁹. Em termos gerais, isso significaria a elevação do princípio de autoconservação individual acima das demais categorias, a partir da dinâmica de proteção negativa da vida, isto é, a noção de

¹⁷⁶ ALLEN, GE. Origins of the classical gene concept, 1900-1950: genetics, mechanistic, philosophy, and the capitalization of agriculture. **Perspect Biol Med**. 2014, pp. 31-32.

¹⁷⁷ ALLEN, GE. Origins of the classical gene concept, 1900-1950: genetics, mechanistic, philosophy, and the capitalization of agriculture. **Perspect Biol Med**. 2014, p. 33.

¹⁷⁸ STENT, G. Prematurity and Uniqueness in Scientific Discovery. **Scientific American**. Vol. 227, No. 6 (December 1972), p. 86.

¹⁷⁹ Cf. ESPOSITO, Roberto. **Immunitas: Proteção e Negação da Vida**. Belo Horizonte, Editora UFMG, 2023.

salvaguarda contra os riscos inerentes à existência em detrimento dos vínculos comunitários. Assim como a prevenção envolve a inoculação controlada de um mal, o paradigma imunitário envolveria a custódia da vida mediante uma negação parcial de seus sentidos (o que parece condizente com a interpretação de Agamben da biopolítica segundo a chave da inclusão daquilo que se pretende excluir).

Assim, se o gene proposto por Johannsen significou, como expresso anteriormente, uma mudança na visão da hereditariedade – de forças que *denotavam* magnitudes para partículas *examinadas* por magnitudes¹⁸⁰ –, isso fez com que o conceito ocultasse em si parte de suas atribuições, junto com parte do que buscava rejeitar. A proposição de um conceito livre de hipóteses quanto à sua natureza pode ter aberto o caminho, inversamente, à consolidação do mecanicismo notado no conceito clássico de gene. Essa ideia aparece reverberada por Richard Goldschmidt (1878-1958), que defendia a rejeição da estabilidade do gene por não considerar que ela estivesse de acordo com os dados experimentais. Ao comentar as críticas recebidas pela teoria da contaminação (que estipulava que a seleção modificaria permanentemente os genes ao levá-los a residir em células germinativas que os contaminariam¹⁸¹) defendida por William Castle (1867-1962) na segunda metade da década de 1910, Goldschmidt afirmou:

“Nós acreditamos que essa atitude intelectual sobre o problema decorre da doutrina de Johannsen de agnosticismo sobre a natureza do gene, que resultou em uma forma de reverência mística, abominando a ideia de atributos terrenos ao gene. [...] Se, contudo, puder ser provado que os genes são substâncias com o atributo de massa definida, será ilógico negar a sua variabilidade. Ninguém irá reivindicar que o gene é uma substância que passa inalterada de geração em geração”¹⁸².

Com efeito, a própria vida passou a insinuar-se no conceito. Para Schrödinger, a durabilidade do gene, em desafio às leis da termodinâmica, significava a distinção entre o animado e o inanimado, de modo que explicá-lo seria explicar não só a hereditariedade,

¹⁸⁰ FALK, Raphael. The Gene – A Concept in Tension. In: BEURTON; FALK; RHEINBERGER (Eds.), **The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives** (Cambridge Studies in Philosophy and Biology, pp. 26-39). Cambridge: Cambridge Univ. Press, p. 320.

¹⁸¹ ALLEN, Garland. Opposition to the Mendelian-Chromosome Theory: The Physiological and Developmental Genetics of Richard Goldschmidt. **Journal of the History of Biology**. Vol. 7, No. 1 (Spring, 1974), p. 63.

¹⁸² Citado em CARLSON, Elof. **The gene: a critical history**. Philadelphia: Saunders, 1966, p. 97.

como a vida, a vitória contra a entropia¹⁸³. À altura do lançamento das reflexões de Schrödinger, em 1946, o gene corpuscular com garantia de fixidez em sua transmissão, cuja materialidade Muller já havia trazido à tona, substanciava o que Evelyn Fox Keller classifica como o “discurso da ação gênica”, que a autora localiza, aproximadamente, dos anos de 1920 aos de 1980, iniciando-se com a atribuição de propriedades autocatalíticas ao gene como base da vida, pelo próprio Muller, e alcançando o zênite, nos anos 1960, com a proposição do modelo operon e do programa genético, por Jacob e Monod.

Para Fox Keller, esse discurso se traduziria na imagem do gene como agente ativo, capaz de animar o organismo e de colocar em obra a sua construção, deixando sem tempo ou espaço os efeitos próprios das demais estruturas¹⁸⁴. Ao citoplasma, exemplarmente, restaria apenas a função de ser meio nutritivo e ambiente favorável ao “material elementar de construção e força motriz”¹⁸⁵ contido no núcleo. O espírito da situação já havia sido, mais uma vez, sumarizado por Morgan:

*“Que pode haver substâncias no citoplasma que propagam a si mesmas e estão fora da influência do núcleo deve, é claro, ser imediatamente admitido como possível, apesar do fato que, com exceção de certos plastídeos, todas as evidências mendelianas falham em mostrar que existem tais caracteres”*¹⁸⁶.

Obviamente, nem todos os geneticistas subscreviam essa figuração. Entre outros, Leonard Troland (1889-1932), em 1917, sugeria que os fatores mendelianos poderiam, na verdade, ser enzimas, Haldane, na década de 1930, criticava no gene o preformacionismo do organismo adulto¹⁸⁷, enquanto, inversamente, nesta mesma época, William Eyster (1889-1931) defendia “levar o conceito da estrutura mecanicista do gene ao extremo”¹⁸⁸, ao propor subunidades, *genomeres*, que depois seriam melhor elaboradas por Milislav Demerec (1895-1966), relacionando traços fenotípicos variegados à distribuição desigual dessas partículas em cada gene após a divisão cromossômica. As

¹⁸³ KELLER, Evelyn Fox. **The Century of the Gene**. Cambridge : Harvard University Press, 2001, p. 21.

¹⁸⁴ KELLER, Evelyn Fox. **Le rôle des métaphores dans le progrès de la biologie**. Le Plessis : Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, c1999, p. 15.

¹⁸⁵ Ibid., p. 29.

¹⁸⁶ MORGAN, T. H. **The Physical Basis of Heredity**, 1919, citado em: Camus MF, Alexander-Lawrie B, Sharbrough J, Hurst GDD. Inheritance through the cytoplasm. *Heredity* (Edinb). 2022 Jul;129(1):31-43.

¹⁸⁷ KELLER, Evelyn Fox. **The Century of the Gene**. Cambridge : Harvard University Press, 2001, p. 50.

¹⁸⁸ Citado em CARLSON, Elof. **The gene: a critical history**. Philadelphia: Saunders, 1966, p. 100.

mais conhecidas objeções no período, contudo, foram as levantadas pelo geneticista alemão Richard Goldschmidt.

As posições de Goldschmidt foram continuamente alteradas ao longo de sua carreira, mas ele sempre permaneceu crítico ao conceito clássico de gene, de tal forma que tenha sido considerado, inclusive, um “herético” ou um “obstrucionista” por alguns de seus pares¹⁸⁹, ainda que a influência de algumas de suas contribuições tenha sido destacada, por exemplo, por Sturtevant. As teorias de Goldschmidt em relação ao que ele acreditava serem as anomalias no conceito em voga incluíam, sumariamente, duas características fundamentais.

1. Teorias quantitativas e temporais. Por considerar que os genes modificadores postulados por Muller fossem um argumento ao estilo *deus ex machina*, Goldschmidt defendia que “diferentes quantidades da substância a que chamamos gene [...] produzem uma reação ou a aceleram a uma velocidade proporcional à sua quantidade”¹⁹⁰. Exemplarmente, a partir de testes envolvendo cruzamentos que geraram espécimes *intersexo*, ele acreditou ter encontrado uma comprovação para dois princípios: a teoria do balanço da determinação sexual e a lei temporal da intersexualidade¹⁹¹. Todas as espécies possuiriam elementos para masculinidade e para a feminilidade, sendo que, para algumas espécies, a definição do organismo dependeria de uma questão temporal nas reações do material genético.

2. Teorias de um contínuo opostas à teoria clássica do gene. O estudo dos efeitos de posição por Sturtevant pareceu indicar a Goldschmidt que o gene mendeliano, como conceito, estava obsoleto. Em suas palavras, “os fatos acerca do efeito de posição [...] levaram a uma situação em que efeitos de tipo gênico são atribuídos à contiguidade entre diferentes pontos em uma região do cromossomo, que supostamente representam genes diferentes e o assim chamado material inerte”¹⁹². Para Goldschmidt, a única solução para a anomalia, que, em sua opinião, ruía completamente o conceito de unidades discretas isoladas que determinavam alterações fenotípicas, seria adotar uma outra unidade

¹⁸⁹ ALLEN, Garland. Opposition to the Mendelian-Chromosome Theory: The Physiological and Developmental Genetics of Richard Goldschmidt. **Journal of the History of Biology**. Vol. 7, No. 1 (Spring, 1974), p. 90.

