

Ácidos Nucleicos

MO640A - Biologia Computacional

Felipe Rodrigues da Silva

Embrapa Recursos Genéticos e Biotecnologia

Embrapa

Recursos Genéticos e Biotecnologia

BRASIL

A NATION FOR ALL GOVERNO FEDERAL

BRASIL GOV

Grandes Eventos da Genética

- 1865 – Genes são elementos particulados
- 1871 – Descoberta dos Ácidos Nucléicos
- 1903 – Cromossomos são unidades hereditárias
- 1910 – Os genes estão nos cromossomos
- 1913 – Cromossomos são conjuntos lineares de genes
- 1927 – Mutações são mudanças físicas nos genes
- 1931 – Recombinação são geradas pelo *crossing-over*
- 1944 – O DNA é o material genético
- 1945 – Um gene codifica uma proteína
- 1951 – Sequenciamento de proteína
- 1953 – DNA é uma dupla hélice
- 1958 – DNA replica de maneira semiconservativa
- 1961 – O código genético é uma trinca
- 1977 – Genes eucariotos podem ser interrompidos
- 1977 – Sequenciamento de DNA
- 1995 – Genoma bacteriano
- 2001 – Genoma Humano

Fig 1.1 do Genes IX
Benjamin Lewin
Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

Embrapa

Felipe R. da Silva

Fases da História da Genética

- Mendeliana
- DNA (identidade)
- Dogma Central (DNA - RNA - Proteína)
- Regulação da expressão gênica
- DNA recombinante
- Totalidade da informação genética
- Previsão do desenvolvimento

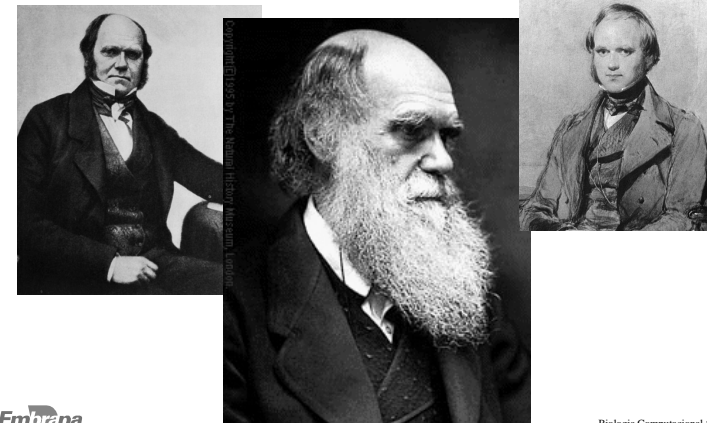
Watson, JD (1993). *Gene* 135: 309-315

Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

1859: Charles Darwin *A Origem das Espécies*



Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

1831-1836: Viagem do Beagle



Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1838: lê Ensaio sobre o princípio da população, de Thomas Malthus (1798)

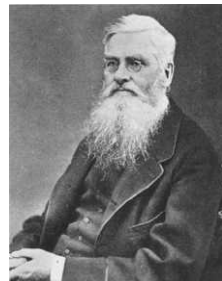


Embrapa

Felipe R. da Silva

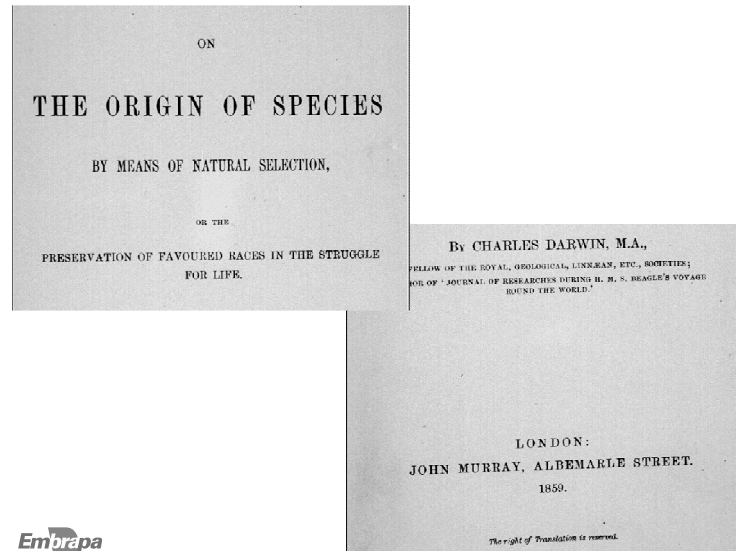
Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1857: artigo de Alfred Russel Wallace?



