

Biologia Molecular 1

Professores:

**Carlos F. M. Menck
Rodrigo Galhardo
Wellington Luis Araújo**

Veridiana Munford

BIBLIOGRAFIA RECOMENDADA

Genética Molecular Básica: dos genes aos genomas (Organizado por Menck e Sluys), GRUPOGEN, 2017.

Molecular Biology of the Gene: 7th Edition- by Watson et al Cold Spring Harbor, 2013. Ou Tradução da 5a Edição (Artmed).

Genes- a unidade da herança

**Capítulos 1 e 2
Molecular Biology of the Gene
Watson et al, 2013**

**Capítulo 1
Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas
Menck& Sluys 2017**

- **Que é um gene?**
- **Qual a composição dos genes?**
- **Qual a função dos genes?**
- **Como isso implica em herança?**

Quando esse estudo começou?

Um pouco de história!

Histórico

A natureza do gene- a herança por Mendel – e suas ervilhas:

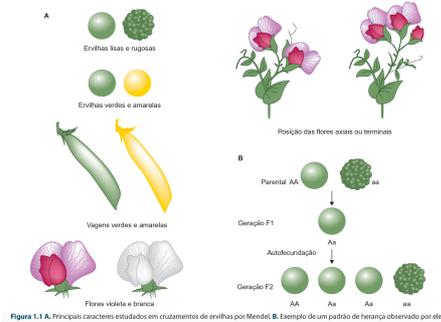


Figura 1.1 A. Principais caracteres estudados em cruzamentos de ervilhas por Mendel. B. Exemplo de um padrão de herança observado por ele.

Figura do “Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas”, 2017

Fatores de herança e alelos.... 1865 (seu trabalho não despertou interesse), redescoberto em 1900! Botânicos DeVries (holandes), Correns (alemão) and Tschermak (austríaco)!!!!

- Nome GENÉTICA (do grego *GENO* : fazer nascer)- Bateson (1905)
- os fatores de Herança foram chamados de "gene"!

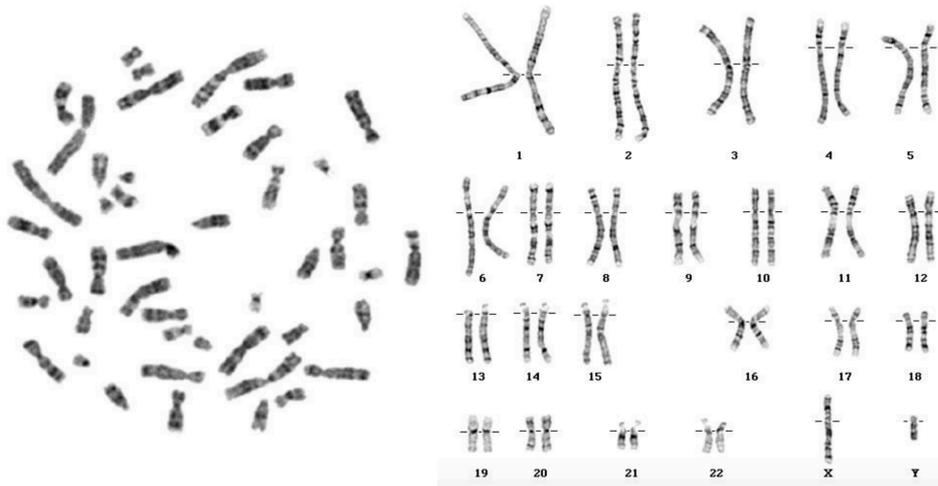
**A herança de ervilhas é similar a nossa?
(AA...Aa.....aa!)**

**Então como temos também dois alelos
de cada gene?**

Temos diferenças entre homens e mulheres?

O que são cromossomos?

Quantos cromossomos temos?



Histórico

A natureza química do gene- Friedrich Miescher 1871 (Suíça)

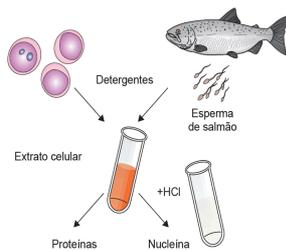


Figura 1.2 Miescher isolou o material nuclear a partir de células de timo (linfócitos T) e, posteriormente, de esperma de salmão. A substância branca, ácida, rica em fosfato, obtida do núcleo dessas células, deu o nome de nucleína.

Extração alcalina de células do sangue (linfócitos- na verdade pus de curativos), para descobrir os fatores da vida: encontrou uma substância branca, ácida, rica em fósforo-nucleína!

Figura do “Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas”, 2017



Fez o mesmo a partir de esperma de salmão! (90% da célula é núcleo)
Richard Altmann (aluno de Miescher)
1889- ácido nucleico!

Mas o que são os ácidos nucleicos?

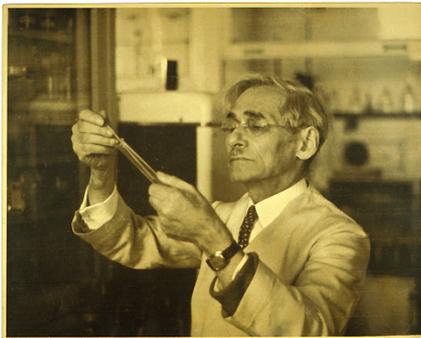
Como eles poderiam ser os determinantes da herança? (Miescher acreditava que eram as Proteínas)

**Algumas bases nitrogenadas: Adenina
Timina (Uracil)
Citosina
Guanina**

Desoxirribose (ribose)

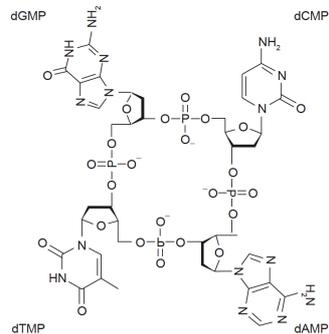
Ligações fosfato - fosfodiester

Histórico



Courtesy of the Rockefeller Archive Center. Noncommercial, educational use only.

