



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

Replicação de DNA

Profa. Leila Priscila Peters

Rio Branco

Sumário

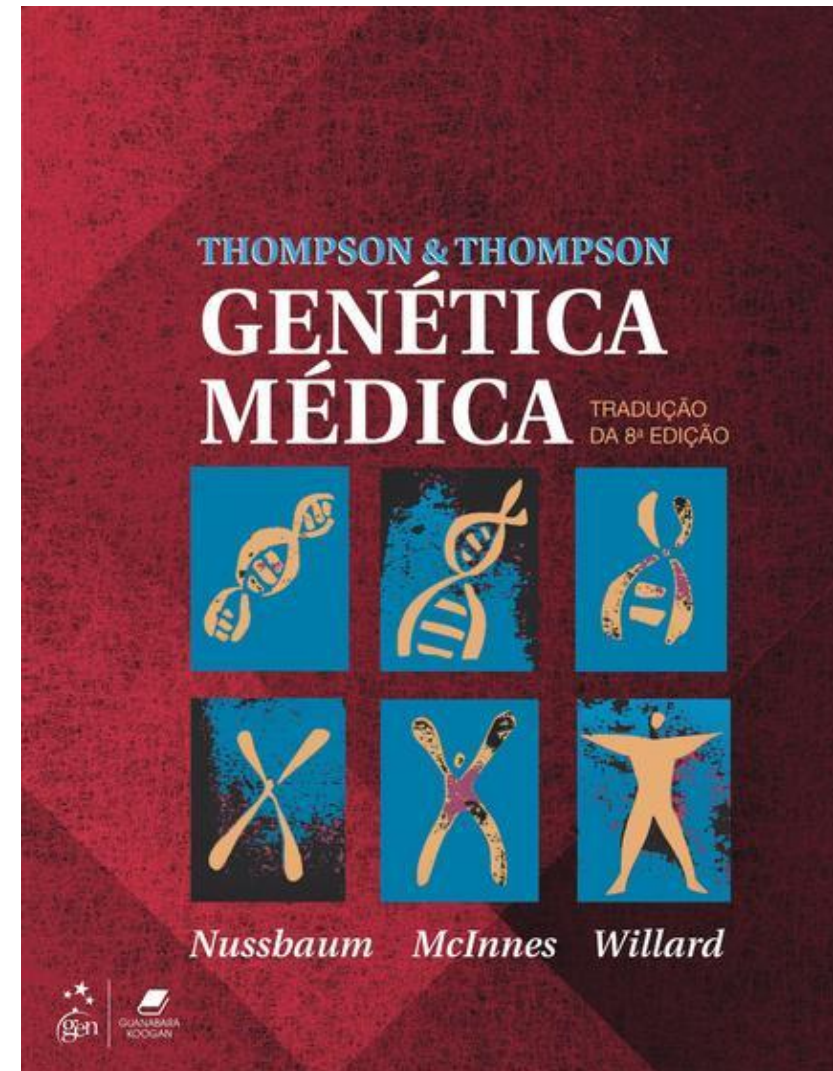
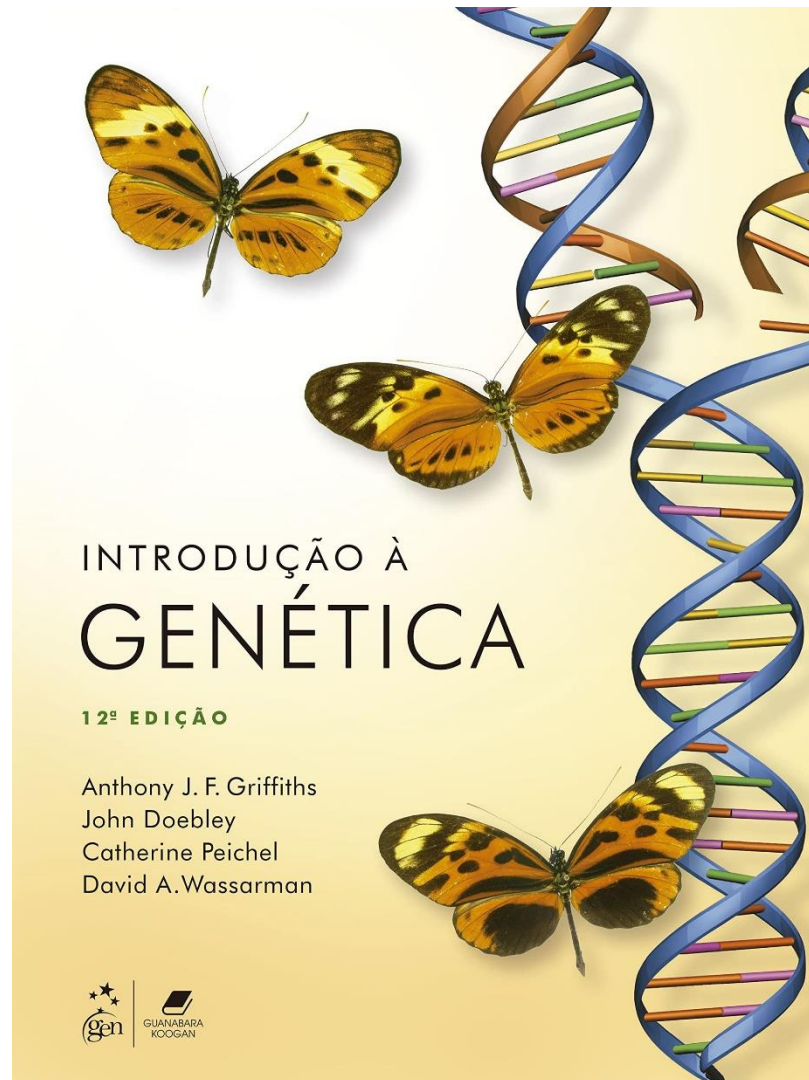
➤ Organização do DNA

➤ Replicação do DNA

Bactérias

Eucariontes

Livros



Genética

Genética (do grego *génesis*, "origens") é a ciência que envolve o estudo científico dos genes, da variação genética dos organismos e da hereditariedade.

Genética médica

Um objetivo primário da genética médica é identificar variantes de sequência de DNA que influenciam traços biomédicos, particularmente aqueles relacionados com o início e progressão da doença.

Organização do DNA

❖ Números de moléculas de DNA varia em diferentes espécies;

Seres humanos = 46 moléculas



2 metros de DNA/célula

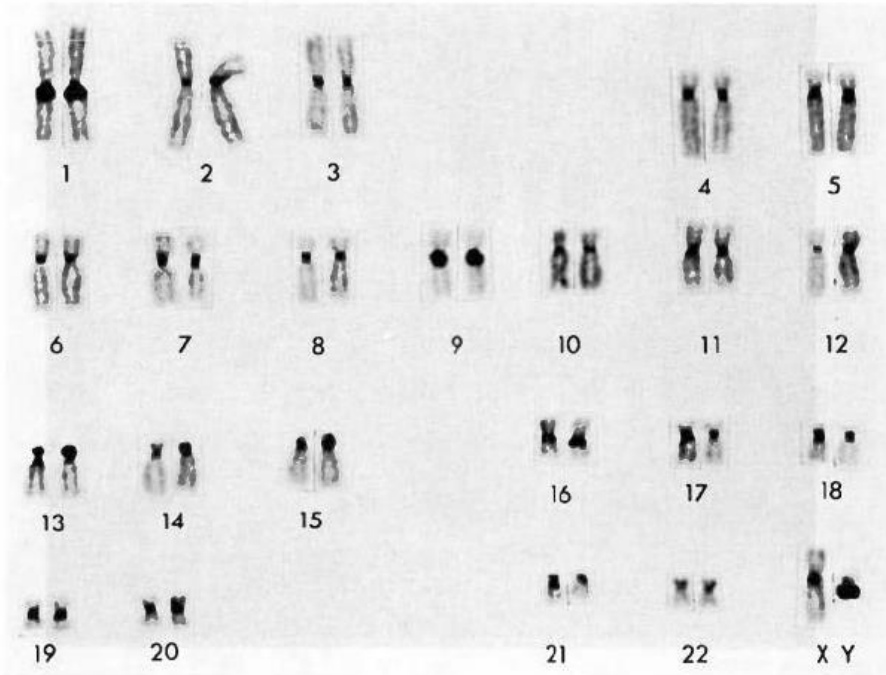
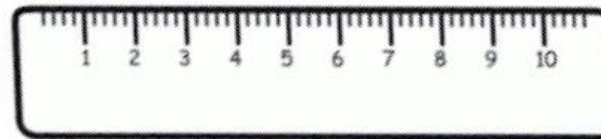
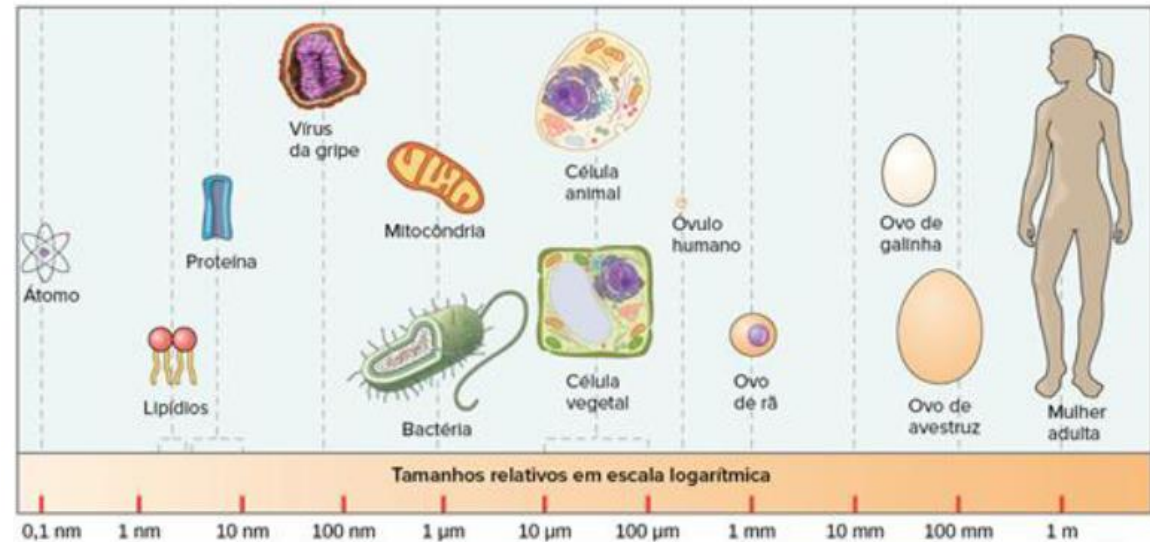


Fig. 1. The human karyotype: C-banding (courtesy of Dr. F. RUDDLE).



1 cm = 10 mm

1 mm/10 = 100 µm

Como os 2 metros de DNA cabem dentro da célula?

