



INSTITUTO DE QUÍMICA
Departamento de Bioquímica

USP

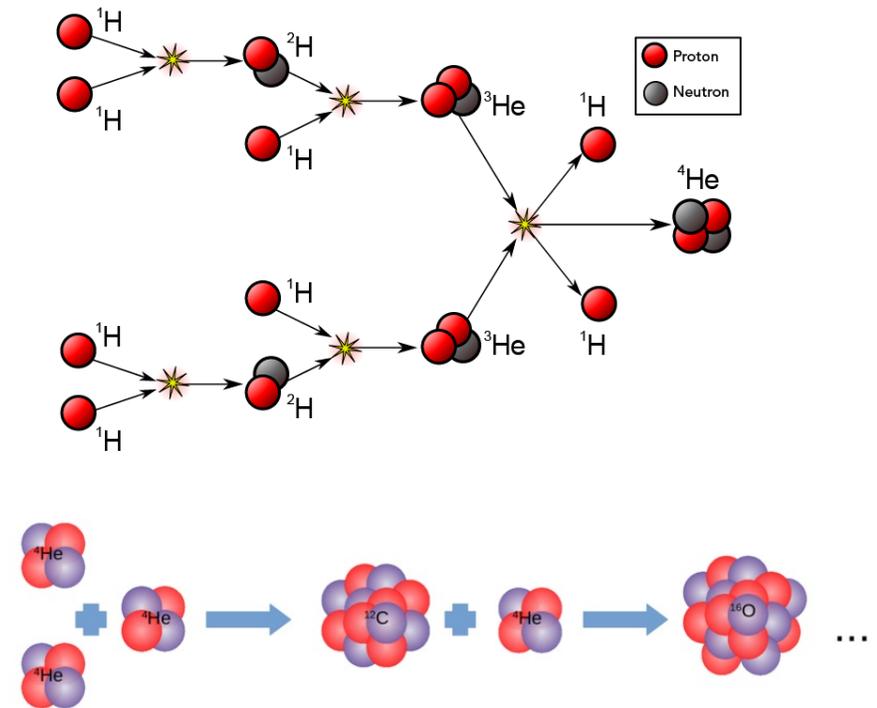
Origem da Vida Organização Celular

Regina Baldini
rlbaldini@usp.br

De onde vêm os átomos?

“O nitrogênio em nosso DNA, o cálcio em nossos dentes, o ferro em nosso sangue e o carbono em nossas tortas de maçã foram produzidos no interior de estrelas em colapso. Nós somos feitos de material estelar”.

Carl Sagan, Cosmos



Elementos essenciais para a vida

1 H																	2 He
3 Li	4 Be											5 B	6 C	7 N	8 O	9 F	10 Ne
11 Na	12 Mg											13 Al	14 Si	15 P	16 S	17 Cl	18 Ar
19 K	20 Ca	21 Sc	22 Ti	23 V	24 Cr	25 Mn	26 Fe	27 Co	28 Ni	29 Cu	30 Zn	31 Ga	32 Ge	33 As	34 Se	35 Br	36 Kr
37 Rb	38 Sr	39 Y	40 Zr	41 Nb	42 Mo	43 Tc	44 Ru	45 Rh	46 Pd	47 Ag	48 Cd	49 In	50 Sn	51 Sb	52 Te	53 I	54 Xe
55 Cs	56 Ba		72 Hf	73 Ta	74 W	75 Re	76 Os	77 Ir	78 Pt	79 Au	80 Hg	81 Tl	82 Pb	83 Bi	84 Po	85 At	86 Rn
87 Fr	88 Ra		Lantanídeos Actinídeos														

Introdução à Bioquímica

O que é vida?

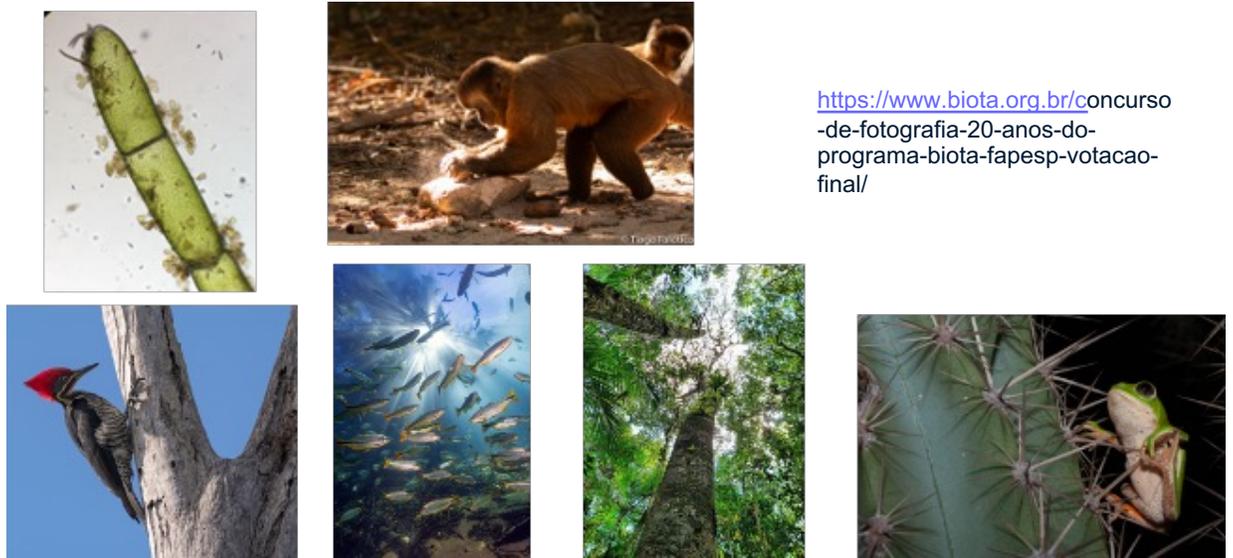


<https://www.biota.org.br/concurso-de-fotografia-20-anos-do-programa-biota-fapesp-votacao-final/>



Introdução à Bioquímica

O que é vida?



<https://www.biota.org.br/concurso-de-fotografia-20-anos-do-programa-biota-fapesp-votacao-final/>

Life, living matter and, as such, matter that shows certain attributes that include responsiveness, growth, metabolism, energy transformation, and reproduction. Although a noun, as with other defined entities, the word *life* might be better cast as a verb to reflect its essential status as a process.... Although the scientists, technicians, and others who participate in studies of life easily distinguish living matter from inert or dead matter, none can give a completely inclusive, concise definition of life itself.

<https://www.britannica.com/science/life>

O que caracteriza um organismo vivo?

- Alta complexidade e organização
- Capacidade de extrair, transformar e utilizar energia: autonomia
- Capacidade de reprodução e evolução
- Capacidade de sentir e responder a mudanças no ambiente

- Cada componente tem uma função definida e interage com outros componentes

Bioquímica: Lógica molecular da vida

- Descreve em termos moleculares
 - estruturas
 - mecanismos
 - processos químicos
- Saber como a vida funciona fornece a base para diversas aplicações

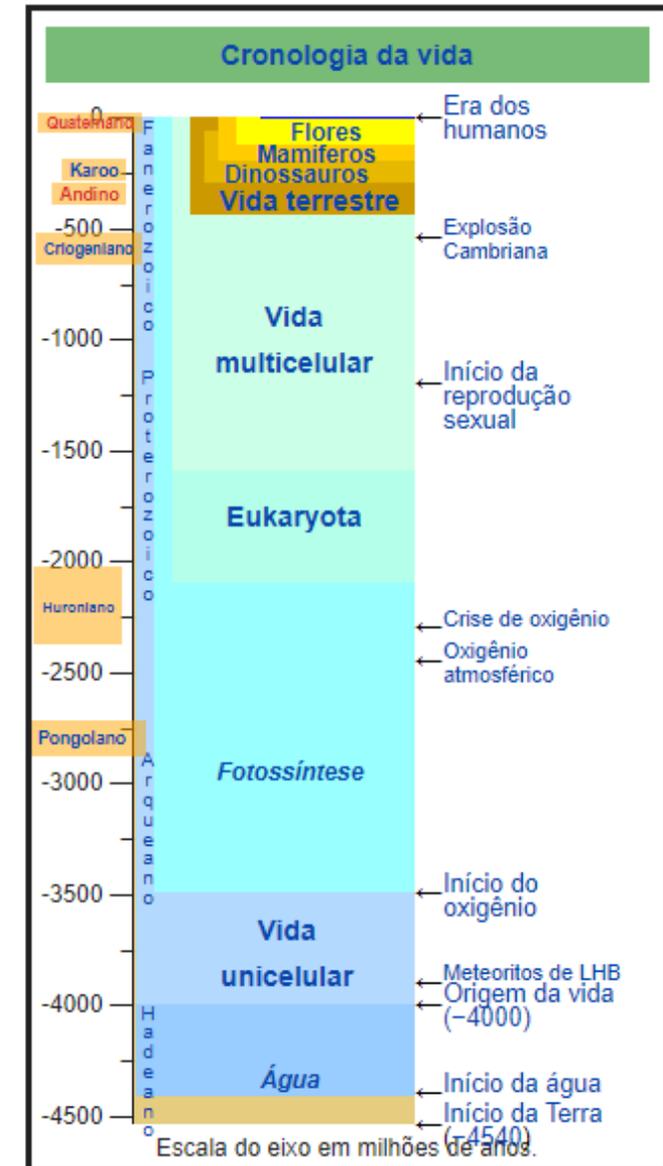
Por que um futuro químico deve estudar Bioquímica?

Por que um futuro químico deve estudar Bioquímica?

- Aplicações de conceitos e ferramentas
 - Uso de organismos vivos para síntese de compostos de interesse econômico
 - Síntese enzimática de compostos – química verde
 - Desenvolvimento e síntese de drogas, aditivos de alimentos, pesticidas
 - Biologia estrutural
- Métodos analíticos
 - química ambiental e forense, controle de qualidade
 - novas abordagens de estudo de seres vivos (biologia de sistemas)
- ...

Como a vida surgiu na Terra?

- Alfonso Luis Herrera (1868–1942) foi um dos pioneiros a pensar na origem da vida como um fenômeno emergente
 - Impossível de se explicar por equações
- A vida pode ser entendida de acordo com as leis da Física e Química
- Primeiros microrganismos:
 - capacidade de extrair energia de compostos químicos e, mais tarde, da luz solar.



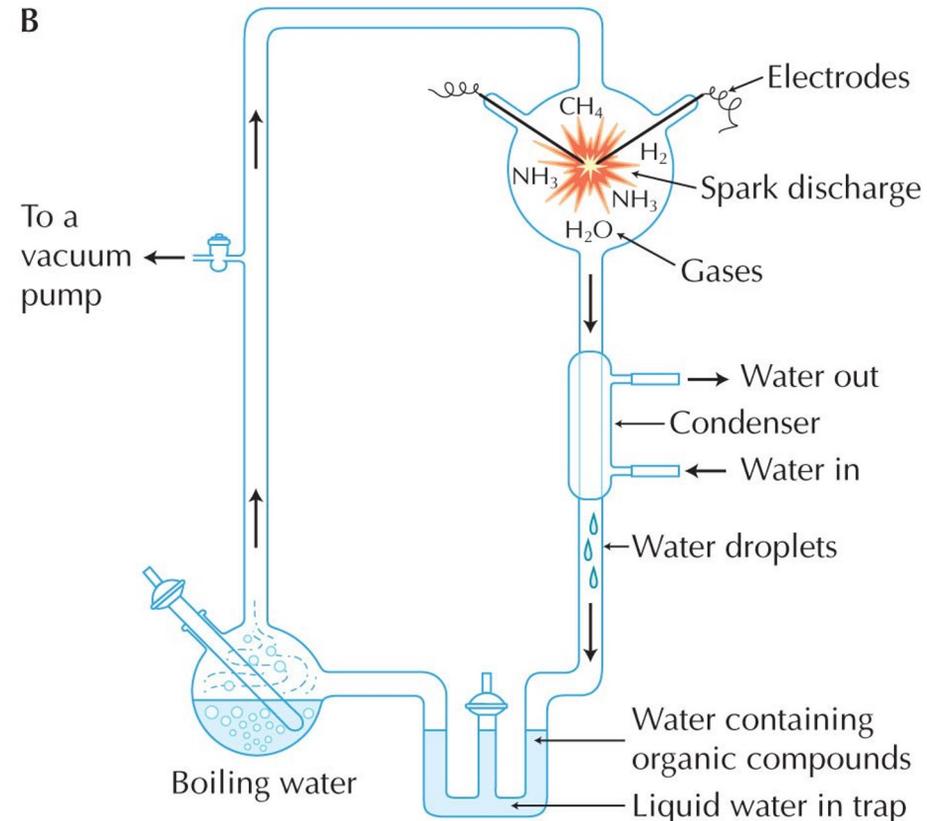
Como a vida surgiu na Terra?

