

## CONTROVÉRSIAS SOBRE O CONCEITO DE GENE E SUAS IMPLICAÇÕES PARA O ENSINO DE GENÉTICA

### CONTROVERSIES ABOUT THE GENE CONCEPT AND ITS IMPACT ON THE TEACHING OF GENETICS

Charbel Niño El-Hani<sup>1</sup>

1. Professor Adjunto. Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, Brasil. Programa de Pós-Graduação em Ensino, Filosofia e História das Ciências, UFBA/UEFS. Programa de Pós-Graduação em Ecologia e Biomonitoramento, UFBA. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, UFBA. Bolsista de produtividade em pesquisa, CNPq.

#### Resumo

Desafios ao conceito de gene têm mostrado a dificuldade de manter o conceito molecular clássico, em que um gene é entendido como um segmento de DNA que codifica um produto funcional (polipeptídeo ou RNA). As principais dificuldades estão relacionadas à superposição da idéia mendeliana do gene como 'unidade': a interpretação de genes como unidades estruturais e/ou funcionais no genoma é desafiada por evidências mostrando a complexidade e diversidade da organização genômica. A idéia de unidade pode ser eliminada, tratando-se genes como conjuntos de domínios (éxons, íntrons, promotores etc.) no DNA. Pode-se ainda demarcar diferentes conceitos de gene, aplicáveis em diferentes campos do conhecimento. Mesmo com a crise do conceito de gene, ainda predomina no ensino de biologia o conceito molecular clássico. Este artigo busca contribuir para uma abordagem mais crítica do conceito de gene no ensino de biologia.

**Palavras-chave:** Gene, Conceito molecular clássico, Unidade genética, Ensino de Biologia, Ensino de genética.

#### Abstract

Challenges to the gene concept have shown the difficulty of preserving the classical molecular concept, according to which a gene is a stretch of DNA encoding a functional product (polypeptide or RNA). The main difficulties are related to the overlaying of the Mendelian idea of the gene as a 'unit': the interpretation of genes as structural and/or functional units in the genome is challenged by evidences showing the complexity and diversity of genomic organization. The idea of unit can be eliminated by treating genes as sets of domains (exons, introns, promoters, etc.) in DNA. We can also demarcate different gene concepts, applicable to different fields of knowledge. But even with the crisis of the gene concept, in biology teaching the classical molecular concept still prevails. This paper intends to contribute to a more critical appraisal of the gene concept in biology teaching.

**Keywords:** Gene, Classical molecular concept, Genetic unit, Biology teaching, Genetics teaching.

#### INTRODUÇÃO

O conceito de gene foi certamente um dos marcos da história da ciência no século XX. Entretanto, na virada para o século XXI, o futuro deste conceito não parece promissor, ao menos para alguns autores. Nas últimas três décadas, uma série de fenômenos colocou desafios importantes para o conceito de gene, como os genes interrompidos (*split genes*), o *splicing* alternativo, os transposons, os genes superpostos e nidados (*nested genes*), a edição de mRNA etc. (Para revisões, ver, p. ex., Falk, 1986; Portin, 1993; Griffiths & Neumann-Held, 1999; Keller, 2000; Fogle, 1990, 2001). Avanços recentes na biologia molecular e genômica estão

trazendo à tona, por sua vez, todo um novo leque de problemas. Sintomaticamente, dúvidas sobre o estatuto do conceito de gene não se limitam aos filósofos da biologia, mas são também encontradas em artigos empíricos na própria biologia molecular (indicando, possivelmente, uma crise de ‘ciência normal’. Kuhn [1970]1996).

Keller (2000) chega a sugerir que talvez tenha chegado o tempo de forjar novas palavras e deixar o conceito de gene de lado. Outros filósofos e cientistas vêem um futuro mais brilhante para o conceito de gene. Falk, por exemplo, assume uma posição mais otimista: embora admita que o gene é um conceito ‘em tensão’ (Falk, 2000), ele busca maneiras de ‘salvá-lo’ (Falk, 2001). Hall (2001) também se mostra otimista, argumentando que, apesar dos obituários publicados, o gene não está morto, mas vivo e saudável, embora ‘orfão’, ‘desabrigado’, e buscando um porto do qual possa lançar-se no curso de sua casa ‘natural’, a célula, como unidade morfogenética fundamental. A própria Keller (2005), em artigo recente, reexamina suas idéias à luz de desenvolvimentos na biologia molecular, genômica e áreas correlatas desde a publicação de *O Século do Gene* e assume uma posição mais otimista em relação ao conceito de gene.

Diante da crise do conceito de gene, o que devemos fazer no ensino de biologia? Quais são as conseqüências desta crise para o ensino a respeito de genes? Neste artigo, pretendo tratar (i) dos problemas enfrentados pelo conceito de gene, (ii) de alguns caminhos que têm sido tomados para abordá-los, e (iii) de algumas implicações para o ensino de biologia e, em particular, de genética.

#### **ALGUNS COMENTÁRIOS HISTÓRICOS SOBRE O CONCEITO DE GENE**

O termo ‘gene’ foi criado em 1909 pelo geneticista dinamarquês W. L. Johannsen, numa tentativa de distinguir entre duas idéias misturadas no termo ‘*unit-character*’, então largamente utilizado: as idéias de (i) um caráter manifesto de um organismo que se comporta como uma unidade indivisível de herança mendeliana e, por implicação, (ii) algo na célula germinativa que produz o caráter manifesto (Falk, 1986). Isso resultou do sucesso de Johannsen em explicar a diferença entre o potencial para uma característica e a própria característica, graças a dois outros conceitos introduzidos por ele, ‘genótipo’ e ‘fenótipo’.

