

## ROMÂNII, PRECURSORI AI GENETICII MOLECULARE

Dr. *Simona Berbecar*<sup>1</sup>, șef lucr.dr. *Paul Grigorescu*<sup>2</sup>, prof.univ.dr. *Radu Iftimovici*<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Institutul național de medicină aeronautică și spațială, București.

<sup>2</sup>Facultatea de Medicină Veterinară a Universității „Spiru Haret”, București.

<sup>3</sup>Academia de Științe Medicale, București

### Abstract

The phenomena of heredity at a molecular level were began to be discussed in 1930, following Frederick L. Griffith's experiences in 1928 with the transformation of different types of pneumococci and those of Oswald Th. Avery, Colin M. McLeod and Maclyn McCarty that evidenced the role which bacterial DNA played in storing genetic information.

In reality, several Romanian researchers had signalled phenomena that belonged to the field of molecular genetics. Firstly, the discovery of transmissible microbial lysis (Mihai Ciuca and Jules Bordet, 1920) which opened the way to understanding the complex interactions between bacteriophages and the susceptible bacterial cell. It signalled the phenomenon known as phagic transduction which the Americans N. D. Zinder and J. Lederberg described in 1952.

Ioan Cantacuzino and Olga Bonciu's discover in 1924 (published in Paris in 1927) about the "scarlet streptococci properties to agglutinate".

Ionescu-Mihăești described in 1927 for the first time in history the poliomyelitis virus recombination, phenomenon which was later re described and improperly named "virus sexuality" in 1955 by André Lwoff (Nobel Prize in 1965). In addition, Constantin Levaditi in *Les ultravirus des maladies animals* (Paris, 1943) gave some incredibly modern explanations on viral replication that use the cells normal nucleo-proteins.

**Keywords:** heredity, recombination, lysis

Aspectele și, mai ales, mecanismele eredității judecate la nivel molecular reprezintă una dintre cele mai uimitoare cuceriri ale științei din a doua parte a secolului XX. Numai cuceririle fizicii atomice s-ar mai putea compara – ca noutate, amploare și consecințe pentru specia umană – cu genetica moleculară. Este concludentă în acest sens avalanșa de premii Nobel obținute după 1950 de „biomoleculariști”.

Ca în orice altă știință, există însă o istorie oficială a unora dintre descoperiri și una „mascată”. Câteodată ignorarea unor precursori este voită, fie că se află în joc orgoliile naționale ale unor state cu mare prestigiu în știință, fie interese financiare deloc neglijabile. Este știut, de pildă, că istoriografia medicală de limbă engleză nu e prea dispusă să ia în considerație fapte și idei de pionierat expuse în alte limbi decât atunci când acestea au un relief ce nu poate fi ignorat. Alteori, experimentele și ipotezele precursore pălesc în fața *desăvârșirii* descoperirii, trâmbitată câțiva ani mai târziu. De altfel, cei mai mulți istorici ai științei preferă să laude „fructul copt”, neglijând, din ignoranță, observațiile care stau la baza respectivei realizări. Iar atunci când caută rădăcinile, le popularizează

adesea doar pe cele de suprafață.

Așa se face că, imediat după ce genetica moleculară a intrat în conștiința publică (premiul Nobel acordat în 1958 lui G. W. Beadle, E. L. Tatum și J. Lederberg) au apărut și „precursorii clasici”, popularizați ca atare. Este vorba mai întâi de bacteriologul englez Frederick L. Griffith [6] care, în 1928, a comunicat reușita transformării pneumococilor de tip II (neagresivi) în pneumococi de tip III (agresivi) prin intermediul unui „factor misterios” dovedit, 16 ani mai târziu, în 1944, ca fiind un ADN pneumococic de tip III. Concluzia este rezultatul experiențelor publicate de americanii Oswald T. Avery, Calvin M. McLeod și Maclyn McCarty, socotiți și ei, alături de Fr. L. Griffith, precursori ai experimentelor care au pus în evidență rolul acizilor nucleici ca purtători și vehiculatori ai informației genetice [1].

