

Das ervilheiras de Mendel à dupla hélice de Watson e Crick
From Mendel's Peas to the Double Helix of Watson and Crick

A. J. Barros Veloso*

Médico*

Resumo

O A. expõe a sua visão pessoal acerca dos 53 anos da história da genética (1900-1953) que culminaram no modelo da dupla hélice proposto por Watson e Crick.

Tomando como ponto de partida a re-descoberta das leis de Mendel em 1900, faz uma descrição das contribuições de Morgan, Avery, Pauling e do "grupo do fago" liderado por Max Delbrück, para a construção da genética moderna. Neste relato, são particularmente realçadas as relações entre a física quântica e o nascimento da biologia molecular.

Palavras chave: genética, dupla hélice, ADN, Morgan, Avery, Watson, Crick, Pauling, “grupo do fago”.

Abstract

The A. writes about his personal vision of 53 years of genetics history (1900-1953), which finishes with the Watson and Crick's double helix model.

Starting with the re-discovery of Mendel's laws in 1900, he then describes the different contributions of Morgan, Avery, Pauling and Max Delbrück, leader of the "phage group", to modern genetics.

The relationships between quantum physics and the birth of molecular biology are particularly highlighted.

Key words: genetics, double helix, DNA, Morgan, Avery, Watson, Crick, Pauling, “phage group”.

O ano de 1900 foi muito festejado por ter sido o primeiro dum século que se previa cheio de sucessos. Mas, na euforia natural que então se viveu, poucas terão sido as pessoas que se aperceberam de dois acontecimentos científicos que iriam mudar o destino da humanidade.

Ora foi precisamente nesse ano que Max Planck publicou, nos "Annalen der Physik", o artigo sobre o "problema do corpo negro", que marcou a fundação da física quântica. E foi nesse mesmo ano que, separadamente, três biólogos – Hugo de Vries, Erich von Tschermak e Karl Correns – descobriram os trabalhos de Mendel que se encontravam esquecidos há 35 anos nas estantes de velhas bibliotecas.

Estes dois factos iriam marcar a ciência e a tecnologia do século XX. A física quântica, desenvolvida por uma geração de físicos brilhantes, atingiria a sua maturidade conceptual em 1927, com o "princípio da complementaridade" de Niels Bohr, e seria o motor dos prodígios tecnológicos que hoje todos conhecemos, desde os computadores aos telemóveis, desde a energia nuclear à microscopia electrónica. Por sua

vez, a re-descoberta das leis mendelianas forneceu a base conceptual para o desenvolvimento da genética que, ao culminar, 53 anos mais tarde, na dupla hélice de Watson e Crick, abriria caminho à engenharia genética, à clonagem e à decifração do genoma.

Nas páginas que se seguem é de genética que iremos tratar. Mas cabe, desde já, fazer uma referência especial às ligações que se estabeleceram entre a física e a genética ao longo da primeira metade do século XX, quer através de alguns dos protagonistas – físicos que se dedicaram à biologia –, quer pela partilha de modelos conceptuais. O ano de 1900, ao unir os destinos da física e da genética, pode pois considerar-se uma data simbólica e premonitória.

Voltemos então à re-descoberta dos trabalhos de Mendel, realizada separadamente por três biólogos em 1900. Não se tratou, como é óbvio, de um acaso ou de uma coincidência. O que tinha acontecido é que, nos 10 anos anteriores, os avanços da microscopia tinham tornado possível observar os cromossomas e os fenómenos de meiose. Ora, as ideias desenvolvidas por Mendel sobre os "factores hereditários" transmitidos pelas células reprodutoras e a sua combinação aleatória aquando da fecundação, estavam de acordo com os dados fornecidos pela fisiologia celular que a microscopia começara a revelar. Foi precisamente esta semelhança entre as teorias de Mendel e o comportamento dos cromossomas que permitiu a Walter Sutton, em 1902, propôr a primeira teoria cromossómica da hereditariedade. Mas tudo isto aconteceu porque os trabalhos de Mendel tinham sido um exemplo genial de concepção e de método.

Nascido em 1822, Mendel foi orientado para uma carreira eclesiástica a fim de poder continuar os seus estudos e, depois de frequentar em Viena o curso de biologia e de física durante dois anos, foi nomeado superior do mosteiro agostiniano de Brno. Aí, num pequeno jardim de 35 por 7 metros, que ainda hoje pode ser visitado, realizou os seus trabalhos de hibridação com ervilheiras.

Grande parte dos apontamentos de Mendel foram destruídos depois da sua morte pelos monges agostinianos, naquilo que foi interpretado como um autêntico auto de fé. Esta a razão por que não é fácil reconstituir parte do seu pensamento e dos objectivos que tinha em mente. Apesar disso, algumas coisas podem ser afirmadas com segurança.

