

Bioquímica



Dra. Kátia R. P. de Araújo Sgrillo

Sgrillo.ita@ftc.br

Ácidos Nucléicos

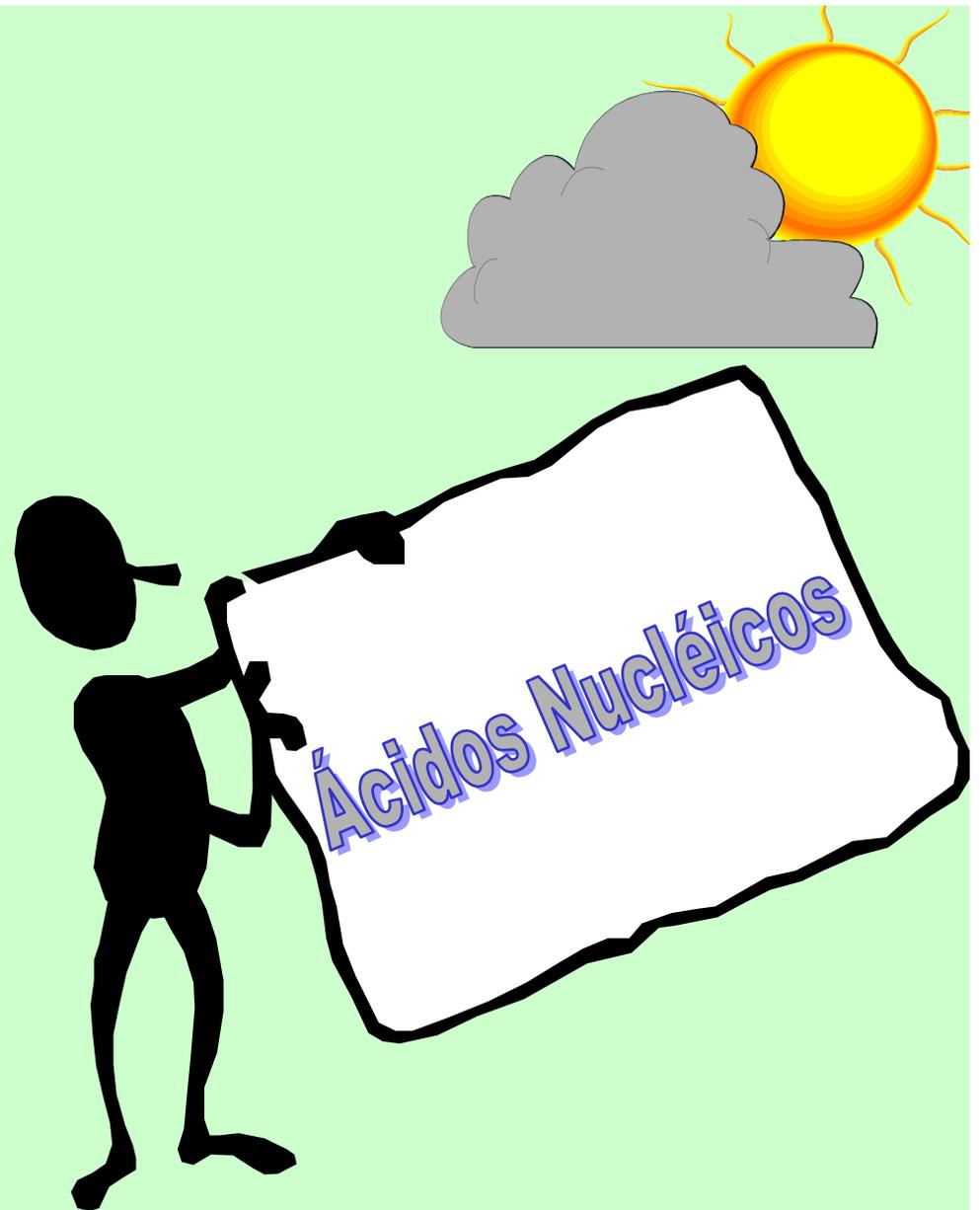


Os ácidos nucleicos foram isolados pela primeira vez a partir do núcleo celular, originando assim seu nome.

São macromoléculas gigantescas, com massa molecular maior que 100 milhões.

Análises bioquímicas revelaram que o material genético, encontrado no núcleo das células, é constituído de ácido desoxirribonucléico (**DNA**).

Algum tempo depois descobriu-se também a existência de um segundo material chamado de ácido ribonucléico (**RNA**), estando presente no núcleo e no citoplasma.



Estes dois materiais ficaram conhecidos por ácidos nucleicos

Existem outros nucleotídeos ??

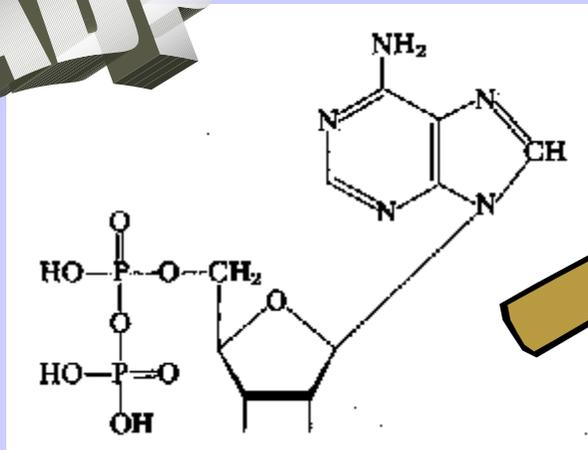


Um dos nucleotídeos naturais mais importantes para o metabolismo é a **adenosina-5'-monofosfato** (*adenílico do músculo*).

Dois derivados do adenílico do músculo são:

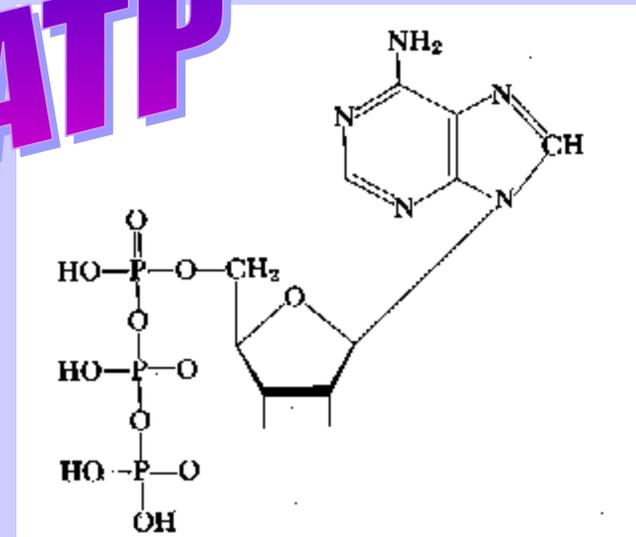


ADP



✓ adenosina - 5'-difosfato (ADP)

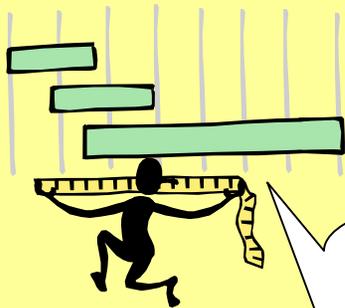
ATP



✓ adenosina - 5'-trifosfato (ATP).

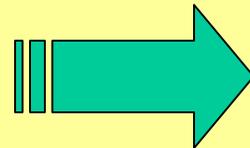
Desempenham um papel extremamente importante no **metabolismo intermediário operando na conservação e utilização de energia** liberada na oxidação dos alimentos. Possuem alta capacidade dar e aceitar grupos fosfatados nas reações químicas.

Ácidos Nucleicos



São compostos ricos em energia que governam processos metabólicos, particularmente a biossíntese em todas as células.

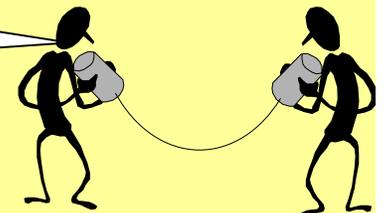
Ocorrem em todas as células



Dirigem a **síntese** de proteínas



e são responsáveis pela **transferência da informação genética**



Ácidos nucleicos

São polímeros de alto peso molecular



Várias coenzimas são nucleotídeos



Um ác. nucléico curto com menos de 50 nucleotídeos, é conhecido como **oligonucleotídeo**

Nas células os nucleotídeos estão conjugados com proteínas para formar **nucleoproteínas**

Unidade é o **mononucleotídeo**



Principais nucleotídeos



DNA

Ácido desoxirribonucléico
Constituinte do núcleo

Contém a informação
seqüencial necessária para a
síntese de um produto
biológico (proteína ou RNA)
chamado **GENE** (principal
componente do cromossomo)

RNA

Ácido ribonucléico
Presente principalmente no ribossomo

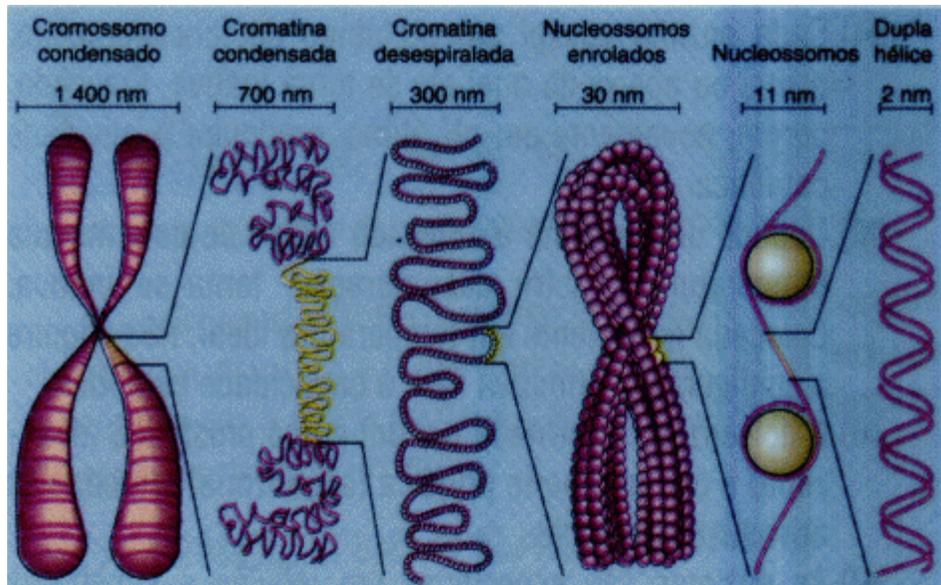
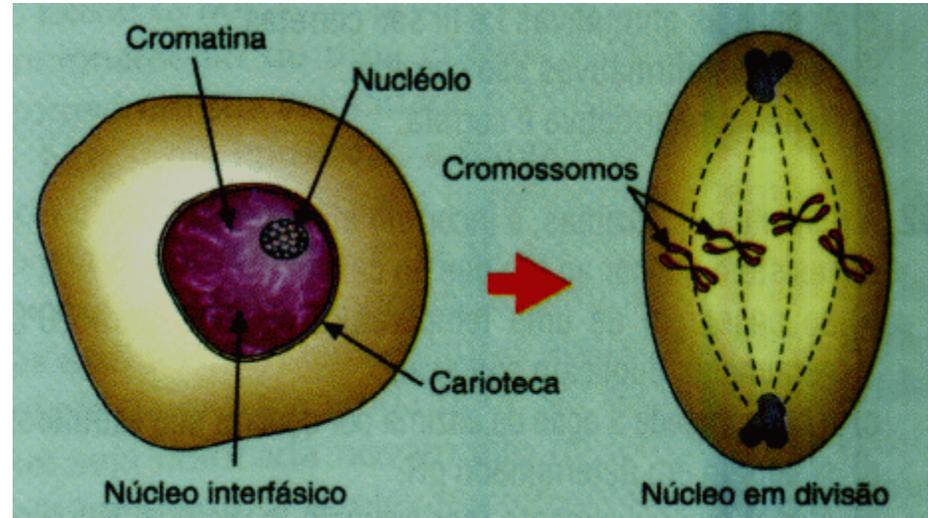
RNAr ribossômicos