**Phoebus Aaron Levene 1929:
A química do ácido nucleico
2'desoxirribonucleotídeos
Modelo para o tetranucleotídeos!!**



- **Que implica esse Modelo?**
- **Quem acreditava que fosse esse o material genético (responsável pela herança)? Por que não?**

Como foi demonstrado que o DNA

É o fator de herança?

(“o que é a vida?”)



Histórico

Frederick Griffith (1928, UK)

- **princípio transformante!!**
- **O que pode estar acontecendo aqui?**

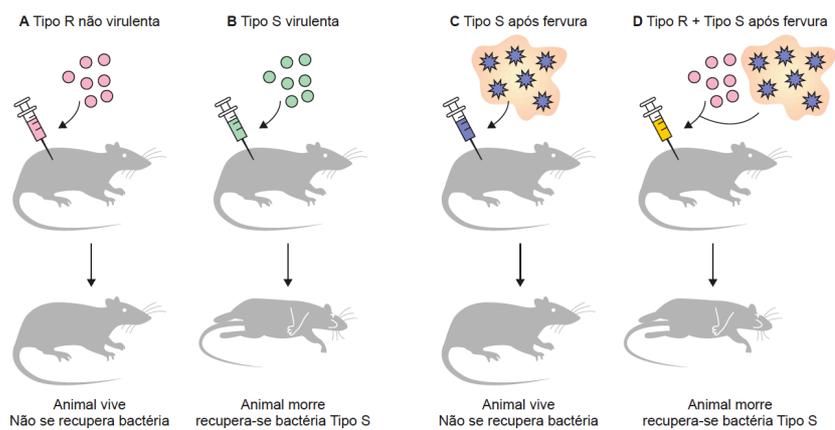


Figura do “Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas”, 2017

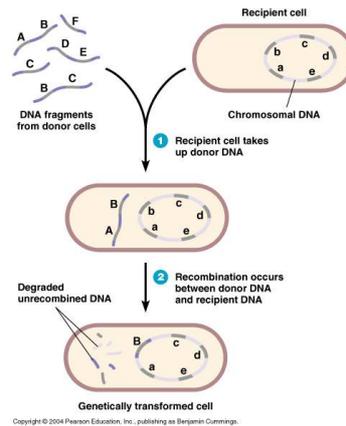
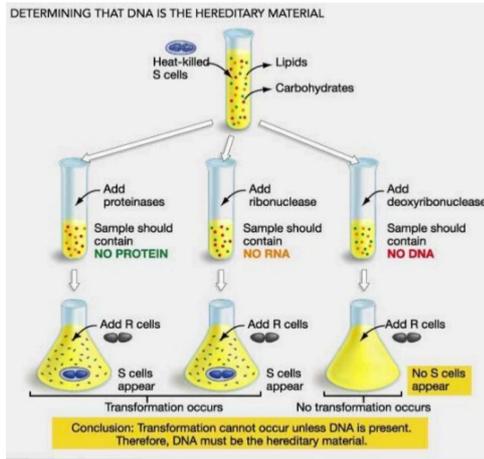
Que substância era essa? Como saber isso?



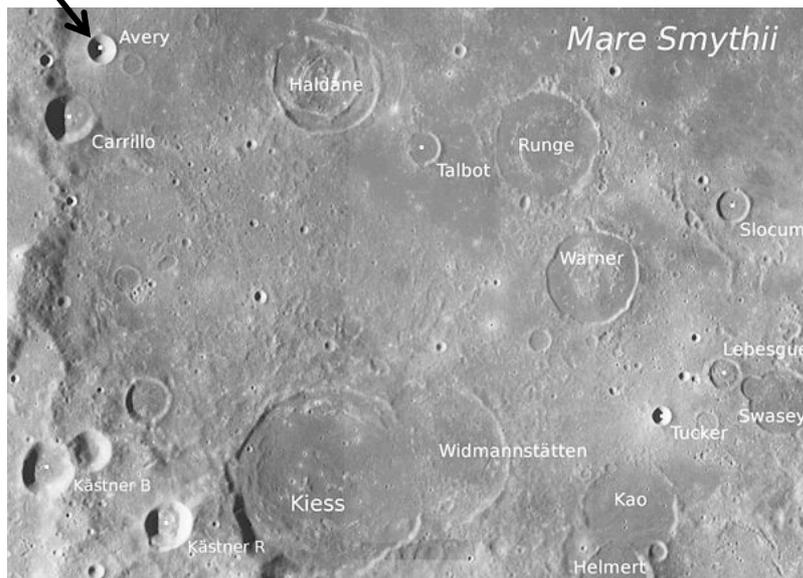
Histórico

Oswald T. Avery, Colin M. MacLeod e Maclyn McCarty, 1944, Instituto Rockefeller, EUA.

- **princípio transformante é o DNA!**
- **Mas o que de fato está acontecendo nesse experimento?**



**Oswald T. Avery morreu de cancer em 1955.
Não ganhou o prêmio Nobel (foi nomeado)
Tem uma cratera na Lua com seu nome!**



Histórico



Alfred Hershey and Martha Chase (1952, US)
Bacteriófago T2- o DNA é responsável
pela multiplicação viral! (e não as proteínas!).
Nobel em 1969!

