



# DNA

## DNA

Capítulo 3 .....	2
A história do DNA.....	2

# A HISTÓRIA DO DNA

---

## Capítulo 3

### A história do DNA

O mosteiro de Brunn (atual Brno na República Tcheca) se destacava pela forma conservadora tão comum da Igreja Católica do século 19. Os monges agostinianos desfrutavam de uma vida quase contemplativa no mosteiro e notabilizavam também por estudos da natureza, sem obviamente se descuidar dos conceitos espirituais. No ano de 1843, um jovem camponês que passou a infância e adolescência com dificuldades típicas das famílias pobres, se sentiu atraído pelo sacerdócio. Havia completado 21 anos e, apesar de todas as barreiras que enfrentou, conseguiu se alfabetizar de forma autodidata. Tinha conhecimentos básicos de matemática e de história natural. Seu nome era Gregório Mendell. A responsabilidade destinada ao noviço foi a de cuidar dos jardins e da horta do mosteiro, um serviço que exigia doze a quatorze horas de trabalho diário.

Os jardins eram o cartão de visita do mosteiro, admirados pela população e visitantes da cidade de Brunn, e a horta fornecia os alimentos básicos para os pratos dos vinte e três monges, incluindo alguns noviços e o abade. Mendell tinha uma característica que o diferenciava de todos os outros monges – era extremamente metódico e organizado, portanto o seu trabalho nos jardins e na horta destacava-se a cada dia.

Somado a essas qualidades, as observações aguçadas de Mendell induziram-no a misturar sementes de diferentes hibiscos, os que produziam flores com cor vermelha com outros que tinham flores de cor branca. Após a germinação dessas sementes, ele as plantou em quatro quadrados com  $2m^2$  cada um, nos jardins da parte interna do mosteiro, pelo fato de ser mais protegido e de fácil acesso para suas observações. Completado o tempo de floração, as análises das flores produzidas pelos hibiscos revelaram uma situação inesperada e que ocorreu de forma similar nos quatro canteiros quadrados. Apesar de ter misturado sementes de hibiscos diferentes, uns com flores vermelhas e outros com flores brancas, surgiu um terceiro tipo de hibiscos com flores de tonalidades mistas, entremeadas de cores vermelhas e brancas conjuntamente. Esse fato chamou a atenção de Mendell, o qual supôs que havia ocorrido uma transmissão de herança biológica das características do hibisco.

Sua habilidade para explicar e comprovar seus primeiros experimentos fez com que o abade do mosteiro o enviasse para estudar ciências e matemática na Universidade de Viena. Após quatro anos de estudos acadêmicos intensos, Mendell interessou-se por botânica, porém com aplicações de modelos estatísticos para provar a transmissão de características individuais das plantas. Em 1865, já havia resumido suas descobertas em duas “leis” (ou regras) que se tornaram o fundamento da hereditariedade, aplicáveis também aos seres humanos. A primeira lei dizia que, por meio das células sexuais, as características eram transmitidas como unidades separadas e distintas – **que mais tarde seriam identificadas como as diferentes moléculas de DNA que compõem os nossos diversos genes** – de uma geração para a seguinte. Essa lei foi chamada de princípio da segregação ou das origens diferentes. A segunda lei de Mendell, chamada de princípio da distribuição independente, declarava que as características são herdadas independentemente umas das outras. Mendell então provou que existem duas unidades biológicas – **mais tarde denominadas por genes** – para cada característica, um herdado do pai e outro da mãe, que podem ser dominantes ou recessivos (esses não se manifestam). Concluiu que uma característica recessiva fica “escondida” (exemplo atual: talassemia menor que não causa doença), a não ser quando se juntam dois genes recessivos, um proveniente do pai e outro da mãe (exemplo atual: talassemia maior que causa doença grave).