Quando começou as suas experiências de hibridação, Mendel já tinha formulado uma hipótese teórica que iria procurar confirmar. Só assim se explica que, durante dois anos, tenha feito um prévio trabalho de selecção dos caracteres que se propunha estudar. Por outro lado, a escolha criteriosa de sete caracteres da ervilheira, fáceis de identificar e que se transmitiam separadamente de acordo com a regra do "tudo ou nada", foi a primeira condição para o êxito das suas pesquisas.

Mendel percebeu também que seria importante realizar as suas observações numa população numerosa de plantas, a fim de fazer um tratamento estatístico dos resultados. Desta maneira, estava a aplicar pela primeira vez à biologia o rigor da matemática.

Além disso, teve a intuição de recorrer à utilização de símbolos (*A*, dominante, *Aa*, híbrido e *a*, recessivo) com os quais pôde articular a teoria com a experimentação. Ele tinha percebido que uma coisa é o que se vê – o carácter – outra as partículas ou unidades ocultas – os "factores" – que se exprimem por sinais exteriores. Desta forma estava a antecipar os conceitos de "fenótipo" e "genótipo" que a genética iria consagrar mais tarde.

Pasteur terá dito um dia que "os acasos só favorecem os espíritos preparados". É uma afirmação que se aplica a muitas das grandes descobertas científicas, nomeadamente às de Mendel. De facto, tem de admitir-se que a escolha das ervilheiras foi um acaso feliz porque, mesmo no reino vegetal, a transmissão de caracteres não se faz habitualmente de uma forma tão simples. O próprio Mendel terá verificado isso mais tarde quando, por sugestão de Nägeli, tentou confirmar, sem êxito, as suas hipóteses, utilizando uma planta hermafrodita do género *Hieracium*. Mas a verdade é que, mesmo quando o desenvolvimento da genética veio mostrar que a transmissão de caracteres era mais complexa do que Mendel alguma vez terá pensado, as suas leis se revelaram rigorosamente exactas. Bastou para isso acrescentar algumas "extensões ao mendelismo", tais como a "dominância intermédia" (flores cor-de-rosa provenientes de progenitores com flores vermelhas e flores brancas), a "co-dominância" (grupos sanguíneos), a "interacção génica", etc.

Mendel apresentou os resultados da suas observações em Fevereiro e Março de 1865, na "Sociedade de História Natural" de Brno. A assistência acolheu com agrado as comunicações, mas não revelou sinais de ter compreendido minimamente o alcance do que estava a ouvir, e o seu trabalho caiu no esquecimento.

Foi um dos seus divulgadores, o holandês De Vries, que, trabalhando com uma planta da família das *Onagraceae*, deu o passo seguinte, ao descobrir modificações bruscas, descontínuas e hereditárias, capazes de alterar caracteres. Chamou-lhes "mutações", mas sabe-se hoje que o que ele observou foram, sobretudo, acidentes cromossómicos heterogénios e pouco frequentes que não eram reprodutíveis noutras variedades de plantas. Tal como Mendel, De Vries generalizou aquilo que era excepção. Mas, ao fazê-lo, introduziu um novo conceito que se revelaria fundamental no desenvolvimento posterior da genética.

Para além disto, os primeiros anos do século XX ficaram marcados por alguns avanços conceptuais: Bateson introduziu a palavra "genética"

(1906) e Johannsen estabeleceu de forma clara a distinção entre fenótipo e genótipo (1909).

O salto seguinte, esse verdadeiramente importante, viria com Thomas Morgan que, em 1904, foi nomeado professor de biologia experimental da Universidade de Columbia. Inicialmente muito céptico em relação ao modelo mendeliano, decidiu estudar as alterações bruscas de caracteres observadas por De Vries, escolhendo como material de trabalho a *Drosophila melanogaster*, conhecida por "mosca do vinagre". Este pequeno insecto, que se desenvolvia facilmente em pequenos frascos de vidro, apresentava algumas vantagens importantes. O seu ciclo de reprodução muito curto permitia um estudo rápido dos caracteres herdados ao longo de várias gerações e, os cromossomas gigantes presentes nas suas glândulas salivares, com faixas claras alternando com faixas mais escuras, tornavam fácil a observação ao microscópio e abriam possibilidades ao desenho de uma carta genética.

Em 1910, Morgan observou pela primeira vez a presença de um macho que tinha olhos brancos, em vez dos habituais olhos vermelhos. Aplicando então os métodos que tinham sido utilizados por Mendel, verificou que, na primeira geração resultante do cruzamento entre esse macho e uma fêmea normal, todas as moscas tinham olhos vermelhos. Contudo, na segunda geração, todas as fêmeas apresentavam olhos vermelhos enquanto que, em metade dos machos, os olhos eram brancos. Foi o estudo destas populações que lhe permitiu concluir a existência de um carácter recessivo situado no cromossoma sexual. Estava assim encontrada a primeira localização cromossómica para um factor hereditário mendeliano.

