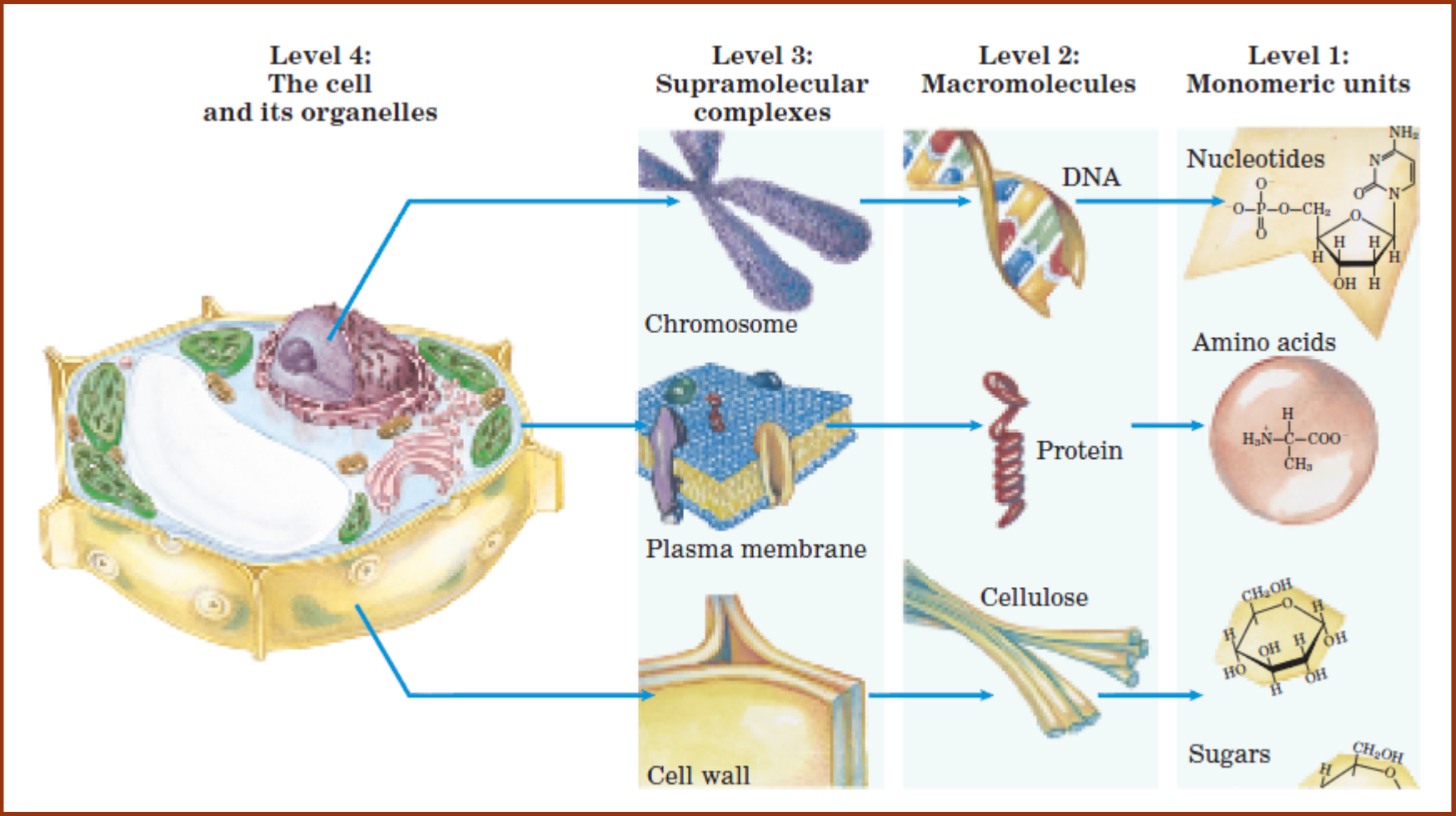


NUCLEOTÍDIOS E ÁCIDOS NUCLEICOS

19-JUNHO-2023

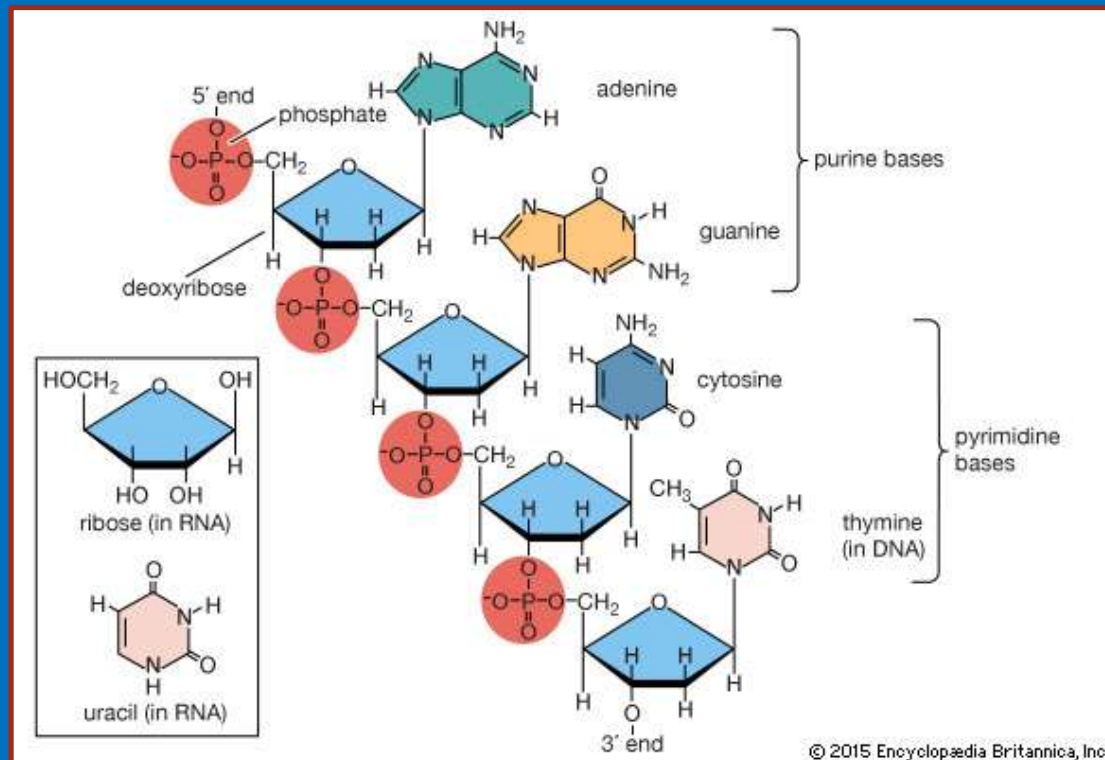
QBQ 0104 – Fisioterapia USP

As biomoléculas da vida



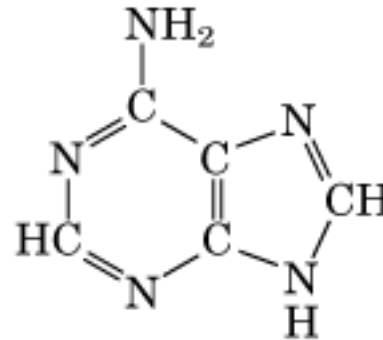
O que são ácidos nucleicos?

- Os ácidos nucleicos são moléculas compostos por nucleotídeos fosfato
- No caso do RNA, são ribonucleotídeos; no caso do DNA, são deoxiribonucleotídeos
- Como o nome diz, são moléculas compostas por ribose + nucleosídeos

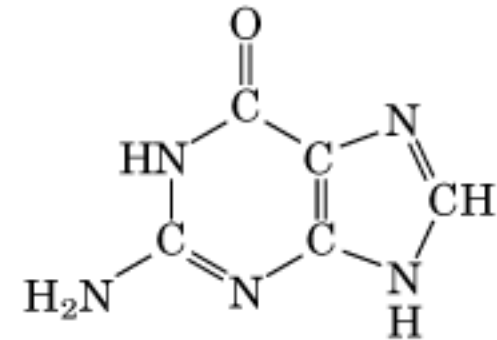


Nucleosídios

- Os nucleosídios são compostos nitrogenados
- Dois tipos de nucleosídeos são importantes para a vida: as purinas e as pirimidinas.
- Existem dois nucleosídios purínicos (Adenosina e Guanina) e três nucleosídios pirimidínicos (Citosina, Timidina e Uracila).
- Os nucleosídeos são os principais componentes das bases nitrogenadas, presentes nos ácidos nucleicos (RNA e DNA)
- Eles são componentes essenciais de várias biomoléculas (ATP, cofatores, ácidos nucleicos).

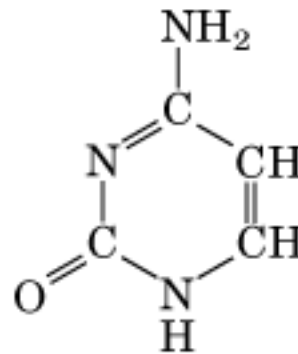


Adenine

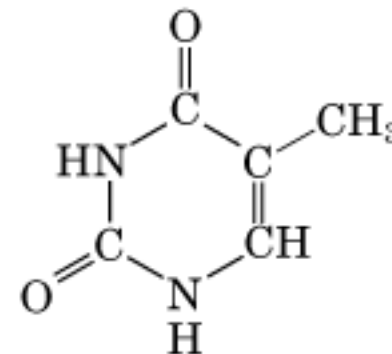


Guanine

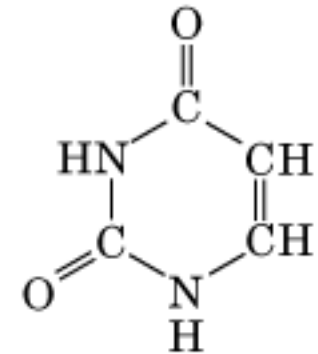
Purines



Cytosine



Thymine
(DNA)

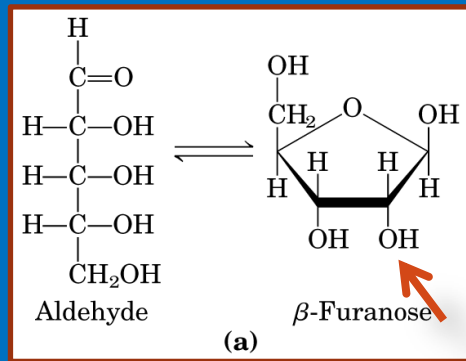


Uracil
(RNA)

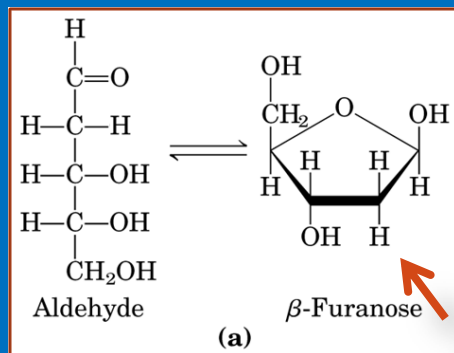
Pyrimidines

Nucleosídeo + Ribose (ou deoxiribose) = Nucleotídeo

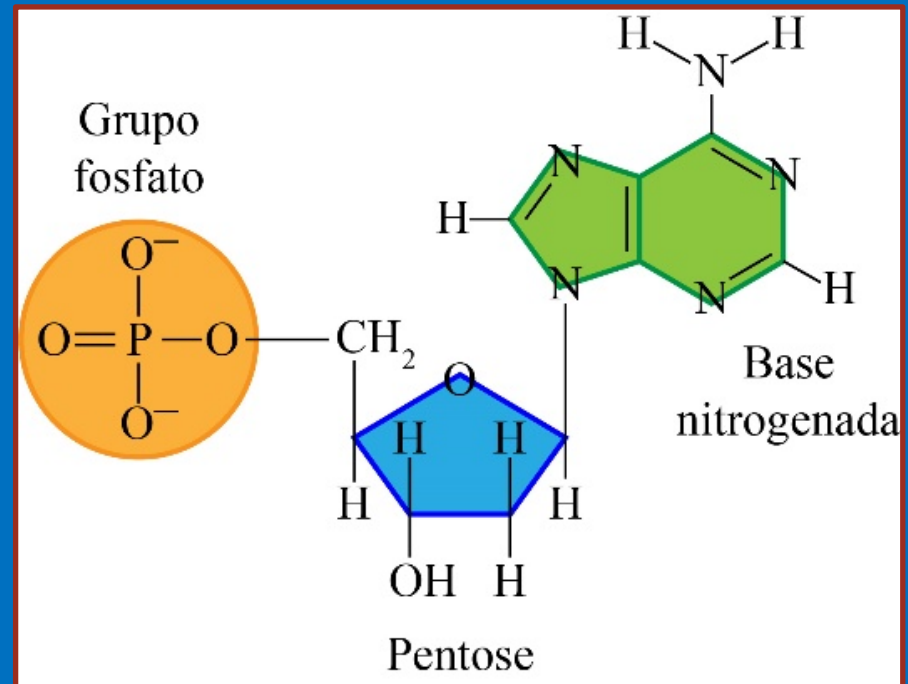
- A ribose e a deoxiribose são um dos componentes dos nucleotídios.
- Portanto, temos os ribonucleotídeos (precursores do RNA) e os deoxyribonucleotídeos (precursores do DNA)



Ribose

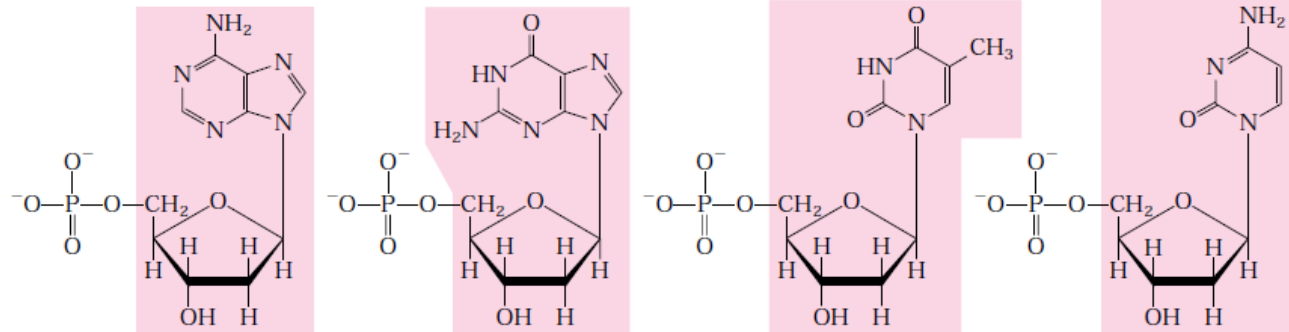


deoxiribose



deoxyribonucleotídeo

Nucleotídeos são compostos com uma base purínica ou pirimidínica ligada a uma ribose ou deoxiribose fosfato



Nucleotide: Deoxyadenylate
(deoxyadenosine
5'-monophosphate)

Symbols: A, dA, dAMP

Nucleoside: Deoxyadenosine

Nucleotide: Deoxyguanylate
(deoxyguanosine
5'-monophosphate)

Symbols: G, dG, dGMP

Nucleoside: Deoxyguanosine

Nucleotide: Deoxythymidylate
(deoxythymidine
5'-monophosphate)

Symbols: T, dT, dTMP

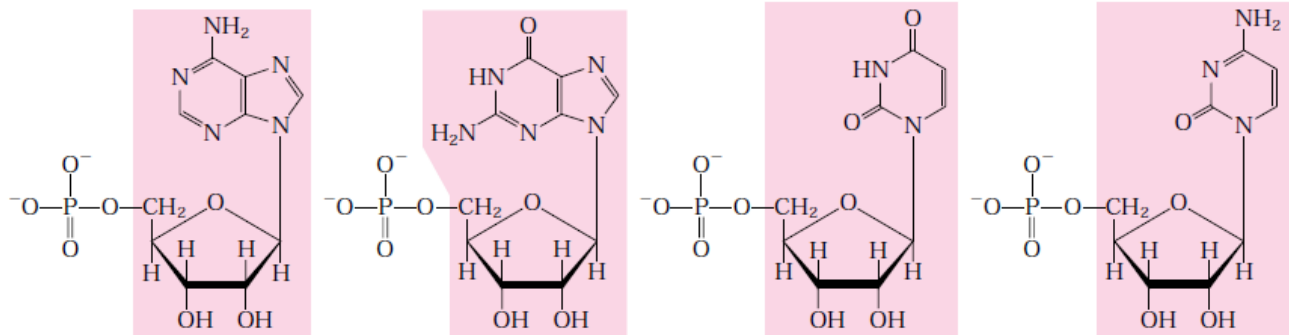
Nucleoside: Deoxythymidine

Nucleotide: Deoxycytidylate
(deoxycytidine
5'-monophosphate)

