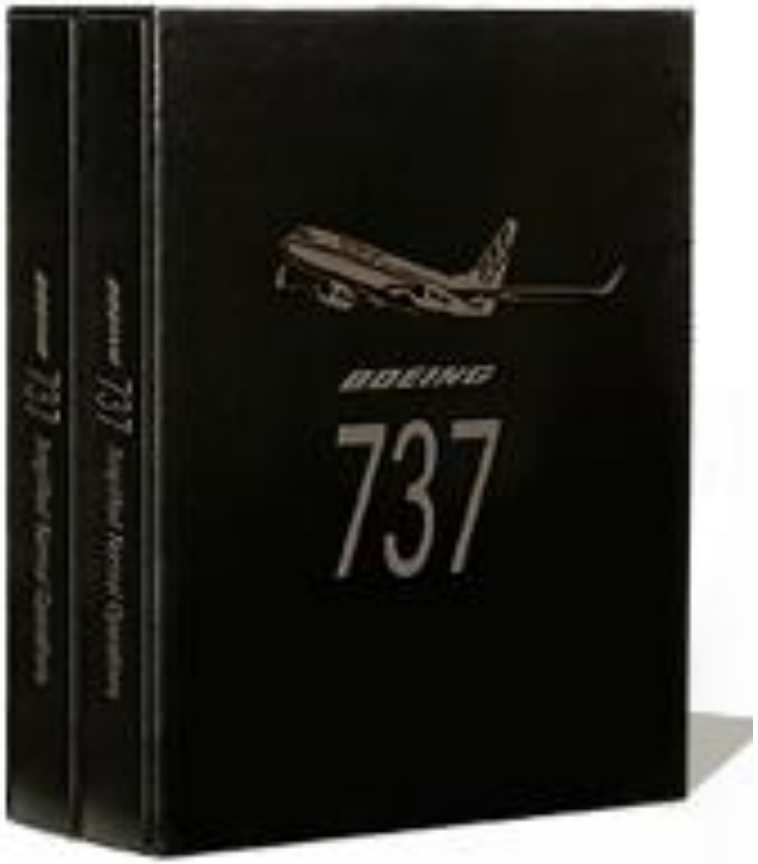


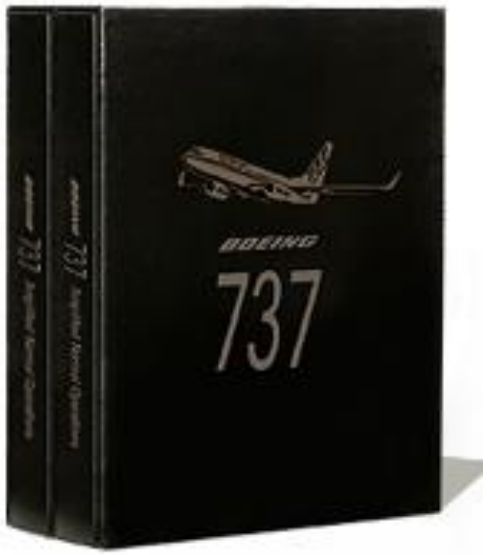
Transcrição
Processamento de RNA
Tradução
Regulação da expressão gênica

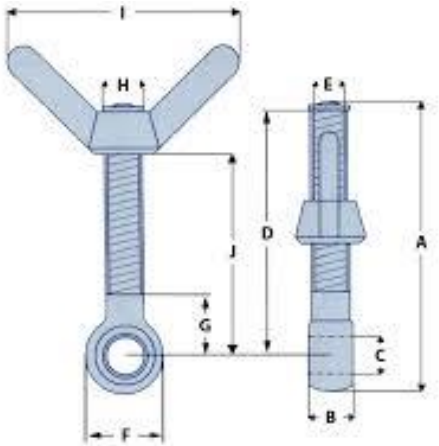
QBQ0313 – Bioquímica (2023)

Nícolas Hoch

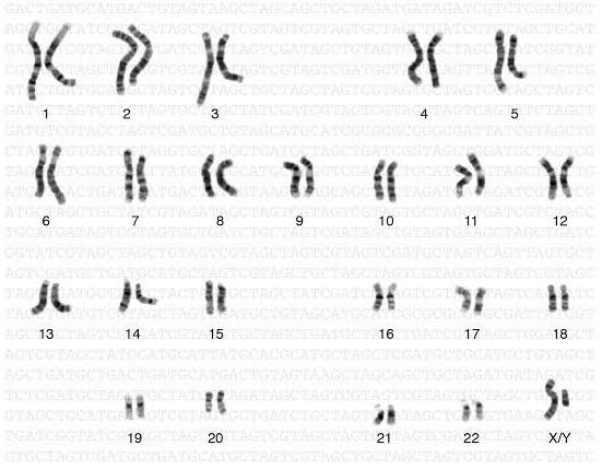
Replicação

DNA → Transcrição → RNA → Tradução → Proteína

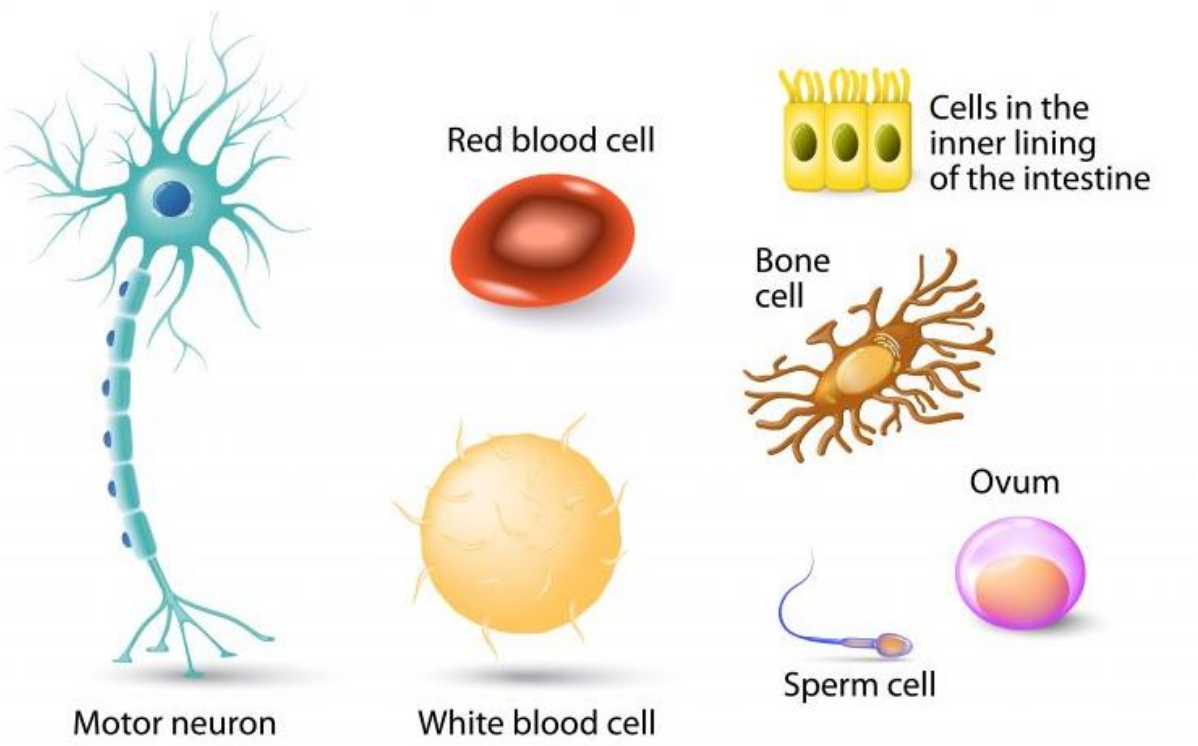


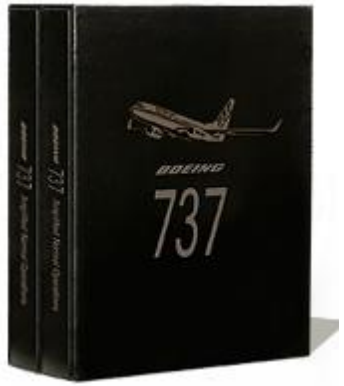


Como pode haver diferenciação de função em organismos pluricelulares?



???

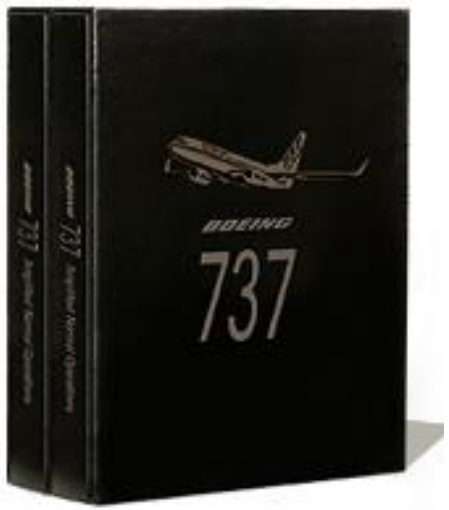


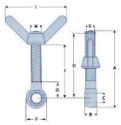


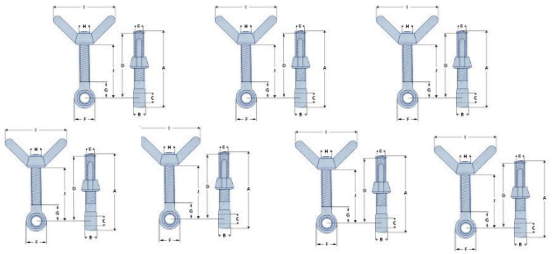
???

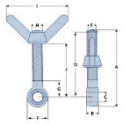
Regulação da Expressão Gênica

DNA → Transcrição → RNA → Tradução → proteína

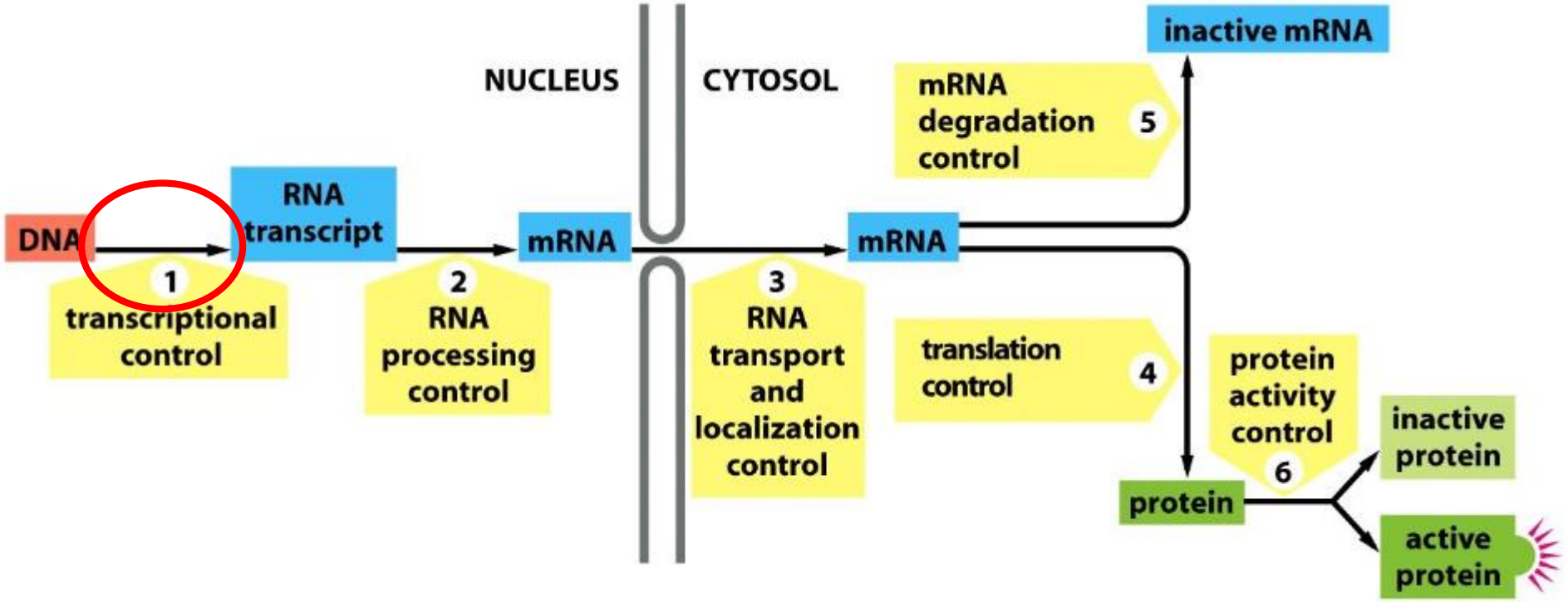








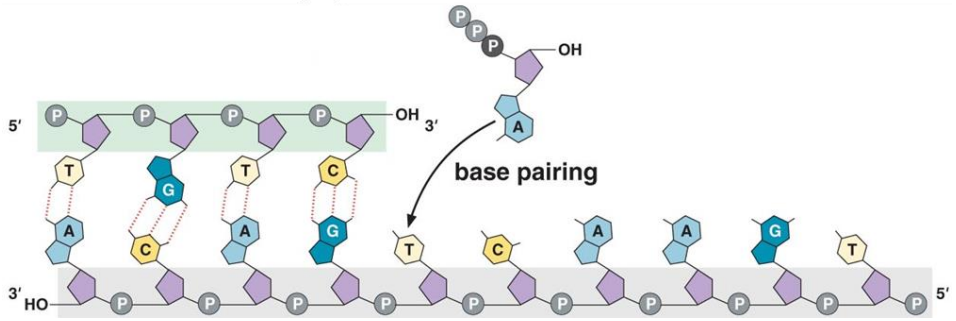
Regulação da Expressão Gênica



Custo energético

Tempo até resposta biológica

Replicação vs Transcrição



Ambas copiam informação do DNA a partir de pareamento de novos nucleotídeos

Replicação	Transcrição
Utiliza desoxiribonucleotídeos	Utiliza ribonucleotídeos
Pareia A com T (timidina)	Pareia A com U (uracila)
Gera DNA dupla fita	Gera RNA fita simples
Copia ambas as fitas	Copia apenas a fita molde
Copia o genoma inteiro	Copia apenas os genes

Número de genes (que codificam proteínas)

organismo	Número de genes (aprox)
Mycoplasma genitalium	500
Escherichia coli	4.000
Levedura	6.000
C. elegans (verme)	13.000
Mosca	20.000
Camundongo	20.000
Humanos	20.000
Tomate	36.000
Arroz	46.000