¹⁹⁰ Citado em CARLSON, Elof. **The gene: a critical history**. Philadelphia: Saunders, 1966, p. 97.

¹⁹¹ ALLEN, Garland. Opposition to the Mendelian-Chromosome Theory: The Physiological and Developmental Genetics of Richard Goldschmidt. **Journal of the History of Biology**. Vol. 7, No. 1 (Spring, 1974), p. 54.

¹⁹² Citado em *ibid.*, p. 72.

organizacional. Em última análise, a totalidade do cromossomo, ou ao menos um grande segmento, poderia ser responsável por um caractere particular.

As ideias de Goldschmidt decorriam, em parte, de uma tradição de pesquisa que buscava contemplar outros aspectos do organismo e não somente a hereditariedade. O desenvolvimento embrionário, nessa ótica, não poderia ser separado das questões da transmissão. Para Fox Keller¹⁹³, esse foi o principal fator que levou à baixa aceitação dessa genética do dinâmico e do contínuo. De fato, o caráter de matizes organicistas destoava da disciplina que se erigiu, sobretudo nos Estados Unidos, em torno da ideia de simplicidade, marcante do mecanicismo. Outras teorias que também não se encaixavam nessa cisão pronunciada, como as que consideravam a centralidade da norma de reação, a exemplo da epigenética de Conrad Hal Waddington (1905-1975), tiveram destino semelhante.

Todavia, mesmo que se reconheça a importância da tradição de pesquisa e o papel da simplicidade (Goldschmidt parecia basear-se, como colocado por Sturtevant, em asunções sobre princípios cromossômicos não conhecidos por ninguém¹⁹⁴, além de propor algumas ideias difíceis de serem levadas a teste), ambos podem ser insuficientes para explicar as razões da rejeição.

Em um caso exemplar, em 1965, Ellis Englesberg (1921-2013) encontrou uma forma de regulação positiva no sistema L-arabinose¹⁹⁵. Ao contrário do que fora visto por Jacob e Monod (regulação negativa), os genes só eram expressos (transcritos), quando uma proteína, um produto de um gene regulador, estava ligada a um operador. O modelo, porém, foi recebido com amplo ceticismo¹⁹⁶, e, entre as explicações *ad hoc*, chegou-se a sugerir que se tratava de um caso de dupla regulação negativa.

Nesse caso, não se pode falar em tradição de pesquisa, posto que o consenso iniciado por Jacob e Monod tinha poucos anos, tampouco em recurso à simplicidade. E ainda mais significativo que fenômenos posteriormente definidos como regulação

¹⁹³ Cf. KELLER, Evelyn Fox. **Le rôle des métaphores dans le progrès de la biologie**. Le Plessis : Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, c1999.

¹⁹⁴ CARLSON, Elof. **The gene: a critical history**. Philadelphia: Saunders, 1966, p. 78.

¹⁹⁵ ENGLSBERG E et al. Positive control of enzyme synthesis by gene C in the L-arabinose system. **J Bacteriol.** 1965 Oct;90(4):946-57, 1965.

¹⁹⁶ Cf. HAHN S. Ellis Englesberg and the discovery of positive control in gene regulation. **Genetics.** Oct;198(2):455-60. 2014.

positiva tenham passado por pesquisas de Jacob, Epstein, entre outros¹⁹⁷, sem que ninguém houvesse avançado na hipótese de outra forma de regulação. Com efeito, a recepção ao estudo de Englesberg, bem como a recepção às propostas organicistas de Goldschmidt, demonstra como o estilo de pensamento da genética foi ordenado por metáforas constitutivas.

A essa altura, o conceito havia sido transformado com a partição das várias facetas do gene, mas o mecanismo que se expressava pela imagem de um interruptor (como dito por Bateson: “o organismo é uma coleção de traços. Nós podemos arrancar o tom amarelado [*yellowness*] e plugar o tom esverdeado [*greenness*], arrancar a altura [*tallness*] e plugar a baixa estatura [*dwarfness*]”¹⁹⁸) apenas se refinara. Nas palavras de Jacob, “para a biologia moderna, todo ser vivo se forma pela execução de um programa inscrito nos seus cromossomos”¹⁹⁹. O mecanicismo se manteve, ainda que ressignificado pela passagem da informação, não mais conforme a imagem do livro de palavras encadeadas, agora significado pela cibernética e pela computação.

Entretanto, conforme notado por Nijhout²⁰⁰, dois conceitos problemáticos então se depreendem: novamente o de controle e o de programa. Como o controle de um sistema pode ser atribuído ao gene, se este não possui informações acima do nível de estabelecimento de uma proteína? E como pode ser considerada a existência de um programa que coordene, de forma teleonômica, toda a maquinária do organismo, se as informações contidas não se referem a uma sequência temporal de eventos?

Com efeito, Hans Jonas censura na cibernética o fato, entre outros, de defender que a capacidade de movimento e a posse de certa sensibilidade, como a vista na regulação gênica, bastam para configurar um comportamento dirigido²⁰¹. O que se vê é a longa duração de um processo que, a partir da Idade Média, incluiu uma nova causa às causalidades aristotélicas. Enquanto, na Antiguidade, a ferramenta era vista apenas como a extensão de um trabalhador, a noção de causa instrumental que acompanha o desenvolvimento das máquinas institui, paulatinamente, a projeção de liberação e agência

¹⁹⁷ Informação fornecida pelo prof. Dominique Belin, no curso “Artigos clássicos em genética molecular”, disponível em <www.cousera.org/learn/papers-molecular-genetics>.

¹⁹⁸ Citado em ALLEN, GE. Origins of the classical gene concept, 1900-1950: genetics, mechanistic, philosophy, and the capitalization of agriculture. *Perspect Biol Med*. 2014 Winter;57(1):8-39., p. 20.

¹⁹⁹ JACOB, F. **O Jogo dos Possíveis. Ensaio Sobre a Diversidade do Mundo Vivo**. Gradiva, 1981, p. 21.

²⁰⁰ NIJHOUT HF. Metaphors and the role of genes in development. *Bioessays*. 1990 Sep;12(9):441-6.

²⁰¹ Cf. JONAS, Hans. **O Princípio Vida: Fundamentos para Uma Biologia Filosófica**. Petrópolis, Vozes, 2004, pp. 165-176.

ao objeto técnico²⁰². Não somente, se há essa estranheza quanto ao conceito de controle, também há quanto ao de programa. Como colocado por Lily Kay a respeito da ideia informação na genética:

“De um ponto de vista linguístico, o DNA não é uma linguagem: ele não tem as características fonéticas, os sinais de pontuação, a semântica, as restrições entre símbolos e, diferente de qualquer linguagem, o DNA consiste apenas em palavras de três letras. Criptograficamente falando, o código genético não é um código (um código, por definição, é um conjunto de regras de transformação linguística). [...] Além disso, tecnicamente, a partir do ponto de vista da teoria matemática da comunicação, o genoma também não é um sistema de informação. Reconhecidas como metáforas mesmo na década de 1950, essas representações informacionais, no entanto, enraizaram-se e proliferaram, definindo as estruturas discursivas [...]”²⁰³.

Os conceitos utilizados na genética, observa Fox Keller²⁰⁴, não são utilizados em seu sentido técnico, tais quais foram formulados na cibernética. Há um caráter atípico no programa genético: a informação sai, mas, diferente do que se esperaria, o retorno não é possível, de acordo com o dogma central. Além disso, há um aspecto notadamente circular: trata-se de um programa que precisa dos próprios produtos para ser lido e executado.

No caso da genética, portanto, pode-se notar que há um substrato social que embasa a construção dos consensos para além das razões puramente científicas. Desse modo, são as noções mecanicistas e depois as ideias de controle e programa (em uma sociedade em que a informação e o controle caminham juntos) que advogam contra as ideias de Goldschmidt e Waddington. Da mesma forma, pode-se teorizar que a noção de coercitividade socialmente embutida no conceito de regulação impacta na recepção do estudo de Englesberg – posto que, biopoliticamente, então seria esperada uma forma negativa de regulação, e não positiva.

²⁰² Cf. AGAMBEN, Giorgio. **O uso dos corpos: Homo Sacer, IV, 2**. São Paulo, Boitempo, 2017, pp. 89-102.

²⁰³ KAY, Lily. A Book of Life?: How the Genome Became an Information System and DNA a Language. **Perspectives in Biology and Medicine**, Volume 41, Number 4, pp. 504-528, 1998, pp. 505-506.

²⁰⁴ KELLER, Evelyn Fox. Le rôle des métaphores dans le progrès de la biologie. Le Plessis : Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, c1999, p. 32.