Oparin (1924) e Haldane (1929)

- Atmosfera primordial redutora
 - H_2O , CO_2 , SO_2 , CO , S_2 , Cl_2 , N_2 , H_2 , NH_3 e CH_4
- Tempestades de raios, radiação UV
- Primeiras moléculas orgânicas se formaram num mar primitivo
 - “sopa primordial”
- Essas moléculas “evoluíram” para macromoléculas e originaram a vida
- *Já sugerida por Darwin em carta de 1871*



Experimento de Miller e Urey, 1953



- Após uma semana - 10–15% do carbono na forma de compostos orgânicos:
 - 2% aminoácidos (principalmente glicina, alanina, ácido aspártico) e açúcares.

Experimentos de Miller revisitados

- Jeffrey Bada, aluno de Miller, 2007
- Amostras não analisadas de experimentos de 1958
- Uso de HPLC para análise:
 - substâncias reduzidas e oxidadas, incluindo 12 aminoácidos e 10 dipeptídeos
 - hipótese de que estes compostos poderiam ser catalisadores de reações entre nucleotídeos

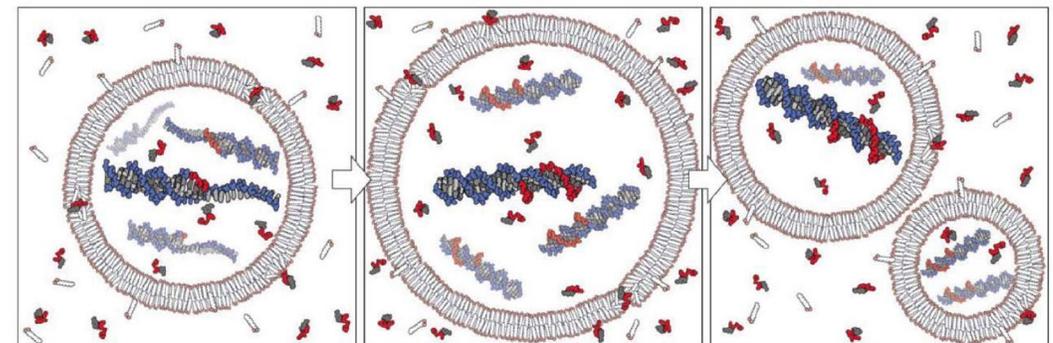
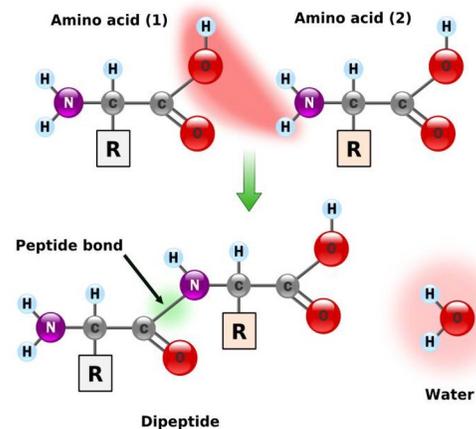
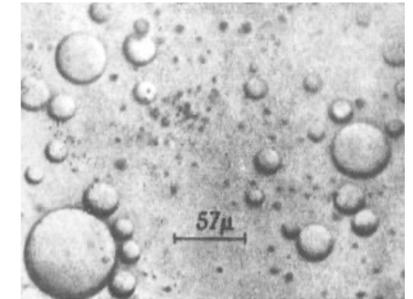


Como as moléculas orgânicas se organizavam na “sopa” primordial?

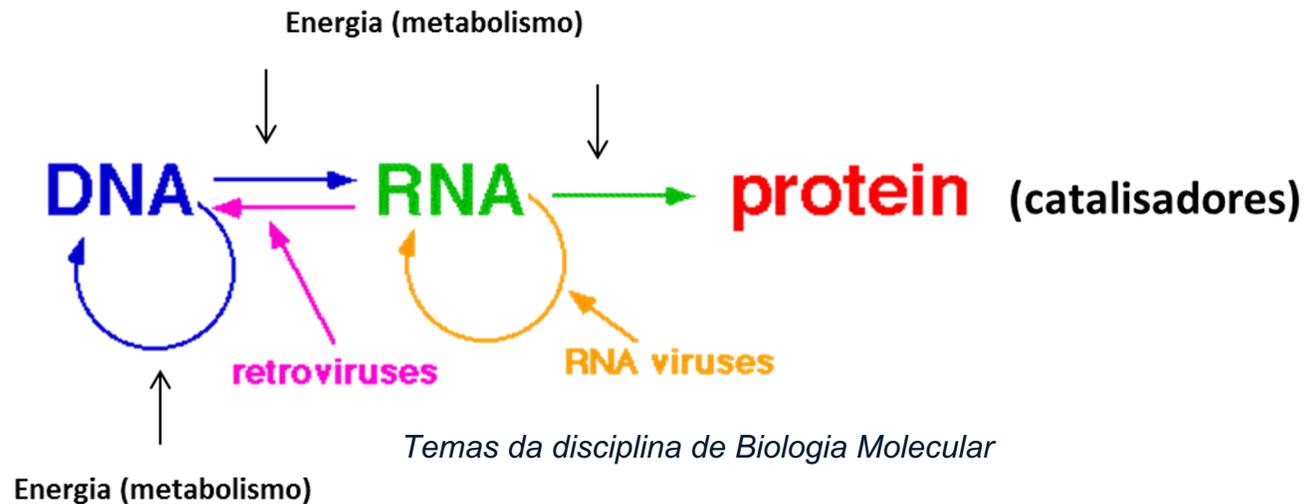
- Na época, as membranas ainda não tinham sido descritas, pois os microscópios não tinham resolução suficiente
- Oparin (1924) considerava que os compostos se aglomeravam em coacervados
- Haldane (1929) especulava que as moléculas “meio vivas” eram suspensas em água e incluídas num filme oleoso: membranas

Favorecimento da formação de polímeros

- Moléculas formaram coacervados
 - Aumento da concentração local de compostos
 - Favorecimento da formação e estabilização de polímeros
 - Crescimento por fusão
- Reprodução por fissão
 - Capacidade de auto-replicação



Mas como as células surgiram com a organização que têm hoje?



Sidney Altman e Thomas R. Chech



Prêmio Nobel Química 1989

- Replicação e transcrição são catalisadas por proteínas
 - dependem da energia do metabolismo
 - RNAs também têm funções catalíticas (tradução e outros processos)

Quem veio primeiro, enzimas ou ácidos nucleicos?



Hipótese do Mundo de RNA

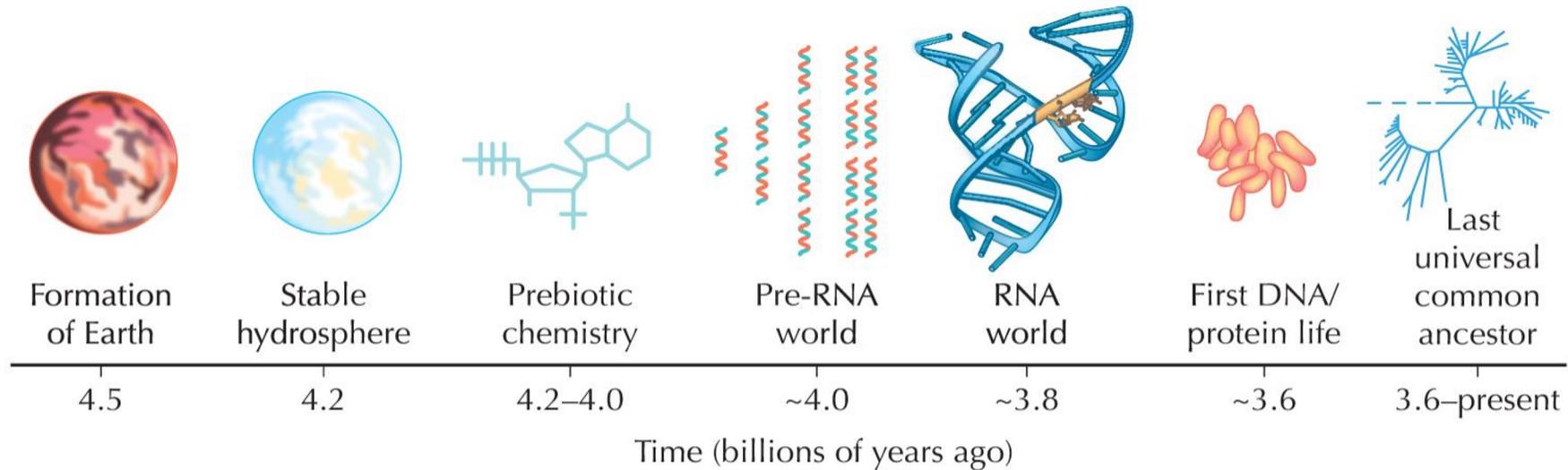
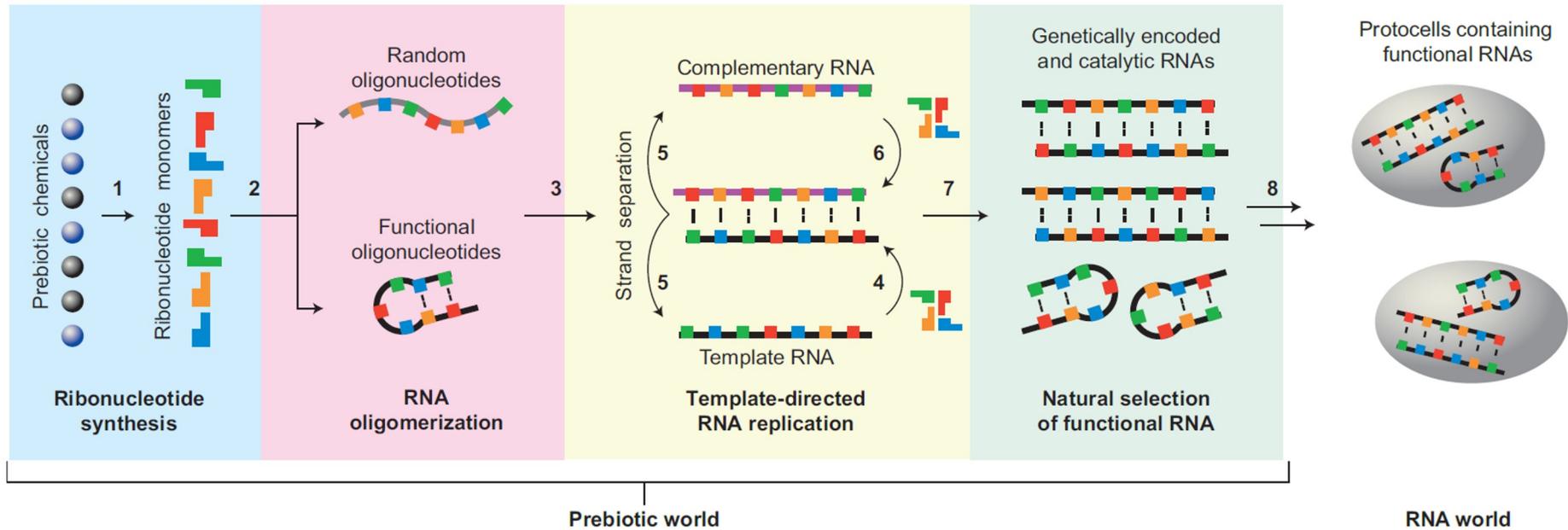


FIGURE 4.4. Steps in the origin of life.

