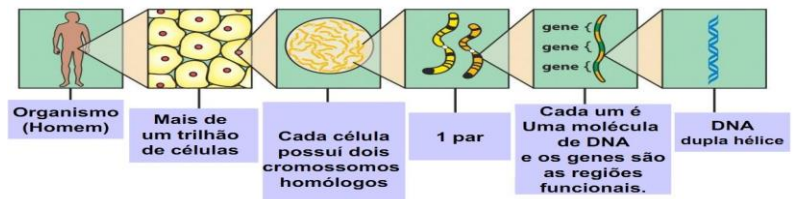




Relembrando...



Histórico

- ✓ “Queremos sugerir uma estrutura para o ácido desoxirribonucleico. Essa estrutura possui novas características que despertam um interesse biológico considerável”
- ✓ Assim começa a publicação de **duas páginas**, contendo menos de 1.000 palavras e **seis citações bibliográficas**, na qual Watson e Crick apresentam um desenho simples da famosa dupla hélice do DNA

Histórico

- ✓ James Watson (**americano**) e Francis Crick (**inglês**) descobriram a estrutura do DNA em **1953**
- ✓ Foi considerada a contribuição mais importante no campo da biologia, depois do livro de Darwin (1859) e da publicação de Mendel (1866)

A structure for Deoxyribose Nucleic Acid

2 April 1953
MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.



Em 1953, James Watson e Francis Crick propuseram um modelo tridimensional para a estrutura da molécula de DNA.



A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey (1). They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the X-ray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

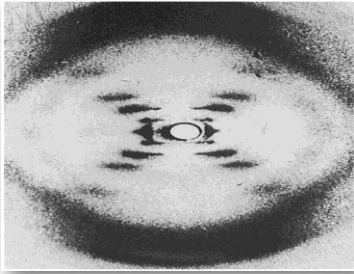
We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each with phosphate groups on the outside and nitrogenous bases on the inside. The two phosphate groups are coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate groups holding the deoxyribose residues together. The vertical line marks the fibre axis.

The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right-handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furber's 2 model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix



Watson & Crick, 1953- modelo da estrutura molecular do DNA

Histórico



<http://karebear117.glogster.com/Rosalind-Franklin/>

- ✓ A forma helicoidal - padrão cruzado de reflexões de raios X no centro
- ✓ Regiões escuras nas partes superior e inferior ao eixo central indicam que as bases púricas e pirimídicas estão regularmente empilhadas e próximas umas as outras, perpendiculares ao eixo central

CRISTALOGRAFIA DO DNA B



Rosalyn Franklin – determinação das medidas cristalográficas

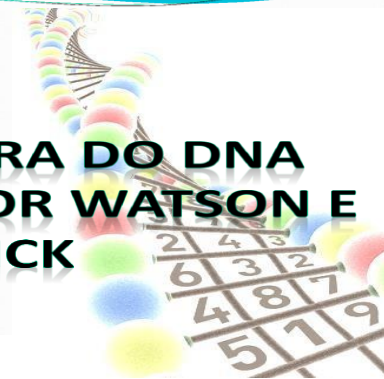
Histórico

- ✓ Os autores receberam o Prêmio Nobel de Medicina, em 1962, junto com **Maurice H. F. Wilkins** (biofísico britânico)
- ✓ **Rosalind E. Franklin** (biofísica britânica), trabalhava no mesmo instituto de Wilkins (mas por que ela não foi laureada?; isso tem suscitado prolongado debate). Ela faleceu em 1958, e o Prêmio Nobel não é conferido postumamente



Rosalind Franklin e Maurice Wilkins estudaram a difracção de raios X na molécula cristalizada de DNA e concluíram que a sua estrutura é helicoidal.