→ 1,5% do genoma codifica proteína

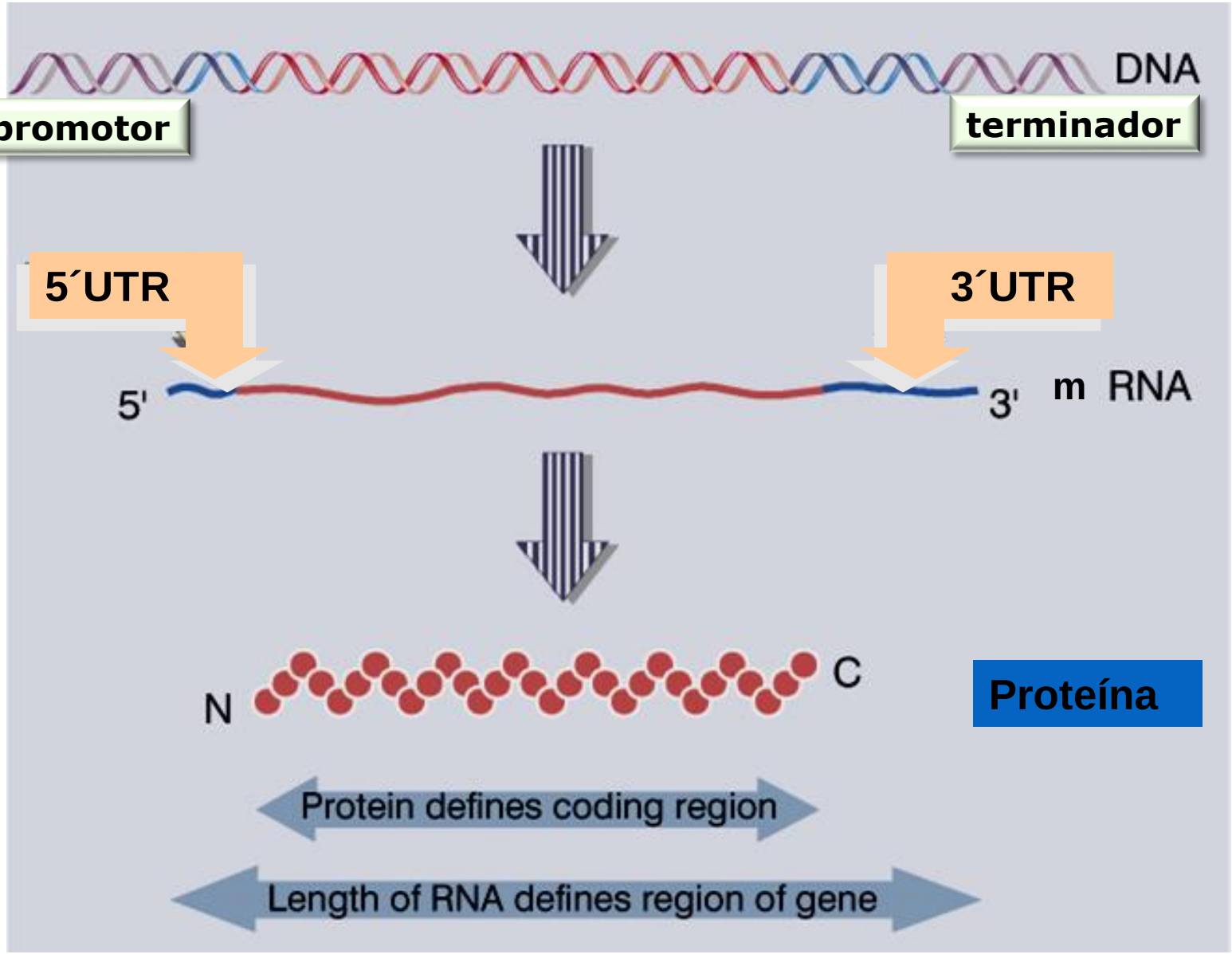
Resto: íntrons (RNA não-traduzido)

regulação genes

função estrutural

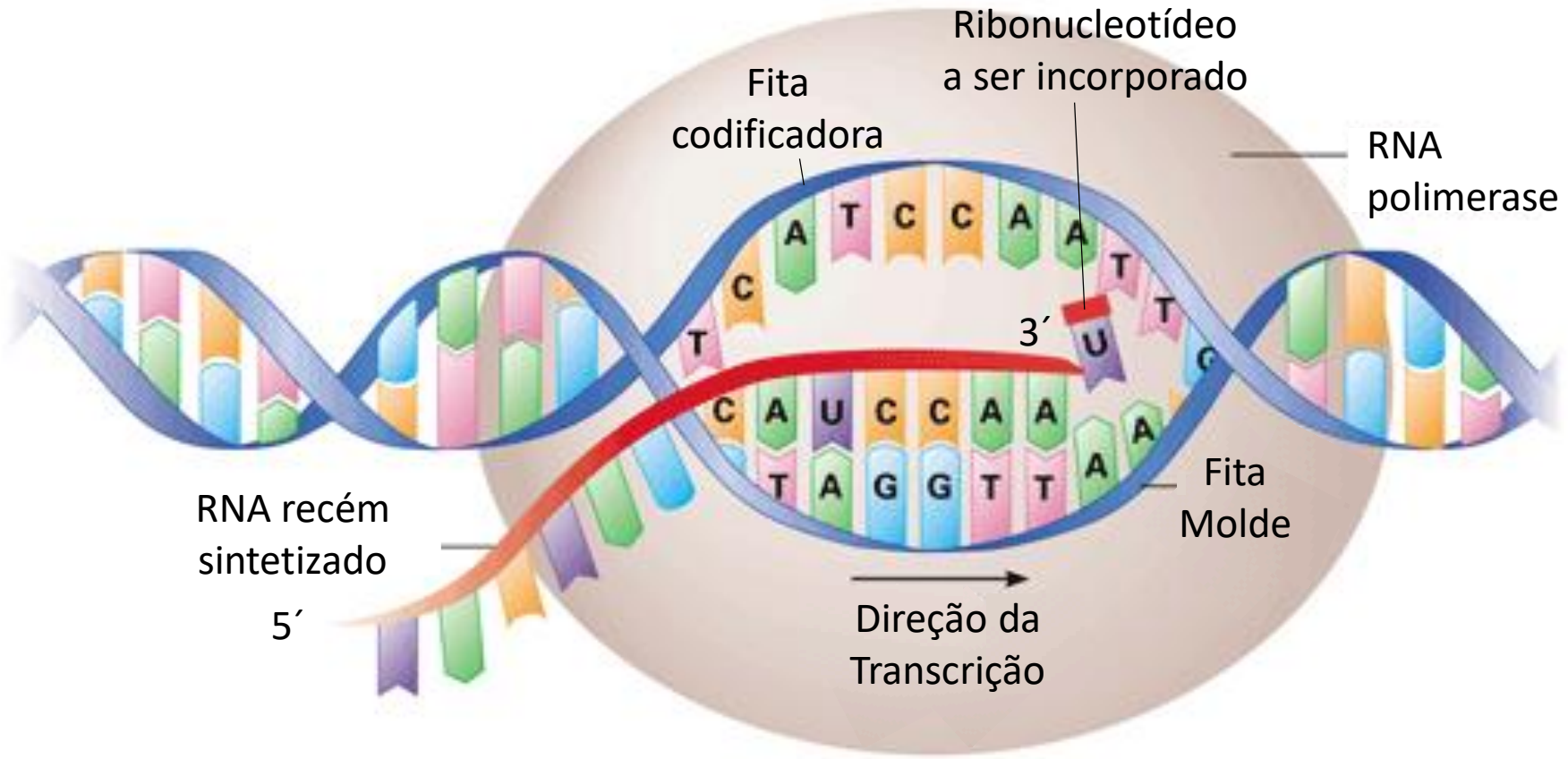
50% DNA repetitivo (lixo???)

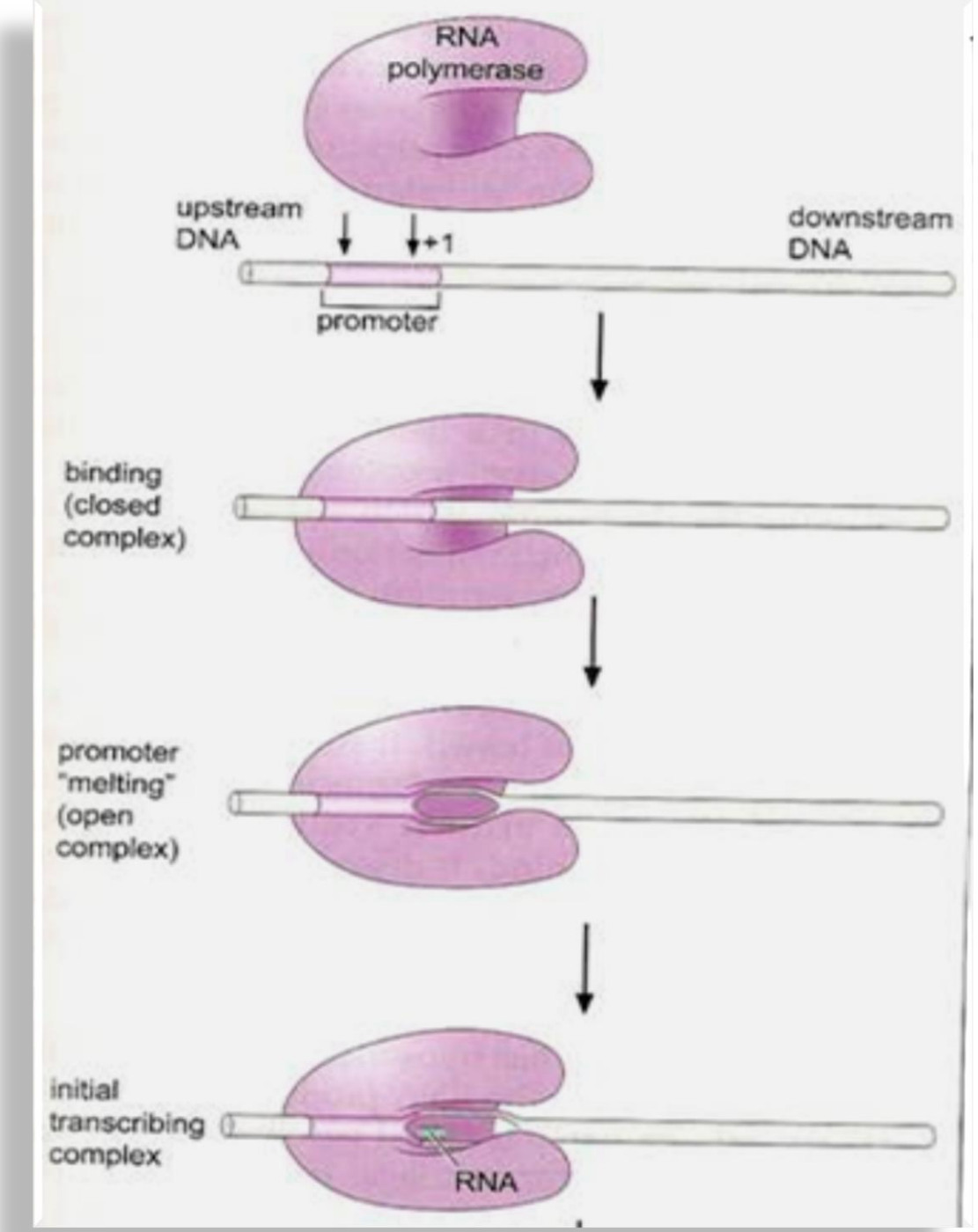
Um gene (simplificado)

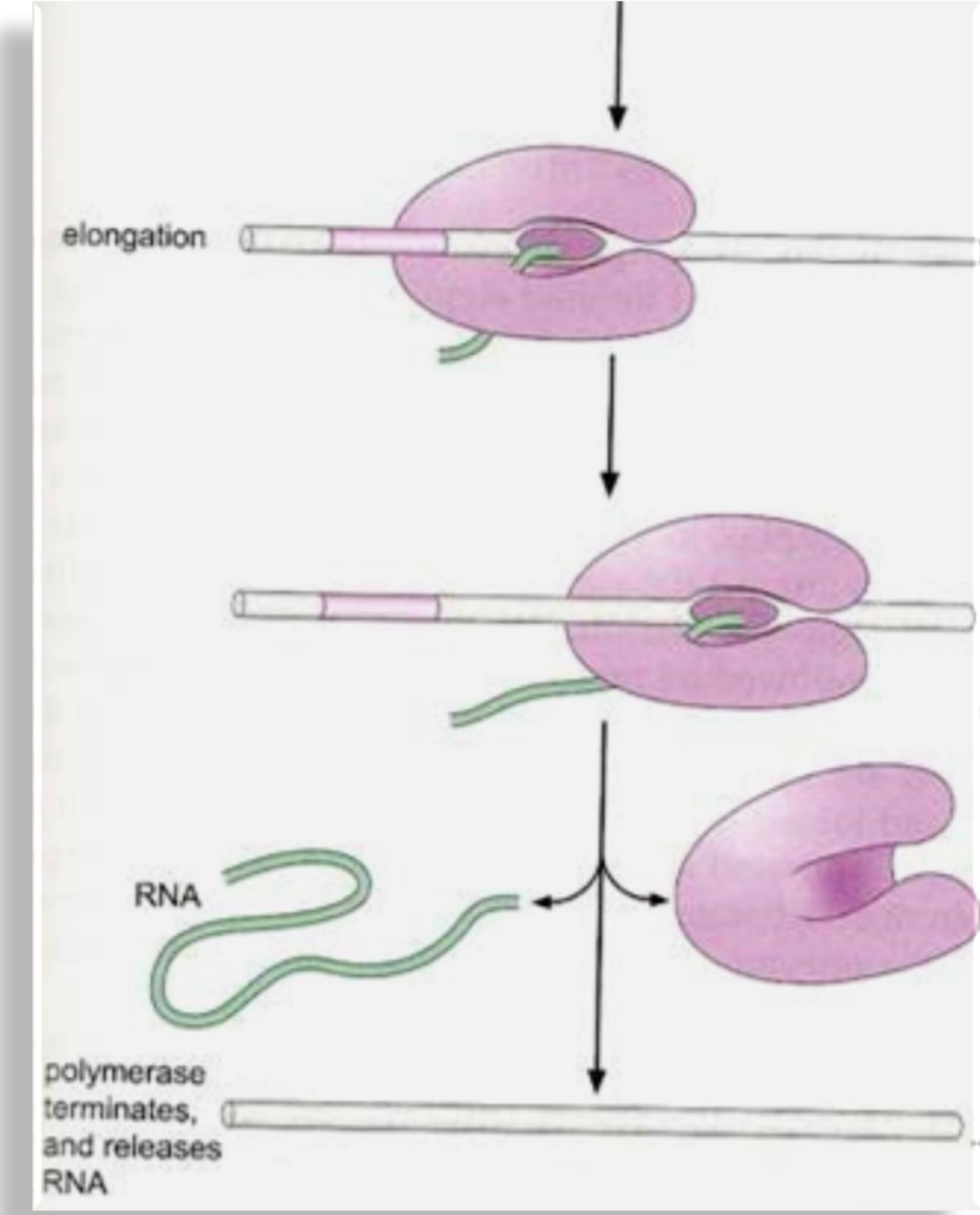


UTR: Região não traduzida (Untranslated region)

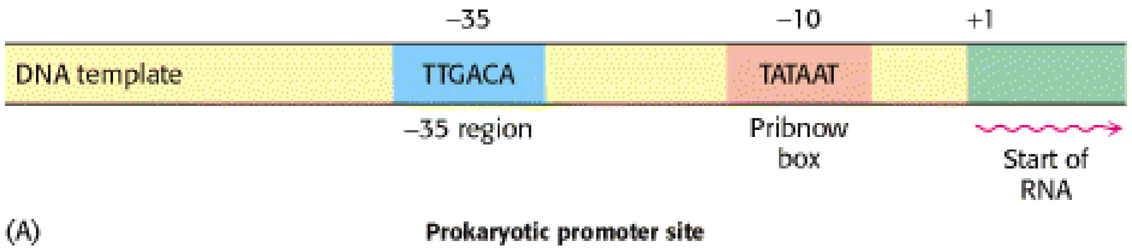
RNA polimerase



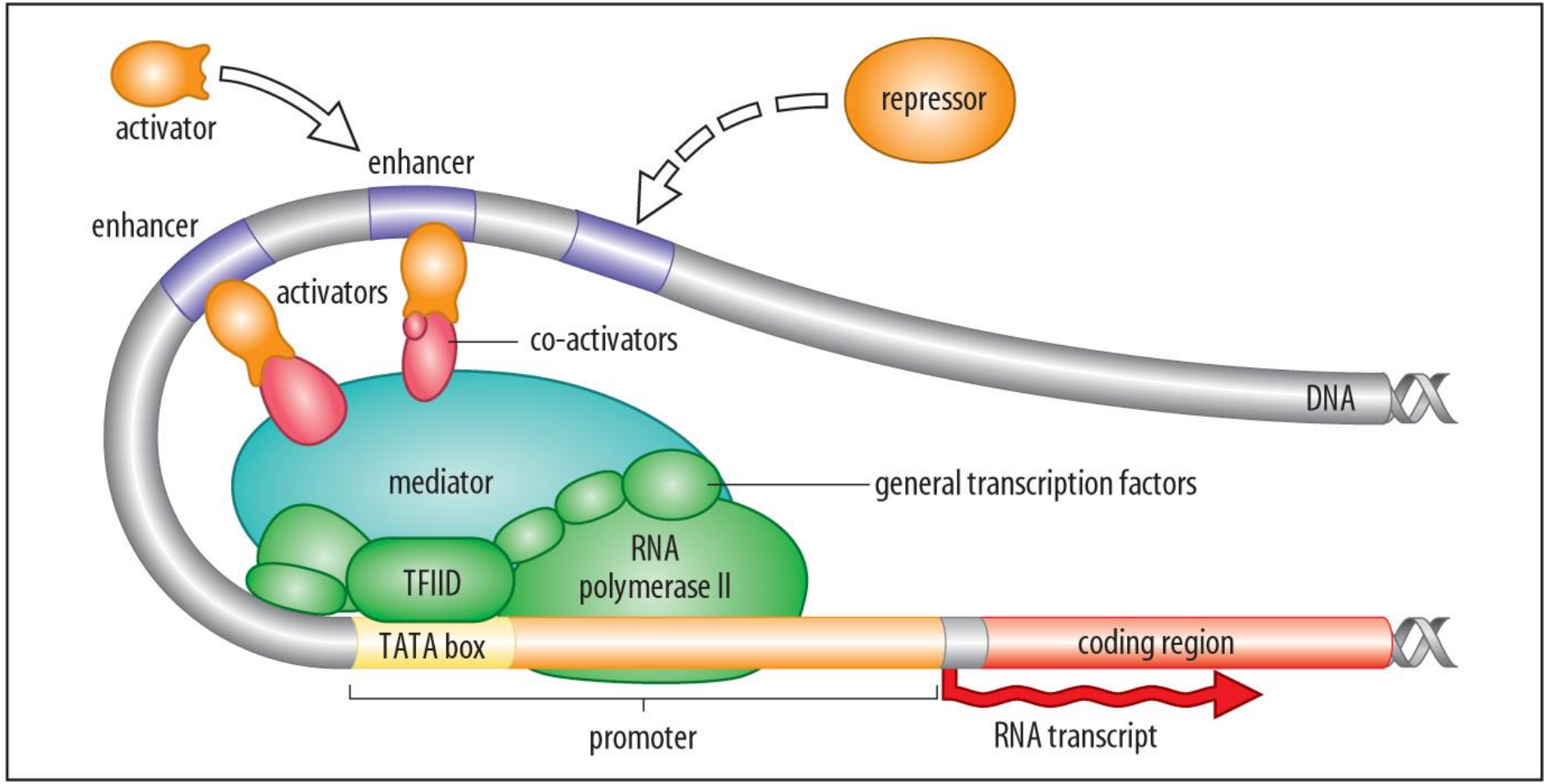

RNA polymerase
upstream DNA
+1
downstream DNA
promoter
binding (closed complex)
promoter "melting" (open complex)
initial transcribing complex
RNA