4.4, modified from Joyce G.F., *Nature* **418**: 214-221, © 2002 Macmillan, www.nature.com

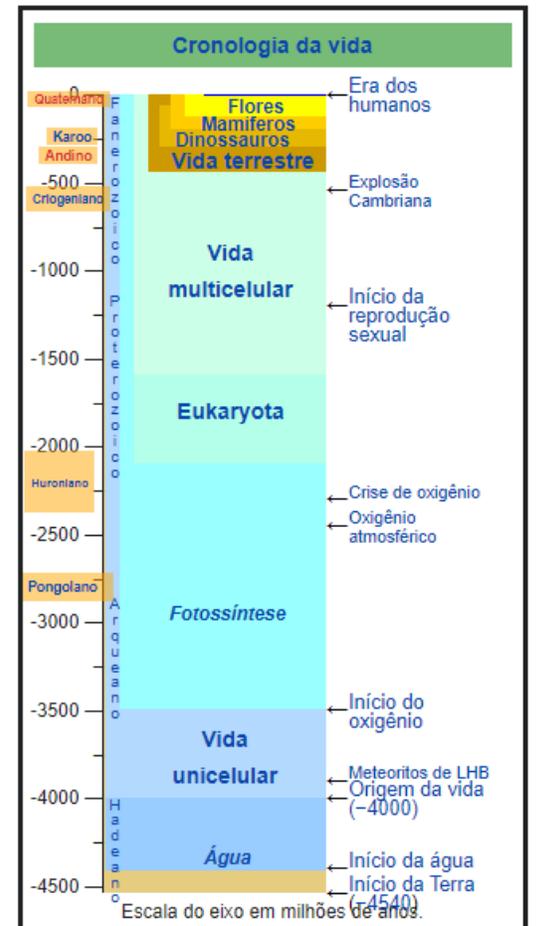
RNA teria sido a primeira molécula com capacidade de se auto-duplicar
(Rich, 1962; Gilbert, 1986)

Evolução do mundo de RNA



Desde os primeiros organismos, a vida teve quase 4 bilhões de anos para evoluir

- DNA e proteínas surgiram no “mundo de RNA” e tomaram algumas funções:
 - DNA → armazenamento da informação genética
 - proteínas → funções estruturais e de catálise da grande maioria das reações do metabolismo
- RNA
 - essencial para transmissão da informação do DNA para a síntese de proteínas
 - catálise de algumas reações



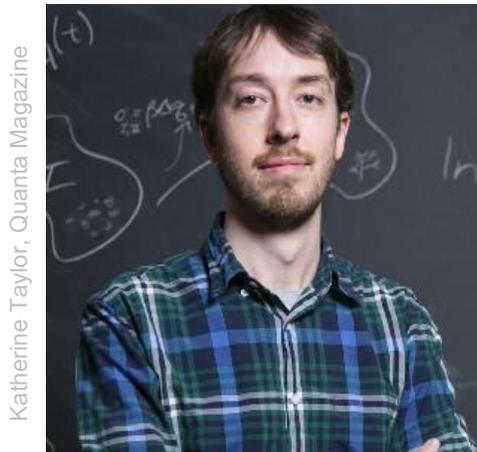
Seria a vida uma consequência inevitável da termodinâmica?

- Grupos aleatórios de moléculas podem se auto-organizar para absorver e dissipar de forma mais eficiente a energia do meio.
- Sistemas auto-organizados parecem ser essenciais no universo.

Spontaneous fine-tuning to environment in many-species chemical reaction networks

Jordan M. Horowitz^{a,1} and Jeremy L. England^{a,1,2} <https://doi.org/10.1073/pnas.1700617114>

^aPhysics of Living Systems Group, Department of Physics, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139



A chemical mixture that continually absorbs work from its environment may exhibit steady-state chemical concentrations that deviate from their equilibrium values. Such behavior is particularly interesting in a scenario where the environmental work sources are relatively difficult to access, so that only the proper orchestration of many distinct catalytic actors can power the dissipative flux required to maintain a stable, far-from-equilibrium steady state. In this article, we study the dynamics of an in silico chemical network with random connectivity in an environment that makes strong thermodynamic forcing available only to rare combinations of chemical concentrations. We find that the long-time dynamics of such systems are biased toward states that exhibit a fine-tuned extremization of environmental forcing.

nonequilibrium thermodynamics | adaptation | chemical reaction networks | self-organization | energy seeking

Três Domínios da vida

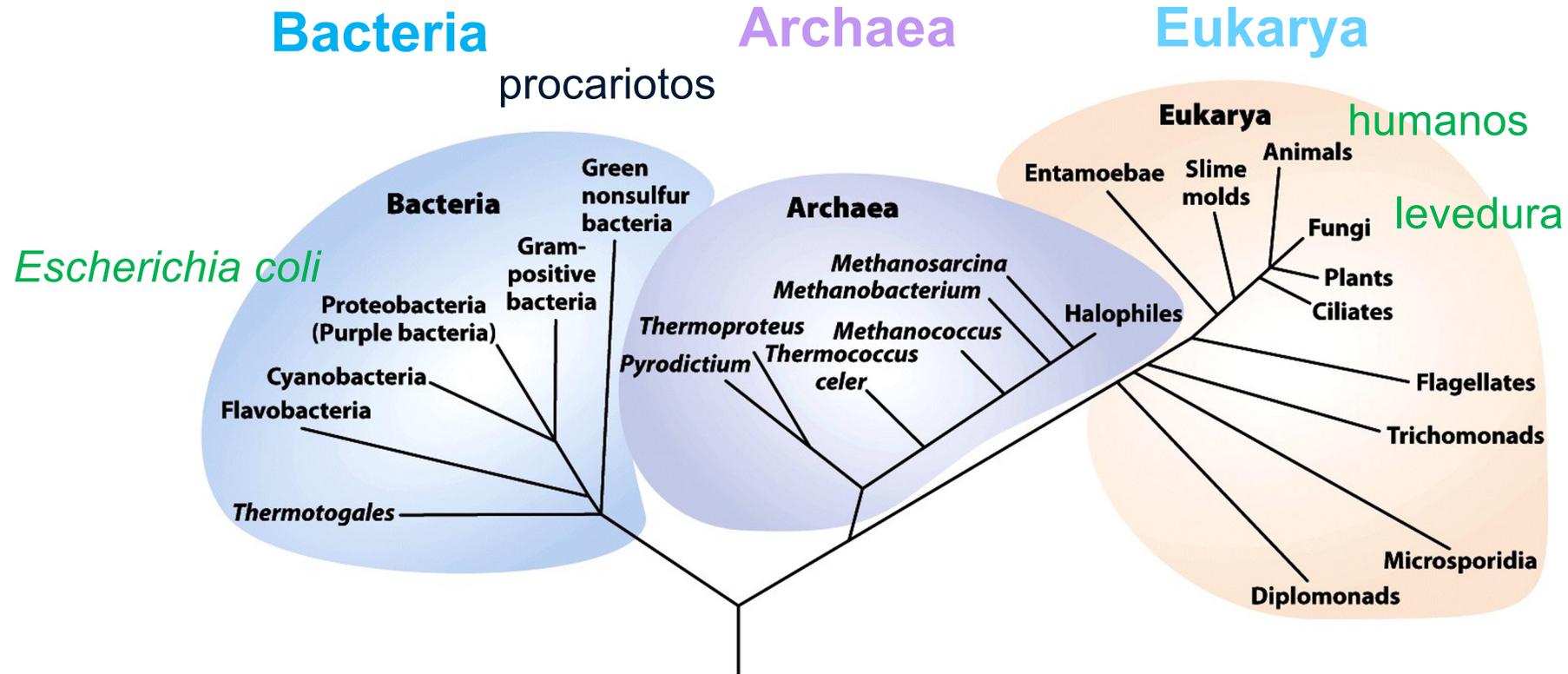


Figure 1-4
Lehninger Principles of B
© 2008 W. H. Freeman and

Último ancestral comum desconhecido (LUCA)

LUCA, o primeiro ancestral comum a todos os organismos vivos

- **Last universal common ancestor**
- Surgiu quando a Terra tinha só 560 milhões de anos
- Hidrogênio como fonte de energia em *deep sea vents* (vulcões no fundo do mar)
- Existência ainda controversa

<https://www.nytimes.com/2016/07/26/science/last-universal-ancestor.html>

<https://www.nature.com/articles/nmicrobiol2016116>

Como é definida uma árvore de relações filogenéticas?

- uma molécula comum a todos os organismos deve ser analisada e comparada

? Ribossomos

- Constituídos por RNA e proteínas
- Muito conservado entre todos os organismos
- Análise da sequência do DNA de genes que codificam seus componentes

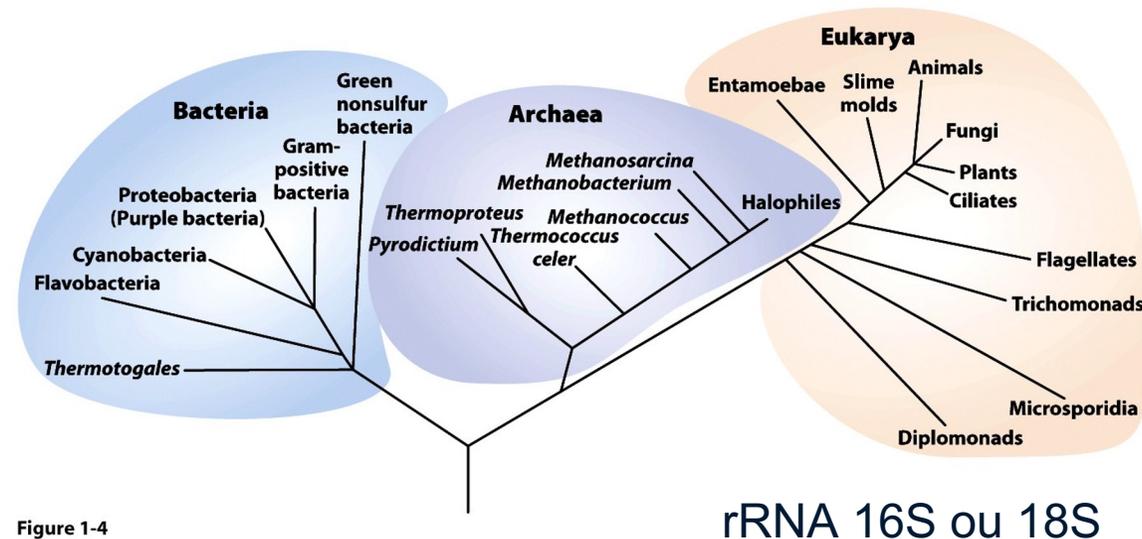


Figure 1-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Todas células apresentam mecanismos conservados

