

# TÓPICOS FUNDAMENTAIS DE CONHECIMENTO PARA INGRESSO NO PG-BIOTEC/UFES – MESTRADO E DOUTORADO

ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J. et al. *Biologia Molecular da Célula*. 5a Ed., Artmed, Porto Alegre, 2010.

## Capítulo 1 Células e genomas

### CARACTERÍSTICAS UNIVERSAIS DAS CÉLULAS NA TERRA

- Todas as células armazenam sua informação hereditária no mesmo código químico linear: o DNA
- Todas as células replicam sua informação hereditária por polimerização a partir de um molde
- Todas as células transcrevem partes de sua informação hereditária em uma mesma forma intermediária: o RNA
- Todas as células utilizam proteínas como catalisadores
- Todas as células traduzem o RNA em proteínas da mesma maneira
- Cada proteína é codificada por um gene específico
- A vida requer energia livre
- Todas as células funcionam como fábricas bioquímicas que utilizam as mesmas unidades moleculares fundamentais básicas
- Todas as células são envoltas por uma membrana plasmática através da qual os nutrientes e materiais residuais devem passar

### A DIVERSIDADE DOS GENOMAS E A ÁRVORE DA VIDA

- Alguns genes evoluem de forma rápida; outros são altamente conservados
- Novos genes são gerados a partir de genes preexistentes
- Duplicações gênicas originam famílias de genes relacionados em uma única célula
- Os genes podem ser transferidos entre organismos, tanto no laboratório quanto na natureza
- A função de um gene frequentemente pode ser deduzida a partir de sua sequência
- As mutações revelam as funções dos genes
- A biologia molecular iniciou com as suas atenções voltadas à *E. coli*

### A INFORMAÇÃO GENÉTICA EM EUKARIOTOS

- As células eucarióticas contemporâneas evoluíram de uma simbiose
- Os eucariotos possuem genomas híbridos
- Os genomas eucarióticos são ricos em DNA regulador
- O genoma define o programa de desenvolvimento multicelular
- Uma levedura serve como um modelo mínimo de eucarioto

- Os níveis de expressão de todos os genes de um organismo podem ser monitorados simultaneamente
- A *Arabidopsis* foi escolhida dentre 300 mil espécies como uma planta-modelo
- O mundo das células animais é representado por um verme, uma mosca, um peixe, um camundongo e um humano
- O camundongo é o organismo-modelo predominante de mamíferos
- Para entender as células e os organismos, será necessário matemática, computadores e informação quantitativa

## Capítulo 2 Bioenergética e química celular

### COMPONENTES QUÍMICOS DA CÉLULA

- A água é mantida coesa por ligações de hidrogênio
- Quatro tipos de interações não covalentes contribuem para manter a associação entre as moléculas em uma célula
- Algumas moléculas polares formam ácidos e bases em água
- As células são formadas por compostos de carbono
- As células contêm quatro famílias principais de moléculas orgânicas pequenas
- A química das células é dominada por macromoléculas com propriedades extraordinárias
- Ligações não covalentes determinam tanto a forma precisa das macromoléculas como a forma com que se ligam a outras moléculas

### CATÁLISE E O USO DE ENERGIA PELAS CÉLULAS

- As enzimas organizam o metabolismo celular
- A liberação de energia térmica pelas células possibilita a ordem biológica
- As células obtêm energia pela oxidação de moléculas orgânicas
- A oxidação e a redução envolvem a transferência de elétrons
- As enzimas diminuem as barreiras da energia de ativação que impedem reações químicas
- As enzimas podem conduzir moléculas de substrato por vias de reações específicas
- Como as enzimas encontram seus substratos: a enorme rapidez dos movimentos das moléculas
- As variações de energia livre de reações acopladas são aditivas
- Moléculas carreadoras ativadas são essenciais para a biossíntese
- A formação de um carreador ativado está acoplada a uma reação energeticamente favorável
- O ATP é a molécula carreadora ativada mais amplamente utilizada
- A energia armazenada no ATP geralmente é utilizada para promover a ligação de duas moléculas
- NADH e NADPH são importantes carreadores de elétrons

- Existem muitas outras moléculas de carreadores ativados nas células
- A síntese dos polímeros biológicos é impulsionada pela hidrólise de ATP

## COMO AS CÉLULAS OBTÊM ENERGIA DOS ALIMENTOS

- A glicólise é uma via central na produção de ATP
- A fermentação produz ATP na ausência de oxigênio
- A glicólise ilustra como as enzimas acoplam oxidação ao armazenamento de energia
- Os organismos armazenam moléculas de alimento em compartimentos especiais
- A maioria das células animais obtém dos ácidos graxos a energia para os períodos entre as refeições
- Os açúcares e as gorduras são degradados a acetil-CoA nas mitocôndrias
- O ciclo do ácido cítrico gera NADH pela oxidação de grupos acetila a CO
- Na maioria das células, o transporte de elétrons promove a síntese da maior parte do ATP
- Os aminoácidos e os nucleotídeos fazem parte do ciclo do nitrogênio
- O metabolismo é altamente organizado e regulado

## Capítulo 3 Proteínas

### FORMA E ESTRUTURA DAS PROTEÍNAS

- A forma de uma proteína é especificada pela sua sequência de aminoácidos
- As proteínas se enovelam na conformação de menor energia
- As  $\alpha$ -hélices e as folhas  $\beta$  são motivos comuns de enovelamento
- Os domínios proteicos são unidades modulares a partir das quais as proteínas maiores são construídas
- Apenas algumas das muitas cadeias polipeptídicas possíveis serão úteis para as células
- Alguns domínios proteicos são encontrados em várias proteínas diferentes
- Pares específicos de domínios são encontrados juntos em muitas proteínas
- As grandes moléculas proteicas geralmente contêm mais de uma cadeia polipeptídica
- Ligações cruzadas covalentes estabilizam proteínas extracelulares
- Moléculas proteicas frequentemente servem como subunidades na formação de grandes estruturas

### FUNÇÃO DAS PROTEÍNAS

- A conformação da superfície de uma proteína determina a sua química
- Comparações entre as sequências de proteínas pertencentes a uma mesma família destacam sítios cruciais de ligação a ligantes
- As proteínas ligam-se umas às outras por diversos tipos de interfaces

