

RELEMBRANDO CONCEITOS BÁSICOS (II)

MAURO PINHO

Pinho M - Relembrando conceitos básicos (II). *Rev bras Coloproct*, 1998; 18(2): 135-138

Como são formadas as proteínas a partir de cada gene? O que ocorre quando existem defeitos nos genes?

Na seção publicada no número anterior da Revista apresentamos uma breve revisão das estruturas básicas de uma célula. Inicialmente observamos as organelas mais importantes do citoplasma, como o retículo endoplasmático, ribossomos, mitocôndrias, lisossomos e aparelho de Golgi, assim como suas principais funções no metabolismo celular. Realizamos a seguir um “mergulho” no interior do núcleo e relembramos a existência da cromatina, que é uma substância que pode ser observada como um grande “novelo escuro” durante os períodos de repouso celular mas que durante o período de divisão assume o aspecto de bastonetes em número de 46 (23 pares), denominados cromossomos.

Estes bastonetes, por seu turno, são também formados por um processo de enrolamento de um grande “fio” formado por uma molécula de DNA a qual pode ser esquematicamente definida como duas seqüências paralelas de quatro unidades ou nucleotídeos, sendo estas adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T). Lembramos ainda que estas duas seqüências paralelas são mantidas unidas pela existência de dois únicos tipos de ligação química: A - T e C - G (Fig. 1).

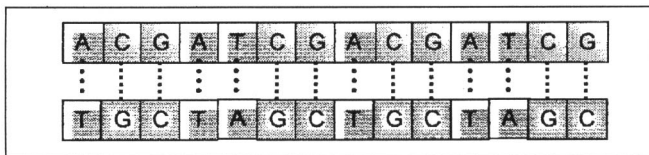


Fig.1 - Demonstração esquemática de uma seqüência específica de nucleotídeos, representando um gene hipotético.

Mais ainda, vimos que esta seqüência de bases ou nucleotídeos apresentam a importante função de servir de “molde” para a formação de todas as proteínas do organismo, existindo para isto uma seqüência específica de bases para cada proteína. Cada uma destas seqüências específicas são denominadas GENES e estes genes geralmente são denominados de acordo com a proteína que ele codifica, ou seja, o gene APC, por exemplo, serve de “molde” para a formação de uma proteína denominada APC. Daí o conceito básico: um gene = uma proteína.

Como um gene pode formar uma proteína?

Este é o primeiro conceito importante que gostaríamos de relembrar neste número de nossa Seção.

Antes de mais nada, queremos enfatizar que nosso objetivo é facilitar a entrada do cirurgião neste tema bastan-

te árido e ao qual estamos pouco afeitos. Assim sendo, o tratamento deste assunto é propositadamente superficial e coloquial, devendo apenas servir como uma revisão básica. Maiores detalhes a respeito das estruturas e processos aqui descritos deverão ser obtidos em textos de maior profundidade.

Mas, e as proteínas? Como pode uma simples seqüência de bases de nucleotídeos enfileirados em uma molécula de DNA produzir estruturas tão importantes? Além disto, vimos anteriormente que enquanto estas fileiras de bases, ou *genes*, estão situados dentro do núcleo, as proteínas são produzidas nos ribossomos, os quais estão colocados fora do núcleo, no meio do citoplasma. Como se explica isto?

RNA: a molécula “leitora” do código genético

Neste ponto é necessário lembrar que além da molécula de DNA (*ácido desoxidorribonucleico*) presente no núcleo celular, existe ainda um outro tipo de molécula semelhante, denominada *ácido ribonucleico*, ou simplesmente RNA. Esta molécula apresenta uma estrutura química bastante semelhante ao DNA, distinguindo-se desta por algumas diferenças:

- Presença de uma *ribose* ao invés da *desoxirribose* em cada nucleotídeo;
- Ausência da base *timina* (T), sendo esta substituída por uma base denominada *uracil* (U). Neste caso, permanece a ligação citosina - guanina (C - G), mas a adenina passa a se ligar ao uracil, formando a ligação A - U;
- Enquanto a molécula de DNA é composta por dois filamentos interligados (ou dupla hélice), a molécula de RNA apresenta um único filamento, e o motivo para isto será explicado a seguir.