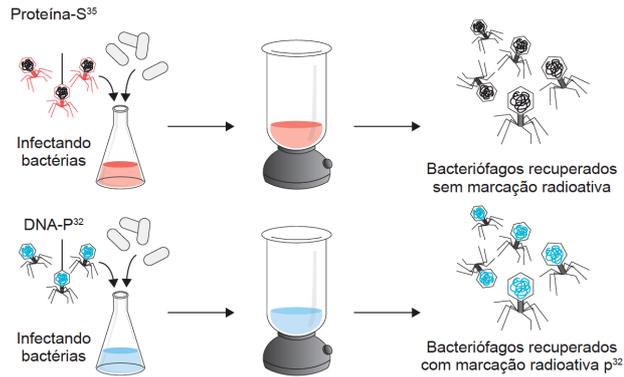
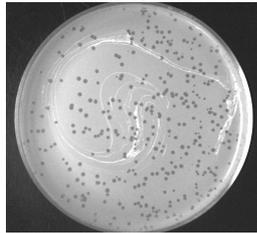


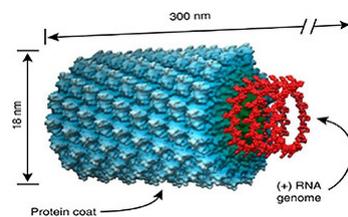
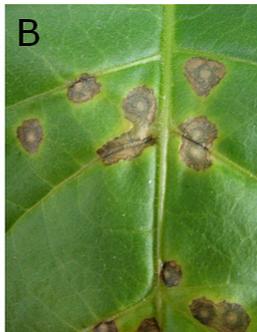
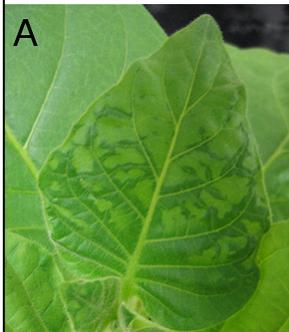
Figura do “Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas”, 2017

Demonstrou que o DNA seria responsável pela herança em fagos!

Histórico



Heinz Fraenkel-Conrat (1955, US)
Virus do mosaico do tabaco.... Genoma de RNA!



Com se replicam os vírus com genoma a RNA?

Histórico



Regras de Chargaff (1949)

1. A composição do DNA em suas bases A, C, G, T é característica de cada espécie.
2. No DNA sempre temos $A=T$ e $C=G$!

Table 3-2 Data Leading to the Formulation of Chargaff's Rules

Source	Adenine to Guanine	Thymine to Cytosine	Adenine to Thymine	Guanine to Cytosine	Purines to Pyrimidines
Ox	1.29	1.43	1.04	1.00	1.1
Human	1.56	1.75	1.00	1.00	1.0
Hen	1.45	1.29	1.06	0.91	0.99
Salmon	1.43	1.43	1.02	1.02	1.02
Wheat	1.22	1.18	1.00	0.97	0.99
Yeast	1.67	1.92	1.03	1.20	1.0
<i>Hemophilus influenzae</i>	1.74	1.54	1.07	0.91	1.0
<i>E-coli</i> K2	1.05	0.95	1.09	0.99	1.0
Avian tubercle bacillus	0.4	0.4	1.09	1.08	1.1
<i>Serratia marcescens</i>	0.7	0.7	0.95	0.86	0.9
<i>Bacillus schätz</i>	0.7	0.6	1.12	0.89	1.0

SOURCE: After E. Chargaff et al., *J. Biol. Chem.* 177 (1949).

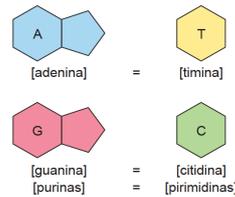
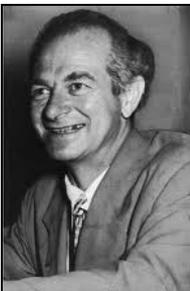


Figura 1.8 Chargaff observou que a quantidade relativa das quatro bases adenina (A), guanina (G), citosina (C) e timina (T) eram diferentes de espécie para espécie, mas que a quantidade de A sempre era equivalente a de T, e, a de G, sempre equivalente a de C. Esse dado foi fundamental para a proposta do modelo de dupla-hélice.

Como explicar essa regra?

Figura do "Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas", 2017

Histórico



A tripla hélice de Linus Pauling (1951) Proposta para o DNA....

(Pauling havia proposto a estrutura de alfa-hélice em proteínas.... e foi agraciado pelo Nobel (1954)
Pelas suas descobertas de ligações químicas!!

(1962- prêmio Nobel da paz- contra armas atômicas)
(foi considerado comunista nos Estados Unidos)

Por que ele estava errado?



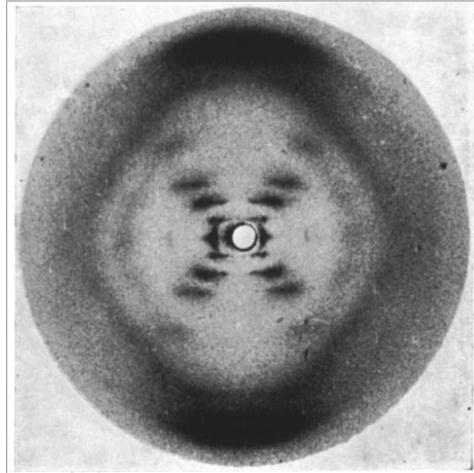
Histórico



Rosalind Franklin e Maurice Wilkins
(1952, UK)

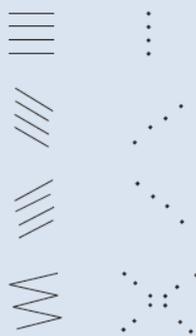
a “fotografia 51”... quem era responsável por ela?

