



Universidade de São Paulo
Instituto de Química

Introdução à Biologia Molecular

QBQ107

Prof. João Carlos Setubal

O que é biologia molecular?

- Estudo da vida ao nível das **moléculas**
- DNA
- RNA
- Proteínas
- (Lipídeos)
- (Carbohidratos)

Por que aprender **biologia molecular?**

- É a base comum de todos os seres vivos do planeta



E por isso...

- Biologia molecular é um assunto importante numa **formação abrangente**
- **DNA, genes, genomas, proteínas** estão sempre nas notícias
- E certamente estarão em suas atividades profissionais como enfermeiras

O mundo das moléculas

- Qual é a **escala**?
- Quais são **as forças dominantes**?
- Qual é **a consistência dos objetos**?
- Como se dá **o movimento dos objetos**?
- **Quantos** desses objetos existem?

Noções da **escala** do mundo molecular

- Que tamanho tem as moléculas?

Uma montanha é ~1000 vezes maior do que uma pessoa

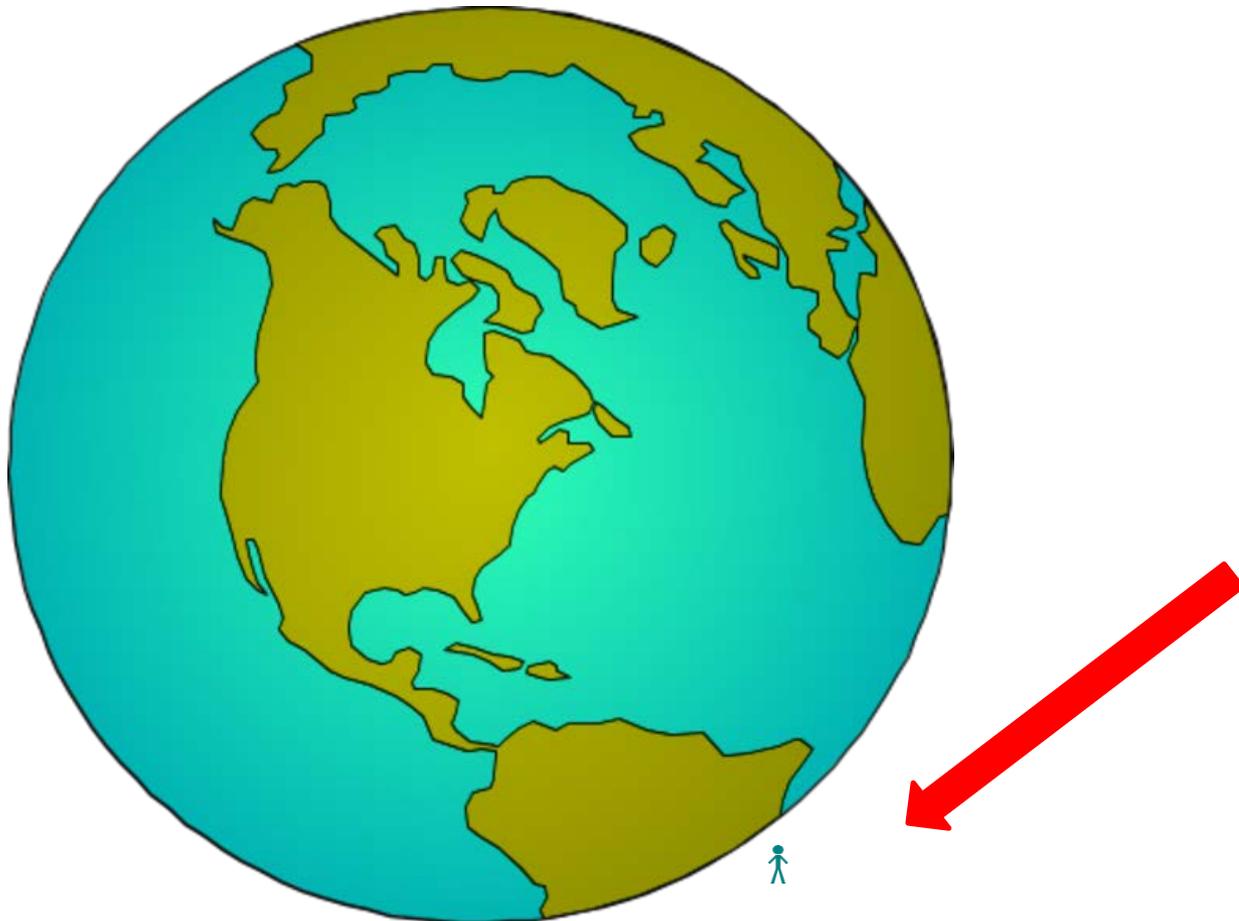


Vista lateral do maciço do Pico do Marins -- Foto: Jurandir Lima/ Trilhas &Trilhas

A Terra é ~1000 vezes
maior do que uma montanha



Portanto uma pessoa é **~1 milhão de vezes**
menor que a Terra



Células e moléculas

- Uma célula é ~1000 vezes menor do que uma pessoa
- Uma molécula é ~1000 vezes menor do que uma célula
- Portanto...

Nós estamos para a Terra assim como...

... as moléculas estão para nós

As **forças** que operam numa escala molecular são diferentes das que operam na nossa escala

- Nossa escala
 - Gravidade, atrito
- Escala molecular
 - **Atração e repulsão entre átomos**

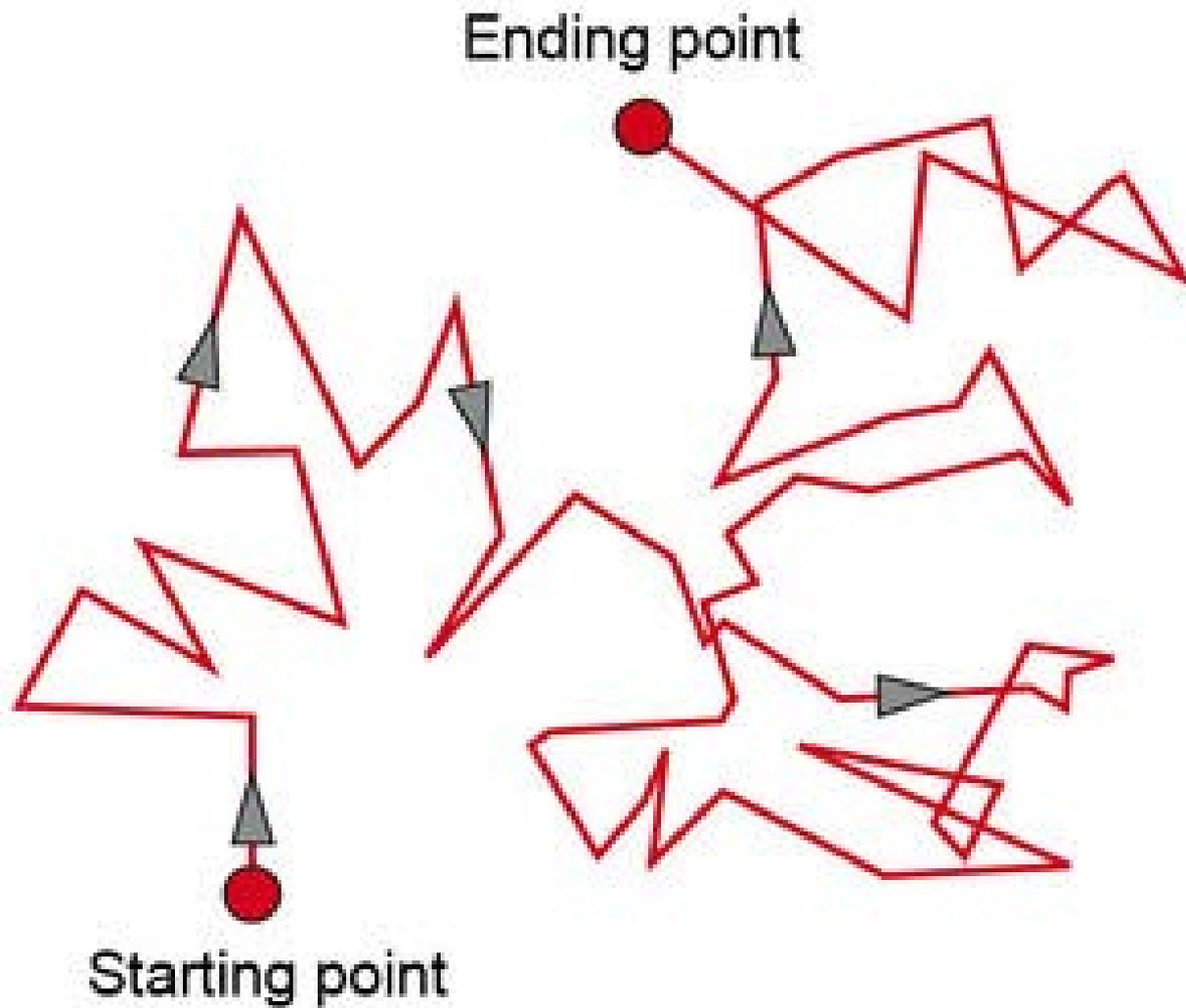
“Consistência” das moléculas

- Podemos tratar as moléculas como se fossem **objetos sólidos**, tais como blocos e esferas sólidos
- **Propriedade importante:**
 - Moléculas podem se encaixar umas nas outras como **chaves em fechaduras**



Movimento molecular

- É predominantemente **aleatório** (sujeito às forças já mencionadas)
- Não há “**controle central**” e muito menos “**vontade própria**”
- As moléculas dentro de uma célula estão **continuamente colidindo** umas com as outras



Apesar de aleatório, o movimento é **rápido** (frações de segundo)

Quantas moléculas existem?

- O número é variável conforme a molécula e conforme a situação
- Em geral é impossível saber exatamente quantas
- Mas o que importa é que esse número está na escala de **milhões, bilhões ou trilhões** (dependendo da situação)

