



Universidade Federal do Acre
Centro de Ciências da Saúde e dos Desportos

Genética como ciência

Nucleotídeos e ácidos nucleicos

Profa. Leila Priscila Peters

Rio Branco

Sumário

- Ementa e avaliações
- Introdução a genética
- Nucleotídeos
 - Estrutura
 - Funções
- Ligação fosfodiéster
- Ácidos nucleicos
 - Estrutura
 - Funções

Ementa

I- Ementa:

Padrões de herança das heredopatias. Herança Multifatorial. Citogenética Humana. Genética Bioquímica. Malformações congênitas. Estudo das principais síndromes hereditárias e seus distúrbios: Hemoglobinopatias hereditárias, Osteogênese imperfeita, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner, Trissomia do cromossomo 21, Trissomia do cromossomo 13, Trissomia do Cromossomo 18 e outras síndromes. Semiologia em Genética Clínica. Genética e Câncer. Diagnóstico Pré-Natal. Aconselhamento Genético. Novos testes diagnósticos em genética médica. Patrimônio genético e legislação vigente. Genética Forense.

II- Objetivos de Ensino

1 - Objetivos Gerais

- Entender os mecanismos envolvidos com a transmissão da informação genética e expressão das características humanas;
- Compreender como variações genéticas hereditárias e não hereditárias influenciam a saúde humana.

Avaliações

Nota N1 – avaliação N1 (nota 8) e vídeo de artigo;

Nota N2 – avaliação N2 (nota 7) e seminário.

Código da turma Class: bnrodx

Genética e Hereditariedade

➤ Ideias de herança pré-Mendel → SécXVII eXVIII

Pré-formismo

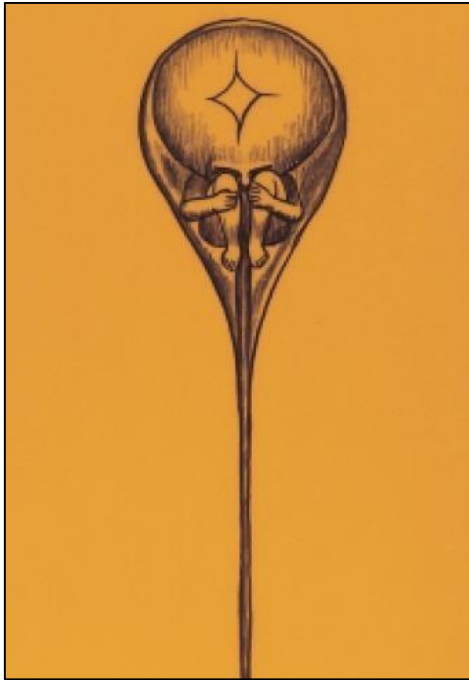


Diagrama de homúnculo dentro de um espermatozoide.

Herança por mistura



Mistura das características parentais.

Genética e Hereditariedade

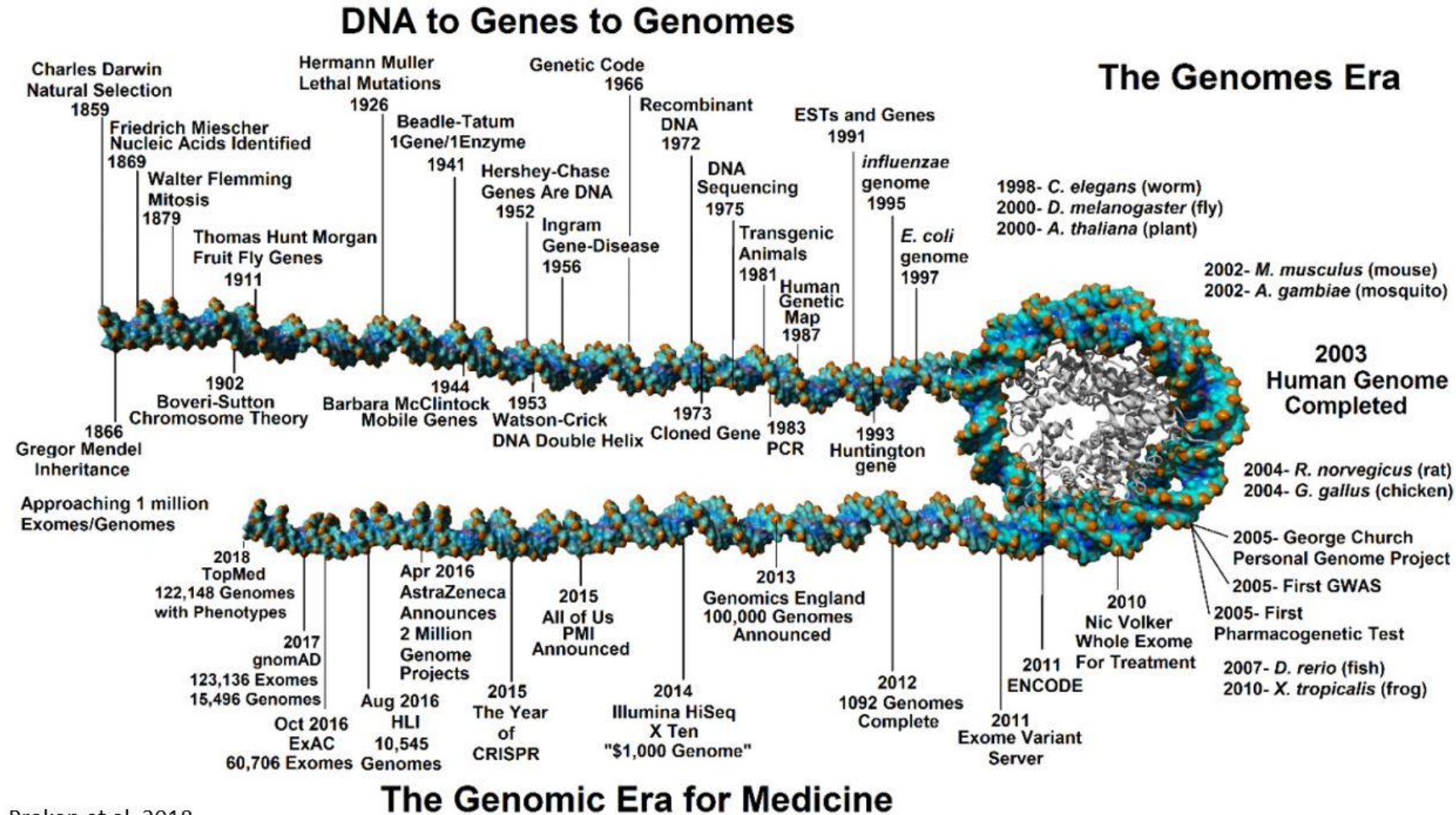
➤ Gregor Mendel

1839	Teoria celular	Theodor Schwann
1859	A origem das espécies	Charles Darwin
1865	Princípios da hereditariedade	Mendel



✓ Estudou em um Monastério (padre) ➡ contato com a botânica e fisiologia vegetal

Avanços na genética




Prokop et al. 2018

Figure 1 Timeline for the discovery of DNA/genes into the Genomic Era for Medicine.


Genética

➤ Genética básica



Humana
Animal
Vegetal
Microrganismos – bactérias, fungos, vírus

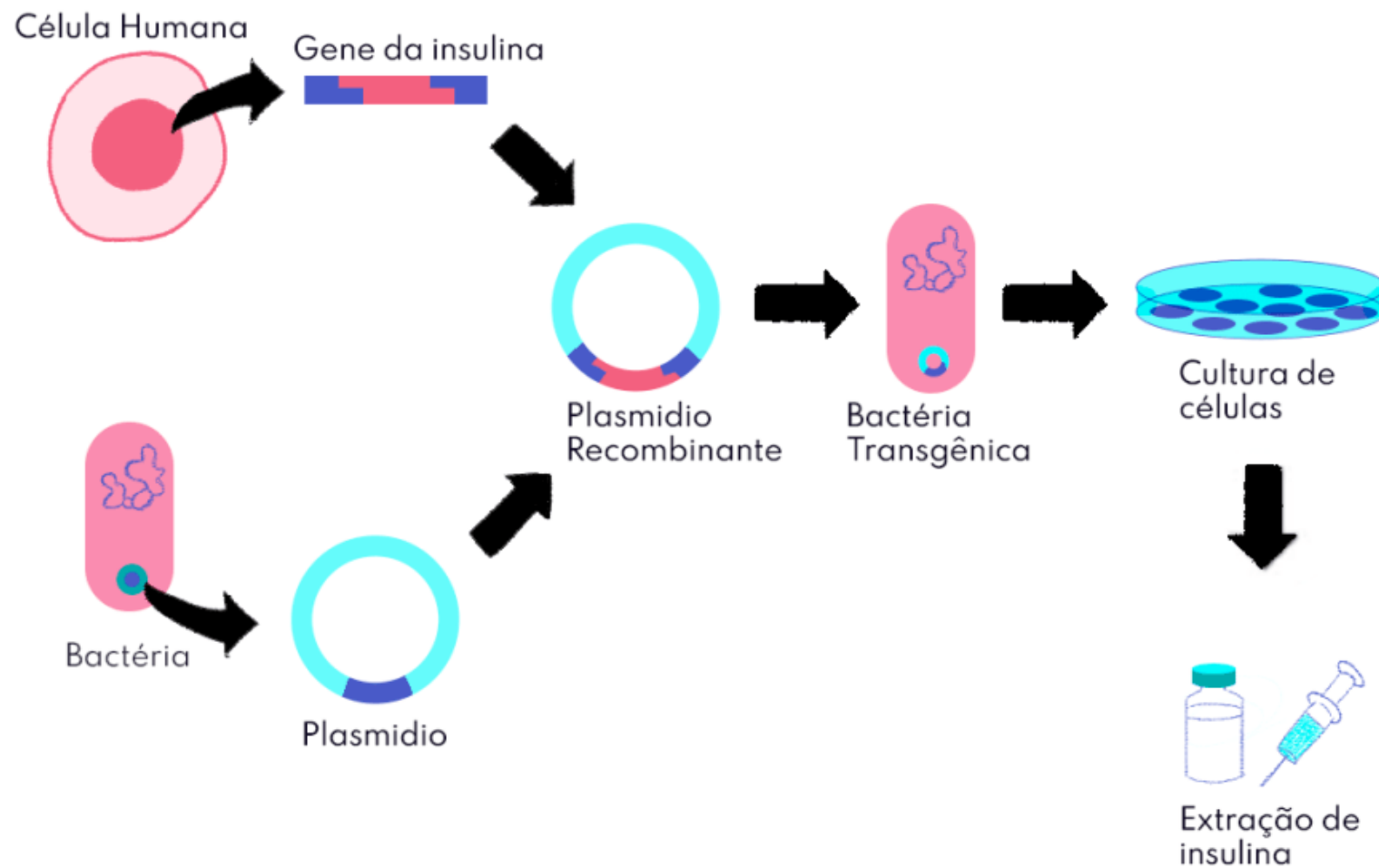
➤ Genética aplicada



Clínica
Médica
Comunitária
Animal
Vegetal
Microrganismos
Genética do esporte

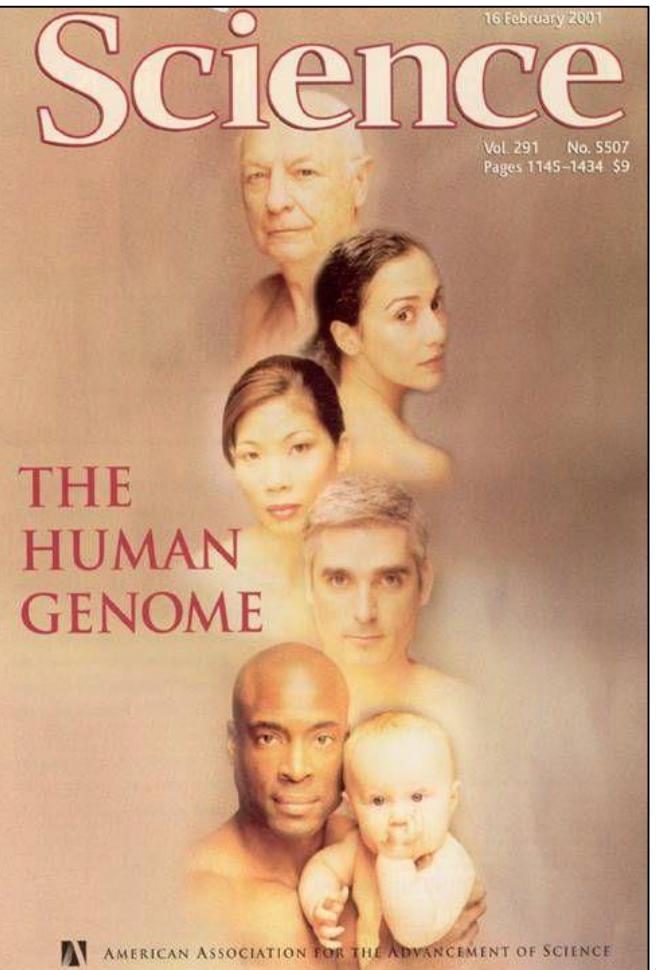
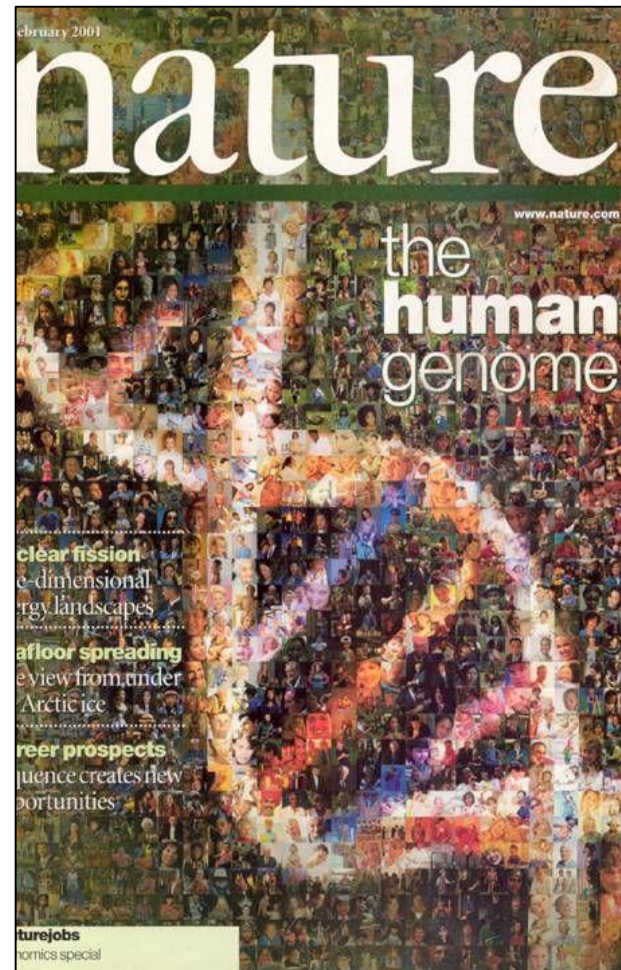
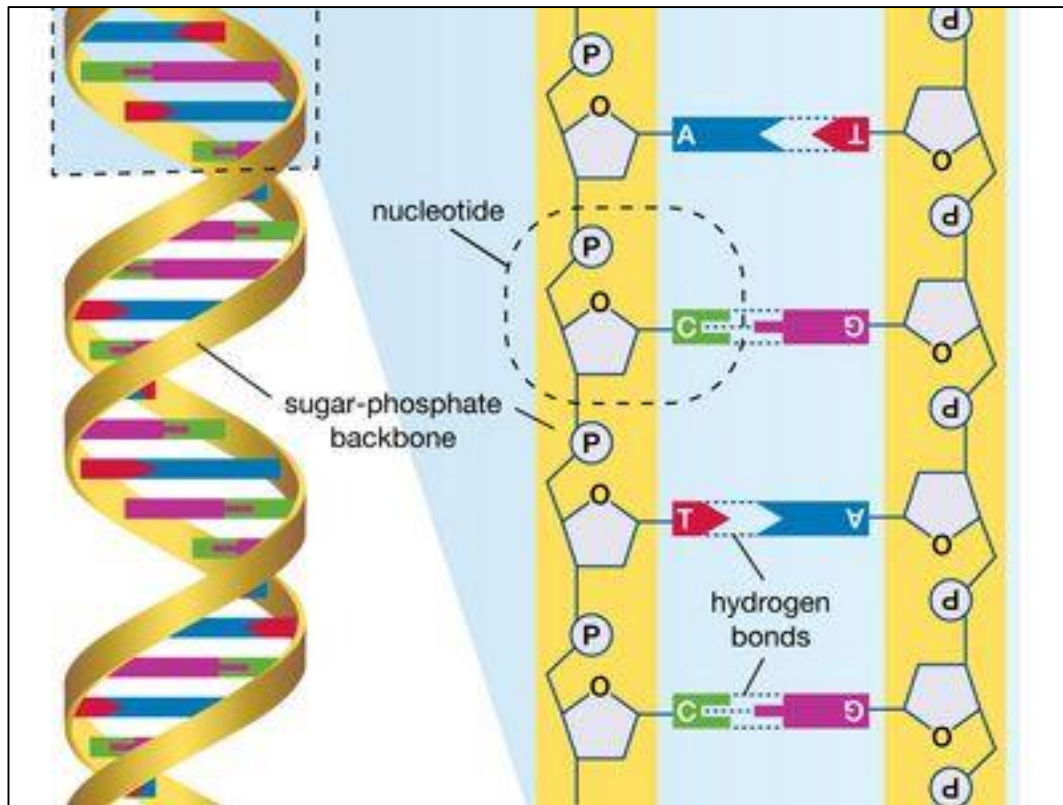
Genética e sua aplicação