A ESTRUTURA DO DNA PROPOSTA POR WATSON E CRICK



Descoberta do ácido nucleico

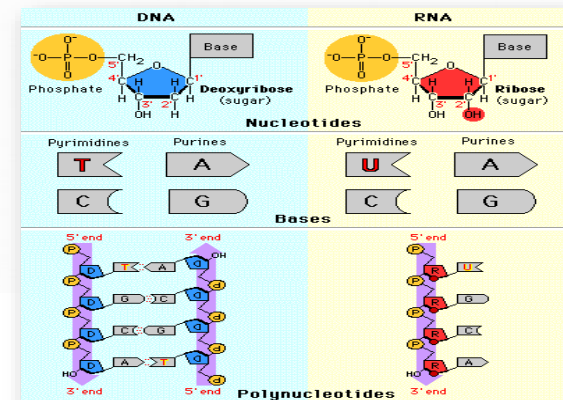
✓ LEVENE: determinação da composição química dos ácidos nucleicos (1931)

✓ Componentes básicos:

- ✓ Bases nitrogenadas
- ✓ Açúcar
- ✓ Fosfato

✓ Estabeleceu a diferença química entre o DNA e RNA

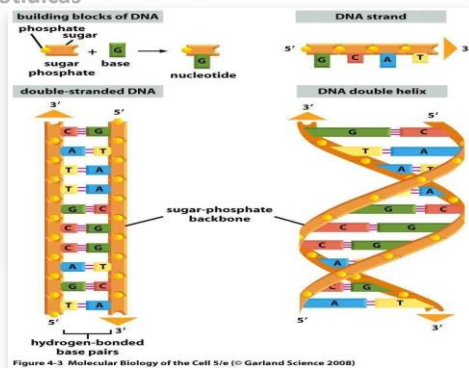
Descoberta do ácido nucleico



Estrutura

✓ 2 cadeias polinucleotídicas

✓ Dupla hélice

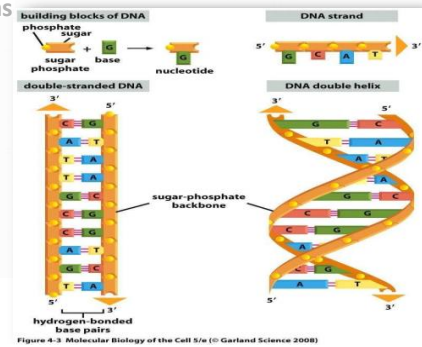


Estrutura

✓ 2 cadeias polinucleotídicas

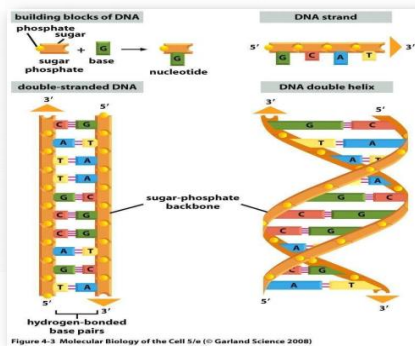
✓ Dupla hélice

✓ Cadeias antiparalelas



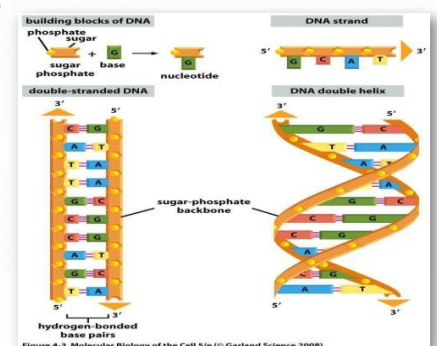
Estrutura

- ✓ 2 cadeias polinucleotídicas
- ✓ Dupla hélice
- ✓ Cadeias são antiparalelas
- ✓ Bases nitrogenadas



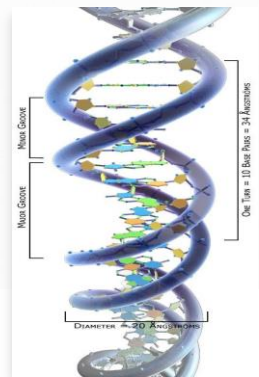
Estrutura

- ✓ 2 cadeias polinucleotídicas
- ✓ Dupla hélice
- ✓ Cadeias são antiparalelas
- ✓ Bases nitrogenadas
- ✓ Largura uniforme 2nm



