

CÓDIGO GENÉTICO E TRADUÇÃO

META

Descrever o código genético envolvendo suas características gerais e mecanismos de funcionamento. Apresentar o processo de tradução, demonstrando como as sequências de nucleotídeos são decodificadas em sequências de aminoácidos nos ribossomos.

OBJETIVOS

Ao final desta aula, o aluno deverá:

entender como foi decifrado e qual a função desempenhada pelo código genético no processo de expressão gênica;

identificar as principais características do código genético;

entender o processo de tradução e sua relação com a informação genética de um organismo.

PRÉ-REQUISITO

Conhecimento sobre a estrutura do material genético, noções básicas de bioquímica.

INTRODUÇÃO

Prezado estudante, o assunto dessa aula representa um dos mais fascinantes capítulos da genética por decifrar um dos grandes enigmas da biologia, que explica como a informação genética armazenada no DNA, por meio da sequência de pares de nucleotídeos, pode determinar o fenótipo de um organismo, ou seja, nessa aula você vai concluir a ideia da colinearidade entre genes e proteínas. Portanto, essa é a continuidade da história iniciada nas aulas anteriores, que trataram da estrutura do material genético e da estratégia utilizada pela célula para produzir moléculas intermediárias de RNA por meio da transcrição. Nessa aula entenderemos o código genético, uma vez que a linguagem química entre ácidos nucleicos e proteínas é diferente. Enquanto as unidades formadoras dos ácidos nucleicos são os nucleotídeos, nas proteínas tais unidades são os aminoácidos. Depois de entendermos o código genético, podemos passar para o mecanismo de tradução propriamente dito. Nessa etapa veremos como as proteínas são formadas a partir das informações provenientes das moléculas de RNA mensageiro, bem como se dá a participação de outros tipos de RNA nesse processo que ocorre nos ribossomos envolvendo diversas macromoléculas.

AS PROTEÍNAS E O MATERIAL GENÉTICO

Antes de passar ao código genético vamos nos aprofundar um pouco mais o nosso conhecimento sobre as proteínas. Cerca de 15% do peso do conteúdo celular é formado por proteínas. Lembrando que a água representa em média outros 70% do peso corporal dos organismos, logo podemos concluir que, excetuando a água, as proteínas formam os componentes mais abundantes da massa corporal, desempenhando funções vitais para os seres vivos. Desempenham papel estrutural, enzimático, de transporte, hormonais, dentre outros. Isso explica em parte a ideia dos cientistas do início do século XX, até a década de 1940, que pensavam que as proteínas eram o material genético e não o DNA, como sabemos hoje.

As proteínas estavam associadas a maioria dos erros inatos do metabolismo, diversas doenças eram reconhecidas pela ausência ou modificações em proteínas. Em indivíduos albinos falta a melanina, enquanto nos pacientes com anemia falciforme a molécula de hemoglobina é diferente, na fenilcetonúria o organismo não consegue metabolizar a fenilalanina por falta de uma enzima. Isso sem falar na cor da pele, dos olhos, tipo de cabelo. Todas essas características fenotípicas nos remetem às proteínas. Além disso, sendo as proteínas tão diversificadas com seus 20 tipos de aminoácidos e sendo tão importantes para todos os seres vivos, parecia muito lógico que as proteínas fossem mesmo o material genético. Por outro lado, os ácidos nucleicos nessa época representavam um candidato

sem votos. Como uma estrutura tão simples, contendo apenas 4 tipos de unidades (os nucleotídeos) poderia gerar toda a informação necessária para dar conta de toda a diversidade genética dentro e entre as espécies? Então, quando na década de 1950 ficou comprovado, sem nenhuma sombra de dúvida, que candidato “azarão” – O DNA – era o material genético, mas sobrou uma grande dúvida para a comunidade científica: uma vez que são os ácidos nucleicos que contêm as informações genéticas, como eles estão relacionados à sequência de aminoácidos das proteínas?

Vamos entender melhor esse questionamento, vejam a estrutura química de um nucleotídeo e compare-o com a estrutura de um aminoácido padrão.

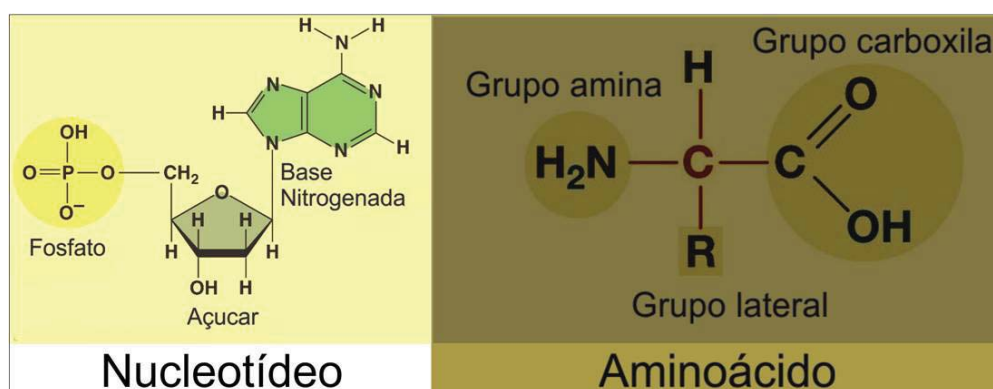


Figura 1

Lembre-se como as unidades dos nucleotídeos se ajustavam facilmente entre si, como visto na aula de replicação e transcrição, mas agora quando observamos um aminoácido, sua estrutura química é diferente, sendo formada por um carbono assimétrico, um grupo carboxila, um grupo amina, um hidreto e um grupo lateral R, que varia de aminoácido para aminoácido como veremos adiante. Outro aspecto a ser analisado é o número de unidades diferentes na formação de proteínas e nos ácidos nucleicos. Enquanto nos ácidos nucleicos existem apenas quatro tipos de nucleotídeos (A,C,T,G no DNA e A,U,G,C no RNA), as proteínas são formadas comumente por 20 diferentes tipos de aminoácidos. Então, se os ácidos nucleicos portam as informações genéticas e as proteínas são formadas a partir das instruções provenientes do material genético, como essa informação é repassada? Vem daí a analogia com um código, o código genético. Entretanto, antes de falar do código genético vamos saber um pouco mais sobre a estrutura das proteínas.

ESTRUTURA PROTEICA

As sequências de aminoácidos ligadas covalentemente são denominadas polipeptídeos. Essas estruturas são formadas por até 20 tipos diferentes de aminoácidos, que são mostrados na figura 2.

