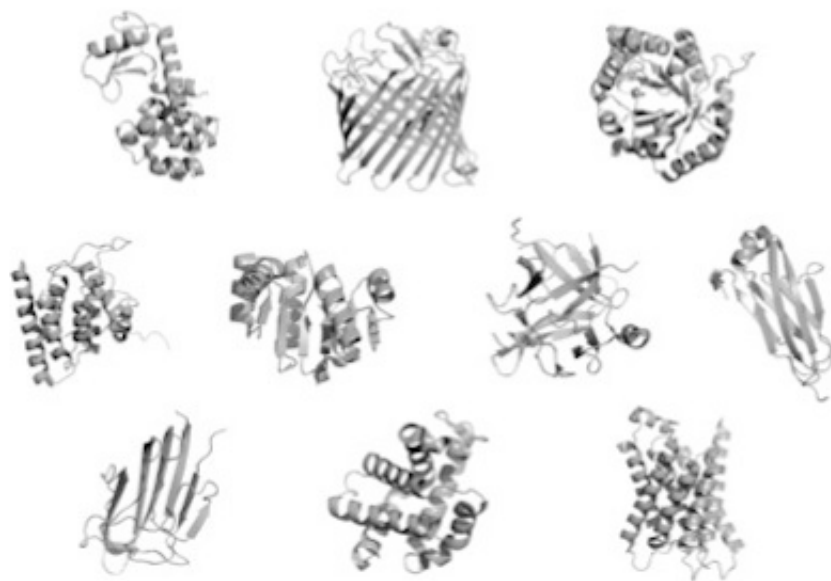


Evolução das Proteínas: Um Guia para os Perplexos



Por [Ann Gauger \(original\)](#)

As proteínas vêm em muitas formas e tamanhos, como você pode ver na ilustração acima tirada do artigo de Doug Axe, "[The Case Against a Darwinian Origin of Protein Folds](#)". Algumas podem executar suas funções como um único "domínio" dobrado, uma unidade coerente, dobrada de forma estável da estrutura da proteína. Outros são compostos de vários domínios ligados, ou até mesmo cadeias dobradas separadas que devem se juntar para formar a unidade funcional que é útil para a célula.

Como as proteínas conseguem se dobrar na forma correta é uma área de estudo ativo que outros têm discutido recentemente aqui. O que eu quero abordar é porquê o problema da evolução das proteínas é tão grande e é sobre isso a discordância recente com Martin Poenie. O Dr. Poenie, um biólogo da Universidade do Texas, criticou o novo livro de Stephen Meyer, [Darwin's Doubt](#), levando a um debate aqui no Evolution News & Views entre Poenie, Doug Axe e Jonathan M.

Como Steve Meyer explicou em seu livro, o problema é que o número de possíveis sequências de proteínas que poderiam existir é muito grande, ocupando um espaço de seqüência potencial muito vasto, mas o número de proteínas que existem é muito menor, e elas são amplamente dispersas através do espaço de sequências (talvez, na verdade, essa é uma das coisas que estão sendo debatidas). O espaço potencial é tão grande que uma pesquisa puramente aleatória de proteínas funcionais raras falharia espetacularmente. Assim, a menos que as sequências funcionais sejam fáceis de encontrar (muito comuns) e/ou agrupadas (facilmente acessíveis de uma ilha para outra),

explicar a diversidade proteica atual sem design é impossível.

Nossos interlocutores estão conscientes do problema. Para resolvê-lo, alguns propõem que as primeiras proteínas foram compostas por apenas alguns tipos de aminoácidos. Ou que as primeiras proteínas eram muito pequenas, ou que eram muito inespecíficas ("promíscuas" é a palavra usada para isso na literatura). Isso reduz o escopo do problema um pouco.

Outros gostam de sugerir que, tendo de alguma forma tropeçado em uma ou algumas dobras bem sucedidas, a evolução foi capaz de arrancar o seu caminho em frente por uma combinação de duplicação de genes e coopção dos duplicados para novas funções, ou pela recombinação de proteínas existentes em novas formas funcionais. Há agora também a sugestão de que proteínas completamente novas podem às vezes ser geradas pela inserção aleatória de elementos genéticos móveis em DNA não-codificante, embora isso tenha sido considerado muito improvável há apenas alguns anos.

O problema com esses cenários é que eles exigem que as proteínas sejam notavelmente tolerantes aos rearranjos e inserções de seqüências ou que sejam incrivelmente fáceis de mudar para novas funções, ou notavelmente diferentes na aurora da vida, do que são agora - macromoléculas grandes e complexas adaptadas para funções específicas.

Dado que ninguém sabe como a química da vida poderia ser levada a cabo por um punhado de proteínas não-específicas, a maioria das pessoas opta por explicações que têm a ver com o recrutamento de proteínas duplicadas para novas funções por mutação pontual ou rearranjo, ou a criação *de novo* de novos genes de codificação de proteínas a partir de DNA anteriormente não codificante.