Vamos agora então descrever em linhas gerais o processo de formação de uma proteína a partir de um gene específico, ou seja, uma determinada seqüência de pares de bases. Este processo pode ser resumido em dois estágios, a saber:

a) *Transcrição* - Ocorre dentro do núcleo e representa o processo de “leitura” do código genético do DNA em um determinado gene, com formação de uma molécula de RNA mensageiro (detalhes abaixo);

b) *Tradução* - Ocorre nos ribossomos, situados no citoplasma, e representa a formação da proteína correspondente àquele gene;

De forma mais detalhada, estes processos ocorrem da seguinte forma:

1. Separação das duas fitas paralelas de DNA em um determinado segmento da molécula (Fig.2).

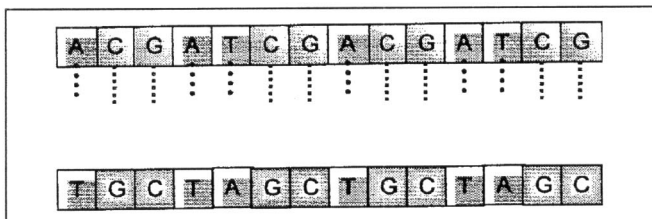


Fig. 2 - Separação dos dois filamentos em um gene por ação da DNA polimerase com liberação das ligações químicas.

Em determinado momento e por ação de uma enzima denominada *RNA polimerase*, ocorre uma separação dos dois filamentos do DNA em um segmento específico correspondente à posição de um gene. Esta separação irá então liberar as ligações químicas existentes entre as bases correspondentes de cada filamento, permitindo que outros elementos venham estabelecer novas ligações.

2. Aproximação de ribonucleotídeos com formação de um filamento único de RNA (Fig. 3).

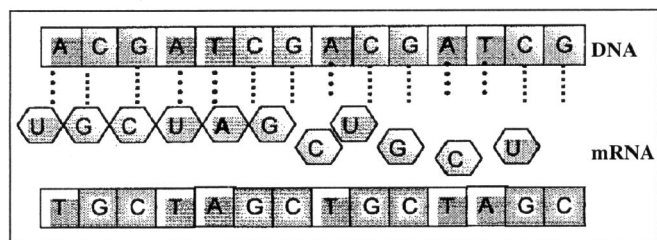


Fig. 3 - Aproximação e formação de uma seqüência de ribonucleotídeos compondo uma molécula de RNA mensageiro.

Uma vez liberadas as ligações químicas que mantêm unidos os dois filamentos de DNA, começa a ocorrer uma “ocupação” destas ligações por nucleotídeos de RNA, ou seja, nucleotídeos semelhantes àqueles que compõem o DNA exceto pela presença de uma ribose na posição química correspondente à desoxirribose. Como dito acima, a seqüência de ribonucleotídeos estabelecida por estas ligações será determinada pela obrigatoriedade das ligações A - U e G - C. Desta forma, este filamento de RNA em formação pode ser considerado como uma “imagem em espelho” da seqüência contida na molécula primitiva de DNA existente no núcleo.

3. Separação do filamento pronto de RNA representando uma cópia “invertida” a partir do código do DNA do gene em questão (Fig. 4).

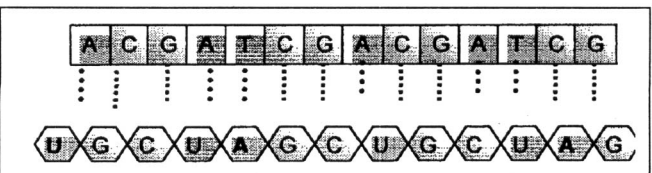


Fig. 4 - Separação da molécula de RNA mensageiro a qual irá migrar até o citoplasma, onde irá promover a síntese protéica nos ribossomos.

Uma vez ocorrida a *transcrição*, como é denominado este processo de “montagem” de um filamento de RNA a partir da seqüência de nucleotídeos de um segmento do DNA, esta molécula irá então migrar do núcleo para o citoplasma onde irá promover a síntese protéica.

Atenção: Este filamento de RNA originado a partir da transcrição é denominado *RNA mensageiro* (ou mRNA) pois irá “levar” até os ribossomos contidos no citoplasma o código genético “lido” no DNA nuclear.

4. “Montagem” de uma proteína no ribossomo:

Uma vez chegando aos ribossomos, o mRNA irá permitir a produção de uma proteína específica. Neste ponto, é importante lembrar que uma proteína é um polipeptídeo e a seqüência de aminoácidos de cada proteína será determinada pela seqüência de bases existentes em seu gene correspondente. Em outras palavras, a síntese protéica é feita a partir da *tradução* do código genético do DNA nuclear trazido ao ribossomo pelo mRNA o qual é utilizado para “escolher” a seqüência de aminoácidos necessária para compor aquela proteína específica.

