



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
CAMPUS DE BAURU
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EDUCAÇÃO PARA A
CIÊNCIA

Caroline Belotto Batisteti

OS ESTUDOS DE AVERY, MACLEOD E MCCARTY E A IDÉIA DO
DNA COMO RESPONSÁVEL PELA HEREDITARIEDADE:
INTERPRETAÇÕES HISTORIOGRÁFICAS E APONTAMENTOS
PARA O ENSINO DE BIOLOGIA

BAURU

2010

Caroline Belotto Batisteti

OS ESTUDOS DE AVERY, MACLEOD E MCCARTY E A IDÉIA DO
DNA COMO RESPONSÁVEL PELA HEREDITARIEDADE:
INTERPRETAÇÕES HISTORIOGRÁFICAS E APONTAMENTOS
PARA O ENSINO DE BIOLOGIA

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Educação para a Ciência, Área de Concentração em Ensino de Ciências, Faculdade de Ciências – UNESP/Campus de Bauru, como requisito para obtenção do título de Mestre em Ensino de Ciências. Sob Orientação do Prof. Dr. João José Caluzi e Co-Orientação da Profa. Dra. Elaine Sandra Nicolini Nabuco de Araujo.

BAURU

2010

OS ESTUDOS DE AVERY, MACLEOD E MCCARTY E A IDÉIA DO
DNA COMO RESPONSÁVEL PELA HEREDITARIEDADE:
INTERPRETAÇÕES HISTORIOGRÁFICAS E APONTAMENTOS
PARA O ENSINO DE BIOLOGIA

Banca Examinadora:

Presidente: Prof. Dr. João José Caluzi

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP/Bauru

Co-Orientadora: Profa. Dra. Elaine Sandra Nicolini Nabuco de Araujo

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP/Bauru

Titular: Prof.^a Dr.^a Maria Elice Brzezinski Prestes

Instituição: Universidade de São Paulo – USP/São Paulo

Titular: Prof.^a Dr.^a Ana Maria de Andrade Caldeira

Instituição: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP/Bauru

BAURU

2010

Dedicatória

A você, PAI...

Que me surpreende e apóia cada dia mais. Nos últimos anos proporcionou-me experiências que culminaram em um amadurecimento imensurável. Hoje, pela determinação e perseverança, talvez deixe de ser a Carolzinha, e torne-me a Caroline. No entanto, independente de qualquer denominação, fato ou consequência, serei SEMPRE sua FILHA! Muito Obrigada!

Agradecimentos

A **Deus**, pela força e companheirismo incondicional.

Ao meu orientador, Prof. Dr. **João José Caluzi**, pela generosidade em compartilhar seus conhecimentos, pela colaboração, empréstimo de materiais e, auxílio às atividades e discussões sobre o andamento e normatização desta dissertação.

A minha co-orientadora, Prof^{ta}. Dra. **Elaine Sandra Nicolini Nabuco de Araujo**. Tenho que mencionar que, dentre os agradecimentos realizados, deixei para elaborar este por último. Não porque seja o mais difícil ou menos importante, pelo contrário, pois é um dos mais especiais. Em relação às questões profissionais, agradeço a Prof^{ta}. Elaine pela dedicação, competência, pelo respeito às minhas idéias, pela oportunidade de participação em publicações e eventos, pela sinceridade das palavras que rodearam nossas discussões, e pela responsabilidade com que encarou minha pesquisa. Sobre as questões pessoais, muito obrigada pela amizade sincera, pelo companheirismo e cumplicidade, pela disposição em ouvir e compartilhar minhas angustias mais tolas, e pelas lágrimas que agora rolam em minha face. Lágrimas de alegria, por ter conhecido uma pessoa tão maravilhosa, e de tristeza, pois a vida me conduziu a optar por caminhos que nos afastaram. Porém, você sempre estará comigo... pois, minhas realizações enquanto pesquisadora serão sempre norteadas pelos conhecimentos que construímos conjuntamente!

A Prof^{ta}. Dra. **Ana Maria de Andrade Caldeira** pelas contribuições de grande valia em relação aos meus trabalhos profissionais, pela amizade verdadeira, e pelos bons conselhos e pensamentos que me fizeram caminhar sempre rumo ao melhor.

Aos professores **Rudolf Hasmann, Robert Olby e Darcy de Almeida**, pela prontidão em atender meus pedidos e gentileza em responder ao questionário presente nesta dissertação.

A Prof^{ta}. Dra. **Maria Elíce Brzezinski Prestes** pela disposição em participar de minhas bancas de qualificação e defesa, pela atenção e contribuições à minha pesquisa.

Ao Prof. **Marcos**, que mesmo sem me conhecer, prontamente auxiliou-me, compartilhando seus conhecimentos e enriquecendo minha pesquisa com suas traduções.

A designer **Talita Hayata**, pelas belas ilustrações que enriqueceram minhas discussões.

A **Ana Grijo**, pela amizade e pelas várias “quebras de galhos”, que certamente me auxiliaram na produção desta dissertação e no bom desempenho de meu trabalho no Programa de Pós de Pós-Graduação. A **Djanira** pelas palavras de conforto e pelos sorrisos amigos pela manhã. A **Andressa Tallon**, pela disposição em me ajudar nas questões burocráticas e pelas diversas vezes em que me emprestou o telefone!! e A **Toninha** pelos inúmeros deliciosos cafezinhos.

*A Colega de Pós-Graduação **Mariana**, pelo apoio nas horas difíceis, fofocas, e almoços agradáveis.*

*Aos Colegas de turma de Mestrado, **Gilsara, Leandro, Wellington, André, Carol e Aline** pelo companheirismo profissional e pelas inesquecíveis horas de distração.*

*Ao tio **Ademir**, tia **Néia**, **Kellynha**, **Richard** e **Marlon**, pela torcida e força positiva!*

*A minha “bendrasta” **Rosana**, pela parceria e apoio afetivo. A minha irmã **Izabelle**, por confiar e acreditar em mim! Seja para ajudá-la a escolher uma roupa, fazer uma maquiagem, realizar as tarefas de inglês, consertar um problema do computador, ou ensiná-la o pouco que sei sobre a vida!*

*Ao meu avô **Geraldo**, pelos bons pensamentos!*

*Ao meu noivo e, praticamente esposo **Sérgio Guardiano Lima**, pelo amor, dedicação e incentivo para superação das dificuldades. Pelos esforços empregados para compreender a pouca disponibilidade de tempo e todos os momentos de stress e insegurança... que não foram poucos. Te amo.*

A CAPES, pelo apoio financeiro.

Enfim, a todos os que contribuíram diretamente ou indiretamente para a realização desta pesquisa. Meu muito Obrigada!

BATISTETI, C. B. Os estudos de Avery, MacLeod e McCarty e a idéia do DNA como responsável pela hereditariedade: interpretações historiográficas e apontamentos para o Ensino de Biologia. Dissertação (Mestrado em Educação para a Ciência). Faculdade de Ciências, UNESP – Universidade Estadual Paulista, Bauru, 2010.

RESUMO

Um dos momentos históricos interessantes no estabelecimento da Biologia Molecular diz respeito às pesquisas realizadas por Avery, MacLeod e McCarty, que indicaram que a natureza química do princípio transformante bacteriano era o DNA. A nosso ver, esse episódio pode ser explorado do ponto de vista histórico, e assim fornecer elementos relevantes para o Ensino de Ciências. Em relação à perspectiva histórica, embora os estudos de Avery e colaboradores sejam atualmente considerados referência no estabelecimento de relações entre DNA e hereditariedade, há na literatura apontamentos sobre a provável *não* aceitação imediata desses pela comunidade científica da época (1944). Assim, o objetivo da presente pesquisa foi investigar, por meio da análise de fontes primárias, como artigos, documentos e correspondências que envolvem Avery e colaboradores, os motivos para a resistência inicial aos resultados de seus trabalhos. Dentre as razões levantadas, podemos mencionar dúvidas de cunho técnico, que indicavam a presença de proteínas nos preparados utilizados por Avery e colaboradores, a suposta timidez de Avery e a idéia de sua proposta ter sido cientificamente prematura. Outra razão, que aparentemente, abrange um maior número de aspectos envolvidos no processo de construção do conhecimento em questão, refere-se à hipótese de que a idéia do DNA como responsável pela hereditariedade encontrou dificuldades em ser aceita, pois, foi produzida e apresentada inicialmente fora da área de domínio da temática de interesse, no caso, a Genética. Acerca da utilização do episódio histórico em questão no Ensino, essa se justifica, pois possibilita a observação de diversos elementos que caracterizam e estão envolvidos na produção científica, como por exemplo: implicações metodológicas, subjetividade dos indivíduos, coletividade na produção de conhecimentos, influências sociais (inimizades), impacto do periódico em que se dá uma determinada publicação, ausência/pouco intercâmbio ou até mesmo resistência de troca de informações entre áreas do conhecimento distintas e as dificuldades no rompimento com idéias prevalecentes em determinado período. Foi nessa perspectiva que sugerimos uma proposta didática, que envolve alguns fatos pontuais relacionados ao episódio histórico estudado, direcionada à formação inicial de professores de Biologia.

Palavras-chave: História da Biologia Molecular, princípio transformante, hereditariedade, DNA, Ensino de Biologia.

BATISTETI, C. B. Avery, MacLeod and McCarty's studies and the idea of DNA as responsible for heredity: historiographical interpretations and notes for the Teaching of Biology. Dissertation (Master's in Education for Science). Faculty of Science, UNESP - Universidade Estadual Paulista, Bauru, Brazil, 2010.

ABSTRACT

One of the interesting historical moment on the establishment of Molecular Biology is related to Avery, MacLeod and McCarty's research, which indicated that the chemical nature of the transforming principle in bacteria was DNA. In our view, this episode can be explored from a historical perspective, and thus provide relevant information to the Teaching of Science. Regarding the historical perspective, although Avery and his colleague's studies are now considered landmark in the establishment of relations between DNA and heredity, in literature there are notes on the probable immediate rejection of this by the scientific community of that time (1944). The objective of this research was to investigate, through analysis of primary sources such as articles, documents and correspondence involving Avery and his colleagues, the reasons for the initial resistance to the results of their work. Among the reasons raised, we can mention technical-doubt, which indicated the presence of protein in the preparations used by Avery and his colleagues, the alleged Avery's timidity and the idea of his proposal was scientifically premature. Another reason, which apparently includes a greater number of issues involved in building the knowledge in discussion, refers to the hypothesis that the idea of DNA as responsible for heredity found difficulties to be accepted, because it was produced and presented initially outside of Genetics field. As far as use of the referred historical episode in Education or in Teaching of Biology, this is justified because it enables the observation of several elements that characterize and are involved in scientific research, such as: methodological implications, the subjectivity of individuals, collective production of knowledge, social influences (hostility), the impact of the journal in which they release a specific publication, no / little exchange or even resistance to exchange information among different areas of knowledge and the difficulties in breaking with prevailing ideas in a determined period. Within this framework we suggest a didactic proposal, which involves some specific events related to the historical episode studied, directed towards the initial formation of teachers of Biology.

Keywords: History of Molecular Biology, transforming principle, heredity, DNA, Teaching of Biology.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	1
1. INTRODUÇÃO.....	5
2. HISTÓRIA E FILOSOFIA DA CIÊNCIA NO ENSINO DE CIÊNCIAS E NA FORMAÇÃO DE PROFESSORES.....	9
3. METODOLOGIA	16
3.1 A pesquisa em História da Ciência	18
4. A NATUREZA QUÍMICA DO FATOR TRANSFORMANTE.....	21
4.1 Abordagem de alguns aspectos das raízes da Biologia Molecular	21
4.2 O papel preponderante das proteínas.....	24
4.3 Os experimentos de Frederick Griffith (1877-1971)	30
4.4 Os experimentos de Oswald Theodore Avery (1877-1955); Colin Munro MacLeod (1909-1972) e Maclyn McCarty (1911-2005)	37
4.5 Análises do material transformante purificado	43
5. ACERCA DAS POSSIBILIDADES PARA A NÃO ACEITAÇÃO IMEDIATA DOS TRABALHOS DE AVERY E COLABORADORES	52
5.1 Discutindo as controvérsias para a não aceitação e sobre o possível reconhecimento dos trabalhos de Avery e colaboradores	58
6. PROPOSTA DE UTILIZAÇÃO DO EPISÓDIO HISTÓRICO ESTUDADO NOS CURSOS DE FORMAÇÃO INICIAL DE PROFESSORES DE BIOLOGIA..	79
6.1 Interpretações historiográficas sobre os resultados obtidos por Avery e Colaboradores.....	80
6.2 A Proposta.....	85
CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	93
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	97

APRESENTAÇÃO

“A introdução da dimensão histórica pode tornar o conteúdo científico mais interessante e mais compreensível exatamente por trazê-lo para mais perto do universo cognitivo não só do aluno, mas do próprio homem, que, antes de conhecer cientificamente, constrói historicamente o que conhece” (CASTRO; CAVALHO, 1992, p. 228).

Minha experiência enquanto aluna do Curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas da UNESP/Bauru, permite-me realizar ao menos duas considerações. A *primeira delas* refere-se ao caráter bastante prático desse curso, em que os alunos freqüentemente são incentivados a envolverem-se com estágios e pesquisas laboratoriais. Em meu caso, não foi diferente. No primeiro semestre do segundo ano da Universidade iniciei meu estágio no laboratório da Associação de Pais e Amigos Excepcionais - APAE/Bauru, em que realizava exames para detecção de hemoglobinopatias¹. Interessada pela área de hematologia, iniciei um estágio no *Laboratório de Imunohematologia² do doador* da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP, em que desempenhava testes de identificação sanguínea em doadores. Posteriormente, vislumbrando mais conhecimentos sobre a área, aumentei a carga horária do estágio, estendendo-o para as atividades da Agência Transfusional do Hospital Estadual de Bauru.

Após dois anos de experiência nas áreas mencionadas, comecei a desenvolver meu Trabalho de Conclusão de Curso (TCC), que dependia da utilização da estrutura, dos recursos metodológicos e dos dados de pacientes, principalmente, do *Laboratório de Imunohematologia do doador*. No entanto, um entrave burocrático impediu a permanência dos estagiários no laboratório, o que inviabilizou a continuidade da minha pesquisa, restando exatamente um ano para concluir o curso de Ciências Biológicas.

Tendo em vista que o TCC era imprescindível para a formação, procurei apoio e orientação para planejamento de um novo projeto, em algum professor responsável por disciplinas que tive afinidade durante o curso de Ciências Biológicas. Pensei então, na professora Ana Maria de Andrade Caldeira, coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Educação para a Ciência – UNESP/Bauru, e no período em que fui

¹ Hemoglobinopatias são doenças genéticas ocasionadas por defeitos em uma proteína sanguínea denominada hemoglobina.

² Refere-se ao estudo dos antígenos (substâncias presentes na membrana das hemácias) presentes nas hemácias (células sanguíneas) e dos anticorpos correspondentes presentes no plasma.

graduanda, professora das disciplinas de Psicologia da Educação, Didática da Ciência e Práticas de Ensino. Encontrei-a no feliz momento em que ela estava em reunião com o professor Dr. João José Caluzi e com a professora Dra. Elaine Sandra Nicolini Nabuco de Araujo.

Ao ouvir o relato sobre minha situação junto à professora Ana, o professor Caluzi indagou-me sobre a possibilidade de usufruir de minha experiência com hematologia, voltando-a para a História da Ciência, área em que o referido professor desenvolve pesquisas. De início demonstrei dúvida e insegurança, afinal, o que era História da Ciência?

Alguns dias depois, após poucas leituras sobre essa “desconhecida” área do conhecimento, uma indagação emergiu: Nos laboratórios, me envolvi com tecnologias de ponta, que auxiliam de forma rápida e eficaz na resolução de questões biológicas. De que forma teríamos chegado àqueles conhecimentos? Foi nesse contexto, que a citação de Castro e Carvalho (1992), exposta no início desta apresentação, enquadrou-se perfeitamente.

Relaciono a pergunta anterior a minha *segunda consideração*, que diz respeito à forma como os conteúdos científicos foram apresentados e ensinados ao longo do Curso de Ciências Biológicas que realizei. Em geral, eles não apareciam inseridos em um contexto e eram fragmentados e ministrados em diferentes disciplinas, sem que os alunos conseguissem relacioná-los. A abordagem do produto final, ou seja, aquilo que aceitamos atualmente em relação a um determinado conceito, não colaborou para o meu entendimento acerca da construção dos conhecimentos científicos e da natureza da Ciência. Foi almejando esse entendimento e conseqüente quietação de minhas dúvidas, que compreendi e olhei com “bons olhos” para a proposta inicial do professor Caluzi. Com o incentivo e apoio deste último e da professora Elaine, deixei o campo prático da Biologia e mergulhei em um campo teórico, em que procurei analisar alguns elementos históricos que circundam parte do conjunto de conhecimentos e conceitos específicos da área de hematologia.

O resultado dessa união foi expresso, inicialmente, pela investigação acerca da história e construção dos conhecimentos do sistema de grupo sanguíneo Rh (BATISTETI *et al*, 2007b), trabalho que concretizou meu TCC. Acredito ser interessante mencionar as perspectivas e percepções proporcionadas por essa pesquisa, bem como àquelas oriundas do desenvolvimento de demais trabalhos em História da Ciência, estimulados por esse primeiro.

A partir das análises do TCC percebi que as idéias que nortearam a proposta do fator Rh não estavam prontas ou surgiram de forma repentina e contaram com a participação de muitos indivíduos. Concluímos que houve várias mudanças conceituais ao longo do tempo, o que possibilitou pensar em uma Ciência dinâmica, que é norteadada pelas concepções e métodos vigentes em uma determinada época. A partir desse trabalho, em conjunto com meus orientadores, formulamos um artigo intitulado *O Sistema de Grupo Sanguíneo Rh*, que foi apresentado no *V Encontro de História e Filosofia da Biologia*. As contribuições advindas desse evento, bem como minha empolgação com as perspectivas positivas que o contato com a História da Ciência vinha me proporcionando em relação à compreensão sobre os mecanismos envolvidos na produção científica, me incentivaram a desenvolver e participar de demais pesquisas relacionadas à História da Biologia.

No trabalho Batisteti *et al* (2007a) abordamos o desenvolvimento histórico dos conceitos acerca do sistema de grupos sanguíneos ABO. Realizamos uma análise em quatro livros didáticos do Ensino Básico. Priorizamos na investigação a localização nos livros didáticos do conteúdo referente ao sistema de grupos sanguíneos ABO e a presença ou ausência de erros conceituais, bem como a contextualização histórica sobre a proposta desse sistema. Nenhum dos livros analisados apresentou referências quanto ao conjunto de estudos que conduziram à proposta do sistema de grupos sanguíneos ABO, havendo apenas uma descrição histórica superficial e sem contextualização. Em geral, o assunto era abordado em um Capítulo referente à genética, o que o descontextualiza. A forma de apresentação do conteúdo nos livros didáticos analisados pode conduzir os alunos a relacionarem o grupo sanguíneo ABO somente ao *genótipo*, deixando de enfatizar o *fenótipo* e as características imunológicas envolvidas, o que, na realidade, levou ao esclarecimento dos quatro grupos sanguíneos (A, B, AB e O).

Particpei de um trabalho oriundo da dissertação de Sérgio Guardiano Lima, em que esse autor realizou um estudo histórico sobre o desenvolvimento dos conceitos da circulação sanguínea. Em Lima *et al* (2007), foram analisados livros didáticos indicados aos professores pelo *Guia de livros didáticos* do PNLD/2008 em relação à presença ou ausência da história do conteúdo estudado. Dos 13 livros investigados, apenas 2 continham em seu conteúdo dados históricos sobre a circulação sanguínea. Em um deles a abordagem histórica era superficial, baseada em nomes e datas e apresentava erros históricos. No outro não foram identificados erros históricos e embora de forma resumida, apresentava o desenvolvimento do conceito de circulação sanguínea,

permitindo que os alunos compreendessem que o processo de construção da Ciência se dá de maneira gradual e dinâmica. Desse modo, em sua grande maioria, os livros didáticos não trazem sequer alguma informação de como este conceito foi construído ao longo do tempo.

Procurou-se também saber a relevância da História da Ciência para os professores de Ciências do Ensino Fundamental e sua aplicação em sala de aula. Em relação à pesquisa com os professores, a aplicação de um questionário, por meio de entrevista, revelou que 75% dos professores entrevistados disseram abordar a História da Ciência na maioria dos temas e 25% relataram não realizarem uma abordagem histórica dos conceitos por não terem tempo disponível, apesar de acharem sua utilização importante. Quando perguntado aos professores quanto aos livros didáticos que eles dispunham para suas aulas, 50% deles disseram utilizar um material em que a história da circulação sanguínea estava inserida. Porém, a análise dos livros didáticos mostrou que a história da circulação sanguínea aparece nesses de modo fragmentado, reducionista e memorístico.

As experiências acima descritas que relacionam Ensino e História da Ciência me estimularam a buscar questões presentes na História da Biologia que pudessem contribuir para o Ensino de Ciências. Nesse momento, iniciaram-se as discussões que me conduziram a pensar na possibilidade de realizar o mestrado, bem como na temática sobre a qual eu me debruçaria pelos próximos dois anos.

Esta apresentação mostrou, essencialmente, as mudanças significativas que ocorreram em minha vida, do ponto de vista profissional, ao longo do Curso de Graduação em Ciências Biológicas. Achei interessante trazê-las à tona, pois realmente marcaram o início do meu interesse pelas áreas de Ensino de Ciências e História da Ciência. Áreas essas, que juntas, formam a linha de pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Educação para a Ciência (UNESP/Bauru) da qual esta dissertação insere-se: *Filosofia, História e Sociologia da Ciência no Ensino de Ciências*.

Caroline Belotto Batisteti

1. INTRODUÇÃO

Dentre os conceitos abordados durante o curso de Licenciatura Plena em Ciências Biológicas e nas disciplinas de Ciências e Biologia dos Ensinos Fundamental e Médio estão àqueles referentes à Genética e Biologia Molecular³. Esses são alguns dos temas em destaque na divulgação científica e, mesmo sem um entendimento completo, termos como DNA, transgênicos, clonagem, hereditariedade e genes são familiares à população. Esses assuntos atualmente estão em evidência devido ao grande apelo social e à influência direta que exercem na vida das pessoas. Deste modo, aspectos relacionados à Biologia Molecular passaram a fazer parte da maioria dos currículos propostos para o Ensino de Ciências (XAVIER; FREIRE; MORAES, 2006).

Para o Ensino de Biologia, os Parâmetros Nacionais Curriculares para o Ensino Médio (PCNEM), apontam a necessidade da descrição do material genético em sua estrutura e composição, vinculada a uma abordagem que permita o desenvolvimento de um posicionamento criterioso em relação ao conjunto das construções e intervenções humanas no mundo. Segundo os PCNEM de Biologia:

Cabe também, nesse contexto, trabalhar com o aluno no sentido de ele perceber que a estrutura de dupla hélice do DNA é um modelo construído a partir dos conhecimentos sobre sua composição [...] não é possível tratar, no Ensino Médio, de todo o conhecimento biológico ou de todo o conhecimento tecnológico a ele associado. Mais importante é tratar esses conhecimentos de forma contextualizada, revelando como e por que foram produzidos, em que época, apresentando a história da Biologia como um movimento não linear e frequentemente contraditório (BRASIL, 2000, p.19).

No âmbito das pesquisas científicas, para o desenvolvimento da Biologia Molecular foi necessário que grupos de pesquisadores fossem muito além da simples aplicação de avançadas técnicas de engenharia genética. No entanto, os livros didáticos⁴ frequentemente apresentam o conteúdo de Biologia Molecular de forma dogmática, com representações esquemáticas de estruturas e técnicas moleculares, sem que haja uma

³ De acordo com Marília Coutinho (1998), as discussões filosóficas sobre o surgimento da Biologia Molecular normalmente giram em torno de duas idéias: uma que defende que se trata de uma revolução científica Kuhniana, e outra que descreve esse episódio como uma redução teórica: “Grosseiramente, segundo essa abordagem a velha teoria (genética mendeliana) teria sido *absorvida* pela nova teoria por meio do processo de redução teórica. Dentro dessa perspectiva, a velha teoria é um caso particular da nova, mais universal, e poderia ser deduzida desta última” (COUTINHO, 1998, p. 44-45). Com base em Fleck e Bourdieu, Coutinho propôs uma nova alternativa, que envolveu uma *diversificação disciplinar*, ou seja, uma “descontinuidade do desenvolvimento da ciência sem necessariamente ter ocorrido substituição de perspectivas teóricas” (COUTINHO, 1998, p. 45). Neste caso, a Genética e a Biologia Molecular constituem-se como disciplinas distintas.

⁴ Gostaríamos de esclarecer que, quando mencionamos “livro didático”, estamos nos referindo aos livros de Ensino Básico, enquanto que, ao mencionarmos “livro texto” estamos fazendo referência a livros direcionados ao Ensino Superior.

discussão sobre a origem e construção dos conceitos relacionados. No caso da estrutura do DNA, Hausmann, comentou que:

Pode-se afirmar que o esclarecimento da estrutura helicoidal dupla do DNA é sem dúvida a descoberta mais significativa da história da biologia: o que antes era inimaginável, um mecanismo admissível que explicasse a base material da hereditariedade, agora saltava à vista. A molécula helicoidal dupla, o duplêx de DNA, era auto-explicativa⁵! Sua estrutura era tão clara que qualquer criança poderia compreender de que forma a informação genética era armazenada: na escrita de quatro letras, as quatro bases; e como esta informação se transmitia de geração em geração: pela separação das duas fitas componentes do dúplex e subsequente síntese de novas, respectivas, fitas complementares (HAUSMANN, 2002, p. 81).

A proposta da estrutura do DNA pelo biólogo americano James Dewey Watson (1928 -) e pelo físico e bioquímico britânico Francis Harry Compton Crick (1916-2004) em 1953 foi fundamental para o desenvolvimento da Biologia Molecular. Porém, pesquisas anteriores e contemporâneas as deles, desenvolvidas por outros grupos contribuíram fortemente para que se chegasse ao modelo da dupla hélice. Em geral, isto não aparece nos livros didáticos, que apresentam a estrutura físico-química do DNA, priorizando a explicação de como a informação genética é armazenada e transmitida. De modo geral, não há uma abordagem histórica que permita compreender como o modelo do DNA aceito atualmente foi proposto.

As nossas inquietações referem-se a essa forma de abordagem do conteúdo. A saber: 1) A apresentação do modelo do DNA, desvinculada de um contexto histórico, como uma descoberta realizada por somente dois cientistas, permite que os alunos compreendam o complexo processo de construção do conhecimento científico? 2) Os professores de Ciências e Biologia que, freqüentemente, não têm o apoio do livro didático em relação à abordagem histórica, possuem habilidades para realizar aprofundamentos históricos em sua prática docente?

Partindo do pressuposto que conteúdos científicos fragmentados e descontextualizados não permitem o real entendimento da produção da Ciência, e que o professor tem a possibilidade de escolher alguns dos temas abordados durante as aulas, uma formação inicial que garanta reflexões e críticas em relação aos modelos e técnicas apresentadas é de extrema relevância (GONÇALVES; GALLIAZZI, 2004 e GIASSI; MORAES, 2008).

⁵ Não sabemos ao certo o que Hausmann quis dizer com o uso da expressão “auto-explicativa”. Aparentemente ele sugere que é possível o entendimento do mecanismo de armazenamento e de transmissão da informação genética por meio da simples observação da estrutura do DNA. No entanto, isso não ocorre, e, nesse sentido, a palavra “auto-explicativa” talvez tenha sido empregada indevidamente.

Nesse sentido, e nos referindo à primeira questão realizada, a abordagem de fatos históricos anteriores à elucidação da molécula de dupla hélice do DNA é, a nosso ver, uma estratégia didática que contribui significativamente para contextualização e entendimento do processo de construção dos conhecimentos sobre hereditariedade, Biologia Molecular, e, dinâmica da Ciência em geral. Assim, discutir sobre os estudos do médico e bacteriologista canadense Oswald Theodore Avery (1877-1955); do bacteriologista canadense Colin Munro MacLeod (1909 – 1972) e do biólogo e microbiologista americano Maclyn McCarthy (1911-2005), publicados em 1944, sobre a natureza química do princípio transformante, por exemplo, é algo interessante tendo em vista que esses autores são considerados os desencadeadores da idéia de DNA como material genético. É sobre essa perspectiva e sobre essa temática – os estudos de Avery e colaboradores sobre a natureza do princípio transformante - que essa dissertação se centra.

Cabe explicarmos o porquê dessa escolha. A despeito dos trabalhos de Avery, MacLeod e McCarty atualmente serem considerados referência no estabelecimento de relações entre DNA e hereditariedade, há na literatura apontamentos sobre a provável *não* aceitação imediata desses pela comunidade científica da época (1944). Contudo, não há esclarecimentos acerca dos motivos que conduziram a essa resistência inicial. Essas considerações constituem-se em nosso problema de pesquisa: *Tendo em vista as contribuições dos trabalhos de Avery e colaboradores na identificação da natureza química do material genético, por que eles foram, possivelmente, negligenciados inicialmente?*

Na tentativa de contribuir para o preenchimento do que, a nosso ver, constitui-se em uma lacuna histórica, bem como abordar aspectos do episódio em questão que podem ser utilizados no Ensino de Ciências, com o intuito de auxiliar na compreensão do fato em si e da natureza da Ciência, nossos objetivos são:

1. Entender, por meio da análise de fontes primárias, como artigos e correspondências que envolvem Avery, e fontes secundárias que abordam a história da Biologia Molecular, o contexto histórico geral em que os fatos em questão se deram, bem como, identificar a presença de possíveis inconsistências históricas entre eles. Com o mesmo intuito, consta também dentre nossos objetivos, a aplicação de um questionário a três autores que abordam a Biologia Molecular do ponto de vista histórico.

2. Discutir os motivos para a não aceitação imediata dos resultados de Avery e colaboradores pela comunidade científica da época, o que inclui perspectivas filosóficas.
3. Realizar uma análise das interpretações historiográficas do episódio foco do nosso estudo presentes em algumas publicações que abordam a história da Biologia Molecular e/ou conteúdos relacionados. Ressaltamos que dentre as publicações analisadas, encontram-se livros-textos utilizados na Graduação em Ciências Biológicas.
4. Tendo como base o presente estudo histórico e os resultados da análise proposta no item anterior (3), sugerir abordagens de aspectos do episódio em questão que favoreçam o entendimento acerca da natureza da Ciência e auxiliem na formação inicial de professores de Biologia.

Diante desses objetivos observamos que esta dissertação apóia-se em um tripé constituído por elementos da *História da Ciência, Filosofia da Ciência e Ensino de Ciências*, o que será evidenciado ao longo do presente trabalho.

Nos Capítulos que se seguem serão apresentados: uma discussão acerca da História da Ciência no Ensino de Ciências e na formação de professores (Capítulo 2); a metodologia utilizada para contemplar os objetivos mencionados (Capítulo 3); a abordagem de alguns aspectos sobre as origens da Biologia Molecular, da idéia das proteínas como responsáveis pela hereditariedade e uma descrição das pesquisas de Griffith e, especialmente, as de Avery, MacLeod e McCarty encontram-se no Capítulo 4; um debate sobre as possibilidades para a não aceitação imediata dos trabalhos de Avery pela comunidade científica da época (Capítulo 5), e, no Capítulo 6, uma proposta didática de utilização do episódio histórico estudado nesta dissertação na formação inicial de professores de Biologia. Nas Considerações Finais realizamos apontamentos que articulam as informações apresentadas nesta dissertação e ao final registramos as referências bibliográficas utilizadas para seu desenvolvimento.

2. HISTÓRIA E FILOSOFIA DA CIÊNCIA NO ENSINO DE CIÊNCIAS E NA FORMAÇÃO DE PROFESSORES

“A filosofia da ciência sem a história da ciência é vazia; a história da ciência sem a filosofia da ciência é cega” (LAKATOS, 1980).

A proposta do tripé apresentada anteriormente, de certa forma, corrobora com a afirmação de Irme Lakatos, já que nosso trabalho se apóia na interdependência da História e Filosofia da Ciência. Como mencionamos, também voltamos-nos nesta pesquisa, para a relação entre essas áreas e o Ensino de Ciências. Nesse sentido, é importante nos referirmos a alguns aspectos relacionados ao estabelecimento dessa integração. Para tanto, inicialmente faremos uma breve referência ao trajeto de institucionalização da História da Ciência.

De acordo com Bassalo (1992), a História da Ciência começou a institucionalizar-se como disciplina de estudos propriamente dita, quando o historiador da ciência George Alfred Léon Sarton (1884-1956) fundou, em maio de 1952, a Revista *Isis*, que tinha como objetivo principal a publicação de textos sobre História da Ciência. Sarton, buscando a institucionalização da referida disciplina, escreveu 15 livros, dos quais se destaca *Introduction to the History of Science*, obra em 3 volumes, publicados entre 1927 e 1947; e mais de 300 trabalhos, entre artigos, notas e comentários. Foi a criação da *History of Science Society*, em 1924, nos Estados Unidos, que garantiu a consolidação da História da Ciência como disciplina autônoma, bem como a publicação da revista *Isis*. Ainda de acordo com Bassalo (1992), na Europa, a França foi um dos países antecedentes da disciplina História da Ciência, especialmente por meio do trabalho do filósofo francês Abel Ray (1873-1940), cujo entusiasmo resultou, em 1925, no Primeiro Congresso Internacional de História das Ciências.

Em 1932 a Universidade de Paris criou o *Institut d’Histoire des Sciences et des Techniques* para desenvolvimento de trabalhos em História da Ciência. Nesse mesmo ano, a *Ecole Pratique des Hautes Etudes* de Paris elegeu como seu Diretor o filósofo e historiador da ciência russo Alexandre Koyré (1892-1964), que se tornou um dos maiores historiadores do século XX. Junto a Sarton, as atividades de Koyré foram responsáveis pela formação da primeira geração de profissionais americanos da História da Ciência, dos quais se destacam I. Bernard Cohen (1914-2003), Gerald James Holton (1922-) e Thomas Samuel Kuhn (1922-1996) (BASSALO, 1992).

Segundo Abrantes (2002), o crescimento e a profissionalização da História da Ciência ocorreram principalmente após a II Guerra Mundial, possivelmente em decorrência da produção exacerbada de conhecimentos científicos, especialmente evidenciados no desenvolvimento tecnológico militar.

Matthews (1995) ressaltou que nos Estados Unidos, após a II Guerra, a História da Ciência teve um lugar de proeminência nas disciplinas científicas voltadas a estudantes de graduação, e que James B. Conant (1893-1973), pró-reitor geral da graduação em Harvard neste período, colaborou fortemente para o desenvolvimento da História da Ciência, tornando-a popular por meio de uma série de relatórios oficiais e *best-sellers* de bolso. Sua obra *Estudos de casos de Harvard sobre história nas ciências experimentais* (1957) atuou como livro-texto de diversos cursos de Ciências (MATTHEWS, 1995).

Por influência de Conant, Bernard Cohen, um proeminente historiador da ciência de Harvard, posicionou-se a favor da introdução de materiais históricos nos programas das faculdades de Ciências (MATTHEWS, 1995). No entanto, de acordo com Matthews (1995), as principais reformas dos currículos de Ciências ocorridas na década de 60 não contaram com a participação de historiadores ou filósofos da ciência, destacando-se duas exceções: o Projeto de Física de Harvard e as versões do *BSSC- American Biological Science Curriculum Study*.

A primeira delas constituía-se em um currículo escolar de Ciências baseado em princípios históricos e preocupações com a dimensão cultural e filosófica da Ciência. Seu sucesso em evitar a evasão dos estudantes, atrair mulheres para os cursos de Ciências, desenvolver a habilidade do raciocínio crítico e elevar a média de acertos alcançada em avaliações deu suporte e evidências suficientes para que alguns estudiosos fossem a favor da abordagem histórica, filosófica e sociológica da Ciência. Em relação à segunda exceção – *BSCS* – podemos mencionar que o manual do professor desse programa foi escrito pelo educador, filósofo e biólogo J. J. Schawab, que defendeu a abordagem histórica argumentando que essa diz mais respeito ao homem e aos fatos do que as concepções propriamente ditas (MATTHEWS, 1995).

As idéias acerca da incorporação de materiais históricos e filosóficos aos currículos de Ciências ganharam força nas décadas de setenta e oitenta, quando, de acordo com Matthews (1995), foram apontadas em alguns dos relatórios da Associação Britânica para o Ensino de Ciências. No entanto, vale lembrar que em 1970, na conferência realizada no Instituto Tecnológico de Massachusetts, as justificativas a favor da utilização da História da Ciência no Ensino foram, segundo Matthews (1995, p. 173),

[...] expostas a duplo ataque: de um lado, dizia-se que a única história possível nos cursos de ciências era a pseudo-história; de outro lado, afirmava-se que a exposição à história da ciência enfraquecia as convicções científicas necessárias à conclusão bem sucedida da aprendizagem da ciência. O primeiro caso foi levantado por Martin Klein (1972); o segundo, adveio, em parte, da análise feita por Thomas Kuhn, em seu clássico: *A estrutura das revoluções científicas* (primeira edição de 1962, segunda edição de 1970).

Sobre o primeiro argumento, Klein relatou acerca dos propósitos pedagógicos e científicos pelos quais professores de Ciências (especialmente os de física) utilizam abordagens históricas e sobre as dificuldades em fazer com que a história da física atenda as necessidades do ensino de física:

Estamos, em outras palavras, planejando selecionar, organizar e apresentar esses materiais históricos, de forma, definitivamente, não histórica, ou até talvez, anti-histórica. Isto é bastante temerário, se estamos tão preocupados com a integridade e a qualidade da história que ensinamos quanto estamos preocupados com a física [...]. Uma razão pela qual é difícil fazer-se com que a história da física atenda as necessidades do ensino da física é a diferença fundamental que há entre a perspectiva do físico e a do historiador. (...) É tão difícil imaginar-se a combinação da riqueza de complexidade do fato, por que anseia o historiador, com o simples corte agudo do fenômeno que a física procura (KLEIN, 1972, *apud* MATTHEWS, 1995, p. 173).

Esse autor concluiu que, se o ensino de ciências de qualidade alimenta-se da história, esta só pode ser de má qualidade. Então, é melhor não se usar história do que usar-se história de má qualidade (KLEIN, 1972, *apud* MATTHEWS, 1995).

Sobre o segundo ataque, de acordo com as interpretações que Matthews (1995) realizou de algumas das idéias presentes no trabalho *A estrutura das revoluções científicas*, Kuhn teria afirmado que,

[...] numa sala de aula de ciências, a história da ciência deveria ser distorcida para que os cientistas do passado fossem retratados como se trabalhassem o mesmo conjunto de problemas trabalhados pelos cientistas modernos [...] Essa distorção tem como meta fazer com que o cientista em formação sintasse parte integrante de uma tradição bem sucedida na busca da verdade [...] (MATTHEWS, 1995, p. 176-177).

Para Matthews, defensor da utilização da História da Ciência no Ensino, as acusações de Klein e Kuhn podem ser acomodadas sem que haja a necessidade de excluir a história dos cursos de Ciências. Para ele, a História da Ciência pode sim ser simplificada, sendo tarefa da pedagogia produzir uma simplificação que lance luz sobre a matéria e que não funcione como uma caricatura do processo histórico. Ele continuou sua defesa:

História e ciência podem tornar-se mais e mais complexas à medida que assim o exija a situação educacional. Lida-se melhor com o problema das distorções grosseiras quando se apresenta a HFS⁶ de forma mais adequada

⁶Abreviação de História, Filosofia e Sociologia.

nos treinamentos de futuros profissionais e de profissionais já atuantes: as boas intenções levam às distorções. O problema hermenêutico de interpretação na história da ciência, longe de dificultar ou impedir o uso da história, pode tornar-se uma boa ocasião para que os alunos sejam apresentados a importantes questões de como lemos textos e interpretamos os fatos, isto é, ao complexo problema do significado: a partir de seu dia a dia, os alunos sabem que as pessoas vêem as coisas de formas diferentes; portanto, a história da ciência constitui-se num veículo natural para se demonstrar como esta subjetividade afeta a própria ciência (MATTHEWS, 1995, p. 177).

Vale agora deslocarmos um pouco nossa discussão e destacarmos um ponto interessante para nossa pesquisa, levantado por Matthews: as contribuições que abordagens de questões não-epistemológicas (exemplo: subjetividade) envolvidas no processo de construções científicas, podem prover para o Ensino de Ciências. Nesse sentido, a discussão sobre História e Filosofia da Ciência implica em um “ensino de ciências [que] deveria ser, simultaneamente, *em e sobre ciências*” (MATTHEWS, 1995, p. 166) [*grifos nossos*]. Matthews acrescentou:

A história, a filosofia e a sociologia da ciência [...] podem humanizar as ciências e aproximá-las dos interesses pessoais, éticos, culturais e políticos da comunidade; podem tornar as aulas de ciências mais desafiadoras e reflexivas, permitindo, deste modo, o desenvolvimento do pensamento crítico; podem contribuir para um entendimento mais integral de matéria científica, isto é, podem contribuir para a superação do ‘mar da falta de significação’ que se diz ter inundado as salas de aula de ciências, onde fórmulas e equações são recitadas sem que muitos cheguem a saber o que significam; podem melhorar a formação do professor auxiliando o desenvolvimento de uma epistemologia da ciência mais rica e mais autêntica, ou seja, de uma maior compreensão da estrutura das ciências bem como do espaço que ocupam no sistema intelectual das coisas (MATTHEWS, 1995, p. 165).