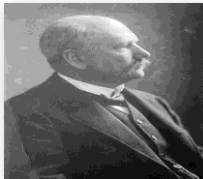
Estrutura

- ✓ Entre as cadeias a distância é de 20 Angström, e a estrutura de uma volta helicoidal se repete a cada 10,5 pares de nucleotídeos, cada volta com 34 Angströns.
- ✓ (um Angström equivale a 0,1 μm)



Bases nitrogenadas

- ✓ Albrecht Kossel (médico alemão) descobriu que os compostos nitrogenados dos ácidos nucleicos eram bases aminadas cíclicas dos grupos das **PURINAS** (DOIS anéis) e das **PIRIMIDINAS** (UM anel)



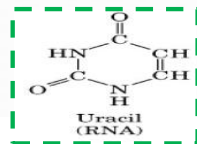
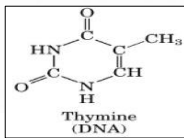
Bases nitrogenadas

Base	Adenina (A)	Guanina (G)	Timina (T)	Citosina (C)
Purina/ Pirimidina	Purina	Purina	Pirimidina	Pirimidina
Estrutura Química				
Representação Simplificada				

Bases aminadas que integram o DNA

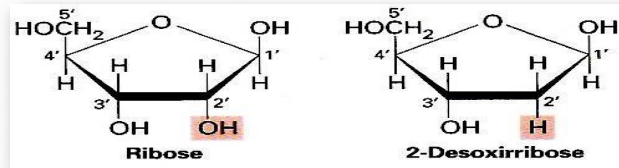
Bases nitrogenadas

- ✓ O DNA contém duas purinas (adenina e guanina) e duas pirimidinas (citosina e timina)
- ✓ No RNA a timina é substituída por outra pirimidina, a **uracila**



Pentoses

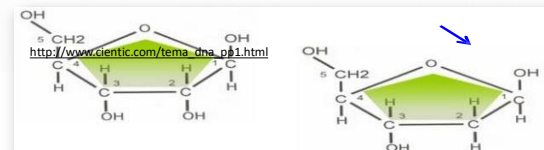
Tipos de açúcares



Pentoses

✓ Desoxirribose é um açúcar de cinco carbonos (pentose)

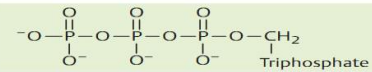
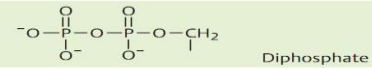
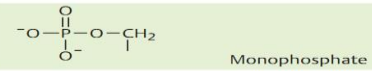
✓ Difere da ribose do RNA pela substituição da hidroxila no C2' por um átomo de hidrogênio, que confere ao DNA uma estabilidade termodinâmica importante para a preservação da integridade dos cromossomos





