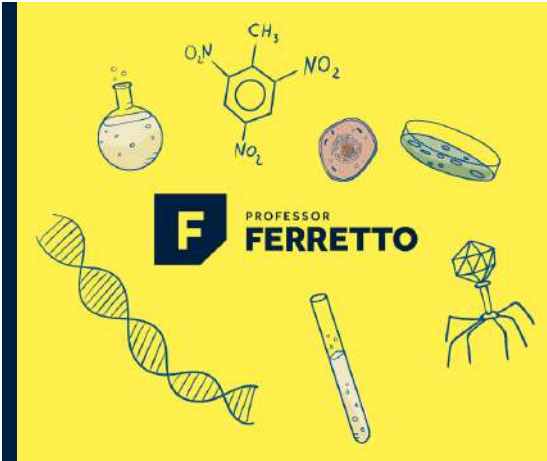


Biologia



ASSUNTOS DA AULA.

Clique no assunto desejado e seja direcionado para o tema.

- [Código Genético e Síntese Proteica](#)
- [Código genético](#)
- [Maquinaria para a Síntese Proteica](#)
- [Ribossomos](#)
- [Hipótese do Sinal de Blobel](#)
- [Nucléolos](#)
- [Síntese proteica](#)
- [Modificações Pós-traducionais](#)
- [Transcrição reversa em retrovírus](#)

CÓDIGO GENÉTICO E SÍNTESE PROTEICA

Os ácidos nucleicos têm por função comandar as funções vitais do organismo. Eles fazem isso através do controle do processo de síntese proteica. O DNA transporta a informação genética de maneira codificada de célula a célula e, conseqüentemente, de pais para a progênie. Toda a informação necessária para a formação de um novo organismo está contida na sequência linear de quatro bases, e a replicação fiel desta informação é assegurada pela dupla cadeia de DNA, onde A pareia-se apenas com T e G pareia-se apenas com C.

Observamos que, quando um gene se expressa, sua informação é primeiramente copiada no RNA, que por sua vez, dirige a síntese de proteínas específicas. Na Biologia Molecular, emprega-se o termo transcrição para a síntese de RNA e tradução (ou translação) para a síntese proteica.

A perfeita compreensão dos processos de transcrição e tradução vieram a dar uma ideia de qual a relação existente entre material genético e expressão de características.

A relação dos genes com os cromossomos estabeleceu a base do processo de entendimento da meiose e do próprio **código genético**. **Gene** ou **cístron** é o segmento da molécula de DNA que contém toda informação necessária para codificar determinada proteína. Assim, o DNA nos cromossomos contém as informações para a síntese de todas as proteínas do organismo. Esta informação encontra-se codificada no alfabeto de quatro letras que formam os ácidos nucleicos: A, C, T e G. A partir daí, esta informação é passada para o RNA, e deste para a maquinaria que realiza a síntese proteica. O código genético diz respeito à leitura e interpretação das informações contidas no DNA até que o produto da informação, a proteína, seja montada pela maquinaria celular para síntese proteica.

Através da síntese de proteínas, há o controle de todas as funções vitais. Isto ocorre porque cada reação química que acontece no organismo depende de uma enzima específica. Como a enzima é uma proteína, sua síntese é controlada pelo DNA. Controlando a síntese de enzimas, o DNA controla cada reação metabólica e, obviamente, todo o organismo.

CÓDIGO GENÉTICO

Cada **três nucleotídeos do DNA** compõem o **codinome**, a unidade hereditária que contém a informação para inserir determinado aminoácido na proteína a ser produzida. Do DNA, esta informação é transcrita para o RNAm, onde se encontram os **códons** (cada códon é produzido a partir de um codinome de acordo com a complementaridade das bases: um codinome AAA seria transcrito como um códon UUU, um codinome CTC como um códon GAG, e daí por diante).

O DNA e o RNAm possuem somente quatro bases nitrogenadas diferentes, enquanto que as proteínas contêm 20 aminoácidos diferentes. Desta maneira, o código é lido em três bases equivalendo a uma letra, sendo três o número mínimo de bases num códon para codificar todos os 20 aminoácidos. As permutações possíveis de três bases são $4^3 = 64$. Se o código genético fosse constituído por duplas, o número de códons seria insuficiente ($4^2 = 16$) e se fossem usados grupos de quatro bases, excederiam em muito o necessário ($4^4 = 256$), tornando a síntese de RNA muito lenta e dispendiosa em termos de energia.