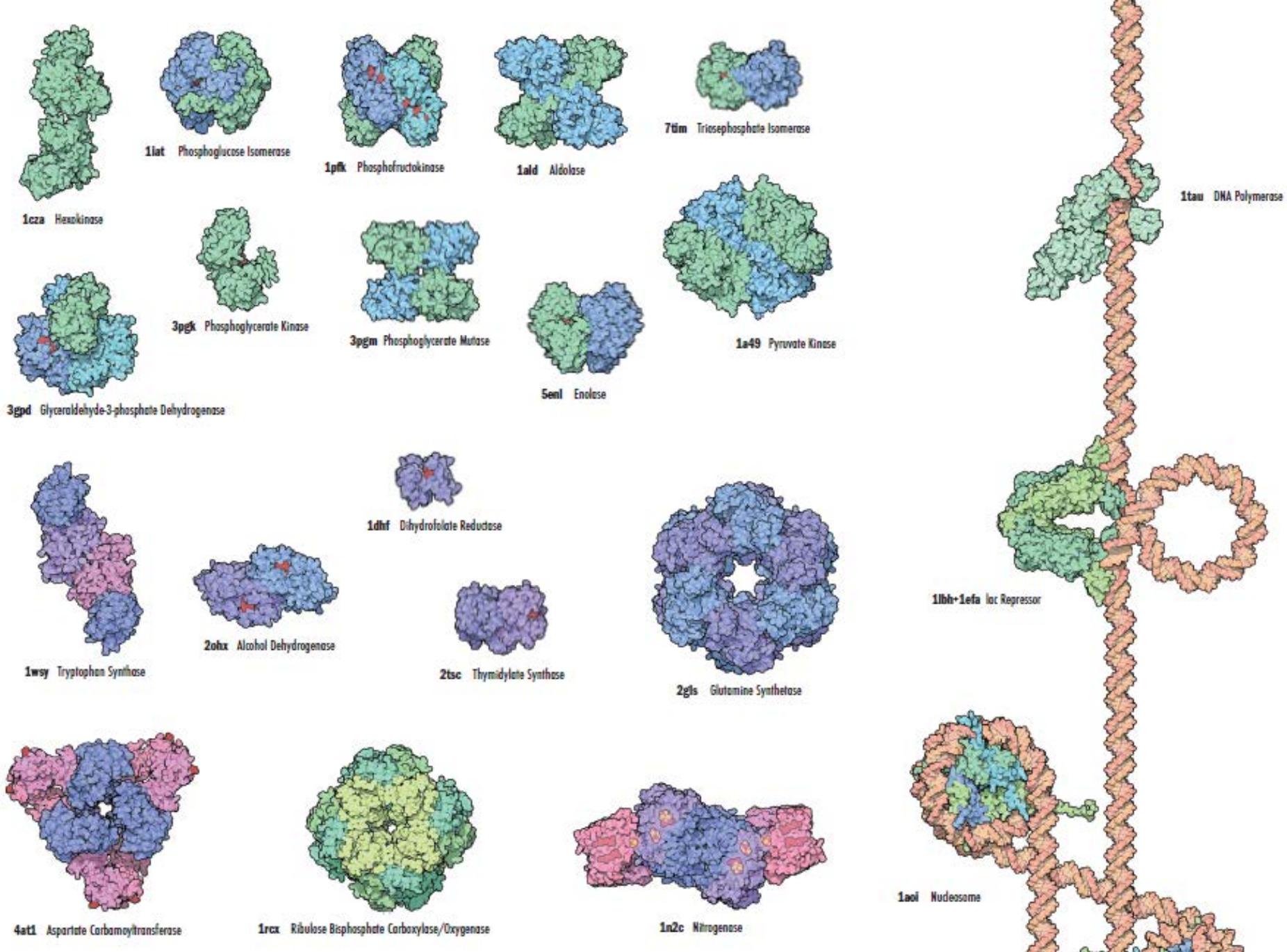
Estimativa recente

- numa célula de levedura num dado instante existem aproximadamente
 - 42 milhões de proteínas

Ho, Baryshnikova, Brown. Cell Systems, 2018

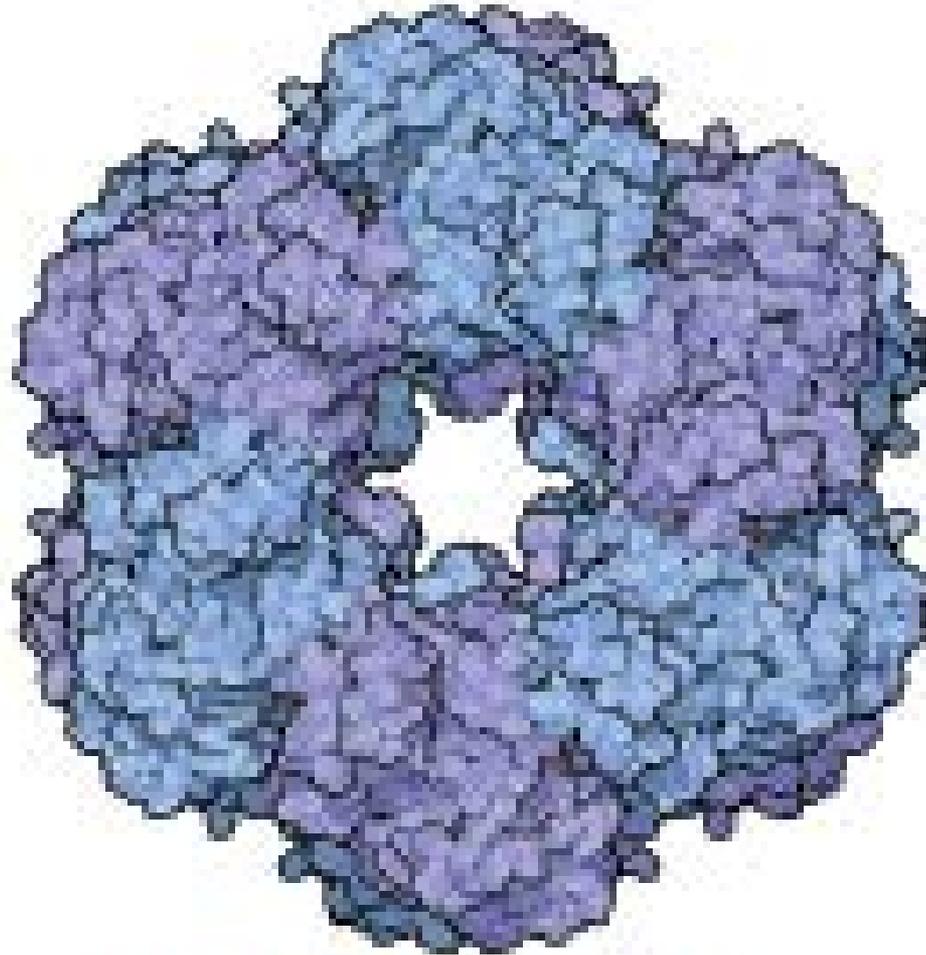
Para ensinar biologia molecular...

- É preciso **representar** moléculas
- Vou usar **diferentes representações** ao longo das aulas
- Um exemplo

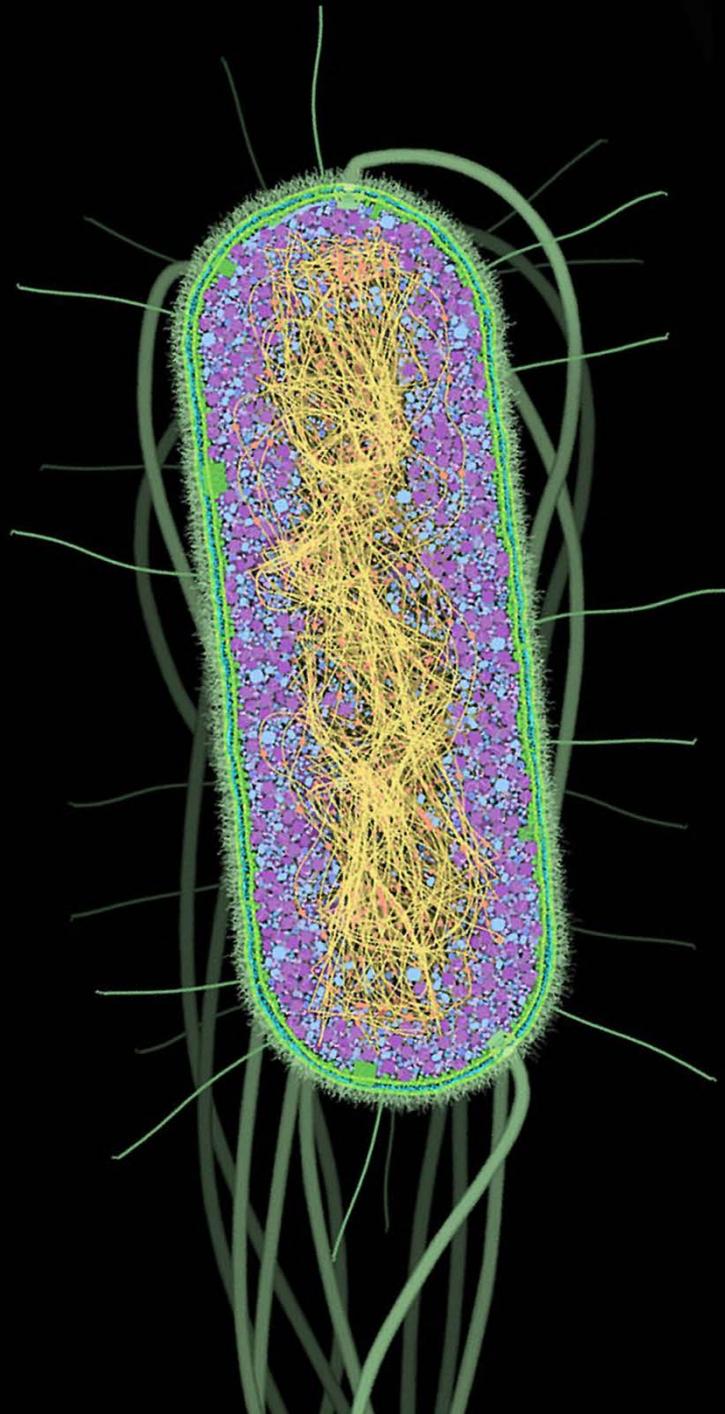


Imagens de David Goodsell

A proteína glutamina sintetase

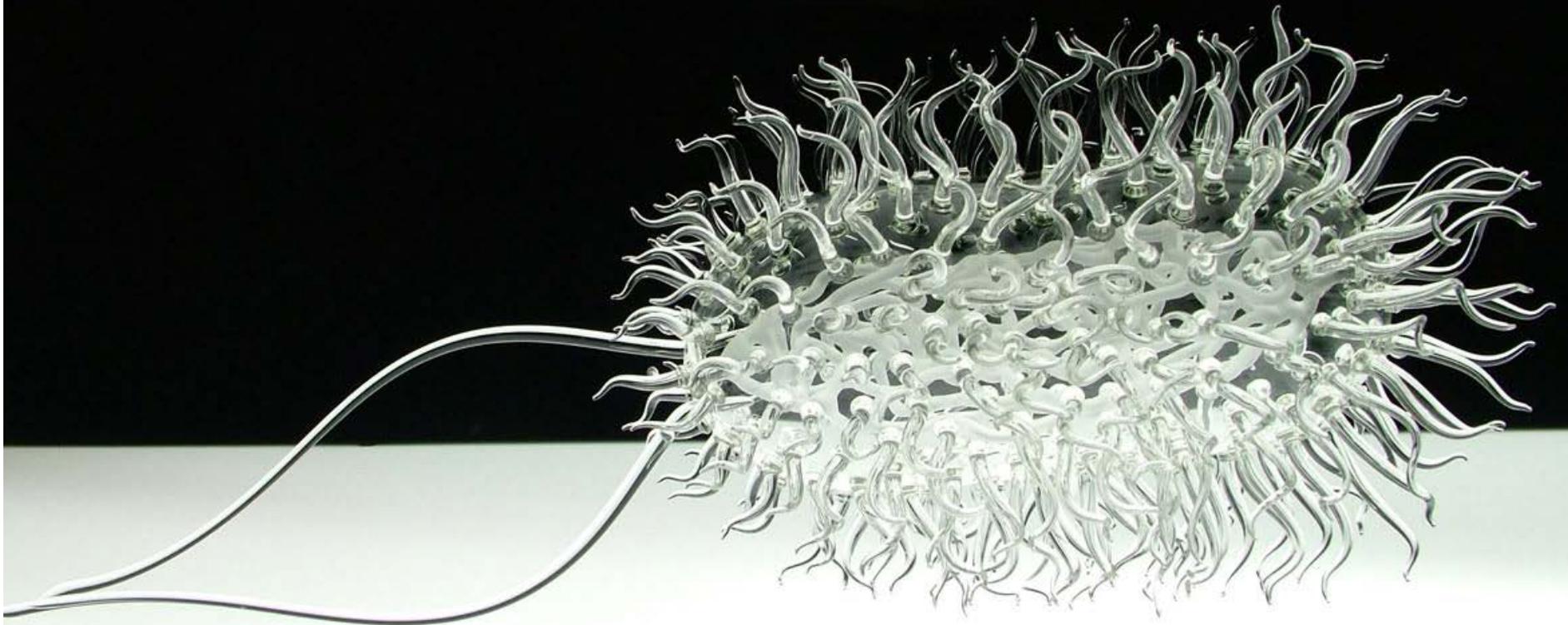


2gls Glutamine Synthetase



Uma representação
da célula da
bactéria
Escherichia coli.
Dentro da célula
estão diferentes
tipos de moléculas,
indicados por
diferentes cores

<https://www.pinterest.com/dlyakove/david-goodsell/>



uma representação artística de uma célula de *Escherichia coli*. Microbiologia também pode ser arte!

