

A Evolução Funcional do RNA

1. Três funções principais para o RNA hoje.

Poderíamos dizer, de uma maneira grosseira, que na maior parte dos organismos que conhecemos hoje, há uma grande divisão de trabalho que regula toda a vida. De um lado, temos as moléculas responsáveis pelo armazenamento e decodificação da INFORMAÇÃO (ácidos nucleicos: DNA, e RNA) de outro lado, temos as moléculas responsáveis por toda uma diversidade de funções, como a catálise, a estruturação do corpo, etc. Estas são as proteínas.

As proteínas são produzidas a partir da informação contida no DNA pelos processos de TRANSCRIÇÃO e TRADUÇÃO. Em ambos os processos, temos a participação imprescindível de diferentes tipos de RNA.

Primeiramente, ocorre a transcrição, a partir do DNA, de um tipo de RNA denominado de RNA mensageiro, ou mRNA. Nos Eucariotos, isso acontece no interior do núcleo da célula. Após a montagem das moléculas de mRNA, que são fitas simples, estas viajam para fora do núcleo para outras organelas, os Ribossomos, que são formados por outro tipo de RNA, o RNA ribossômico que é um tipo de RNA associado com proteínas. No ribossomo, a sequência de aminoácidos determinada pela informação do código genético é lida, num processo denominado de tradução. Na tradução, temos a participação de um terceiro tipo de RNA, o RNA de transferência, que está ligado a um aminoácido em uma de suas extremidades e, na outra, possui uma sequência de nucleotídeos complementar àquela do mRNA.

Em resumo, temos três tipos principais de RNA (mensageiro, ribossômico e de transferência), todos principalmente envolvidos com a tradução do código genético.

2. O RNA catalítico.

No entanto, as três funções enumeradas acima não são as únicas funções que as moléculas de RNA possuem na célula.

Por volta de 1970, descobriu-se que o DNA é composto por grandes porções de DNA não codificador, que foram chamados de introns. Muitas vezes, estas sequências não codificadoras estão posicionadas entre um gene. Descobriu-se, portanto, que para que o gene fosse transcrito em RNA mensageiro, estas partes não codificadoras tinham que ser removidos do pré-RNA. (O termo aplicado a esta remoção é *RNA splicing*). Uma vez que o códon no DNA é uma sequência de apenas três nucleotídeos, a remoção da cópia da porção não codificadora tem de ser muito precisa. Qualquer falha provavelmente inviabilizaria o final bem sucedido da tradução do código genético em proteínas. Estes introns são comuns em eucariotos, mas também já foram

encontrados em outros grupos, como as arqueas, bactérias e mesmo em vírus, indicando que esta possa ser uma característica muito antiga do genoma.

Na década de 80, descobriu-se que alguns destes introns de RNA (ou a cópia, em mRNA correspondente ao intron de DNA) tinham propriedades catalíticas, pois eram capazes de se removerem por si próprios, sem a ajuda de qualquer proteína. Estes RNAs catalíticos foram denominados de Ribozimas.

Apesar de um ceticismo inicial, hoje é amplamente aceita a idéia de que o RNA possui atividades catalíticas impressionantes, e de que participa de uma grande quantidade de atividades metabólicas na célula.

Podemos, portanto, fazer nossa primeira pergunta de caráter evolutivo. As funções catalíticas do RNA são novidades evolutivas, em relação às funções que esta molécula desempenha na tradução do código genético nos Eucariotos, ou seriam as funções primitivas destas moléculas?

Como vimos, na maior parte dos organismos têm o DNA como base do genoma. Mas, em alguns retrovírus, o genoma é composto de RNA. Assim, a segunda pergunta, relacionada com a primeira, seria: Quais das duas moléculas, o DNA ou o RNA, constituiria a base do genoma primitivo?

3. O Mundo de RNA

Desde a década de 60, alguns pesquisadores, como o próprio Crick, propuseram que a molécula RNA (e não a de DNA) foi a molécula replicadora original da linhagem que originou a vida na terra. Estes primeiros autores basearam-se em evidências um pouco frágeis: o fato de o RNA exercer as três diferentes funções mencionadas primeiramente. A descoberta de que o RNA também possui funções catalíticas trouxe uma corroboração extraordinária para esta hipótese. Os defensores da idéia de que o RNA era a molécula replicadora original criaram o termo “Mundo de RNA” para o período de vida anterior ao surgimento do DNA.

A idéia de que o DNA é a molécula original possui um problema sério. A replicação do DNA é completamente dependente das proteínas. Se o RNA, por sua vez, pode se replicar sem a ajuda de proteínas, a idéia de que ele foi a molécula replicadora original ganha bastante corroboração desde que, é claro, for demonstrado que as propriedades catalíticas do RNA podem ser diretamente utilizadas para sua replicação. Recentemente, ao fim da década de 1980, este tipo de atividade catalítica foi demonstrado para as Ribozimas.