Esse trabalho sobre herança biológica estava recheado com cálculos estatísticos e ao ser apresentado na Sociedade de História Natural de Brunn não teve a simpatia e nem o interesse dos naturalistas da época. A sorte foi que Mendell publicou seus resultados na revista científica daquela Sociedade de História Natural. Também enviou uma cópia do seu trabalho científico para Karl von Nageli, um conhecido botânico suíço da Universidade de Munique. A matemática do trabalho de Mendell não foi entendida por Nageli, que descartou a experiência sobre a hereditariedade, classificando-a como interessante, mas sem importância. Mendell sofreu o impacto da indiferença dos naturalistas e dedicou-se aos afazeres do mosteiro, uma vez que se tornara abade. Morreu em 1884, esquecido e solitário. Somente em 1900, três botânicos, trabalhando independentemente, descobriram suas experiências e as publicaram como doutrina fundamental ao estudo da genética.

Algumas situações que hoje sabemos terem ocorrido na mesma época não foram percebidas pelos cientistas daquele período. A apresentação de Mendell, na Sociedade de História Natural de Brunn, ocorreu em 1866 e três anos depois, em 1869, um fato muito interessante aconteceu num castelo da cidade de Tubingen – conhecida cidade universitária da Alemanha. O médico Felix Hoppe-Seyler, que morava no castelo, era um pesquisador de grande prestígio na universidade de Tubingen e havia descrito, com bases científicas e de forma bem elaborada, o processo da oxigenação do sangue. Sua dedicação à pesquisa científica era de

tal ordem que, além do laboratório do hospital em que trabalhava, ele mantinha outro particular em seu próprio castelo para dar continuidade aos seus experimentos.

Por essa época, Felix estava muito interessado em saber qual era a composição do pus que se formava em feridas. Muitas pessoas padeciam ou morriam por infecções induzidas por acidentes causadores de perfurações e dilacerações muito comuns naquele período, em razão dos tipos de trabalho, além dos feridos de guerras e revoluções. Assim, essas pessoas eram transportadas para o hospital de Tübingen para cirurgias e suturas. Por essa razão ele convidou um jovem bioquímico suíço, recém graduado, desempregado, mas que havia publicado um trabalho científico sobre os glóbulos brancos relacionados com infecções. Johann Friedrich Miescher, o jovem bioquímico, deixou a Suíça e foi trabalhar no laboratório do castelo de Felix com o objetivo de identificar os componentes do pus das bandagens cirúrgicas dos pacientes do hospital de Tübingen. Após ter identificado bactérias e glóbulos brancos como elementos básicos do pus, ele isolou os glóbulos brancos e do núcleo deles extraiu uma substância extremamente resistente a degradações químicas. Essa substância recebeu o nome de nucleína e, por ser ligeiramente ácida, passou a ser denominada por ácido nucléico.

O jovem bioquímico Friedrich Miescher era extremamente dedicado ao estudo do ácido nucléico e essa qualidade foi premiada com aumento de seu salário e a sua contratação como chefe do laboratório. Alguns anos depois, descobriu que o ácido nucleico continha açúcares e fosfatos envolvendo sua estrutura principal. As análises dos açúcares revelaram que haviam dois tipos de ácidos nucleicos, os que continham o açúcar ribose e os que continham outro tipo de açúcar, conhecido por desoxirribose. Por essa razão, o primeiro foi denominado de ácido ribonucleico (RNA) e o segundo de ácido desoxirribonucleico (DNA).

Em 1880, onze anos depois da descoberta dos ácidos nucleicos DNA e RNA, o médico e bioquímico alemão Albrecht Kossell, da Universidade de Estrasburgo, demonstrou que os ácidos nucleicos eram formados por quatro compostos químicos que continham muitos átomos de carbono, além de nitrogênio, hidrogênio e oxigênio. Esses compostos foram, por isso, denominados de **bases nitrogenadas** e identificados por Adenina, Citosina, Guanina e Timina. Por essa descoberta, Albrecht Kossell recebeu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 1910.