- As enzimas são catalisadores poderosos e altamente específicos
- A ligação do substrato é a primeira etapa na catálise enzimática
- As enzimas aceleram reações pela estabilização seletiva dos estados de transição
- Pequenas moléculas que se ligam fortemente às proteínas conferem a elas novas funções
- Complexos multienzimáticos ajudam a aumentar a taxa de metabolismo celular
- A célula regula as atividades catalíticas de suas enzimas
- As enzimas alostéricas possuem dois ou mais sítios de ligação interativos
- Dois ligantes cujos sítios de ligação estão acoplados devem afetar reciprocamente a ligação um do outro
- Diversas alterações nas proteínas são induzidas por fosforilação
- Uma célula eucariótica contém uma ampla coleção de proteínas-quinase e proteínas-fosfatase
- Proteínas que ligam e hidrolisam GTP são reguladores celulares onipresentes
- Proteínas podem ser reguladas pela adição covalente de outras proteínas
- Um sistema complexo de conjugação de ubiquitinas é utilizado para marcar proteínas
- Os transportadores ligados à membrana utilizam energia para bombear moléculas através das membranas
- Várias proteínas são controladas por modificações covalentes que as mantêm em locais específicos no interior da célula
- Uma complexa rede de interações de proteínas é a base da função celular

## Capítulo 4 DNA, cromossomos e genomas

### ESTRUTURA E FUNÇÃO DO DNA

- A molécula de DNA consiste em duas cadeias de nucleotídeos complementares
- A estrutura do DNA fornece um mecanismo para a hereditariedade
- Em eucariotos, o DNA é limitado ao núcleo celular

### O DNA CROMOSSÔMICO E SUA COMPACTAÇÃO NA FIBRA DE CROMATINA

- O DNA eucariótico é compactado em um conjunto de cromossomos
- Os cromossomos contêm longas sequências de genes
- Cada molécula de DNA que forma um cromossomo linear deve conter um centrômero, dois telômeros e origens de replicação
- As moléculas de DNA estão extremamente condensadas nos cromossomos
- Os nucleossomos são as unidades básicas da estrutura dos cromossomos eucarióticos
- Os nucleossomos possuem uma estrutura dinâmica e frequentemente estão sujeitos a alterações catalisadas pelos complexos de remodelagem da cromatina dependentes de ATP

- Normalmente os nucleossomos são condensados para formar uma fibra de cromatina compacta

## ESTRUTURA E FUNÇÃO DA CROMATINA

- A heterocromatina é altamente organizada e restringe a expressão gênica
- As histonas do cerne são modificadas covalentemente em vários sítios diferentes
- Modificações covalentes e variantes de histonas atuam em conjunto no controle das funções dos cromossomos
- Um complexo de proteínas de leitura e escrita (marcação) pode propagar modificações específicas da cromatina ao longo do cromossomo
- Algumas estruturas da cromatina podem ser herdadas diretamente
- Experimentos com embriões de rã sugerem que estruturas da cromatina de ativação e de repressão podem ser herdadas epigeneticamente
- As estruturas da cromatina são importantes para a função dos cromossomos eucarióticos

## A ESTRUTURA GLOBAL DOS CROMOSSOMOS

- Os cromossomos são dobrados em grandes alças de cromatina
- Existem múltiplas formas de cromatina
- As alças de cromatina são descondensadas quando os genes nelas contidos são expressos
- A cromatina pode se mover para sítios específicos dentro do núcleo para alterar a expressão gênica
- Redes de macromoléculas formam um conjunto de ambientes bioquímicos distintos dentro do núcleo

## COMO OS GENOMAS EVOLUEM

- A comparação genômica revela sequências de DNA funcionais através de sua conservação durante a evolução
- Alterações no genoma são causadas por falhas nos mecanismos normais que copiam e mantêm o DNA e por elementos de DNA transponíveis
- Árvores filogenéticas construídas a partir de comparações de sequências de DNA indicam as relações entre todos os organismos
- Comparações entre sequências multiespécies identificam sequências de DNA conservadas com função desconhecida
- Genes que codificam novas proteínas podem ser criados pela recombinação de éxons.

## Capítulo 5 Replicação, reparo e recombinação do DNA

### MECANISMOS DE REPLICAÇÃO DO DNA

- O pareamento de bases fundamenta a replicação e o reparo do DNA
- A forquilha de replicação de DNA é assimétrica
- A alta fidelidade da replicação do DNA requer diversos mecanismos de correção
- Apenas a replicação do DNA na direção 5'-3' permite correção eficiente de erros
- Uma enzima especial de polimerização de nucleotídeos sintetiza pequenas moléculas de iniciadores de RNA na fita retardada
- Proteínas especiais auxiliam na abertura da dupla-hélice de DNA à frente da forquilha de replicação
- Uma cinta deslizante mantém a DNA-polimerase em movimento sobre o DNA
- Na forquilha de replicação, as proteínas cooperam para formar uma maquinaria de replicação
- Um sistema de reparo de pareamento incorreto remove erros de replicação que escapam da maquinaria de replicação
- As DNA-topoisomerases evitam o emaranhamento do DNA durante a replicação
- A replicação do DNA é fundamentalmente semelhante em eucariotos e em bactérias

### INÍCIO E TÉRMINO DA REPLICAÇÃO DO DNA NOS CROMOSSOMOS

- A síntese de DNA inicia na origem de replicação
- Os cromossomos bacterianos geralmente têm uma única origem de replicação do DNA
- Os cromossomos eucarióticos contêm múltiplas origens de replicação
- A replicação de DNA em eucariotos ocorre apenas durante uma etapa do ciclo celular
- Regiões diferentes no mesmo cromossomo replicam em tempos distintos na fase S
- Um grande complexo de múltiplas subunidades liga-se às origens de replicação de eucariotos
- Novos nucleossomos são formados atrás da forquilha de replicação
- A telomerase replica as extremidades dos cromossomos
- Telômeros são empacotados em estruturas especializadas que protegem as extremidades cromossômicas
- O comprimento dos telômeros é regulado pelas células e pelos organismos

### REPARO DO DNA

- Sem o reparo do DNA, as lesões espontâneas rapidamente modificariam as sequências de DNA
- A dupla-hélice de DNA é corrigida imediatamente
- Uma lesão no DNA pode ser removida por mais de uma via
- O acoplamento do reparo por excisão de nucleotídeos à transcrição garante que o DNA mais importante da célula seja corrigido de maneira eficiente

- A química das bases do DNA facilita a detecção das lesões
- DNA-polimerases translesão especiais são usadas em emergências
- Quebras na fita dupla são corrigidas de maneira eficiente
- As lesões no DNA retardam a progressão do ciclo celular