Symbols: C, dC, dCMP

Nucleoside: Deoxycytidine

(a) Deoxyribonucleotides



Nucleotide: Adenylate (adenosine
5'-monophosphate)

Symbols: A, AMP

Nucleoside: Adenosine

Nucleotide: Guanylate (guanosine
5'-monophosphate)

Symbols: G, GMP

Nucleoside: Guanosine

Nucleotide: Uridylate (uridine
5'-monophosphate)

Symbols: U, UMP

Nucleoside: Uridine

Nucleotide: Cytidylate (cytidine
5'-monophosphate)

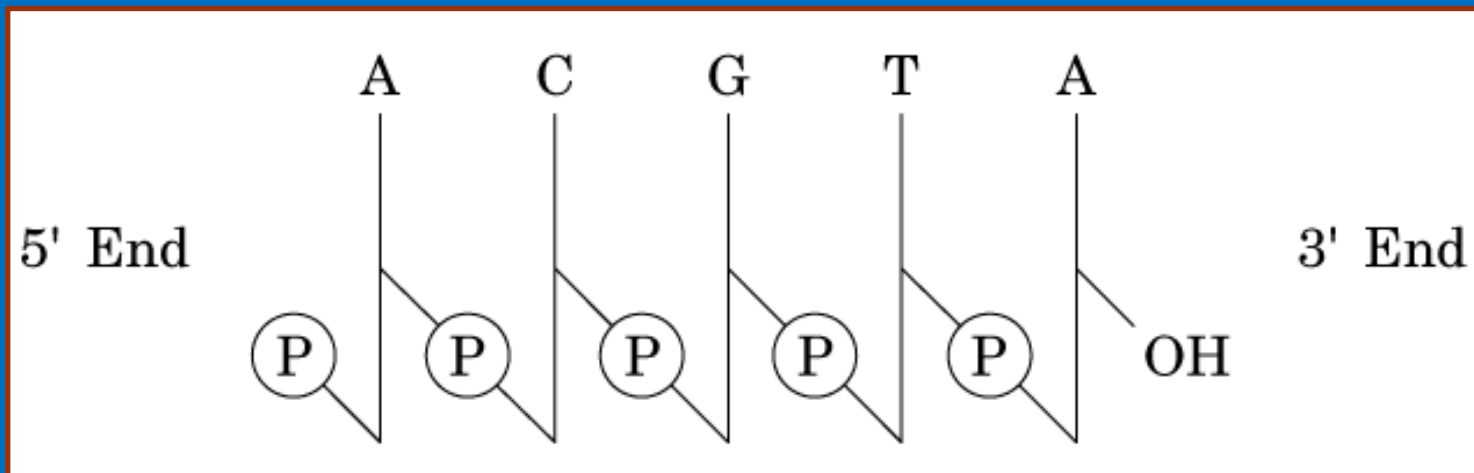
Symbols: C, CMP

Nucleoside: Cytidine

(b) Ribonucleotides

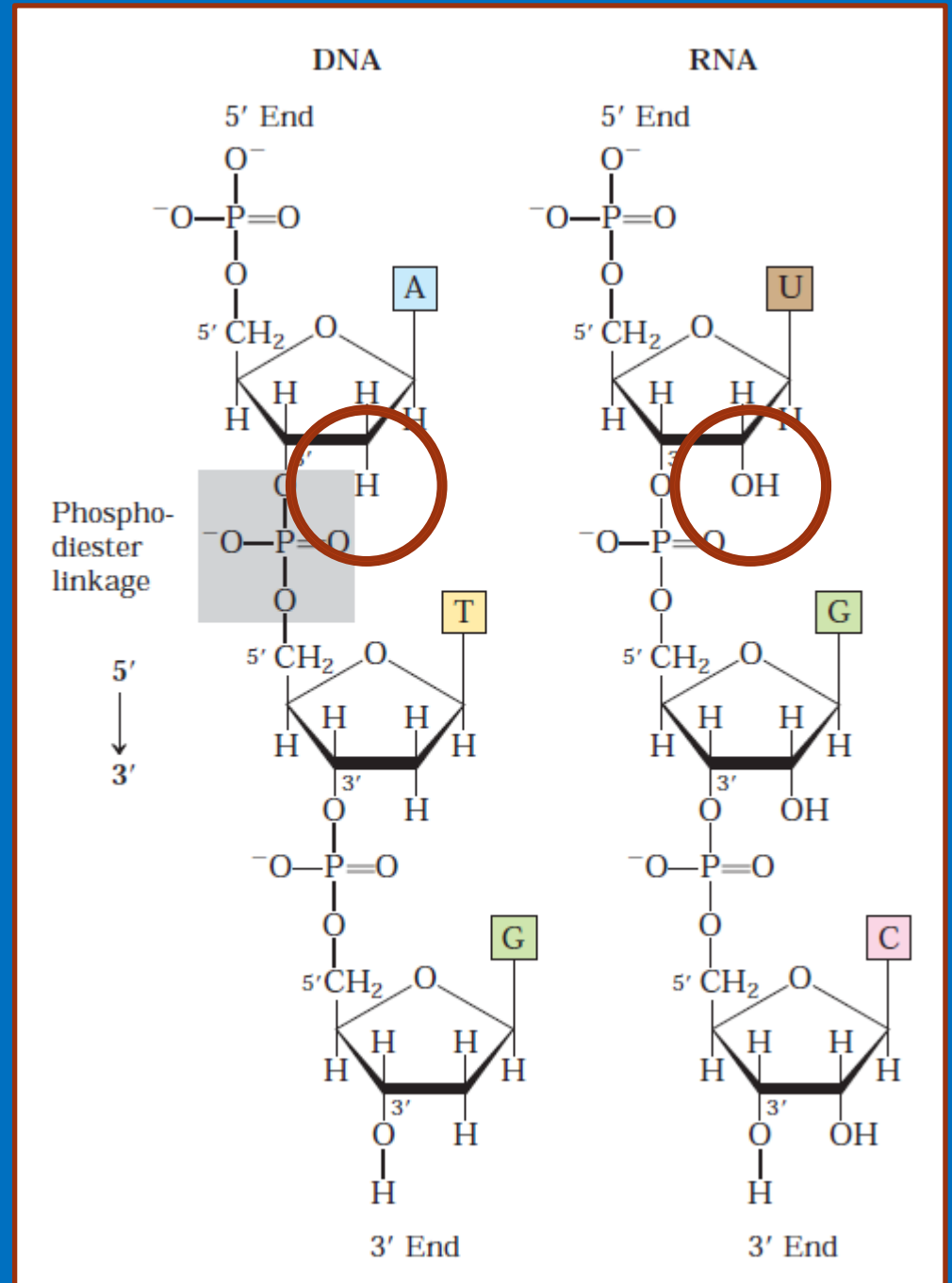
Os ácidos nucleicos são longos polímeros

- Os ácidos nucleicos são, portanto, polímeros compostos por nucleotídeos fosfato
- No caso do RNA, são ribonucleotídeos; no caso do DNA, são deoxiribonucleotídeos
- DNA e RNA têm duas extremidades: a ponta 5' e a ponta 3'.
- Por convenção, DNA e RNA são representados pela sequência de nucleotídios a começar pela extremidade 5'.
- Por exemplo, ACGTATTGG = 5'-PO₃-A-C-G-T-A-T-T-G-G-OH-3'



DNA e RNA

- O ácido deoxiribonucleico (DNA) e o ácido ribonucleico (RNA) são polímeros de nucleotídeos.
- A diferença entre DNA e RNA é de apenas uma hidroxila na molécula de ribose
- No RNA, ao invés da timina, encontra-se a uracila

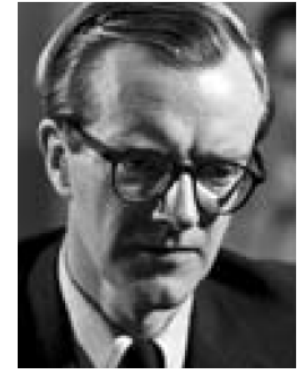


Estrutura dos ácidos nucleicos

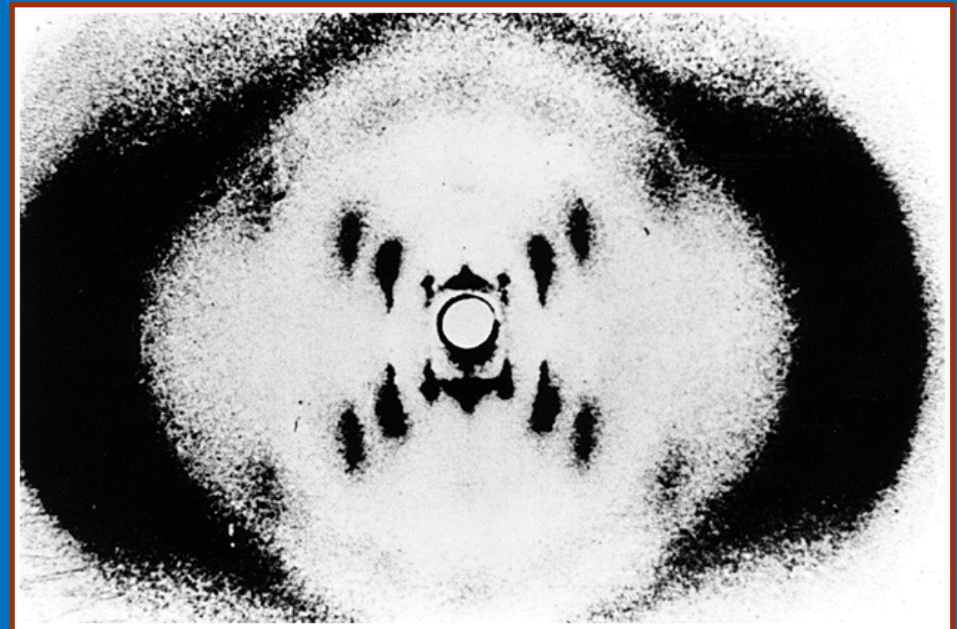
- Nos anos de 1950, Rosalinda Franklin e Maurice Wilkins utilizaram a metodologia de difração de raios-X para estudar fibras de DNA.
- Eles mostraram que o DNA apresentava um padrão de difração com a característica de uma hélice.
- James Watson e Francis Crick utilizaram essas informações para produzir o modelo atual do DNA, de dupla hélice.