RNAm mensageiros

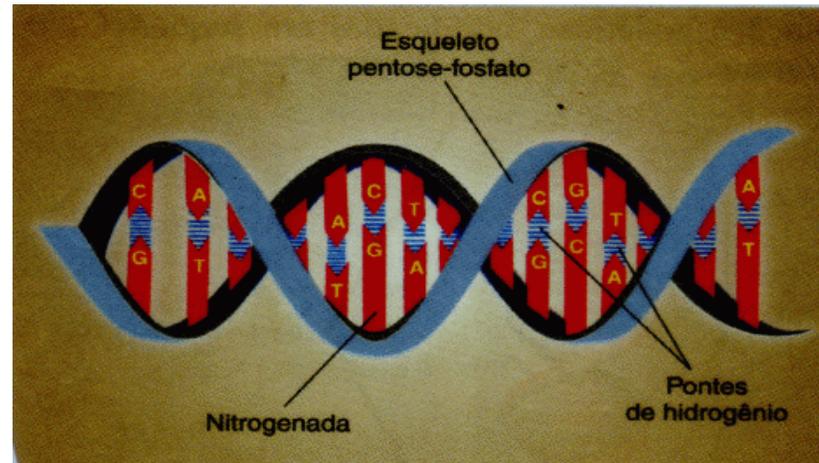
RNA_t de transferências

DNA

É constituído de uma fita dupla espiralada que fica parcialmente enrolada na forma de cromatina no núcleo das células que não estão em divisão.



Quando as células estão em divisão e estes cromossomos estão duplicados (para formar duas células iguais) as moléculas de DNA estão mais condensadas (ou enroladas) na forma de cromossomos.



nucleotídeo

=

base nitrogenada

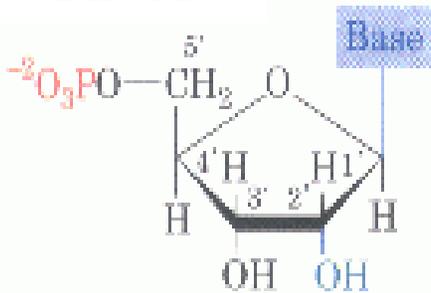
+

açúcar

+

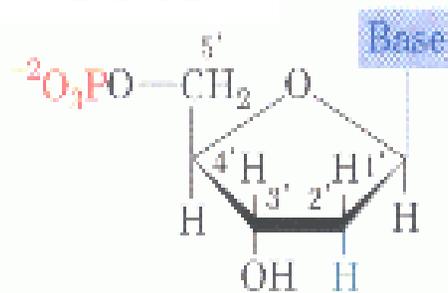
grupo fosfato

RNA



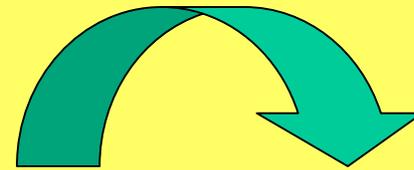
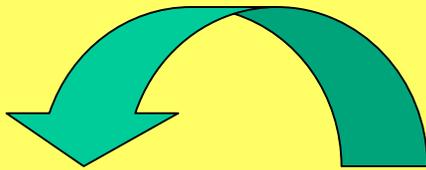
Ribonucleotídeos

DNA



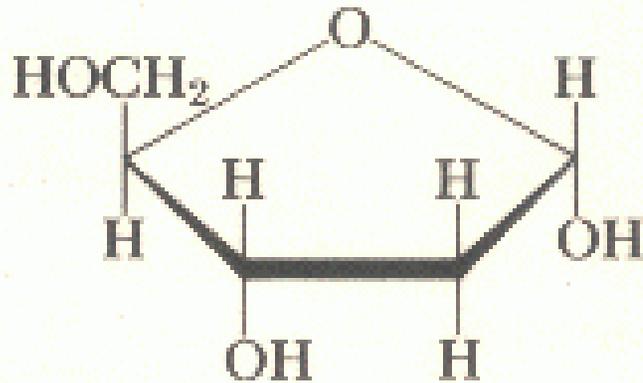
Desoxirribonucleotídeos

açúcares

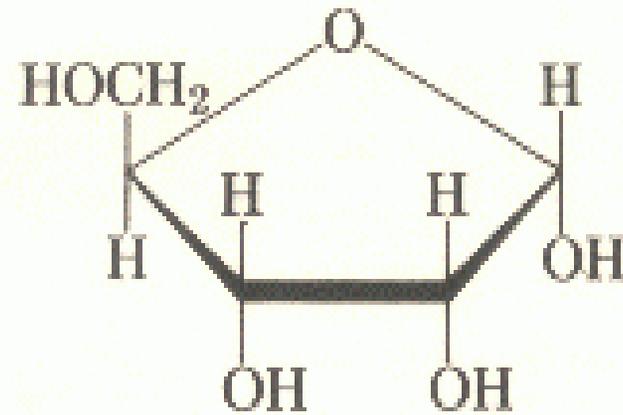


**Açúcar do DNA >>
2-desoxirribose**

**Açúcar do RNA >>
D-ribose**

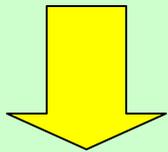


α -2-desoxi- α -ribose



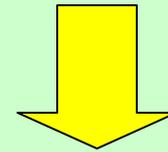
α -D-ribose

As **bases** dos nucleotídeos são derivadas de uma
purina ou de uma **pirimidina**



Adenina (A)

Guanina (G)

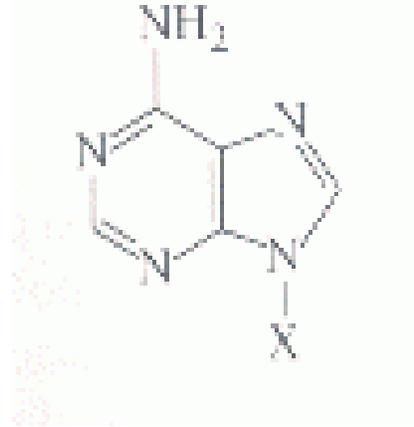


Timina (T)

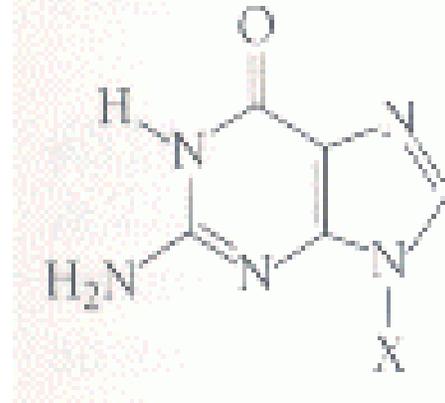
Citosina (C)

Uracil (U)

bases purina

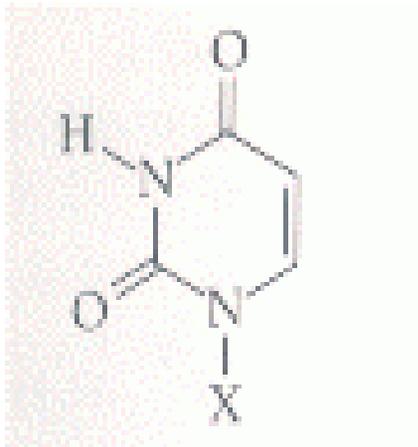


Adenina (A)

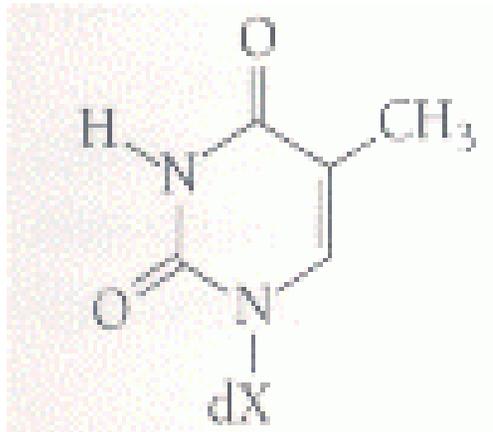


Guanina (G)

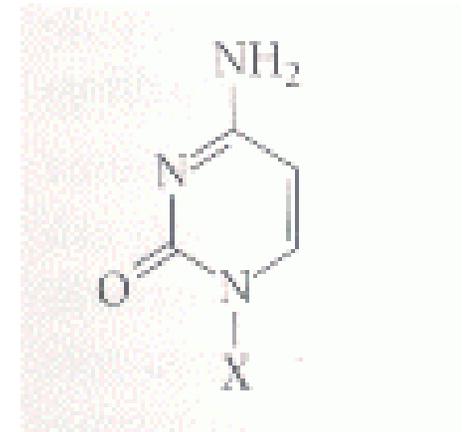
bases pirimidina



Uracil (U)



Timina (T)