Entusiasmado com as possibilidades oferecidas por este material de estudo, Morgan em breve detectou outras mutações. A transmissão não independente de algumas delas permitiu-lhe admitir a existência de *linkage* de vários genes que se exprimiam em conjunto. E, ao constatar o aparecimento no mesmo macho de dois caracteres recessivos resultantes de mutações (olhos brancos e asas rudimentares), ambos localizados no cromossoma X, foi levado a admitir a hipótese de *crossing-over*, ou seja, de troca de material genético entre os cromossomas do mesmo par.

Os estudos de um dos seus colaboradores, Alfred Sturtevant, sugeriram que, quanto mais afastados estivessem os genes no mesmo cromossoma, maior seria a probabilidade de se separarem numa geração posterior pelo mecanismo de *crossing-over*. A partir desta observação foi possível desenvolver um vasto trabalho que permitiu definir a distribuição linear de alguns genes ao longo dos quatro pares de cromossomas da drosófila. Surgia assim o esboço da primeira carta genética, em que cada gene correspondia a um *locus*. Ao fim de duas décadas, Sturtevant tinha

concretizado um monumental trabalho cartográfico em que se encontravam referenciados mais de 2500 genes.

A teoria cromossómica da hereditariedade de Morgan é um marco na história da genética. Constituiu uma visão global e coerente que permitiu explicar a hereditariedade às escalas macro e microscópica, ao mesmo tempo que realizou uma síntese perfeita entre genética mendeliana e biologia celular. Mas é também uma solução datada que não resistiu à constatação de que um gene pode actuar sobre vários caracteres e um carácter pode ser influenciado por diversos genes. O modelo simplista da hereditariedade morganiana – um gene-um carácter – não tinha, pois, em conta, a complexidade das relações entre genótipo e fenótipo.

Os geneticistas, porque dispunham a partir daí de um modelo cartográfico da hereditariedade, pareciam pouco interessados na decifração de dois outros problemas fundamentais: os mecanismos de acção dos genes e a sua natureza química. Sabiam que na constituição dos cromossomas entravam proteínas e ácidos nucleicos. Sendo assim, o problema não lhes parecia levantar muitas dúvidas: só às proteínas podia atribuir-se um papel genético; dos ácidos nucleicos, compostos repetitivos e de estrutura simples, não poderia esperar-se mais do que uma função de suporte.

Dos colaboradores de Morgan, Hermann Müller foi o único que se interessou pelos mecanismos da hereditariedade, quando, em 1927, conseguiu demonstrar os efeitos mutagénicos dos raios X na drosófila. Ficou então convencido de que seria esta a via que permitiria revelar a estrutura dos genes. Era qualquer coisa de semelhante ao que se passara com a transmutação dos elementos químicos realizada por Rutherford, em 1919, que abriu o caminho ao conhecimento do núcleo do átomo. Já então os modelos da física se começavam a projectar nos métodos de investigação que iriam ser usados em biologia.

O percurso que levou a atribuir ao ADN um papel central na transmissão dos caracteres hereditários teve início nessa altura e não foi simples. Recorde-se que a história do ADN tinha começado em 1868 quando um jovem bioquímico suíço, Johannes Miescher, conseguiu, pela primeira vez, separar o núcleo do citoplasma. Isolou então, no núcleo dos espermatozoides do salmão, uma substância a que chamou *nucleína*, que, além de proteínas, continha um composto rico em fósforo. Quando se identificaram todos os constituintes químicos deste composto – fosfato, açúcar, bases púricas e pirimídicas – passou-se a chamar-lhe ácido desoxirribonucleico. Mas nada se conhecia acerca das funções que desempenhava e ninguém parecia disposto a atribuir-lhe qualquer papel de destaque na transmissão genética. Nas primeiras décadas do século XX existia como que uma espécie de "imperialismo conceptual" favorável às proteínas que só foi ultrapassado por uma série de trabalhos

experimentais que ficaram célebres pelo seu rigor e elegância. Vejamos, então, o que se passou.

Em 1928, um médico inglês, Fred Griffith, injectou num rato pneumococos não patogénicos juntamente com uma suspensão de pneumococos patogénicos inactivados pelo calor. Ao contrário do que seria de esperar o rato morreu em 24 horas, tendo o exame do sangue revelado uma proliferação de bactérias virulentas. A questão que se levantou foi a de saber qual seria a substância, presente na suspensão de bactérias inactivadas, capaz de induzir este comportamento inesperado nas estirpes não patogénicas. Griffith, que não tentou investigar se a agressividade bacteriana se perpetuava ou não nas gerações seguintes, atribuiu este fenómeno a uma substância nutritiva.