Embrapa

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

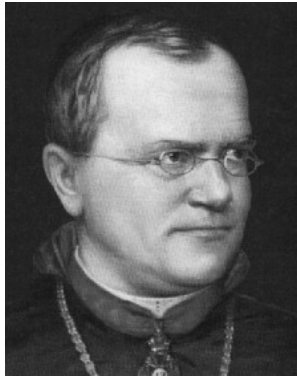


Embrapa

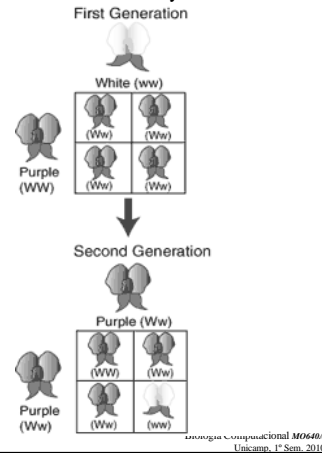
Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1866: Gregor Mendel *Experimentos em hibridação de plantas*



Embrapa Redescoberto em 1900
Felipe R. da Silva



Verhandlungen des naturforschenden Vereines in Brünn.

IV. Band
1865.

Brünn, 1866.
Im Verlage des Vereines.

Felipe R. da Silva

Versuche über Pflanzen-Hybriden.

von
Gregor Mendel.

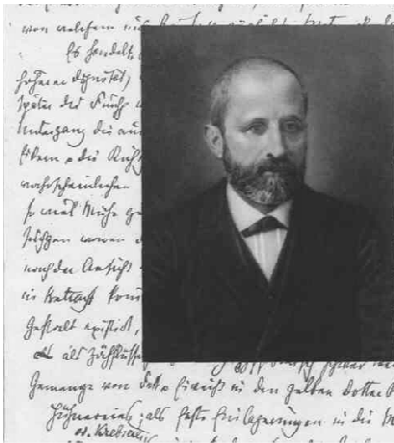
Einleitende Bemerkungen.

Künstliche Befruchtungen, welche an Zierpflanzen deshalb vorgenommen wurden, um neue Farben-Varianten zu erzielen, waren die Veranlassung zu den Versuchen, die hier besprochen werden sollen. Die auffallende Regelmäßigkeit, mit welcher dieselben Hybriden immer wiederkehrten, so oft die Befruchtung zwischen gleichen Arten geschah, gab die Anregung zu weiteren Experimenten, deren Aufgabe es war, die Entwicklung der Hybriden in ihren Nachkommen zu verfolgen.

Dieser Aufgabe haben sorgfältige Beobachter, wie Kullreuter, Gärtner, Herbert, Leocog, Wichura u. a. einen Theil ihres Lebens mit unermüdlicher Ausdauer gewidmet. Besonders hat Gärtner in seinem Werke „die Bastardierung in Pflanzenreich“ sehr schätzbare Beobachtungen niedergelegt, und in neuester Zeit wurden von Wichura gründliche Untersuchungen über die Bastarde der Weiden veröffentlicht. Wenn es noch nicht gelungen ist, ein allgemein gültiges Gesetz für die Bildung und Entwicklung der Hybriden aufzustellen, so kann das Niemandes Wunder nehmen, der den Umfang der Aufgabe kennt und die Schwierigkeiten zu würdigen weis, mit denen Versuche dieser Art zu kämpfen haben. Eine vollständige Darstellung kann erst dann erfolgen, bis Detail-Versuche an den verschiedensten Pflanzen-Familien vorliegen. Wer die Art

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1869: Johann Friedrich Miescher *descoberta da "nucleína"*



Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1909: Wilhelm Johannsen

*criação dos termos
gene, fenótipo e
genótipo*



Embrapa

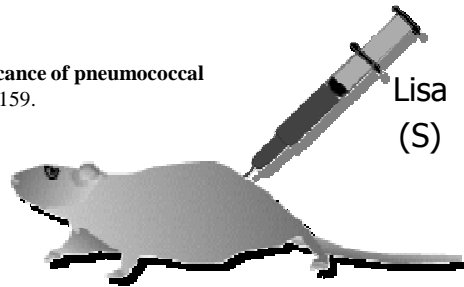
Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1928: Frederick Griffith

princípio transformante

Griffith, F. (1928) **Significance of pneumococcal types.** *J. Hygiene* 27:113-159.