Ver video: <https://www.youtube.com/watch?v=Vw8Wrr-ykFc>

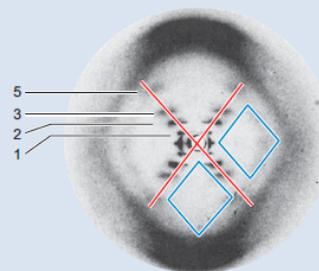


Histórico

A fotografia 51... o que ela de fato enxerga?



BOX 4-2 FIGURE 2 Diffraction pattern of waves passing through parallel lines.



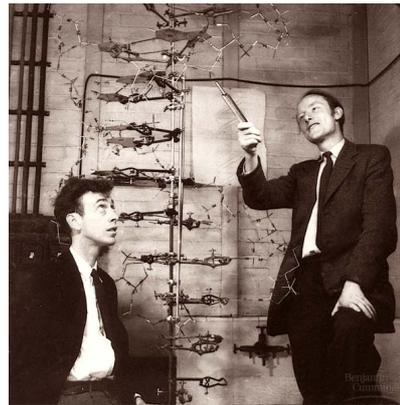
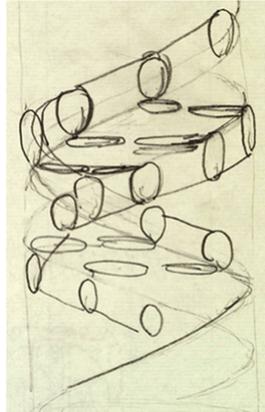
BOX 4-2 FIGURE 1 Rosalind Franklin's X-ray diffraction image of DNA revealing the Maltese cross. (Modified, with permission, from Franklin R.E. and Gosling R.G. 1953. *Nature* 171: 740-741. © Macmillan.)

Figura do Molecular Biology of the Gene, 7th edition, Watson et al,

Histórico

Francis Crick e James Watson (1953, UK)

**A dupla hélice revelada! Prêmio Nobel 1962!
(Watson, Crick e Wilkins) (e a Rosalind?)**



Histórico

**A dupla hélice levou a propostas por
Watson e Crick (1953) de como seria a replicação
do DNA e a síntese de RNA!**

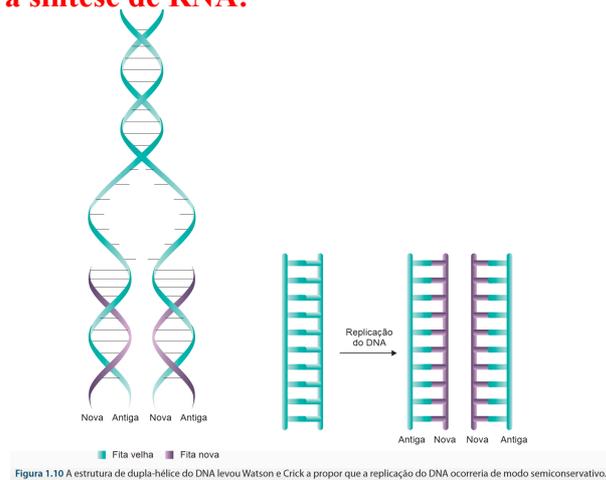


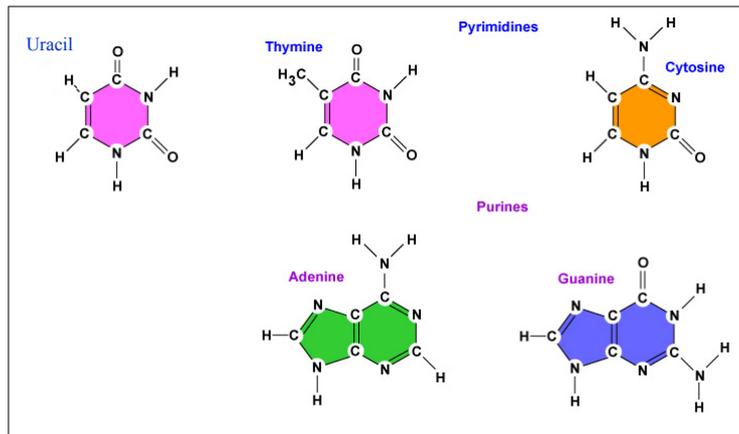
Figura do "Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas", 2017

O que é replicação semiconservativa?

Componentes dos ácidos nucleicos: bases nitrogenadas!

RNA

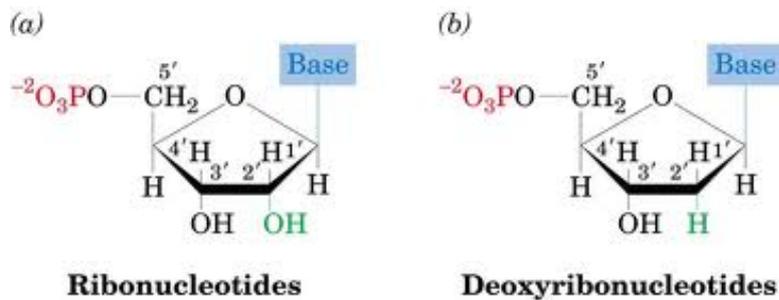
DNA



Componentes dos ácidos nucleicos: riboses e desoxirriboses!