Nos primeiros dias da genética, o ‘gene’ era freqüentemente tratado como um conceito abstrato útil para exprimir regularidades na transmissão de características fenotípicas, mas sem um correlato material claro. Ou seja, uma visão instrumentalista sobre o conceito de gene predominava (Falk, 1986). Mendel ([1866]1966) tratava seus ‘fatores’ de uma maneira instrumentalista, apenas como unidades de cálculo em seus cruzamentos. O próprio Johannsen tinha idéia similar sobre o termo ‘gene’. Mas, a despeito desta posição instrumentalista, uma visão material do gene terminou por prevalecer no século XX, principalmente após a construção do modelo da dupla hélice de DNA por Watson e Crick.

Herman J. Muller foi um dos principais defensores da idéia de que genes eram unidades materiais. Para Muller (1922, citado por Falk 1986), genes existiam como “partículas ultra-microscópicas” nos cromossomos e, portanto, o conceito de gene não deveria ser tratado como “um conceito puramente idealista, divorciado das coisas reais” (Muller 1947, citado por Falk 1986). Esta visão realista pavimentou o caminho para as investigações sobre a natureza e função do material genético.

Uma visão do genótipo como ‘saco de feijões’ (*bean-bag view*) predominou na genética clássica, sendo cada gene tratado como se fosse independente em suas ações e quanto aos efeitos da seleção. O gene foi entendido inicialmente como uma unidade de função, de mutação e de recombinação (Mayr 1982). Mas foi eventualmente demonstrado que genes não são unidades nem de recombinação nem de mutação. Assim, terminou por prevalecer a idéia de que o gene seria uma unidade de função.

O modelo da estrutura do DNA proposto por Watson e Crick em 1953 propiciou uma

compreensão físico-química de todo o conjunto de requisitos para o gene material estabelecidos pela genética clássica: ele explicou a natureza da seqüência linear dos genes; sugeriu um mecanismo para a exata replicação dos genes (bem como para a síntese de RNA a partir de DNA); explicou quimicamente a natureza das mutações; e mostrou como mutação, recombinação e função são fenômenos separáveis no nível molecular. O modelo da dupla hélice implicou o triunfo da visão realista sobre a visão instrumentalista do gene, consolidando a idéia de que o DNA é a base material da herança. Ele foi ainda a base para a construção do chamado ‘conceito molecular clássico do gene’, de acordo com o qual *um gene é uma seqüência de DNA que codifica um produto funcional, seja uma cadeia polipeptídica ou uma molécula de RNA.*

Após a proposta do modelo da dupla hélice e a emergência da biologia molecular, o gene passou a ser tratado também como uma unidade estrutural. Finalmente, a introdução de um vocabulário informacional na biologia molecular e genética resultou na chamada ‘falação da informação’ (*information talk*), com o largo uso de expressões como ‘informação genética’, ‘código genético’, ‘tradução’, ‘transcrição’, ‘sinalização’ etc. Genes passaram então a ser vistos também como unidades informacionais.<sup>1</sup>

A compreensão mendeliana dos genes como *unidades* foi ‘atualizada’, por assim dizer, no conceito molecular clássico do gene. A idéia mendeliana de unidade foi superposta à compreensão molecular do que é um gene (Fogle 1990). Esta superposição se torna particularmente evidente quando consideramos a evolução da hipótese ‘um gene-uma enzima’, desde sua proposição inicial por Beadle e Tatum, até a hipótese ‘um gene-um polipeptídeo ou RNA’.

Para Fogle (1990), foi a tentativa de preservar a idéia de genes como unidades de estrutura e/ou função (ou, ainda, de informação) que levou aos dois aspectos principais da crise do conceito de gene, agora largamente reconhecida (ver, p.ex., Falk 1986, 2001; Fogle 1990, 2000; Griffiths & Neumann-Held 1999; Keller 2000; Beurton et al. 2000; Neumann-Held 2001; Hall 2001; Moss 2001, 2003): (1) a proliferação de significados atribuídos ao termo ‘gene’ e (2) a dificuldade de acomodar a complexidade e diversidade da arquitetura genética, principalmente no conceito molecular clássico.

Inicialmente, o gene molecular tinha uma estrutura bem definida, com começo e fim facilmente determináveis, uma função singular e uma mecânica facilmente compreensível. Estas foram as características que permitiram a atualização do modelo mendeliano de herança particulada e da idéia relacionada do gene como unidade no conceito molecular clássico. O gene molecular era “... uma extensão da entidade particulada arranjada em cromossomos” e podia ser retratado como “... um conjunto de instruções organizadas de maneira linear que davam origem à expressão fenotípica” (Fogle 1990, p. 352). Esta compreensão do gene também está claramente relacionada com a concepção informacional: genes podiam ser vistos, nestes termos, como unidades materiais de informação definidas por uma seqüência particular de nucleotídeos.

As primeiras dificuldades enfrentadas pelo conceito molecular clássico foram facilmente assimiladas. Por exemplo, as descobertas de que alguns segmentos de DNA são transcritos, mas não traduzidos (genes de rRNAs, tRNAs etc.), e outros não são sequer transcritos, apesar de guardarem grande semelhanças com regiões transcritas (‘pseudogenes’), não pareceram afetar, a princípio, aquele conceito. Foi igualmente fácil ajustar a compreensão da estrutura e função gênicas para acomodar a descoberta de que proteínas podem ser compostas por vários polipeptídeos de origem genética independente. Similarmente, não houve dificuldade

---

<sup>1</sup> ‘Informação’ na biologia molecular terminou por significar somente informação seqüencial no DNA ou em proteínas (Sarkar 1998), mas é controverso se esta pode ser considerada uma compreensão apropriada de informação. El-Hani, Queiroz e Emmeche (2005) criticam a interpretação da informação genética como informação seqüencial no DNA, desenvolvendo uma visão na qual ela não é entendida como algo que o DNA porta ou carrega, mas como um processo por meio do qual um gene pode ter efeitos sobre seus intérpretes, as células.

na extensão do conceito de gene para acomodar a diferença entre genes estruturais e regulatórios (ver Keller, 2000).