O serie de autori de prestigiu, precum André Lwoff, laureat Nobel în 1965 [9] sau Pierre Nicolle și colab. [10], atrag însă atenția că în perioada 1920–1940 au fost publicate și alte câteva lucrări care reprezintă pietre de temelie la construcția ulterioară a geneticii mole-

culare. Acești autori citează astfel, ca extrem de importantă, descoperirea fenomenului de lizogenie, comunicat în 1920 de Jules Bordet (laureat Nobel, 1919) și Mihai Ciucă [2]. O anchetă medico-istorică minuțioasă [7] relevă că realizatorul în fapt al experiențelor de la Bruxelles, care au dovedit în premieră mondială că un acid nucleic viral (ADN-ul bacteriofagului H-delta descoperit de Felix d'Herelle în 1917) se poate integra în cromozomul bacterian, a fost românul Mihai Ciucă. Așa cum s-a văzut ulterior, acea „viciere nutritivă ereditară” cum a fost numită inițial lizogenia de către J. Bordet și M. Ciucă, s-a dovedit a fi un fenomen extrem de răspândit în lumea microorganismelor. El stă la baza evoluției a numeroase specii bacteriene, fiind adesea motorul eterogenității acestora. Mai mult, modelul lizogenic a fost extrapolat cu succes la viața celulelor eucariote, oferind explicații etiopatogenice valabile în mai multe boli virale, mai ales neoplazii cu papiloma virusuri, retrovirusuri, SV<sub>40</sub> ș.a.

Lizogenia Bordet-Ciucă este recunoscută în prezent a fi prima semnalare a fenomenului de *transducție fagică* pe care geneticienii americani N. D. Zinder și J. Lederberg aveau să o descrie și să o numească astfel în 1952 [11].

În cadrul aceluiași fenomen este de reținut și observația din 1924 a lui Ioan Cantacuzino și Olga Bonciu, numită de aceștia în 1927 *aglutinabilitatea câștigată la streptococii scarlatinei* [3]. Într-o serie de cercetări pe care cei doi bacteriologi bucureșteni le-au efectuat între 1923 și 1931 [3, 4, 5] și care urmăreau să lămurească faptul că serul de convalescent aglutinizează specific streptococii hemolitici incriminați mai de mult ca agenți etiologici ai bolii. Aceleași seruri de convalescent nu reușeau însă să adune în grămezi (să aglutinizeze) streptococii „banali”, nehemolitici. Până aici, nimic nou – acest tip de experiențe se mai făcuseră. Ele stăteau la baza incriminării streptococilor hemolitici ca *unici agenți etiologici ai scarlatinei*. I. Cantacuzino nutrea însă ideea asociației streptococului hemolitic cu un „virus scarlatinus” și se întreba: oare streptococii nehemolitici nu pot dobândi și ei proprietatea de a se aglutina sub influența serului de convalescent? Pentru a răspunde la această întrebare, I. Cantacuzino și asistenta sa, Olga Bonciu, au efectuat spălături faringiene la copii

cu scarlatină, apoi au trecut lichidul recoltat prin filtre bacteriologice L.1. În acest mod ei au reținut în filtru streptococii hemolitici scarlatinoși, lăsând să treacă în lichidul filtrat doar particulele presupusului „virus scarlatinus”. Folosind apoi filtratul ca pe un mediu de cultură, cei doi au însămânțat în acesta streptococi banali, nehemolitici. După un timp, cercetătorii au luat eșantioane din bacteriile ce se dezvoltaseră în mediul filtrat și le-au pus în contact cu serul de convalescent. Surpriză! Streptococii banali căpătaseră și ei proprietatea de a fi aglutinați. Mai mult: respectiva însușire a devenit ereditară (se transmitea de-a lungul a sute de generații de streptococi). „Fenomenul Cantacuzino” (sau „aglutinabilitatea transmisibilă”) a fost confirmat între 1931 și 1935 de mai mulți autori printre care francezii Marin și Lafaille, belgienii Zoller și Meersseman ș.a. Iar dacă I. Cantacuzino s-a înșelat crezând că a dovedit implicarea unui virus specific în etiologia scarlatinei, nu aceeași interpretare a fost dată ulterior aglutinabilității transmise. S-a văzut, astfel, că în acest caz este vorba de un bacteriofag care, parazitând streptococii scarlatinei, a luat cu el grupul de gene care codifică antigenitatea responsabilă de fenomenul de aglutinabilitate, transmițând-o apoi prin integrarea ADN-ului său în genomul streptococilor „banali”. Iată deci un exemplu de transducție și conversie fagică, comunicat de doi români, cu 25 de ani înainte ca D. N. Zinder și J. Lederberg să discearnă mecanismele moleculare ale producerii lor.\*