Após as breves considerações que realizamos acerca do estabelecimento de relações entre a História da Ciência e o Ensino, são dois os aspectos mencionados por Matthews na citação anterior que gostaríamos efetivamente de nos aprofundar: o aporte que a História da Ciência pode fornecer ao Ensino de Ciências e à formação inicial de professores.

Segundo Araujo Neto e Santos (2001, p. 74):

Um dos contravenenos para o dogmatismo no Ensino de Ciências consiste em ensiná-los em sua história. Muitos cientistas buscaram verificar a validade de seus instrumentos de análise, confrontando-os com a história anterior de sua ciência. O retorno ao passado constitui uma espécie de estratégia para melhor se interpretar e transformar o presente.

Em acordo com as informações anteriores, Martins (1998) mencionou que a História da Ciência mostra ser um meio eficiente para desmistificar o conhecimento científico, que algumas vezes é interpretado como verdade absoluta. Por meio de episódios históricos é possível mostrar o processo gradativo de construção dos conhecimentos até

se chegar as concepções aceitas atualmente, apresentando-se como um recurso didático bastante útil. A abordagem histórica possibilita o entendimento da Ciência não como uma atividade isenta de interesses, feita de forma individual, por gênios que propõem idéias acabadas, mas como um processo, que se modifica ao longo do tempo e que é influenciada pelos métodos e concepções científicas vigentes numa determinada época.

As contribuições que a História da Ciência pode fornecer para a percepção das falhas e influências sobre o método científico foram ressaltadas por Valente (2005, p. 56):

A História da Ciência [...] permite um reconhecimento mais rico do método científico, uma vez que pode mostrar as pautas de mudança da metodologia consensual, rompendo-se com o mito único e infalível do método científico, assim concebida, a História da Ciência representa um meio para solucionar a questão da barreira artificial entre os diferentes estudos científicos, uma vez que se articula no sentido de procurar eliminar os preconceitos, as idéias cristalizadas e significados arraigados ao saber científico, e que bloqueiam qualquer tentativa de aproximação.

É preciso olhar para a História da Ciência para entender qual a finalidade de se estudar Ciências, como suas concepções se inserem no cotidiano e se relacionam com as atividades dos seres humanos. Outra possibilidade frente à História da Ciência, é que quando conhecemos que maneira um determinado episódio se originou, existe a possibilidade de imaginarmos outros caminhos que chegariam à mesma descoberta, aflorando a curiosidade, raciocínio e criatividade (PESSOA, 1996). Para uma discussão mais aprofundada sobre a História Hipotética ver Kragh (2001, pp. 79-83).

Uma das utilidades da História da Ciência é procurar esclarecer concepções históricas errôneas que vêm sendo mantidas no decorrer do tempo, e freqüentemente apresentadas nos livros didáticos e livros-texto. A História da Ciência pode também tornar o aprendizado mais interessante e significativo, podendo ser aplicado no Ensino de Biologia, bem como em outras disciplinas (MARTINS, 1998). Para Solbes e Traver (2001), estudantes que possuem contato com abordagens da História da Ciência obtêm uma imagem da Ciência mais contextualizada e próxima da realidade e na maioria dos casos, se diferenciam de forma significativa dos alunos que não têm contato com essa.

Sobre esse assunto, Matthews (1991) acrescentou que estudantes que *não possuem* contato algum com a História da Ciência são somente aptos a entenderem a Ciência em um texto ou em um laboratório, em que a Ciência é considerada um produto acabado e imutável; enquanto que aqueles que *possuem* são capazes de perceber a estrutura muito mais dinâmica do que estática dos processos científicos.

A percepção mencionada parece facilitada quando os estudantes são instruídos por professores que foram preparados para lidar adequadamente com a História da Ciência. Sob esse aspecto, Carvalho *et al* (1990) ressaltou que apesar de estar muitas vezes ausente na formação inicial do professor, a História da Ciência parece ser imprescindível nessa, pois, o professor que tem a oportunidade de aprender por meio de abordagens históricas, poderá compreender o processo da Ciência. Esses autores explicitaram:

Ao entender a evolução histórica dos conteúdos científicos, o professor poderá interar-se dos obstáculos que travaram seu desenvolvimento, das dificuldades do percurso ao longo da evolução das idéias e conteúdos e isto poderá orientar-lhe na elaboração de atividades desequilibradoras, de estratégias de ação em sala de aula, na análise que ele fará sobre a pertinência e prioridade de conteúdos que vai ensinar (Carvalho *et al*, 1990, p. 68).

Para Duarte (2004), os professores que se utilizam de uma abordagem histórica podem compreender, além dos obstáculos envolvidos no curso da construção de um determinado conhecimento científico, as dificuldades conceituais dos alunos, que muitas vezes acabam por assumir o caráter de verdadeiros obstáculos epistemológicos e metodológicos no processo de ensino/aprendizagem, capacitando-os, desta forma, a articular a construção de explicações.

Para Meghioratti, Bertolozzi e Caldeira (2005), que realizaram um estudo sobre a construção histórica do conceito de evolução no contexto da formação de professores, compreender a utilização ideológica da Ciência e a conjuntura em que foi formulada possibilita uma visão crítica da realidade e a quebra de preconceitos. Assim, esses autores propõem que os professores deveriam possuir um espaço para discutir História e Filosofia da Ciência e, desta maneira, visualizar a Ciência como um tipo de conhecimento específico, mas que convive com outros tipos de conhecimento.

No entanto, algumas pesquisas nos mostram que raramente tem se encontrado esse espaço nos cursos de formação inicial. Podemos citar, por exemplo, Zamunaro (2006), a qual relatou que apesar das evidências que apontam a potencialidade da História da Ciência na educação científica, observa-se que, devido a problemas como a *ausência durante a formação inicial de disciplina relacionada à História da Ciência*, dificuldade de obtenção de material histórico para trabalhar em sala de aula, dificuldade de compreensão da linguagem utilizada, concepções inadequadas sobre a construção do conhecimento científico e, a falta de referencial teórico sobre a História e Filosofia da Ciência, o professor não está preparado para trabalhar com conceitos históricos em sua prática docente.

Em relação ao ensino de Biologia e à formação inicial de professores de Biologia, Carneiro e Gastal (2005, p. 38) alertaram que:

Se pretendermos que a História da Biologia seja apresentada numa perspectiva distinta daquela que vem prevalecendo nos livros didáticos, é necessário repensar os cursos de formação inicial e continuada de professores. Tal necessidade também implica um esforço concentrado na produção de materiais curriculares que possam fornecer aos professores indicadores a respeito de como trabalhar esta abordagem em mais aulas.

Na citação anterior, seus autores mencionaram sobre a problemática da História da Biologia presente nos livros didáticos. Discutimos algumas pesquisas que abordam esse aspecto na apresentação desta dissertação. No entanto, vale ainda ressaltarmos que sabemos da impossibilidade de se realizar abordagens históricas sobre todos os conteúdos das propostas curriculares do ensino médio. Cabe ao professor escolher quais temas e conteúdos podem ser mais adequados para aprofundamentos históricos. Para tanto, o professor necessita ter desenvolvido em sua formação inicial, habilidades que o permitam lidar com a História da Ciência e, conseqüentemente, compreender o processo de produção da Ciência. Além disso, em acordo com a citação anterior, é preciso que haja disponibilidades de textos didáticos e fontes de consulta com conteúdos históricos confiáveis. Por exemplo, livros para-didáticos que auxiliem o professor a minimizar os erros históricos que, muitas vezes, são perpetuados nos próprios livros didáticos. Assim, poderão lecionar uma aula de boa qualidade, em que os alunos compreendam o processo de construção de um conceito ao longo do tempo, possibilitando críticas e reflexões sobre o tema.

A respeito da necessidade de adoção de uma perspectiva histórica no Ensino de Biologia, acreditamos, assim como Carneiro e Gastal (2005) que somente ela não basta. É preciso desenvolver os instrumentos para que esta idéia seja levada adiante de forma satisfatória. Nesse sentido, almejamos que as propostas presentes neste trabalho funcionem como os referidos instrumentos.

3. METODOLOGIA

Nossa metodologia de estudo, baseada naquela apresentada por MARTINS (1997), é constituída de três elementos ou categorias:

- *Abordagem histórica;*
- *Análises metodológicas;*
- *Análises extra-científicas.*

A *abordagem histórica* consistiu-se em um levantamento e análise bibliográfica, com utilização principalmente de fontes primárias e de algumas fontes secundárias confiáveis. Realizamos, previamente, a leitura do material secundário com o objetivo de ter uma visão panorâmica dos fatos envolvidos na nossa questão de pesquisa, entendermos de que maneira os trabalhos de Avery, MacLeod e McCarty foram interpretados e, de delinear-mos com melhor clareza quais seriam as fontes primárias interessantes e indispensáveis ao nosso estudo. A partir desta leitura buscamos uma “compreensão tão próxima quanto possível da linguagem, problemática, pressupostos, métodos e conhecimentos gerais da época abordada, de forma a adquirir uma visão semelhante à dos próprios pesquisadores dessa mesma época” (MARTINS, 1997, p. 5), bem como perceber a possível influência de outros pesquisadores envolvidos direta ou indiretamente no processo de construção do conhecimento sobre a natureza do princípio transformante. Essa abordagem possibilitou o levantamento de possíveis pontos de dúvidas e controvérsias acerca da aceitação dos resultados das pesquisas de Avery e colaboradores.

O que denominamos de *análises metodológicas* referem-se à descrição e entendimento das técnicas e resultados das pesquisas de Avery, MacLeod e McCarty, levando em conta o contexto em que seus trabalhos se deram. Nesse sentido, essas análises buscaram entender: *Os resultados obtidos por Avery e colaboradores eram suportados por uma metodologia experimental adequada? Seus experimentos poderiam ser testados e reproduzidos? Os argumentos científicos a favor de sua conclusão eram coerentes?* De acordo com Martins (1997, p. 6), esse tipo de análise envolve “um conhecimento histórico adequado bem como um treino em Filosofia e Metodologia da Ciência”.

Em relação às análises extra-científicas podemos mencionar como foco de investigação os fatores sociais envolvidos na aceitação ou recusa da proposta de Avery e colaboradores. Como salientou Martins (1997, p. 6),

Uma teoria bem fundamentada pode não ser aceita e uma teoria com fraca fundamentação pode ser aceita. Não é apenas a boa ou má fundamentação que pode explicar a aceitação ou rejeição de uma teoria, embora seja [...] um dos fatores que influenciam a reação da comunidade científica.

Na presente pesquisa os fatores extra-científicos investigados dizem respeito às relações e divergências entre diferentes campos científicos e/ou programas de pesquisa; e entre indivíduos pertencentes a uma mesma comunidade científica. Essas questões foram discutidas à luz da Filosofia da Ciência. A busca pelos fatores sociais que nos auxiliassem a responder de maneira fiel nossa principal problemática de pesquisa: Porque os trabalhos de Avery e colaboradores foram inicialmente negligenciados?, conduziu-nos à análise de diversas correspondências, destinadas ou escritas por Avery e/ou McCarty, bem como cartas entre pesquisadores da época em que os trabalhos de Avery e colaboradores (1944) foram publicados, em que encontramos relatos de Avery sobre o decorrer de sua pesquisa, e discussões sobre a recepção pelas comunidades científicas da idéia do DNA como agente da transformação bacteriana. A leitura das correspondências propiciou suporte a muitas das discussões desencadeadas pela leitura das fontes primárias e secundárias, como também nos auxiliou em nossas considerações. Todas as cartas utilizadas foram obtidas do site <http://profiles.nlm.nih.gov/CC/>, no período de junho/08 a junho/09, e estão anexadas a este documento.

Nossas discussões foram suportadas e enriquecidas pelos dados oriundos da aplicação de um questionário, por nós formulado, por meio eletrônico (trocas de e-mails) a três autores que abordam a História da Biologia Molecular: Rudolf Hausmann Robert Olby, Darcy Fontoura de Almeida. As escolhas dos pesquisadores Rudolf Hausmann e Robert Olby justificam-se, pois, suas publicações foram intensamente utilizadas por nós. Hausmann é formado pela Faculdade de Medicina (Praia Vermelha) do Rio de Janeiro, foi bolsista da Fundação Rockefeller no Albert Einstein College of Medicine de Nova York até 1965, e, atualmente é professor de Genética na Faculdade de Biologia da Universidade de Freiburg, na Alemanha. Olby é professor pesquisador do departamento de História e Filosofia da Ciência da Universidade de Pittsburgh, sendo conhecido como historiador da Biologia dos séculos XIX e XX. Seu principal campo de atuação inclui Genética e Biologia Molecular. O nome de Darcy F. de Almeida havia sido indicado no Encontro de Filosofia e História da Biologia de 2008, e, com a análise de seu currículo constatamos que este geneticista brasileiro, professor titular da Universidade Federal do Rio de Janeiro e professor visitando da Fundação

Oswaldo Cruz, está envolvido com trabalhos de História da Ciência contemporânea, que incluem os fatos e contexto envolvidos nas pesquisas de Avery e colaboradores (1944).

Sobre a aplicação de questionário, Matos e Vieira (2001) ressaltaram que esta é uma técnica de investigação em que o investigado responde a questões, sem a presença do pesquisador, sendo estas entregues pessoalmente, ou enviadas via correio. Muñoz salientou que:

O questionário é uma ferramenta útil para a recolha de dados, especialmente daqueles dificilmente acessíveis pela distância ou dispersão dos indivíduos considerados interessantes, ou pela dificuldade para reuni-los (MUÑOZ, 2003, p. 2).

No nosso caso, devido à distância dos nossos colaboradores, nos utilizamos de um recurso eletrônico, e, como já mencionado, o questionário foi enviado via e-mail. As questões presentes nesse abarcam controvérsias encontradas na literatura, referentes ao nosso problema de pesquisa. O intuito foi conhecer a opinião dos entrevistados e, assim encontrar elementos que possibilitem uma discussão mais fiel dos determinantes científicos e sociais envolvidos no contexto em que se deu o desenvolvimento dos trabalhos de Avery e colaboradores.

O referido questionário é composto por questões abertas, ou seja, “quando o(a) respondente expressa livremente suas opiniões” (MATOS; VIEIRA, 2001, p. 61). Segundo Matos e Vieira (2001) é interessante que se aplique um pré-teste para aperfeiçoamento da técnica de investigação. No entanto, tendo em vista a natureza de nossa pesquisa, a especificidade dos dados pretendidos e as características intrínsecas dos entrevistados, não foi necessário corresponder a este requisito.

3.1 A pesquisa em História da Ciência

Tendo em vista os diversos elementos próprios da História da Ciência que utilizamos para explicitar nossa metodologia e realizar nossa pesquisa, optamos por abordar um pouco mais detalhadamente alguns deles.

Para Lilian Al-Chueyr Pereira Martins (2005), a História da Ciência apresenta uma metodologia própria, que não se relaciona à metodologia da História ou à metodologia da Ciência, uma vez que é um tipo de estudo de natureza diferente dos dois anteriores. Para ela,

[...] deve-se levar em conta que para fazer um trabalho de História da Ciência é preciso um treino que envolve vários estudos: em metodologia de pesquisa em História da Ciência, em epistemologia, um conhecimento dos conceitos da ciência com a qual se está lidando, além de um conhecimento histórico do

período que está sendo estudado. [...] Qualquer que seja a formação universitária que o indivíduo tenha obtido, ele deverá ter uma preparação longa para que se torne um historiador da ciência competente. Um bom historiador da ciência se constrói a longo prazo (MARTINS, 2005, p. 306).

Considerando que estamos no início dessa longa jornada de aprendizagem, que temos somente o tempo destinado ao mestrado para concluirmos nosso trabalho, e, que desejamos produzir um bom trabalho em História da Ciência, delimitamos nosso assunto de pesquisa, com o cuidado de não o restringi-lo excessivamente. Segundo Martins, “Quanto mais restrito for o assunto, mais fácil será dominá-lo. Entretanto, se o restringirmos demasiadamente, poderemos correr o risco de desenvolver uma pesquisa pouco relevante e que não provoque o interesse dos leitores” (MARTINS, 2005, p. 308).

Vale nos atentarmos a dois dos aspectos mencionados anteriormente: sobre as fontes primárias e secundárias e as abordagens internalista e externalista.

Fontes primárias são materiais do período estudado escritos pelos próprios pesquisadores envolvidos no problema de investigação, enquanto que fontes secundárias são estudos historiográficos e obras de apoio a respeito do período e dos autores pesquisados (MARTINS, 2005). Martins exemplificou ambos os tipos de fontes:

[...] se um historiador está estudando os trabalhos de Buffon onde aparecem suas idéias da hereditariedade, então as obras de Buffon e sua correspondência, assim como as obras científicas do período, serão consideradas como fontes primárias. Livros e artigos historiográficos recentes sobre Buffon e hereditariedade serão considerados como fontes secundárias. (MARTINS, 2005, p. 310).

Em nosso estudo, os artigos e correspondências de Avery, MacLeod e McCarty, bem como, as de autores que publicaram na década de 40 discussões que envolvem a recepção dos trabalhos desses constituem-se como fontes primárias. Os materiais mais recentes que abordam essa temática, muitas vezes de um ponto de vista subjetivo e atual, caracterizam-se como fontes secundárias. Anteriormente fizemos referência ao uso de fontes secundárias confiáveis, que de acordo com Martins são aquelas “escritas por especialistas que, por sua vez, fizeram bom uso de fontes primárias” (MARTINS, 2008, p. 6). Os instrumentos de busca que utilizamos, ou seja, as bases de dados (*Jstor*, *Isis Current bibliography*, etc), são chamadas de fontes terciárias.

Sobre os dois tipos de abordagens mencionadas, segundo Martins (2005):

Uma abordagem conceitual (interna, internalista), discute os fatores científicos (evidências, fatos de natureza científica) relacionados a determinado assunto ou problema. Procura responder a perguntas tais, como se determinada teoria estava bem fundamentada, considerando o contexto científico de sua época. [...] Uma abordagem não-conceitual (externa, externalista), lida com os fatores extracientíficos (influências sociais, políticas, econômicas, luta pelo poder, propaganda, fatores psicológicos). Por

exemplo: se uma teoria estava bem fundamentada para sua época e foi rejeitada, o porquê da rejeição da mesma diz respeito a fatores não-conceituais (MARTINS, 2005, p. 306).

Acerca da abordagem internalista, Kuhn ressaltou que:

[...] o historiador deveria pôr de lado a ciência que conhece. A sua ciência deveria ser apreendida dos livros e revistas do período que estuda, e deveria dominar estes e as tradições intrínsecas que exibem, antes de abordar os inovadores cujas descobertas ou invenções mudaram a direção do avanço científico. Ao lidar com inovadores, o historiador deveria tentar pensar como eles. [...] deveria perguntar-se o que pensou o seu cientista ter descoberto e o que considerou ele ser a base dessa descoberta. E neste processo de reconstrução, o historiador deveria prestar atenção particular aos erros evidentes do seu homem, não por si mesmos, mas porque eles revelam muito mais o espírito em ação do que as passagens em que um cientista parece registrar um resultado ou um argumento que a ciência moderna ainda retém. (KUHN, 1989, pp. 148-149).

Para Lilian Martins (2005), é interessante que um estudo histórico envolva os dois tipos de abordagem (interna e externa), pois na prática os desenvolvimentos de uma proposta/fundamentação e o de aceitação ou rejeição dessa proposta científica são dependentes. Porém, ao realizarmos um estudo, podemos distingui-los para “proporcionar maior clareza à análise de História da Ciência” (MARTINS, 2005, p. 306). Sobre o contato entre as abordagens internalista e externalista em estudos acerca da História da Ciência, Kuhn mencionou que “parece que, há duas espécies diferentes de história da ciência, ocasionalmente aparecendo debaixo das mesmas capas, mas raramente estabelecendo um contacto firme e útil” (KUHN, 1989, p. 148). Este autor complementou essa idéia dizendo que:

A forma ainda dominante, muitas vezes chamada a “abordagem interna”, está interessada na substância da ciência como conhecimento. A sua nova rival, muitas vezes chamada de “abordagem externa”, está interessada nas atividades dos cientistas como grupo social dentro de uma cultura mais larga. Juntar as duas talvez seja o maior desafio encarado agora pela profissão e há sinais crescentes de haver uma resposta. (KUHN, 1989, p. 148)

Para respondermos nossa questão de pesquisa, tentamos em nosso estudo, entrelaçar fatores de uma abordagem interna e externa, buscando, assim como sugeriu Martins, que nossa reconstrução histórica fosse “feita da forma mais imparcial possível e que nos familiarizássemos com o contexto histórico, científico, social etc. que estamos estudando e que procurássemos deixar nossos preconceitos de lado” (MARTINS, 2005, p. 316).

4. A NATUREZA QUÍMICA DO FATOR TRANSFORMANTE

Neste Capítulo, previamente apresentaremos uma discussão sobre a origem do desenvolvimento da Biologia Molecular, com a finalidade de contextualizar os trabalhos de Avery e colaboradores. Em seguida centralizaremos a discussão nos estudos sobre a natureza do princípio transformante. Para tanto, comentaremos sobre o trabalho de Frederick Griffith, publicado em 1928⁷, a respeito da transformação bacteriana⁸, que é considerado fundamental para o desenvolvimento dos trabalhos de Oswald Theodore Avery, Colin Munro MacLeod e Maclyn McCarty, publicados em 1944, sobre a natureza química do “princípio transformante”⁹. Além das referidas publicações de Griffith e Avery, nos utilizaremos de artigos científicos (fontes primárias e secundárias) que referem-se ao desenvolvimento de técnicas laboratoriais, escritos por indivíduos que, como observaremos ao longo deste Capítulo, participaram, direta ou indiretamente, para a elucidação da natureza química do princípio transformante. É importante percebermos que o artigo de Avery e colaboradores (1944) foi decorrente de estudos anteriores efetuados por eles, bem como por outros pesquisadores – que estavam inseridos num contexto de trabalhos sobre transformação bacteriana.

4.1 Abordagem de alguns aspectos das raízes da Biologia Molecular

Para evidenciarmos como a Biologia Molecular possui uma história extremamente rica, apresentaremos aqui um breve relato sobre alguns aspectos de seu desenvolvimento. Inicialmente, foi indispensável reconhecer e identificar que as estruturas biológicas são, de fato, organizadas por meio de uma base molecular. Para o bioquímico austríaco Erwin Chargaff (1905-2002), a Biologia Molecular pode ser descrita como a prática da bioquímica sem uma licença. Já para Conrad Hal Waddington (1905-1975), integrante do Instituto de Genética Animal, em Edinburgo, a Biologia Molecular pode ser considerada como um segmento de uma grande entidade da qual ele nomeou “biologia ultraestrutural” (HESS, 1970).

⁷ Esse trabalho foi originalmente publicado em 1928, no *Journal of Hygiene* (Cambridge). A reimpressão de 1966 desse artigo, utilizada por nós, foi realizada para comemorar o vigésimo quinto aniversário de morte de Griffith.

⁸ Em linhas gerais, atualmente a transformação bacteriana envolve a incorporação de DNA exógeno ao material genético das células bacterianas, resultando em uma recombinação gênica herdável. Griffith utilizava essa expressão ao referir-se à transformação de um tipo de pneumococos em outro, por exemplo, transformação do Tipo II de pneumococos em Tipo III.

⁹ O termo “princípio transformante” diz respeito ao fator responsável pela transformação bacteriana.

O químico e biólogo molecular austríaco John Kendrew (1914-2002) apontou que existiam dois grupos de biólogos moleculares (HESS, 1970) – *os estruturistas* e *os informacionistas*, que formavam duas escolas que viveram muito tempo isoladas, sem colaborarem ou compartilharem seus conceitos e conhecimentos (HESS, 1970; STENT, 1968a). A escola informacional não tem nada em comum com a bioquímica, enquanto que a escola estrutural pode ser considerada propriamente um ramo da bioquímica (STENT, 1968a).

A propósito de informação, é interessante mencionarmos os objetivos de estudo de cada uma dessas escolas. A Biologia Molecular informacional busca compreender e explicar como ocorre o fluxo de informações do material genético para os processos fisiológicos, envolvendo principalmente fundamentos genéticos. Já a Biologia estrutural, que caracteriza uma visão conformacional, se preocupa em entender os processos biológicos por meio da análise da estrutura das moléculas e das alterações e interações que ocorrem nesta estrutura. Foi a união dos conhecimentos das vertentes informacional e conformacional que colaboraram para que Watson e Crick pudessem chegar à proposta da estrutura em dupla hélice da molécula de DNA (MENEHINI, 1993).

Crick parece ter sido quem melhor propôs o porquê de ambas as escolas terem aceitado e incorporado o novo termo: “Biologia Molecular”. Podemos observar esta afirmação no seguinte trecho:

Eu mesmo fui forçado a me nomear como biólogo molecular, porque quando sacerdotes investigadores me perguntaram o que eu fazia, eu fiquei cansado de explicar que era uma mistura de cristalógrafo, biofísico, bioquímico e geneticista, uma explicação que em todos os casos eles acharam muito difícil compreender (CRICK, 1965 *apud* STENT, 1968a, p. 390).

Encontramos na citação de Crick uma das peculiaridades da nova Biologia (Biologia Molecular), que diz respeito à integração de diversas áreas de pesquisa. De acordo com Lily E. Kay, Ph. D em História da Ciência, a Biologia Molecular,

Emprestaria métodos não só da física, da matemática e da química, mas também de outros campos das ciências da vida, genética, embriologia, fisiologia, imunologia, microbiologia. A nova biologia objetivava transcender as fronteiras disciplinares e empregar quaisquer que fossem as ferramentas que o problema em questão exigia. Embora a transferência de técnicas entre os campos certamente não fosse nova, o desenho de um programa em larga escala baseado na investigação interdisciplinar envolvendo várias disciplinas, foi sem precedentes (KAY, 1993, p. 5).

No livro *The molecular vision of life* (1993), Kay elencou cinco aspectos e fatos que caracterizariam a Biologia Molecular e discutiu algumas controvérsias que existem em torno do emprego do termo “Biologia Molecular”.

De acordo com Kay (1993), o referido termo, cunhado em 1938 por Warren Weaver, diretor da divisão de Ciências Naturais da Fundação Rockefeller, tem sido objeto de debates entre cientistas e historiadores. Segundo ela, o termo pretendia capturar a essência dos programas da Fundação: “ênfatar as minúcias das entidades biológicas” (KAY, 1993, p. 4). No entanto, Kay realizou a seguinte observação: se por “Biologia Molecular” entendemos um programa patrocinado pela Fundação Rockefeller, esta definição deveria incluir praticantes das ciências da vida, como biofísicos e imunoquímicos, normalmente não associados com esse termo. A Linguagem atual tende a igualar a Biologia Molecular à Genética Molecular do DNA, o que excluiria a maior parte das pesquisas em ciências da vida durante os anos de 1930 e 1940. Kay continuou:

Para complicar ainda mais, parece que alguns cientistas que nunca se identificaram como biólogos moleculares, assim o fizeram retroativamente. Tendo em conta o elevado *status* da biologia molecular durante a década de 1960, parecem ter ficado ansiosos para reconstruir sua carreira como parte da história de sucesso da Biologia Molecular. Outros, especialmente bioquímicos, resistiram ao movimento de sua disciplina paterna para adentrarem no turbilhão da hibridação (Lily E. Kay, 1993, p. 4).

À luz das divergências em torno do termo Biologia Molecular, Kay, declarou a necessidade de se delinear um conjunto de critérios que explicassem e justificassem o uso desse termo. Embora separadamente algumas das características estruturais da Biologia Molecular não fossem novas, uma vez reunidas e amplificadas em um único programa, elas finalmente constituíram uma rede de trabalho intelectual e institucional coerente que afastou os modos tradicionais da pesquisa biológica. Três das idéias elencadas por Kay, que caracterizam a Biologia Molecular, são interessantes para nosso estudo:

- 1) [...] A nova biologia, como o geneticista Thomas Hunt Morgan colocou em 1928, enfatizou a unidade dos fenômenos da vida comum a todos os organismos mais do que a diversidade. Assim, a nova biologia concentrar-se-ia, por exemplo, sobre a respiração ou a reprodução como um problema biológico central (em contraste com a bioquímica), independentemente se o objeto de estudo era de um mamífero ou uma bactéria.
- 2) Com base nesse raciocínio, tornou-se muito mais conveniente estudar fenômenos vitais fundamentais sobre os seus níveis minimalista. Assim, a nova biologia cada vez mais se utilizou de sistemas biológicos simples, principalmente bactérias e vírus, tanto como experimentação fenomenológica como modelos conceituais (a linha de pensamento que levou ao famoso ditado de Jacques Monod que o que é verdade para a bactéria é verdadeiro para o elefante).

5) Ao definir vida em termos de mecanismos físico-químicos fundamentais, a biologia molecular finalmente estreitou seu principal foco com as macromoléculas; e até meados da década de 1950 isso relacionou-se principalmente "as gigantes moléculas protéicas". A biologia molecular foi baseada no paradigma da proteína, a premissa de que as características mais salientes da vida - reprodução, crescimento, função neural, a imunidade poderiam ser explicadas por meio das estruturas e funções das proteínas. Na realidade, guiada pelo paradigma de proteínas, as pesquisas sobre anticorpos ocuparam uma posição chave dentro da nova biologia. Este importante capítulo, entretanto, tem sido escrito fora da história da biologia molecular (KAY, 1993, p. 4-5).

No decorrer dessa dissertação, em diferentes momentos, tocaremos nos aspectos a que esses itens direcionam-se. Na seqüência, gostaríamos de resgatar alguns episódios que envolveram o “paradigma protéico”.

4.2 O papel preponderante das proteínas

Robert Olby, em seu artigo intitulado *The origins of Molecular Biology* (1974), realizou uma análise da história, chamada por ele de “padrão”, da Genética Molecular. Segundo este autor, essa perspectiva “padrão”, encontrada nas obras *Phage and the Origins of Molecular Biology* (WATSON, 1966) e *The Double Helix* (WATSON, 1968), se centraliza na importância do Grupo Fago, liderado pelo físico alemão Max Delbrück (1906-1981) e o microbiologista italiano Salvador Edward Luria (1912-1991) para o desenvolvimento da Biologia Molecular.

Esse grupo, que trabalhava com um sistema de células infectadas por fagos, focou suas atenções sobre questões informacionais, e de acordo com Kay (1993), empregou os fagos como modelos conceituais da ação gênica. Kay afirmou que, “Este programa de pesquisa [se referindo ao Grupo Fago] [...] tem sido, de modo geral, reconhecido como uma das abordagens mais frutíferas para o problema do gene e um ponto de retorno principal na história da Biologia Molecular” (KAY, 1993, p. 12).

No entanto, Olby se perguntou: “Este quadro geral está correto?” (OLBY, (1974, p. 93). Nossa interpretação do artigo em questão nos levou a pensar que para Olby, talvez fosse necessário a inclusão ou menção a outros elementos históricos, anteriores e/ou concomitantes às pesquisas do Grupo Fago, para que esse quadro, referente às origens da Biologia Molecular, se complete.

Na busca de respostas à questão inicial, Olby (1974) propôs uma reconstrução da imagem da química estrutural do gene existente na década de 1940. Para tanto, abordou inicialmente a “Teoria da nucleoproteína do gene”. Segundo Olby, essa teoria existiu de

aproximadamente, 1938 a 1952, podendo ser caracterizada em duas formas, as quais ele definiu como Fase I e Fase II.

Na primeira fase, a Teoria da nucleoproteína do gene assumiu que as especificidades genéticas do núcleo residiam nas seqüências de aminoácidos da proteína cromossômica. Nesse período, “foi atribuído a porção de ácido nucléico somente uma função acessória, ou “parteira”, no poder de replicação dos genes” (OLBY, 1974, p. 94). Dez anos mais tarde, a situação alterou-se, tendo em vista a possibilidade dos ácidos nucléicos contribuírem para a especificidade do gene. Isso caracteriza a segunda Fase, em que trabalhos em citoquímica, bioquímica e transformação bacteriana – como, por exemplo, as pesquisas de Avery e colaboradores – atribuíram ao DNA e às proteínas a especificidade gênica. Posteriormente à abordagem detalhada dos aspectos mencionados, Olby propôs:

O que podemos dizer agora da história padrão da genética molecular? Duvido que o caráter sutil e paradigmático da revolução no pensamento delineada no presente artigo esteja clara para os leitores dos trabalhos citados no início [se referindo aos trabalhos de Watson, 1966; 1968]. Vimos que a questão dos papéis precisos do DNA e proteínas nas funções do gene passou por mais de uma fase, e foi considerada uma questão mais aberta do que tende a ser estimada em retrospectivas (OLBY, 1974, p. 99).

As informações encontradas na literatura apontam que a relação das proteínas com a determinação das especificidades biológicas constituiu episódios históricos marcantes na origem da Biologia Molecular, pois, como já mencionado “*A biologia molecular foi baseada no paradigma da proteína [...]*” (Kay, 1993, p. 5) e “A maioria dos cientistas da vida, explícita ou tacitamente, apoiavam a visão protéica da vida; e uma junção de interesses cognitivos e dinâmicas institucionais sustentou a autoridade do paradigma protéico até o início dos anos 1950” (KAY, 1993, p. 104). Dessa maneira, é evidente que a primeira fase da Teoria da Nucleoproteína, mencionada por Olby, fundamentou-se no paradigma da proteína.

Tendo em vista essas afirmações, e a hipótese que considera a influência do paradigma protéico em relação à resistência na aceitação dos trabalhos de Avery e colaboradores – tema melhor explorado em Capítulos posteriores – achamos oportuno realizarmos um retrocesso histórico, com a finalidade de abordarmos alguns fatos relacionados ao período em que o paradigma em questão esteve vigente, bem como para compreendermos suas raízes. Destacamos que essa abordagem, uma vez que abarcará questões acerca da hereditariedade, inevitavelmente envolverá aspectos da Genética clássica.

A substância que hoje chamamos DNA foi identificada pelo professor Ernst Felix Immanuel Hoppe-Seyler (1823-1895) junto ao seu discípulo Johann Friedrich Miescher (1844-1895), bioquímico suíço, em 1869 quando estavam trabalhando com bandagens de feridos e isolaram, a partir de células do pus, uma substância até então desconhecida, que foi nomeada nucleína. O caráter ácido e a presença de um açúcar (a desoxirribose) na composição dessa substância levaram os bioquímicos, mais tarde, a nomearem a nucleína de *ácido desoxirribonucléico*. Segundo Acot (2003) e Hausman (2002), Miescher nunca percebeu a nucleína como portadora de informação genética.

Ute Deichmann, no artigo intitulado *Early responses to Avery et al.'s paper on DNA as hereditary material* (2004), que guiará a maioria de nossas próximas considerações, afirmou que enquanto Miescher acreditava que a nucleína servia como um depósito de fósforo, alguns biólogos assumiram que havia uma conexão entre a nucleína e a cromatina, tendo a primeira uma função central nos processos hereditários. O melhoramento significativo nos microscópios no final do século XIX proveu ferramentas importantes para o estudo dos processos do núcleo, como por exemplo, o comportamento dos cromossomos na mitose. Isso, de acordo com Deichmann favoreceu algumas pesquisas, como, por exemplo, a do citologista alemão Walther Flemming (1843-1905), que sugeriu que a nucleína, possivelmente idêntica à cromatina, era a substância de fertilização; e a do embriologista Oscar Hertwig (1849-1922), que propôs que a nucleína transmitia a substância da hereditariedade. Como observaremos na citação a seguir, o citologista Edmundo Beecher Wilson claramente atribuiu à nucleína uma função essencial nos processos hereditários:

Agora, a cromatina é considerada ser quase similar, se não idêntica à substância denominada nucleína – cuja análise mostra ser um composto razoavelmente definido formado de ácido nucléico [...] e albumina (proteína). Chegamos à notável conclusão de que a herança pode, talvez, ser efetuada por transmissões de um composto químico particular dos pais para a prole... Há informação considerável para a hipótese de que um sentido químico dessa substância [nucleína] seja o elemento nuclear mais essencial transmitido de célula para célula, ou por divisão celular ou fertilização (WILSON, 1896 apud STURTEVANT, 2001, p. 104).

Apesar do estabelecimento dessas relações entre a cromatina/nucleína/hereditariedade, Deichmann (2004) ressaltou que dentro de poucos anos o interesse dos biólogos pelo DNA e pela base material do gene rapidamente declinou. Devido, especialmente, ao desenvolvimento da genética clássica, que era suportada por uma concepção de gene abstrato, não químico. A genética clássica ou Mendeliana, segundo Deichmann teve duas fases, sendo que o termo “gene” foi

introduzido na primeira delas, em 1909, por Wilhem Ludvig Johannsen (1857-1927). “Johannsen percebeu que o comportamento dos genes tinha algo em comum com “corpos químicos”, mas duvidou que os genes fossem entidades químicas. Ele sugeriu que o termo gene fosse utilizado simplesmente como uma abstração, apenas como uma unidade de cálculo” (DEICHMANN, 2004, p. 212).

A segunda fase da genética mendeliana se iniciou nos Estados Unidos com o trabalho do geneticista estadunidense Thomas Hunt Morgan (1866-1945) e seus colaboradores Alfred H. Sturtevant (1891-1970), Calvin Blackman Bridges (1889-1938) e Hermann Joseph Muller (1890-1967). Esse trabalho refere-se ao desenvolvimento da teoria cromossômica da herança, “segundo a qual os genes estão localizados nos cromossomos [...] e, portanto, possuem alguma existência física” (DEICHMANN, 2004, p. 213). No entanto, Morgan, em seu discurso no Prêmio Nobel em 1933, destacou que foram relutantes em olhar para a base química do gene. “Não há consenso de opinião entre os geneticistas sobre o que são os genes - se são reais ou puramente fictícios - porque, para o nível no qual os experimentos genéticos se encontram, não faz a menor diferença se o gene é uma unidade hipotética, ou se o gene é uma partícula material” (MORGAN, 1935, p. 315).

Achamos interessante fazer uma pausa em nossas considerações, para mencionar que para Michel Morange,

A Biologia Molecular nasceu quando geneticistas, há tempos não satisfeitos com a visão quase-abstrata do papel dos genes, focaram-se sobre o problema de sua natureza e seus mecanismos de ação. Foi também resultado da tentativa de bioquímicos em entender como proteínas e enzimas – agentes essenciais da especificidade orgânica – eram sintetizadas e como os genes intervinham nesse processo (MORANGE, 2000, p. 2).

Retornando e dando continuidade às idéias do nosso texto, podemos dizer que além do advento das propostas que caracterizavam o gene como algo abstrato, o método de coloração de Robert Feulgen, de 1924, auxiliou no enfraquecimento das relações entre a nucleína (DNA) e os processos hereditários. Esse método, o qual mostrava a persistência do DNA durante o ciclo celular, falhou em detectar o DNA (cromatina) em certas fases da atividade celular. Esses resultados alteraram as idéias de Wilson sobre o papel do DNA. Ele tornou-se convencido de que “a individualidade e continuidade genética dos cromossomos não estavam sujeitos a uma ‘persistência’ da cromatina... Tanto quanto as reações de coloração mostram [...] o componente de ácido nucléico vem e vai em diferentes fases da atividade celular, e é o componente acidófilo [proteína] que parece formar a base estrutural essencial da organização nuclear” (WILSON, 1925

apud DEICHMANN, 2004, p. 211). Ao continuar o texto, Deichmann (2004, p. 211) declarou: “Para a questão, “o que é a natureza material da hereditariedade?” a resposta unânime era que os genes consistiam de proteínas”.

Parece-nos que os aspectos descritos foram determinantes no estabelecimento do “paradigma da proteína”, cujas evidências mostram o quanto esse influenciou as concepções e direções das comunidades científicas. Encontramos na literatura um relato bastante interessante, que exemplifica as afirmações da frase anterior. O biólogo molecular austríaco Max Ferdinand Perutz (1914-2002), em 1936, deixou sua cidade Natal – Viena (Áustria) – e partiu para a Cambridge (Inglaterra) à procura do Grande Sábio:

Eu perguntei para ele: ‘Como posso solucionar o segredo da vida?’ Ele respondeu: ‘O segredo da vida repousa na estrutura das proteínas, e a cristalografia de raios X é o único meio de resolver isso’ (PERUTZ, 1993, p. 9).

Perutz esclareceu que o chamado “Grande Sábio” era o irlandês John Desmond Bernal, que dirigia o Departamento de Cristalografia do laboratório de Cavendish, conhecido por “saber tudo” (PERUTZ, 1993, p. 9) e argumentar a favor da importância dos estudos das proteínas por diversos ramos da Ciência.

É preciso fazer referência ainda a dois episódios que aparentemente fortaleceram a visão protéica da vida: O experimento de Wendell Stanley e a hipótese tetranucleotídeo.

Em 1935, Stanley realizou a cristalização do vírus mosaico do tabaco, o que segundo Kay (1993, p. 108), “foi a prova mais sensacional de reprodução autocatalítica de proteínas”. Deichmann (2004, p. 214) afirmou que o referido experimento,

[...] foi o primeiro a mostrar a natureza molecular de uma substância autocatalítica. O vírus tornou-se um modelo de gene. Desde que Stanley erradamente caracterizou-o como uma proteína, seu experimento pareceu confirmar a noção prevalecente da natureza protéica dos genes.

Para Kay (1986), o trabalho de Stanley parecia apresentar evidências concretas para uma equivalência em composição e função de vírus, enzimas e genes. Esta autora continuou, afirmando que as objeções a teoria autocatalítica e a indiferença de Stanley para com os ácidos nucleicos foram ignoradas com a euforia da vitória da proteína.