O início dos anos 50 se destacou pela reconstrução dos estragos materiais em centenas de cidades europeias, atingidas por bombardeios ocorridos na Segunda Guerra Mundial (1939-1945). E mais ainda, na recomposição dos sentimentos de perdas de milhões de vidas, bem como dos distúrbios psicológicos que acompanham todas as tragédias, notadamente as de grandes proporções. Por essa razão, é certo que os anos 50 motivaram gradualmente a mudança em que a esperança de um mundo novo e mais alegre esteve muito presente. Surgem

estereótipos de atores e atrizes de Hollywood e o início de rebelião comportamental da juventude em nível mundial. A espiritualidade e as religiões passaram a ser contestadas em seus dogmas. E foi justamente nesse início dos anos 50 que duas pesquisas científicas determinaram o rumo atual da biologia moderna. O primeiro impacto ocorreu em 1952, quando o DNA se consagrou como a molécula que detinha o código da vida, e o segundo aconteceu em 1953, quando se desvendou a estrutura do DNA.

Em 1952, os cientistas Alfred Hershei e Marta Chase usaram da criatividade para demonstrar que o DNA era transmitido da célula mãe para as células filhas. Para provar essa hipótese, colocaram fósforo radioativo em culturas de bactérias. Já se sabia que o fósforo radioativo era um átomo passível de atravessar membrana de células e parede celular de bactérias. Os pesquisadores haviam feito experimentos com DNA isolados e observaram que o fósforo radioativo se ligava quimicamente à porção final do DNA. Pelo fato de qualquer bactéria ter a molécula de DNA “flutuando” livre em seu interior, naturalmente qualquer fósforo radioativo que penetrasse na bactéria se ligaria ao DNA. Em situação favorável “in vivo” ou “in vitro”, as bactérias se reproduzem em questão de minutos. O início dessa reprodução ocorre com o DNA se auto-copiando, fato que duplica a molécula original do DNA. A partir do momento em que o DNA se torna duplicado, a bactéria mãe se divide para dar origem a duas bactérias filhas. O experimento realizado pelos dois cientistas, utilizando cultura de bactérias “in vitro”, permitiu que fosse “seguida a pista” do fósforo radioativo por várias gerações de bactérias e esse fato confirmou que o DNA era responsável pela hereditariedade e pelas características individuais de cada bactéria. Essa constatação, cientificamente elegante, permitiu concluir que o DNA continha o código genético ou o “código da vida”.

Cambridge, 7 de março de 1953 – final de tarde, no pub Eagle, normalmente o mais movimentado da cidade universitária. Uma algazarra incomum, provocada por dois jovens pesquisadores, James Watson e Francis Crick, estava ultrapassando os limites da porta de entrada do bar, uma vez que estavam anunciando em voz alta que haviam descoberto o segredo da vida. A algazarra tinha um motivo: ambos com a ajuda de Maurice Wilkins e com a “colaboração relutante” da também jovem cientista Rosalind Franklin haviam estabelecido o modelo da estrutura do DNA, a famosa dupla hélice que hoje é um ícone.

Até então muitos pesquisadores tinham projetos que propunham a estrutura do DNA, porém ao tentarem fazer o modelo tri-dimensional, as bases nitrogenadas não se “encaixavam”. Por volta de 1952, uma química chamada Rosalind Franklin, da Universidade de Londres, especializada em difração de Raio-X, conseguiu, por meio da técnica de Cristalografia, cristalizar o DNA para submetê-lo à difração de Raio-X. Seus resultados mostraram que o DNA

difracionado tinha uma disposição diferente de outras proteínas que se conheciam na época, e a imagem radiográfica foi fotografada para ser publicada em revista científica.