➤ Produção da insulina



Genética e sua aplicação

➤ Sequenciamento de DNA



Genética e sua aplicação

➤ Sequenciamento de DNA

TESTES PARA COVID-19

TESTE MOLECULAR

(identifica o vírus a partir de amostras de pacientes)

Reação em Cadeia de Polimerase (PCR)

Teste molecular que identifica o vírus a partir da análise do material genético de amostras coletadas do sangue ou de secreções das vias respiratórias de pessoas testadas.

Tempo estimado para resultados:

- 6 a 8 horas (PCR em tempo real)
- 4 horas (PCR clássico)

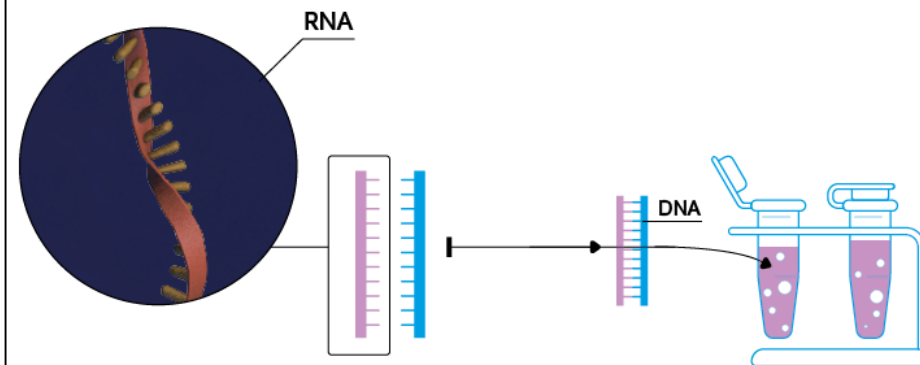
Melhor período para detecção:

- 3 a 7 dias do início dos sintomas



PASSO A PASSO DO SEQUENCIAMENTO

Há diferentes técnicas para produzir um genoma, mas todas costumam seguir ao menos quatro etapas

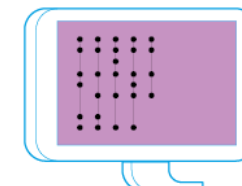
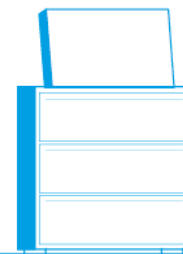


1. Preparação da amostra

O RNA do Sars-CoV-2, constituído por aproximadamente 30 mil nucleotídeos, é transformado em DNA complementar, por meio da enzima transcriptase reversa. O preparo é similar ao que é feito para o exame PCR. Os reagentes usados podem ser os mesmos

2. Geração da biblioteca genômica

Após serem banhadas em reagentes, as amostras são marcadas com código de barras de DNA (uma sequência sintética) para que as partes sejam identificadas individualmente depois de serem separadas. O material genético pode ser amplificado até 100 milhões de vezes



3. Sequenciamento

O equipamento lê a ordem das bases nitrogenadas (citocina, guanina, adenina e uracila) do genoma do Sars-CoV-2, determinando toda a sequência de letras que compõem o código genético do vírus

4. Análise de dados

Profissionais especializados em genômica e bioinformática analisam e interpretam as informações geradas pelas máquinas de sequenciamento

Nucleotídeos

Funções

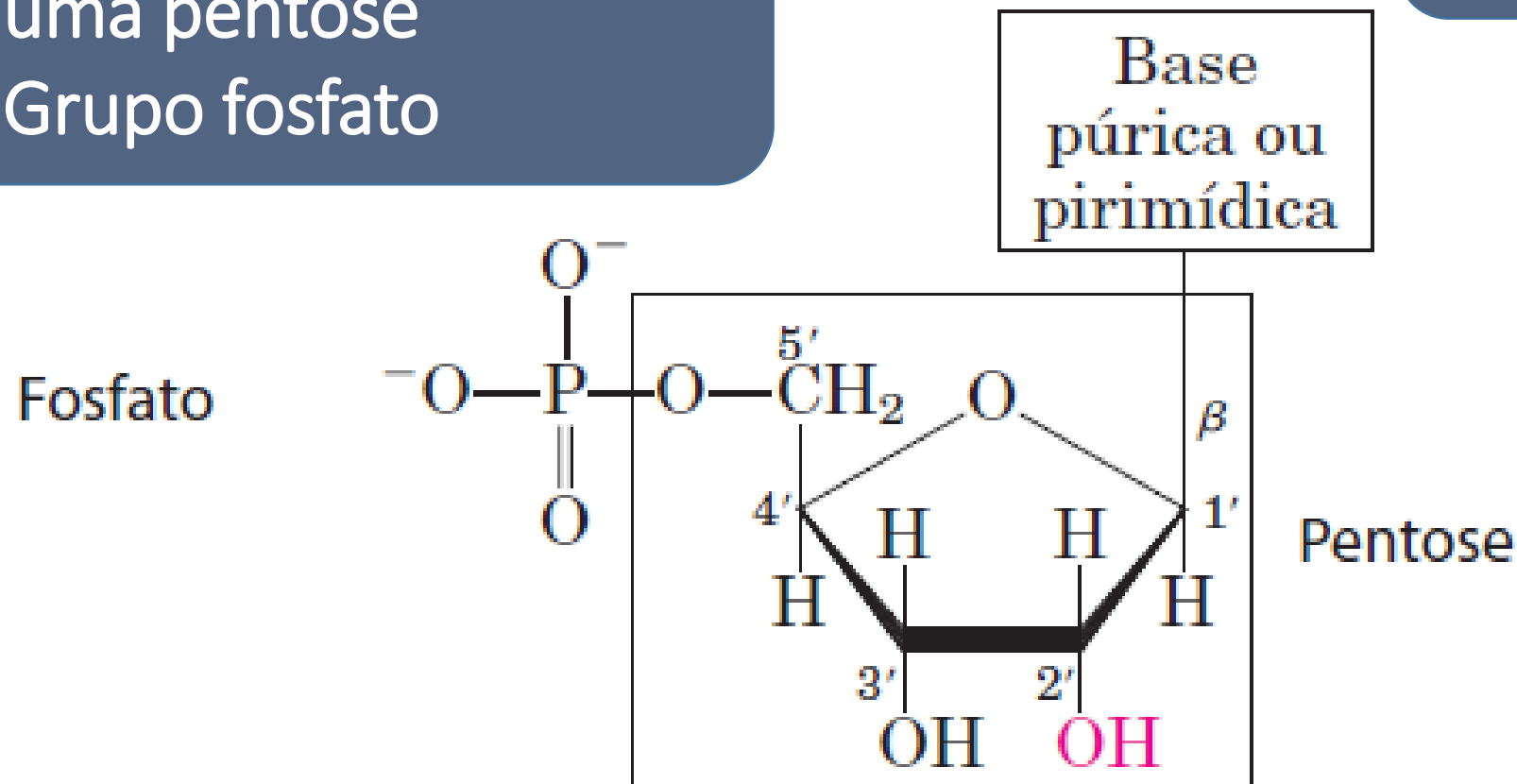
- Constituintes dos ácidos nucleicos: ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA).
- Transferência de energia nas reações metabólicas.
- Cofatores enzimáticos.
- Sinalização celular.

Nucleotídeos

- Apresentam 3 componentes:

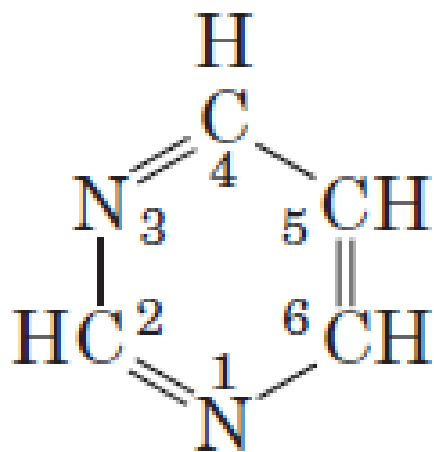
1- uma base nitrogenada
2- uma pentose
3- Grupo fosfato

Nucleosídeo
Molécula sem o grupo
fosfato

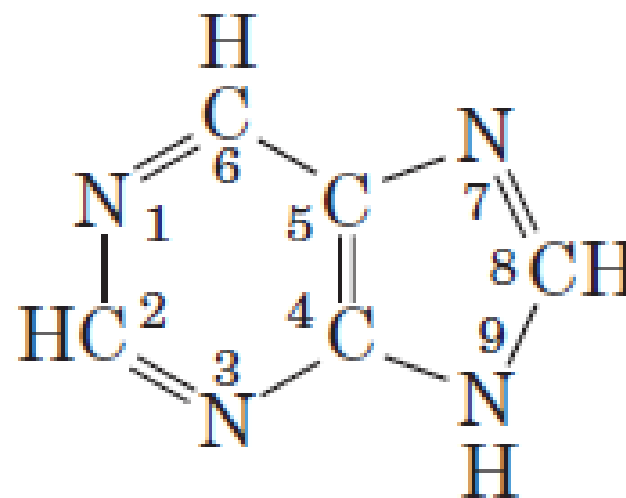


Nucleotídeos

- As bases nitrogenadas são compostos heterocíclicos;



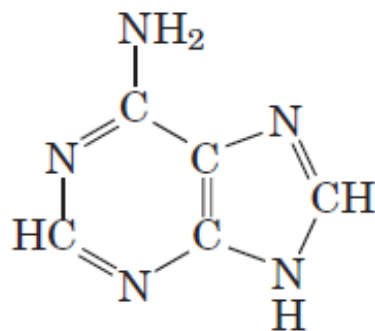
Pirimidina



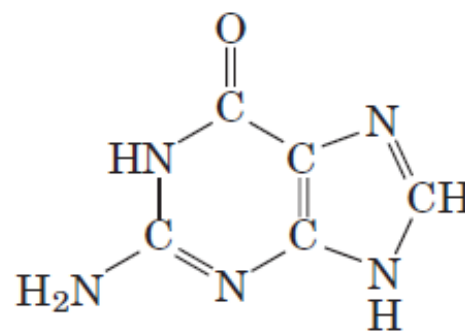
Purina

Nucleotídeos

- Principais bases nitrogenadas

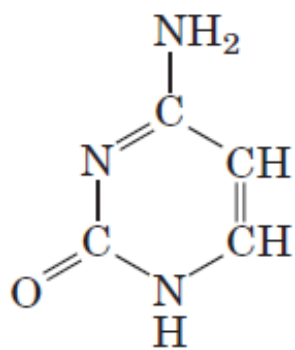


Adenina

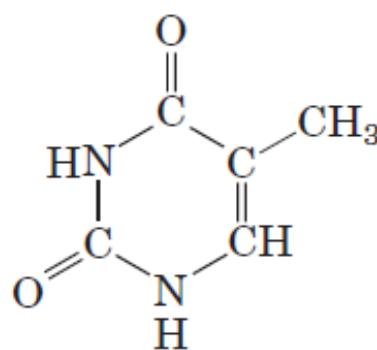


Guanina

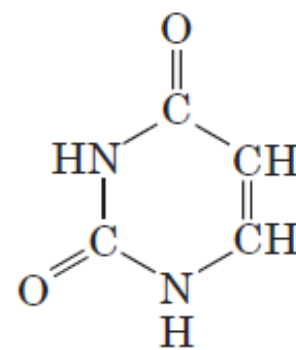
Purinas



Citosina



Timina
(DNA)

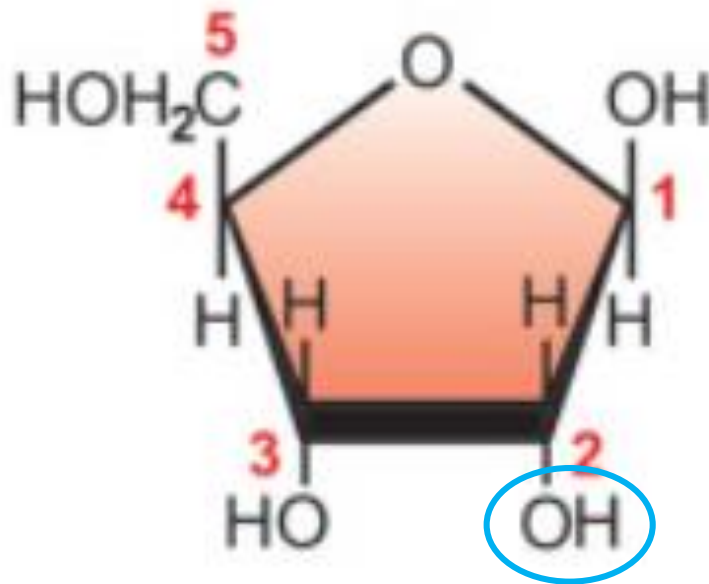


Uracila
(RNA)