Aqui é onde fica interessante. Se você examinar os argumentos que estão sendo feitos aqui, eles parecem ser autorrefutantes:

1.

As proteínas podem ser recrutadas para novas funções, mas somente se você começar com a forma ancestral certa. Isto é porque múltiplas interações químicas são necessárias para dar uma proteína a sua forma e atividade catalítica; proteínas que diferem muito em seqüência podem ter redes completamente diferentes de interações, mesmo se elas compartilham a mesma forma. Isso significa que pode inexistir caminho passo a passo para converter uma para outra. As proteínas são coisas difíceis.

2.

A introdução de algumas mutações pode assim desfazer uma enzima e sua atividade catalítica delicada é destruída tornando impossível o recrutamento de enzimas para novas

funções que já não são muito semelhantes em seqüência e/ou já compartilham algum nível de função. Mais uma vez, as proteínas são coisas complicadas. **Ou então**

3.

As proteínas são robustas e podem ser facilmente melhoradas recombinação-as. Desta forma, novas combinações de mutações podem ser produzidas de uma só vez, evitando possíveis combinações não funcionais. (Vou ignorar o fato de que a recombinação deste tipo funciona apenas em organismos diploides, que deixa de fora as bactérias e Archaea, e todas as enzimas mais antigas).

4.

Você pode criar um novo gene funcional inserindo pedaços inteiros de DNA em DNA não-codificante anterior, que por sorte cega, sem design, é transcrita e traduzida em uma nova proteína funcional (algo que realmente beneficia o organismo).

Então, qual é? Difícil ou fácil? Lembre-se de que, para que a evolução funcione, as proteínas precisam ser notavelmente tolerantes aos rearranjos de sequencias ou incrivelmente fáceis de mudar para novas funções por substituições de aminoácidos ou as sequências funcionais precisam ser bastante comuns.

Parece que # 1 e # 2 dizem que a evolução das proteínas é difícil de explicar. Nós concordamos. Se fosse fácil mudar as proteínas para novas funções, então algo como a transição entre kbl e bioF (publicado aqui) deveria ter sido possível. Mas caso aleguem que a razão pela qual falhamos foi porque não começamos exatamente com a forma ancestral certa, isso faz a história da vida uma longa jornada providencial ou o produto de uma série de acidentes incrivelmente afortunados.

O artigo de Romero e Arnold que Poenie cita em apoio da afirmação # 3 é baseado em experimentos que não têm nada a ver com o problema da evolução darwiniana e tem tudo a ver com **engenharia** genética. Os pesquisadores procuraram otimizar as enzimas já existentes através da recombinação de membros da família com a mesma estrutura e função, mas diferentes sequências de aminoácidos. Para assegurar a maior probabilidade de sucesso os experimentadores usaram um algoritmo chamado *SCHEMA* para escolher cuidadosamente pontos de interrupção de recombinação em posições mais propensas a minimizar as rupturas da cadeia lateral. Assim, esta experiência não diz nada sobre o que a recombinação aleatória pode fazer, ou a sua capacidade de gerar nova função. Na verdade, eles afirmam claramente em comparação que a recombinação aleatória falha miseravelmente.

A reivindicação #4 é baseada no fato de que novas sequências de codificação de proteínas (genes órfãos discutidos aqui) parecem existir em nossos próprios genomas e em outros lugares. Mas

apenas aponta o que deve ser óbvio: o fato de que algo existe não explica como ele veio a existir. A menos que possa ser demonstrado que a inserção de elementos em uma seqüência não codificadora aleatória de uma maneira não guiada realmente produz proteínas funcionais, então podemos falar sobre isso tudo o que queremos, mas ainda não sabemos como eles se formaram.

Finalmente Doug Axe e outros tiveram algo a dizer sobre a raridade das dobras funcionais. Seu artigo de 2004, "[Estimating the Prevalence of Protein Sequences Adopting Functional Enzyme Folds](#)", surgiu com um número chocantemente pequeno. Do resumo:

Começando com uma seqüência fracamente funcional carregando [o padrão de restrições hidropáticas ao longo das cadeias que formam a dobra do domínio beta-lactamase], os aglomerados de dez cadeias laterais dentro da dobra são substituídos aleatoriamente ... e testados quanto à função. A prevalência da função de baixo nível em quatro desses experimentos indica que aproximadamente uma em 10^{64} seqüências consistentes de assinatura [tendo as mesmas restrições hidropáticas] forma um domínio de trabalho.

Esse número é baseado em experimentos com enzimas reais, e não em modelos de silico.

Então, o que é? A partir do que vimos, as proteínas não são tolerantes aos rearranjos de seqüência ou mudam facilmente para novas funções por substituições de aminoácidos e as seqüências funcionais são bastante raras. Parece que a evolução não guiada das proteínas é difícil, muito difícil.

...

Traduzido por Eskelsen