É possível que no início da vida na Terra existissem 16 aminoácidos participantes de proteínas na natureza. Assim, o número de bases no códon era possivelmente de apenas dois. Desta forma, teria havido $4^2 = 16$ códons diferentes, um para cada aminoácido. Teria sido um **código fiel**. Quando se passou a haver 20 aminoácidos, o número de 16 diferentes códons passou a ser insuficiente, tendo que o códon ser de 3 aminoácidos. Só que a partir daí, começou a existir mais códons do que aminoácidos. O código passou a ser dito então **código degenerado ou redundante**.

A sequência de trios determina a estrutura primária dos aminoácidos de uma proteína. Os aminoácidos, no entanto, não são capazes de reconhecer por si mesmos um dado trio no RNAm; para que isto aconteça, cada aminoácido precisa-se ligar-se a uma molécula adaptadora, um RNAt. Como já visto, cada molécula de RNAt possui um sítio de ligação de aminoácido (extremidade acceptora CCA) e um outro local para reconhecimento dos trios do RNAm. Este último sítio é denominado **anticódon** e consiste em três nucleotídeos que podem estabelecer um pareamento entre as bases do RNAm que correspondem ao códon complementar específico. A tradução da mensagem numa proteína ocorre nos ribossomos, que asseguram a interação ordenada de todos os componentes envolvidos na síntese proteica.

O CÓDIGO DECIFRADO

Por volta de 1964, todos os 64 códons haviam sido decifrados. 61 códons representam aminoácidos e 3 representam sinais para a terminação da cadeia peptídica. Sabendo-se que existem 20 aminoácidos, fica evidente que vários trios podem codificar para um mesmo aminoácido, isto é, alguns dos trios são códons sinônimos. **Um aminoácido pode ser codificado de 1 até 6 códons** (triptofano e metionina são os dois únicos aminoácidos para os quais só há um códon). A prolina, por exemplo, é codificada por CCU, CCA, CCG e CCC. Códons que codificam o mesmo aminoácido são chamados de **códons sinônimos**. Note que na maioria dos casos, os códons que são sinônimos diferem somente na base que ocupa a terceira e última posição no trio e que as duas primeiras bases são mais intexíveis. Em consequência, as alterações que atingem a última base frequentemente passam despercebidas, pois elas podem não alterar a composição de aminoácidos de uma proteína. Estas mutações (alterações no material genérico) são ditas **mutações silenciosas**.

Estudos de sequenciamento do DNA confirmaram que todos os códons possíveis são utilizados. Isto minimiza o efeito de mutações prejudiciais. Se qualquer um dos códons fosse desprovido de funções, as mutações que a ele deram origem interfeririam gravemente na síntese proteica normal.

A utilização de 61 códons diferentes para codificar os 20 aminoácidos propôs uma questão adicional: cada trio é reconhecido por uma molécula de RNAt especial? Foi descoberto que existem menos de 61 tipos de RNAt e que cada RNAt pode reconhecer mais de um códon (desde que estes códons codifiquem o mesmo aminoácido). Isto ocorre devido à terceira base do anticódon (a que é menos importante para a codificação) provavelmente possuir um certo grau de oscilação, o que permite que esta base estabeleça pontes de hidrogênio com outras bases além daquelas complementares normais.

1 códon codifica apenas 1 aminoácido, mas 1 aminoácido pode ser codificado por mais de 1 códon.

O sinal de iniciação para a síntese proteica é o **códon de iniciação AUG**. Ele determina o início da síntese proteica (o que significa que códons anteriores ao AUG são simplesmente ignorados na tradução). Se há algum códon AUG no meio do RNAm (ou seja, após um primeiro códon AUG de iniciação), ele codifica o **aminoácido metionina**.

Em **procariontes**, onde o **RNAm é policistrônico**, ocorrem vários códons de iniciação, um para cada gene da unidade de transcrição gênica. Para diferenciar os códons AUG de iniciação dos códons AUG que apenas codificam metionina no peptídeo, há uma sequência especial, denominada de **sequência de Shine-Dalgarno**, localizado antes do códon de iniciação. Assim, há uma sequência dessas antes de cada códon de iniciação.

O sinal de terminação é fornecido por três códons, conhecidos como **códons de terminação** ou **códons nonsense** ("sem sentido", pois não codificam aminoácidos), que são **UAG, UAA e UGA**. Eles são os únicos códons que **não codificam aminoácidos**.