Pirimidinas

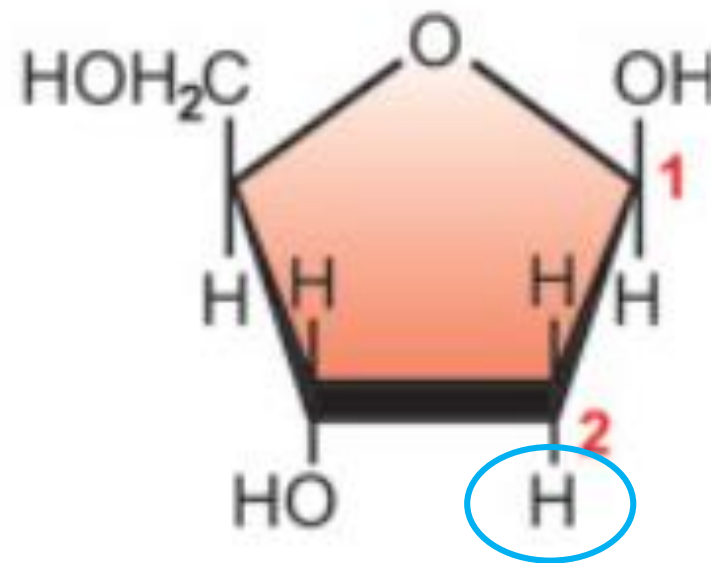
Nucleotídeos

Os ácidos nucleicos tem dois tipos de pentose



β -D-Ribose

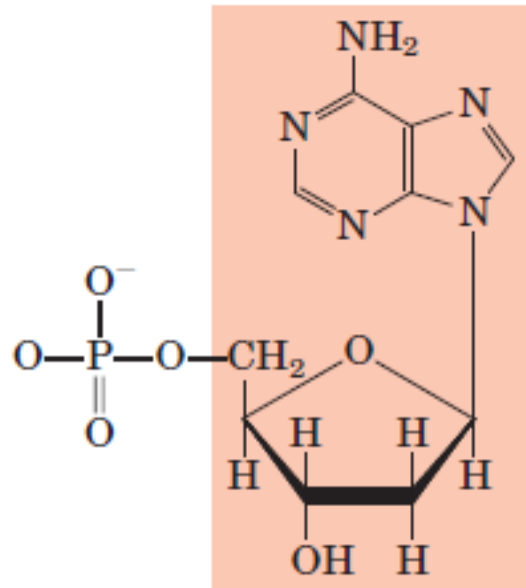
Unidades ribonucleotídicas



β -D-2-Deoxyribose

Unidades desoxirribonucleotídicas

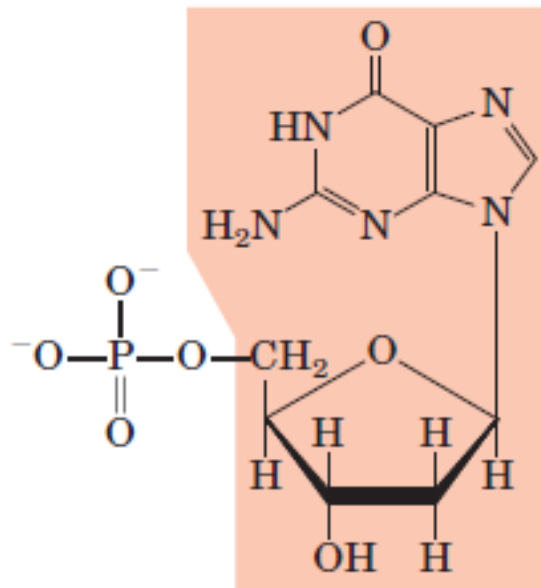
Nucleotídeos – principais estruturas e os nomes de desoxirribonucleotídeos



Nucleotídeo: Desoxiadenilato
(desoxiadenosina
5'-monofosfato)

Símbolos: A, dA, dAMP

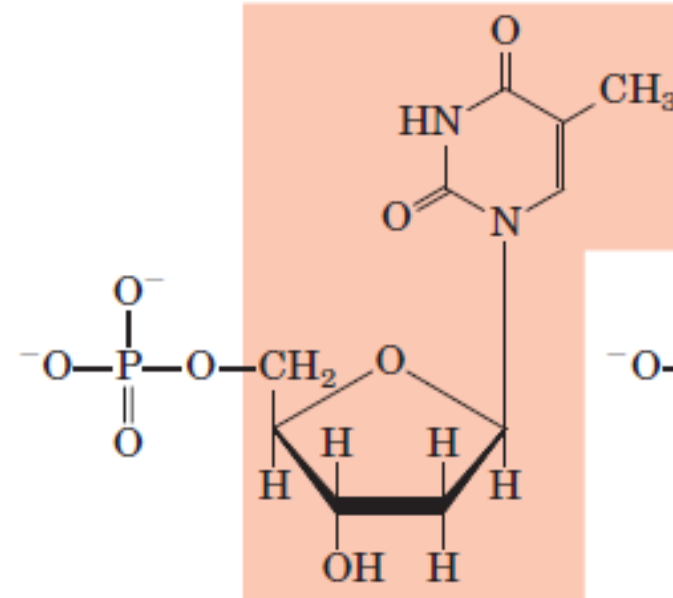
Nucleosídeo: Desoxiadenosina



Nucleotídeo: Desoxiguanilato
(desoxiguanosina
5'-monofosfato)

Símbolos: G, dG, dGMP

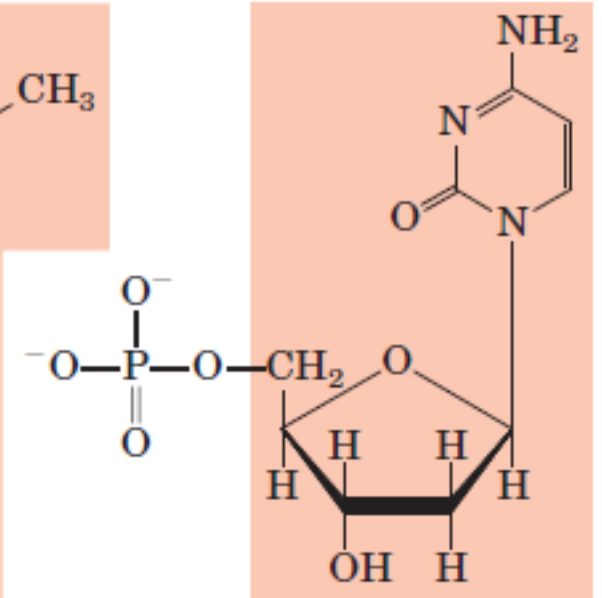
Nucleosídeo: Desoxiguanosina



Nucleotídeo: Desoxitimidilato
(desoxitimidina
5'-monofosfato)

Símbolos: T, dT, dTMP

Nucleosídeo: Desoxitimidina



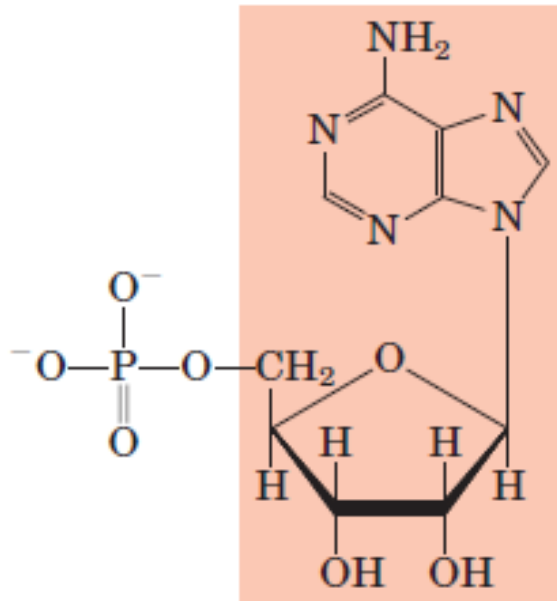
Nucleotídeo: Desoxicitidilato
(desoxicitidina
5'-monofosfato)

Símbolos: C, dC, dCMP

Nucleosídeo: Desoxicitidina

(a) Desoxirribonucleotídeos

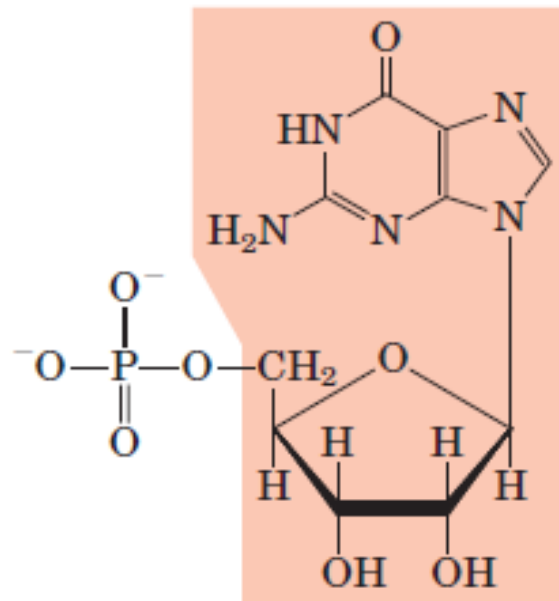
Nucleotídeos – principais estruturas e os nomes de desoxirribonucleotídeos



Nucleotídeo: Adenilato (adenosina 5'-monofosfato)

Símbolos: A, AMP

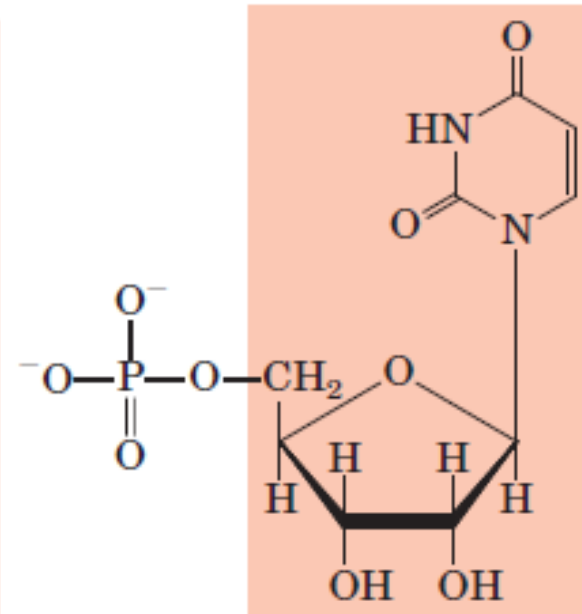
Nucleosídeo: Adenosina



Nucleotídeo: Guanilato (guanosina 5'-monofosfato)

Símbolos: G, GMP

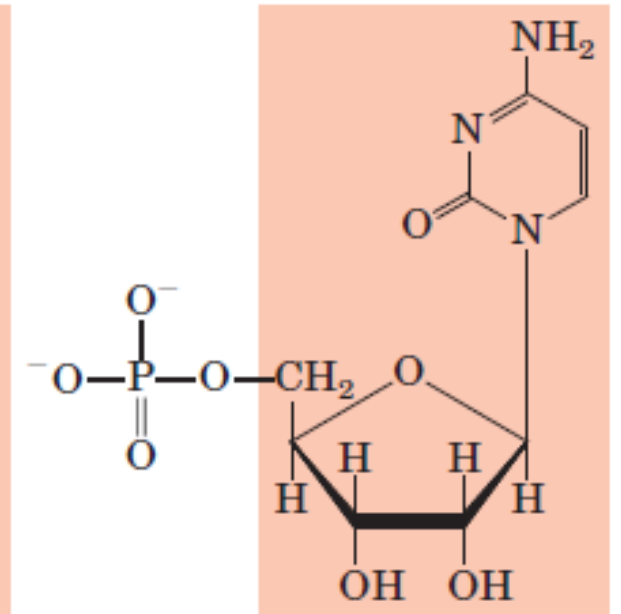
Nucleosídeo: Guanosina



Nucleotídeo: Uridilato (uridina 5'-monofosfato)

Símbolos: U, UMP

Nucleosídeo: Uridina



Nucleotídeo: Citidilato (citidina 5'-monofosfato)

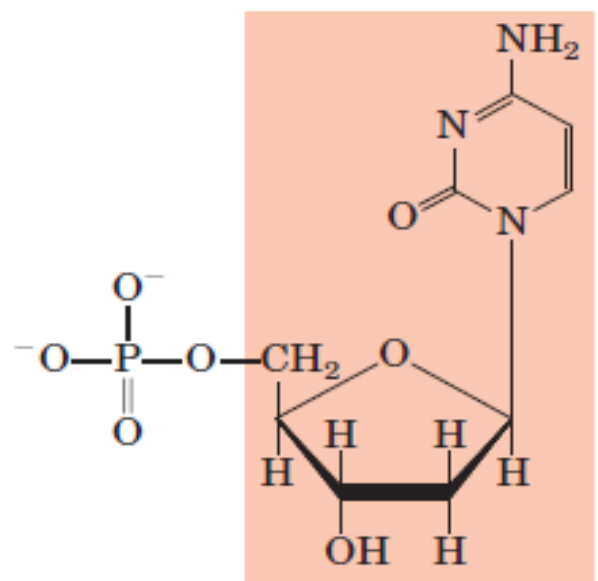
Símbolos: C, CMP

Nucleosídeo: Citidina

(b) Ribonucleotídeos

Nucleotídeos

- O DNA e RNA contêm bases secundárias;
- Apresentam função de proteção da informação.