No entanto, para que a vida pudesse ser mantida apenas com base na molécula de RNA, ela deveria ter outras propriedades. Por exemplo, a célula, como uma unidade delimitada por membranas, deve ter surgido muito cedo na evolução. Portanto, o RNA teria que ter a capacidade de obter energia e coletar matéria prima do meio. Tais funções amplas apenas poderiam ser feitas se o RNA fosse capaz de se associar a outras moléculas. Esta propriedade é demonstrada por exemplos conhecidos atualmente. Por exemplo, demonstrou-se que a capacidade de alguns introns de RNA (ou a cópia, em mRNA, correspondente ao intron de DNA) de se removerem por si próprios é mediada por magnésio, demonstrando portanto a capacidade do RNA de se associar com outras moléculas. Outra associação conhecida é entre o RNA e lipídios.

Estas propriedades do RNA são suficientes para convencer uma grande parte de pesquisadores sobre a plausibilidade de um “Mundo de RNA”. Algumas propriedades da célula primitiva, com um genoma composto por RNA, seriam as seguintes:

1. A replicação do RNA seria pouco eficiente, devido a uma grande taxa de erros.
2. As duas formas de RNA (o RNA genômico e o RNA funcional), embora iguais em termos materiais, devem ter se diferenciado gradualmente, e o RNA genômico deve ter se organizado em uma fita dupla, mais estável.
3. O RNA genômico deve ter aumentado de tamanho gradualmente, permitindo uma maior complexidade e diversidade funcional.

Neste “Mundo de RNA”, teríamos então uma evolução significativa das funções da molécula de RNA: como genoma e como ribozimas, capazes de promover a replicação do genoma.

Uma questão importante, no contexto da evolução das funções das moléculas de RNA, trata da origem da síntese protéica, ou seja, a origem do código genético. A origem da tradução deve ter sido um fenômeno com grandes implicações para a célula como um todo, e também para a evolução das funções do RNA. Após o aparecimento do código, foi possível a especialização ao qual nos referimos no início, com os ácidos nucleicos se especializando no “tratamento” (num sentido metafórico) da informação, enquanto as proteínas se especializaram em catálise e outras funções estruturais. Não podemos descartar completamente a hipótese de que a síntese protéica apenas se originou após a origem do DNA. Mas, para os defensores da idéia do “Mundo de RNA”, a síntese protéica poderia ter sido mediada exclusivamente por RNA. A síntese protéica mediada por ribossomos poderia ter se originado pela associação simples entre RNA (ribozimas) e aminoácidos. Isto poderia explicar a origem de uma molécula relativamente mais

simples como o RNA de transferência. De qualquer forma o surgimento de uma estrutura tão complexa como o ribossomo é de difícil explicação. Uma possibilidade é de que os Ribossomos surgiram pela união de ribozimas individuais que se associaram a proteínas. Esta associação com proteínas poderia ter se originado porque levou a um melhoramento das propriedades catalíticas das ribozimas. Ao se associar com proteínas, a estrutura terciária de um RNA catalítico se torna mais estável e esta estabilidade aumenta a eficiência catalítica. Hoje, observa-se que a maior parte dos RNAs com funções catalíticas estão associados a proteínas que estabilizam suas estruturas terciárias. As exceções são alguns introns auto-catalíticos e ribozimas virais.

A origem do RNA mensageiro é também de difícil explicação. Uma hipótese é que o RNA mensageiro tenha surgido como subproduto da replicação do RNA genômico, utilizando os fragmentos (introns) descartados pelo splicing que foram juntados secundariamente. Devemos aqui lembrar que a presença de introns entre genes é um padrão provavelmente quase tão antigo quanto os genomas mais primitivos.

Independentemente dos detalhes bioquímicos das complexas relações entre as moléculas de RNA com as moléculas presentes no ambiente primitivo, e das possíveis interações com as proteínas, o que parece ser bem plausível do ponto de vista teórico é que, uma vez surgida a síntese protéica, houve a especialização das funções catalíticas por parte das proteínas. As proteínas são, por sua própria natureza química, catalisadores mais eficientes que o RNA, em parte por conseguirem manter uma estrutura terciária precisa. Não é difícil imaginar porque, evolutivamente, a utilização predominante das proteínas para funções catalíticas antes realizadas pelo RNA, tenha sido selecionada ao longo do tempo.

Este período de interação entre o RNA e as proteínas foi convencionalmente denominado de Mundo de RNP, ou RNA- Proteína.

4. A evolução para as funções atuais, ou a transição para o Mundo de DNA

Chegamos agora a um dos assuntos finais da aula, sobre a transformação dos “mundos” de RNA e RNP para o mundo que conhecemos: o do DNA. Quais fatores teriam propiciado uma mudança deste nível, a ponto de mudar completamente a molécula constituinte do genoma? Talvez, a mudança para o DNA como molécula constituinte do genoma não seja uma novidade evolutiva tão difícil assim de ocorrer, embora, claramente, parece ter tido uma consequência drástica para a evolução da vida a partir de então.