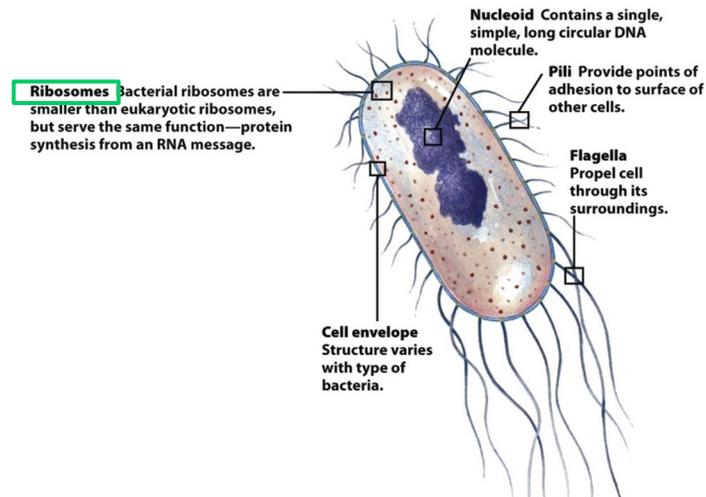


Figure 1-6 part 1
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

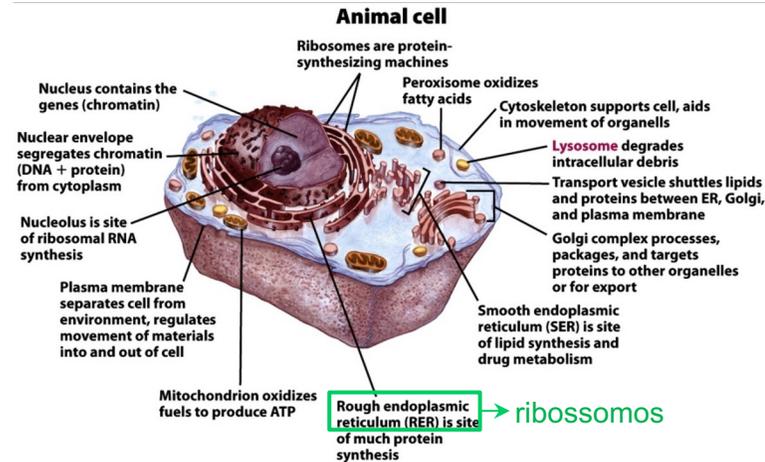


Figure 1-7a
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

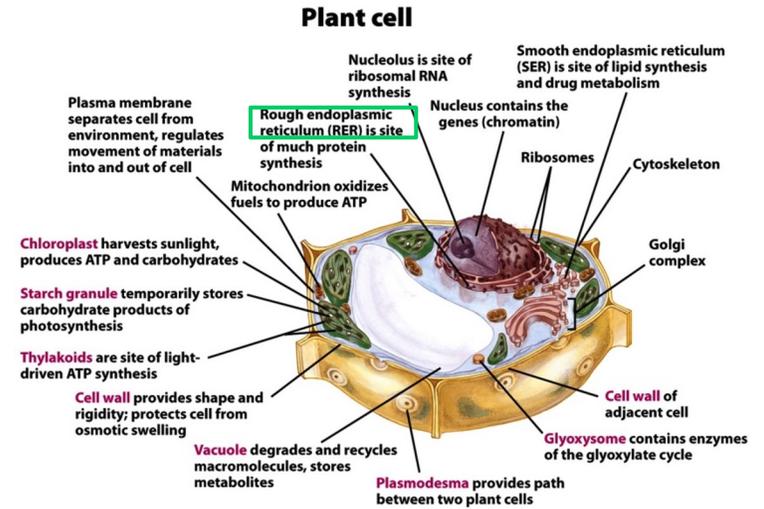
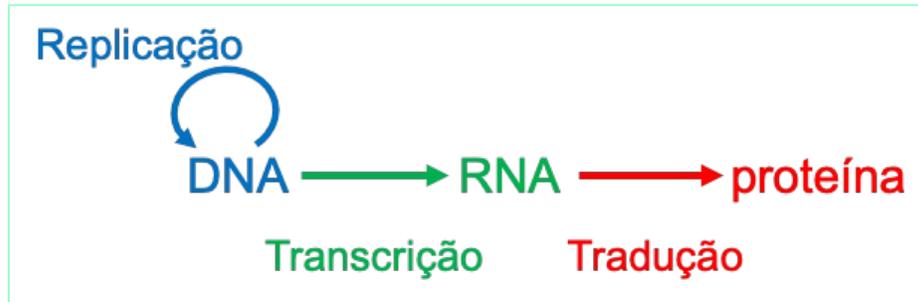
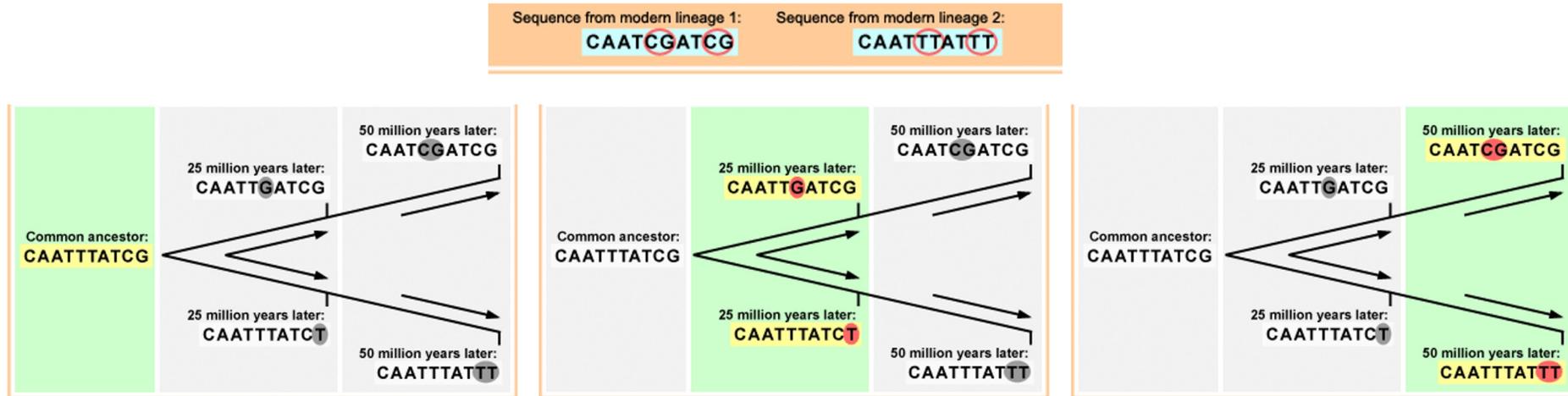


Figure 1-7b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company



Comparação de sequências



Relógio molecular

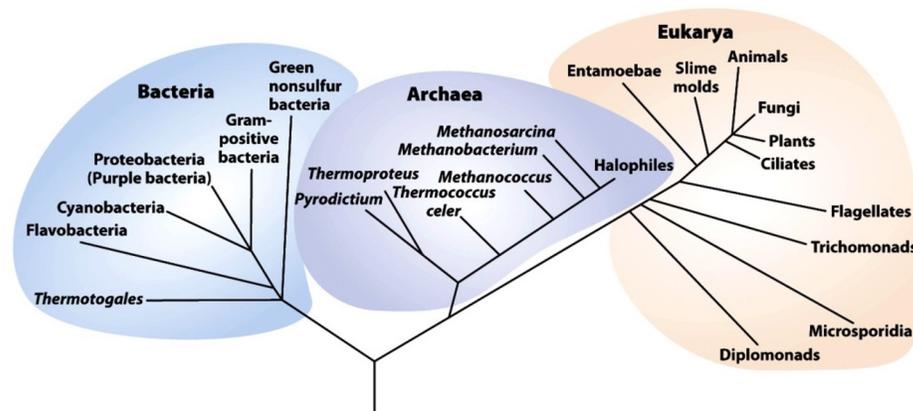


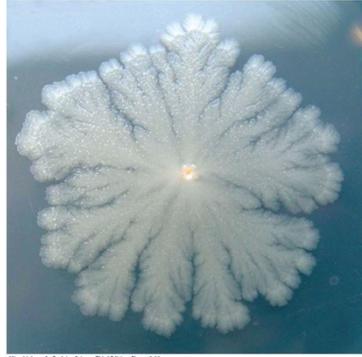
Figure 1-4
 Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
 © 2008 W.H. Freeman and Company

Parte 2 – Organização Celular

Bactérias

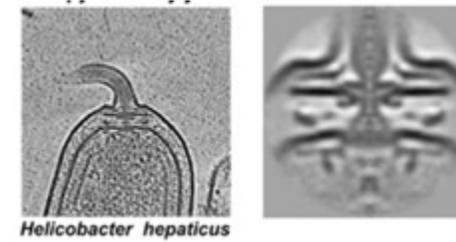
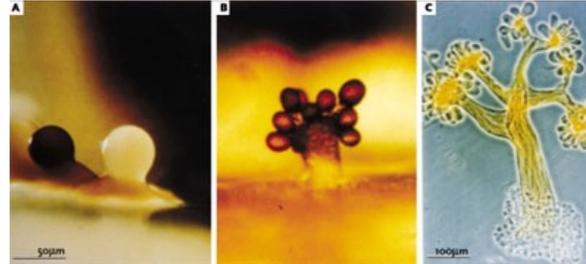
grande diversidade de formas e metabolismo

Effects of starvation on colony morphology



Microbiology: An Evolving Science, Third Edition, Figure 3.22a
Copyright © 2014 W. W. Norton & Company, Inc.

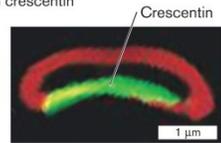
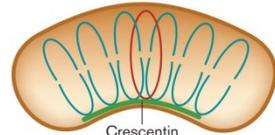
JOHN FOSTER, U. OF SOUTH ALABAMA



Helicobacter hepaticus

Shape-determining proteins

Caulobacter crescentus: FtsZ, MreB and crescentin

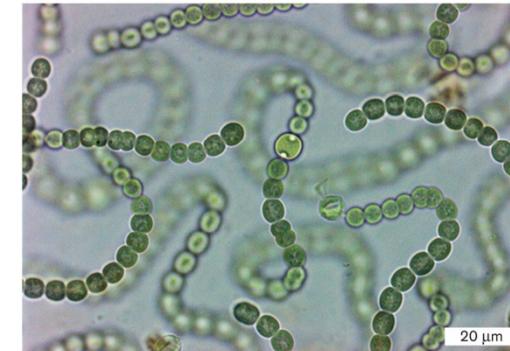


Microbiology: An Evolving Science, Third Edition, Figure 3.23c
Copyright © 2014 W. W. Norton & Company, Inc.

NOVA MARRISSETT AL
2003, CELL 115:705

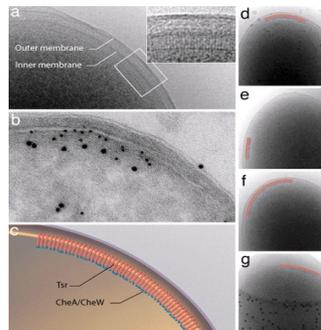


Representative microbes

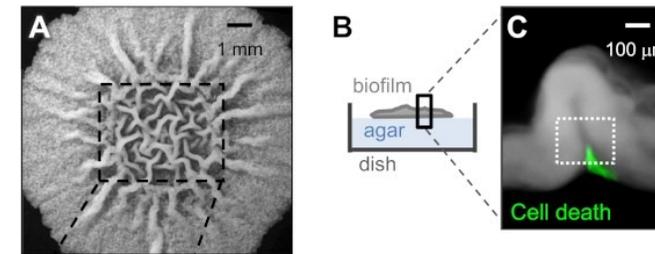
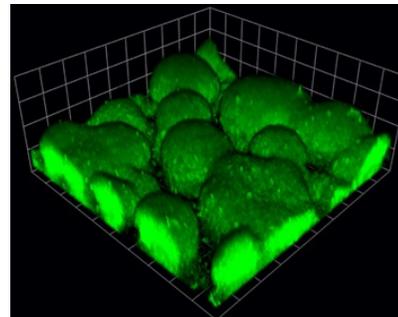


Microbiology: An Evolving Science, Third Edition, Figure 1.2a
Copyright © 2014 W. W. Norton & Company, Inc.

DR. PETER SIVER/VISUALS UNLIMITED, INC.

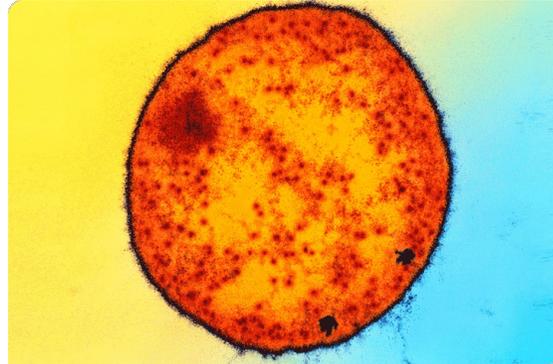


doi: 10.1073/pnas.0610106104

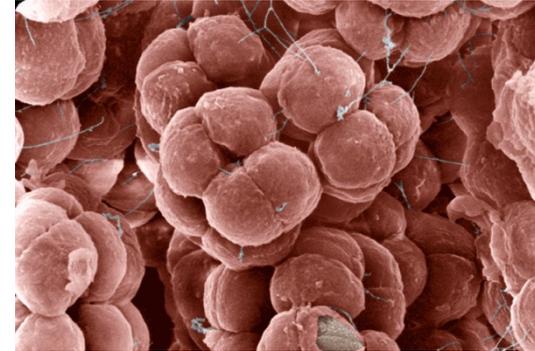


PNAS 2012. 109(46): 18891–18896

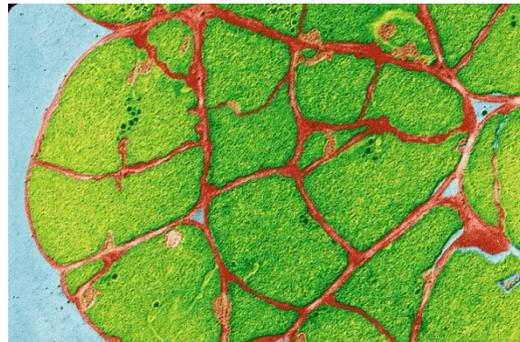
Arqueias geralmente extremófilos



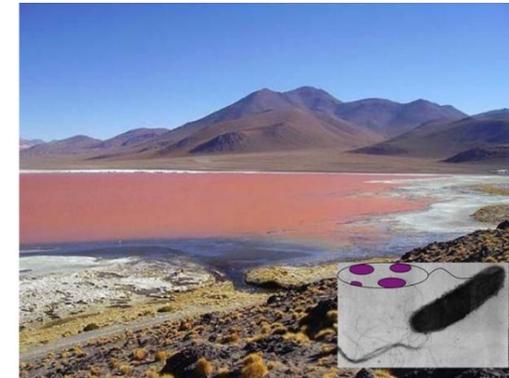
Methanococcoides burtonii
Ace Lake, Antarctica, -2.5 °C.



