

RESUMO AV2

1. ÁCIDOS NUCLÉICOS

1.1. Visão Geral

Os ácidos nucléicos são macromoléculas responsáveis pelo armazenamento, pela transmissão e pela expressão das informações genéticas nos organismos vivos. Existem dois principais tipos de ácidos nucléicos:

- **Ácido Desoxirribonucleico (DNA)**: carrega o código genético que determina as características hereditárias e orienta a síntese de proteínas.
- **Ácido Ribonucleico (RNA)**: atua principalmente na expressão gênica, levando a informação do DNA até o maquinário de síntese proteica e participando ativamente desse processo.

1.2. Estrutura dos Ácidos Nucléicos

1.2.1. Nucleotídeos

A unidade fundamental dos ácidos nucléicos é o **nucleotídeo**. Cada nucleotídeo é composto por:

1. **Base nitrogenada**: Pode ser purina (adenina - A, guanina - G) ou pirimidina (citosina - C, timina - T para DNA, e uracila - U para RNA).
2. **Pentose (açúcar de cinco carbonos)**:
 - Desoxirribose (no DNA).
 - Ribose (no RNA).
3. **Grupo fosfato**: Responsável pela ligação entre nucleotídeos vizinhos, formando a “espinha dorsal” (backbone) do ácido nucléico.

1.2.2. Ligações Fosfodiéster

Os nucleotídeos se unem uns aos outros por meio de **ligações fosfodiéster** (entre o grupo fosfato de um nucleotídeo e o carbono 3' do açúcar do nucleotídeo anterior). Essa ligação ocorre sempre na direção 5' → 3', conferindo uma polaridade específica às fitas de DNA ou RNA.

1.2.3. Diferenças Estruturais entre DNA e RNA

- **Açúcar:** DNA possui desoxirribose, enquanto o RNA possui ribose, que apresenta uma hidroxila ($-OH$) extra no carbono 2'.
- **Bases nitrogenadas:** O DNA tem as bases A, T, C e G; o RNA tem A, U, C e G (substitui a timina pelo uracila).
- **Estrutura:** O DNA, na maior parte, se encontra em forma de dupla-hélice (fita dupla), enquanto o RNA geralmente é encontrado em fita simples, podendo formar estruturas secundárias complexas (como o RNA transportador e o ribossômico).

1.3. Estrutura da Dupla Hélice do DNA

A estrutura da dupla hélice de DNA foi proposta por James Watson e Francis Crick em 1953,

baseada em dados de difração de raios X obtidos por Rosalind Franklin e Maurice Wilkins.

Algumas características marcantes:

- **Duas fitas antiparalelas:** Uma fita é orientada $5' \rightarrow 3'$ e a outra $3' \rightarrow 5'$.
- **Pontes de hidrogênio entre bases complementares:** A emparelha-se com T (2 pontes de hidrogênio) e G emparelha-se com C (3 pontes de hidrogênio).
- **Estabilidade:** As interações de empilhamento das bases e as pontes de hidrogênio conferem alta estabilidade à molécula.
- **Sulcos maior e menor:** Na hélice, a torção cria espaços conhecidos como sulco maior e sulco menor, pelos quais proteínas específicas podem se ligar ao DNA e reconhecer sequências.

1.4. Funções Principais dos Ácidos Nucléicos

- **Armazenamento de informação genética:** O DNA contém os genes, que são as unidades fundamentais da hereditariedade.
- **Expressão da informação genética:** O RNA atua na transcrição e tradução (na síntese proteica).
- **Regulação gênica:** Certos RNAs reguladores (miRNA, siRNA, etc.) podem ligar-se a sequências específicas de RNA ou DNA, modulando a expressão de genes.

2. REPLICAÇÃO DO DNA

A replicação do DNA é o processo no qual uma molécula de DNA faz cópias de si mesma, permitindo que as células filhas recebam informações genéticas completas após cada divisão

celular. Esse fenômeno é **semiconservativo**, ou seja, cada nova dupla hélice formada contém uma fita velha (original) e uma fita recém-sintetizada.

2.1. Etapas Principais da Replicação

1. Início (origem de replicação):

- Em organismos procariontes (bactérias), geralmente há uma única origem de replicação.
- Em organismos eucariontes (animais, plantas, fungos), existem múltiplas origens ao longo de cada cromossomo linear, para acelerar o processo.