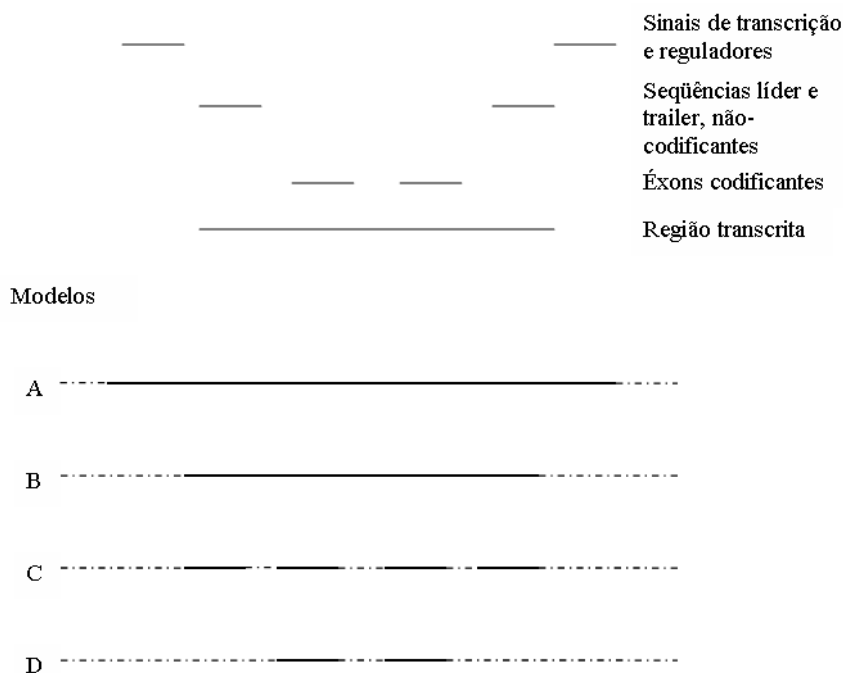
### COMO O CONCEITO DE GENE SE TORNOU UM PROBLEMA: POR QUE O GENE NÃO É UMA UNIDADE ESTRUTURAL?

À medida que foi aumentando nosso conhecimento sobre o material genético, principalmente de eucariotos, a estrutura e os limites dos genes moleculares foram tornando-se cada vez menos claros. Os problemas com a visão do gene como unidade estrutural tiveram início quando Jacob e Monod (1961) propuseram o modelo do operon (Falk, 1986; Fogle, 1990; Keller, 2000). Neste modelo, uma novidade foi a distinção entre genes estruturais e regulatórios. Mas, como a regulação envolvia a síntese de proteínas e não havia, portanto, maiores dificuldades em tratar genes regulatórios como unidades estruturais e funcionais, isso não chegou de fato a desafiar o conceito molecular clássico. Um problema mais importante é o de que, no operon *lac*, por exemplo, os três genes estruturais e o gene regulador podem ser vistos como uma mensagem unitária. Não era claro, no modelo do operon, como identificar as unidades envolvidas: a unidade consiste do conjunto de genes estruturais e regulatórios que atuam em conjunto, ou cada gene deve ser tratado, individualmente, como uma unidade? O modelo do operon abriga problemas ainda mais difíceis, como o do estatuto ontológico das regiões operadora e promotora (Falk, 1986; Fogle, 1990; Keller, 2000). Estas regiões têm funções, são herdáveis, sofrem mutações e influenciam o fenótipo, mas, apesar de compartilharem tantas propriedades com as unidades genéticas, não são consideradas genes. A razão reside apenas no fato de que elas não são transcritas. Assim, elas foram chamadas de ‘região’ operadora e ‘sítio’ promotor. Começava ali a expansão do ‘zoológico’ de entidades genéticas (Falk, 1986, p. 164), que viria a tornar-se um problema cada vez mais grave em nosso conhecimento sobre o genoma. Em particular, como se poderia justificar o sistema diádico de ‘unidades’ (genes) e ‘não-unidades’ (sítios funcionais não-transcritos, DNA repetitivo etc.) diante do compartilhamento de tantas propriedades por estas duas categorias?

Fogle (1990) examinou quatro modelos possíveis do gene como unidade estrutural (Figura 1). O modelo A inclui a região transcrita e todas as seqüências vizinhas que têm alguma influência detectável sobre sua expressão. O modelo B é limitado à região transcrita. O modelo C inclui apenas o conjunto de éxons derivados de um transcrito primário. O modelo D se limita aos éxons codificantes de um transcrito primário, excluindo seqüências não-codificantes, como seqüências líder, por exemplo.

O modelo A é o mais inclusivo, incorporando todas as seqüências *cis*-atuantes que influenciam a transcrição (promotores, *enhancers*, terminadores etc.). Este modelo tem a vantagem de romper com a distinção arbitrária entre unidades e não-unidades no genoma. No entanto, os problemas que enfrenta superam esta vantagem. A maioria destes problemas está relacionada ao fato de que *há muitos tipos diferentes de elementos regulatórios, que operam, em geral, em combinações complexas e variadas*. Há seqüências *cis*-atuantes que influenciam a transcrição independentemente de sua distância das seqüências codificantes, como *enhancers* e silenciadores, tornando difícil demarcar empiricamente os limites de um gene. Há seqüências que afetam simultaneamente a expressão de diferentes genes. Há até mesmo seqüências que não são específicas, influenciando qualquer promotor compatível dentro de seu alcance. Assim, o modelo A leva a uma considerável sobreposição de genes que dependem das mesmas seqüências regulatórias, criando dificuldades para a idéia de que um gene é uma unidade estrutural. Além disso, para incluir uma seqüência *cis*-atuante em um gene, basta demonstrar que ela modula a transcrição. Mas, se considerarmos, por exemplo, efeitos de posição nos quais um rearranjo do material genético termina por situar um gene próximo a uma região heterocromática, o modelo A demandará que incluamos uma parte muito grande do cromossomo dentro do gene. Afinal, é provável que a expressão do gene seja significativamente afetada por sua posição. Tomados em

conjunto, estes problemas, entre muitos outros (ver Fogle, 1990), sugerem que um modelo de gene estrutural completamente inclusivo deve ser abandonado.