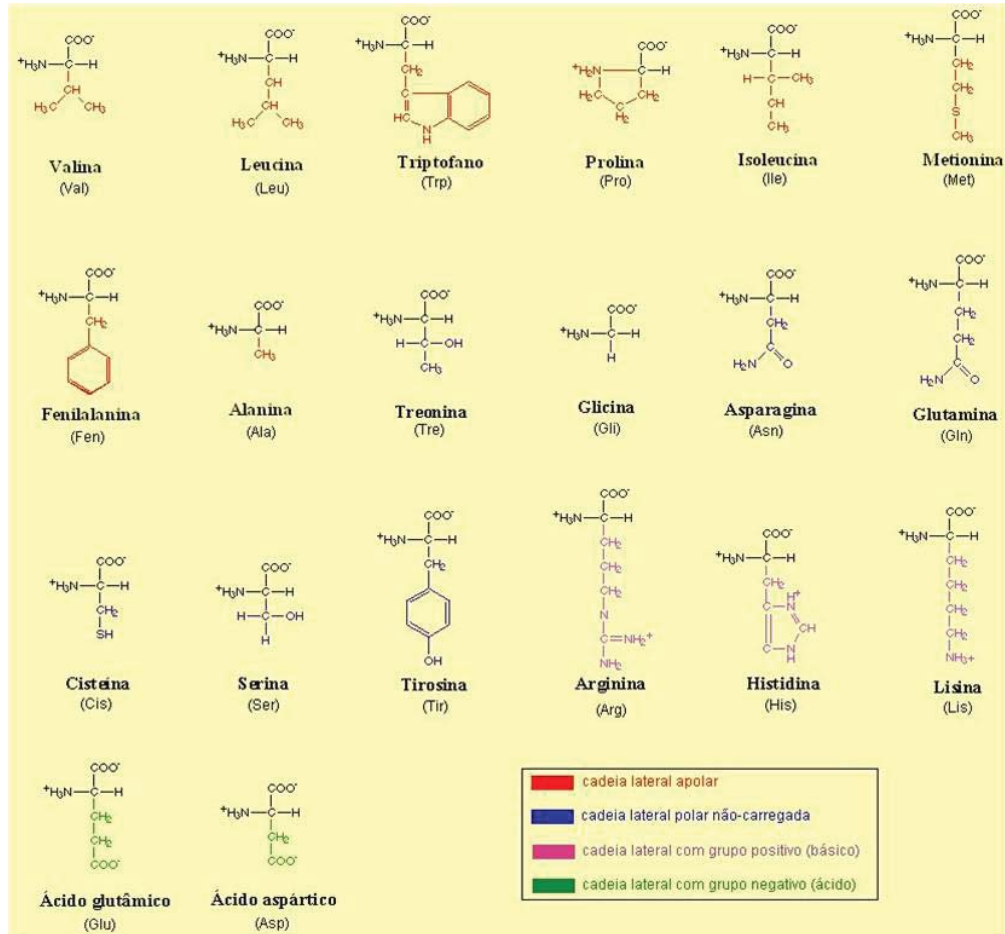


Figura 2.

Como você pode perceber nas figuras anteriores, os aminoácidos diferem entre si apenas quanto aos grupos laterais (R). Essa única diferença é bastante significativa, uma vez que as bioquímicas são completamente alteradas a depender do tipo de grupamento R está presente em cada aminoácido. Essas cadeias laterais podem ser classificadas em quatro tipos: 1- hidrofóbicos ou apolares; 2- hidrofílicos ou polares; 3- ácidos ou negativos; e 4- básicos ou de carga positiva. Essa diversidade estrutural explica a enorme diversidade funcional das proteínas.

Em termos estruturais, quando dois ou mais aminoácidos são ligados eles formam uma estrutura denominada peptídeo. Essa ligação covalente, denominada de ligação peptídica, ocorre por meio de uma reação de desidratação. A figura 3 ilustra a formação de uma ligação peptídica para a formação de um dipeptídeo. Estruturas envolvendo menos de 10 aminoácidos são denominadas oligopeptídeos e estruturas maiores que podem chegar a milhares de aminoácidos, com o fio da seda, são denominados polipeptídeos.

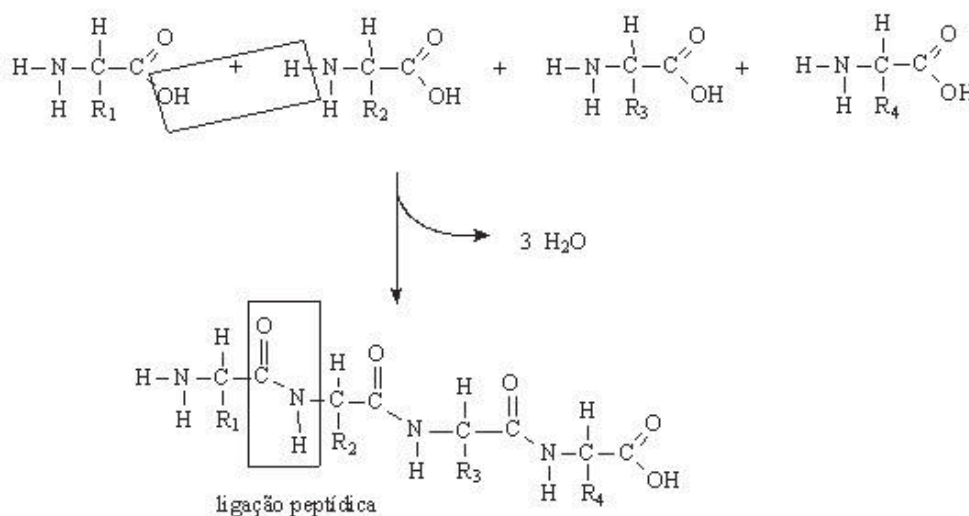


Figura 3 – Ligação peptídica entre 4 aminoácidos.
(Fonte: <http://allchemistry.iq.usp.br/>).

Então, como observado na figura 3, as proteínas são polímeros formados pela reação de condensação entre aminoácidos: o grupo amino de um dos aminoácidos se liga ao carboxila do outro, havendo eliminação de uma molécula de água e a formação de uma ligação peptídica (grupo amida).

Considerando os 20 aminoácidos, numa proteína formada por um peptídeo com 50 unidades, teríamos 2050 combinações possíveis. Observem que mesmo em oligopeptídeos podemos ter bilhões de combinações diferentes. Isso equivale mais ou menos a dizer: quantas palavras diferentes você pode inventar utilizando o alfabeto inteiro?

A sequência de aminoácidos representa apenas a chamada estrutura primária das proteínas. Um proteína pode ter ainda outros níveis estruturais: a estrutura secundária, diz respeito às relações espaciais entre os aminoácidos; a estrutura terciária refere-se a forma de dobramento tridimensional das proteínas, enquanto a estrutura quaternária está relacionada a junção de dois ou mais polipeptídeos para formar uma estrutura complexa multimérica. A figura 4 ilustra os níveis estruturais das proteínas.