Sobre a importância dessa pesquisa de Stanley para o desenvolvimento da Biologia Molecular, Gunther Stent e Richard Calendar (1978) apud Kay (1993) afirmaram que George Beadle, Max Delbrück, e os oficiais da Fundação Rockefeller reconheceram o referido trabalho como o mais importante na compreensão da base molecular do gene; e nesse sentido, a descoberta havia sido considerada como o início simbólico da Biologia Molecular.

Em relação ao segundo fato a ser discutido neste momento, a hipótese tetranucleotídeo, podemos mencionar que esta foi construída por Phoebus Aaron Levene (1869-1940) durante os anos anteriores a 1920, como resultado de seus estudos conduzidos no Instituto Rockefeller sobre identificação dos componentes dos ácidos nucléicos (DNA), determinação de seu caráter ácido, e ligação dessas substâncias às funções químicas regulatórias no núcleo (LEVENE, 1919). A teoria em questão “postulava que as quatro bases nitrogenadas, derivadas dos nucleotídeos, estavam presentes nos ácidos nucléicos em proporções iguais e combinadas de uma maneira fixa” (KAY, 1993, p. 111).

Levene esclareceu que os fatos nos quais a teoria se baseava eram: “primeiro o isolamento de quatro nucleotídeos; segundo, o isolamento de nucleotídeos de pirimidina simples [...] e o terceiro fato [...] foi a elucidação da regra de ligação dos componentes de um simples mononucleotídeo” (LEVENE, 1919, p. 415). Levene expressou a ligação entre os nucleotídeos, e afirmou que essa era, para aquele momento, a forma que mostrava os fatos conhecidos sobre a estrutura dos ácidos nucléicos:

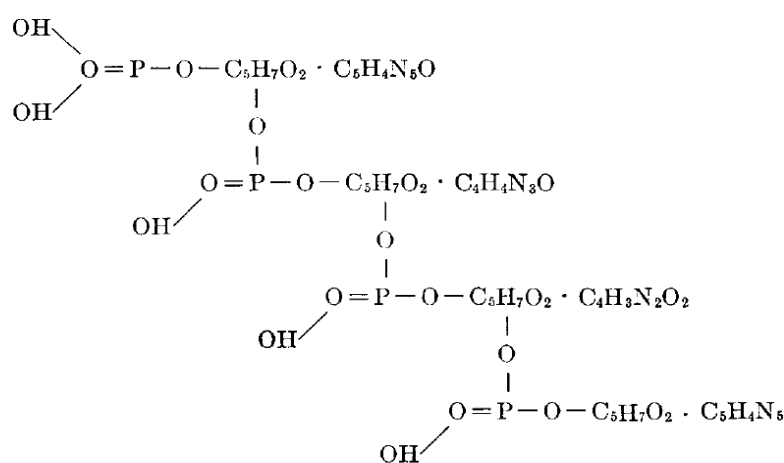


Figura 1: Ligação entre os nucleotídeos, expressa por Levene (1919, p. 420).

A problemática em torno da teoria tetranucleotídeo foi claramente explicitada por Kay (1993, p. 111):

As seqüências repetitivas supostas sugeriam que os ácidos nucléicos tinham pouca especificidade biológica. Por volta de 1930 bioquímicos relacionavam os ácidos nucléicos a substâncias simples, desinteressantes, incompatíveis com as complexidades das funções genéticas: replicação, mutação, regulação celular, e desenvolvimento do organismo.

Darcy de Almeida, em uma das respostas ao questionário aplicado, lembrou-nos que foi “em consequência dos achados de Chargaff (decorrentes do artigo de Avery), que a

teoria vigente sobre a organização dos ácidos nucleicos, em unidades repetitivas de tetranucleotídeos ([A]=[T]=[C]=[G]), caiu por terra”.

As discussões realizadas nesse subitem vão ao encontro da conclusão de Kay, de que “durante a década de 1930 até os anos anteriores a 1950, a química da proteína marcou a vanguarda de diversas pesquisas agrupadas sob o termo “Biologia Molecular” (KAY , 1993, p. 112). Ressaltamos que as breves considerações feitas até aqui fornecem um panorama geral do por que as proteínas terem sido consideradas, durante décadas, as moléculas responsáveis pela hereditariedade. Somado a essas idéias, os experimentos do médico inglês Frederick Griffith, descritos a seguir, completam o contexto em que se deram as pesquisas de Avery e colaboradores.

4.3 Os experimentos de Frederick Griffith (1877-1971)¹⁰

O médico inglês Frederick Griffith dedicou-se ao estudo dos tipos de pneumococos, bactérias encontradas em casos de pneumonia lobar¹¹ de 1920 a 1927. A Tabela I apresenta o total de casos examinados por Griffith e a porcentagem de incidência dos tipos de pneumococos encontrados. No decorrer da pesquisa, ele percebeu a presença de dois ou mais tipos de pneumococos em uma amostra de secreção coletada de um paciente. Na tentativa de explicar esta observação, realizou vários experimentos envolvendo a transformação de um tipo de pneumococos em outro, a partir da inoculação de culturas em ratos.

¹⁰ Destacamos que parte das informações presentes neste subitem foram publicadas no trabalho intitulado *Os experimentos de Griffith e o Ensino de Biologia*, apresentado no 11º Seminário Nacional de História da Ciência e Tecnologia. Parte das referidas informações constam também em um artigo – *Os experimentos de Griffith no Ensino de Biologia: a transposição didática do conceito de transformação nos livros didáticos* – aceito para publicação na Revista Ensaio – Pesquisa em Educação em Ciências.

¹¹ Pneumonia é a infecção do parênquima pulmonar, ocasionada por uma invasão de vírus, bactérias ou outros microorganismos. No caso da pneumonia lobar, uma seção do pulmão (lobo) é afetada.

Tabela I: Tipos de pneumococos em pneumonia lobar (GRIFFITH, 1966, p. 130).

Período de investigação	Total de casos examinados	Porcentagem de incidência dos Tipos			
		Tipo I	Tipo II	Tipo III	Grupo IV
Abril 1920 - Jan. 1922	150	30.6	32.6	6.6	30.0
Fev. 1922 – Out. 1924	61	42.6	21.3	3.2	32.7
Nov. 1924 – Mar. 1927	67	34.3	7.4	4.4	53.7

O principal ponto de interesse da investigação realizada por Griffith foi “a diminuição progressiva no número de casos de pneumonia devida ao pneumococo Tipo II [...] os números podem revelar um real decréscimo local do Tipo II, e um correspondente aumento dos casos do Grupo IV” (GRIFFITH, 1966, p. 130). Apesar da verificação, em uma amostra (secreção), de uma linhagem do grupo IV isolada, coletada em estágio avançado da pneumonia, Griffith (1966) ressaltou que isto não significava que este grupo de pneumococos tenha sido o causador da doença, visto que, ao examinar várias amostras de secreções coletadas em diferentes períodos e advindas de um mesmo caso, outros tipos foram identificados concomitantemente.

Um exemplo, citado por Griffith, foi a produção de culturas do Tipo I e de três linhagens do Grupo IV, a partir de um material (secreção) coletado no 6º dia da doença (quando a crise ainda não tinha ocorrido). Segundo Griffith, três explicações são possíveis para a presença de dois ou mais tipos sorológicos em um mesmo caso, sendo elas:

1- O paciente que era previamente portador de várias linhagens do grupo IV tornou-se infectado com uma linhagem do Tipo I que produziu a pneumonia. Não há evidências para mostrar qual dos tipos estava presente no pulmão pneumocócico, mas eu penso que o Tipo I pode ter sido o causador da doença.

2- O paciente quando normal era portador em sua nasofaringe de uma linhagem do Grupo IV. Devido a uma condição favorável para a mutação, um tipo de pneumococos, neste caso Tipo I, foi evoluindo em suas vias aéreas, sendo capaz de causar a pneumonia. Nessa hipótese, os tipos sorológicos diferentes seriam evidências de progressiva evolução.

3- Por outro lado, as linhagens do Grupo IV poderiam ser derivadas do Tipo I no decurso de resistência bem sucedida contra esta última linhagem. Com o aumento de substâncias imunes ou tecidos resistentes, o Tipo I poderia ser finalmente eliminado, e permaneceria lá apenas o Grupo IV com cepas quase certamente de menor infecciosidade e, talvez de menor complexidade de estrutura antigênica (GRIFFITH, 1966, pp. 130-131).

A presença de uma mistura dos vários tipos sorológicos no *sputum* de um caso de pneumonia fatal ocasionada pelo Tipo I e a ausência de outros tipos sorológicos, além desse, no pulmão do mesmo paciente, poderia sugerir, segundo Griffith que,

[...] as estirpes secundárias, isto é, Grupo IV e Tipo III estavam presentes nas vias aéreas superiores antes da infecção com as estirpes mais invasoras do Tipo I e II. No balanço das probabilidades, a permutabilidade dos tipos não parece ser uma hipótese menos provável do que a de infecção com quatro ou cinco diferentes e inalteráveis variedades sorológicas de pneumococos. Além disso, a incapacidade para encontrar mais de um tipo no pulmão de um caso fatal de pneumonia não seria prova conclusiva contra a hipótese da modificação, uma vez que a rescisão fatal, por si só, indica uma ausência de anticorpos protetores que podem ser necessários para iniciar uma alteração no tipo de pneumococo infectante. Nesse caso, uma punção pulmonar poderia fornecer indicações mais precisas (GRIFFITH, 1966, p. 133).

Griffith, então, descreveu uma série de experimentos laboratoriais favoráveis à hipótese da transformação, mostrando alterações nos tipos sorológicos. Ele utilizou “variantes” de pneumococos avirulentas e virulentas. Martin H. Dawson (1833-1871), no seu artigo de 1928, resumiu as características que distinguem as duas formas de pneumococos:

As formas S são virulentas; elas produzem uma substância solúvel específica, que depende da especificidade do tipo; e elas formam colônias que têm uma superfície lisa quando examinada por luz refletida. As formas R são avirulentas; elas não produzem a substância solúvel específica e elas formam colônias que têm uma superfície rugosa quando similarmente examinadas (DAWSON, 1928, p. 577).

A designação S advém do termo *smooth (lisa)*, e R do termo *rough (rugosa)*, palavras de origem inglesa. A aparência lisa das colônias está relacionada à presença de uma cápsula de polissacarídeos nas bactérias virulentas. As bactérias não virulentas não apresentam esse envoltório. De acordo com Dawson (1928), Arkwright foi o primeiro a empregar os termos S e R para designar as duas variantes da mesma espécie de bactérias, e Griffith, o primeiro a identificar duas “variantes” correspondentes em pneumococos.

Em seus experimentos sobre modificação, Griffith utilizou linhagens de pneumococos atenuadas R, obtidas de culturas de linhagens virulentas S. Ele verificou a reversão para formas virulentas S a partir da inoculação sob a pele de ratos, de uma larga dose de cultura avirulenta R atenuada. Para ele, a reversão da virulência era facilitada pela massa de cultura inoculada subcutaneamente no rato, a qual forma um *nidus*¹² em que os pneumococos R são capazes de se desenvolver em formas

¹² Local apropriado para reprodução das bactérias.

encapsuladas e invadirem a corrente sanguínea. Entretanto, segundo Griffith, “esta proteção vinda de um mecanismo normal de defesa do animal não pode ser o único fator responsável por produzir a mudança, desde que, pneumococos atenuados R podem sobreviver inalterados em tecidos subcutâneos por duas ou três semanas sem qualquer proteção” (GRIFFITH, 1966, p.145).

A reversão da variante R para S era devida, conforme Griffith, ao fato das linhagens R atenuadas (obtidas originalmente de linhagens S) poderem reter em suas estruturas um antígeno S original, insuficiente em circunstâncias ordinárias de exercer um efeito patogênico no animal. Quando a linhagem é inoculada em considerável massa sob a pele do rato, “a maioria dos pneumococos se rompe e o antígeno S liberado pode fornecer um *pabulum* que os pneumococos R viáveis podem utilizar para a construção de sua estrutura rudimentar S” (GRIFFITH, 1966, pp. 145 e 146).

A substância ou antígeno S é conforme Griffith,

[...] uma estrutura protéica específica dos pneumococos virulentos que os capacita a produzir um carboidrato solúvel específico. Esta proteína parece ser necessária como material que capacita a forma R a construir a estrutura protéica específica da forma S (GRIFFITH, 1966, p. 67).

Griffith realizou experimentos para verificar se condições mais favoráveis à reversão poderiam ser fornecidas a partir da inoculação em ratos de uma massa de cultura derivada de pneumococos virulentos mortos juntamente com uma pequena quantidade de pneumococos R atenuados. Isso provaria, segundo ele, que o *nidus* e a alta concentração de antígeno S servem como um estímulo ou alimento para a reversão. Uma breve descrição de um dos experimentos de Griffith é apresentada a seguir:

Uma cultura de pneumococos virulentos S do Tipo II foi morta por aquecimento à 100° C. A cultura foi concentrada por centrifugação e inoculada subcutaneamente em 4 ratos (50 c.c. em cada) juntamente com 0.5 c.c. da cultura R do Tipo II. Os quatro ratos morreram após 3 a 5 dias com numerosos diplococos encapsulados em seu sangue, culturas as quais davam uma típica reação de aglutinação da linhagem virulenta Tipo II. No experimento controle, Griffith inoculou subcutaneamente em cada um dos dez ratos utilizados, a mesma quantidade da linhagem R, ou seja, 0,5 c.c. e 40c.c de uma cultura de linhagem S Tipo I, morta por aquecimento. Um dos ratos morreu em dois dias, por infecção com bacilos Gram-negativos. Os demais morreram, após sete dias, sem a infecção. As culturas feitas a partir dos tecidos dos ratos permaneceram estéreis, exceto

em dois casos, que produziram poucas colônias R de pneumococos. O experimento controle mostrou que:

- 1- Os pneumococos R do Tipo II permanecem atenuados na ausência da linhagem virulenta Tipo II morta pelo calor.
- 2- que esta não foi auxiliada a restabelecer virulência pela presença da cultura Tipo I aquecida (GRIFFITH, 1966, p. 146).

Com relação aos experimentos de reversão utilizando tipos distintos, Griffith concluiu que a inoculação em tecidos subcutâneos de ratos de uma linhagem R derivada de um tipo juntamente com uma grande dose de cultura virulenta de outro tipo morta por aquecimento à 60° C, resulta na formação de pneumococos S virulentos do mesmo tipo da cultura aquecida. Por exemplo, a partir da inoculação em ratos de culturas S do Tipo III aquecidas à 60° C e de linhagens R atenuadas do Tipo I ou II, obtinham-se colônias de linhagens S do Tipo III dos ratos mortos devido à pneumonia. As colônias S do Tipo III foram encontradas em uma frequência maior em ratos inoculados com linhagens R do Tipo II do que naqueles inoculados com linhagens R do Tipo I. Segundo Griffith,

Esse fato fornece algum suporte à idéia que o tipo particular de linhagem R é o fator importante na produção de colônias do Tipo III. Acidentalmente, isto é evidência adicional contra a hipótese que pneumococos viáveis Tipo III persistiram na cultura após aquecimento (GRIFFITH, 1966, p.158).

A justificativa de que a mudança teria ocorrido devido à sobrevivência de alguns pneumococos, após o aquecimento, foi desconsiderada, pois, segundo Griffith, por meio dos métodos de cultura e inoculação animal, não houve evidências de pneumococos viáveis nas culturas aquecidas. Para ele, “parece não haver outra alternativa senão a hipótese da transformação dos tipos” (GRIFFITH, 1966, p.170).

As Figuras 2, 3 e 4, apresentadas a seguir, ilustram o experimento de Griffith referente à transformação utilizando tipos distintos, isto é, pneumococos R atenuados do Tipo II e pneumococos virulentos (S) do Tipo III.

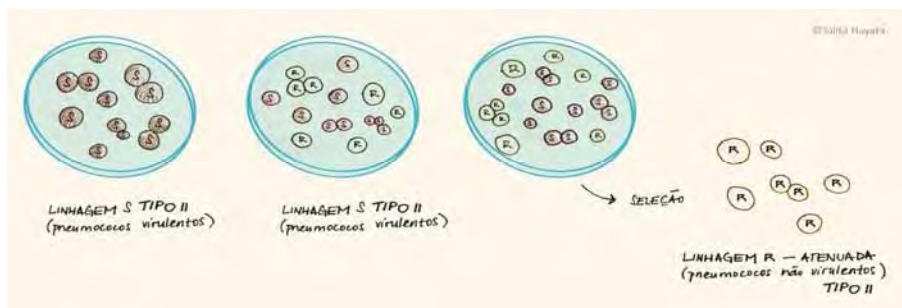


Figura 2: Esquema sobre o modo como Griffith obteve linhagem R atenuada a partir de linhagem S Tipo II. (Ilustração feita por Talita Hayata).

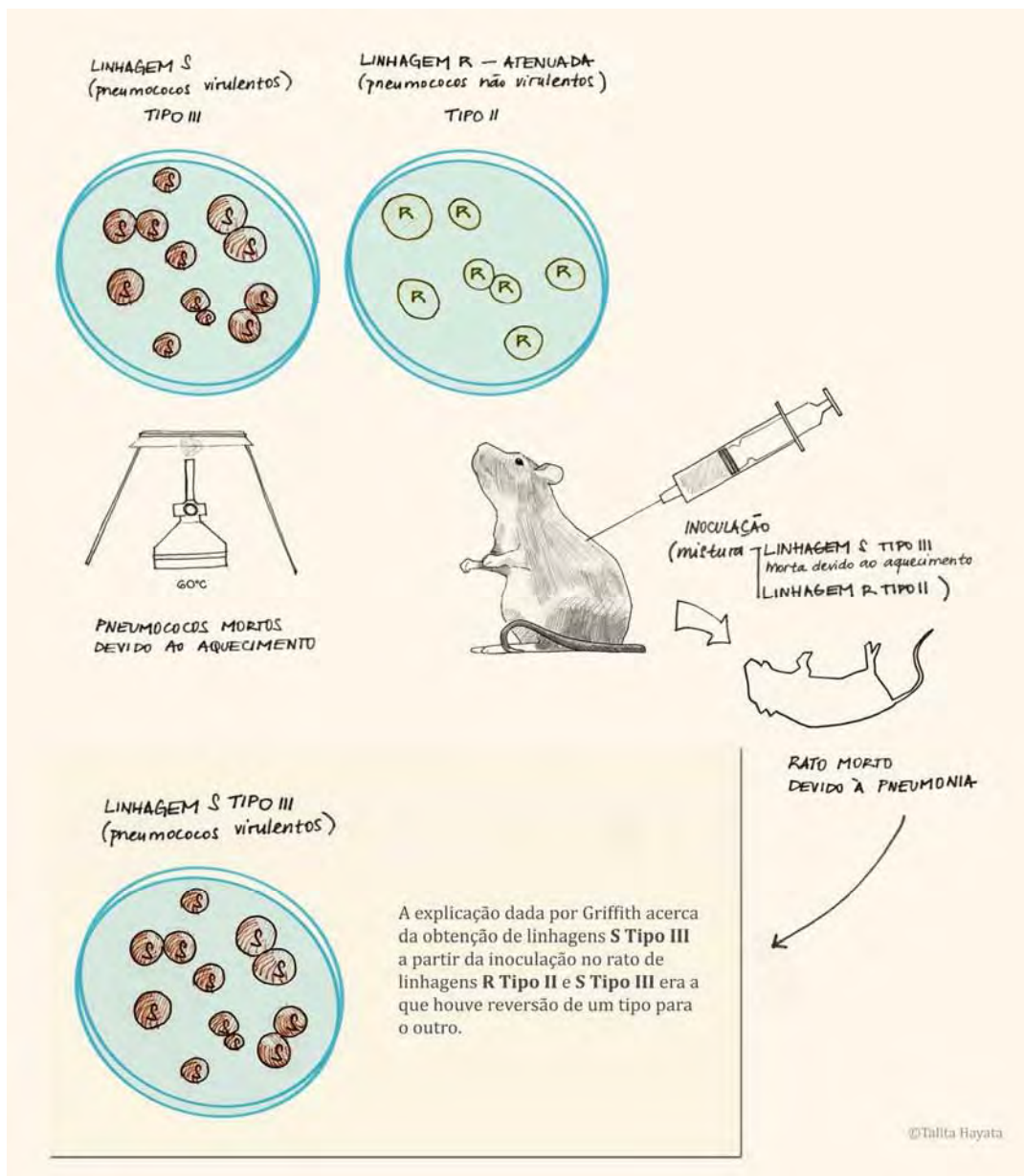


Figura 3: Esquema sobre o experimento de Griffith acerca da transformação de um tipo de pneumococo em outro. A figura mostra a inoculação simultânea no rato de grande quantidade de pneumococos de linhagem S Tipo III mortos por aquecimento e pequena quantidade de linhagem R atenuada Tipo II. Isso ocasionou a morte do rato e uma análise do material coletado deste apresentou pneumococos da linhagem S Tipo III. (Ilustração feita por Talita Hayata)

Qual a explicação de Griffith para a reversão dos tipos?

A substância S quando liberada pelo rompimento das bactérias S mortas pelo calor, constitui-se num alimento para que as bactérias R construam estruturas S (transformem-se em S).

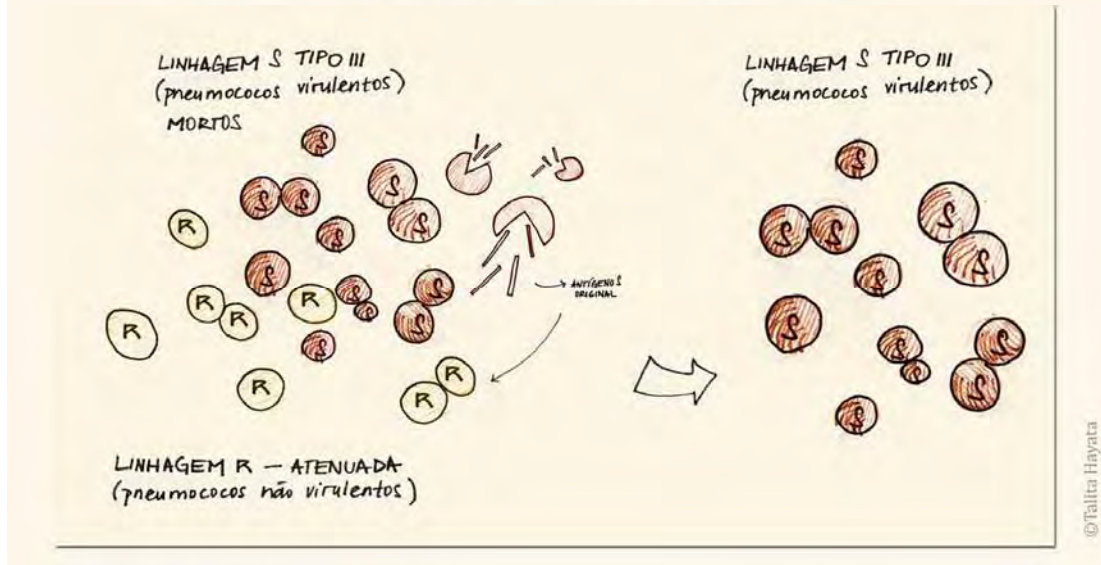


Figura 4: Representação da explicação de Griffith para a hipótese de transformação dos tipos. Para ele, os pneumococos da linhagem S Tipo III quando aquecidos, se rompiam e liberavam um “antígeno S original” responsável pela virulência. Este antígeno, em contato com os pneumococos R Tipo II viáveis, constituía-se em um “alimento” para que eles construíssem a estrutura S. Como resultado obtinha-se a reversão de pneumococos R avirulentos Tipo II em pneumococos S virulentos Tipo III. (Ilustração feita por Talita Hayata)

Apesar de os livros didáticos de Biologia e Bioquímica e livros-textos utilizados nos cursos de Biologia frequentemente relacionarem o termo “princípio ou fator transformante” aos experimentos de Griffith, ressaltamos que este não foi mencionado no seu trabalho. A palavra transformação foi utilizada por Griffith para referir-se a reversão de uma variante para outra e, para ele, a substância S necessária para ocorrência deste processo era uma proteína.

Entendemos que o sentido dado por Griffith à palavra transformação é descritivo, apenas. Segundo a etimologia desta palavra, o antepositivo *form*, do latim forma, possui o significado de “forma, figura exterior, aparência, formato”. O prefixo *trans*, da preposição trans do latim, atribui às palavras cinco possíveis acepções, uma delas tem significado de “mudança”. Finalmente, *ação* que, entre outras, possui a acepção de “capacidade, possibilidade de executar alguma coisa”. Assim, a palavra *transformação* significa “capacidade de mudar a forma”. No caso, a mudança de uma aparência rugosa

para uma lisa ($R \rightarrow S$), ou seja, de uma bactéria avirulenta para uma virulenta. A introdução do substantivo fator, que pode ser interpretado como “aquele que determina ou executa algo”, ou “qualquer elemento que concorre para um resultado”, deixa de ser apenas descritivo para uma especulação causal: aquilo que determina a capacidade de mudar de forma. Não sabemos quem cunhou a expressão “fator transformante”, que é bastante utilizada nos livros-textos atuais e atribuído a Griffith. Como afirmamos, em seu trabalho ele usa a expressão *transformação*, que, como explicamos anteriormente, possui conotação diferente.

4.4 Os experimentos de Oswald Theodore Avery (1877-1955); Colin Munro MacLeod (1909-1972) e Maclyn McCarty (1911-2005)¹³

Oswald Theodore Avery graduou-se em Medicina pela Universidade Colgate, em 1900, e recebeu seu diploma de mestre pela Faculdade de Médicos e Cirurgiões da Universidade de Columbia, em 1904. Após o término da graduação, juntou-se a Benjamim Branco, diretor do laboratório Hoagland, no Brooklyn, onde se tornou diretor adjunto da Divisão de Bacteriologia (DOCHEZ, 1958). “[...] ele selecionou instintivamente o assunto do qual estava a dedicar sua vida de trabalho e que mais tarde o tornaria famoso. Enquanto ali, começou a se familiarizar com as atividades de determinadas bactérias e suas relações com doenças infecciosas” (DOCHEZ, 1958, p. 32).

O caráter do trabalho de Avery chamou a atenção do então diretor do Hospital do Instituto Rockefeller, Dr. Rufus Cole, que o convidou para se tornar membro dessa organização. Avery associou-se a essa instituição em 1913, permanecendo até sua aposentadoria em 1948. Durante esse período desenvolveu pesquisas acerca de temáticas bacteriológicas e imunológicas, dedicando-se em grande parte ao estudo de pneumococos, bactérias causadoras da pneumonia lobar, como já mencionado. “O volume de trabalho de Avery era tão grande e sua amplitude era tal, que suas implicações para a bacteriologia em geral e áreas afins foram de profundo significado” (DOCHEZ, 1958, p. 32).

¹³ Destacamos que parte das informações apresentadas neste subitem e no Capítulo 6 dessa dissertação, constam no artigo intitulado: *As interpretações dos estudos de Avery, MacLeod e MacCarty sobre a natureza química do “fator transformante” em bactérias*, publicado no volume 3 do periódico *Filosofia e História da Biologia*, 2008.

De 1922 em diante, Avery, Heidelberger, e seus associados comprometeram-se com estudos químicos de substâncias solúveis, as quais Avery acreditava serem peças importantes para a especificidade imunológica de bactérias. Essas pesquisas colocaram nas mãos de Avery e de seus colegas conhecimentos sobre as características específicas de pneumococos e sobre a forma com que essas são adquiridas (DOCHEZ, 1958). Somado aos conhecimentos advindos desses estudos, os trabalhos posteriores conduzidos por Avery, Dawson, Alloway, MacLeod e McCarty, culminaram no anúncio, em 1944, de que o constituinte fundamental do princípio transformante era o ácido desoxirribonucléico.

Neste subitem e no subitem 4.5 faremos menção principalmente ao artigo de Avery, MacLeod e McCarty de 1944. Ressaltamos que grande parte das informações expostas por Avery e colaboradores neste trabalho de 1944 foi previamente apresentada na carta que Oswald Avery enviou ao seu irmão Roy Avery em 26 de Maio de 1943 (ANEXO A). Comumente acredita-se que essa correspondência tenha sido o primeiro registro das suposições de Avery sobre a natureza do princípio transformante e acerca da função do DNA como transportador da informação genética. Talvez porque neste documento, Avery, referindo-se aos seus resultados, afirmou que não havia “publicado nada sobre isto – realmente discuti isso somente com poucos – porque não estou ainda convencido que temos evidência suficiente” (ANEXO A). No entanto, em acordo com o descrito no início do Anexo A, verificamos que as hipóteses apresentadas nessa carta encontram-se no relatório anual que foi apresentado por Avery e Horsfall ao Conselho de Administração Científica, em 17 de abril 1943, ou seja, pouco mais de um mês antes do envio da carta a Roy Avery. O Anexo B refere-se à primeira parte deste relatório, em que podemos observar a descrição dos métodos e resultados encontrados por Avery e colaboradores em seus experimentos.



Figura 5: (A): Foto de Oswald Theodore Avery. Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/Oswald_Theodore_Avery. Obtido em: 10-11-09.



(B): Foto de Colin Munro MacLeod. Disponível em: http://en.wikipedia.org/wiki/Colin_Munro_MacLeod. Obtida em: 10-11-09.



(C): Foto de Maclyn McCarty. Disponível em: http://www.nlm.nih.gov/visibleproofs/media/detailed/vi_a_204.jpg. Obtido em: 10-11-09.

A análise de alguns documentos presentes no site mencionado na metodologia nos permitiu verificar que os resultados de Avery foram também descritos previamente em outro relatório datado de 29 de outubro de 1943. Tendo em vista que o artigo de Avery e colaboradores de 1944 foi submetido à publicação em novembro de 1943, podemos inferir que ao menos parte da diretoria científica do Instituto Rockefeller, no período da publicação oficial, no *Journal of Experimental Medicine*, estavam cientes das pesquisas de Avery.

Achamos interessante apresentarmos e discutirmos alguns trechos da carta e dos relatórios anteriormente mencionados. Isso será realizado ao longo deste e dos próximos Capítulos. Com o intuito de familiarizarmos o leitor com as abordagens tratadas nesta subseção, destacamos que nos momentos que se seguem, nossos principais focos de análise foram:

- Avery, MacLeod e McCarty conheciam o significado de sua proposta? Ou seja, eles somente identificaram o DNA como o agente transformante, ou o relacionaram à hereditariedade?
- Considerando as condições em termos de estrutura e recursos tecnológicos existentes no período, a metodologia experimental das pesquisas de Avery e colaboradores eram confiáveis e adequadas?
- O paradigma vigente – protéico - exerceu influência sobre a conclusão supostamente “cautelosa” de Avery e colaboradores?

A seguir exploramos as informações que nos auxiliaram a compreender e responder a essas questões.

Os pesquisadores Avery, MacLeod e McCarty, iniciaram um trabalho de análise mais detalhada do fenômeno de transformação dos tipos de pneumococos (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944). Eles estavam interessados em isolar o fator capaz de induzir a “transformação” de variantes não virulentos oriundos de *Pneumococcus* Tipo II em *Pneumococcus* virulentos Tipo III e se possível identificar a sua natureza química ou ao menos caracterizá-lo o suficiente para classificá-lo em grupos gerais de substâncias químicas conhecidas, i.e, proteínas, lipídios, polissacarídeos ou ácidos nucléicos.

Para este estudo, escolheram para investigação, um exemplo típico de transformação, anteriormente realizada por Griffith – a transformação de uma variante R de pneumococos Tipo II para pneumococos Tipo III (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944). Seus experimentos foram desenvolvidos *in vitro*, o que exigiu o conhecimento de diversas condições de cultura das amostras utilizadas – muitas delas já descritas em trabalhos anteriores por outros pesquisadores.

Dawson e Richard H. P. Sia, em 1931, efetuaram experimentos de transformação *in vitro* correspondentes aos que Griffith havia realizado *in vivo*. Um deles consistia no crescimento de pequenas quantidades de uma cultura R em meio de cultura adequado para o qual havia sido adicionada uma vacina¹⁴ de Tipo S heteróloga (por exemplo, utilizava uma cultura R derivada de pneumococos S Tipo II e uma vacina de pneumococos Tipo III) – o que resultava na transformação das formas R para S do mesmo tipo empregado na vacina. Mostraram que tanto quanto *in vivo*, a transformação *in vitro* poderia ser seletivamente induzida, dependendo da especificidade do tipo de células S utilizadas, e, encontraram algumas condições de produção das reações: para os experimentos serem bem sucedidos havia que ser adicionado ao meio de cultura soro ou hemácias, e, a transformação dos tipos era mais facilmente efetuada pelo emprego de soro anti-R no meio de cultura.

Em 1932, Alloway mostrou que o princípio ativo responsável pela transformação poderia ser extraído das células S na *forma solúvel*, e concluiu que, “Pneumococos R avirulentos derivados de formas S de um tipo específico poderiam ser transformados pelo crescimento em caldo contendo soro anti-R e um aquecido, extrato filtrado de

¹⁴ Células S encapsuladas mortas pelo calor.

células S de pneumococos de um tipo diferente, para organismos S virulentos idênticos em tipo com as bactérias extraídas” (ALLOWAY, 1932, p. 98). Alloway (1933) mencionou que os métodos utilizados nos experimentos de seu trabalho acima citado resultaram na perda de uma quantidade considerável de substância ativa, o que o levou a descrever métodos mais eficientes de extração e purificação dos extratos,

Extratos de pneumococos altamente ativos em induzir a transformação *in vitro* de tipos específicos de pneumococos têm sido preparados pela dissolução de células S com desoxicolato de sódio¹⁵, precipitação do material dissolvido em álcool [...], e extração do precipitado em solução salina. (ALLOWAY, 1933, p. 277).

Na discussão do seu trabalho, Alloway afirmou que,

Os experimentos apresentados fornecem evidência adicional que a transformação em tipo não é aparente, mas real, e que as mudanças são causadas na presença do extrato por meio da ação específica de um constituinte solúvel presente nas formas S de pneumococos. É quase inconcebível que algum elemento vivo nas células de pneumococos poderia sobreviver aos procedimentos drásticos empregados na preparação dos extratos (ALLOWAY, 1933, p. 276).

Os trabalhos citados anteriormente, praticamente contemporâneos aos estudos de Avery e colaboradores foram fundamentais para que esses desenvolvessem os procedimentos metodológicos que adotaram em seus experimentos. Isto evidencia o processo de construção do conhecimento científico, a partir dos trabalhos de grupos de pesquisas que refutam ou corroboram as idéias de outros. Essas idéias podem ser aceitas e utilizadas pela comunidade científica ou não. A correspondência de Avery ao seu irmão Roy (ANEXO A), de 1943, em que Avery descreveu seus experimentos laboratoriais e suposições sobre o princípio transformante, evidencia a influência e importância dos trabalhos de Dawson e Sia, bem como os de Alloway, para o desenvolvimento de suas pesquisas. Nesse sentido, antes mesmo da publicação oficial de um artigo, o nome dos referidos pesquisadores e a contribuição de seus trabalhos foram lembrados por Avery na carta em questão.

Nos procedimentos experimentais utilizados por Avery e colaboradores, todos os fatores descritos anteriormente relacionados às condições de uma melhor produção do processo de transformação estão presentes: utilização de um caldo de carne nutriente enriquecido com fluido aquoso ou soro, de fluido do pulmão contendo anticorpos R; produção de um extrato, purificação e esterilização do material com álcool.

Avery e colaboradores mencionaram que,

¹⁵ De acordo com Mirsky e Pollister “a função do desoxicolato de sódio é dissolver o complexo de desoxinucleoproteína da bactéria” (MIRSKY E POLLISTER, 1946, p. 134).

[...] a efetividade de diferentes partes do soro variava e que as diferenças observadas não foram necessariamente dependentes do conteúdo de anticorpos R, desde que muitos soros de alto título¹⁶ foram incapazes de dar suporte à transformação. Este fato sugere que outros fatores além de anticorpos R estão envolvidos (AVERY, MACLEOD, MCCARTY, 1944, p. 139).

Avery considerou importante para a obtenção de resultados consistentes e reproduzíveis: o conhecimento de que as células de pneumococos possuem uma enzima intracelular que destrói a atividade do princípio transformante (esta é inativada quando o soro é aquecido a 60-65°C) e, a seleção cautelosa de uma variante R adequada – pois uma cultura R pode submeter-se a sucessivas dissociações e resultar em variantes que perdem a capacidade de responder aos estímulos transformantes. A variante R selecionada por Avery resultou de sucessivas culturas seriadas de pneumococos S do Tipo II.

Foi interessante o desenvolvimento de um método para determinar quantitativamente a atividade transformante de diversas frações de material ativo. Todos os fatores, condições de cultura e técnicas anteriormente citadas foram considerados. Os resultados dessa titulação da atividade transformante foram interpretados da seguinte maneira:

As propriedades anti-R do soro no meio induzem as células R a aglutinarem durante o crescimento, e massas uniformes de células aglutinadas depositam-se no fundo do tubo deixando um sobrenadante claro. Quando a transformação ocorre, as células S encapsuladas, não sendo afetadas por estes anticorpos, crescem difusamente por todo o meio. Em outras palavras, na ausência da transformação o sobrenadante permanece claro, e há somente crescimento sedimentado de células R (AVERY, MACLEOD, MCCARTY, 1944, p. 142).

Em seu artigo, Avery, MacLeod e McCarty (1944), posteriormente discorreram sobre os métodos para isolamento do princípio transformante. O material de origem do princípio ativo foi uma linhagem de pneumococos Tipo III, que dentre diversos procedimentos de crescimento e conservação, foram aquecidos a uma temperatura de 65°C por 30 minutos (para inativação da enzima intracelular que destrói o princípio de transformação).

As células mortas pelo calor foram lavadas com solução salina¹⁷, o que promoveu a remoção de uma grande parte de polissacarídeos capsulares, muitas das proteínas e ácido ribonucléico. Estas células foram então extraídas em solução salina contendo desoxicolato de sódio, e separadas por centrifugação. Estes extratos foram combinados

¹⁶ Título pode ser definido como a relação entre a massa do soluto presente na unidade de volume da solução (100 ml). No caso de título massa/massa, a definição é a massa do soluto em 100 g de solução.

¹⁷ A referida solução salina era composta por 0,85% de NaCl.

e precipitados em álcool etílico absoluto¹⁸ – como o desoxicolato de sódio é solúvel em álcool, ele permaneceu no sobrenadante tendo sido retirado. O precipitado formou uma massa fibrosa que flutuava na superfície do álcool, que foi retirada; o excesso de álcool drenado e o precipitado re-dissolvido em salina.

O próximo passo foi a “desproteínização”, ou seja, a remoção de proteínas, e a remoção do polissacarídeo capsular, por meio do uso de uma preparação purificada da enzima de bactérias capaz de hidrolisar¹⁹ o polissacarídeo capsular Tipo III. O método de “desproteínização” foi novamente aplicado para “remover as enzimas proteínas adicionadas e os traços de proteínas de pneumococos restantes” (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 143). Seguiu-se um fracionamento²⁰ repetido do material em álcool etílico, para se obter a maior porção de material ativo que pudesse estar presente no extrato bruto original.

A partir da análise e exposição de informações realizada até o momento percebemos o quanto os experimentos de Avery e colaboradores foram laboriosos. Nesse sentido, vale citarmos os sentimentos que Avery revelou ao seu irmão sobre os percalços, esperanças e perspectivas de sua pesquisa: “Algum trabalho – repleto de desgostos e paradas cardíacas. Mas finalmente talvez nós consigamos” (ANEXO A).

Tendo em vista a grande quantidade de informações presentes, fizemos aqui uma descrição acerca dos procedimentos utilizados por Avery e colaboradores, principalmente no que se refere ao método de titulação da atividade transformante e procedimentos para isolamento e purificação do princípio ativo. Essas técnicas podem ser encontradas, respectivamente, de forma detalhada em Avery, MacLeod e McCarty (1944, p. 141 e pp. 142-144).

4.5 Análises do material transformante purificado

Na tentativa de identificar o princípio ativo, Avery e colaboradores (1944), realizaram análises de diversas naturezas. Tratamos aqui de alguns aspectos relevantes presentes no referido artigo – que reflete claramente uma busca em relacionar o fator transformante ao DNA.

Em análises químicas, foram examinadas quatro preparações purificadas sobre o conteúdo de nitrogênio, carbono, hidrogênio e fósforo. A razão entre nitrogênio/fósforo

¹⁸ Este tipo de álcool é composto por praticamente 100% de álcool.

¹⁹ Sinônimo de quebra.

²⁰ A técnica de fracionamento refere-se divisão do material utilizado.

foi estabelecida²¹. A média do valor das razões encontradas estava “intimamente de acordo com aquele calculado nas bases da estrutura teórica da desoxirribonuclease de sódio” (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 145). E em seguida complementam, “Os números analíticos por si só não estabelecem que a substância isolada é uma entidade química pura”.

Diversas enzimas foram testadas para sua capacidade de destruir a atividade biológica em extratos potentes. O tratamento dos extratos com tripsina quimiotripsina²², e ribonuclease²³ não tiveram nenhum efeito sob o princípio transformante. Este fato, segundo Avery e colaboradores “é evidência adicional que esta substância não é ácido ribonucléico ou uma proteína suscetível da ação de enzimas trípticas” (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 146). Além dessas enzimas, os testes envolveram preparações enzimáticas obtidas de órgão de vários animais. Essas preparações foram testadas em relação a diferentes atividades enzimáticas e os resultados foram comparados com a capacidade de destruição do princípio transformante. A Tabela II resume os dados encontrados.