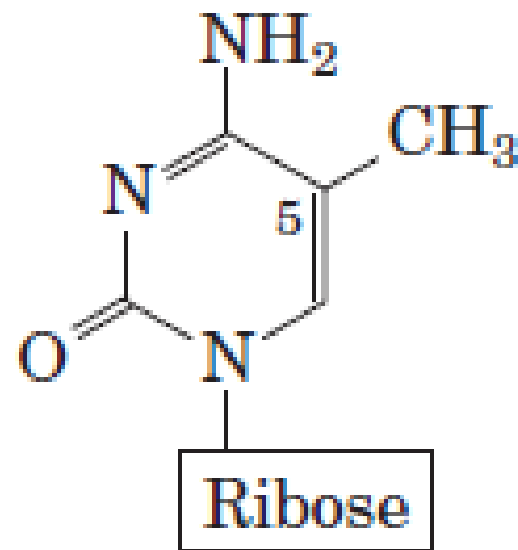


Desoxicitidilato
(desoxicitidina
5'-monofosfato)

C, dC, dCMP

Desoxicitidina

Metilação

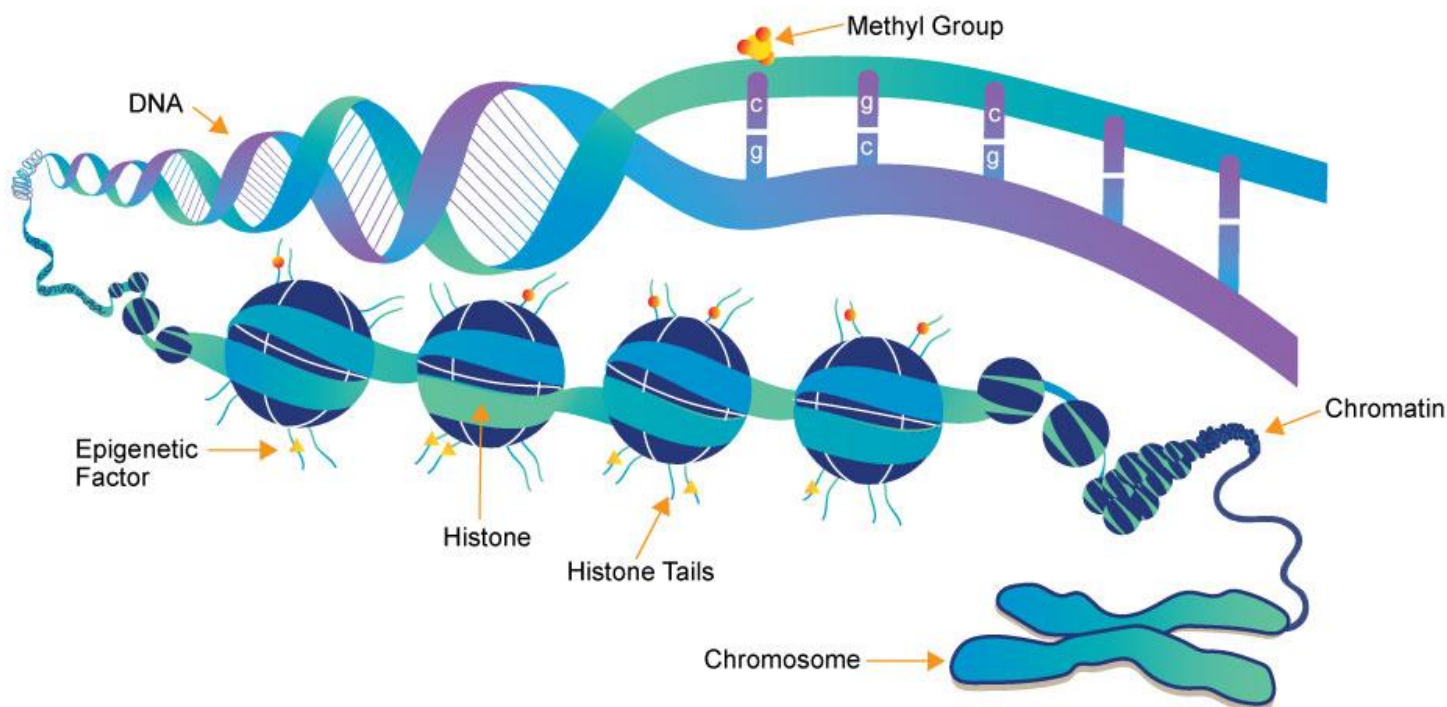


5-Metilcitidina

Presente em animais e plantas

Epigenética

- Epigenética é o estudo de mudanças hereditárias na expressão gênica que não envolvem mudanças na sequência de DNA - uma mudança no fenótipo sem uma mudança no genótipo.



Ex: metilação de DNA, modificação de histona

Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans

Bastiaan T. Heijmans^{a,1,2}, Elmar W. Tobin^{a,2}, Aryeh D. Stein^b, Hein Putter^c, Gerard J. Blauw^d, Ezra S. Susser^{e,f}, P. Eline Slagboom^a, and L. H. Lumey^{a,1}

Departments of ^aMolecular Epidemiology, ^cMedical Statistics, and ^dGerontology and Geriatrics, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ^bHubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health, Emory University Atlanta, GA 30322; ^eDepartment of Epidemiology, Mailman School of Public Health, Columbia University, New York, NY 10032; and ^fNew York State Psychiatric Institute, New York, NY 10032

Edited by Charles R. Cantor, Sequenom Inc., San Diego, CA, and approved September 17, 2008 (received for review July 7, 2008)

PNAS

Na Holanda, durante segunda guerra Mundial os fetos que passaram fome se tornaram adultos com doenças metabólicas e tiveram filhos com os mesmos problemas.

Ácidos nucleicos

Ácidos nucleicos são formados por qual unidade básica?



Nucleotídeos consecutivos são ligados covalentemente por
“pontes” de grupos fosfato



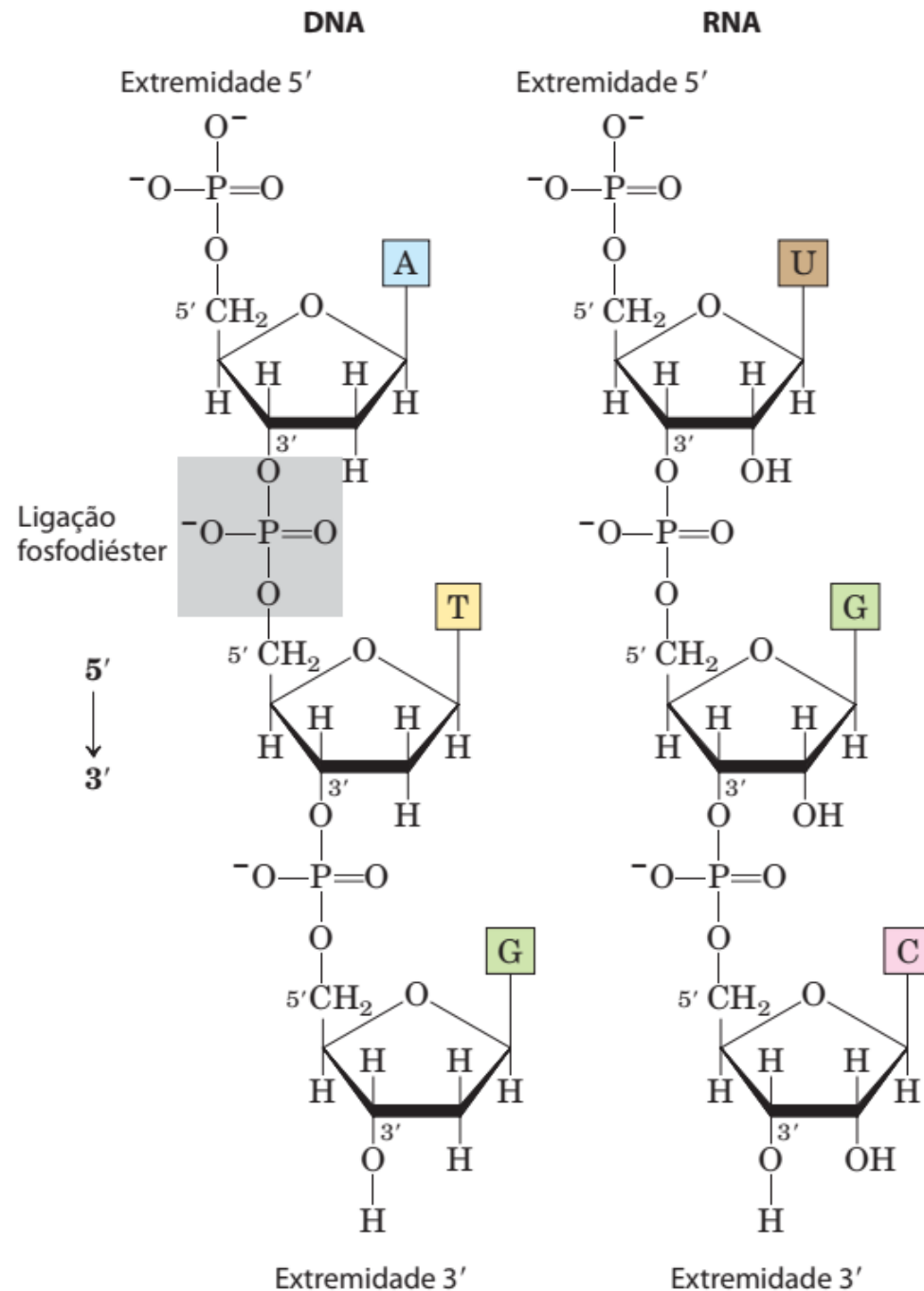
Ligações fosfodiéster

Nucleotídeos

Ligações fosfodiéster

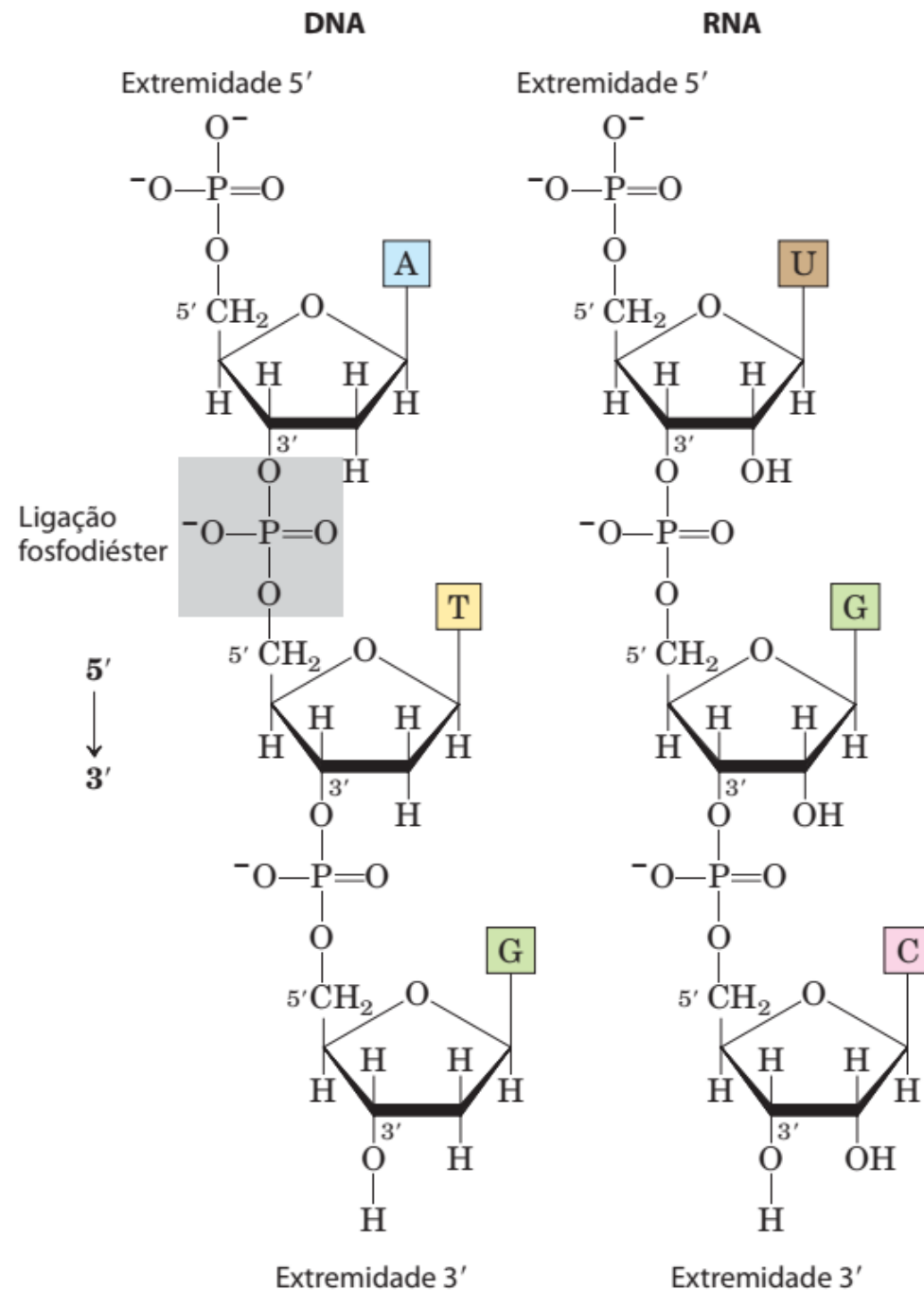
O grupo 5'-fosfato de uma unidade nucleotídica é ligado ao grupo 3'-hidroxila do próximo nucleotídeo

O esqueleto covalente dos ácidos nucleicos consiste em fosfatos e resíduos de pentose alternados, e as bases nitrogenadas podem ser consideradas como grupos laterais ligados ao esqueleto em intervalos regulares.



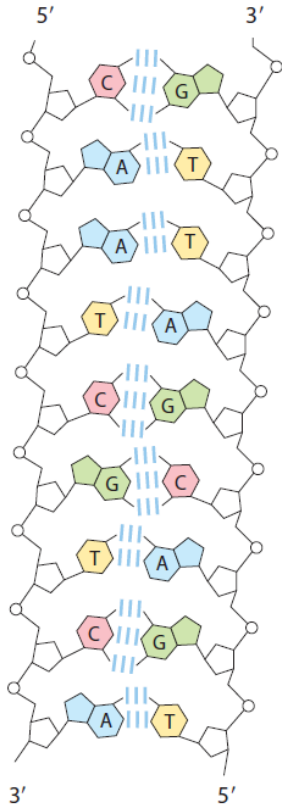
Ligações fosfodiéster

As bases pirimídicas e púricas são hidrofóbicas e pouco solúveis em água com o pH neutro da célula.



Ácidos nucleicos

- As bases nitrogenadas são posicionadas com os planos dos seus anéis em paralelo (interações de empilhamento hidrofóbicas)
➡ Envolve as interações dipolo-dipolo e força de van de Waals



O empilhamento é importante para minimizar o contato com a água e estabilizar a estrutura dos ácidos nucleicos

Estrutura dos ácidos nucleicos

- Estrutura primária – estrutura covalente e sequência de nucleotídeos;
- Estrutura secundária – estrutura regular e estável;
- Estrutura terciária – dobramento complexo dos cromossomos dentro da cromatina eucariótica.