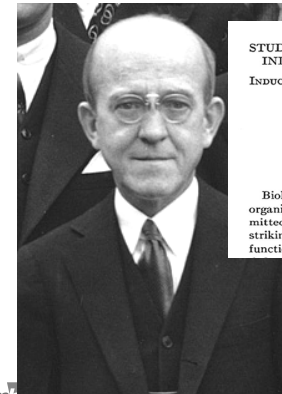


Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1944: Oswald T. Avery *DNA é o "princípio transformante"*



STUDIES ON THE CHEMICAL NATURE OF THE SUBSTANCE INDUCING TRANSFORMATION OF PNEUMOCOCCAL TYPES
INDUCTION OF TRANSFORMATION BY A DESOXYRIBONUCLEIC ACID FRACTION ISOLATED FROM PNEUMOCOCCUS TYPE III

BY OSWALD T. AVERY, M.D., COLIN M. MACLEOD, M.D., AND
MACLYN MCCARTY,* M.D.
(From the Hospital of The Rockefeller Institute for Medical Research)

PLATE I

(Received for publication, November 1, 1943)

Biologists have long attempted by chemical means to induce in higher organisms predictable and specific changes which thereafter could be transmitted in series as hereditary characters. Among microorganisms the most striking example of inheritable and specific alterations in cell structure and function that can be experimentally induced and are reproducible under well

Avery, O.T., MacLeod, C.M. & McCarty, M. (1944). **Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of Pneumococcal types.** *J. Exp. Med.* 79, 137-159

Embrapa

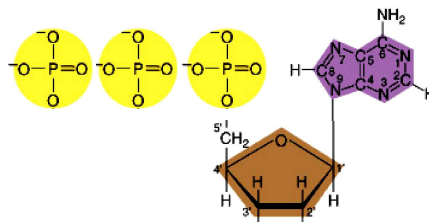
Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

Nucleotídeo

Unidade básica formadora dos ácidos nucleicos

- Açúcar (*pentose*)
- Base Nitrogenada
- Grupo Fosfato



Monômero

Embrapa

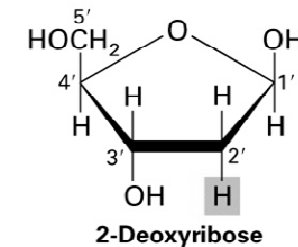
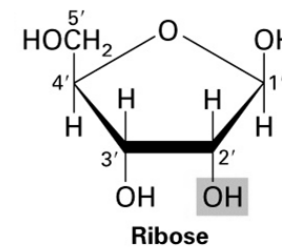
Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

Os Açúcares

- Pentose

– Ribose e Desoxirribose



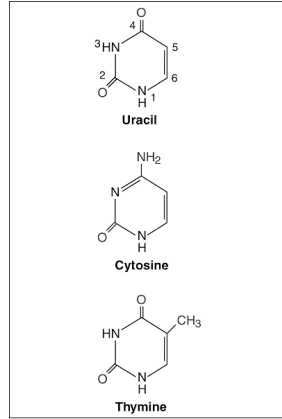
Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

Bases Nitrogenadas

- Pirimidinas



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

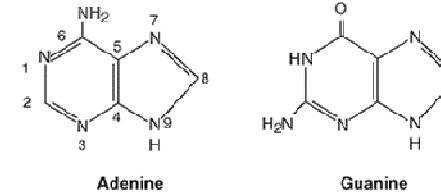
Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6401
Unicamp, 1ª Sem. 2010

Bases Nitrogenadas

- Purinas



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

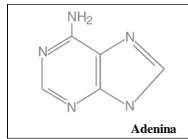
Embrapa

Felipe R. da Silva

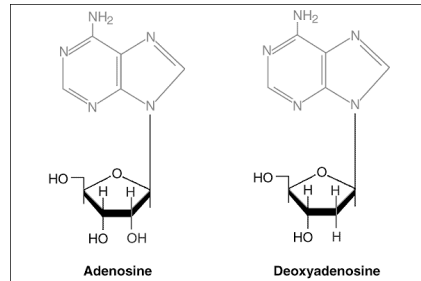
Biologia Computacional MO6401
Unicamp, 1ª Sem. 2010

Nucleosídeos

Base Nitrogenada



Base Nitrogenada + Açúcar = **Nucleosídeo**



Copyright © 1997 Wiley-Liss, Inc.