RNA

DNA



Atenção na numeração dos carbonos!

Qual a diferença entre nucleosídeo e nucleotídeo?

Diferencie Nucleosídeo X Nucleotídeo

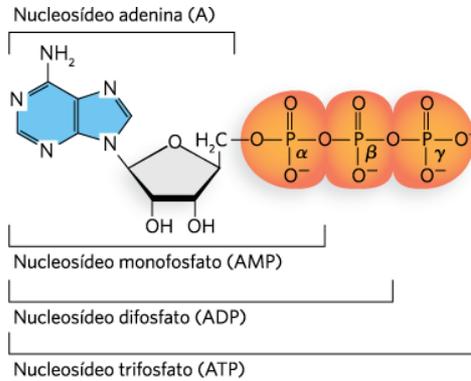


FIGURA 6-12 Nomenclatura dos nucleotídeos. O grupamento fosfato ligado covalentemente à 5'-hidroxila de um nucleosídeo pode estar ligado a um ou dois fosfatos adicionais; as moléculas resultantes são denominadas nucleosídeos mono-, di-, e trifosfato. A partir do fosfato mais próximo à ribose, os três fosfatos são designados α , β e γ .

Nucleosídeos são nucleotídeos sem o grupo fosfato.

Emparelhamento de bases! – pontes de hidrogênio

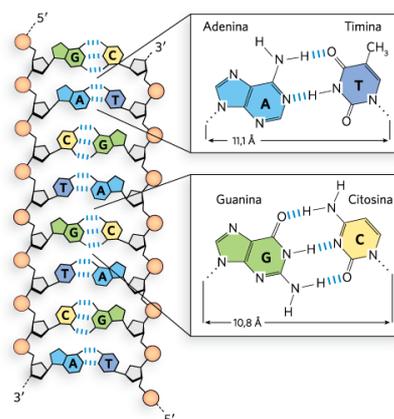


FIGURA 6-11 Padrão das pontes de hidrogênio formadas no pareamento de bases de Watson-Crick. As pontes de hidrogênio estão representadas por três linhas azuladas.

1. Quantas pontes de hidrogênio tem em cada par? Qual tem mais força?
2. Como seria o emparelhamento de duas purinas?
3. E duas pirimidinas?

**A cadeia fosfodiéster forma o esqueleto externo do DNA!
(por que é chamada assim?)**

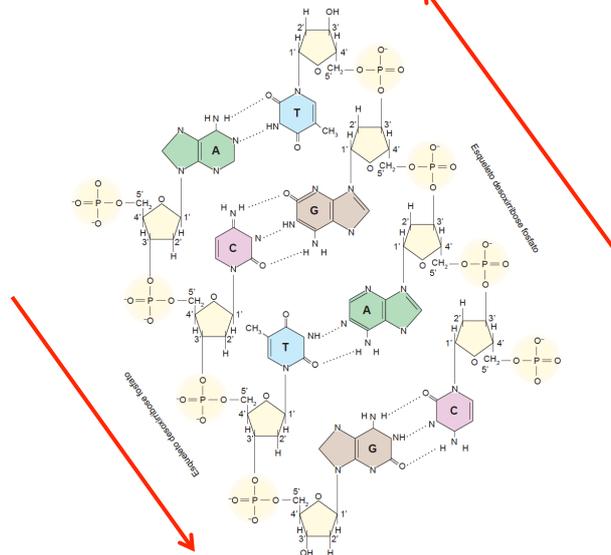
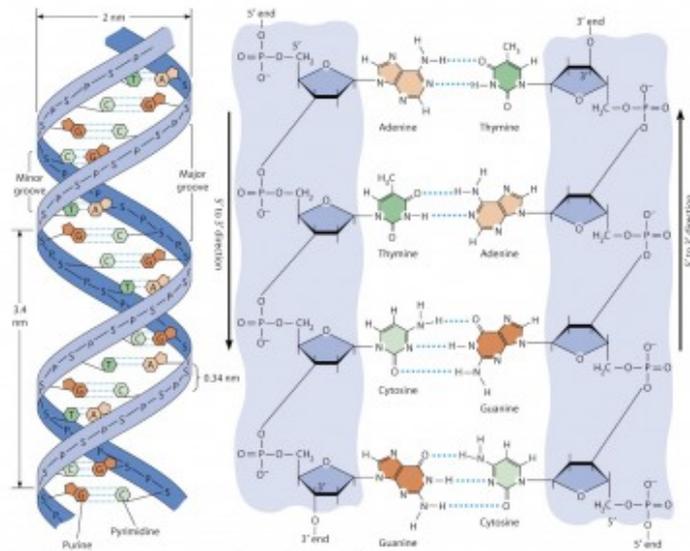


Figura 2.2 Estrutura do polímero de nucleotídeos. Ligações fosfodiéster unem os diferentes nucleotídeos da mesma cadeia. Pontes de hidrogênio entre uma purina (adenina ou guanina) e uma pirimidina (timina ou citosina) estabelecem a união dos polímeros de nucleotídeos em uma dupla-hélice.

O DNA tem cadeias antiparalelas... O que significa isso?



Conceitos Básicos de Genes e Genomas!

DOGMA CENTRAL DA BIOLOGIA!