## RECOMBINAÇÃO HOMÓLOGA

- A recombinação homóloga é dirigida pelas interações de pareamento de bases do DNA
- A recombinação homóloga pode reparar corretamente as quebras na fita dupla de DNA
- A recombinação homóloga pode resgatar forquilhas de replicação com DNA danificado
- As células controlam cuidadosamente o uso da recombinação homóloga no reparo do DNA
- A recombinação homóloga é essencial para a meiose
- A recombinação meiótica inicia com uma quebra programada de fita dupla
- A recombinação homóloga normalmente resulta em conversão gênica

## TRANSPOSIÇÃO E RECOMBINAÇÃO SÍTIO-ESPECÍFICA CONSERVATIVA

- Pela transposição, os elementos genéticos móveis podem se inserir em qualquer sequência de DNA
- Transpósons exclusivamente de DNA podem se mover por um mecanismo de “corte e colagem”
- Alguns vírus utilizam o mecanismo de transposição para moverem-se para dentro dos cromossomos das células hospedeiras
- A recombinação sítio-específica conservativa pode rearranjar o DNA de modo reversível
- A recombinação sítio-específica conservativa pode ser utilizada para ativar ou inativar genes
- Recombinases sítio-específicas conservativas bacterianas tornaram-se valiosas ferramentas para a biologia celular e de desenvolvimento

## Capítulo 6 Como as células leem o genoma: do DNA à proteína

### DO DNA AO RNA

- As moléculas de RNA são fitas simples
- A transcrição produz uma molécula de RNA complementar a uma das fitas do DNA
- RNA-polimerases realizam a transcrição
- As células produzem diferentes categorias de moléculas de RNA

- Sinais codificados no DNA indicam à RNA-polimerase onde iniciar e onde terminar a transcrição
- Os sinais de início e término da transcrição na sequência nucleotídica são heterogêneos
- A iniciação da transcrição nos eucariotos requer várias proteínas
- A RNA-polimerase II requer um conjunto de fatores gerais de transcrição
- A polimerase II também requer proteínas ativadoras, mediadoras e modificadoras de cromatina
- O alongamento da transcrição nos eucariotos requer proteínas acessórias
- A transcrição cria tensão super-helicoidal
- O alongamento da transcrição em eucariotos está fortemente associado ao processamento de RNA
- O capeamento do RNA é a primeira modificação dos pré-mRNAs eucarióticos
- O splicing do RNA remove as sequências de íntrons de pré-mRNAs recentemente transcritos
- As sequências nucleotídicas sinalizam onde ocorre o splicing
- O splicing do RNA é realizado pelo spliceossomo
- O spliceossomo usa hidrólise de ATP para produzir uma série complexa de rearranjos RNA-RNA
- Outras propriedades do pré-mRNA e da sua síntese ajudam a explicar a escolha dos sítios adequados de splicing
- A estrutura da cromatina afeta o splicing do RNA
- O splicing de RNA possui uma plasticidade extraordinária
- O splicing do RNA catalisado pelo spliceossomo provavelmente evoluiu a partir de mecanismos de auto-splicing
- As enzimas de processamento do RNA geram a extremidade 5' dos mRNAs de eucariotos
- mRNAs eucarióticos maduros são seletivamente exportados do núcleo
- RNAs não codificadores também são sintetizados e processados no núcleo
- O nucléolo é uma fábrica produtora de ribossomos
- O núcleo contém uma variedade de agregados subnucleares

## DO RNA À PROTEÍNA

- Uma sequência de mRNA é decodificada em conjuntos de três nucleotídeos
- As moléculas de tRNA transportam aminoácidos para os códons no mRNA
- Os tRNAs são covalentemente modificados antes de saírem do núcleo
- Enzimas específicas acoplam cada aminoácido à sua molécula de tRNA adequada
- A edição por tRNA-sintetases assegura a exatidão
- Os aminoácidos são adicionados à extremidade C-terminal de uma cadeia polipeptídica em crescimento
- A mensagem de RNA é decodificada nos ribossomos



- Os fatores de alongamento promovem a tradução e aumentam a exatidão do processo
- Diversos processos biológicos superam as limitações inerentes ao pareamento de bases complementares
- A exatidão na tradução requer um gasto de energia livre
- As sequências nucleotídicas no mRNA sinalizam onde iniciar a síntese proteica
- Os códons de terminação marcam o final da tradução
- As proteínas são produzidas nos polirribossomos
- Existem pequenas variações no código genético padrão
- Inibidores da síntese de proteínas em procariotos são úteis como antibióticos
- Mecanismos de controle de qualidade impedem a tradução de mRNAs danificados
- Algumas proteínas iniciam o seu enovelamento ainda durante a síntese
- As chaperonas moleculares auxiliam no enovelamento da maioria das proteínas
- As células utilizam diversos tipos de chaperonas
- As regiões hidrofóbicas expostas fornecem sinais essenciais para o controle de qualidade da proteína
- O proteassomo é uma protease compartimentalizada com sítios ativos sequestrados
- Muitas proteínas são reguladas por destruição controlada
- Existem muitas etapas do DNA à proteína

## O MUNDO DE RNA E A ORIGEM DA VIDA

- As moléculas de RNA de fita simples podem se enovelar em estruturas altamente complexas
- O RNA pode armazenar informações e catalisar reações químicas
- Todas as células atuais usam DNA como material hereditário

## Capítulo 7 Controle da expressão gênica

### UMA VISÃO GERAL DO CONTROLE GÊNICO

- Os diferentes tipos celulares de um organismo multicelular contêm o mesmo DNA
- Diferentes tipos celulares sintetizam diferentes conjuntos de RNAs e proteínas
- Sinais externos podem induzir uma célula a alterar a expressão de seus genes
- A expressão gênica pode ser regulada em muitas etapas no caminho que vai do DNA ao RNA e até a proteína

### CONTROLE DA TRANSCRIÇÃO POR PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO AO DNA DE SEQUÊNCIA ESPECÍFICA

- A sequência de nucleotídeos da dupla-hélice de DNA pode ser lida por proteínas
- Reguladores da transcrição contêm motivos estruturais que podem ler sequências de DNA

## REGULADORES DA TRANSCRIÇÃO ATIVAM E INATIVAM OS GENES

- Repressores inativam e ativam os genes
- A formação de alças no DNA pode ocorrer durante a regulação gênica bacteriana
- Uma região de controle gênico eucariótica consiste em um promotor e muitas sequências reguladoras cis-atuantes
- Reguladores da transcrição eucarióticos atuam em grupos
- Proteínas ativadoras promovem a associação da RNA-polimerase no sítio de início de transcrição
- Ativadores da transcrição eucarióticos dirigem a modificação da estrutura local da cromatina
- Ativadores da transcrição podem promover a transcrição liberando a RNA-polimerase dos promotores
- Ativadores transcrpcionais atuam sinergicamente
- Repressores transcrpcionais eucarióticos podem inibir a transcrição de diferentes formas