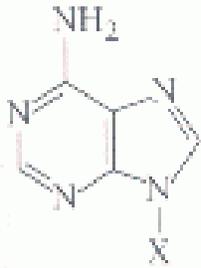


Citosina (C)

bases purina

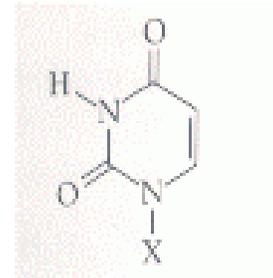


bases pirimidina

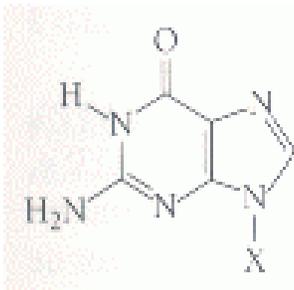
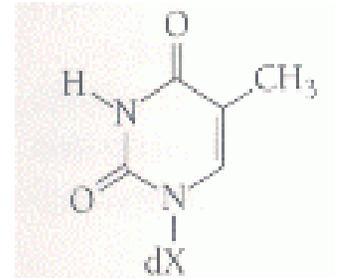


Adenina (A)

Uracil (U)

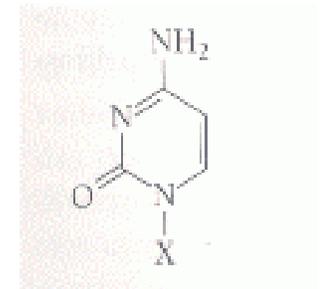


Timina (T)



Guanina (G)

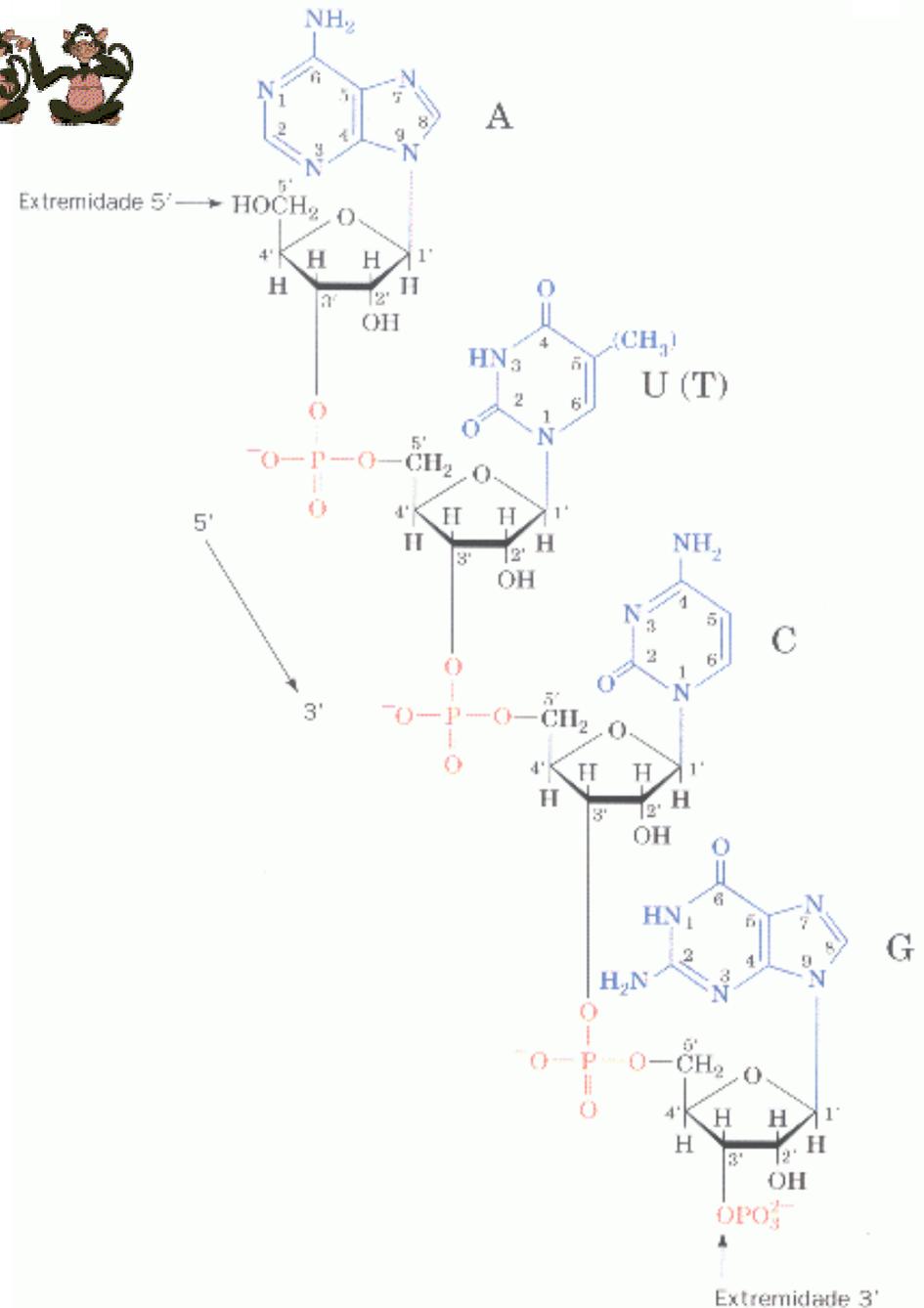
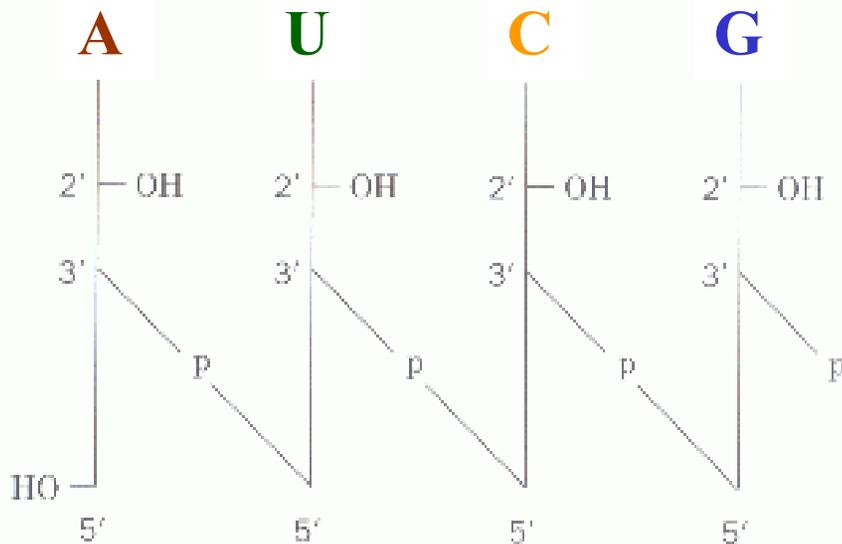
Citosina (C)

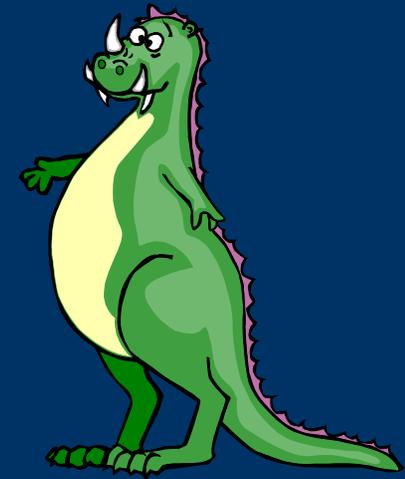
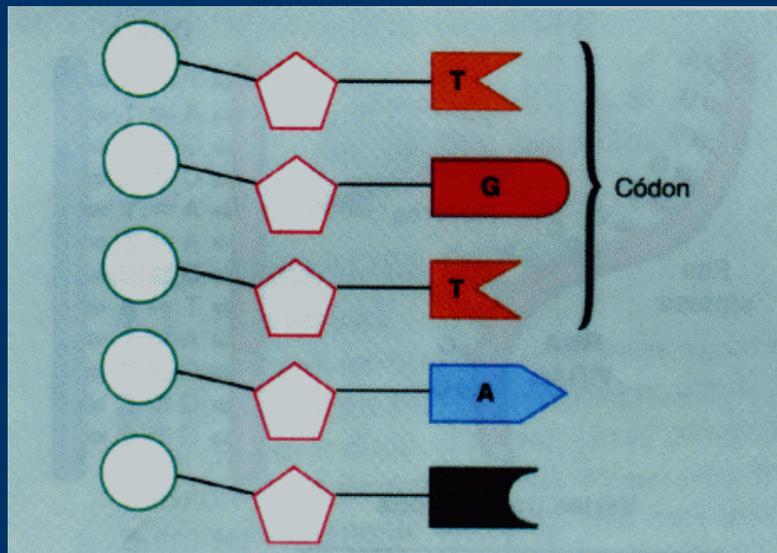


Ligação fosfodiéster



Os ácidos nucleicos são cadeias de nucleotídeos ligados por pontes de grupos fosfatos nas posições 3' e 5' de unidades de ribose vizinhas.





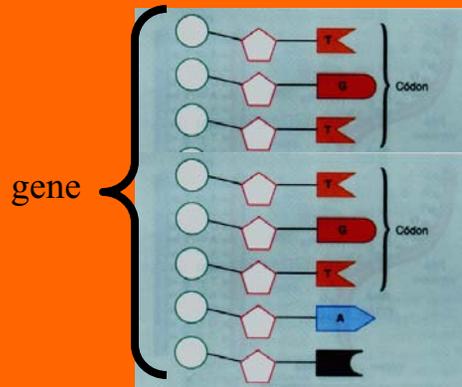
A seqüência de três letras formam palavras em código denominadas **códons** e que são as chaves para a transmissão das informações genéticas.

Genes são segmentos de DNA que correspondem a informações genéticas, codificadas em seqüências de códons.