Durante um congresso científico em Londres, o colega de pesquisa de Rosalind, Maurice Wilkins, encontrou-se com James Watson, um biólogo americano que estava fazendo o pós-doutorado em Cambridge sob orientação do bioquímico e físico Francis Crick. Nesse encontro, Wilkins mostrou a Watson uma cópia da foto do DNA, submetido à difração do Raio-X e obtida por Rosalind Franklin. Watson, ao ver a foto com o DNA em disposição de “mola de colchão”, ficou pálido, sem palavras e com a boca seca. Naquele momento, ao observar a figura da foto, ele desvendou o segredo que poderia explicar a estrutura tridimensional do DNA. Despediu-se rapidamente de Wilkins e tomou o primeiro trem para Cambridge. A curta viagem de 60 minutos entre Londres e Cambridge pareceu uma eternidade. Ao chegar em seu laboratório, chamou o orientador Francis Crick para contar os detalhes do DNA da foto. Freneticamente começaram a montar no chão do laboratório, usando as figuras recortadas em cartão de Adenina, Guanina, Timina e Citosina, além do açúcar desoxirribose, e fosfato. Em pouco mais de três dias a representação tri-dimensional do DNA foi montada num modelo aramado, conhecido em todo o mundo científico e que atualmente encontra-se exposto no Museu de Ciências de Londres. Rosalind Franklin ficou muito brava ao saber que Francis Wilkins tinha mostrado a foto da difração do DNA a James Watson e ficou mais possessa, quando soube que Watson e Crick haviam criado o modelo tri-dimensional do DNA – afinal ela também estava pesquisando a forma da estrutura do DNA.

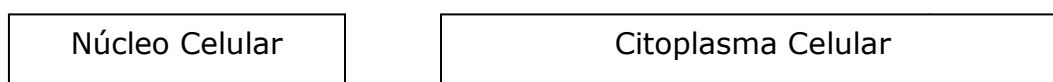
Em 25 de abril de 1953 o trabalho saiu publicado na revista científica “Nature” com o título **Molecular Structure of Nucleic Acid** e que começava da seguinte forma: “Nós desejamos sugerir uma estrutura para o sal do ácido desoxirribonucleico (DNA)...”. No corpo do trabalho, Watson e Crick ressaltaram a participação ideológica de Maurice Walkins e de Rosalind Franklin. Em 1962, quase dez anos depois da publicação da estrutura do DNA, Watson, Crick e Walkins foram agraciados com o Prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia; Rosalind Franklin havia falecido três anos antes.

Realmente os anos 50 foram pródigos para a biologia pois, desde o início daquela década, uma nova tecnologia começava a despontar notadamente no estudo das células, mostrando estruturas celulares desconhecidas – tratava-se da microscopia eletrônica plana. No final dos anos 50, com a tecnologia dessa microscopia cada vez mais refinada, alguns pesquisadores descreveram a existência de organelas arredondadas das quais saíam filetes em “forma de rosário” de diferentes tamanhos. No início dos anos 60, já se sabia que as organelas arredondadas eram o que hoje chamamos de ribossomos e os filetes em “forma de rosário” eram cadeias de aminoácidos de diferentes proteínas. Dessa forma, os cientistas da época concluíram

que era nos ribossomos que se formavam as proteínas. Mas a grande questão que existia era qual a relação entre DNA, que contém as bases nitrogenadas, formadoras dos aminoácidos que compõem as proteínas, e os ribossomos que liberam as proteínas. Havia, portanto uma lacuna entre DNA e ribossomos que precisava ser explicada.