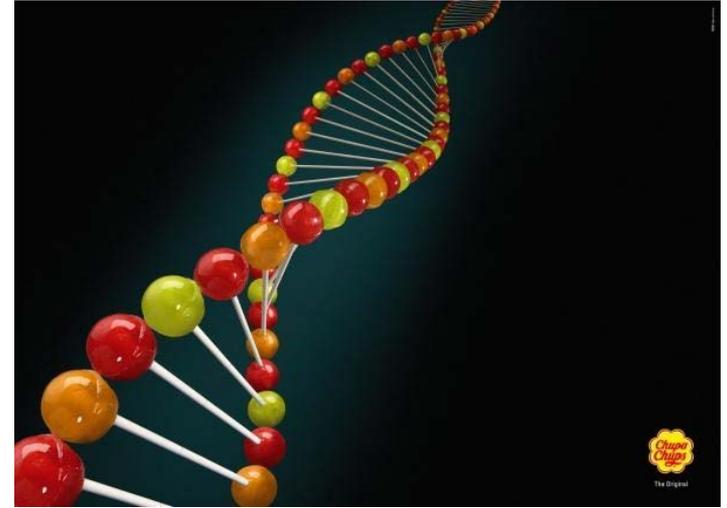
http://seedmagazine.com/slideshow/luke_jerram/

O que é DNA?

- É a molécula onde está a **informação genética**
 - A “**essência da hereditariedade**”
- Ácido desoxiribonucleico
- Onde se encontra?
 - Dentro do **núcleo** de cada célula
- Estrutura de **fita dupla**
 - Em espiral (ou **hélice**)
- É uma **macromolécula**

DNA





Analogias para o DNA

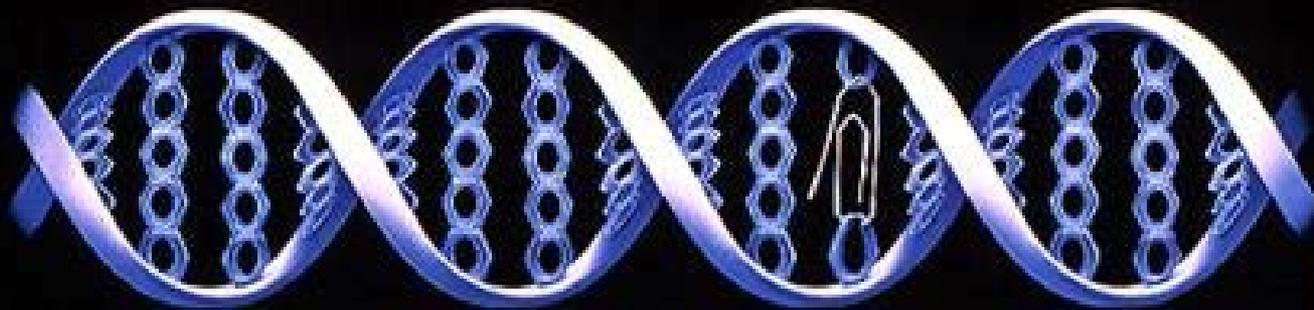




DNA como metáfora

- Hoje em dia tornou-se metáfora para **essência** de alguma coisa
 - Às vezes essa “coisa” nem sequer é um ser vivo

Vorsprung durch Technik www.audi.com



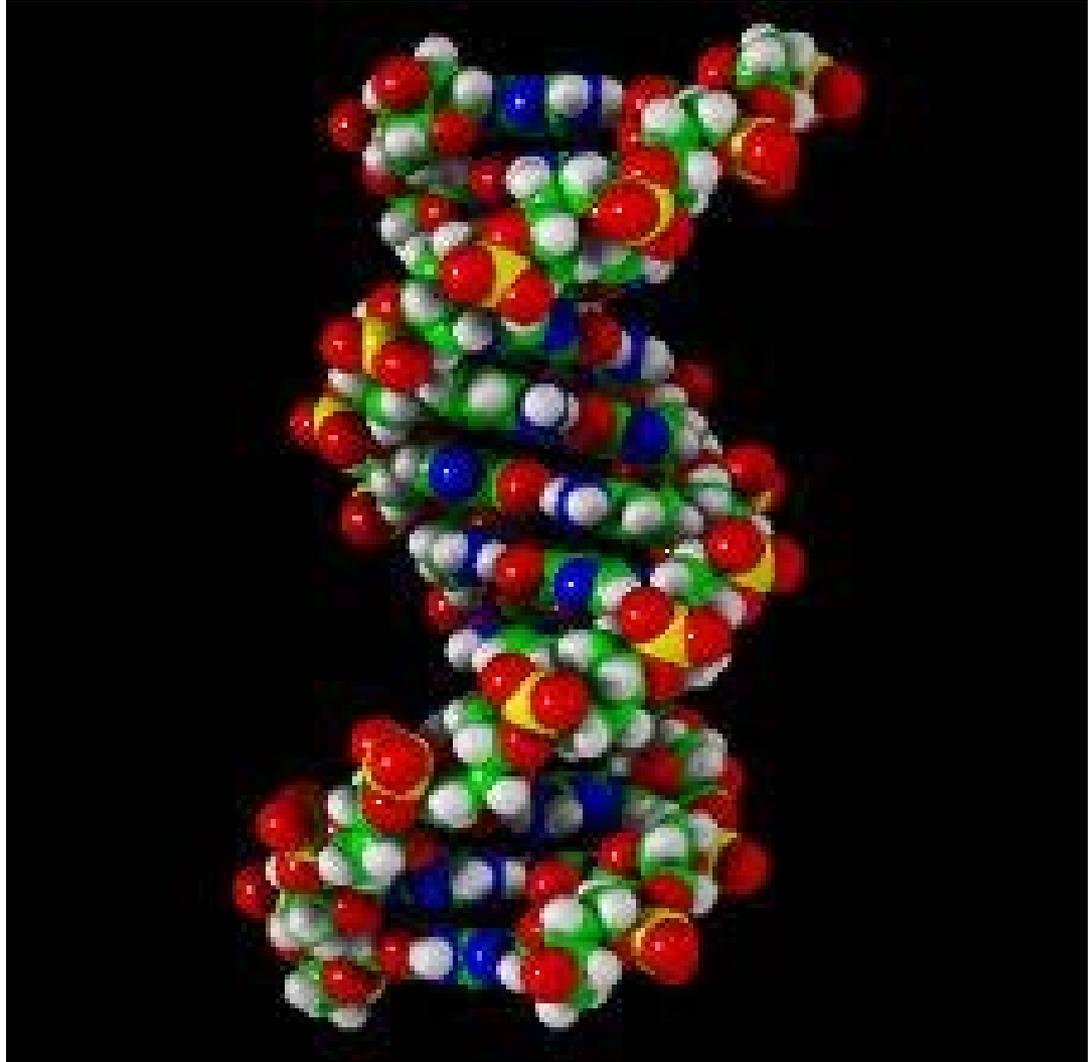
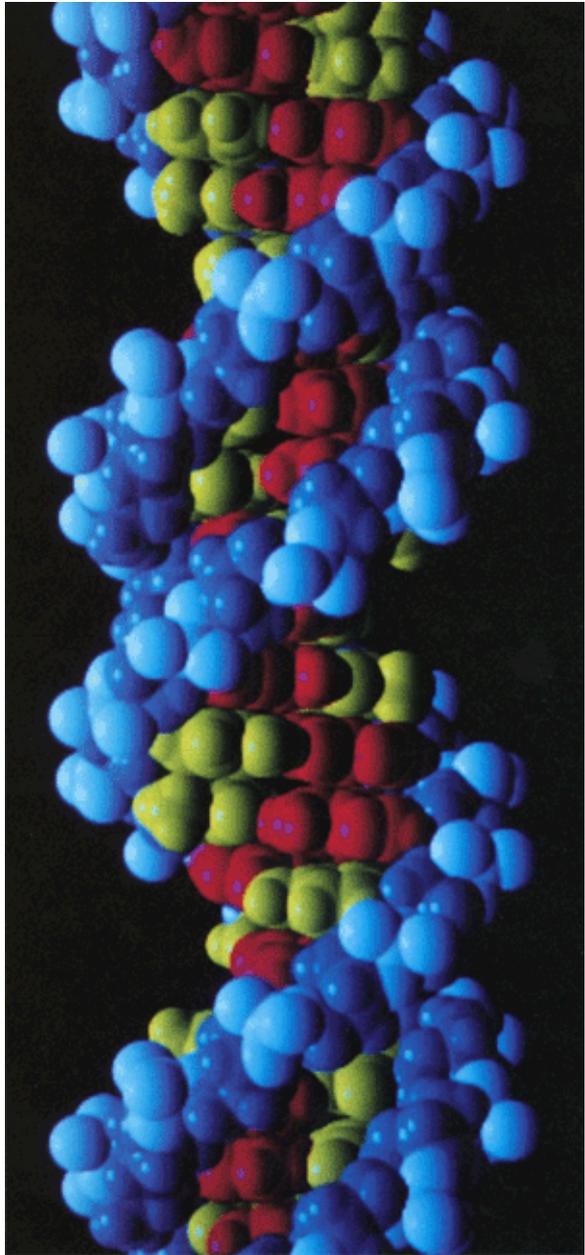
Without original parts,
your Audi is no longer an Audi.

Componentes do DNA

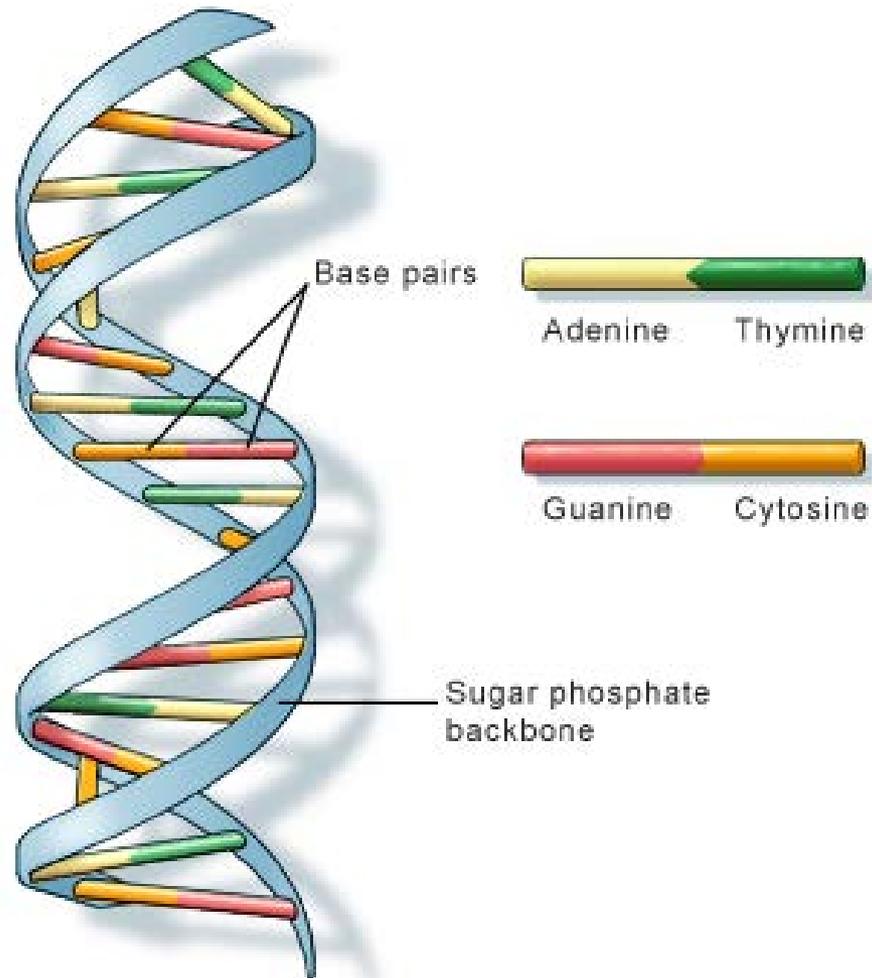
DNA tem uma “**espinha dorsal**” que é composta por repetições de:

açúcar (desoxiribose) + grupo fosfato (PO_4)
não varia!