O DNA é uma hélice dupla que armazena informação genética

- Histórico – 1868



Johann Friedrich Miescher

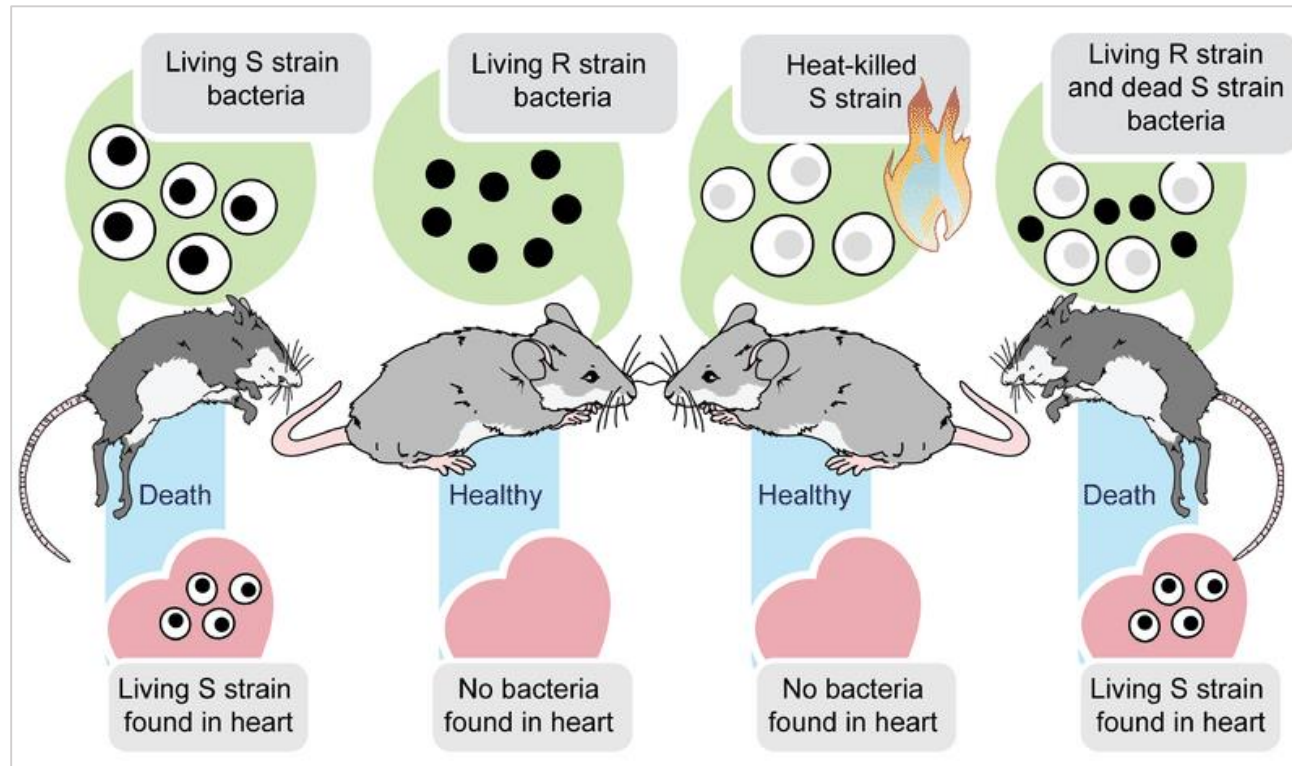
Foi o primeiro pesquisador a isolar e caracterizar o DNA; ele chamou a substância de nucleína

O DNA é uma hélice dupla que armazena informação genética

■ Histórico

➤ 1928

Estudos com *Streptococcus pneumoniae*



Frederick Griffith



Oswald Avery



➤ 1944

Oswald Avery: princípio ativo genético é o DNA

O DNA é uma hélice dupla que armazena informação genética

■ Histórico

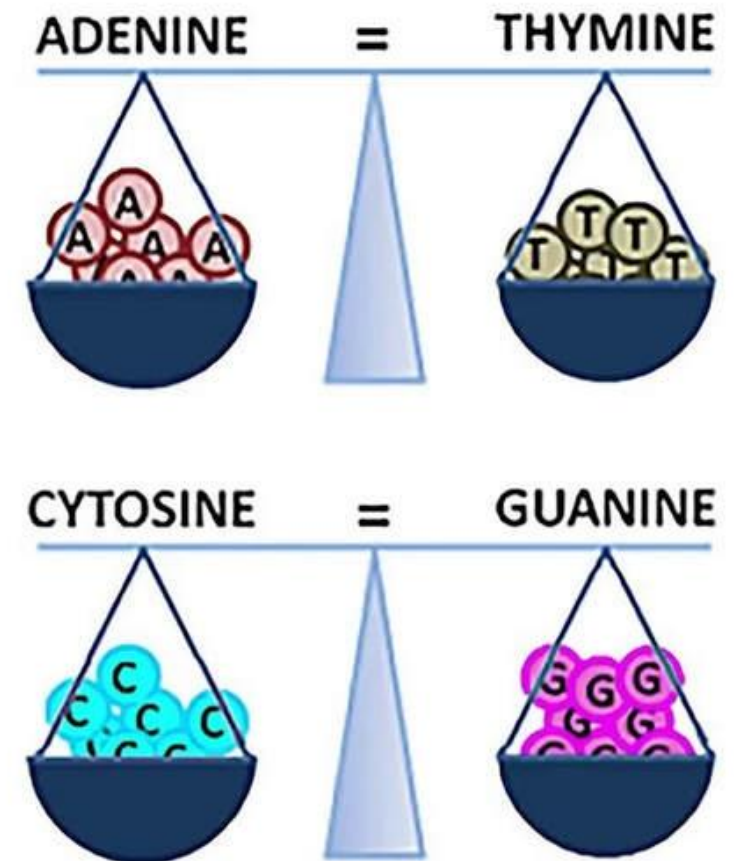
➤ 1949



$$\%A = \%T$$

$$\%G = \%C$$

Para todas as células



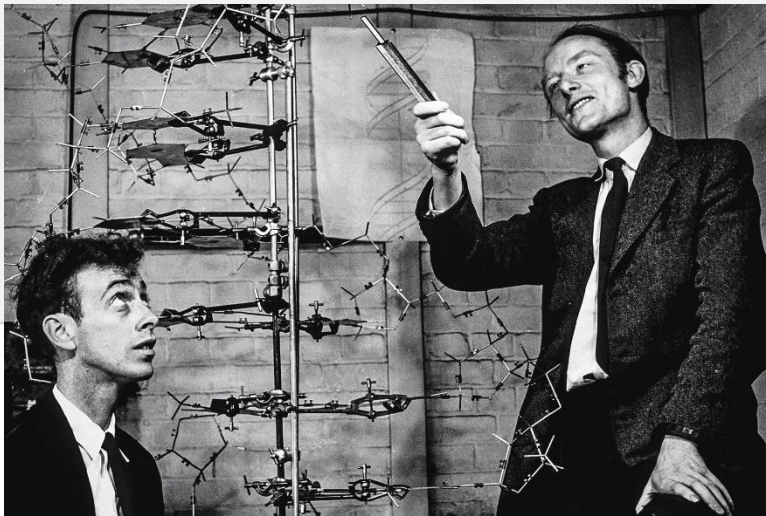
As % variam entre as espécies

O DNA é uma hélice dupla que armazena informação genética

■ Histórico

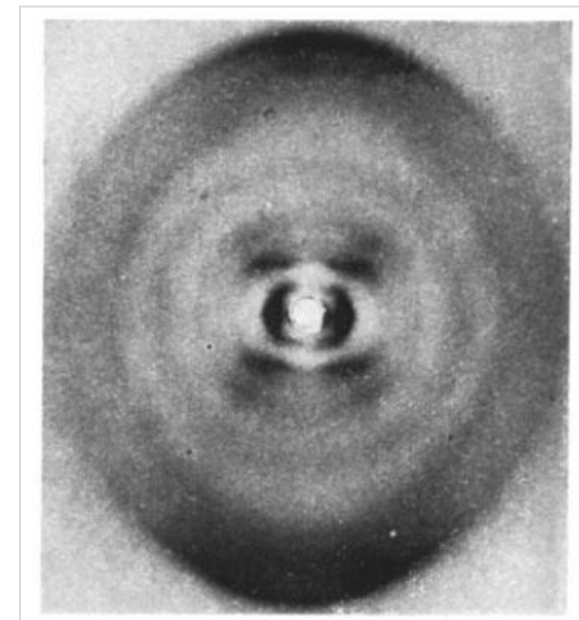
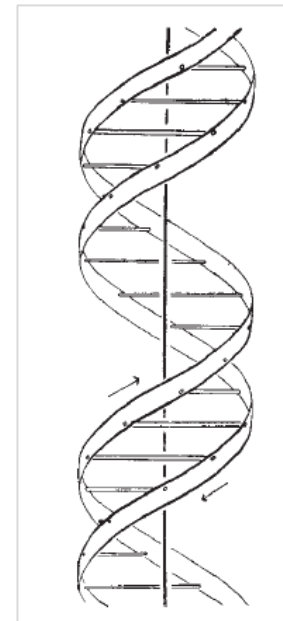
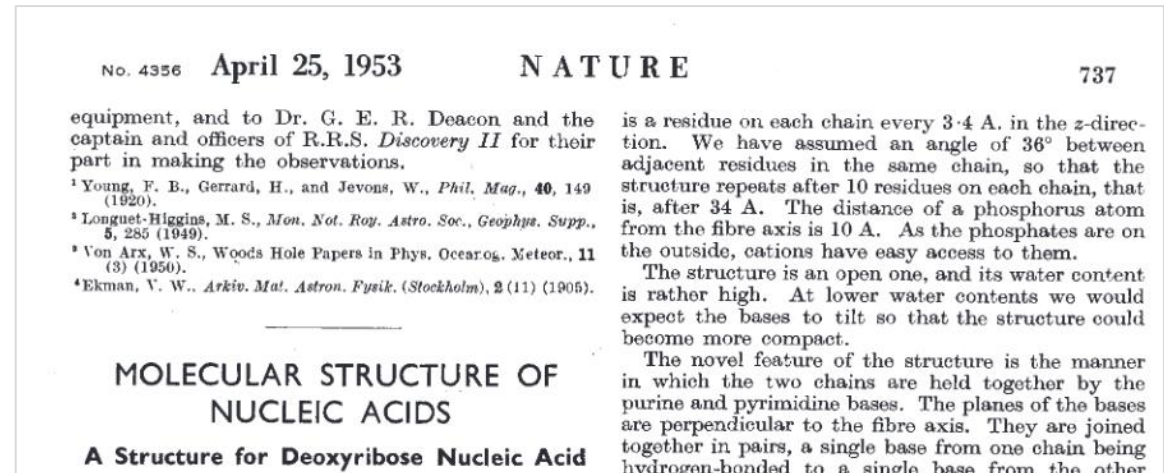
➤ 1953

➤ Watson e Crick



➤ Rosalind Franklin

➤ Maurice Wilkins

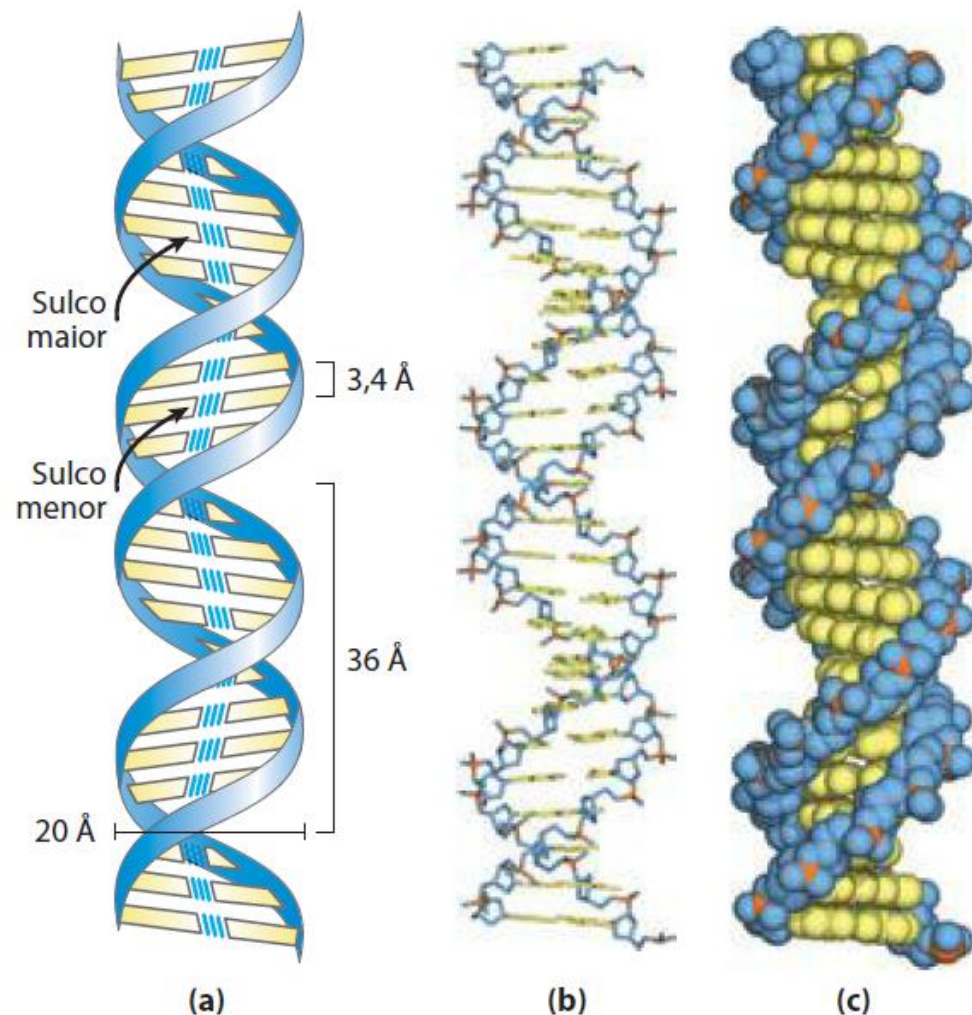


Imagens de raio-

X

O DNA é uma hélice dupla que armazena informação genética

■ Modelo de Watson-Crick

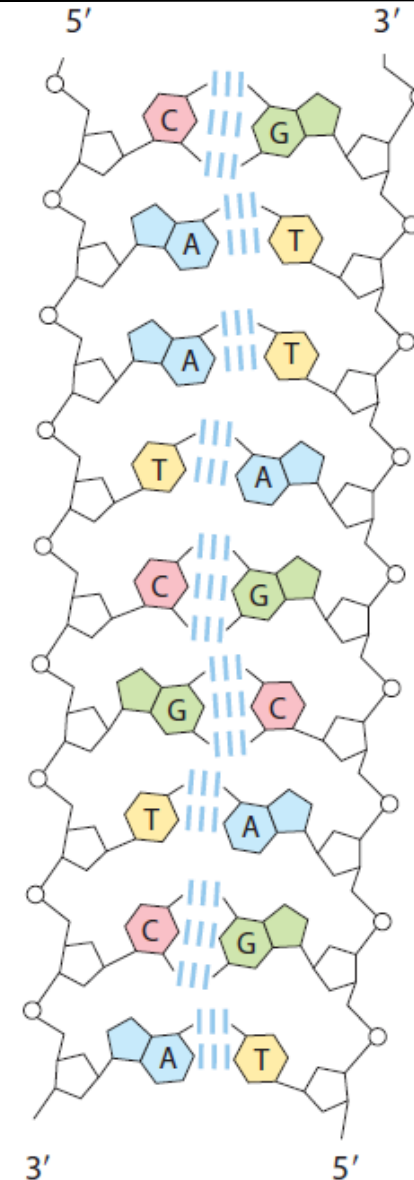


- O modelo consiste em duas cadeias de DNA helicoidais enroladas em torno do mesmo eixo para formar uma dupla-hélice;
- A distância entre as bases empilhadas verticalmente no interior da dupla-hélice seria de 3,4 Å;
- A distância de repetição secundária de aproximadamente 34 Å.