elongation
RNA
polymerase terminates, and releases RNA

Promotores indicam para RNA polimerase onde começar

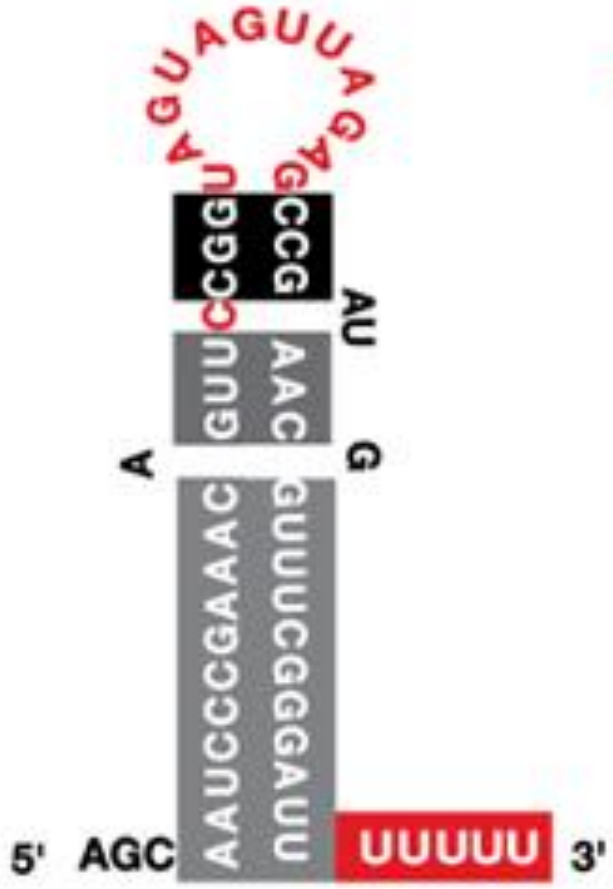


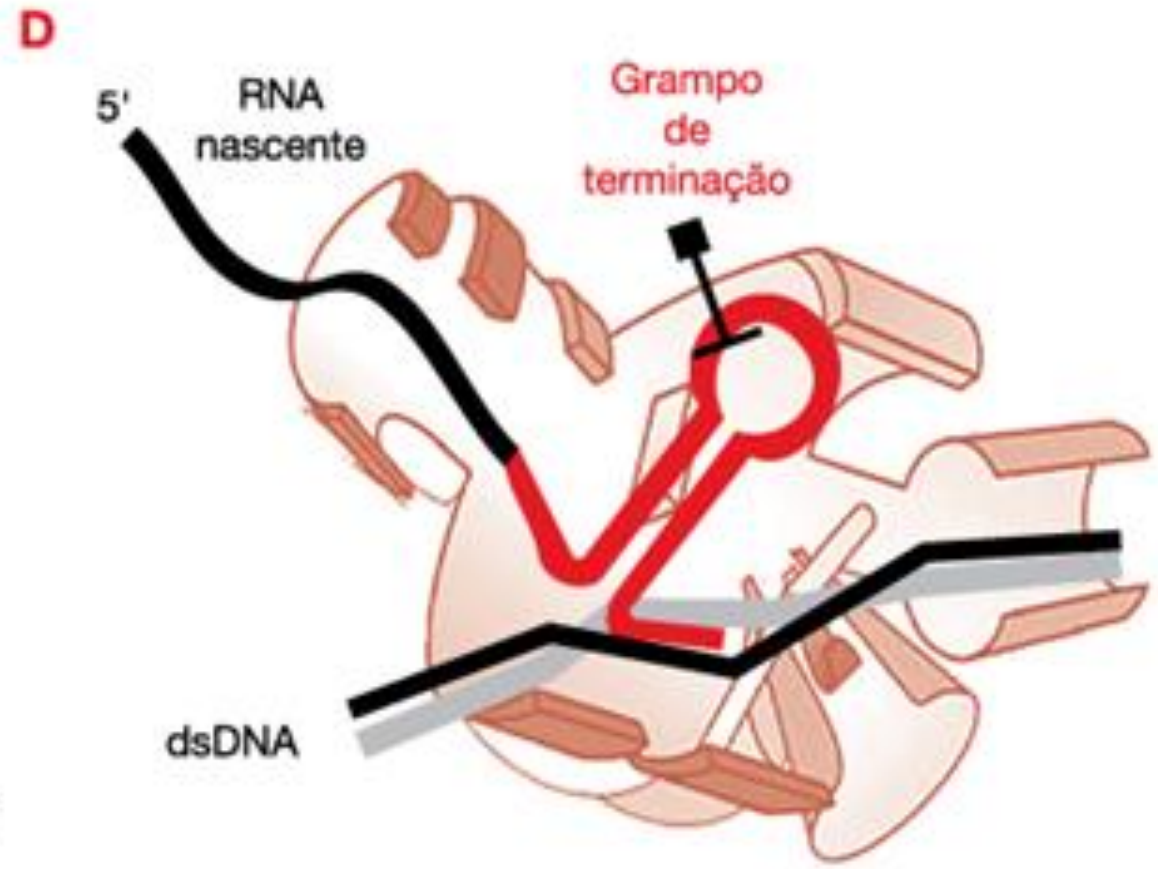
Fatores de transcrição regulam a ativação da RNA polimerase



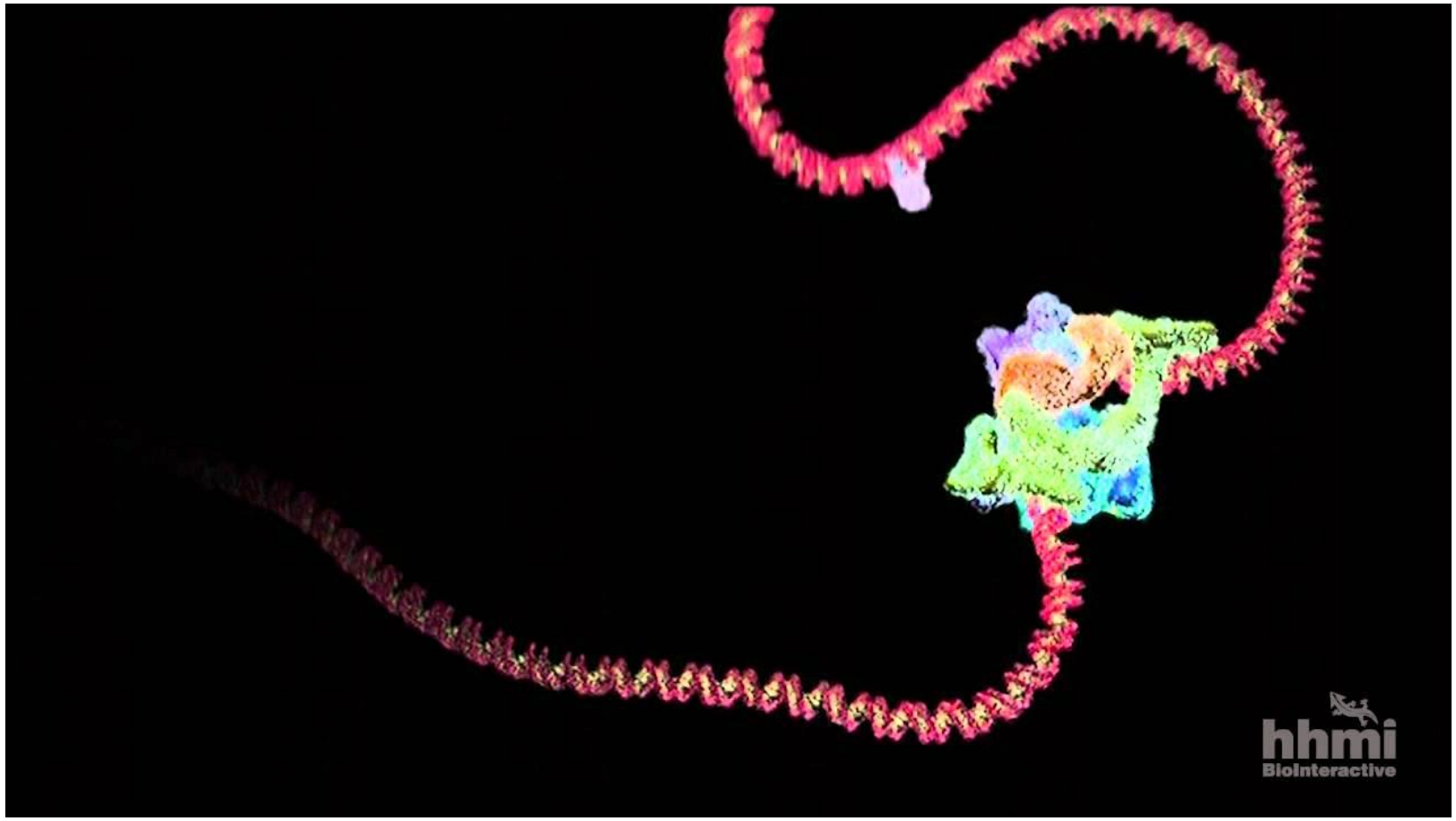
http://www.mun.ca/biology

Locais de terminação da transcrição também envolvem sequências específicas



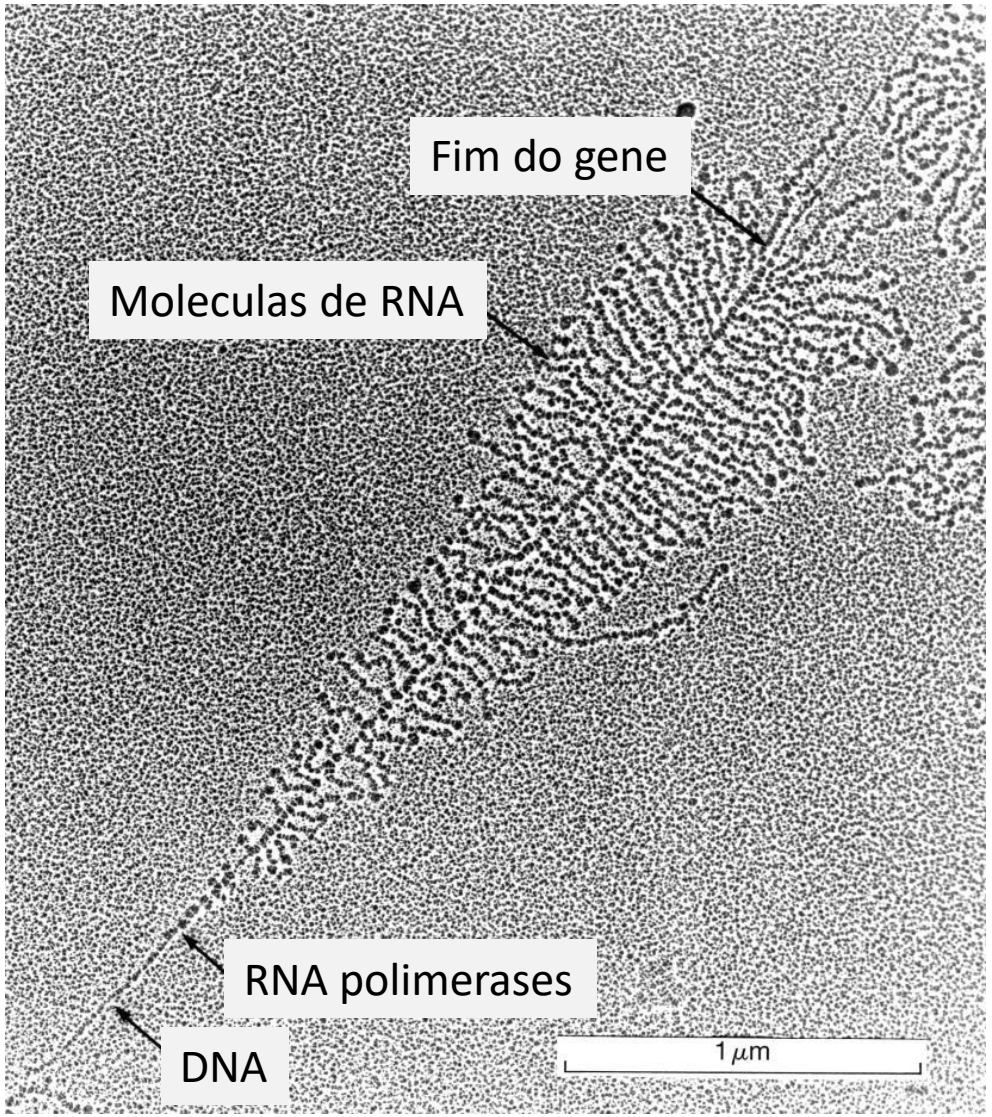


Zaha, Cap.10



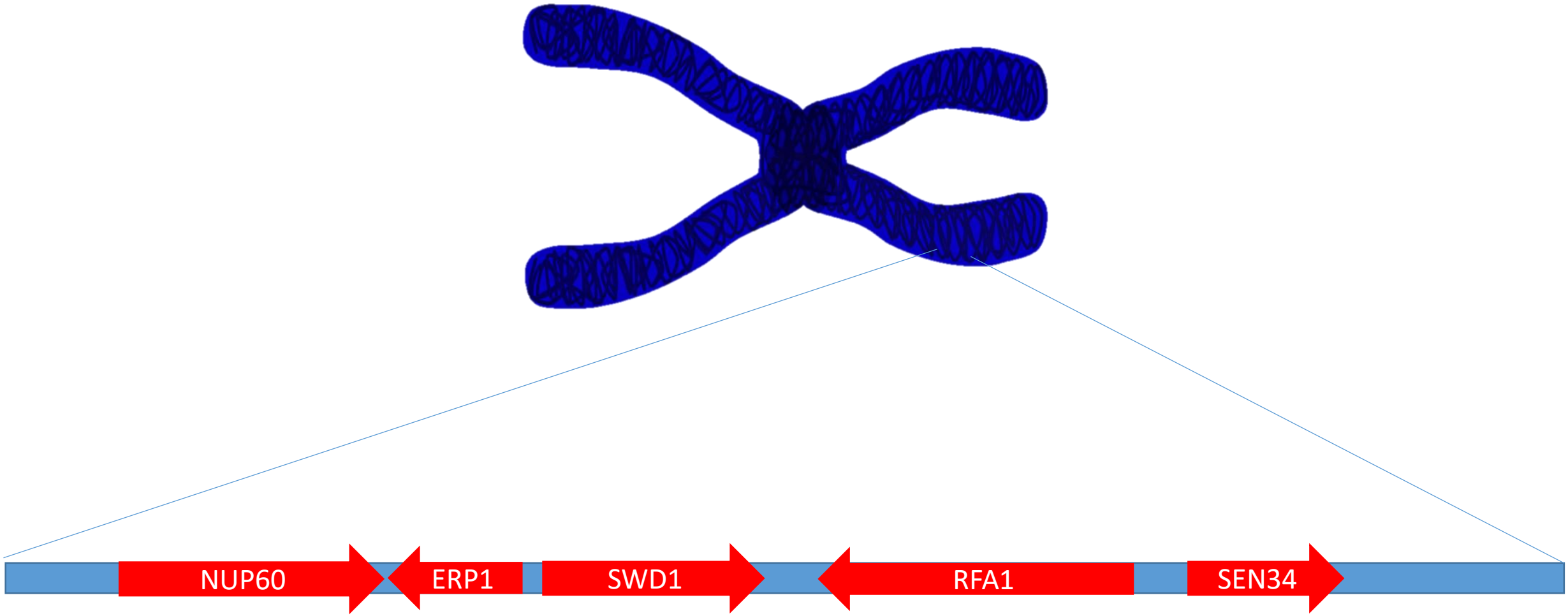
https://www.youtube.com/watch?v=8M198uHJd_8