Capítulo VII - A sociobiologia da década de 1970

Na história da biopolítica como discurso é possível distinguir três períodos fundamentais²⁰⁵. O primeiro, de prevalência alemã, orientava-se por uma concepção vitalista de Estado, entendido não como um contrato, mas como uma forma vivente, um conjunto de cidadãos que se comportariam como um só indivíduo. As referências que se multiplicam no período à necessidade de exercício médico do poder, aos parasitas e às patologias do corpo social, têm clara relação com o paroxismo da eugenia e com o nascimento da biocracia nazista – a tal ponto que Rudolf Hess, um dos principais nomes do nazismo, possa ter afirmado que “o nacional-socialismo não é nada mais do que a biologia aplicada”²⁰⁶.

O segundo período, de prevalência francesa, a partir da década de 1960, foi, de certa forma, uma reação ao anterior, substanciando uma reformulação semântica da biopolítica nos termos de um retorno ao humanismo frente às contradições do capitalismo e do socialismo real, todavia marcado por certa generalidade conceitual. O terceiro período, que de fato interessa a esta pesquisa pelo recurso deliberado ao conceito científico de gene, revela-se pela prevalência anglo-saxã e por uma inclinação marcadamente naturalista, apoiando-se no darwinismo e nas pesquisas etológicas, sendo o seu momento de largada assinalado pela publicação do livro *Sociobiology*, por Edward Osborne Wilson (1929-2021).

A sociobiologia, enfim, apresenta-se como o estudo do comportamento social sob a ótica da teoria evolutiva. Na versão mais radical do seu argumento, advoga o intuito de reduzir ao enigma biológico a aparente complexidade das relações sociais, mediante um método explicativo que elide as distinções qualitativas entre as “sociedades” formadas por diferentes espécies. Contra a alegação aristotélica de orientação da comunidade humana em prol do bem viver, sede da *bíos*, projeta-se a singularidade simples do viver: as variações de sociabilidade resumidas a diferenças de quantidade, acomodações ao ambiente que não são qualificáveis como melhores ou piores do ponto de vista ético, mas

²⁰⁵ Cf. ESPOSITO, Roberto. **Bios: Biopolítica e Filosofia**. Belo Horizonte, Editora UFMG, 2017, pp. 22-33.

²⁰⁶ Citado em Idem, p. 142.

apenas enquanto mais ou menos adaptadas no enfoque da sobrevivência e da reprodução da carga biológica.

Como colocado por Edward Wilson na introdução da obra, *Sociobiology*, trata-se de um rompimento com toda a tradição qualitativa do pensamento filosófico. “A sociologia e as demais ciências sociais, bem como as humanidades”, afirma, “são os últimos ramos da biologia esperando para ser incluídos na Moderna Síntese. Uma das funções da sociobiologia, então, é a de reformular as fundações das ciências sociais”²⁰⁷. Subtraída a particularidade da cultura, só seria possível pensar em seus alicerces enquanto se procurassem as bases naturais do comportamento humano; tratar a cultura como ponto de origem de suas próprias significações levaria a um raciocínio cientificamente vazio.

Com efeito, revelam-se os vínculos com a aceção teórica, defendida por Richard Dawkins (1941-), de que os organismos vivos são produtos fabricados e utilizados por seus genes, a fim de que estes garantam a própria propagação e multiplicação. O livro que propagou esse argumento, *The selfish gene*, veio a público, sintomaticamente, em 1976, apenas um ano após a obra de Wilson, evidenciando a adequação a um mesmo estilo de pensamento, substanciado pela formulação de um conceito chave da sociobiologia, o processo de seleção de parentesco. Condutas individuais que são aparentemente incompatíveis com a direção biológica de disseminação do próprio patrimônio genético (*fitness* direto) são explicadas pelos ganhos que a ação do autor enseja na capacidade de reprodução e sobrevivência dos indivíduos geneticamente relacionados, os seus parentes (*fitness* indireto).

Os comportamentos observados no mundo natural podem, em última instância, ser então resolvidos pela regra do parentesco de William Donald Hamilton (1936-2000), ilustrada na fórmula de uma simples inequação entre o custo [C] de uma conduta e o produto do grau de relacionamento genético [r] pelos benefícios obtidos [B], delineando quatro categorias inelutáveis de ação entre um autor e um receptor. Quando $rB > C$, a evolução favorece o comportamento cooperativo, que pode ser “altruísta” (efeitos positivos para o receptor e negativos para o autor) ou mutualista (efeitos positivos para ambos); inversamente, quando $rB < C$, a evolução favorece o comportamento agonístico, que pode ser egoísta (efeitos positivos para o ator e negativos para o receptor) ou *spiteful* (efeitos negativos para ambos – sendo exemplos de *spite* casos como o de insetos estéreis,

²⁰⁷ WILSON, Edward. **Sociobiology: the new synthesis**. Cambridge, Harvard University Press, 1975.

em espécies eusociais, que pouco perdem, do ponto de vista dos genes, na tentativa de eliminar rivais não relacionados, dado que a ação, mesmo que termine com a morte do próprio indivíduo, pode redundar em menor competição e possível preservação aos parentes²⁰⁸).

Ao passo que Darwin imaginava que cada espécime representaria a unidade de seleção natural, a versão mais radical da sociobiologia opera segundo esse princípio reducionista e mecanicista consagrado pela conjectura do “gene egoísta”. Contudo, o consenso formado em torno do processo de seleção de parentesco pode revelar uma brecha de influência cultural, já que uma anomalia resta a ser solucionada pela teoria: quando assim exigido, para saber a quem favorecer e a quem prejudicar, como se dá o reconhecimento natural dos diferentes graus de parentesco? Modo de percepção largamente desconhecido em mamíferos, formas biológicas de reconhecimento parental foram isoladas em espécies de menor complexidade, mas mesmo aí surge outro desafio à teoria, pois, em termos evolutivos, “mecanismos de reconhecimento de parentesco são instáveis porque variantes enganosas surgem como sinal de parentesco forte para todos; e tais variantes podem tornar-se comuns”²⁰⁹.

Em contrapartida, uma alternativa à seleção de parentesco, disponível na época de publicação do livro *Sociobiology*, era significada pelo conceito, propalado, sobretudo, por Vero Copner Wynne-Edwards (1906-1997), de seleção de grupo, que opera de acordo com a hipótese de que a ação de um indivíduo visa, em última instância, o bem de toda a sua espécie. Ambos os processos formais, todavia, parecem compartilhar a aporia do reconhecimento, posto que a compreensão de um espécime como membro de uma espécie, trivial às classificações humanas, também se torna questionável fora do registro da racionalidade. A aproximação entre as teses, aliás, parece ser sustentada pelas inflexões da biologia nos começos do século XXI. Com a crítica, agora encampada pelo próprio Wilson, ao consenso em torno da seleção de parentesco, análises comparativas sugerem que “é possível converter os modelos de seleção de grupo em modelos de seleção de parentesco sem perturbar a matemática que descreve a rede de efeitos de seleção da

²⁰⁸ Cf. GARDNER et al. Spite. **Current biology**, v. 16, n. 17, R662, 2006.

²⁰⁹ GARDNER et al. Spite among siblings. **Science**, 305, pp. 1413-1414, 2004.

cooperação”²¹⁰; conforme o título de um artigo de Lehmann, seriam “dois conceitos, mas um só processo”.

A escolha em favor da regra de Hamilton como base biológica da sociabilidade pode, com efeito, ser interpretada por razões que escapam ao valor explicativo das teorias. Formulada em princípios da década de 1960, a proposta de Wynne-Edwards de uma seleção de grupo que tenderia a favorecer o altruísmo parece estilisticamente condizente com um período no qual, à direita e à esquerda, fervilhavam utopias políticas por um mundo melhor. Como afirma David Queller, “em certa época, alguns biólogos viam cooperação selecionada por grupo em todo o lugar na natureza, mesmo que o processo não fosse sustentado por modelos rigorosos”²¹¹. Nos anos seguintes, por outro lado, o consenso pela seleção de parentesco, consagrado por Wilson em meados da década de 1970, parece harmonizar-se com a crescente ideologia individualista e competitiva que acompanhou o neoliberalismo e a nova fase de expansão financeira do capital, e, nos Estados Unidos, com o refluxo dos valores conservadores e o arrefecimento do movimento pelos direitos civis.