Entre todos os seres vivos conhecidos, apenas alguns vírus, os retrovírus, possuem o genoma constituído de RNA, que podem ser fitas simples ou duplas. Mas, em todo caso,

não é possível que haja síntese protéica na ausência de RNA, enquanto que, na ausência de DNA, proteínas podem ser sintetizadas. Isto é uma evidência forte de que a origem do código genético é anterior à origem do DNA.

Algumas características do DNA fazem com que um sistema que possui o genoma constituído por DNA e não por RNA tenha várias vantagens seletivas. Por exemplo, o DNA é uma molécula extremamente resistente a danos, e é sempre uma fita dupla, característica que confere maior estabilidade e maiores probabilidades de reparo caso uma das fitas seja danificada. Estas propriedades, por sua vez, permitem que um genoma de DNA evolua aumentando em tamanho, através de duplicações gênicas, que provavelmente não aconteceria da mesma maneira com o genoma de RNA. Com o aumento de tamanho, temos um aumento de diversidade do código para proteínas. Além disso, o processo de replicação do RNA é intrinsecamente mais suscetível a falhas do que o do DNA. Portanto, não é difícil imaginar como os genomas baseados em DNA poderiam ter evoluído a ponto de extinguir a maior parte dos genomas de RNA.

A questão que surge é, no entanto, a de como o DNA poderia ter surgido. Isso provavelmente se deu com a origem de enzimas denominadas de transcriptases reversas, que polimerizam DNA a partir de RNA. Ainda hoje, estas enzimas são encontradas em retrovírus, e também em alguns outros tipos de organismos.

5. Conclusões

Enfim, podemos agora retornar às questões que formulamos no início. Em relação às funções que as moléculas de RNA desempenham hoje, quais são primitivas e quais são relativamente mais derivadas?

Toda esta discussão serviu para mostrar que, entre as atuais funções do RNA, a função catalítica é plesiomórfica, sendo provavelmente uma relíquia dos mundos de RNA e RNP.

Por outro lado, as funções consideradas como principais das moléculas de RNA, relacionadas com a tradução do código genético são provavelmente especializações mais recentes destas moléculas. As grandes sofisticções bioquímicas destes sistemas evoluíram adaptativamente após o surgimento da grande divisão de trabalho entre ácidos nucleicos (informação) *versus* proteínas (catálise, estruturação do corpo, etc).

O “Mundo do RNA” provavelmente começou a não muito mais do que 4.2 bilhões de anos atrás, e terminou provavelmente a cerca de 3.6 bilhões de anos, ou seja, deve ter ocupado um intervalo pequeno de pouco mais de quinhentos milhões de anos. Os modelos

sobre os fenômenos que permitiram a vida nesta época são bastante especulativos, e baseados em evidências muito indiretas. Na melhor das circunstâncias, tais inferências se baseiam na observação das funções que no RNA possui hoje, mas as grandes especializações destas funções hoje obscurecem bastante o entendimento do quadro passado, e é preciso ter cuidado com a especulação exagerada. Nesta área da biologia evolutiva, não é difícil a elaboração de modelos que parecem bastante razoáveis do ponto de vista teórico, mas que podem carecer de quase qualquer tipo de evidência objetiva. Estudos experimentais nesta área são importantes, para que se possa compreender os processos químicos e bioquímicos que puderam estar envolvidos da evolução das interações entre o RNA e outras moléculas. Uma possibilidade interessante, mas provavelmente ainda muito distante, seria a construção de vida artificial baseada em RNA, ou quem sabe não encontremos ainda em algum lugar remoto um organismo unicelular que seja algum fóssil vivo especialmente representativo dos processos bioquímicos da época em que o RNA ainda exercia sua função como constituinte do genoma.

Bibliografia

Estas questões sobre a evolução das funções do RNA relacionam-se com Evolução Molecular próximas à origem da vida. Um livro que traz informações básicas sobre este tema é o organizado por Sérgio Russo Mاتيولli (2001), *Biologia Molecular e Evolução*. Holos, Editora, Ribeirão Preto.

Há também livros inteiros sobre o Mundo de RNA, como por exemplo:

Gestland, R.F. & Atkins, J.F. (1993). *Perspectives for understanding the RNA world*. Cold Spring Harbor, New York.

Existem também muitas revisões sobre o assunto, como por exemplo:

Lazcano, A. & Miller, S.L (1996). The origin and early evolution of Life: prebiotic chemistry, the pré-RNA World, and time. *Cell*, 85, 793-798.

Joyce, G.F. (2002). The antiquity of RNA-Based evolution. *Nature*, 418, 214-221.