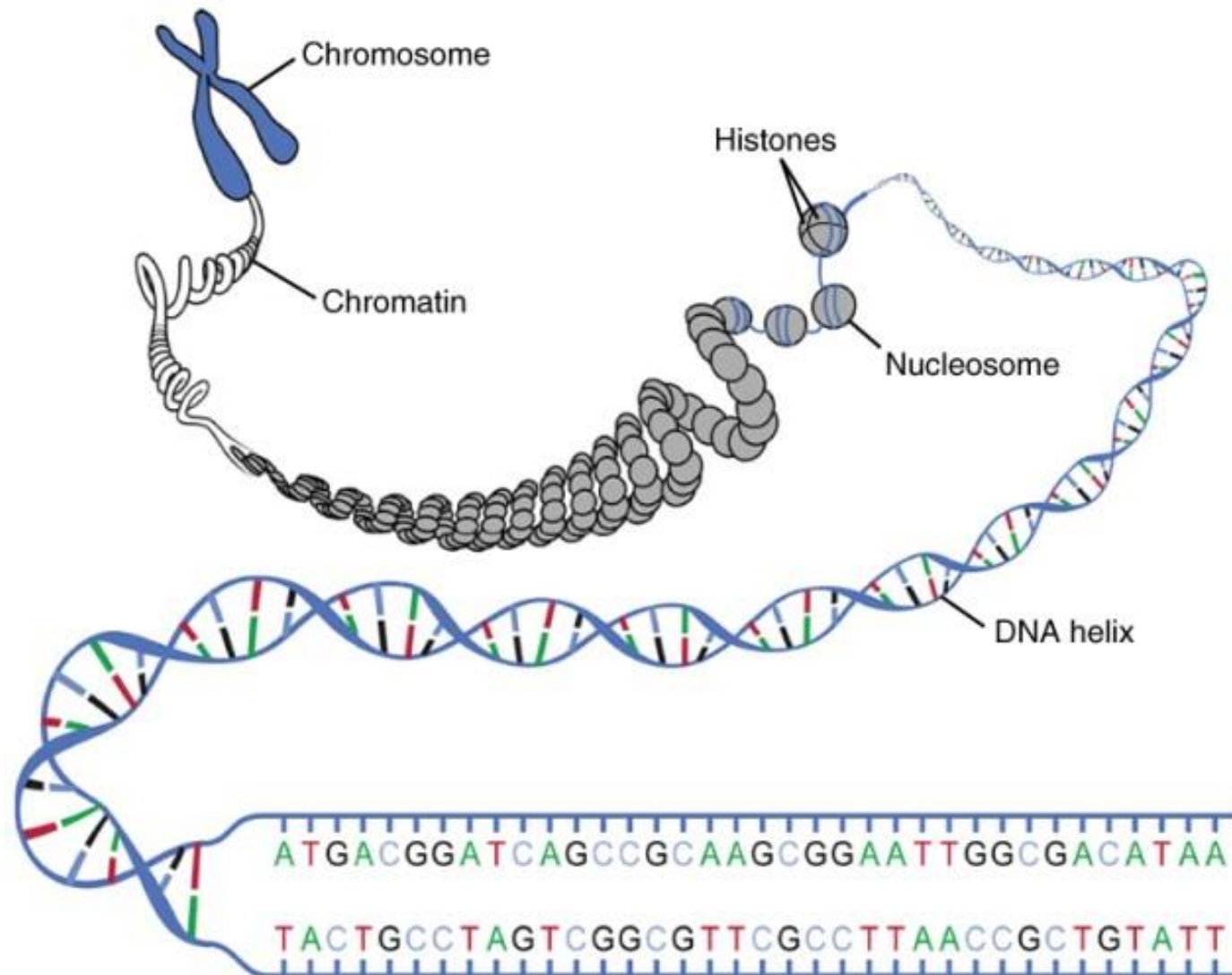
Organização do DNA

❖ Organização do DNA dentro das células

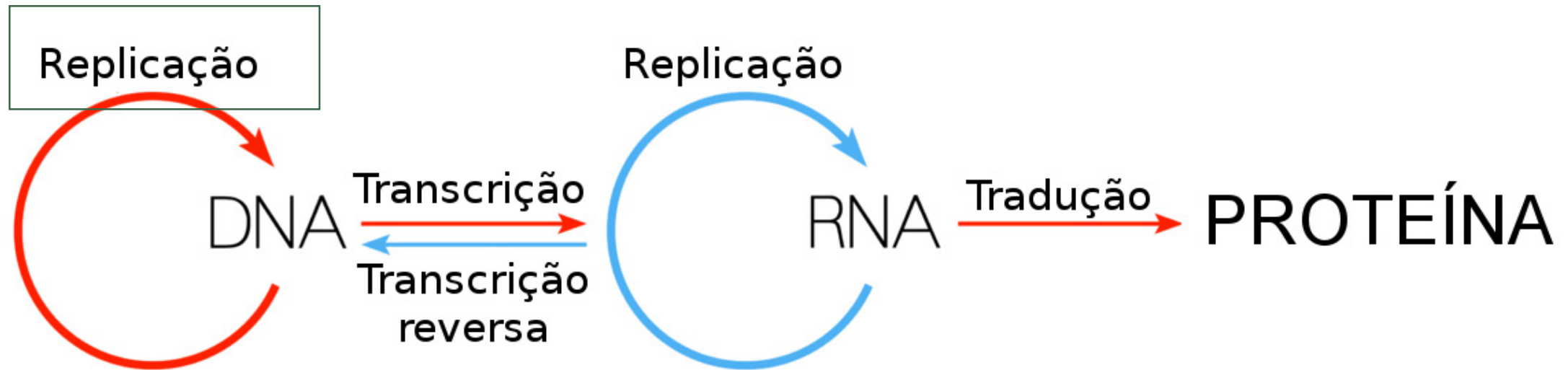


Organização do DNA

❖ Organização do DNA dentro das células



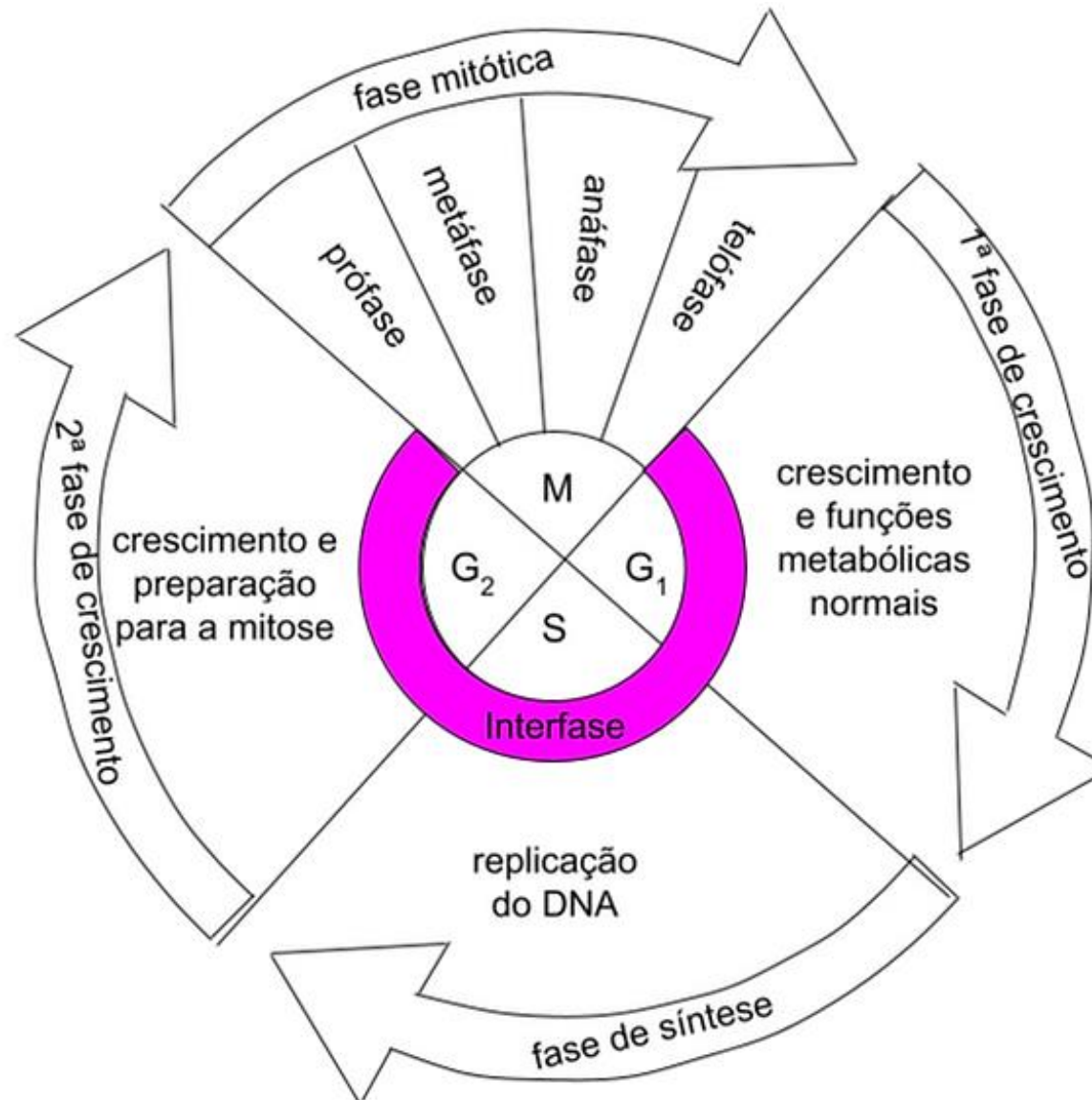
Dogma central da biologia



Ocorre a síntese de duas hélices idênticas a original

Replicação do DNA

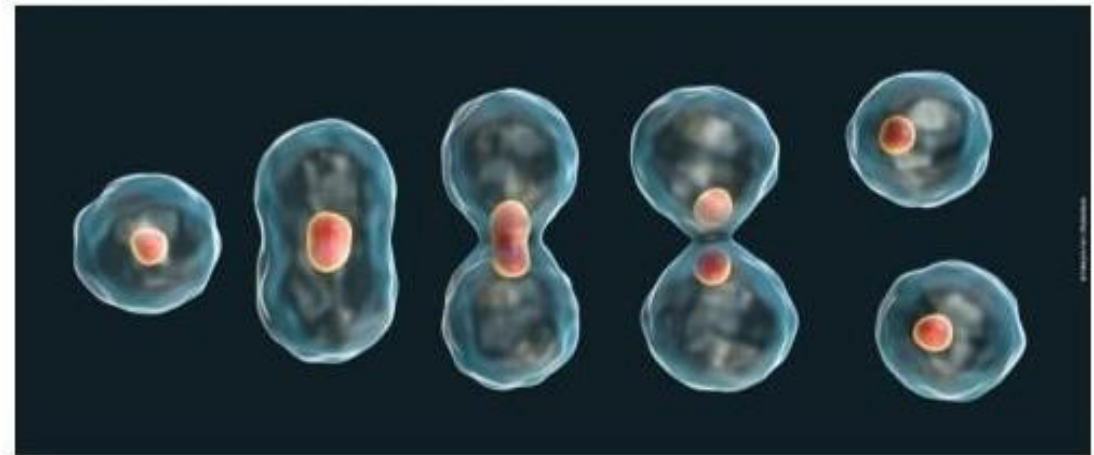
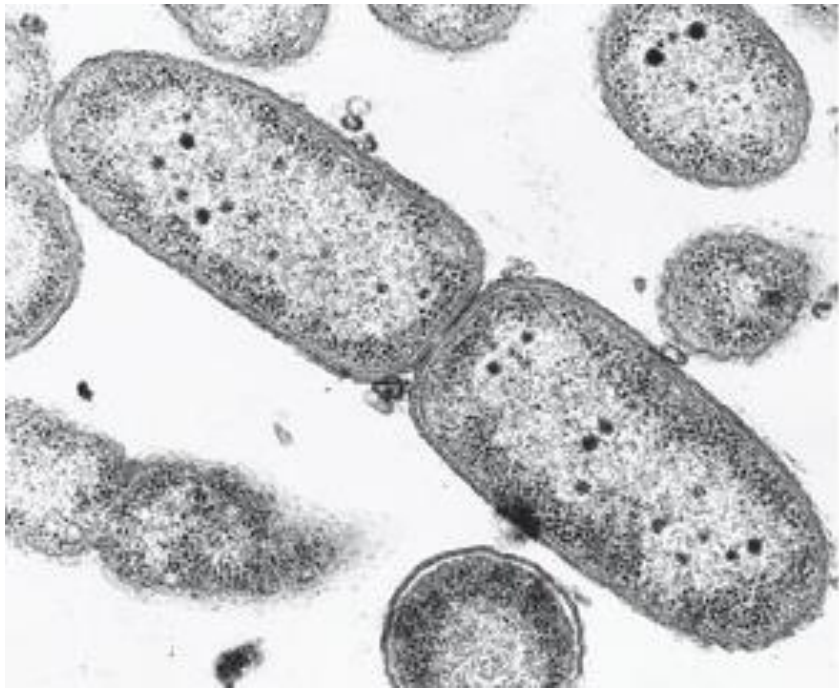
❖ Quando ocorre?



Replicação do DNA

❖ A replicação é um processo fidedigno

→ Em *Escherichia coli* a fidelidade é da ordem de $1/10^6$



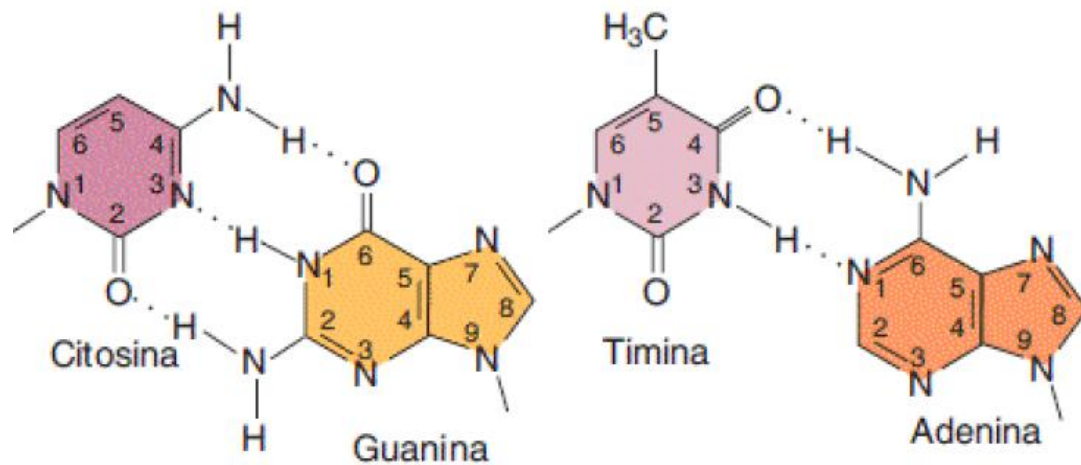
Replicação do DNA

❖ Quais são os fatores que contribuem para a fidelidade da replicação?