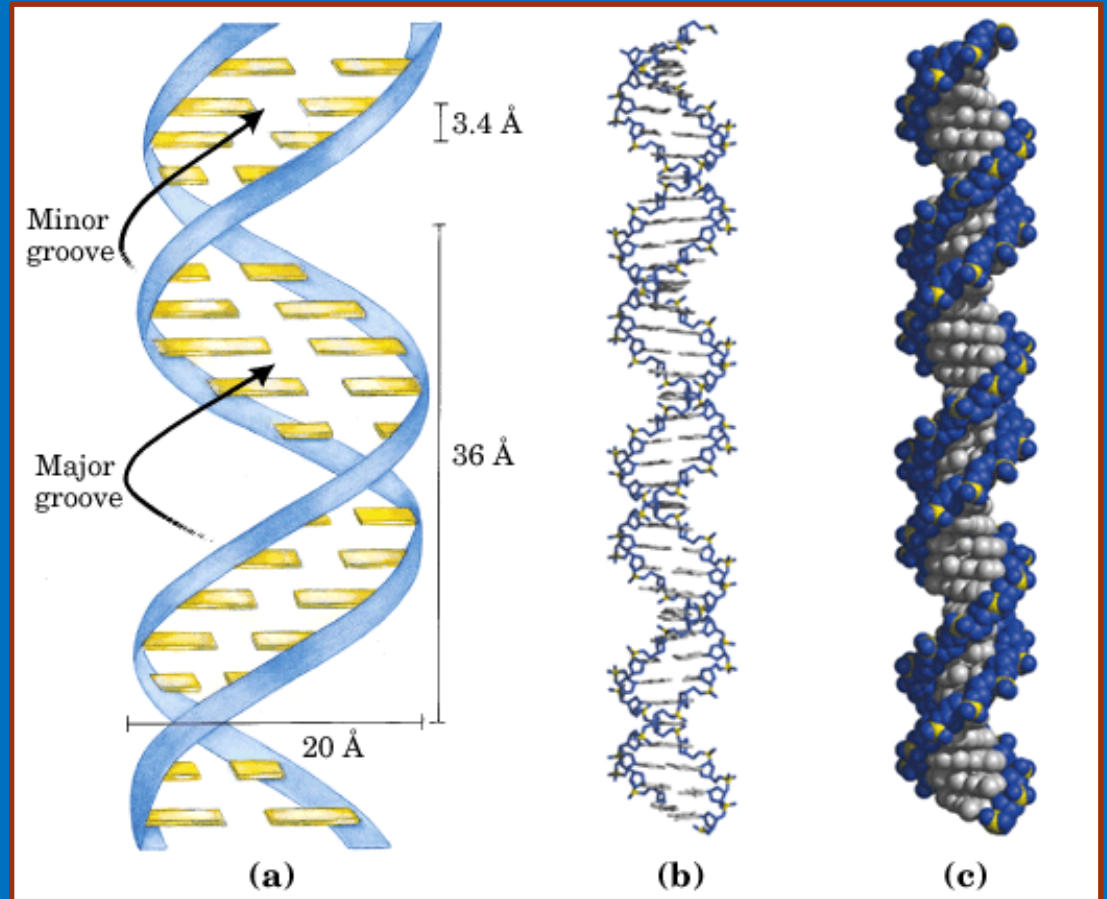
Rosalind Franklin,
1920–1958



Maurice Wilkins

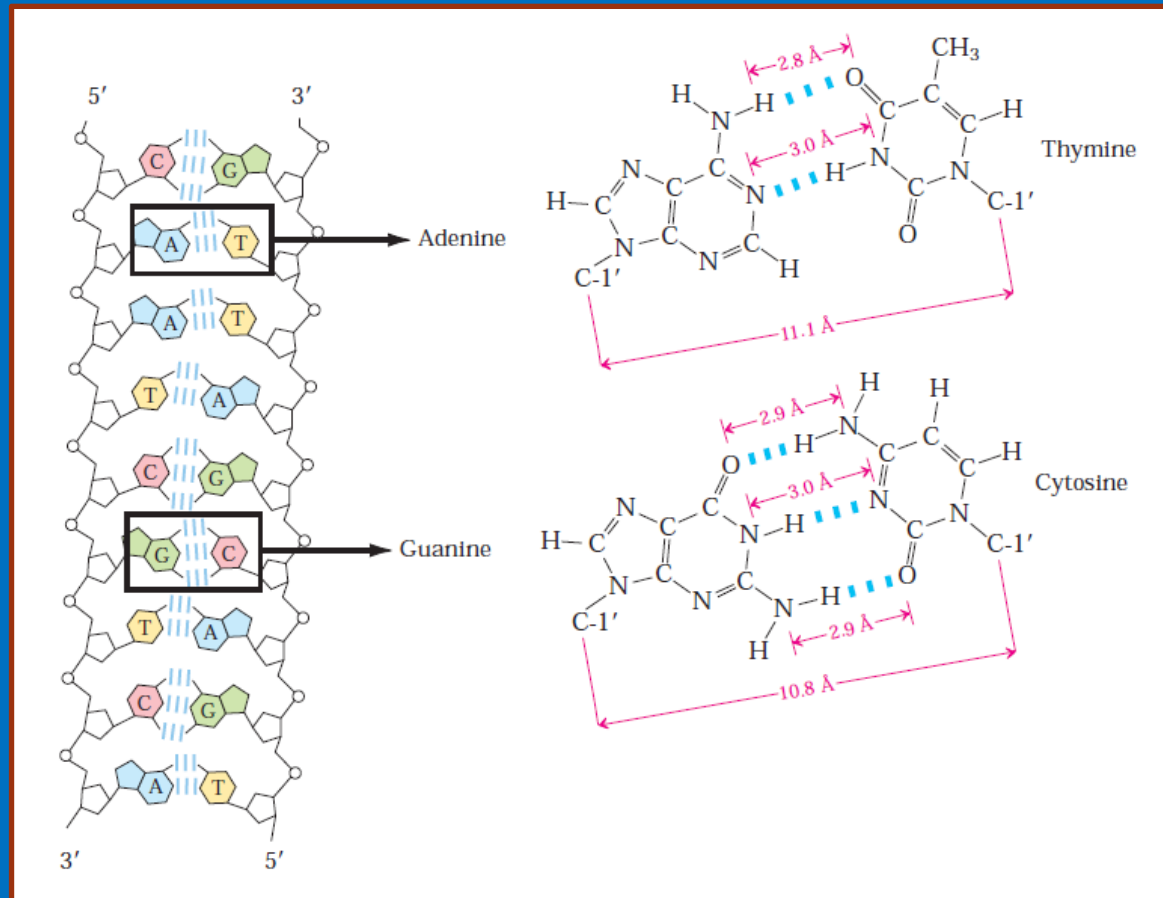


A estrutura de dupla hélice do DNA



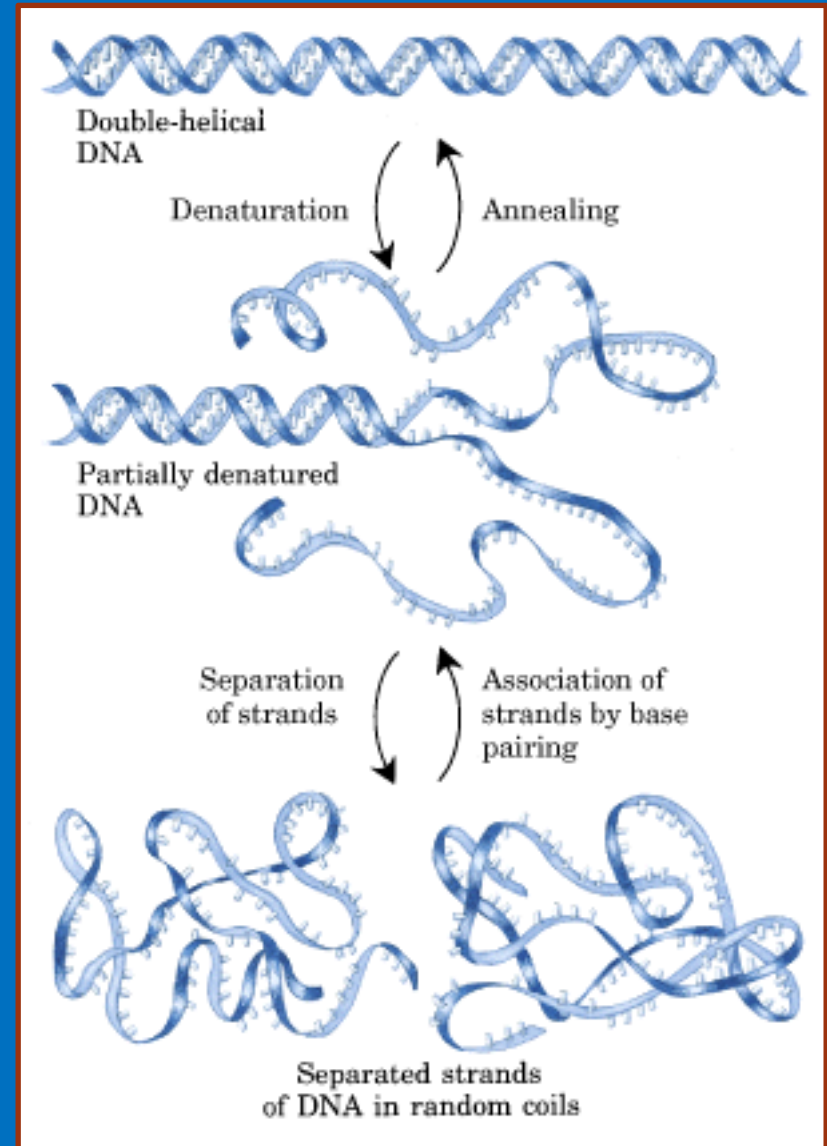
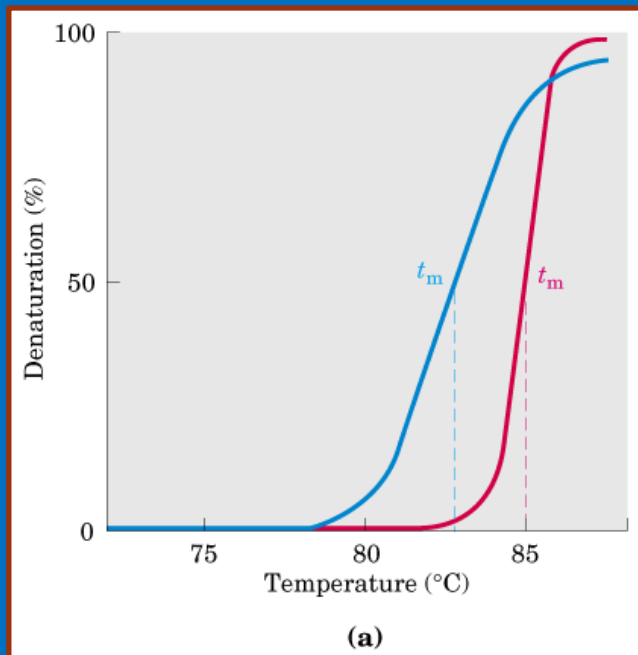
Ligações de hidrogênio entre as bases

- O que mantém as fitas do DNA unidas são as ligações de hidrogênio entre as bases nitrogenadas
- As bases (A e T) formam apenas 2 ligações
- Já as bases G e C, formam 3 ligações



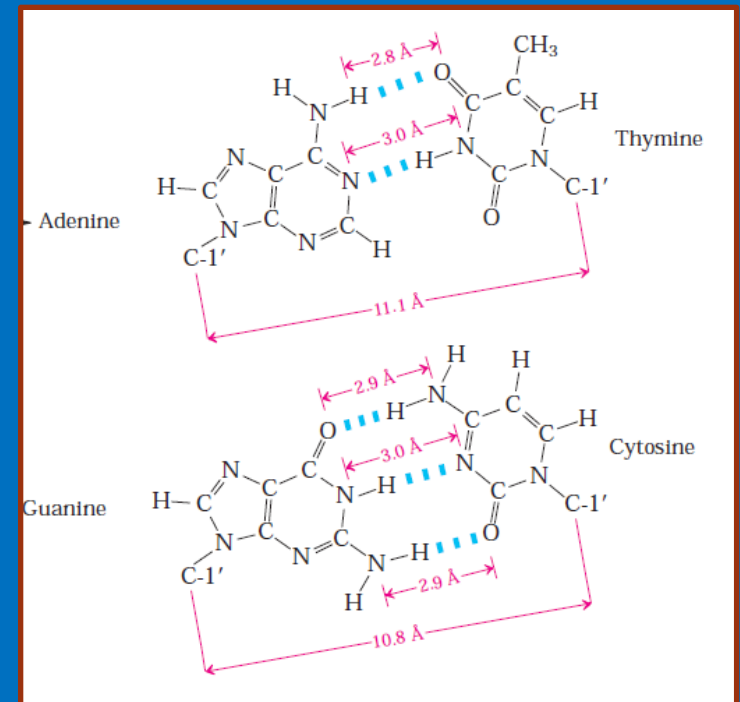
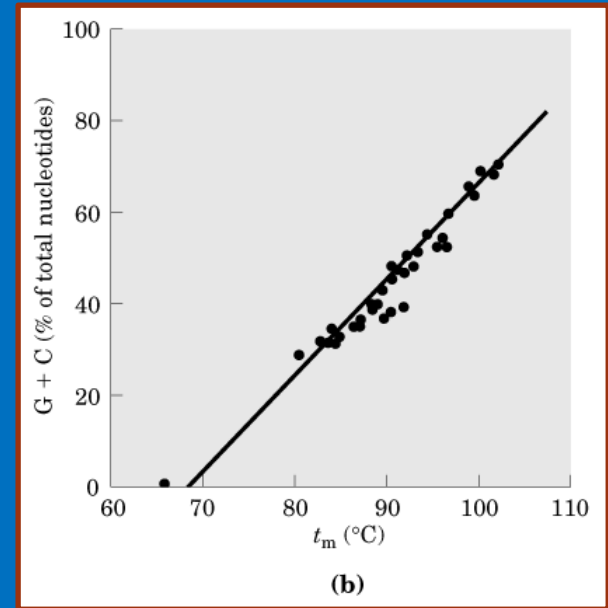
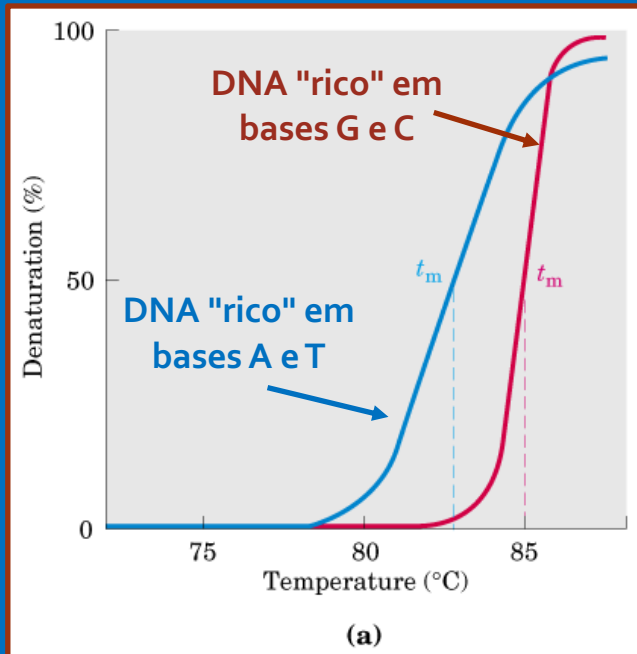
A dupla fita do DNA pode ser separada

- As duas fitas do DNA podem ser separadas por aquecimento.
- A temperatura de denaturação pode variar dependendo da sequência do DNA.

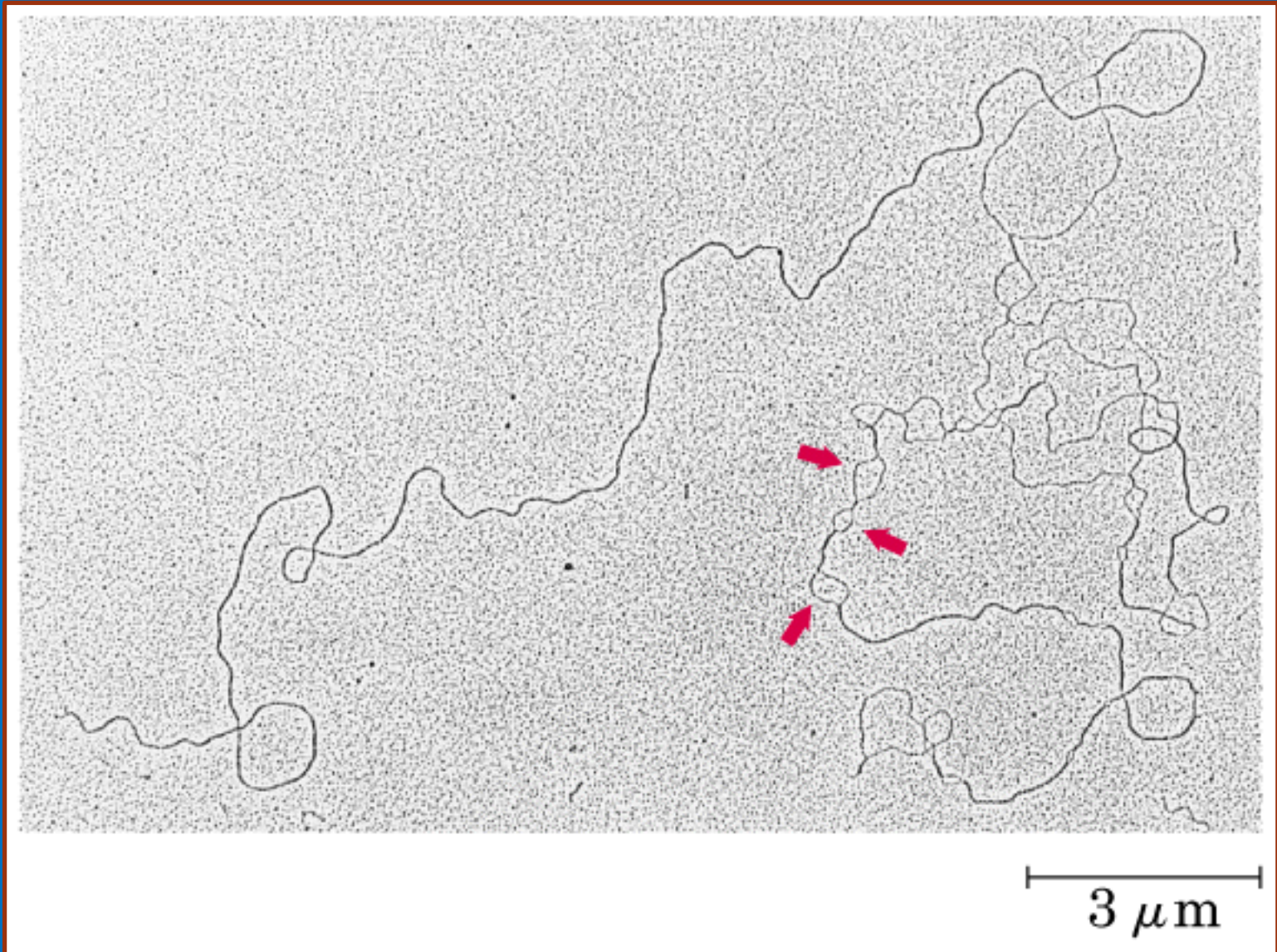


Conteúdo de GC

- Quanto mais rico em G e C o DNA, maior a temperatura de denaturação.
- Isso porque as bases G e C formam três pontes de hidrogênio ao invés de duas das bases A e T.



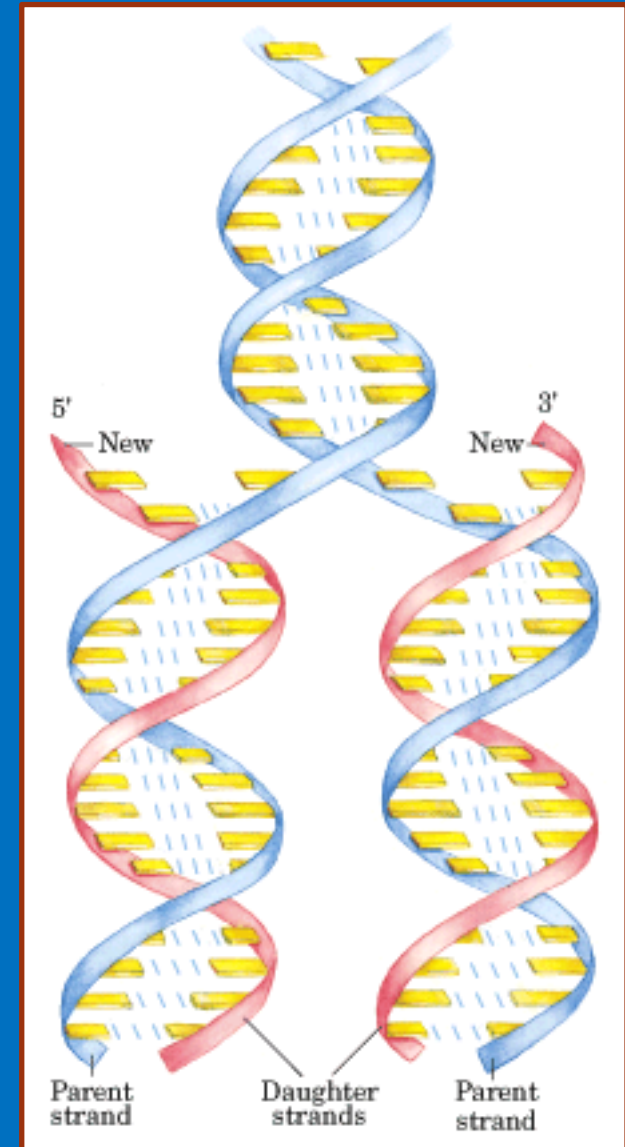
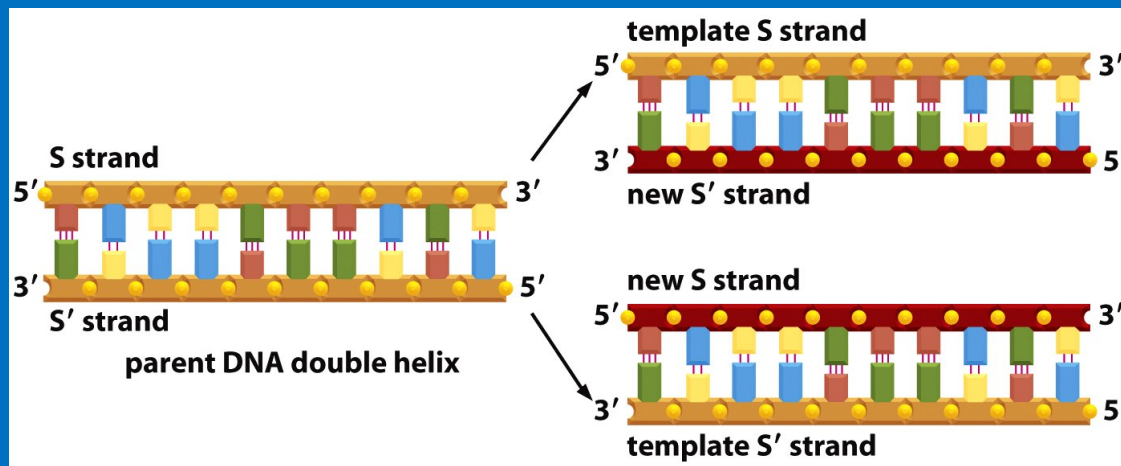
DNA denaturado