**Figura 1. Modelos estruturais para um gene que codifica proteínas (Fogle, 1990). As linhas cheias representam as áreas incluídas em cada modelo.**

No modelo B, os limites estruturais do gene são definidos pelo processo de transcrição. Este modelo tem as vantagens de basear-se no limite claro que a transcrição, em princípio, parece estabelecer e de comportar uma relação interessante entre uma unidade de transcrição e as seqüências necessárias para produzir um polipeptídeo. Contudo, ele é desafiado pela existência de genes interrompidos e pelo *splicing* alternativo. Genes interrompidos contêm regiões codificantes (éxons) e não-codificantes (íntrons), sendo estas últimas retiradas durante o *splicing* e os éxons, combinados para formar mRNA maduro. Neste caso, as seqüências transcritas em RNA não são as mesmas posteriormente traduzidas em proteínas. A situação se torna ainda pior quando consideramos a diversidade de padrões de *splicing* de um mesmo transcrito primário (*splicing* alternativo). Este fenômeno torna difícil sustentar toda a idéia de que genes seriam unidades (estruturais e/ou funcionais), porque torna possível a síntese de vários produtos gênicos a partir da mesma seqüência de DNA. Diante destes fenômenos, o modelo B também fracassa. Uma solução possível é propor que as unidades no genoma são, na verdade, de tamanho menor, como propõe o modelo C.

Neste modelo, éxons são tratados como unidades estruturais no genoma e a idéia de que um gene é uma unidade pode ser salva mediante a redefinição de genes como éxons ou conjuntos de éxons que compartilham um transcrito comum. Contudo, este modelo se depara com o problema de que há padrões de *splicing* que resultam em transcritos que diferem uns dos outros pela presença ou ausência de éxons que correspondem a seqüências trailer (e.g., Henikoff & Eghtedarzadeh, 1987). O modelo C pode ser facilmente salvo, no entanto, por uma ligeira modificação, que leva ao modelo D, que inclui somente éxons codificantes. Mas o *splicing* alternativo também pode afetar a dimensão e a região codificante dos éxons (e.g., Schulz et al., 1986). As conseqüências do *splicing* alternativo são, assim, muito mais radicais do que pareceria à primeira vista, criando dificuldades também para o modelo D.

A conclusão que alcançamos, assim, é a de que nenhum dos modelos estruturais apresentados acima se sustenta. Tratando-os como o conjunto completo de modelos estruturais possíveis, o que é plausível, podemos ver por que a idéia do gene como unidade estrutural se encontra em crise. Outros desafios ao conceito de gene, decorrentes de fenômenos como genes superpostos, genes nidados (*nested genes*), edição de mRNA, *trans*-splicing, pequenas moléculas de RNA com capacidades regulatórias etc. também poderiam ser citados, mas não os discutiremos por razões de espaço (ver Griffiths & Neumann-Held, 1999; Keller, 2000, 2005; Fogle, 1990, 2001).

### COMO O CONCEITO DE GENE SE TORNOU UM PROBLEMA: POR QUE O GENE NÃO É UMA UNIDADE FUNCIONAL?

Diante das dificuldades enfrentadas pela idéia de que o gene é uma unidade estrutural, devemos investigar a alternativa de entendê-lo como unidade funcional. Para compreender a função dos genes, é preciso examinar a natureza da expressão gênica, uma vez que é somente por meio de sua expressão que um gene pode ter algum significado para uma célula. A natureza da expressão gênica mostra que a idéia do gene como unidade funcional também confronta dificuldades importantes.

O modelo clássico do gene como unidade de função (o ‘cístron’ de Benzer [1957]) é baseado na idéia de que um gene produz um único polipeptídeo, que, por sua vez, tem uma função única. Contudo, a complexidade da ação gênica torna bastante difícil sustentar a idéia de uma relação unitária entre um gene e sua função. A dependência que a ação gênica mostra em relação ao contexto celular e mesmo organizmático torna evidente que não faz sentido atribuir uma função única diretamente a um locus no DNA, sem ter na devida conta o contexto no qual ele é expresso. Mesmo se considerarmos uma única proteína codificada por um gene, será difícil sustentar a idéia de que o gene é uma unidade funcional. Afinal, muitas proteínas são multifuncionais. E a situação se torna ainda pior com o *splicing* alternativo, que permite a codificação de vários polipeptídeos por um locus no DNA.<sup>2</sup>

### O QUE É UM GENE, AFINAL?

O conhecimento sobre a organização física e a dinâmica do genoma produzido nas últimas três décadas levou ao colapso a frágil superposição dos genes mendeliano e molecular. Tornou-se claro que genes não são discretos – há genes superpostos e nidados –, nem contínuos – há íntrons dentro dos genes; eles não têm necessariamente uma localização constante – há transposons –, nem uma função claramente definida – há pseudogenes; eles não são unidades nem de função – há genes que sofrem *splicing* alternativo, genes que codificam proteínas multifuncionais, e uma forte dependência da ação gênica em relação aos contextos celular e supracelular –, nem de estrutura – há muitos tipos de seqüências *cis*-atuantes que influenciam a transcrição, genes interrompidos etc. Quando há tantos problemas com as propriedades utilizadas para definir um conceito, é bastante natural perguntar o que, afinal de contas, é a entidade que está sendo definida.