Primeira base	Segunda base								Terceira base
	U		C		A		G		
U	UUU	phe	UCU	ser	UAU	tyr	UGU	cys	U
	UUC	phe	UCC	ser	UAC	tyr	UGC	cys	C
	UUA	leu	UCA	ser	UAA	pare	UGA	pare	A
	UUG	leu	UCG	ser	UAG	pare	UGG	trp	G
C	CUU	leu	CCU	pro	CAU	his	CGU	arg	U
	CUC	leu	CCC	pro	CAC	his	CGC	arg	C
	CUA	leu	CCA	pro	CAA	gln	CGA	arg	A
	CUG	leu	CCG	pro	CAG	gln	CGG	arg	G
A	AUU	ile	ACU	thr	AAU	asn	AGU	ser	U
	AUC	ile	ACC	thr	AAC	asn	AGC	ser	C
	AUA	ile	ACA	thr	AAA	lys	AGA	arg	A
	AUG	met	ACG	thr	AAG	lys	AGG	arg	G
G	GUU	val	GCU	ala	GAU	asp	GGU	gly	U
	GUC	val	GCC	ala	GAC	asp	GGC	gly	C
	GUA	val	GCA	ala	GAA	glu	GGA	gly	A
	GUG	val	GCG	ala	GAG	glu	GGG	gly	G

Algumas exceções no código genético:

AUA: Met e Met iniciadora em mitocôndrias humanas e de leveduras.

UGA: Trp em mitocôndrias humanas e de leveduras.

AGA, AGG: Terminação em mitocôndrias humanas.

CUU, CUC, CUA, CUG: Tre em mitocôndrias de leveduras.

CGG: Trp em mitocôndrias de células vegetais.

O CÓDIGO GENÉTICO É O MESMO PARA TODOS OS SERES VIVOS?

Podemos dizer que o **código genético é universal**, ou seja, existe um único código para todos os organismos.

O código genético desenvolveu-se ao mesmo tempo em que a primeira bactéria, há aproximadamente 3 bilhões de anos atrás, e alterou-se muito pouco através da evolução das espécies vivas. Existiram, presumivelmente, desde que surgiu o código inicial, grandes pressões seletivas para mantê-lo invariável, pois a mudança de uma única atribuição de um códon iria romper muitas proteínas preexistentes, sendo, por este motivo, letal.

Um exemplo: ao digitar um texto, se você trocar uma palavra, parte do texto pode perder o significado, mas a maior parte da estrutura textual se mantém compreensível; entretanto, se você trocar a relação entre as letras no teclado do seu computador e aquelas que aparecem no monitor, todo o texto será alterado de modo incompreensível. A primeira situação, "mudar uma palavra", equivaleria a uma mutação convencional, que pode ser prejudicial. A segunda situação, "mudar a relação entre as letras no teclado e aquelas que aparecem no monitor", equivaleria a uma mudança no código genético, que leva todas as informações (genéticas) a se expressarem de modo incorreto.

As principais exceções conhecidas são as **mitocôndrias** (como as mitocôndrias humanas e as de certos fungos, como os do gênero *Neurospora*). Recentemente, novas exceções foram reconhecidas, chegando a pelo menos **16 organismos**, como **algumas bactérias** e **arqueobactérias**, algumas **algas unicelulares verdes *Acetabularia***, alguns **protozoários ciliados** e alguns **fungos (*Candida sp*)**. Nessas situações, determinados aminoácidos são codificados por códons diferentes do código normal. Ou então, para algumas dessas situações, códons codificam aminoácidos não convencionais, além daqueles 20 que ocorrem normalmente.

Uma consequência da universalidade do código genético, é que o RNAm de um organismo será traduzido numa certa proteína não importando qual a célula responsável pra tradução. Por exemplo, ao colocarmos um RNAm humano numa célula bacteriana, a bactéria irá traduzir esse RNAm da mesma maneira que a célula humana traduziria (afinal, o código genético, isto é, a relação entre códons e aminoácidos é a mesma, não importando o organismo analisado). Deste modo, a bactéria produz proteínas idênticas às da célula humana de onde o RNAm foi extraído. Este raciocínio é a base para a fabricação de seres geneticamente modificados, em que se inclui genes de uma espécie em outra. A espécie receptora dos genes passará a produzir as proteínas da espécie doadora dos genes.

A única estrutura na qual um RNAm não levará à produção de uma proteína idêntica à do organismo de origem do RNAm é a mitocôndria, que tem um código genético diferente. Assim, um RNAm humano numa mitocôndria não levará à produção de proteína idêntica à humana.