## MECANISMOS GENÉTICO-MOLECULARES QUE CRIAM E MANTÊM TIPOS CELULARES ESPECIALIZADOS

- Reguladores da transcrição são postos em cena por sinais extracelulares
- O controle gênico combinatório cria muitos tipos celulares diferentes
- Tipos celulares especializados podem ser reprogramados experimentalmente para se tornarem células-tronco pluripotentes
- Células especializadas devem ativar e inativar conjuntos de genes rapidamente
- Células diferenciadas mantêm sua identidade
- Circuitos de transcrição permitem que a célula realize operações lógicas

## MECANISMOS QUE REFORÇAM A MEMÓRIA CELULAR EM PLANTAS E ANIMAIS

- Padrões de metilação do DNA podem ser herdados quando as células de vertebrados se dividem
- As ilhas ricas em CG estão associadas a muitos genes em mamíferos
- O imprinting genômico necessita da metilação do DNA
- As grandes alterações cromossômicas na estrutura da cromatina podem ser herdadas
- Mecanismos epigenéticos garantem que padrões estáveis de expressão gênica possam ser transmitidos para as células-filha

## CONTROLES PÓS-TRANSCRICIONAIS

- A atenuação da transcrição produz a terminação prematura de algumas moléculas de RNA
- O splicing alternativo do RNA pode produzir diferentes formas de uma proteína a partir do mesmo gene

- A definição de gene foi modificada desde a descoberta do splicing alternativo do RNA
- Uma mudança no sítio de clivagem no transcrito de RNA e de adição de poli-A pode alterar a extremidade C-terminal de uma proteína
- A edição do RNA pode alterar o significado da mensagem do RNA
- O transporte do RNA a partir do núcleo pode ser regulado
- Alguns mRNAs estão restritos a regiões específicas do citosol
- As regiões 5' e 3' não traduzidas dos mRNAs controlam a sua tradução
- A fosforilação de um fator de iniciação regula a síntese proteica de maneira global
- A iniciação em códons AUG a montante do início da tradução pode regular o início da tradução eucariótica
- A expressão gênica pode ser controlada por mudanças na estabilidade do mRNA

## REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA POR RNAs NÃO CODIFICADORES

- Transcritos de RNAs não codificadores pequenos regulam muitos genes de animais e plantas por meio da interferência de RNA
- miRNAs regulam a tradução e a estabilidade de mRNAs
- A interferência de RNA também é usada como um mecanismo de defesa celular
- A interferência de RNA pode direcionar a formação de heterocromatina
- A interferência de RNA tornou-se uma poderosa ferramenta experimental
- Bactérias usam RNAs não codificadores pequenos para se protegerem de vírus
- RNAs não codificadores longos possuem diversas funções na célula

## Capítulo 8 Analisando células, moléculas e Sistemas

### ISOLAMENTO DE CÉLULAS E SEU CRESCIMENTO EM CULTURA

- Células podem ser isoladas a partir de tecidos
- Células podem ser cultivadas em meio de cultura

### PURIFICAÇÃO DE PROTEÍNAS

- Células podem ser divididas em seus componentes
- Extratos de células fornecem sistemas acessíveis para o estudo da função celular
- Proteínas podem ser separadas por cromatografia
- A imunoprecipitação é um método rápido de purificação por afinidade

### ANÁLISE DE PROTEÍNAS

- As proteínas podem ser separadas por eletroforese em gel de poliacrilamida-SDS
- A eletroforese bidimensional em gel permite uma maior separação das proteínas
- Proteínas específicas podem ser detectadas por marcação com anticorpos

- Grupos de proteínas que interagem podem ser identificados por métodos bioquímicos
- A função proteica pode ser interrompida seletivamente com pequenas moléculas
- A sequência da proteína e sua estrutura fornecem informações sobre a função proteica

## ANÁLISE E MANIPULAÇÃO DE DNA

- Nucleases de restrição cortam grandes moléculas de DNA em fragmentos específicos
- A eletroforese em gel separa moléculas de DNA de diferentes tamanhos
- Os genes podem ser clonados usando-se bactérias
- Um genoma inteiro pode estar representado em uma biblioteca de DNA
- Bibliotecas genômicas e de cDNA possuem diferentes vantagens e desvantagens
- A hibridização fornece uma maneira simples, mas poderosa, para detectar sequências específicas de nucleotídeos
- Genes podem ser clonados in vitro utilizando PCR
- A PCR também é utilizada para diagnóstico e aplicações forenses
- Tanto o DNA como o RNA podem ser rapidamente sequenciados
- Para serem úteis, sequências genômicas devem ser anotadas
- A clonagem do DNA permite que qualquer proteína seja produzida em grandes quantidades

## ESTUDO DA EXPRESSÃO E DA FUNÇÃO DE GENES

- Mutações podem causar a perda ou o ganho da função proteica
- Os produtos dos genes podem ser ordenados em vias por análise de epistasia
- Mutações responsáveis por um fenótipo podem ser identificadas pela análise do DNA
- Polimorfismos podem ajudar a identificar mutações associadas a doenças
- A genômica está acelerando a descoberta de mutações raras que nos predisõem a sérias doenças
- A genética reversa começa com um gene conhecido e determina quais processos celulares requerem sua função
- Animais e plantas podem ser geneticamente modificados
- O sistema bacteriano CRISPR foi adaptado para editar genomas em uma ampla variedade de espécies
- Grandes coleções de mutações feitas por engenharia genética fornecem uma ferramenta para examinar a função de cada gene em um organismo
- A interferência de RNA é uma maneira simples e rápida de testar a função do gene

- Genes-repórter revelam quando e onde um gene é expresso
- A hibridização in situ pode revelar a localização dos mRNAs e RNAs não codificadores
- A expressão de genes individuais pode ser medida usando-se RT-PCR quantitativa
- Análises de mRNAs por microarranjo ou RNA-seq fornecem informações sobre a expressão em um momento específico
- Métodos de DNA recombinante revolucionaram a saúde humana
- As plantas transgênicas são importantes para a agricultura