Halococcus salifodinae
Alta concentração de sal



Methanosarcina rumen
anaeróbica, produz metano



Halobacterium salinarum
Alta concentração de sal

Eucariotos

grande diversidade de forma, mas metabolismo é menos variável que em procariotos



Figure 1-2
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Hierarquia estrutural dos componentes celulares

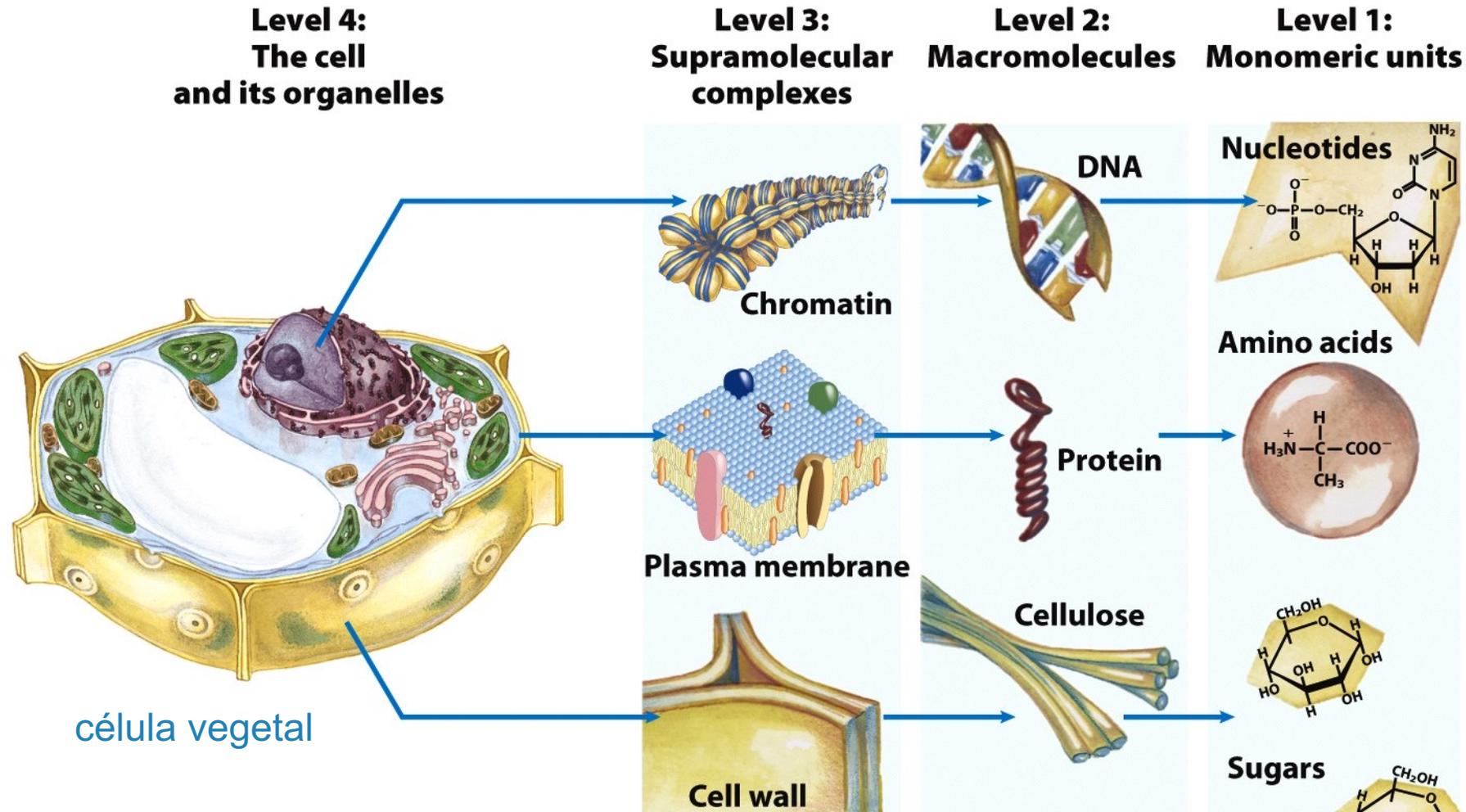


Figure 1-11
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Por que essa organização é importante?

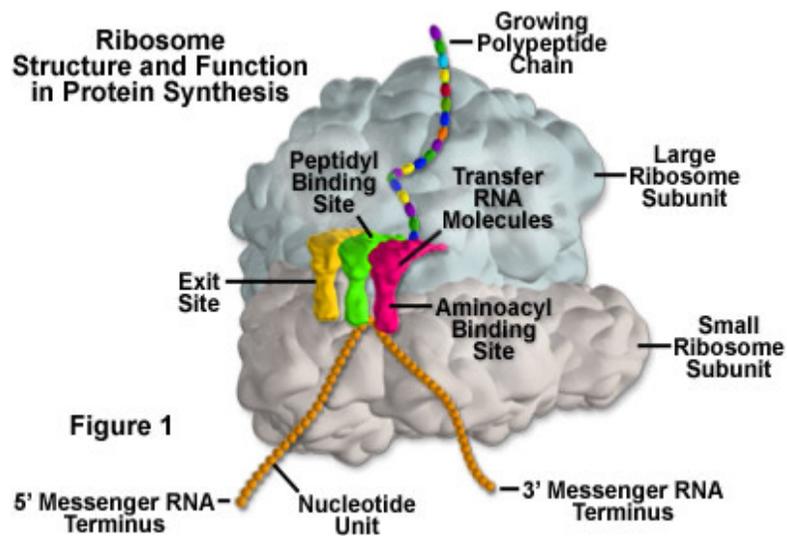
Por que essa organização é importante?

- Especialização molecular de função
- Criação de ambientes de reação
- Compartimentalização de reações que podem competir por substratos

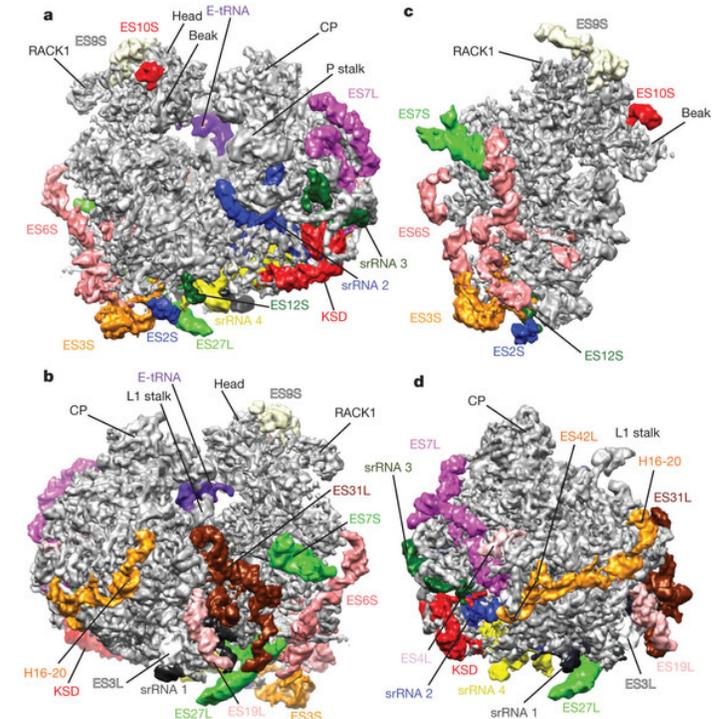
A célula constitui uma unidade organizada

Por que essa organização é importante?

- Especialização molecular de função
 - Exemplo: ribossomo
 - compostos de RNA e proteína num arranjo específico
 - função: síntese de proteínas a partir de um molde de mRNA

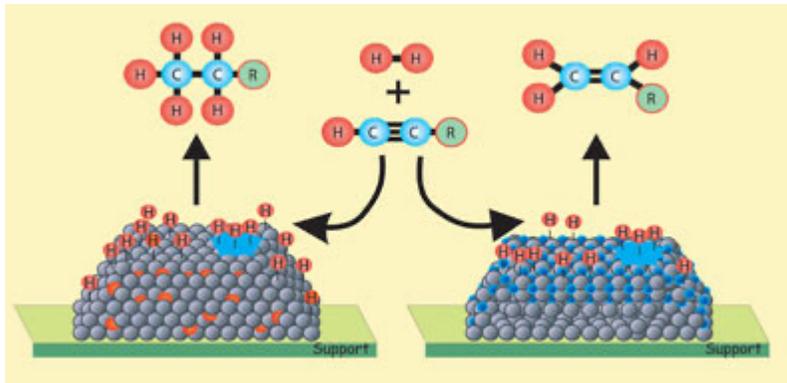


<http://micro.magnet.fsu.edu/cells/ribosomes/ribosomes.htm>



Por que essa organização é importante?

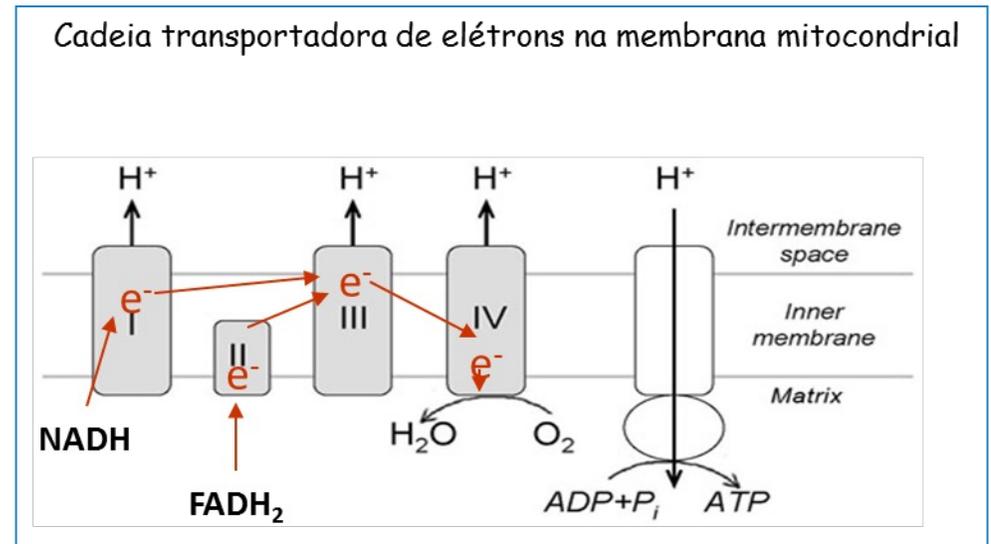
- Especialização molecular de função
- Criação de ambientes de reação