Num acanhado laboratório do Instituto Pasteur de Paris, dois pesquisadores franceses, em início de carreira na área de biologia celular sofriam com a falta de verbas para suas pesquisas. Nessa época os microbiologistas dominavam a administração e os melhores laboratórios desse instituto. Mas François Jacob e Jacques Monod eram excelentes estrategistas em teoria biológica e, para explicar a lacuna que existia entre DNA e ribossomos, publicaram uma hipótese sobre a existência de um “mensageiro” que fazia a parte entre o DNA e ribossomos. Esse mensageiro seria uma cópia do DNA, porém a sua estrutura química era de um RNA – estava, assim, configurado o “nascimento” do RNA mensageiro. Atualmente, por microscopia eletrônica de altíssima resolução é possível identificar moléculas de RNA mensageiro, livres nos citoplasmas das células e, também, como se interagem com os ribossomos. Na hipótese, os dois pesquisadores franceses relatavam também um possível processo de transcrição de bases nitrogenadas do DNA para uma nova molécula de RNA mensageiro (ou RNAm) e, além disso, destacavam a forma de transporte – conhecida de translação – do núcleo para o citoplasma, onde se encontravam os ribossomos. Em resumo, Jacob e Monod fizeram o seguinte esquema explicativo:

DNA → RNAm → RNAm → Ribossomos → Proteínas



TRANSCRIÇÃO

TRANSLAÇÃO

Apesar da aceitação da hipótese, configurada por estruturas identificadas por microscopia eletrônica, existia um certo ceticismo com relação à forma de como surgiam moléculas de RNAm “brotadas” das moléculas de DNA. Para esse fato, a hipótese contemplava uma enzima que mais tarde recebeu o nome de RNA polimerase. Por definição, enzima é uma proteína especial que transforma um produto A (ex.: o DNA) em um outro produto diferente B (ex.: o RNAm). Por causa da transformação de produtos não era possível detectar enzimas com as tecnologias disponíveis naquela época. Para completar a hipótese da síntese de proteínas, Jacob e Monod foram além da imaginação dos cientistas que eram seus contemporâneos.

A palavra **gene** já havia sido inventada em 1909 por W. Johannsen para explicar as leis de Mendell. Por outro lado, entre 1910 e 1920, o geneticista T.H. Morgan, estudando cromossomos da mosca de fruta *Drosophila*, sugeriu que os genes estavam nos cromossomos, porém não havia forma de demonstrá-los. Utilizando de todos esses conhecimentos, que acrescentados às tecnologias sofisticadas da microscopia eletrônica, os franceses Jacob e Monod completavam sua hipótese, sugerindo que todos os 23 cromossomos de uma célula tem bilhões de bases nitrogenadas que formam extensas moléculas de DNA em cada um desses cromossomos. Entretanto, apenas algumas partes dessas extensas moléculas de DNA são capazes de ser traduzidas em RNAm; essas partes do DNA passíveis de ser traduzidas foram denominadas por **genes**. Entre 1962 e 1963 Jacob e Monod provaram ainda que os genes de invertebrados, produtores de proteínas, eram controlados por genes específicos: os genes indutores e os genes operadores. A contribuição dessa dupla de cientistas franceses foi de tal importância que em 1965 foram laureados com o prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina, juntamente com o cientista André Lwoff, que também contribuiu muito para o início de uma nova forma de biologia – a biologia molecular.

Começamos esse capítulo em 1843, com o monge Gregório Mendell, que nos presenteou com a experiência básica da hereditariedade; a descoberta dos ácidos nucleicos (DNA e RNA) por Johann Friedrich Meischer em 1869, seguida da descoberta das bases nitrogenadas por Albrecht Kossell em 1880; quase setenta anos depois, em 1952, Alfred Hershei e Marta Chase demonstraram que o DNA era o código da vida; em 1953 a estrutura tridimensional foi desvendada por James Watson e Francis Crick com colaboração de Maurice Wilkins e Rosalind Franklin, surgindo nessa época o ícone da dupla hélice do DNA e, finalmente, a base da biologia molecular foi proposta por François Jacob e Jacques Monod por terem desvendado a síntese de proteínas com a participação de DNA, RNAm e ribossomos, bem como pela caracterização do que seriam compostos os genes.

Diante de tantas informações fica a seguinte pergunta: Como funciona o DNA?