Conforme essa versão da sociobiologia advoga pela exclusão das expectativas da vida qualificada (o campo da politicidade), o seu estilo bem exemplifica configurações já assinaladas por Fleck: “o estado de espírito do coletivo de pensamento das ciências naturais é realizado em uma particular inclinação para objetivar as estruturas de pensamento que ele criou”²¹². Em uma sociedade que favorece as projeções centradas na vida natural, a sociobiologia poderia expor mesmo a interdição da racionalidade de uma longa tradição de dissenso político. Na análise de Steven Pinker²¹³, exemplarmente, estaria finalmente demonstrada a superação, histórica e epistêmica, de toda a esquerda utópica (inclusive do marxismo), que defendia a ação social como forma de suplantar os impulsos destrutivos do homem. Qualquer posicionamento político racional deveria basear-se em um reconhecimento da natureza humana delineada pela competitividade genética. O padrão objetivo do naturalismo (muito semelhante às balizas do liberalismo)

²¹⁰ LEHMANN et al. Group selection and kin selection: Two concepts but one process. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 104, pp. 6736-6739, 2007.

²¹¹ QUELLER, David. Kinship is relative. **Nature**, 430, pp. 975-976, 2004.

²¹² FLECK, Ludwik. **Genesis and development of a scientific fact**. Chicago, The University of Chicago Press, 1979, p. 144.

²¹³ Cf. PINKER, Steven. **Tábula rasa: a negação contemporânea da natureza humana**. São Paulo, Companhia das Letras, 2004, pp. 406-415.

esfumaria a antiga distinção entre a direita e a esquerda pela aceitação do egoísmo intrínseco dos seres – e o “fim da história”, que Francis Fukuyama procurou na dialética hegeliana, estaria inscrito no código da vida. Como criticado por Roberto Esposito:

“Não é mais a teoria a interpretar a realidade, mas a realidade a determinar uma teoria, por sua vez, destinada a confirmá-la. [...] A história humana é somente a repetição, às vezes disforme, mas nunca realmente diferente, da nossa natureza. O papel da ciência – sobretudo, e em particular, política – é o de impedir que se abra uma brecha muito ampla entre a primeira e a segunda: em última instância, fazer da natureza nossa única história”²¹⁴.

Em oposição a esse espírito de objetivação, a crítica antropológica dirigida por Marshall Sahlins contra a sociobiologia traz à tona a distinção de estilos entre as duas concepções científicas. De acordo com Sahlins, o processo de seleção de parentesco atua basicamente por uma petição de princípios: são encontrados argumentos “empíricos” a seu favor somente porque a própria sociobiologia está imersa em uma cultura que concede à teoria uma idêntica preconcepção desse parentesco; uma impregnação que embargaria a análise sociobiológica ao *(con)fundir* as categorias do simbólico e do real, pois “os homens interagem nos termos de um sistema de significados, atribuídos às pessoas e aos objetos”, mas é “porque esses atributos são simbólicos que não podem ser descobertos nas propriedades intrínsecas das coisas a que eles se referem”²¹⁵.

O ataque antropológico pode compatibilizar com uma versão fraca da sociobiologia (que advogue que, na rede de evolução gene-cultura, os aspectos naturais e sociais tenham a sua especificidade), mas se mostra incomensurável no tocante à versão forte do argumento. Com a absoluta objetivação da vida natural, uma teorização radical implica a definição de que toda a rede de virtualidade em que os homens concebem o grau de suas relações é decorrente do determinismo genético (em oposição, a cultura precede ôntica e ontologicamente a evolução genética para a antropologia²¹⁶). Se há outras concepções de parentesco, podem afirmar os sociobiólogos, elas estariam conjugadas a uma diferente adaptação ao meio, pois “não é necessário, na maximização

²¹⁴ ESPOSITO, Roberto. **Bios: Biopolítica e Filosofia**. Belo Horizonte, Editora UFMG, 2017, pp. 32-33.

²¹⁵ SAHLINS, Marshall. Introduction and critique of the vulgar sociobiology [The use and abuse of biology]. In: Erickson, Paul (ed.), **Readings for a history of anthropological theory**, 2nd edition. Toronto, UTP, 2006, p. 295.

²¹⁶ Cf. SAHLINS, Marshall. **The western illusion of human nature**. Chicago, Prickly Paradigm Press, 2008, pp. 104 e 105.

do *fitness* inclusivo [direto somado ao indireto], alguém *saber* quem são os seus parentes, mas apenas se *comportar* como se soubesse”²¹⁷.

Se, por exemplo, uma cultura como a da cosmovisão ameríndia especifica a proximidade afetiva entre todos os membros de uma comunidade, isso seria fruto de uma necessidade de cooperação, dada a baixa quantidade de recursos, ou de um forte relacionamento genético comum em sociedades endogâmicas. O fato, do ponto de vista da sociobiologia, de haver uma equivalência entre a concepção ocidental de parentesco e as frações empiricamente observáveis decorreria, possivelmente, apenas da maior independência da cultura ocidental (e dos genes que a engendram) em relação ao meio.

Por outro lado, a análise antropológica também reflete o fato de que a sociobiologia está vinculada, além do naturalismo, a outras percepções políticas de longa duração. Em certo sentido, não há circunstância objetiva que justifique a crença de que a vida natural implique em egoísmo. A afiançar parte das leituras de Hannah Arendt²¹⁸, o pensamento antigo desconhecia a imagem de uma maldade inelutável na *physis* humana. Decerto que o apetite não possuía medidas, mas estava subordinado a categorias do racional. Para Aristóteles, trata-se do momento da deliberação (incluído na cidade como base da política), no qual se desdobravam os cálculos da razão prática, capitaneada pela prudência – para perturbação da relativa “doçura” da vida, apenas poderiam convergir as más deliberações ou o excesso de infortúnios. Segundo Arendt, quem verdadeiramente inauguraria a modalidade política de perversão da natureza humana seria Santo Agostinho, com a formulação do conceito de vontade, não mediado pela razão. Uma trajetória de pensamento que, incluindo Kant e Hobbes, entre outros, afirmaria enfim a necessidade de um poder coercitivo para conter a maldade natural presente no homem. Fora do registro formal de uma natureza fixa, e fixamente maligna, não há por que cravar, objetivamente, um juízo ético negativo do gene: egoísmo e competitividade são apenas categorias que conjugam longa e média duração política.

Com efeito, o século XX muito contribuiu à visão do homem enquanto criatura moralmente condenável: os horrores do começo do século voltaram à tona em seus anos finais, quando a ruína das utopias encontrou o crescente movimento ecológico, a denunciar a incompatibilidade entre o modo de vida ocidental e a sobrevivência do

²¹⁷ RUSE, Michael. **Sociobiology, sense or nonsense?** Dordrecht, D. Reidel Publishing, 1984, p. 124.

²¹⁸ Cf. ARENDT, Hannah. **Lectures on Kant's Political Philosophy**. Chicago, University of Chicago Press, 1982.

Planeta. O panorama político, conseqüentemente, fez largas concessões a teorias que advogam e naturalizam a no mínimo desconfiança em relação ao ser humano. Mas, não somente, dilemas éticos advêm desse cenário em que a vida é liberada nos conformes de uma normatividade anti-humanista. Ao longo da história, a conjugação entre a política e a moral tem elaborado e preservado certa sacralidade natural da vida humana. Contudo, sem uma mediação em contrário da *bíos*, a extensão de um animalismo forte para campo da ética questiona em que medida a sacralidade do homem não passa de mecanismo metafísico, sem sentido empírico, ou de mera proteção biológica da espécie. Como alertado por Tom Wilkie acerca de questões crescentes na agenda dos debates políticos:

“As implicações dessas conclusões são perturbadoras para as crenças éticas tradicionais. Não há empecilho ao suicídio, desde que um indivíduo acredite que a sua vida biográfica é destituída de valor, nem para a eutanásia; e os homens que possuem capacidade apenas para uma vida biológica (como os que nasceram com retardamento mental grave) podem ter menos valor moral, nesse esquema de coisas, que um chimpanzé ou um orangotango normais”²¹⁹.

Evidentemente, diversas críticas epistemológicas podem ser levantadas contra o esforço da sociobiologia descrita nesse enquadramento. Embora ela se baseie na evolução traçada por Darwin, uma avaliação popperiana que atestasse a sua cientificidade deveria incluir essa conjectura básica que não foi provada, mas apenas tomada, a partir do panorama político, como pressuposta pelo estilo de pensamento: o de redução das sociedades às normas biológicas. Como expresso pela tese de Duhem-Quine, o teste em separado de duas hipóteses (evolução darwiniana e seleção de parentesco, ou de grupo, em culturas humanas) não comprova a validade da teoria como um todo, de forma que seja necessário, para escrutabilidade metodológica, um teste que comprove que as relações sociais de fato sejam redutíveis ao programa darwinista (no mesmo sentido, Lewontin²²⁰ censura o espírito das explicações adaptativas que naturalizam agregações arbitrárias e, portanto, antes simbólicas do que objetivas).

²¹⁹ WILKIE, Tom. **Projeto Genoma Humano: um conhecimento perigoso**. Rio de Janeiro, Jorge Zahar, 1994, p. 201.