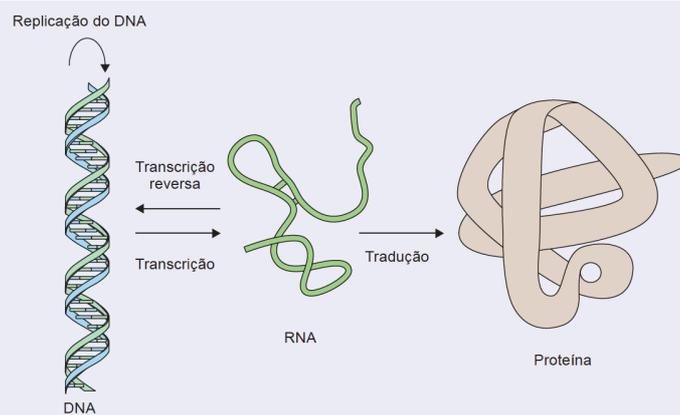


Figura 1.12 Esquema que representa o dogma central da biologia molecular, que descreve o fluxo da informação genética. Enquanto o DNA armazena a informação e a transfere entre gerações, a informação é decodificada pelo RNA para a síntese de proteínas, que, em geral, são as responsáveis pela execução da função no metabolismo celular. A seta que direciona o RNA para o DNA representa a descoberta do fluxo reverso da informação por transcriptases reversas.

Figura do “Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas”, 2017

Questão 1: Você se julga um ser “complexo geneticamente”?

Quem tem o maior genoma dos organismos abaixo.

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. Ser humano. | 1. 3×10^9 bp. |
| 2. Tulipas. | 2. 34×10^9 bp. |
| 3. drosophila. | 3. $0,13 \times 10^9$ bp. |
| 4. ameoba | 4. 300×10^9 bp. |

O paradoxo do tamanho dos genomas!

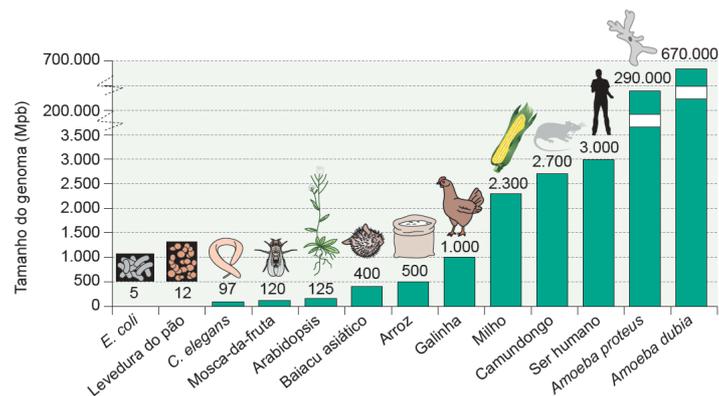


Figura 12.7 Comparação entre o tamanho dos genomas de algumas espécies.

Figura do “Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas”, 2017

Os genomas podem conter vários cromossomos, e esses contêm muitos genes! Qual o tamanho de um gene?

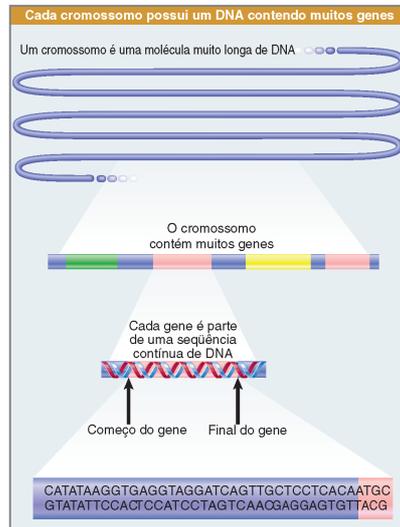
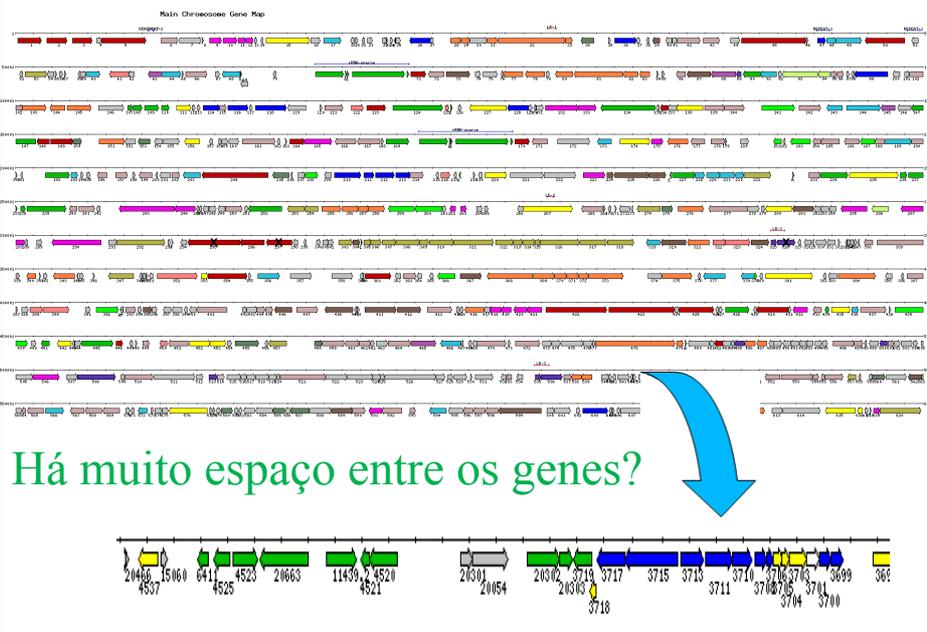


FIGURA 2.1 Cada cromossomo corresponde a uma única e longa molécula de DNA, na qual são encontradas as seqüências dos genes individuais.