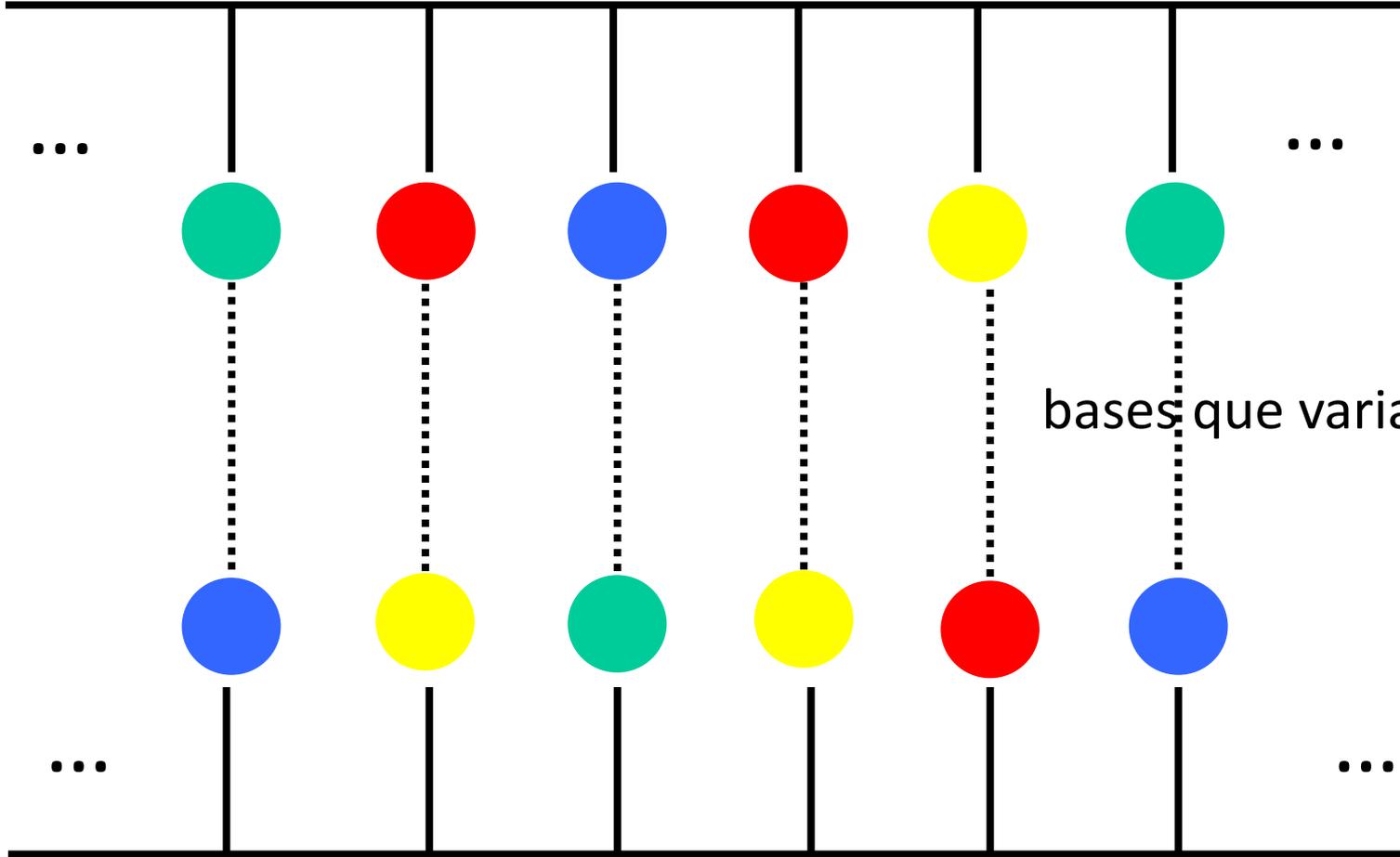
O que **varia** ao longo da cadeia são as **bases** ligadas às moléculas de açúcar (na analogia de slinde anterior: são as contas de diferentes cores do colar)