²²⁰ Cf. LEWONTIN, Richard. **A tripla hélice: gene, organismo e ambiente**. São Paulo, Companhia das Letras, 2002, p. 82.

Vale ressaltar, por fim, que outros matizes do pensamento sociobiológico não apenas são possíveis, como se constituem como a maior tendência da disciplina neste início de século XXI (inclusive como campo que pode contribuir com as ciências sociais). Sintomaticamente, a manutenção do conceito de gene egoísta – ao qual se ligavam outros, como, por exemplo, o DNA lixo (a partir da ideia de que a vastidão do DNA não codificante poderia dever-se ao fato de que esse grupo teria, na luta evolutiva contra outros genes do mesmo organismo, perdido a capacidade de expressar-se) – agora é desabonada pelas pesquisas genéticas:

“Restrições no sistema garantem que a seleção evolutiva atue no nível da rede genética, em vez de nos genes ou nas vias individuais. Esta conclusão foi ilustrada pela manipulação direta de redes genéticas bacterianas [...]. Surpreendentemente, na maioria dos sistemas alterados, as novas redes formadas permaneceram funcionalmente inalteradas ou até superiores ao sistema original em termos de crescimento, refletindo a plasticidade de função do gene individual e demonstrando a falta de importância de genes específicos dentro de um determinado sistema”²²¹.

²²¹ HENG, Henry; Chapter 2 - Genes and Genomes Represent Different Biological Entities, Editor(s): Henry H. Heng, **Genome Chaos**, Academic Press, pp. 53-94, 2019, p. 63-64.

Conclusão

Nos termos do historiador e sociólogo Steven Shapin, o papel da história e das demais ciências humanas nos estudos do pensamento científico está sediado na dissolução da distinção entre fato e artefato e, conseqüentemente, na dissolução das naturalizações, afinal “identificar a atuação humana na produção de um item de conhecimento é identificar a possibilidade de que não seja assim”²²².

Esta pesquisa buscou, sobretudo, averiguar a influência exterior sobre a genética entre 1900 e 1980, mas em vez de manter o foco no externo, como muitas vezes é feito, procurou, de certo modo, entrar de dentro para fora. Foi efetuada uma reconstrução da história da disciplina, a partir dos principais estudos que estabeleceram as definições de ‘gene’ que obtiveram um maior grau consenso na comunidade científica.

A biopolítica foi utilizada, sem uma definição expressa, como uma forma de conjunto conceitual do mundo social em relação ao qual estariam norteadas as teorias científicas. Sugeriu-se a tese de que algumas metáforas constituintes orientaram a eleição entre teorias que constituiu tais consensos ao longo do período em estudo. Para tanto, foram elencados, sobretudo, os seguintes casos de dissenso ou de anomalias, nos quais, não fossem essas metáforas constituintes, a história da genética poderia ter seguido outro percurso.

- A rejeição mecanicista às propostas de cunho organicista.
- O ceticismo em relação ao conceito de regulação positiva da ação gênica.
- As características dos conceitos de controle, código e programa.
- A discussão em torno da unidade de seleção na sociobiologia dos anos 1970.

O conceito de estilo foi usado ao longo do texto para expressar o ponto de ligadura entre a sociedade e as teorias científicas. Mas esse também é um conceito que se diz de muitos modos. Ian Hacking fala de estilos na ciência, afirmando que eles “introduzem

²²² SHAPIN, Steven. **Nunca Pura**. Belo Horizonte: Fino Traço Editora, 2013, p. 114.

novos tipos de objetos e novos critérios para a veridicidade ou falsidade de declarações sobre esses objetos”²²³.

Em contrapartida, o conceito de estilo de pensamento de Ludwik Fleck, ao localizar na “coerção exercida pelas configurações sociais” o ponto de contato entre o cientista e o seu coletivo de pensamento, advoga até mesmo que “aquilo que pensa no homem não é ele, mas sua comunidade social [...], e ele não tem como pensar de outra maneira a não ser daquela que resulta necessariamente das influências do meio social”, de modo que “nas ciências exatas, assim como na arte e na vida, não existe outra fidelidade à natureza senão a fidelidade à cultura”²²⁴.

Possivelmente as concepções de Hacking e de Fleck sejam exemplares, respectivamente, de um excessivo fechamento e de uma excessiva abertura do conceito de estilo, posto que, no primeiro caso, restariam poucas configurações de estilo a serem analisadas para toda a história de uma ciência, ao passo que, no segundo, na falta de um balizamento mais objetivo, sobriam estilos a analisar. Nesse sentido, o aprofundamento do estudo do papel intermediário desempenhado pelas metáforas constituintes e a busca de relações mais densas com a biopolítica poderia, talvez, apontar o caminho para a elucidação de uma proposição intermediária quanto ao conceito de estilo na ciência.

Bas van Fraassen, eminente filósofo da ciência, em determinado artigo no qual nota a aproximação existente, no pensamento de Aristóteles, entre a física e a teoria da tragédia, perguntou-se se a natureza poderia possuir uma estrutura narrativa²²⁵. Pode ser que seja possível responder à pergunta mediante a sugestão de que, independentemente dos particulares, o mundo (bio)político possui uma estrutura metafórica que, de alguma maneira, adentra a ciência.

²²³ SCIORTINO, Luca. On Ian Hacking’s Notion of Style of Reasoning. *Erkenn*, 82:243–264, 2017, p. 245.

²²⁴ FLECK, Ludwik. *Gênese e desenvolvimento de um fato científico*. Belo Horizonte: Fabrefactum, 2010, p. 90 e p. 76.

²²⁵ van FRAASSEN, BAS C. The theory of tragedy and of science: does nature have narrative structure?, pp. 31-59. In: Sfondoni-Mentzou (ed.). *Aristotle and Contemporary Science*, vol 1. New York: Peter Lang, 2000.

Referências

ACERVO FOLHA CONTA A DESCOBERTA DO DNA. **Folha de S. Paulo**, SP, sábado, 30 de abril de 2011, disponível em <https://www1.folha.uol.com.br/fsp/ciencia/fe3004201101.htm>.

AGAMBEN, Giorgio. **Homo Sacer: o poder soberano e a vida nua I**. Belo Horizonte, Editora UFMG, 2002.

AGAMBEN, Giorgio. **O uso dos corpos: Homo Sacer**, IV, 2. São Paulo, Boitempo, 2017.

AGOL, I. J. Step allelomorphism in *Drosophila melanogaster*. **Genetics**, 16: 254-266, 1931.

ALLEN, Garland. Opposition to the Mendelian-Chromosome Theory: The Physiological and Developmental Genetics of Richard Goldschmidt. **Journal of the History of Biology**. Vol. 7, No. 1 (Spring, 1974).

ALLEN, GE. Origins of the classical gene concept, 1900-1950: genetics, mechanistic, philosophy, and the capitalization of agriculture. **Perspect Biol Med**. 2014 Winter;57(1):8-39. doi: 10.1353/pbm.2014.0003. PMID: 25345700.

ARENDT, Hannah. **Lectures on Kant's Political Philosophy**. Chicago, University of Chicago Press, 1982.

ARISTÓTELES. Ética a Nicômaco. In: **Aristóteles**. São Paulo, Abril Cultural, 1984.

AVERY, O. T.; MACLEOD, C. M.; MCCARTY, M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a deoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcal Type III. **J. Exp. Med.**, 79:137-158, 1944.

AUERBACH, Charlotte. **Mutation Research: Problems, Results, and Perspectives** (e-book). Springer-Science+Business Media, B.V., 1976.

BANSAL, Manju. DNA structure: Revisiting the Watson-Crick double helix. **Current Science**, Vol. 85, No. 11 pp. 1556-1563, dezembro 2003, p. 1556.

BASQUES, Messias. O DNA francês: biossociabilidade e politização da vida. **Scientia Studia**. São Paulo, volume 5, número 3, jul./set., 2007.

BATESON, William. An Address On Mendelian Heredity And Its Application To Man. **The British Medical Journal**, Vol. 2, n. 2376 (Jul. 14, 1906), pp. 61-67, 1906.

BATESON, William; SAUNDERS, E. R. Experimental Studies in the Physiology of Heredity. **Royal Society Reports to the Evolution Committee**. 1902. Disponível em: [http://post.queensu.ca/~forsdyke/bateson1.htm#Bateson%20&%20Saunders%20\(1902\)](http://post.queensu.ca/~forsdyke/bateson1.htm#Bateson%20&%20Saunders%20(1902)).

BATESON, William. Facts Limiting the Theory of Heredity. **Science**, New Series, Vol. 26, n. 672 (Nov. 15, 1907), pp. 649-660, 1907.

BAUMAN, Zygmunt. **Modernidade líquida**. Rio de Janeiro, Zahar, 2001.