Esse é o mapa de um genoma de procarionte!



Quantos genes existem em uma bactéria?

Por exemplo *Escherichia coli*:

genoma com 4.000.000 bases!

Em procariontes o número de genes correlaciona com o tamanho do genoma! (o que é ORF?)

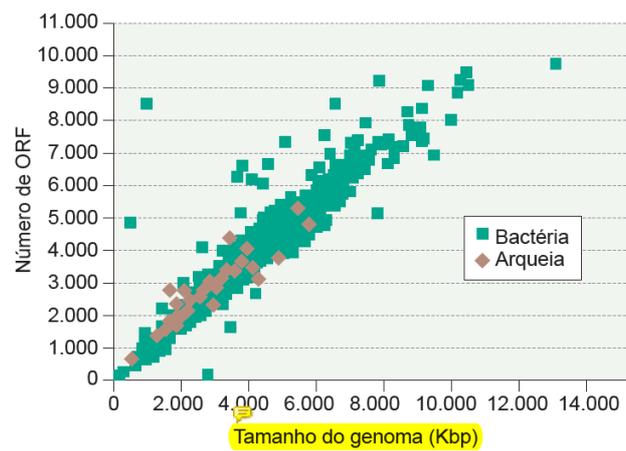


Figura do "Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas", 2017

Qual o tamanho de cada gene em procariontes?

Quantos genes existem no ser humano?

(3 bilhões de bases por genoma **haplóide!)**

Mas afinal o que é de fato um gene?

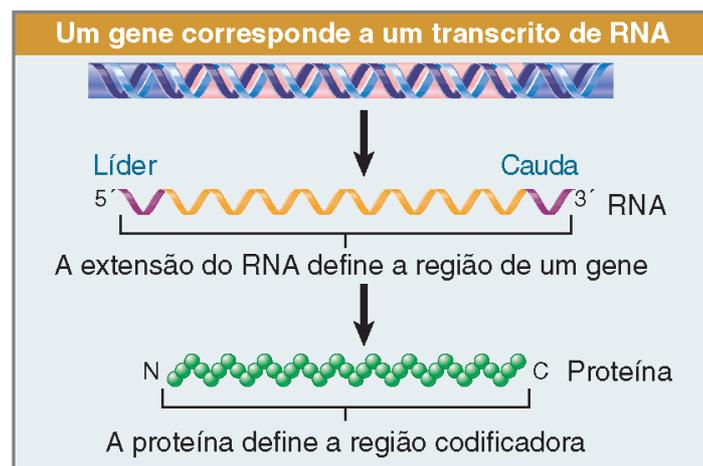


FIGURA 2.13 O gene pode ser mais extenso que a sequência que codifica a proteína.

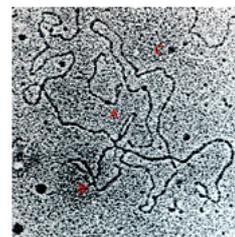
O gene eucarionte:

O GENALIOLE CONANITOTEM IMACANTRONS!

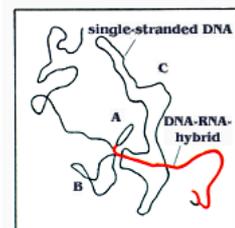
O GENALIOLE CONANITOTEM IMACANTRONS!

O GENE CONTEM INTRONS!

Nobel Prize on Medicine 1993 Richard Roberts and Phillip Sharp:



The R loop picture!



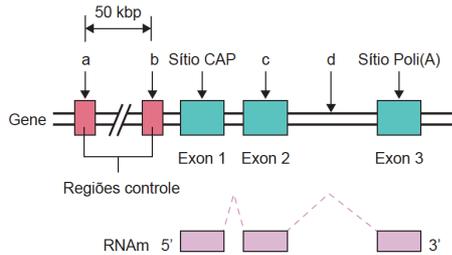


Figura 9.2 Modelo esquemático da estrutura de um gene em eucariotos. Observe a presença dos introns, os quais são excisados da molécula de RNA produzindo o RNA mensageiro (RNAm).

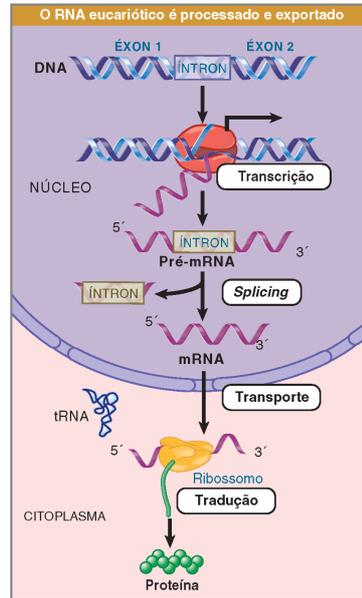


FIGURA 2.15 A expressão gênica é um processo de múltiplos estágios.

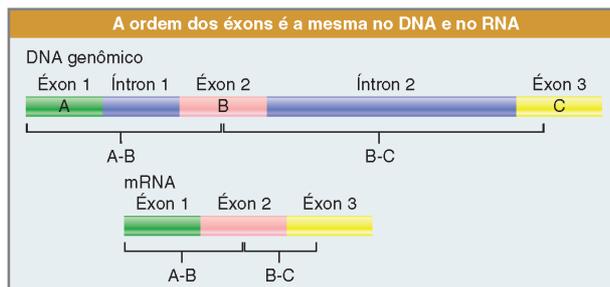


FIGURA 3.2 Os éxons encontram-se na mesma ordem no mRNA e no DNA, mas as distâncias ao longo do gene não correspondem às distâncias no mRNA ou na proteína. No gene, a distância de A para B é menor que de B para C; mas no mRNA (e na proteína), a distância de A para B é maior que de B para C.