Os genes podem ser de vários tamanhos



Gene para insulina: é constituído por 51 códon e 153 nucleotídeos (cada códon possui sempre três nucleotídeos: $51 \times 3 = 153$)



Gene do veneno de cobra cascavel: é formado por 3000 códon e 9000 nucleotídeos ($3000 \times 3 = 9000$)

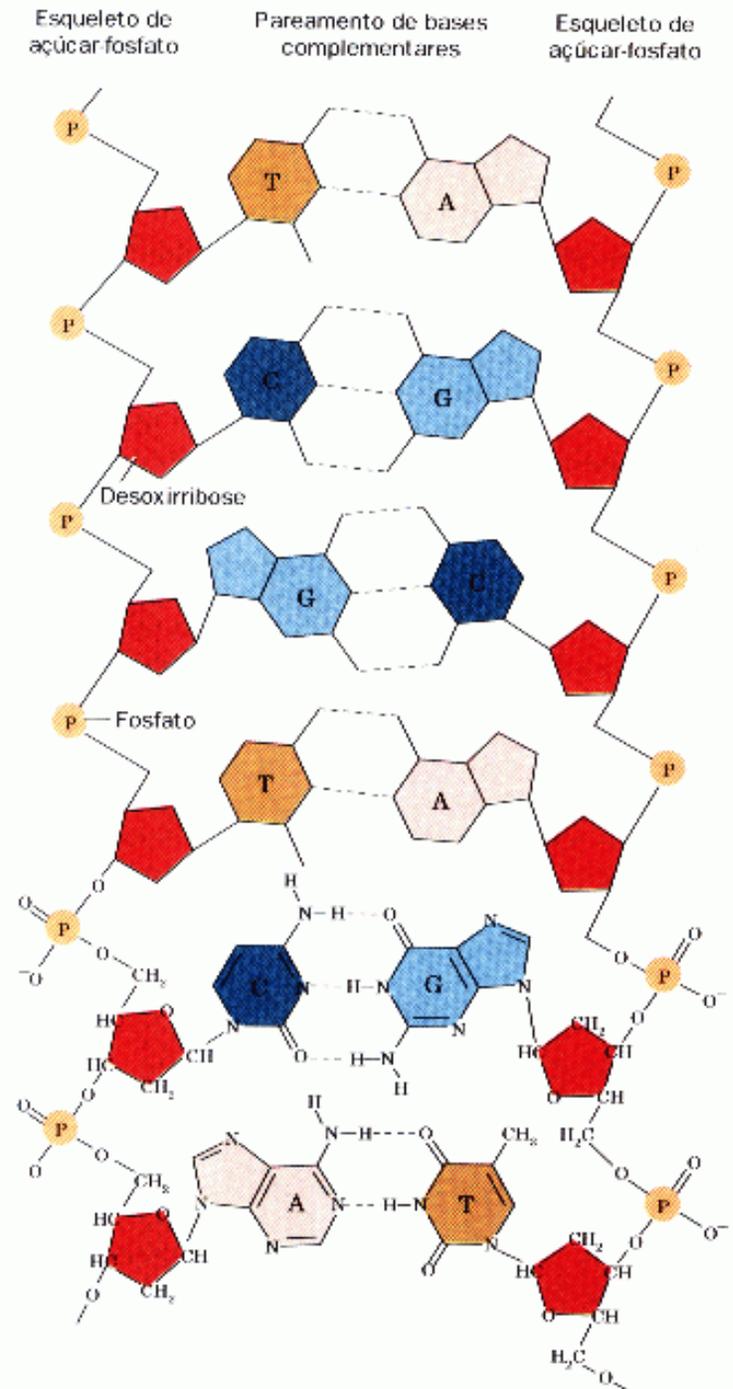


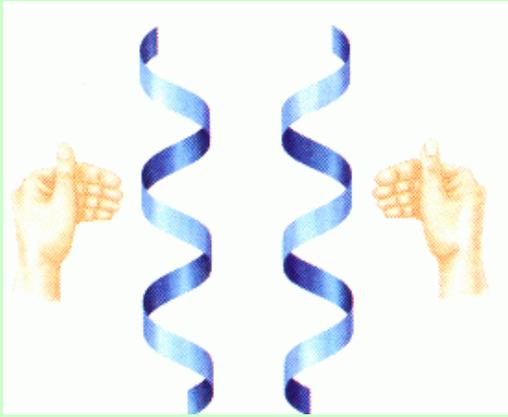
Pareamento das bases complementares

Cada base está ligada a uma base da fita oposta por meio de pontes de hidrogênio, formando um par de base planar.

As duas cadeias polinucleotídicas associam-se pelo pareamento das bases formando a **dupla hélice de DNA.**

Modelo de Watson-Crick para o DNA

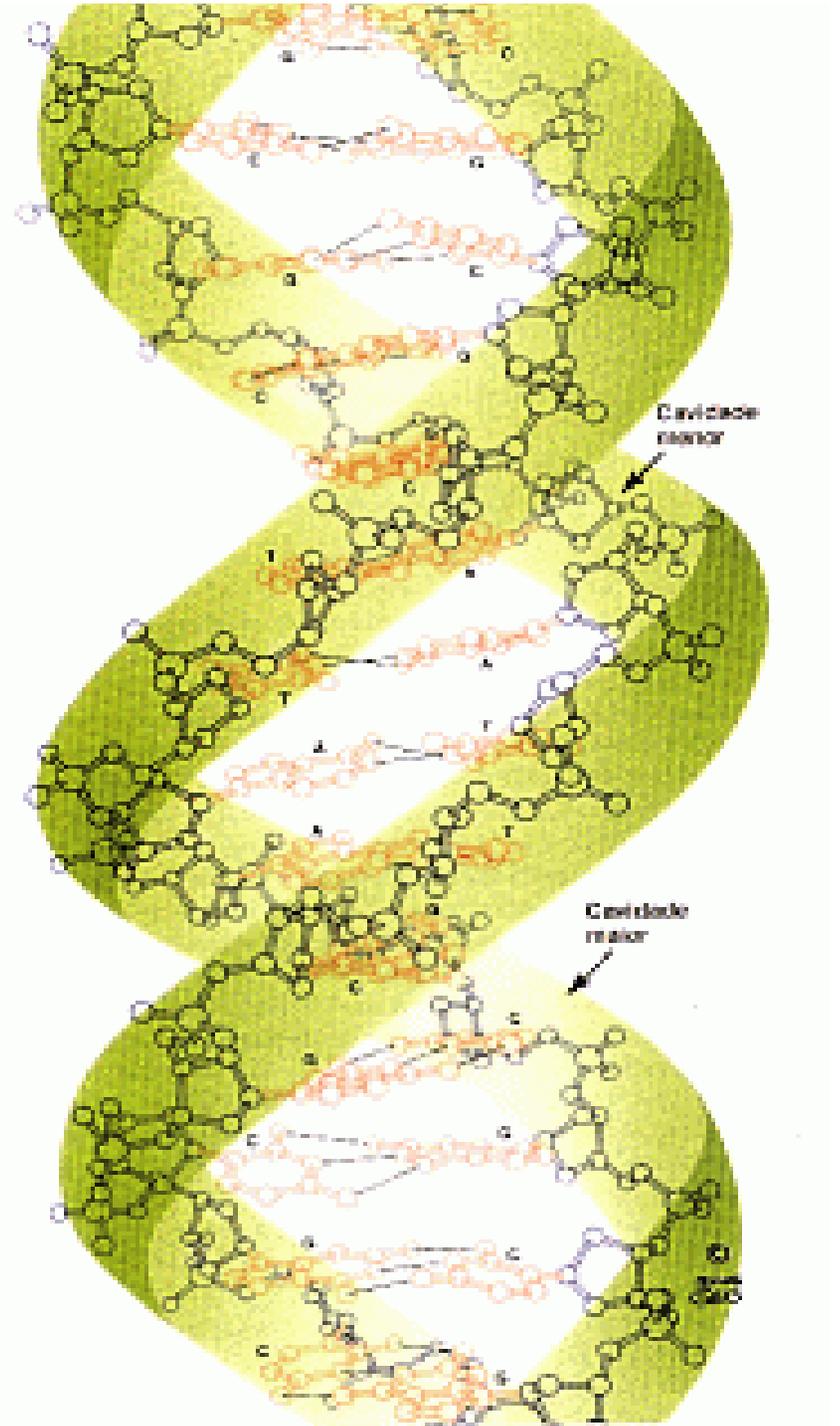


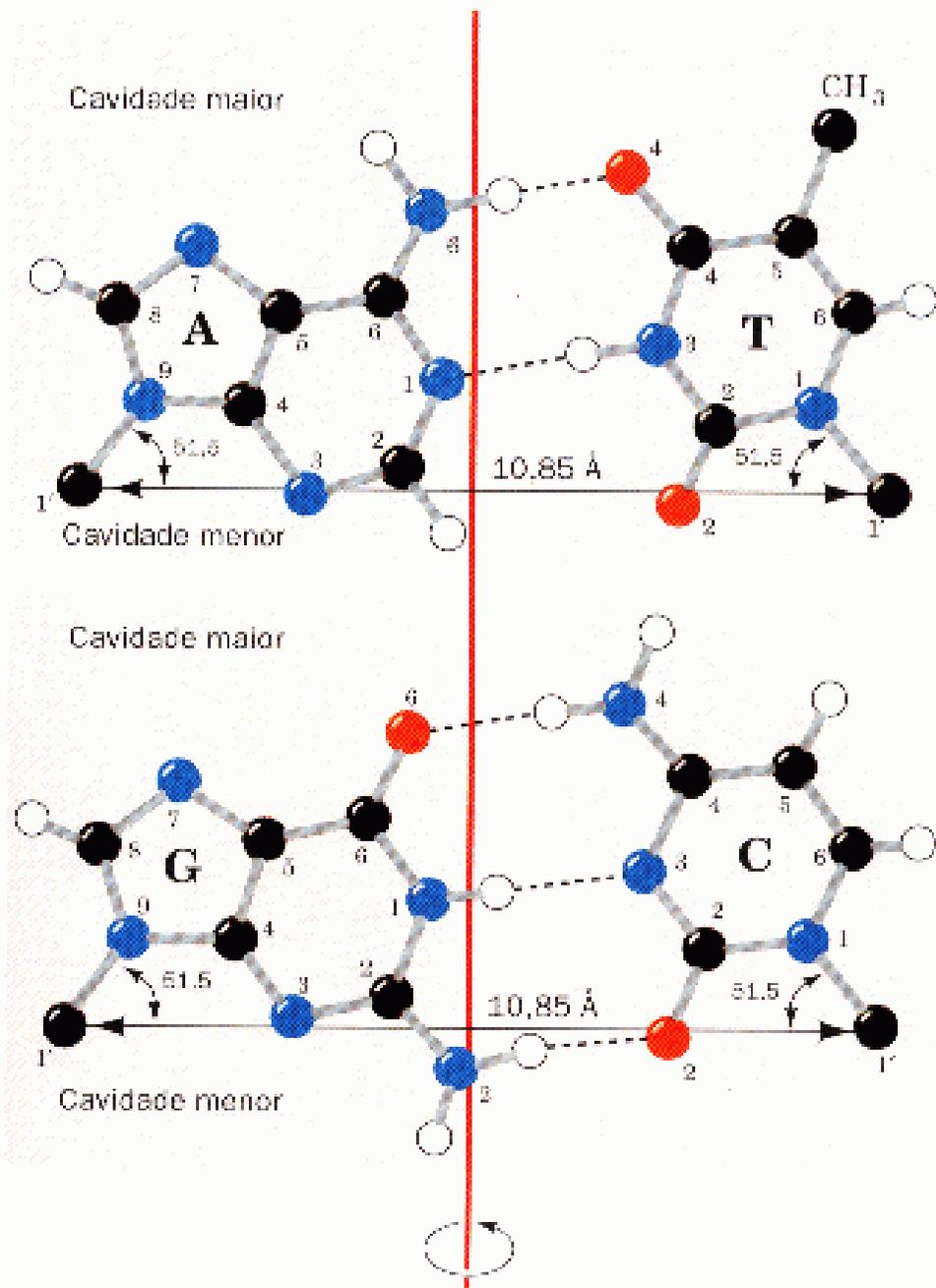


Dupla hélice

A seqüência de bases de uma **fita** polinucleotídica *determina* a seqüência de bases complementares **da outra fita**.

