

# FUNDAMENTOS BIOQUÍMICOS DA HEREDITARIEDADE — V

## Modo de Ação do Material Hereditário (\*)

Paulo A. Otto (\*\*)

### c) Contrôles quantitativo da síntese protéica

Finalmente, resta esclarecer se o sistema DNA/enzimas é capaz de explicar a homeostase e, portanto, de representar um servo-mecanismo eficaz.

Numa cadeia metabólica onde A, B e C são enzimas que guiam o nutriente até o metabólito d, a manutenção do metabolismo em determinados níveis é conseguida pelo fato de que o acúmulo de d provoca a inibição da primeira enzima A (esta possui um sítio específico de inibição que ocupado pelo metabólito d blo-

queia a sua atividade catalítica) e o metabolismo abcd conseqüentemente se interrompe (fig. 30):

Essa inibição (tipo alostérica ou feedback) não é a nível gênico (local de síntese de mRNA) nem a nível ribossômico (local de síntese das proteínas), logo não provocaria uma interrupção eficaz do metabolismo abcd, o que somente seria conseguido pelo bloqueio da síntese das enzimas A, B e C.

Exaustivos estudos com bactérias, iniciados por Jacob & Monod, conduziram ao seguinte modelo (fig. 31):

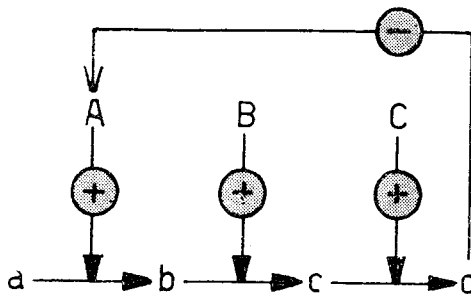


Fig. 30

(\*) Trabalho do Serviço de Pesquisas e Experimentação do Instituto Nacional do Câncer — Seção de Imunologia e Seleção de Animais de Laboratório (Chefe: Dr. Sylvio Thales Tôres).

(\*\*) Professor Conferencista de Genética da Faculdade de Ciências Médicas da U.E.G. — Médico do Serviço de Pediatria do Hospital de Aeronáutica do Galeão.