O DNA é uma hélice dupla que armazena informação genética

- Modelo de Watson-Crick

➤ Fitas são antiparalelas e complementares



O DNA é uma hélice dupla que armazena informação genética

- Modelo de Watson-Crick

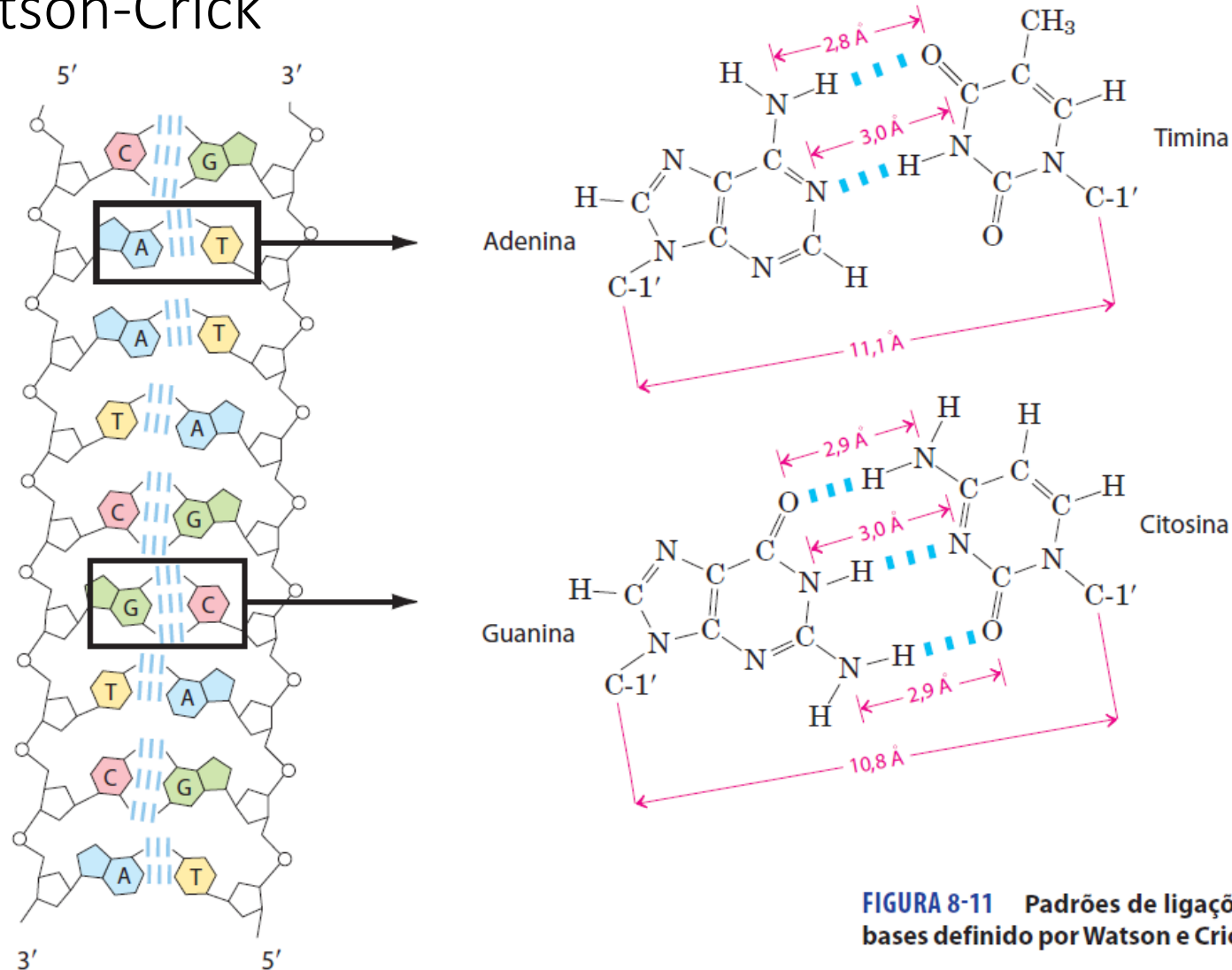
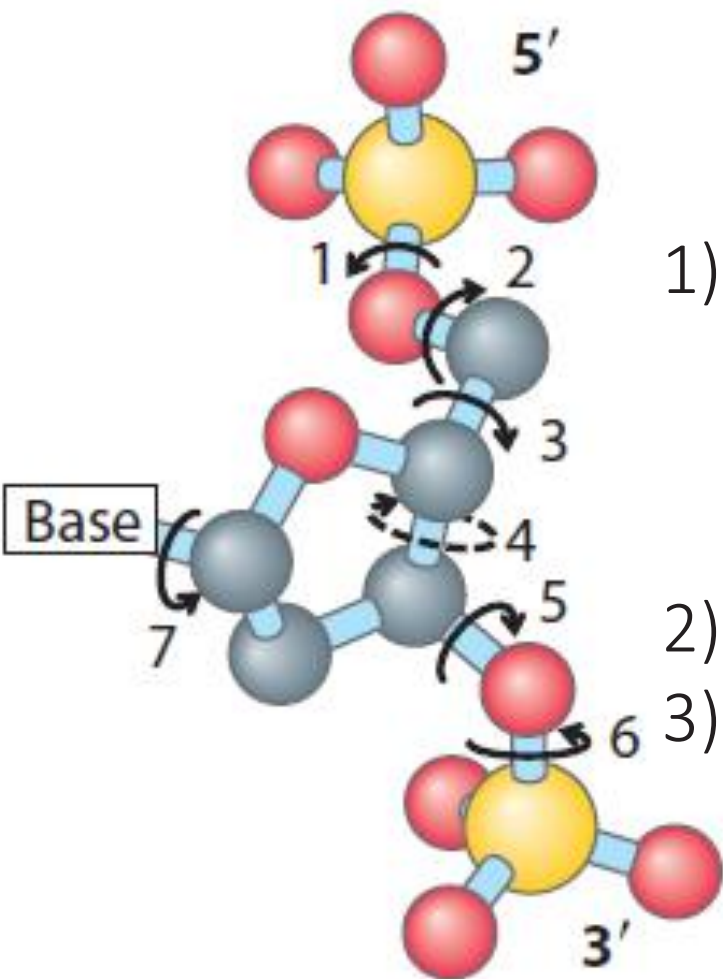


FIGURA 8-11 Padrões de ligações bases definido por Watson e Crick.

O DNA pode ocorrer de formas tridimensionais diferentes

- O DNA é uma molécula extremamente flexível.



A variação estrutural reflete em três pontos:

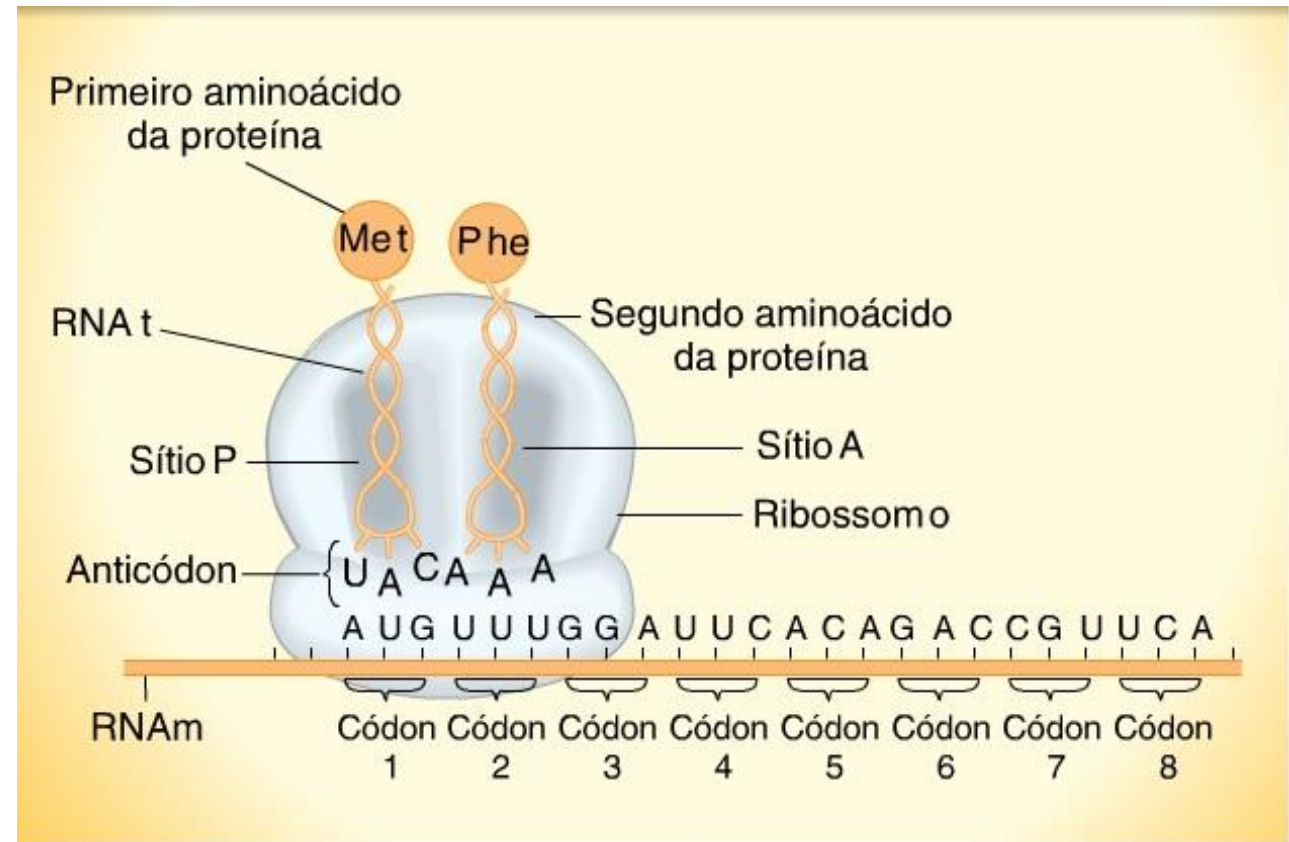
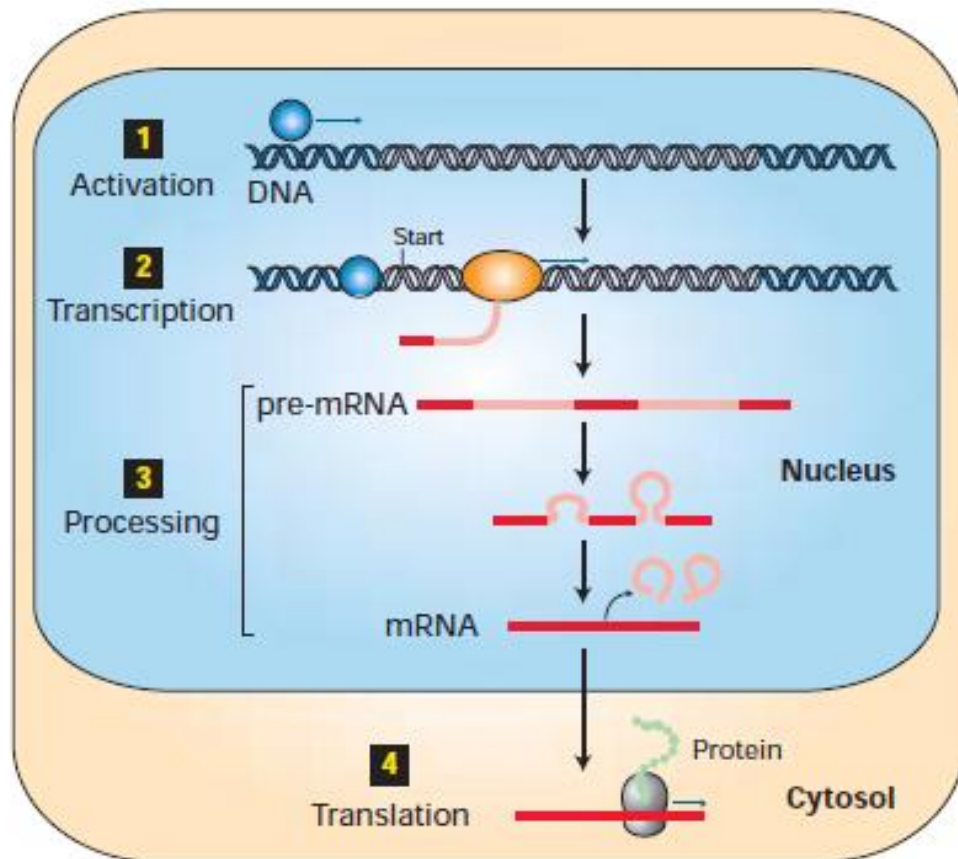
- 1) a rotação em torno das ligações contíguas que constituem o esqueleto de fosfodesoxirribose

Seis ligações giram livremente, somente a ligação 4 é mais limitada porque origina uma dobra no anel (deixando o anel furonossídico fora do plano)

- 2) a rotação livre em torno da ligação C-N-glicosídica;
- 3) as diferentes conformações possíveis da desoxirribose.

RNAs mensageiros codificam para cadeias polipeptídicas

- RNA atua como intermediário pelo uso da informação codificada no DNA para especificar a sequência de aminoácidos da proteína funcional (RNAm).

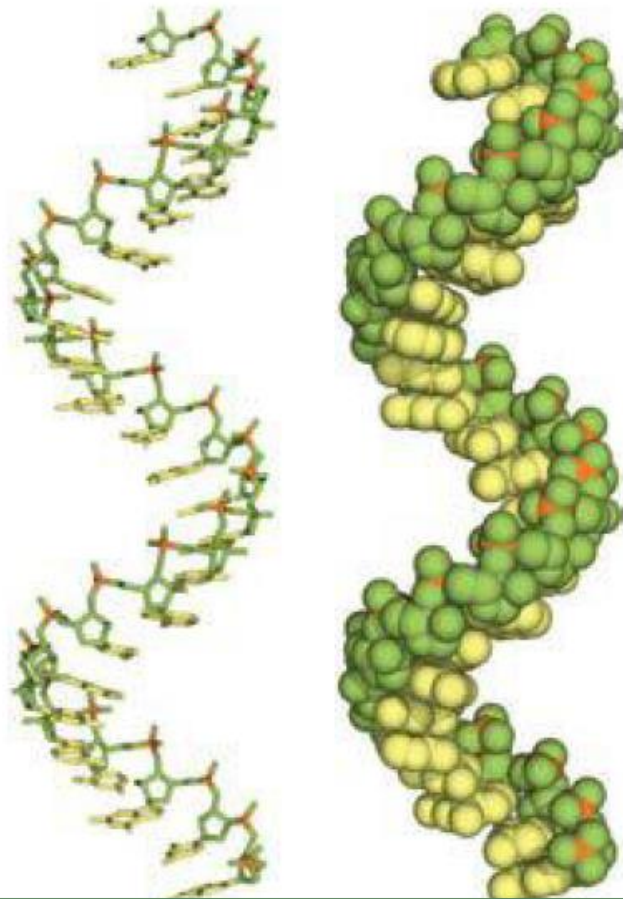


Diferentes classes de RNA

- RNAm → Codificam proteína;
- RNAt → RNAs envolvidos na transferência de aminoácidos até os ribossomos;
- RNAr → Formam o corpo dos ribossomos;
- Small nuclear → Pequenos RNAs nucleares envolvidos no processamento de RNA;
- microRNAs → são pequenos RNAs não-codantes, conservados ao longo da evolução, capazes de regular a expressão gênica .

Muitos RNAs têm estruturas tridimensionais mais complexas

- O produto de transcrição do DNA é sempre RNA de fita simples. A cadeia simples tende a assumir a conformação helicoidal à direita dominada por interações de empilhamento de bases.