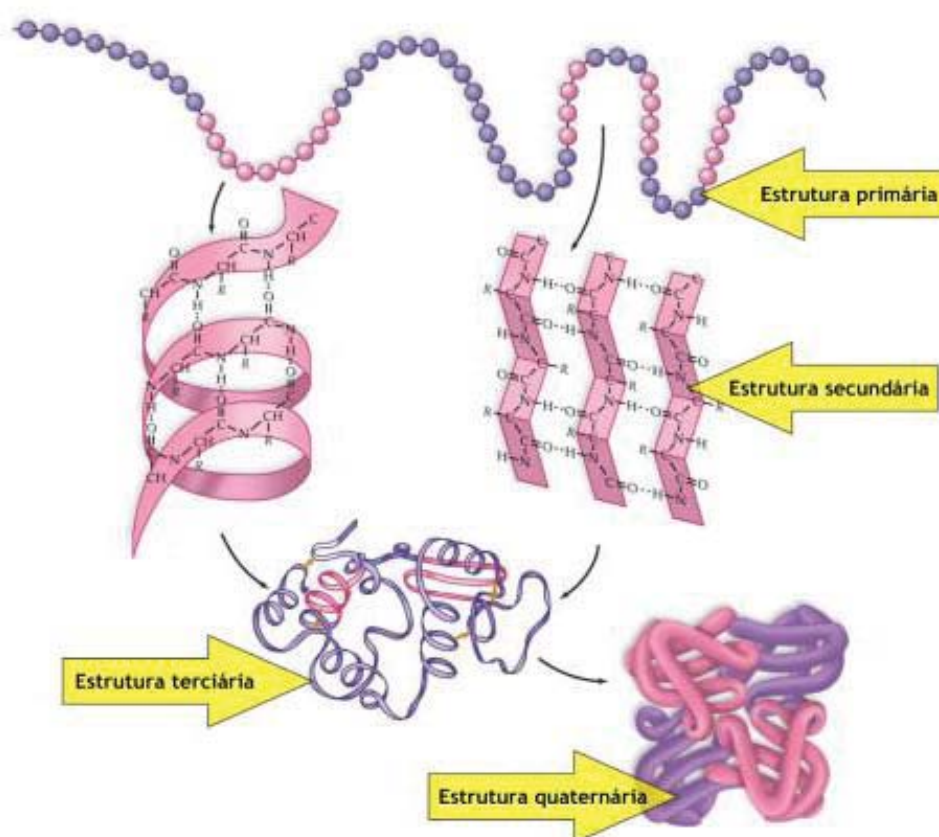


Figura 4- Níveis estruturais das proteínas.
(Fonte: <http://www.cientic.com>).

A estrutura primária de um polipeptídeo é determinada geneticamente durante o processo de tradução que veremos a diante nessa aula. A maioria das moléculas de polipeptídeos se dobrará espontaneamente em função das características bioquímicas estabelecidas em suas estruturas primárias, de tal modo que o pH, a temperatura, sais e outros compostos também podem mudar a estrutura proteica levando a desnaturação da proteína. Não é o nosso objetivos aqui nos aprofundar nessas questões estruturais das proteínas, mas caso você queira se aprofundar no tema, você pode utilizar o seguinte endereço da revista eletrônica do departamento de química da UFSC na internet: <http://www.qmc.ufsc.br/qmcweb/artigos/proteinas.html>.

O CÓDIGO GENÉTICO

A simples lógica nos diz que, se os pares de nucleotídeos são “letras” de um código, então a combinação das letras poderia formar “palavras” que representariam os diferentes aminoácidos. Desde o final da década de 1950 vários pesquisadores reconheceram que, apesar de estar claro que o material

genético é formado pelos ácidos nucleicos, existiria uma colinearidade entre DNA e proteínas (ou seja, de que as proteínas tivessem suas sequências de aminoácidos determinadas pelos genes) ainda era muito difícil decifrar como seria possível um sistema com 4 unidades básicas no DNA poderia decodificar 20 tipos diferentes de aminoácidos. Com a descoberta do RNA mensageiro intermediário, a pergunta passou a ser: como a sequência de 4 nucleotídeos do mRNA poderia especificar a sequência de aminoácidos de um polipeptídeo?

A descoberta do código genético foi uma tarefa árdua de dezenas de pesquisadores, iniciada na década de 1960. Uma das primeiras perguntas a serem respondidas seria a de quantos nucleotídeos seriam necessários no mRNA para decodificar um aminoácido, ou seja, quantos nucleotídeos teria um códon e que códons especificam quais aminoácidos?

Essas perguntas levaram a uma onda frenética de pesquisas, comparada a uma corrida, entre pesquisadores. Em 1966 grupos de pesquisa liderados por Marshall Nirenberg e pelo indiano Har Gobind Khorana decifraram, com outros pesquisadores dos EUA, da Inglaterra e da França, a série completa de "palavras" do código genético. Também foge ao nosso objetivo aqui detalhar todos os passos que levaram a decifração do código genético, mas caso você esteja interessado em maiores detalhes sobre esse assunto, navegue para o seguinte endereço: <http://cienciahoje.uol.com.br/colunas/por-dentro-das-celulas/vida-e-informacao>

AS CARACTERÍSTICAS DO CÓDIGO GENÉTICO

1. Cada códon no mRNA é formado por 3 nucleotídeos

Desde 1954 os cientistas especulavam que os códons deveriam conter um mínimo de três nucleotídeos, uma vez que cada posição do mRNA só pode ser ocupada por um nucleotídeo e considerando que temos apenas quatro nucleotídeos (A,U,C,G), teríamos apenas quatro códons para os 20 aminoácidos diferentes. Se o códon fosse uma combinação de dois nucleotídeos (por ex., AU, CG, etc.), teríamos $4^2=16$ códons possíveis, número insuficiente para codificar os 20 tipos de aminoácidos. Com três nucleotídeos por códon teríamos $4^3=64$ códons possíveis, número mais que suficiente para codificar os 20 aminoácidos diferentes. A expectativa teórica logo se confirmou quando em 1961 Francis Crick, usando mutações em bactérias, confirmou que cada códon é representado por uma trinca de nucleotídeos.

2. O código genético é redundante

Essa foi uma constatação óbvia logo que se confirmou o códon em trinca, uma vez que 64 combinações excedia o número de 20 aminoácidos, o que fortalecia a hipótese de que mais de um códon poderia ser utilizado para decodificar o mesmo aminoácido. Francis Crick em seus trabalhos sugeriu que o código gênico seria redundante. Pelo menos alguns dos ami-

noácidos deveriam ser especificados por duas ou mais trincas diferentes. Se apenas 20 trincas fossem usadas e sendo as outras 44 sem sentido por não codificarem nenhum aminoácido, então a maioria das mudanças na matriz de leitura deveria produzir palavras sem sentido para o processo de síntese de proteínas. Se fosse este o caso, então a supressão das mudanças de matriz de leitura do RNA mensageiro raramente, ou nunca, funcionaria. Entretanto, se todas as trincas, ou combinações de nucleotídeos, especificassem aminoácidos, então as palavras mudadas resultariam simplesmente na alteração de aminoácidos nas proteínas. Assim Crick percebeu que muitos aminoácidos devem ser codificados por mais de um códon, caracterizando assim a redundância do código genético. Apenas o triptofano e a metionina são codificados por um só códon. Os demais são especificados por dois, três ou até mesmo por seis códons, como é o caso de alguns aminoácidos, tal como a leucina. Códon que especifica mais de um aminoácido são ditos sinônimos, ou seja, são códigos diferentes que tem o mesmo significado.