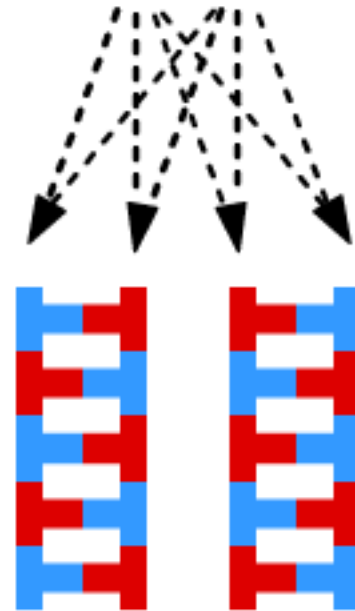
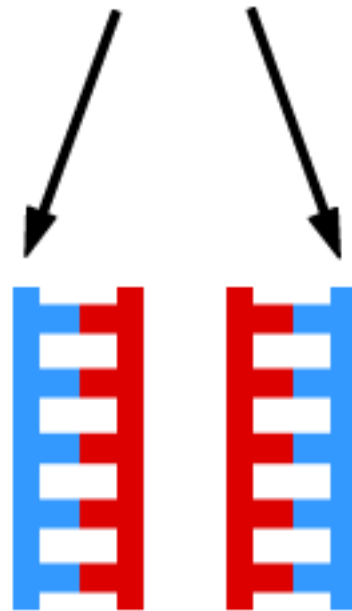
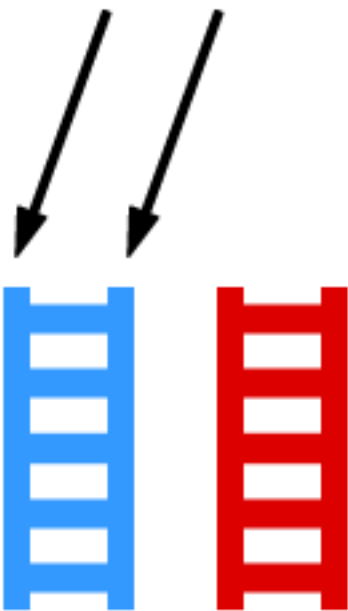


Por que duas hélices?

Como elas são replicadas durante a divisão celular?

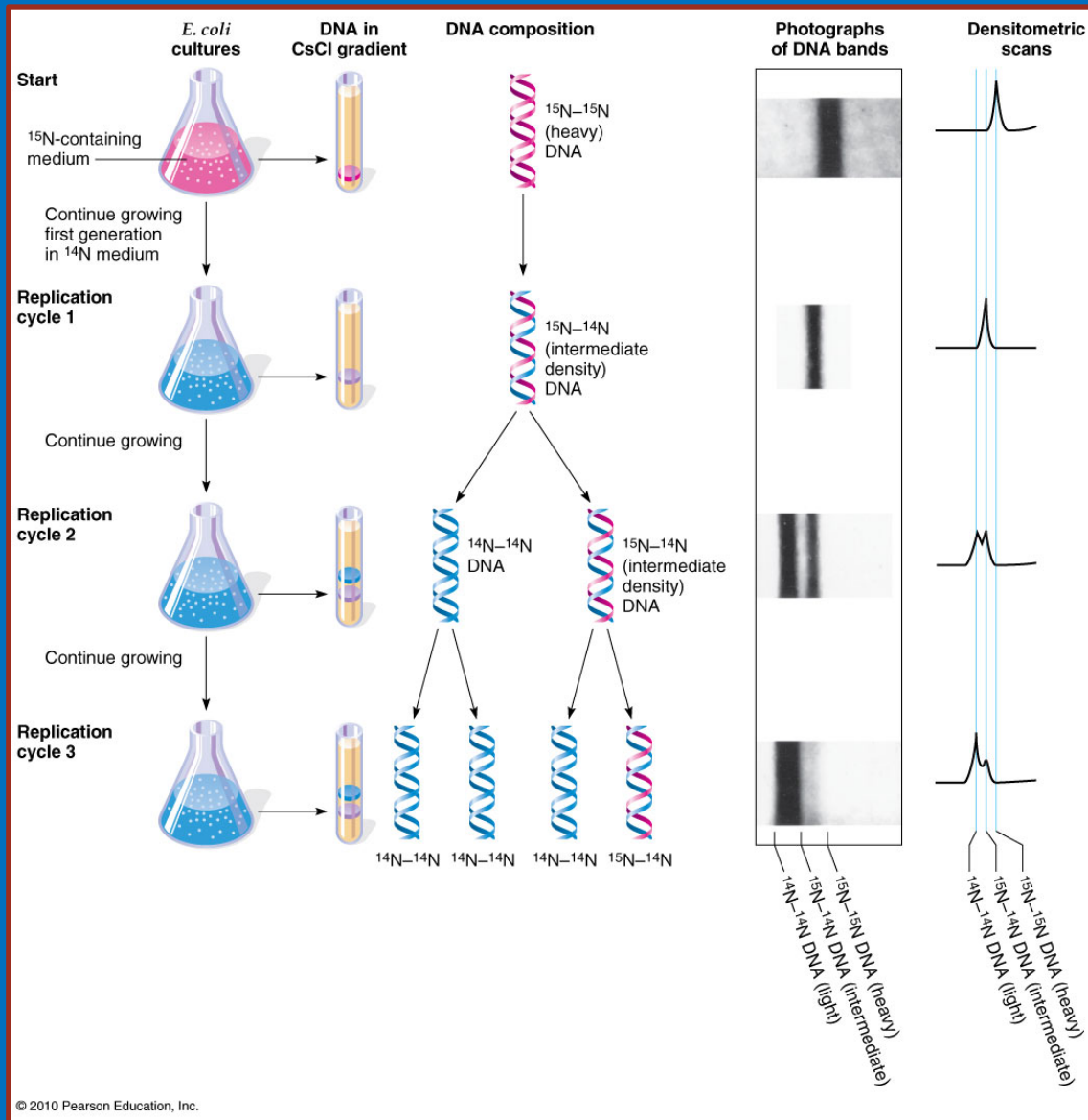
- A estrutura de dupla hélice do DNA permite que uma das fitas sirva de "modelo" para a replicação da outra fita.





meio
 5
 b
 ram
 4, e
 as
 as de
 (14N)
 (5N)
 a
 "ido",
 + o

O experimento de Meselson e Stahl



- Os pesquisadores cultivaram a bactéria *Escherichia coli* com meio contendo nitrogênio-15

- Assim, o DNA destas bactérias ficou mais "pesado", por causa da presença deste isótopo

- Depois, as bactérias foram colocadas em meio contendo nitrogênio-14, e cultivadas por várias horas

- Se o DNA se replicasse conservativamente, encontraríamos 2 formas de DNA, o "leve" (rico em ^{14}N) e o "pesado" (rico em ^{15}N)

- O que se observou, foi a presença de DNA "híbrido", a mistura do DNA leve + o pesado

Cromossomos e o DNA

- Em média, o DNA de uma única célula humana, se desenovelado, tem ~5cm de comprimento.
- Você tem ~10 trilhões de células; se cada molécula de DNA fosse amarrada umas as outras, você obteria um filamento com 1.190 milhões de Km. Suficiente para ir e voltar da lua 1.500!
- Como um fita de DNA tão longa pode caber dentro de uma célula???

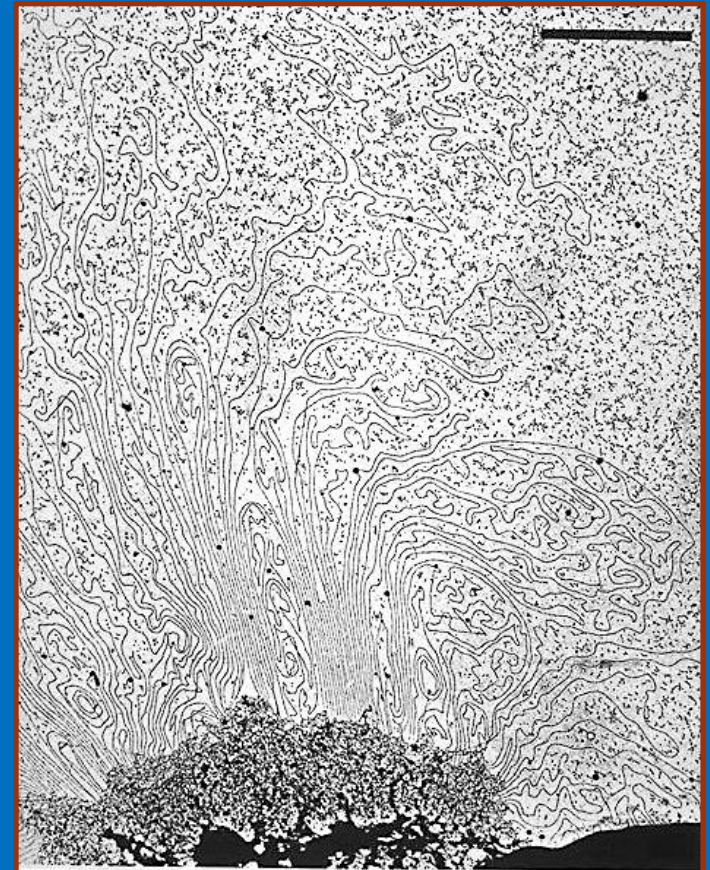
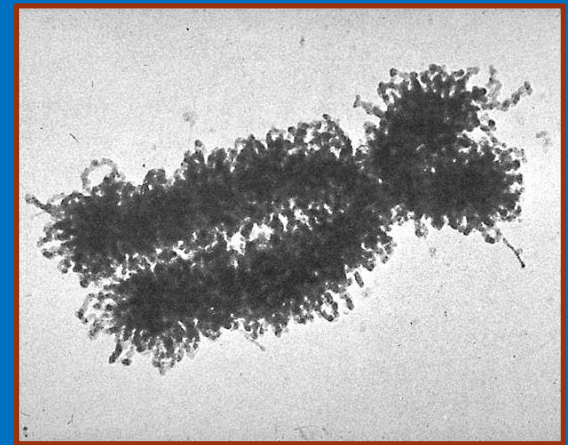


FIGURE 24-3 The length of the *E. coli* chromosome (1.7 mm) depicted in linear form relative to the length of a typical *E. coli* cell (2 μm).

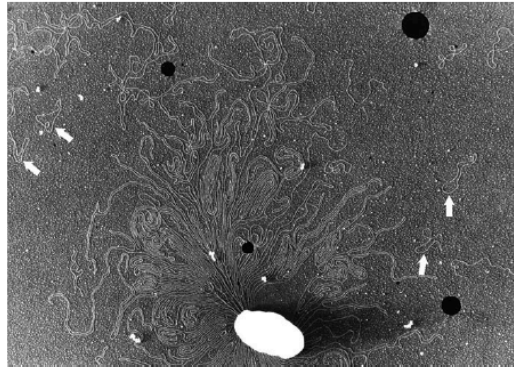
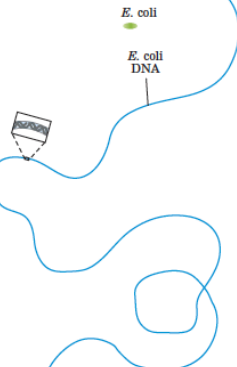


FIGURE 24-4 DNA from a lysed *E. coli* cell. In this electron micrograph several small, circular plasmid DNAs are indicated by white arrows. The black spots and white specks are artifacts of the preparation.

TABLE 24-2 DNA, Gene, and Chromosome Content in Some Genomes

	Total DNA (bp)	Number of chromosomes*	Approximate number of genes
<i>Escherichia coli</i> K12 (bacterium)	4,639,675	1	4,435
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (yeast)	12,080,000	16 [†]	5,860
<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematode)	90,269,800	12 [‡]	23,000
<i>Arabidopsis thaliana</i> (plant)	119,186,200	10	33,000
<i>Drosophila melanogaster</i> (fruit fly)	120,367,260	18	20,000
<i>Oryza sativa</i> (rice)	480,000,000	24	57,000
<i>Mus musculus</i> (mouse)	2,634,266,500	40	27,000
<i>Homo sapiens</i> (human)	3,070,128,600	46	29,000

Note: This information is constantly being refined. For the most current information, consult the websites for the individual genome projects.

*The diploid chromosome number is given for all eukaryotes except yeast.

[†]Haploid chromosome number. Wild yeast strains generally have eight (octoploid) or more sets of these chromosomes.

[‡]Number for females, with two X chromosomes. Males have an X but no Y, thus 11 chromosomes in all.

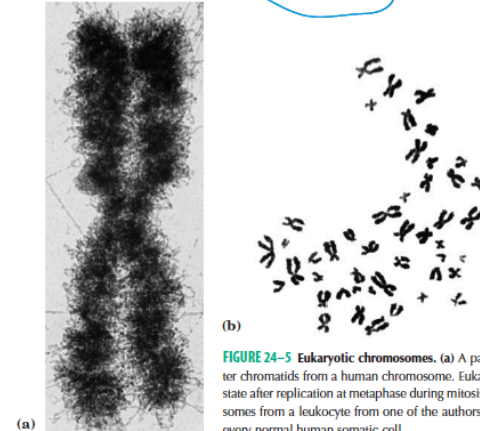


FIGURE 24-5 Eukaryotic chromosomes. (a) A pair of linked and condensed sister chromatids from a human chromosome. Eukaryotic chromosomes are in this state after replication at metaphase during mitosis. (b) A complete set of chromosomes from a leukocyte from one of the authors. There are 46 chromosomes in every normal human somatic cell.

Eukaryotic cells also have organelles, mitochondria (Fig. 24-6) and chloroplasts, that contain DNA. Mitochondrial DNA (mtDNA) molecules are much smaller than the nuclear chromosomes. In animal cells, mtDNA contains fewer than 20,000 bp (16,569 bp

in human mtDNA) and is a circular duplex. Each mitochondrion typically has 2 to 10 copies of this mtDNA molecule, and the number can rise to hundreds in certain cells of an embryo that is undergoing cell differentiation. In a few organisms (trypanosomes, for example) each mitochondrion contains thousands of copies of mtDNA, organized into a complex and interlinked matrix known as a kinetoplast. Plant cell mtDNA ranges in size from 200,000 to 2,500,000 bp. Chloroplast DNA (cpDNA) also exists as circular duplexes and ranges in size from 120,000 to 160,000 bp. The evolutionary origin of mitochondrial and chloroplast DNAs has been the subject of much speculation. A widely accepted view is that they are vestiges of the chromosomes of ancient bacteria that gained access to the cytoplasm of host cells and became the precursors of these organelles (see Fig. 1-36). Mitochondrial DNA codes for the mitochondrial tRNAs and rRNAs and for a few mitochondrial proteins. More than 95% of mitochondrial proteins are encoded by nuclear DNA. Mitochondria and chloroplasts divide when the cell divides. Their DNA is replicated before and during division, and the daughter DNA molecules pass into the daughter organelles.