A geometria dos pares de bases

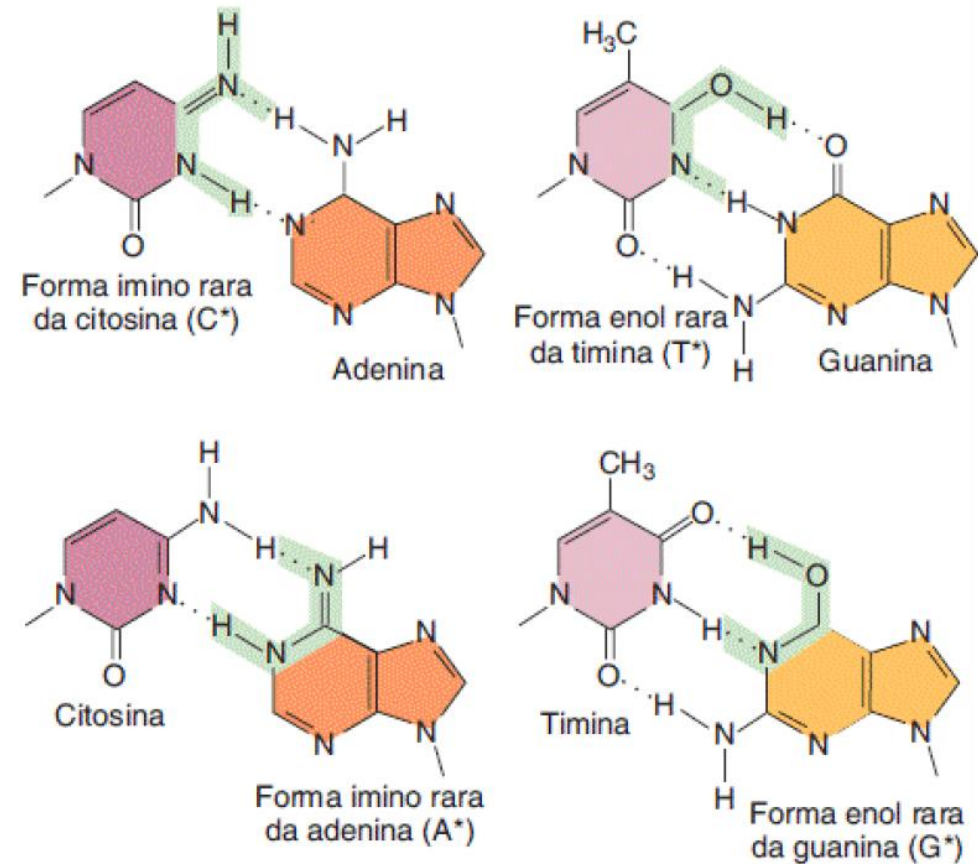
Pares corretos

A. Pareamento de bases normal



Pares incorretos

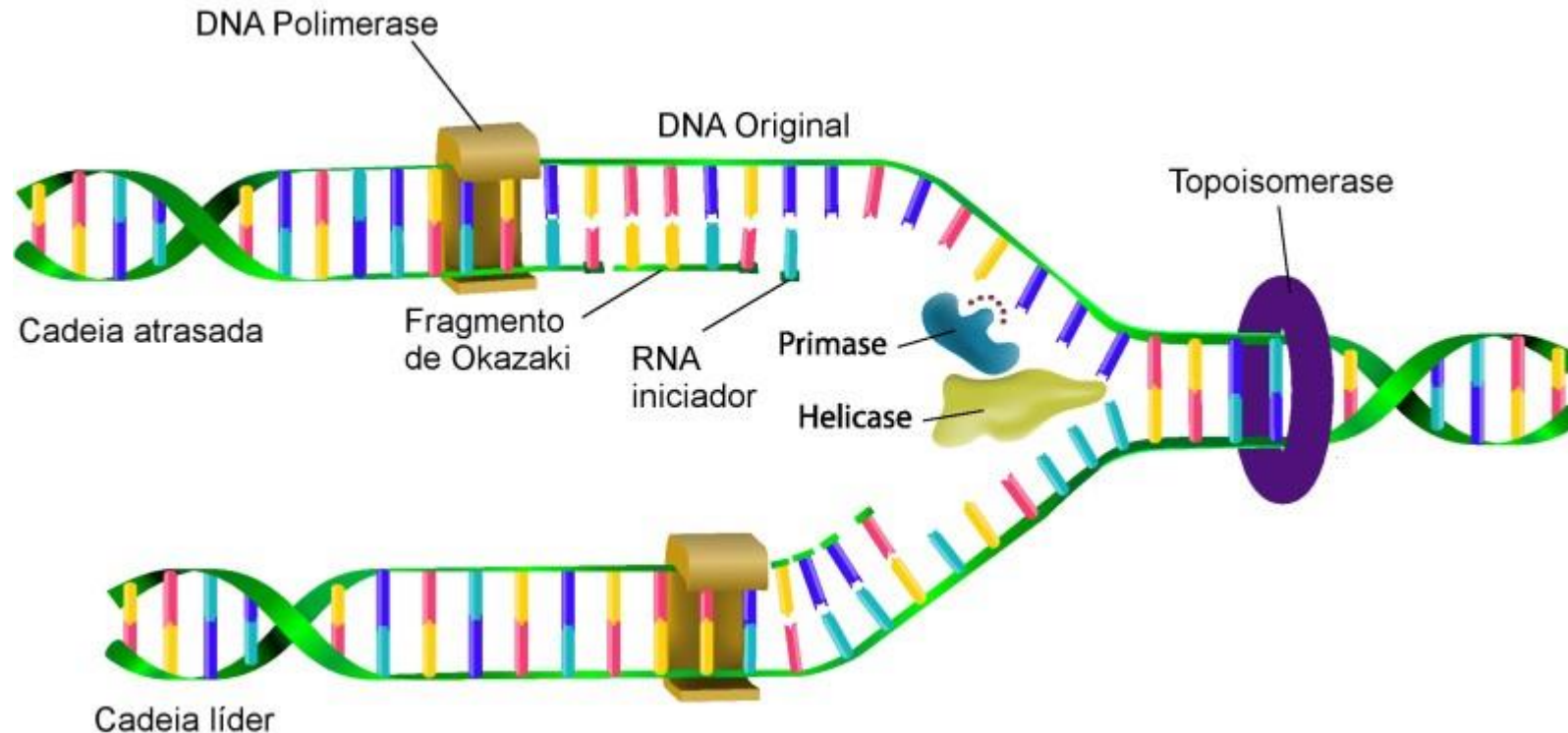
B. Bases incorretamente pareadas



Replicação do DNA

❖ Quais são os fatores que contribuem para a fidelidade da replicação?

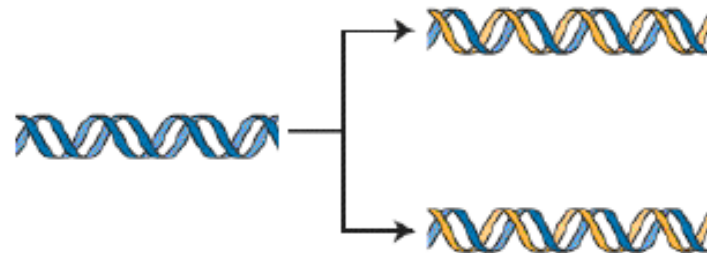
→ Atividade de editoração das enzimas DNA polimerases