Cada fita de DNA pode atuar com um **molde** para síntese de sua fita complementar.





Duas fitas
polinucleotídeas
antiparalelas são
enroladas em torno de
um eixo comum, com
orientação à direita,
produzindo uma dupla
hélice de $\sim 20 \text{ \AA}$ de
diâmetro.

Os planos das bases
nucleotídicas que formam
pares unidos por pontes de
hidrogênio, são quase
perpendiculares ao eixo da
hélice.



A informação genética do DNA é programada sobre o RNA para síntese ordenada das proteínas.



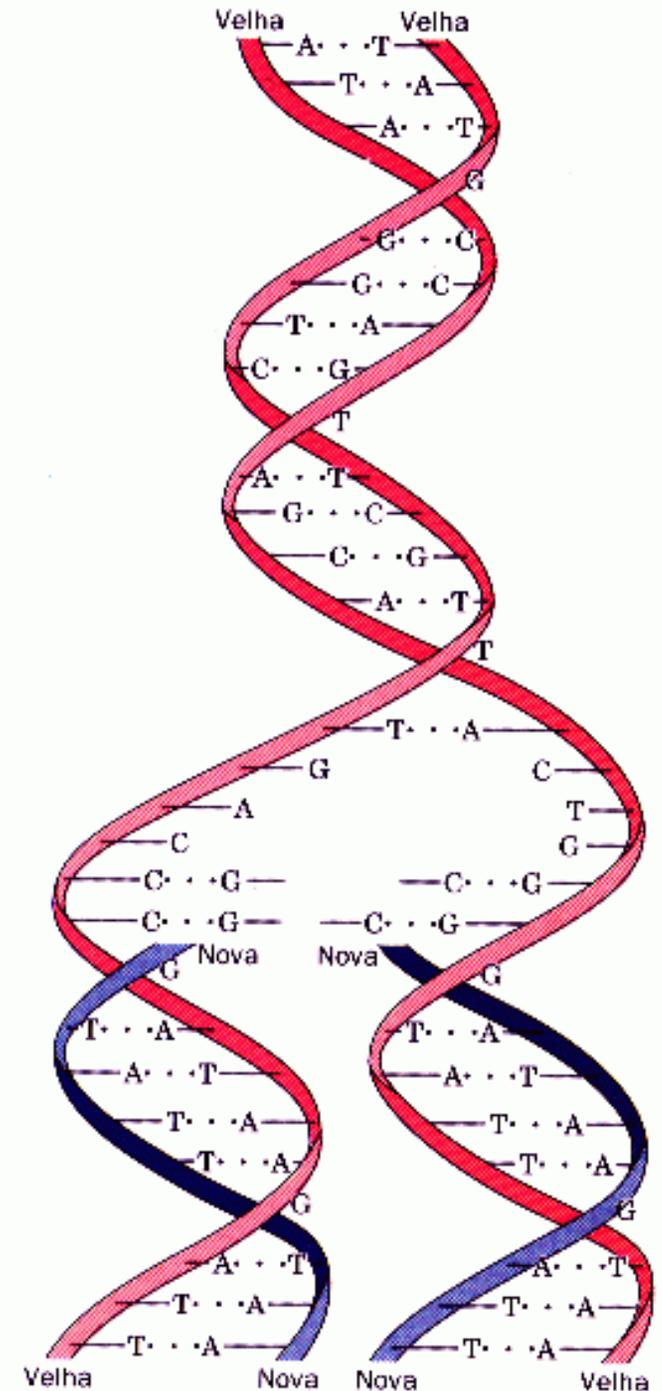
A tradução é o processo pelo qual a informação genética de um molécula de m-RNA dirige a ordem da inserção do aminoácido específico durante a síntese da proteína. Neste processo estão envolvidos os RNAs transportadores (**t-RNA**) e mensageiros (**m-RNA**).

A transcrição é empregada para ordenar uma seqüência complementar de bases na nova cadeia de RNA, chamado de RNA mensageiro (**m-RNA**)



Replicação do DNA

Cada fita de DNA parental (velha) serve como molde para a síntese de uma fita-filha complementar (nova). Assim as moléculas de fita dupla resultantes são idênticas.



Replicação

Para a replicação ocorrer são necessárias 20 ou mais enzimas e proteínas diferentes, cada uma desempenhando uma tarefa específica.

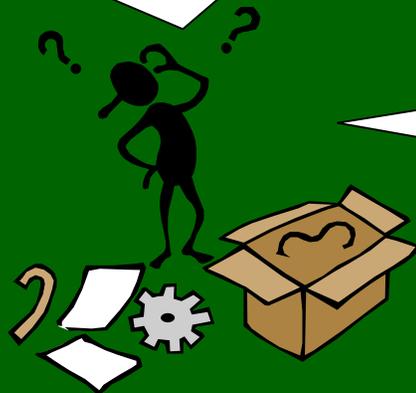
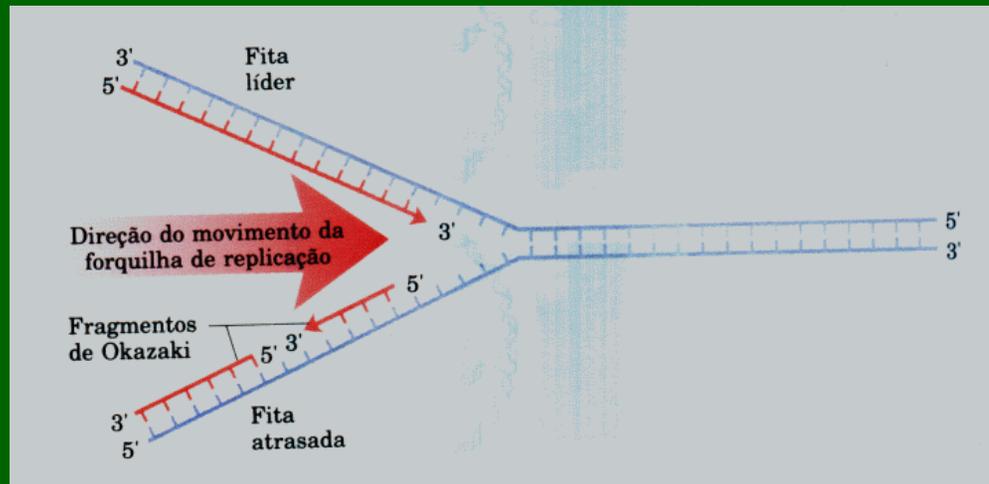


Todas as etapas deste processo precisam ser coordenadas e reguladas, de forma sincronizada.

Resumo do processo de replicação



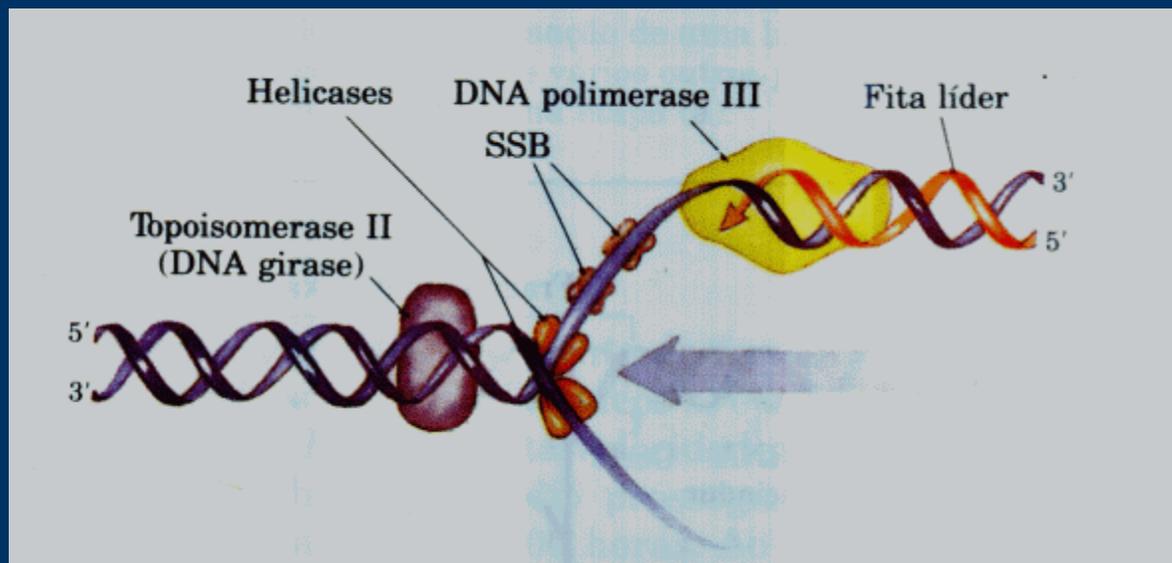
Inicialmente as fitas devem se separar. Isto é realizado por enzimas chamadas helicases, que se movem ao longo do DNA e separam as fitas, usando a energia química do ATP.



A separação das fitas cria um estresse topológico na estrutura helicoidal do DNA, que é aliviado pela ação das **topoisomerases**.

A *DNA polimerase (I, II e III)* mantém o ritmo com a forquilha de replicação e auxiliam na alocação dos iniciadores.