Scientific Background on the Nobel Prize in Chemistry 2007

Chemical Processes on Solid Surfaces

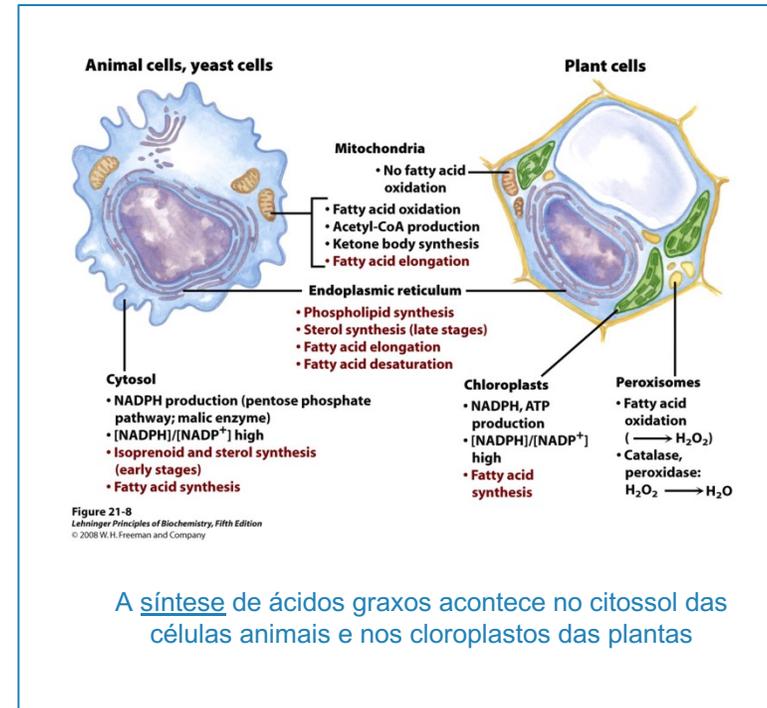
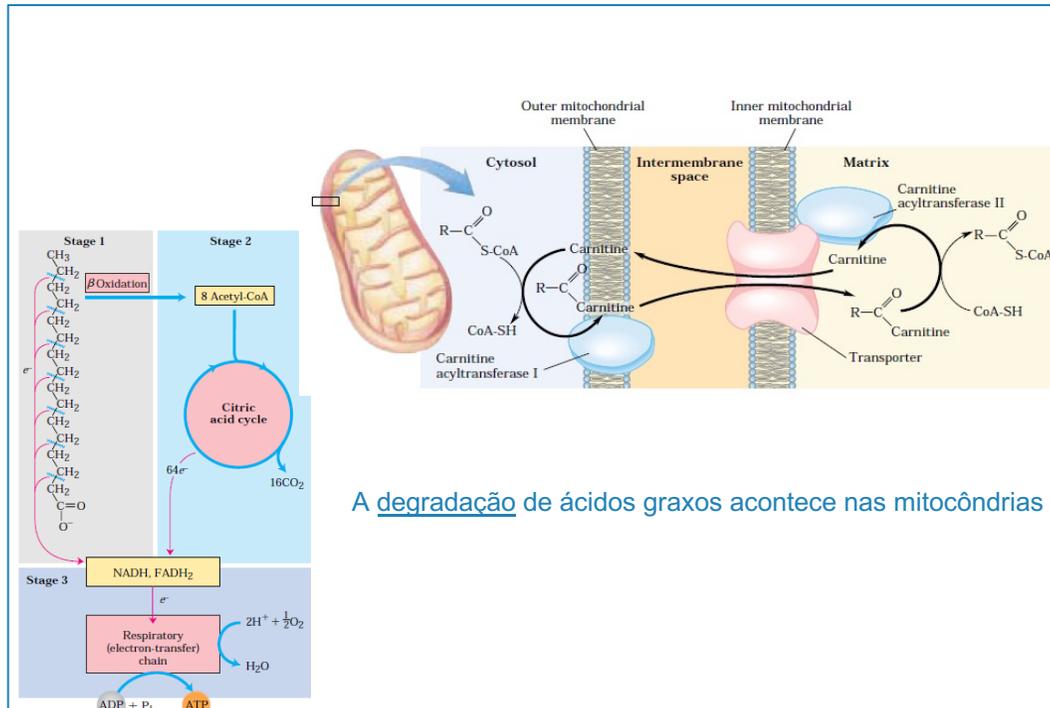
Os mesmos reagentes podem formar produtos diferentes, dependendo do ambiente



As reações da respiração celular ocorrem em complexos proteicos organizados na membrana mitocondrial

Por que essa organização é importante?

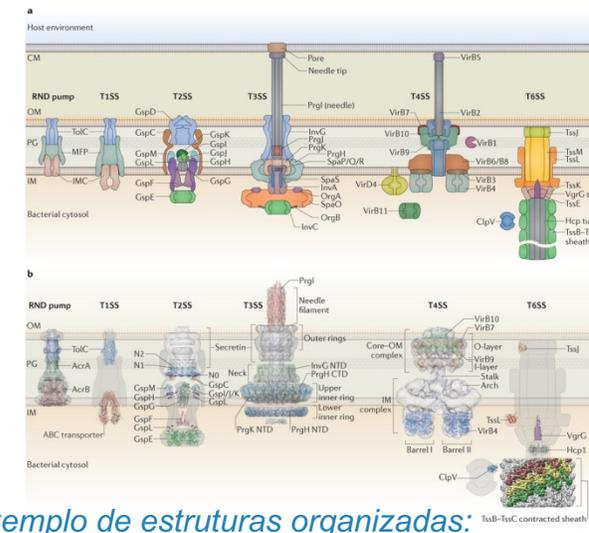
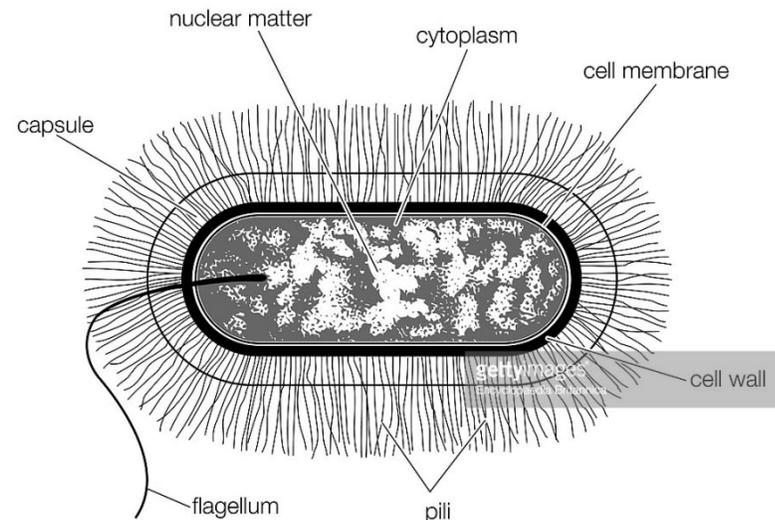
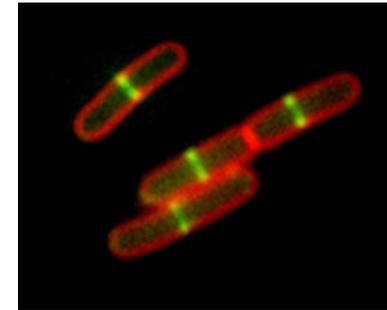
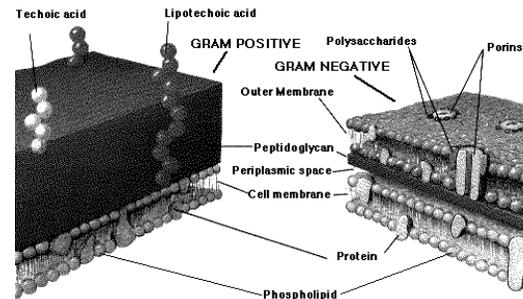
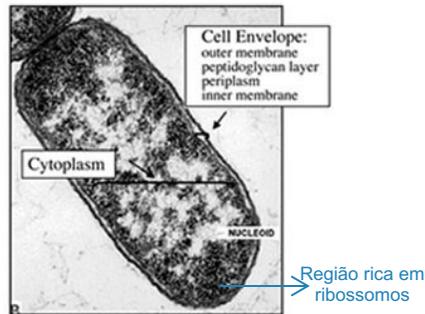
- Especialização molecular de função
- Criação de ambientes de reação
- Compartimentalização de reações que podem competir por substratos



Como as células são organizadas?

Como as células são organizadas?

- Procariotos



Exemplo de estruturas organizadas: Sistemas de secreção de proteínas

Como as células são organizadas?

• Procariotos

- **membrana** plasmática fosfolipídica
 - Gram negativas: membrana externa
- parede celular de peptidoglicano
- não têm organelas delimitadas por membranas
- nucleóide
 - material genético (DNA) condensado
- ribossomos
 - RNA e proteínas
 - Função: síntese de proteínas
- podem ter flagelos e fímbrias
 - Locomoção e adesão

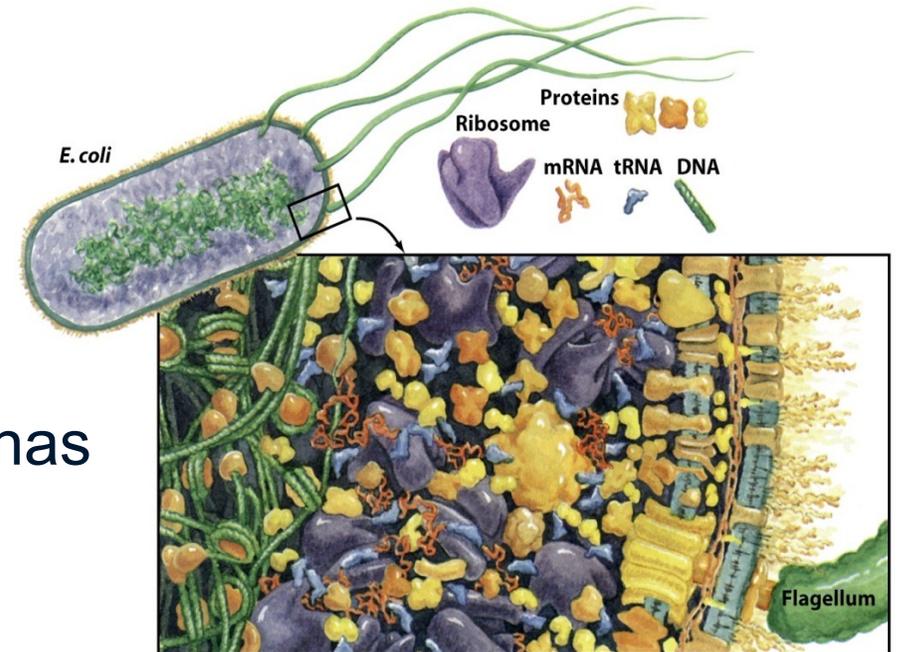
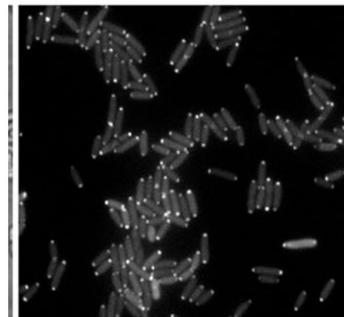


Figure 1-6 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

GFP



têm estruturas com localização e função definidas, ainda que não delimitadas por membranas

Como as células são organizadas?

- **Eucariotos**

- **Membrana** plasmática fosfolipídica
- **Núcleo** definido por **membrana** fosfolipídica
- Alta organização intracelular em **organelas** definidas por **membranas** e com características funcionais e moleculares distintas
 - Ribossomos são organelas sem membranas
- podem conter **parede celular** (plantas e fungos)

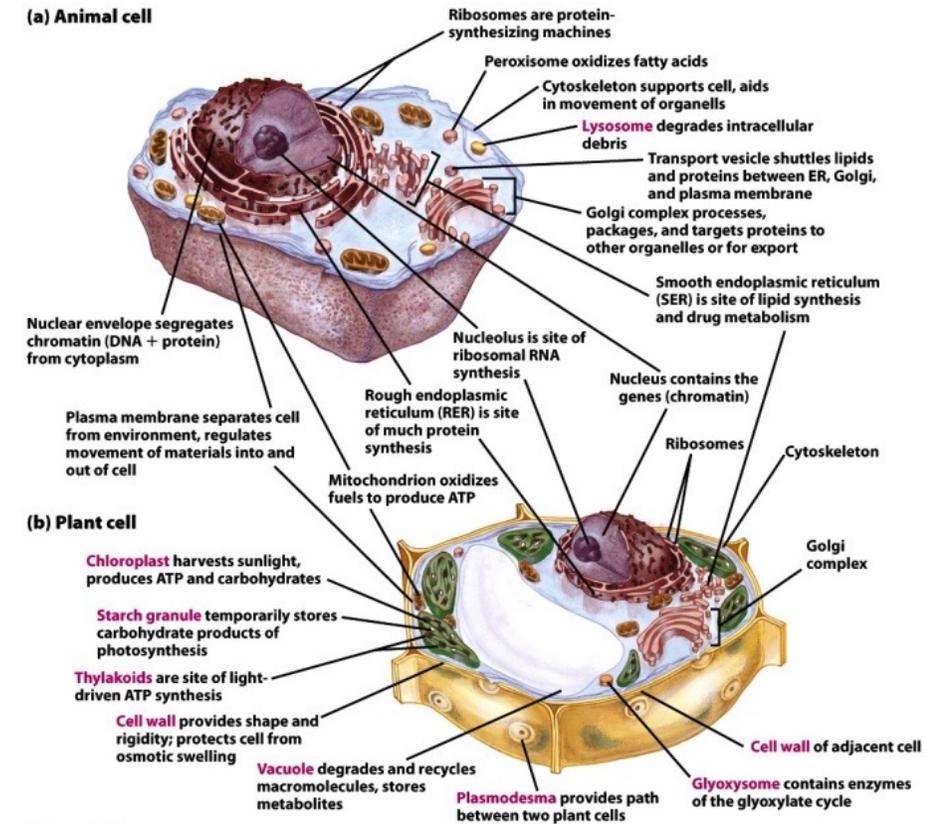
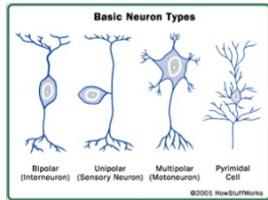