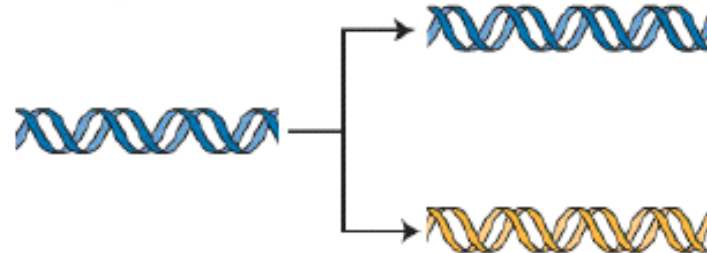
Modelos para a replicação de DNA

Três modelos alternativos para a replicação do DNA

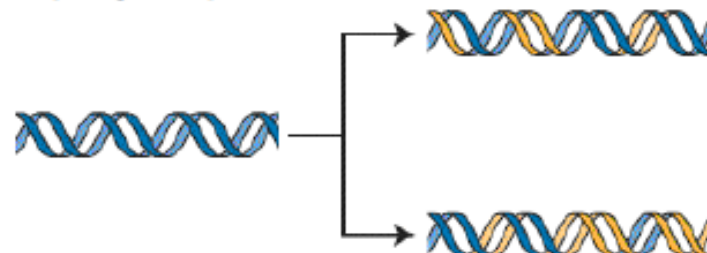
Replicação
semiconservativa



Replicação conservativa



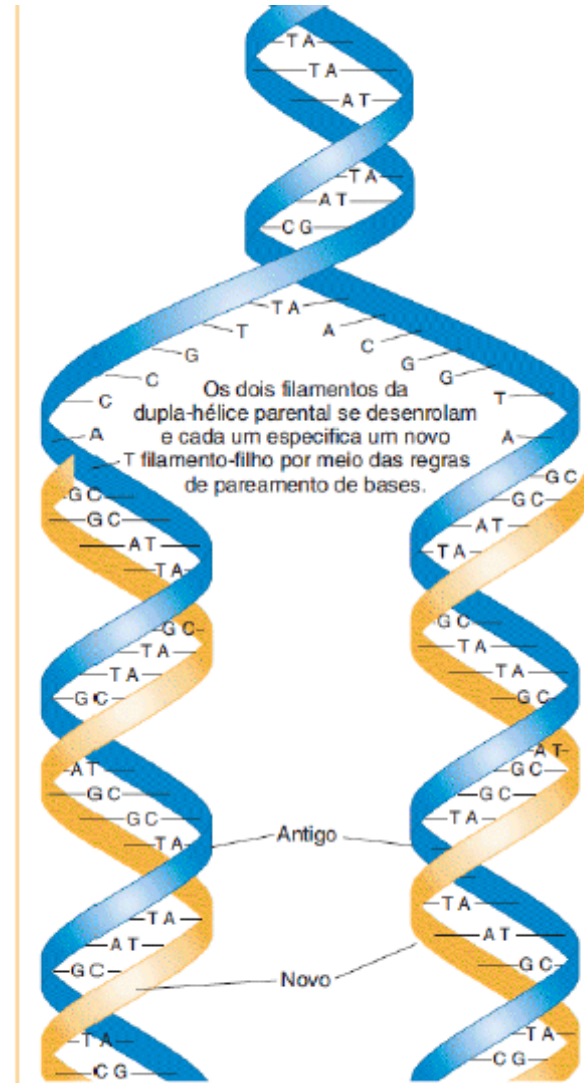
Replicação dispersiva



Replicação semiconservativa

❖ Cada uma das novas hélices conserva uma das fitas originais

Molécula parental (azul) – fita original
Molécula filha (amarela) – fita nova

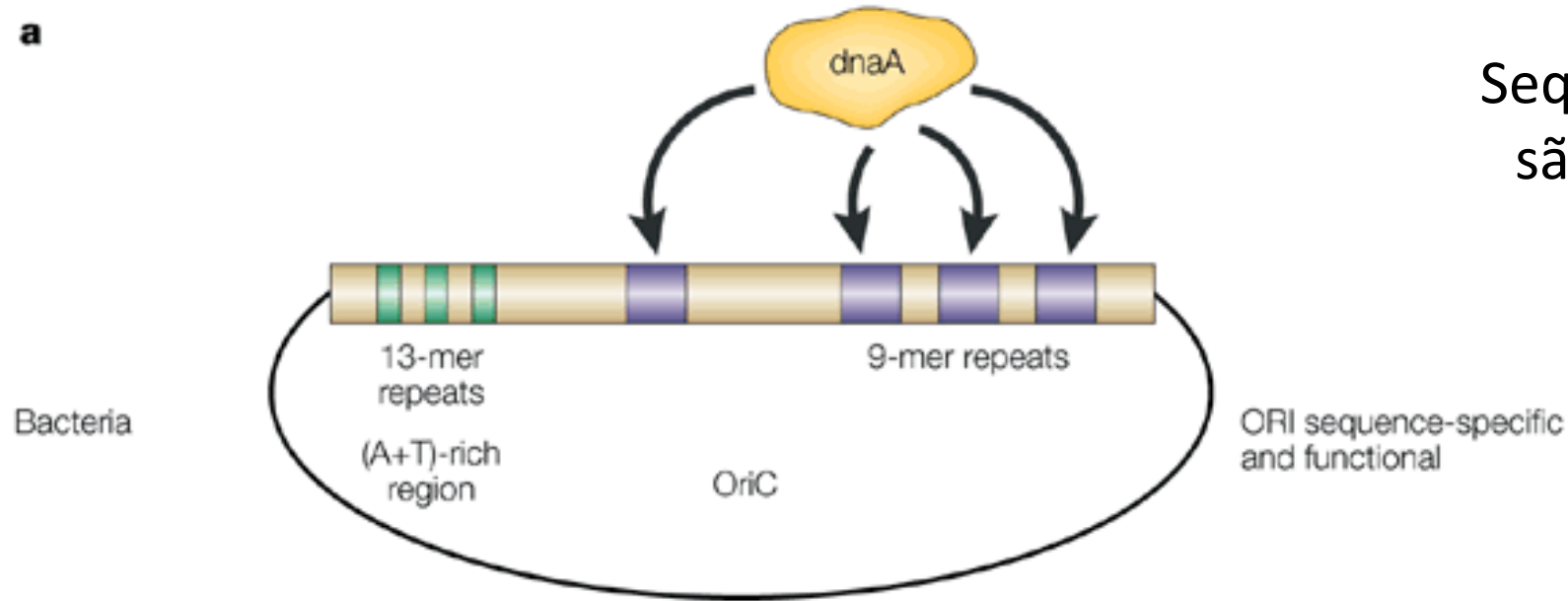


Replicação em bactérias

❖ Abertura da dupla hélice de DNA circular

→ Ocorre no local → origem de replicação - OriC

a



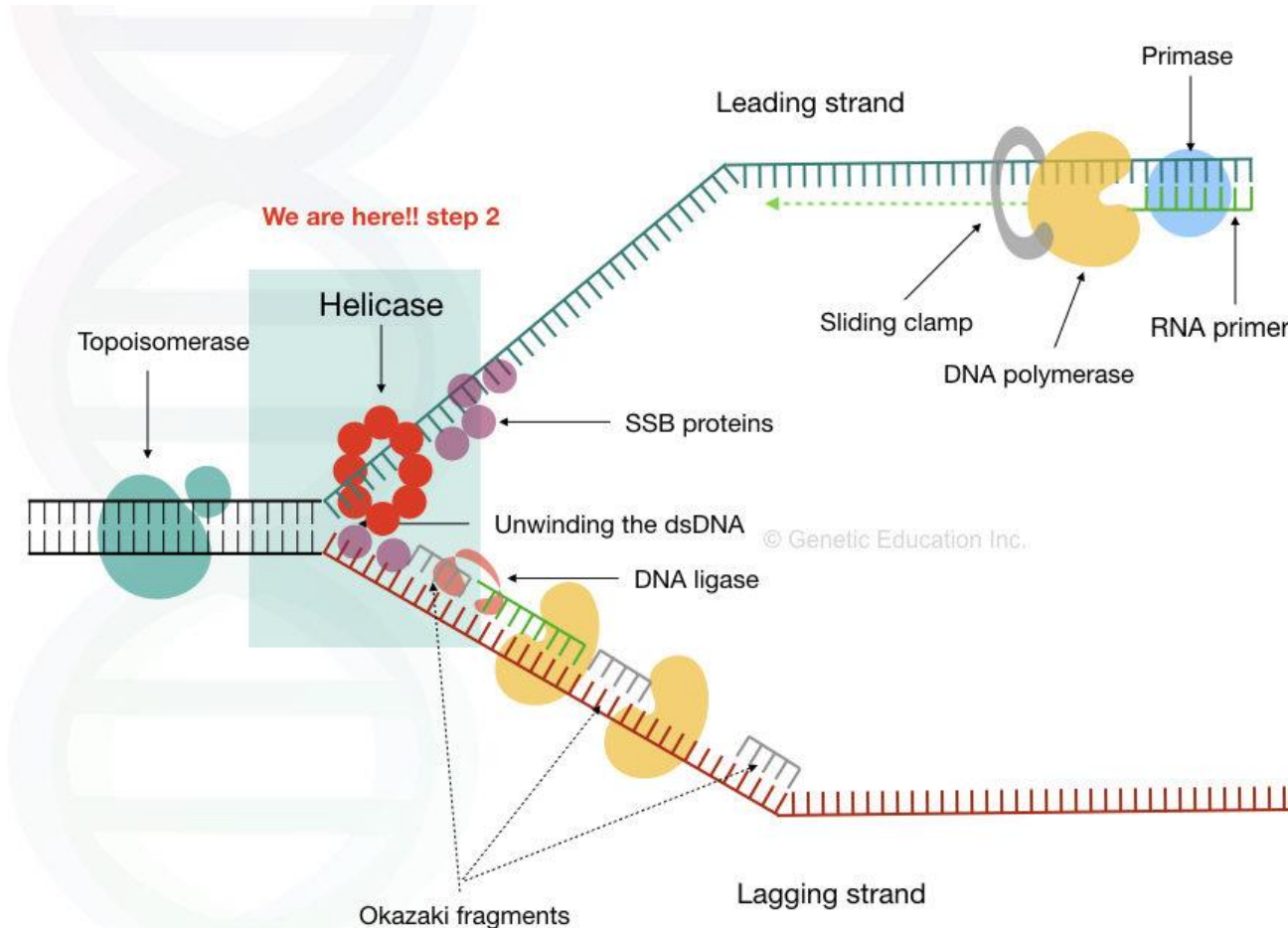
Sequências no DNA específicas que são reconhecidas pelas proteínas DnaA

Desestabiliza o DNA

Replicação em bactérias

❖ Abertura da dupla hélice de DNA

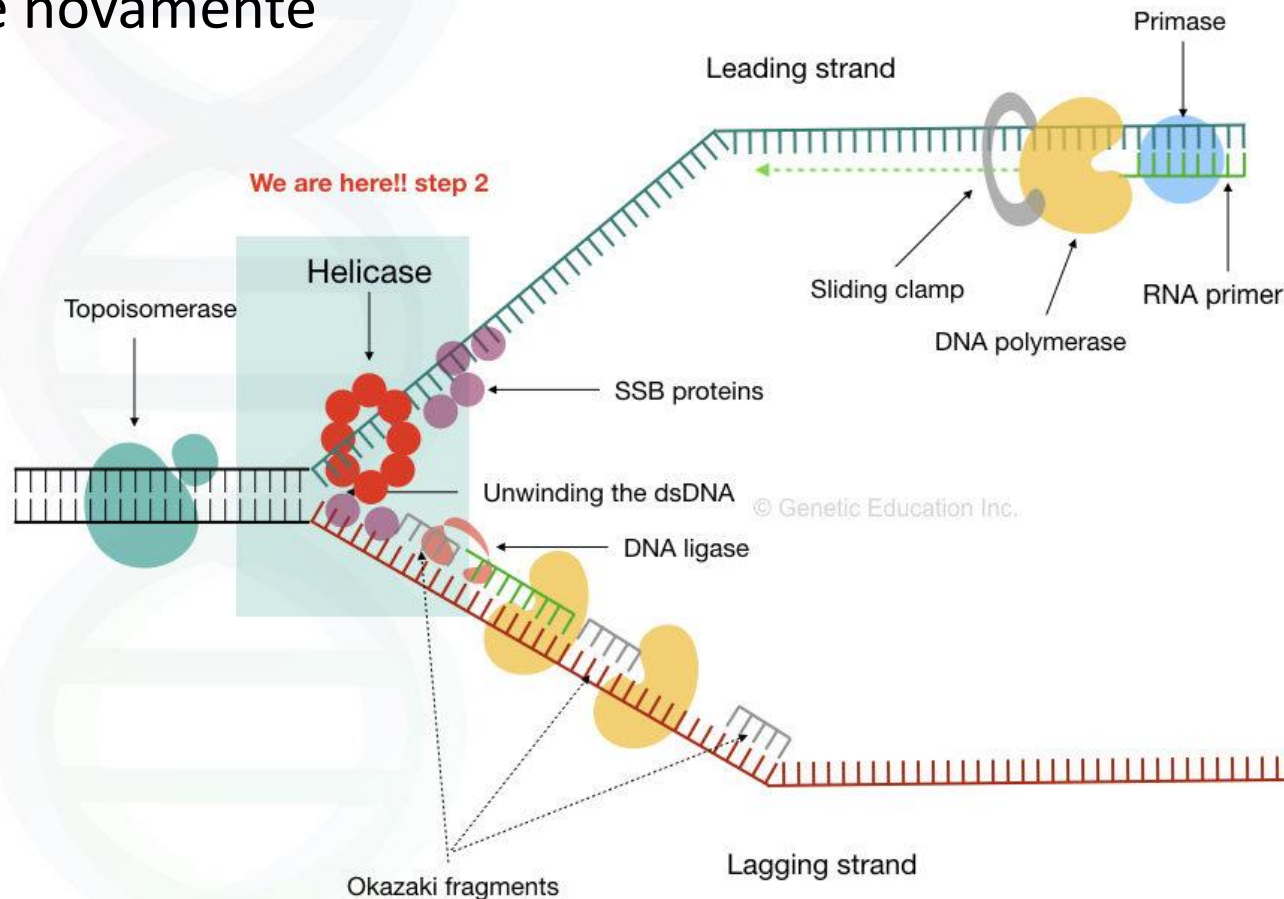
→ Helicase → abre a dupla hélice – rompem as ligações de hidrogênio



Replicação em bactérias

❖ Abertura da dupla hélice de DNA

Proteínas SSB → se ligam ao DNA de fita simples e evitam que a duplex se forme novamente



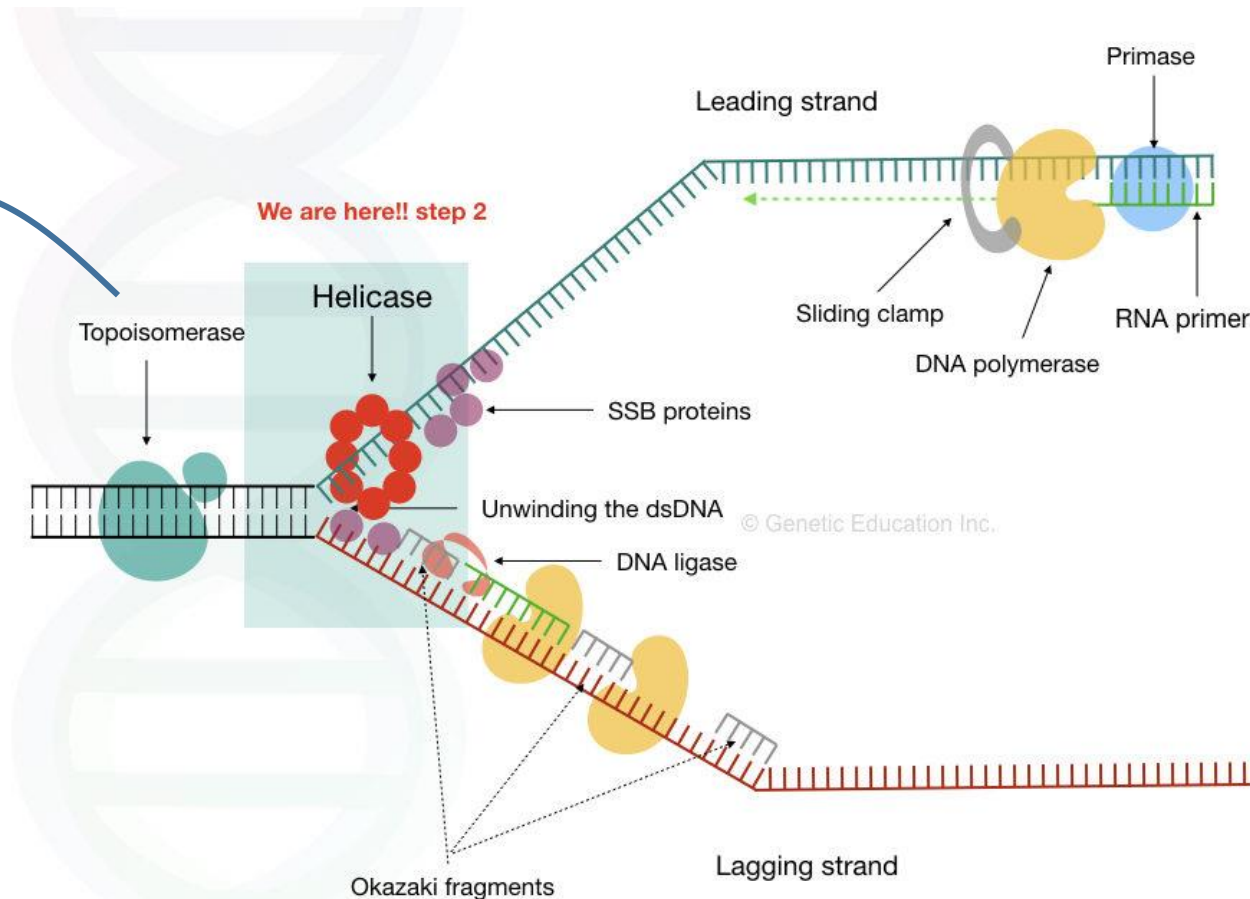
(Single Strand DNA Binding (SSB) - Proteínas ligantes a DNA de cadeia simples)