Para que isto ocorra, no entanto, teremos de contar com a “intermediação” de uma outra molécula bastante importante que é denominada como *RNA de transferência*, ou *tRNA*. Para exercer esta função, esta molécula apresenta, como demonstrado na Fig. 5, uma estrutura bipolar, apresentando em uma extremidade uma seqüência de três bases as quais irão ligar-se a um conjunto de três bases correspondentes no mRNA. Na outra extremidade, o tRNA irá ligar-se a um aminoácido específico para aquela seqüência de três bases.

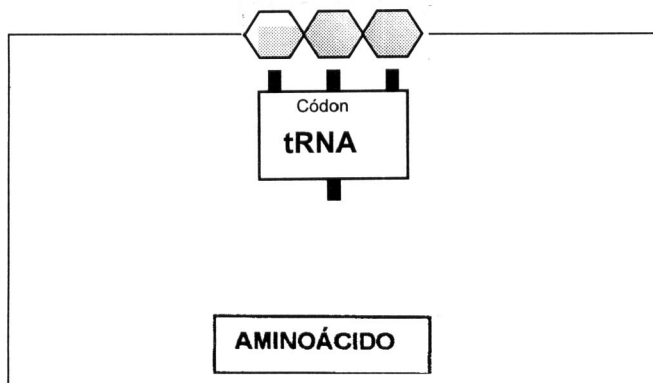


Fig. 5 - Representação esquemática de uma molécula de tRNA. Em um pólo irá ocorrer a ligação com uma tríade de nucleotídeos (códon) e no outro pólo irá haver a ligação com um aminoácido correspondente a esta tríade.

Desta forma, conforme visto na Fig. 6, as moléculas de tRNA irão progressivamente “montando” uma proteína ao criar uma seqüência de aminoácidos “escolhidos” de acordo com as seqüências de três bases encontradas ao longo da molécula de mRNA. Desta forma vemos que cada “trinca” de bases do RNA mensageiro, denominada como *códon*, corresponde a um determinado aminoácido, conforme vemos na Tabela 1.

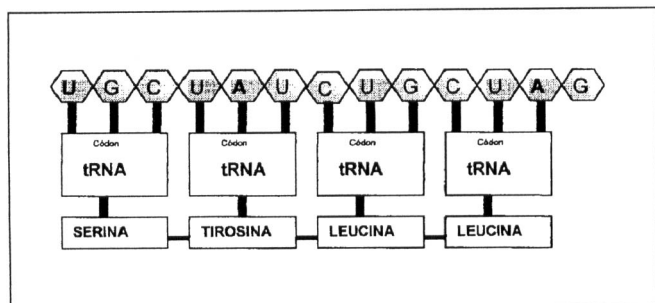


Fig. 6 - Síntese proteica: de acordo com a seqüência de códons irá se formando uma nova proteína pela adesão de aminoácidos.

Tabela 1 - Relação entre o código genético e os aminoácidos.

Códons	Aminoácido	Códons	Aminoácido	Códons	Aminoácido
UCU UCC UCA UCG AGU AGC	Serina	CGU CGC CGA CGG AGA AGG	Arginina	CUU CUC CUA CUG UUA UUG	Leucina
GUU GUC GUA GUG	Valina	GGU GGC GGA GGG	Glicina	CCU CCC CCA CCG	Prolina
ACU ACC ACA ACG	Treonina	GCU GCC GCA GCG	Alanina	AUU AUC AUA	Isoleucina
UUU UUC	Fenilalanina	AAU AAC	Asparagina	UAU UAC	Tirosina
UGU UGC	Cisteína	CAU CAC	Histidina	CAA CAG	Glutamina
GAU GAC	Asparagina	GAA GAG	Ag. Glutâmico	AAA AAG	Lisina
AUG UAA	Metionina Pare	UGG UAG	Triptofano Pare	UGA	Pare

Vimos então o processo pelo qual uma proteína é sintetizada nos ribossomos a partir da seqüência inicial no DNA, também chamado código genético. Uma vez produzida a proteína, esta pode ser liberada na matriz citoplasmática ou 'injetada' nos canalículos do retículo endoplasmático, para ser expelida ao exterior da célula.

E quando ocorrem "falhas" neste processo?