3. O código genético não tem superposição

Cada nucleotídeo no mRNA pertence a apenas um códon, mas existem algumas raras exceções de superposição em microrganismos.

4. O código genético não tem pontuação

Não existem vírgulas ou outra forma de pontuação dentro das regiões codificantes nas moléculas de mRNA que forneçam informações específicas que diferenciem um códon de outro adjacente. Durante a tradução os códons são “lidos” sequencialmente. Isso faz com que mutações gênicas, como a adição ou deleção possam mudar a matriz de leitura do mRNA, podendo mudar completamente a sequência de aminoácidos da proteína ou mesmo determinar a formação de uma proteína truncada (parcial). Em função do código genético ser em trincas, mutações que deletam ou inserem 3 ou múltiplos de 3 nucleotídeos, geralmente geram danos apenas pontuais na proteína formada, enquanto uma única deleção de um nucleotídeo levará a completa mudança de matriz de leitura do ponto mutado em diante.

5. O código genético é ordenado

Essa informação implica em dizer que os códons que determinam o mesmo aminoácido ou aminoácidos com propriedades químicas semelhantes geralmente são muito parecidos, diferindo entre si geralmente por apenas um nucleotídeo. Muitas vezes o nucleotídeo diferente é o último da trinca, o que levou a formulação da hipótese de oscilação. Essa hipótese foi sugerida por Crick e diz que o terceiro nucleotídeo da trinca se liga durante o pareamento de bases de forma menos rígida e isso está relacionado tanto a redundância, quanto a ordenação, além de limitar a relação entre códons e tRNAs específicos.

6. O código genético é quase universal

Essa é uma característica muito importante e diz respeito a conservação do código genético, ou seja, o seu significado é o mesmo na maioria dos

seres vivos, salvo algumas poucas exceções no código das mitocôndrias, leveduras e em alguns microrganismos. Essa universalidade é um dos principais argumentos a favor da hipótese de uma única filogenia para os seres vivos, ou seja, todos somos parentes em maior ou menor grau, uma vez que todos os seres vivos compartilham o mesmo código genético.

7. O código genético possui códon de início e códons de finalização.

Toda tradução começa e termina com códons específicos de sinalização. O aminoácido iniciador no processo de tradução é a N-formilmetionina. Os códons finalizadores não decodificam aminoácidos e indicam o final do processo de tradução tanto em procariontes quanto em eucariontes. Uma das primeiras indicações da existência de códons finalizadores veio em 1965 do trabalho de Brennet com fago T4. Bennet analisou algumas mutações (m1-m6) em um único gene que controla a proteína do capsídeo do fago. Estes mutantes tinham duas coisas em comum. Primeiro, a proteína do capsídeo de cada mutante era uma cadeia polipeptídica mais curta que a do tipo selvagem. Segundo, a presença de uma mutação supressora (su) no cromossomo hospedeiro faria com que um fago desenvolvesse uma proteína de capsídeo do comprimento de cadeia normal (tipo selvagem), a despeito da presença da mutação m. Brenner examinou as extremidades das proteínas encurtadas e compassou-as com a proteína tipo selvagem, registrando para cada mutante o aminoácido seguinte que seria inserido para continuar a cadeia tipo selvagem. Estes aminoácidos para seis mutações eram glutamina, lisina, ácido glutâmico, tirosina, triptofano e serina. Não há um padrão imediatamente óbvio para estes resultados, mas Brenner deduziu brilhantemente que alguns códons para cada um destes aminoácidos são similares, pois cada um pode mutar para o códon UAG por uma única mudança em um par de nucleotídeos do DNA. Ele postulou, portanto, que UAG é o códon finalizador (de término), um sinal para o mecanismo traducional de que a proteína agora está completa. UGA foi o primeiro códon finalizador a ser decifrado. Os códons UAG e UAA também são códons finalizadores e, em geral, são chamados de códons sem sentido, porque não determinam nenhum aminoácido.

O CÓDIGO COMPLETO

A figura a seguir mostra a relação dos 64 codons aos seus respectivos aminoácidos ou sinais de término.

Primeira base ↓	2a. base				Terceira base ↓
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr STOP STOP	Cys Cys STOP Trp	U C A G
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	U C A G
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	U C A G
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	U C A G

Figura 5- Código genético
(Fonte: http://www.ufpe.br/biolmol/Genetica-Medicina/sintese_proteica.htm).

O RNA TRANSPORTADOR (TRNA)

Os tRNA's são formados por sequências pequenas, com 70 a 90 nucleotídeos. Existe de um a quatro moléculas de tRNA para cada um dos aminoácidos e, como o nome sugere, o RNA transportador é o responsável direto pelo transporte de aminoácidos para a síntese proteica. A sequência completa de nucleotídeos do tRNA de uma espécie de levedura foi publicada ainda em 1965. Isso foi possível em função do pequeno tamanho da molécula, quando comparado aos outros polímeros de ácidos nucleicos. As moléculas de tRNA precisam atender a três características fundamentais: 1. possuir uma região denominada anticódon para se parear ao códon específico do mRNA; 2. possuir um sítio de ligação para a enzima aminoacil-tRNA sintetase correta para poder ser ativado pelo aminoácido correto e; 3. cumprir sua função de adaptador, ligando-se aos sítios apropriados no ribossomo.

O tRNA RECONHECE O CÓDON

É o RNA Transportador ou seria o próprio aminoácido que reconheceria o mRNA que codifica um aminoácido? Um experimento muito convincente respondeu a esta pergunta. No experimento, um aminoacil- tRNA (AA-tRNA), o cisteinil- tRNA (tRNA^{Cis}, o tRNA específico para cisteína) “carregado” com cisteína foi tratado com hidreto de níquel, que converteu a cisteína (enquanto ainda ligada ao tRNA^{Cis}) em outro aminoácido, a alanina, sem afetar o tRNA: Cisteína-tRNA^{Cis}-hidreto de níquel alanina-tRNA^{Cis}.

A proteína sintetizada com esta espécie híbrida sempre tinha alanina onde esperávamos cisteína. Assim, o experimento demonstrou que os aminoácidos não reconhecem o códon. Eles são inseridos na posição adequada porque os tRNA funcionam como “adaptadores” que conhecem os códons de mRNA e inserem seus aminoácidos apropriadamente. Esperaríamos portanto, encontrar algum sítio no tRNA que reconhecesse o código do mRNA por pareamento complementar de bases. Esse sítio é denominado anticódon. A ligação do anticódon do tRNA ao códon do mRNA segue as regras da ligação complementar e antiparalela, ou seja, o códon do mRNA é lido de 5' para 3' por um anticódon pareado em orientação invertida (3'-5'). O mRNA, portanto, especifica a sequência de aminoácidos agindo por intermediação do tRNA.

