

HÁ 60 ANOS ERA DESCRITA A PRIMEIRA FORTE EVIDÊNCIA DA RELAÇÃO ENTRE ÁCIDO NUCLÉICO E HEREDITARIEDADE

É o DNA!

Qualquer estudante com um mínimo de informação em biologia sabe que as características genéticas da grande maioria dos seres vivos são transmitidas de geração a geração pelo ácido desoxirribonucléico (DNA). No entanto, a primeira demonstração do papel central desempenhado por essa molécula na hereditariedade ocorreu há apenas seis décadas, e não foi aceita de imediato.



Oswald T. Avery (acima), Colin M. MacLeod e Maclyn McCarty (à direita) descobriram que o DNA é a molécula da hereditariedade



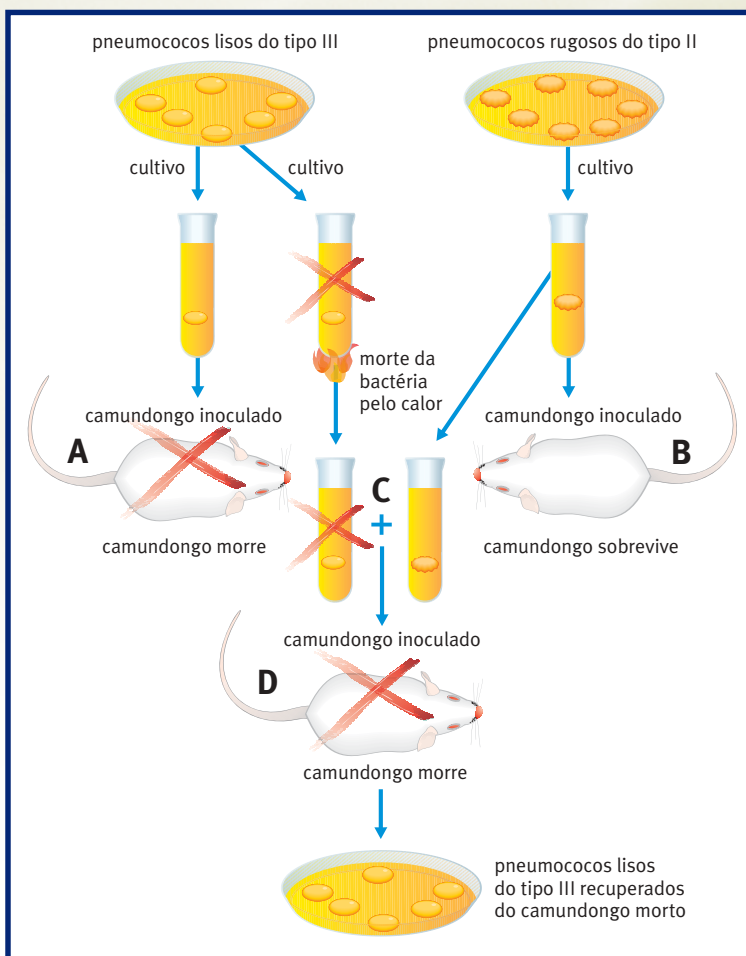
Uma experiência realizada em 1928 pelo microbiólogo inglês Frederick Griffith (1877-1941) mostrou, para surpresa geral, que bactérias capazes de causar uma doença podiam, mesmo depois de mortas, ‘passar’ essa capacidade para bactérias vivas que a tinham perdido, mas não descobriu como isso ocorria. Esse enigma só seria decifrado em 1944, quando um trabalho de três médicos norte-americanos – Oswald T. Avery (1877-1955), Colin M. MacLeod (1909-1972) e Maclyn McCarty (1911-) – indicou que o DNA das bactérias mortas seria o responsável pela transmissão da virulência para as bactérias vivas.

Tal associação era tão surpreendente para a época que, embora ficasse clara na experiência, recebeu pouco destaque no título do trabalho de Avery e colegas: ‘Estudos sobre a natureza química da substância indutora de transformação de tipos de *Pneumococcus*’. A informação mais importante estava no subtítulo – ‘Indução de transformação por uma fração de ácido desoxirribonucléico isolada de *Pneumococcus* tipo III’ –, mas este certamente só chamaria a atenção de especialistas da área.