Fogle (1990, 2001) argumenta contra a manutenção do conceito do gene como unidade, seja de herança, estrutura, função e/ou informação. É a interpretação de genes como unidades

<sup>2</sup> O desafio do *splicing* alternativo poderia ser acomodado fazendo-se referência não mais a uma relação entre um gene e um polipeptídeo, mas entre um gene e muitos polipeptídeos. Mas, assim, os genes perderiam grande parte de sua especificidade e de seu poder de agência, uma vez que não são eles que ‘escolhem’ os padrões de *splicing* que serão realizados e, portanto, os polipeptídeos sintetizados. Padrões de *splicing* estão sujeitos a uma complexa dinâmica regulatória que envolve a célula como um todo (ver Keller 2000). Outra possibilidade seria considerar o mRNA maduro como o ‘verdadeiro’ gene, uma sugestão que podemos encontrar inclusive em artigos empíricos (e.g., Kampa et al. 2004). Contudo, assim genes existiriam no zigoto somente como possibilidades, não possuindo a permanência e estabilidade tipicamente atribuídas a eles e nem mesmo encontrando-se nos cromossomos e, muitas vezes, sequer no núcleo (Keller, 2000).

que não pode ser reconciliada com o conhecimento atual sobre a organização estrutural e funcional dos genomas. Uma porta se abre, assim, para uma tentativa de salvar o conceito de gene, em vez de abandoná-lo, como propôs Keller (2000. Mas *cf.* Keller, 2005): o gene pode ser redefinido de tal maneira que o conceito de unidade seja posto de lado. Fogle (1990) oferece uma interpretação alternativa interessante de genes como *conjuntos de domínios no DNA* (ver abaixo).

### ALGUMAS REAÇÕES AO PROBLEMA DO GENE

Com os avanços recentes na biologia molecular, genômica e proteômica, os problemas enfrentados pelo conceito de gene vêm tornando-se progressivamente mais sérios. É cada vez mais difícil entender genes como unidades, uma vez que a informação biológica opera em múltiplos níveis hierárquicos, nos quais redes complexas de interações entre os componentes são a regra, e, conseqüentemente, a compreensão da dinâmica e mesmo da estrutura gênica demanda que genes sejam situados em redes e vias informacionais complexas. Desse modo, genes devem ser entendidos de uma perspectiva sistêmica que, ao mesmo tempo em que foi produzida a partir de estratégias de pesquisa reducionistas que dominaram a biologia molecular desde sua origem, também põe em questão seus postulados centrais (Keller 2000). Sintomaticamente, esta ciência parece estar movendo-se rumo a abordagens menos reducionistas nos últimos anos, num movimento que tem sido tratado como um deslocamento do ‘reducionismo’ para a ‘biologia sistêmica’ (Ideker et al. 2001; Keller 2005).

É sintomático que dúvidas sobre o conceito de gene não estejam mais restritas a trabalhos filosóficos, mas sejam encontradas em artigos empíricos, de uma maneira que é sugestiva – se adotarmos uma perspectiva kuhniana – de uma crise do paradigma que dominou a biologia molecular desde o modelo da dupla hélice. Citaremos aqui somente dois exemplos. Wang et al. (2000), ao descreverem a origem de um determinado gene e a estrutura modular complexa de seu gene parental, afirmam que ela “... manifesta a complexidade do conceito de gene, que deve ser considerada na pesquisa genômica” (*ibid.*, p. 1924). Reconhecendo os problemas enfrentados por este conceito, eles comentam que seus achados “... podem adicionar ao conceito clássico dos genes, que foi modificado com as descobertas de operons, íntrons, genes superpostos, *splicing* alternativo, sítios múltiplos de poliadenilação, promotores complexos e genes nidados” (*ibid.*, p. 1300). Kampa et al. (2004) argumentam que suas observações “... apóiam fortemente o argumento a favor de uma reavaliação do número total de genes humanos e de um termo alternativo para ‘gene’, de modo a incluir classes novas e crescentes de transcritos de RNA no genoma humano” (*ibid.*, p. 331). Embora não sugiram que o termo ‘gene’ deva ser abandonado, eles se aproximam dessa proposta ao afirmar que “... o uso do termo ‘gene’ para identificar todas as unidades transcritas no genoma pode necessitar de reconsideração [...]. No que concerne aos esforços para enumerar todas as unidades funcionais transcritas, pode ser útil considerar o uso do termo ‘transcrito(s)’ em lugar de gene” (*ibid.*, p. 341).

Alguns autores têm buscado esclarecer a diversidade de significados do termo ‘gene’, com o objetivo de reformulá-lo. Waters, por exemplo, afirma que todas as diferentes acepções deste termo podem ser reduzidas a um único conceito, incluindo um conjunto de cláusulas em aberto: “[O] conceito fundamental [...] é aquele de um gene para uma seqüência linear em um produto em algum estágio da expressão genética” (Waters, 1994, p. 178). Ele busca assimilar desta maneira os desafios ao conceito de gene, tomando como ponto de partida o argumento de que filósofos freqüentemente confundem ambigüidades em sua aplicação com ambigüidades conceituais. Assim, ele critica a idéia de que não há genes ao nível molecular, mas somente promotores, operadores, íntrons, éxons etc. (Waters 2000. Ver discussão sobre Fogle 1990, abaixo).

Mas a proposta de Waters realmente nos faz avançar na tentativa de superar o problema do gene? Não é claro que seja este o caso. Griffiths e Neumann-Held (1999, p. 657), por exemplo, observam que, “embora a definição proposta por Waters certamente reflita o uso

corrente do termo ‘gene’, nós duvidamos que ela possa ajudar a esclarecer os problemas conceituais levantados pelo entendimento crescente da complexidade da expressão gênica”. Assumindo-se a definição de Waters, para fins do argumento, uma das conseqüências é o surgimento de vários ‘genes’ em diferentes estágios do processo de expressão. Por exemplo, toda a região de DNA transcrita pode ser tratada como um gene. Contudo, as partes da seqüência que correspondem ao mRNA maduro, ou seja, o conjunto de éxons, podem ser tratadas como genes de maneira igualmente legítima. Se uma variedade de mRNAs maduros for produzida por meio de *splicing* alternativo, então vários ‘genes’ resultarão de um ‘gene’ único. Diante destas dificuldades, entre outras, não é de fato claro em que medida a proposta de Waters poderia levar a avanços.