Diversas RNA polimerases podem transcrever o mesmo gene ao mesmo tempo



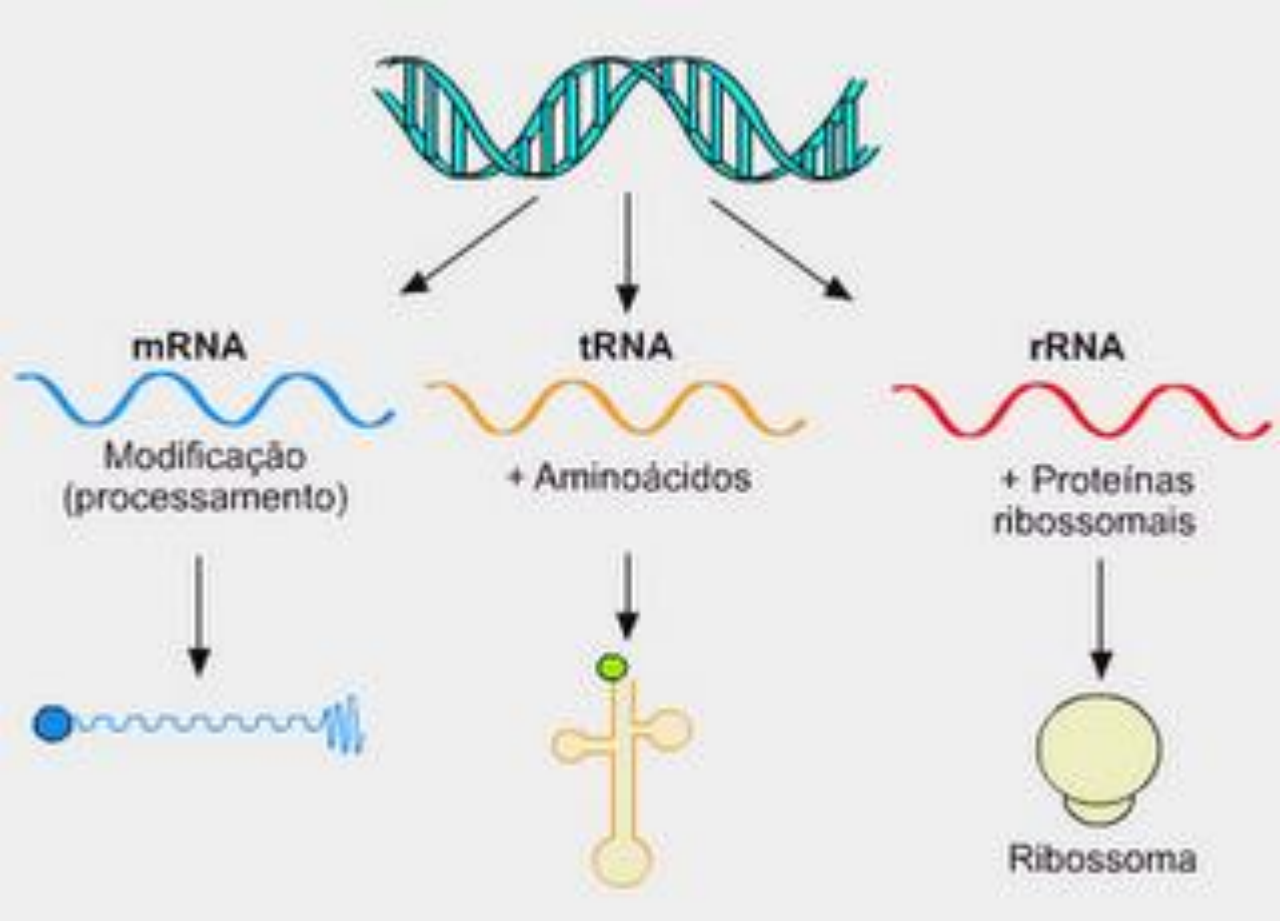
Miller, 1969

Genes podem estar ser transcritos de qualquer uma das duas fitas de DNA



20kb do Cromossomo 1 de levedura

Nem todo RNA codifica proteínas



RNAs não-codificadores (siRNA, miRNA, lncRNA, snRNA, snoRNA, piRNA….)

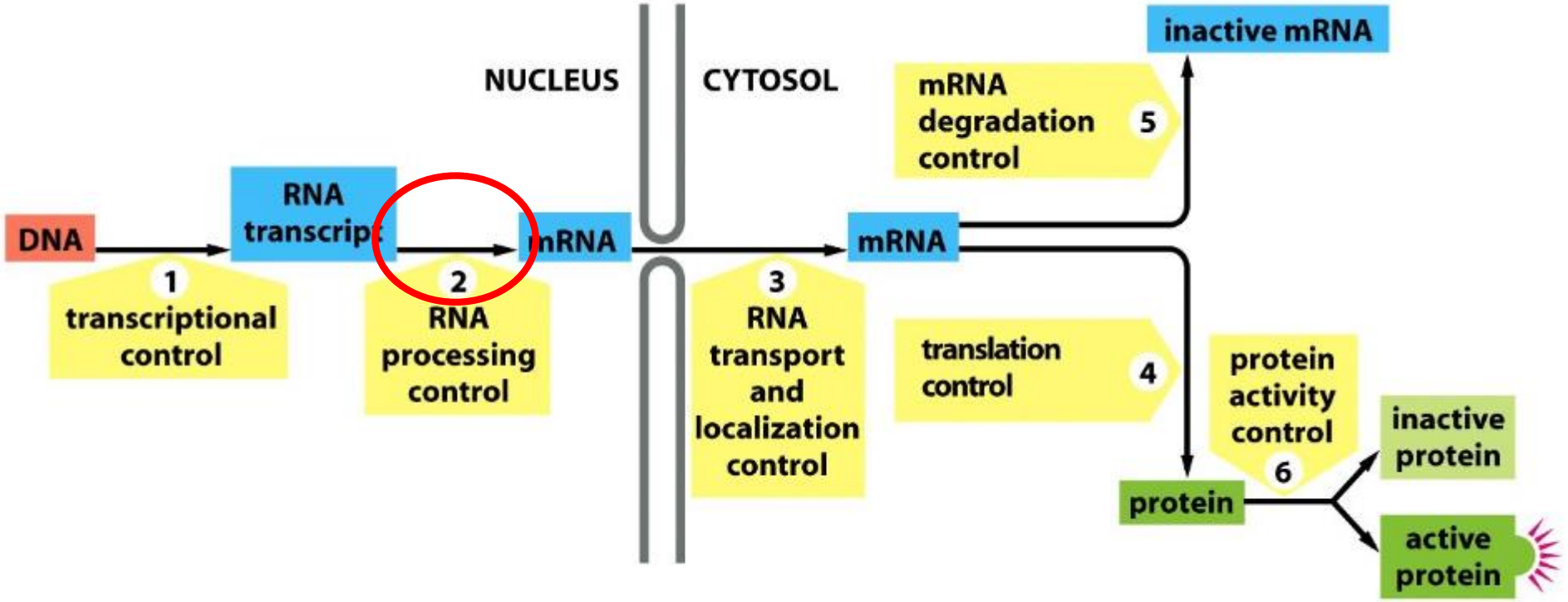
Em eucariotos, há três RNA polimerases diferentes

RNA Polimerase I transcreve RNA ribosomal (rRNA)

RNA Polimerase II transcreve RNA mensageiro (mRNA)

RNA Polimerase III transcreve RNA de transferência (tRNA)