As *helicases* separam as duas fitas de DNA na forquilha, *moléculas de SSB* ligam e estabilizam as fitas separadas e a *DNA topoisomerase II* age para aliviar o estresse da torção gerada pelas *helicases*.



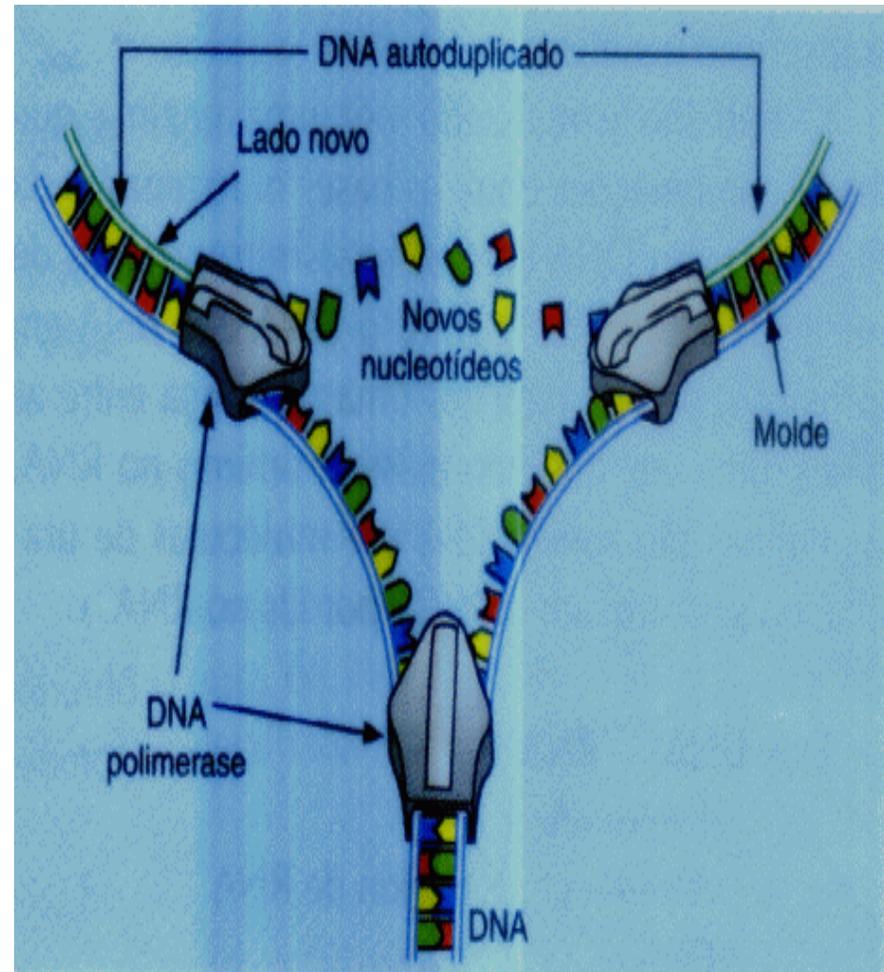


Um *iniciador* é requerido ...

Um *iniciador (primer)* é um segmento de fita nova, complementar a fita molde.

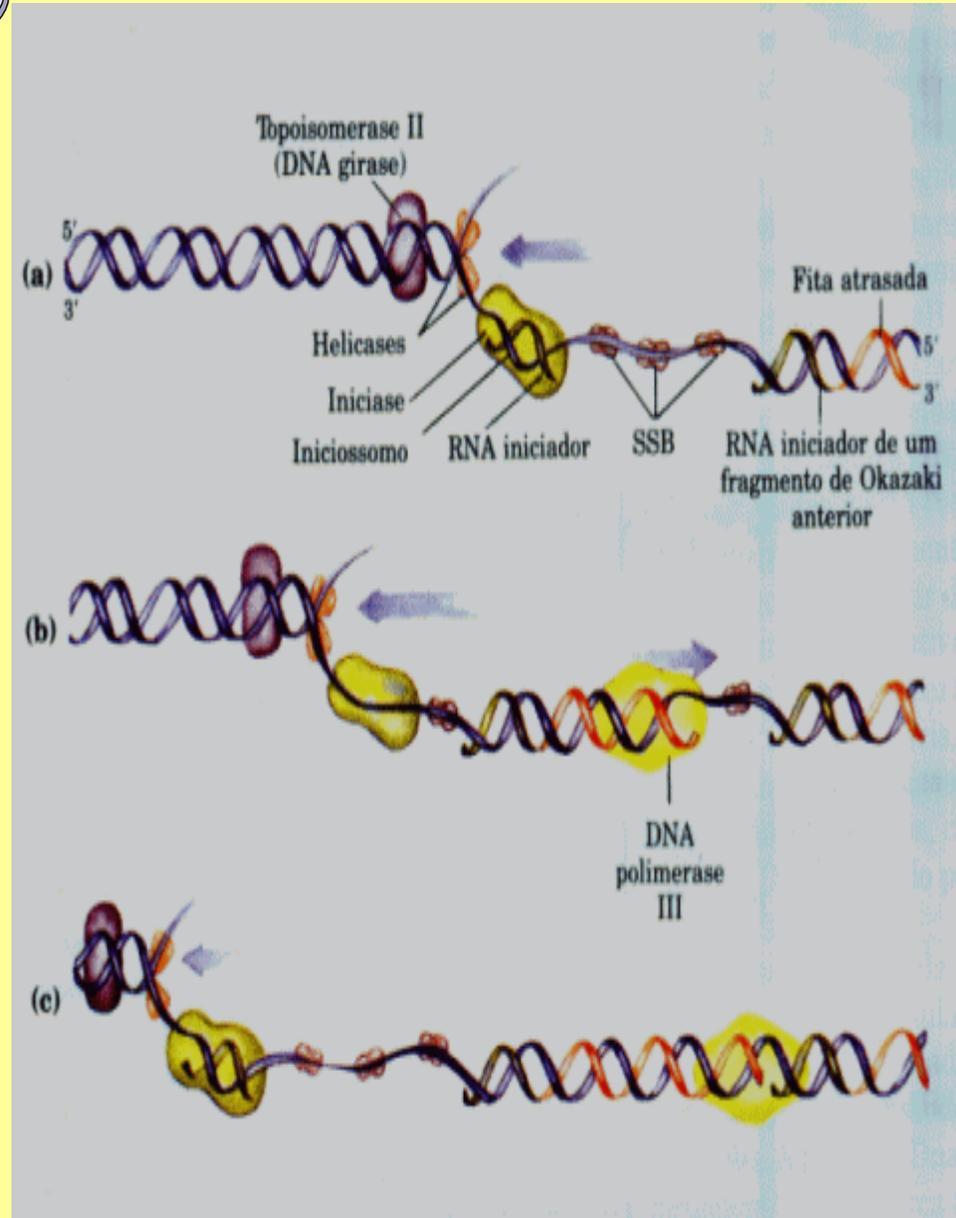
A **síntese da fita líder** começa pela *iniciase de um RNA iniciador* na origem da replicação.

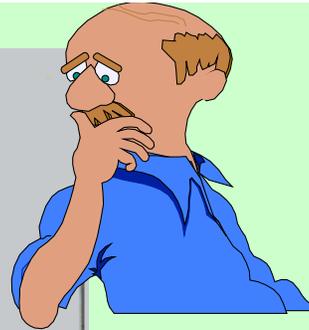
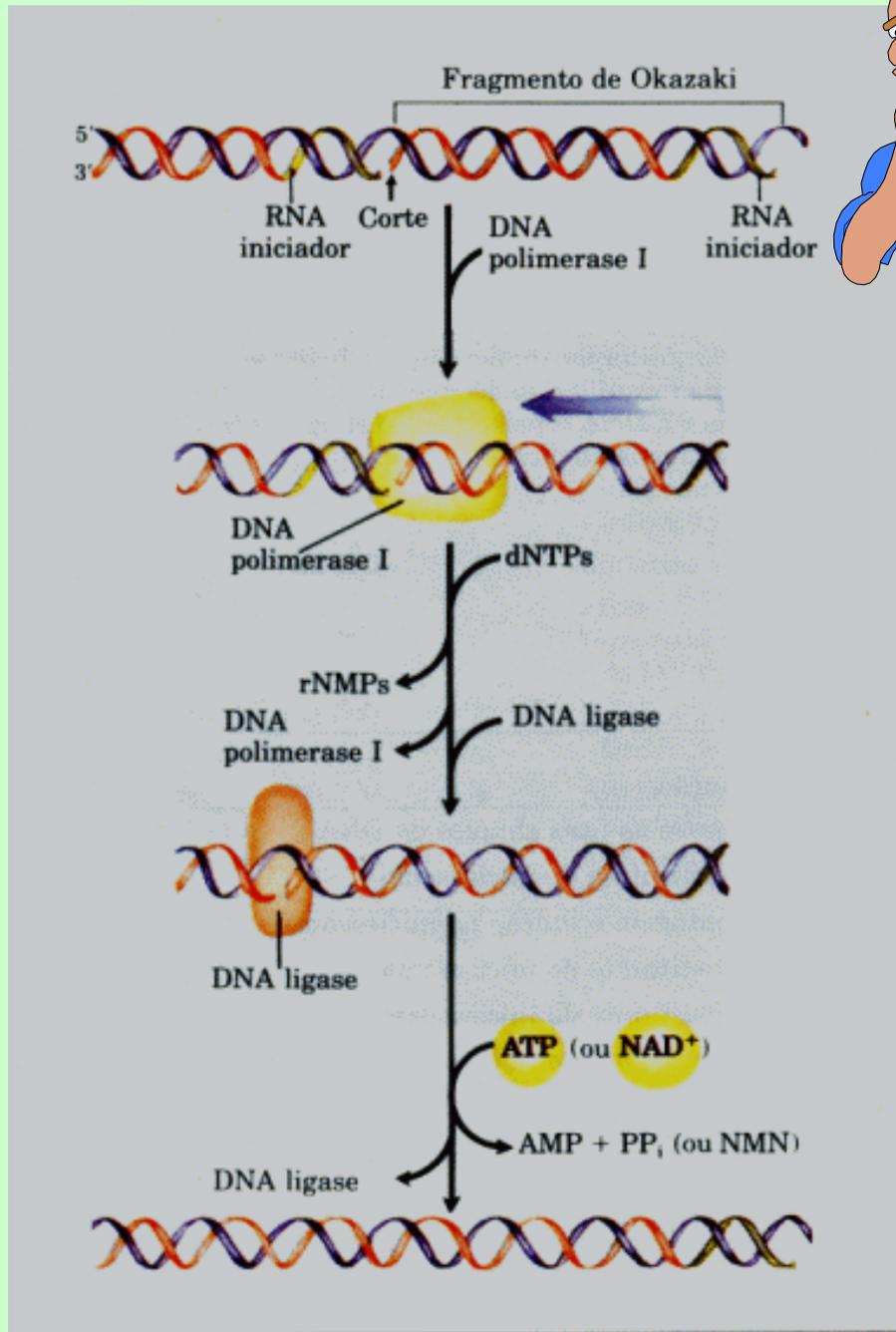
Cada fragmento deve ter seu *RNA iniciador* próprio. O processo é controlado por diversas proteínas e pela enzima *polimerase III*.