Griffiths e Neumann-Held (1999) propõem uma distinção entre dois conceitos de gene: o ‘gene molecular’ (ao qual a discussão acima se aplica) e o ‘gene evolutivo’. O gene molecular corresponde, a grosso modo, a uma seqüência de DNA que codifica um produto funcional. O gene evolutivo (Williams, 1996; Dawkins, 1982), por sua vez, corresponde a um segmento qualquer de DNA, começando e terminando em pontos arbitrários de um cromossomo, que compete com segmentos alelomórficos pela região do cromossomo em questão. Este conceito enfrenta um conjunto importante de problemas, que trazem dificuldades também para o selecionismo gênico, mas não temos espaço para abordá-los no presente artigo.

O gene molecular enfrenta dificuldades que resultam de uma tensão entre dois objetivos teóricos: de um lado, a identificação de genes com segmentos cromossômicos particulares; de outro, a compreensão de genes como elementos centrais na explicação do desenvolvimento de traços fenotípicos. O primeiro objetivo não pode ser alcançado, em virtude dos problemas que discutimos nas seções 3 e 4. Griffiths e Neumann-Held consideram duas respostas a estes problemas. A primeira mantém a idéia do gene como uma seqüência linear de DNA, mas abandona a de que ele teria um papel único no desenvolvimento, definindo-o, por exemplo, como “uma seqüência de DNA correspondendo a uma única ‘norma de reação’ de produtos gênicos numa variedade de condições celulares” (*ibid.*, p. 658). Esta é uma resposta ‘mais conservadora’, resultando no ‘conceito molecular contemporâneo do gene’. A segunda resposta mantém o compromisso com a idéia de que genes são unidades significativas no desenvolvimento, incorporando a eles diferentes condições epigenéticas que afetam a expressão gênica. Ela leva ao ‘conceito molecular processual do gene’ (ver tb. Neumann-Held, 2001). Neste conceito, genes não são entendidos somente como seqüências de DNA, mas como todo o processo molecular subjacente à capacidade de expressar um produto gênico particular. As anomalias enfrentadas pelo conceito molecular clássico (e também pelo contemporâneo) são assimiladas pela natureza processual daquele conceito. As dificuldades associadas ao *splicing* alternativo, por exemplo, seriam supostamente assimiladas mediante a inclusão no conceito de gene dos processos envolvidos neste fenômeno. No entanto, o conceito molecular processual tem uma série de conseqüências problemáticas (Moss, 2001). Primeiro, ele aumenta substancialmente o número de genes em eucariotos, devido ao grande número de isoformas de polipeptídeos geradas por *splicing* alternativo. Segundo, torna necessário incluir nos genes os sistemas multimoleculares responsáveis pela transcrição e pelo *splicing*, o que faria o conceito de ‘gene’ saltar para um nível superior na hierarquia biológica. Terceiro, torna difícil individuar genes, dada a extrema dependência do contexto dos processos de expressão gênica. De acordo com Moss (2001), o conceito molecular processual é vítima de uma ‘tentação inflacionária’, que leva a uma explosão de complexidade e contingência que torna impossível a construção de uma taxonomia apropriada.

Uma outra tentativa de salvar o conceito de gene é encontrada na distinção entre gene-P (o gene como determinante de fenótipos ou diferenças fenotípicas) e gene-D (o gene como recurso para o desenvolvimento), proposta por Moss (2001, 2003). Moss argumenta que genes podem ser tratados com proveito das duas maneiras, mas “... *nada de bom resulta da confusão*”

*entre as duas*” (Moss, 2001, p. 85. Ênfase no original). O gene-P exprime “... uma espécie de preformacionismo instrumental” (*ibid.*, p. 87), mostrando-se útil pelo valor epistêmico de seu poder preditivo e seu papel em alguns procedimentos explicativos da genética e biologia molecular, como aqueles envolvidos na construção e no uso de heredogramas. Genes-D são concebidos como recursos para o desenvolvimento definidos por uma seqüência molecular específica e uma capacidade funcional de servir como molde, e desempenham papel explicativo inteiramente distinto daquele dos genes-P. A confusão entre gene-D e gene-P é, para Moss, uma das fontes do determinismo genético.

Fogle (1990) argumenta que devemos abandonar o conceito clássico de unidade justaposto ao gene molecular. Em sua visão, genes devem ser entendidos como conjuntos de domínios no DNA, o que permitiria assimilar a complexidade e diversidade da arquitetura genética. A idéia básica é que, tratando-se genes como conjuntos de domínios, pode-se pôr de lado a necessidade de encontrar uma unidade única para delimitar uma região de informação genética. Por ‘domínio’, ele entende uma seqüência de nucleotídeos que pode ser distinguida de outras seqüências com base em suas propriedades estruturais e/ou atividades. Éxons, íntrons, promotores, *enhancers*, operadores etc. seriam domínios. Domínios podem ser combinados de várias maneiras para formar genes, ou, nos termos de Fogle (1990, 2000), “Conjuntos de Domínios para Transcrição Ativa”. Estes conjuntos são construídos por comunidades de pesquisadores para dar conta de propósitos teóricos e/ou empíricos em suas áreas de investigação, sendo difícil defender uma hipótese de correspondência entre estes construtos e entidades reais. Afinal, tal hipótese levaria ao mesmo conjunto de problemas enfrentados pelas idéias de que genes seriam unidades estruturais e funcionais. Conjuntos de domínios devem ser entendidos como ‘objetos epistêmicos’ (Rheinberger, 2000), entidades introduzidas por comunidades de pesquisadores como alvos de pesquisa, ou seja, como conceitos teóricos que não devem ser vistos de maneira realista, mas instrumentalista, como objetos constituídos pelo conjunto de práticas que os cientistas empregam para investigá-los empiricamente (Stotz et al., 2004).