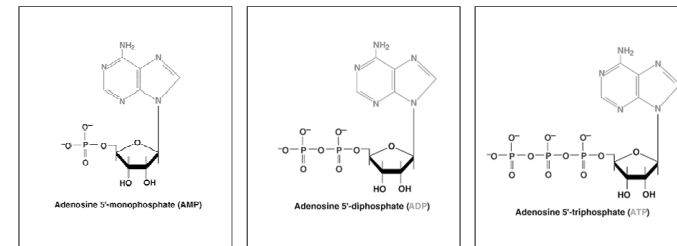
Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6401
Unicamp, 1ª Sem. 2010

Nucleotídeos

Base Nitrogenada + Açúcar + Grupo Fosfato = **Nucleotídeo**



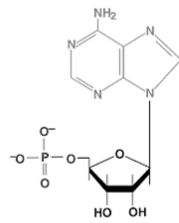
Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6401
Unicamp, 1ª Sem. 2010

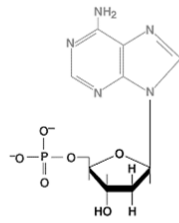
Nucleotídeos e Desoxirribonucleotídeos

Adenina + Açúcar + Grupo Fosfato = **Nucleotídeo**



Adenosine 5'-monophosphate (AMP)

Ribose



Deoxyadenosine 5'-monophosphate (dAMP)

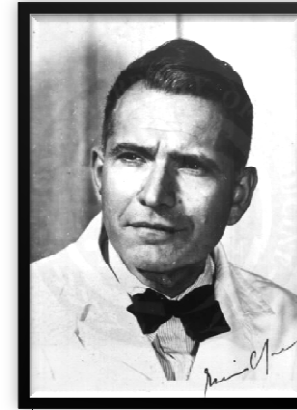
Desoxirribose

Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

1950: Erwin Chargaff
 $%A = %T$ e $%G = %C$



Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

Conteúdo de bases em diferentes espécies

Origem do DNA	Adenina	Timina	Guanina	Citosina
Timo de bezerro	1,7	1,6	1,2	1,0
Fígado de vaca	1,6	1,5	1,3	1,0
Levedura	1,8	1,9	1,0	1,0
Bacilo da tuberculose	1,1	1,0	2,6	2,4

Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

Conclusões de Chargaff

- A quantidade de nucleotídeos pirimidínicos (T+C) é sempre igual a quantidade total de nucleotídeos purínicos (A+G)
- A Quantidade de T = A; C = G
- A Quantidade de A+T é diferente de G + C
- A relação A + T / G + C é espécie específica

Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

1953 - Rosalind Franklin e Maurice Wilkins (dama sombria)

- Resultados com difração de raio X
 - O DNA é longo e fino
 - Tem partes semelhantes e paralelas, correndo ao longo da molécula
 - É helicoidal
 - Raio de 10 Å; Ciclo de 34 Å e 3,4 Å entre “degraus”



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

Descobertas que ajudaram na elucidação da estrutura do DNA

- 1953 – Rosalind Franklin e Maurice Hugh Frederick Wilkins



1916 - 2004



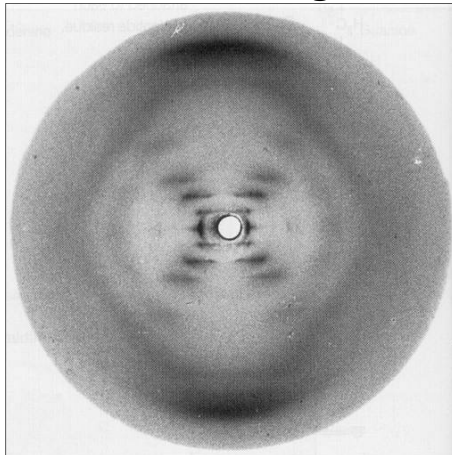
1920 - 1958



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

A famosa imagem 51

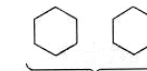


Felipe R. da Silva

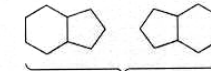
Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

As bases e as medidas sugeridas por Rosalind

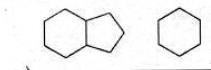
Pirimidina + pirimidina: DNA muito estreito



Purina + purina: DNA muito largo



Purina + pirimidina: espessura compatível com dados de raios X



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

1953: Watson, J.D. & Crick, F.H.C.

MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

A Structure for DNA

We wish to suggest a model for the structure of deoxyribonucleic acid. This model is based on the experimental facts that the chemical analysis of DNA shows that it is a long, thin, fibrous molecule with a constant diameter of about 2 nm. It is also known that the molecule is capable of forming a regular helical structure. The model we propose is a double helix in which the two strands are connected by hydrogen bonds between the nitrogenous bases. The bases are arranged in a regular pattern, and the hydrogen bonds are formed between complementary bases (A with T, G with C). The model is consistent with the experimental facts mentioned above.