Regulação da Expressão Gênica

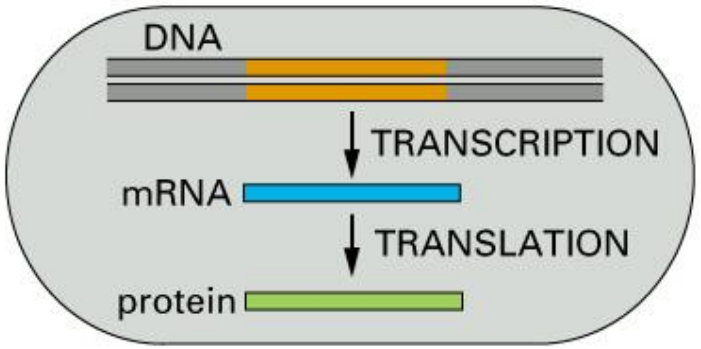


Custo energético

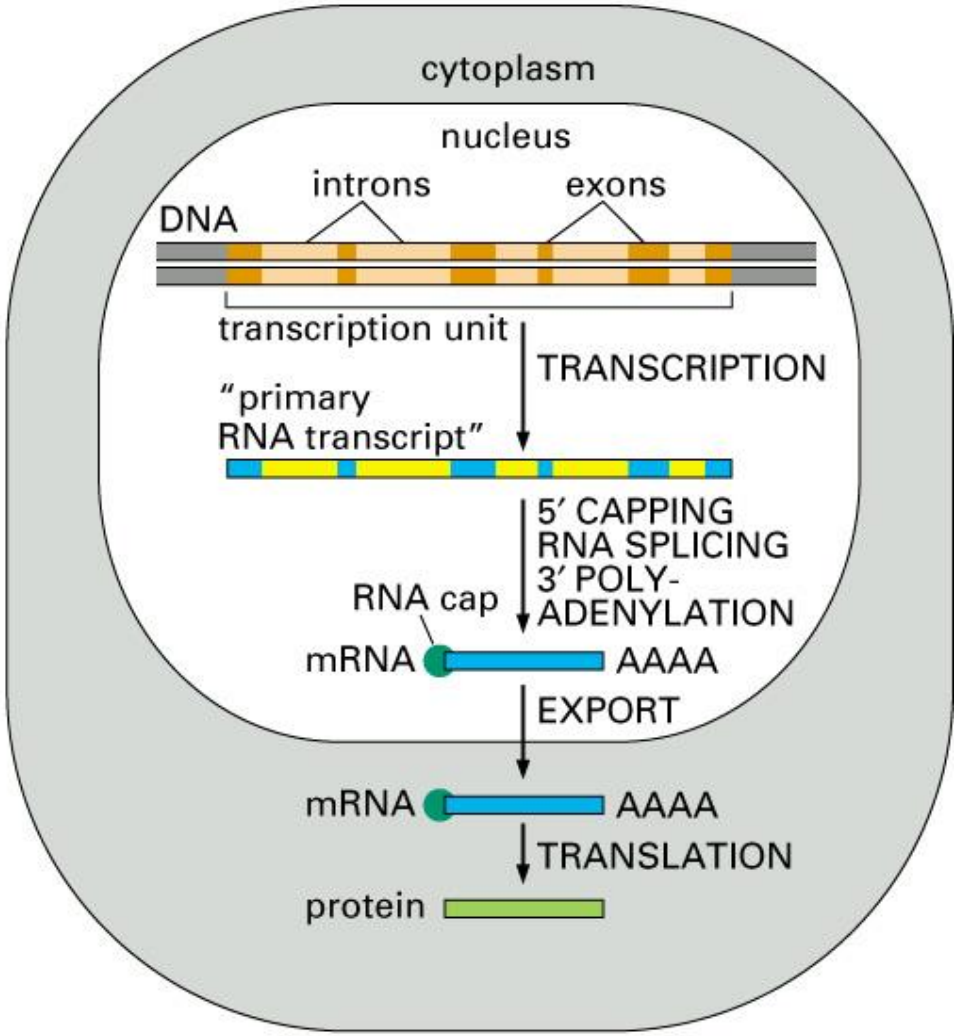
Tempo até resposta biológica

Em eucariotos, o RNA mensageiro é processado

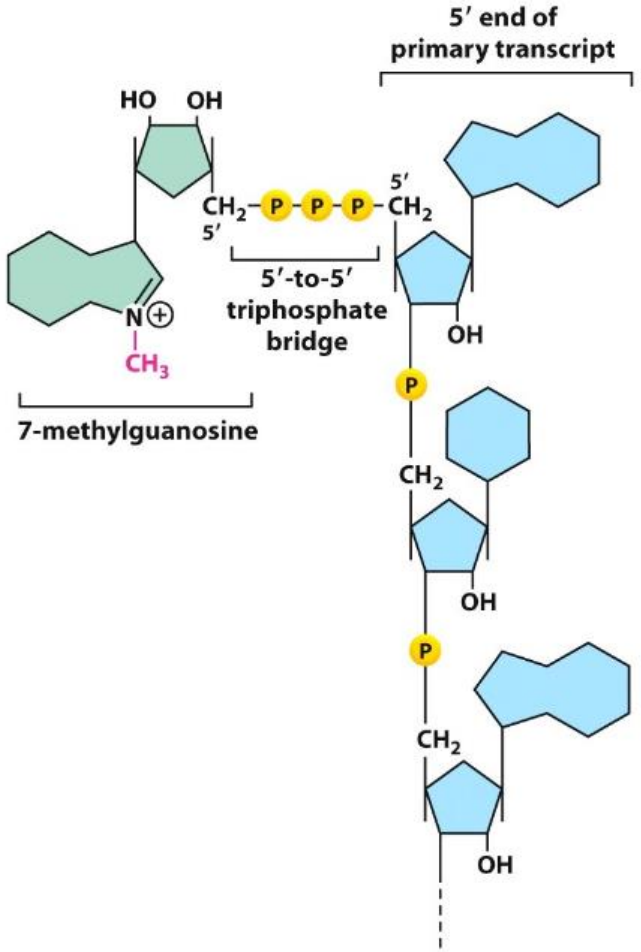
Procariotos

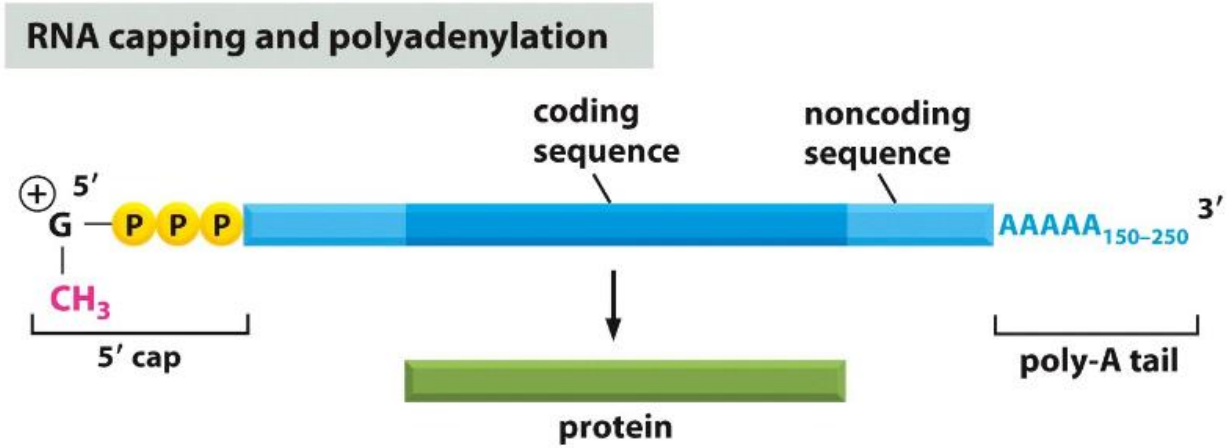


Eucariotos



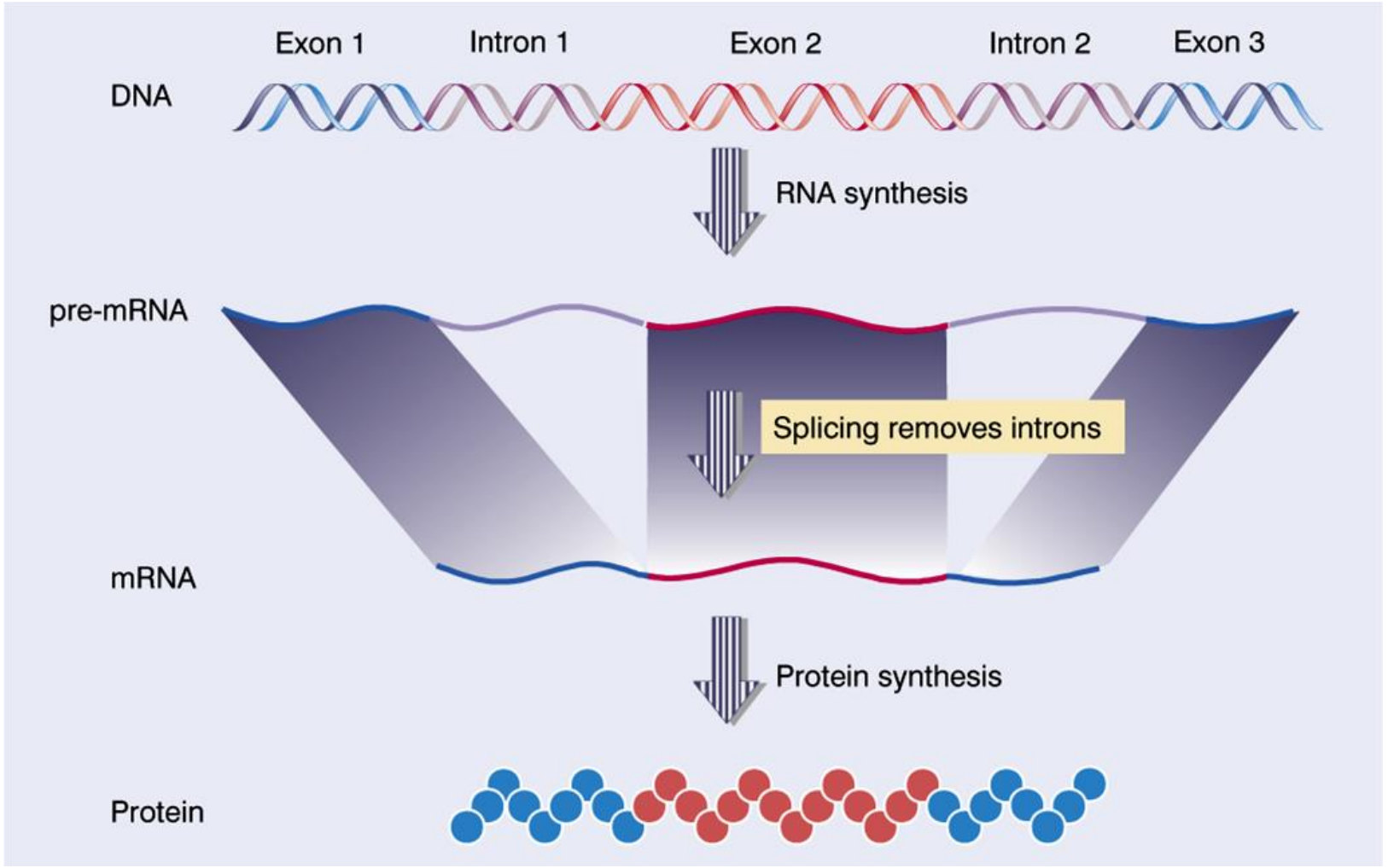
Capping e poli-adenilação de mRNAs



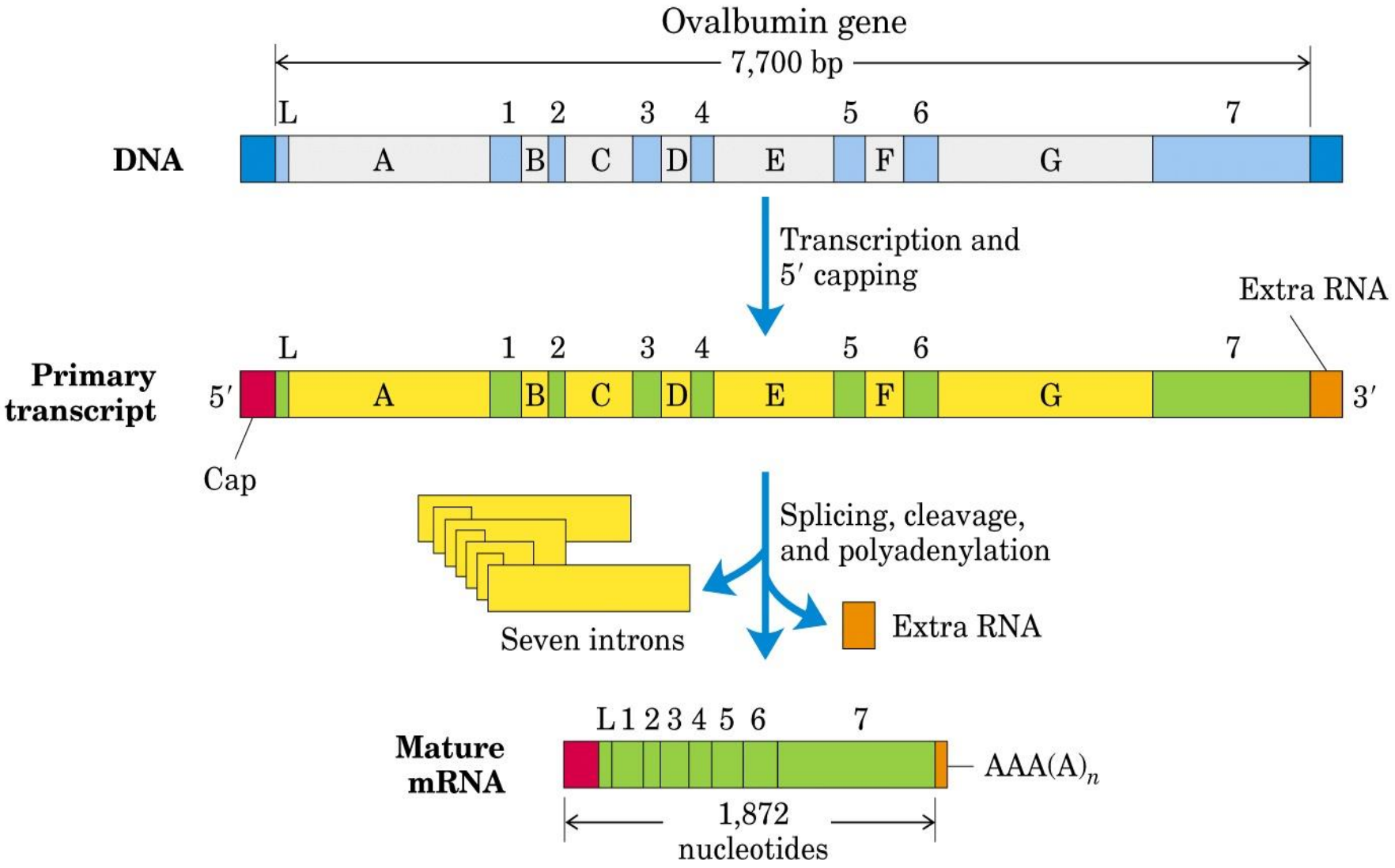


Protegem RNA de degradação
Regulam meia-vida do mRNA
Facilitam identificação de mRNA intacto
Identificam mRNA para transporte ao citosol
Identificam mRNA para tradução pelo ribossomo

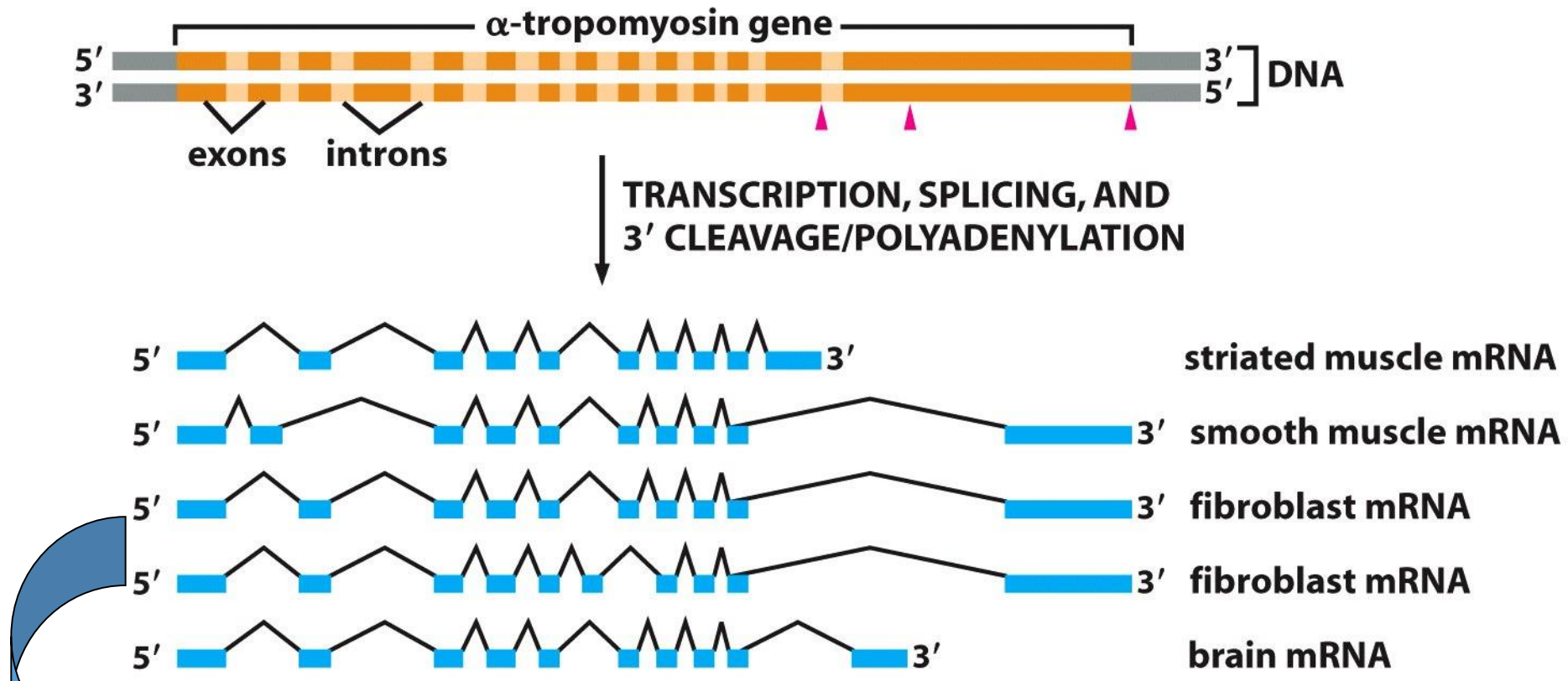
Em eucariotos, o RNA mensageiro é processado



Em eucariotos, o RNA mensageiro é processado



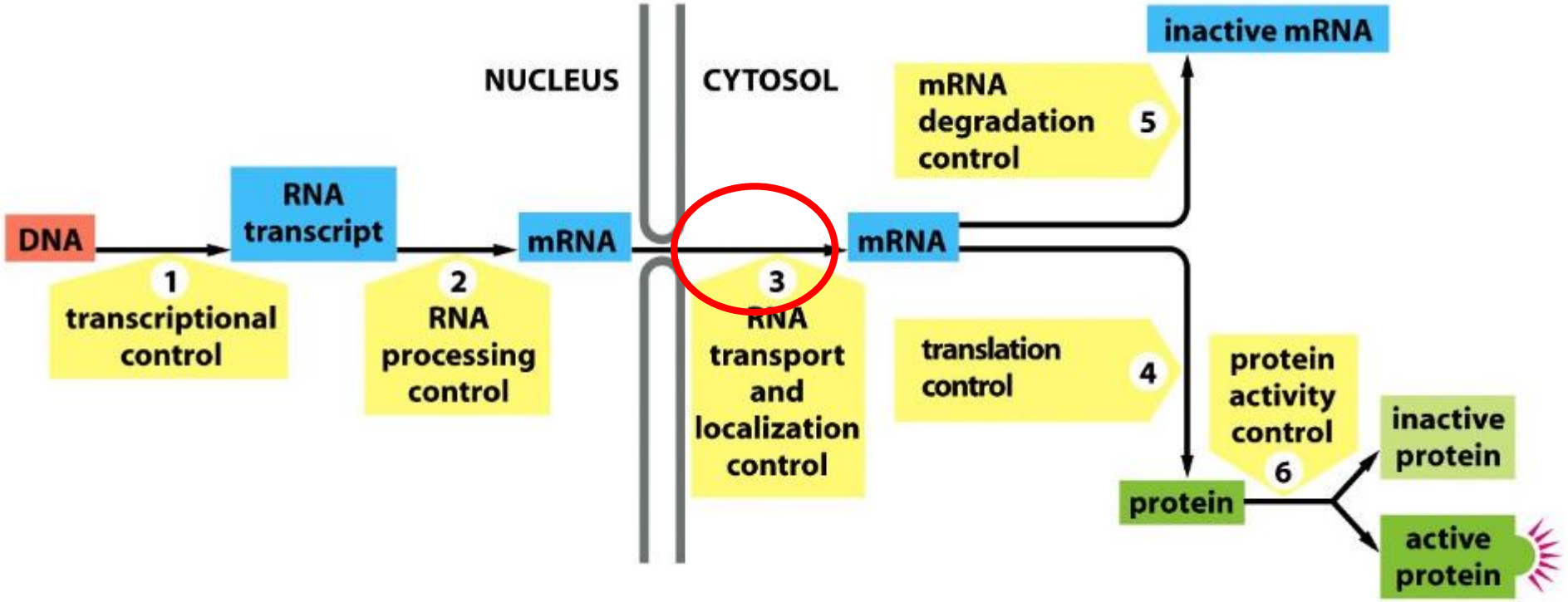
Splicing Alternativo



Isoformas/variantes de splicing

A maioria dos genes humanos apresentam splicing alternativo

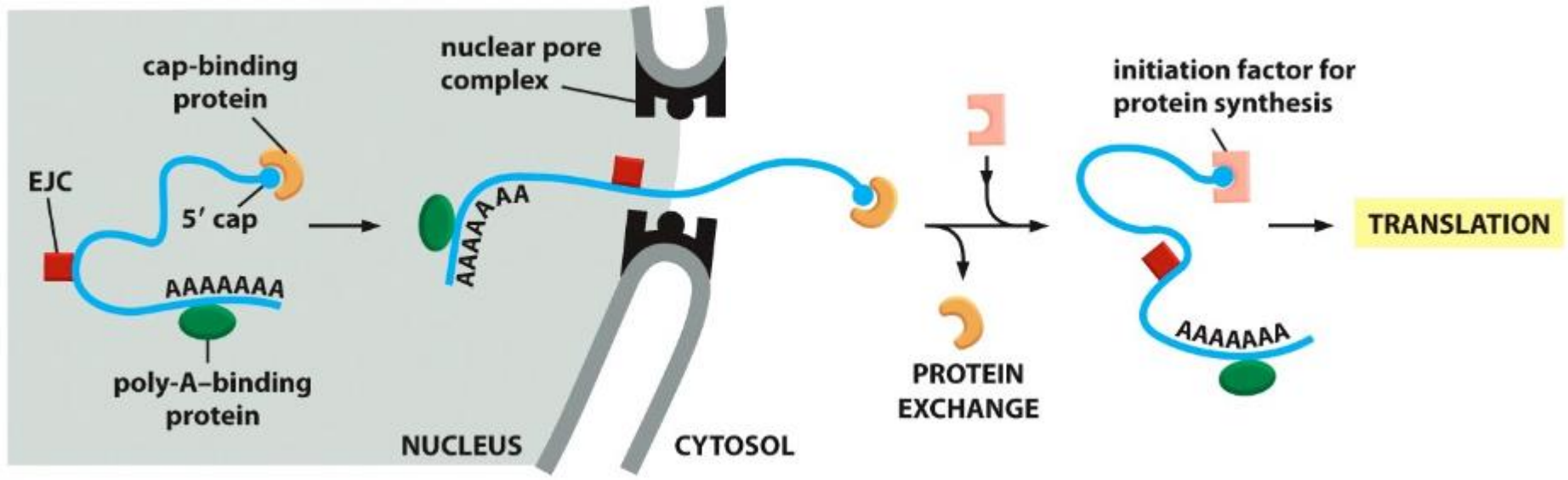
Regulação da Expressão Gênica



Custo energético

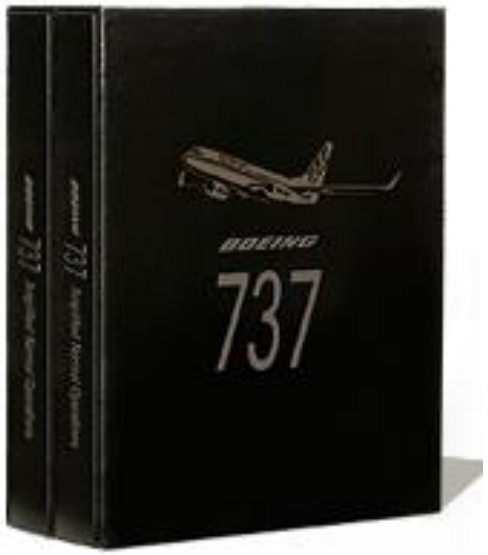
Tempo até resposta biológica

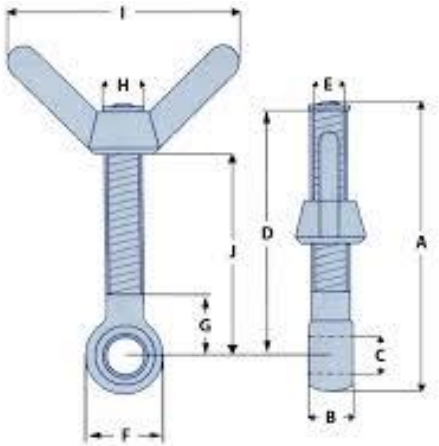
mRNAs maduros são exportados para o citosol