## Capítulo 9 Visualização de células

### VISUALIZAÇÃO DE CÉLULAS AO MICROSCÓPIO ÓPTICO

- As moléculas específicas podem ser localizadas nas células por microscopia de fluorescência
- É possível obter imagens de objetos tridimensionais complexos com o microscópio óptico
- Proteínas individuais podem ser marcadas fluorescentemente nas células e nos organismos vivos
- Moléculas individuais podem ser tocadas, visualizadas e movidas utilizando a microscopia de força atômica

### VISUALIZAÇÃO DE CÉLULAS E MOLÉCULAS AO MICROSCÓPIO ELETRÔNICO

- O microscópio eletrônico resolve os detalhes estruturais da célula
- Imagens de superfícies podem ser obtidas por microscopia eletrônica de varredura

## Capítulo 10 Estrutura da membrana

### BICAMADA LIPÍDICA

- Fosfoglicerídeos, esfingolipídeos e esteróis são os principais lipídeos das membranas celulares
- Os fosfolipídeos formam bicamadas espontaneamente  
A bicamada lipídica é um fluido bidimensional  
A fluidez de uma bicamada lipídica depende de sua composição
- A assimetria da bicamada lipídica é funcionalmente importante
- Os glicolipídeos são encontrados na superfície de todas as membranas plasmáticas eucarióticas

## PROTEÍNAS DE MEMBRANA

- As proteínas de membrana podem se associar à bicamada lipídica de várias maneiras
- As âncoras lipídicas controlam a localização de algumas proteínas de sinalização na membrana
- A cadeia polipeptídica cruza a bicamada lipídica em uma conformação de  $\alpha$ -hélice na maioria das proteínas transmembrana
- Muitas proteínas de membrana são glicosiladas
- As proteínas de membrana podem ser solubilizadas e purificadas em detergentes
- As proteínas de membrana frequentemente atuam como grandes complexos
- Muitas proteínas de membrana difundem-se no plano da membrana
- As células podem confinar proteínas e lipídeos em domínios específicos em uma membrana

## Capítulo 11 Transporte de membrana de pequenas moléculas e propriedades elétricas das membranas

### PRINCÍPIOS DO TRANSPORTE DE MEMBRANA

- As bicamadas lipídicas livres de proteínas são impermeáveis a íons
- Existem duas classes principais de proteínas de transporte de membrana: transportadoras e de canal
- O transporte ativo é mediado por proteínas transportadoras acopladas a uma fonte de energia

### PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS E O TRANSPORTE ATIVO DE MEMBRANA

- O transporte ativo pode ser dirigido por gradientes de concentração de íons
- As proteínas transportadoras na membrana plasmática regulam o pH citosólico
- Existem três classes de bombas dirigidas por ATP  
Uma bomba ATPase tipo P bombeia  $\text{Ca}^{2+}$  para o interior do retículo sarcoplasmático em células musculares
- A bomba de  $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$  da membrana plasmática estabelece gradientes de  $\text{Na}^{+}$  e  $\text{K}^{+}$  através da membrana plasmática
- Os transportadores ABC constituem a maior família de proteínas de transporte de membrana

### PROTEÍNAS DE CANAL E AS PROPRIEDADES ELÉTRICAS DAS MEMBRANAS

- As aquaporinas são permeáveis à água, mas impermeáveis a íons
- Os canais iônicos são íon-seletivos e alternam entre os estados aberto e fechado

- O potencial de membrana em células animais depende principalmente dos canais de escape de  $K^+$  e do gradiente de  $K^+$  através da membrana plasmática
- A mielinização aumenta a velocidade e a eficácia da propagação do potencial de ação em células nervosas
- O registro de patch-clamp indica que os canais iônicos individuais abrem de maneira “tudo ou nada”
- Os canais iônicos controlados por transmissor convertem sinais químicos em sinais elétricos nas sinapses químicas

## Capítulo 12 Compartimentos intracelulares e endereçamento de proteínas

### COMPARTIMENTALIZAÇÃO DAS CÉLULAS

- Todas as células eucarióticas têm o mesmo conjunto básico de organelas envoltas por membranas
- As proteínas podem mover-se entre os compartimentos de diferentes maneiras
- As sequências-sinal e os receptores de endereçamento direcionam proteínas aos destinos celulares corretos

### TRANSPORTE DE MOLÉCULAS ENTRE O NÚCLEO E O CITOSOL

- Os complexos do poro nuclear perfuram o envelope nuclear
- Sinais de localização nuclear direcionam as proteínas nucleares ao núcleo
- Durante a mitose, o envelope nuclear é desmontado

### TRANSPORTE DE PROTEÍNAS PARA MITOCÔNDRIAS E CLOROPLASTOS

- A translocação para dentro da mitocôndria depende de sequências sinal e de translocadores de proteína
- A hidrólise de ATP e um potencial de membrana dirigem a importação de proteínas para o espaço da matriz
- O transporte para a membrana mitocondrial interna e para o espaço intermembrana ocorre por meio de diversas vias

### PEROXISSOMOS

- Os peroxissomos utilizam oxigênio molecular e peróxido de hidrogênio para realizar reações oxidativas

### RETÍCULO ENDOPLASMÁTICO

- O RE é estrutural e funcionalmente diverso
- Proteínas ancoradas pela cauda são integradas na membrana do RE por um mecanismo especial

- As cadeias polipeptídicas transportadas enovelam-se e são montadas no lúmen do RE rugoso
- A maioria das proteínas sintetizadas no RE rugoso é glicosilada pela adição de um oligossacarídeo comum ligado ao N
- Os oligossacarídeos são utilizados como “rótulos” para marcar o estado de enovelamento da proteína
- As proteínas enoveladas inadequadamente são exportadas do RE e degradadas no citosol
- As proteínas mal enoveladas no RE ativam uma resposta à proteína desenovelada
- A maioria das bicamadas lipídicas é montada no RE

### Capítulo 13 Tráfego intracelular de vesículas

## MECANISMOS MOLECULARES DO TRANSPORTE DE MEMBRANA E MANUTENÇÃO DA DIVERSIDADE DE COMPARTIMENTOS

- Existem vários tipos de vesículas revestidas
- GTPases monoméricas controlam a montagem do revestimento

### TRANSPORTE DO RE ATRAVÉS DO APARELHO DE GOLGI

- Apenas as proteínas que são enoveladas e montadas adequadamente podem deixar o RE
- Agrupamentos tubulares de vesículas são mediadores do transporte do RE para o aparelho de Golgi
- A via de recuperação para o RE utiliza sinais de seleção
- Muitas proteínas são seletivamente retidas nos compartimentos onde atuam
- O aparelho de Golgi consiste em uma série ordenada de compartimentos
- Cadeias de oligossacarídeos são processadas no aparelho de Golgi
- Qual é o propósito da glicosilação?