**Alguns aspectos do gene eucarionte:
1. Conservação de posição dos introns!**

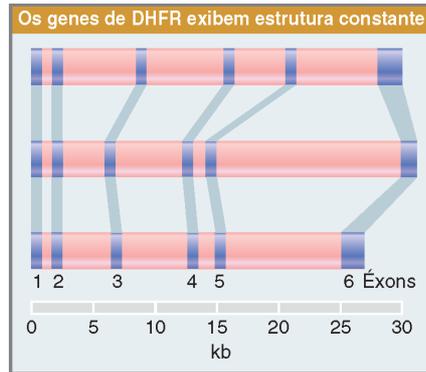


FIGURA 3.8 Os genes de DHFR de mamíferos apresentam a mesma organização relativa, com éxons mais curtos e introns muito longos, embora o tamanho dos introns seja muito variável.

**Alguns aspectos do gene eucarionte:
2. Mas o número de introns e o tamanho dos genes é variável!**

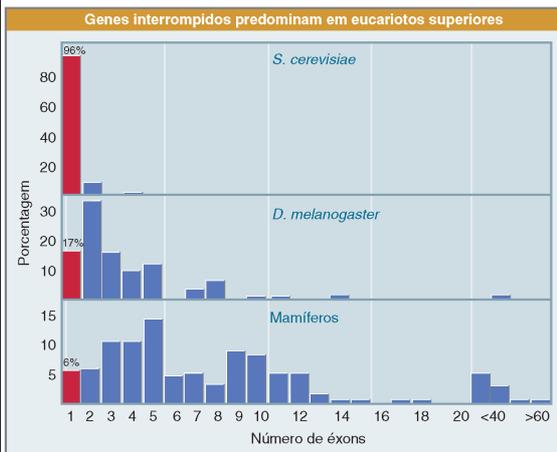


FIGURA 3.10 A maioria dos genes não é interrompida em leveduras; na mosca e nos mamíferos, a maioria é interrompida. (O total de genes não-interruptos, contendo apenas um éxon, é ilustrado na coluna à esquerda.)

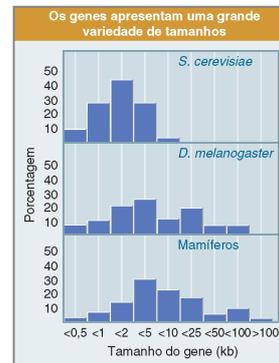


FIGURA 3.11 Os genes são pequenos em leveduras, ao passo que em moscas e em mamíferos exibem uma distribuição ampla, atingindo tamanhos muito grandes.

Alguns aspectos do gene eucarionte: Distribuição dos genes nos cromossomos...

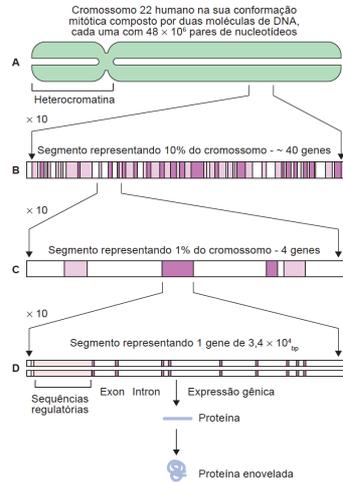
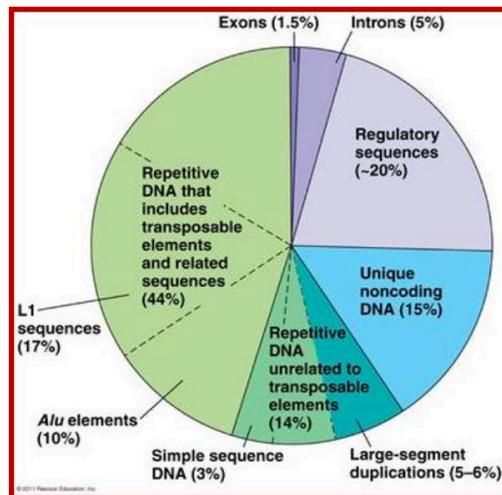


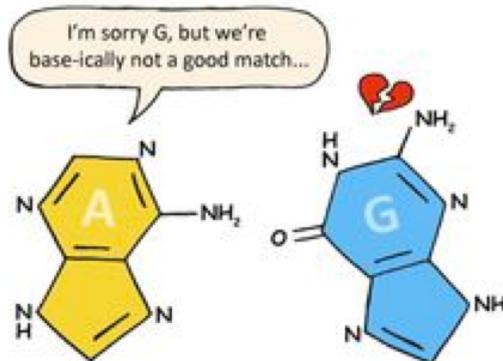
Figura 9.4 Modelo esquemático de um cromossomo humano. Representações desde o cromossomo inteiro (A) até um gene inteiro (D) ilustram a organização de um genoma eucarionte.

Figura do “Genética Molecular Básica: dos Genes aos Genomas”, 2017

Composição do genoma humano: Ainda assim nosso genoma ainda tem muito mais DNA!



Do que se trata, se não são genes codificadores de proteínas?



DNA- secret of photo 51

33 minutes <https://www.youtube.com/watch?v=Vw8Wrr-ykFc>

53 minutes: <https://www.youtube.com/watch?v=MTMR9SPK4fE>