Fosfatos

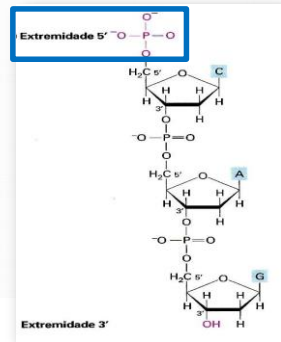
Grupamentos fosfato



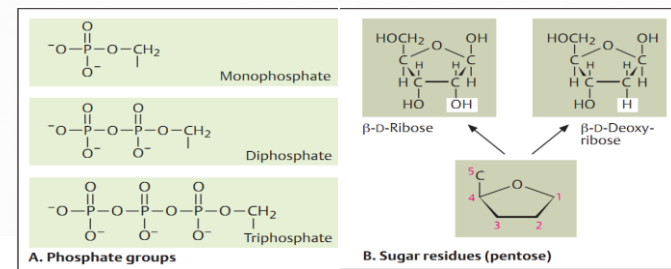
A. Phosphate groups

Fosfatos

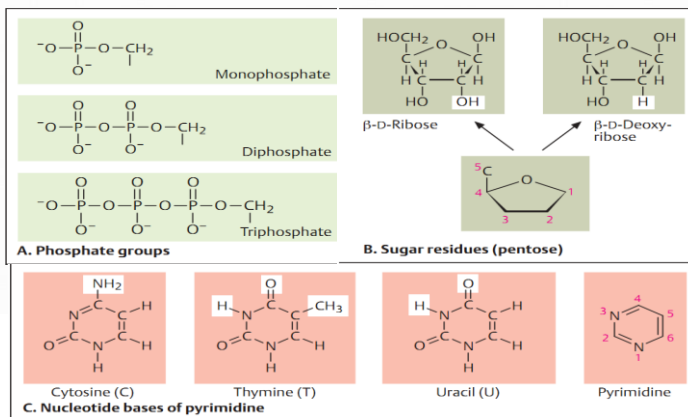
- ✓ Cada cadeia linear de DNA apresenta na extremidade 5' um grupo fosfato
- ✓ A carga negativa dos grupos fosfato torna a molécula de DNA altamente **hidrofílica**
- ✓ As moléculas que interagem com o material genético têm em geral cargas positivas estabelecendo ligações iônicas com o DNA



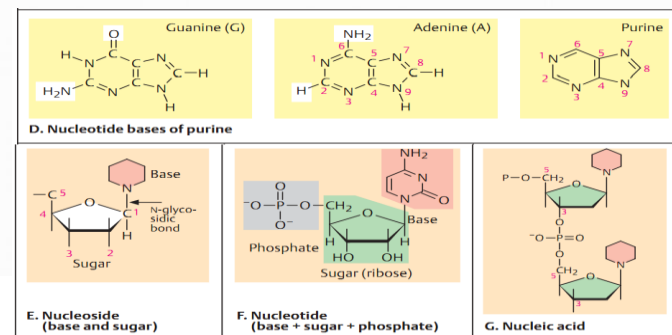
Resumindo...



Resumindo...

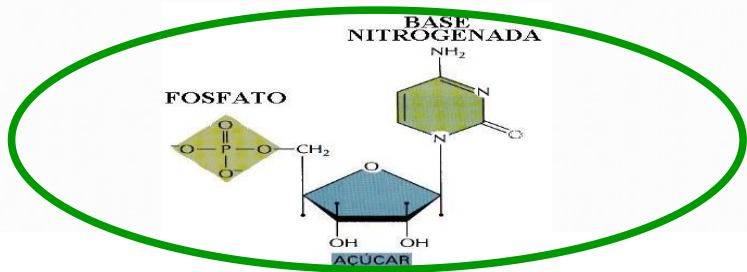


Resumindo...



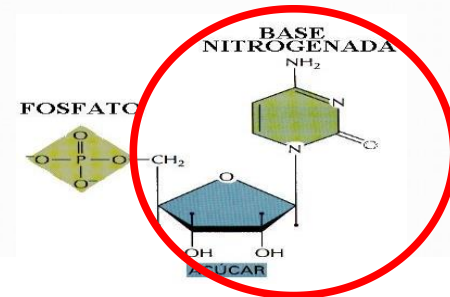
Resumindo...

Nucleotídeo



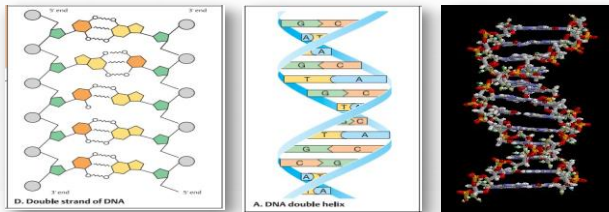
Resumindo...