BEADLE, G. W.; TATUM, E. L. Genetic control of biochemical reactions in *Neurospora*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 27:499-506., 1941.

BELIN, Dominique. **Artigos clássicos em genética molecular** (curso), Université de Genève, disponível em <www.cousera.org/learn/papers-molecular-genetics>.

BELL, J.; HALDANE, J. B. S. The Linkage between the Genes for Colour-Blindness and Haemophilia in Man. **Proceedings of the Royal Society of London**. Series B, Biological Sciences, Vol. 123, n. 831 (Jul. 1, 1937), pp. 119-150, 1937.

BENZER, Seymour. 1955. Fine structure of a genetic region in bacteriophage. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 41:344-354, 1955

BEURTON; FALK; RHEINBERGER (Eds.), **The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives** (Cambridge Studies in Philosophy and Biology, pp. 26-39). Cambridge: Cambridge University Press.

BOIVIN, A.; VENDRELY, R; VENDRELY, C. L'acide désoxyribonucléique du noyau cellulaire, dépositaire des caractères héréditaires; arguments d'ordre. **C R Hebd Séances Acad Sci**. Mar 31; 226(13): 1061-3, 1948.

BOIVIN, A., VENDRELY, R. Sur le rôle possible des deux acides nucléiques dans la cellule vivante. **Experientia** 3, 32-34, 1947.

BRENNER, Sydney *et al.* "The Theory of Mutagenesis" [Editorial letter]. **Journal of Molecular Biology** 3: 121-124, 1961.

BRIDGES, C. B. A revised map of the salivary gland X-chromosome of *Drosophila melanogaster*. **J. Hered.** 29: 11-13, 1938.

BRIDGES, C. B. The Bar "Gene" a Duplication. **Science**, New Series, Vol. 83, n. 2148, pp. 210-211, Fev. 1936.

BUD, R. **Being Modern: The Cultural Impact of Science in the Early Twentieth Century**. University College London, 2018.

CAMUS MF et al. Inheritance through the cytoplasm. **Heredity** (Edinb). 2022 Jul;129(1):31-43.

CARLSON, Elof. A Decade of Progress in Modern Genetics. **The American Biology Teacher**, Vol. 30, N. 9 (Nov., 1968), pp. 721-733.

CARLSON, Elof. Comparative Genetics of Complex Loci. **The Quarterly Review of Biology**, Vol. 34, n. 1 (Mar., 1959), pp. 33-67, 1959.

CARLSON, Elof. Defining the Gene: An Evolving Concept. **Am. J. Hum. Genet.**, 49:475-487, 1991.

CARLSON, Elof. **Hermann Joseph Muller, A Biographical Memoir**. Washington, National Academy of Sciences, 2009. Disponível em:
<http://www.nasonline.org/publications/biographical-memoirs/memoir-pdfs/muller-hermann.pdf>.

CARLSON, Elof. The Drosophila Group: The Transition from the Mendelian Unit to the Individual Gene. **Journal of the History of Biology**, Vol. 7, n. 1 (Spring, 1974), pp. 31-48, 1974.

CARLSON, Elof. **The gene: a critical history**. Philadelphia: Saunders, 1966.

CHAMBON, Pierre. **Scientific American**, Vol. 244, pp. 60-71, n.º 5 May 1981.

CHANTRENNE, H. Information in Biology. **Nature** 197, pp. 27–30, 1963.

COBB, M. A. breakthrough from 60 years ago: “General nature of the genetic code for proteins” (1961). **Nat Sci**. 2021; 1:e10018.

COBB, Matthew. Who discovered messenger RNA? **Current Biology**, Volume 25, Issue 13, 2015, pp. R526-R532.

CORRENS, Carl. G. Mendel’s law concerning the behavior of progeny of varietal hybrids. **Genetics**, 35(5, pt. 2): 39-50, 1950.

CREIGHTON, H., and MCCLINTOCK, B. A correlation of cytological and genetical crossing-over in *Zea mays*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 17:492–497, 1931.

CRICK, F. H. C. On protein synthesis. **Symp. Soc. Exp. Biol.**, 12:138-167, 1958.

CRICK, F.; BARNETT, L.; BRENNER, S.; WATTS-TOBIN, R. General Nature of the Genetic Code for Proteins. **Nature** 192, 1227–1232, 1961, p. 1227.

CROW, J.; ABRAHAMSON, S. Seventy Years Ago: Mutation Becomes Experimental. **Genetics** 147: 1491-1496, December, 1997.

DAHM, R. Friedrich. Miescher and the discovery of DNA. **Dev Biol**. 15;278(2):274-88. 2005.

DEICHMANN, Ute. Early responses to Avery et al.'s paper on DNA as hereditary material. **Historical Studies in the Physical and Biological Sciences**. Vol. 34, No. 2 (March 2004), pp. 207-232, 2004.

DE VRIES, H. Concerning the law of segregation of hybrids. **Genetics**, 35(5, pt 2): 30-32, 1950.

DE VRIES, H. The Origin of the Mutation Theory. **The Monist**, Vol. 27, n. 3 (Jul., 1917), pp. 403-410, 1917.

DE VRIES, H. The Origin of Species by Mutation. **Science**, New Series, Vol. 15, n. 384 (May 9, 1902), pp. 721-729, 1902.

DE VRIES, H. The Principles of the Theory of Mutation. **Science**, New Series, Vol. 40, n. 1020 (Jul. 17, 1914), pp. 77-84, 1914.

DRAKE, John. Ernst Freese (1925-1990). **Mutation Research**, 251, 165-169, 1991.

DURBANO, João Paulo di Monaco. As pesquisas de Barbara McClintock sobre o crossing-over em *Zea mays*: 1925-1932. **Filosofia e História da Biologia**, São Paulo, v. 10, n. 1, pp. 49-65, 2015.

EDGAR RS; WOOD WB. Morphogenesis of bacteriophage T4 in extracts of mutant-infected cells. **Proc Natl Acad Sci USA**. Mar; 55(3): 498-505, 1966.

ELLIOTT, Steve, "The Mechanistic Conception of Life (1912), by Jacques Loeb". **Embryo Project Encyclopedia** (2010-06-15).

ENGLESBERG E et al. Positive control of enzyme synthesis by gene C in the L-arabinose system. **J Bacteriol**. 1965 Oct;90(4):946-57. doi: 10.1128/jb.90.4.946-957.1965. PMID: 5321403; PMCID: PMC315760., 1965.

ESPOSITO, Roberto. **Bios: Biopolítica e Filosofia**. Belo Horizonte, Editora UFMG, 2017.
van FRAASSEN, BAS C. The theory of tragedy and of science: does nature have narrative structure?, pp. 31-59. In: Sfondoni-Mentzou (ed.). **Aristotle and Contemporary Science**, vol 1. New York: Peter Lang, 2000.

FRASCINO, Ana C. S. Tecnologia do DNA recombinante em microrganismos. **Revista Ciência e Cultura**, nº 38(7), pp. 1108-1633, jul. 1986.

FRANKLIN, R. E.; GOSLING, R. G. Molecular configuration in sodium thymonucleate. **Nature**, 171:740-741, 1953.

FLECK, Ludwik. **Genesis and development of a scientific fact**. Chicago, The University of Chicago Press, 1979.

FREESE E. The Difference Between Spontaneous and Base-Analogue Induced Mutations of Phage T4. **Proc Natl Acad Sci U S A**. Apr;45(4):622-33, 1959.

GALTON, F. Regression Towards Mediocrity in Hereditary Stature. **The Journal of the Anthropological Institute of Great Britain and Ireland**, Vol. 15 (1886), pp. 246-263, 1886.

GAMOW, G. Possible Relation between Deoxyribonucleic Acid and Protein Structures. **Nature** 173, 318, 1954.

GARDNER et al. Spite. **Current biology**, v. 16, n. 17, R662, 2006.

GARDNER et al. Spite among siblings. **Science**, 305, pp. 1413-1414, 2004.

GARROD, A. E. Discussion On The Chemical Pathology Of Gout. **The British Medical Journal**, Vol. 2, n. 2282 (Sep. 24, 1904), pp. 740-749, 1904.

GARROD; A. **The Lancet**, Volume 158, Issue 4083, 30 November 1901, Pages 1484-1486, 1901.

GERSTEIN, M. B. et al. What is a gene, post-ENCODE? History and updated definition, **Genome Res.** Vol. 17, n. 6: 669-681, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2007.

GILBERT, Walter. Why genes in pieces? **Nature**, vol. 271, p. 501, 1978.

GRIFFITH, F. The Significance of Pneumococcal Types. **J Hyg (Lond)**. 1928 Jan; 27(2): 113-59, 1928.

Griffiths PE, Stotz K. Genes in the postgenomic era. **Theor Med Bioeth.** 27(6):499-521, 2006.