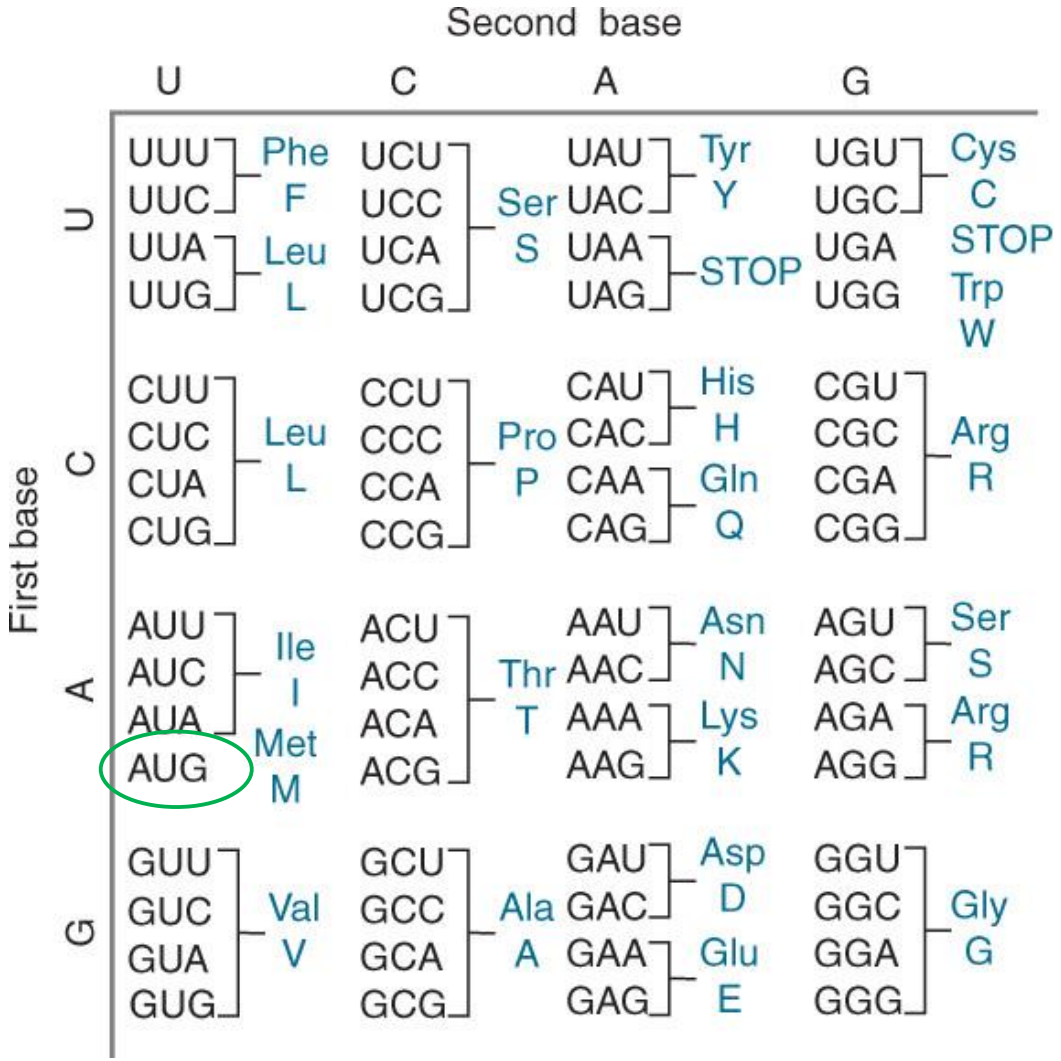


Replicação

DNA → (Transcrição) → RNA → (Tradução) → Proteína







Código Genético

4 bases no DNA x 3 posições = 4^3 = 64 códons

- 20 aminoácidos
- 3 códons de terminação
- códon de início é sempre AUG

Quem participa da tradução?

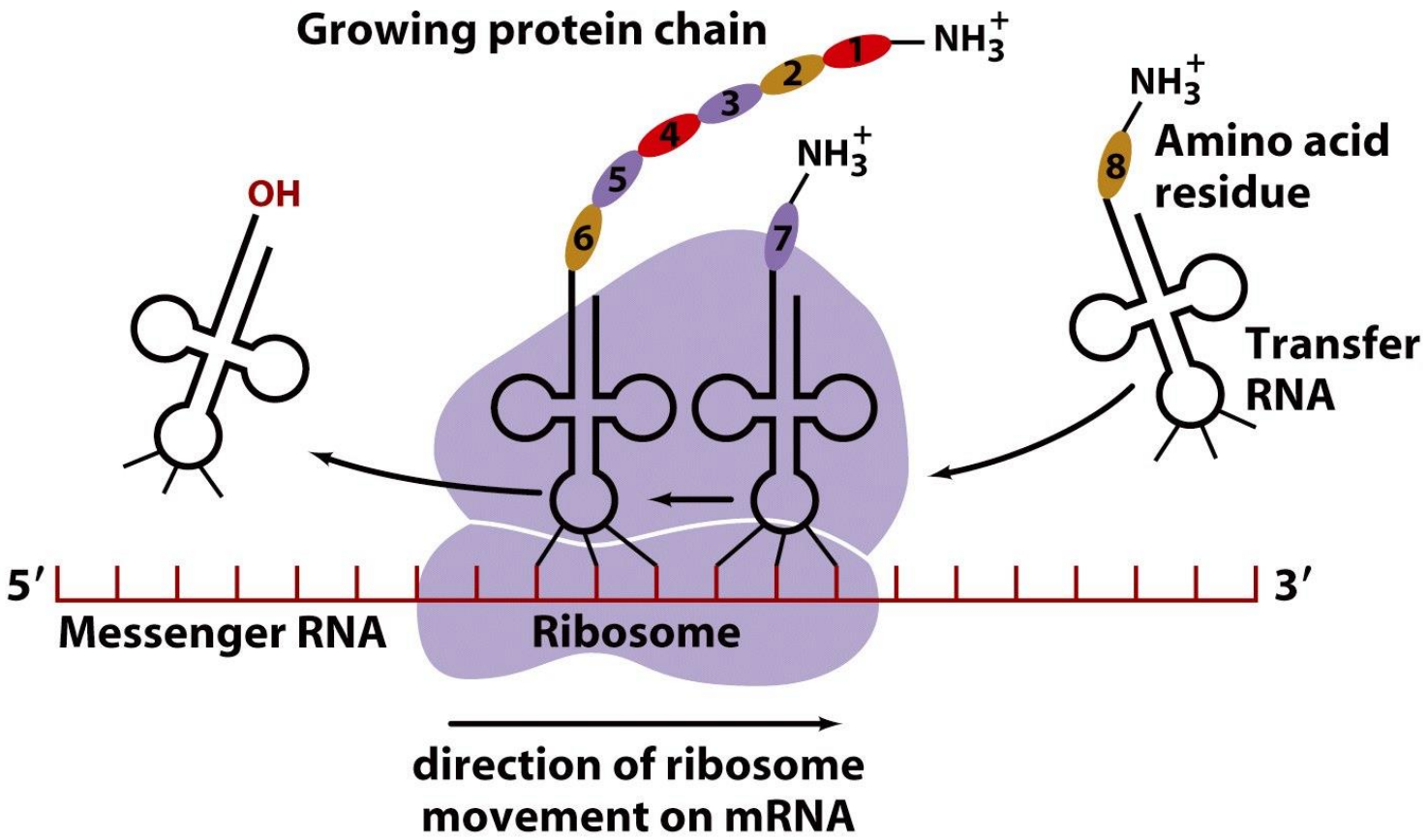
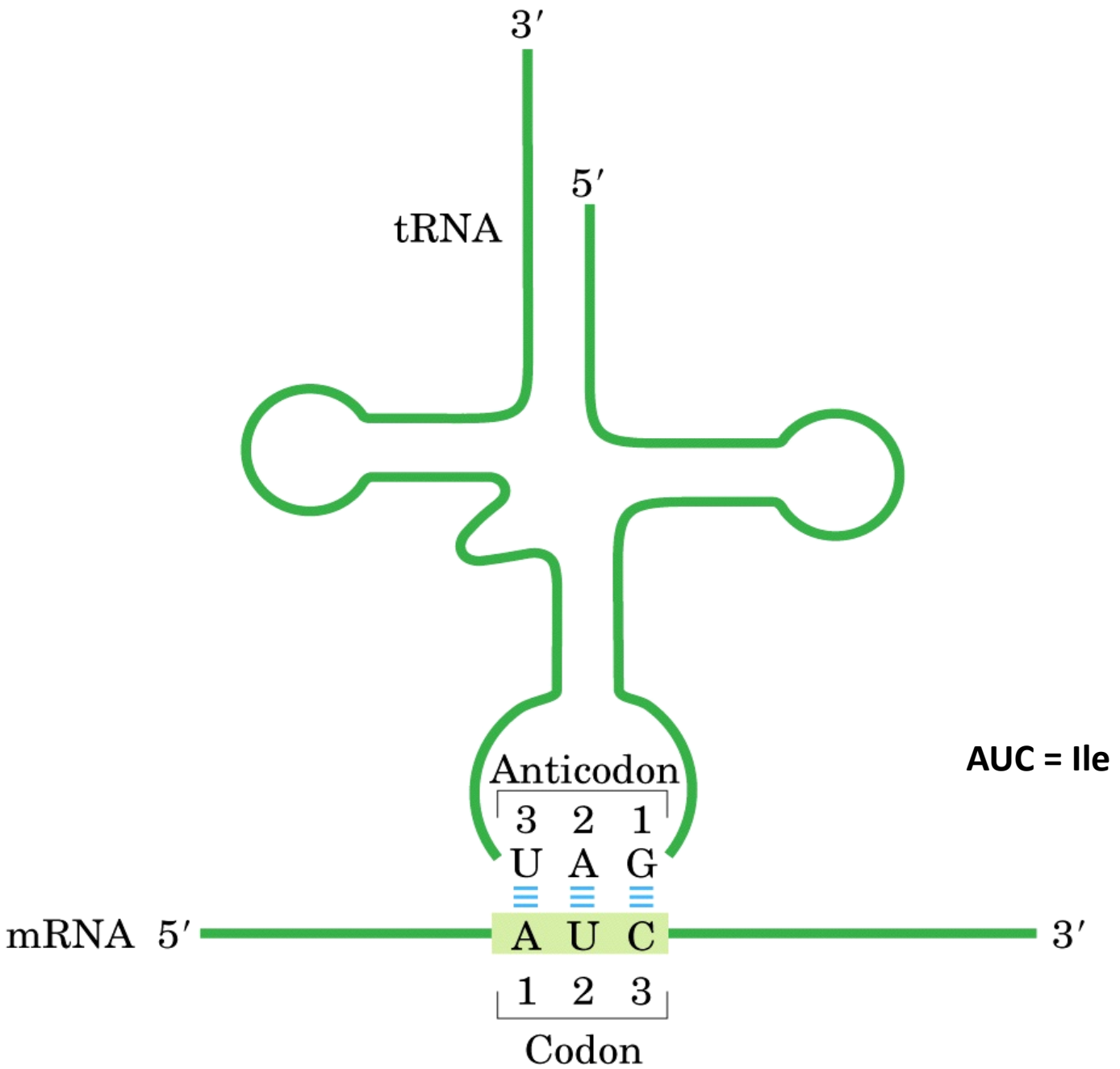


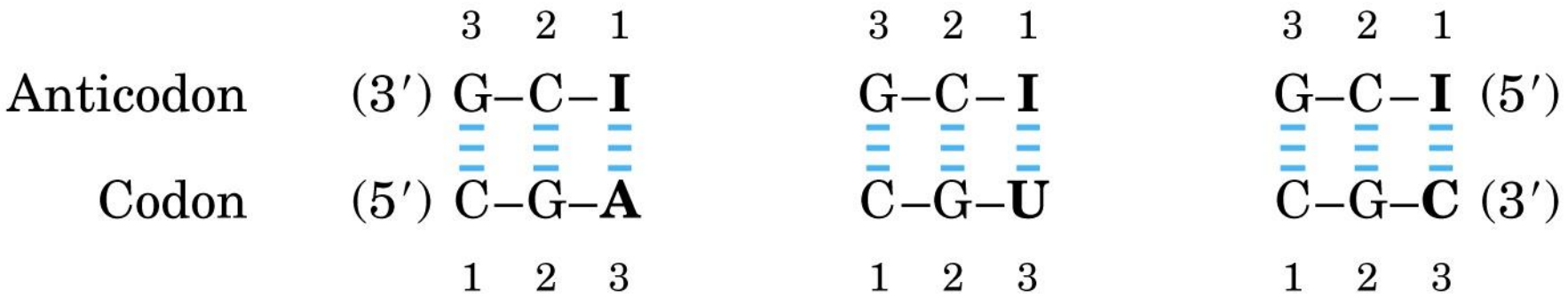
Figure 3-14 Fundamentals of Biochemistry, 2/e
© 2006 John Wiley & Sons

- mRNA
- Ribossomos
- Aminoacil-tRNAs
- Fatores de tradução



AUC = Ile

Pareamento oscilante da terceira base do códon (Wobble base-pairing)