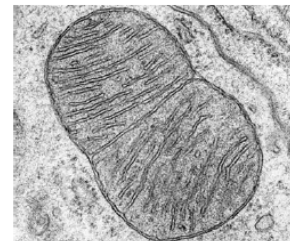
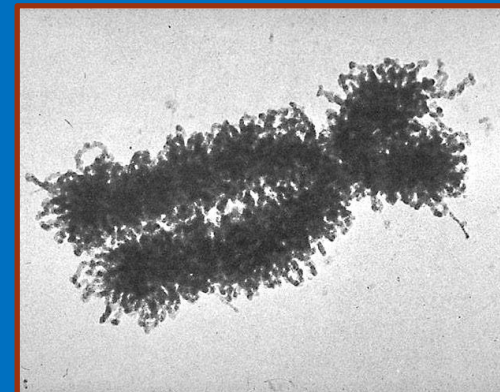
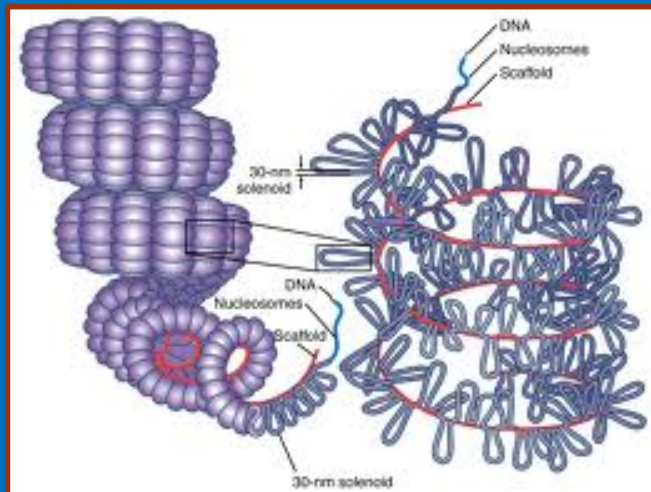
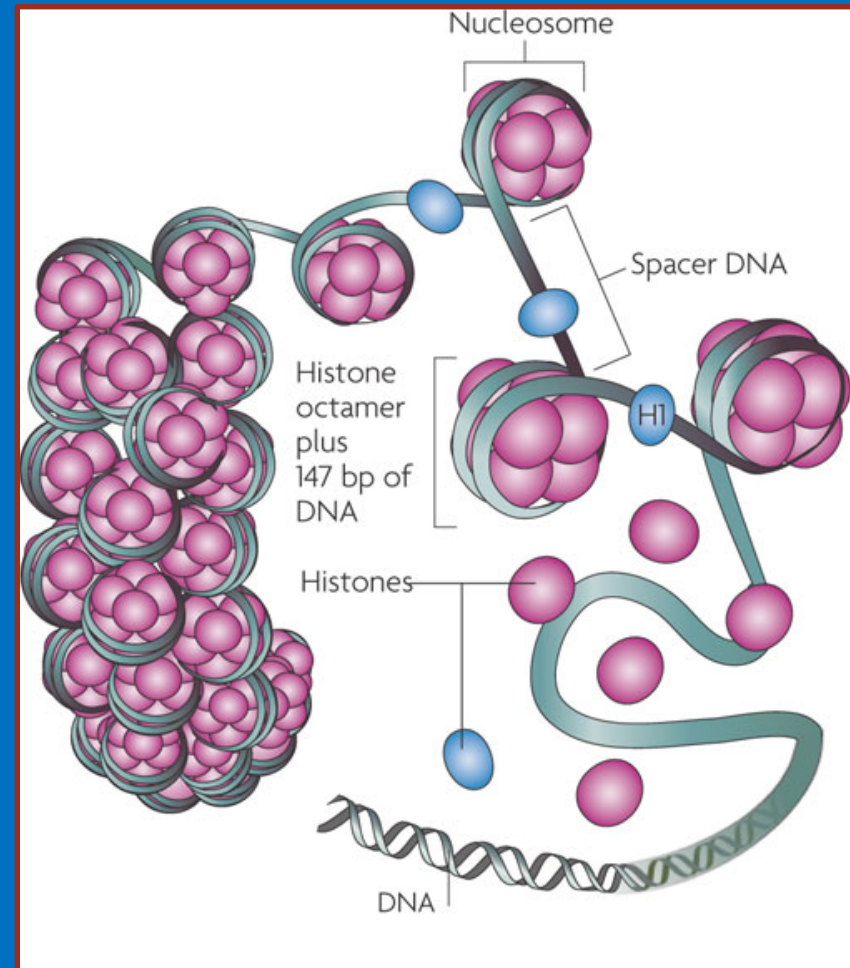


FIGURE 24-6 A dividing mitochondrion. Some mitochondrial proteins and RNAs are encoded by one of the copies of the mitochondrial DNA (none of which are visible here). The DNA (mtDNA) is replicated each time the mitochondrion divides, before cell division.

Cromossomos e o DNA

- O DNA está organizado em cromossomos
- Proteínas especiais (histonas) se ligam ao DNA e sua fita é "enrolada" em torno destas proteínas
- Estas unidades são chamadas de nucleosomos
- É desta forma, compactada, que o DNA cabe dentro da célula



O DNA e o genoma

- O conteúdo de DNA de uma célula é chamado de genoma
- Bactérias, fungos, plantas e animais, tem genomas de tamanhos diferentes
- Organismos da mesma espécie tem o mesmo genoma e o mesmo número de cromossomos
- O genoma humano tem 3 bilhões de nucleotídeos (pares de bases) distribuídos em 23 cromossomos
- Nós temos duas cópias de cada cromossomo, uma do pai e outra da mãe

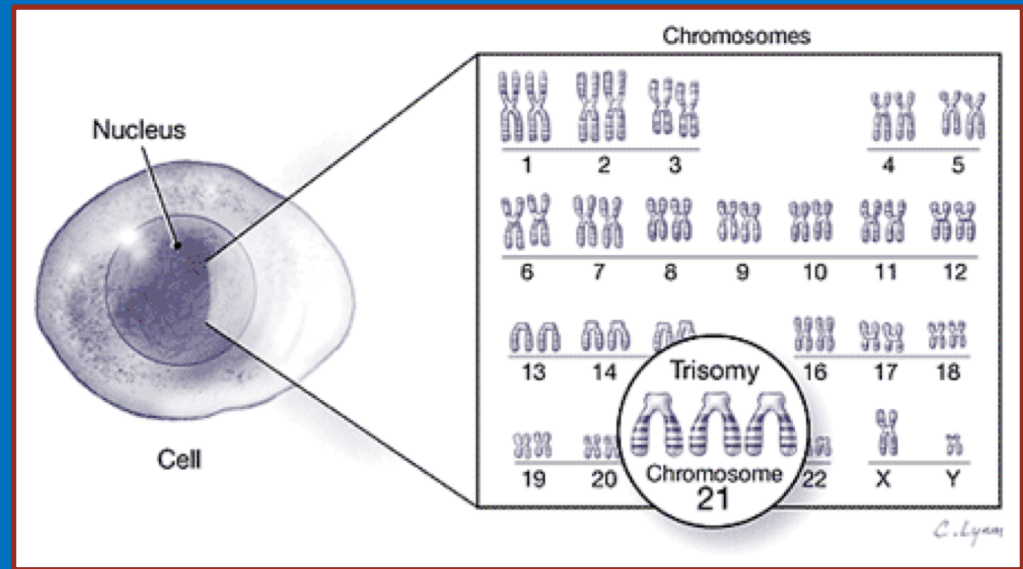


TABLE 24-2 DNA, Gene, and Chromosome Content in Some Genomes

	Total DNA (bp)	Number of chromosomes*	Approximate number of genes
<i>Escherichia coli</i> K12 (bacterium)	4,639,675	1	4,435
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (yeast)	12,080,000	16 [†]	5,860
<i>Caenorhabditis elegans</i> (nematode)	90,269,800	12 [‡]	23,000
<i>Arabidopsis thaliana</i> (plant)	119,186,200	10	33,000
<i>Drosophila melanogaster</i> (fruit fly)	120,367,260	18	20,000
<i>Oryza sativa</i> (rice)	480,000,000	24	57,000
<i>Mus musculus</i> (mouse)	2,634,266,500	40	27,000
<i>Homo sapiens</i> (human)	3,070,128,600	46	29,000

Note: This information is constantly being refined. For the most current information, consult the websites for the individual genome projects.

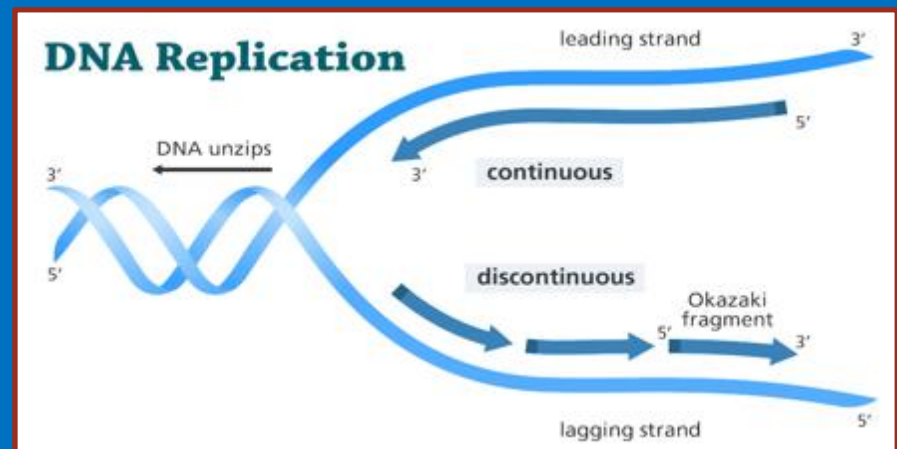
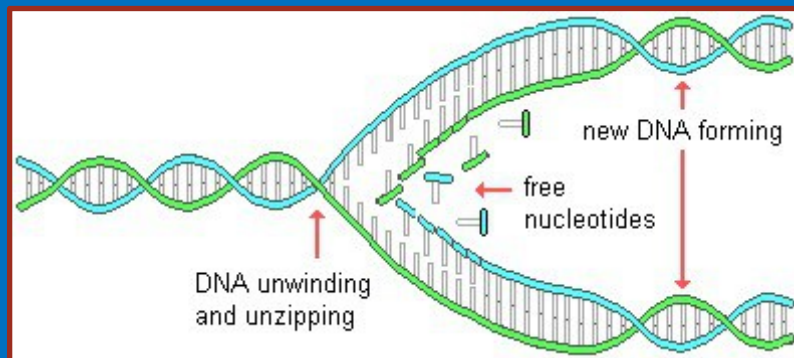
*The diploid chromosome number is given for all eukaryotes except yeast.

[†]Haploid chromosome number. Wild yeast strains generally have eight (octoploid) or more sets of these chromosomes.

[‡]Number for females, with two X chromosomes. Males have an X but no Y, thus 11 chromosomes in all.

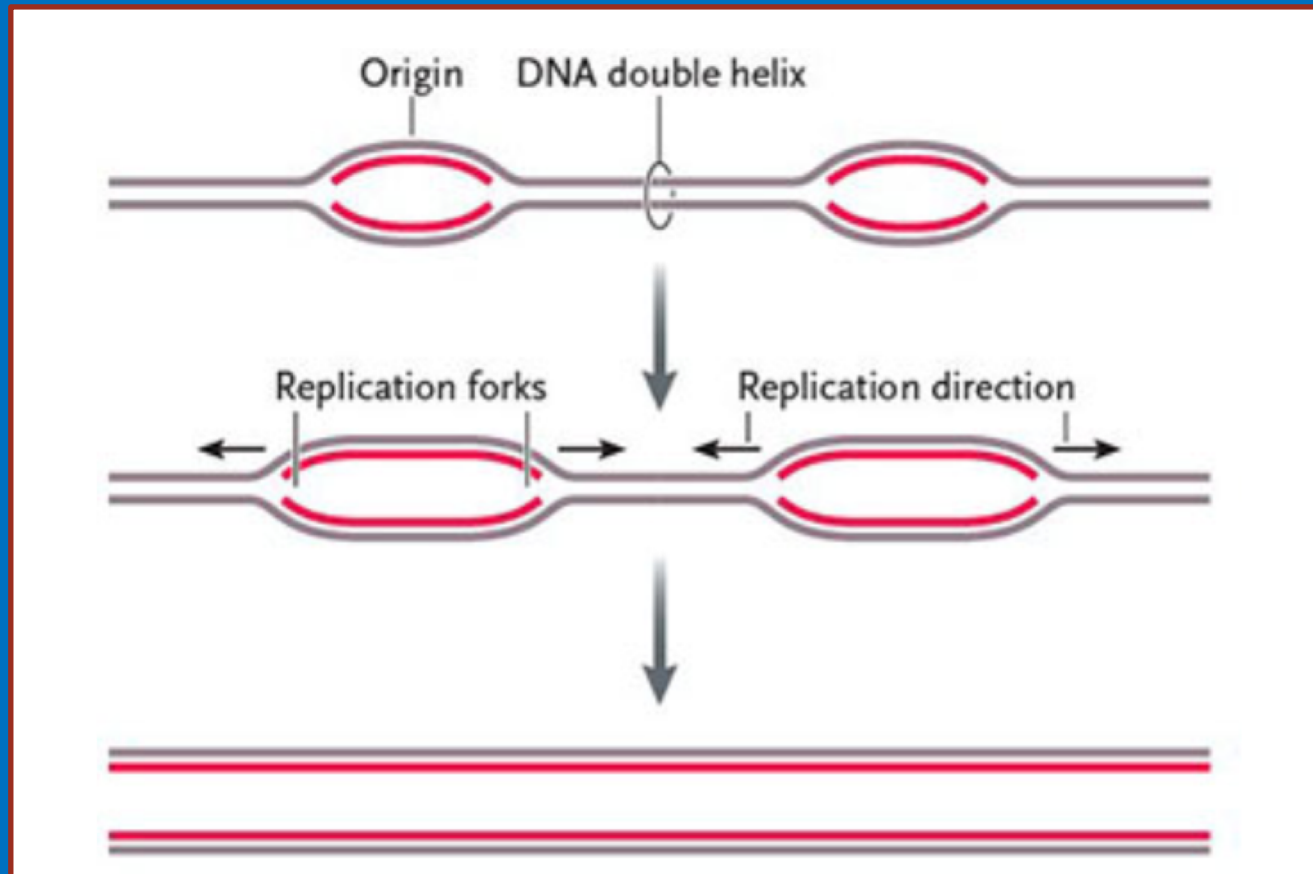
Como é feita a duplicação do DNA?

- Síntese é feita sempre na direção 5' → 3'
- Os nucleotídeos são adicionados um a um, utilizando a fita oposta como molde
- Ou seja, quando temos um A na fita oposta, será colocado um T, quando temos um C, será colocado um G, etc
- Por isso, as duas fitas de uma mesma molécula de DNA são duplicadas por processos distintos
- Enquanto uma é sintetizada apenas pela DNA polimerase, a outra fita precisa de outras enzimas para que a síntese seja completa



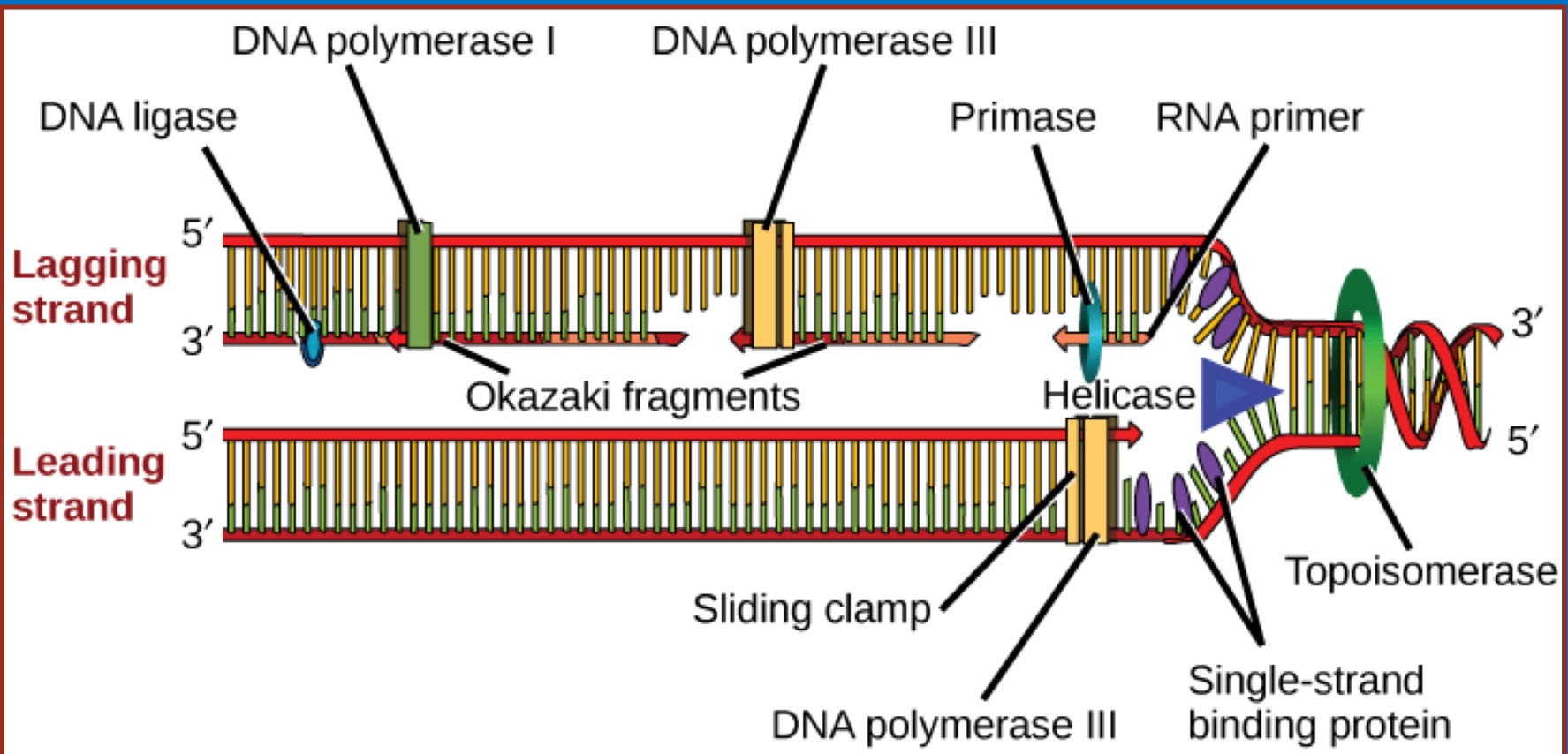
Como é feita a duplicação do DNA?