HAHN S. Ellis Englesberg and the discovery of positive control in gene regulation. **Genetics.** Oct;198(2):455-60. 2014.

HENG, Henry; Chapter 2 - Genes and Genomes Represent Different Biological Entities, Editor(s): Henry H. Heng, **Genome Chaos**, Academic Press, pp. 53-94, 2019.

HERSHEY, A. D.; M. CHASE, M. Independent functions of viral protein and nucleic acid in growth of bacteriophage. **J. Gen. Physiol.**, 36: pp. 39-56, 1952.

JACKSON, DA; SYMONS, RH; BERG P. Biochemical method for inserting new genetic information into DNA of Simian Virus 40: circular SV40 DNA molecules containing lambda phage genes and the galactose operon of Escherichia coli. **Proc Natl Acad Sci U S A.** 69(10):2904-9, outubro, 1972.

JACOB, F. **O Jogo dos Possíveis. Ensaio Sobre a Diversidade do Mundo Vivo.** Gradiva, 1981.

JACOB F.; MONOD J. Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. **J Mol Biol.** 1961 Jun;3:318-56, 1961.

JOHANNSEN, Wilhelm. The Genotype Conception of Heredity. **The American Naturalist**, Vol. 45, n. 531 (mar., 1911), pp. 129-159, 1911.

JONAS, Hans. **O Princípio Vida: Fundamentos para Uma Biologia Filosófica.** Petrópolis, Vozes, 2004.

KAY, Lily. A Book of Life?: How the Genome Became an Information System and DNA a Language. **Perspectives in Biology and Medicine**, Volume 41, Number 4, pp. 504-528, 1998.

- KELLER, Evelyn Fox. **Le rôle des métaphores dans le progrès de la biologie**. Le Plessis : Institut Synthélabo pour le progrès de la connaissance, c1999.
- KELLER, Evelyn Fox. **The Century of the Gene**. Cambridge : Harvard University Press, 2001.
- KITCHER, Philip. Genes. **The British Journal for the Philosophy of Science**, Vol. 33, n. 4, pp. 337-359, Dezembro - 1982.
- KRESGE, N; SIMONI, RD; HILL, RL. The Discovery of Z-DNA: the Work of Alexander Rich. **J Biol Chem**. Dez 18; 284(51) :e23–5, 2009.
- KUHN, Thomas S. **O caminho desde A Estrutura**. São Paulo, Editora UNESP, 2006.
- LAUDAN, Larry. **La ciencia y el relativismo**. Madrid, Alianza Editorial, 1993.
- LEHMANN et al. Group selection and kin selection: Two concepts but one process. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 104, pp. 6736-6739, 2007.
- LESSA, Octacilio. **Dicionário básico de biologia**. Editora Ciência Moderna, 2007.
- LEWIS, E. B. Some Aspects of Position Pseudoallelism. **The American Naturalist**, Vol. 89, n. 845, pp. 73-89, 1955.
- LEWONTIN, Richard. **A tripla hélice: gene, organismo e ambiente**. São Paulo, Companhia das Letras, 2002.
- LEWONTIN, Richard. **Biology as Ideology: The Doctrine of DNA**. HarperCollins, 1993.
- MAIENSCHEIN, Jane, "Epigenesis and Preformationism", **The Stanford Encyclopedia of Philosophy** (Winter 2017 Edition), Edward N. Zalta (ed.), <<https://plato.stanford.edu/archives/win2017/entries/epigenesis/>>.
- MARTINS, Lilian Al-Cheuyr Pereira; BRITO, A. P. O. P. M. As contribuições iniciais de Thomas Hunt Morgan para a determinação de sexo (1903-1909): um estudo de caso. **Filosofia e ciência no Cone Sul: Seleção de trabalhos do 5º encontro**. Roberto Martins et al. (org.). Campinas, Associação de Filosofia e História da Ciência no Cone Sul, 2008.
- MAXAM, AM; GILBERT W. A new method for sequencing DNA. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 74(2):560-4. Fev. 1977.
- MAYR, Ernst. **Biologia, ciência única: reflexões sobre a autonomia de uma disciplina científica**. São Paulo, Companhia das Letras, 2005.
- MCCLINTOCK, Barbara. The relation of homozygous deficiencies to mutations and allelic series in maize. **Genetics**, 29:478-502, 1944.

MENDEL, Gregor. **Experiments in Plant Hybridization**. Meetings of the Brünn Natural History Society, 1865. Em: <<http://www.esp.org/foundations/genetics/classical/gm-65.pdf>>.

MESELSON, M; STAHL, FW. The Replication of Dna in *Escherichia Coli*. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1958 Jul 15;44(7):671-82, 1958.

MORGAN, T. H. Chromosomes and Associative Inheritance. **New Series**, Vol. 34, n. 880 (Nov. 10, 1911), pp. 636-638, 1911.

MORGAN, T. H. Localization of the Hereditary Material in the Germ Cell. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Vol. 1 ,n. 7 (Jul. 15, 1915), pp. 420-429, 1915.

MORGAN, T.H.; STURTEVANT, A. H; BRIDGE, C. B. The Evidence for the Linear Order of the Genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Vol. 6 , n. 4 (Apr. 15, 1920), pp. 162-164, 1920.

MORGAN, T. H. The relation of genetics to physiology and medicine. In: **Nobel Lectures, Physiology or Medicine 1922-1941**, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965.

MOSS, Lenny. One, Two (Too?), Many Genes?. **The Quarterly Review of Biology**, Vol. 78, n. 1 (March, 2003), pp. 57-67, 2003.

MULLER, J. H. Artificial Transmutation of the Gene. **Science**, New Series, Vol. 66, n. 1699 (Jul. 22, 1927), pp. 84-87, 1927.

MULLER, H. J. Genetic variability, twin hybrids and constant hybrids, in a case of balanced lethal factors. **Genetics** 3:422-499, 1918.

MULLER, J. H. The Gene Material as the Initiator and the Organizing Basis of Life. **The American Naturalist**, Vol. 100, n. 915, Special One Hundredth Anniversary Year Issue (Sep. - Oct., 1966), pp. 493-517, 1966.

MULLER, J. H. Variation Due to Change in the Individual Gene. **The American Naturalist**, Vol. 56, n. 642 (Jan. - Feb., 1922), pp. 32-50, 1922.

MULLER, J. H.; PAINTER, T. S. The Cytological Expression of Changes in Gene Alignment Produced by X-Rays in *Drosophila*. **The American Naturalist**, Vol. 63, n. 686 (May - Jun., 1929), pp. 193-200, 1929.

MULLER, H. J.; PROKOFYEVA, A. A. The Individual Gene in Relation to the Chromomere and the Chromosome. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Vol. 21, n. 1, pp. 16-26, Jan. 1935.

MÜLLER-WILLE, Staffan; RHEINBERGER, Hans-Jörg. Heredity: The Production of an Epistemic Space. In: _____ (eds.), **Heredity Produced. At the Crossroads of Biology, Politics and Culture, 1500-1870**, Cambridge, MA: MIT Press, 2007, pp. 3-34.

NAS FRONTEIRAS DA VIDA: A CIÊNCIA COMEÇA A DECIFRAR O CÓDIGO GENÉTICO. **Folha de S. Paulo**, SP, 12 de janeiro de 1962, nº 631, ano 42.

NIJHOUT HF. Metaphors and the role of genes in development. **Bioessays**. Sep;12(9):441-6. 1990.

NIRENBERG, MW; MATTHAEI, JH. The dependence of cell-free protein synthesis in *E. coli* upon naturally occurring or synthetic polyribonucleotides. **Proc Natl Acad Sci U S A**. 1961 Oct 15;47(10):1588-602.

OLBY, R.C.; DARWIN, Charles. Charles Darwin's Manuscript of Pangenesis. **The British Journal for the History of Science**, Vol. 1, n. 3 (Jun., 1963), pp. 251-263.

OLBY, R.C. Mendel no Mendelian?. **History of Science**, 17: 53-72, 1979.

OLBY, R. C. 1997. **Mendel, Mendelism and Genetics**. Disponível em: <http://www.mendelweb.org/MWolby.html>.

OLIVER, P. A reversion to wild type associated with crossing over in *Drosophila melanogaster*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 26:452-454, 1940.

PARDEE, Arthur; JACOB, François; MONOD, Jacques. The genetic control and cytoplasmic expression of "Inducibility" in the synthesis of β -galactosidase by *E. coli*. **Journal of Molecular Biology**, Vol. 1, Issue 2, pp. 165-178, 1959.

PAULING, L; COREY, RB; BRANSON, HR. The structure of proteins; two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. **Proc Natl Acad Sci USA**. Apr; 37(4): 205-11, 1951.

PELBART, Peter Pál. **Vida capital: ensaios de biopolítica**. São Paulo, Editora Iluminuras, 2003.