### TRANSPORTE DA REDE TRANS DE GOLGI PARA OS LISOSSOMOS

- Os lisossomos são os principais sítios de digestão intracelular
- Os vacúolos de vegetais e de fungos são lisossomos surpreendentemente versáteis
- A autofagia degrada proteínas e organelas indesejadas

### TRANSPORTE DA MEMBRANA PLASMÁTICA PARA DENTRO DA CÉLULA: ENDOCITOSE

- As vesículas pinocíticas se formam a partir de fossas revestidas na membrana plasmática
- Células fagocíticas especializadas podem ingerir grandes partículas



## TRANSPORTE DA REDE TRANS DE GOLGI PARA O EXTERIOR DA CÉLULA: EXOCITOSE

- Vesículas secretoras brotam da rede trans de Golgi
- Precusores de proteínas secretoras são proteoliticamente processados durante a formação das vesículas secretoras

## Capítulo 14 Conversão de energia: mitocôndrias e cloroplastos

### MITOCÔNDRIA

- A mitocôndria tem uma membrana externa e uma membrana interna
- As cristas da membrana interna contêm a maquinaria para o transporte de elétrons e a síntese de ATP
- O ciclo do ácido cítrico na matriz produz NADH
- As mitocôndrias têm muitos papéis essenciais no metabolismo celular
- Um processo quimiosmótico acopla energia de oxidação à produção de ATP
- A energia derivada da oxidação é armazenada como um gradiente eletroquímico

### BOMBAS DE PRÓTONS DA CADEIA TRANSPORTADORA DE ELÉTRONS

- O potencial redox é uma medida das afinidades eletrônicas
- As transferências de elétrons liberam grandes quantidades de energia
- O NADH transfere seus elétrons para o oxigênio molecular por meio de grandes complexos enzimáticos embebidos na membrana interna
- A citocromo c redutase captura prótons e os libera no lado oposto da membrana das cristas, desse modo bombeando prótons

### PRODUÇÃO DE ATP NAS MITOCÔNDRIAS

- A ATP-sintase é uma nanomáquina que produz ATP por catálise rotatória
- As cristas mitocondriais ajudam a tornar a síntese de ATP eficiente
- Proteínas transportadoras especiais trocam ATP e ADP através da membrana interna

### CLOROPLASTOS E FOTOSSÍNTESE

- Os cloroplastos assemelham-se às mitocôndrias, mas possuem um compartimento tilacoide separado
- Os cloroplastos capturam energia da luz solar e a utilizam para fixar carbono
- A fixação de carbono usa ATP e NADPH para converter CO em açúcares
- Açúcares gerados pela fixação de carbono podem ser armazenados como amido ou consumidos para produzir ATP

- Complexos clorofila-proteína podem transferir energia excitatória ou elétrons
- A membrana tilacoide contém dois fotossistemas diferentes trabalhando em série
- O complexo citocromo b-f conecta o fotossistema II ao fotossistema I
- A ATP-sintase de cloroplasto utiliza o gradiente de prótons gerado pelas reações fotossintetizantes luminosas para produzir ATP

## SISTEMAS GENÉTICOS DE MITOCÔNDRIAS E CLOROPLASTOS

- Os genes das organelas são herdados por herança materna em animais e plantas
- Mutações no DNA mitocondrial podem causar doenças hereditárias graves

## Capítulo 16 Citoesqueleto

### ACTINA E PROTEÍNAS DE LIGAÇÃO À ACTINA

- Arranjos de filamentos de actina de alta complexidade influenciam as propriedades mecânicas celulares e a sinalização

### POLARIZAÇÃO E MIGRAÇÃO CELULAR

- Sinais externos podem definir a direção da migração celular
- A comunicação entre os elementos do citoesqueleto coordena a polarização geral e a locomoção da célula

## Capítulo 17 Ciclo celular

### VISÃO GERAL DO CICLO CELULAR

- O ciclo celular eucariótico geralmente é composto por quatro fases

### SISTEMA DE CONTROLE DO CICLO CELULAR

- O sistema de controle do ciclo celular depende de proteínas-quinase dependentes de ciclinas (Cdks) ciclicamente ativadas
- Atividade de Cdk pode ser suprimida pela fosforilação inibitória e por proteínas inibidoras Cdk (CKIs)
- O controle do ciclo celular também depende de regulação transcricional
- O sistema de controle do ciclo celular funciona como uma rede de interruptores bioquímicos

### FASE S

- A S-Cdk inicia a replicação do DNA uma vez por ciclo

- A duplicação cromossômica requer a duplicação da estrutura da cromatina

## MITOSE

- A desfosforilação ativa a M-Cdk no início da mitose
- A condensina ajuda a configurar os cromossomos duplicados para a separação
- O fuso mitótico é uma máquina com base em microtúbulos
- A duplicação do centrosomo ocorre no início do ciclo celular
- A M-Cdk inicia a formação do fuso na prófase
- A conclusão da formação do fuso em células animais requer a fragmentação do envelope nuclear
- Os cromossomos mitóticos promovem a formação do fuso bipolar
- O APC/C provoca a separação da cromátide-irmã e a conclusão da mitose
- Cromossomos não ligados bloqueiam a separação da cromátides-irmãs: ponto de verificação da formação do fuso
- Os cromossomos são segregados na anáfase A e B
- Os cromossomos segregados são empacotados em núcleos-filhos na telófase

## CITOCINESE

- A actina e a miosina II do anel contrátil geram força para a citocinese
- Os microtúbulos do fuso mitótico determinam o plano de divisão da célula animal
- Organelas delimitadas por membrana devem ser distribuídas entre as células-filhas durante a citocinese
- Algumas células reposicionam seu fuso para se dividirem de forma assimétrica
- A mitose pode ocorrer sem citocinese
- A fase G1 é um estado estável de inatividade das Cdk

## MEIOSE

- A meiose inclui dois ciclos de segregação cromossômica
- Par de homólogos duplicados durante a prófase meiótica
- A segregação homóloga depende de muitas características únicas da meiose I
- A recombinação por entrecruzamento é altamente regulada

## CONTROLE DA DIVISÃO E DO CRESCIMENTO CELULAR

- As células podem entrar em um estado especializado de não divisão
- Os mitógenos estimulam as atividades de G1-Cdk e G1/S-Cdk
- Danos no DNA impedem a divisão celular: a resposta a danos no DNA