- A replicação do DNA de uma célula se inicia em vários pontos ao longo dos cromossomos
- Desta forma, todo o DNA pode ser duplicado mais rapidamente



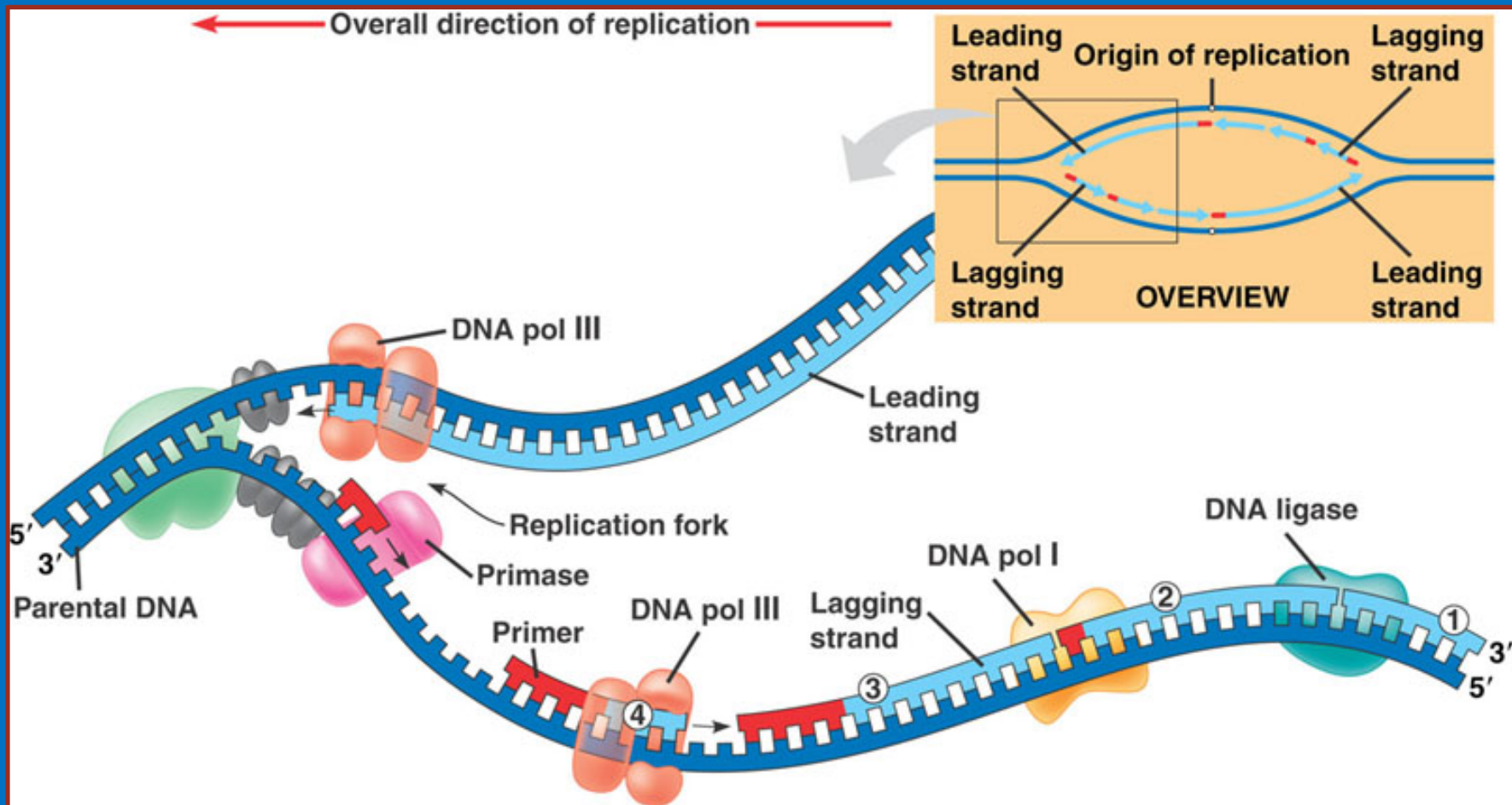
A fita principal é replicada apenas pela DNA polimerase

- As primeira duas enzima são a helicase e a topoisomerase que abrem o DNA
- Síntese da fita principal é feita pela DNA polimerase apenas
- Porém, ela precisa de um fragmento de DNA para começar
- Assim, a enzima RNA primase, sintetiza um pequeno fragmento que a polimerase utilizada para iniciar a síntese



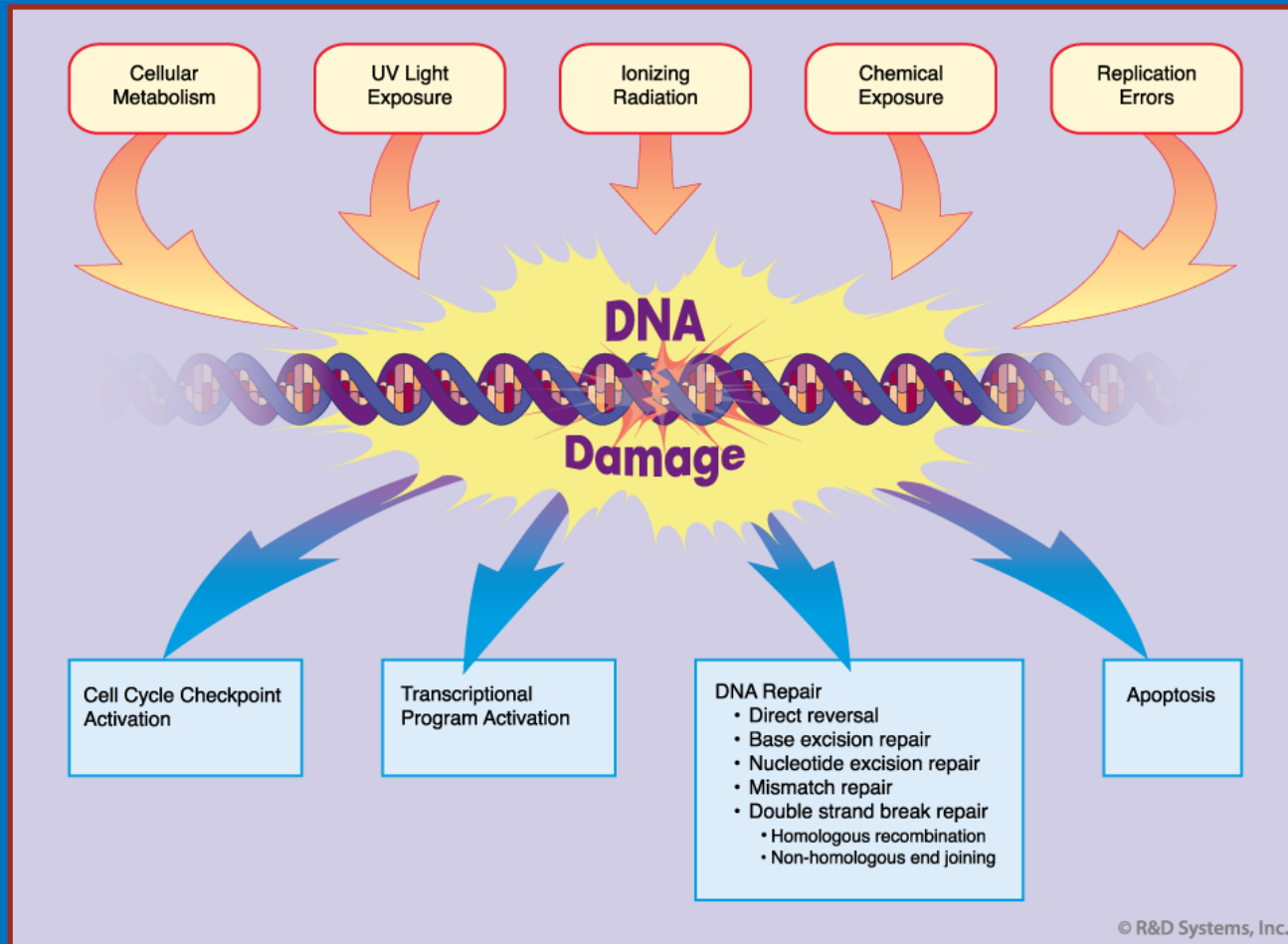
A fita oposta, precisa de enzimas auxiliares....

- Para sintetizar a fita oposta, outras enzimas são necessárias
- A RNA primase sintetiza os fragmentos de Okazaki, que são pequenos RNAs
- A DNA polimerase III sintetiza fragmentos mais longos do DNA, a partir dos fragmentos de Okazaki
- A DNA polimerase I, converte os fragmentos de Okazaki em DNA
- E a DNA ligase, une os pequenos fragmentos de DNA, completando a fita



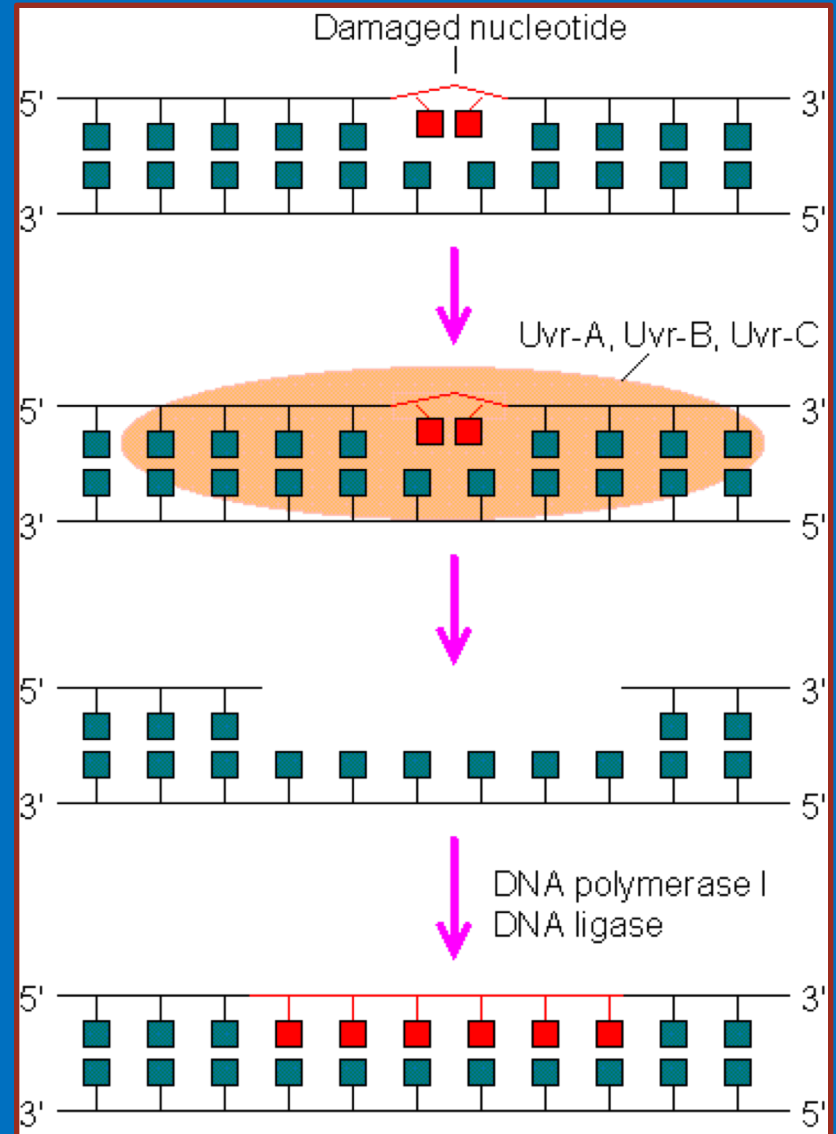
O DNA pode ser reparado

- Nossas células também têm várias enzimas capazes de reparar o DNA
- Isto porque vários processos biológicos e não biológicos (radição, fumo, poluição, alimentos,...) podem causar danos ao DNA



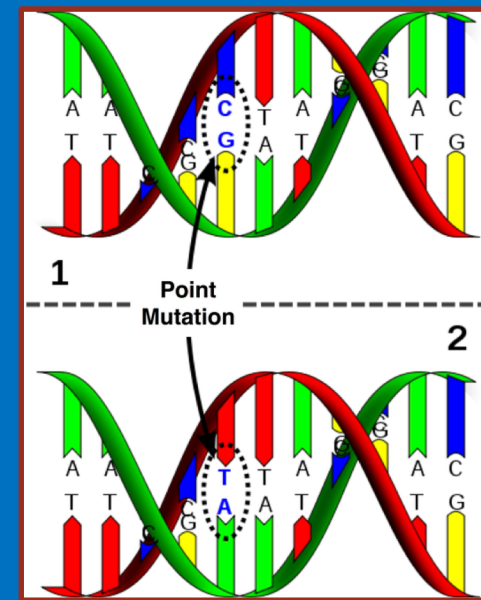
O DNA pode ser reparado

- Por isso, a importância de termos duas fitas de DNA
- Quando uma delas é danificada, a informação pode ser restaurada utilizando-se a fita oposta
- Porém, isto nem sempre é possível
- Quando uma das bases do DNA é alterada, ocorre uma MUTAÇÃO
- Muitas vezes as mutações não afetam a célula
- Outras vezes, elas podem ser muito danosas, como no caso do Câncer

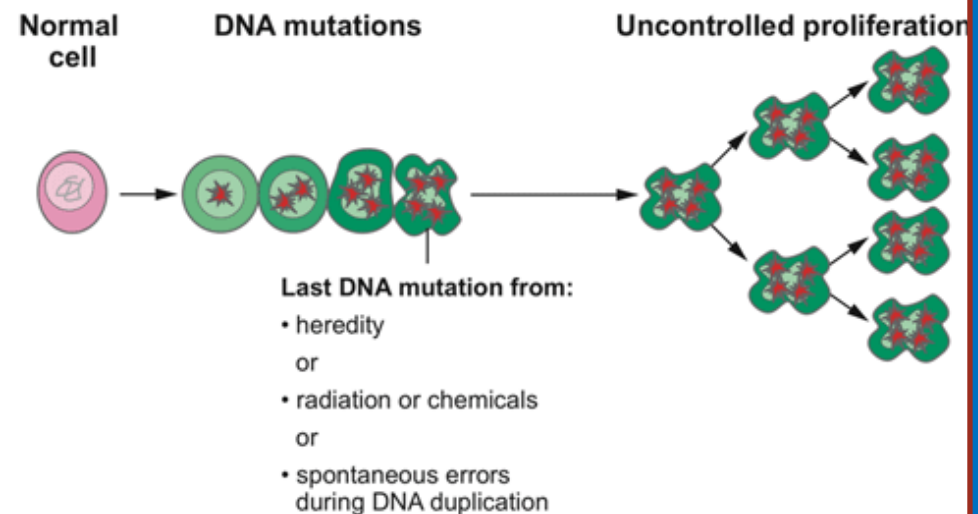


O câncer é um consequência das mutações no DNA

- Quando uma mutação ocorre numa posição importante do DNA, há uma alteração no compartimento da célula
- Muitas vezes, esta célula morre por causa da mutação
- Porém, em alguns casos, temos o surgimento de uma células tumoral (câncer)
- Na verdade, toda vez que nossas células se dividem e prelicam o DNA, elas cometem alguns erros
- Quando várias mutação se acumulam, em regiões específicas do DNA, podemos ter o surgimento de um células cancerígena