Interessante foi a justificativa dada por Avery para a realização do teste da atividade com a despolimerase²⁴: “Visto que no material transformante altamente purificado isolado de extratos de pneumococos foi encontrado ácido desoxirribonucléico, estas mesmas enzimas foram testadas para atividade despolimerase sob conhecidas amostras de ácido desoxirribonucléico isolado...” (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 146).

Em cada análise, os elementos anteriormente obtidos eram sempre considerados – por exemplo, nas análises químicas ele havia obtido dados que o levaram a pensar que ao menos um dos componentes do princípio ativo poderia ser o DNA, então, por que não testar a atividade da enzima que age sobre o DNA em relação ao princípio transformante?

Para a interpretação dos dados apresentados na Tabela II, consideramos o preparado de mucosa intestinal de cachorro como *Preparado 1*; o de fostatase de osso de coelho como *Preparado 2*; o de rim suíno como *Preparado 3*; o de pneumococos autolisados

²¹ De acordo com Mirsky e Pollister (1946) o melhor critério para se identificar a pureza de uma preparação de ácido desoxirribonucléico era por meio de sua composição elementar e principalmente por meio da razão entre nitrogênio/fósforo.

²² A tripsina e a quimiotripsina são tipos de enzimas que agem sob proteínas.

²³ Enzima que cliva a molécula de RNA pela hidrólise de suas ligações.

²⁴ Atualmente essa enzima é denominada DNase, no entanto na época dos trabalhos de Avery, era conhecida como despolimerase. Tendo em vista que estamos analisando o trabalho original de Avery (1944), optamos por sermos fiel a linguagem da fonte primária.

como *Preparado 4* e o de soro normal de coelho e cachorro como *Preparado 5*. Os sinais positivo (+) e negativo (-) representam, respectivamente, que houve atividade enzimática de determinada enzima e inativação do princípio transformante, e, que não houve atividade enzimática de certa enzima e não ocorreu inativação do princípio transformante. Sobre as reações ocorridas quando estes preparados foram misturados a amostras de ácido desoxirribonucléico, podemos dizer que:

- O *Preparado 1* demonstrou atividade enzimática em relação as três enzimas testadas (fosfatase, esterase e despolimerase), e, provocou a inativação do princípio transformante.
- O *Preparado 2* demonstrou atividade enzimática da fosfatase e da esterase, no entanto, não demonstrou atividade da despolimerase, e, não causou inativação do princípio transformante.
- O *Preparado 3*, demonstrou atividade enzimática da fosfatase, porém não demonstrou atividade sobre as enzimas esterase e despolimerase, e, não desencadeou a inativação do princípio transformante.
- O *Preparado 4* não demonstrou atividade enzimática da fosfatase, mas sim da esterase e despolimerase, e provocou a inativação do princípio transformante.
- O *Preparado 5* demonstrou atividade enzimática de todas as enzimas testadas e provocou a inativação do princípio transformante.

Tabela II: Inativação do princípio transformante por preparações de enzimas brutas (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 146).

Preparações enzimáticas brutas	Atividade Enzimática			
	Fosfatase	Trybutyrin esterase	Despolimerase para Desoxiribonuclease	Inativação do princípio transformante
Mucosa intestinal de cachorro	+	+	+	+
Fosfatase de osso de coelho	+	+	-	-
Rim suíno	+	-	-	-
Pneumococos autolisados ²⁵	-	+	+	+
Soro normal de coelho e cachorro	+	+	+	+

Os investigadores concluíram que “independentemente da presença de fosfatase ou esterase somente aquelas preparações que mostraram conter uma enzima hábil à despolimerizar amostras autênticas de ácido desoxirribonucléico eram capazes de inativar o princípio transformante” (AVERY, MACLEOD E MCCARTY, 1944, pp. 146-147). Tendo em vista essa conclusão, entendemos que a atividade enzimática da despolimerase apresentava uma relação constante com a inativação do princípio transformante. Tivessem ou não outras atividades enzimáticas, isso não interferia na inativação do princípio de transformação.

Eles realizaram procedimentos, envolvendo o método de titulação, descrito anteriormente, para verificar o efeito do soro de coelho e cachorro sob a atividade do princípio transformante. Os dados são apresentados na Tabela III.

²⁵ A autólise é um processo pelo qual a célula se autodestrói espontaneamente.

Tabela III. Inativação térmica diferencial de enzimas em soro de cachorro e coelho que destrói a substância transformante (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 148).

	Tratamento térmico do soro	Diluição*	Testes triplicados						
			1		2		3		
			Crescimento Difuso	Forma da colônia	Crescimento Difuso	Forma da colônia	Crescimento Difuso	Forma da Colônia	
Soro do cachorro	Não aquecido	Não diluído	-	somente R	-	somente R	-	somente R	
		1:5	-	“	-	“	-	“	
		1:25	-	“	-	“	-	“	
	60°C por 30 min.	Não diluído	+	SIII	+	SIII	+	SIII	
		1:5	+	SIII	+	SIII	+	SIII	
		1:25	+	SIII	+	SIII	+	SIII	
	65°C por 30 min.	Não diluído	+	SIII	+	SIII	+	SIII	
		1:5	+	SIII	+	SIII	+	SIII	
		1:25	+	SIII	+	SIII	+	SIII	
	Soro do coelho	Não aquecido	Não diluído	-	somente R	-	somente R	-	somente R
			1:5	-	“	-	“	-	“

		1:25	-	“	-	“	-	“
	60°C por 30 min.	Não diluído	-	“	-	“	-	“
		1:5	-	“	-	“	-	“
		1:25	-	“	-	“	-	“
	65°C por 30 min.	Não diluído	+	SIII	+	SIII	+	SIII
		1:5	+	SIII	+	SIII	+	SIII
		1:25	+	SIII	+	SIII	+	SIII
Controle (nenhum soro)	Nenhum	Não diluído	+	SIII	+	SIII	+	SIII
		1:5	+	SIII	+	SIII	+	SIII
		1:25	+	SIII	+	SIII	+	SIII

* Diluição da mistura da essência do soro e substância transformante.

Os dados apresentados na Tabela III indicam que, na ausência de tratamento térmico, ambos os soros eram capazes de destruir completamente a atividade do fator transformante. Enquanto o aquecimento à 60°C foi suficiente para inativar completamente a enzima responsável por destruir o princípio transformante presente no soro do cachorro; para destruição completa da enzima correspondente no soro do coelho foi necessário aquecimento à 65°C.

Estas mesmas amostras dos soros de cachorro e coelho foram testadas em relação as suas atividades de despolimerase sob uma preparação de desoxirribonuclease de sódio. A quantificação da atividade foi medida acerca da viscosidade. Basicamente, Avery e

colaboradores encontraram que ambos os soros, quando não aquecidos, apresentavam baixa viscosidade, e, portanto, a atividade da despolimerase estava presente, entretanto, quando aquecidos à 65°C a viscosidade relativa era alta, ocorrendo destruição completa da despolimerase.

Somente o fluoreto, dentre as várias substâncias testadas sobre suas capacidades em inibir a ação da enzima que destrói o princípio de transformação, apresentou efeito significativo. Segundo Avery havia sido encontrado que o fluoreto, nas mesmas concentrações, inibia também a despolimerização do DNA.

O fato que a atividade transformante é destruída somente por aquelas preparações contendo despolimerase para ácido desoxirribonucléico e que em ambos os exemplos as enzimas relacionadas são inativadas para a mesma temperatura e inibidas pelo fluoreto fornecem evidência adicional para a crença que o princípio ativo é um ácido nucléico do tipo desoxirribose (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, pp. 149-150).

Em relação a essa hipótese, aparentemente Avery expressou um sentimento de surpresa: “Quem poderia ter imaginado isso? Este tipo de ácido nucléico, de acordo com meus conhecimentos, não foi identificado em pneumococos antes – apesar de ter sido encontrado em outras bactérias” (ANEXO A).

De acordo com as análises sorológicas, a perda de reatividade sorológica do material ativo isolado indicou que constituintes como proteínas de pneumococos e proteínas capsulares estavam *quase* completamente removidas das preparações finais.

Percebemos que Avery, apesar de excluir a possibilidade da presença de proteínas, não afirma convincentemente que o único constituinte do princípio ativo seria o DNA. Nas frases: “[...] é de especial interesse que no exemplo estudado, material altamente purificado e livre de proteínas consistindo grandemente, se não exclusivamente...” (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 152), e, “A evidência apresentada suporta a crença que um ácido nucléico do tipo desoxirribose é a unidade fundamental do princípio transformante...” (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 156), a afirmação acima é evidenciada.

Destacamos a colocação de Avery sobre uma possível limitação dos métodos:

Os dados obtidos por análises químicas, [...] indicam que, *dentro dos limites dos métodos*, a fração ativa não contém proteínas demonstráveis [...] e consiste *principalmente, se não somente*, de forma altamente polimerizada, viscosa de ácido desoxirribonucléico (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p.156). [Grifos nossos]

Questões sobre as limitações dos métodos foram mencionadas também na correspondência de Avery a Roy: “não fale sobre isto [referindo-se aos resultados

encontrados] até que tenhamos certeza ou pelo menos tanta certeza quanto o presente método nos permite. É perigoso arriscar-se – embaraçar-se e ter que se retratar posteriormente” (ANEXO A)²⁶.

Na discussão, Avery, MacLeod e McCarty, discorreram seus entendimentos acerca do processo envolvido na transformação:

Os eventos bioquímicos que são a base do fenômeno sugerem que o princípio transformante interage com a célula R causando uma série coordenada de reações enzimáticas que culminam na síntese do antígeno capsular Tipo III. Os achados experimentais têm claramente demonstrado que as alterações induzidas não são aleatórias mas previsíveis, sempre correspondendo em especificidade do tipo para aquelas das células encapsuladas da qual a substância transformante foi isolada. Uma vez que a transformação tem ocorrido, as características novamente adquiridas são desde então transmitidas em séries por meio de inúmeras transferências em meio artificial sem nenhuma adição do agente transformante. [...] É evidente, portanto, que não somente o material capsular é reproduzido em sucessivas gerações mas que o fator primário, que controla a ocorrência e a especificidade do desenvolvimento capsular, é também reduplicado nas células filhas. [...] Igualmente, se não mais significativo é o fato que estas mudanças são previsíveis, tipo-específicas, e herdáveis (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 154).

Avery relacionou às mudanças à hereditariedade, mas parece não ter deixado claro o estabelecimento entre uma possível função do DNA nesse processo. Não podemos deixar de mencionar que, no relatório de 17 de Abril de 1943, Avery aventou sobre uma interpretação genética para o fenômeno da transformação:

Então, o princípio transformante – um ácido nucléico – e o produto final da síntese – o polissacarídeo Tipo III – são quimicamente distintos e ambos são requisitados na diferenciação tipo específica da célula da qual fazem parte. O primeiro tem sido equiparado a um gene, o último a um produto do gene, a ascensão é mediada por meio de sínteses enzimáticas. A *interpretação genética* deste fenômeno é apoiada pelo fato de que uma vez que a transformação é induzida, sem adição do agente incitante tanto a formação da cápsula como do gene – são reduplicadas nas células filhas (ANEXO B). [grifos nossos].

A partir de nossa análise percebemos que as suposições, dúvidas, anseios e reservas de Avery e colaboradores, em geral, permaneceram as mesmas desde a carta para seu irmão e os relatórios mencionados até a publicação oficial do artigo sobre a natureza química do princípio transformante. Na citação a seguir notamos a preocupação de Avery, reproduzida por uma metáfora, em assumir uma posição sobre os seus resultados: “É divertido soprar bolhas – mas é sensato que você mesmo as fure antes que alguém mais tente furá-las” (ANEXO A).

²⁶ Essa afirmação pode ser a origem da idéia de Hausmann, mencionada e explicada no item 1.1, sobre um dos motivos que levaram Avery a omitir a relação entre a hereditariedade e o DNA: “O engano de Willstätter em relação à natureza das enzimas [...], cerca de 15 anos antes, ainda estava vivo na lembrança! Avery *et al.* (1944) se eximiu com cautelas” (HAUSMANN, 2002, p. 92).

Como observamos, Avery foi cauteloso, pois acumulou uma série de evidências experimentais que o permitiram inferir que o princípio transformante era o ácido desoxirribonucléico. Nesse aspecto, ele parecia ter dados suficientes para tomar de forma segura uma posição quanto à natureza do princípio transformante, já que, havia tentado refutar algumas hipóteses (“furar bolhas”), como por exemplo, a de contaminação do preparado por traços protéicos. No entanto, acreditamos que as idéias que Avery lançou sobre a limitação dos métodos e a identificação de uma entidade química talvez *não* pura podem ter aberto espaço para um campo obscuro de dúvidas.

5. ACERCA DAS POSSIBILIDADES PARA A NÃO ACEITAÇÃO IMEDIATA DOS TRABALHOS DE AVERY E COLABORADORES

Alguns artigos, dentre eles o de Martins (1999), Hanson (1958; 1967), Ihde (1948) e Kuhn (1962) discutiram sobre a descoberta de um novo fenômeno, os determinantes que conduziram a ela, a quem deve se atribuir uma descoberta, dúvidas que permeiam determinado descobrimento, aspectos sobre uma possível lógica nesse processo, bem como o estabelecimento e reconhecimento de metodologias frente às descobertas.

Também em relação às descobertas, outro aspecto algumas vezes abordado diz respeito à recepção que lhes é dada, uma vez que há alguns exemplos na História da Ciência em que a resistência e a rejeição apareceram como elementos marcadamente presentes. Nesse sentido, Norton D. Zinder mencionou que “A parte importante de uma descoberta científica, em quase todos os aspectos da ciência, é a recepção que lhe é dada, e isto constitui, em larga medida, um fenômeno social nem sempre baseado em critérios científicos (ZINDER, 2007, p. 104).

Hook (2007a) apontou alguns motivos pelos quais uma determinada hipótese pode ser rejeitada em um primeiro momento: 1) prematuridade da referida proposta; 2) os pesquisadores não estarem cientes desta; 3) uma vez que a proposta não é relevante para os trabalhos atuais dos pesquisadores, estes a ignoram; 4) a existência de preconceitos contra os propositores ou contra elementos da proposta; 5) alguns aspectos da proposta se chocam com as observações e experiências dos próprios pesquisadores. Considerando nosso foco temático, no decorrer de nossa pesquisa encontramos diversas controvérsias em relação aos motivos para a não aceitação dos trabalhos de Avery e colaboradores pela comunidade científica da época. Assim, a idéia central deste Capítulo é explorá-los. Encontramos também, debates sobre um possível reconhecimento dos resultados dos trabalhos em questão.

Muitas das publicações que encontramos na literatura discutem o não reconhecimento dos trabalhos de Avery pela comunidade científica como consequência de uma “descoberta” prematura (CONTIER, 2007; HOOK, 2007b; DUBOS, 1972, GERSON, 2007; STENT, 1972, WYATT, 1975). A principal justificativa para tal interpretação é que a abundância de dados favoráveis à tese de que o princípio transformante era o DNA, decorrentes dos trabalhos de Avery e colaboradores, segundo Gros, não foi suficiente para realizar um progresso decisivo do conhecimento. Fazia-se

necessário a inserção dessas informações em um quadro conceitual apropriado (GROS, 1991).

Considerando o número de publicações que se referem à relação prematuridade/rejeição inicial dos trabalhos de Avery e colaboradores, propomos que esta parte introdutória ao quinto Capítulo inclua uma abordagem geral sobre os conceitos e polêmicas envolvidas nesse primeiro item apontado por Hook, ou seja, prematuridade. No subitem 5.1 abordaremos especificamente a relação entre prematuridade e a “descoberta” de Avery e colaboradores, e, entrelaçaremos essa discussão às demais possibilidades encontradas para a não aceitação dos trabalhos de Avery e colaboradores, bem como as idéias que defendem o reconhecimento destes.

A concepção de prematuridade foi desenvolvida na década de 70 por Gunther S. Stent. Segundo ele, “Uma descoberta é prematura se as suas implicações não puderem ser conectadas por uma série de simples etapas lógicas ao conhecimento canônico contemporâneo (ou geralmente aceito)” (STENT, 2007, p. 53). Um dos principais elementos considerados por Stent ao classificar uma “descoberta” como prematura diz respeito a não apreciação dessa em sua época. Segundo ele, “quando menciono falta de reconhecimento, não quero dizer que a descoberta do cientista passou despercebida ou mesmo que não foi considerada importante” (STENT, 2007, p. 51). Essa falta de reconhecimento, de acordo com Stent, refere-se à inabilidade para um desenvolvimento de conhecimentos a partir de uma determinada descoberta. Stern (2007) ressaltou que a finalidade promulgada da tese da prematuridade é elucidar por que certas propostas científicas não foram apreciadas na época em que foram inicialmente introduzidas na comunidade científica.

Stern ressaltou que “o conceito de Gunther Stent acerca da descoberta prematura na ciência tornou-se parte do léxico dos estudos da ciência” (STERN, 2007, p. 403). Muitas polêmicas surgiram em relação às idéias apresentadas por Stent. Em 1997, houve na Universidade da Califórnia (Berkeley) um Simpósio intitulado *Prematurity in Scientific Discovery: on Resistance and Neglect*, que resultou na publicação de um livro em 2002²⁷, por Hook, com o mesmo nome do referido simpósio. O livro contém artigos de cientistas como Glenn Seaborg, Michael Ruse, Lawrence Stern, entre outros, que contribuíram com uma análise crítica sobre a concepção em questão, bem como, textos do próprio Stent.

²⁷ Utilizamos para nossas discussões uma edição em Português desse livro, lançada em 2007, cuja tradutora foi Gita K. Guinsburg.

De acordo com Contier,

Ao adotar o conceito de prematuridade de Stent, o historiador, filósofo ou cientista poderá traçar um panorama do processo da descoberta identificando os fatores que prejudicaram a divulgação científica ou mesmo a rejeição da pesquisa em seu próprio tempo. Esta análise pode ajudar no delineamento de políticas de incentivo ao trabalho científico, pois, ao se reconhecer as dificuldades do processo de aceitação de uma pesquisa, em um próximo momento ações políticas podem ser tomadas para evitar os problemas identificados (CONTIER, 2007, pp. 5-6).

Como nosso trabalho envolve muitos elementos da História da Ciência, não poderíamos deixar de mencionar que o conceito de Stent foi recebido pelos cientistas de modo mais positivo do que pelos historiadores e filósofos da Ciência (HOOK, 2007a). Aparentemente, isto ocorreu, pois, de acordo com Hook (2007a), muitos daqueles que refletiram sobre a prematuridade a relacionaram com o chamado “whiguismo”. Hook inclusive transcreveu em seu livro, na página trinta, um trecho de uma carta que recebeu de um filósofo da Ciência (que ele não citou o nome) que se negou a participar da conferência cerne da referida coletânea, segundo a justificativa anteriormente mencionada. Para abordarmos melhor a questão, vale citarmos uma parte desse trecho:

O conceito parece heurístico somente no caso de se considerar a compreensão tardia de um fato (pois é preciso saber o que virá mais tarde para rotular algo como prematuro com respeito ao fato). Mas a compreensão tardia é exatamente o que os historiadores qualificam de whiguismo.

O termo whiguismo é utilizado, em alguns casos, como sinônimo de “presentismo”. Segundo Hook, “um foco em episódios do passado, cujo exame pode fornecer alguma orientação a preocupações do presente, é presentismo, mas não necessariamente whiguismo” (HOOK, 2007a, p. 31).

Stent contra-argumenta a idéia de prematuridade como uma interpretação whig da história da seguinte forma:

De fato, se houver qualquer conexão entre whiguismo e o conceito de prematuridade, seria que a prematuridade é um caso de whiguismo reverso. Pois, o conceito de prematuridade converte o passado no juízo absoluto de controvérsias presentes (STENT, 2007, p. 544).

Para discutirmos uma relação entre prematuridade e whiguismo, faz-se necessário compreendermos um pouco mais sobre este último termo.

O whiguismo foi uma noção formulada por Herbert Butterfield, publicada em 1931 em um ensaio denominado *The Whig Interpretation of History*, e, refere-se, simplesmente, a uma abordagem histórica a partir de perspectivas do presente. Nesse ensaio, Butterfield argumentou que os historiadores ingleses tomaram um partido, e, organizaram suas histórias do ponto de vista do presente, favorecendo os reformadores

protestantes da Inglaterra dos séculos XVI e XVII e, definindo “progresso” desta perspectiva. Segundo ele, estes historiadores criaram uma história de acordo com a ótica progressista do partido britânico dos *Whigs*, ou seja, uma história “*whiggish*”.

De acordo com Butterfield, em relação à “interpretação whig” da história, “o que é discutido é a tendência [...] de elogiar revoluções desde que estas tenham sido bem sucedidas, enfatizar determinados princípios de progresso do passado e produzir uma história que é a ratificação se não a glorificação do presente” (BUTTERFIELD, 1931, prefácio). Em outro momento, Butterfield complementa:

É parte e pacote da interpretação Whig da história que se estude o passado com referência ao presente... Por meio desse sistema de referência imediata para a atualidade, personagens históricos podem facilmente e irresistivelmente serem classificados como homens que promoveram progresso e homens que tentaram impedi-lo, de modo que as regras empíricas acessíveis existam pelas quais o historiador pode selecionar e rejeitar, e pode realizar seus pontos de ênfase. [...] O historiador Whig permanece sob o topo do século 20 e organiza seu método de história do ponto de vista de seus dias (BUTTERFIELD, 1931, pp. 11-13).

Tendo em vista as idéias mencionadas anteriormente, podemos considerar que uma história Whig interpreta fatos históricos passados a partir da perspectiva e utilização de conceitos aceitos atualmente, e, que os historiadores Whig produzem narrativas que se centram em personagens considerados como principais, ou seja, aqueles que atualmente têm seus feitos reconhecidos como importantes para a construção de um determinado conhecimento científico. Nesse sentido, poderíamos falar de uma história do passado a partir de uma perspectiva daqueles que “venceram”.

A fim de elucidarmos as idéias envolvidas em interpretações Whig da história, recorreremos a alguns exemplos destas encontrados na literatura. Hook mencionou que “Na história da ciência e da tecnologia, por exemplo, uma tendência que ignore a extensão e as conseqüências da alquimia ou da astrologia seria, sem dúvida, um whiguismo” (HOOK, 2007a, p. 31). Martins (2005) disse que uma interpretação Whig procura em pesquisadores mais antigos conceitos que foram desenvolvidos tempos depois, ou então, valoriza no passado somente o que aceitamos hoje. Nesse sentido, ela citou como exemplos, respectivamente, “tentar associar o conceito de gene construído pela biologia molecular após 1930, com o trabalho de Mendel” (MARTINS, 2005, p. 314), e, “enaltecer William Harvey por defender uma circulação do sangue no século XVII, que é o que aceitamos hoje, e criticar Galeno por não admitir a existência da circulação no século II” (MARTINS, 2005, p. 314).

Uma vez que uma história Whig utiliza-se de conhecimentos atuais, “o historiador Whig conhece a moral de sua narração antes que ele tenha se sentado para nos contá-la” (HALL, 1983, p. 46). Então, Butterfield salienta que esse tipo de historiador teria uma disposição a procurar

por semelhanças entre o passado e o presente, ao invés de estar vigilante para diferenças, de modo que ache fácil dizer que viu o presente no passado, ele imaginará que descobriu a ‘origem’ ou uma ‘antecipação’ do século 20, quando na realidade ele está em um mundo de conotações completamente diferentes... (BUTTERFIELD, 1931, p. 12).

Podemos, então, nos indagar sobre qual seria a melhor forma de estudar um fato histórico, e, realmente compreender e participar de um mundo de conotações que condiz com os contextos (social e científico) do fato do passado que estamos pesquisando. Segundo Butterfield, “O entendimento histórico real não é alcançado pela subordinação do passado ao presente, mas por tornarmos nosso passado nosso presente e nos esforçarmos para ver a vida com os olhos de outro século que não o nosso próprio” (BUTTERFIELD, 1931, p. 16). Um historiador atinge esse ideal quando compreende que a geração envolvida no fato histórico estudado foi “tão lógica quanto nossa geração, suas publicações tão importantes quanto as nossas e seus dias tão completos e vigorosos para eles como os nossos os são para nós” (BUTTERFIELD, 1931, pp. 16-17). Martins (2005) ao se referir ao comportamento do historiador frente à sua pesquisa mencionou que “O ideal seria que o historiador da ciência procurasse se familiarizar com a atmosfera da época que está estudando sem perder de vista o que veio depois (História da Ciência diacrônica)” (MARTINS, 2005, p. 314).

Cabe aqui fazermos algumas considerações acerca dos debates levantados anteriormente. Ao pensarmos que uma proposta não foi imediatamente reconhecida pela comunidade científica, ou seja, que houve uma compreensão tardia sobre essa proposta, pois, de acordo com Stent faltaram elementos (conhecimentos) para que houvesse o estabelecimento de uma conexão lógica com o conhecimento canônico, compreendemos que quando os referidos conhecimentos forem construídos, eles serão utilizados e será possível o entendimento da proposta realizada previamente. No entanto, até que ponto, quando nos utilizamos dos conhecimentos construídos após o estabelecimento de uma proposta científica não estamos sendo whiguistas? Talvez, nesse sentido, não tenhamos deixado totalmente de olhar o mundo com os olhos do século vigente. De certa forma, estas idéias foram mencionadas por Elihu M. Gerson:

Claramente, a noção de descoberta prematura só tem sentido depois que o novo aparato interpretativo está disponível. [...] Mas não se pode decidir se uma descoberta é prematura, erradamente formulada, ou simplesmente irrelevante, sem que se conheça, *a posteriori*, se um aparato interpretativo adequado foi ou não desenvolvido e aplicado com sucesso.

A prematuridade é, portanto, um conceito frustrador: não se pode dizer se ele se aplica a algo, a não ser muito tempo depois da descoberta. (GERSON, 2007, p. 446).

Considerando as proposições realizadas sobre o conceito de whiguismo, interpretamos à posição de Stent acerca da relação entre prematuridade e whiguismo (em que prematuridade seria um caso de *whiguismo reverso*) como “olhar para as controvérsias do presente com os olhos do passado”. Fazem-se pertinentes as seguintes questões: Até que ponto controvérsias existentes presentemente não foram geradas a partir das próprias perspectivas de conhecimentos atuais? Desse modo, não seria criada uma história que olha para fatos passados, mas que tem em vista o contexto atual?

Parece-nos que definir se o acolhimento de uma descoberta ocorreu de forma lenta ou rápida, bem como, compreender até que ponto somos hábeis a interpretar fatos históricos tendo em vista o contexto em que eles se deram, é algo bastante complexo. Nesse sentido, Frederick L Holmes ressaltou que:

Se o acolhimento de uma descoberta parece ser rápido ou lento, acelerado ou retardado, ou se é recebido com entusiasmo ou resistência, não depende apenas do intervalo mensurado em meses, anos, ou gerações científicas, mas também das perspectivas subjetivas dos que estão envolvidos ou daqueles que interpretam tais eventos em termos históricos (HOLMES, 2007, p. 274).

Cabe aos historiadores da ciência, que freqüentemente estão envolvidos na interpretação de eventos históricos, refletirem profundamente sobre os aspectos que relacionam a prematuridade de uma descoberta científica ao whiguismo.

A seguir, utilizaremos para nossas considerações, principalmente, os capítulos do livro *Prematuridade na descoberta científica: sobre resistência e negligência* que fazem menção as possibilidades para a não aceitação imediata dos trabalhos de Avery e colaboradores; o artigo intitulado *When does information become knowledge* de autoria de Harold Vivian Wyatt; os livros *The Path to the Double Helix: The Discovery of DNA* (1994), escrito pelo historiador da Ciência Robert Olby, e *The professor, The Institute and DNA: Oswald T. Avery – his life and scientific achievements* (1976), de autoria do microbiologista e ambientalista americano René Jules Dubos, bem como correspondências que se relacionam às temáticas que nossa discussão abrange.

5.1 Discutindo as controvérsias para a não aceitação e sobre o possível reconhecimento dos trabalhos de Avery e colaboradores

A publicação do artigo *Prematurity and Uniqueness in Scientific Discovery* (1972), de autoria de Stent, que discute sobre prematuridade e a identificação do DNA como material genético, aparentemente foi estimulada pelo desejo de Stent em replicar a crítica feita por Carl Lamanna de que ele omitira referência ao trabalho de Avery e colaboradores sobre a transformação bacteriana na retrospectiva histórica (*That was the molecular biology that was*) que havia publicado em 1968 sobre as origens da Biologia Molecular. Em uma sessão de cartas ao editor, na *Science*, Lamanna afirmou que:

Se a história é um registro factual e síntese intelectual de eventos passados, idéias, e homens conectando o passado com o presente e futuro, é uma triste e surpreendente omissão que na pertinente revisão histórica da biologia molecular (“That was the molecular biology that was” [...]) Stent não tenha feito menção à prova definitiva do ácido desoxirribonucléico (DNA) como a substância básica da hereditariedade, apresentada por O. T. Avery, C. M. MacLeod e M. McCarty [...]. O crescimento da escola informacionista da biologia molecular repousa sobre essa prova experimental...”(LAMANNA, 1968, p. 1398).

Stent, em seqüência respondeu que concordava “com a restrição de Lamanna que eu realmente deveria ter feito menção explícita ao experimento de Avery durante o Período Romântico em que o DNA é a substância da hereditariedade”. (STENT, 1968b, p. 1398). No entanto, prosseguiu dizendo que pessoalmente não acreditava ser verdade que o desenvolvimento da Biologia Molecular repousava sobre esse experimento:

Durante muitos anos esta prova havia provocado um impacto espantosamente pequeno sobre os geneticistas, tanto moleculares quanto clássicos, e foi apenas o experimento de Hershey-Chase, em 1952, que levou toda essa gente a focar o DNA. A razão deste atraso não se deveu nem ao fato de o trabalho de Avery ser desconhecido ou não receber a confiança dos geneticistas, nem ao fato de a pesquisa de Hershey-Chase ser tecnicamente superior. Ao contrário, a descoberta de Avery foi simplesmente “prematura [...]” (STENT, 1968b, p. 1398).

Foi neste contexto que a teoria sobre prematuridade, e, o estabelecimento de uma relação entre essa teoria e a “descoberta” de Avery e colaboradores emergiu. No decorrer de nosso estudo, encontramos controvérsias em relação a algumas das afirmações feitas por Stent e expostas na última citação, como aquelas que se referem à divulgação dos trabalhos de Avery, sobre o impacto e confiança da comunidade genética da época e a própria idéia de prematuridade no caso em questão. Deparamos-nos com diferentes possibilidades para a não aceitação imediata da referida “descoberta”. Discutiremos a seguir, conjuntamente, a prematuridade, as possibilidades e as controvérsias sobre o nosso foco de pesquisa.

Zinder, em desacordo com as idéias de Stent, afirmou que a “resistência à aceitação do DNA como material genético foi claramente um produto da desconfiança, tanto pelo lado da genética quanto da química, de Avery, MacLeod e McCarty” (ZINDER, 2007, p. 118). A ausência de experimentos definitivos e confirmatórios, de engajamento nas relações públicas e de um grupo de elite que apoiasse a difusão de suas realizações, foram também motivos mencionados por Zinder para uma possível resistência. Vale citarmos o parágrafo do artigo de Zinder que faz menção detalhada a esse ideário:

No Instituto Rockefeller, Avery, MacLeod e McCarty estavam cercados por um grupo de químicos especializados em proteínas e físico-químicos (também envolvidos no estudo das proteínas), bem como microbiologistas e virologistas da linha antiga. Avery, MacLeod e McCarty dispunham de pouco apoio na sua busca [...] e eles não eram muito bons como propagandistas do seu trabalho. Não tinham nenhuma conexão com um grupo da elite de cientistas, e o próprio experimento era tão difícil que ninguém mais, a não ser uma pessoa treinada no Rockefeller, poderia repeti-lo – e talvez não tenha havido quem o tentasse. Ainda assim, o experimento exerceu impacto significativo [...] especialmente depois que a guerra terminou e a ciência retomou o seu desenvolvimento. Eles, porém, publicaram-no em revistas erradas e mostraram-se tímidos na defesa do fenômeno encontrado. Pressupunham que, não importando quais fossem as objeções ou omissões, mais cedo ou mais tarde aquilo que havia sido observado no tubo de ensaio seria aceito e compreendido. Não se fazia mister travar uma batalha para a boa acolhida da interpretação (ZINDER, 2007, p. 116).

É interessante explorarmos três aspectos: a problemática da revista em que os trabalhos de Avery e colaboradores foram publicados ser ou não adequada; o impacto e reconhecimento desses trabalhos pela comunidade genética; e, de acordo com Zinder, a aparente serenidade de Avery e colaboradores em acreditar que seus resultados seriam, mesmo que tardiamente, reconhecidos. Em relação ao primeiro aspecto, em que sentido podemos interpretar o termo “revistas erradas”? Joshua Lederberg afirmou que “Avery *et al.* (1944) foi originalmente publicado em um jornal médico do Instituto Rockefeller que não era habitualmente lido por geneticistas daquela época” (LEDERBERG, 1994, p. 425). Em geral, as publicações do *Journal of Experimental Medicine* relacionavam-se a avanços e pesquisas nas áreas de imunologia, doenças infecciosas, inflamação, hematopoiese e biologia vascular. Assim, considerando o público científico geral, não podemos inferir que não houve divulgação dos trabalhos de Avery e que eles não eram conhecidos, mas, pelas informações expostas até aqui, parece-nos que eles não alcançaram de imediato à comunidade científica de geneticistas. Rudolf Hausmann expressou opinião semelhante ao responder o questionário (ANEXO J): “Avery não era geneticista e não era conhecido pelos geneticistas”.

Nesse sentido, ou seja, em relação ao segundo aspecto mencionado previamente, Stent ao se referir ao não reconhecimento dos trabalhos de Avery disse que:

O que pretendo dizer é que ninguém pareceu apto a fazer algo mais com ela ou construir algo sobre ela – exceto os estudiosos dos fenômenos de transformação. Isto é o mesmo que asseverar que a descoberta de Avery não produziu nenhum efeito virtual no discurso genético geral (STENT, 2007, p. 51).

Tendo em vista as idéias de Stent apresentadas na citação anterior e o seu conceito sobre falta de reconhecimento, mencionado na introdução deste Capítulo, podemos dizer que mesmo que o conjunto de idéias envolvidas em uma “descoberta” seja discutido, gere controvérsias, e cause algum tipo de intervenção no pensamento vigente de uma determinada comunidade científica, se a predileção do mundo científico diretamente relacionado à descoberta não foi efetivamente afetado, de acordo com Stent, a hipótese de uma “descoberta prematura” não pode ser descartada.

A comparação que Stent realizou entre o não reconhecimento do trabalho de Mendel e Avery reforça as considerações feitas no parágrafo anterior: “Enquanto a descoberta desse último [*refere-se aqui a Mendel*] foi, segundo tudo leva a crer, raramente mencionada por alguém até ser redescoberta, a de Avery foi amplamente discutida e, no entanto, durante oito anos deixou de receber o devido apreço” (STENT, 2007, p. 56). A afirmação de Stent sobre a descoberta de Avery não receber “o devido apreço” restringe-se ou refere-se especificamente ao não reconhecimento desta pela comunidade científica constituída por *geneticistas*:

Que houve uma demora na apreciação do que finalmente se tornou a principal lição conceitual a ser extraída do experimento de Avery é mostrado pela virtual falta de citação deste autor na literatura da genética geral na década seguinte a 1944, inclusive a ausência de sua menção até mesmo em ensaios altamente especulativos que tratavam do problema da natureza do gene (STENT, 2007, p. 539).

Ressaltamos que Stent, em relação a sua afirmação sobre a “longa demora na apreciação do experimento de Avery” disse que,

[...] o uso que fiz do adjetivo “longa” não se refere a algum retardo absoluto no tempo sideral em um relógio regulado pela métrica de uma taxa universal de avanço científico normal. Na verdade, baseei-me na minha percepção da grande diferença diacrônica entre o enorme atraso de uma década na apreciação do resultado de Avery e a praticamente instantânea apreciação do DNA de dupla hélice (STENT, 2007, p. 541).

Lederberg e Rollin D. Hotchkiss (1911-2004), o último assistente de Avery, fizeram referência aos debates gerados pela publicação de Avery e colaboradores (1994) e, de maneira geral, parecem investir em um reconhecimento dos referidos estudos. Para eles, a demonstração de Avery, MacLeod e McCarty era bem conhecida e trouxe à tona uma

discussão e indagação ativas de muitos cientistas. O professor Darcy F. de Almeida, em uma de suas respostas ao questionário (ANEXO J), comentou que “a descoberta chegou onde foi possível chegar, e foi bem recebida por cientistas importantes e atentos à evolução do conhecimento em suas especialidades. Esses não tardaram a se manifestar sobre a importância do achado”.

Lederberg relatou que o artigo de Avery e colaboradores “obteve quase 300 citações entre 1945 e 1954 [...], para não mencionar muitas outras conquistadas pelas colaborações de McCarty” (LEDERBERG, 1994, p. 425). No documento divulgado pelo *Institute for Scientific Information* (ANEXO C), em 1989, em que aparecem as citações para as publicações de “Avery”, “Avery OT” e “McCarty M” nos anos de 1945 a 1954, encontramos dados que estão em acordo com a afirmação de Lederberg. Contudo, verificamos que, como Stent afirmou, durante esse período, o nome de Avery foi pouco citado em periódicos especializados na área de genética.

Sobre as questões envolvidas em uma quantificação de citações, de acordo com Robert Olby:

Apenas com a vantagem da retrospectiva podemos ver a importância do artigo de 1944 como óbvio. Apenas por limitar nossa atenção aos registros publicados e estatísticas de citações sobre o artigo de Avery podemos chegar a pensar que este foi pouco conhecido ou subvalorizado (OLBY, 1972, p. 296).

Ao analisarmos o trecho anterior, é importante observarmos que a quantificação das citações das referências (menções) ao artigo de Avery em publicações foi realizada por Lederberg em 1994, e, portanto, não disponíveis a Olby em 1972.

Stern disse que “longe de ser ignorado, o trabalho feito por Avery e seus colegas foi desafiado em várias frentes, assim como desafiou outros cientistas a explorar suas implicações” (STERN, 2007, p. 419). Emerge aqui a seguinte questão: Podemos considerar ou afirmar que a comunidade genética da época, em sua totalidade, não apreciou os resultados da pesquisa de Avery e colaboradores?

Wyatt (1972), contrariamente à afirmação de Lederberg (1994), disse que “Até o simpósio de 1953 quando Watson e Crick apresentaram o artigo sobre DNA houve pouca menção a Avery e seus colaboradores” (WYATT, 1972, p. 87). Ele sugeriu que, na década subsequente à publicação de 1944, não houve reconhecimento dos trabalhos de Avery por parte dos geneticistas e afirmou que “Para os geneticistas clássicos, a transformação não era um sistema que poderia ser usado em seus experimentos: foi portanto difícil para eles integrar a transformação em suas idéias” (WYATT, 1972, p.

87). Lederberg (1972) publicou na Revista *Nature*, uma resposta a essas considerações de Wyatt, e, se referindo a elas relatou que: “isto é algo que está em desacordo com minha própria experiência e recordação” (LEDERBERG, 1972, p. 234) e, prosseguiu discorrendo sobre alguns de seus trabalhos publicados na década de 1940, que fizeram menção a Avery. Dentre eles, referiu-se ao apresentado por ele e pelo bioquímico americano Edward Lawrie Tatum (1909–1975), denominado *Novel genotypes in mixed cultures of biochemical mutants of bacteria*, que tratava da recombinação em *Escherichia coli*, no Simpósio de *Cold Spring Harbor* de 1946. De acordo com Lederberg, ao apresentarem o artigo em questão: “fomos incessantemente desafiados com a possibilidade de que este era outro exemplo de transformação, à la Griffith e Avery” (LEDERBERG, 1972, p. 234). Essa informação nos indica que ao menos parte dos indivíduos presentes nesse Simpósio tinha conhecimento dos trabalhos de Avery sobre transformação bacteriana. Ressaltamos que o trabalho de Avery de 1944 não consta nas referências bibliográficas do artigo de Lederberg e Tatum (1946) e que o nome de Avery não foi mencionado ao longo desta publicação. Segundo Lederberg, “se nós algumas vezes omitimos uma citação específica para a obra original, este é o testemunho de que o seu nome (como o de Mendel) já se tornou uma palavra agregada, demasiado familiar para requerer atribuição rotineira” (LEDERBERG, 1972, p. 234).

Ainda sobre a declaração de Wyatt apresentada no parágrafo anterior, um professor de genética, chamado Sewall Wright escreveu para Lederberg (ANEXO D) felicitando-o por ter refutado-a:

Eu fiquei feliz em ver sua refutação à afirmação absurda de Wyatt de que o trabalho de Avery foi ignorado pelos geneticistas por uma década [...] Eu me referi aos resultados de Avery não somente no artigo de 1945 [...] mas também em minha anotação introdutória de um simpósio da Sociedade Americana de Zoologia, em 1944 [...] Duvido que houve um intervalo de mais de um ou dois anos após 1944 antes que isso fosse um conhecimento comum entre geneticistas em geral. Algum retardo não é surpreendente tendo em vista a diferença de área. *Muitos geneticistas não liam o Journal of Experimental Medicine*²⁸ (ANEXO D, 1973). [grifos nossos]

Aparentemente, as afirmações generalistas de que não houve reconhecimento dos geneticistas da época geraram incômodos. Sobre as questões que envolvem a comunidade de geneticistas, o que percebemos é que Avery estava ciente que sua proposta, de alguma maneira a afetava:

²⁸ Como vimos, Lederberg e Wright compartilham a mesma idéia, de que o *Journal of Experimental Medicine* não era habitualmente lido por geneticistas.