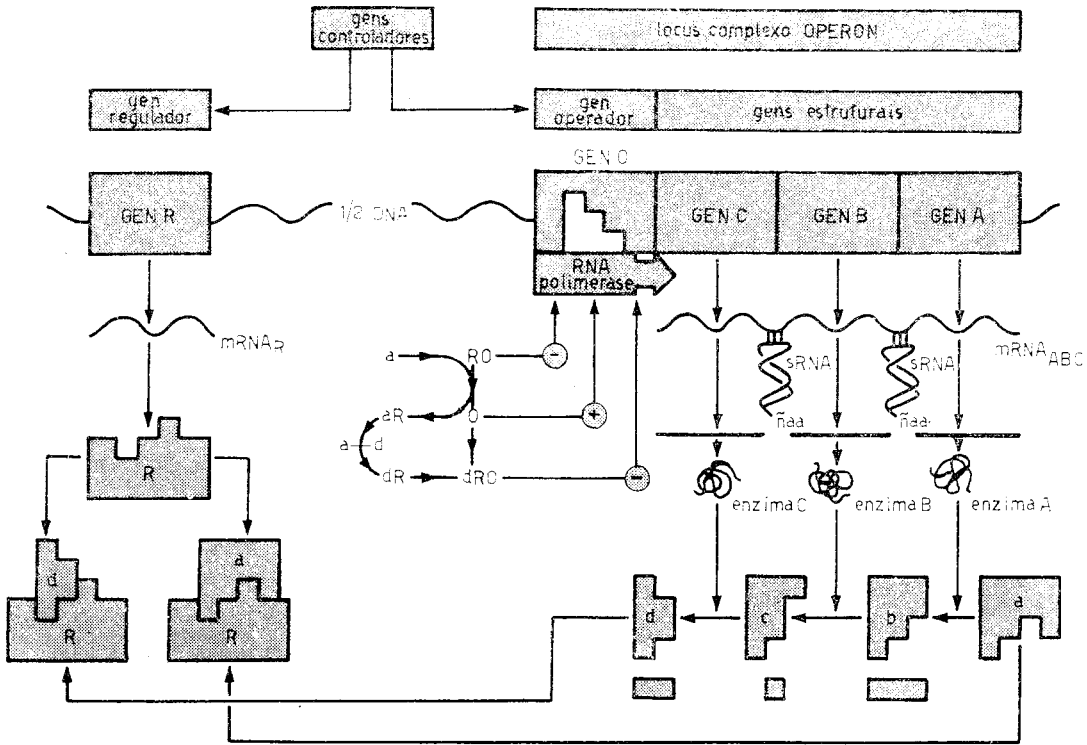


Fig. 31

O sistema de regulação seria constituído fundamentalmente por dois gens controladores, o gen R (gen regulador) e o gen O (gen operador). O gen O ocuparia um espaço num locus complexo denominado operon, locus este que albergaria, além d'ele, vários outros gens (A, B e C), estreitamente ligados e denominados gens estruturais por serem capazes de produzir mRNA codificador de proteínas. O gen operador (início do locus complexo) controlaria a RNA-polimerase, enzima que, conforme foi visto, promove a formação de mRNA na presença de um segmento de uma das hemimoléculas do DNA template (no presente caso, o locus complexo operon OCBA). Os gens A, B e C, sob a mediação da RNA-polimerase, dariam origem a um mRNA, e esse mRNA origina-

ria, por sua vez, nos ribossomos, as enzimas A, B e C necessárias para transformar o nutriente a no metabolito d (formação de um metabolismo qualquer útil à célula).

O fato de um único mRNA dirigir a síntese de várias enzimas seria explicado pela ocorrência, em determinados pontos do mRNA, de tercetos que não promoveriam a incorporação de aminoácidos, e isso seria explicado por sua vez pela existência de determinados tipos de sRNA (cujos tercetos funcionais seriam complementares aos tercetos em questão do mRNA) que não se ligariam a aminoácido algum. O terceto de mRNA GGG, por exemplo, é incapaz de incorporar aminoácidos: os homopolímeros contendo somente resíduos de ácido 5'-guanilico (poli-G), sintetizados *in vitro* pela enzima fosfori-

lase polinucleotídica, não incorporam aminoácidos quando adicionados aos sistemas de Nirenberg e Ochoa.

A proteína R, produzida pelo gen R localizado numa parte qualquer do genoma (não precisa necessariamente estar situado nas vizinhanças do locus operon OCBA) existiria numa forma repressora capaz de combinar com o locus O, impedindo dessa maneira a síntese do mRNA<sub>ABC</sub>. O nutriente a (indutor) teria a capacidade de se combinar com a proteína R, mantendo-a numa forma inativa como repressora; a RNA-polimerase pode então percorrer o filamento de DNA a partir do locus O e originar o mRNA<sub>ABC</sub>, e, conseqüentemente, as enzimas A, B e C. Quando em excesso, o metabólito d (correpressor) teria a capacidade de se combinar com a proteína R, mantendo-a em sua forma repressora, que teria grande afinidade pelo locus O e que seria capaz, portanto, de bloquear a síntese das enzimas A, B e C através do bloqueio da produção de mRNA<sub>ABC</sub>.

Nem tôdas as enzimas estão sujeitas a essa regulação; há certas enzimas (enzimas constitucionais) cuja síntese não precisa ser induzida (estão sempre sendo produzidas, independentemente de qualquer fator).

Os detalhes do modelo apresentado para a explicação da auto-regulação da síntese protéica são apenas especulativos, estando somente estabelecida a existência de um mediador citoplasmático sob controle genético, mediador esse que, na dependência de metabólitos impede (repressão) ou permite (indução) a síntese de uma série de enzimas correlacionadas com um mesmo metabolismo.

De qualquer maneira, a regulação da síntese protéica seria fundamental para a explicação de certos fenômenos como a diferenciação celular: os organizadores que Hans Spemann, o biólogo de Freiburg, descreveu em 1924, não seriam mais que indutores.