Qual a razão para tamanho cuidado? A composição química dos ácidos nucleicos e das proteínas já era conhecida. Sabia-se que os primeiros eram longas moléculas formadas por apenas quatro tipos de unidades básicas, o que as tornava quimicamente muito monótonas, sobretudo porque estava em vo-

Há 60 anos

Figura 1. Pneumococos selvagens do tipo III (que produzem colônias lisas), quando inoculados em camundongos, os matam (A), e pneumococos do tipo II mutantes (que produzem colônias rugosas) perdem a virulência (B). Em sua experiência, Griffith mostrou que, quando a mistura de pneumococos lisos do tipo III mortos pelo calor (não virulentos) com bactérias rugosas vivas (C) é injetada nos camundongos, estes morrem (D), e bactérias selvagens do tipo III são recuperadas de seu organismo. Esse resultado indica que houve uma transformação das bactérias rugosas pela ação de algum ‘princípio transformante’ contido na suspensão com bactérias mortas



ga a teoria de que o DNA seria uma longa seqüência de ‘blocos’ idênticos, cada um reunindo quatro diferentes nucleotídeos (moléculas constituídas de um açúcar específico que se liga a uma base nitrogenada e a um grupo fosfato). Em contrapartida, sabia-se que as proteínas eram polímeros formados por 20 aminoácidos diferentes. Assim, apresentavam uma diversidade de estrutura muito maior, e por isso eram as moléculas mais cotadas como as responsáveis primárias pela grande diversidade genética dos seres vivos, embora em 1897 o zoólogo norte-americano Edmund B. Wilson (1856-1939) já tivesse sugerido que esse papel cabia a um ácido nucléico.

Mas o que Avery, MacLeod e McCarty de fato fizeram? Para entender isso, é importante conhecer o experimento precursor, de Frederick Griffith. O microbiólogo trabalhava, no Laboratório de Patologia do Ministério da Saúde britânico, com pneumococos (nome comum da bactéria *Streptococcus pneumoniae*, então conhecida como *Pneumococcus*, que causa pneumonia), já classificados anteriormente em diversos tipos. Essa classificação se baseava nas respostas a anticorpos presentes em soros, que distinguíam o mucopolissacarídeo (constituente da cápsula que envolve certas bactérias) específico de cada tipo de pneumococo.

Quando cultivados em placas de petri, em laboratório, os pneumococos que sintetizam suas cápsulas geram colônias ‘lisas’. A injeção subcutânea de cultura líquida desses pneumococos em camundongos causa a sua morte. No entanto, o cultivo *in vitro* permite também o surgimento de colônias

‘rugosas’, cujas bactérias perderam a capacidade de sintetizar mucopolissacarídeo (e portanto não têm cápsulas). As mutantes rugosas não podiam mais ser classificadas com os soros e, além disso, perdiam a virulência: camundongos inoculados com elas permaneciam vivos, ao contrário do que ocorria se fossem inoculados com pneumococos lisos.

Griffith mostrou que quando bactérias lisas do tipo III mortas (pela aplicação de calor) eram misturadas com bactérias rugosas derivadas do tipo II, e depois essa suspensão mista era inoculada em camundongos, estes morriam, e os pneumococos vivos recuperados dos corpos eram do tipo III (figura 1). O cientista concluiu que uma substância liberada pelas bactérias mortas fazia com que as bactérias não virulentas mudassem de tipo e voltassem a ser capazes de matar os camundongos. Ele chamou essa substância de ‘princípio transformante’, e chamou o processo de transformação, como é conhecido até hoje. Posteriormente, a transformação de pneumococos foi obtida *in vitro* – e não apenas em camundongos (*in vivo*) – e observada em outros organismos, sendo relacionada a uma alteração de características genéticas produzida por recombinação de genes.