PINKER, Steven. **Tábula rasa: a negação contemporânea da natureza humana**. São Paulo, Companhia das Letras, 2004.

PONTECORVO, Guido. Gene Structure and Action in Relation to Heterosis. **Proceedings of the Royal Society of London**. Series B, Biological Sciences, Vol. 144, n. 915, pp. 171-177, Setembro – 1955.

PORTIN, Petter. Historical Development of the Concept of the Gene. **Journal of Medicine and Philosophy**, Vol. 27, n. 3, pp. 257-286, 2002.

PORTIN, Petter. The birth and development of the DNA theory of inheritance: sixty years since the discovery of the structure of DNA. **J Genet**. 2014 Apr; 93(1): 293-302, 2014.

PORTIN, Petter. The Concept of the Gene: Short History and Present Status. **The Quarterly Review of Biology**. Vol. 68, n. 2 (Jun., 1993), pp. 173-223, 1993.

PORTIN, Petter; WILKINS, Adam. The Evolving Definition of the Term “Gene”. **Genetics**, vol. 205, n. 4, pp. 1353-1364, Abril 2017.

PRAY, L. Discovery of DNA structure and function: Watson and Crick. **Nature Education** 1,1:100, 2008.

PRAY, L. Major molecular events of DNA replication. **Nature Education** 1(1):99, 2008.

PRESTES, M. E. B.; MARTINS, L. A.C.; STEFANO, Waldir (eds.). **Filosofia e história da biologia 1** : seleção de trabalhos do IV Encontro de Filosofia..., São Paulo, SP, 17 a 19 de agosto de 2006. Vol. I. São Paulo, SP : MackPesquisa, 2006.

QUELLER, David. Kinship is relative. **Nature**, 430, pp. 975-976, 2004.

RABINOW, Paul. **Antropologia da razão**. Rio de Janeiro, Relume Dumará, 2002.

RAFFEL, D.; MULLER, H. J. Position effect and gene divisibility considered in connection with three strikingly similar scute mutations. **Genetics**, 25: 541--583., 1940.

RHEINBERGER, Hans-Jörg; MÜLLER-WILLE, Staffan; MEUNIER, Robert. "Gene", *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Spring 2015 Edition), Edward N. Zalta (ed.), Disponível em: <https://plato.stanford.edu/archives/spr2015/entries/gene/>.

ROSE, Nikolas. **A política da própria vida: biomedicina, poder e subjetividade no século XXI**. São Paulo, Paulus, 2013.

RUSE, Michael. **Sociobiology, sense or nonsense?** Dordrecht, D. Reidel Publishing, 1984.

SAHLINS, Marshall. Introduction and critique of the vulgar sociobiology [The use and abuse of biology]. In: Erickson, Paul (ed.), **Readings for a history of anthropological theory**, 2nd edition. Toronto, UTP, 2006.

SAHLINS, Marshall. **The western illusion of human nature**. Chicago, Prickly Paradigm Press, 2008.

SANGER F, COULSON AR. A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. **J Mol Biol.** 25;94(3):441-8, maio 1975.

SCIORTINO, Luca. On Ian Hacking’s Notion of Style of Reasoning. **Erkenn**, 82:243–264, 2017.

SILVA, Sérgio. Totalitarismo democrático. **Revista Idéias**. Campinas, IFCH/Unicamp, v. 1, n. 1, 2010.

SILVERSTEIN, Arthur. “The End Is Near!”: The Phenomenon of the Declaration of Clousure in a Discipline. **History of Science**, vol. XXXVII, 1999.

SIMUNEK, M.; HOßFELD, U.; WISSEMAN, V. 'Rediscovery' revised – the cooperation of Erich and Armin von Tschermak-Seysenegg in the context of the 'rediscovery' of Mendel's laws in 1899–1901, **Plant Biology**, Maio/2011.

SOUTHERN, EM. Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis. **J Mol Biol.** 5;98(3):503-17, nov. 1975.

SPEYER, J. Mutagenic DNA polymerase. **Biochem Biophys Res Commun.** Oct 8;21(1):6-8, 1965.

SRB, Adrian; HOROWITZ, N. H. The Ornithine Cycle in Neurospora and its Genetic Control. **J. Biol. Chem.** 154:129-139, 1944.

STAMHUIS, Ida et al. Hugo de Vries on Heredity, 1889-1903: Statistics, Mendelian Laws, Pangenesis, Mutations. **Isis**, Vol. 90, n. 2 (Jun., 1999), pp. 238-267, 1999.

STEINMAN, RM; MOBERG, CL. A triple tribute to the experiment that transformed biology. **J Exp Med.** Fev. 1; 179(2): 379-84, 1994.

STENT, G. Letters. **Scientific American**, Vol. 228, No. 3 (March 1973).

STENT, G. Prematurity and Uniqueness in Scientific Discovery. **Scientific American.** Vol. 227, No. 6 (December 1972).

STENT, Gunther. That Was the Molecular Biology That Was. **Science**, vol. 160, issue 3826, pp. 390-395, 1968.

STRAUSS, Bernard. Biochemical Genetics and Molecular Biology: The Contributions of George Beadle and Edward Tatum. **Genetics**, Vol. 203, Maio/2016.

STURTEVANT, A. **History of Genetics**. Cold Spring Harbor Laboratory Press. Electronic Scholarly Publishing Project, 2001. Disponível em: <http://www.esp.org/books/sturt/history/>.

STURTEVANT, A. H. The effects of unequal crossing over at the Bar locus in *Drosophila*. **Genetics**, 10:117-147, 1925.

STURTEVANT, A. H. The Himalayan Rabbit Case, With Some Considerations on Multiple Allelomorphs. **The American Naturalist**, Vol. 47, n. 556 (Apr., 1913), pp. 234-239, 1913.

STURTEVANT, A. H.; SCHULTZ, J. The inadequacy of the subgene hypothesis of the nature of the scute allelomorphs of *Drosophila*. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 71:265-270, 1931.

SUTTON, W. S. The Chromosomes in Heredity. **Biological Bulletin**, Vol. 4, n. 5 (Apr., 1903), pp. 231-251, 1903.

TATUM E.; LEDERBERG J. Gene Recombination in the Bacterium *Escherichia coli*. **J Bacteriol.** Jun;53(6):673-84, 1947.

- TAYLOR, Charles. **Argumentos filosóficos**. São Paulo, Edições Loyola, 2000.
- VINCI, T.; ROBERT, J. Aristotle and Modern Genetics. **Journal of the History of Ideas**. Vol. 66, No. 2 (Apr., 2005).
- VIVEIROS DE CASTRO, Eduardo. **A inconstância da alma selvagem – e outros ensaios de antropologia**. São Paulo, Cosac Naify, 2002.
- WAIN, H.M. et al. Guidelines for human gene nomenclature. **Genomics** 79: 464–470, 2002.
- WAIZBORT, Ricardo; SOLHA, Gustavo. Os genes e o ambiente: implicações da descoberta dos íntrons no debate natureza versus cultura. **Filosofia e história da biologia 1**. Prestes et al. (org.). São Paulo: Universidade Presbiteriana Mackenzie / Editora Viena, 2006.
- WANSCHER, Johan Henrik. An analysis of Wilhelm Johannsen’s genetical term “genotype” 1909-1926. **Hereditas**, 79: 1-4. Lund, Sweden, 1975.
- WATERS, Kenneth. Genes made molecular. **Philosophy of Science**, Vol. 61, n. 2 (Jun., 1994), pp. 163-185, 1994.
- WATSON, James. **DNA: o segredo da vida**. São Paulo, Companhia das Letras, 2005.
- WATSON, J.; CRICK, F. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. **Nature** 171, 737–738 (1953).
- WEAVER, Warren. Molecular biology: origin of the term. **Science** 170 (1970) 591-2, Vol 170, Issue 3958, 1970.
- WESTERLUND, Julie; FAIRBANKS, Daniel. **Gregor Mendel’s classic paper and the nature of science in genetics courses**. **Hereditas**, 147: 293–303, 2010.
- WILKIE, Tom. **Projeto Genoma Humano: um conhecimento perigoso**. Rio de Janeiro, Jorge Zahar, 1994.
- WILKINS, M. H. F.; STOKES, A. R.; WILSON, H. R. Molecular structure of deoxypentose nucleic acids. **Nature**, 171: 738-740, 1953.
- WILSON, Edward. **Sociobiology: the new synthesis**. Cambridge, Harvard University Press, 1975.
- WOLFF, Francis. **Nossa humanidade: de Aristóteles às neurociências**. São Paulo, Editora Unesp, 2012.
- WOLFNER, Mariana; MILLER, Danny. Alfred Sturtevant Walks into a Bar: Gene Dosage, Gene Position, and Unequal Crossing Over in *Drosophila*. **Genetics**, Vol. 204, pp. 833–835, Nov. 2016.