O altă observație importantă, de data aceasta interesând ceea ce mai târziu avea să se numească *recombinare de virusuri* (impropriu „sexualitate virală”) aparține lui Constantin Ionescu-Mihăiești și A. Țupa – discipoli ai lui I. Cantacuzino. Acești cercetători au izolat în timpul epidemiei de poliomielită din anii 1927–1929 o serie de tulpini „blânde” de virus polio (care, inoculate separat, nu provocau paralizia și moartea maimuțelor de experiență) și, după ce le-au amestecat, le-au inoculat la maimuțe susceptibile. Rezultatul a uimit. Sușele de virus neagresive s-au potențat prin amestecarea lor omorând maimuțele de experiență [8].

Socotit multă vreme un inexplicabil fenomen de exaltare a virulenței, o „ciudățenie a naturii”, rezultatul a fost interpretat după 1965

drept prima demonstrație experimentală din lume a fenomenului de *recombinare genică* la virusuri. Există, astfel, gene care codifică agresivitatea ce pot să se afle într-o „stare de adormire” (represie) atunci când tulpina socotită blândă este inoculată „solo” la animalele de experiență. Amestecul de asemenea sușe blânde poate, însă, prin recombinări între ARN-urile ce formează genomul lor, să scoată din represiie determinanții genici responsabili ai infectivității.

Data fiind largă răspândire în natură a fenomenului de recombinare la virusuri, considerăm că această descoperire din 1927 a lui C. Ionescu-Mihăiești și A. Țupa (aproape uitată azi) a deschis totuși orizontul explicării genezei unor epidemii și chiar a unor procedee de preparare a vaccinurilor, pe bazele biologiei moleculare.

### Bibliografie

- 1 Avery O. T., MacLeod C. M., McCarty M. - Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of Pneumococcal types, *J. Exp. Med.*, 79, 1944, pp. 137–158.
- 2 Bordet J., Ciucă M. - Exsudats leucocytaires et autolyse microbienne transmissible, *C. R. de la Soc. Biol.*, t. XXXIII, Bruxelles, 1920, pp. 1293–1296.
- 3 Cantacuzène J., Bonciu O. - Modifications subies par des streptocoques d'origine non scarlatineuse au contact des produits scarlatineux filtrés, *C. R. Acad. de Sci., Paris*, t. 182, 1926, p. 1185.
- 4 Cantacuzène J., Bonciu O. - Agglutinabilité acquise au contact de filtrates scarlatineux filtrés, *C. R. Acad. de Sci., Paris*, 1927, p. 184, 1603.
- 5 Cantacuzène J. - Sur l'étiologie de la scarlatine, *Rapp. au I<sup>er</sup> Congr. Int. de Microbiologie*, t. 1, 1931, p. 245.
- 6 Griffith J. Fr. - *J. of Hygiene*, Cambridge, England, nr. 27, 1928, p. 113.
- 7 Iftimovici, R. - Frații Mihai și Alexandru Ciucă, Ed. Junimea, Iași, 1975
- 8 Ionescu-Mihăiești C., Țupa A. ș.a. - Sur l'exaltation de la virulence du virus poliomyélique par mélange de plusieurs souches, *C. R. Soc. Biol.*, 19 dec., T. C. III, 1929, p. 173.
- 9 Lwoff A. - *Lysogenity*, *Bact. Rev.*, nr. 4, 1953, pp. 269–337.
- 10 Nicolle P., Hamon J., Diverneau Gisèle - La lysogénie et la lysogénisation dans leur rapport avec la lysotypie, *Arch. Roum. de Path. Exp. et Microbiol.*, t. 21, 2, juin, 1962, p. 315.
- 11 Zinder N. D. and J. Lederberg - Genetic exchange in Salmonella, *J. Bacteriology*, 64, 1952, pp. 679–699.

### Nota:

\* Prin *transducție fagică* se înțelege transportul unor grupuri de gene de la o bacterie la alta prin intermediul unor sușe de bacteriofagi, iar prin *conversie*, rezultatul acestei acțiuni, adică achiziția de către celula bacteriană a unor caractere noi, ca urmare a integrării în genomul său a acidului nucleic fagic (profag).