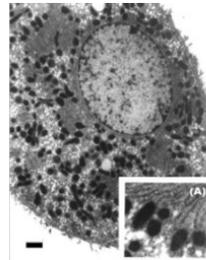
Figure 1-7
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company

Células de Eucariotos

- Especialização morfológica e funcional



neurônios



hepatocitos

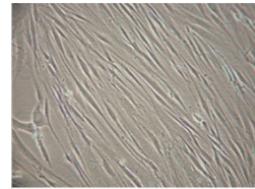
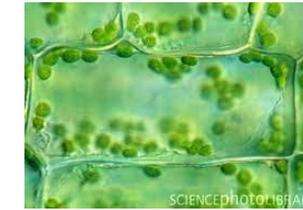
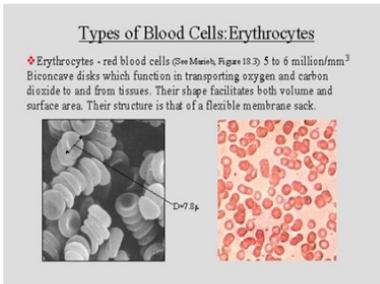


FIGURE 2 - Human fibroblasts in Petri dish with fusiform morphology. (100x magnification)

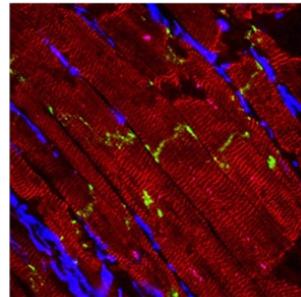
fibroblastos



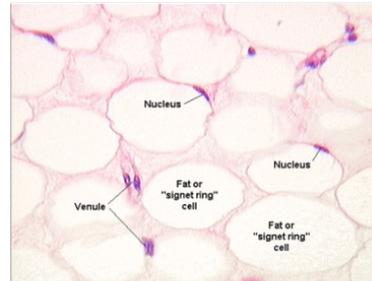
Epitélio foliar



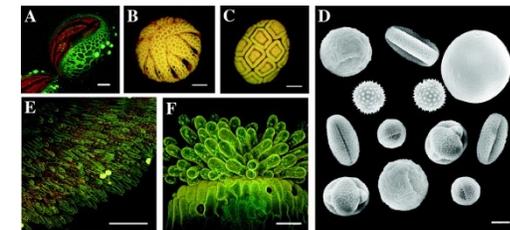
eritrócitos



miócitos



adipócitos

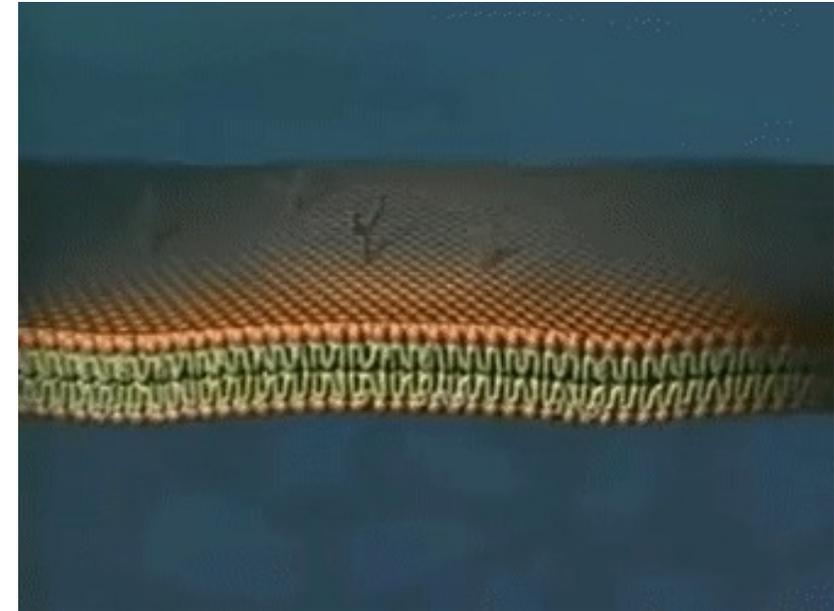
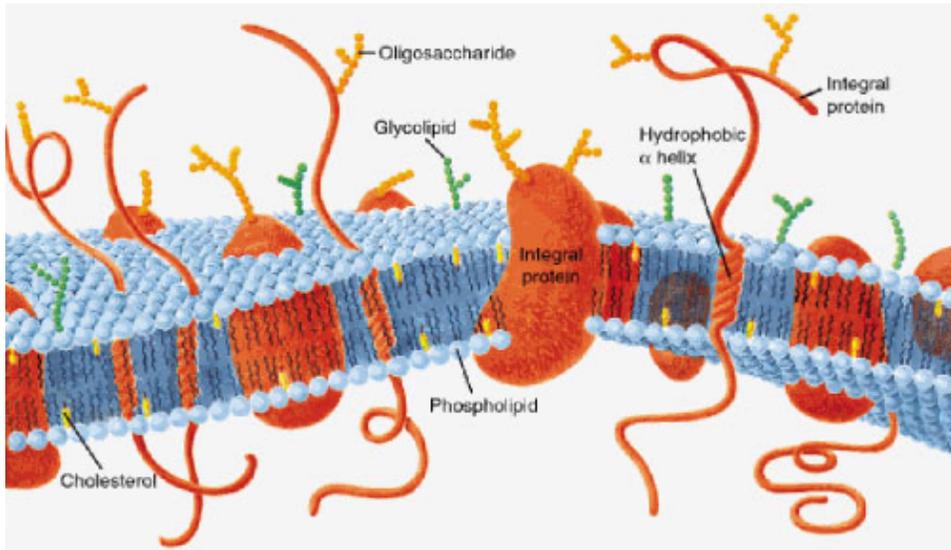


Estigmas e pólen

Células animais

Células vegetais

Membranas



gifs.alphacoders.com

- Isolam seletivamente a célula ou organela do ambiente externo
- Estruturas complexas
- Lipídeos, proteínas (e açúcares)
 - Composição variável que depende da função

A água na célula

- Cerca de 70% do volume
 - 80% está no citosol
- pH do meio extracelular é 7.4 enquanto do citosol varia entre 7 – 7.4
 - Pode variar com estado metabólico da célula
 - Sistema tampão
- 5% da água do citosol esta altamente ligada a solutos, como água de solvatação,
- A viscosidade do citosol é, basicamente, a mesma que de água pura.
 - a taxa de difusão de moléculas pequenas é cerca de 4 x menor, pela colisão dessas moléculas com macromoléculas

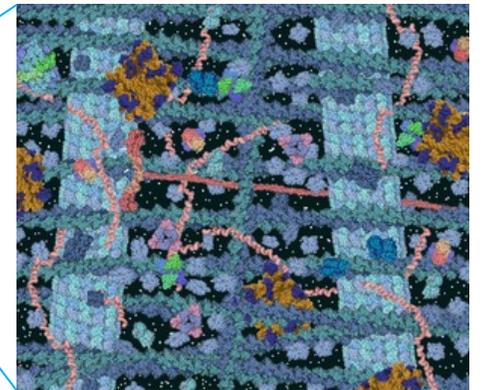
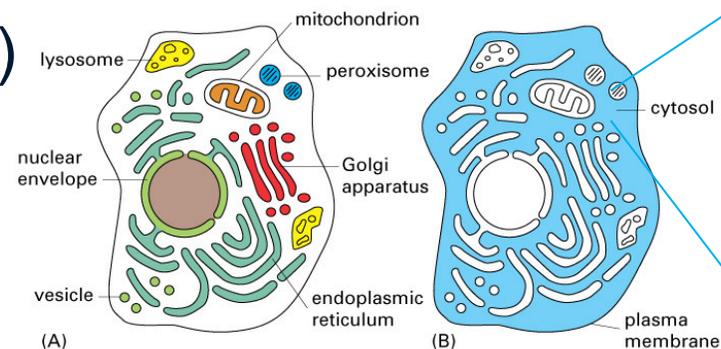
O citoplasma, o citossol e o citoesqueleto

- Citossol

- Porção líquida no interior da célula
- Contém enzimas, RNAs, aminoácidos (aa), nucleotídeos, metabólitos, coenzimas, íons inorgânicos
- Excelente sistema tampão (aa livres)

- Citoplasma

- citossol + organelas (exceto núcleo)
- citoesqueleto



Citossol é composto por água, íons, metabólitos e macromoléculas

O citoesqueleto

- Rede intracelular e dinâmica de filamentos proteicos
- Mantém a forma das células
- Provê estrutura para movimento celular
- Provê suporte estrutural e movimento das organelas
- Promove a separação dos cromossomos na divisão celular

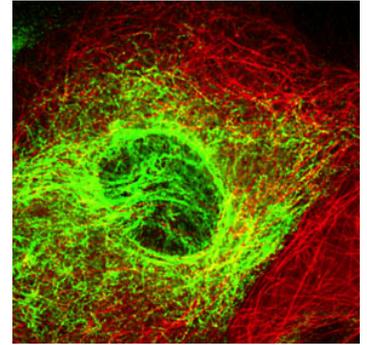


Image: Ptk1 cells stably expressing GFP-vimentin and microinjected with X-rhodamine labeled tubulin. (MBL Woods Hole, MA, USA)

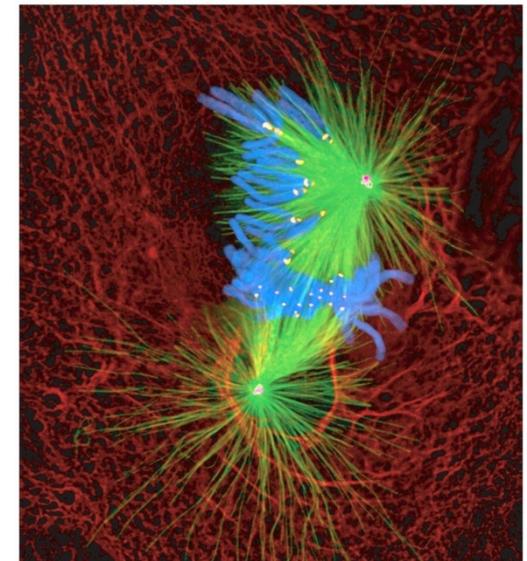
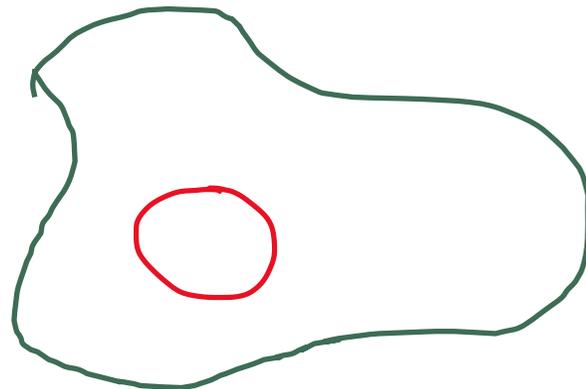


Figure 1-9b
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

As organelas

- Definição
 - estruturas intracelulares supramoleculares, delimitadas ou não por membranas, com funções definidas espacial e temporalmente