Nucleosídeo



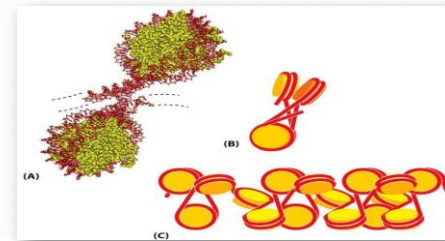
Estrutura Secundária do DNA

- ✓ Resultante da associação das duas fitas em forma **helicoidal** e **estabilizada** principalmente por ligações de hidrogênio



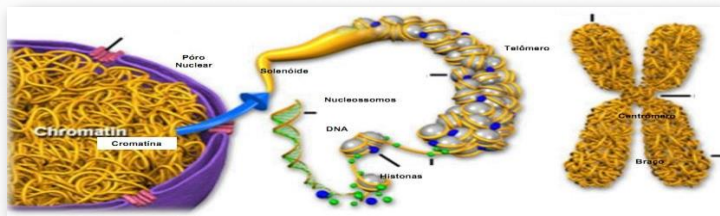
Estrutura Terciária do DNA

- ✓ Associação das duas fitas com **proteínas - histonas**



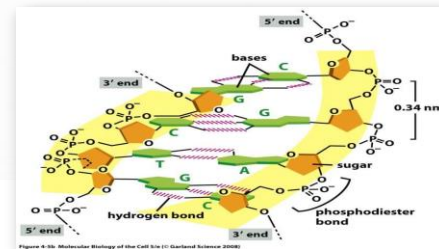
Estrutura Terciária do DNA

- ✓ Associação das duas fitas com **proteínas - histonas**



Pareamento de bases

- ✓ A estabilidade da dupla hélice resulta em parte do grande número de ligações de hidrogênio entre os pares de bases



ESPESSURA DA MOLÉCULA DE DNA = 20 ANGSTONS

pirimidina + pirimidina:
DNA muito estreito



purina + purina: DNA muito largo



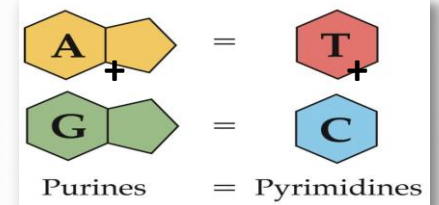
purina + pirimidina: espessura
compatível com dados de raio x



Relação entre os pares de bases

✓ Quantidade relativa de um dado nucleotídeo

pode ser diferente entre as espécies, mas sempre $A = T$ e $G = C$



✓ Razão 1:1 entre bases púricas e pirimídicas em todos os organismos estudados: $A + G = T + C$

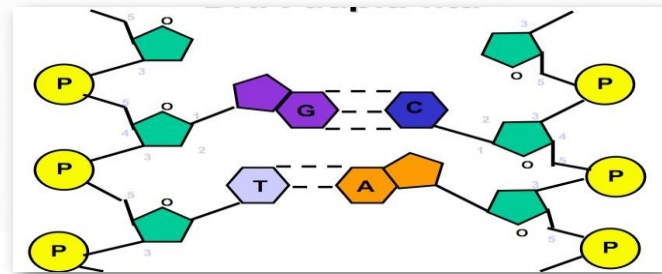
Pareamento de bases

Regra de Chargaff

- **Adenina** deve parear com **Timina**
- **Guanina** deve parear com **Citosina**
- Suas quantidades em uma molécula de DNA serão **aproximadamente as mesmas**.



Pareamento de bases



Questão:

- Se existe 30% de **Adenina**, qual a quantidade de Citosina?

Questão:

- Se existe 30% de **Adenina**, qual a quantidade de Citosina?

- Seria 20% de **Citosina**.