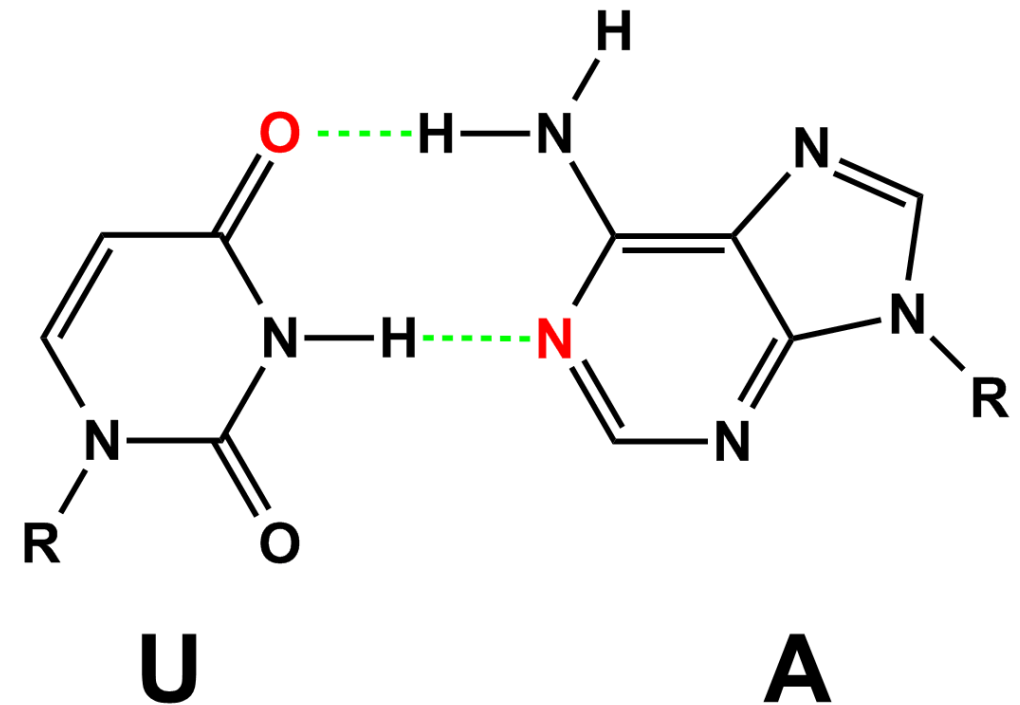
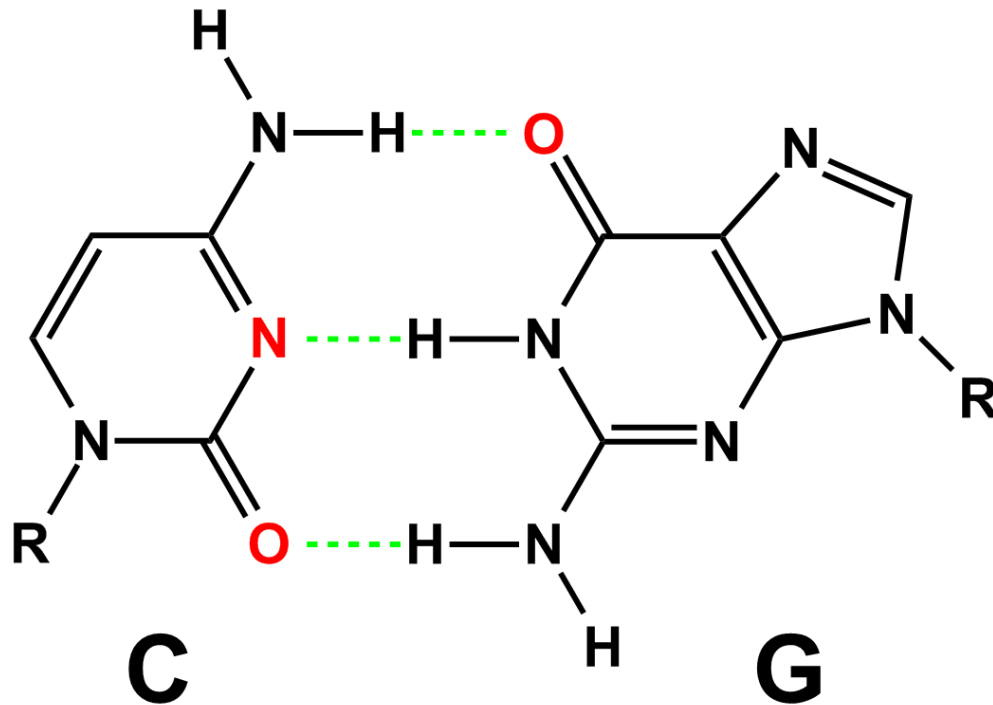
Amarelo – bases nitrogenadas

Laranja – átomos de fosfato

Verde - riboses e os oxigênios dos fosfatos

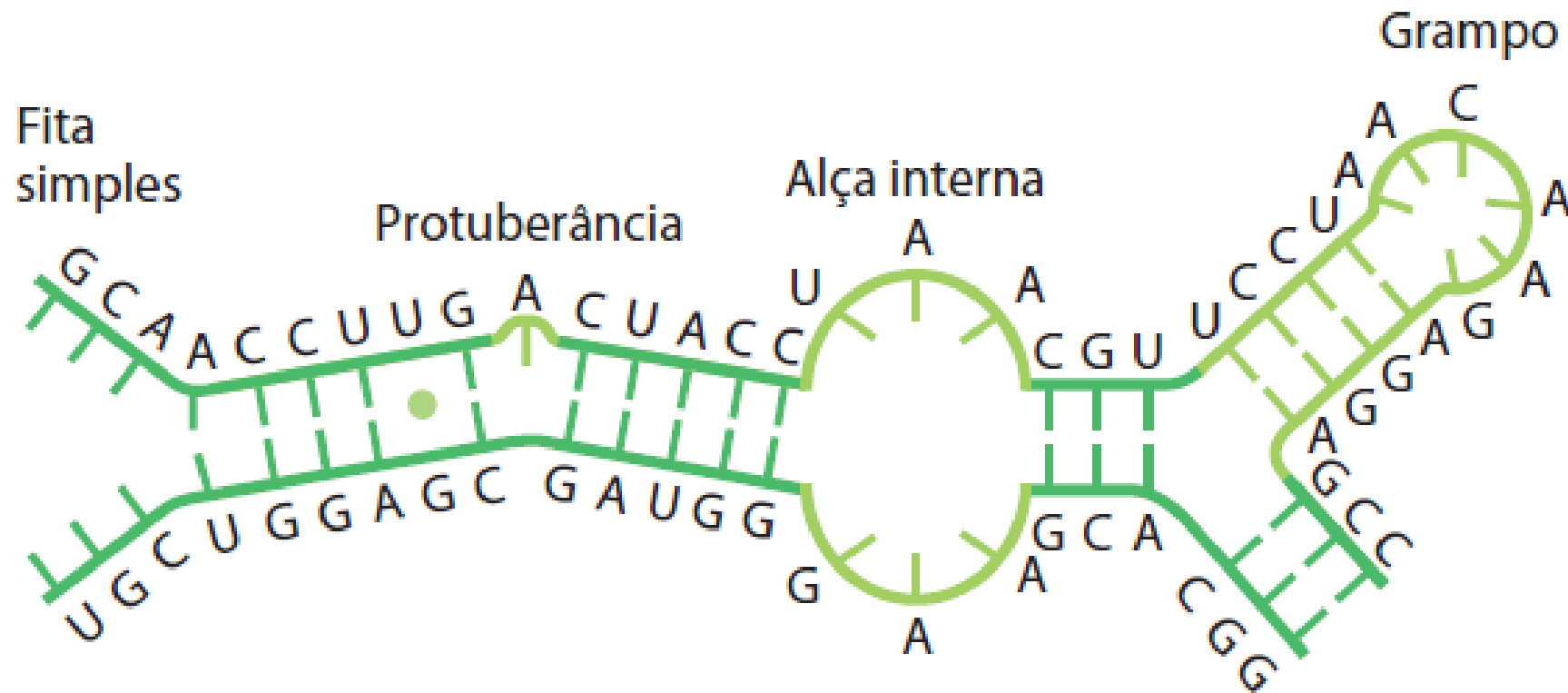
Muitos RNAs têm estruturas tridimensionais mais complexas

- RNA - pareamento



Muitos RNAs têm estruturas tridimensionais mais complexas

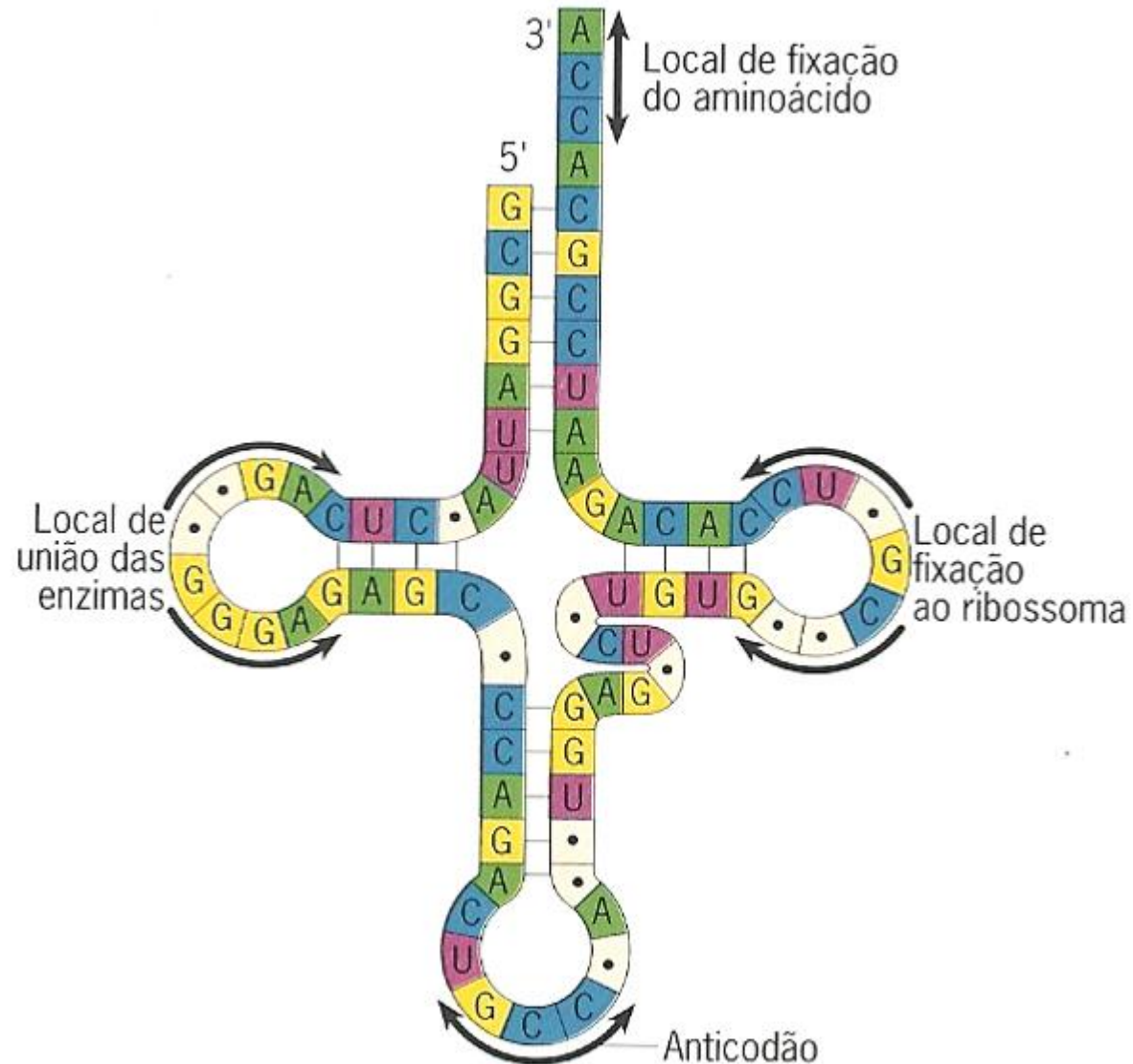
- O RNA pode fazer pareamento de bases com regiões complementares de RNA ou DNA → formando estruturas secundárias



Muitos RNAs têm estruturas tridimensionais mais complexas

- Estruturas secundárias

tRNA



Outras funções dos nucleotídeos

Carreadores de energia

Componentes de cofatores enzimáticos

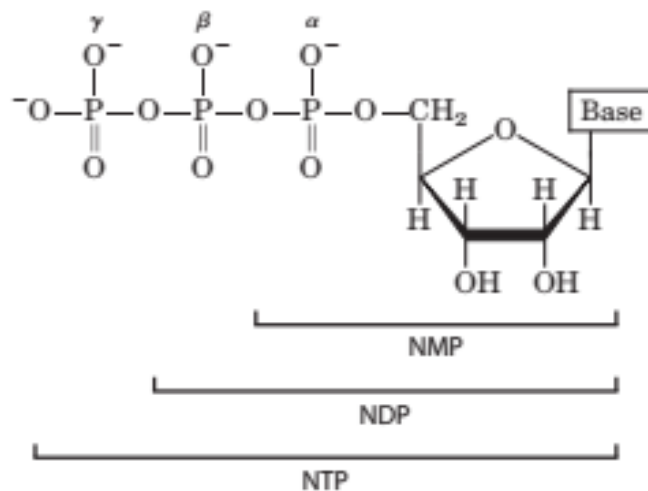
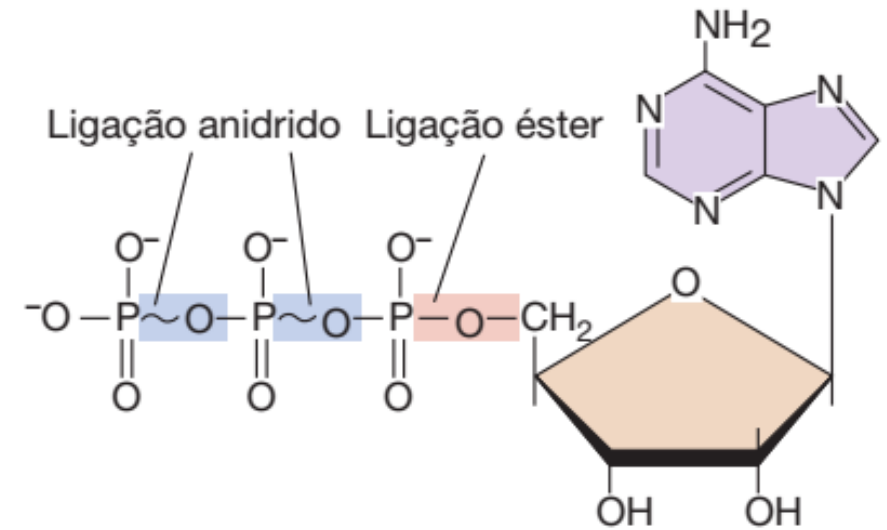
Mensageiros químicos

Outras funções dos nucleotídeos

Carreadores de energia

A hidrólise de nucleotídeos trifosfatos produz a energia química para direcionar muitas reações

A adenosina 5'-trifosfato, ATP, é o mais amplamente utilizado



Abreviaturas dos ribonucleosídeos 5'-fosfato			
Base	Mono-	Di-	Tri-
Adenina	AMP	ADP	ATP
Guanina	GMP	GDP	GTP
Citosina	CMP	CDP	CTP
Uracila	UMP	UDP	UTP