2. Abertura da dupla hélice:

- **Helicase**: Enzima que rompe as pontes de hidrogênio entre as bases, desenrolando a dupla hélice.
- **Topoisomerase**: Alivia a tensão gerada pelo desenrolamento (quebra temporariamente a fita, removendo torções e religando em seguida).

3. Formação do primer:

- **Primase** (RNA polimerase especializada) sintetiza um curto segmento de RNA chamado **primer**, que fornece a extremidade 3' para a DNA polimerase iniciar a síntese.

4. Alongamento da nova fita:

- **DNA polimerase**: Enzima-chave que adiciona nucleotídeos ao primer na direção 5' → 3'. Ela lê a fita molde na direção 3' → 5', mas sintetiza na direção 5' → 3'.
- Ocorre em duas frentes:
 - **Fita Líder (leading strand)**: Síntese contínua, pois a abertura da forquilha e a síntese do DNA seguem a mesma direção.
 - **Fita atrasada (lagging strand)**: Síntese descontínua em fragmentos curtos, chamados **fragmentos de Okazaki**, depois unidos pela **DNA ligase**.

5. Finalização:

- Substituição dos primers de RNA por DNA: A **DNA polimerase I** (em procariontes) remove os primers e preenche os espaços com DNA (em eucariontes, enzimas semelhantes executam funções análogas).
- **Ligaçāo final**: A **DNA ligase** sela as quebras restantes, unindo os fragmentos de Okazaki em uma fita contínua na lagging strand.

2.2. Fatores Enzimáticos Importantes

- **Helicase**: Desenrola a hélice.
- **Topoisomerase**: Prevê sobre-enrolamento ou tensionamento.
- **Primase**: Sintetiza primers de RNA para início da replicação.

- **DNA polimerases:**
 - Em procariontes: Pol I (remove primer), Pol III (principal replicadora), etc.
 - Em eucariontes: Pol α (inicia a replicação junto com a primase), Pol δ e Pol ϵ (extensão das fitas líder e atrasada), entre outras.
- **DNA ligase:** Liga fragmentos descontínuos, selando quebras.

2.3. Replicação de Telômeros (Eucariontes)

Nos eucariontes, os cromossomos são lineares e há um problema específico na extremidade 5' das fitas-filhas, pois a **primase** não consegue iniciar um primer no “fim” absoluto do cromossomo. A enzima **telomerase** resolve esse problema adicionando repetições de DNA em regiões denominadas **telômeros**, prevenindo a perda de informação genética a cada divisão celular.

3. PROTEÍNAS

3.1. Papel das Proteínas na Célula

As proteínas são macromoléculas formadas pela união de aminoácidos em sequência. Elas desempenham papéis fundamentais em praticamente todos os processos celulares:

- **Funções catalíticas:** Enzimas aceleram reações químicas essenciais.
- **Funções estruturais:** Colágeno, queratina, actina, tubulina e diversas proteínas conferem forma e sustentação.
- **Transporte e armazenamento:** Hemoglobina, mioglobina e diversas proteínas transportam ou armazenam substâncias.
- **Comunicação e sinalização:** Hormônios proteicos (insulina), receptores de membrana e proteínas de sinalização intracelular.
- **Movimento:** Miosina e actina no sistema muscular.
- **Defesa:** Anticorpos (imunoglobulinas).

3.2. Estrutura e Composição das Proteínas

3.2.1. Aminoácidos

- Cada aminoácido possui um carbono central ($C\alpha$) ligado a um **grupo amina** ($-NH_2$), um **grupo carboxila** ($-COOH$), um **átomo de hidrogênio** ($-H$) e uma **cadeia lateral (R)**, que diferencia os 20 aminoácidos protéicos.

- Em pH fisiológico (cerca de 7,4), o grupo amina se encontra protonado ($-\text{NH}_3^+$) e o carboxila desprotonado ($-\text{COO}^-$).

3.2.2. Ligações Peptídicas

Os aminoácidos são conectados por **ligações peptídicas** (entre o grupo carboxila de um aminoácido e o grupo amina de outro, liberando uma molécula de água). Essa ligação é covalente e confere certa rigidez ao eixo C–N por apresentar caráter parcial de dupla ligação, restringindo a rotação.