Tome nota:

MAQUINARIA PARA A SÍNTESE PROTEICA

Discutiremos agora a síntese proteica, o último estágio no fluxo da informação genética. A tradução do código de quatro bases numa sequência proteica constituída por 20 aminoácidos envolve muitas enzimas e componentes celulares. Além do RNAm, temos ribossomos, aproximadamente 60 moléculas de RNAt e muitas enzimas.

RIBOSSOMOS

Os **ribossomos (ou ribossomas)** foram observados pela primeira vez por George Palade ao microscópio eletrônico, na forma de partículas ou grânulos densos. Após terem sido isolados, verificou-se que possuem quantidades praticamente equivalentes de RNAr e proteínas (além de pouco ou nenhum lipídio).

Encontram-se ribossomos em todas as células, procarióticas ou eucarióticas, sendo que estas estruturas fornecem suporte para a interação ordenada de todas as moléculas relacionadas à síntese protéica. (Ou seja, realizam a síntese proteica).

As células realizam um esforço considerável para a produção dessas organelas de fundamental importância. Uma célula de *E. coli* conte até 15.000 ribossomos, cada um deles com peso intracelular de aproximadamente 3 milhões de Daltons. Assim sendo, os ribossomos representam cerca de 25% da massa total destas células bacterianas.

Em homenagem ao descobridor, os ribossomos são também chamados **grânulos de Palade**.

O ribossoma é uma partícula em forma de oito de cerca de 23 nm, composta de **duas subunidades: uma maior ou pesada e uma menor ou leve**. Os ribossomas eucarióticos sedimentam-se em gradientes de sacarose (em centrifugações fracionadas) com um coeficiente de sedimentação de 80S (Svedbergs). O coeficiente de sedimentação é a medida da taxa de sedimentação de uma substância ou partícula em determinado gradiente em centrifugação. Na ausência de Mg^{++} (que parece estar relacionado à ligação entre as subunidades), a subunidade menor tem coeficiente de 40S e a maior de 60S. Os ribossomos procarióticos são menores, com coeficientes de 70S e subunidades de 30S (menor) e 50S (maior). (Os valores dos coeficientes não são aditivos).

Os ribossomos são também encontrados em cloroplastos e mitocôndrias (chamados **mitorribossomos**) de células eucarióticas. Devido à presença destes ribossomos (semelhantes aos ribossomos procarióticos e com mesmos valores de coeficientes de sedimentação que estes) e de DNA, estas estruturas são capazes de fazer síntese protéica independentemente do resto da célula.

Durante a síntese protéica, diversos ribossomos ligam-se a uma molécula de RNAm formando um **polisomo** ou **polirribossomo**. Desta maneira, uma única molécula de RNAm pode ser traduzida por diversos ribossomos ao mesmo tempo.

Poupa-se tempo e energia. Por exemplo, para fabricar 1000 cópias de uma proteína, não se precisa fabricar 1000 moléculas de RNAm e colocar um ribossomo em cada: basta fabricar 10 moléculas de RNAm e colocar 100 ribossomos trabalhando simultaneamente em cada um deles.

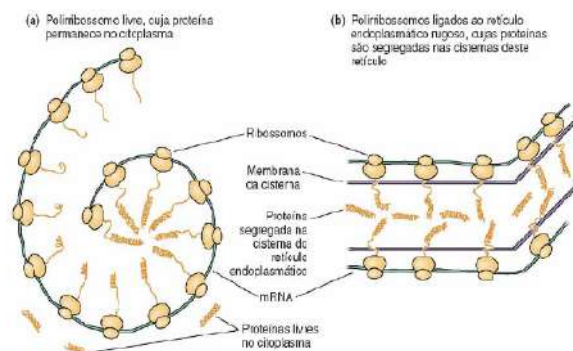
O RNAm fica situado no espaço entre as duas subunidades ribossômicas. O número de ribossomas no polirribossomo depende do tamanho do RNAm. Um RNAm completamente ativo deve apresentar um ribossomo a cada 80 nucleotídeos.

Os ribossomos estão funcionais em dois casos:

- Quando cerca de 60 a 80 deles estão unidos entre si pelo RNAm formando um polissomo. O **polissomo** produz **proteínas de uso interno da célula** (como as proteínas do processo respiratório ou a hemoglobina ou qualquer outra proteína que você citar e que está no interior da célula);
- Quando eles estão unidos ao RNAm na parede do **retículo endoplasmático rugoso**. Os ribossomos unidos a RER também estão na forma de polissomos, e produzem proteínas que serão secretadas e agirão no meio externo (chamadas **proteína de exportação**, como as enzimas digestivas do estômago, o muco, os anticorpos, os hormônios protéicos, etc).