Questão:

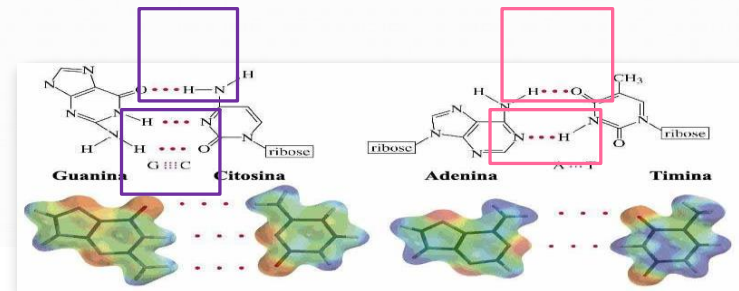
- Se existe **30% de Adenina**, qual a quantidade de Citosina?

- Seria **20% de Citosina**.

$$\begin{array}{l} \text{Adenina (30\%)} = \text{Timina (30\%)} \\ \text{Guanina (20\%)} = \text{Citosina (20\%)} \\ \hline (50\%) = (50\%) \end{array}$$

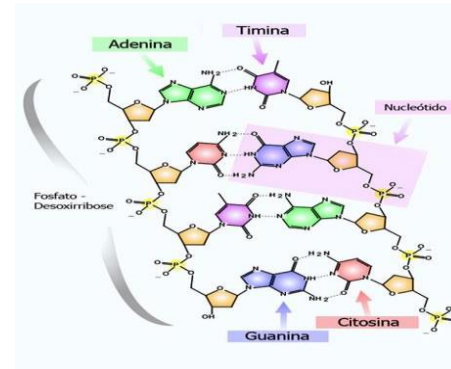
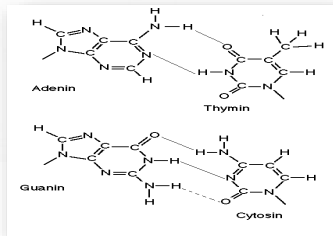
Ligação entre as bases

- ✓ As bases são unidas através de **ligações de hidrogênio**



Ligação entre as bases

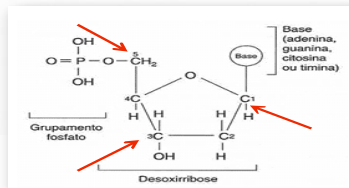
- ✓ Desta forma a interação entre **GC** é **mais forte** que AT. Como resultado, a porcentagem de GC numa dupla fita de DNA **determina a força de interação entre as duas cadeias**



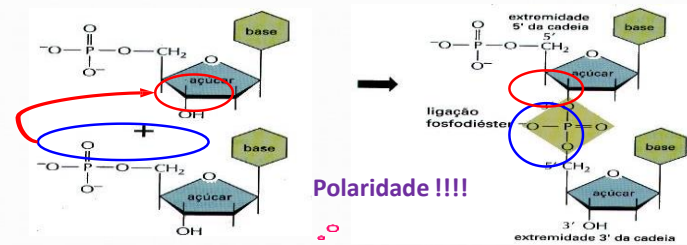
Como estão ligados os nucleotídeos entre si e como se conectam as duas cadeias da dupla hélice?

Ligações da dupla fita

- ✓ Os nucleotídeos estão unidos com nucleotídeos da mesma cadeia por **ligações fosfodiéster** e à cadeia complementar por **ligações de hidrogênio**, através de suas bases