Só em 1935 é que um médico canadiano, Oswald Avery, que trabalhava no Instituto Rockfeller, decidiu resolver o enigma deixado em suspenso por Griffith. Com a ajuda de dois colaboradores (Colin MacLeod e Maclyn McCarthy) procurou identificar o "factor transformante", responsável pela mudança operada nos pneumococos não patogénicos.

Foi um longo e minucioso trabalho realizado ao longo de 10 anos, com grande rigor e persistência, em que todas as técnicas utilizadas conduziram ao mesmo resultado: o "factor transformante" não era uma proteína, mas sim o ácido desoxirribonucleico. De facto, nos ensaios realizados, ficou demonstrado que o "factor transformante" resistia a temperaturas que desnaturavam as proteínas; que após purificação por testes colorimétricos, o "factor transformante" não continha ARN, nem proteínas, mas apenas ADN; que não era destruído nem pelas proteases que fragmentavam as proteínas, nem pelas fosfatases que degradavam o ARN; e que era inactivado pelo soro não aquecido, o qual possuía enzimas capazes de destruir o ADN. Além disso, as análises químicas elementares mostravam que o "factor transformante" purificado continha quantidades de proteínas muito inferiores a 1%.

Avery dedicou ainda uma parte importante do seu trabalho ao estudo imunológico do material isolado, verificando que ele não reagia com os anticorpos anticápsula bacteriana. Tudo levava pois a crer que possuía uma composição química diferente da estrutura celular que era suposto transformar.

Os resultados deste trabalho foram publicados em 1944 no *Journal of Experimental Medicine*, mas não tiveram, na altura, grande impacto entre os geneticistas. Para isso contribuiu a forma como estava redigido o artigo no qual era feita referência a um fenómeno de "transformação" que então poucos conheciam e que, no texto, nunca era claramente relacionado com os mecanismos de transmissão genética. Acrescenta-se que Avery, muito dedicado ao trabalho de laboratório, era pouco dado às relações públicas e nada se preocupava com a promoção da sua imagem.

Contudo, o que mais contribuiu para a falta de aceitação destes resultados, foi a convicção, então generalizada entre os geneticistas, de que só as proteínas podiam veicular a transmissão de caracteres hereditários. Os dados apresentados não se inseriam, pois, nem nos conhecimentos nem nos consensos da época, pelo que ninguém sabia "o que fazer das observações de Avery", como teria dito na altura Max Delbrück. De facto não era fácil admitir que um ácido nucleico, composto que não revelava qualquer especificidade quando submetido aos critérios imunoquímicos, pudesse controlar a actividade de proteínas ou, mais precisamente, de enzimas responsáveis pela síntese da cápsula de pneumococos.

Mas outro acontecimento viria contribuir para desvalorizar os resultados de Avery e para reforçar a posição dos "proteínófilos". No princípio da década de 40, Beadle e Tatum iniciaram um trabalho com um fungo, a *Neurospora*, cujo ciclo evolutivo permitia um rápido isolamento de mutantes. Verificaram então que os esporos mutados perdiam a capacidade habitual para produzir quer vitaminas do complexo B quer aminoácidos, e puderam ligar cada uma destas perdas de capacidade a uma mutação bem identificada, provocada num só gene. Concretamente em relação à via do triptofano, conseguiram demonstrar que, cada etapa do processo que conduzia à sua síntese, era controlada por um gene diferente.

Estes trabalhos permitiram pela primeira vez estabelecer uma associação entre bioquímica e genética e impuseram a relação simplista "um gene-um enzima". E, naturalmente, reforçaram os argumentos a favor do papel desempenhado pelas proteínas na hereditariedade.

Mas, enquanto tudo isto se passava, outros acontecimentos preparavam novos rumos para a genética através da aproximação da física à biologia. É sabido que a partir dos anos 40 um grande número de físicos passou a dedicar-se à biologia. Tem-se dito que, para além dos problemas de consciência que o uso de armas nucleares provocou na comunidade científica, uma das causas desta opção terá sido um certo desencanto em relação à física que, depois de um período brilhante, se encontrava numa daquelas fases a que Thomas Kuhn chamaria "ciência normal". A actividade dos físicos passou a resumir-se à verificação e ao aperfeiçoamento de modelos já consagrados, sem que fossem postos em causa os fundamentos conceptuais da disciplina. Neste contexto, a biologia surgiu como uma "nova fronteira" do conhecimento à qual a física quântica poderia fornecer novos e valiosos utensílios e onde jovens físicos poderiam encontrar uma área estimulante para a sua actividade.