[...] isto significa que os ácidos nucléicos não são simplesmente importantes estruturalmente mas são substâncias ativas funcionalmente em determinar as atividades bioquímicas e características específicas das células – e que por meio de uma substância química conhecida é possível induzir mudanças previsíveis e herdáveis nas células. *Isto é algo que tem sido o sonho dos geneticistas* (AVERY, 1943 - ANEXO A). [grifos nossos]

Sobre o terceiro aspecto a ser explorado, a afirmação que Zinder fez de que Avery e colaboradores apostavam veementemente no reconhecimento de seus trabalhos, parece-nos incoerente com as considerações de diversos autores sobre a personalidade modesta de Avery. Stent (2007) comentou que alguns autores consideram a personalidade tranqüila, modesta e não competitiva de Avery a causa da falta de reconhecimento geral de suas propostas. Sob esse aspecto, podemos citar como exemplo a afirmação que encontramos no livro *Os Segredos do Gene*:

Esta fantástica descoberta, que se coloca na charneira da genética morganiana e da biologia molecular é no entanto pouco conhecida do grande público. Não porque se tenha instaurado qualquer conspiração de silêncio mas, por estranho que possa parecer, porque o seu autor, Oswald T. Avery, foi um homem eminentemente discreto (GROS, 1991, p. 38).

A modéstia pessoal e a reticência na autopromoção como causas do não reconhecimento imediato de uma descoberta foram também mencionadas por Erwin Chargaff (1971). Hausmann em sua resposta ao questionário (ANEXO J) concordou que o caráter modesto de Avery pode ter influenciado na aceitação de seus trabalhos, e realizou considerações interessantes: “Pesquisadores com outro caráter, como, por exemplo, Delbrück, Morgan, ou Crick e Watson, teriam se esforçado por obter publicidade. Mas não era só modéstia, era também insegurança, talvez até preguiça (apesar de ter sido um "workaholic" no laboratório)” (ANEXO J). Robert Olby mencionou que não sabia quanto humilde Avery era, mas que “certamente ele não era extrovertido! E isso pode ter feito a diferença” (ANEXO J).

Lamanna posicionou-se em relação à personalidade de Avery da seguinte forma:

Estou velho o suficiente para lembrar a excitação e o entusiasmo induzidos pela publicação do artigo de Avery, MacLeod e McCarty. *Avery, um eficiente bacteriologista, era um senhor calmo, não competitivo e que não gostava de aparecer.* Tais características de personalidade não deveriam impedir que o público científico em geral, representado pelos leitores do *Science*, continuasse a deixar sem reconhecimento o nome do referido pesquisador (LAMANNA, 1968, p. 1398). [grifos nossos]

Percebemos que as considerações deste autor são um tanto conflituosas: no início ele recordou acerca do impacto positivo produzido pela publicação dos trabalhos de Avery, no entanto, ao final Lamanna mencionou que o nome de Avery, não era, até então, reconhecido.

As informações mencionadas acerca dos três aspectos que propomos explorar sugerem que: 1) os trabalhos de Avery e colaboradores foram publicados em revistas inadequadas do ponto de vista dos geneticistas; 2) Os referidos trabalhos foram divulgados de acordo com o contexto de pesquisa dos autores, o que envolvia principalmente a imunologia e a microbiologia, e, assim, estes trabalhos parecem ter sido conhecidos e reconhecidos por algumas comunidades científicas, que não, ao menos em sua totalidade, a de geneticistas; 3) a caracterização da personalidade de Avery, como modesta ou não, parece envolver grande parcela de subjetividade. Parte dessas considerações pode ser interpretada à luz das idéias do sociólogo Gerson (2007) sobre padrão de fragmentação e intersecção das comunidades científicas.

Este autor ressaltou que uma determinada linha de pesquisa não está ligada a todas as outras, havendo “interação relativamente densa entre alguns submundos, mas relativamente pouca interação entre a maior parte deles” (GERSON, 2007, p. 442). Gerson exemplificou de maneira prática suas idéias, afirmando, basicamente, que os pesquisadores de uma determinada especialidade podem conhecer todos os detalhes e avanços que ocorrem em sua área dentro de seu país, no entanto podem desconhecer os estudos sobre outra especialidade que estão sendo desenvolvidos no mesmo edifício. Ele complementou: “De maneira análoga, cientistas tomam conhecimento do progresso numa especialidade, cujo labor é complementar ao deles próprios, mas nunca ouvem falar dos esforços em áreas com as quais não têm nenhum laço” (GERSON, 2007, p. 442).

Incorporando os conceitos presentes na teoria da prematuridade, Gerson mencionou que “As descobertas permanecerão desvinculadas do conhecimento canônico em um dado campo se elas surgirem fora do campo, e se as intersecções que carregam o conhecimento da descoberta para dentro do campo não existam ou não funcionem” (GERSON, 2007, p. 442). Essas intersecções, segundo ele, se dão pelas interações entre os cientistas em si, via documentos impressos e/ou internet, e, são elas que constituem os “passos simples” que ligam a descoberta ao conhecimento canônico. Portanto,

sem intersecções adequadas, uma descoberta externa a um campo não pode ser conectada ao conhecimento canônico do campo, porque ela lhe é literalmente estranha – ou seja, provém de algum outro lugar, e as práticas da especialidade não estão (ainda) equipadas para lidar com ela de forma adequada (GERSON, 2007, p. 443).

Vale mencionarmos dois dos três pontos considerados por Gerson como importantes em relação as suas idéias. Um deles refere-se à relativização da prematuridade de uma

descoberta a um determinado submundo particular, de forma que não tem nexos falar de prematuridade em geral. O outro implica que as descobertas nunca são prematuras no interior do campo científico em que elas se originaram, ou seja, descobertas tidas como prematuras surgiram sempre fora do dado campo científico. Sobre o nosso foco de estudo, Gerson declarou que:

Todos os exemplos citados no artigo de Stent satisfazem esse teste. Em particular a descoberta de O. T. Avery, C. M. MacLeod e a de McCarty, de que o DNA é um material genético, ilustra bem esse ponto. O trabalho de Avery e seus colegas era parte do mundo da bacteriologia, enfocando problemas de virulência, especialmente na pneumonia. O trabalho deles não fazia parte do mundo da genética. Foi somente em 1944 que começaram a tomar forma as poderosas conexões entre a bacteriologia e a genética, que iriam mostrar-se, depois, tão efetivas. Norton Zinder relata-nos que o grupo de Avery não estava muito unido ao grupo do fago, encabeçado por Max Delbrück. Visto sob a perspectiva do programa de pesquisa em andamento e em rápida elaboração do grupo do fago, o trabalho de Avery e seus colegas talvez tenha sido prematuro; da perspectiva dos bacteriologistas não foi (GERSON, 2007, pp. 443-444).

Gerson, na citação anterior, mencionou sobre a relação existente entre o Grupo do Fago, da qual Stent fazia parte, e o Grupo de Avery. René J. Dubos (1901-1982), em seu livro de 1976, alegou que a não apreciação por parte do Grupo do Fago, dos trabalhos de Avery e colaboradores deu-se em virtude da preferência deles por “enigmas cósmicos” sobre organismos vivos; do fato de desaprovarem o tipo de pesquisa bioquímica, paciente e disciplinada que Avery adotou para obter o resultado de que o princípio transformante era o DNA. Seus argumentos parecem-nos envoltos de subjetividade.

Duas afirmações de Stent confirmam a ausência de contato entre os dois referidos Grupos de Pesquisa:

Naturalmente, o caso de Avery é somente um dentre as muitas descobertas prematuras na história da ciência. *Eu o apresentei aqui à consideração principalmente tendo em vista a minha própria falha em apreciá-lo quando entrei no grupo de estudo do fago*, de Delbrück, e assisti, em 1948, ao curso sobre fagos, em Cold Spring Harbor. Desde então, com frequência, tenho pensado sobre qual seria o meu destino ulterior, se eu tivesse apenas sido suficientemente inteligente para avaliar devidamente a descoberta de Avery e dela inferir, quatro anos antes do experimento de Hershey-Chase, que o DNA deve ser também o material genético do fago (STENT, 2007, p. 55). [grifos nossos]

Alguns de meus críticos assinalaram que o fracasso de Max Delbrück e seu grupo americano do fago [...] em captar a importância do DNA durante muitos anos não prova que as pessoas de mente mais aberta, e que realmente importavam, não a apreciaram imediatamente (STENT, 2007, p. 538). [grifos nossos]

Segundo Holmes (2007), não era somente o malogro pessoal de Stent que estava envolvido, mas o fato do trabalho de Avery e colaboradores não ter vindo à discussão

em Cold Spring Harbor na época, o que para Holmes explicava a crença de Stent de que o referido trabalho não exercera efeito sobre o discurso genético geral. Holmes complementou:

Deixando de lado o tom polêmico dos reparos de Dubos, parece claro que os membros do grupo do fago ficaram, por causa de suas próprias predileções, fora de um discurso que estava em algures (HOLMES, 2007, p. 270).

Vale fazermos um adendo sobre as pesquisas apresentadas no Simpósio de Cold Spring Harbor de 1946 acerca da Hereditariedade e Variação de Microorganismos. Stent (2007) mencionou que muitos participantes deste o contaram que a descoberta de Avery havia sido tema de intensa discussão no referido Simpósio. Neste evento, McCarty, Harriet Taylor e Avery explanaram sobre seu artigo intitulado *Biochemical Studies of Environmental Factors Essencial in Transformations Pneumococcal Types*, que de acordo com Stent (2007) não tinha preocupação principal com o significado da descoberta de Avery e colaboradores para a genética, “mas na elucidação do papel do soro no fenômeno de transformação mediado pelo DNA” (STENT, 2007, p. 52). De fato, o artigo mencionado na frase anterior não enfatizou a proposta de Avery e colaboradores sobre a natureza química do princípio transformante, no entanto, não deixou de mencioná-la. Os três primeiros parágrafos desse trabalho constituem-se, basicamente, em um resumo dos resultados apresentados na publicação de Avery, MacLeod e McCarty de 1944, em que encontramos a seguinte afirmação:

Evidências acumuladas baseadas em resultados de inumeráveis testes de especificidade e atividade biológica [...] junto a dados obtidos por meio de análises químicas, enzimáticas e sorológicas [...] estabeleceram para além de dúvidas cabíveis que a substância ativa responsável pela transformação é um ácido nucléico específico do tipo desoxirribose (MCCARTY, TAYLOR, AVERY, 1946, p. 177).

Além disso, como vimos, Lederberg declarou que na apresentação do trabalho de sua autoria e de Tatum no simpósio de Cold Spring Harbor (1946), houve indagações relacionadas aos experimentos de Avery e colaboradores, o que problematiza a afirmação de Holmes, mencionada anteriormente, de que o trabalho de Avery e colaboradores não veio à discussão nesse evento.

Para Zinder, os que estavam presentes nesse simpósio, “inclusive os especialistas da nova genética da época, provavelmente não apreciaram a possível significação do trabalho [se referindo ao trabalho apresentado por McCarty, Taylor e Avery]. Todos os demais participantes do encontro falavam de mutação e de combinação” (ZINDER,

2007, p. 112). Segundo Stent, somente cinco das vinte e seis apresentações ocorridas neste faziam menção à descoberta de Avery:

Três pesquisadores ligados ao estudo dos bacteriófagos [...] T. F. Anderson, A. D. Hershey e S. E. Luria, arriscaram-se a opinar que o fenômeno tem provavelmente larga importância biológica. L. Dienes conclui que como o DNA “é uma substância sem aparente organização”, a descoberta de Avery indica que a “bactéria possui um mecanismo para a troca de características hereditárias, [isto é] diferente dos processos sexuais comuns”, e S. Spiegelman tem a impressão de que Avery descobrira “a indução de uma enzima particular com uma nucleoproteína como componente”. Nem Max Delbrück, nem J. Lederberg e E. L. Tatum mencionam, de modo algum, Avery nos seus agora famosos trabalhos apresentados no simpósio de 1946” (STENT, 2007, p. 52).

Para enfatizar ainda mais a falta de menção à descoberta de Avery, Stent referiu-se ao Simpósio “Genética no Século XX”, ocorrido em 1950 por ocasião do jubileu de Ouro da Genética. Neste, alguns dos mais eminentes geneticistas da época realizaram ensaios sobre os progressos dos primeiros trinta anos da genética. De acordo com Wyatt, neste simpósio “Ácidos Nucléicos e DNA não foram mencionados exceto em discussões, até as páginas 445-460 quando houve dois artigos sobre transformação. Aqui estava claro que os autores estavam pensando o DNA como sinônimo de gene” (WYATT, 1972, p. 87), e, segundo Stent,

Somente um dentre os 26 ensaístas julgou conveniente efetuar mais do que uma referência passageira à descoberta de Avery, passados seis anos. Ainda assim, A. E. Mirsky, ao fazê-lo, expressou algumas dúvidas de que fosse realmente o puro DNA o princípio ativo transformador (STENT, 2007, pp. 52-53).

As dúvidas levantadas pelo biólogo americano Alfred Ezra Mirsky (1900-1974) em 1951 foram semelhantes às apresentadas em seu artigo e de Arthur W. Pollister, intitulado *Chromosin, a desoxyribose nucleoprotein complex of the cell nucleus*, de 1946. Mirsky argumentou que a substância transformante continha material cromossômico para o qual proteínas estavam confinadas. De acordo com ele:

É perfeitamente possível que o DNA, e nada mais, seja responsável pela atividade transformante, *mas isso não foi demonstrado conclusivamente*. Na purificação do princípio ativo cada vez mais proteína associada ao DNA é removida, assim como na preparação de DNA de qualquer outra fonte. É difícil eliminar a possibilidade que quantidades mínimas de proteína que provavelmente permanecem ligadas ao DNA, embora não detectáveis pelos testes empregados, sejam necessárias para atividade – mesmo um teste excessivamente sensível. A transformação de pneumococos é um fenômeno de auto-duplicação, o efeito finalmente observado não é devido imediatamente ao princípio ativo gerado no decorrer do experimento. É, portanto, possível que nada mais do que poucas partículas do princípio ativo são necessárias; e se não mais do que poucas partículas de DNA forem efetivas, não haveria dúvida que o princípio ativo consistia de mais nada, apenas DNA.[...] Atualmente um grande número de partículas de DNA (mais do que 10⁸, se um peso molecular de um milhão é assumido para o DNA) são

necessários para transformação de pneumococos, e a massa mínima de material é cerca de 2,000,000 vezes a massa mínima de nucleoproteínas necessárias para a atividade do fago. Há conseqüentemente, alguma dúvida se o DNA é em si o agente transformante, embora possa ser considerado como estabelecido que o DNA seja ao menos parte do princípio ativo. Deve ser mencionado que, ainda que o próprio DNA seja o princípio ativo, muito mais do que várias partículas podem ser necessárias (MIRSKY, 1951, pp. 132-133). [grifos nossos]

Como vimos no Capítulo 3, Alloway, Avery, MacLeod e McCarty se preocuparam com a pureza do material transformante que estavam trabalhando, tanto que, utilizaram desoxicolato de sódio para liberar as nucleoproteínas. No entanto, Mirsky (1946) afirmou que em suas pesquisas, para purificação do material transformante, utilizou NaCl molar, pois, o desoxicolato de sódio agia como um detergente e poderia, então, facilmente desnaturar proteínas. Em seu artigo de 1947, Mirsky apontou evidências que implicavam na idéia de que os testes imunológicos que Avery e colaboradores realizaram não eram hábeis para destruir todas as proteínas. Ele declarou que a tripsina e a quimiotripsina agiam somente sobre proteínas que haviam sido parcialmente ou totalmente desnaturadas. Sobre os aspectos tratados nesse parágrafo, Olby salientou que “se proteína residual foi desnaturada pelo detergente, então a conclusão de que a atividade transformante estava associada ao ácido nucléico e não à proteína era certamente de todas a mais forte” (OLBY, 1994, p. 191). De acordo com ele há um conflito de idéias:

Não foi inconsistente para Mirsky sugerir em 1946 que o desoxicolato desnatura a proteína em cromatina e em 1947 desacreditar da evidência do uso de tripsina e quimiotripsina sobre o fundamento de que estas enzimas somente agem sobre proteínas desnaturadas? Isso parece suspeitosamente como uma ação de defesa disputada por alguém que havia apoiado o cavalo errado! (OLBY, 1994, pp. 191-192).

Posteriormente Olby (1994) apontou que as objeções de Mirsky talvez se devessem à adoção de uma posição empirista. Na citação anterior de Mirsky, a idéia apresentada na frase que destacamos - *mas isso não foi demonstrado conclusivamente* – também está presente no artigo desse autor de 1946: “[...] não é ainda conhecido o que o agente transformante é – um ácido nucléico ou uma nucleoproteína. Afirmar mais seria ir além da evidência experimental” (MIRSKY; POLLISTER, 1946, p. 135). Entretanto, Olby sutilmente sugere que “é duvidoso que haja algo como uma posição puramente empirista” (OLBY, 1994, p. 192). Infelizmente ele não fez considerações acerca dos demais fatores que poderiam estar envolvidos nas oposições de Mirsky.

Porém, Hausmann, nas respostas às perguntas do questionário (ANEXO J), se referiu a esses supostos “demais fatores” em dois momentos:

[...] Chamo a atenção para um simpósio do ano de 1951, do qual participaram praticamente todos os geneticistas de renome na época. Sob o título de "Genetics in the 20th century" (L.C. Dunn, ed., MacMillan, N.York), esta publicação (ao que me lembre, de mais de 500 páginas) só menciona o nome de Avery uma única vez, e esta menção era por Mirsky, o vizinho de laboratório de Avery, *que não se dava bem com Avery*, e que pôs em dúvida o papel do DNA na transformação, achando que não se podia excluir uma contaminação por proteína (ANEXO J). [grifos nossos]

Quanto à rejeição do seu trabalho, Avery encontrou no próprio Instituto Rockefeller a maior oposição possível. Esta veio da parte de A. Mirsky, este sim, um defensor ferrenho da tese de que as proteínas eram as reais depositárias do patrimônio genético. *Mirsky passou de colega a opositor dos resultados encontrados por Avery*. Isso certamente não tornou as coisas mais simples para Avery. (ANEXO J). [grifos nossos]

Apesar de Hausmann não ter elucidado se os motivos que levaram Mirsky a não se dar bem com Avery eram pessoais ou estritamente profissionais, suas declarações mostram um forte sentimento de inimizade.

Vale mencionarmos que na correspondência de Harriett Ephrussi Taylor à Avery (1948), parece haver certo tom de ironia, quanto Taylor disse que: "Vou retornar agora ao experimento de hoje – e colocar algum P.T.²⁹ – aquela "proteína" genética imaginária – em alguns tubos contendo células R sensibilizadas" (ANEXO E) [grifos nossos]. Essa frase evidencia que para Taylor, não havia dúvidas de que as nucleoproteínas não constituíam o agente transformante bacteriano, e que, as suposições de Mirsky estavam incorretas.

Tendo em vista que Mirsky dedicou-se consideravelmente ao estudo da química do núcleo, suas críticas em relação à caracterização que Avery, MacLeod e McCarty fizeram do princípio transformante são compreensíveis. Mirsky não excluiu a idéia de que o DNA estava envolvido no processo de transformação, no entanto, mostrou razões que nos remetem a pensar que essa atividade poderia também ser dependente de proteínas. Os seus argumentos aparentemente tiveram certa repercussão. O geneticista americano Hermann Joseph Muller (1890-1967), em 1945, publicou um artigo que abordava as possíveis funções dos ácidos nucleicos, e, apesar de não ter se referido especificamente à constituição do agente transformante, sobre a especificidade biológica afirmou que: "em que medida uma dada especificidade depende do polímero de ácido nucleico em si, em vez de uma proteína com o qual está normalmente vinculado, deve ser ainda considerada como uma questão aberta" (MULLER, 1945, p. 24). Percebemos que as reservas em aceitar a molécula de DNA como determinante de funções biológicas estavam claramente presentes, afinal, "ao contrário das proteínas, o DNA era

²⁹ P.T. refere-se à abreviação de Princípio Transformante.

considerado uma substância desprovida de especificidade informativa (comparável, de certa forma, ao amido, a quitina, à celulose...)” (HAUSMANN, ANEXO J).

Segundo Robert Olby:

Enquanto os bioquímicos estavam mostrando quão complexo era a constituição química dos cromossomos, Avery, MacLeod e McCarty estavam sugerindo que uma única substância poderia sozinha transferir especificidade biológica de uma célula para outra. Se eles tivessem identificado esta substância como um proteína poderia não ter sido tão ruim. Mas eles fizeram uma afirmação revolucionária que era o ácido nucléico! (OLBY, 1994, pp. 190-191).

É importante ressaltamos que no relatório datado de 17 de abril de 1943 (ANEXO B), Avery parece ter buscado suporte para sua hipótese de que o DNA poderia desempenhar um papel do qual as proteínas eram as favoritas até então:

Leathes salientou que, na constituição química do protoplasma as proteínas não são as únicas substâncias essenciais. Entre os outros componentes ele classifica os ácidos nucléicos como proeminentes, e refere-se à ocorrência deles como principais componentes dos cromossomos nucleares, ele levanta a questão “se as virtudes dos ácidos nucléicos não podem rivalizar às cadeias de aminoácidos em sua importância vital” (ANEXO B).

De acordo com Olby (1994) esta referência as idéias de Leathes estava presente no esboço do artigo de Avery e colaboradores que seria posteriormente enviado para a publicação no *Journal of Experimental Medicine*. No entanto, antes do envio a esta revista, Avery entregou este rascunho a Peyton Rous e pediu que o revisasse. Segundo McCarty, Peyton Rous “estava carregando a carga completa da editoria [...] (O nome de Simon Flexner e Herbert Gasser apareceria no Jornal como Editores, mas eles delegavam toda a autoridade à Rous)” (MCCARTY, 1970 *apud* OLBY, 1994, p. 187).

Sobre as anotações de Rous, McCarty contou que:

O manuscrito estava coberto com anotações a lápis e comentários que eram característicos do método editorial do Dr. Rous. Alguns desses eram pequenas questões de redação ou apresentação, mas houve também algumas sugestões importantes. Por exemplo, nós tínhamos incluído uma citação de JB Leathes na discussão que se relacionava à especulação de que os ácidos nucléicos poderiam superar as proteínas em importância. *Rous apontou que, sendo meramente uma especulação, acrescentava pouco ao argumento. Esta foi retirada* (MCCARTY, 1970 *apud* OLBY, 1994, p. 187). [*grifos nossos*]

Olby acrescentou que esse fato “foi uma influência que serviu para diluir o impacto da descoberta [...] Com este infeliz ato de humildade, a ligação entre a antiga tradição da individualidade química e da nova descoberta da especificidade do DNA foram suprimidas” (OLBY, 1994, p. 187). Em relação aos dias de “conservadorismo protéico”, Hotchkiss declarou que freqüentemente se perguntava “se nossas idéias enraízam-se simplesmente porque se torna inviável e então não é político esforçar-se para questioná-

las” (HOTCHKISS, 1966, p. 191). Talvez, os fatores mencionados por Hotchkiss tenham sido os desencadeadores da observação de Rous, destacada na citação anterior.

Diante das discussões ocorridas até o momento, podemos afirmar que o tema de ambos os eventos - Cold Spring Harbor (1946) e o Simpósio de “Genética no Século XX” (1950), seja direta ou indiretamente eram ligados aos trabalhos de Avery e colaboradores, e, ocorreram após um período relativamente curto da publicação deles de 1944. É perturbador pensar que nesses não houve debates, ou, que ocorreram discussões sutis, especialmente por parte de Avery, MacLeod e McCarty, entorno da idéia do DNA como princípio transformante, bem como das implicações disso para determinadas pesquisas científicas. Se realmente, como alguns afirmaram, a comunidade genética, em geral, não havia alterado seu discurso, certamente esses dois eventos mencionados eram ocasiões oportunas para que os autores do artigo de 1944 abordado nessa dissertação, pudessem expor, explicar e defender sua proposta frente aos geneticistas. Porém, até que ponto havia essa preocupação por parte deles? Segundo Wyatt, “Qualquer que fosse o pensamento de Avery sobre seu trabalho, ele pretendia que este fosse encontrado, visto e lido por interessados em pneumococos, não em genética” (WYATT, 1972, p. 87).

Em contrapartida, verificamos que Avery e McCarty não apresentaram reservas em relação à discussão de seus resultados com integrantes da comunidade de química. No mesmo ano em que ocorreu o Simpósio de Cold Spring Harbor que estamos abordando, ou seja, em 1946, houve no Encontro Anual da Sociedade Americana de Química, um Simpósio sobre Estudos Bioquímicos e Biofísicos de Vírus. Nesse, McCarty apresentou um trabalho intitulado *Chemical nature and biological specificity of the substance inducing transformation of pneumococcal types*, que explorava a proposta de Avery e colaboradores de 1944 sobre o DNA como princípio transformante, e acerca da especificidade biológica do ácido desoxirribonucléico.

O bioquímico e virologista americano Wendell Meredith Stanley (1904-1971) foi quem convidou Avery a participar desse Encontro da Sociedade Americana de Química, que se deu em 12 de Abril de 1946. No entanto, Avery declinou do convite alegando que:

Estou feliz em dizer que o Dr. McCarty concordou em apresentar nosso trabalho sobre a transformação dos tipos de pneumococos. [...] Embora eu aprecie o espírito no qual você escreve, *penso que seria supérfluo que meu nome apareça no programa (ANEXO F). [grifos nossos]*

A frase destacada na citação acima pode ser considerada um reforço a idéia de que Avery tinha uma personalidade modesta. Em uma carta posterior, Stanley lamentou pela posição de Avery: “Lamento que você não deseje que seu nome apareça junto ao do Dr. McCarty no programa, no entanto é certo que entendo seu ponto de vista” (ANEXO G). Em uma correspondência datada de 28 de fevereiro, o Editor do Encontro, James T. Grade quis assegurar-se da apresentação de McCarty e, declarou que seu artigo era “sugestivo de interesse geral [...]” (ANEXO H). Depois de ocorrido o evento, Stanley escreveu a McCarty agradecendo por sua colaboração, e, discorreu sobre sua impressão em relação à exposição realizada por ele: “Sua apresentação deste importante trabalho foi o primeiro relato direto que foi ouvido por um grande público, e eu estou certo de que todos ficaram extremamente impressionados” (ANEXO I).

As diferenças e controvérsias que encontramos entre a divulgação e reconhecimento dos trabalhos de Avery e colaboradores nos remetem novamente às idéias sobre as intersecções nos diferentes mundos científicos. Tomando como exemplo a relação entre o Grupo de Avery e o Grupo Fago, as propostas científicas podem estar ligadas a comunidades para as quais elas não são de interesse, e, no entanto, pobremente conectadas a comunidades de indivíduos para os quais a descoberta é de extrema importância. De acordo com Gerson (2007), a questão é compreender as condições em que se dão intersecções efetivas, pois, muitas das circunstâncias que impedem ou retardam a formação de intersecções positivas envolvem determinantes institucionais e históricos que “são independentes do conteúdo intelectual da descoberta” (GERSON, 2007, p. 444).

Hook (2007b) ressaltou que os integrantes de uma determinada comunidade científica podem discordar sobre o que é conectável ao conhecimento canônico e que as idéias predominantes dos indivíduos dessa comunidade podem ainda divergir com as de outra. Isso justificaria que alguns indivíduos ou comunidades encarassem determinada descoberta como prematura, enquanto outras não.

Desta perspectiva, por exemplo, a hipótese de que o DNA era o substrato bioquímico da hereditariedade poderia ter sido prematuro [...] para quase todos os membros da comunidade de geneticistas nos anos de 1940, como Stent sugere, porém não prematuro, como outros acentuaram, para alguns bioquímicos e investigadores individuais, e mesmo para alguns geneticistas na periferia de seu campo (HOOK, 2007b, p. 551).

Isso parece relacionar-se ao fato de alguns pesquisadores terem contra argumentado a idéia de Stent sobre a prematuridade dos trabalhos de Avery e colaboradores. Robert

Olby, por exemplo, em seu livro *The path to the Double Hélix* (1994³⁰), mencionou que a descoberta de Avery foi prontamente apreendida por figuras de prestígio como Theodosius Dobzjansky, Hermann Muller, Sir Henry Dale e Macfarlane Burnet, que esta foi amplamente discutida e que experimentos em outros laboratórios confirmaram os resultados da pesquisa de Avery. Darcy de Almeida inclusive citou o exemplo de Macfarlane Burnet na resposta a pergunta um do questionário (ANEXO J) - **Para o senhor, no artigo de 1944, Avery e colaboradores estabeleceram uma relação clara entre DNA e hereditariedade?** -, mencionando que,

A um leitor atento, não passa despercebido que o material genético é DNA [...] Outro exemplo é o de MacFarlane Burnett, que visitou Avery quando o trabalho já estava pronto e reconheceu toda sua importância em carta que enviou para sua mulher, na Austrália (se não me engano...). Avery é o protótipo do cientista que não vai além dos resultados obtidos, sem especulações que ele julgava indevidas (ANEXO J).

Dubos, na biografia que publicou de Avery - *The professor the institute and DNA*, utilizou-se dos mesmos argumentos, ou seja, da idéia de que os resultados de Avery foram apreendidos por figuras importantes da época, para afirmar que ao contrário da afirmação de Stent, “o discurso genético geral foi imediatamente afetado” pela concepção de que o DNA estava envolvido no fenômeno genético. Essas afirmações, de certa forma, confrontam com aquelas fornecidas por Stent sobre as discussões ocorridas nos Simpósios de 1946 e 1950, mencionados anteriormente.

Em 1994, Zinder organizou um evento na Universidade Rockefeller para comemoração do quinquagésimo aniversário da publicação do artigo de Avery, MacLeod e McCarty. Estiveram presentes, segundo ele, “alguns dos primeiros e mais importantes atores e observadores da pesquisa: McCarty, Chargaff, Hotchkiss, Hershey, Seymour Cohen e Lederberg. Cada um deles relatou as conseqüências do artigo sobre seus próprios trabalhos” (ZINDER, 2007, p. 117). No entanto, Stent fez questão de lembrar que:

[..] ao menos como foi contado por Zinder, nenhum deles mencionou que ela os tivesse levado a quaisquer experimento antes dos anos de 1950 (a data da publicação do experimento de Hershey-Chase), que envolvia o conceito de DNA como o portador da informação genética (STENT, 2007, pp. 538-539).

Como podemos perceber, os impasses são perturbadores. Vale prosseguirmos com as divergentes possibilidades e opiniões frente à publicação de Avery e colaboradores. A posição de Hotchkiss sobre esse aspecto foi ponderada. Em seu artigo intitulado *The identification on Nucleic Acids as Genetic Determinants* (1979), ele concluiu que:

³⁰ Este livro foi originalmente publicado pela *University of Washington Press*, em 1974.

Era uma época de maturação em um novo campo. Mas, eu vejo esta maturação como crescimento de uma ciência ainda pueril e não a delicada nutrição de uma ciência “prematura”, como Stent sugeriu e outros têm tentado explicar (HOTCHKISS, 1979, p. 339).

Hotchkiss adotou a concepção de um andamento prolongado: “A Revolução do DNA” – declarou ele – “concernia à identificação operacional da molécula de DNA como o próprio material genético. Ela se deu em um quarto de século, entre 1930 e 1956” (HOTCHKISS, 1979, p. 321). De acordo com ele, na revolução do DNA, os processos lentos consistiram em “imaginar e projetar os novos tipos de experimentos que poderiam dar força e generalidade as idéias” (HOTCHKISS, 1979, p. 339).

Para Holmes (2007), a força e generalidade aos resultados de Avery somente vieram por meio de eventos subseqüentes aos experimentos deste último, quando então, foi possível o estabelecimento de uma relação entre DNA e hereditariedade. Segundo Holmes:

Os partidários de Avery argumentaram que foi apenas seu “puritanismo científico”, sua reticência em especular para além do que a evidência lhe comprovara, que impediu Avery de expressar publicamente sua opinião particular de que o DNA era o material hereditário. Mas, opiniões privadas e antecipações compreensivas não constituem descobertas. Foi somente à luz de eventos subseqüentes que a “descoberta” de Avery pôde ser redefinida como a descoberta de que o DNA é o material hereditário (HOLMES, 2007, p. 271).

Tendo em vista a citação anterior, Holmes afirmou que Avery e colaboradores, apesar de compreenderem o real significado de seus resultados, não relacionaram o DNA à hereditariedade. Porém, contribuíram para a construção desse conhecimento. Nesse sentido, parece que a relação entre o DNA e a hereditariedade não possui um marco no tempo e espaço, mas que ela se deu por meio de um *processo*. O estabelecimento da referida relação consistira em uma extensão dos trabalhos de Avery, MacLeod e McCarty sobre transformação bacteriana? Para Holmes,

[...] a identificação feita por Avery do princípio transformador pareceu, uma década mais tarde, ser a identificação do material que controla em geral características hereditárias. Aqui, cabe perguntar, de novo, se se justifica introduzir retrospectivamente numa descoberta anterior implicações que dependam de desenvolvimentos ulteriores, ou se é melhor indagar se a generalização de que o DNA é o material genético pode ser atribuída a qualquer descoberta singular, se se considera que uma descoberta ocorreu em um tempo e lugar específicos (HOLMES, 2007, p. 272).

A apreensão com o reconhecimento apropriado e contribuições individuais ao avanço da Ciência foram razões citadas por Holmes para alegar que alguns cientistas e historiadores ampliaram a “demonstração de Avery sobre a natureza de um princípio transformante bacteriano para a descoberta de que o DNA é o material genético”

(HOLMES, 2007, p. 271). Este autor encarou a defesa que Dubos fez de Avery como uma preocupação no reconhecimento individual deste último. De acordo com Dubos,

Nos últimos anos da década de 1930, Avery foi indicado para o Prêmio Nobel em reconhecimento aos seus estudos de imun química. Após a publicação em 1944 de seu artigo, a comissão do Nobel foi imediatamente alertada para o fato de que ele efetuara, uma vez mais, uma contribuição fundamental para a ciência biológica. Mas o artigo de 1944 foi ineficiente, do ponto de vista das relações públicas; [...] não conseguiu extrapolar do papel do DNA em uma única espécie bacteriana para o papel do DNA em demais coisas vivas. Em outras palavras, não tornou óbvio que os achados abriam a porta para uma nova era na biologia... No entanto, o próprio fenômeno da transformação, representando como representava o primeiro exemplo de uma mudança dirigida nas características hereditárias, era em si mesmo um marco biológico digno do Prêmio Nobel, sem preocupar-se com a natureza química precisa da substância transformante (DUBOS, 1976, p. 159).

Sobre as hesitações e reservas relacionadas às publicações dos resultados de Avery e colaboradores, Gros (1991) fez referência à importância de se considerar as implicações teóricas das observações deles, pois, estas faziam referência a uma propriedade que correspondia exatamente à especificidade de ação que se esperava de um gene. Considerando a citação acima de Dubos, podemos inferir que ele acredita que Avery e colaboradores compreenderam e expressaram as implicações de sua pesquisa no artigo de 1944, ao menos no que diz respeito às bactérias. Os possíveis questionamentos advêm do fato de não terem ampliado esse conhecimento aos demais organismos.

De certa forma, o professor de biologia H. V. Wyatt compartilha de alguma idéia de Dubos. Wyatt considerou que os trabalhos de Avery e colaboradores não foram reconhecidos, pois “os meios técnicos ainda não eram disponíveis para estender o trabalho a outros sistemas e *confirmar a natureza universal do fenômeno*” (WYATT, 1975, p. 152) [*grifos nossos*]. Ampliando o conceito de prematuridade, este pesquisador declarou que uma “descoberta pode ser prematura se não for capaz de ser estendida experimentalmente em virtude de razões técnicas” (WYATT, 1975, p. 149).

Ao analisarmos essas frases de Wyatt, temos a impressão de que a necessidade de técnicas desenvolvidas posteriormente a uma determinada descoberta, para que esta possa ser compreendida e “devidamente” reconhecida, não caracteriza uma extensão do conceito de prematuridade de Stent. Parece enquadrar-se em um caso de whiguismo.

É preciso retomar um dos trechos da citação anterior de Dubos “[...] o artigo de 1944 [...] não conseguiu extrapolar do papel do DNA em uma única espécie bacteriana para o papel do DNA em demais coisas vivas” (DUBOS, 1976, p. 159), para direcionarmos este capítulo a uma das discussões encontradas na literatura: a hipótese que considera que os conhecimentos acerca da hereditariedade bacteriana existentes na época do

desenvolvimento e publicação dos trabalhos de Avery, MacLeod e McCarty não permitiram que seus resultados fossem entendidos a organismos superiores, por isso colaboraram para o reconhecimento tardio dessas pesquisas. Aspectos desse ponto foram mencionados por Olby, em uma de suas respostas ao questionário aplicado: “Em 1944, o que foi encontrado para bactérias ainda não podia ser aplicado a formas superiores de vida”. (ANEXO J).

Para Bernard D. Davis (1980), o impacto retardado dos estudos de Avery e colaboradores se deu em virtude da ausência de qualquer ligação conhecida entre bactérias e genética naquele tempo, uma vez que não se acreditava que as bactérias possuíssem cromossomos ou fossem capazes de trocar genes.

Ute Deichmann (2004) mencionou que para colocarmos o trabalho de Avery em seu contexto disciplinar, era necessário retornar e olhar brevemente para o conceito de variabilidade bacteriana e as causas consideradas para a ocorrência desse fenômeno. Ele realizou uma retrospectiva sobre esse assunto, indicando que até meados do século XIX a maioria dos biólogos e cientistas médicos acreditava que bactérias eram organismos extremamente primitivos, sendo constituídos por pedaços de protoplasma³¹ pobremente organizados. “As várias formas bacterianas visíveis ao microscópio pareciam ser apenas manifestações diferentes de uma ou poucas estruturas protoplásmicas que mudavam suas propriedades e aparências em ambientes diferentes” (DEICHMANN, 2004, p. 214). Esse autor esclareceu que as idéias que consideravam que a variabilidade genética era decorrente de mudanças ambientais formaram a teoria do polimorfismo de bactérias, e que “Ferdinand Cohn e Louis Pasteur estavam entre os muito poucos cientistas que rejeitavam essa idéia e acreditavam na individualidade e estabilidade biológica dos diferentes tipos de bactérias” (DEICHMANN, 2004, p. 214).

Foi em 1876 que a criação do dogma do monomorfismo bacteriano tomou o lugar da doutrina do polimorfismo. Esse novo paradigma sustentava que,

[...] as bactérias eram entidades biológicas bem definidas. No entanto, isso implicou que, sendo organismos muito simples, as bactérias se reproduziam somente assexuadamente e que lhes faltavam genes, uma noção mantida até a década de 1940. [...] Cromossomos bacterianos eram desconhecidos. (DEICHMANN, 2004, p. 214).

Percebemos que as considerações de Davis e Deichmann se complementam e estão intimamente em acordo. Lederberg (1994) ressaltou ainda que, quando em 1940 os estudos de mutação mostraram que as propriedades hereditárias de bactérias poderiam

³¹ Protoplasma refere-se à parte viva da célula, sendo constituído principalmente por proteínas, carboidratos, lipídeos, substâncias minerais e água.

ser baseadas em genes, os geneticistas hesitaram em identificar esses genes com os fatores mendelianos de organismos superiores. Essa identificação começou a ser aceita após os estudos de Joshua Lederberg e Edward Tatum, em 1946, sobre recombinação genética em bactérias *Escherichia coli* (DEICHMANN, 2004).

Sobre a concepção de que bactérias possuíam genes, Michael Morange, no livro *A history of Molecular Biology* (2000), lembrou-nos da contribuição do experimento de Beadle e Tatum (1941) para o estabelecimento desta idéia:

Os resultados da bioquímica desempenharam um papel fundamental na unificação da biologia. Na década de 1930, André e Margarida Lwoff mostraram que todos os organismos usam as mesmas vitaminas e coenzimas. As mesmas vias metabólicas e as mesmas transformações de moléculas biológicas foram encontradas em bactérias e leveduras, e nos músculos de aves e mamíferos. Os experimentos de Beadle e Tatum haviam demonstrado que cada uma das enzimas que catalisava estes passos metabólicos essenciais era controlada com precisão por um único gene, era seguramente impossível que em bactérias estas etapas pudessem ser independentes dos genes. [...] (MORANGE, 2000, p. 52).

A temática aqui abordada, ou seja, o entendimento dos processos hereditários de bactérias nos anos que cercaram a publicação de Avery e colaboradores, e a influência disso na recepção desses trabalhos foi também tratada nas perguntas que compõem o questionário envolvido nesta dissertação. As palavras de Hausmann foram conclusivas: “[...] na época nem se incluía as bactérias nas considerações da maioria dos geneticistas. Hereditariedade - se é que existia em bactérias - era de outra qualidade da hereditariedade de eucariotas; assim era a opinião prevalente da época” (ANEXO J).