HIPÓTESE DO SINAL DE BLOBEL

A **hipótese do sinal de Blobel** propõe que o RNAm das proteínas destinadas à exportação, contém um conjunto de **códons de sinalização** especiais logo após o códon de iniciação AUG. Assim, a síntese inicia-se num ribossoma livre e, somente quando os códons de sinalização formam um peptídeo de sinalização, o ribossoma adere-se à parede do R.E. pela sua porção 60S. A função deste peptídeo de sinalização, cuja maioria dos aminoácidos é apolar, como bicamada lipídica, é estabelecer uma ligação entre ribossoma e a membrana. A mesma teoria propõe que existem proteínas receptoras especiais de membrana que formam um túnel na parede do R.E., por onde o polipeptídeo formado entra na luz do mesmo. No interior da luz, o polipeptídeo de sinalização é eliminado por ação enzimática, e o polipeptídeo é encaminhado para o complexo de Golgi, onde ele será modificado para ser secretado em uma vesícula adequada.



Esquemas ilustrando a síntese de proteínas que ficam livres no citosol (a) e a síntese de proteínas que são segregadas nas cisternas do retículo endoplasmático rugoso (b). As proteínas não destinadas ao citosol são sintetizadas com o acréscimo de um peptídeo que serve de sinal e fixam o polirribossomo ao retículo endoplasmático, determinando a penetração da molécula protéica recém-sintetizada para dentro da cisterna, onde o peptídeo sinal é removido. Dessa maneira, são isoladas proteínas que poderiam ter ação indesejável sobre o citosol, como as enzimas ribonuclease e protease.

NUCLÉOLOS

A maior parte das células possui no interior do núcleo um ou mais corpúsculos globosos ricos em RNA, denominados **nucléolos** ou **plasmossomos**.

O nucléolo é o local da célula onde são produzidos os ribossomos. Ele apresenta tamanho e quantidade maiores nas células cuja síntese protéica é elevada, como nas células secretoras, por exemplo.

O nucléolo forma-se ao redor do organizador nucleolar, durante a intérfase. O organizador nucleolar (região organizadora do nucléolo) é uma parte do DNA que mais tarde constituirá a chamada **zona SAT**.

No nucléolo verdadeiro (ou plasmossomo), encontramos, além de RNAr, proteínas simples (histonas) e algumas enzimas relacionadas à síntese dos ribossomos. As proteínas e o RNA podem se associar formando grânulos conhecidos como ribonucleoproteínas.

A estrutura nucleolar não possui membrana envoltória, estando em contato direto com o nucleoplasma. Os nucléolos estão sempre presentes nas células eucariontes, estando ausentes nas procariontes. Durante a divisão celular das células eucarióticas, o nucléolo desaparece, reaparecendo na intérfase.

Os nucléolos verdadeiros são estruturas Feulgen negativas à ausência de DNA. Existem, porém, estruturas que se apresentam como adensamentos no nucleoplasma, semelhantes ao nucléolo, que correspondem a áreas onde os cromossomos (no caso da intérfase, na forma de cromatina) permanecem espiralizados (condensados) mesmo na intérfase (heterocromatina). São os **nucléolos falsos** (ou cromocentros ou cariossomos), que, como correspondem a zonas espiralizadas de cromatina na intérfase, são compostos por DNA e, portanto, Feulgen positivos.

Tome nota:

SÍNTESE PROTEICA

Os ribossomos atuam na síntese protéica quando na forma de polissomos ou quando aderidos ao retículo endoplasmático rugoso (ergastoplasma). Neste segundo caso, as proteínas produzidas são destinadas à secreção celular.

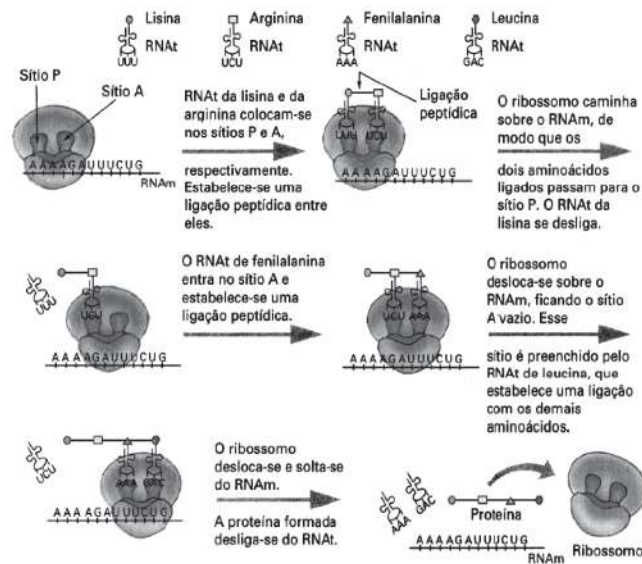
A primeira fase da síntese protéica é a ligação da subunidade ribossômica menor ao sítio de ligação do ribossomo na molécula de RNAm, este sítio contendo o códon de iniciação AUG.