Replicação em bactérias

❖ Abertura da dupla hélice de DNA

→ Topoisomerase → evita o enrolamento da dupla hélice

Exemplo: girase
Relaxa o DNA



Replicação em bactérias

❖ Abertura da dupla hélice de DNA

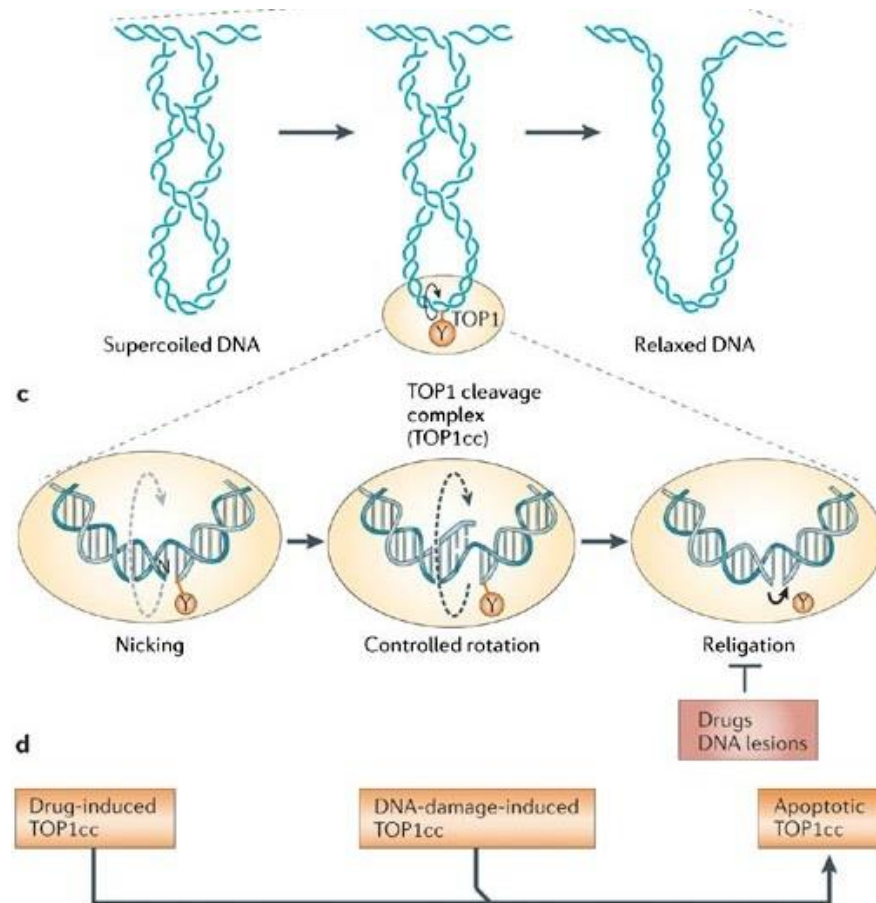
→ Topoisomerase → evita o enrolamento da dupla hélice



Replicação em bactérias

❖ Abertura da dupla hélice de DNA

→ Topoisomerase → evita o enrolamento da dupla hélice



Quimioterápicos atuam como inibidores de topoisomerasas



Replicação em bactérias

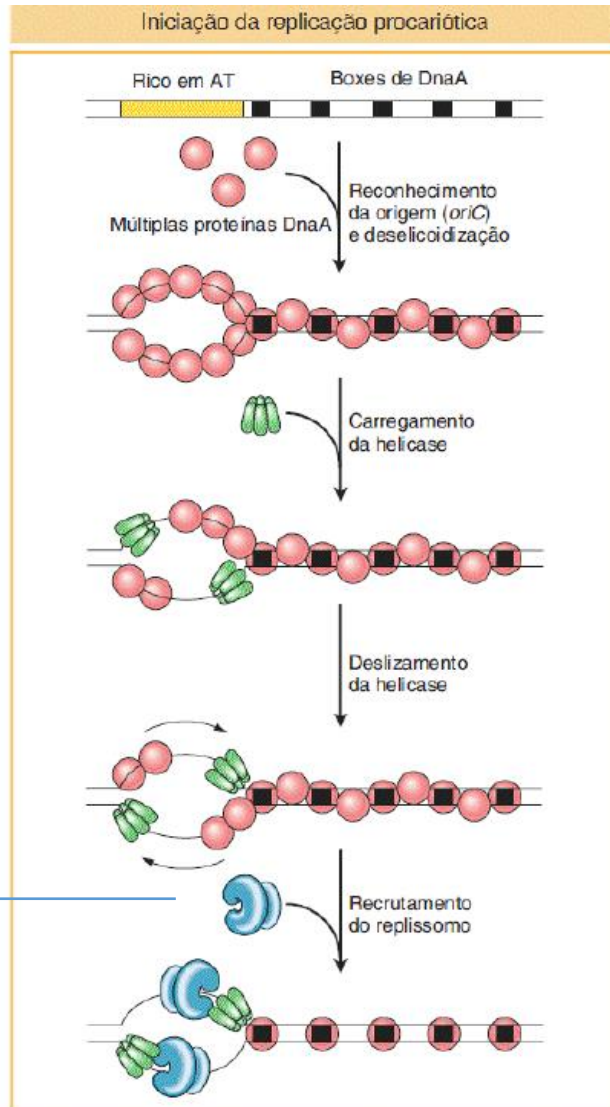
❖ Abertura da dupla hélice de DNA

Conceito chave:

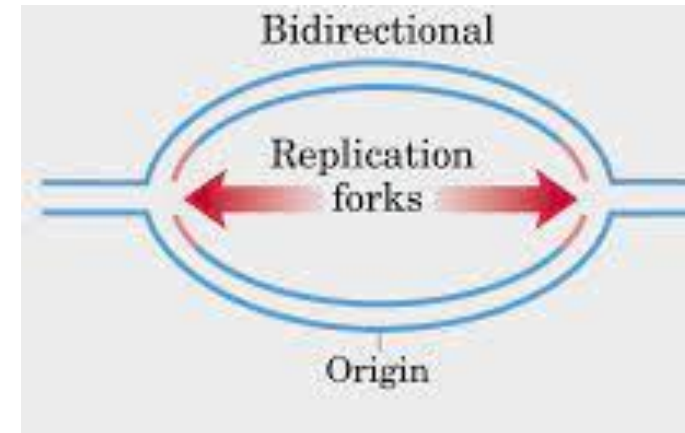
Helicases, topoisomerasas e proteínas de ligação de fita simples geram e mantêm o DNA de fita simples que é usado como molde para a replicação do DNA.