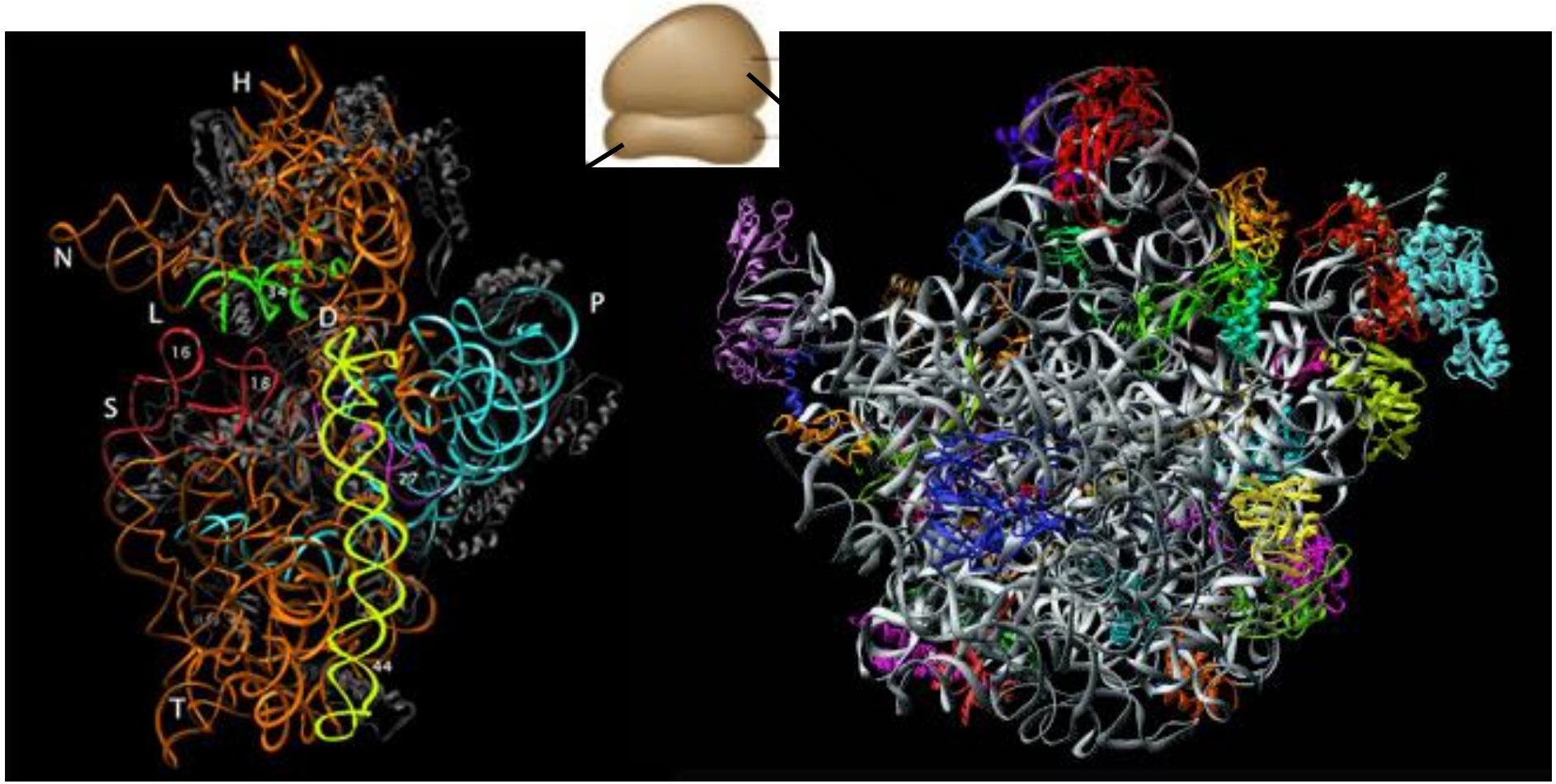


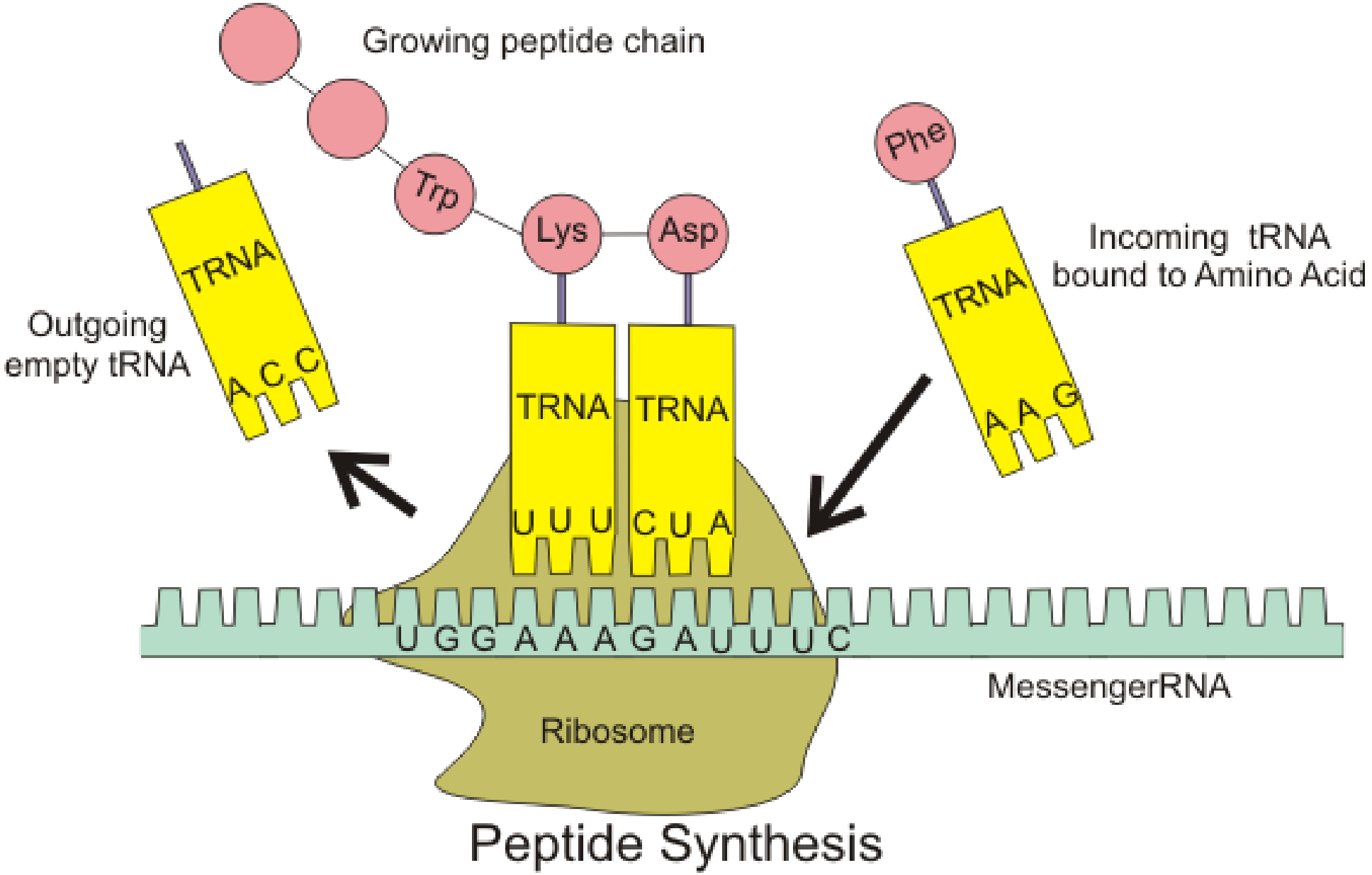
- I = inosinato (nt); hipoxantina (base)
  - ligações de H mais “fracas” com A, U ou C
- Alguns anticódons podem parear com mais de um códon que codifica o mesmo aminoácido
- Permite rápido deslocamento do ribossomo
- Número menor de tRNAs que os 61 códons

Código Genético

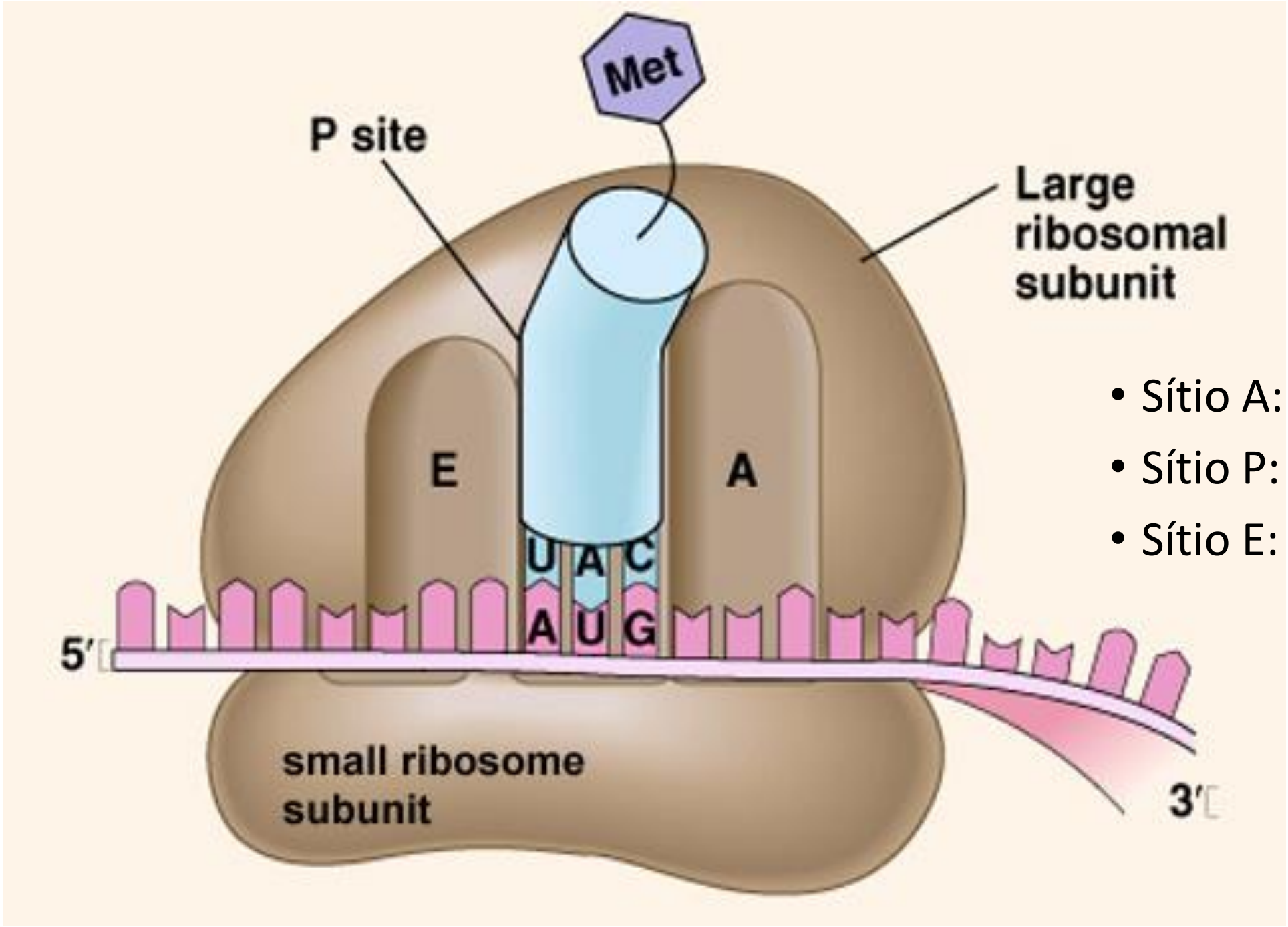
- Universal
  - Praticamente todos os organismos usam a mesma “tabela”
    - Exceção: mitocôndrias, algumas bactérias e ciliados
- Não-sobreposto
  - um códon lido de cada vez
- Degenerado
  - mais de um códon por aminoácido
- Terceira posição do códon menos específica (“wobble”)

Ribossomo é formado por proteínas e rRNA





Peptide Synthesis

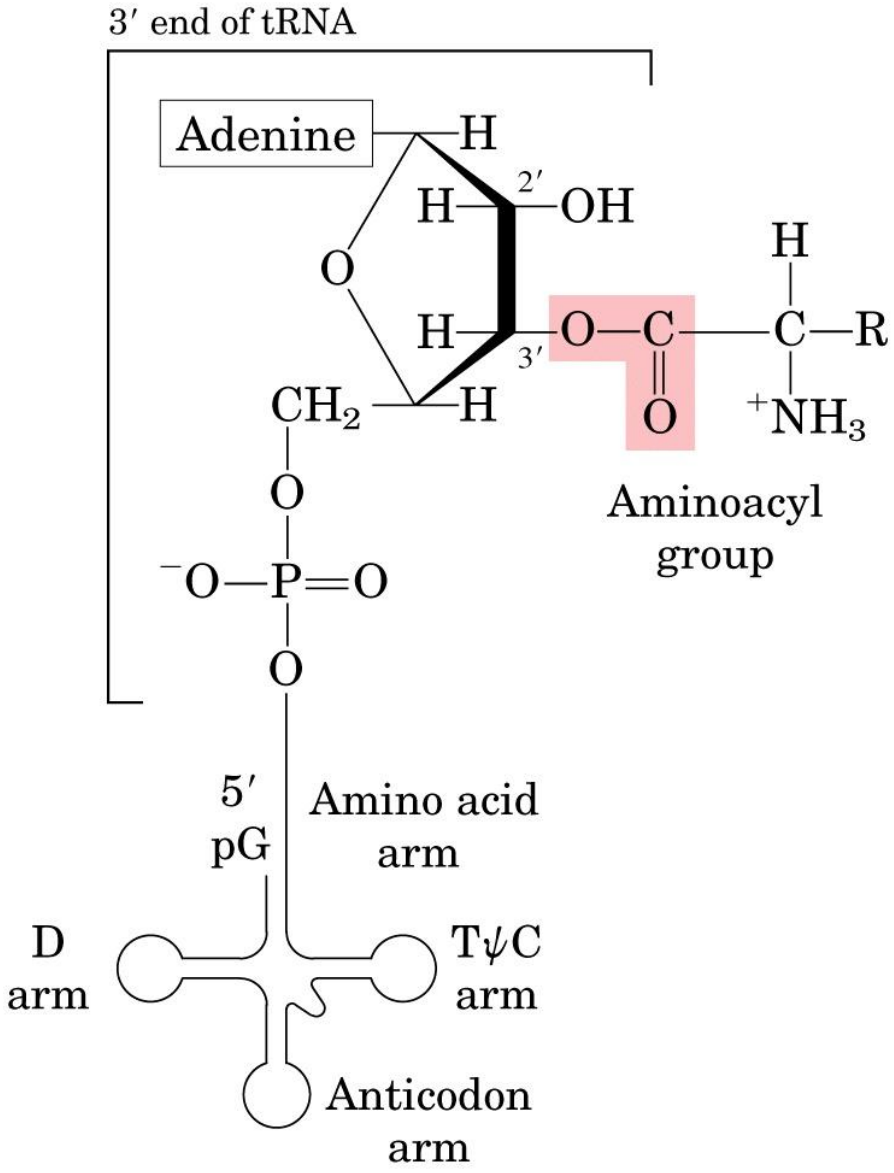


- Sítio A: tRNA-aa
- Sítio P: tRNA-peptídeo
- Sítio E: saída (*exit*)

Etapas da síntese proteica

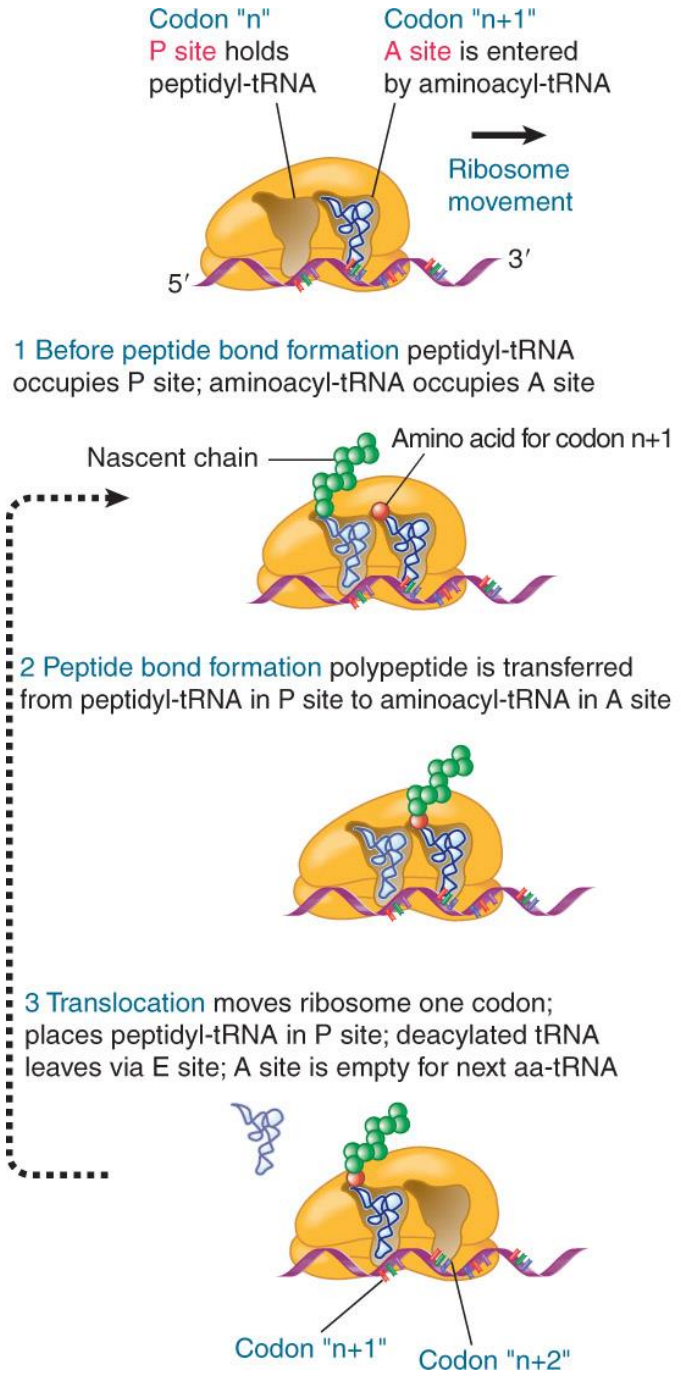
- Ativação do aminoácido
  - Ligação ao tRNA
- Início da tradução
- Elongação
- Terminação
- Dobramento/processamento da proteína pós-tradução