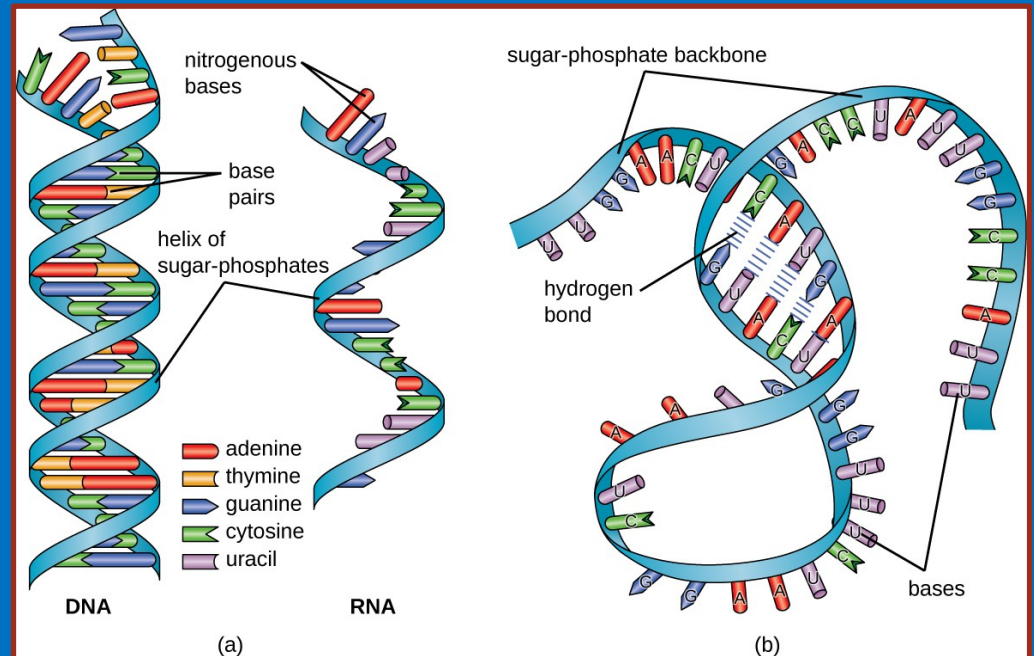
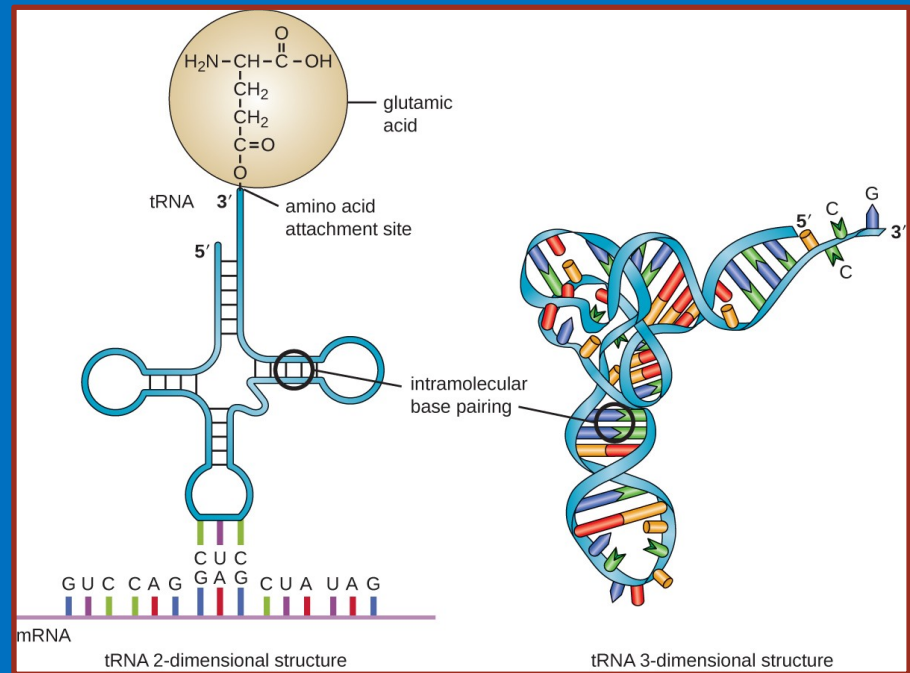
Cancer Arises From DNA Mutations in Cells



EoRNA?

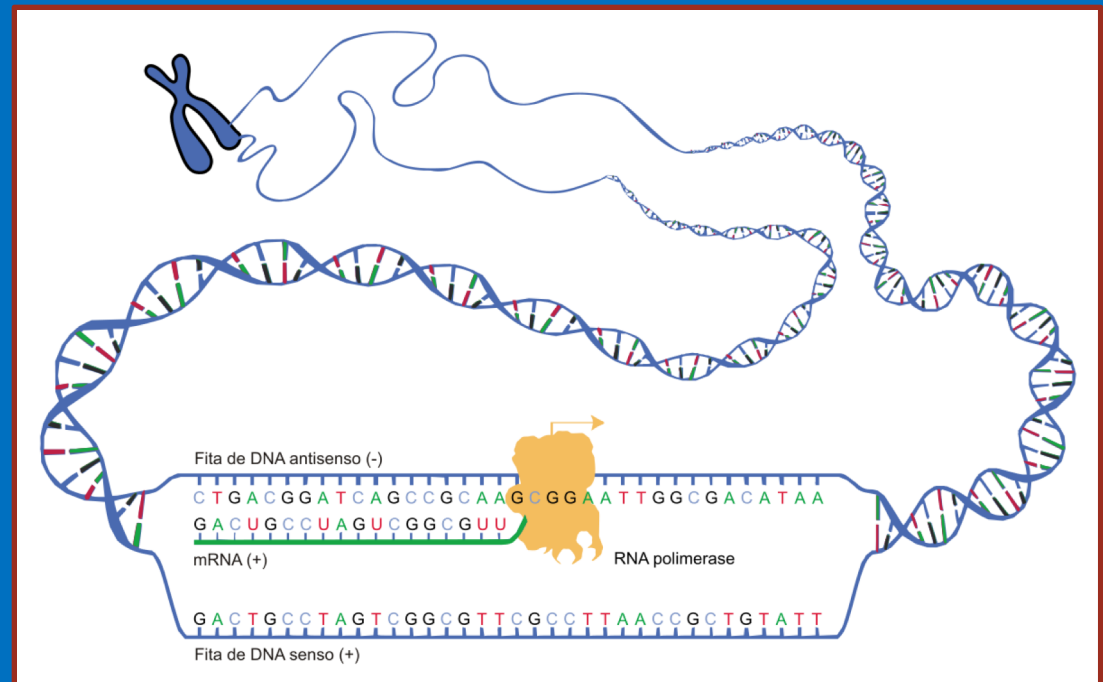
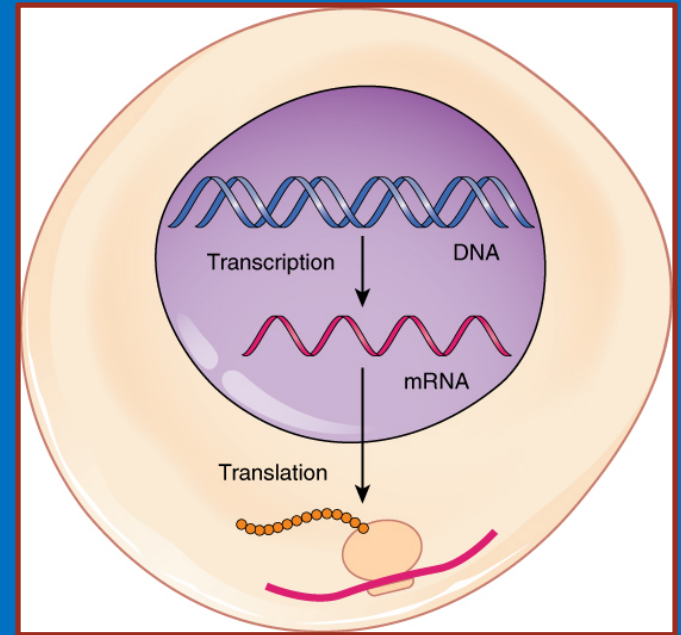
ORNA

- O RNA não forma uma dupla hélice
- Porém, moléculas de RNA podem assumir estruturas secundárias
- Por exemplo, o ribossomo, importante para a síntese de proteínas, é formado por RNA



Transcrição e a RNA polimerase

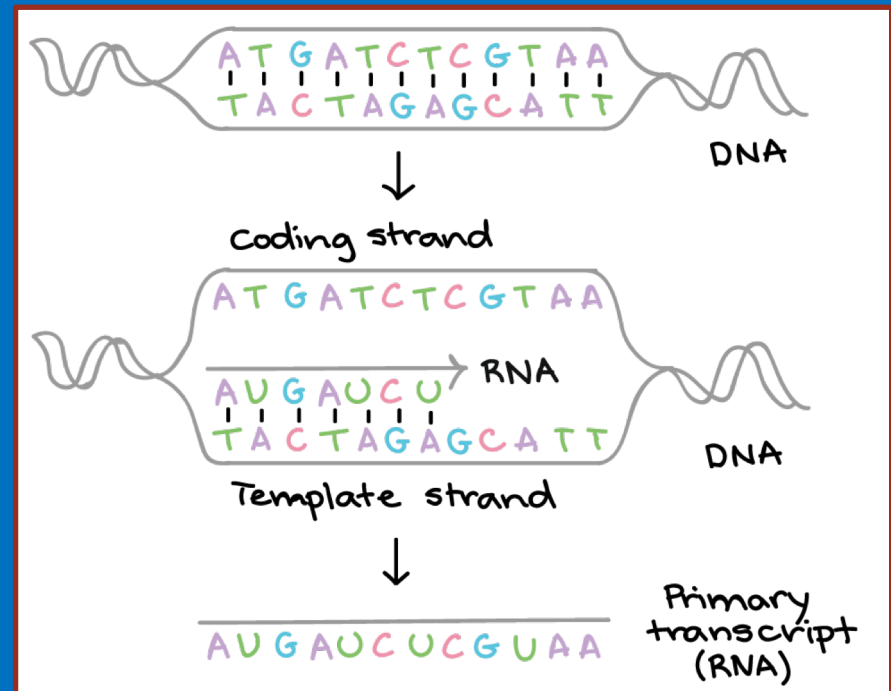
- Uma das funções mais importantes do RNA é transmitir a informação contida no DNA para a síntese de proteínas
- Isto é feito através do RNA mensageiro (mRNA)
- E pela enzima RNA polimerase
- Esta enzima lê a informação contida no DNA e a converte numa molécula de RNA



A síntese do RNA é feita com base na sequência do DNA

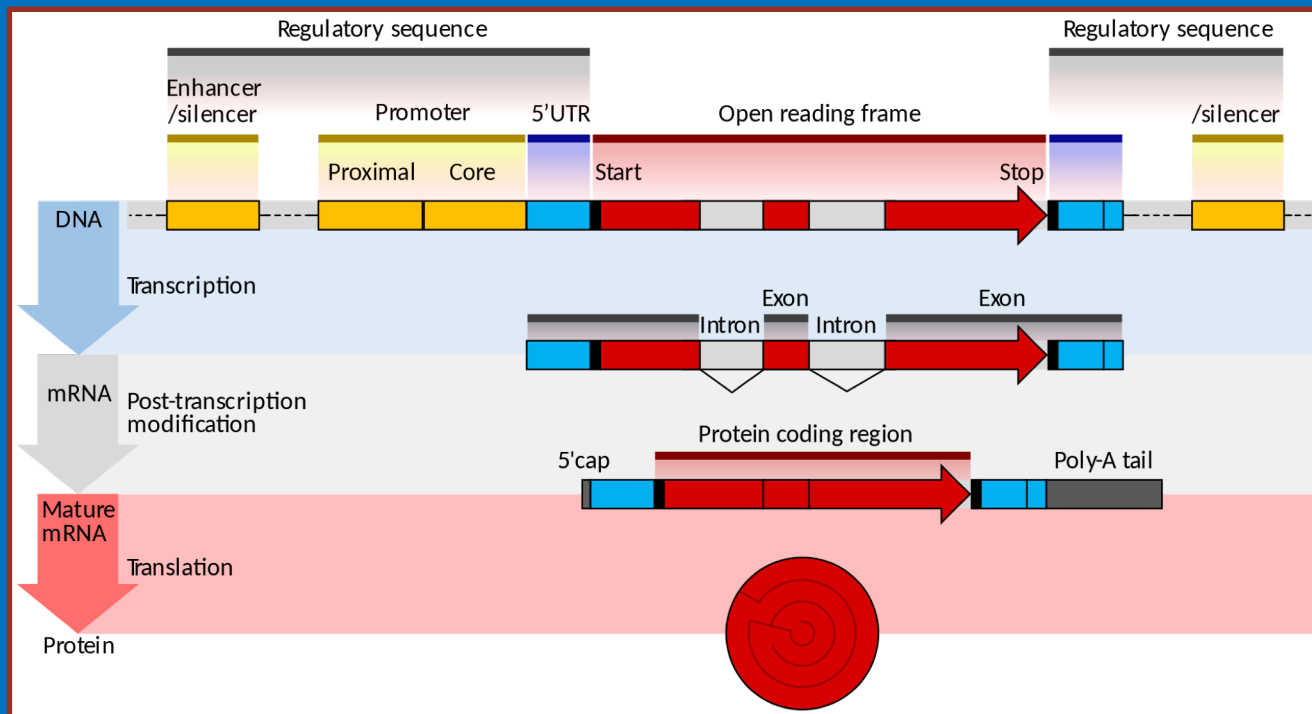
- A síntese da molécula de RNA é feita de acordo com a sequência do DNA
- Para os nucleotídeos C, G e T, o RNA utiliza as mesmas bases do DNA (G, C e A)
- Porém, quando a RNA polimerase encontra um A, ela incorpora um U (uracila)

	DNA	RNA
Pentose sugar	Deoxyribose	Ribose
Base Composition	Adenine (A) Guanine (G) Cytosine (C) Thymine (T)	Adenine (A) Guanine (G) Cytosine (C) Uracil (U)
Number of strands	Double stranded (forms a double helix)	Single stranded



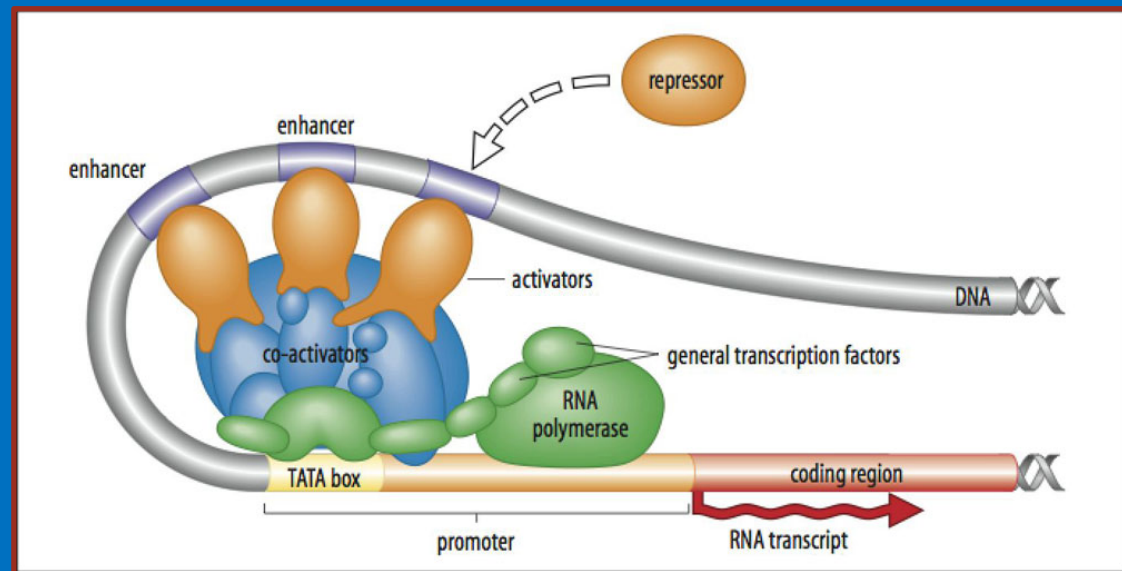
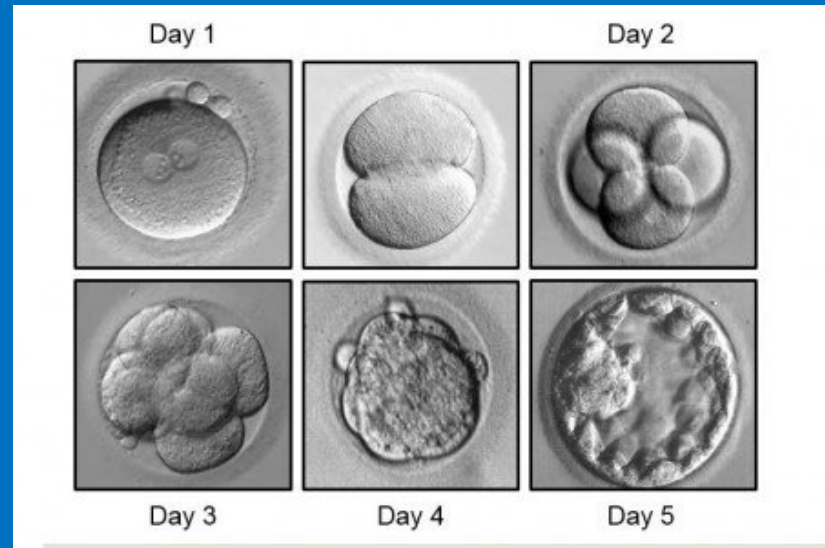
O que é um gene