Replicação em bactérias

❖ Montagem do replissomo: iniciação da replicação



A replicação avança em ambas as direções

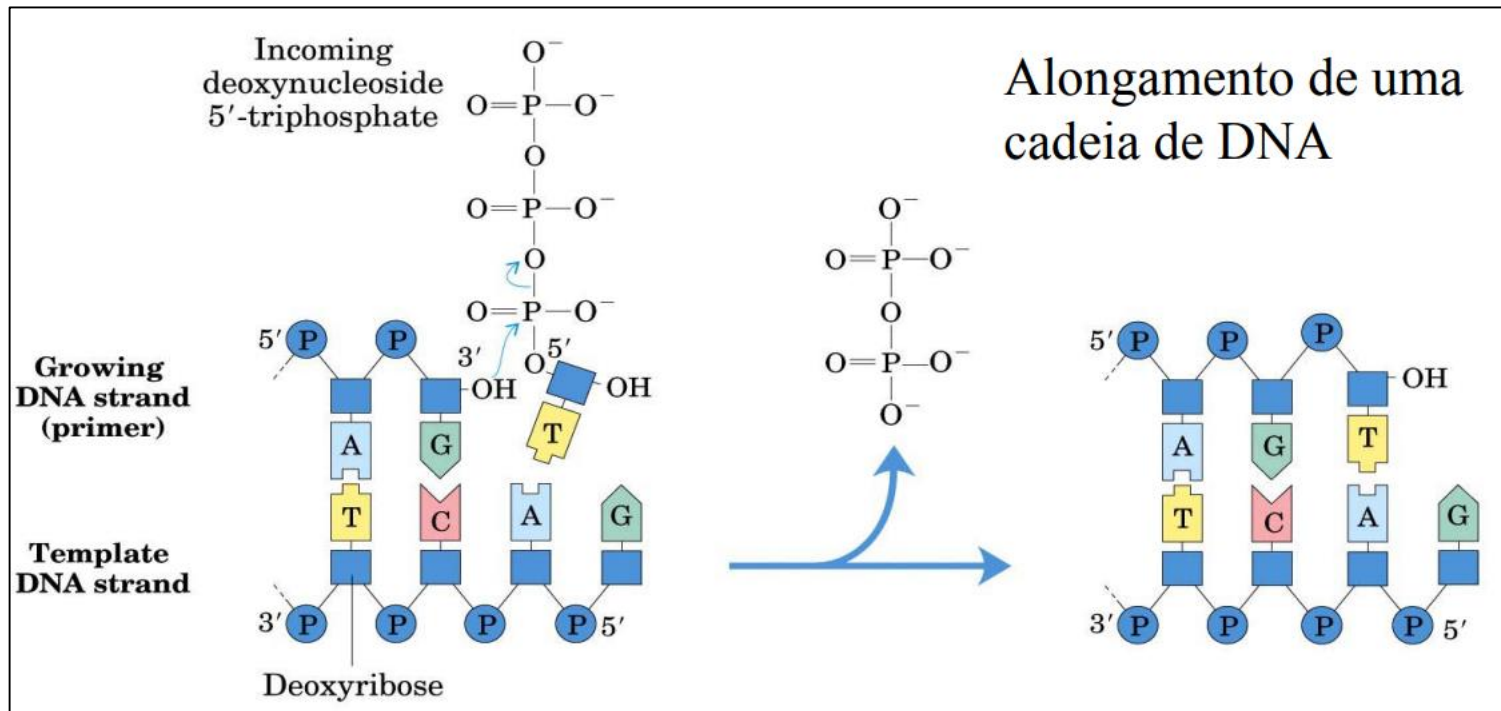


DNA Polimerase
III e grampo
deslizante

Replicação em bactérias

❖ As DNA polimerases catalisam o alongamento da cadeia

DNA pol III adiciona desoxirribonucleotídeos à extremidade 3' OH

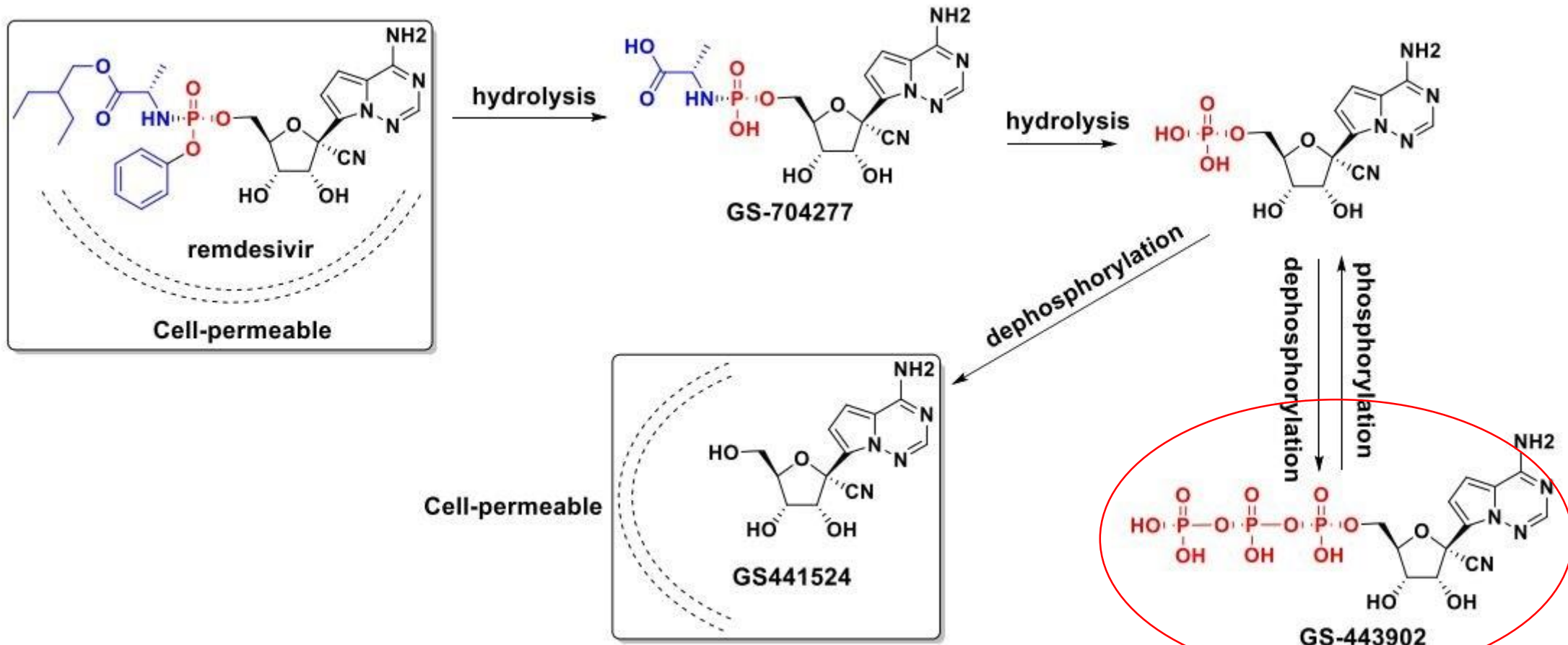


A ligação fosfodiéster ocorre quando a hidroxila do carbono 3' faz um ataque nucleofílico ao fosfato do nucleotídeo que será adicionado.

Síntese - 5' → 3'
Leitura - 3' → 5'

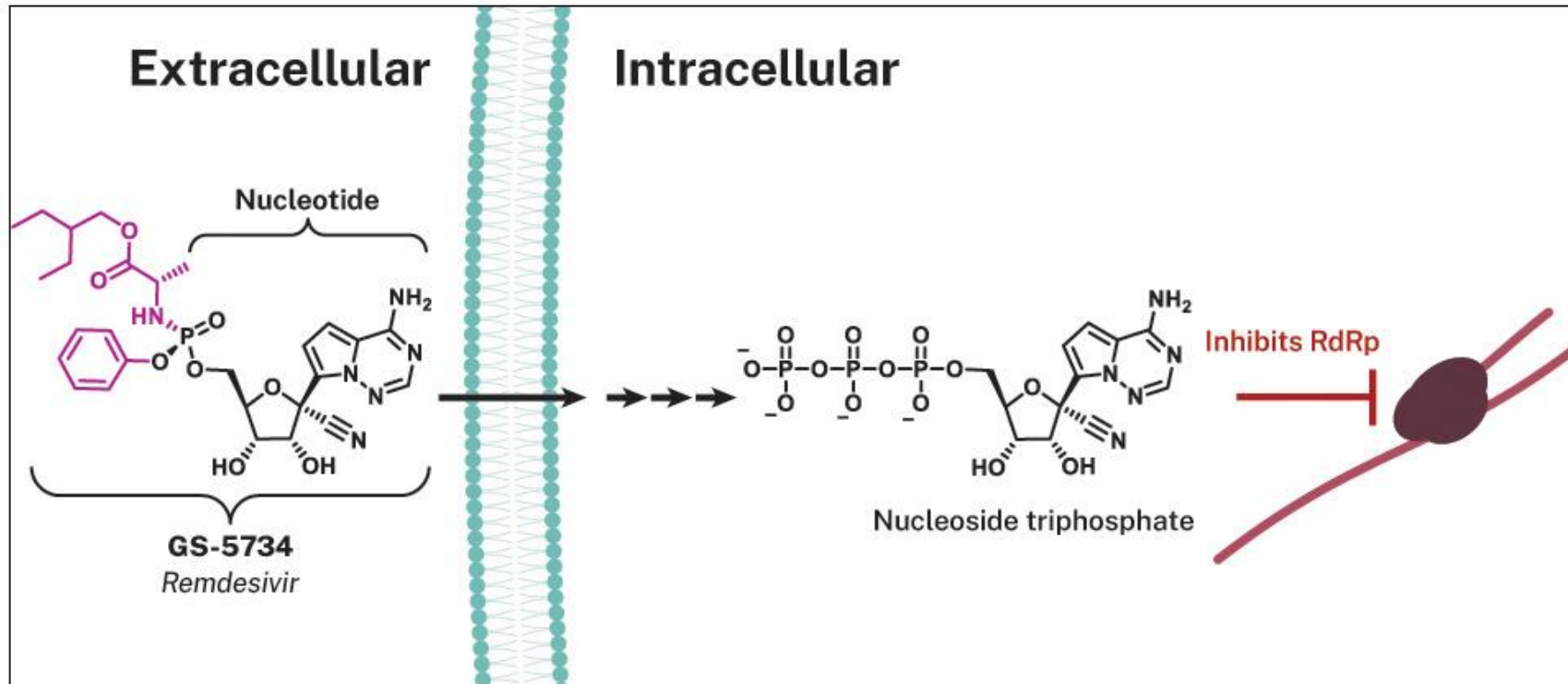
Exemplo de análogo de um nucleotídeo

❖ Remdesivir - antiviral



Exemplo de análogo de um nucleotídeo

❖ Remdesevir - antiviral

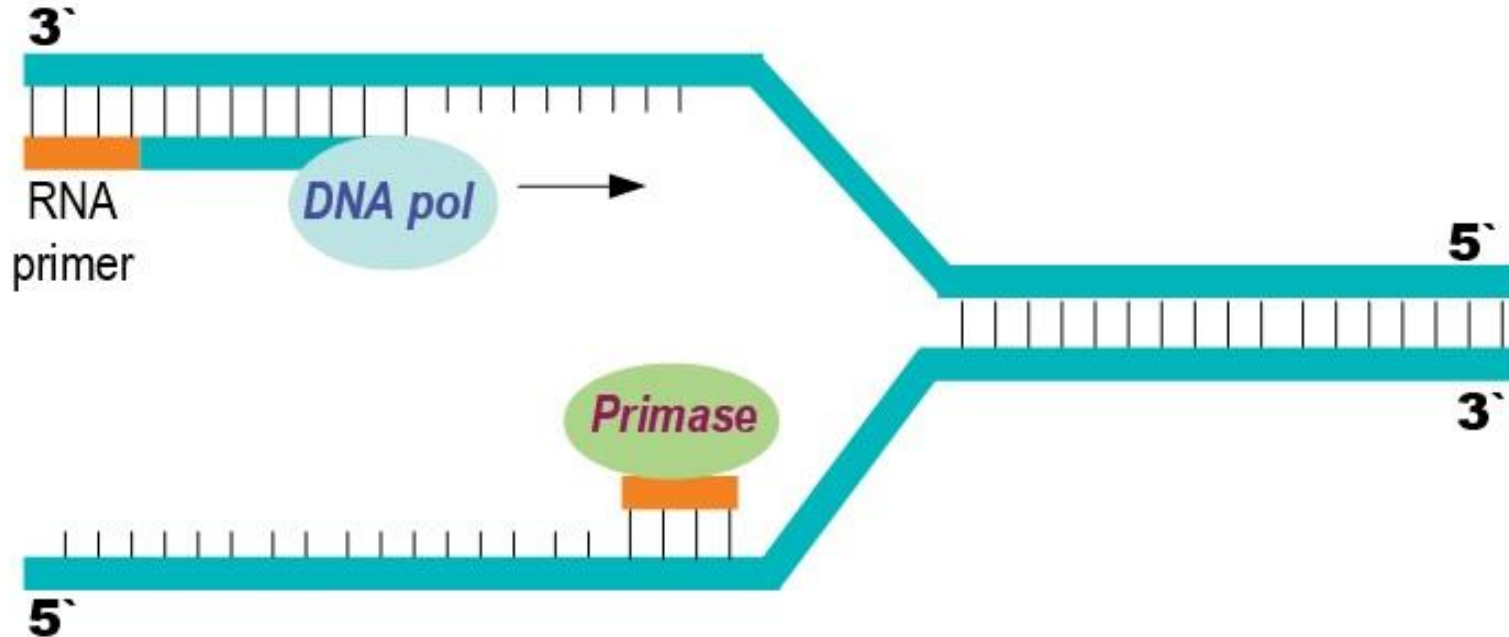


Depois de metabolizado ele é incorporado pela DNA polimerase viral e acaba funcionando como um terminador.

Replicação em bactérias

❖ A replicação de DNA é descontínua

A síntese da nova fita é iniciada por um *primer* (sintetizado pelo primossomo – primase)

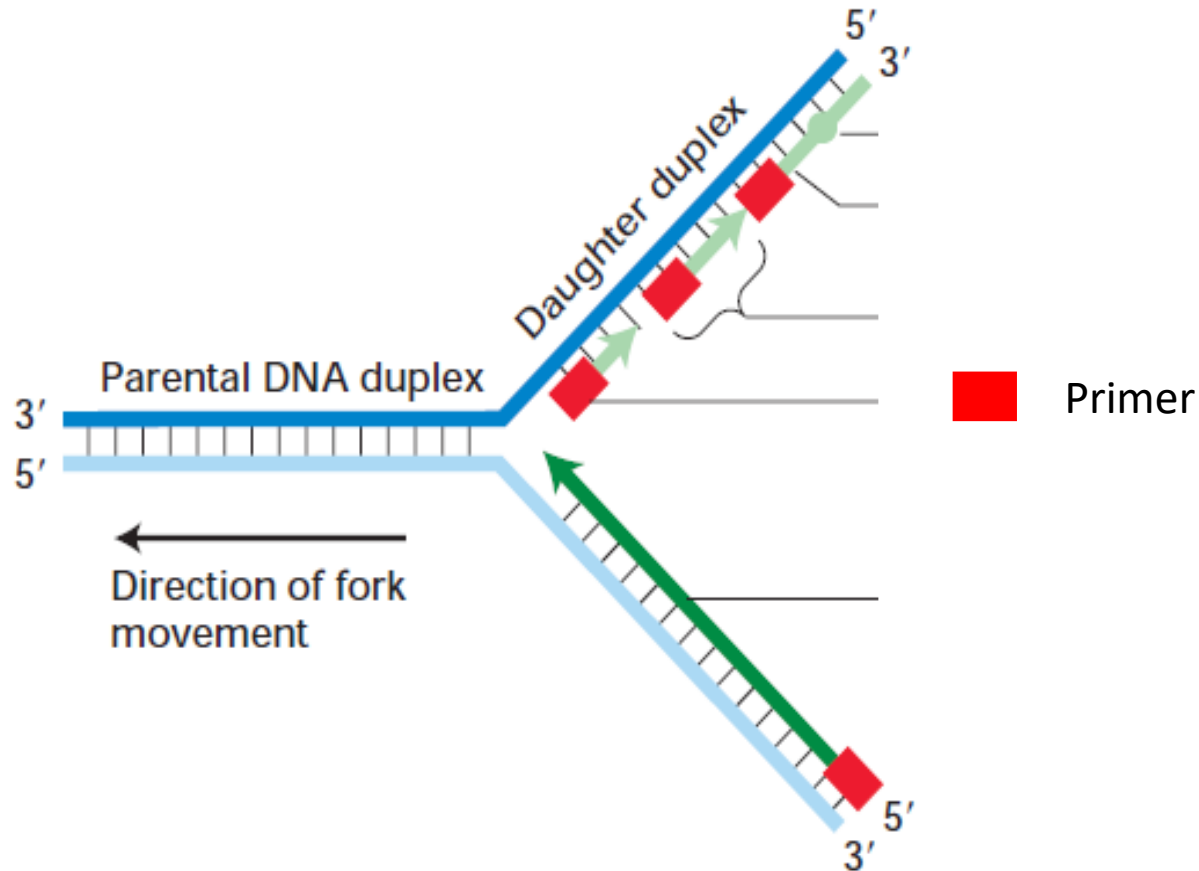


Como é feita a polimerização da nova síntese do DNA na extremidade 5' → 3'?