### **ENSINANDO SOBRE GENES: O QUE FAZER?**

Embora a crise do conceito de gene seja largamente discutida na literatura filosófica e comece a ser também reconhecida na comunidade científica, ainda predomina no ensino de Biologia o conceito molecular clássico, ainda que alguns desafios a este sejam considerados no Ensino Superior. Isso não deve causar espanto, uma vez que é natural que algum tempo se passe até que desenvolvimentos que têm lugar no conhecimento científico sejam recontextualizados como parte da ciência escolar. Meu objetivo aqui não é criticar a ciência escolar por não ter em conta a crise deste conceito central no pensamento biológico, mas discutir algumas idéias sobre possíveis mudanças no ensino de biologia – e, em particular, de genética – que decorreriam desta crise.

Primeiro, é importante introduzir no ensino de biologia o reconhecimento da diversidade de conceitos de gene utilizados em diferentes áreas, atentando para a importância de delimitar os domínios de aplicação de cada conceito. A distinção entre gene-P e gene-D (Moss, 2001, 2003), em particular, pode cumprir um papel importante. Pode-se ensinar aos estudantes como diferenciar entre o uso de genes como ferramentas epistêmicas para a predição de fenótipos ou diferenças fenotípicas (gene-P) e visões mais realistas de genes como recursos, entre muitos outros, para o desenvolvimento orgânico (gene-D). É muito importante, ainda, dar atenção à necessidade de evitar confundir gene-P e gene-D, uma das fontes potenciais de visões deterministas genéticas.

Outro aspecto importante reside na discussão sobre o estatuto de ‘gene’ como conceito teórico, mostrando-se útil discutir – talvez somente no Ensino Superior – a possibilidade de uma visão instrumentalista, em contraste com visões realistas de conceitos teóricos. A variação

conceitual do termo ‘gene’ e a sugestão de Fogle (1990) de que genes podem ser entendidos como conjuntos de domínios construídos por comunidades de pesquisadores para satisfazer certas necessidades de sua investigação pode ser usadas como estudos de caso. Ao menos no Ensino Superior, pode ser interessante testar um modelo de ensino baseado na proposta de Fogle, ensinando-se aos estudantes, inicialmente, um ‘zoológico’ de domínios no DNA, tomando-se o cuidado de classificar estes domínios cuidadosamente, de acordo com sua estrutura e/ou função. Uma vez que um sistema estável de classificação e nomeação de domínios tenha sido estabelecida, poder-se-ia estudar a maneira como genes são construídos, como objetos epistêmicos, em diferentes projetos de investigação do genoma.

Algumas implicações da crise do conceito de gene têm conseqüências também para o Ensino Médio. As limitações da idéia de que genes poderiam ser unidades funcionais, por exemplo, mostram a necessidade de atribuir ao DNA o papel que ele realmente tem nos sistemas celulares, evitando uma visão gene-cêntrica (ou DNA-cêntrica). É particularmente importante ensinar que o DNA *não* é um programa de desenvolvimento, *não* é um conjunto de instruções sobre como fazer organismos a partir de seqüências nucleotídicas; que o DNA *não* controla o metabolismo celular, mas constitui uma fonte de materiais para as células e uma unidade de registro de mudanças evolutivas (*bookkeeping*), desempenhando papéis que são obviamente importantes, mas não correspondem àqueles de uma espécie de molécula ou agente mestre dos processos celulares e de desenvolvimento. Não é o DNA que *faz coisas com* a célula; antes, é a célula que *faz coisas com* o DNA. É fundamental, ainda, usar o que ensinamos aos estudantes sobre o modo como o DNA é replicado, reparado, expresso por sistemas de proteínas e RNAs para romper com as idéias de que o DNA se auto-replica, é inerentemente estável por causa de sua estrutura, controla a expressão das mensagens genéticas etc. Muitas propriedades usualmente atribuídas ao DNA na tradição da biologia molecular são, na verdade, *propriedades relacionais*, i.e., propriedades que resultam de um grande número e diversidade de interações dinâmicas entre o DNA e sistemas contendo múltiplas proteínas e RNAs (Keller, 2005).

É também uma boa idéia tratar do conhecimento sobre sistemas genômicos produzido nos últimos dez anos, uma vez que ele indica a necessidade de deixar de lado visões determinísticas, bem como a visão do genoma como um ‘saco de feijões’. Na visão sistêmica que está agora emergindo na biologia molecular e genômica, tem sido continuamente enfatizada a necessidade de compreender o genoma como um sistema interativo complexo. Consequentemente, a abordagem reducionista que foi típica da biologia molecular e genética por tantos anos, embora não tenha sido ainda superada, se encontra sob tensão. Na transição da genômica estrutural para a funcional, alguns aspectos sugestivos de uma crise do reducionismo na biologia molecular podem ser encontrados. É o caso, por exemplo, de interpretações da genômica funcional como “o desenvolvimento e a aplicação de abordagens experimentais globais (na escala do genoma ou do sistema) para avaliar a função gênica” (Hieter & Boguski, 1997, p. 601).

Por fim, o reconhecimento da complexidade da estrutura e função dos genomas demanda uma ênfase correspondente em padrões mais complexos de herança. Desse modo, fenômenos como epistasia e pleiotropia devem merecer maior atenção, bem como é preciso tratar a relação entre genes e ambiente em sua devida complexidade, destacando-se padrões multifatoriais de herança, interações não-aditivas entre fatores genéticos e ambientais, normas de reação etc. É possível, nestes termos, avançar da antiga e pouco fértil polarização entre natureza e cultura para questões mais interessantes, como as de como a natureza nos torna o tipo de seres que somos por meio da cultura e como a cultura faz o mesmo por meio da natureza, ou, dito de outra maneira, de como a natureza age via cultura e a cultura, via natureza (Ridley, 2003).