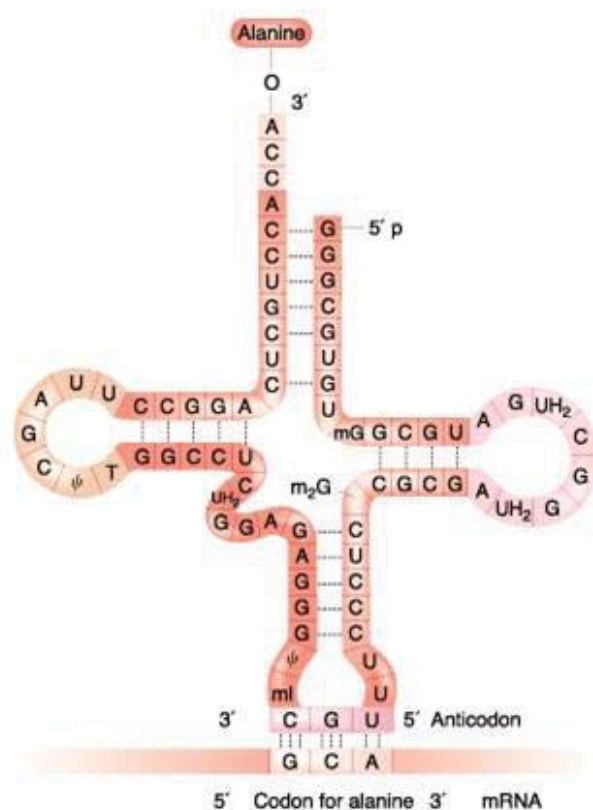


Figura 6- Ajuste entre um códon do mRNA e o anticódon do tRNA

A LIGAÇÃO DO AMINOÁCIDO AO tRNA

Para que seja possível a ocorrência da tradução, os ribossomos precisam receber os aminoácidos específicos carregados pelo RNA transportador (ou RNA de transferência). A relação entre o códon do mRNA e o anticódon do tRNA mediada pelo ribossomo é uma etapa fundamental da tradução. O tRNA pode estar sob duas formas, descarregado, ou seja, sem estar ligado ao seu aminoácido específico ou sob a forma carregada, pronto para participar do processo de tradução. Para o tRNA sair do estado descarregado para o estado carregado, é necessário que a ligação com o aminoácido seja catalisada por uma enzima específica denominada Aminoacil tRNA Sintetase. Uma célula normal tem em média de 30 a 50 moléculas diferentes de tRNA. Apesar de cada tRNA poder se associar a apenas um dos 20 tipos de aminoácido, todo tRNA apresenta na sua extremidade 3' a sequência CCA de nucleotídeos, sendo que a ligação do grupo carboxila do aminoácido se dará com a extremidade 3' do tRNA no grupo hidroxila do nucleotídeo Adenina. Essa ligação será catalisada por uma dos 20 tipos de Aminoacil tRNA Sintetase presentes na célula, cada uma específica para um determinado aminoácido e para os tRNAs que decodificam esse mesmo aminoácido (Figura 7).

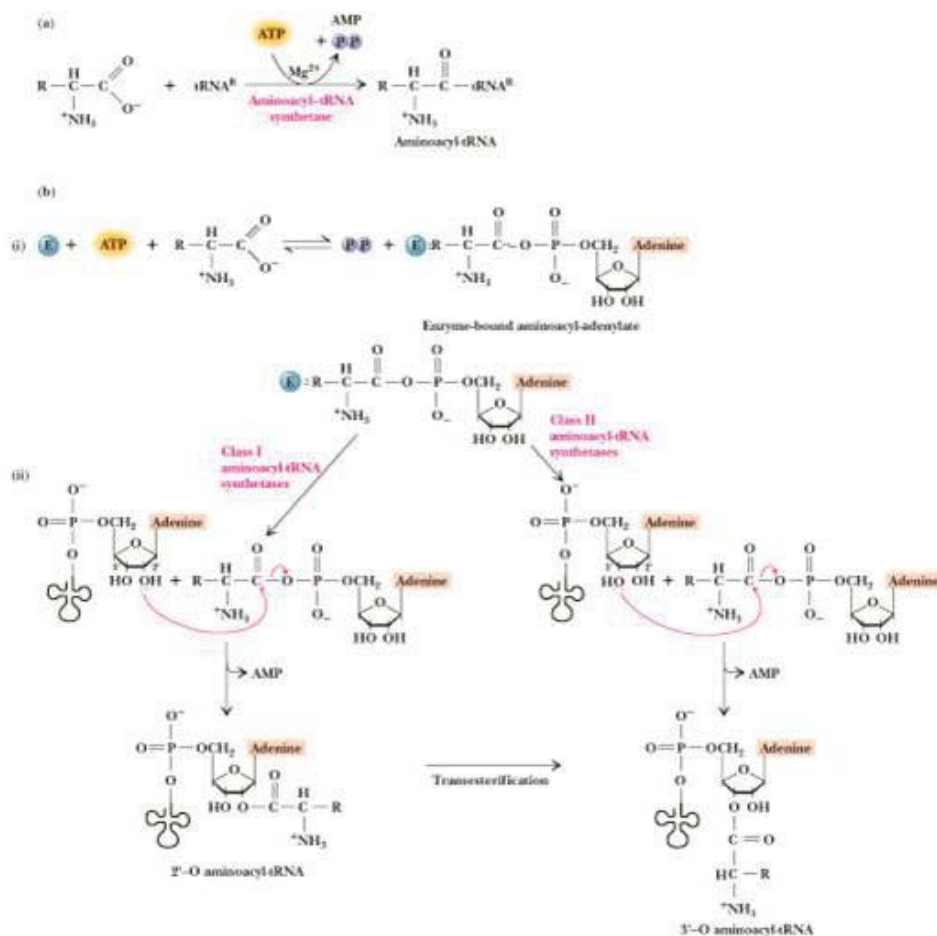


Figura 7 – Ligação do tRNA ao aminoácido numa reação catalisada pela enzima Aminoacil tRNA sintetase.

RIBOSSOMOS

Os ribossomos são estruturas complexas encontradas geralmente associadas às membranas internas celulares formadas na proporção aproximada de 50% de RNA ribossomal e 50% proteínas. Os ribossomos durante o processo de tradução do mRNA possuem duas subunidades de tamanhos diferentes, chamadas subunidade maior subunidade menor, ligadas entre, mas que se dissociam ao final do processo de tradução. Esta organização básica é comum entre procariontes e eucariontes, entretanto, as moléculas de rRNA e proteínas significativamente diferentes, o que possibilita diferenciar os ribossomos dos dois grupos. O RNA ribossomal é produzido a partir da transcrição do DNA; nos eucariontes esse processo ocorre no nucléolo, que é uma região especializada do núcleo para a produção de moléculas de rRNA. Essas moléculas são produzidas na forma de precursores bem maiores que, de forma parecida com o que o ocorre com o mRNA, são processadas em rRNA que ainda sofrem metilações, processo que parece proteger o rRNA da degradação pelas ribonucleases no citoplasma. Os genes que decodificam o rRNA geralmente estão presentes em muitas cópias nos genomas de todos os organismos estudados até hoje. Essa redundância é importante em função da grande quantidade de ribossomos nas células.