- É uma unidade do DNA que quando transferida (hereditariamente) para o(a) filho(a), determina uma característica biológica
- É uma unidade do DNA responsável pela produção de um RNA e/ou proteína
- De forma geral um gene tem uma região regulatória/promotora e uma região contendo a informação (ORF)
- A região regulatório permite controlar quando o gene é expresso



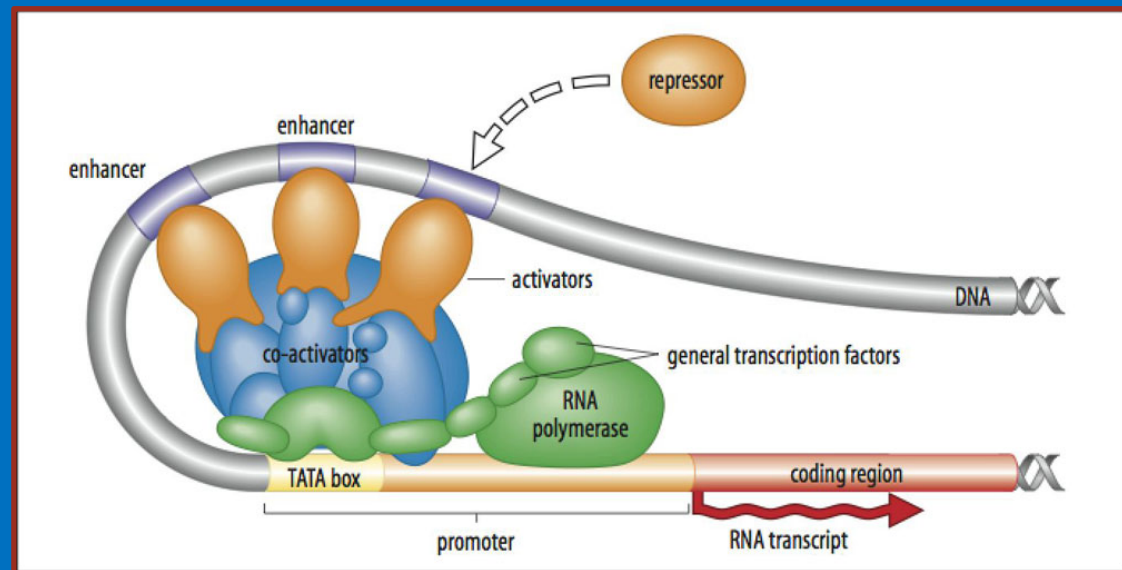
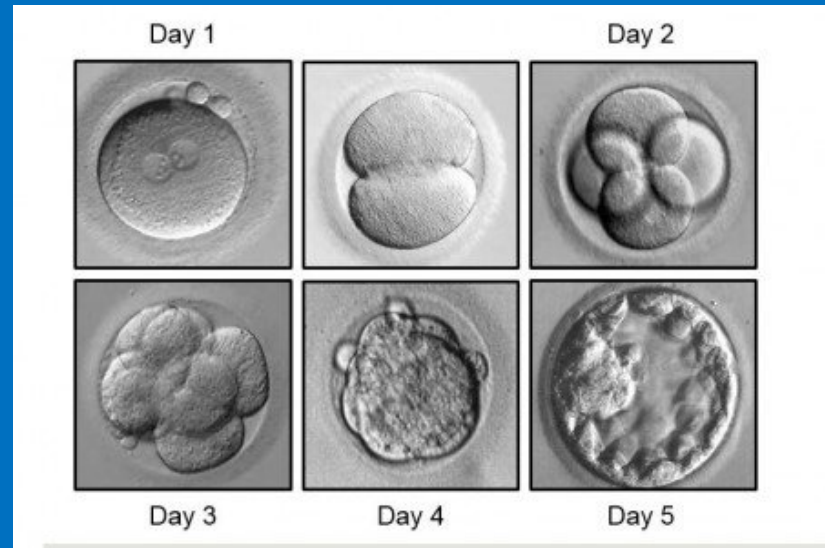
Os fatores de transcrição e a regulação gênica

- Nosso genoma contém aproximadamente 20,000 genes
- Como sua expressão é regulada?
- Como um feto produz HbF e os adultos não?
- Como, a partir de uma única células (zigoto), todas as demais células de um organismo podem ser criadas?
- Músculo, neurônio, hepatócito, células do sangue, etc



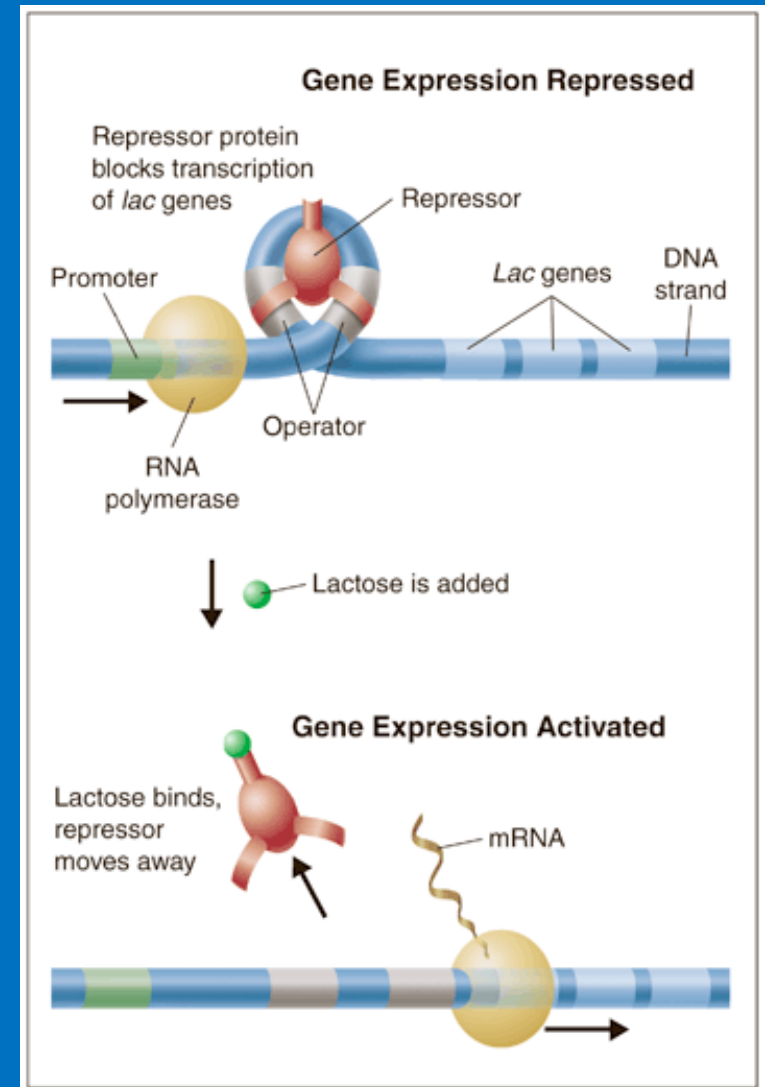
Os fatores de transcrição e a regulação gênica

- Diferentes fatores de transcrição são produzidos, ligando e desligando genes específicos
- Por isso, todos os genes contem regiões regulatórias
- São estas regiões que permitem, ou não, a ligação e atividade da RNA polimerase (transcrição)
- Quando fatores de transcrição se ligam ao DNA, eles atraem a RNA polimerase, iniciando a transcrição



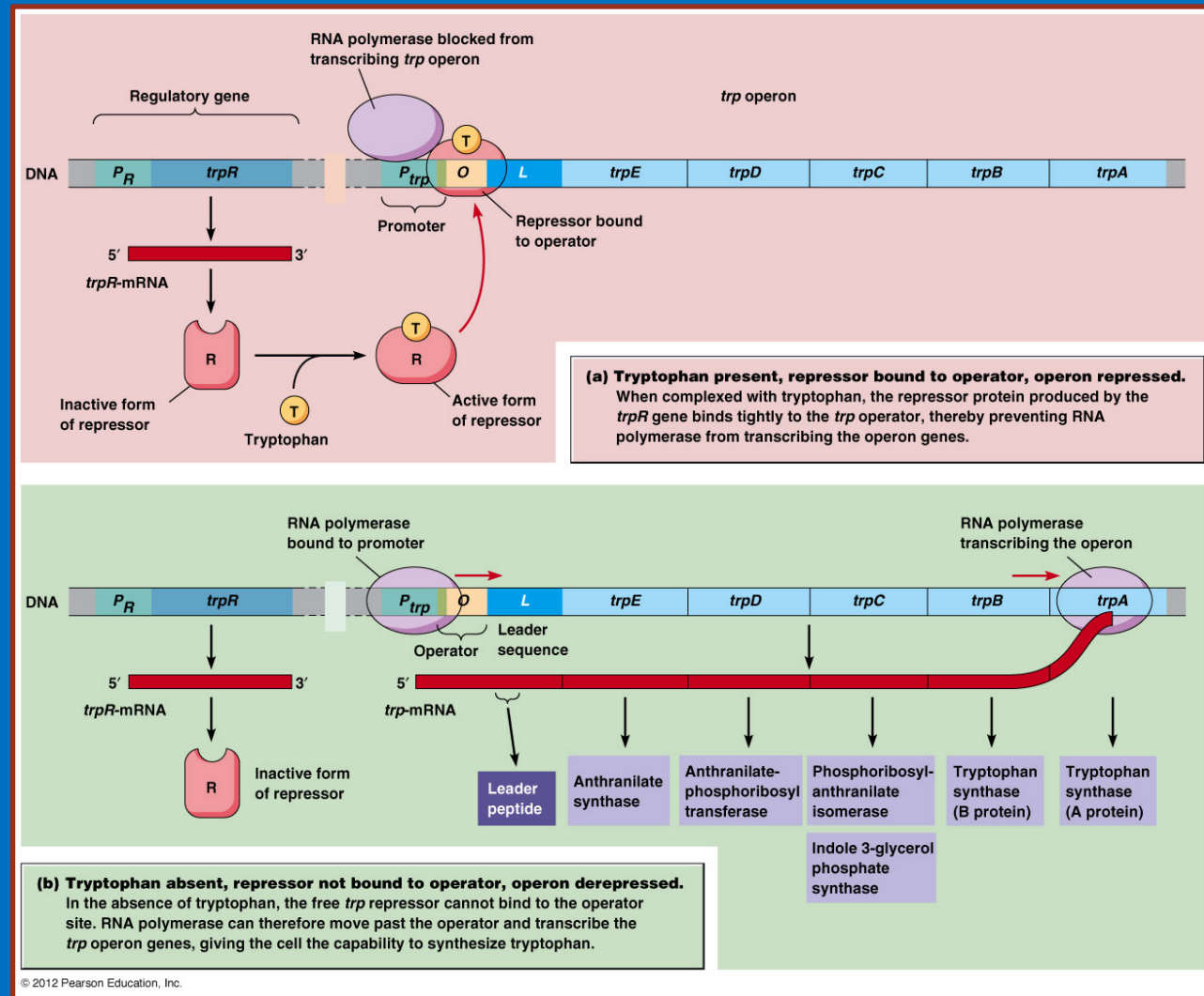
Os fatores de transcrição e a regulação gênica

- Por outro lado, quando há a ligação de uma proteína repressora, ocorre a inibição da transcrição
- A inibição pode acontecer por mecanismos diversos
- Por exemplo, no caso do operon Lac da *Escherichia coli*
- Quando há lactose no meio, a bactéria precisa produzir a enzima beta-galactosidase
- Isto ocorre porque a lactose se liga a proteína repressora, permitindo a transcrição do gene desta enzima



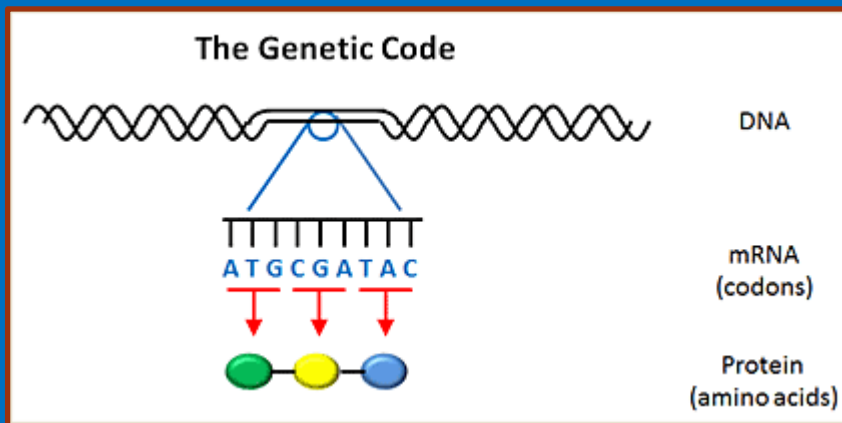
Os fatores de transcrição e a regulação gênica

- No caso dos genes para a síntese do aminoácido triptofano, ocorre o oposto
- Quando há um excesso deste aminoácido, o triptofano se liga a proteína repressora
- Isto faz com que o repressor fique ativo e se ligue ao DNA, inibindo a transcrição
- Quando acaba o triptofano, a proteína repressora é inativada, ativando a expressão gênica



DNA e a informação genética

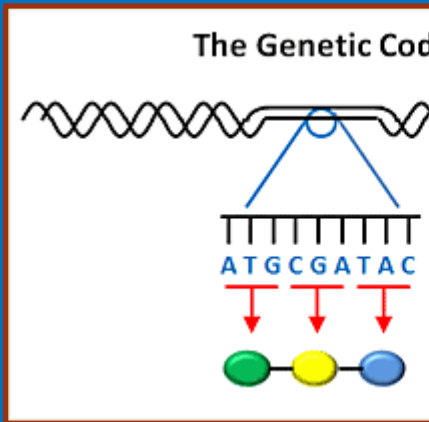
- O RNA carrega a informação genética para que a célula sintetize as proteínas correspondentes.
- Cada três bases correspondem a um codon, que correspondem a um aminoácido.



		Second letter				Third letter
		U	C	A	G	
First letter	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } Ser UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cys UGC } UGA Stop UGG Trp	U C A G
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC } CGA } CGG }	U C A G
	A	AUU } Ile AUC } AUA } AUG Met	ACU } ACC } Thr ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G
	G	GUU } Val GUC } GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC } GGA } GGG }	U C A G

DNA e a informação genética

- O RNA carrega a informação
- Cada três bases correspondentes.



		Second letter		
		A	G	
First letter	U	UAU } Tyr	UGU } Cys	U C A G
	C	UAC } Tyr	UGC } Cys	
	A	UAA Stop	UGA Stop	
	G	UAG Stop	UGG Trp	
Second letter	U	CAU } His	CGU } Arg	U C A G
	C	CAC } His	CGC } Arg	
	A	CAA } Gln	CGA } Arg	
	G	CAG } Gln	CGG } Arg	
Third letter	U	AAU } Asn	AGU } Ser	U C A G
	C	AAC } Asn	AGC } Ser	
	A	AAA } Lys	AGA } Arg	
	G	AAG } Lys	AGG } Arg	
Fourth letter	U	GAU } Asp	GGU } Gly	U C A G
	C	GAC } Asp	GGC } Gly	
	A	GAA } Glu	GGA } Gly	
	G	GAG } Glu	GGG } Gly	

G	GUC } Val	GCC } Ala
	GUA } Val	GCA } Ala
	GUG } Val	GCG } Ala

Bibliografia

- Lehninger – Capítulo 24 – Genes e cromossomos (5 ed.)
- Biologia molecular do Gene – Arnaldo Zaha – Capítulo 2 (Estrutura dos ácidos nucleicos)