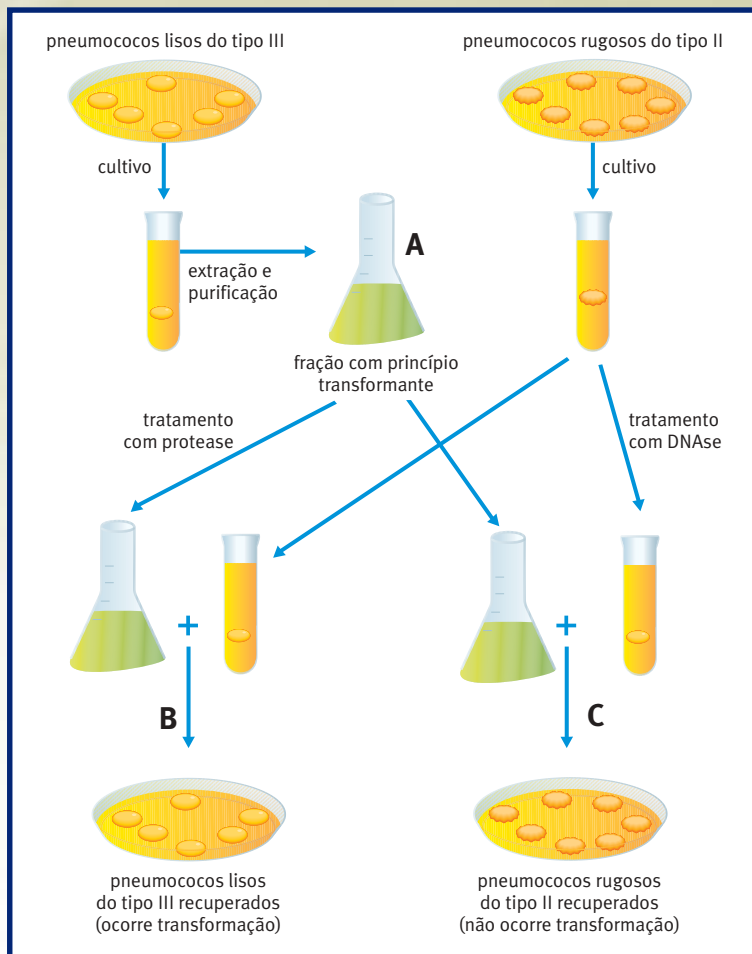


Figura 2. Na experiência de Avery e colegas, foi usada uma fração purificada e não virulenta (A) do extrato de pneumococos lisos do tipo III, virulentos. Essa fração, rica em DNA, mantinha a capacidade de promover transformação (B) quando tratada com enzimas que destroem proteínas (proteases), mas perdia essa propriedade (C) quando tratada com enzimas que degradam DNA (DNases). Isso revelou que o DNA era o responsável pela transformação das bactérias – ou seja, era o portador das características genéticas

nas características específicas dos pneumococos.

O tempo e o conseqüente desenvolvimento da ciência mostraram que Avery e seus colaboradores estavam certos em sua acanhada proposição. Muitas vezes aquilo que não parece certo para o senso comum – como a idéia de que o DNA seria o material genético, e não as proteínas – revela-se absolutamente claro e óbvio após o esclarecimento de

A natureza do princípio transformante de Griffith permaneceu obscura até o trabalho de Avery, MacLeod e McCarty. Eles repetiram a transformação *in vitro* de pneumococos, no Instituto Rockefeller para Pesquisa Médica, mas substituíram as células mortas pelo calor por uma fração purificada de extrato de bactérias lisas (incapaz, por si só, de provocar a doença) e trataram esse material com diferentes enzimas, cada uma capaz de destruir um tipo específico de macromolécula. A experiência revelou que essa fração mantinha sua capacidade transformante quando tratada com enzimas que degradam proteína ou RNA, mas perdia essa capacidade quando tratada com enzimas que degradam DNA (figura 2). Esses resultados indicavam que a natureza química do ‘princípio transformante’ era DNA.

Cientes de que essa conclusão não seria aceita com facilidade, os autores foram cautelosos na discussão do trabalho, onde escreveram: “No atual estado de conhecimento, qualquer interpretação do mecanismo envolvido na transformação tem que ser puramente teórica.” Apesar da cautela, defenderam que o DNA tinha uma participação não apenas estruturalmente importante, mas funcionalmente ativa na determinação das atividades bioquímicas e

seu mecanismo. Informações curiosas sobre o princípio transformante e sobre pesquisas realizadas antes e após essa descoberta estão no *site* <http://profiles.nlm.nih.gov/CC/Views/Exhibit/documents/discovery.html>, que traz ainda uma biografia de Oswald T. Avery. Uma descrição simples e correta da caracterização estrutural e funcional do DNA, acompanhada de um debate sobre as implicações do avanço do conhecimento genético, é feita pelo jornalista brasileiro Marcelo Leite em *O DNA* (Coleção Folha Explica, 2003).

Apesar da importância da descoberta de Avery e colaboradores e do amplo reconhecimento que o experimento alcançou no meio científico (é descrito em praticamente todos os manuais de genética e biologia molecular), seus autores curiosamente não foram agraciados com o prêmio Nobel.

Mônica Bucciarelli Rodriguez

*Departamento de Biologia Geral,
Instituto de Ciências Biológicas,
Universidade Federal de Minas Gerais*