Embrapa
Felipe R. da Silva
Biologia Computacional MO660A
Unicamp, 1º Sem. 2010

Sulco Menor

Sulco Maior

2.2 nm

0.64 nm

Embrapa
Felipe R. da Silva
Biologia Computacional MO660A
Unicamp, 1º Sem. 2010

(a) Sugar-phosphate backbone

(b) Major groove

(c) Minor groove

5'

3'

5'

3'

Legend:
 ○ H
 ● O
 ● C in phosphate ester chain
 ● C and N in bases

Embrapa
Felipe R. da Silva
Biologia Computacional MO660A
Unicamp, 1º Sem. 2010

(a)

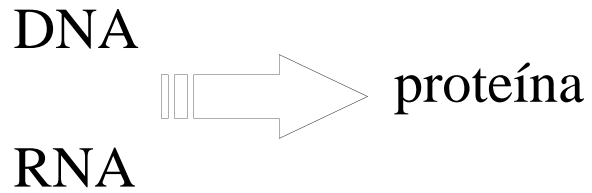
(b)

5'

3'

Embrapa
Felipe R. da Silva
Biologia Computacional MO660A
Unicamp, 1º Sem. 2010

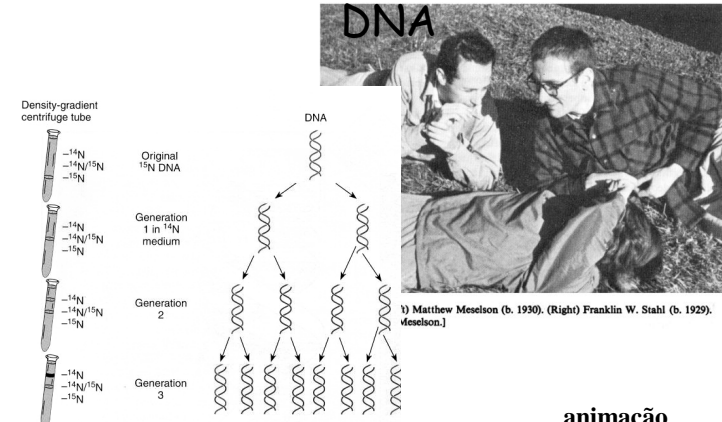