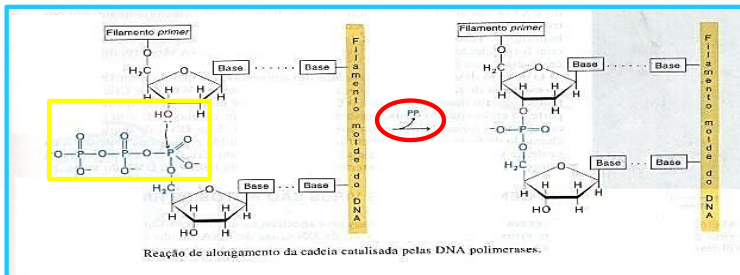


Relação entre os pares de bases



Como ocorre a polimerização do DNA

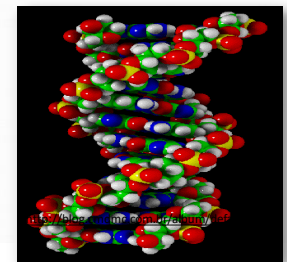
✓ Cada cadeia é polimerizada por condensação entre desoxirribonucleotídeos **trifosfatados** (dNTPs) livres e a extremidade 3'-OH de uma cadeia pré-existente, com a liberação de **pirofosfato**



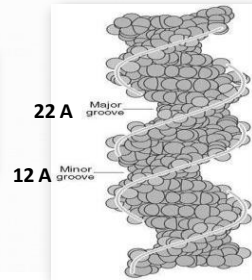
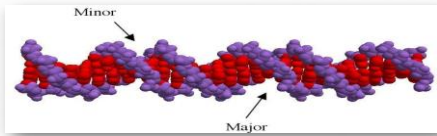
Dupla hélice é voltada para direita

✓ Cadeias polinucleotídicas na dupla hélice que correm em sentidos opostos se enrolam uma ao redor da outra voltadas para a direita (**dextrógira**)

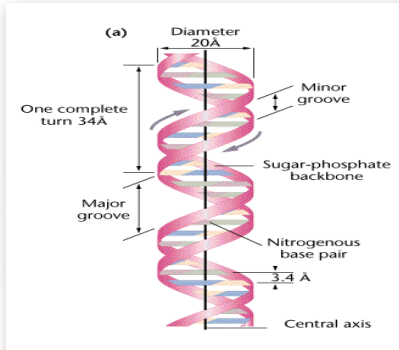
Curvatura da hélice !!



Dupla hélice possui 2 cavidades (Sulcos)



Dupla hélice possui 2 cavidades (sulcos=groove)

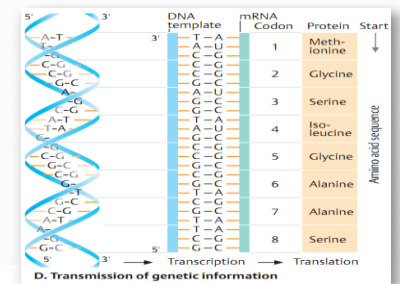


Dupla hélice possui 2 cavidades (Sulcos)

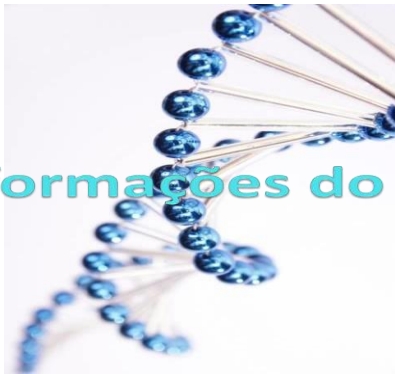
- ✓ Consequência da geometria dos pares de base
- ✓ A medida que os pares de base se empilham uns sobre os outros, o ângulo mais estreito (120°) entre os açúcares em uma das extremidades gera a cavidade menor; e o ângulo mais aberto (240°) na outra extremidade, gera a cavidade maior
- ✓ Os sulcos são importantes porque deixam livres superfícies para a interação entre o DNA e as proteínas

Senso e antisenso

- ✓ Senso: sequência de DNA que possui a mesma sequência do mRNA
- ✓ A cadeia complementar à cadeia "senso" é denominada sequência anti-senso
- ✓ A cadeia anti-senso do DNA é usada como molde para produzir um mRNA