3.2.3. Níveis de Estrutura das Proteínas

1. **Estrutura Primária:** Sequência linear dos aminoácidos na cadeia polipeptídica.
2. **Estrutura Secundária:** Padrões de dobramento local, resultantes de pontes de hidrogênio entre os átomos do esqueleto polipeptídico (α -hélice, folhas β , estruturas em “alça”).
3. **Estrutura Terciária:** Dobramento em três dimensões devido a interações entre as cadeias laterais (pontes de hidrogênio, interações hidrofóbicas, pontes dissulfeto, forças eletrostáticas).
4. **Estrutura Quaternária:** Associação de múltiplas cadeias polipeptídicas (subunidades). Exemplos clássicos: a hemoglobina (com quatro subunidades).

3.3. Síntese de Proteínas (Breve Visão)

Embora o foco seja proteínas e replicação do DNA, é útil mencionar a **síntese proteica**, pois conecta ácidos nucléicos às proteínas:

- **Transcrição:** O DNA é transcrito em RNA mensageiro (mRNA) no núcleo (em eucariontes) ou no citoplasma (em procariontes).
 - **Tradução:** O mRNA é “lido” pelos ribossomos, e com auxílio de RNAs transportadores (tRNAs), aminoácidos são incorporados em sequência, formando a proteína.
-

4. RELAÇÃO ENTRE ÁCIDOS NUCLÉICOS E PROTEÍNAS

A informação contida no DNA é a “receita” para a síntese de proteínas específicas. As proteínas, por sua vez, executam a maior parte das funções celulares, incluindo a replicação e a regulação da expressão genética. Esse ciclo de informações e funções fica evidente:

1. **DNA → RNA → Proteína:** Dogma central da biologia molecular.
2. **Proteínas essenciais para replicação** (DNA polimerases, helicases, topoisomerase) são codificadas pelos genes presentes no DNA.

-
3. **Regulação complexa:** Proteínas reguladoras podem se ligar ao DNA e controlar quais genes são transcritos em determinado momento.
-

DETALHAMENTO DUPLICAÇÃO

1. DUPLICAÇÃO (REPLICAÇÃO) DO DNA

1.1. Conceito Geral

A duplicação de DNA (também chamada **replicação de DNA**) é o processo pelo qual a célula produz uma cópia exata do seu DNA antes da divisão celular, garantindo que cada célula filha receba um conjunto completo de informações genéticas. Esse processo é:

- **Semiconservativo:** cada dupla hélice de DNA formada contém uma fita “velha” (molde, proveniente da molécula original) e uma fita “nova” (recém-sintetizada).
- **Altamente regulado:** ocorre em pontos específicos do ciclo celular (na fase S, em eucariontes) e envolve diversos complexos enzimáticos.
- **Fiel,** pois existem mecanismos de correção de erros que mantêm a taxa de mutações relativamente baixa (embora não seja zero).

1.2. Principais Etapas

1.2.1. Origem de Replicação

- **Em procariôntes** (ex.: bactérias), há normalmente **uma única** origem de replicação (oriC, em *Escherichia coli*).
- **Em eucariontes** (ex.: células humanas), existem **múltiplas origens** de replicação em cada cromossomo linear, o que acelera o processo de duplicação de longas moléculas de DNA.

A partir dessas origens, formam-se **bolhas de replicação**, expandindo-se em **duas direções** (bidirecional) até se encontrarem.

1.2.2. Desenrolamento da Dupla Hélice e Preparação

1. **Helicase:** Enzima que rompe as pontes de hidrogênio entre bases complementares (A-T e C-G), abrindo a dupla hélice e gerando duas fitas simples.

2. **Proteínas SSB (Single-Strand Binding Proteins)**, em procariontes, ou **RPA (Replication Protein A)**, em eucariontes, ligam-se às fitas simples para estabilizá-las, impedindo que se “recolem”.
3. **Topoisomerase**: Enzima que alivia a tensão gerada pelo desenrolamento (evita superenovelamentos). Ela cria quebras transitórias na fita de DNA e depois religam o DNA.

1.2.3. Síntese de Primers de RNA

Antes de sintetizar DNA, é preciso ter um **primer** (pequeno segmento de RNA) para fornecer uma extremidade 3' livre.

- **Primase** (uma RNA polimerase especializada) sintetiza esses pequenos segmentos de RNA.
- O **primer** se emparelha com a fita molde de DNA e permite que a **DNA polimerase** inicie a adição de nucleotídeos.