O aparato regulatório para a síntese da **fita atrasada** é uma máquina protéica de movimento chamada de **iniciossomo**, que consiste de 7 proteínas diferentes incluindo a *DnaB*, *DnaC* e a *iniciase*.



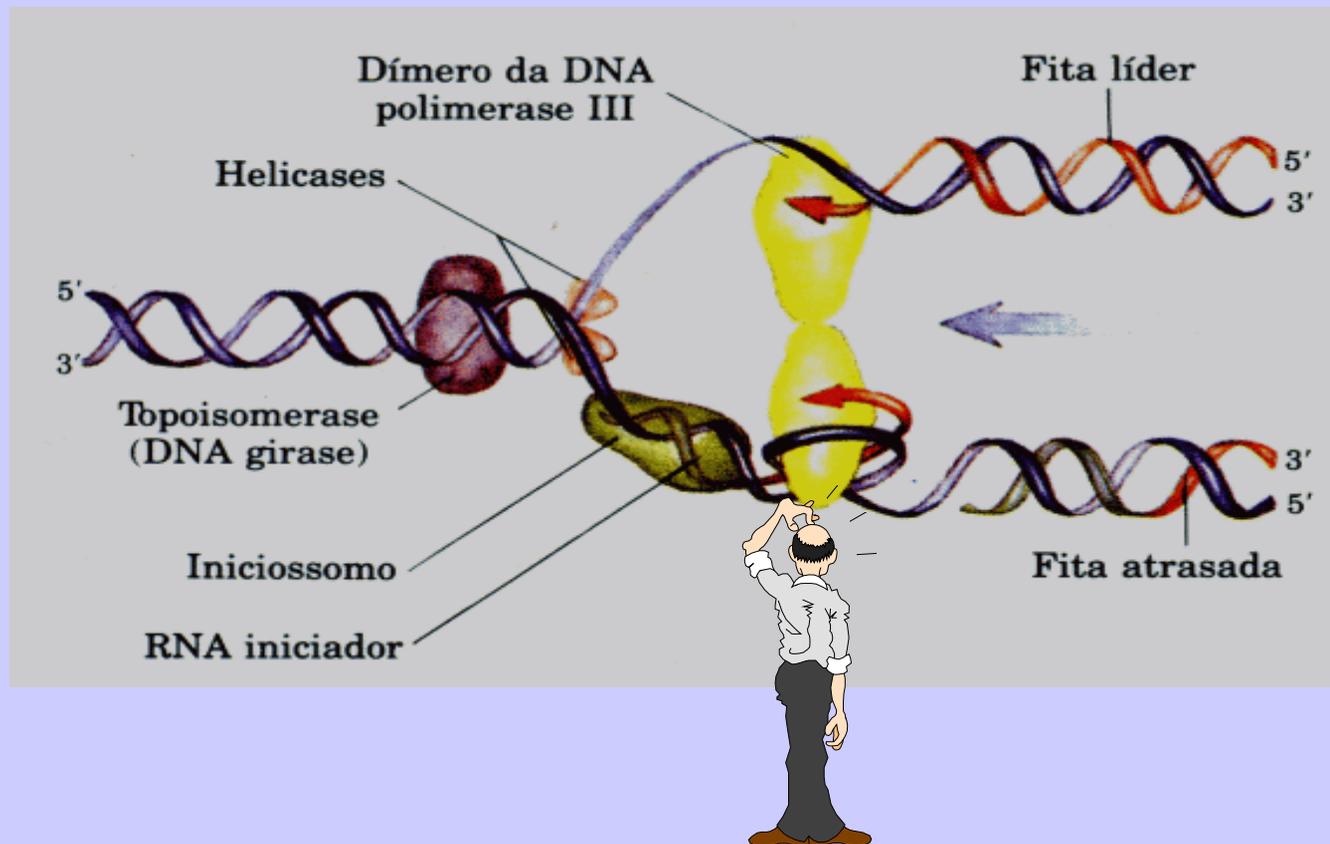


A *DNA ligase* catalisa a formação de uma ligação fosfodiéster entre a hidroxila 3' da extremidade de uma fita de DNA e um fosfato 5' na outra extremidade da fita.

terminação ...

Muito pouco se conhece sobre este processo, embora a ação da *topoisomerase IV* parece ser necessária para a separação final das duas moléculas de DNA completas.

E as *DNA ligases* providenciam a eliminação de fendas na cadeia recém formada, por unir ligações fosfodiéster que por algum motivo, permaneceram quebradas.





A replicação do DNA é governada por um conjunto de regras fundamentais:

semiconservativa



Pelo fato da autoduplicação conservar as metades velhas do DNA (molde), o processo foi denominado semiconservativo.

bidirecional



A replicação começa em um ponto de origem e é, usualmente bidirecional. O processo é altamente coordenado onde as cadeias parentais permanecem destorcidas e são replicadas simultaneamente.

semidescontínua



Fita lider e

Fita atrasada

Uma nova fita de DNA é sempre sintetizada na direção 5'→3'. Uma vez que as cadeias de DNA são antiparalelas, a fita que é lida como modelo, é lida da extremidade 3' para a extremidade 5'. Desta forma, uma das filhas é sintetizada em pedaços curtos, conhecidos por **fragmentos de Okazaki**. Assim, uma das fitas filhas é sintetizada continuamente e a outra não.

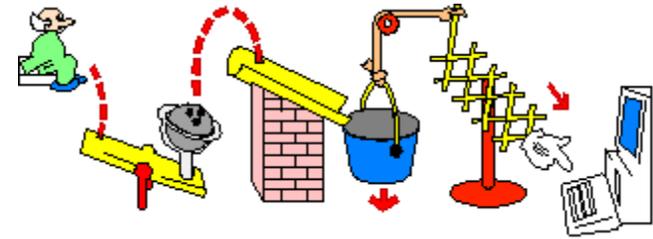
A replicação

requer a ação de muitas enzimas e proteínas:

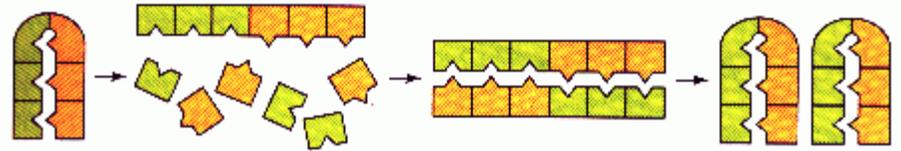
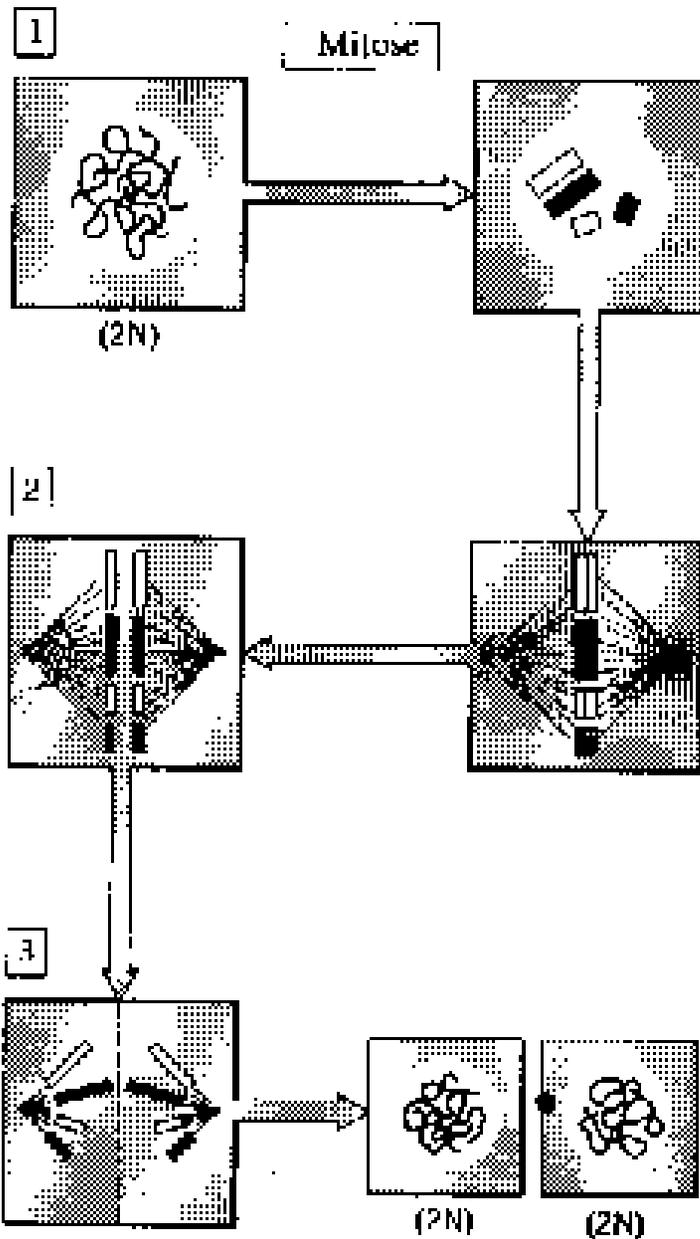


- ✓ As **enzimas helicases** movimentam-se ao longo do DNA e separam as duas cadeias para que sejam copiadas. Usam a energia oriunda do ATP.
- ✓ As **topoisomerases** recuperam a seqüência topológica da estrutura helicoidal do DNA, a qual é prejudicada pela ação das helicases.
- ✓ As **proteínas ligantes SSB** estabilizam as cadeias do DNA recém abertas pelas helicases, que de outra forma tenderiam a retornar a sua formação original.
- ✓ Os **primers** (ou indicadores) devem estar presentes ou serem sintetizados antes da ação do DNA polimerase. São geralmente segmentos de RNA colocados em posição pela ação das enzimas RNA polimerases, chamadas **primases**.
- ✓ As **DNA ligases** providenciam a eliminação de fendas na cadeia recém formada, por unir ligações fosfodiéster que por algum motivo, permaneceram quebradas.