Hélice dupla do DNA



espinha dorsal



bases que variam

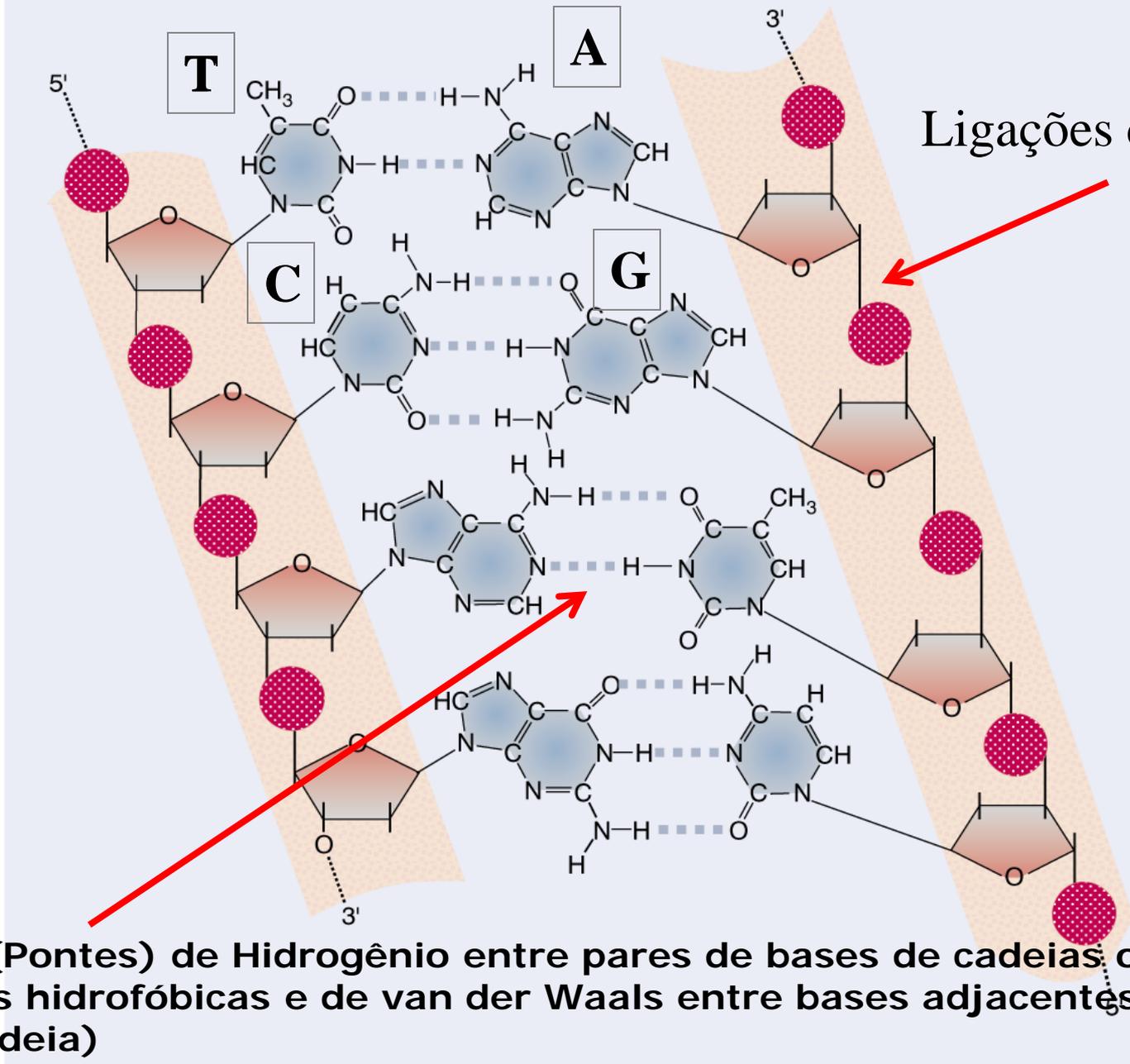
espinha dorsal

é a variação das bases que
permite **armazenamento de
informação**

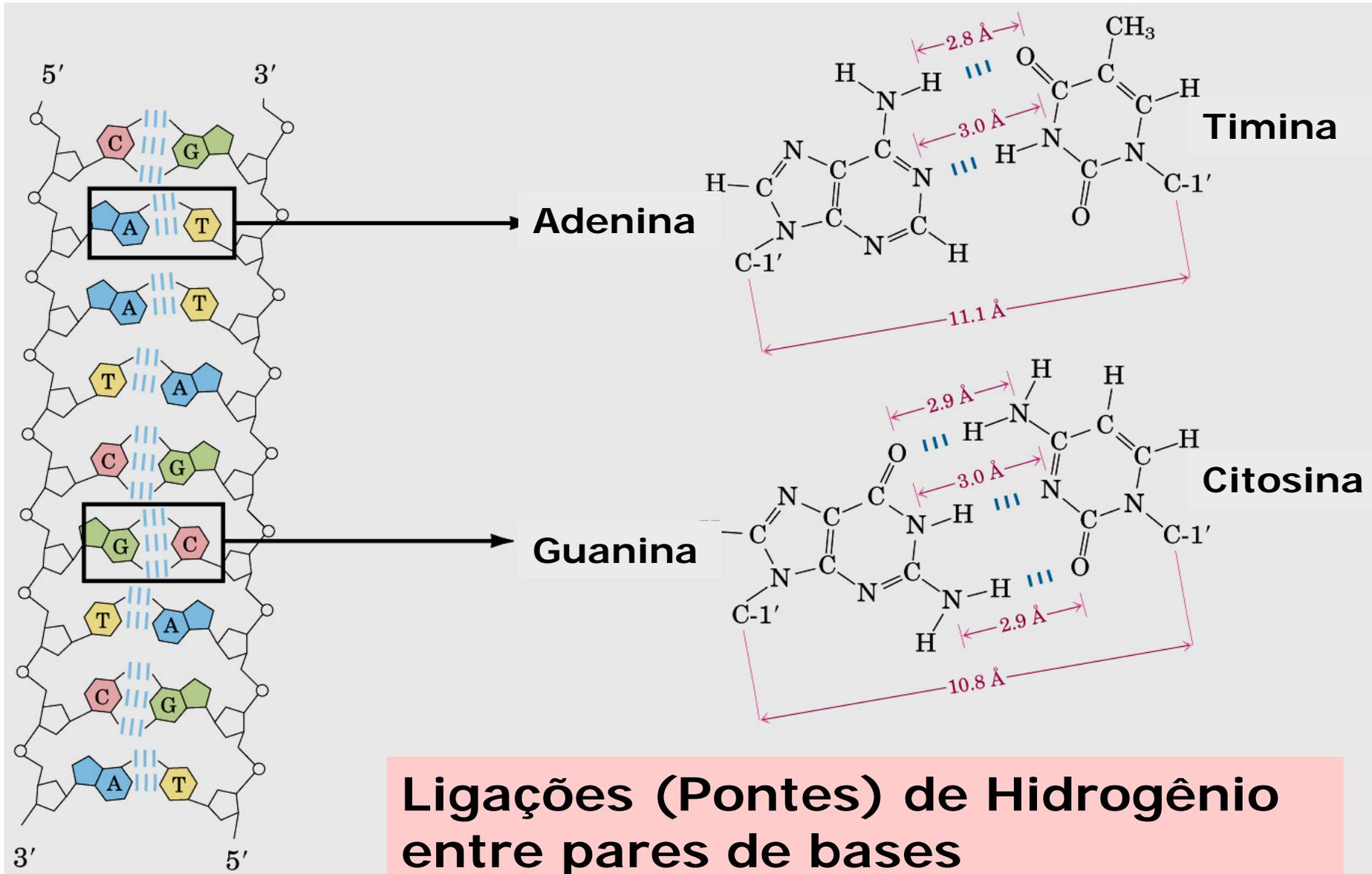
analogia: sistema binário

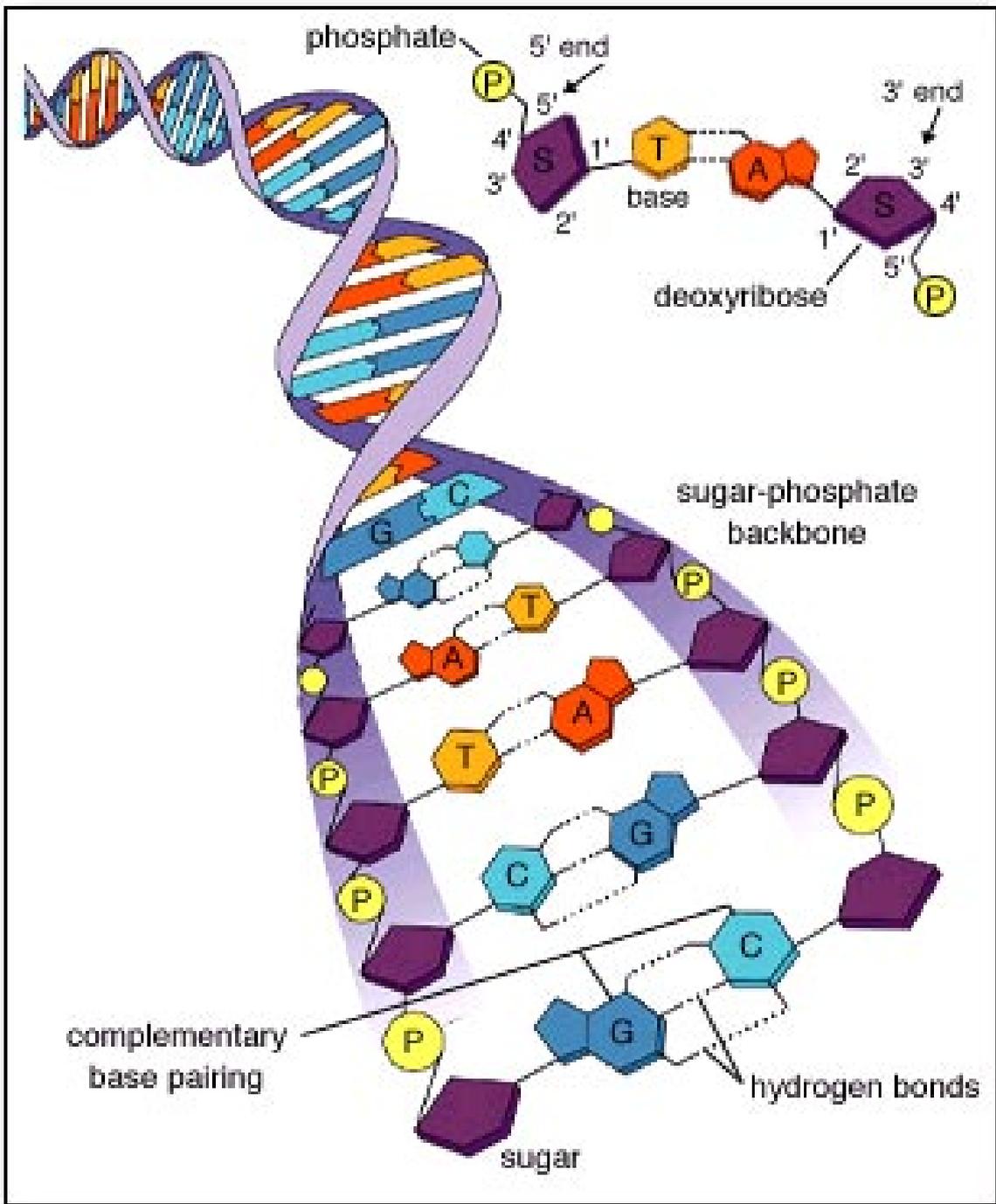
código binário	letra
00000	A
00001	B
00010	C
00011	D
00100	E
00101	F
00110	G
etc	...

DNA fita dupla: cadeias antiparalelas



DNA fita dupla: cadeias antiparalelas



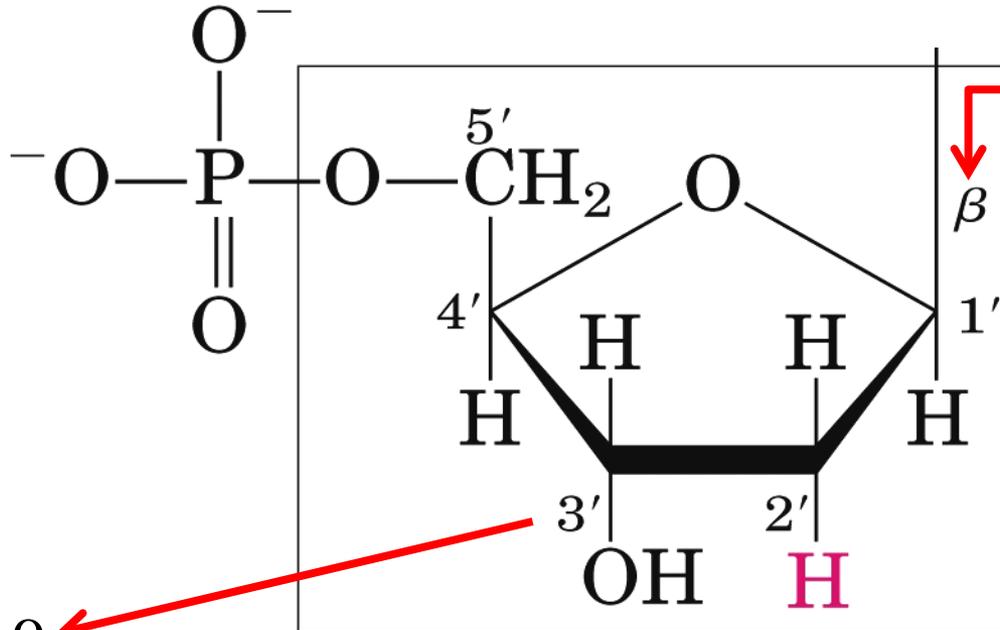


DNA

Ligação glicosídica β

Ligação com o nucleotídeo anterior

Fosfato



Desoxir-
ribose

Continua para o
próximo grupo
fosfato

Desoxirribonucleotídeo

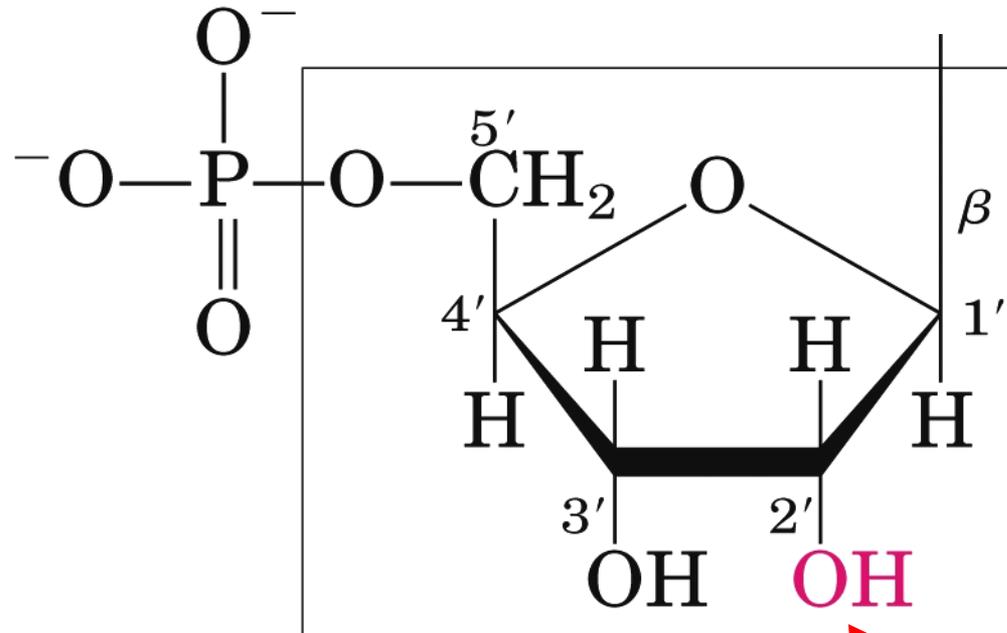
Projeção de Haworth

Existe também RNA

- Ácido ribonucleico

RNA

Fosfato



Ribose

Um oxigênio a mais

Ribonucleotídeo

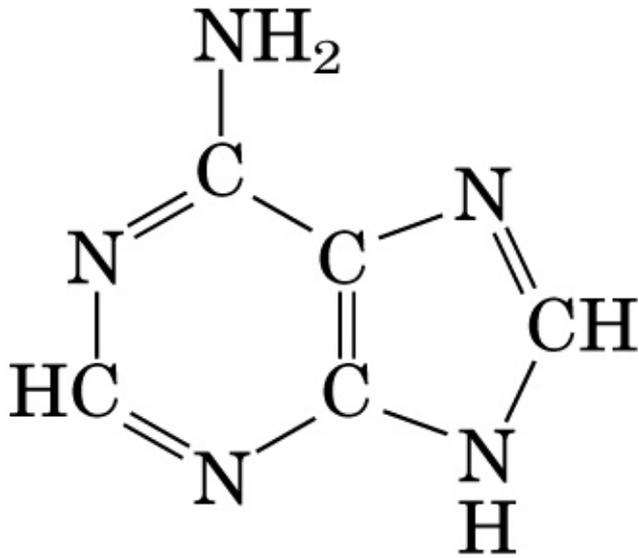
RNAs usam Uracila ao invés de
Timina

Bases ou (ribo)nucleotídeos

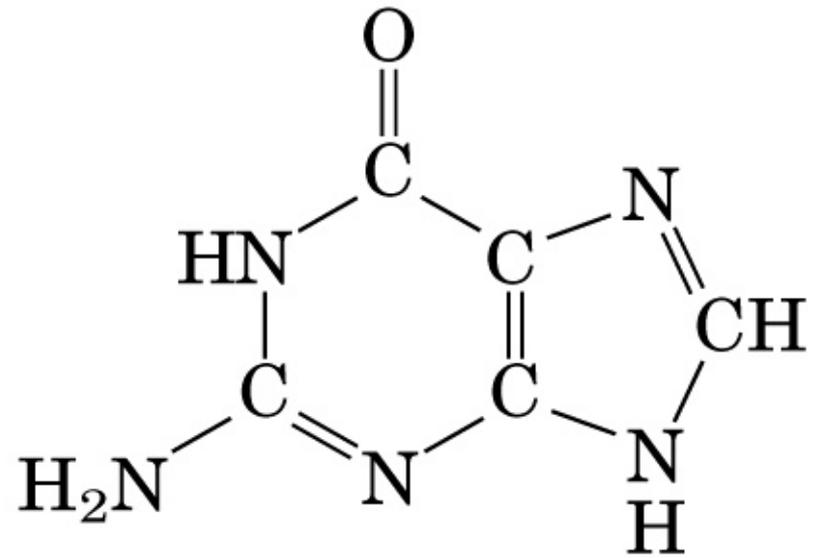
- Adenina
 - Guanina
- } purinas

- Citosina
 - Timina (Uracila em RNA)
- } pirimidinas

Purinas

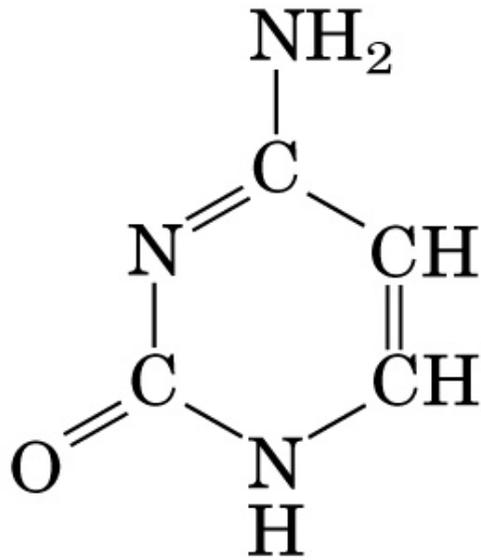


Adenina

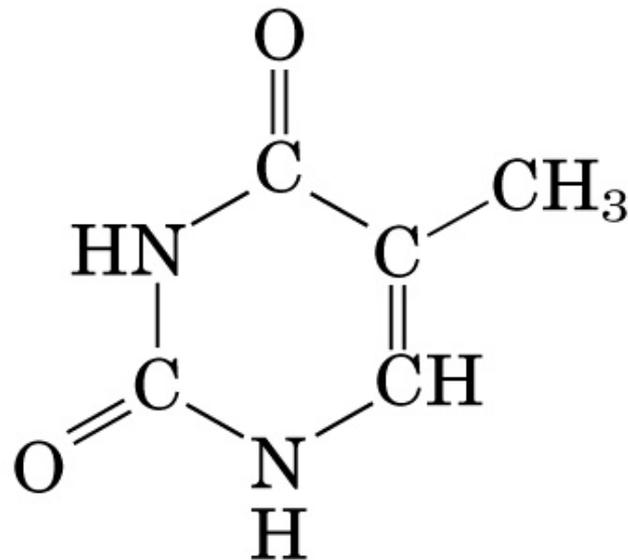


Guanina

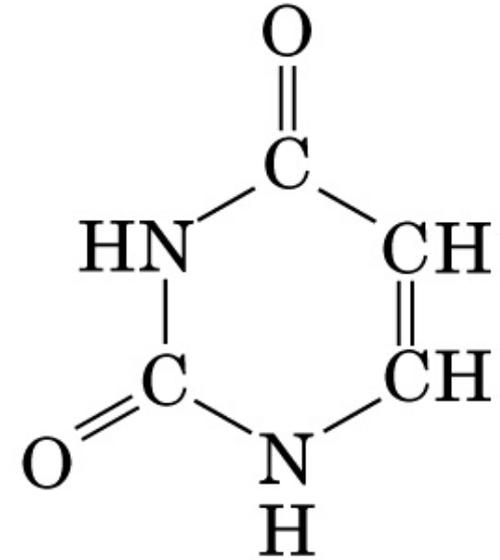
Pirimidinas



Citosina

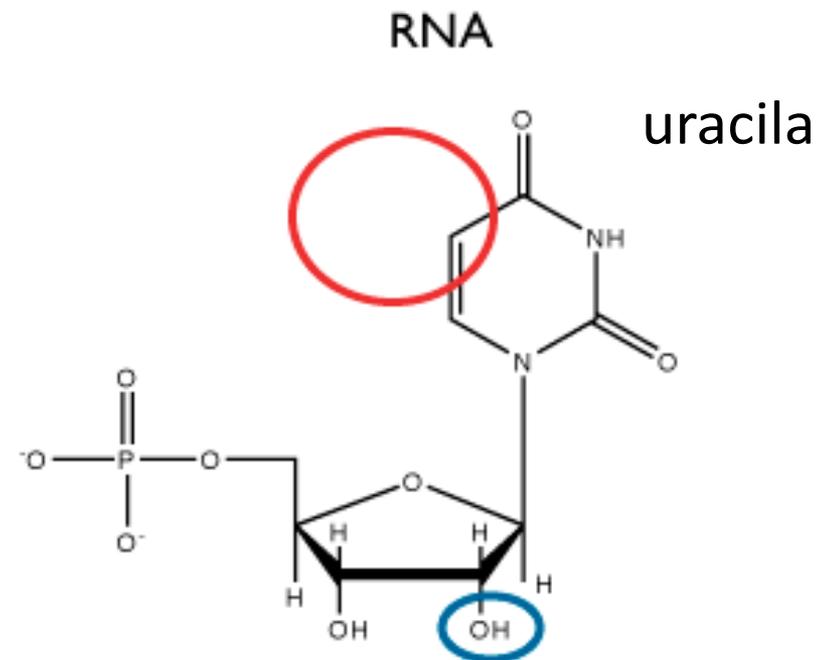
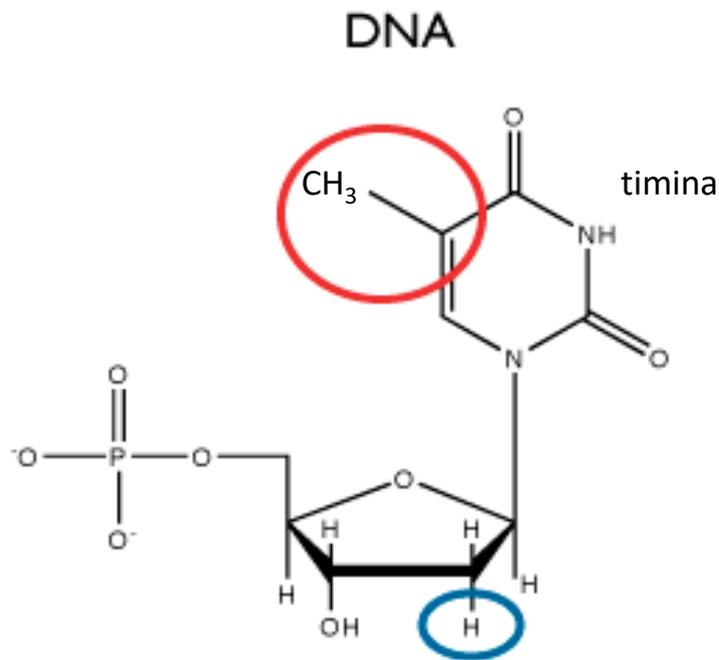


**Timina
(DNA)**

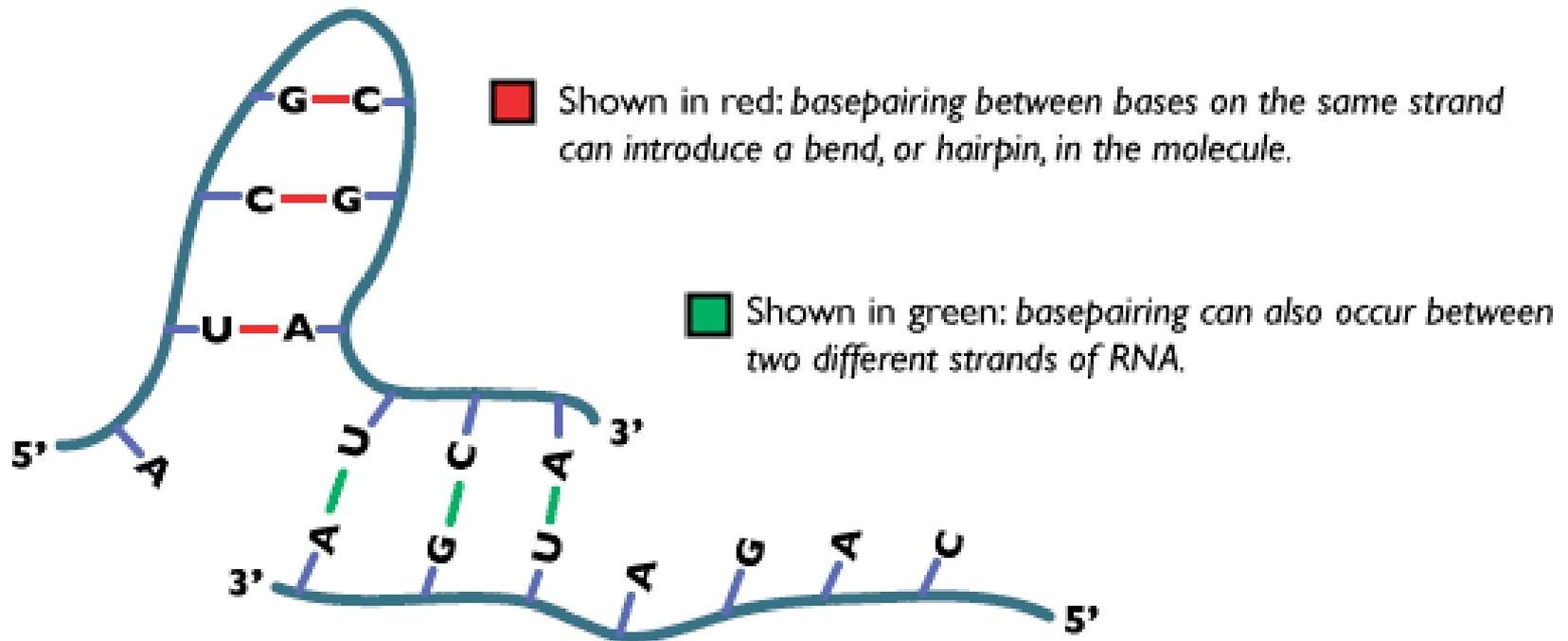


**Uracila
(RNA)**

Comparação de DNA com RNA



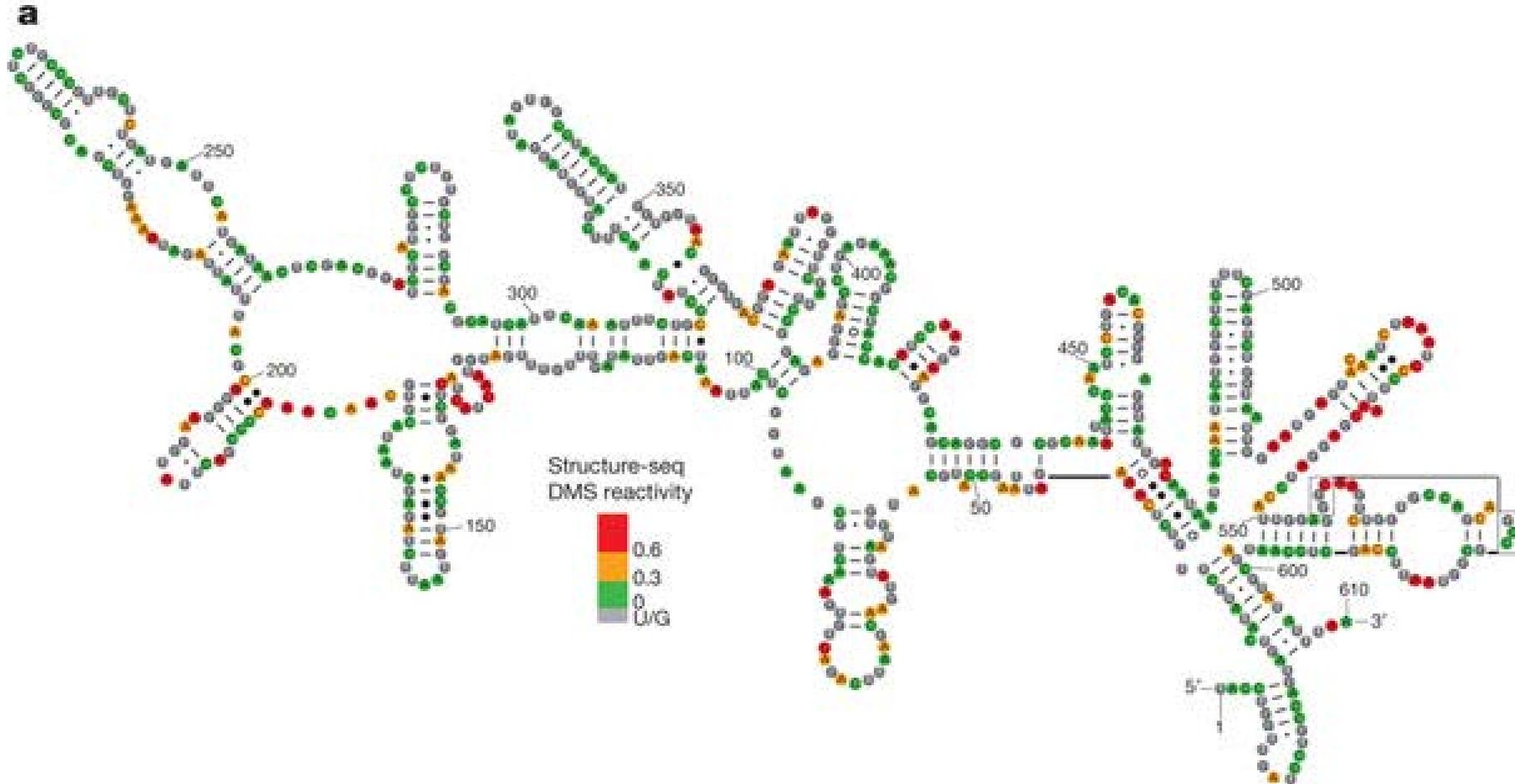
RNA geralmente está em **fita simples**, ou tem apenas pequenos trechos em fita dupla (é **a** fita simples se ligando **nela mesma**)

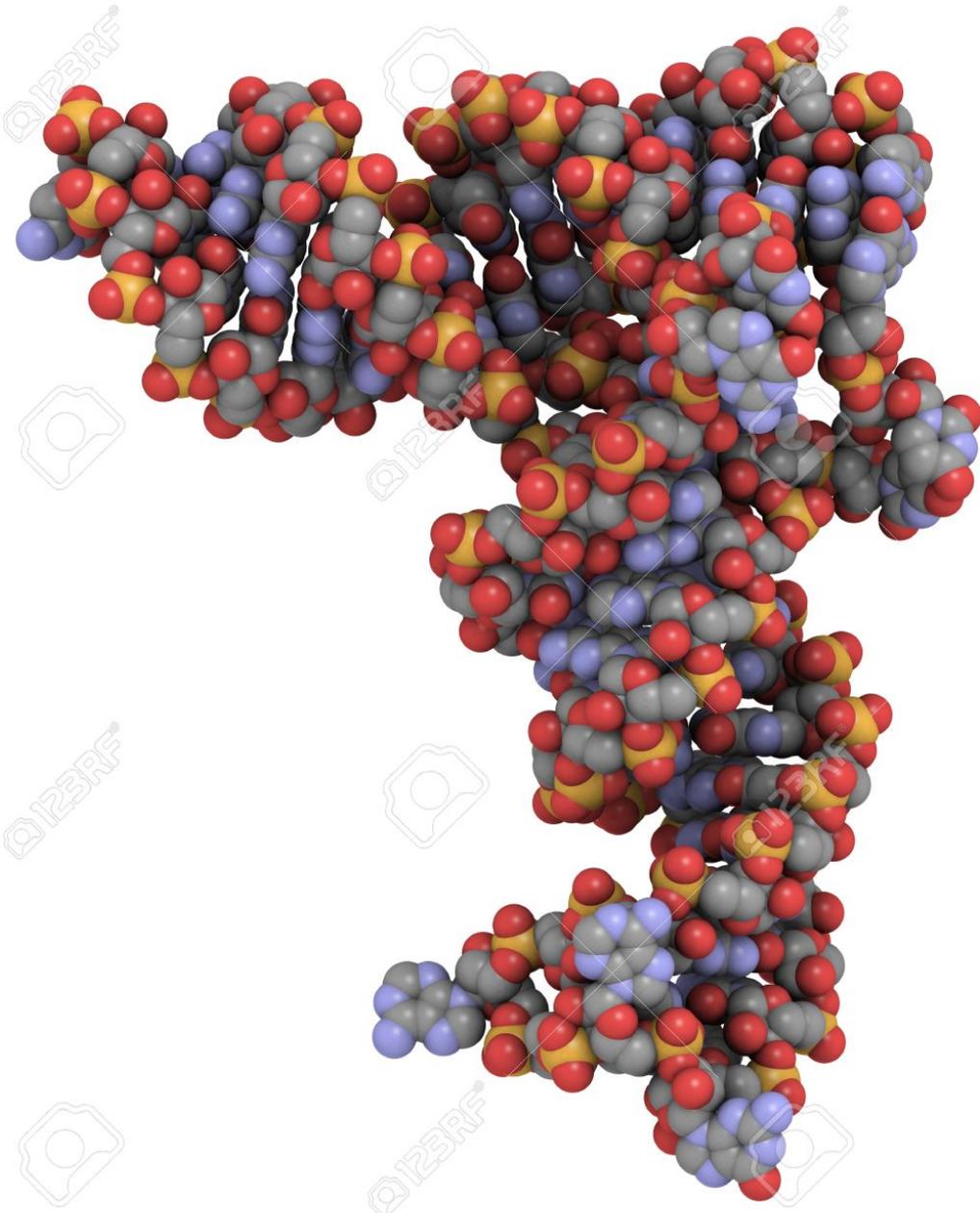


RNAs desempenham variadas funções na célula

- Constituinte do **ribossomo**
- Moléculas de mRNA (**mensageiro**)
- Moléculas de tRNA (**transportador**)
- Pequenos RNAs com funções regulatórias

Representação de um tRNA

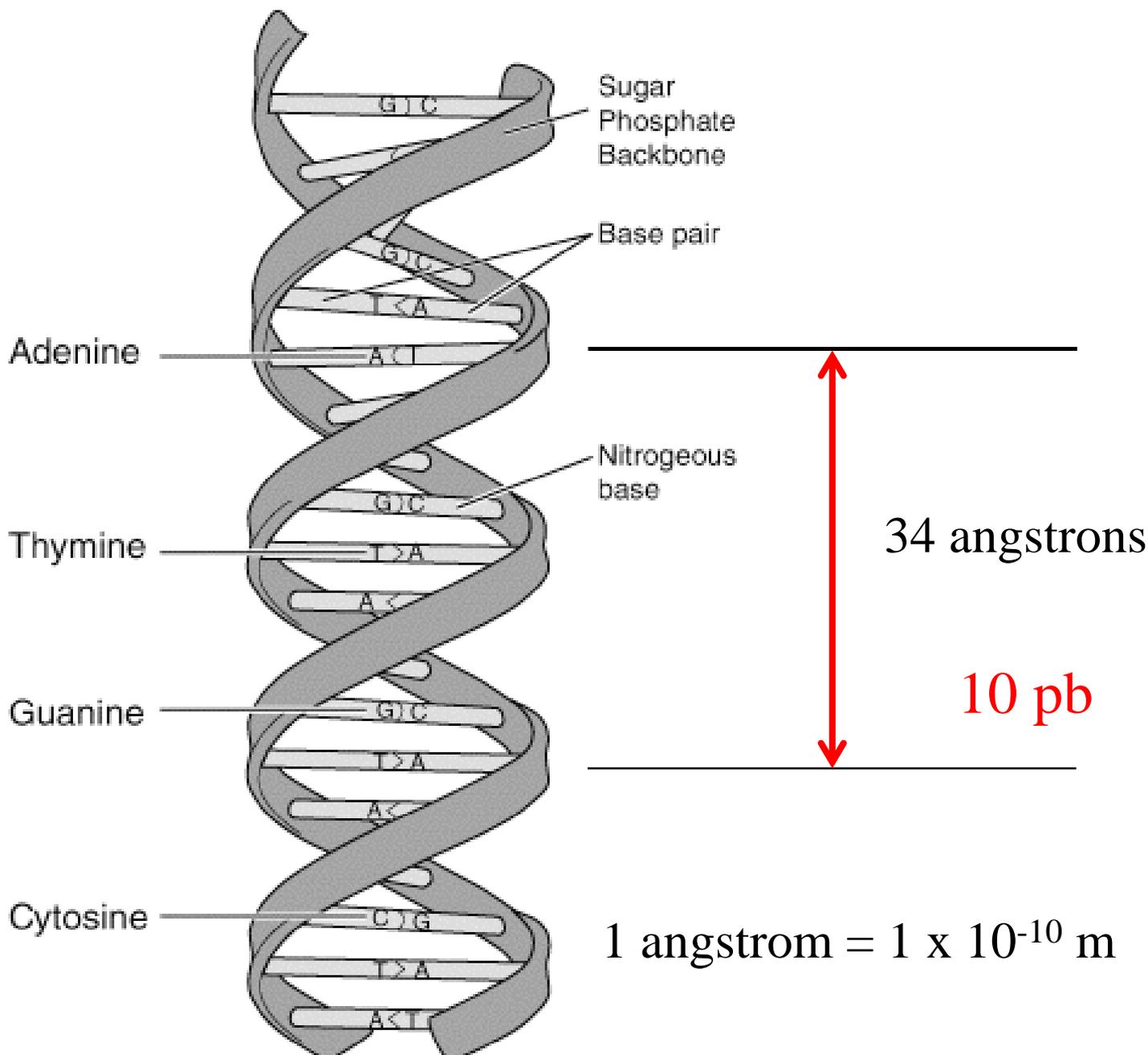




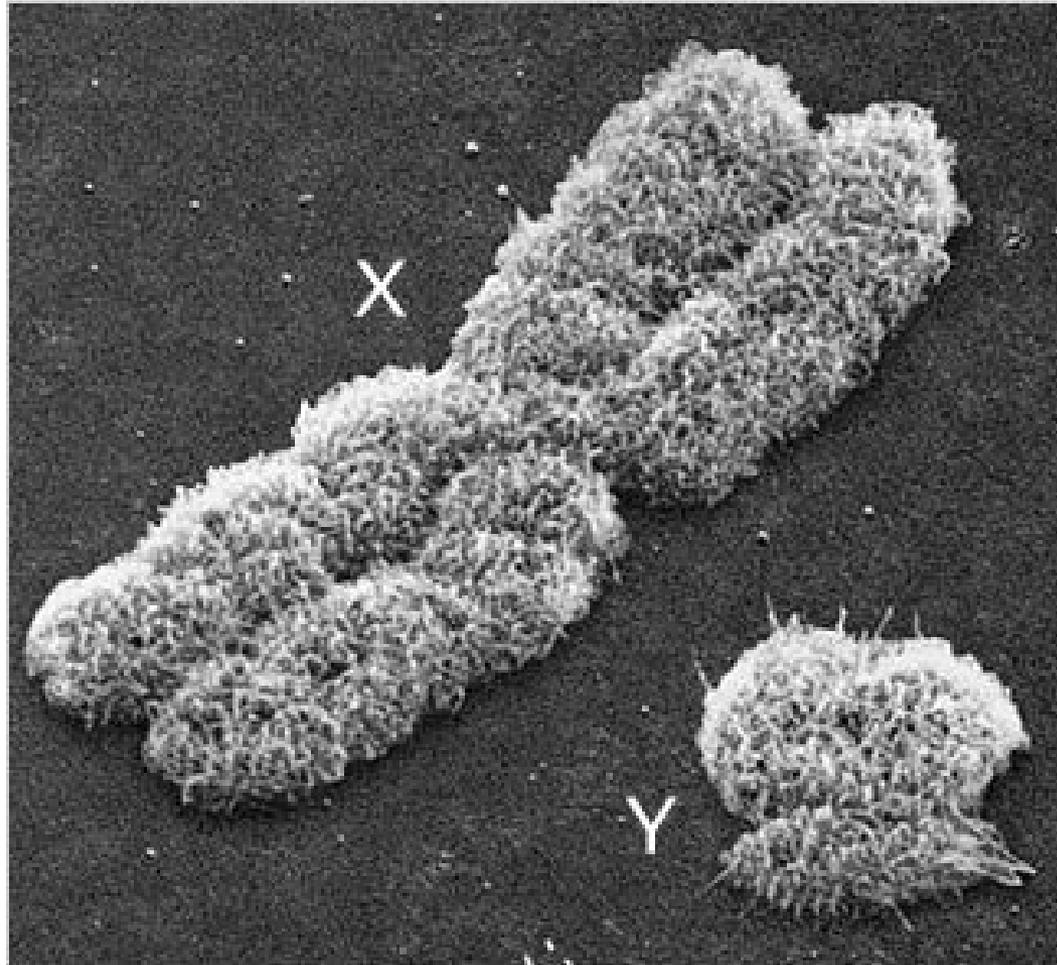
Por que RNA se comporta diferentemente de DNA?

Por que **A e U** não se ligam tão fortemente quanto **A e T**

Que comprimento tem uma
molécula de DNA?



DNA é a substância do qual são
feitos os **cromossomos**



Que comprimento tem um cromossomo humano típico?

- Um cromossomo típico tem **100 milhões de pb**
- $100 \text{ milhões} \times 0,1 \times 34 \text{ angstrons} =$
 $= 100 \times 10^6 \times 0,1 \times 34 \times 10^{-10} \text{ m} =$
 $= 3400 \times 10^{-5} = 0,034 \text{ m} = \mathbf{3,4 \text{ cm}}$

Se 1 angstrom = 1 mm

- Um cromossomo de 100.000.000 bp teria 340 km de comprimento
- Uma proteína típica teria 3 metros

DNA tem **vida longa**

- **Meia-vida**: tempo para que metade das ligações de uma molécula se quebre
- Meia-vida do DNA: 521 anos [Allentoft, Bunce et al. 2012]
- Já foi possível extrair DNA (fragmentado) de amostras congeladas com **500 mil anos**

Foi possível sequenciar o genoma de
homens de Neandertal
(a partir de DNA encontrado em ossos)



Por outro lado...

- Máximo estimado de vida de um fragmento de DNA
 - até 1,5 milhões de anos
- Não dá para recuperar DNA de dinossauros
 - Extintos há 65 milhões de anos
- Parque Jurássico é impossível

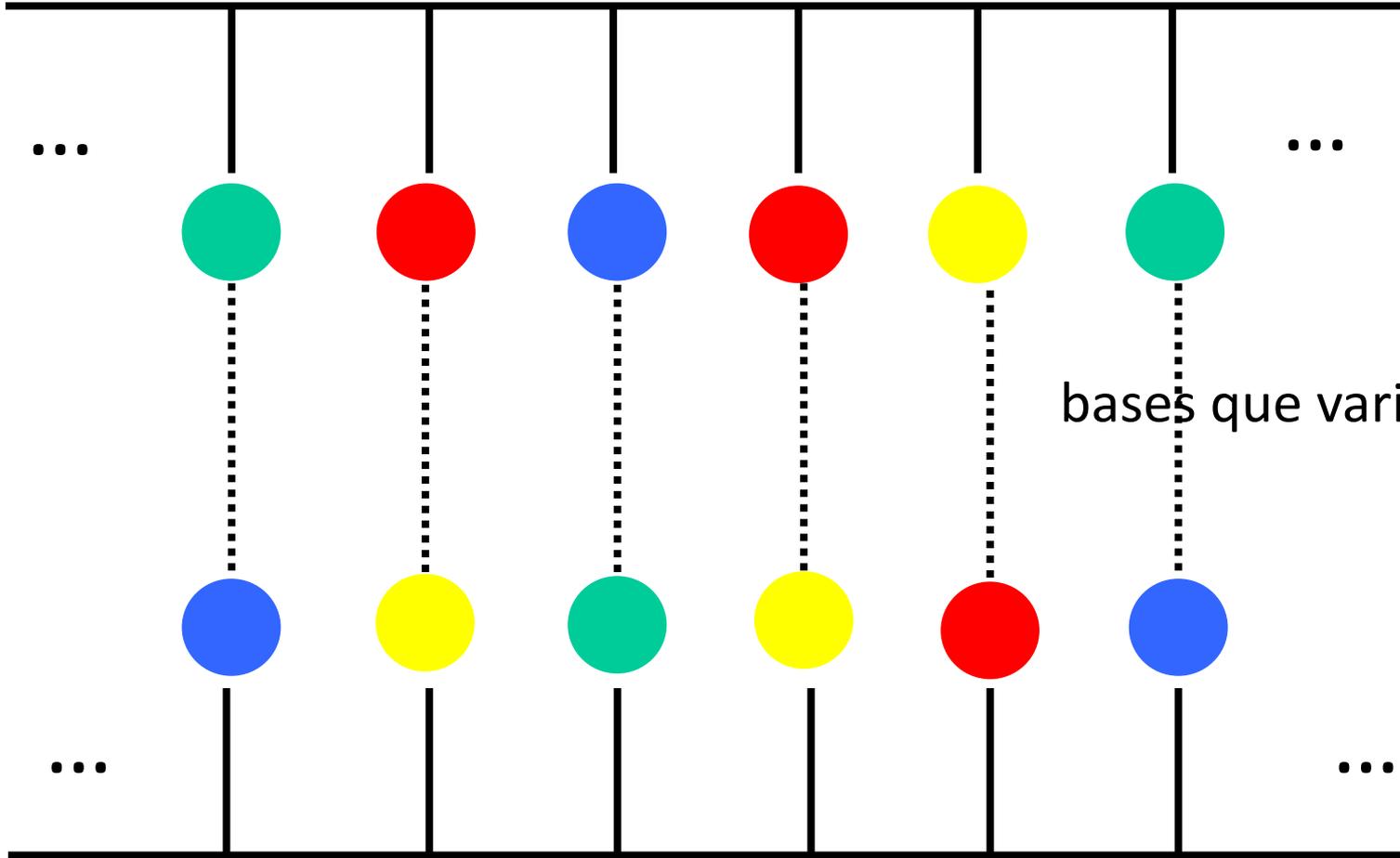


Mas pode ser que um dia
recuperemos mamutes



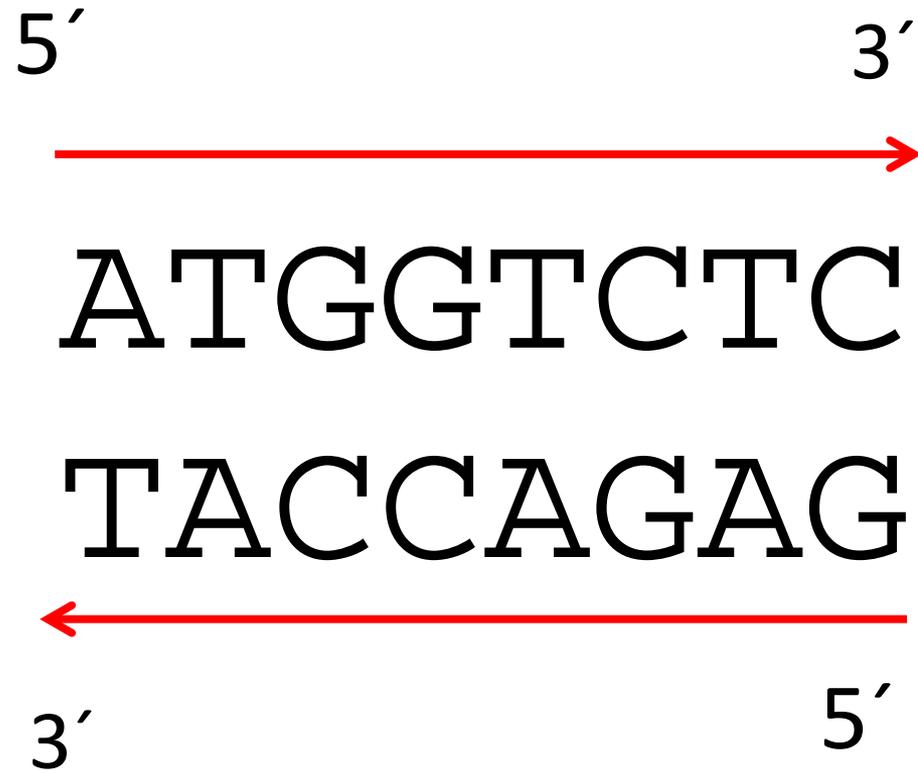
representação bidimensional do DNA

espinha dorsal



bases que variam

espinha dorsal



Abstração mais simples

ATGGTCTC

Nesta abstração, representamos **apenas uma das fitas**, pois dada ela conseguimos **inferir o conteúdo da outra**

Essa representação exige uma
convenção

- Onde está a ponta 5'?
- Qual das fitas?

Convenção

- Conteúdo de uma das fitas do DNA deve ser representado como uma cadeia de letras para ser lida **da esquerda para a direita** ($5' \rightarrow 3'$)
- Qual das fitas?
 - Não importa! (em geral)
 - Dada uma das fitas, é possível saber a outra
 - **Complementar e inverter**

Complemento reverso

- ATGGTCTC
- Qual é a outra fita?
- Complementar
 - TACCAGAG
- Inverter
 - GAGACCAT

Exercício

- Escreva uma cadeia de DNA com pelo menos 6 bases, usando pelo menos 1 vez cada base, tal que o complemento reverso dela é **ela mesma**

Palíndromos

Socorram-me Subi no ônibus em Marrocos

Rir o breve verbo rir

- Palíndromos “biológicos” ocorrem em genomas
- Eles tem função biológica
- O exercício pede que você invente um palíndromo biológico

Representação de DNA em arquivos de computador

AGCTCGCGCTCCGCATCCATCCAGTAGGGTTCGGTGTGACGAGCGTGCC
GTCCATATCCCAGAAGACGGCGGCCGGCATCGCGTGCGGAGTCAGTTCGG
TCACGGCTGACAAGTCTATCCCGGCGGCCCGGGCCTATTCTTGAGGGAC
GGCGTCCTGACCGGTGCGCCGGATGAAAGGACCAGAACGCCCCGTGACTGA
CGCGAACAGCATCCTCGGAGGGCGCATCCTCGTGTTGGCCTTCGAAGGGT
GGAACGACGCTGGCGAGGCCGCCAGCGGGGCCGTCAAGACGCTCAAGGAC
CAGCTGGATGTCGTCCCGGTGCGCGAGGTGATCCCGAGCTGTACTIONCGA
CTTCCAGTTCAACCGGCCGGTTCGTGCGGACGACGACGGCCGCCGGCGCC
TCATCTGGCCGTCCGCGGAGATCCTGGGCCAGCTCGCCCCGGCGACACC
GGCGATGCGCGCCTGGACGCCACCGGCCCAACGCGGGCAATATCTTCCT
TCTCCTCGGCACCGAGCCGTGCGCGAGCTGGCGCAGCTTACCGCGGAGA
TCATGGATGCGGCCCTGGCCTCCGACATCGGCGCCATCGTCTTCCTCGGT
GCGATGCTGGCGGACGTACCGCACACCCGCCCATCTCCATCTTCGCTTC
GAGCGAGAACGCGGCCGTCCGTGCGGAGCTCGGCATCGAACGCTCTTCGT
ACGAGGGGCCGGTTCGGTATCCTGAGCGCGCTCGCCGAAGGGGGCGGAGGAC
GTGGGCATTCCGACCATCTCCATCTGGGCGTTCGGTTCCGCACTATGTCCA
CAATGCGCCCAGCCCGAAGGCGGTGCTCGCACTGATCGACAAGCTCGAAG
AGCTGGTGAATGTCACCATCCCGCGTGGCTCGCTGGTGGAGGAGGCCACG
GCCTGGGAAGCCGGGATCGACGCGCTGGCTCTGGACGACGACGAGATGGC
TACGTACATCCAGCAGCTGGAGCAGGCACGCGACACCGTGGACTCCCCTG
AGGCCAGCGGCGAGGCGATCGCCAGGAGTTCGAGCGCTACCTCCGCCGC
CGCGACGGCCGCGCCGGCGATGACCCCCGCCGTGGCTGACGTCACCCCCT
CTCTGCGTCCGCCGTCTCTGTTCCCCCGCTCGGCCTCCCCTGAGGCCG
AGGAGTCGCGCCCACATGCCGAAACTCCTCCTTTCTGACTTTCTGGAG

complementaridade das bases

- Dada uma das fitas, é possível saber a outra
- É por causa disso que o DNA consegue se reproduzir
 - gerar cópias de si mesmo
 - replicação
 - assunto da 3a aula