Principais organelas de células eucarióticas

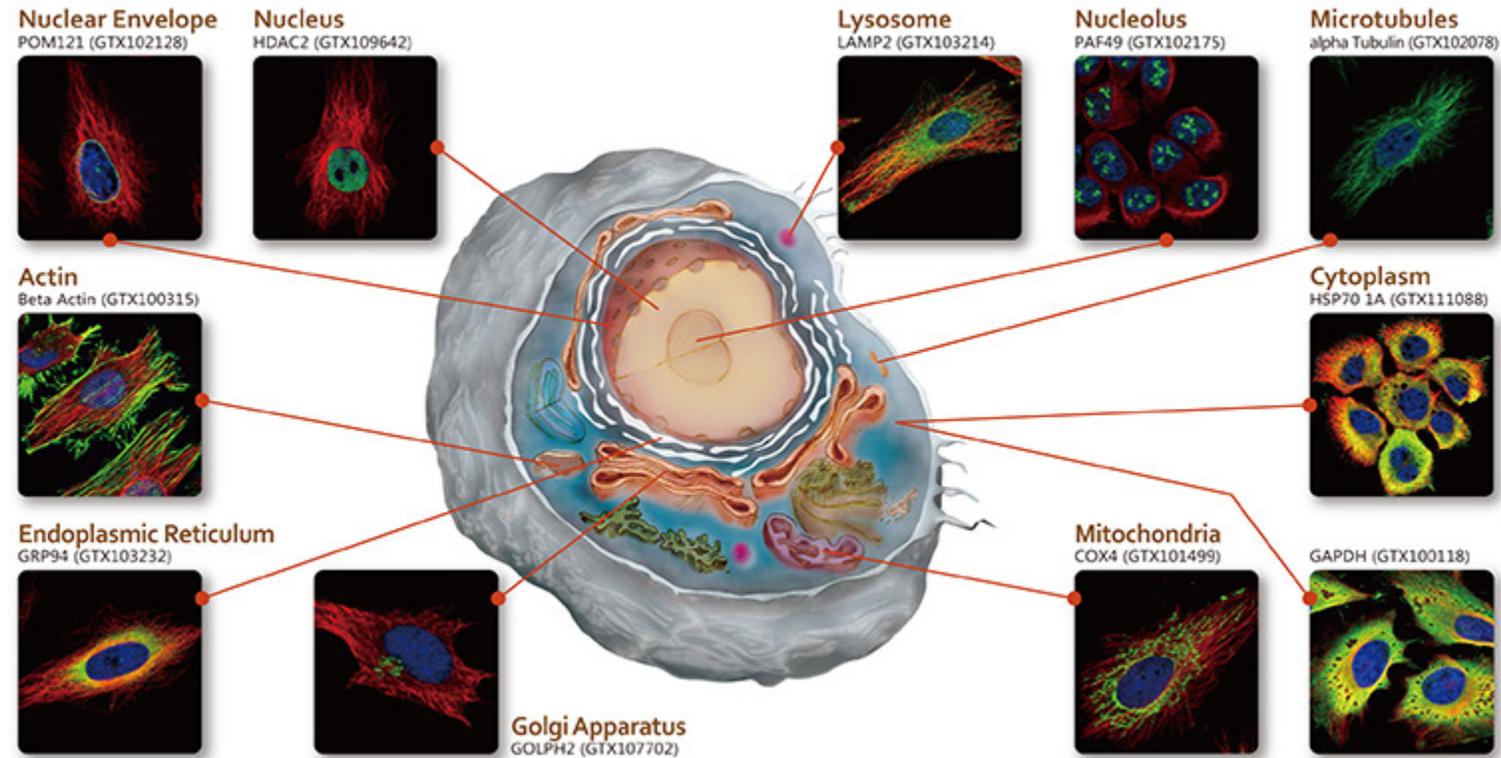
- delimitadas por membranas -

Organela	Principal função	Outras funções
Núcleo	Compartimentaliza o material genético da célula	Armazenamento de proteínas envolvidas em vários processos celulares
Mitocôndrias	Produção de ATP através da fosforilação oxidativa (e Ciclo de Krebs)	Síntese de heme (ferro-complexo), síntese de ureia, degradação de ácidos graxos
Cloroplastos	Produção de ATP e carboidratos	
Peroxisossomos	Degradação de peróxido de hidrogênio e peróxidos orgânicos	Outras reações de oxido-redução
Lisossomos	Degradação de organelas, membranas e outros componentes intracelulares	Reciclagem de nutrientes Defesa (degradação de bactérias e vírus)
Retículo endoplasmático	Acopla síntese de proteínas (ribossomos) ao transporte dessas para sítios específicos dentro da célula e exportação	Controle da concentração intracelular de Cálcio
Complexo de Golgi	Modificação pós-traducional de proteínas, transporte de lipídeos	Formação dos lisossomos e vesículas de exocitose e de secreção
Vacúolos	Armazenamento de “conteúdo”, que pode variar de ácidos graxos, enzimas a pigmentos.	

Organelas não delimitadas por membranas

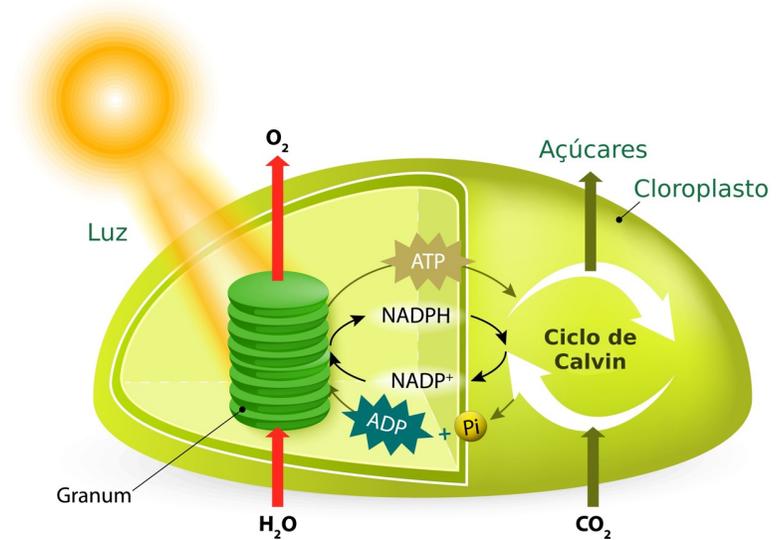
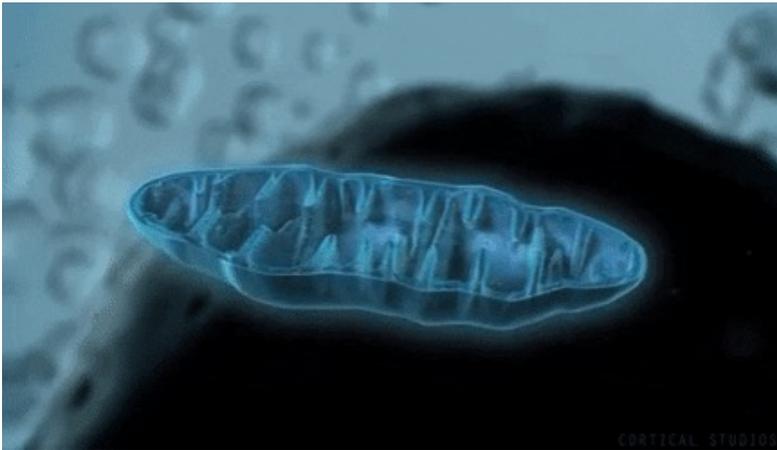
Estrutura	Função	Composição
Ribossomo	Síntese proteica	Proteínas estruturais, catalíticas e RNAs estruturais e catalíticos
Centríolo	Essencial na organização do citoesqueleto, divisão celular e formação de flagela e cílios	Proteínas estruturais
Flagelo e cílios	Locomoção ou movimentação de fluidos ao redor da célula	Proteínas estruturais
Proteossomo	Degradação controlada de proteínas	Proteínas estruturais e catalíticas
Nucléolo	Concentra regiões de DNA que codificam rRNAs e “armazena” proteínas de funções distintas para rápida mobilização	Proteínas e ácidos nucleicos (DNA e RNAs)
Fuso mitótico	Orientar os cromossomos durante a divisão celular	Proteínas estruturais

Marcação específica de organelas por microscopia de fluorescência



Mitocôndrias e cloroplastos

- Têm DNA, RNA e ribossomos
- Fazem replicação de DNA, transcrição e síntese de proteínas
- Duas membranas



- Como se originaram?

Endossimbiose

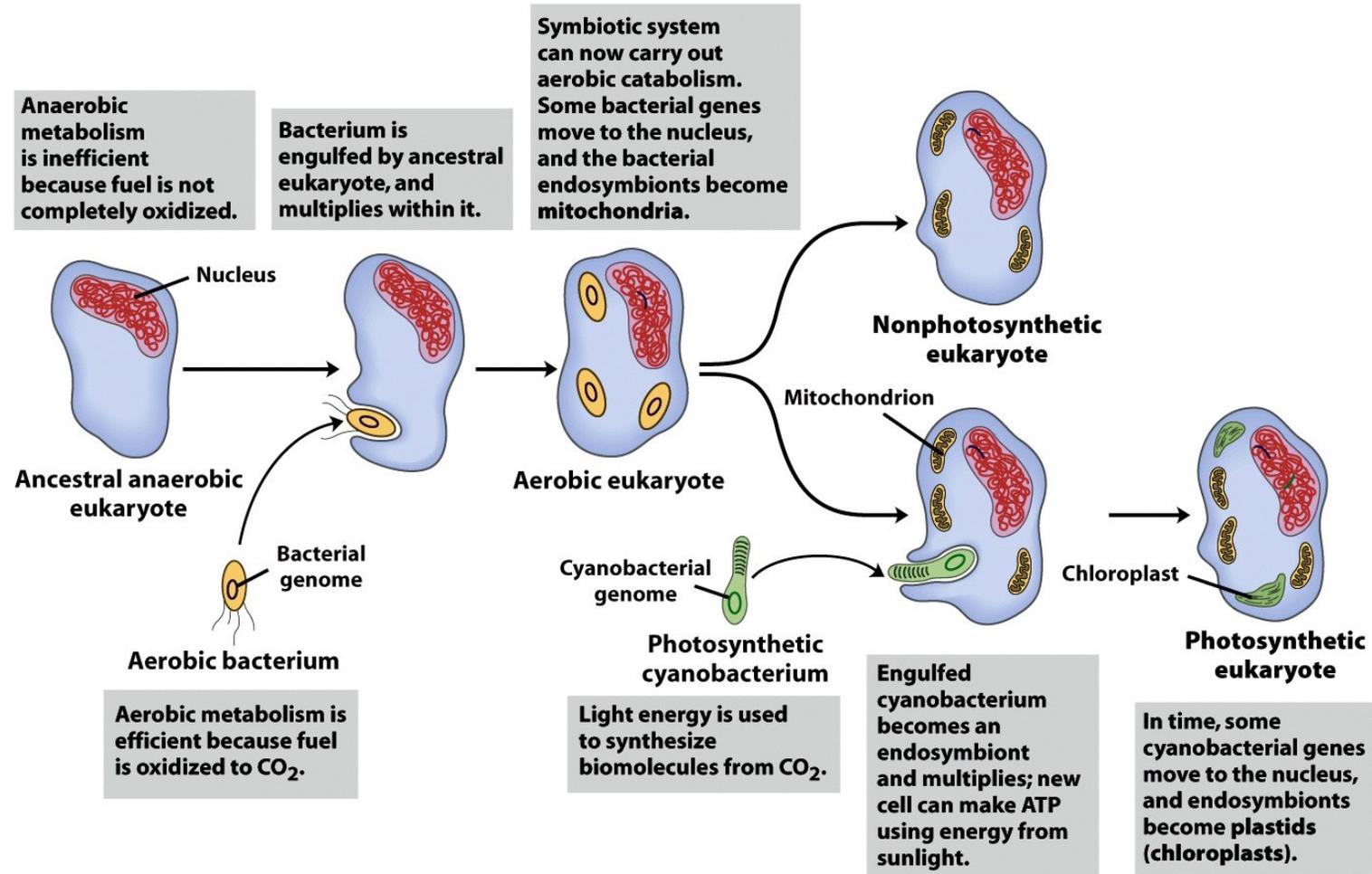


Figure 1-36
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Uma célula eucariótica primitiva (do mesmo ramo das arqueias) foi invadida por bactérias aeróbicas e por cianobactérias

Alguns animais “usam” cloroplastos alheios!



Elysia chlorotica



The inner life of the cells



<https://www.youtube.com/watch?v=wJyUtbn0O5Y>