Todos estes processos
ocorrem de uma forma
extremamente
coordenada e regulada.



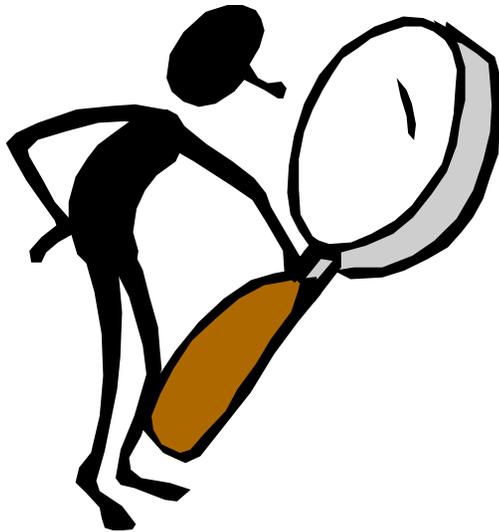
Em células eucarióticas, as
moléculas de DNA estão
organizadas em complexos
nucleoproteicos, chamados
cromatina



Durante a mitose o material nuclear está organizado em fios cromossômicos (estágio 2) que se incidem longitudinalmente para formar duas séries idênticas de cromossomos. Estes se separam (estágio 3) e se reorganizam em dois núcleos-filhos e finalmente em duas células.



Todas as moléculas de RNA são cópias de algum segmento de DNA, ou seja de um gene.

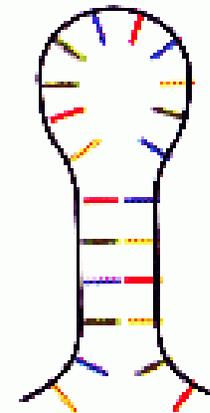
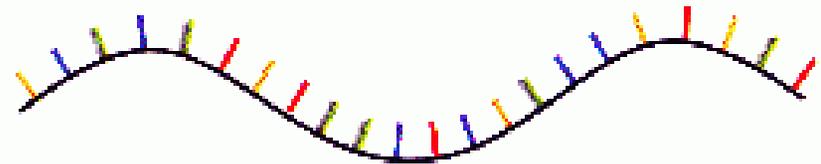


Existem genes que orientam a fabricação de três diferentes tipos de RNAs:

- ✓ RNAr ou ribossômico – destinados a síntese de proteínas nos ribossomos
- ✓ RNAt ou transportadores – são cópias de genes que servem para transportar aminoácidos para a síntese protéica, a ser realizada nos ribossomos.
- ✓ RNAm ou mensageiros – são cópias de genes que orientam a construção de proteínas, levando a informação até os ribossomos que as lêem e produzem uma determinada proteína.

RNAS

ocorre normalmente na célula como uma **fita simples**, enquanto o DNA em fitas duplas (hélice). O pareamento de bases entre seqüências complementares em uma mesma fita de RNA permite que o polímero se dobre sobre si mesmo - *estrutura de grampo*.



Todo RNA é uma cópia de DNA constituído por apenas uma fita



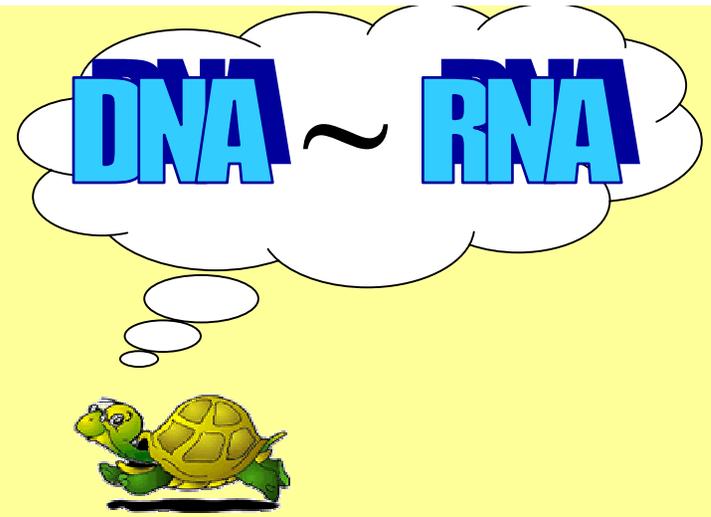
Este trabalho é realizado por uma enzima que faz as combinações entre as bases nitrogenadas da fita síntese de DNA com as bases nitrogenadas de nucleotídeos de RNA, com uma diferença: não existem timinas no RNA. As timinas são substituídas por moléculas de Uracil.

Ex.: DNA RNA

T	A	}
A	U	
C	G	
G	C	}
A	U	
T	A	

Códon de RNA

Timina ou *Uracil*
(DNA) (RNA)
Adenina



DNA 5' - A-G-A-G-G-T-G-C-T-3'
3' - T-C-T-C-C-A-C-G-A-5'

RNA_m 5' - A-G-A-G-G-U-G-C-U-3'

RNA_t

U-C-U C-C-A C-G-A

arginina – valina —alanina

proteína

Seqüência de DNA

Aminoácido

AGA

Serina (Ser)

CAA

Valina (Val)

AAA

Fenilalanina (Fen)

CCG

Glicina (Gli)

AAT

Leucina (Leu)

GAA

Leucina (Leu)

UCU

Arginina (Arg)

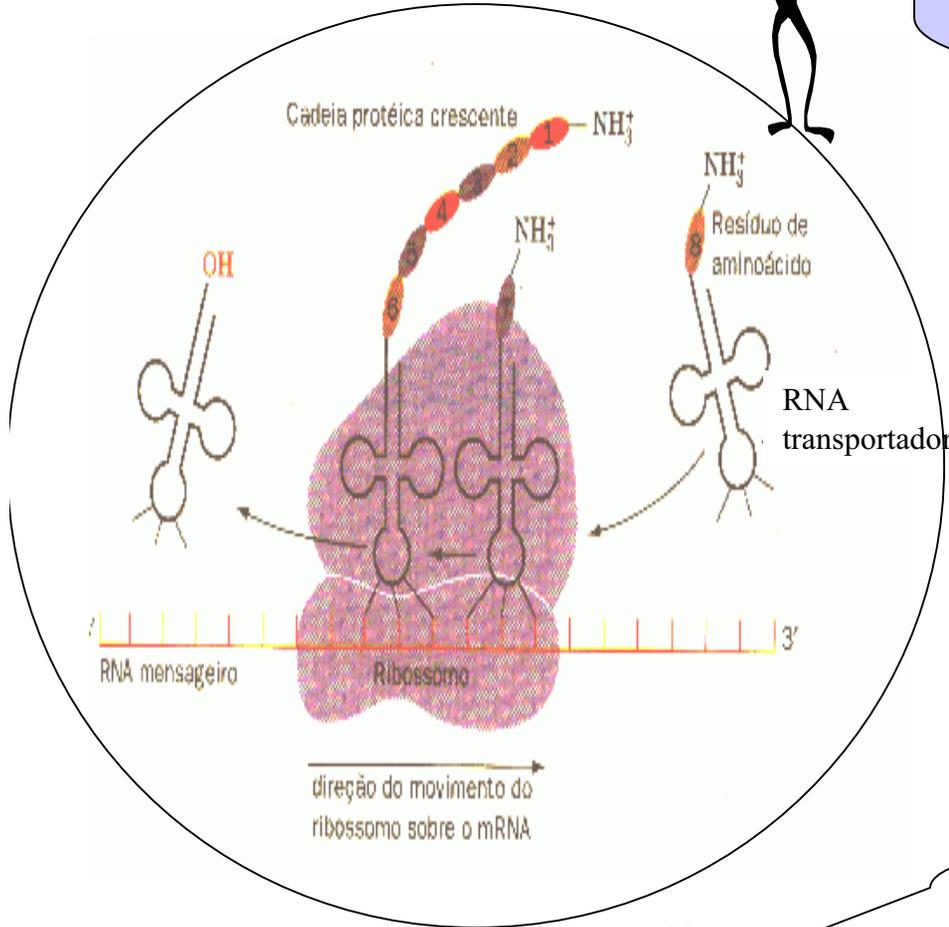
CGA

Valina (Val)



síntese de proteínas

ribossomo



m-RNA

vai ao ribossomo, organela contendo basicamente RNA, para que cada grupo de 3 nucleotídeos do m-RNA pareie com 3 nucleotídeos complementares.

Cada molécula de t-RNA está ligada a um aminoácido correspondente, de acordo com a ordem de ligação das moléculas de t-RNA ao m-RNA. O ribossomo catalisa a união dos aminoácidos.

Como a seqüência de nucleotídeos no m-RNA, reflete uma seqüência de nucleotídeos em um gene, o DNA dirige a síntese de proteínas.

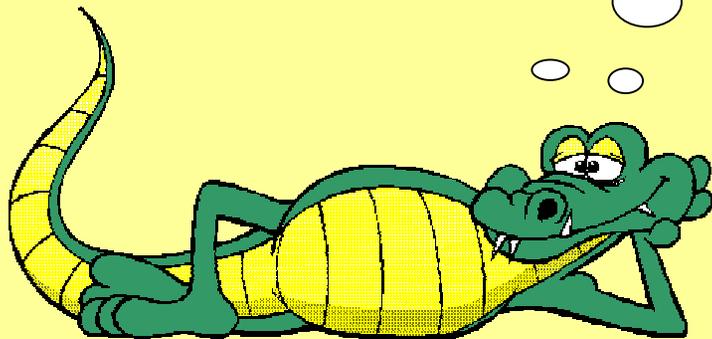


Sequências, mutações e evolução

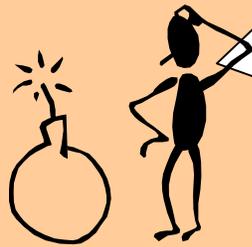
Propriedades físicas e químicas do DNA

Dão a impressão de que a informação genética é relativamente estática

DNA é uma molécula dinâmica, sujeita a mudanças que alteram a informação genética.



Mutações



São alterações na estrutura covalente do DNA que resultam em alterações permanentes na informação genética por ela codificada.

Agentes causadores de mutação:

- pareamento errôneo - **mutações de ponto**
- produtos químicos e radiação - **lesões em DNAs**
- troca de DNA entre cromossomos - **recombinação incorreta**
- transposição de genes de um cromossomo ou organismo para o outro -**transgênicos**

Exercício