A subunidade maior do ribossomo possui dois sítios de ligação para moléculas de RNAt na forma de aminoacil-RNAt, o **sítio A (sítio aminoacil ou receptor)** e o **sítio P (peptidil ou doador)**.

O crescimento gradual da cadeia polipeptídica envolve (1) a entrada de um aminoacil-RNAt no sítio A, (2) a formação de uma ligação peptídica com o aminoácido preexistente no sítio P por ação da peptidiltransferase (ou peptídeo sintetase), presente na subunidade maior, (3) a ejeção do aminoácido que ocupava o sítio P, já ligado àquele que posteriormente entrou no sítio A, (4) a translocação do ribossomo, por deslizamento sobre a molécula de RNAm, deslocando o aminoácido que se encontrava no sítio A para o sítio P e consequente esvaziamento do sítio A, que fica pronto para a entrada do próximo aminoacil-RNAt. Os processos (3) e (4) são simultâneos, ou seja, a evacuação do aminoácido do sítio P dá-se devido ao deslocamento do ribossomo pelo RNAm. Este movimento deixa o códon seguinte da sequência no sítio A, pronto para ser lido pelo anticódon do RNAt correspondente e receber o novo aminoácido do polipeptídeo, e assim por diante. Os aminoacil-RNAt correspondentes ao códon do sítio A são achados por tentativa: entram vários até que o anticódon correspondente se posicione.

A velocidade deste processo pode ser demonstrada, sabendo-se que uma cadeia de hemoglobina com cerca de 150 aminoácidos é constituída em apenas 1 minuto.

Observe agora como se realizaria a síntese de um peptídeo hipotético que possuísse os aminoácidos lisina, arginina, fenilalanina e leucina, em sequência.



Modificações Pós-traducionais

Uma vez produzido o peptídeo, algumas modificações pós-traducionais podem ser feitas para tornar a proteína funcional. Alguns exemplos estão relacionados à adição de grupos químicos a certos aminoácidos, gerando aminoácidos especiais não incluídos nos 20 aminoácidos codificados no código genético. Assim, no colágeno, ocorre conversão do aminoácido prolina no aminoácido 4-hidroxi-prolina (reação em que a vitamina C é cofator essencial), bem como, em alguns fatores da coagulação sanguínea, ocorre conversão do aminoácido ácido glutâmico no aminoácido ácido γ -carboxi-glutâmico (reação em que a vitamina K é cofator essencial).

TRANSCRIÇÃO REVERSA EM RETROVÍRUS

Na natureza, a informação gênica caminha do DNA para o RNA.

Existe uma exceção a este fluxo unidirecional da informação genética, em que o RNA pode ser algumas vezes copiado ou transcrito em DNA. Isto acontece com certos vírus que têm genoma de RNA (**retrovírus**, como o vírus HIV da AIDS). Este RNA atua como molde para a síntese de DNA viral promovida pela **enzima transcriptase reversa** do RNA, uma DNA polimerase RNA dependente, que tem a capacidade de, a partir de uma única cadeia de RNA, sintetizar uma molécula completa de DNA de cadeia dupla e complementar ao RNA original.

O tratamento para AIDS hoje se baseia num conjunto de medicamentos denominado de **coquetel anti-HIV** ou **terapia antirretroviral**. O coquetel é composto por três categorias de drogas, sendo a mais importante a categoria dos **inibidores da transcriptase reversa**. Estes foram as primeiras drogas desenvolvidas, como o AZT e o DDC. Eles combatem o vírus HIV inibindo a transcriptase reversa e impedindo a formação de DNA viral para que a célula seja parasitada e o vírus se reproduza.

Perceba que os inibidores de transcriptase reversa não matam o vírus HIV, mas impedem sua reprodução, evitando a proliferação do mesmo e, assim, aumentando o período assintomático da doença e retardando o surgimento dos sintomas de imunodepressão.

Tome nota: