

1) Na figura em anexo, é possível visualizar o alinhamento da estrutura primária da proteína RRP46 de quatro organismos diferentes através da representação dos aminoácidos utilizando a nomenclatura de uma letra só (para ver o nome completo dos aminoácidos e suas estruturas, veja a segunda figura). De acordo com a classificação estrutural dos aminoácidos conhecida e das estruturas fornecidas, analise e responda abaixo:

a) O que deve significar um ponto (.), dois pontos (:) e o asterisco (*) abaixo das 4 sequências alinhadas? Justifique.

b) Comente sobre a conservação dessa proteína entre essas quatro espécies e explique o que deve significar o traço (-) que aparece em algumas regiões.

```

RRP46levedura      -----MSVQAEIGILDHVDGSSEFVSQDTKVICSVTG  32
RRP46mosca         -----MNLPAKMDVEKDKLRQMHCFNPLSRCDGSVMYSQGATGLIGAVLG  46
RRP46humano        MEEETHDAKIRAENG TGSSPRGPGCSLRHFACEQNLLSRPDGSASFLQGDTSVLAGVYG  60
RRP46peixe         -----MDATSRLCMRTEMLERSCPVLREYGSEQSLLSRPDGSSTFVQGDTSVLAGVYG  54
                                     . * . * . : * * * : . * : . * *

RRP46levedura      PIEPKARQELPTQLALEIIVRPAGVATTREKVLEDKLRVLTPLITRHCYPRQLCQITC  92
RRP46mosca         PIEVKTQNLSIDGSYLECNYPKAGLPQVTDRIEAAIRDVLELALLSEAHPRSKMSVQI 106
RRP46humano        PAEVKVSKEIFNKATLEVILRPKIGLPGVAEKSRRERLIRNTCEAVVLGTLHPRTSITVVL 120
RRP46peixe         PAEVKVSKEIYDRATVEVLIQPKMGLPSVRERAREQCVRETCEALLTLHPRSSLTVIL 114
                                     * * * . :      : * : * * : . : : * : * . :      : * * :

RRP46levedura      QILESGEDEAEFSLRELSCCINAFLALVDAGIALNSMCASIPAIKIDTSDIIVDPTAE 152
RRP46mosca         QELED R-----GSIDACAVNCACLAM LIGGLPLKYSFAAVHAI-INEQGEYVLDPDQS 158
RRP46humano        QVVSDA-----GSL LACCLNAAACMALVDAGVPMRALFCGVACA-LDS DGT LVLDPDTSK 172
RRP46peixe         QVVHDD-----GSL LSCCLNAAACMALMDAGLPMSRLFC SVTCA-ISKEGQIITDPTAR 166
                                     * : .      : * . : * * : * : : . : :      : . . . : * *

RRP46levedura      QLKISLSVHTLALFVNNGKVVKNVLLLD SNGDFNEDQLFSLLELGEQKQELVTNIRRI 212
RRP46mosca         ETLHQRASFTFAFDSVE----GNLLLIQTKGSFKIAQFN DIECLCLAASAEIFQFYRNQ 213
RRP46humano        QEKEARAVLTFALDSVE----RKLLMSSTKGLYSDTELQQCLAAQAASQHVFRFYRES 227
RRP46peixe         QEKESRALLTFAIDSNE----RNV LMSSTTG SFSVQELQQCIAISQKASEQIFQFYRDS 221
                                     :      : * : * : :      : * : . : * : . : : .      . . : *

RRP46levedura      IQDNISPRLVV----- 223
RRP46mosca         VAKYHGRSEATAKKEDVNET 233
RRP46humano        LQRRYSKS----- 235
RRP46peixe         VKRRYSKMQ----- 230
                                     :      .

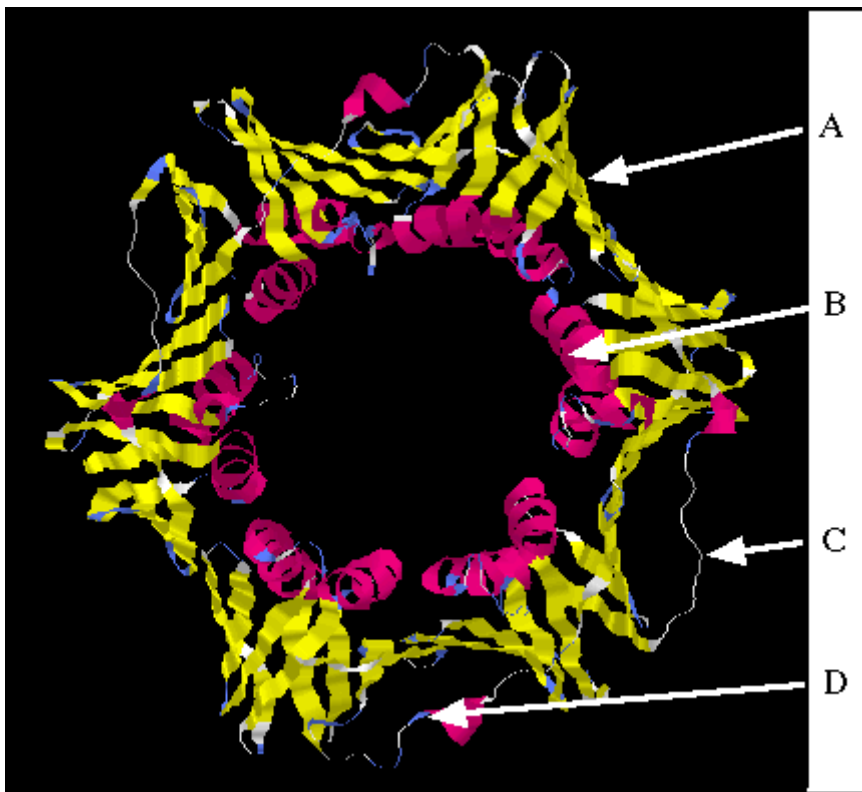
```

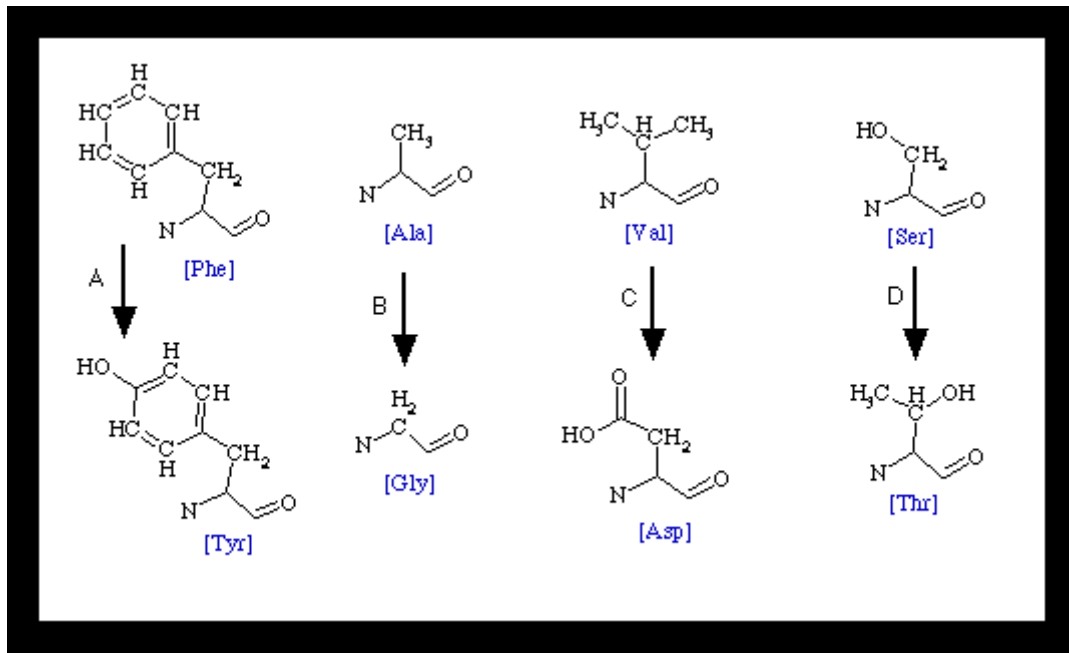
Nome	Símbolo ^a	Estrutura
Glicina	Gly / G	
Alanina	Ala / A	
Valina	Val / V	
Leucina	Leu / L	
Isoleucina	Ile / I	

Nome	Símbolo ^a	Estrutura	Nome	Símbolo ^a	Estrutura
Metionina	Met / M		Treonina	Thr / T	
Prolina	Pro / P		Asparagina	Asn / N	
Fenilalanina	Phe / F		Glutamina	Gln / Q	
Triptofano	Trp / W		Tirosina	Tyr / Y	
Serina	Ser / S		Cisteína	Cys / C	

Nome	Símbolo ^a	Estrutura
Lisina	Lys / K	
Arginina	Arg / R	
Histidina	His / H	
Ácido Aspártico	Asp / D	
Ácido Glutâmico	Glu / E	

- 2) Considere a proteína da primeira imagem abaixo.
- Que tipos de interações moleculares mantêm as estruturas indicadas em A (amarelo) e B (rosa), na figura?
 - Considere que os aminoácidos nas posições A, B, C e D sejam trocados por outros, segundo a outra imagem. Qual das alterações deve levar a uma maior alteração funcional na proteína? Justifique.
 - Considerando-se o gene que codifica a proteína da primeira imagem, sugira uma mutação pontual que permita que se leve à alteração mostrada em C da segunda imagem. Use a tabela de códons em anexo.
 - Qual seria o efeito da substituição da citosina (C) por uma adenina (A) no códon UCA que codifica uma Ser em D? Justifique.





UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } Ser UCC } UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } Stop UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } Stop UGG } Trp
CUU } Leu CUC } CUA } CUG }	CCU } Pro CCC } CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } Arg CGC } CGA } CGG }
AUU } Ile AUC } AUA } Met AUG }	ACU } Thr ACC } ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }
GUU } Val GUC } GUA } GUG }	GCU } Ala GCC } GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } Gly GGC } GGA } GGG }

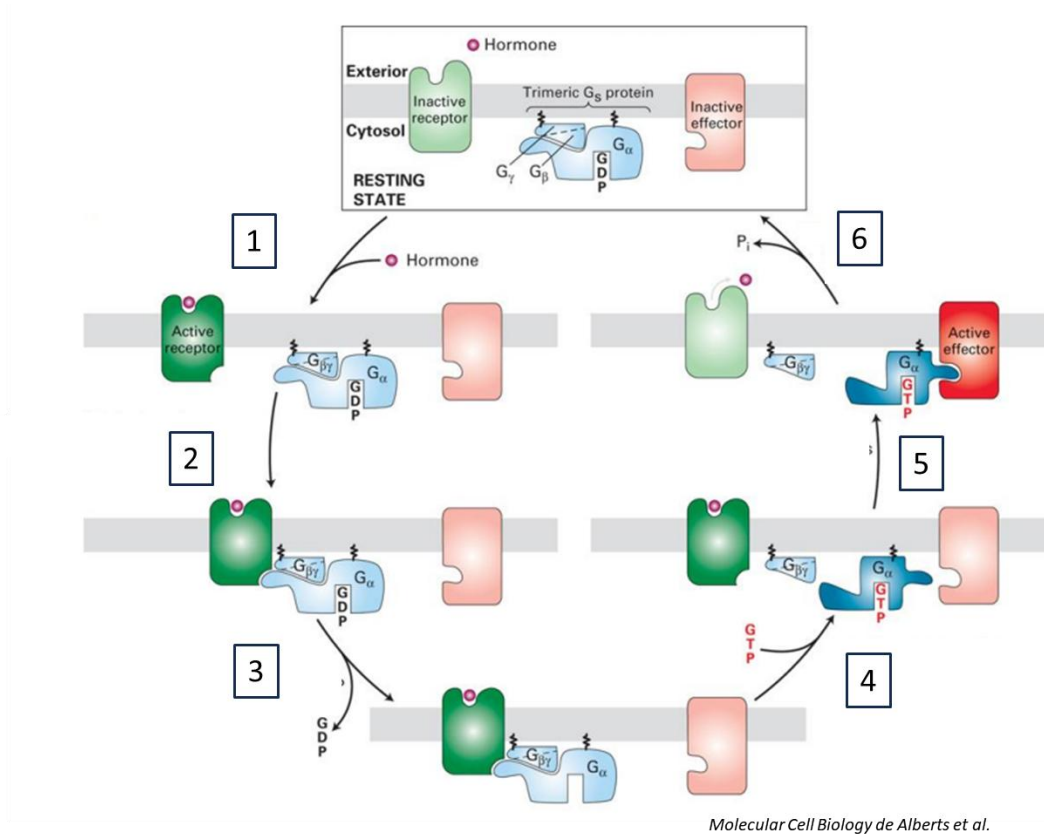
- 3) Semaglutida, o princípio ativo do Ozempic, é um análogo do Glucagon-like peptide-1 (GLP-1, ou Peptídeo 1 Semelhante ao Glucagon), usado para o tratamento de diabetes tipo 2 e obesidade.

Devido à sua semelhança estrutural com o GLP-1, a semaglutida ativa receptores específicos desse hormônio, promovendo efeitos como a melhora na função das células beta-pancreáticas, que produzem e secretam insulina, e a redução da secreção de glucagon.

- a) Qual deve ser o efeito da semaglutida na glicemia sanguínea, glicogenólise e gliconeogênese? Justifique.
- b) A albumina é uma proteína presente no plasma sanguíneo que possui múltiplos sítios de ligação. Estes sítios de ligação interagem principalmente com moléculas hidrofóbicas, como lipídeos e hormônios lipossolúveis. Para se aumentar o tempo de vida da semaglutida na corrente sanguínea, ela geralmente é ligada a uma molécula que interage com a albumina. Quais das seguintes moléculas deve ser utilizada: Ácido graxo curto (C4), ácido graxo longo (C16), ácido graxo ramificado, ou ácido graxo fosforilado? Justifique.
- c) O GLP-1 provoca o aumento de AMPc no interior das células. Descreva os mecanismos moleculares que fazem com que este aumento de AMPc leve a uma mudança no comportamento e/ou resposta da célula alvo.

- 4) A célula é uma verdadeira fábrica bioquímica, realizando diversas reações que não só garantem a sua sobrevivência, mas também possibilitam a fabricação de compostos essenciais para seu funcionamento e crescimento. Entre essas vias metabólicas, a via das pentoses fosfato desempenha um papel crucial, conectando a produção de energia com a biossíntese de importantes moléculas. Ao compreender as etapas dessa via e suas interações com outros processos celulares, podemos entender como a célula ajusta seu metabolismo em diferentes situações, como o crescimento celular ou a síntese de lipídios.
- a. Cite as funções principais da via das pentoses fosfato e analise a produção de ATP nas duas etapas desse processo.
 - b. Explique qual etapa da via das pentoses está ativa nas seguintes condições. Justifique suas respostas:
 - I. célula epitelial da pele se dividindo;
 - II. um hepatócito produzindo colesterol;
 - III. uma hemácia transportando oxigênio.

- 5) O mecanismo de ativação de um receptor acoplado à proteína G (GPCR), como é o caso dos receptores adrenérgicos (receptor da adrenalina ou epinefrina), está ilustrado na imagem abaixo.



- a. Descreva bioquimicamente os eventos que ocorrem nos seis passos mostrados na figura, incluindo os principais componentes moleculares envolvidos e suas respectivas funções no processo.
- b. Considere o efeito de uma mutação pontual ou de uma inserção na porção extracelular do gene que codifica do receptor β-adrenérgico, mais especificamente na região responsável pela ligação do ligante adrenalina. Analise qual das duas alterações poderia ser mais prejudicial para a resposta celular, justificando sua resposta e indicando as possíveis consequências dessas mutações para o metabolismo energético de um indivíduo.

- 6) Supondo que você vai amplificar a região codificadora (CDS) do gene ScRrp47 de *Saccharomyces cerevisiae* utilizando o DNA genômico como molde e que também gostaria de amplificar o gene DmRrp47 que é o gene ortólogo do ScRrp47 em *Drosophila melanogaster*.

De acordo com a figura esquemática em anexo, responda:

- Avaliando a imagem, seria correto utilizar o DNA genômico como molde para amplificar o gene DmRrp47? Justifique sua resposta.
- Descreva como você obteria o DNA para amplificar somente a sequência codificadora do gene DmRrp47.
- Cite e comente sobre técnicas que você utilizaria para a realização do item “b” acima.