Um dos físicos que mais influenciou a biologia foi Max Delbrück. Nascido em 1906, em Berlim, defendeu tese de doutoramento em física teórica em 1930. Em 1932, durante um estágio em Copenhaga, assistiu a

uma conferência de Niels Bohr ("*Light and Life*") que muito o impressionou. Bohr era o papa da mecânica quântica, o chefe de fila da "interpretação de Copenhaga" e o autor do polêmico "princípio da complementaridade". A mensagem retida por Delbrück terá sido esta: é necessário levar o estudo molecular dos seres vivos tão longe quanto possível e há que fazer uma abordagem diferente da vida, que seja "complementar" daquela que estava a ser feita até então. Tal como os princípios da mecânica quântica só tinham sido revelados quando a matéria passou a ser estudada ao nível mais elementar – o átomo –, também para descobrir os segredos da vida era necessário desvendar os sistemas biológicos mais simples.

De regresso a Berlim, Delbrück empenhou-se em aplicar à biologia os modelos do bombardeamento do átomo utilizados pela física, expondo a *Drosophila* aos efeitos dos raios X. O seu objectivo era relacionar o número de mutações com a energia das radiações utilizadas. Pôde, assim, estabelecer um modelo quântico do gene que, tal como uma molécula, possuiria vários níveis estáveis de energia: uma mutação não seria mais do que a passagem de um estado estável a outro estado estável. Da mesma forma que as variações da matéria e da energia, também as variações hereditárias se fariam por "saltos quânticos".

O artigo datado de 1935, em que publicitou estas experiências, chegou às mãos de Erwin Schrödinger, um dos físicos que mais contribuíram para o desenvolvimento da mecânica quântica. Foi ele que num livro, "*What is Life?*", deu ampla publicidade aos trabalhos de Delbrück e admitiu que os genes têm de ser necessariamente constituídos por um número limitado de átomos, cujo ordenamento é capaz de reproduzir uma variedade infinita de configurações espaciais e funcionais. Sugeriu pela primeira vez a existência de um código genético, hipótese que, embora especulativa, viria a constituir o quadro teórico de toda a investigação posterior. Ao contrário de Bohr, que adoptara uma interpretação indeterminista, Schrödinger bateu-se por uma ordem e uma lógica determinista dos seres vivos, cujas leis próprias ele admitiu que estavam ainda por esclarecer.

Quando Delbrück passou pelo laboratório de Thomas Morgan, em Pasadena, no ano de 1937, estava já convencido que a *Drosophila* era um sistema complexo demais para o estudo dos segredos da vida. Seria necessário, por isso, procurar sistemas elementares mais simples. Foi assim que escolheu os bacteriófagos, descobertos em 1917 por Félix d'Herelle, que lhe pareciam ser partículas biológicas elementares e que estariam, por isso, para os sistemas biológicos, como as moléculas para a matéria.

Entretanto um italiano, Salvador Luria, que trabalhara com Enrico Fermi em Roma, viu-se forçado a fugir para os EUA em 1941, tendo começado

a colaborar com Delbrück em Cold Spring Harbor. Quando, em 1943, a eles os dois se juntou Alfred Hershey formou-se o chamado "grupo do fago" que iria procurar esclarecer os mistérios ligados à replicação dos bacteriófagos.

A importância deste grupo ficou a dever-se, em grande parte à personalidade carismática de Delbrück, aos seus métodos revolucionários de trabalho e à sua forte convicção de que os mecanismos de reprodução dos seres vivos eram os mesmos, quer se tratasse de vírus ou de animais superiores. Em breve o trabalho do grupo iria traduzir-se em realizações concretas. Luria, ao estudar a resistência das bactérias a um fago, verificou que não eram os fagos que induziam resistências: apenas seleccionavam as bactérias previamente resistentes. O tratamento matemático destes dados, realizado por Delbrück, permitiu, pela primeira vez, calcular taxas de mutação, que constituíram uma informação essencial para uma análise genética. Mas esta experiência demonstrou, sobretudo, a origem mutacional das estirpes resistentes e a importância da selecção na evolução dos seres vivos. Constituiu, assim, uma importante vitória do *darwinismo* que, a partir daí, ficou definitivamente ligado à biologia molecular.

Mas a realização mais importante do "grupo do fago" foi conseguida em 1952 por Alfred Hershey e Martha Chase numa série de experiências em que, pela primeira vez em biologia, foi utilizada a marcação de moléculas com substâncias radioactivas. Em trabalhos realizados anteriormente tinha ficado claro que o bacteriófago era constituído por um invólucro proteico que continha ADN no seu interior. Depois de marcados alternadamente com ^{35}S (que se incorpora nas moléculas proteicas) ou com ^{32}P (que se integra no ADN), os bacteriófagos eram depois adicionados a culturas bacterianas. Todos os resultados demonstraram que o ADN marcado com ^{32}P era introduzido, digamos mesmo, injectado para dentro das bactérias, onde se replicava e dava origem a novos bacteriófagos. Por sua vez, as proteínas marcadas com ^{35}S permaneciam fora das bactérias. Ficava assim demonstrado que o ADN era o material genético e que as proteínas apenas desempenhavam, neste caso, um papel de invólucro estrutural.