Os ribossomos presentes em células procarióticas possuem uma subunidade maior com coeficiente de sedimentação em gradiente de densidade de 50S (Svedberg) e outra menor com 30S. A estrutura completa, com o arranjo das duas subunidades nos procariontes apresenta coeficiente de sedimentação 70S. Nos eucariontes, a subunidade maior tem coeficiente 60S e a menor 40S, formando uma estrutura de 80S quando as duas partes encontram-se associadas. A figura a seguir mostra em detalhes os componentes que formam os ribossomos de células procarióticas e eucarióticas.

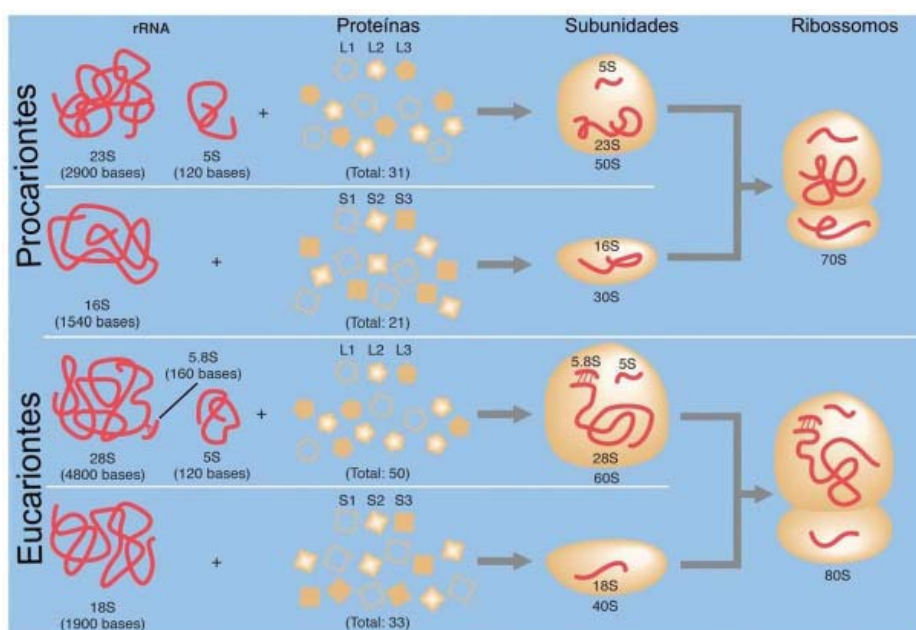


Figura 8 – Ligação do tRNA ao aminoácido numa reação catalisada pela enzima Aminoacil tRNA sintetase.

Como pode ser observado na figura seguinte, os ribossomos possuem três importantes sítios de ligação. O sítio A, ou sítio aminoacil, liga o tRNA que chega carregado com um aminoácido (Aminoacil-tRNA), enquanto o sítio P ou sítio peptidil, liga o tRNA que está associado à cadeia crescente de aminoácidos. O sítio E, ou sítio de saída liga-se ao tRNA descarregado, que parte.

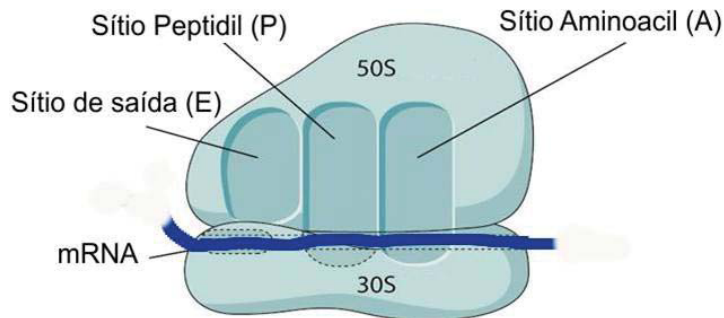


Figura 9- Sítios ribossômicos

TRADUÇÃO

Diversos componentes são requeridos para a síntese de proteínas mediada pelos ribossomos. Estes incluem todos os aminoácidos, o mRNA a ser traduzido, os tRNA, ribossomos, moléculas fornecedoras de energia e fatores proteicos necessários à iniciação, alongamento e término da cadeia polipeptídica. A tradução é o processo pelo qual o mRNA fornece um molde para a síntese de um polipeptídeo.

Podemos separar didaticamente o processo de tradução de proteínas em três etapas distintas. Iniciação, alongamento e término. Examinemos cada uma destas etapas em detalhes, usando os procariontes como exemplo.

INICIAÇÃO

Além do mRNA, dos ribossomos e das moléculas específicas de tRNA, o processo requer a participação de vários fatores, chamados de fatores de iniciação IF1, IF2 e IF3. em *E. coli* e na maior parte dos outros organismos procariontes, o primeiro aminoácido em qualquer novo polipeptídeo sintetizado é a N-formilmetionina. Ele é inserido por um tRNA iniciador chamado de tRNA^{fMet}. Este tRNA iniciador tem o anticódon normal de metionina, mas insere N-formilmetionina ao invés de metionina (Em eucariontes o aminoácido iniciador é a metionina). Em *E. coli*, AUG e GUG, e em raras ocasiões UUG, servem como códon iniciadores. Quando uma destas trinca esta presente na posição iniciadora, ela é reconhecida pelo N-formilMet-tRNA, e a metionina aparece como o primeiro aminoácido da cadeia.

SÍTIO DE LIGAÇÃO DO RIBOSSOMO

Como o códon correto de iniciação é selecionado dentre os códons AUG e GUG em uma molécula de mRNA? John Shine e Lynn Dalgarno foram os primeiros a observar que os verdadeiros códons de iniciação eram precedidos da sequência que se parecia bem como a ponta 3' do rRNA 16s S presente na subunidade menor do ribossomo. Essa sequência de ajuste inicial do ribossomo ao primeiro códon é denominada Shine-Dalgarno em homenagem aos dois pesquisadores.