Replicação em bactérias

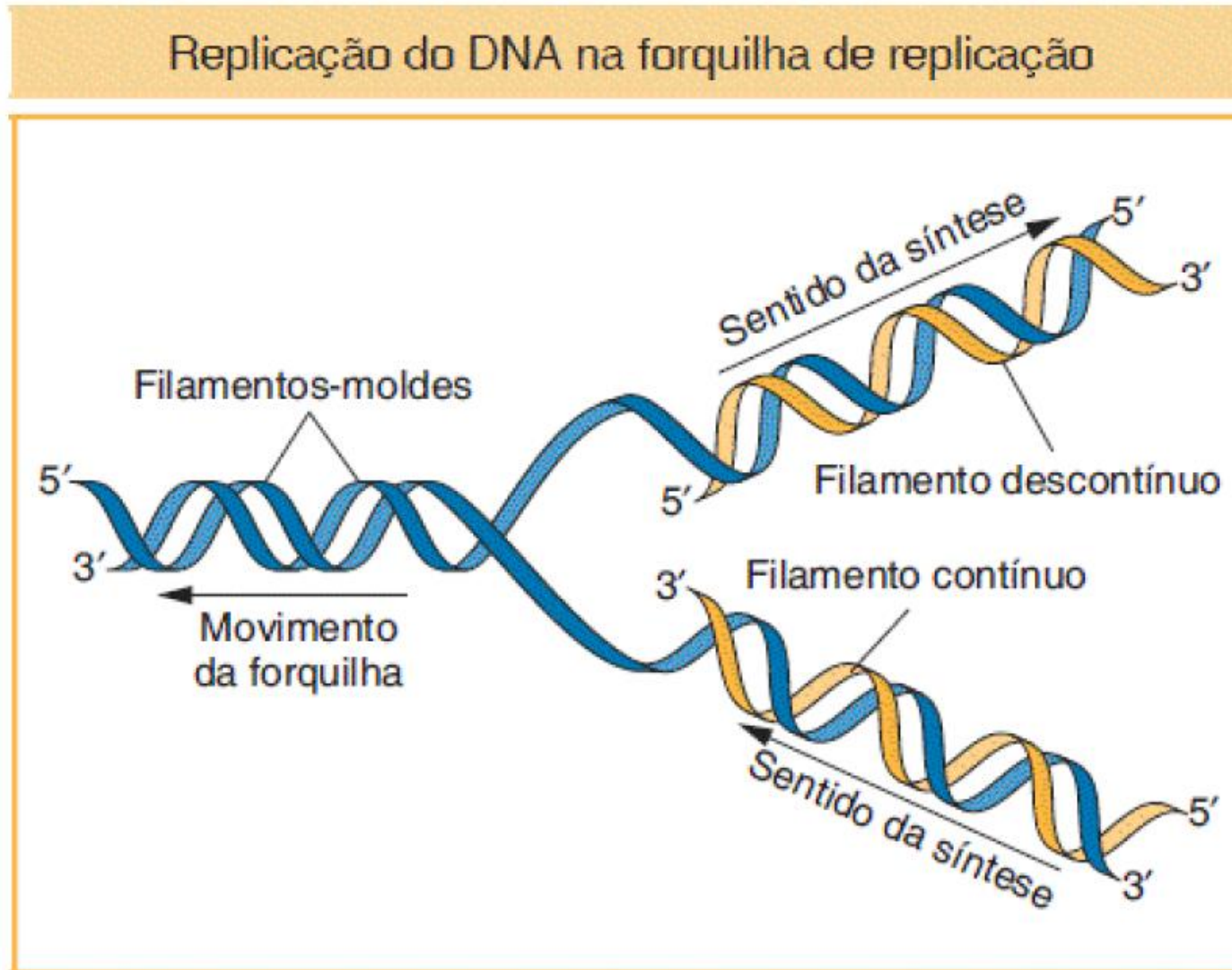
❖ A replicação de DNA é descontínua

A síntese da nova fita é iniciada por um *primer* (sintetizado pelo primossomo – primase)



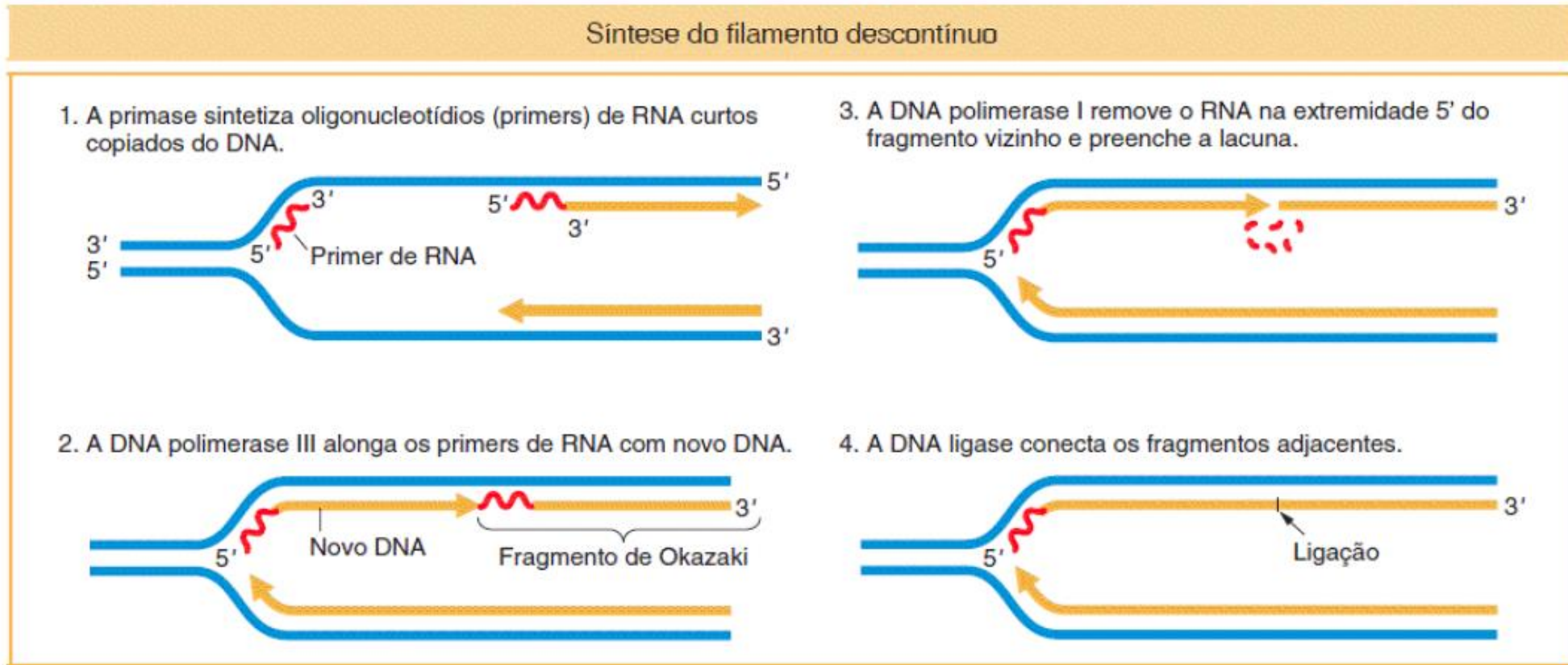
Replicação em bactérias

❖ A replicação de DNA é descontínua



Replicação em bactérias

❖ A replicação de DNA é descontínua



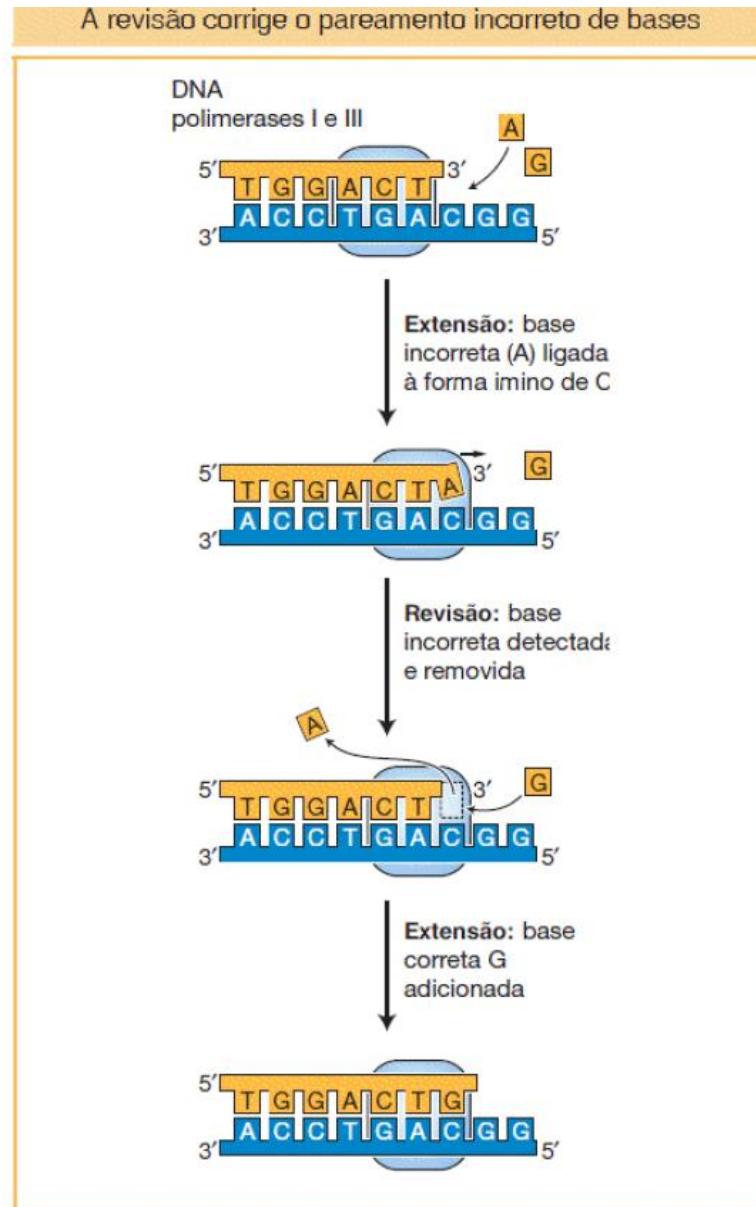
Replicação em bactérias

❖ A replicação de DNA é descontínua

Conceito chave:

A replicação do DNA é descrita como descontínua porque uma fita molde de DNA é sintetizada continuamente, enquanto a outra é sintetizada como uma série de fragmentos descontínuos.