Estes resultados foram então apresentados como a primeira prova do papel genético desempenhado pelo ADN. Mas a verdade é que oito anos antes, Avery, utilizando métodos diferentes, tinha chegado à mesma conclusão. E se, na altura, Avery fora criticado pela interpretação pouco rigorosa que tinha feito de alguns resultados, muito mais razões haveria para questionar a falta de rigor de Hershey e Chase. O problema é que, durante esses oito anos, outros dados se tinham acumulado e, a pouco e pouco, os resultados apresentados por Avery começavam a pesar no espírito dos investigadores. Foi assim que, entre 1944 e 1952, a

comunidade científica foi sendo preparada para aquilo a que Thomas Kuhn, na "Estrutura das Revoluções Científicas", iria chamar mais tarde uma "conversão". A disparidade com que os geneticistas trataram Avery, por um lado, e Hershey e Chase, por outro, apenas demonstra que uma experiência científica não vale por si só, mas somente quando integrada numa rede complexa em que intervêm factores culturais, psicológicos e sociais.

No início dos anos 50, antes mesmo dos trabalhos de Hershey e Chase serem publicados, já alguns investigadores se interessavam pelo ADN, procurando conhecer melhor a sua composição e tentando desvendar os mecanismos pelos quais, a informação armazenada em estruturas moleculares relativamente simples, se poderia descodificar e exprimir numa enorme variedade de caracteres hereditários. Estava a entrar-se na última fase duma história que durou exactamente 53 anos, de 1900 a 1953. Mas, a partir daí, o papel principal iria pertencer a dois cientistas a quem coube a descoberta do modelo conceptual – a dupla hélice – que abriu as portas à genética moderna: James Watson e Francis Crick.

Watson, nascido em 1928, tinha sido um aluno brilhante. Depois de se licenciar em biologia defendeu tese acerca dos "efeitos dos raios X no desenvolvimento dos bacteriófagos", sob a orientação de Salvador Luria. Corria o ano de 1951 e já nessa altura o "grupo do fago", a que Luria pertencia, começava a acreditar que o ADN tinha um papel fundamental na replicação dos bacteriófagos. Enviado com uma bolsa para Copenhaga, foi um contacto com Maurice Wilkins que fez mudar o seu destino. Wilkins estudava, no King's College, o efeito do ADN sobre a difracção dos raios X e Watson terá ficado convencido da superioridade das técnicas de cristalografia em relação aos métodos bioquímicos convencionais, para tentar compreender o funcionamento dos genes. Conseguiu então que os patrocinadores da bolsa aprovassem a sua transferência para o laboratório Cavendish, em Cambridge, que era dirigido por Max Perutz, onde propunha dedicar-se à investigação cristalográfica. Foi aí que conheceu Francis Crick.

Mais velho 12 anos do que Watson, Crick tinha feito a sua licenciatura em física. Após a leitura do livro de Schrödinger, "*What is Life?*" desviou os seus interesses para a biologia e, ao contrário da maioria dos cientistas da época, acreditava firmemente que era no ADN que se escondiam os segredos da genética. Na altura, já com 35 anos, estava ainda a trabalhar na tese de doutoramento.

Dotados de grande inteligência e de uma enorme ambição, Watson e Crick rapidamente estabeleceram uma estreita relação que se fundamentava não apenas numa clara empatia pessoal, mas também num interesse comum: a estrutura do ADN. Durante longas horas discutiam o tema, nem sempre de forma pacífica, procurando abrir pistas e decifrar

enigmas. E, à medida que o tempo ia passando, crescia neles a convicção de que o "objectivo ADN" estava ao seu alcance. Mas era indispensável andar depressa porque outros competidores de peso estavam na corrida: Linus Pauling do outro lado do Atlântico, no Cal Tech*; Maurice Wilkins e Rosalind Franklin ali ao pé, no King's College.

Linus Pauling – Prémio Nobel da Química em 1954, Prémio Nobel da Paz em 1962, olhado com suspeição pelo *mccarthysmo* – foi uma das figuras mais brilhantes do século XX. Foi ele que, adaptando os conceitos da mecânica quântica ao estudo das moléculas, mostrou que era possível prever as ligações químicas a partir da estrutura electrónica dos átomos. Juntando a isto os dados obtidos pelos estudos cristalográficos, estabeleceu um conjunto de regras simples que permitiam "adivinhar" a estrutura espacial das moléculas. Por isso a ele se ficaram a dever aqueles sugestivos objectos constituídos por agregados de esferas de várias cores que povoam as páginas dos modernos tratados de biologia.