- Sinais de proliferação anormal ocasionam a interrupção do ciclo celular ou a apoptose, exceto em células cancerosas
- A proliferação celular é acompanhada por crescimento celular
- Células em proliferação geralmente coordenam o crescimento com a divisão

### Capítulo 18 Morte celular

- A apoptose depende de uma cascata proteolítica intracelular mediada por caspases
- Receptores de morte na superfície celular ativam a via extrínseca da apoptose
- Fagócitos removem células apoptóticas
- Apoptose excessiva ou insuficiente pode contribuir para doenças

### Capítulo 19 Junções celulares e matriz extracelular

#### JUNÇÕES CÉLULA-CÉLULA

- A adesão célula-célula dependente de caderina coordena a organização dos tecidos em desenvolvimento
- As junções compactas formam uma barreira entre as células e um obstáculo entre os domínios de membrana plasmática
- As junções compactas contêm feixes de proteínas de adesão transmembrana
- Nas plantas, os plasmodesmos realizam muitas das funções das junções do tipo fenda

#### A MATRIZ EXTRACELULAR DOS ANIMAIS

- A matriz extracelular é produzida e orientada pelas células
- As cadeias de glicosaminoglicanos (GAGs) ocupam grande parte do espaço e formam géis hidratados
- Os proteoglicanos são compostos de cadeias de GAGs covalentemente ligadas a um núcleo proteico
- As células auxiliam na organização das fibrilas de colágeno que secretam, exercendo tensão na matriz
- A elastina confere elasticidade aos tecidos
- As lâminas basais realizam diversas funções
- As células devem ser capazes de degradar e produzir matriz
- As glicoproteínas e os proteoglicanos da matriz regulam as atividades das proteínas secretadas

## JUNÇÕES CÉLULA-MATRIZ

- As integrinas são heterodímeros transmembrana que ligam a matriz extracelular ao citoesqueleto
- Defeitos na integrina são responsáveis por muitas doenças genéticas
- A ligação à matriz extracelular através das integrinas controla a proliferação e a sobrevivência celular
- As integrinas recrutam proteínas sinalizadoras intracelulares para os locais de adesão célula-matriz

## A PAREDE CELULAR DAS PLANTAS

- A força tensora da parede celular permite que as células vegetais desenvolvam pressão de turgescência

## Capítulo 20 Câncer

### O CÂNCER COMO UM PROCESSO MICROEVOLUTIVO

- As células cancerosas ignoram os controles normais de proliferação e colonizam outros tecido
- Uma única mutação não é suficiente para transformar uma célula normal em uma célula cancerosa
- A progressão dos tumores envolve sucessivos ciclos de mutação hereditária aleatória e de seleção natural
- As células cancerosas apresentam um controle de crescimento alterado
- As células cancerosas possuem o metabolismo de açúcar alterado
- As células cancerosas possuem uma capacidade anormal de sobreviver ao estresse e ao dano ao DNA
- As células cancerosas humanas escapam do limite interno de proliferação celular
- O microambiente tumoral influencia o desenvolvimento do câncer
- As células cancerosas devem sobreviver e proliferar em um ambiente Inóspito

### GENES CRÍTICOS PARA O CÂNCER: COMO SÃO ENCONTRADOS E O QUE FAZEM

- A identificação de mutações cancerosas para ganho e perda de função precisou de métodos diferentes
- Diferentes buscas por oncogenes convergem para o mesmo gene – Ras
- Estudos de síndromes cancerosas hereditárias raras identificaram genes supressores de tumores
- Os genes supressores de tumores podem ser inativados por mecanismos genéticos e epigenéticos
- Muitas mutações em células tumorais são meras passageiras
- Interrupções em algumas vias importantes são comuns em vários cânceres

## Capítulo 21 Desenvolvimento de organismos multicelulares

### VISÃO GERAL DO DESENVOLVIMENTO

- A memória celular é responsável pelo processo de tomada de decisões da célula
- Genes envolvidos na comunicação entre as células e no controle da transcrição são especialmente importantes para o desenvolvimento animal
- Um pequeno número de vias de sinalização célula-célula conservadas coordena a formação de padrões espaciais
- A divisão celular assimétrica também pode gerar diversidade

### MORFOGÊNESE

- A migração celular é controlada por sinais presentes no ambiente da célula

### CRESCIMENTO

- A proliferação, a morte e o tamanho das células determinam o tamanho dos órgãos
- Sinais extracelulares estimulam ou inibem o crescimento

**NELSON, D.L., COX, M.S. Princípios de Bioquímica de LEHNINGER. 5a Ed., Artmed, Porto Alegre, 2011.**

## 1 Fundamentos da Bioquímica

### 1.1 Fundamentos celulares

- As células são as unidades estruturais e funcionais de todos os organismos vivos
- As células eucarióticas têm uma grande variedade de organelas providas de membranas, que podem ser isoladas para estudo
- O citoplasma é organizado pelo citoesqueleto e é altamente dinâmico
- As células constroem estruturas supramoleculares
- Estudos in vitro podem omitir interações importantes entre moléculas

### 1.2 Fundamentos químicos

- Biomoléculas são compostos de carbono com uma grande variedade de grupos funcionais
- As macromoléculas são os principais constituintes das células
- A estrutura tridimensional é descrita pela configuração e pela conformação
- As interações entre as biomoléculas são estereoespecíficas

### 1.3 Fundamentos físicos

- O fluxo de elétrons fornece energia aos organismos
- Criar e manter ordem requer trabalho e energia
- Reações com ligações de acoplamento energético na biologia
- $K_{eq}$  e  $\Delta G^\circ$  são medidas da tendência das reações ocorrerem espontaneamente
- As enzimas promovem sequências de reações químicas
- O metabolismo é regulado para obter equilíbrio e economia

### 1.4 Fundamentos genéticos

- A continuidade genética está contida em uma única molécula de DNA
- A estrutura do DNA permite sua replicação e seu reparo com fidelidade quase perfeita
- A sequência linear no DNA codifica proteínas com estrutura tridimensional
- A anatomia molecular revela relações evolutivas
- A genômica funcional mostra a alocação de genes para processos celulares específicos
- A comparação genômica apresenta importância crescente na biologia e na medicina humana

## I ESTRUTURA E CATÁLISE

## 2 Água

### 2.1 Interações fracas em sistemas aquosos

- Interações fracas são cruciais para a estrutura e a função das macromoléculas
- Solutos afetam as propriedades coligativas de soluções aquosas