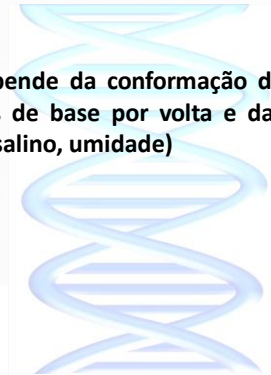


Conformações do DNA

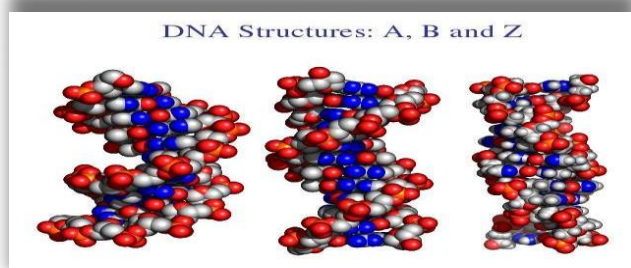


Estruturas do DNA

✓ A conformação que o DNA adota depende da conformação da ligação glicosídica, do número de pares de base por volta e das condições fisiológicas da célula (ex: teor salino, umidade)

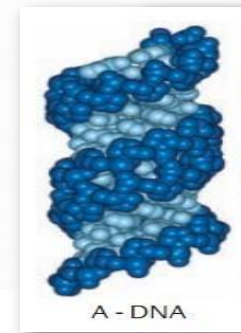


Estruturas diversas do DNA



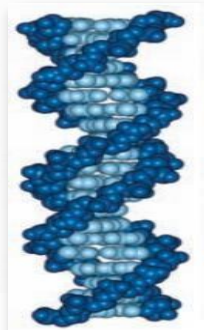
Forma A do DNA

- ✓ A forma "A" ocorre em condições não fisiológicas na qual o DNA encontra-se **desidratado** (condições de baixa umidade)
- ✓ Pode ser produzida por pareamento híbrido de DNA
 - RNA, bem como no complexo DNA - proteína



Forma B do DNA

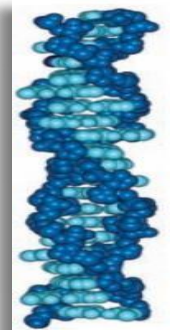
- ✓ A forma "B" corresponde a estrutura mais comum do DNA sob condições fisiológicas (a forma de Watson e Crick)



B - DNA

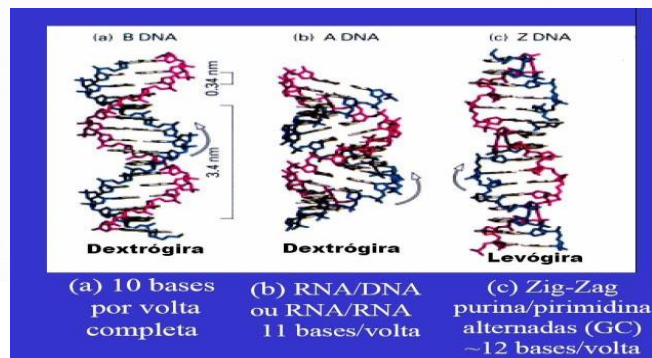
Forma Z do DNA

- ✓ Bases que tenham sido modificadas por metilação sofrem grandes mudanças conformacionais e tomam a forma de "Z"
- ✓ Estas estruturas não usuais podem ser encontradas em proteínas que se ligam ao DNA - Z e podem estar envolvidos na regulação da transcrição



Z - DNA

Diversidade de estruturas



Algumas moléculas de DNA são circulares:

- ✓ Vírus simiano (SV 40) é uma molécula de dupla hélice circular com aproximadamente 5.000 pares de bases
- ✓ A maioria dos DNAs **bacterianos** é circular;
Ex.: Escherichia coli - 5 milhões de pares de bases
- ✓ DNA mitocondrial é circular, com **16.569 pb**, contendo **37 genes**.
- ✓ Bactérias possuem pequenos elementos genéticos capazes de replicação autônoma, **plasmídeos**



Mas as moléculas de DNA nos núcleos dos eucariotos são lineares, formando os cromossomos



A MINHA DUPLICAÇÃO → Próxima Aula