Mas Pauling também percebeu a importância das ligações fracas, ou ligações hidrogénicas, na formação das estruturas biológicas. Funcionando como "botões de mola", estas ligações iónicas permitem uma adesão precisa, firme e ao mesmo tempo lábil das moléculas, desempenhando assim um papel estabilizador nas estruturas tridimensionais das proteínas. Através delas tornou-se possível compreender as interacções entre as macromoléculas, nas quais assenta a estrutura e o funcionamento dos seres vivos. Foi assim que, em 1951, Pauling descreveu, pela primeira vez, a estrutura helicoidal de certas cadeias polipeptídicas – nomeadamente a "hélice alfa" – que daí para a frente passaria a estar sempre presente na imaginação dos biólogos moleculares.

Em Inglaterra, a pesquisa sobre o ADN era, segundo Watson, "propriedade privada" do físico Maurice Wilkins do King's College, que utilizava a difracção pelos raios X. Esta técnica, inventada em 1912 por Max van Laue e desenvolvida no laboratório Cavendish por Lawrence Bragg e seu pai William Bragg*, permitia estudar a configuração tridimensional das macromoléculas biológicas, através de imagens fotográficas obtidas quando um cristal da substância era exposto a um feixe de raios X. Wilkins tinha como assistente Rosalind Franklin (a quem à sucapa todos tratavam por Rosy), cristalógrafa competente, cuja personalidade complicada era fonte de permanentes conflitos.

Watson e Crick estavam, naturalmente, a par do que se passava no Cal Tech e no King's College. Conheciam, além disso, os trabalhos que Chargaff realizara na Universidade de Columbia, embora, na altura, não se percebesse qual poderia ser a sua utilidade. Chargaff tinha analisado

* Abreviatura de California Institute of Technology

* Ambos laureados com o Prémio Nobel da Física em 1915.

diversas amostras de ADN, tendo verificado que as quantidades das bases aminadas variavam com as espécies mas que, no mesmo organismo, a quantidade de adenina era sempre igual à de timina e a quantidade de guanina era sempre igual à de citosina. Este dado iria ter, mais tarde, uma influência decisiva no esclarecimento da estrutura do ADN.

Não deixa de ser bizarro que Watson e Crick nunca tenham feito qualquer experiência que envolvesse a molécula de ADN. O seu método de trabalho assentava, como já foi dito, em longas discussões teóricas, durante as quais tentavam ultrapassar problemas e esclarecer as questões mais obscuras. Ao mesmo tempo procuravam construir, com peças metálicas talhadas á medida, estruturas tridimensionais que estivessem de acordo com os dados conhecidos. Tal como fizera Pauling, tentavam entender de que maneira é que os átomos tinham tendência para se ligar uns aos outros pois, como diria Watson, o que se impunha era construir "uma série de modelos moleculares e começar a brincar com eles" como se fossem "brinquedos das crianças da pré-primária". Mas sempre na convicção, não partilhada por outros, de que a estrutura do ADN era uma hélice e que, antes de pensar em modelos complexos, era necessário pôr à prova as soluções mais simples.

Como é sabido, Watson e Crick acabariam por encontrar a solução correcta. Mas pelo meio ficaria um incidente marcado pela falta de "fair play" que os tornaria alvo de muitas críticas. Tudo aconteceu quando Wilkins, talvez ferido com a agressividade de Rosy, revelou a Watson dados recentes obtidos no King's College e que eram favoráveis a uma nova forma tridimensional do ADN. Tratava-se de uma imagem de difracção a que tinham chamado "estrutura B" que, além de ser "inacreditavelmente" mais simples do que a anterior (estrutura A), só poderia corresponder a uma estrutura helicoidal. Além disso, a observação desta nova imagem obtida com os raios X, permitia, através de cálculos relativamente rápidos, obter alguns dados essenciais acerca da molécula. Mas Wilkins forneceu ainda mais uma informação: Rosy estava agora convencida de que as bases aminadas se encontravam no centro da estrutura molecular, envolvidas por um esqueleto exterior "açúcar-fosfato".

Watson ficou excitadíssimo com estas revelações e começou imediatamente a trabalhar no novo modelo. Havia que encomendar a um mecânico de Cavendish peças metálicas das purinas e das pirimidinas, assim como dos átomos de fósforo, e aguardar pela sua montagem. Nessa altura não era ainda possível saber se o ADN tinha duas se três cadeias, mas Watson, apesar das reservas de Crick, decidiu começar a "jogar" com modelos de duas cadeias.