1.2.4. Alongamento da Nova Fita de DNA

A enzima **DNA polimerase** é responsável pela elongação (extensão) da nova fita, sempre na direção 5' → 3'. Há diferenças entre as fitas:

- **Fita líder (leading strand)**: A síntese ocorre de maneira **contínua**, pois a abertura do garfo de replicação (forquilha) está na mesma direção da polimerase.
- **Fita atrasada (lagging strand)**: A síntese ocorre de forma **descontínua**, em pequenos segmentos chamados **fragmentos de Okazaki**. Cada fragmento precisa de um primer novo, e depois todos eles são unidos pela **DNA ligase**.

Em procariontes, a **DNA polimerase III** é a principal enzima de elongação; em eucariontes, atuam principalmente **DNA polimerase δ** e **ε** (auxiliadas por outras subunidades).

1.2.5. Remoção dos Primers e Ligação Final

- Em **procariontes**, a **DNA polimerase I** remove o primer de RNA (exonuclease) e o substitui por nucleotídeos de DNA.
- Em **eucariontes**, há um complexo que remove os primers (enzimas de ribonuclease H e FEN1, por exemplo) e a substituição por DNA é feita pela DNA polimerase.
- Por fim, a **DNA ligase** une (sela) as quebras entre os fragmentos, formando uma fita contínua.

1.3. Mecanismos de Correção (Proofreading)

As DNA polimerases têm a capacidade de identificar erros de pareamento (ex.: A–G, T–C) e corrigi-los graças à sua atividade **exonuclease 3' → 5'**. Esse mecanismo reduz drasticamente a taxa de mutações.

1.4. Replicação dos Telômeros (Eucariontes)

Nas extremidades dos cromossomos lineares (telômeros), há um problema para replicar totalmente a extremidade 5'. A enzima **telomerase** (uma transcriptase reversa) adiciona repetições de sequências ricas em guanina, impedindo a perda de informações genéticas. Em células somáticas humanas, a atividade da telomerase é limitada, e os telômeros se encurtam com o tempo, o que se relaciona ao processo de envelhecimento celular.

2. DUPLICAÇÃO DO RNA

Em células eucarióticas normais, **o RNA não é duplicado** da mesma maneira que o DNA. O que ocorre é a **transcrição** do DNA em RNA, e esse RNA não é copiado em outra fita de RNA para perpetuá-lo como material genético. No entanto, há situações especiais em que o RNA pode, sim, ser **replicado** diretamente a partir de uma fita de RNA molde. O principal caso ocorre em **vírus que têm RNA como material genético**.

2.1. Replicação de RNA em Vírus

Os vírus RNA podem ser classificados em diversos grupos conforme a natureza do seu genoma (fita simples positiva, fita simples negativa, fita dupla, retrovírus etc.). Alguns exemplos:

1. Vírus de RNA de fita simples positiva (+ssRNA):

- O genoma viral já funciona como um mRNA, podendo ser traduzido diretamente pelos ribossomos da célula hospedeira.
- Para gerar novas cópias de seu RNA genômico, esses vírus possuem ou codificam enzimas como a **RNA polimerase RNA-dependente** (RdRp), que produz RNA a partir de RNA.
- Exemplos: Picornavírus (ex.: poliovírus), Togavírus, Coronavírus (SARS-CoV-2).

2. Vírus de RNA de fita simples negativa (-ssRNA):

- O genoma viral não pode ser diretamente traduzido, pois está na fita “complementar” ao mRNA.
- Eles carregam em seu capsídeo a RNA polimerase RNA-dependente para produzir a fita positiva (mRNA) a partir do genoma negativo. Em seguida, esse mRNA é usado tanto para síntese proteica quanto para gerar mais cópias do genoma negativo.

- Exemplos: vírus da raiva (Rhabdovirus), vírus Influenza (Orthomyxovirus), vírus Ebola (Filovirus).

3. Vírus de RNA de fita dupla (dsRNA):

- O genoma é formado por duas fitas de RNA, uma positiva e outra negativa.
- Também dependem de enzimas virais (RdRp) para transcrever e replicar seu material genético.
- Exemplo: Rotavírus (Reoviridae).

4. Retrovírus (RNA de fita simples +, mas replicação via DNA):

- Possuem genoma de RNA fita simples positiva, mas que não é utilizado diretamente como mRNA. Em vez disso, esses vírus utilizam a enzima **transcriptase reversa** para converter o RNA em DNA, o qual se integra ao genoma da célula hospedeira. Então, esse DNA integrado (provírus) é transcrito novamente em RNA (tanto para gerar proteínas virais quanto para formar novos genomas virais).
- Exemplo: HIV (vírus da imunodeficiência humana).