Abreviaturas dos desoxirribonucleosídeos 5'-fosfato			
Base	Mono-	Di-	Tri-
Adenina	dAMP	dADP	dATP
Guanina	dGMP	dGDP	dGTP
Citosina	dCMP	dCDP	dCTP
Timina	dTMP	dTDP	dTTP

Outras funções dos nucleotídeos

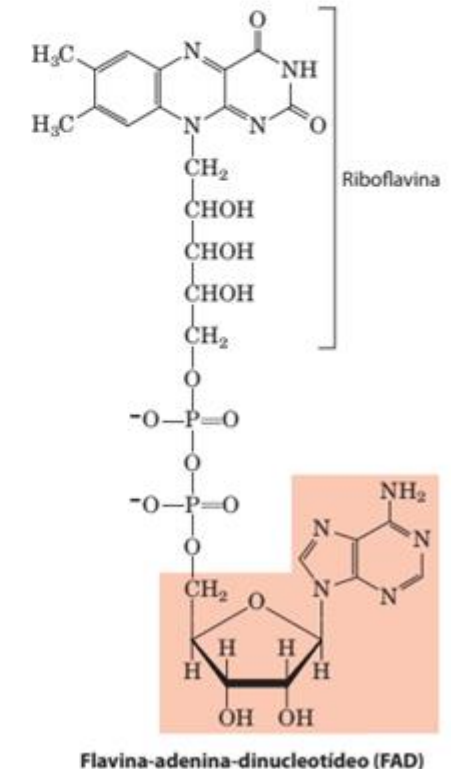
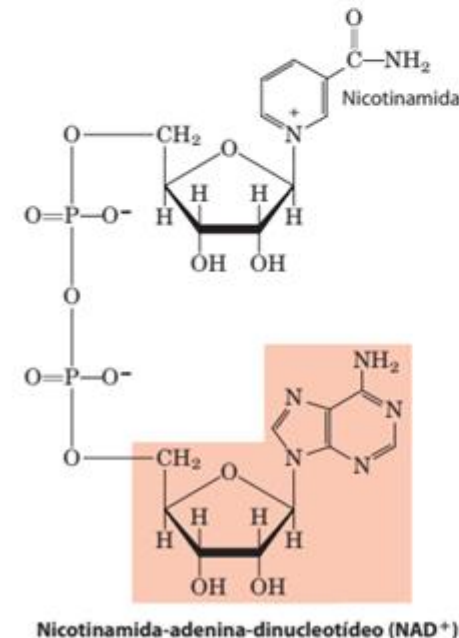
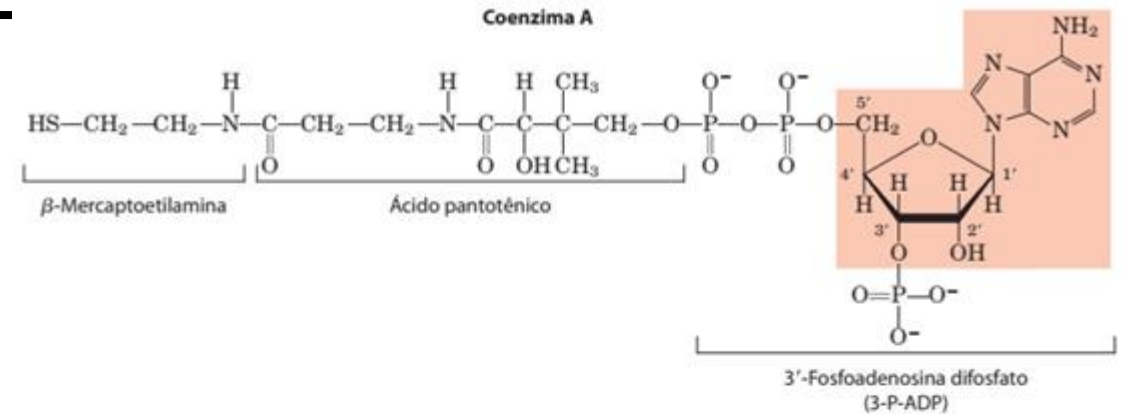
Cofatores enzimáticos

Uma série de cofatores enzimáticos que serve a uma ampla gama de funções químicas inclui a **adenosina** como parte de suas estruturas:

Coenzima A

NAD⁺

FAD

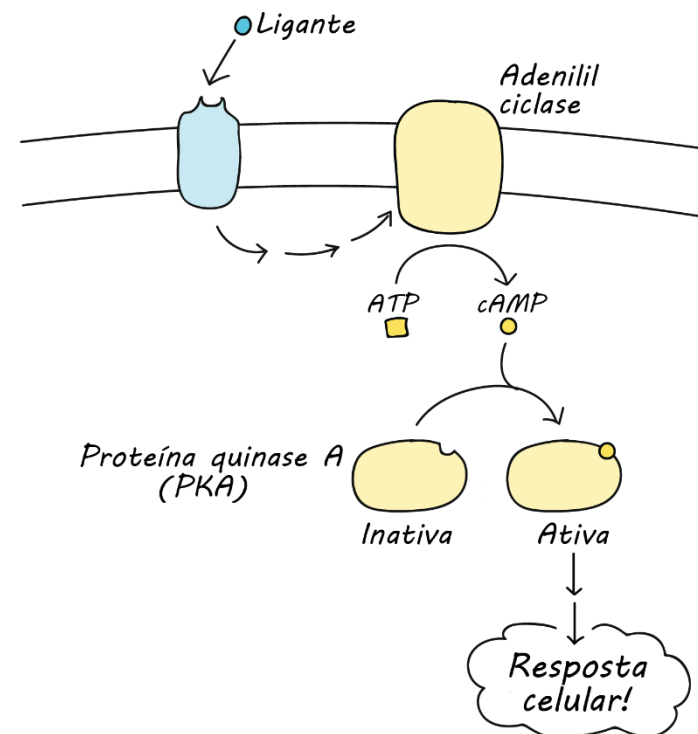
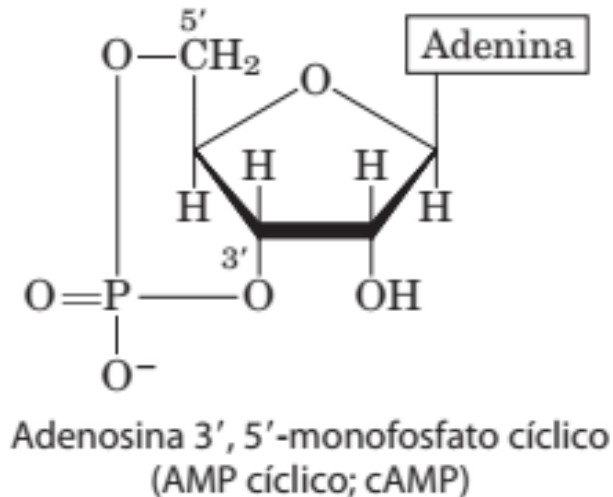


Outras funções dos nucleotídeos

Molécula reguladora

Atuam como mensageiros secundários de sinais extracelulares

Mais comum: **adenosina 3',5'-monofosfato cíclico (AMP cíclico, ou cAMP)**



Revisão

O que estabiliza a estrutura da dupla hélice de DNA?

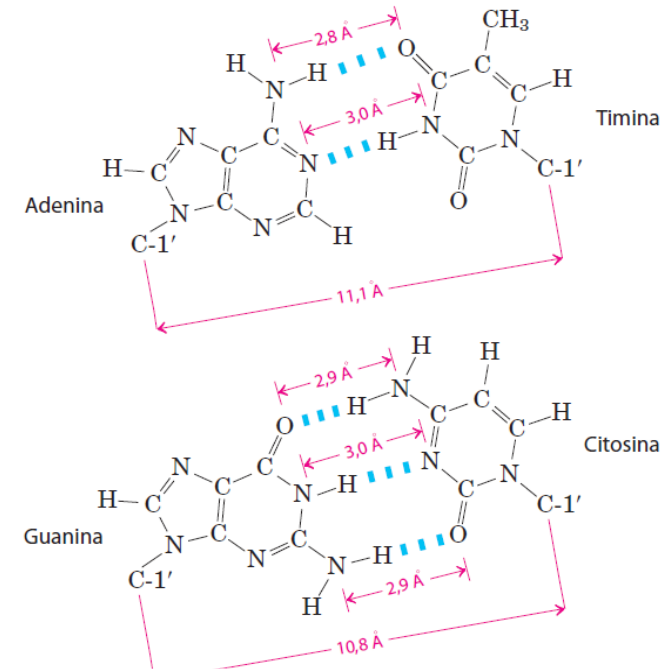
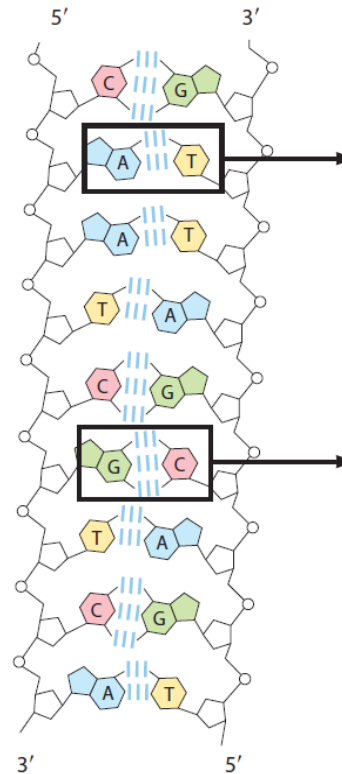
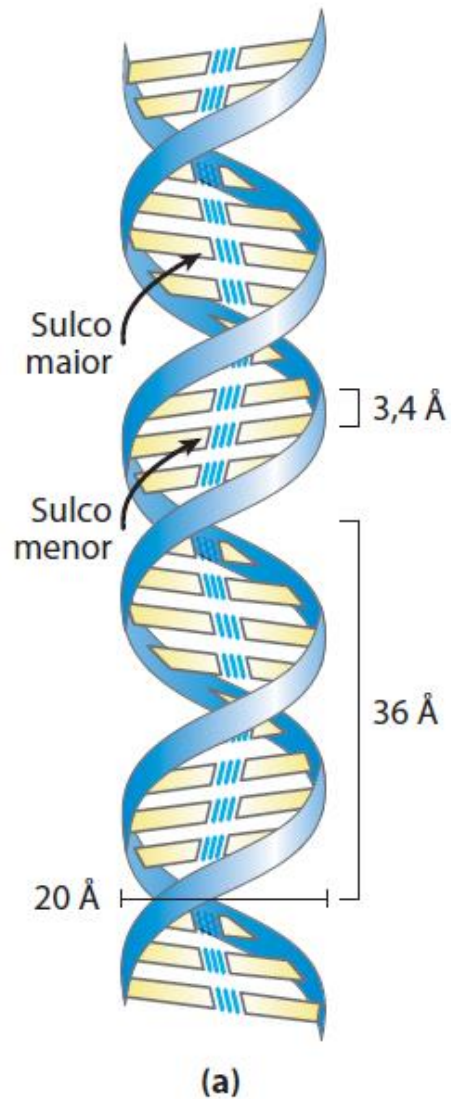
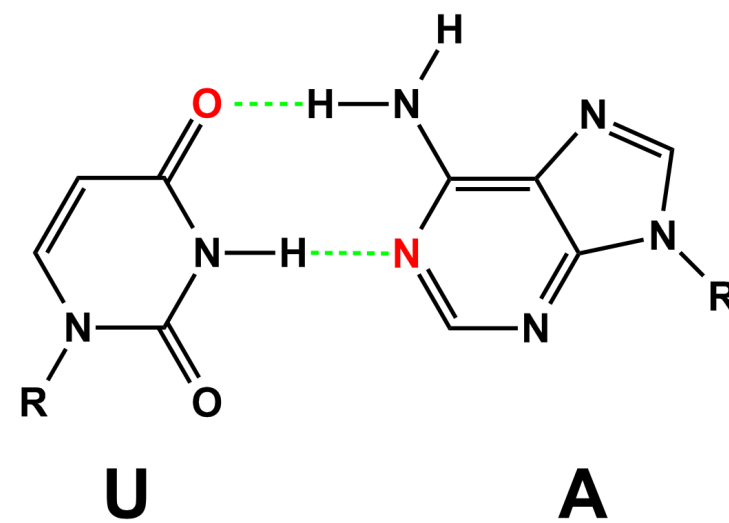
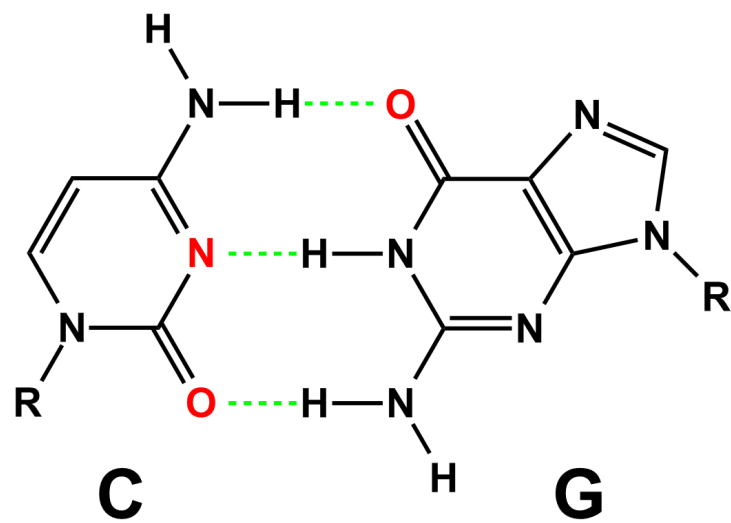
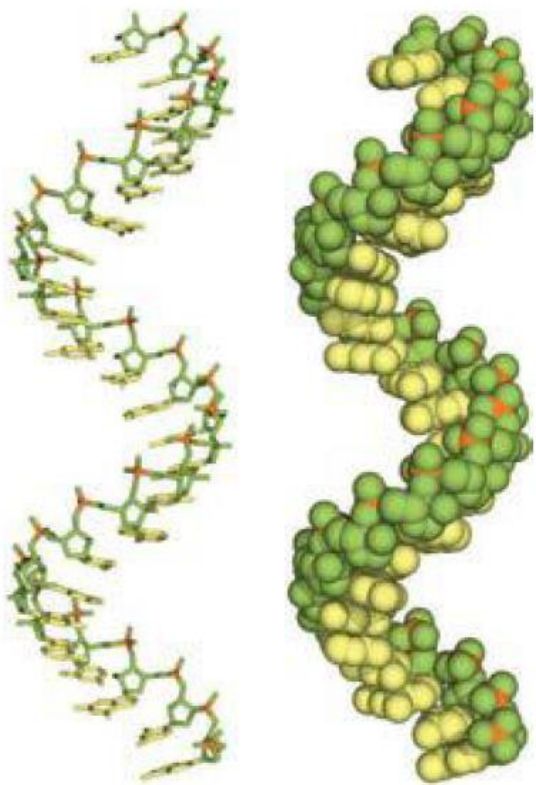


FIGURA 8-11 Padrões de ligações bases definido por Watson e Crick. as ligações de hidrogênio estão repre:

Revisão



Revisão

O RNA pode fazer pareamento de bases com regiões complementares de RNA ou DNA?