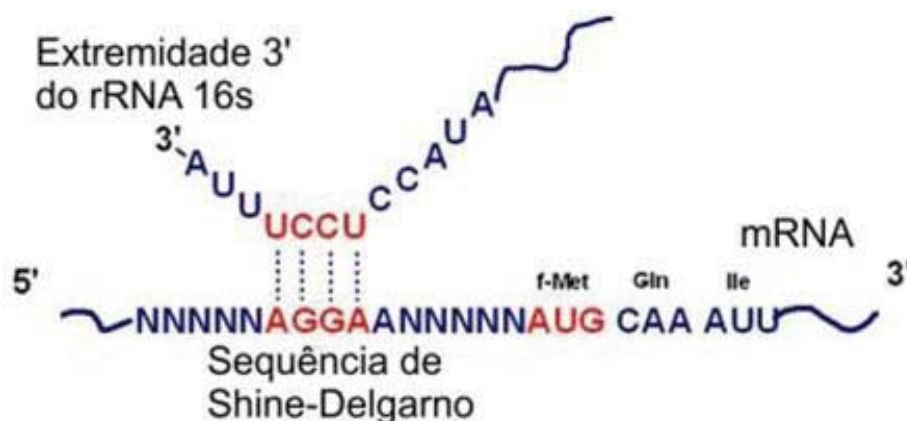


Figura 10 – Ajuste inicial do mRNA à subunidade menor do ribossomo através da sequência de Shine-Dalgarno (shine-dalgarno.jpg)

1. A primeira etapa da iniciação é a ligação do mRNA à subunidade 30S. A ligação é estimulada pelo fator de iniciação IF3. Quando não estão participando da síntese de proteínas, as subunidades ribossomais existem sob a forma livre. Elas se juntam em ribossomos completos como resultado do processo de tradução.
2. O fator de iniciação IF2 liga-se a GTP e ao fator de iniciação fMet-tRNA ao complexo de iniciação, levando o fMet-tRNA para o sítio P (peptidil) do ribossomo.
3. Uma proteína ribossomal quebra o GTP ligado a IF2, ajudando a ativar a montagem das duas subunidades ribossomais. Neste estágio, os fatores IF2 e IF3 são liberados.

ALONGAMENTO

As etapas do alongamento são auxiliadas por três fatores protéicos: EF-TU, EF-TS e EF-G, as etapas são as seguintes:

1. O fator do alongamento EF-TU serve de mediador da entrada do aminoacil-tRNA no sítio A. Para isto, o EF-TU-GTP ativado se liga ao tRNA. Em seguida, a hidrólise de GTP do complexo para GDP ajuda a ativar a ligação do aminoacil-tRNA ao sítio A, quando EF-TU é liberado, deixando o novo tRNA no sítio A.

2. O fator de alongamento EF-Ts é o mediador da liberação de EF-Tu-GDP do ribossomo e a regeneração de EF-Tu-GTP.

3. Na etapa de translocação, a cadeia polipeptídica do peptidil-tRNA é transferida para o aminoacil-tRNA na sítio A, em uma reação catalisada pela enzima peptidiltransferase. O ribossomo então se move um códon mais adiante ao longo do mRNA (na verdade é o mRNA que se move pelo ribossomo que geralmente está ancorado a alguma membrana), indo no sentido 5'—3'. Esta etapa é medida pelo fator de alongamento EF-G e é ativada pela quebra de um GTP em GDP. Esta ação libera o tRNA descarregado do sítio P e transfere o peptidil-tRNA recém-formado do Sítio A para o sítio P, deixando o sítio P livre para a ligação do novo tRNA carregado com outro aminoácido. Essa etapa se repete sucessivamente, envolvendo a formação da ligação peptídica pela enzima peptidil transferase e a liberação do tRNA do sítio A para o sítio P, até que o sítio a seja ocupado por uma trinca que determine um sinal de término.

TÉRMINO

Na discussão inicial do código genético, descrevemos os três códons de término da cadeia UAG, AUU ou UGA. Curiosamente estas três trinças não são reconhecidas por um tRNA, mais por fatores proteicos, chamados de fatores de liberação, que são abreviados por RF1 e RF2. O RF1 reconhece as trinças UAA e UAG, e o RF2 reconhece UAA e o UGA. Um terceiro fator RF3, também ajuda a catalisar o término da cadeia. Quando o peptidil-tRNA esta no sítio P, os fatores de liberação, em resposta aos códons de término de cadeia, ligam-se ao sítio A. O polipeptídio é então liberado do sítio P, e os ribossomos se dissociam em duas subunidades, em uma reação ativada pela hidrólise de uma molécula de GTP. As etapas da tradução podem ser observadas na figura a seguir. No entanto, paara você entender o processo de tradução com maior facilidade, sugerimos que você procure algumas animações que podem ser encontradas facilmente na internet. Uma dessas animações pode observada seguindo a url: http://www.brookscole.com/chemistry_d/templates/student_resources/shared_resources/animations/

Quando entrar na página, escolha a guia *Protein Synthesis Animation and Exercise*.