Entretanto, nem sempre esta síntese proteica ocorre de forma tão correta como exemplificado nas figuras em anexo. Imaginemos a complexidade de um processo de produção de longas proteínas, compostas por milhares de pares de bases. Imagine-mos ainda que as células em nosso organismo estão sempre se multiplicando, seguindo ao ciclo proliferativo já mencionado anteriormente, replicando o seu DNA continuamente para a for-

mação de novas células. Finalmente, imaginemos que algumas destas cópias de DNA, "moldes" fundamentais para a síntese de novas proteínas, são "copiadas com defeitos".

Quais as conseqüências?

As mutações

Mutações são variações que ocorrem a nível celular capazes de alterar de alguma forma a seqüência do DNA, ou código genético. Estas mutações podem ocorrer em diferentes níveis, como vemos abaixo:

Anormalidades cromossomiais. Poderíamos talvez denominar estas mutações como as "macromutações". São representadas por anormalidades no número de cromossomos ou na própria estrutura dos cromossomos. Como exemplo, podemos citar a síndrome de Down ("mongolismo") a qual é causada pela presença de um exemplar a mais do cromossomo 21 no genoma. Assim, ao invés de dois exemplares (do pai e mãe), teremos um terceiro cromossomo 21, caracterizando a chamada *trisomia 21*. Quanto às anormalidades de estruturas, temos as perdas de segmentos cromossomiais, duplicações, inversões de segmentos, etc.

É importante destacar que estas mutações ocorridas a nível cromossomial levam em grande parte dos casos a alterações de grande porte, sendo responsáveis por malformações estruturais grosseiras, retardos mentais graves, freqüentemente inviabilizando a vida ou induzindo abortos, não sendo o objetivo principal desta nossa revisão mais voltada ao cirurgião e às anormalidades clínicas de origem genética.

Variações no código genético. Estas são as mutações que nos interessam mais de perto, por estarem mais relacionadas ao desenvolvimento das doenças neoplásicas de origem genética. Correspondem às alterações ocorridas no código genético do DNA, ou seja, "defeitos" decorrentes de duplicações inadequadas durante as divisões celulares. Ao contrário das mutações cromossomiais, estas não inviabilizam a vida, mas causam o surgimento de gerações de células contendo aqueles "defeitos".

Como foi dito no capítulo publicado no número anterior, é muito importante ter em mente que temos dois tipos de linhagem celular em nosso organismo: as células germinativas, que compõem os gametas ou células sexuais (espermatozoides e óvulos), e as células somáticas, que são todas as outras células do organismo, ou seja, aquelas que compõem os tecidos propriamente ditos.

Assim sendo, para que uma mutação de DNA seja transmitida à prole de forma hereditária, esta deverá ocorrer em uma célula germinativa. Neste caso, o filho irá conter esta mutação em todas as células do organismo, como nos casos de polipose familiar.

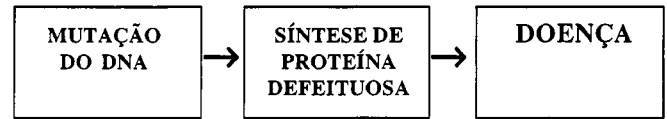
Caso ocorra uma mutação do código genético em uma célula somática, como por exemplo no tecido epitelial intestinal, a multiplicação desta célula irá dar origem a uma geração, ou um tecido, composto apenas pelas células que contêm a mutação. Nestes casos, embora tenhamos uma doença de origem genética, esta não foi adquirida de forma hereditária e nem será transmitida à prole do indivíduo.

Como estes conceitos de genética e hereditariedade são freqüentemente confundidos, é importante sempre reafirmar:

Atenção: Doença genética não é sinônimo de doença hereditária!

Como as mutações causam doenças?

Sabemos que as proteínas são os elementos fundamentais para o funcionamento de nosso organismo em todos os níveis. Vimos também acima que as proteínas são formadas a partir dos respectivos “moldes” contidos na seqüência de nucleotídeos do DNA. Assim sendo, caso estes “moldes” sejam alterados por mutações teremos a produção de proteínas anormais, as quais serão incapazes de exercer sua função de forma adequada, gerando então as doenças ditas de origem genética, ou seja:



Para que possamos compreender a origem das doenças genéticas necessitamos assim conhecer as proteínas envolvidas nos mecanismos biológicos dos tecidos em questão em condições normais. Como exemplo, torna-se necessário o conhecimento do ciclo celular normal para que possamos compreender o processo de carcinogênese a partir das alterações das proteínas envolvidas.

Na próxima edição:

O ciclo proliferativo celular normal no epitélio intestinal.