Passados poucos dias tinham já construído uma configuração estereoquímica para a molécula que estava de acordo com aquilo que

tinham imaginado. Mas o que então ninguém sabia é que também já dispunham de dados pormenorizados acerca de toda a investigação que estava a ser feita por Rosy. Inadvertidamente, Max Perutz, director de Cavendish, tinha-lhes facultado parte do relatório de uma comissão, de que ele próprio fazia parte, encarregada de avaliar as actividades do laboratório onde Rosy trabalhava. A utilização abusiva desta informação, que não tinha sido ainda divulgada e a que tiveram acesso de uma forma confidencial, constituiu uma marca eticamente negativa do trabalho de Watson e Crick.

Um problema continuava, contudo, por resolver: o emparelhamento das bases. Pensava-se nessa altura que as bases idênticas emparelhavam entre si (adenina com adenina, timina com timina, etc.) e se uniam por ligações hidrogénio. Mas sendo assim, e uma vez que as purinas e as pirimidinas tinham formas tautoméricas diferentes, o esqueleto da estrutura helicoidal ficaria deformado para dentro ou para fora de acordo com os pares de bases que, em cada passo da hélice, estivessem no centro. Foi Jerry Donohue – cristalógrafo americano que trabalhara no Cal Tech com Linus Pauling – que, ao notar que as formas tautoméricas com que Watson estava a trabalhar eram incorrectas, lhe chamou a atenção para um aspecto que se revelaria fundamental: o par guanina-citosina tinha uma forma espacial idêntica ao par adenina-timina. Por isso o emparelhamento teria sempre de ser feito entre estes pares de bases e não entre outros. As peças do "puzzle" começavam a encaixar umas nas outras e permitiam compreender os dados obtidos por Chargaff que, na altura em que tinham sido divulgados, pareciam não fazer qualquer sentido. Agora tornava-se claro porque é que as quantidades de adenina e de timina tinham de ser iguais, da mesma forma que iguais tinham de ser as quantidades de guanina e de citosina.

Watson e Crick estavam assim à beira de esclarecer um dos problemas mais importantes da biologia. Sem uma única experiência laboratorial, recorrendo apenas a modelos conceptuais, tinham encontrado o modelo de uma dupla hélice que era forçoso que fosse assim porque, como diria Watson, "uma estrutura tão bonita tinha pura e simplesmente de existir". A 25 de Abril de 1953 a *Nature* publicava um artigo, com pouco mais de uma página, intitulado "Molecular structure of nucleic acids", no qual uma frase pré-monitória anunciava todo um programa posterior de investigação genética: *"It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggest a possible copying mechanism for the genetic material"*.

Nesse mesmo ano o mundo assistia à coroação da Rainha Isabel II e à conquista do Everest. Mas só um jornal britânico – o *News Chronicle* – se referia à dupla hélice num artigo intitulado "Nearer secret of life".

Watson, Crick e Wilkins receberiam o Prémio Nobel em 1962. Rosalind Franklin, cuja contribuição fôra fundamental para este feliz desfecho, não estava presente: tinha falecido em 1958, aos 37 anos, com um cancro do ovário.

Passados 50 anos, algumas consequências desta descoberta são agora bem visíveis. A ciência, ao mesmo tempo que tem tentado desvendar os mistérios da reprodução e da hereditariedade, fez também reacender velhos receios e temores. E o Homem parece à beira de se apoderar, mais uma vez, de atributos que eram pertença exclusiva das divindades: depois de dominar o fogo e de aprender a voar, prepara-se agora para controlar a própria origem da vida.

Ora, sempre que coisas destas acontecem, renascem os mitos cuja presença é uma constante no nosso inconsciente colectivo. Quer sob a forma de andróginos-cortados-ao-meio por Zeus, de Prometeu agrilhado, de expulsão do Paraíso ou de caos poliglótico de Babel, ressurgem de novo as imagens simbólicas que dão conteúdo e sentido ético à vida e à acção dos homens.

Mas, mais do que rezear o castigo dos deuses, há que ter presente o risco de provocar roturas nos equilíbrios que estão subjacentes à própria natureza das coisas. E, em vez de condenar a ciência e a tecnologia, alimentando temores irracionais, é altura de recuperar e reciclar os velhos mitos, dando-lhes o significado que hoje têm, como equivalentes arcaicos que são, de um debate ético que é preciso desenvolver e aprofundar.

Bibliografia consultada

- Gorny, P. L'Aventure de la Medicine. JClattés, 1991
Jacob, La Logic du vivant. Gallimard, 1976
Lambert, G. La Légende des Gènes. Dunod, Paris, 2003
Malterre, A. Apprenti-sorcier, Homme-Dieu? *In* Éthique et Génétique. L'Harmattan, 2000
Morange, M. Histoire de la Biologie Moléculaire. La Découverte/Poche 1994
Olby, R. Quiet debut for the double helix. *Nature* 2003; 421: 402
Watson, J. A dupla hélice. Gradiva, 2003