## CONCLUSÕES

Um número enorme de evidências experimentais sugere que a substância responsável pelo aparecimento dos caracteres biológicos é o DNA; devido às peculiaridades de sua estrutura dupla, essa substância é capaz de transmiti-los de uma geração a outra, de uma maneira perfeita, mediante uma duplicação exata; a diversidade dos caracteres biológicos é explicada por duplicações "erradas" de DNA (a pa-

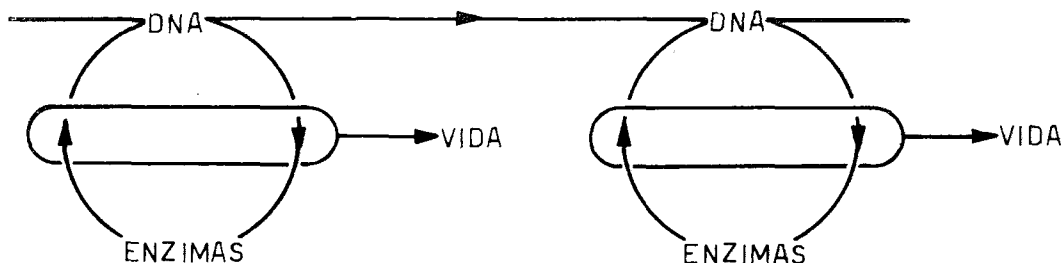


Fig. 32

Outros modelos propõem, devido a evidências de natureza experimental, a inibição não a nível de DNA, mas sim a níveis de RNA ou de ribossomas. Um dos modelos sugere que o metabólito d, associado à proteína R, provocaria a complexificação DNA/mRNA, ficando tanto o DNA como o mRNA, portanto, inativos. Outros modelos sugerem que o repressor seria não a proteína R, mas o mRNA<sub>R</sub>.

lavra está entre aspas por que o erro aí provavelmente tem sua razão de ser); finalmente, o fenômeno vida surge de uma interrelação do DNA com enzimas, proteínas cuja síntese dirige através de um número grande de intermediários (fig. 32):

Nem tôdas as proteínas codificadas geneticamente são enzimas, mas a fórmula de Beadle & Tatum "um gen — uma enzima" pode ser perfeitamente substituída

por "um gen — uma cadeia polipeptídica"; fica assinalada aqui uma exceção para os gens controladores e para os gens determinantes de RNA solúvel e ribossômico, gens estes também relacionados com a síntese protéica (sistema de regulação e fornecimento de intermediários).

A importância da relação DNA/proteínas é evidente: a compreensão do fenômeno biológico ganha com ela novas dimen-

sões no cérebro do homem, o ser pensante que vive tentando descobrir o porquê das coisas, que acaba sempre descobrindo somente o como, e que, resignado e orgânico - paradoxal como é - repete sempre as sábias palavras de Goethe: "*Das schönste Glück der denkenden Menschen ist das Erforschliche erforscht zu haben und das Unerforschliche ruhig zu verehren*".

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 — BARRY, J. M., "Molecular Biology: Genes and the Chemical Control of Living Cells", Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1964.
- 2 — BONNER, D.M., MILLS, S.E. -- "Heredity", Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1964.
- 3 — EBERT, J. D. — "Interacting Systems in Development", Holt, Rinehart & Winston, New York, 1965.
- 4 — HARTMAN, P. E., SUSKIND S. R., -- "Gene Action", Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1965.
- 5 — RAW, I., COLI, W., -- "Fundamentos de Bioquímica", Editora da Universidade de Brasília, 1965, Vol. I.
- 6 — UMBARGER, H. E. — "Intracellular Regulatory Mechanisms", Science, 145: 674-678, 1964.

#### BIBLIOGRAFIA GERAL

- 1 — BONNER, D. M., MILLS, S. E., -- "Heredity", Prentice Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1964.
- 2 — COLD SPRING HARBOR SYMP. QUANT. BIOL., 21, 1956 ("Genetic Mechanisms: Structure and Function").
- 3 — COLD SPRING HARBOR SYMP. QUANT. BIOL., 28, 1963 ("Synthesis and Structure of Macromolecules").
- 4 — HARTMAN, P. E., SUSKIND, S. R., -- "Gene Action", Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1965.
- 5 — MCELROY, W. D., GLASS, B., -- "A Symposium on the Chemical Basis of Heredity", The John Hopkins Press, Baltimore, 1957.
- 6 — PAVAN, C., CUNHA, A. B., -- "Elementos de Genética", Companhia Editora Nacional, São Paulo, 1966.
- 7 — STAHL, F. W., -- "The Mechanics of Inheritance", Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, 1965.
- 8 — VOGEL, H. J., BRYSON, V., LAMPEN, J. O., -- "Informational Macromolecules", Academic Press, Inc., New York, 1963.