Um fator que consideramos importante, tendo em vista uma abordagem histórica externalista, refere-se ao fato de que as pesquisas de Avery desenvolveram-se no decorrer da Segunda Guerra Mundial. Ao se referir à distribuição do periódico em que os trabalhos de Avery e colaboradores foram publicados, Wyatt afirmou que “A Segunda Guerra Mundial teria exagerado o atraso usual do jornal fora dos Estados Unidos” (WYATT, 1972, p. 86). Gerson alertou que,

[...] seria interessante reconstruir o efeito da mobilização, na Segunda Grande Guerra, sobre o trabalho de Avery e sua equipe – pois, sem dúvida, os próprios problemas práticos decorrentes do desenvolvimento de uma pesquisa acerca da pneumonia, sob as pressões do tempo de guerra, significam que o grupo de Avery tinha tido menos oportunidade de seguir as implicações genéticas da pesquisa que realizava (GERSON, 2007, p. 445).

Darcy de Almeida, ao responder a primeira questão do questionário, *Em sua opinião, os resultados de Avery e colaboradores não foram imediatamente aceitos pela comunidade científica da época? Por quê?*, referiu-se aos entraves ocasionados pela Segunda Guerra Mundial: “Considere também que estava em curso a II Grande Guerra

(39-45) e os contatos e intercâmbios entre laboratórios dos EUA e da Europa estavam interrompidos ou, no mínimo, dificultados” (ANEXO J).

Os questionamentos trazidos à tona até aqui envolveram elementos de natureza variada – determinantes sociais, políticos, intrínsecos à pesquisa científica e colocações subjetivas. Acreditamos que os fatores envolvidos em uma “descoberta” não podem ser separados em “pacotinhos”, pois frequentemente ela resulta de uma interação de vários deles. Sobre esse aspecto:

A descoberta é, [...] um processo mais complexo do que é considerado comumente, e as identidades de descobertas são mais fluídas do que os pacotes que de costume embrulhamos em torno de seu suposto advento histórico. Tais reflexões são pertinentes à determinação presente da validade e do valor da concepção de descobertas prematuras. Reconhecimento retrospectivo e classificação de uma descoberta como prematura implicam que ela é vista como equivalente a uma descoberta subsequente reconhecida em seu próprio tempo. Mas, como podemos nos assegurar de que a descoberta anterior era, no seu próprio tempo, a mesma descoberta que pareceu ser depois? (HOLMES, 2007, p. 263).

O que parece evidente é que as impressões sociais, sejam elas expressas pela sociedade em geral ou somente pela comunidade científica, são os primeiros indicadores dos rumos de uma determinada pesquisa. Assim, “os pormenores das reações sociais ante a apresentação de um novo fato científico, [...] são, para muitos cientistas, o fator que decide quem ganha e quem perde, independentemente de se tratar de um descobrimento prematuro, pós-maturo ou vindo a termo” (ZINDER, 2007, p. 118).

6. PROPOSTA DE UTILIZAÇÃO DO EPISÓDIO HISTÓRICO ESTUDADO NOS CURSOS DE FORMAÇÃO INICIAL DE PROFESSORES DE BIOLOGIA

Os resultados obtidos por Avery e colaboradores são frequentemente abordados em livros-texto de Genética e Bioquímica direcionados para o Ensino Superior. Realizamos uma análise de alguns desses livros, especificamente dos Capítulos referentes à natureza do princípio transformante, bem como de algumas publicações sobre História da Biologia Molecular que abordam o referido assunto, para entendermos a forma de tratamento do tema em questão e verificarmos a presença de possíveis inconsistências históricas. Essa análise será apresentada no item 6.1.

Os resultados dessa investigação nos instigaram a propor algumas sugestões de abordagens de aspectos envolvidos no episódio que exploramos historicamente nesta dissertação, direcionadas à formação inicial de professores de Biologia. Nossa proposta didática constará no item 6.2. Nosso intuito, muito além de prover aos alunos em formação inicial, conteúdos, datas e nomes, foi aproveitar e problematizar os diversos elementos acerca da natureza da Ciência que as questões envolvidas na não aceitação imediata dos trabalhos de Avery e colaboradores permitem explorar, de modo a contribuir com a formação de uma visão crítica e não linear do processo de construção do conhecimento científico.

Acreditamos, assim como Camargo (2007), que se os professores de Biologia e Ciências, durante sua formação inicial, tivessem contato com os determinantes envolvidos na construção dos conceitos aprendidos no curso, sem dúvida este modelo de ensino se refletiria em sua prática docente, e esse promissor processo cíclico de formação de professores se perpetuaria.

6.1 Interpretações historiográficas sobre os resultados obtidos por Avery e Colaboradores

A Tabela IV apresenta os títulos das publicações por nós analisadas:

Tabela IV. Dados das publicações analisadas.

Título	Autor	Ano de publicação
<i>Genética Molecular</i>	Aron Gib. Debusk	1971
<i>Genética Médica</i>	James. S. Thompson e Margaret W. Thompson.	1974
<i>Genética</i>	Eldon J. Gardner e D. Peter Snustad	1986
<i>Princípios básicos de genética molecular</i>	Irwin H. Herskowitz	1971
<i>Genética</i>	William D. Stansfield	1985
<i>Princípios de Bioquímica</i>	Albert L. Lehninger	2002
<i>História da Biologia Molecular</i>	R.udolf Hausmann	2002
<i>A dupla revolução da dupla hélice</i>	Pascal Acot	2003
<i>DNA: o segredo da vida</i>	James D. Watson e Andrew Berry	2005

Em estudos históricos que discutem a contribuição de Avery e colaboradores na compreensão do DNA como portador da informação hereditária, é possível encontrar diferentes posições como, por exemplo, a de Pascal Acot que comentou:

Em nenhum momento Avery menciona a idéia de hereditariedade nesse artigo. Muitos historiadores das ciências consideram que Avery focaliza estritamente sua reflexão no fator transformante do pneumococo, o que teria impedido de compreender plenamente o papel do DNA em matéria de hereditariedade (ACOT, 2003, p. 4).

Destacamos que Avery e colaboradores, na conclusão de seu artigo, não evidenciaram a relação entre o DNA e hereditariedade. Porém, na introdução mencionaram os esforços de biólogos para entender quimicamente o mecanismo de indução de mudanças previsíveis e específicas em organismos superiores que poderiam ser transmitidas em séries como características hereditárias. Em seguida, os autores relataram os exemplos de alterações herdáveis e específicas em microorganismos.

No livro *História da Biologia Molecular*, Rudolf Hausmann também fez considerações acerca da conclusão do trabalho de Avery:

Em suma, o trabalho ao qual [...] Avery dedicou-se totalmente os últimos anos de sua vida [...] era minucioso inatacável³², valendo até hoje de competência e técnica e escrúpulo. Porém a única afirmação que os três autores ousaram fazer foi: “as observações expostas apóiam a suposição de que um ácido nucléico, do tipo da desoxirribose, seja a unidade básica do princípio transformante do *Pneumococcus* Tipo III” (HAUSMANN, 2002, p. 98).

Ressaltamos que Hausmann aventou que um dos motivos que levaram Avery a omitir a relação entre a hereditariedade e o DNA, pode ter sido:

Porém, quem sabe?... Talvez o gene protéico fosse especialmente termoresistente? Ou talvez fossem os genes protegidos pelo DNA, que possivelmente, desempenhavam uma função decisiva, embora não determinante de especificidade? O engano de Willstätter³³ em relação à natureza das enzimas [...], cerca de 15 anos antes, ainda estava vívido na lembrança! Avery *et al.* (1944) se eximiu com cautelas (HAUSMANN, 2002, p. 92).

Acot mencionou que alguns historiadores atribuem à excessiva modéstia de Avery o fato dele não ter interpretado o DNA como responsável pela hereditariedade e acrescentou:

A seu favor, convém lembrar que em 1944 a comunidade científica não estava pronta para atribuir ao DNA um papel de hereditariedade, considerando que esta molécula era por demais regular e monótona em comparação com a complexidade tão rica das proteínas. Muitos pesquisadores avançaram, portanto a idéia de que os resultados de Avery podiam explicar-se por uma contaminação das preparações de DNA pelos traços de proteínas (ACOT, 2003, p. 4).

Com relação às controvérsias acerca da aceitação dos resultados de Avery pela comunidade científica, estas são reportadas no livro *DNA: o segredo da vida* de Watson e Berry da seguinte forma:

Em parte por causa das suas implicações explosivas, a monografia apresentada em 1944 por Avery, MacLeod e McCarty foi recebida com sentimentos ambíguos. Muitos geneticistas aceitaram as conclusões. Afinal, se o DNA é encontrado em todo cromossomo, por que não haveria de ser o material genético por excelência? Por sua vez, contudo, a maioria dos bioquímicos expressou dúvida quanto ao DNA ser uma molécula suficientemente complexa para agir como repositório de uma quantidade tão vasta de informações biológicas. Continuaram acreditando que as proteínas, o outro componente dos cromossomos, acabariam por se revelar a substância da hereditariedade (WATSON; BERRY, 2005, p. 52).

³² Entendemos que a afirmação de Hausmann de que o trabalho de Avery “era minucioso inatacável”, baseia-se em uma visão contemporânea, visto que em nossa análise acerca do contexto histórico em que esse trabalho se deu, identificamos algumas críticas, que foram apresentadas ao longo desta dissertação.

³³ Segundo Hausmann (2002) Richard Willstätter afirmava que enzimas não eram proteínas.

Hausmann (2002) citou alguns autores, entre eles, Erwin Chargaff (1905-1992) e Joshua Lederberg (1925-2008) que enunciaram, após a década de 60, a importância dos trabalhos de Avery. Porém, segundo Hausmann, na publicação de Chargaff (1950) e de Zinder e Lederberg (1952), os trabalhos de Avery foram citados de forma irrelevante. Ele ainda acrescentou que, estes trabalhos foram omitidos nas publicações de 1953 de Watson e Crick, nas publicações do fisiologista Maurice Hugh Frederick Wilkings (1916-2004), da biofísica americana Rosalind Franklin (1920-1958) e do físico Raymond Gosling. Ao responder o questionário (ANEXO J), Hausmann fez considerações semelhantes, que complementam as afirmações da frase anterior: “Na minha opinião, tudo que foi publicado sobre Avery depois da descoberta da dupla hélice em 1953 tem pouco valor. Para se ter uma idéia das opiniões da época, deve-se consultar as publicações da época. E nenhuma destas publicações valoriza Avery” (ANEXO J).

A partir dessas considerações, percebemos indícios de que os autores dos livros analisados até aqui apontam para o baixo impacto dos trabalhos de Avery dentro da comunidade científica da época.

Além das publicações aqui analisadas que tratam da história da Biologia Molecular, no livro-texto de Lehninger a hipótese de contaminação do preparado de DNA por vestígios protéicos levantada por pesquisadores na época também foi mencionada, conforme a citação a seguir:

Avery e seus colaboradores concluíram que o DNA extraído da cepa virulenta transportava a mensagem geneticamente herdável da virulência. *Nem todos aceitaram essas conclusões, porque traços de impurezas protéicas presente no DNA poderiam ter sido o transportador real da informação genética. Essa possibilidade logo foi eliminada pela descoberta de que o tratamento do DNA com enzimas proteolíticas não destruiu a atividade transformadora, mas sim o tratamento com desoxirribonuclease (enzimas que hidrolisam o DNA). [Grifos nossos] (LENHINGER, 2002, p. 256).*

Chamamos a atenção para o fato de que, Avery e colaboradores, diferente da afirmação de Lehninger, não relacionaram o DNA à hereditariedade diretamente. Além disso, o trecho em destaque na citação anterior induz a pensar que os tratamentos com proteases, desoxirribonucleases e ribonucleases foram realizados em um experimento posterior aos relatados no artigo de Avery e colaboradores (1944). Porém, nesse artigo, já estão descritos tais tratamentos.

Diante da constatação de que o livro-texto citado anteriormente faz referências a aspectos históricos do tema em questão, discutimos as possíveis abordagens históricas presentes nos livros-textos analisados.

Os trabalhos de Avery e colaboradores são abordados em todas as fontes por nós consultadas. Constatamos que, nos livros-textos analisados, em geral, nos tópicos em que são descritos os experimentos de Avery acerca da natureza química do “princípio transformante”, há uma relação direta entre esse e o material genético. Por exemplo, em Debusk (1971), o tópico intitula-se *O DNA como material genético*. Idéia similar é apresentada nos tópicos de Gardner e Snustad (1986) e Lehninger (2002), em que os trabalhos de Avery são discutidos. Contudo, conforme já comentamos na análise histórica, esta relação não é claramente estabelecida por Avery e colaboradores. Em Thompson e Thompson (1974), a palavra *Evidências* no título do tópico, sugere certa cautela na abordagem dos experimentos de Avery como *evidências* de que o DNA é o material genético. Já em Herskowitz (1971), o título *A transformação genética de bactérias* aparentemente preocupa-se em fornecer informações recentes acerca da transformação, pois utiliza a palavra genética que não foi empregada pelo médico inglês Frederick Griffith (1877-1941) em seus trabalhos sobre transformação bacteriana e nem por Avery e colaboradores (BATISTETI, ARAUJO, CALUZI, 2008).

Para Lehninger (2002), os trabalhos de Avery foram a “primeira evidência direta de que o DNA é o possuidor da informação genética”. Esta opinião é compartilhada pelos outros autores de livros-textos por nós analisados, ver Tabela IV. No entanto, conforme discutido no subitem 5.1, evidências sugerem que pesquisadores renomados da época não consideraram em suas pesquisas os dados obtidos por Avery – sendo estes ignorados. Isso parece estabelecer uma contradição entre o que livro-texto afirma atualmente como fundamental evidência ao desenvolvimento da relação DNA - informação genética e a importância atribuída aos trabalhos, no período em que foram publicados, que permeavam essa idéia.

Herskowitz (1971) fez uma breve descrição a respeito da maneira como o material genético de uma bactéria pode ser modificado por DNA de uma linhagem diferente, porém em momento algum mencionou os nomes de Griffith ou Avery. Interpretamos essa abordagem com ahistórica. Stansfield (1985) não fez referência aos trabalhos de Avery.

Lehninger (2002), apesar de iniciar a temática aqui tratada com uma perspectiva histórica diacrônica, se referindo aos estudos do núcleo da célula, posteriormente, quando se referiu à relação do DNA com a informação genética fez uma descrição bastante simplista dos experimentos de Avery:

Esses pesquisadores descobriram que o DNA extraído de uma cepa virulenta (causadora da doença) da bactéria *Streptococcus pneumoniae*, também conhecida como pneumococo, transformava geneticamente uma cepa não-virulenta desse organismo em uma forma virulenta (LEHNINGER, 2002, p. 256).

Ressaltamos que Avery e colaboradores não utilizaram expressões como “transformava geneticamente”.

Em Thompson e Thompson observamos uma história anacrônica: “A interpretação foi de que algum DNA do Tipo III S foi incorporado ao material genético dos II R, ocasionando uma transformação permanente” (THOMPSON e THOMPSON, 1974, p. 23).

Consideramos as abordagens de Lehninger (2002) e Thompson e Thompson (1974), anteriormente mencionadas, problemáticas, pois as explicações atuais foram utilizadas como se tivessem sido dadas por Avery, o que ocasiona distorções históricas.

Em DeBusk, encontramos uma história pautada em nomes e datas: “Foi somente em 1944 que três pesquisadores, Avery, MacLeod e McCarty, realizaram o experimento crucial de fracionamento das células mortas para identificar a substância responsável pela transformação” (DEBUSK, 1971, p. 19) – o que frente a todo o contexto científico metodológico em que os experimentos de Avery ocorreram é extremamente reducionista. Isto fica evidente na expressão “experimento crucial”. Ela remete a uma estância decisória em que possíveis alternativas serão eliminadas e somente uma restará.

No livro de Gardner e Snustad, denominado *Genética*, embora os experimentos de Avery não tenham sido tratados de forma detalhada, os autores lembraram que “Avery, MacLeod e McCarty publicaram o resultado de um conjunto de extensos e trabalhosos experimentos” (GARDNER E SNUSTAD, 1986, p. 64). Há um panorama geral do contexto científico existente durante os trabalhos de transformação de pneumococos, principalmente àqueles referentes à Griffith – o que a nosso ver permite que os leitores desse livro reconheçam que a construção de um conhecimento científico não se dá de forma isolada ou pontual.

De maneira geral, consideramos que as publicações analisadas apresentam uma abordagem histórica superficial do tema estudado, sendo que, algumas delas possuem informações que não são consistentes com o artigo de Avery, por exemplo, Acot (2003) e Lehninger (2002). Em relação às fontes secundárias por nós consultadas, que tratam da História da Biologia Molecular, essas reforçam a idéia de que há um hiato entre a publicação do artigo de 1944 e o reconhecimento da molécula de DNA como material

genético. Porém, nenhuma delas discute profundamente as causas desse fato. *Isso reforça a necessidade de novos estudos relacionados ao tema, baseados em fontes primárias e secundárias confiáveis.*

6.2 A Proposta

O estudo histórico teórico realizado nesta dissertação possibilitou a observação de diversos elementos que caracterizam e estão envolvidos na produção científica, como por exemplo: implicações metodológicas, subjetividade dos indivíduos, coletividade na produção de conhecimentos, influências sociais (inimizades), impacto do periódico em que se dá uma determinada publicação, ausência/pouco intercâmbio ou até mesmo resistência de troca de informações entre áreas do conhecimento distintas e as dificuldades no rompimento com idéias prevaletentes em determinado período.

Um dos nossos objetivos, tendo em vista as considerações mencionadas no parágrafo anterior, concentra-se na realização de proposições didáticas que envolvam o episódio histórico investigado nesta dissertação. Para tanto, a fim de elucidarmos nossa proposta, procuramos nos deter a alguns trechos do episódio em questão. Essa estratégia “pontual” parece estar de acordo com as idéias de Allchin acerca da utilização didática de episódios históricos, pois para ele, embora o uso de episódios possa potencialmente suportar múltiplos objetivos, não é necessário tratarmos de todos os seus aspectos. Os estudantes não precisam ser providos com uma interpretação histórica completa do episódio, particularmente se os detalhes possam distraí-los dos objetivos educacionais (ALLCHIN, 1993).

Uma das possibilidades de abordagem que sugerimos envolve a problematização do conceito de transformação bacteriana, apresentando aos alunos as inquietações de Griffith e suas hipóteses para o observado³⁴:

1- O paciente que era previamente portador de várias linhagens do grupo IV tornou-se infectado com uma linhagem do Tipo I que produziu a pneumonia. Não há evidências para mostrar qual dos tipos estava presente no pulmão pneumocócico, mas eu penso que o Tipo I pode ter sido o causador da doença.

2- O paciente quando normal era portador em sua nasofaringe de uma linhagem do Grupo IV. Devido a uma condição favorável para a mutação, um tipo de pneumococos, neste caso Tipo I, foi evoluindo em suas vias

³⁴ O que Griffith observou e descreveu, como apresentado na página 20, foi o caso de um paciente em que ocorreu a produção de culturas do Tipo I e de três linhagens do Grupo IV. Ele propôs inicialmente três explicações possíveis para a presença de dois ou mais tipos sorológicos em um mesmo caso.

aéreas, sendo capaz de causar a pneumonia. Nessa hipótese, os tipos sorológicos diferentes seriam evidências de progressiva evolução.

3- Por outro lado, as linhagens do Grupo IV poderiam ser derivadas do Tipo I no decurso de resistência bem sucedida contra esta última linhagem. Com o aumento de substâncias imunes ou tecidos resistentes, o Tipo I poderia ser finalmente eliminado, e permanecer lá apenas o Grupo IV com cepas quase certamente de menor infecciosidade e, talvez de menor complexidade de estrutura antigênica (GRIFFITH, 1966, pp. 130-131).

Caberia aos alunos resgatarem conhecimentos e reunirem evidências que corroborem com suas interpretações acerca de qual hipótese seria mais adequada. Certamente suas opiniões poderiam divergir. Fazem-se pertinentes as seguintes questões: O que são evidências e no que se constitui uma hipótese? Qual o papel dessas na resolução de questões e produção de conhecimentos? Qual a importância da observação na formulação de hipóteses ou obtenção de resultados? Por que os indivíduos apresentam interpretações diversas frente a uma mesma problemática? Frequentemente os estudantes assumem que os pesquisadores têm conclusões similares quando examinam os mesmos dados. Segundo Rudge e Howe, isso ocorre “porque os alunos geralmente acreditam que os cientistas são definitivamente objetivos em seu trabalho, livres de preconceitos e compromissos teóricos prévios” (RUDGE e HOWE, 2004, p. 56). Assim, uma vez que os alunos optem por hipóteses diferentes para explicar as observações descritas por Griffith, isso pode auxiliá-los na compreensão de que a interpretação de dados é diretamente influenciada pelas experiências e perspectivas de cada sujeito.

Em relação à idéia apresentada por Griffith sobre a natureza da substância transformante, seria interessante, antes de expormos sua conclusão – natureza protéica - abordarmos o contexto em que os experimentos de Griffith se deram, discutindo com os alunos textos que relatem os estudos sobre proteínas daquele período e a importância que essa molécula assumiu naquela comunidade científica. Conforme já dito, os pesquisadores daquela época propunham que a natureza química do material genético era protéica, pois, somente as proteínas, com sua diversidade de formas poderiam dar conta da complexidade da ação dos genes. O ácido desoxirribonucléico (DNA) era uma molécula demasiado simples e monótona para desempenhar essa função (HAUSMANN, 2002). Nesse sentido, em que medida as interpretações de Griffith não poderiam estar mergulhadas nessas idéias?

As considerações anteriores podem possibilitar a percepção, por parte dos alunos, das possíveis barreiras para a aceitação, pela comunidade científica, da proposição de

Avery e colaboradores de que a substância transformante, ou seja, a molécula responsável pela hereditariedade seria o DNA. Assim, eles refletiriam sobre a construção da relação DNA/hereditariedade, já que nem sempre essa esteve claramente estabelecida. Houve variadas descontinuidades nesse processo. Então, pode-se discutir: A construção dos conhecimentos se dá por meio de um acúmulo desses? Ou seja, a produção do saber é um processo linear?

Certamente a importância atribuída às proteínas no período em que os resultados de Avery foram divulgados influenciaram na recepção desses. A exemplo podemos mencionar as críticas de Alfred Mirsky, o qual argumentou que o princípio transformante utilizado por Avery em suas pesquisas continha material cromossômico para o qual proteínas estavam confinadas. Mirsky (1951) não excluiu a idéia de que o DNA estava envolvido no processo de transformação, no entanto, instaurou dúvidas que nos remetem a pensar que essa atividade poderia também ser dependente de proteínas. As idéias de Mirsky podem ser problematizadas em sala de aula quando apresentamos aos alunos a afirmação realizada por HAUSMANN:

Na época, os trabalhos de Avery não produziram impacto nenhum na comunidade científica. Foi somente anos depois, no entanto, que todo mundo afirmou o contrário. Chamo a atenção para um simpósio do ano de 1951, do qual participaram praticamente todos os geneticistas de renome da época. Sob o título de “Genetics in the 20th century” [...] esta publicação [...] só menciona o nome de Avery uma única vez, e esta menção era por Mirsky, *o vizinho de laboratório de Avery, que não se dava bem com ele*, e que pôs em dúvida o papel do DNA na transformação, achando que não se podia excluir uma contaminação por proteína (ANEXO J). *[grifos nossos]*

A frase que destacamos remete à subjetividade que pode estar por detrás das considerações de Mirsky. Esse é um dos aspectos característicos da Ciência. As elucubrações realizadas a partir do referido fato podem ainda auxiliar os alunos a compreenderem a importância de analisarmos fontes primárias – em que entramos em contato com a natureza metodológica e empírica do cientista – e fontes secundárias – em que conhecemos as discussões decorrentes dos contextos social, econômico e político em que determinada pesquisa se deu. Nesse sentido, é importante que os alunos realizem leituras dos artigos originais de Avery e colaboradores, e assim terem acesso às descrições sobre os procedimentos experimentais, como o método de “desproteínização” realizado para “remover as enzimas protéicas adicionadas e os traços de proteínas de pneumococos restantes” (AVERY; MACLEOD; MCCARTY, 1944, p. 143).

Como discutimos no Capítulo 5, além da hipótese de contaminação por proteínas, encontramos na literatura demais explicações para a não aceitação imediata dos trabalhos de Avery e colaboradores. Acreditamos que debates que abarquem essa pluralidade de opiniões, em relação a uma mesma questão, são imprecisíveis no contexto da formação inicial de docentes. Pois, possibilitam a percepção de que, como no contexto pessoal, no contexto científico há também indivíduos que “enxergam” o mesmo problema de diferentes ângulos, o que certamente gera conflitos e debates de idéias. Contribuí também com a visão de uma Ciência *não* linear, em que um pesquisador encontra dificuldades perante a comunidade científica, bem como frente a sociedade em geral, ao apresentar uma teoria ou hipótese que destoa daquela aceita durante o período.

Pontuamos algumas das explicações encontradas para a negligência inicial dos trabalhos de Avery e colaboradores que poderiam ser desencadeadores de discussões em sala de aula. Para abordá-las didaticamente, apresentamos novamente algumas das citações mencionadas no Capítulo 5.

- A) Desconfiança da comunidade científica; ausência de experimentos definitivos e confirmatórios; publicação em um jornal obscuro;

No Instituto Rockefeller, Avery, MacLeod e McCarty estavam cercados por um grupo de químicos especializados em proteínas e físico-químicos (também envolvidos no estudo das proteínas), bem como microbiologistas e virologistas da linha antiga. Avery, MacLeod e McCarty dispunham de pouco apoio na sua busca [...] e eles não eram muito bons como propagandistas do seu trabalho. Não tinham nenhuma conexão com um grupo da elite de cientistas, e o próprio experimento era tão difícil que ninguém mais, a não ser uma pessoa treinada no Rockefeller, poderia repeti-lo – e talvez não tenha havido quem o tentasse. Ainda assim, o experimento exerceu impacto significativo [...] especialmente depois que a guerra terminou e a ciência retomou o seu desenvolvimento. Eles, porém, publicaram-no em *revistas erradas* e mostraram-se tímidos na defesa do fenômeno encontrado. Pressupunham que, não importando quais fossem as objeções ou omissões, mais cedo ou mais tarde aquilo que havia sido observado no tubo de ensaio seria aceito e compreendido. Não se fazia mister travar uma batalha para a boa acolhida da interpretação (ZINDER, 2007, p. 116).

Avery *et al.* (1944) foi originalmente publicado em um jornal médico do Instituto Rockefeller *que não era habitualmente lido por geneticistas* daquela época (LEDERBERG, 1994, p. 425).

- B) Modéstia pessoal e reticência na autopromoção por parte de Avery;

Estou velho o suficiente para lembrar a excitação e o entusiasmo induzidos pela publicação do artigo de Avery, MacLeod e McCarty. *Avery, um eficiente bacteriologista, era um senhor calmo, não competitivo e que não gostava de aparecer.* Tais características de personalidade não deveriam impedir que o

público científico em geral, representado pelos leitores do *Science*, continuasse a deixar sem reconhecimento o nome do referido pesquisador (LAMANNA, 1968, p. 1398). [*grifos nossos*]

- C) Prematuridade científica da proposta de Avery e colaboradores;

Durante muitos anos esta prova havia provocado um impacto espantosamente pequeno sobre os geneticistas, tanto moleculares quanto clássicos, e foi apenas o experimento de Hershey-Chase, em 1952, que levou toda essa gente a focar o DNA. A razão deste atraso não se deveu nem ao fato de o trabalho de Avery ser desconhecido ou não receber a confiança dos geneticistas, nem ao fato de a pesquisa de Hershey-Chase ser tecnicamente superior. Ao contrário, a descoberta de Avery foi simplesmente “prematura [...]” (STENT, 1968, p. 1398).

Sobre a primeira explicação apontada (A), é interessante debatermos com os alunos em que sentido o termo “revistas erradas”, destacado no primeiro trecho, pode ser interpretado. Teria a referida revista ganho esse adjetivo - “erradas” – simplesmente, pois, ela *não era habitualmente lida por geneticistas da época?* Como afirmamos no Capítulo 5, o jornal em que Avery e colaboradores publicaram seus resultados, intitulado *Journal of Experimental Medicine*, publicava artigos relacionados aos avanços e pesquisas nas áreas de imunologia, doenças infecciosas, inflamação, hematopoiese e biologia vascular. Profissionais dessas áreas certamente tinham contato com os conteúdos dessa revista, e, possivelmente conheceram o trabalho de Avery, podendo, no entanto, não ter-lo dado importância. Esses fatos abrangem uma discussão que resulta em um desconhecimento parcial dos trabalhos de Avery e colaboradores, cujas evidências mostram que adveio principalmente da comunidade científica de geneticistas. Outro aspecto importante que pode ser abordado a partir da explicação A, refere-se à influência que o contexto científico em que Avery, MacLeod e McCarty estavam inseridos, pode ter exercido na resistência a aceitação de seus resultados e mesmo na timidez em divulgá-los. Afinal, eles *estavam cercados por um grupo de químicos especializados em proteínas e físico-químicos (também envolvidos no estudo das proteínas), bem como microbiologistas e virologistas da linha antiga. Avery, MacLeod e McCarty dispunham de pouco apoio na sua busca [...]*.

Observamos no Capítulo 5, que a citação apresentada na explicação B traz uma afirmação bastante conflituosa: no início o autor recordou acerca do impacto positivo produzido pela publicação dos trabalhos de Avery, no entanto, ao final Lamanna mencionou que o nome de Avery, não era, até então, reconhecido. Nesse sentido, surge

o questionamento: Até que ponto podemos dar credibilidade as interpretações dos indivíduos sobre determinado fato?

Em relação à explicação C, um debate a respeito da teoria de prematuridade científica parece interessante sob o ponto de vista didático. Como discutimos no Capítulo 5 a teoria da prematuridade foi contestada, principalmente quando relacionada ao conceito de whiguismo. É oportuno debatermos sobre: o que é uma teoria? O que são interpretações whiguistas da história? Encontramos esse tipo de interpretação nos livros de Biologia ou mesmo a realizamos, quando, ao descrever de que forma os conceitos vigentes atualmente foram construídos, exaltamos somente as pesquisas que deram certo, sem nos lembrar da importância dos erros retificados?

Para a abordagem das diferentes explicações sugerimos que os alunos se dividam em grupos e que cada desses estude textos que relatem e defendam uma determinada hipótese para a negligência inicial dos trabalhos de Avery e colaboradores. O intuito é que os alunos apresentem para toda a sala seus pontos de vista e percebam que pode não haver uma única hipótese correta ou mais adequada para a questão em discussão, mas que talvez um *conjunto* de fatores possa ter contribuído para a não aceitação imediata dos trabalhos de Avery, e, conseqüentemente, da idéia do DNA como responsável pela hereditariedade. A reflexão acerca das referidas explicações pode ocasionar mudanças no pensamento dos alunos – aqueles que tendiam a dar credibilidade a uma determinada hipótese podem passar a optar por outra, ou então a relacioná-las. Isso promove um debate sobre o quanto os conhecimentos científicos estão sujeitos a potenciais mudanças ou modificações, ou seja, que não estão definitivamente estabelecidos.

Tratamos aqui de alguns conceitos e integrações que os episódios envolvidos no estabelecimento da relação DNA/hereditariedade possibilitam explorar. Nosso intuito foi mostrar a potencialidade das abordagens que podem ser realizadas. Um quadro que ilustra as possíveis abordagens que o episódio histórico o qual esta dissertação se centrou abarca é apresentado na Figura 6.

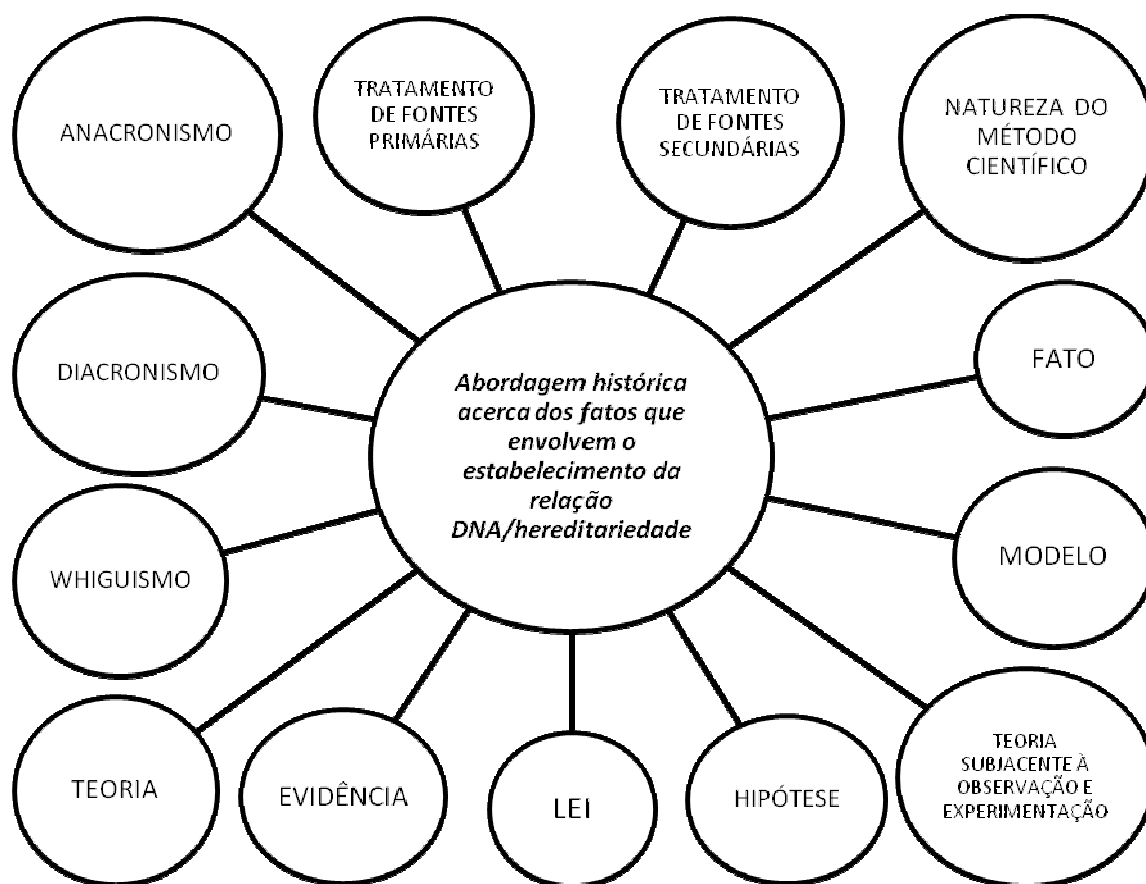


Figura 6: Esquema ilustrativo acerca das abordagens que podem ser realizadas a partir de nossa proposta didática.

Uma de nossas perspectivas é promover uma integração entre aspectos históricos e filosóficos, tanto no âmbito da sala de aula quanto no suporte às nossas análises. Em parte, esta é uma das estratégias de ensino apresentadas por Pereira e Martins:

Enquanto disciplina específica verifica-se que há certa oscilação em relação ao tipo de conteúdo que é abordado: ora o conteúdo repousa sobre a história da ciência, *ora a história da ciência está articulada à filosofia da ciência*, ou a disciplina contempla só a filosofia da ciência (PEREIRA E MARTINS, 2009, p. 2) [*grifos nossos*]

Essa perspectiva parece promissora, pois como salientou Matthews (1994), cursos de Filosofia da Ciência freqüentemente negligenciam a História da Ciência, utilizando-a apenas como fonte de exemplos na apresentação de uma diversidade de teorias sobre a Ciência. Acreditamos, em acordo com El-Hani (2006), que um curso desse tipo é problemático, pois,

Primeiro, os alunos são levados a aceitar interpretações históricas fornecidas por filósofos da ciência, sem que tenham como submetê-las à crítica. Segundo, a aprendizagem significativa dos alunos acerca da natureza da ciência não é favorecida por esta abordagem. Porque eles são confrontados com respostas a questões epistemológicas que eles, muitas vezes, sequer se

colocaram. [...] Em terceiro lugar, alunos de ciências naturais em geral têm um conhecimento relativamente limitado sobre história e filosofia, tornando-se mais acessível para eles um curso que não enfoque somente discussões epistemológicas, mas situe tais discussões no contexto de episódios históricos relacionados à ciência que estudam (EL-HANI, 2006, p. 12).

Como nossa proposta mostra, somos favoráveis à hipótese de que a inclusão de discussões epistemológicas no contexto de episódios históricos contribui para o entendimento sobre a natureza da Ciência.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após nos debruçarmos com afinco na literatura disponível sobre o assunto, percebemos o quanto os episódios históricos acerca da identificação da natureza química do princípio transformante e do estabelecimento de uma relação entre a molécula de DNA e a hereditariedade são ricos em detalhes, enigmas e hipóteses.

Sobre as questões de cunho “internalista”, entendemos que o fato de Avery e colaboradores não terem explicitado ou defendido a relação entre a molécula de DNA e a hereditariedade, não indicam que eles não eram conhecedores dessa idéia ou do impacto dela na comunidade científica em geral. As correspondências e os relatórios de Avery que analisamos suportam a afirmação anterior, e evidenciam as medidas experimentais detalhadas e cautelosas tomadas por Avery, MacLeod e McCarty ao realizarem a afirmação de que o princípio transformante era o DNA. Nesse sentido, a hipótese de que as dúvidas apresentadas por Mirsky tinham um fundo unicamente empirista, é, como salientou Olby, questionável. Preocupações com relação à aceitação de uma teoria baseada na reprodução ou falsificação podem ser consideradas internalistas, no entanto, a leitura das respostas do questionário, especificamente a resposta de Rudolf Hausmann referente à questão número 9 - *Em sua opinião, em que medida os trabalhos de Avery e colaboradores produziram impacto na comunidade científica de geneticistas da época?*- permite-nos inferir que fatores extra científicos podem estar envolvidos nas oposições de Mirsky à idéia proposta por Avery e colaboradores.

Outros possíveis fatores para a não aceitação dos trabalhos de Avery, MacLeod e McCarty, que não relacionados a questões epistemológicas, foram também levantados. Dentre eles podemos apontar a suposta timidez de Avery, a idéia de sua proposta ter sido prematura, e, produzida e apresentada inicialmente fora da área de domínio da temática de interesse. Apontamos em diversas ocasiões ao longo do texto, aspectos que, de fato, sugerem que Avery era um indivíduo modesto, reservado e não exibicionista de seus feitos. A proposta de diferentes graus de comunicação e afinidades entre comunidades científicas divergentes e/ou distantes geograficamente, a nosso ver, parece bastante coerente, abrangendo um grande número de questões envolvidas no nosso foco de estudo. As controvérsias sobre a divulgação e recepção dos estudos de Avery e colaboradores, expostas por indivíduos participantes de diferentes comunidades

científicas, apontam para essa conclusão. Verificamos que o reconhecimento pela comunidade de geneticistas foi pontual e, aparentemente recente, ao menos pelo que a análise de artigos do período de 1944 e artigos atuais dos mesmos autores, sobre o assunto em questão, apontam.

Podemos afirmar que os dados coletados mostram a existência de dois pontos distintos de resistência e discussão em relação ao trabalho de Avery, MacLeod e McCarty (1944): um deles refere-se a sua conclusão explícita, ou seja, que o DNA é o agente transformante, e o outro, à idéia de que o DNA determina especificidades biológicas relacionadas à hereditariedade. Dificilmente um único fator ou causa é determinante para uma situação, no caso, as situações de resistência mencionadas. Em geral, podemos dizer que foi um conjunto de variáveis que as desencadearam, como por exemplo, a modéstia do pesquisador, a publicação em periódico de um campo científico externo à Genética, a falta de intersecção entre campos científicos distintos, etc. Apesar da impossibilidade, ao menos a partir dos dados que obtivemos e analisamos, de detectar de fato qual delas exerceu maior influência sobre a negligência inicial dos trabalhos de Avery e colaboradores, arriscamos dizer que, um aspecto relevante refere-se à vigência do paradigma protéico. Ao longo desta dissertação evidenciamos o quanto a idéia das proteínas como responsáveis pela hereditariedade estava arraigada no pensamento dos pesquisadores que compunham o contexto científico da época. Esse apontamento está intrinsecamente relacionado ao contexto real de desenvolvimento e publicação dos trabalhos de Avery. Em termos de pesquisa em História da Ciência, pudemos perceber a importância da análise do *contexto* antes de tecermos conclusões precipitadas sobre as causas ou conseqüências de um determinado acontecimento histórico.

Ressaltamos que a conjectura de que os resultados de Avery e colaboradores não foram imediatamente aceitos pela comunidade científica da época em virtude do paradigma protéico não implica dizer que estamos em acordo com a teoria da prematuridade científica, pois como discutido ao longo do Capítulo 5, ela é bastante controversa e não se sustenta diante do episódio analisado. Gostaríamos de deixar claro que a nosso ver não é possível considerarmos o trabalho de Avery como prematuro. Nossas análises apontaram para a idéia de que seus resultados, direta ou indiretamente, foram notados por diversas comunidades científicas, exercendo diferentes graus de influência. Podemos dizer que houve a compreensão das idéias contidas no trabalho de Avery e colaboradores pelos indivíduos interessados em seus resultados. Ocorre que, na

ocasião havia um envolvimento acentuado dos pesquisadores em estudos relacionados à proteínas/hereditariedade, sendo possível inferir que a própria cautela de Avery em divulgar seus resultados tenha sido em decorrência do pensamento vigente.

Essa é uma das razões que nos leva a entender que o episódio histórico em questão é interessante, não somente pelo aspecto histórico em si ou por sua relevância do ponto de vista científico. Mas, também, pelas contribuições que sua “exploração didática” pode propiciar frente ao Ensino de Ciências.

Em relação às contribuições de nossa pesquisa para com o Ensino de Ciências, gostaríamos de mencionar que a análise dos livros-textos direcionados ao Ensino Superior mostrou que a abordagem histórica presente nesses acerca dos estudos de Avery, MacLeod e McCarty é, de maneira geral, superficial, e, algumas vezes possuem informações inconsistentes com as apresentadas no artigo de 1944, umas das principais fontes primárias por nós utilizadas. Nas fontes secundárias consultadas que tratam da História da Biologia Molecular, encontramos aspectos que reforçam a idéia de que há um hiato entre a publicação de Avery e colaboradores (1944) e o reconhecimento da molécula de DNA como material genético. Esses resultados nos instigaram a realizar proposições didáticas sobre a temática em questão. Esperamos que a estrutura de nossas sugestões tenha abarcado os elementos pertencentes ao tripé (História da Ciência, Ensino de Ciências e Filosofia da Ciência) proposto na introdução: Elas foram suportadas por alguns episódios históricos relacionados ao não reconhecimento imediato dos trabalhos de Avery e colaboradores, e, diretamente direcionadas ao nosso principal objetivo de ensino. Esse se constitui em contribuições para o entendimento acerca da Natureza da Ciência, e, para tanto, apoiamo-nos também em discussões de aspectos da Filosofia da Ciência.

Vale ainda reforçar e exemplificar os subsídios do estudo em História da Ciência para o Ensino de Ciências por meio de alguns comentários pessoais. Ressalto que o tempo de dedicação a essa pesquisa colaborou sobremaneira para a minha formação, enquanto bióloga e pesquisadora. A abordagem histórica, tal como foi realizada, ofereceu uma visão de Ciência não dogmática, não linear e não isenta de valores. Frequentemente os alunos de graduação não têm a oportunidade de desenvolver e construir caminhos que o conduzam a essa percepção. Nossos apontamentos didáticos, voltados para alunos do curso de Ciências Biológicas, foram propostos essencialmente com esse intuito. Perante o construto teórico realizado nesta dissertação, florescem, principalmente, possibilidades de explorações práticas, ou seja, da real aplicação de

nossas propostas em sala de aula. Essas idéias constituem episódios de um planejamento futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRANTES, P. Problemas metodológicos em Historiografia da Ciência. In: SILVA FILHO, W. J. das (Org.). *Epistemologia e ensino de ciências*. Salvador: Arcádia, 2002. p. 51-91.
- ACOT, P. A dupla revolução da dupla hélice. *Ciencia & Ambiente*, v. 26, p.7-26, 2003.
- ALLCHIN, D. Of squid hearts and William Harvey. *The Science Teacher*, v. 60, pp. 26-33, 1993.
- ALLOWAY, J. L. The transformation in vitro of R pneumococci into S forms of different specific types by the use of filtered pneumococcus extracts. *J. Exp. Med.* v. 55, p. 91-99, 1932.
- _____. Further observations on the use of pneumococcus extracts in effecting transformation of type in vitro. *J. Exp. Med.* v. 57, n. 2, p. 265-278, 1933.
- ARAUJO NETO, W. N. de. ; SANTOS J. M. T. História da química e sua aproximação pelo currículo escrito - a noção de valência nos livros didáticos de química. *Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências*. v. 1, n. 3, p. 74-85, 2001.
- AVERY, O. T.; MACLEOD, M.; MCCARTY, M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus Type III. *The Journal of Experimental Medicine*, v. 79, n. 2, p. 137-158, 1944.
- BASSALO, J. M. F. A importância do estudo da História da Ciência. *Revista da SBHC*, n. 8, p. 57-66, 1992.
- BATISTETI, C.B. *et al.* Abordagem histórica do sistema de grupo sanguíneo ABO nos livros didáticos de Ciências e Biologia. In: ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA EM EDUCAÇÃO EM CIÊNCIAS, 6., 2007, Belo Horizonte. *Anais...* Belo Horizonte: ABRAPEC, 2007a. 1 CD-ROM.
- _____. O sistema de grupo sanguíneo Rh. In: MARTINS, L. A. P. *et al.* (Ed). *Filosofia e história da biologia 2*. São Paulo: Fundo Mackenzie de Pesquisa (MackPesquisa), 2007b. p. 87-101.
- BATISTETI, C. B.; ARAUJO, E. N. N.; CALUZI, J. J. Os experimentos de Griffith e o ensino de biologia. In: *11º Seminário Nacional de História da Ciência e da Tecnologia*, v. 11, Rio de Janeiro, 2008.
- BRASIL (2000). *Parâmetros Curriculares Nacionais (Ensino Médio), Parte III: ciências da natureza, matemática e suas tecnologias*. Brasília: Ministério da Educação e Cultura.
- BUTTERFIELD, H. *The Whig interpretation of history*, London: Bell, 1931.
- CAMARGO, S. *Discursos presentes em um processo de reestruturação curricular de um curso de Licenciatura em Física: o legal, o real e o possível*. 2007. 287 f. Tese

- (Doutorado em Educação para a Ciência) – Faculdade de Ciências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Bauru, 2007.
- CARNEIRO, M. H. da S.; GASTAL, M. L. História e filosofia das ciências no ensino de biologia. *Ciência & Educação*, v. 11, n. 1, 2005, p. 33-39.
- CARVALHO, A. M. P. ; LABURU, C. E. ; SILVA, D. ; MORTIMER, E. F. ; GONÇALVES, M. E. R. ; TEIXEIRA, O. ; ITACARAMBI, R. ; CASTRO, R.S. *O construtivismo e o ensino de ciências*. In: LIMA, M. M. S.; KIOURANIS, N. M. M.; GONÇALVES, R. C. E. G.; ALENCAR, S. M. A. (Org.). *Ciências na escola de primeiro grau*. São Paulo: Secretaria do Estado da Educação, 1990, p. 63-73.
- CARVALHO, W. *Biologia em foco*. São Paulo: FTD, 2002.
- CASTRO, R. S., CARVALHO, A. M. P. História da Ciência: Investigando como usá-la num curso de segundo grau. *Caderno Catarinense de Ensino de Física*, v. 9, n. 3, p. 225-237, 1992.
- CHARGAFF, E. Preface to a grammar of Biology. *Science*, v. 172, p. 637-642, 1971.
- CONTIER, A. T. Prematuridade na descoberta científica: análise do conceito de Gunther Stent. *Fênix: Revista de História e Estudos Culturais*, v. 4, n. 3, 2007.
- COUTINHO, M. O nascimento da biologia molecular: revolução, redução e diversificação – Um ensaio sobre modelos teóricos para descrever mudança científica. *Cadernos de Ciência e Tecnologia*, v. 15, n.3, p. 43-82, 1998.
- DAVIS, B. D. Frontiers of the biological sciences, *Science*, v. 209, n. 4, 1980.
- DAWSON, M. H. The Interconvertibility of R and S forms of pneumococcus. *J. Exp. Med.* v. XLVII, n. 4, p. 577-591, 1928.
- DAWSON, M. H., SIA, R. H. P. In vitro transformation of pneumococcal types. I. a technique for inducing transformation of pneumococcal types in vitro. *J. Exp. Med.* v. 54, p. 681-699, 1931.
- DEBUS, A. C. A Ciência e as humanidades: função renovadora da integração histórica. *Revista da Sociedade Brasileira de História da Ciência*, v. 5, p. 3-13, 1991.
- DEBUSK, Aron Gib. *Genética Molecular*. Trad. José. T. do Amaral Gurgel e João Lúcio Azevedo. Universidade de São Paulo e Polígono, São Paulo, 1971.
- DEICHMANN, U. Early responses to Avery *et al.*'s paper on DNA as heredity material. *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences*, v. 34, parte 2, p. 207-232, 004.
- DOCHEZ, A. R. *Oswald Theodore Avery 1877-1955*. Biographical Memoir. National Academy of Sciences, 1958, p. 31-49.
- DUARTE, M. da C. A história da ciência na prática de professores portugueses: implicações para formação de professores de ciências. *Ciência & Educação*, v. 10, n. 3, p. 317-331, 2004.

DUBOS, R. J. *The professor, The Institute, and DNA*. The Rockefeller University Press, New York, 1976.

EL-HANI, C. N. Notas sobre o ensino de história e filosofia da ciência na educação científica de nível superior. In: SILVA, C. C. (Org.) *Estudos de história e filosofia das ciências: subsídios para aplicação no ensino*. Editora livraria da Física: São Paulo, 2006, pp. 3-21.

GARDNER, E. J.; SNUSTAD, D. P. *Genética*. 7. ed. Guanabara, Rio de Janeiro, 1986.

GERSON, E. M. A descoberta prematura é falta de intersecção entre mundos sociais. In: HOOK, E. B. (Org.). *Prematuridade na descoberta científica: sobre resistência e negligência*, Trad. Gita K. Guinsburg, São Paulo: Perspectiva, 2007, p. 433 – 450.

GEWANDSZNAJER, F. *Ciências Nosso Corpo*. 2. ed. São Paulo: Ática, 2004.

GIASSI, M. G., MORAES, E. C. A contextualização no ensino de biologia e sua importância para a compreensão do cotidiano. *II Simpósio Internacional , V Fórum Nacional de Educação*. Torres, ULBRA, 2008.

GONÇALVES, F. P; GALLIAZZI, M. C. A natureza das atividades experimentais no ensino de Ciências: um programa de pesquisa educativa nos cursos de licenciatura. In: MORAES, Roque; MANCUSO, Ronaldo (Org). *Educação em Ciências: Produção de Currículos e Formação de Professores*. Ijuí/ RS: Ed. Unijuí. 2004, p. 237- 252.

GRIFFITH, F. The significance of Pneumococcal Types. *The Journal of Higiene*, v. 64, n. 2, p. 129-165, 1966.

GROS, F. *Os Segredos do Gene*. Publicações Dom Quixote, 1991, p. 365.

HALL, A. R. On Whiggism. *History of Science*, v. 21, p. 45-59, 1983.

HANSON, N. R. An anatomy of Discovery. *The Journal of Philosophy*, v. 64, n. 11, p. 321-352, 1967.

_____. The logic of discovery. *The Journal of Philosophy*, v. 55, n. 25, p. 1073-1089, 1958.

HAUSMANN, R. *História da biologia molecular*. 2. ed. Fundação de Pesquisas Científicas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2002.

HERSKOWITZ, Irwin H. *Princípios Básicos de Genética Molecular*. Trad. Eleneide R. de S. Nazareth e Joyce A. D, Andrade. Companhia Editora Nacional, Editora da USP, São Paulo, 1971.

HESS, E. L. Origins of Molecular Biology. *Science*, New Series, v. 168, n. 3932, p. 664-669, 1970.

HOLMES, F. L. Prematuridade e as dinâmicas da mudança científica. In: HOOK, E. B. (Org.). *Prematuridade na descoberta científica: sobre resistência e negligência*, Trad. Gita K. Guinsburg, São Paulo: Perspectiva, 2007, p. 259 – 275.

_____. Prematurity and the Dynamics of scientific Change. In: HOOKE, E. B. (Org.). *Prematurity in scientific discovery: on resistance and neglect.* , 2002, p. 164-174.

HOOK, E. B. Plano de Fundo da Prematuridade e Resistência à “Descoberta”. In: HOOK, E. B. (Org.). *Prematuridade na descoberta científica: sobre resistência e negligência*, Trad. Gita K. Guinsburg, São Paulo: Perspectiva, 2007a, p. 21-47.

_____. Extensões e complexidades: Em defesa da prematuridade na descoberta científica. In: HOOK, E. B. (Org.). *Prematuridade na descoberta científica: sobre resistência e negligência*, Trad. Gita K. Guinsburg, São Paulo: Perspectiva, 2007b, p. 547 – 566.

HOTCHKISS, R. D. Gene, transforming principle and DNA, In: Cairns, J., STENT, G. S., WATSON, J. D. (Eds.). *Phage and the origins of molecular biology*, 1966, pp. 180-200.

_____. Identification of nucleic acids as genetic determinants. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 325, p. 321-342, 1979.

_____. DNA in the decade before the double helix. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 758, p. 55-73, 1995.

IHDE, A. J. The inevitability of Scientific Discovery. *The Scientific Monthly*, v. 67, n. 6, p. 427-429, 1948.

JACOBY, B. A.; SPARGO, P. E. Ptolemy revived? *Interchange*, v. 20, n. 02, p.33-53, 1989.

KAY, L. E. W. M. Stanley’s crystallization of the tobacco mosaic virus, *Isis*, v. 77, p. 450-472, 1986.

KAY, L. E. *The molecular vision of life: Caltech, the Rockefeller Foundation, and the rise of the new biology*. New York: Oxford University Press, 1993, p. 320.

KRAGH, H. *Introdução à historiografia da Ciência*. Porto, 2001.

KUHN, T. S. Historical Structure of Scientific Discovery. *Science, New Series*, v. 136, n. 3518, p. 760-764, 1962.

_____. *A tensão essencial*. Edições 70, Tradução: Rui Pacheco, 1989, p. 420.

LAMANNA, C. DNA discovery in perspective. Letter to the edition. *Science*, v. 160, p. 1397 – 1398, 1968.

LAURENCE, J. *Biologia: ensino médio*. ed. 1. São Paulo: Nova Geração, 2005.

LEDERBERG, J., TATUM, E. L. Novel genotypes in mixed cultures of biochemical mutants of bacteria. *Cold Spring Harbos Symp. Quant. Biol*, v. 11, p. 113-114, 1946.

LEDERBERG, J. Reply to H. V. Wyatt. *Nature*, v. 239, n. 5369, p. 234-236, 1972.

_____. The transformation of genetics by DNA: An anniversary celebration of Avery, MacLeod and McCarty (1944). *Genetics*, v. 136, p. 423-426, 1994.

LEHNINGER, Albert Lester. *Princípios de Bioquímica*. Trad. Arinaldo Antônio Simões e Wilson Roberto Navega Lodi. 3.ed. Sarvier, São Paulo, 2002.

LEVENE, P. A. The structure of yeast nucleic acid, *Journal of Biological Chemistry*, v. 40, p. 415-424, 1919.

LIMA, S. G. *et al.* História da Ciência nos livros didáticos: a sua utilização pelos professores no ensino da circulação sanguínea. In: ENCONTRO NACIONAL DE PESQUISA EM EDUCAÇÃO EM CIÊNCIAS, 6., 2007, Belo Horizonte. *Anais...* Belo Horizonte: ABRAPEC, 2007. 1 cd-rom.

LINHARES, S.; GEWANDSZNAJER, F. *Biologia*. 1. ed. São Paulo: Ática. 2004a. (Série Brasil).

_____. *Biologia Hoje*. 11. ed. São Paulo: Ática. 2004b.

MARTINS, L. A. P. *A teoria cromossômica da herança: proposta, fundamentação, crítica e aceitação*. 1997. 720f. Tese (Doutorado). Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1997.

_____. A História da Ciência e o Ensino da Biologia. *Ciência & Ensino*, n. 5. 1998.

_____. História da Ciência: objetos, métodos e problemas. *Ciência & Educação*, v. 11, n. 3. p. 305-17, 2005.

MARTINS, R. A. Que es el descubrimiento científico de un nuevo fenómeno. In SOTA, E. & URTUBEY, L. (eds.). *Epistemologia e Historia de La Ciencia. Selección de Trabajos de las IX Jornadas. Facultad de Filosofía y Humanidades*. v, 5, n. 5, p. 281-288, Córdoba: Universidade Nacional de Córdoba, 1999.

_____. História e História da Ciência: encontros e desencontros. In: CONGRESSO LUSO-BRASILEIRO DE HISTÓRIA DA CIÊNCIA E DA TÉCNICA, 1., 2000, Évora. *Actas...* Évora: Centro de Estudos de História e Filosofia da Ciência da Universidade de Évora, 2000. p. 11-46.

_____. Como pesquisar sobre história da biologia: alguns pontos importantes. *Boletim de História e Filosofia da Biologia* 2, v. 2, n. 4, 2008, pp. 4 - 9 . Disponível em: <http://www.abfhib.org/Boletim/>. Acesso em: 02 jun. 2009.

MATTHEWS, M. R. History, philosophy, and Science Teaching: select readings. In: Kauffman, G. B. *History in the chemistry curriculum*. Toronto: Teachers college press, 1991, p. 185-200.

_____. *Science Teaching: The Role of History and Philosophy of Science*. New York: Routledge, 1994.

MATOS, K. S. L., VIEIRA, S. L. *Pesquisa Educacional: o prazer de conhecer*. Edições Demócrito Rocha, Fortaleza, 2001, p. 142.

MEGLHIORATTI, F. A.; BORTOLOZZI, J.; CALDEIRA, A. M. de A. História da Biologia: aproximações possíveis entre as categorias históricas e as concepções sobre ciência e evolução apresentadas pelos professores de biologia. In: Ana Maria de Andrade Caldeira; João José Caluzi. (Org.). *Filosofia e História da Ciência. Contribuições para o Ensino de Ciência*. Ribeirão Preto: Kayrós - Editora & Gráfica, 2005, p. 11-28.

MCCARTY, M. Chemical nature and biological specificit of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *The annual Meeting of the American Chemical Society - Simposyum on Biochemical and Biophysical Studies on Viruses*, pp. 1-11, 1946.

MCCARTY, M., TAYLOR, H. E., AVERY, O. T. Biochemical studies of environmental factors essential in transformation of pneumococcal types. *Cold Spring Harb Symp. Quant. Biol.*, v. 11, pp. 177-183, 1946.

MENEGHINI, R. Da química biológica à biologia molecular. *Centenário Heinrich Rheinboldt: 1891-1991* (P. Senise, editor). Univ. de São Paulo - Inst. de Química. São Paulo. p.159-166, 1993.

MIRSKY, A. E. Contribution to the discussion of Boivin's paper. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.*, v. 12, pp. 15-16, 1947.

_____. Some Chemical Aspects of the Cell Nucleus. *Genetics in the 20th Century: Essays on the Progress of Genetics During Its First 50 Years*, Ed. L. C. Dunn, Macmillan & Company, 1951, pp. 127-153.

MIRSKY, A. E., POLLISTER, A. W. Chromosin, a desoxyribose nucleoprotein complex of the cell nucleus. *The Journal of General Physiology*, v. 30, n. 2, p. 117-148, 1946.

MORANGE, M. *A history of molecular biology*, Trad. Matthew Cob. Harvard Universit Press, 2000, p. 348.

MORGAN, T. H. The relation of genetics to physiology and medicine, 1935, p. 313-328. Obtido de: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1933/morgan-lecture.pdf, acesso em: 07-02.10.

MULLER, H. J. The gene. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, v. 134, n. 874, pp. 1-37, 1947.

MUÑOZ, T. G. *El cuestionario como instrumento de investigación/evaluación*, Almendralajo, 2003, p. 28.

NELKIN, D. The Science - Texbook controversies. *Scientific Americam*, v. 234, n.4, p. 33-39, 1976.

OLBY, R. C. Avery in Retrospect, *Nature*, v. 239, n. 29, pp. 295-296, 1972.

_____. The origins of molecular genetics. *Journal of the History of Biology*, v. 7, n. 1, p. 93-100, 1974.

- _____. *The Path to the Double Hélix*. University of Washington Press, Seattle, 1994.
- PAULINHO, W. R. *Biologia*. 9. ed. São Paulo: Ática. 2006. (Série Novo Ensino Médio).
- PEREIRA, G. J. S. A., MARTINS, A. F. P. História e filosofia da ciência nos currículos dos cursos de licenciatura em física e química da UFRN. In: MORTIMER, E. F. (Org.). VII Encontro Nacional de Pesquisadores em Educação em Ciências, 2009. *Anais... VII ENPEC: Florianópolis – SC, 2009*.
- PERUTZ, M. F. Co-chairman's remarks: before the Double helix. *Gene*, v. 135, p. 9-13, 1993.
- PESSOA, O. Quando a abordagem histórica deve ser usada no Ensino de Ciências? *Ciência & Ensino*, n. 1, 1996.
- RUDGE, D. W., HOWE, E. M. Incorporating history into the science classroom. *The Science Teacher*, v. 71, n. 9, 2004, p. 52-57.
- RUSSEL, T. L. What History of Science, How much, and Why? *Science Education*, v. 65, n. 1, p. 51-64, 1981.
- SANTANA, O.; FONSECA, A. *Ciências Naturais*, 7ª série. São Paulo: Saraiva, 2006.
- SOLBES, J.; TRAVER, M. Resultados obtenidos introduciendo historia de la ciencia em las clases de física y química: mejora de la imagen de la ciencia y desarrollo de actitudes positivas. *Enseñanza de las ciencias: revista de investigación y experiencias didácticas*. Barcelona, v. 19, p. 151-162, 2001.
- STANSFIELD, William D. *Genética*. Trad. Temis R. Saiz Jarbado. 2. ed. McGraw-Hill do Brasil, São Paulo, 1985.
- STENT, G. S. That Was the Molecular Biology That Was. *Science*, New Series. v. 160, n. 3826, p. 390-395, 1968a.
- _____. Letter to the edition. *Science*, v. 160, p. 1398, 1968b.
- _____. Prematurity and Uniqueness in Scientific Discovery. *Scientific American*, v. 227, p. 84 – 93, 1972.
- _____. Prematuridade na descoberta científica. In: HOOK, E. B. (Org.). *Prematuridade na descoberta científica: sobre resistência e negligência*, Trad. Gita K. Guinsburg, São Paulo: Perspectiva, 2007, p. 49-66.
- STERN, L. H. O impacto e o destino da tese da prematuridade de Gunther Stent. In: HOOK, E. B. (org.). *Prematuridade na descoberta científica: sobre resistência e negligência*, Trad. Gita K. Guinsburg, São Paulo: Perspectiva, 2007, p. 403 – 431.
- STURTEVANT, A. H. *A history of genetics*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press – Eletronic Scholarly Publishing Project, 2001. Obtido de: <http://www.esp.org/books/sturt/history/readbook.html>, em: 14/01/10.

THOMPSON, James S; THOMPSON, Margaret W. *Genética Médica*. Trad. Paulo Armando Motta. Atheneu, 1974.

TRIVELATO, J. *et al. Ciências, natureza & cotidiano: criatividade, pesquisa, conhecimento*. 7ª. série. São Paulo: FTD, 2006.

VALENTE, M. E. A. O museu de ciência: espaço da história da ciência. *Revista Ciência & Educação*, v. 11, n.1, p. 53-62, 2005.

WYATT, H. V. When does information become knowledge? *Nature*, v. 235, n. 14, pp. 86-89, 1972.

_____. Knowledge and prematurity: The journey from transformation to DNA. *Perspectives in Biology and Medicine*, v. 18, n. 2, p. 149-154, 1975.

WATSON, J. D.; BERRY, A. *DNA: o segredo da vida*. São Paulo: Companhia das Letras, 2005.

XAVIER, M. C. F., FREIRE, A. S., MORAES, M. O. A Nova (Moderna) Biologia e a Genética nos Livros Didáticos de Biologia no Ensino Médio. *Ciência & Educação*, v. 12, n. 3, p. 275-289, 2006.

ZAMUNARO, A. N. B. R. *A prática de ensino de ciências e biologia e seu papel na formação de professores*. 2006. 309 f. Tese (Doutorado em Educação para a Ciência, Área de Concentração: Ensino de Ciências) – Curso de Pós-Graduação em Educação para a Ciência, Universidade Estadual Paulista.

ZINDER, N. D. A oportunidade das descobertas dos três modos da transferência de gene na bactéria. In: HOOK, E. B. (org.). *Prematuridade na descoberta científica: sobre resistência e negligência*, Trad. Gita K. Guinsburg, São Paulo: Perspectiva, 2007, p. 103 – 119.

_____. The Timeliness of the discoveries of the three modes of gene transfer in bacteria. In: HOOK, E. B. (Org.). *Prematurity in scientific discovery: on resistance and neglect*. University of California Press: Berkeley Los Angeles London, 2002, p. 59-69.

ANEXO A

Correspondência datada de 1943, entre Oswald T. Avery e seu irmão Roy Avery, em que Avery descreve seus experimentos sobre o Princípio Transformante. Este documento foi retirado do livro *The Professor, The Institute and DNA*, de autoria de *René J. Dubos*.

A Letter from Avery to His Brother Roy, Dated May 26, 1943

(This is part of a letter from Avery to his brother Dr. Roy C. Avery. The first pages of the handwritten text were written on May 13, 1943; they are not reproduced here because they deal with family affairs in relation to Avery's proposed move from New York to join his family in Nashville, Tennessee. In fact, the entire letter is an explanation of the postponement of the move. Avery had reached the [then] mandatory retirement age of 65 at The Rockefeller Institute for Medical Research and was to become Emeritus Member in July, 1943.

The second part of the letter, dated May 26, is here reproduced. Although it is commonly believed that it presents the first written record of the role of DNA as carrier of genetic information, this is not quite true. All the facts and hypotheses mentioned in the letter are reported at length in the annual report that was submitted to the Board of Scientific Directors in the early spring of 1943.

Along with much factual information, the letter contains many phrases that Avery commonly used in everyday conversations. For example, after describing some properties of the transforming substance he adds, "Sounds like a virus-may be a gene. But with mechanisms I am not now concerned- One step at a time -and the first is, what is the chemical nature of the transforming principle? Someone else can work out the rest. Of course, the problem bristles with implications. . . It's lots of fun to blow bubbles- but it's wiser to prick them yourself before someone else tries to. It's hazardous to go off half cocked-and embarrassing to have to retract later ."

The letter was terminated "long after midnight" and Avery apologizes for its deficiencies. "I'm so tired and sleepy I'm afraid I have not made this very clear. . . Forgive this rambling epistle." In reality, the letter is far from rambling. Its technical parts are largely taken from the annual report written some two months earlier and are presented with precision and clarity. Even when writing to his brother, the Professor could not avoid playing one of his Red Seal Records! He also ended the letter with Dickens' phrase that he loved to use in the laboratory: "God bless us, one and all. ")

Dr. Gasser and Dr. Rivers have been very kind and have insisted on my staying on, providing me an ample budget and technical assistance to carry on the problem that I've been studying. I've not published anything about it -indeed have discussed it only with a few-because I'm not yet convinced that we have (as yet) sufficient evidence. However, I did talk to Ernest [Dr. Ernest Goodpasture, Vanderbilt University Medical

School] about it in Washington and I hope he has told you-for I have intended telling you first of all. I felt he should know because it bears directly on my coming eventually to Nashville.

It is the problem of the transformation of pneumococcal types. You will recall that Griffith, in London, some 15 years ago described a technique whereby he could change one specific type into another specific type through the intermediate R form. For example: Type II + R + Type III. This he accomplished by injecting mice with a large amount of heat killed Type III cells together with a small inoculum of a living R culture derived from Type II. He noted that not infrequently the mice so treated died and from their heart blood he recovered living, encapsulated Type III pneumococci. This he could accomplish only by the use of mice. He failed to obtain transformation when the same bacterial mixture was incubated in broth. Griffith's original observations were repeated and confirmed both in our Lab and abroad by Neufeld, and others. Then you remember Dawson with us reproduced the phenomenon in vitro by adding a dash of anti-R serum to the broth cultures. Later Alloway used filtered extracts prepared from Type III cells and in the absence of formed elements and cellular debris induced the R cultures derived from Type II to become typical encapsulated III pneumococcus. This you may remember involved several and repeated transfers in serum broth-often as many as 5-6 - before the change occurred. But it did occur and once the reaction was induced, thereafter without further addition of the inducing extract, the organisms continued to produce the Type III capsules; that is the change was hereditary and transmissible in series in plain broth thereafter. For the past two years, first with MacLeod and now with Dr. McCarty I have been trying to find out what is the chemical nature of the substance in the bacterial extracts which induces this specific change. The crude extract (Type III) is full of capsular polysaccharide, C (somatic) carbohydrate, nucleoproteins, free nucleic acids of both the yeast and thymus type, lipids and other cell constituents. Try to find in that complex mixture the active principle!! Try to isolate and chemically identify the particular substance that will by itself when brought into contact with the R cell derived from Type II cause it to elaborate Type III capsular polysaccharide. and to acquire all the aristocratic distinctions of the same specific type of cells as that from which the extract was prepared! Some job-and full of heartaches and heart breaks. But at last perhaps we have it. The active substance is not digested by crystalline trypsin or chymotrypsin- It does not lose activity when treated with crystalline Ribonuclease which specifically breaks down yeast nucleic acid. The Type III capsular polysaccharide

can be removed by digestion with the specific Type III enzyme without loss of transforming activity of a potent extract. The lipids can be extracted from such extracts by alcohol and ether at -12° C without impairing biological activity. The extract can be de-proteinized by Sevag Method (shaking with chloroform and amyl alcohol) until protein free and biuret negative. When extracts treated and purified to this extent, but still containing traces of protein, lots of C carbohydrate and nucleic acids of both the yeast and thymus types are further fractionated by the dropwise addition of absolute ethyl alcohol, an interesting thing occurs. When alcohol reaches a concentration of about 9/10 volume there separates out a fibrous substance which on stirring the mixture wraps itself about the glass rod like thread on a spool-and the other impurities stay behind as granular precipitate. The fibrous material is redissolved and the process repeated several times-In short, the substance is highly reactive and on elementary analysis conforms very closely to the theoretical values of pure desoxyribose nucleic acid (thymus type). Who could have guessed it? This type of nucleic acid has not to my knowledge been recognized in pneumococcus before -though it has been found in other bacteria.

Of a number of crude enzyme preparations from rabbit bone, swine kidney, dog intestinal mucosa, and pneumococci, and fresh blood serum of human, dog and rabbit, only those containing active depolymerase capable of breaking down known authentic samples of desoxyribose nucleic acid have been found to destroy the activity of our substance-indirect evidence but suggestive that the transforming principle as isolated may belong to this class of chemical substance. We have isolated highly purified substance of which as little as 0.02 of a microgram is active in inducing transformation. In the reaction mixture (culture medium) this represents a dilution of 1 part in a hundred million -potent stuff that -and highly specific. This does not leave much room for impurities-but the evidence is not good enough yet. In dilution of 1:1000 the substance is highly viscous as an authentic preparation of desoxyribose nucleic acid derived from fish sperm. Preliminary studies with the ultracentrifuge indicate a molecular weight of approximately 500,000-a highly polymerized substance.

We are now planning to prepare new batch and get further evidence of purity and homogeneity by use of ultracentrifuge and electrophoresis. This will keep me here for a while longer. If things go well I hope to go up to Deer Isle, rest awhile- Come back refreshed and try to pick up loose ends in the problem and write up the work. If we are right, and of course that's not yet proven, then it means that nucleic acids are not merely

structurally important but functionally active substances in determining the biochemical activities and specific characteristics of cells-and that by means of a known chemical substance it is possible to induce predictable and hereditary changes in cells. This is something that has long been the dream of geneticists. The mutations they induce by X ray and ultraviolet are always unpredictable, random, and chance changes. If we are proven to be right-and of course that's a big if- then it means that both the chemical nature of the inducing stimulus is known and the chemical structure of the substance produced is also known-the former being thymus nucleic acid-the latter Type III polysaccharide. And both are thereafter reduplicated in the daughter cells and after innumerable transfers and without further addition of the inducing agent, the same active and specific transforming substance can be recovered far in excess of the amount originally used to induce the reaction. Sounds like a virus-may be a gene. But with mechanisms I am not now concerned-One step at a time-and the first is, what is the chemical nature of the transforming principle? Someone else can work out the rest. Of course, the problem bristles with implications. It touches the biochemistry of the thymus type of nucleic acids which are known to constitute the major part of the chromosomes but have been thought to be alike regardless of origin and species. It touches genetics, enzyme chemistry, cell metabolism and carbohydrate synthesis. etc. today it takes a lot of well documented evidence to convince anyone that the sodium salt of desoxyribose nucleic acid, protein-free. could possibly be endowed with such biologically active and specific properties and this evidence we are now trying to get. It's lots of fun to blow bubbles-but it's wiser to prick them yourself before someone else tries to. So there's the story Roy-right or wrong it's been good fun and lots of work. This supplemented by war work and general supervision of other important problems in the Lab has kept me busy, as you can well understand. Talk it over with Goodpasture but don't shout it around-until we're quite sure or at least as sure as present method permits. It's hazardous to go off half cocked-and embarrassing to have to retract later.

I'm so tired and sleepy I'm afraid I have not made this very clear. But I want you to know-and sure you will see that I cannot well leave this problem until we've got convincing evidence. Then I look forward and hope we may all be together- God and the war permitting-and living out our days in peace. What a lovely picture of dear Margaret. How is she and Cath-wish we could all meet in Deer Isle. I know Minnie has kept you all posted. Things go well with us despite this cruel war but Victory must

come and I'm optimistic enough to look forward to happier days even if they are not perfect-We can take it-and still be happy.

Forgive this rambling epistle-with it goes my love and thought and hope of better things ahead –

“With heaps and heaps of love”

Affectionately and faithfully,

OTA

[A P.S. but not so designated]

If the Board in the Surgeon General's office meets at Camp Bragg as I think they may later on I shall take the opportunity of running over to Nashville for I want to talk over future plans and possibilities with you and Catherine. Do write if just a line-I want to know your reaction and don't hesitate to talk to Ernest-he knows it all and we talked it over very frankly.

Good night -it's long after mid-night and I have a busy day ahead. God bless us, one and all. Sleepy, well and happy -

ANEXO B

Report of Drs. Avery and Horsfall (assisted by Drs. Adams, Binkley, Curnen, Goebel, McCarty, Mirick, Perlman, Stillman, and Ziegler).

Study on the chemical nature of the substance inducing transformation of specific types of pneumococcus (Avery and McCarty). Biologists, especially the geneticists, have long attempted by chemical means to induce in higher organisms predictable and specific changes which thereafter could be transmitted in series as hereditary characters. Among microorganisms the most striking and perhaps the only known example of inheritable and specific alterations in cell structure and function that can be experimentally induced and that are reproducible under well defined and adequately controlled conditions is the transformation of specific types of Pneumococcus. This phenomenon was first described by Griffith who succeeded in transforming an attenuated and non-encapsulated (R) variant derived from one specific type into fully encapsulated and virulent (S) cells of a heterologous specific type of Pneumococcus. A typical instance will suffice to illustrate the techniques originally used and serve to indicate the wide variety of transformations that are possible within the bacterial species. For example, Griffith found that mice injected subcutaneously with a small amount of a living R culture derived from Pneumococcus Type II together with a large inoculum of heat killed Type III (S) cells frequently succumbed to infection and that heart's blood of these animals yielded Type III pneumococci in pure culture. The fact that the R strain was avirulent and incapable by itself of causing fatal septicemia and the additional fact that the heated suspension of Type III cells contained no viable organisms brought convincing evidence that the R forms growing under these conditions had newly acquired the capsular structure and biological specificity of Type III pneumococci. Griffith wisely refrained from offering any explanation of the phenomenon

beyond suggesting that the dead bacteria in the inoculum might furnish some specific protein that enables the R forms to manufacture a capsular carbohydrate of the same specific type as that of the S cells which served as initial source of the inducing substance.

Although the experiments in mice were successful, Griffith was unable to reproduce the phenomenon without mouse passage and on the basis of negative results concluded that incubation of the bacterial mixture in vitro failed to induce transformation.

These original observations were later confirmed by Neufeld and Levinthal ~~and~~ and by Dawson and Alloway in this laboratory. Subsequently Dawson was the first to succeed in inducing transformation in vitro. This he accomplished by growing R cells in a fluid medium containing anti-R serum and heat killed encapsulated S cells. In the test tube as in the animal body he showed that transformation can be selectively determined depending on the type specificity of the S cells used in the reacting system. Later Alloway was able to cause specific transformation in vitro using sterile extracts of S cells from which all formed elements and cellular debris had been removed by Berkefeld filtration. He thus showed that crude extracts containing the active material in soluble form are effective, inducing the same specific transformations as do the intact cells from which the extracts were prepared.

The present report is concerned with a more detailed analysis of this phenomenon. Our major interest has centered in attempts to isolate the active principle from crude extracts and to identify if possible its chemical nature or at least to characterize it as belonging to a general group of known chemical substances. For purpose of study, the typical example of transformation chosen as a working model was the reacting system with which

we have had most experience and which consequently seemed best suited for further analysis. This particular example represents the transformation of Type II to Type III pneumococcus through the intermediary R form. Each constituent of the reacting system presented problems which required clarification before it was possible to obtain consistent and reproducible results. The various components of the system will be briefly discussed in the following order: 1) Culture medium; 2) The R-strain; 3) Preparation of transforming extracts of Type III cells; 4) Purification of the active material; 5) Chemical nature and biological activity of the purified substance.

Culture medium: The basic medium consists of the standard meat infusion broth routinely used in the cultivation of pneumococci. Earlier studies revealed that in order to obtain transformation it is necessary to add serum to the basic medium. Anti-R rabbit serum was used in the first successful experiments in vitro. It soon became evident, however, that the effectiveness of different lots of serum varied and that the differences observed were not necessarily dependent upon the content of R antibodies, since many sera of high titer were found to be incapable of supporting transformation. This suggested that factors other than R antibodies are involved in the system.

MacLeod first showed that sera from various animal species irrespective of their immune properties, and indeed normal sera of diverse origin contain an enzyme capable of destroying the transforming principle in potent extracts. (The nature of this enzyme and the specific substrate upon which it acts will be referred to later in this report). It was found that this enzyme was inactivated by heating the serum at 60°-65°C, and that sera previously heated at temperatures known to destroy the enzyme were then

effective in the transforming system. Further analysis has shown that certain sera in which R antibodies are present and in which the enzyme has been inactivated may nevertheless fail to support transformation. This fact suggests that still another serum factor is essential. The content of this factor varies in different sera, and at present its identity is unknown.

Recognition of these factors and their role in the transforming system has greatly facilitated the standardization of the medium required for obtaining consistent and reproducible results.

The R strain (R 36 A): The R variant used in present experiments was derived from pneumococcus Type II. Irrespective of their type derivation the R variants of pneumococcus are characterized by the lack of capsule formation and the consequent loss of type specificity and virulence. The designation of these variants as "R" forms refers merely to the fact that on artificial media the colony surface is "rough" in contrast to "smooth" surface of colonies of encapsulated "S" cells. The R strain referred to above as "R36A" was derived by growing an "S" culture of Pneumococcus Type II in broth containing Type II antiserum for 36 serial passages and isolating the R variant thus induced. The strain (R36A) has lost the type-specific characteristics of the parent culture and consists only of attenuated, non-encapsulated R cells. The change S \rightarrow R is often a reversible one, provided the R cells are not too far "degraded". The reversion of the R form to its original specific type may frequently be accomplished by successive animal passages or by repeated growth in anti-R serum. Under these conditions, however, the R culture invariably reverts to the same specific type as that from which it was derived. Strain R36A has become relatively fixed in the R phase and has never been found to revert spontaneously to the Type II S form.

Conversion of $\sigma \rightarrow \pi$ and vice versa within the limits of a given type is quite a different matter than is the transformation of organisms of one specific type into those of another specific type. The latter has never been observed to occur spontaneously and indeed can be induced experimentally only by the special techniques outlined earlier in this report. Under these conditions, the enzymatic synthesis of a chemically and immunologically different capsular polysaccharide is specifically oriented and selectively determined depending on the type specificity of the σ cells used as the source of the transforming principle.

In the course of the present study it was noted that the stock culture of R36 on serial transfers in blood broth undergoes spontaneous dissociation and gives rise to a number of other π variants which can be distinguished one from another by colony form. The significance of this in the present instance lies in the fact that of 4 different variants isolated from the parent culture only one strain, designated R36A, is susceptible to the transforming action of potent extracts, while the others failed to respond and have since remained inactive in this regard. The knowledge of differences in the responsiveness of different π variants to the same specific stimulus emphasizes the care that must be exercised in the selection of a suitable π variant for use in transformation experiments.

Although the significance of the following fact will become apparent later on, it must be mentioned here that pneumococcal cells possess an enzyme capable of destroying the activity of transforming extracts. Indeed, autolysates of R36A are highly active in this respect. Earlier workers found that it is essential to use a small inoculum of young and actively growing π cultures in transformation tests. This requirement may best be explained on the assumption that when large inocula are used enough enzyme may be released by autolysis to inactivate the transforming principle present in

the system.

Preparation of transforming extracts from Type III pneumococci:

The present method of preparation of extracts from pneumococcal cells represents the end results of numerous experimental approaches carried out over a period of years. The procedures used in extraction and purification have been evolved gradually as evidence has been obtained concerning the nature and properties of the active substance.

Type III cells are grown in large quantities (50-75 liters) and collected by centrifugation in a steam driven Sharples centrifuge. The packed cells are resuspended in physiological saline and heat killed at 65°C. This temperature is chosen in order to inactivate the enzyme capable of destroying the active substance since Type III pneumococci, as well as strain n36a, possess such an enzyme. The heated cells are recovered by centrifugation and washed three times with physiological saline which results in the removal of much of the type-specific capsular polysaccharide and large quantities of protein and ribonucleic acid (yeast type). The loss of active material incurred in the washing process is slight compared to the purification achieved. The washed cells are then extracted twice by shaking in saline containing 0.5 per cent sodium desoxycholate. Extracts prepared in this manner after removal of the desoxycholate by alcohol contain the major portion of the active principle as measured by their capacity to induce transformation.

Purification of active substance: reprecipitation of the crude extract with 3 volumes of alcohol precipitates the active material and removes the last traces of desoxycholate which remain soluble in the alcohol. The precipitate is redissolved in saline and the great bulk of protein is removed by the chloroform method of Sevag. The process of deproteinization

is reported several times. The specific enzyme prepared from a soil bacillus capable of decomposing Type III polysaccharide is then employed to digest the capsular polysaccharide remaining in the extract. After digestion of capsular polysaccharide is completed as determined by loss of reactivity with Type III antibody solution, the extract is again treated by the Sevag method to remove the enzyme protein and any remaining pneumococcal protein. This process is repeated until the supernatant fails to give the biuret reaction. The final step in purification is the repeated precipitation of the extract by the dropwise addition of 0.9 - 1.0 volume of absolute ethyl alcohol with constant stirring. At this critical concentration of alcohol, the active material separates out in long, extremely fine fibers which collect on the stirring rod. Digestion products of the capsular polysaccharide together with the somatic C carbohydrate, ribonucleic acid and remaining traces of protein are left in the residue. After several reprecipitations, the material is finally dissolved in distilled water and dialyzed against distilled water to remove free salts and other diffusible substances.

Chemical nature and biological activity of the purified substance:

In the course of chemical fractionation of active material it was repeatedly found that biological activity was always associated with that fraction which gave a strongly positive reaction in the diphenylamine test, suggesting that the active substance might be desoxyribonucleic acid (thymus type). Further evidence for this view was found on elementary analysis of several preparations isolated by the procedures outlined above. In the following table analytical figures on two highly purified preparations are compared with the theoretical values for the sodium salt of desoxyribonucleic acid on the basis of the tetranucleotide structure of the molecule.

	<u>Preparation #37</u>	<u>Preparation #42</u>	<u>Theory for deoxy-</u> ¹⁵⁰ <u>ribotetranucleotide</u>
Phosphorous	8.57 per cent	9.04 per cent	9.05 per cent
Nitrogen	14.21 per cent	15.36 per cent	15.32 per cent
N/P ratio	1.66	1.69	1.69
Carbon	34.27 per cent	35.50 per cent	34.20 per cent
Hydrogen	3.89 per cent	3.76 per cent	3.21 per cent

The observed values correspond fairly closely to those calculated from theory. These figures by themselves do not establish that the substance isolated is a pure chemical entity. However, on the basis of the N/P ratio it would appear that little protein or other substances containing nitrogen or phosphorous are present as impurities since if they were this ratio would be considerably altered.

On enzymatic analysis of the active material it was found that crystalline trypsin or chymotrypsin and combinations of both caused no appreciable loss in activity. Moreover, digestion with crystalline ribonuclease does not impair biological activity. Among various crude preparations of enzymes derived from sources such as bone, kidney, pneumococcal cells, pancreatin and sera only those which attack authentic samples of deoxyribonucleic acid have been found to cause any detectable loss in the activity of potent preparations of the transforming principle. This is further evidence of the chemical relationship suggested by the analytical figures above.

Preliminary investigations in collaboration with Dr. Rothen indicate that the substance in highly purified form is probably highly polymerized and has a molecular weight of approximately 0.5 - 1 million. Other studies of the physical chemical properties of the active substance are now in progress.

It should also be pointed out that as the crude extracts are purified, serological activity with Type III antiserum progressively decreases. Solutions of the purified substance itself give only faint trace reactions with high titer Type III antipneumococcus rabbit serum. In view of the fact that the Type III capsular polysaccharide and the somatic C carbohydrate react with homologous antisera in dilutions as high as 1 part in 5 million, this loss of serological activity reflects the almost complete removal of all serologically reactive substances from the final preparations.

The fact that the transforming substance in purified state exhibits little or no immunological reactivity is in striking contrast to its biological function in inducing highly specific changes in living pneumococcal cells. As little as 0.02 μ gr., representing a final dilution in the reacting system of 1 part in 100,000,000 has sufficed to bring about the transformation of the R variant (R36A) into unencapsulated Type III pneumococci.

Assuming that the sodium desoxyribonucleic acid and the active principle are one and the same substance, then the transformation from R \rightarrow SIII represents a change that is chemically induced and specifically directed by a known chemical compound. Moreover, this substance selectively determines a differentiation of cellular function and structure corresponding in type to that of the S organisms from which the agent was derived. The interaction between the R cell and the transforming principle initiates a series of complex reactions which culminate in the synthesis of the Type III capsular polysaccharide. Thus, the transforming principle - a nucleic acid - and the end product of the synthesis it evokes - the Type III polysaccharide - are each chemically distinct and both are requisite in the type specific differentiation of the cell of which they form a part. The former has been likened to a gene, the latter to a gene product, the accession of which is mediated through enzymatic synthesis. The genetic interpretation of this

phenomenon is supported by the fact that once transformation is induced, thereafter without further addition of the inciting agent both capsule formation and the gene-like substance are reduplicated in the daughter cells. The changes induced are therefore not transient modifications but are transmitted through innumerable transfers in ordinary culture media.

If the present studies are confirmed and the biologically active substance isolated in highly purified form as the sodium salt of desoxyribonucleic acid actually proves to be the transforming principle, as the available evidence now suggests, then nucleic acids of this type must be regarded not merely as structurally important but as functionally active in determining the biochemical activities and specific characteristics of pneumococcal cells.

Leather has pointed out that in the chemical make up of protoplasm proteins are not the only essential substances. Among the other constituents he ranks the nucleic acids as preeminent, and referring to their occurrence as major components of nuclear chromosomes he raises the question "whether the virtues of nucleic acids may not rival the amino acid chains in their vital importance."

Studies on primary atypical pneumonia (Horsfall, Curnen, Mirick, and Ziegler). In 1930 it was first recognized clearly that there existed a common clinical form of pneumonia which differed from the usual bacterial pneumonias. In the intervening years this illness, now termed "primary atypical pneumonia", has been encountered with increasing frequency. Interest in the condition stems from the facts that it is, at the present time, about as often seen as is bacterial pneumonia and that the cause or causes of it have not been definitely established.

There is good reason to believe that this clinical syndrome is

ANEXO C

AVERY

1808 J SOC CHEM IND LONDO	28	255			
MANTELL CL	CHEM EM PR		50	71	54
1898 AM CHEM J	20	510			
ALLEY CH	ORG SYNTH		25	42	45
08 J AM CHEM SOC	30	586			
08 J AM CHEM SOC	30	1425			
BAAR W	J CHEM SOC		1945	438	45
27 J CHEM SOC	2308				
ABOUZEYO YU	J PHARM PHA		1	306	49
ARNI PC	J CHEM SOC		1951	1822	51
BARKER SA	J CHEM SOC		1954	2125	54
LEV I	ADV CARB CH	R	4	1	49
WIDDONS LF		R	4	293	49
27 J CHEM SOC	2313				
ASPINALL GO	J CHEM SOC		1953	337	53
MARWOOD VD			1954	2364	54
LADD-AY RA			1951	1830	51
			1953	567	53
28 J AM CHEM SOC	50	2512			
BAAR W	J CHEM SOC		1945	438	45
29 J EXP MED	49	847			
MUKHERJEE SN	J INDIAN CH		25	113	48
31 J EXP MED	54	51			
BAAR R	Z HYG INFEK		127	756	48
MUTTER S	SCHW MED W		75	411	45
32 J EXP MED	55	761			
MICHEL F	ANGEW CHE G		59	212	47
33 B TORREY BOT CLUB	62				
KROPPITS M	PROTOPLASMA		40	461	51
38 T AJME	131	109			
MAREK LF	T AM I MN		172	46	47
44 J EXP MED B	79				
LEVANDER G	PRESSE MED		56	295	51
45 J EXP MED	81	303			
BORVIN A	OP SOC BIO		139	1047	45
	EXPERIENTIA	N	2	32	47
BRECHENLT	B S CHIM BI		32	952	50
MONOD J	ANN IN PAST		73	937	47
46 T ASS AM PHYSICIANS	59	43			
MARSHALL EX	MEDICINE		26	155	47
47 HORMONES ACR					
KROPPITS M	PROTOPLASMA		40	258	51
48 AM J BOT	28				
MEYER E	PLANTA		38	213	50
50 J PHYS CHEM-US	54	922			
HUFFINGT JD	T FARAD SOC		47	864	51
			50	942	54

AVERY OT

AVERY OT

AVERY OT

Table with columns for name, specialty, and numerical values. Includes sub-section 'CONSPICUOUS' and various medical specialties like J GEN MED, J EXP MED, etc.

Table with columns for name, specialty, and numerical values. Includes various medical specialties like J GEN MED, J EXP MED, J PEDIAT, etc.

Table with columns for name, specialty, and numerical values. Includes various medical specialties like J GEN MED, J EXP MED, J PEDIAT, etc.

1945-54
SCI

MCCARTY M

Table listing names and titles for MCCARTY M, including entries like GLASSER R, DANN O, STEVENSON CA, etc.

MCCARTY M

Table listing names and titles for MCCARTY M, including entries like HULLBURNER J, HERRICK JR, HOFFMAN W, etc.

MCCARTY M

Table listing names and titles for MCCARTY M, including entries like LITTLE JA, LURIA SE, MACLEOD GW, etc.

ANEXO D

THE UNIVERSITY OF WISCONSIN
Laboratory of Genetics
Genetics Building
MADISON, WISCONSIN 53706

Department of Genetics
College of Agricultural and Life Sciences

September 19, 1973

Department of Medical Genetics
School of Medicine

Dr. Joshua Lederberg
Department of Genetics
Stanford University
Stanford, California
94305

Dear Josh:

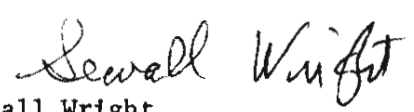
I was glad to see your refutation of Wyatt's absurd statement that Avery's work was ignored by geneticists for a decade. I did not see Wyatt's paper but have seen the same statement elsewhere.

I referred to Avery's results not only in the 1945 paper which you cite, but also in my introductory remarks (published in Amer. Nat. 79, 289-303, 1945) for a symposium of the American Society of Zoology in September, 1944, which I had organized as President.

As well as I can remember, I first learned about it at Princeton in talking with Stanley. Dr. Opie, Little and I had been asked by Gasser to pass on whether a certain project should be continued or not by the Rockefeller Institute.

I certainly discussed it at length in my course, "Physiological Genetics," at Chicago that year and stressed it from then on. Jim Watson audited it a few years later as an undergraduate. I doubt whether there was a lag of more than one or two years after 1944 before it was common knowledge among geneticists in general. Some lag is not surprising in view of the difference in field. Not many geneticists read the Journal of Experimental Medicine.

With best regards,



Sewall Wright
Emeritus Professor of Genetics

SW:gjw

WRIGHT, S

ANEXO E

..
From Tennessee Archives -- Avery correspondence.

Transcription of a letter from Harriett Ephrussi-Taylor to O.T. Avery,
dated October 20, 1948

(Laboratoire de Genetique
13, rue Pierre Curie
Paris, V.)

Dear Professor,

.fi

If only I had finished a letter to you one of the innumerable times I have thought of you, I should be more content with myself. I have only one reason for not having done so -- and that is not a reason, really, just a feeling. So long as our legal situation continues to be irregular over here, I am troubled and haunted when I try to write to friends in America. From here America seems sometimes a haven, where one can still lead an orderly life. I am here over a year now, and our case is still buried in a file somewhere at the tribunal. There is nothing we can do with the legal system, which worked well enough for Napoleon, but which, in our apathetic 20th century state, is now grinding slowly to its ruin. It really makes very little difference to us over here, where people are so used to having things proceed in an irregular fashion, because our every day life and relations with friends is just what it would be if the legal difficulties didn't exist. But, as I have already told you, I find it difficult to explain to people in the States.

Rollin's visit here -- and in England -- was in every way a success. Reports have come from the English laboratories that indicate he captivated the British Isles. Here in Paris his usual difficulties with language were augmented by the fact that he had a French audience. Nonetheless, the beautiful work which he reported came through the strain triumphant. In personal contacts he won many friends. Indeed, there is afoot a plan to bring Rollin over here for a year (after our new genetics Institute will be finished) with the aid of the Centre Nationale.

Only very recently my appointment has been made officially. Through your generous help I was made a charge de Recherche, which is equivalent to an assistant professorship. I am very content with this, for it is a good beginning. There are yearly appointments but are renewed if there is even moderate reason to do so. Also, it is an appointment which permits me to retain my American citizenship, and that means a great deal to me. A number of the people on the committee making appointments, since, have inquired about you, and told me effectively, how great an honor it is to have been supported by you in my application. I really know this already, very well, and shall try very hard to justify it.

From the transformation point of view, the year has started very well. It makes a big difference to start up work after vacation, with a year's efforts behind one. I have outlined very concretely a program for this year, and have begun a vigorous execution. I am interested first of all in analyzing the apparent interaction between a T.P. (transforming principle) in the cell, and one in the environment. This program will go slowly because there is a large amount of preparative work involved which I shall do entirely myself. I now have a technician for 1/2 a day, to work on non-routine things (media glassware etc. are all taken care of). She is going to carry on the work on improving and developing a defined medium for transformation. This is also a slow, long range project. There are a number of small, less ambitious experiments I hope to work in, during the year, more or less to fill out the experiments I did in New York. I rather expect Rollin will revolutionize the techniques of sensitizing, as soon as he can, and so I shall leave it all to him. For the present, I use our old techniques, with albumin and anti R where needed. Last year I found I could separate T.P. from type III polysaccharide, in my new technique of preparation -- which resembles MacLeod's very much. I hope, thus, to accumulate during this year polysaccharide from the mutant Type III forms, so that by direct study of the polysaccharide it can be seen how these forms differ -- if they do differ in a qualitative sense.

I am invited to England in April, to the Society of Microbiology meeting, at which there is to be a panel discussion of the nature of the bacterial surface. Our pneumococcus story touches at so many points upon the question that I hardly know where to begin. Already I am sorting things out in my mind, because I want to do justice to the material. I am thrilled with the idea of visiting England, which I have always longed to do. And it will be fun to meet the English scientists. At the same time Boris is invited to give a series of lectures in England and Scotland -- at London, Edinborough and Glasgow, where the main genetics laboratories are. It should be a grand tour, with Boris doing most of the talking. He will have one or two lectures to prepare, and he lectures so well, I shall enjoy even the reports!

Perhaps you have seen Medawar's longish paper in the new British journal, *Heredity*. We both read it with great interest, feel his data are suggestive, but not quite adequate yet to prove his "transformation" theory. It is an extremely difficult thing to prove, because one cannot work with "pure cultures" of melanoblasts.

Perhaps also, you have read of the tremendous "trial" of Mendelian genetics in Russia. Being somewhat closer to that state, Paris has been shaken by it. Also, since communists are a recognized and powerful minority in France, it is natural that such an event be of first importance in the Paris press. One of the leading liberal papers ran a series of articles by French scientists on the pros and cons of the "trial". Boris was asked to write an article, and for three or four days struggled with the idea of putting something down on paper. Each day he got unhappier because it was clear that

journalism and scientific writing are such different things. To be a journalist one has to toss an article off in a few hours time and not have too much conscience about the precision of what was written. The upshot was that he did not write an article, but instead, obtained the complete report of the "trials", in the Pravda. (He reads Russian, it being his native language.) The trials -- and it is just to call them that only because they result in sweeping condemnation -- were on an enormous scale, and it took days to read the reports. I am tempted to write just a little about them, because the issues at stake are so great, and few enough people will take the trouble or have a chance to read the reports. For us, reading these records put an absolute end to any hopes that science played any good role in the Soviet Union -- or that science could flourish there. The most important point is this: that the merits of Lysenko's work (if they exist) are of no consequence in the question. The decisions in Moscow are not concerned with the scientific merits of the supposed "two schools of genetics". There trials are concerned with establishing once and for all that dialectical materialism is the sole true doctrine, and any scientific facts which are irreconcilable with this doctrine must be discarded as false. Lysenko has developed the thesis that modern genetics is "undialectic", a position which incidentally is totally without reason, and has twisted modern genetic theory to make it simply things it was never intended to imply. By arousing the purely demagogic elements of the communist party on this basis, he has convinced the highly nationalistic people that modern genetics is nothing but capitalist propaganda. The most significant aspect of the trials, around the thesis of Lysenko, is the state of mind of the defendants, whose speeches will probably never be translated for the English speaking world. (Unfortunately everyone seems to feel it is more important to read Lysenko's speeches, to gain an impression of what went on.) Three or four of the best geneticists in Russia defended themselves, but against cat-calls, boos and interruptions from the floor of the Academy (the Agriculture Academy). But on the whole, it is clear that everyone is in terror of the consequences of not being on Lysenko's side. Several, after a defense of modern genetics, had to completely turn around and run into the Lysenko fold -- amid boos and hisses from the assembled academy members. All efforts to resist were vanquished when Lysenko read that the central committee of the communist party supports his views. Nothing quite equal has happened to scientific thought since the Middle Ages -- and because science is now so developed, one can say never has such a large scale extermination of the scientific approach to problems occurred before in the history of man. It is a crushing story. The perversion of science by the Soviet Union is equal to that in Hitler's Germany at its best, though its practical consequences are not so brutal and so immediate.

Equally discouraging are the failures of communist-scientists in England and France to defend what they know to be scientific fact against destruction by party doctrine. I have never felt so strongly before the importance of socialist and liberal organizations and the kind of thinking they do. It seems to offer the only hope for a saner economic management of material resources, which at the same time permits free thought. But it is David against a Goliath -- Goliath being a clever, dogmatic and absolute propaganda, spreading throughout the world.

These things are very much with us here in Paris. The love of our work, the enthusiasm of our students, and the joy of being together are the bright sides. And to the bright side one can add the feeling that our friends in the U.S. are prospering, and free to work and think, in spite of contention of the communists to the contrary! What an important, if fallible, counting the U.S. is, and will be in the years to come.

By now you are in Tennessee. New York will never be the same again for me -- nor the Institute. In a way I am glad I wasn't there when you decided to leave, because I would have been "dead agin" it, and very unhappy about it. As it is, I don't quite believe it yet and won't until I see it with my own eyes.

I saw Dr. Heidelberger, briefly, here in Paris the other day. We had lunch together, with Dr. Wurmser, a physical chemist who is interested in antigen-antibody reactions. He (Heidelberger) certainly swims around well in French. We scarcely used any English for the two hours of the luncheon. He looked very well, and had many interesting adventures on behalf of the U. N.

Boris' work is going very well. Effectively, it is the study of a mutation in yeast, induced by acriflavine. The acriflavine acts upon yeast cells in some fashion which causes the cell to lose a group of enzymes. Cytochrome oxidase, succinic dehydrogenase are two which are lost. This change is hereditary -- but not Mendelian. That is, thus far, the chromosomes do not appear to directly control the presence or absence of these enzymes. This is a rather surprising thing, in view of the numerous cases in which a single gene appears to cause the formation of a given enzyme. At present, he suspects that the acriflavine acts by inhibiting the reproduction of certain cytoplasmic particles, the particles containing the enzymes, and also being autoreproducing. He has accumulated a tremendous amount of genetic and biochemical information which is not easily interpreted by such an hypothesis, but, of course, at present it is only a working hypothesis. He and his group of workers are in the process of writing it all up, to appear before so very long in the Ann. of the Pasteur Institute. It makes a very nice story, and I have to admit that as experimental material it is just as pretty as the pneumococcus.

I am going to go back now to today's experiment -- and put some T.P. -- that mythical genetic "protein" -- into some tubes containing sensitized R cells.

With great affection as always,

Harriett

P.S. My congratulations to you, on your birthday, which is tomorrow, I believe.

.ex
sending text to LASER-WRITER
LASER-WRITER processing completed

ANEXO F

THE HOSPITAL OF THE ROCKEFELLER INSTITUTE
FOR MEDICAL RESEARCH
66TH STREET AND YORK AVENUE, NEW YORK 21, N. Y.

January 5, 1946

Dr. Wendell M. Stanley
Rockefeller Institute
Princeton, New Jersey

Dear Dr. Stanley:

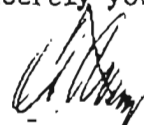
In regard to the meeting of the American Chemical Society at Atlantic City April 12, I am very happy to say that Dr. McCarty has agreed to present our work on the transformation of pneumococcal types.

The title of the paper might read as follows: "Chemical Nature of Substance Inducing Transformation of Pneumococcal Types," by Maclyn McCarty. While I appreciate the spirit in which you write, I feel it would be quite superfluous for my name to appear on the program.

I have not yet received from Dr. Brand any further details regarding the preparation of an abstract or plans for publication. The tentative program looks interesting, and I am sure the meeting will be both interesting and successful.

With kindest regards,

Sincerely yours,



Oswald T. Avery, M.D.

OTA:JHW

RECEIVED FROM THE OFFICE OF THE DIRECTOR OF THE ROCKEFELLER INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH JAN 10 1946

ANEXO G

THE ROCKEFELLER INSTITUTE
FOR MEDICAL RESEARCH

DEPARTMENT OF ANIMAL AND PLANT PATHOLOGY
PRINCETON, NEW JERSEY

January 9, 1946

Dear Dr. Avery:

I am delighted to have your letter of January 5 and to know that Dr. McCarty will present a paper at the meeting of the American Chemical Society at Atlantic City on April 12. I am sorry that you do not wish to have your name appear on the program with that of Dr. McCarty, but I am sure that I understand your viewpoint. Dr. Brand is sending out information regarding the abstract. It is my understanding that it will not be necessary to prepare a manuscript for publication unless by chance you should care to do so.

With kindest regards, I am,

Sincerely yours,

W. M. Stanley

W. M. Stanley

Dr. Oswald T. Avery
The Hospital of the Rockefeller Institute
66th Street and York Avenue
New York 21, New York

WMS:so

ANEXO H

AMERICAN CHEMICAL SOCIETY NEWS SERVICE

60 EAST 42 STREET

NEW YORK 17, NEW YORK

TEL: MURRAY HILL 2-4662

JAMES T. GRADY
Managing Editor

WALTER J. MURPHY
Director

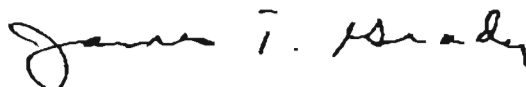
February 28, 1946

Dr. Maclyn McCarty
Rockefeller Institute
York Avenue and 66th St.
New York, N.Y.

Dear Dr. McCarty:

I write to request your cooperation in publicizing the symposium on "Biochemical and Biophysical Studies on Viruses" to be held in Atlantic City in April. Your paper is suggestive of general interest and I hope that you will be able to provide me with a comprehensive nontechnical abstract of about 1,000 words for use in the press. Receipt of this copy well in advance of the event would be very helpful. I shall appreciate your assistance in our efforts to report developments in chemical research for the lay reader.

Sincerely,



James T. Grady
Managing Editor

Room 1341

Ignored

ANEXO I

THE ROCKEFELLER INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH

DEPARTMENT OF ANIMAL AND PLANT PATHOLOGY
PRINCETON, NEW JERSEY

April 16, 1946

Dear Dr. McCarty:

This is just a note to thank you for presenting your work on the substance inducing transformation of pneumococcal types at the ACS meeting on Friday. Your presentation of this important work was the first direct report which has been heard by a great many of the audience, and I am sure that they were all greatly impressed.

With many thanks and with kind regards, I am,

Sincerely yours,

W. M. Stanley
W. M. Stanley

Dr. Maclyn McCarty
Rockefeller Institute Hospital
66th Street and York Avenue
New York 21, New York

WMS:so

ANEXO J

Neste anexo apresentamos as respostas ao questionário aplicado, formulado por nós, fornecidas pelos professores Rudolf Hausmann, Robert Olby e Darcy F. de Almeida.

A seguir, o corpo do questionário na íntegra, que foi enviado aos professores mencionados, intercalado às suas respostas. Algumas palavras e frases foram destacadas a fim de melhorar a visualização geral do texto:

O presente questionário faz parte do projeto de pesquisa intitulado *A natureza química do material genético: Os estudos de Avery, MacLeod e McCarty e a idéia do DNA como responsável pela hereditariedade*, que tem como autora Caroline Belotto Batisteti, mestranda do Programa de Pós-graduação em Educação para a Ciência e orientação do Prof. Dr. João José Caluzi e da Prof. Dra. Elaine Sandra Nicolini Nabuco de Araujo.

Esta pesquisa histórica apresenta uma abordagem internalista, em que os originais de Avery, MacLeod e McCarty; bem como Alloway, Dawson e Griffith foram analisados, e, uma abordagem externalista, que envolveu a consulta das fontes secundárias citadas nas referências bibliográficas, que estão no final deste questionário. Achamos oportuno também elaborarmos este questionário para complementação e obtenção de mais informações.

As questões referem-se às controvérsias sobre a não aceitação pela comunidade científica da época dos resultados obtidos por Avery e colaboradores em 1944, acerca da natureza do princípio transformante. Tendo em vista a importância de sua colaboração para o enriquecimento desta pesquisa, solicitamos gentilmente o preenchimento de todas as questões propostas a seguir.

1) Em sua opinião, os resultados de Avery e colaboradores não foram imediatamente aceitos pela comunidade científica da época? Por quê?

Rudolf Hausmann: Não foram. Por que: Avery não era geneticista e não era conhecido pelos geneticistas. Ao contrário das proteínas, o DNA era considerado uma substância desprovida de especificidade informativa (comparável, de certa forma, ao amido, a quitina, à celulose..).

Robert Olby: It was widely assumed that the genetic material is composed of protein. The nucleic acid present in chromosomes and viruses was thought to serve a structural, supportive role. In 1944 what was found to be the case in bacteria was not yet expected to apply to higher forms of life.

Darcy F. de Almeida: Isso é uma "meia-verdade". Considere também que estava em curso a II Grande Guerra (39-45) e os contatos e intercâmbios entre laboratórios dos EUA e da Europa estavam interrompidos ou, no mínimo, dificultados. Mas isso não impediu que ilustres pesquisadores reconhecessem a importância da descoberta de Avery et al. Assim, Erwin Chargaff, ao ler o artigo, abandonou as pesquisas que tinha em andamento, para se dedicar ao estudo do DNA. O resultado foi que ele foi capaz de reconhecer a relação entre as concentrações molares entre os quatro nucleotídeos do DNA (A,T,C e G), que passou a ser chamada "regra de Chargaff": $[A]=[T]$ e $[G]=[C]$. Ninguém sabia o que isso significava, nem ele mesmo. No momento em que Watson e Crick determinaram que a estrutura era uma dupla hélice, a primeira revelação que eles tiveram foi essa: as duas fitas são complementares e a uma purina em uma das fitas corresponde uma pirimidina na outra. Ainda mais: quando a purina era A, na outra fita a pirimidina era T; quando era G, na outra era C. Tudo isso está impresso na regra de Chargaff: as concentrações molares de A são iguais às de T; e as concs. de G, iguais às de C, inevitavelmente.

Encontramos na literatura algumas hipóteses sobre a possibilidade de não aceitação. Gostaríamos de discuti-las. Pascal Acot, no artigo *A dupla revolução da dupla hélice* comentou que:

Muitos historiadores das ciências consideram que Avery focaliza estritamente sua reflexão no fator transformante do pneumococo, o que teria impedido de compreender plenamente o papel do DNA em matéria de hereditariedade (ACOT, 2003, p. 4).

No livro *História da Biologia Molecular*, Rudolf Hausmann fez considerações acerca da conclusão do trabalho de Avery:

Em suma, o trabalho ao qual [...] Avery dedicou-se totalmente os últimos anos de sua vida [...] era minucioso inatacável, valendo até hoje de competência e técnica e escrúpulo. Porém a única afirmação que os três autores ousaram fazer foi: “as observações expostas apóiam a suposição de que um ácido nucléico, do tipo da desoxirribose, seja a unidade básica do princípio transformante do *Pneumococcus* Tipo III” (HAUSMANN, 2002, p. 98).

Sobre as afirmações anteriores, gostaríamos que o senhor respondesse algumas questões:

2) De acordo com Holmes,

Os partidários de Avery argumentaram que foi apenas seu “puritanismo científico”, sua reticência em especular para além do que a evidência lhe comprovara, que impediu Avery de expressar publicamente sua opinião particular de que o DNA era o material hereditário. Mas, opiniões privadas e antecipações compreensivas não constituem descobertas. Foi somente à luz de eventos subsequentes que a “descoberta” de Avery pôde ser redefinida como a descoberta de que o DNA é o material hereditário (HOLMES, 2007, p. 271).

Para o senhor, no artigo de 1944, Avery e colaboradores estabeleceram uma relação clara entre DNA e hereditariedade?

Rudolf Hausmann: Não estabeleceram, pois na época nem se incluía as bactérias nas considerações da maioria dos geneticistas. Hereditariedade - se é que existia em bactérias - era de outra qualidade da hereditariedade de eucariotas; assim era a opinião prevalente da época.

Robert Olby: Today I believe we would say (with the advantage of hindsight) that Avery et al did establish a clear relationship as mentioned above. We would say that their evidence was more compelling than the subsequent Hershey & Chase experiment, but that experiment had the advantage of a visual image of DNA penetrating the host bacterium. As for the three authors what should be understood by: “ifdesoxyribonucleic acid actually proves to be the transforming principle, then nucleic acids of this type must be regarded not merely as structurally important but as functionally active in determining the biochemical activities and specific characteristics of pneumococcal cells.” ? As to Holmes: by discovery is usually meant that the status of discovery has been conferred upon a piece of work. However there is a more private sense of the term referring to the discoverer or the group around him/her. Holmes was, in my opinion taking a too restrictive view of discovery. When Crick walked into the Eagle pub and announced “We have discovered the secret of life!” HE thought they had made a discovery, never mind whether it was accepted!

Darcy F. de Almeida: Ponto delicado. A um leitor atento, não passa despercebido que o material genético é DNA (vide Chargaff, acima.) Outro exemplo é o de MacFarlane Burnett, que visitou Avery quando o trabalho já estava pronto e reconheceu toda sua importância em carta que enviou para sua mulher, na Austrália (se não me engano...). Avery é o protótipo do cientista que não vai além dos resultados obtidos, sem especulações que ele julgava indevidas. Mas Avery sabia muito bem o que estava fazendo. Ao terminar o trabalho, comunicou ao seu irmão no Tennessee, por carta, todas as possibilidades que a sua descoberta traria, com o maior entusiasmo. Parece que esse entusiasmo estava reservado para uso interno...

3) O fato de Avery ter focado sua discussão no fator transformante de pneumococos teria o impedido de compreender o papel do DNA na hereditariedade?

Rudolf Hausmann: Sim, pois Avery era médico imunólogo, interessado em curar a pneumonia, que era um problema médico sério. Não se interessava por genética.

Robert Olby: He understood the possibility of the role of DNA in heredity. Reversion of “rough” to “smooth” was considered an hereditary phenomenon (as far as I know). Transformation was also a recovery of the smooth characteristic, but not of the kind to which the rough bacterium belonged. Hence transformation was considered a special case of hereditary phenomena.

Darcy F. de Almeida: Há aqui uma inversão de fatos. Ele se interessou pelo pneumococo em função da transformação S---R (smooth----rough), descrita por Griffith. A pergunta era: o que causava essa transformação? A resposta, inesperada, foi: DNA. Portanto, o interesse de Avery estava em saber o que causava a modificação de um caráter fenotípico para outro.

4) Uma das hipóteses para a não aceitação dos trabalhos de Avery refere-se a sua modéstia. O senhor concorda?

Rudolf Hasmann: Definitivamente. Pesquisadores com outro caráter, como, por exemplo, Delbrück, Morgan, ou Crick e Watson, teriam se esforçado por obter

publicidade. Mas não era só modéstia, era também insegurança, talvez até preguiça (apesar de ter sido um "workaholic" no laboratório).

Robert Olby: I don't know how humble he was, but certainly he was not an extrovert! And that can make a difference.

- 5) **Zinder aventou como uma das possíveis razões a timidez dos autores na defesa do fenômeno encontrado. Segundo este autor, “Pressupunham que, não importando quais fossem as objeções ou omissões, mais cedo ou mais tarde aquilo que havia sido observado no tubo de ensaio seria aceito e compreendido” (ZINDER, 2007, p. 116). De certa forma essa frase não contradiz a idéia de que eles eram modestos?**

Rudolf Hausmann: A interpretação de Zinder é puramente pessoal, mas não contradiz a caracterização de "modesto" (veja tb ponto 4).

Robert Olby: Why should a modest person not believe that his work will in time be accepted? The problem usually is to know whether the said discoverer really did say “My time will come?”

- 6) **O trecho a seguir, extraído do artigo de Zinder (2007), faz referência a alguns aspectos sobre a resistência à aceitação do DNA como material genético.**

A resistência à aceitação do DNA como material genético foi claramente um produto da desconfiança, tanto pelo lado da genética quanto da química, de Avery, McLeod e McCarty; a falta de empenho nas relações públicas e de experimentos definitivos e confirmatórios, quiçá por serem demasiado árdios para serem efetuados, contribuiu menos. Além do mais, não havia um grupo de elite, como o dos cientistas dos fagos no Meio-Oeste americano, para difundir a história de suas realizações (ZINDER, 2007, pp. 117-118).

Por favor, comente sobre os pontos ressaltados na citação anterior, tais como: desconfiança, dificuldade em reproduzir os experimentos, falta de empenho nas relações públicas.

Rudolf Hausmann: Desconfiança, dificuldades de reproduzir os experimentos: sim, era um fator, pois mesmo Avery muitas vezes esteve ao ponto de "jogar tudo pela janela".

Robert Olby: Zinder's point about comparing the social structure of Avery's group and that of the Phage group is a very good one. It bears on the point made above about the achievement of the social status of discovery – being conferred upon the work.

Sobre as questões 4, 5 e 6, o professor Rudolf Hausmann nos forneceu uma única resposta, que contempla as considerações envolvidas nas três referidas questões. De acordo com ele, se referindo à timidez de Avery e ao não reconhecimento de seu trabalho:

Avery desejava simplesmente realizar seu trabalho e dar conta dele. Fora disso, adorava voltar ao Tennessee, ao lado do irmão, e desfrutar da calma local.

Quanto à rejeição do seu trabalho, Avery encontrou no próprio Instituto Rockefeller a maior oposição possível. Esta veio da parte de A. Mirsky, este sim, um defensor ferrenho da tese de que as proteínas eram as reais depositárias do patrimônio genético. Mirsky passou de colega a opositor dos resultados encontrados por Avery. Isso certamente não tornou as coisas mais simples para Avery.

7) Joshua Lederberg (1925-2008) afirmou que “Avery et al. (1944) foi originalmente publicado em um jornal médico do Instituto Rockefeller que não era habitualmente lido por geneticistas daquela época” (LEDERBERG, 1994, p. 425). Em geral, as publicações do *Journal of Experimental Medicine* relacionam-se a avanços e pesquisas nas áreas de imunologia, doenças infecciosas, inflamação e biologia vascular. O senhor acha que isso interferiu na divulgação dos resultados de Avery e colaboradores?

Rudolf Hausmann: Definitivamente (veja tb pontos 1 e 3).

Robert Olby: Yes, it must have restricted the readership from genetics. They should also have sought to publish on the work briefly in *Science* or *Nature* to draw attention to their big paper of 1944.

Darcy F. de Almeida: Quanto a Lederberg, a citação é correta. Contudo, pessoalmente, ele foi um dos mais entusiastas defensores da importância do trabalho de Avery. Há documentos de sua autoria que comprovam esta atitude.

Como disse acima, a II Grande Guerra foi um fator importante a impedir ou dificultar a troca de informações científicas.

8) Prematuridade foi um conceito formulado por Gunther Stent e, segundo ele, “Uma descoberta é prematura se as suas implicações não puderem ser conectadas por uma série de simples etapas lógicas ao conhecimento canônico contemporâneo (ou geralmente aceito)” (STENT, 2007, p. 53). Sobre o não reconhecimento imediato dos trabalhos de Avery e colaboradores, Stent afirmou que “A razão deste atraso não se deveu nem ao fato de o trabalho de Avery ser desconhecido ou não receber a confiança dos geneticistas, no entanto, ela foi “prematura” (STENT, 2007, p. 51).

Gostaríamos que o senhor comentasse sobre a idéia de relacionar prematuridade científica à proposta de Avery e colaboradores.

Rudolf Hausmann: Não entendo bem - eu diria, que foi prematuro porque o trabalho de Avery simplesmente não recebeu atenção (veja tb ponto 1).

Robert Olby: I don't accept that the discovery was “not connected by a series of logical steps . . .” And if prematurity is to be reckoned by the documented response, where are the citation index data?

Darcy F. de Almeida: A questão da prematuridade dos achados de Avery. Estou de acordo com o resumo apresentado. A descoberta chegou onde foi possível chegar, e foi bem recebida por cientistas importantes e atentos à evolução do conhecimento em suas especialidades. Esses não tardaram a se manifestar sobre a importância do achado.

9) Alguns autores contra argumentaram à idéia de prematuridade de Stent. Robert Olby, por exemplo, em seu livro *The path to the Double Hélix* (1974), mencionou que a descoberta de Avery foi prontamente apreendida por figuras de prestígio como Theodosius Dobzjansky, Hermann Muller, Sir Henry Dale e Macfarlane Burnet, que esta foi amplamente discutida e que experimentos em outros laboratórios confirmaram os resultados da pesquisa de Avery. Rene Dubos, na biografia que publicou de Avery - *The professor the institute and DNA*, utilizou-se dos mesmos argumentos para afirmar que ao contrário da afirmação de Stent, o discurso genético geral foi imediatamente afetado pela concepção de

que o DNA está envolvido no fenômeno genético. Rollin Hotchkiss, sobre o assunto em questão concluiu que:

Era uma época de maturação em um novo campo. Mas, eu vejo esta maturação como crescimento de uma ciência ainda pueril e não a delicada nutrição de uma ciência “prematura”, como Stent sugeriu e outros têm tentado explicar (HOTCHKISS, 1979, p. 339).

Em sua opinião, em que medida os trabalhos de Avery e colaboradores produziram impacto na comunidade científica de geneticistas da época?

Rudolf Hausmann: Na época, os trabalhos de Avery não produziram impacto nenhum na comunidade científica. É só anos depois, no entanto, que todo o mundo afirmou o contrário. Chamo a atenção para um simpósio do ano de 1951, do qual participaram praticamente todos os geneticistas de renome na época. Sob o título de "Genetics in the 20th century" (L.C. Dunn, ed., MacMillan, N.York), esta publicação (ao que me lembre, de mais de 500 páginas) só menciona o nome de Avery uma única vez, e esta menção era por Mirsky, o vizinho de laboratório de Avery, que não se dava bem com Avery, e que pôs em dúvida o papel do DNA na transformação, achando que não se podia excluir uma contaminação por proteína.

Robert Olby: To answer this question properly calls for a detailed study with citation data.

Darcy F. de Almeida: Já me manifestei a este respeito. V. acima.

10) O sociólogo Elihu M. Gerson, que trabalha com História e Filosofia da Ciência, mencionou acerca da possível influência que a Segunda Guerra Mundial poderia ter exercido sobre trabalhos de Avery e colaboradores:

[...] seria interessante reconstruir o efeito da mobilização, na Segunda Grande Guerra, sobre o trabalho de Avery e sua equipe – pois, sem dúvida, os próprios problemas práticos decorrentes do desenvolvimento de uma pesquisa acerca da pneumonia, sob as pressões do tempo de guerra, significam que o grupo de Avery tinha tido menos oportunidade de seguir as implicações genéticas da pesquisa que realizava. (GERSON, 2007, p. 445).

O senhor acredita na proposição de Gerson? Pensando em uma abordagem histórica externalista, em que medida os trabalhos de Avery e colaboradores terem

sido desenvolvidos e publicados durante a Segunda Guerra Mundial pode ter interferido em seu reconhecimento?

Rudolf Hausmann: Acho que a proposta de Gerson é válida.

Robert Olby: When the work on bacterial transformation began there was a hope that discovering how transformation works would help in the battle against pneumonia. With the discovery of penicillin and its development during the war, attention seems to have become concentrated on chemotherapeutic approaches. One might speculate in this way about the effect of the war. But obviously wartime conditions did restrict the readership of scientific journals, and limit the number of scientific meetings.

Darcy F. de Almeida: Sim. Avery foi condecorado com a medalha Copley, o mais importante prêmio conferido pela Royal Society, Inglaterra. Saiba que ele jamais se dispôs a viajar para recebê-la. Sempre se esquivava, com desculpas mais ou menos vagas. Nem se importou com o valor em dinheiro que acompanhava a medalha. Finalmente, a medalha foi entregue a Avery em território americano; quanto ao dinheiro, foi por ele doado à Royal Society, para aplicação em programa de educação científica, da escolha da Sociedade.

11) Há outras considerações que o senhor deseja fazer sobre o assunto?

Rudolf Hausmann: Na minha opinião, tudo que foi publicado sobre Avery depois da descoberta da dupla hélice em 1953 tem pouco valor. Para se ter uma idéia das opiniões da época, deve-se consultar as publicações da época. E nenhuma destas publicações valoriza Avery. Por que, por exemplo, Hershey & Chase (1952) e Watson & Crick (1953) nem sequer mencionam Avery?

Robert Olby: Enough!!

Darcy F. de Almeida: Talvez seja bom lembrar que, em consequência dos achados de Chargaff (decorrentes do artigo de Avery), a teoria vigente sobre a organização dos ácidos nucleicos, em unidades repetitivas de tetranucleotídeos ($[A]=[T]=[C]=[G]$), caiu por terra.