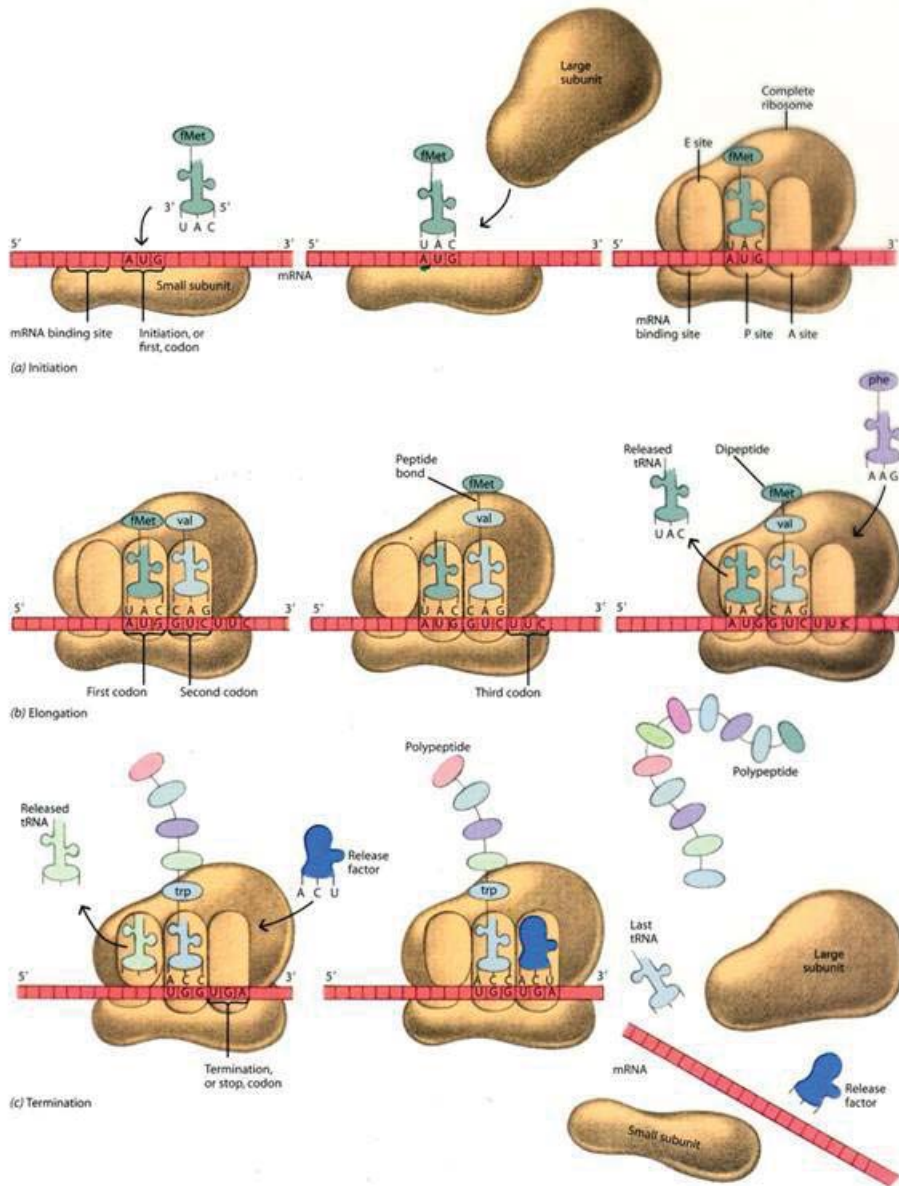



Figura 11- Etapas do processo de tradução

CONCLUSÃO

O código genético explica como quatro nucleotídeos controlam a informação para determinar a sequência de aminoácidos no processo de formação das proteínas. Existe uma colinearidade entre genes e proteínas e a tradução é a efetivação dessa relação, quando a informação genética levada pelo RNA mensageiro é decodificada na forma de um polipeptídeo, ou seja, a ligação entre genótipo e fenótipo é uma proteína: a maioria dos genes afeta o fenótipo codificando proteínas. A corrida científica iniciada na década de 1950 levou a total decifração do código genético, ao conhecimento de suas propriedades e ao reconhecimento dos fatores envolvidos no processo de tradução. Nessa aula foi possível observar o papel desempenhado pelos ribossomos, pelo mRNA, tRNA e rRNA, suas características e como essas unidades estão envolvidas com a produção de proteínas. Porém, uma importante propriedade do código genético, sua universalidade, deve ser lembrada. Essa propriedade gera um importante registro do elo que liga todos os seres vivos e nos remete a uma origem ancestral comum, uma vez que não é por acaso que compartilhamos um mesmo sistema, sendo o código genético algo tão específico, deixando claro que pertencemos todos, das bactérias às plantas e animais, à mesma árvore da vida.

RESUMO



O código genético e a tradução mostram como a informação genética armazenada no RNA mensageiro que foi transcrito pelo DNA, pode determinar a sequência de aminoácidos de uma proteína e participar na formação do fenótipo de um organismo. Cerca de 15% do peso do conteúdo celular é formado por proteínas, que por sua vez, desempenham funções vitais para os seres vivos. A unidade formadora das proteínas é o aminoácido, sua estrutura química é formada por um carbono assimétrico, um grupo carboxila, um grupo amino, um hidreto e um grupo lateral R, que varia de aminoácido para aminoácido, conferindo a eles diferentes propriedades bioquímicas. As sequências de aminoácidos ligadas covalentemente são denominadas polipeptídeos. Essas estruturas são formadas por até 20 tipos diferentes de aminoácidos e possuem uma enorme diversidade nos seres vivos. O código genético é o modo pelo qual a informação genética é armazenada na sequência de nucleotídeos de um gene. As características do código genético podem ser resumidas em algumas propriedades: o código genético é formado por trincas de nucleotídeos no mRNA, ou seja, 3 nucleotídeos decodificam um aminoácido específico; é redundante porque mais de um códon pode especificar o mesmo aminoácido e a relação entre o códon e o aminoácido se dá pelo tRNA que carrega um aminoácido específico adequado ao seu anticódon; o código genético é quase universal,

ou seja, serve para todos os seres vivos, com exceção de alguns códons; não é sobreposto, ou seja, possui apenas uma matriz de leitura que é estabelecida pelo códon de iniciação, que geralmente recebe a n-formil metionina em bactérias (ou a metionina em eucariontes). O processo de tradução compreende as fases de início, alongamento e término e cada mRNA pode ser simultaneamente traduzido por vários ribossomos e muitas proteínas ainda não estão prontas ao final da tradução, existindo a possibilidade de que sejam modificadas por mecanismos pós-traducionais.

ATIVIDADES



1. Baseando-se na lista de códons e aminoácidos abaixo, quais das seguintes afirmações são corretas?

AGU = serina AGC = serina

AAU = asparagina AAC = asparagina

AUG = metionina AUA = isoleucina

- o código genético é degenerado
- a alteração de um único nucleotídeo no DNA que dirige a síntese destes códons poderia levar à substituição de uma serina por uma asparagina no polipeptídeo.
- a alteração de um único nucleotídeo no DNA que dirige a síntese destes códons necessariamente levaria à substituição de um aminoácido no polipeptídeo codificado.
- um tRNA com o anticódon ACU se ligaria a um ribossomo na presença de um destes códons.

2. Responda:

- Em procariotos, a maioria das cadeias polipeptídicas são iniciadas com o aminoácido _____, cujo códon é _____.
- Num sistema de síntese de proteínas *in vitro*, que permita o início e término da síntese em qualquer sequência de RNA, que peptídeo seria produzido pelo poli-ribonucleotídeo 5'-UUUGUUUUUGUU-3'? Indique qual o aminoácido N-terminal e o C-terminal do polipeptídeo obtido.
- O códon AUG funciona tanto para iniciar uma cadeia polipeptídica quanto para dirigir a incorporação de uma metionina em posições internas de uma proteína. Quais os mecanismos de seleção do códon AUG para a iniciação da tradução em procariotos?

3. O antibiótico Cloranfenicol se liga ao ribossomo 50S e inibe a atividade da peptidil-transferase, enquanto o Ácido fusídico se liga ao fator de alongação G (EF-G) e inibe a liberação de EF-G do complexo EF-G/GDP; as Quinolonas se ligam à subunidade A da DNA girase (topoisomerase) e impede o superenrolamento do DNA, impedindo assim a síntese de DNA. Que efeito (s) você esperaria em um tratamento anti-bacteriano, usando cada um destes antibióticos?



AUTOAVALIAÇÃO

Após estudar esta aula, consigo:

Explicar

1. Como algumas aminoacil-tRNA sintetases podem atingir elevado grau de precisão nas reações, mesmo sem ter um mecanismo hidrolítico de revisão?
2. Explicar porque as moléculas de tRNA devem ter, ao mesmo tempo, características estruturais comuns aos outros RNAs e particulares?



PRÓXIMA AULA

Na próxima aula compreenderemos os mecanismos geradores de mutações no material genético e suas conseqüências

REFERÊNCIAS

GRIFFITHS AJF, MILLER JH, SUZUKI DT, LEWONTIN RC, GELBART WM. 2009. Introdução à Genética. 8^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 794p.

PIERCE BA. 2004. Genética: um enfoque conceitual. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 758p.

SNUSTAD DP, SIMMONS MJ. 2008. Fundamentos de Genética. 4^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 903p.