**REFERÊNCIAS:**

- Benzer, S. The elementary units of heredity, in: **The Chemical Basis of Heredity**. Baltimore: John Hopkins Press, 1957, pp. 70-93.
- Beurton, P.; Falk, R. & Rheinberger, H.-J. **The Concept of the Gene in Development and Evolution**. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- Dawkins, R. **The Extended Phenotype**. New York: Oxford University Press, 1982.
- El-Hani, C. N.; Queiroz, J. & Emmeche, C. A semiotic analysis of the genetic information system. **Semiotica** (submetido), 2005.
- Falk, R. What is a gene? **Studies in the History and Philosophy of Science** vol. 17, pp. 133-173. 1986.
- Falk, R. The Gene – A Concept in Tension, in: Beurton, P.; Falk, R. & Rheinberger, H.-J. **The Concept of the Gene in Development and Evolution**. Cambridge: Cambridge University Press, 2000, pp. 317-348.
- Falk, R. Can the norm of reaction save the gene concept? In: Singh, R.; Krimbas, C.; Paul, D. B. & Beatty, J. (Eds.). **Thinking about Evolution: Historical, Philosophical and Political Perspectives**. New York: Cambridge University Press, 2001, pp. 119-140.
- Fogle, T. Are genes units of inheritance? **Biology and Philosophy** vol. 5, pp. 349-371. 1990.
- Fogle, T. The Dissolution of Protein Coding Genes, in: Beurton, P.; Falk, R. & Rheinberger, H.-J. **The Concept of the Gene in Development and Evolution**. Cambridge: Cambridge University Press. 2000, pp. 3-25.
- Griffiths, P. E. & Neumann-Held, E. The many faces of the gene. **BioScience** vol. 49, pp. 656-662. 1999.
- Hall, B. K. The gene is not dead, merely orphaned and seeking a home. **Evolution and Development** vol. 3, pp. 225-228. 2001.
- Hanson, M. R. Protein products of incompletely edited transcripts are detected in plant mitochondria. **The Plant Cell** vol. 8, pp. 1-3. 1996.
- Henikoff, S. & Eghtedarzadeh, M. K. Conserved arrangements of nested genes at the *Drosophila Gart* locus. **Genetics** vol. 117, pp. 711-725. 1987.
- Hieter, P. & Boguski, M. Functional genomics: It's all how your read it. **Science** vol. 278, pp. 601-602. 1997.
- Ideker, T.; Galitski, T. & Hood, L. A new approach to decoding life: Systems biology. **Annual Reviews of Genomics and Human Genetics** vol. 2, pp. 343-372. 2001.
- Kampa, D.; Cheng, J.; Kapranov, P.; Yamanaka, M.; Brubaker, S.; Cawley, S.; Drenkow, J.; Piccolboni, A.; Bekiranov, S.; Helt, G.; Tammana, H. & Gingeras, T. R. Novel RNAs identified from an in-depth analysis of the transcriptome of human chromosomes 21 and 22. **Genome Research** vol. 14, pp. 331-342. 2004.
- Keller, E. F. **The Century of the Gene**. Cambridge-MA: Harvard University Press, 2000.
- Keller, E. F. The century beyond the gene. **Journal of Biosciences** vol. 30, pp. 3-10. 2005.
- Kuhn, T. S. **The Structure of Scientific Revolutions**. Chicago: The University of Chicago Press. [1970]1996.
- Jacob, F. & Monod, J. On the regulation of gene activity. **Cold Spring Harbour Symposium on Quantitative Biology** vol. 26, pp. 193-211. 1961.
- Mayr, E. **The Growth of Biological Thought: Diversity, Evolution, and Inheritance**. Cambridge-MA: Harvard University Press, 1982.
- Moss, L. Deconstructing the gene and reconstructing molecular developmental systems. In: Oyama, S.; Griffiths, P. E. & Gray (eds.), R. D. **Cycles of Contingency: Developmental Systems and Evolution**. Cambridge-MA: MIT Press, 2001. pp. 85-97.
- Moss, L. **What Genes Can't Do**. Cambridge-MA: MIT Press. 2003.

Neumann-Held, E. Let's talk about genes: The process molecular gene concept and its context. In: Oyama, S.; Griffiths, P. E. & Gray (eds.), R. D. **Cycles of Contingency: Developmental Systems and Evolution**. Cambridge-MA: MIT Press, 2001. pp. 69-84.

Portin, P. The concept of the gene: short history and present status. **Quarterly Review of Biology** vol. 56, pp. 173-223. 1993.

Rheinberger, H.-J. Gene Concepts: Fragments from the Perspective of Molecular biology. In: Beurton, P. J.; Falk, R. & Rheinberger, H.-J. (Eds.). **The Concept of the Gene in Development and Evolution**. Cambridge: Cambridge University Press. 2000.

Ridley, M. **Nature via Nurture: Genes, Experience, and What Makes Us Human**. HarperCollins. 2003.

Sarkar, S. Forty years under the central dogma. **Trends in Biochemical Sciences** Vol. 23, pp. 312-316. 1998.

Schulz, R. A.; Cherbas, L. & Cherbas, P. Alternative splicing generates two distinct *Eip28/29* gene transcripts in *Drosophila* Kc cells. **PNAS** vol. 83, pp. 9428-9432. 1986.

Stotz, K., Griffiths, P. E. & Knight, R. How biologists conceptualize genes: An empirical study. **Studies in the History and Philosophy of Biological & Biomedical Sciences** vol. 35, pp. 647-673. 2004.

Wang, W.; Zhang, J.; Alvarez, C.; Llopart, A. & Long, M. The origin of the Jingwei gene and the complex modular structure of its parental gene, Yellow Emperor, in *Drosophila melanogaster*. **Molecular Biology and Evolution** Vol. 17, pp. 1294-1301. 2000.

Waters, C. K. Genes made molecular. **Philosophy of Science** Vol. 61, pp. 163-185. 1994.

Waters, C. K. Molecules Made Biological. **Revue Internationale de Philosophie** Vol. 54, pp. 539- 564. 2000.

Williams, G. C. **Adaptation and Natural Selection**. Oxford: Oxford University Press, 1966.