1957: Francis Crick
dogma central



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

1958 - Meselson e Stahl
A natureza semiconservativa do
DNA

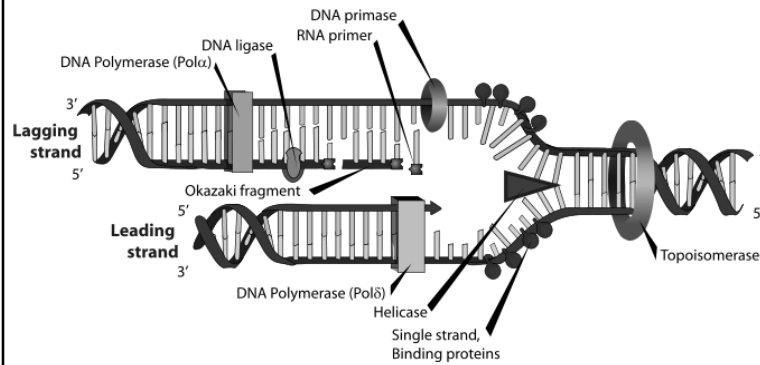


Felipe R. da Silva

animação

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

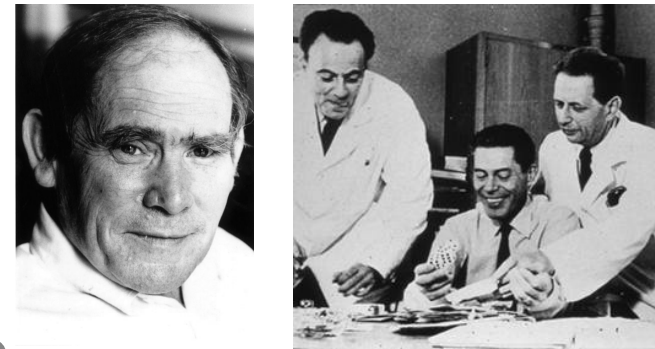
Replicação DNA



Felipe R. da Silva

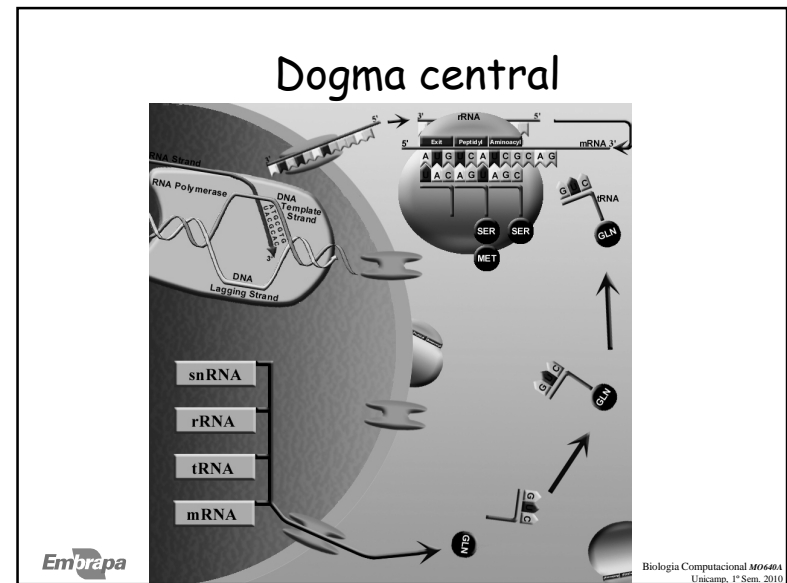
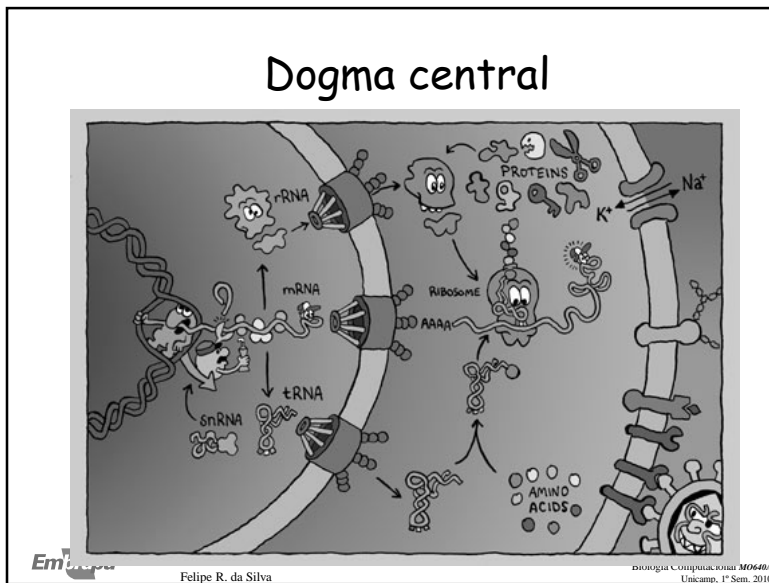
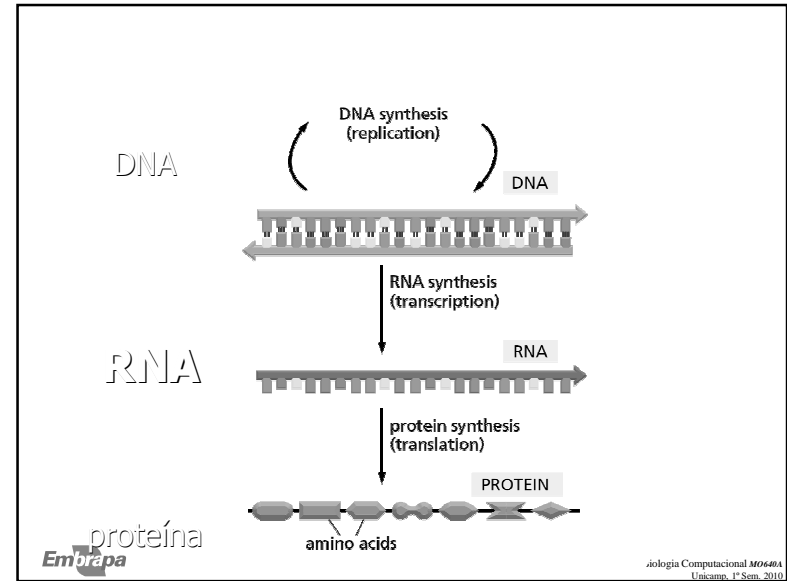
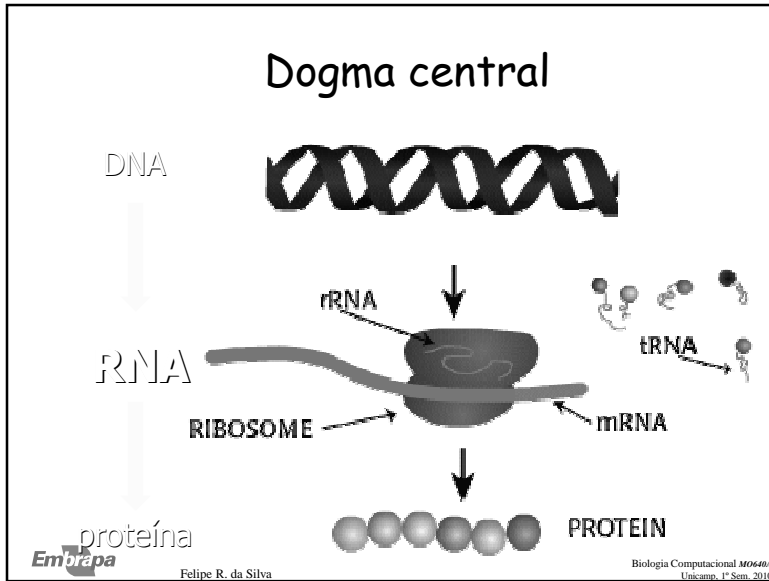
Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010