1. Ativação do aminoácido



Ligação do aminoácido ao tRNA

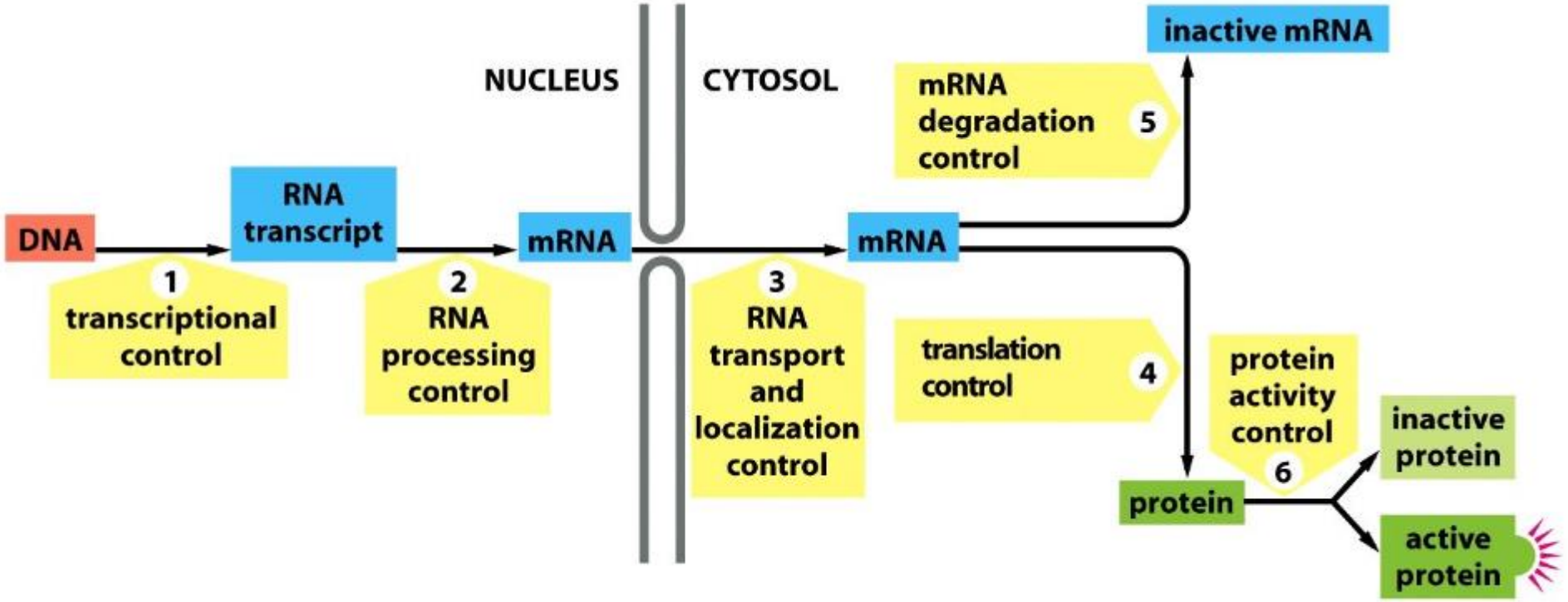
Aminoacil t-RNA



O ribossomo tem três sítios de ligação ao tRNA

- Sítio A
  - entrada do aminoacil-tRNA
- Sítio P
  - onde o peptidil-tRNA se liga (peptídeo nascente ligado ao tRNA)
- Sítio E
  - saída do tRNA descarregado (exit)
  - Subunidade maior

Regulação da Expressão Gênica



Custo energético

Tempo até resposta biológica

Exemplos de regulação gênica

- Hormônios hidrofóbicos atravessam membrana e ligam receptor
- Receptor translocado para o núcleo, onde liga HRE

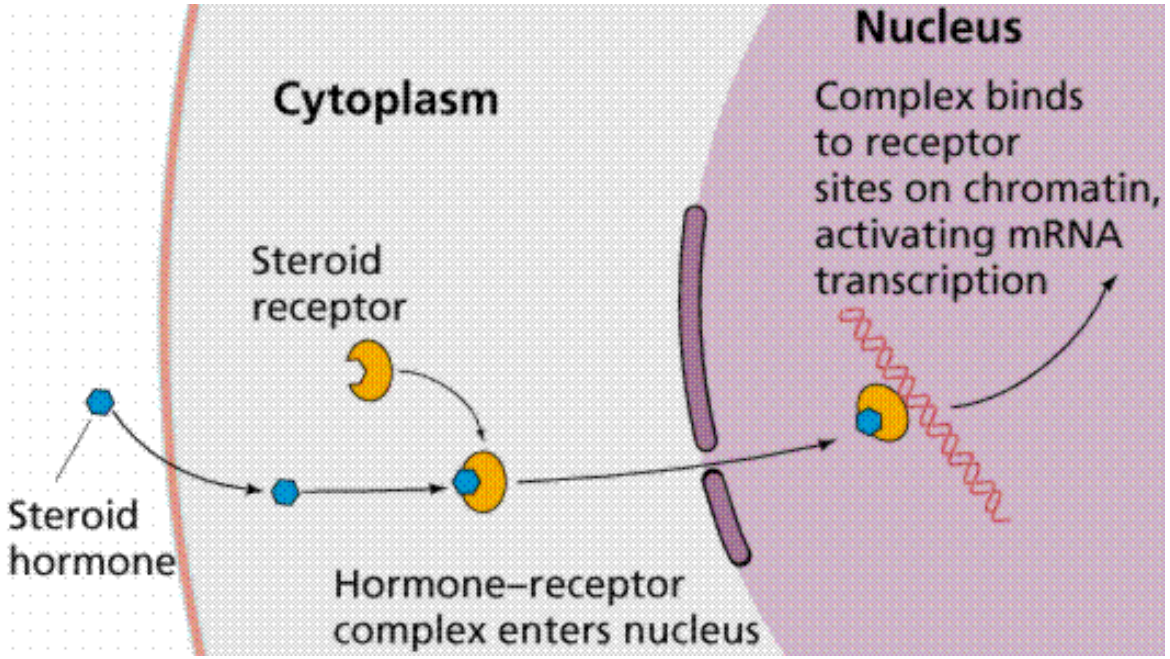


TABLE 28–4 Hormone Response Elements (HREs) Bound by Steroid-Type Hormone Receptors

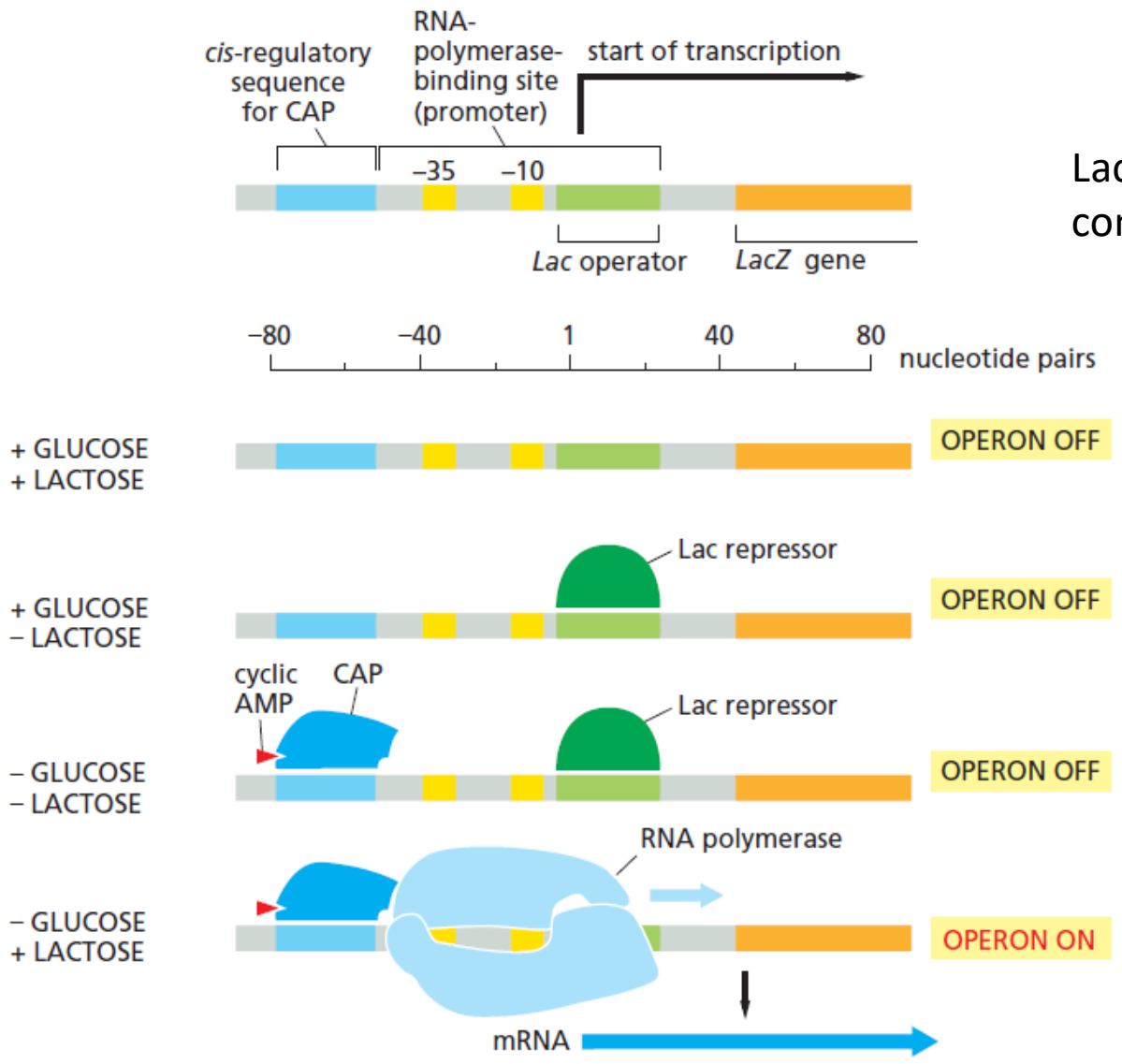
Receptor	Consensus sequence bound*
Androgen	GG(A/T)ACAN$_2$TGTTCT
Glucocorticoid	GGTACAN$_3$TGTTCT
Retinoic acid (some)	AGGTCAN$_5$AGGTCA
Vitamin D	AGGTCAN$_3$AGGTCA
Thyroid hormone	AGGTCAN$_3$AGGTCA
RX†	AGGTCANAGGTCANAG GTCANAGGTCA

*N represents any nucleotide.

†Forms a dimer with the retinoic acid receptor or vitamin D receptor.

Table 28-4
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W.H. Freeman and Company

Exemplos de regulação gênica

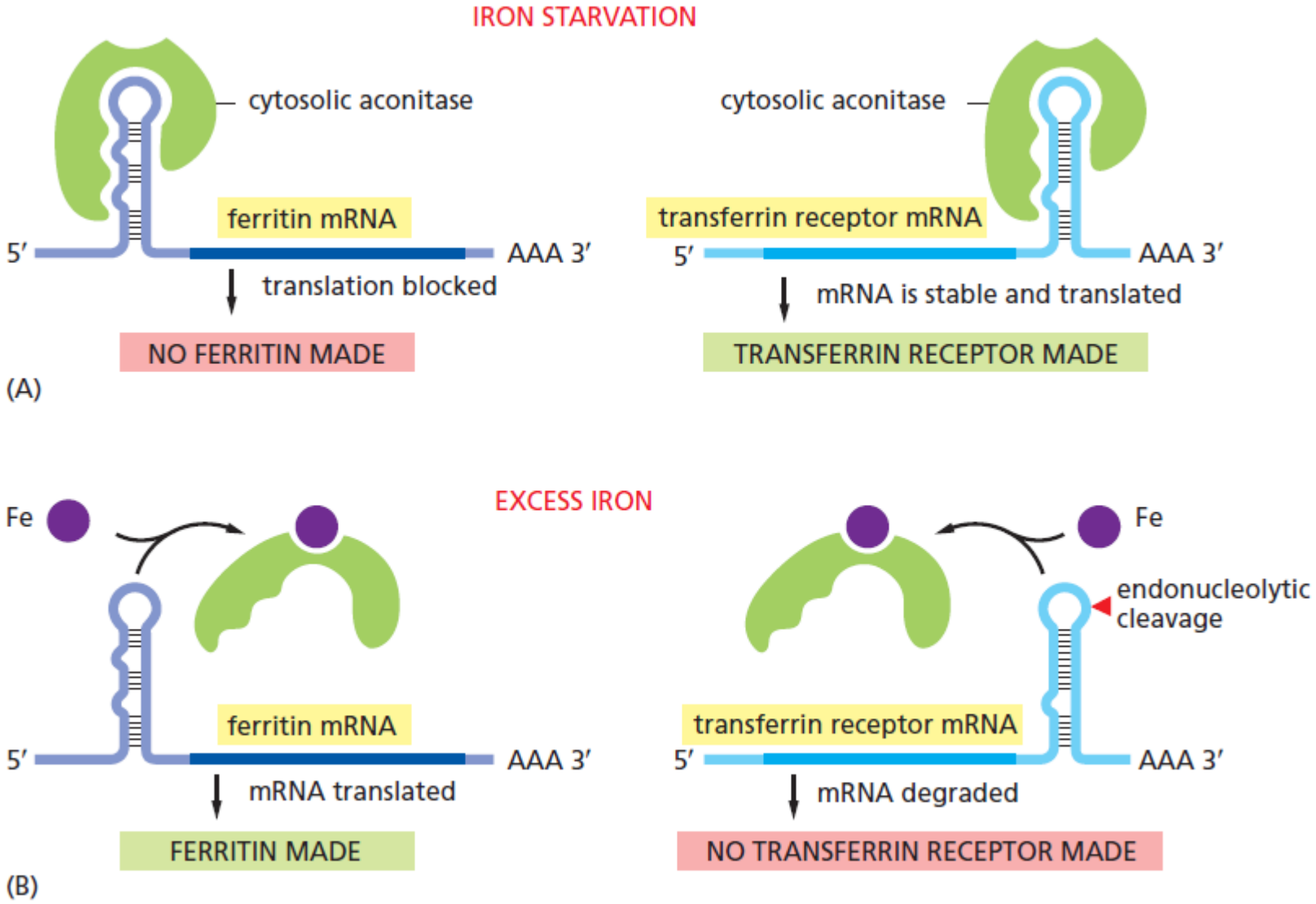


LacZ = enzima para usar lactose como fonte de carbono

Repressor Lac perde afinidade pelo DNA quando tem lactose

AMP cíclico é produzido quando não tem glicose

Exemplos de regulação gênica



Ferritina: “Depósito” intracelular de Ferro

Transferrina: Transportador de Ferro pela membrana