Precisão da replicação do DNA

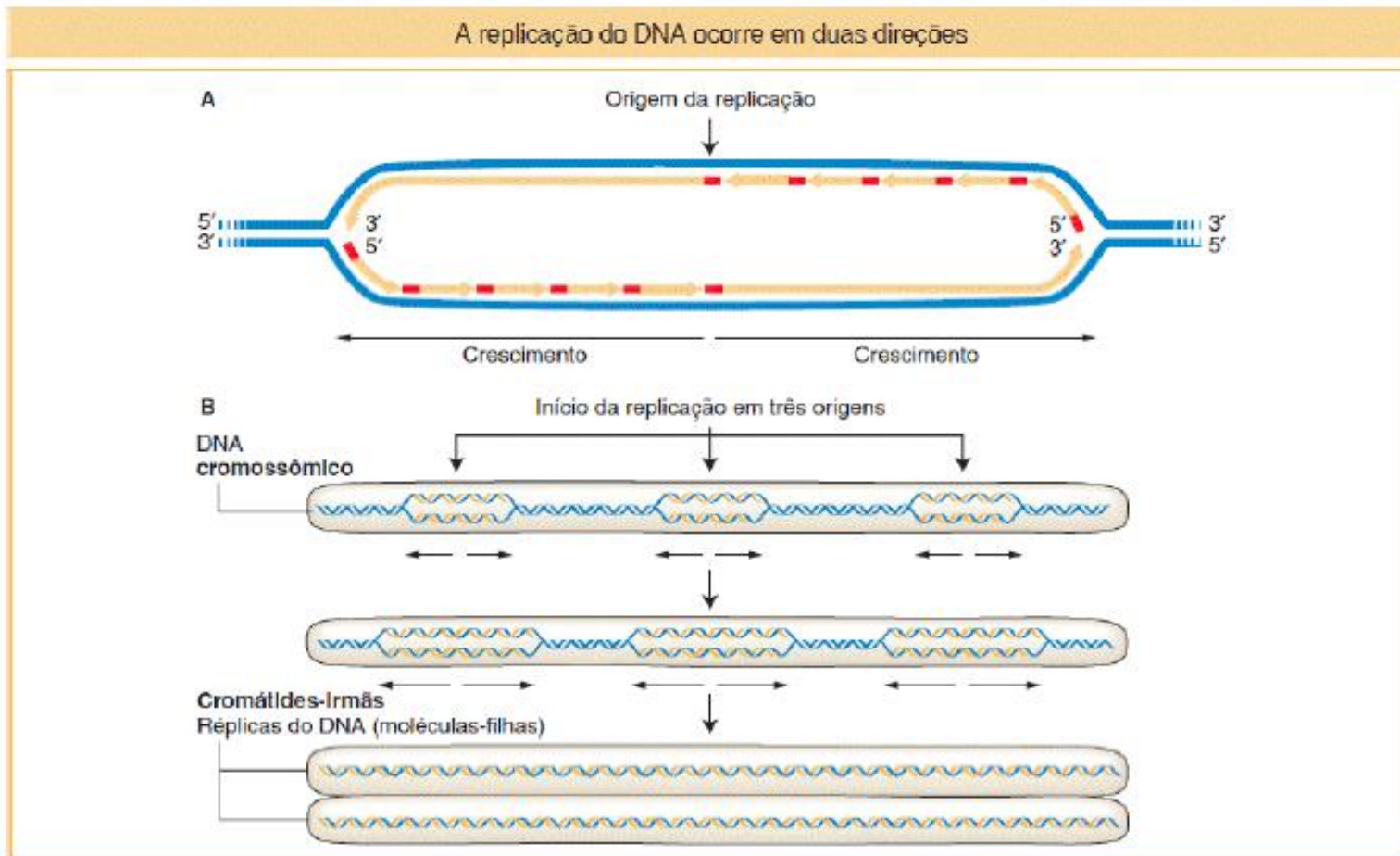


Atividade de exonuclease – função de revisão

Replicação em eucariotos

❖ Cromossomos lineares

Várias centros de origens de replicação – aumentar a velocidade da replicação

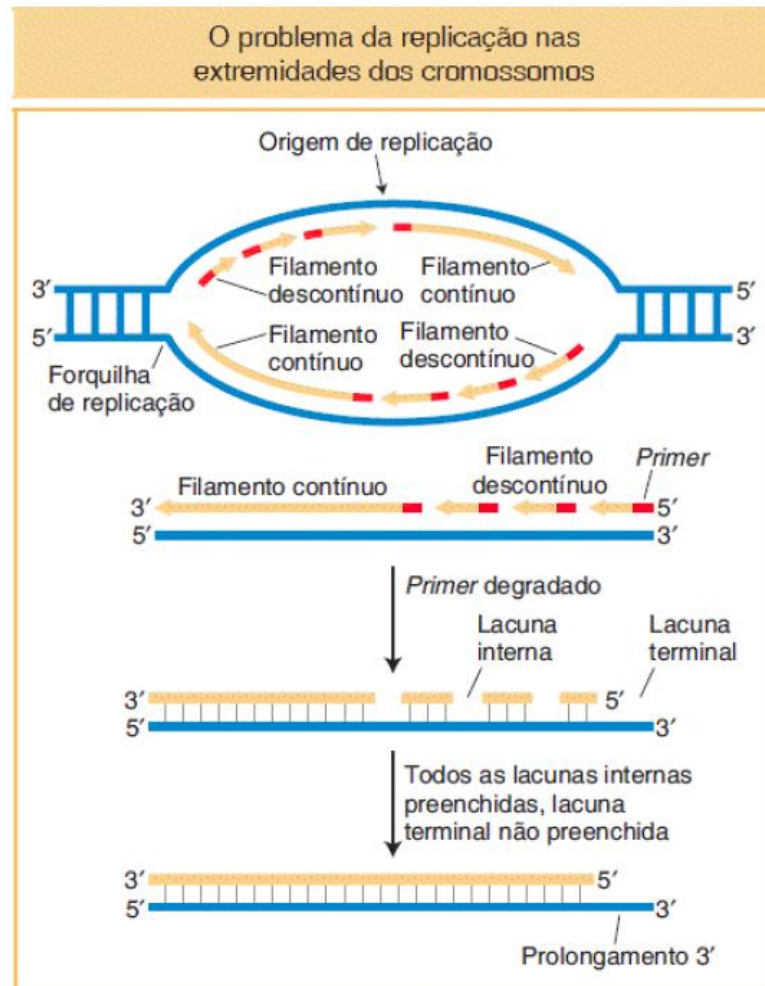


A sequência de DNA nos centros de origem de replicação são rica em A e T

Replicação em eucariotos

❖ Terminação da replicação- problema?

A síntese da fita contínua pode ocorrer até a ponta final do molde, mas a fita descontínua exige os primers antes do processo, quando o último primer é removido faltam sequências no final da fita.



A cada ciclo de replicação a fita de DNA iria perder cada vez mais sequências

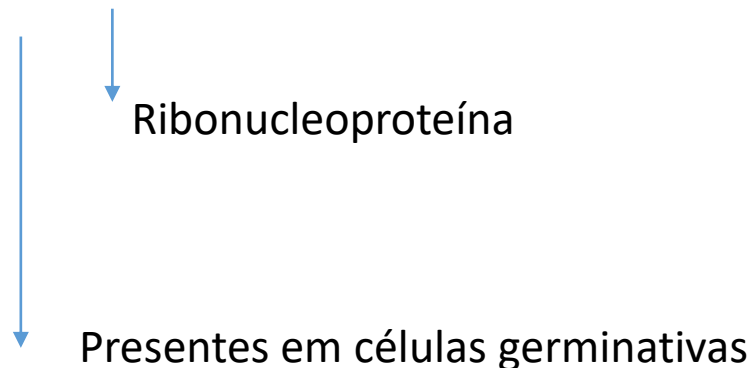
Replicação em eucariotos

❖ Termino da replicação- como resolver esse problema

→ Solução tem duas partes

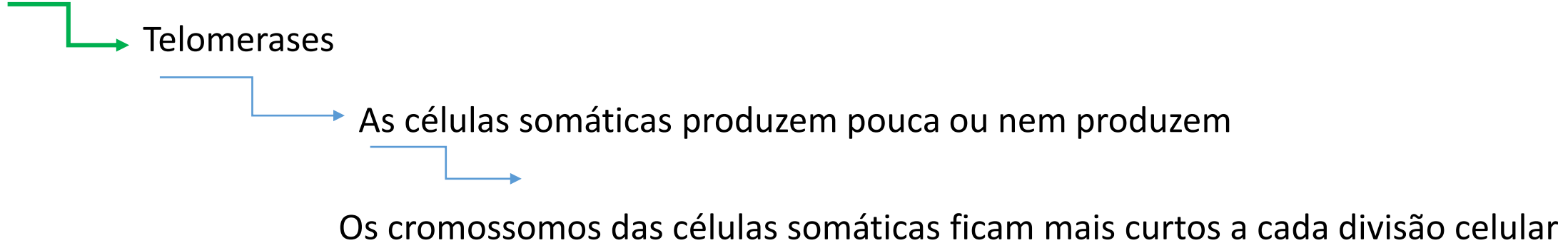
1. As extremidades dos cromossomos tem sequências repetidas e que não codificam proteínas. Em humano TTAGGG

2. Enzimas telomerasas que adicionam essas sequências repetidas de volta as extremidades



Replicação em eucariotos

❖ Termino da replicação- como resolver esse problema

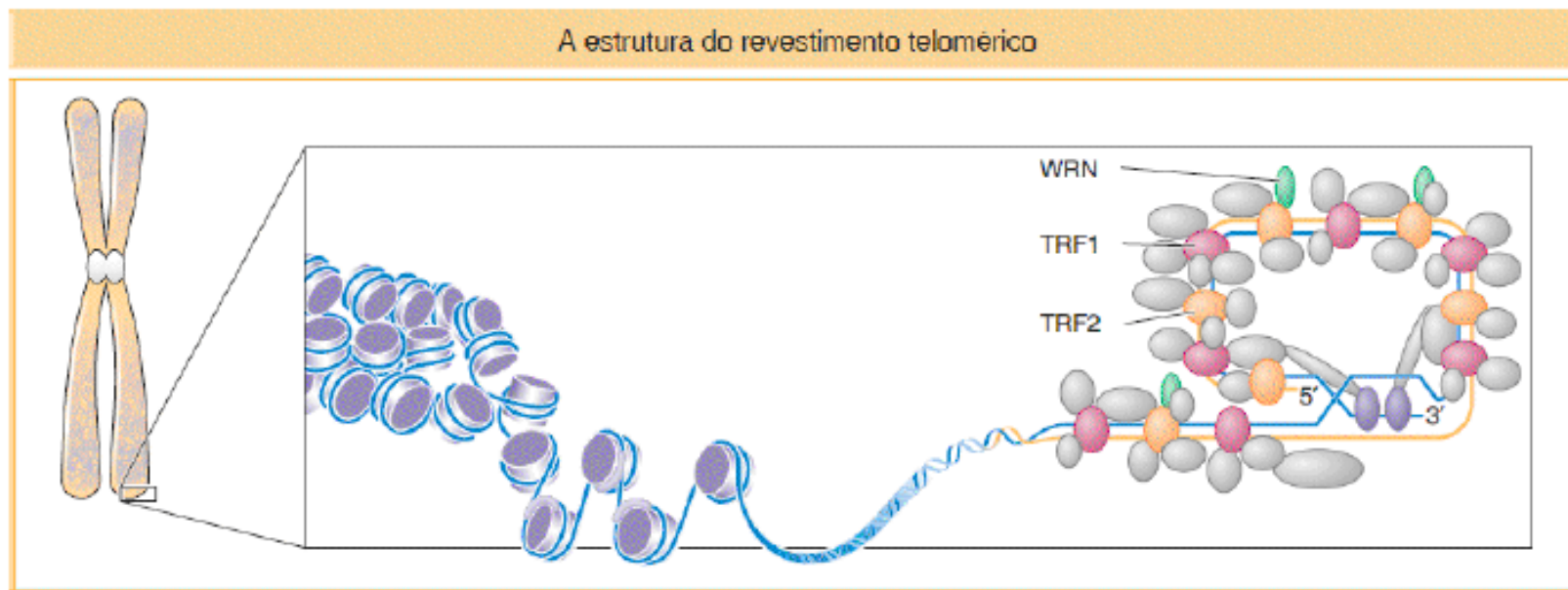


Encurtamento dos cromossomos e a relação com o envelhecimento

Replicação em eucariotos

❖ Alças teloméricas

As sequências repetidas paream entre si e formam as alças teloméricas, juntamente com as proteínas WRN, TRF1 e TRF2



Sem essas alças, as extremidades dos cromossomos seriam confundidas com quebras de dupla fita de DNA.

Replicação em eucariotos

❖ Síndrome de Werner – envelhecimento precoce

Síndrome de Werner Associada a Quadro Esclerodermiforme:
Relato de Caso e Revisão da Literatura

*Werner's Syndrome Associated with Scleroderma-Like Syndrome:
Case Report and Literature Revision*

Cristiane Kayser⁽¹⁾, Sandro F. Perazzio⁽²⁾, Flávia S. Machado⁽²⁾, Luís Eduardo C. Andrade⁽³⁾

- A síndrome de Werner é uma doença autossômica recessiva rara;
- Mutação em um gene que codifica uma helicase que se associa as proteínas que compõem a alça telomérica;
- A mutação interrompe a o telômero normal, causando instabilidade cromossômica.

Replicação em eucariotos

❖ Síndrome de Werner



Figura 2 – Observam-se o tronco alargado e os membros superiores e inferi

Síndrome de Werner Associada a Quadro Esclerodermiforme: Relato de Caso e Revisão da Literatura

Werner's Syndrome Associated with Scleroderma-Like Syndrome: Case Report and Literature Revision

Cristiane Kayser⁽¹⁾, Sandro F. Perazzio⁽²⁾, Flávia S. Machado⁽²⁾, Luís Eduardo C. Andrade⁽³⁾

39 anos



Figura 1 – Observam-se fâcies envelhecida e angulada, e cabelo ralo e hipopigmentado.

Revisão

- ❖ Qual a importância da replicação de DNA?
- ❖ Fazer um resumo falando por que a replicação de DNA é semiconservativa e descontínua.