1960: Sydney Brenner, Francis Crick,
François Jacob e Jacques Monod
descoberta do mRNA



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO640A
Unicamp, 1º Sem. 2010



1961: Marshall Nirenberg *quebra o código genético*



Embrapa

Felipe R. da Silva

Nobel 1968
“pela interpretação do
código genético e sua
função na síntese protéica”

Nirenberg, M. W. and Matthaei, J. H. (1961)

**The dependence of cell-free protein synthesis
in *E. coli* upon naturally occurring or
synthetic polyribonucleotides.**

Proc. Natl. Acad. Sci. USA **47**, 1588-1602

Biologia Computacional MO6401
Unicamp, 1º Sem. 2010

Código Genético

1* Base	Segunda base				3* Base				
	U	C	A	G					
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop	A
	UUG		UCG		UAG	Stop	UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Embrapa

Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6401
Unicamp, 1º Sem. 2010

1970: Hamilton O. Smith *primeira enzima de restrição*



Embrapa

Felipe R. da Silva

Nobel 1978
“pela descoberta das enzimas de
restrição e sua aplicação nos
problemas de genética molecular”
Hamilton O. Smith and K. W. Wilcox (1970).

**A restriction enzyme from *Haemophilus
influenzae*. I. Purification and general
properties.**

Journal of Molecular Biology **51**, 379-391.

Biologia Computacional MO6401
Unicamp, 1º Sem. 2010

1972: Paul Berg *primeira molécula de DNA recombinante*



Embrapa

Felipe R. da Silva

Nobel 1980
“pelos estudos da bioquímica de
ácidos nucleicos, especialmente de
DNA recombinante”

Jackson, DA, Symons, RH and Berg, P (1972).

**A Biochemical Method for Inserting New Genetic
Information into SV40 DNA: Circular SV40 DNA
Molecules Containing Lambda Phage Genes and
the Galactose Operon of *E. coli*.**

Proc. Nat. Sci. USA **69**: 2904-2909.

Biologia Computacional MO6401
Unicamp, 1º Sem. 2010

1977: Walter Gilbert e Frederick Sanger seqüenciamento de DNA



Nobel 1980

“pelas contribuições na determinação de seqüências de ácidos nucleicos”



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1983: Kary B. Mullis PCR

Nobel de Química 1993
“pela invenção da PCR”



Mullis, K.B (1983). The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Sci Am*, 4: 56-65.

Saiki R. K.; Scharf S; Faloona F; Mullis K. B; Horn G. T; Erlich H. A.; Arnheim N. (1985). Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science*, 230(4732):1350-4.



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

1991: J. Craig Venter ESTs na descoberta de genes



M.D. Adams et al. (1991)

Complementary DNA sequencing: 'expressed sequence tags' and the Human Genome Project,"

Science, 252:1651-1656.