2.1.1. RNA Polimerase RNA-Dependente (RdRp)

- É a enzima que catalisa a síntese de uma fita de RNA usando outra fita de RNA como molde.
- Não existe naturalmente em células eucarióticas ou procarióticas (na forma de enzima endógena para replicar RNA). Assim, essas enzimas são codificadas pelos próprios vírus e carregadas ou sintetizadas na célula hospedeira após a infecção.

2.1.2. Transcriptase Reversa (DNA Polimerase RNA-Dependente)

- Enzima típica dos **retrovírus** (e de retrotransposons em eucariontes).
 - Converte o RNA viral em DNA, que depois é integrado ao genoma da célula.
 - A partir desse DNA, a célula hospedeira passa a transcrever RNAs que podem dar origem a proteínas virais e a novos genomas de RNA viral.
-

3. TRANSCRIÇÃO X REPLICAÇÃO DE RNA

Muitas vezes há confusão entre **transcrição** e **replicação** de RNA:

- **Transcrição:** Processo em que o DNA (fita dupla) serve de molde para a síntese de RNA (fita simples). Esse RNA pode ser mRNA (depois traduzido em proteína), rRNA (forma parte do ribossomo), tRNA (transporta aminoácidos), entre outros. O objetivo é **expressar a informação genética** para produzir proteínas ou ter RNAs funcionais.

- **Replicação de RNA:** Processo de síntese de mais cópias de RNA a partir de uma fita de RNA molde. É **típico** de **vírus de RNA** (ou de elementos genéticos móveis como retrotransposons) e **não** é um processo rotineiro em células humanas ou de outros eucariontes para propósitos celulares (exceto em casos muito específicos de siRNAs, mas ainda assim, a via principal não envolve a simples “cópia” do RNA).
-

4. OUTROS PONTOS-CHAVE SOBRE A DUPLICAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLÉICOS

4.1. Fidelidade e Mecanismos de Revisão

- Tanto a replicação de DNA em células quanto a replicação de RNA em vírus podem ter mecanismos de correção de erros. Porém, as RNA polimerases RNA-dependentes costumam ter **menos** capacidade de proofreading do que as DNA polimerases, resultando em maior taxa de mutação em vírus de RNA.

4.2. Inibição Farmacológica

- Diversas **drogas** (antivirais, antibióticos, quimioterápicos) atuam bloqueando enzimas de replicação:
 - Inibidores de **DNA polimerase** em tratamentos contra herpesvírus (ex.: aciclovir).
 - Inibidores de **transcriptase reversa** em terapias anti-HIV (ex.: AZT).
 - Inibidores de **topoisomerase**s em quimioterapia (impedem a duplicação de DNA em células tumorais de modo específico).

4.3. Aplicações Biotecnológicas

- **PCR (Reação em Cadeia da Polimerase):** Técnica para amplificar sequências específicas de DNA, baseada na replicação in vitro, usando DNA polimerase termoestável (Taq DNA polimerase, por exemplo).
 - **RT-PCR (Reverse Transcriptase PCR):** Para analisar RNA, usa-se primeiramente a transcriptase reversa para produzir cDNA (DNA complementar) e só então amplificar esse cDNA por PCR.
 - **Sequenciamento:** Métodos de sequenciamento (Sanger, Illumina, etc.) dependem de reações de replicação de DNA em condições controladas para “ler” a sequência de bases.
-

5. CONCLUSÃO

- **Duplicação do DNA:** Processo fundamental para a hereditariedade em todos os organismos celulares; ocorre de modo semiconservativo, com alta fidelidade e coordenado por um maquinário enzimático complexo (helicase, primase, DNA polimerases, ligase, topoisomerase, etc.).
- **Duplicação do RNA:** Em células eucarióticas e procarióticas, o RNA geralmente não se duplica para perpetuar-se. O que ocorre rotineiramente é a **transcrição** do DNA em RNA para expressão gênica.
 - **Exceção:** Vírus de RNA (positivos, negativos ou retrovírus) utilizam enzimas específicas (RdRp ou transcriptase reversa) para replicar seus genomas de RNA dentro das células hospedeiras.
- **Importância Prática:** A compreensão desses processos embasa aplicações na medicina (alvo de antivirais, quimioterápicos) e na biotecnologia (PCR, edição gênica, engenharia genética).