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010

Estrutura de um gene

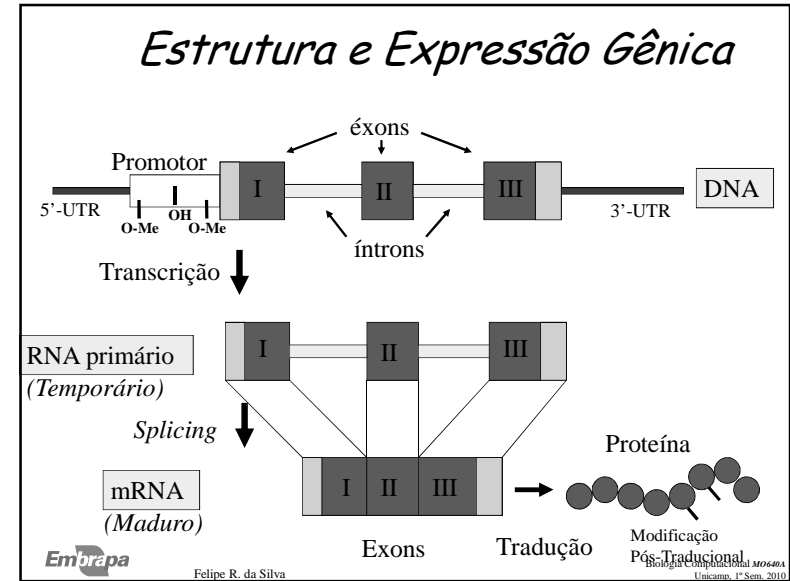
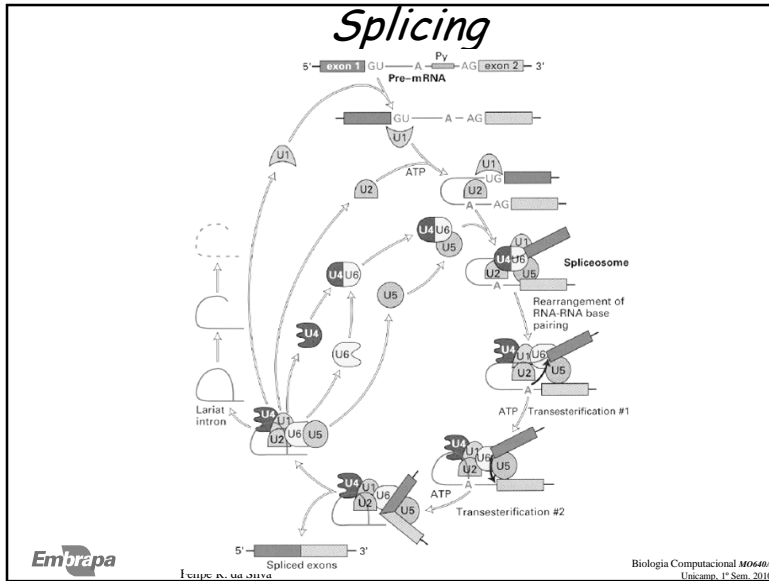
```

tgaggaacggtgctggaaaagggcaagaatataccggcaatgggcatgagtagctgaaactgctgaagtatgctgtgtt
cttcaacttgcctttggatctgtgctgtgctgcatttgggcttgggatctacctgctgatccaacaacctcggagtgct
cttccataacctccctccctcaacgctgggcaatggtttgtcctegggctctattatcattggtgagtgctctcgggt
gcatgggctctgcaaggaacacagtgctgcttattgctgcttctcaactcctgctgatatacctcctgctgaggtagaac
tggccatcctgctcttgtatataaacagaagctgaaatgagtagtggctaaaggtctgacacagcatccaactgaccac
tcagatcttagcaccaggaagcgtgggaactccatcctgctcattctcggcagtgctggtataaatggcagagtgtagc
cagtgcccaacagatcttgcctcctcagatcgaaaagtggagggtgctatcgaaaagcaagactgtggttctccaattt
cctctatcggaatcatcaactctgtgtagtctgtagtgaggtgtgggtagtcccttgcactgacctgaactgcccaga
ttgcaaaaacacagccagacccatagggcatgctgcaagtagtctggtggaagagactgttctcaactccgggagtagcaaa
acctatagcatgaaacctacatgatcactgcaagatgatcctcctccactcttcccttttaagtcctctctataac
aacagagaagtggtgctggcagacatccactcagcagcaagacaactcttcaactcactgacggcagcagcagctgat
cttcaaatgggtggaataatctgagcatctttagacaagagggcaagcaaacctggatttaatggcccacaaatcaaa
gggtgaaccaggaatgaaattttgcatctcccatgtcgaatagctcctcctcctcaataaagcccactcttctcccc
aaagtcaagcaagagactagttgaaggaagtctgggcccaggctcactggaccattgtcacaacctctgtttctcttga
taagtcttgctatgaaattacacagttctcttcccaagggcaagatcctcaattcttattagaggccctta
tggatggttctaaagcttccagaaaaaacctacagtgattatcctgattcaaccagtcacttagctgataatcac
agtaagaagactctggtatctctctatcagataagatttggtaagtactatcttcaactcctcaataaataaaacattt
atatactcaaaatagccccggatctctgtgtaccagcctgtctcggccactcaaggaatcaactaaatttagccgaaag
gactgggaaacggtgctggaaaagggcaagatataccggcatgggcatgagtagctgaaactgctgaagtatgctcgtgtt
ttcttcaacttgcctttggaaataagctgctgcaatttgggcttgggattcactt
    
```



Felipe R. da Silva

Biologia Computacional MO6404
Unicamp, 1º Sem. 2010



- ### Alguns conceitos
- Fita Codificante
 - a que tem a mesma seqüência que o mRNA
 - Intron x Exon
 - UTR
 - poliA
- Embrapa Biologia Computacional M06604
Unicamp, 1º Sem. 2010