### 2.2 Ionização da água e de ácidos e bases fracas

- Ácidos e bases fracas têm constantes de dissociação ácidas características

### 2.3 Tamponamento contra mudanças no pH em sistemas biológicos

- Tampões são misturas de ácidos fracos e suas bases conjugadas 64
- Ácidos ou bases fracas tamponam células e tecidos contra as mudanças de pH 65

### 2.4 A água como reagente

### 2.5 O ajuste do meio aquoso em organismos vivos

### 3 Aminoácidos, Peptídeos e Proteínas

#### 3.1 Aminoácidos

- Aminoácidos compartilham características estruturais comuns
- Os resíduos de aminoácidos em proteínas são estereoisômeros L
- Aminoácidos podem ser classificados pelo grupo R
- Aminoácidos incomuns também têm funções importantes
- Aminoácidos podem agir como ácidos e bases

#### 3.2 Peptídeos e proteínas

- Peptídeos são cadeias de aminoácidos
- Peptídeos podem ser diferenciados por seus comportamentos de ionização
- Peptídeos e polipeptídeos biologicamente ativos ocorrem em uma ampla variação de tamanhos e composições
- Algumas proteínas contêm outros grupos químicos além dos aminoácidos

#### 3.3 Trabalhando com proteínas

- Proteínas podem ser separadas e caracterizadas por eletroforese

#### 3.4 A estrutura de proteínas: estrutura primária

- A função de uma proteína depende de sua sequência de aminoácidos
- As sequências de aminoácidos fornecem importantes informações bioquímicas

### 4 Estrutura Tridimensional de Proteínas

#### 4.1 Visão geral sobre a estrutura das proteínas

- A conformação de uma proteína é estabilizada por interações fracas

#### 4.2 Estrutura secundária das proteínas

- A hélice  $\alpha$  é uma estrutura secundária comum em proteínas
- A sequência de aminoácidos afeta a estabilidade da hélice  $\alpha$
- As conformações  $\beta$  organizam as cadeias polipeptídicas em forma de folha
- Voltas  $\beta$  são comuns em proteínas

#### 4.3 Estruturas terciária e quaternária das proteínas

- A diversidade estrutural reflete a diversidade funcional nas proteínas globulares
- As proteínas globulares têm uma diversidade de estruturas terciárias
- Motivos de proteínas são as bases da classificação estrutural
- A estrutura quaternária varia de dímeros simples a grandes complexos



#### 4.4 Desnaturação e enovelamento das proteínas

- A perda de estrutura da proteína resulta na perda de função
- A sequência de aminoácidos determina a estrutura terciária
- Defeitos no enovelamento proteico fornecem a base molecular para uma ampla gama de alterações genéticas

### 5 Função Proteica

#### 5.1 Interação reversível de uma proteína com um ligante:

##### proteínas de ligação ao oxigênio

- A estrutura da proteína afeta a forma de interação com o ligante

### 6 Enzimas

#### 6.1 Introdução às enzimas

- A maioria das enzimas é proteína
- As enzimas são classificadas segundo as reações que catalisam

#### 6.2 Como as enzimas funcionam

- As enzimas alteram a velocidade da reação, não o equilíbrio
- A velocidade e o equilíbrio da reação têm definições termodinâmicas precisas
- As interações fracas entre enzima e substrato são otimizadas no estado de transição
- A energia de ligação contribui para a especificidade da reação e a catálise
- Grupos catalíticos específicos contribuem para a catálise

#### 6.3 A cinética enzimática como abordagem à compreensão do mecanismo

- A concentração do substrato influi na velocidade das reações catalisadas por enzimas
- A relação entre a concentração do substrato e a velocidade da reação pode ser expressa quantitativamente
- Os parâmetros cinéticos são utilizados para comparar a atividade de enzimas
- Muitas enzimas catalisam reações com dois ou mais substratos
- A cinética do estado pré-estacionário pode fornecer evidências de etapas específicas das reações
- As enzimas estão sujeitas à inibição reversível e irreversível
- A atividade enzimática depende do pH

#### 6.5 Enzimas regulatórias

- Enzimas alostéricas sofrem mudanças conformacionais em resposta à ligação de moduladores
- As propriedades cinéticas das enzimas alostéricas desviam-se do comportamento de Michaelis-Menten
- Algumas enzimas são reguladas por modificações covalentes reversíveis

- Os grupos fosforil afetam a estrutura e a atividade catalítica das enzimas
- Fosforilações múltiplas possibilitam um controle requintado da regulação
- Algumas enzimas e outras proteínas são reguladas pela proteólise de precursores de enzimas
- Algumas enzimas utilizam vários mecanismos regulatórios

## 7 Carboidratos e Glicobiologia

### 7.1 Monossacarídeos e dissacarídeos

- As duas famílias de monossacarídeos são aldoses e cetoses
- Monossacarídeos têm centros assimétricos
- Os organismos contêm diversos derivados de hexose
- Os dissacarídeos contêm uma ligação glicosídica

### 7.2 Polissacarídeos

- Alguns homopolissacarídeos são formas de estocagem de combustível
- Alguns homopolissacarídeos têm funções estruturais
- As paredes celulares de bactérias e algas contêm heteropolissacarídeos estruturais
- Os glicosaminoglicanos são heteropolissacarídeos da matriz extracelular

### 7.3 Glicoconjugados: proteoglicanos, glicoproteínas e glicoesfingolipídeos

- Os proteoglicanos, macromoléculas presentes na superfície celular e na matriz extracelular, contêm glicosaminoglicanos
- Glicoproteínas têm oligossacarídeos ligados covalentemente
- Glicolipídeos e lipopolissacarídeos são componentes de membranas

### 7.4 Carboidratos como moléculas informativas: o código dos açúcares

- Lectinas são proteínas que leem o código dos açúcares e controlam muitos processos biológicos

## 8 Nucleotídeos e Ácidos Nucleicos

### 8.1 Alguns dados básicos

- Nucleotídeos e ácidos nucleicos têm pentoses e bases características
- Ligações fosfodiéster ligam nucleotídeos consecutivos nos ácidos nucleicos
- As propriedades das bases nucleotídicas afetam a estrutura tridimensional dos ácidos nucleicos

### 8.2 Estrutura dos ácidos nucleicos

- O DNA é uma dupla-hélice que armazena informação genética

- O DNA pode ocorrer em formas tridimensionais diferentes
- RNAs mensageiros codificam para cadeias polipeptídicas
- Muitos RNAs têm estruturas tridimensionais mais complexas

### 8.3 Química dos ácidos nucleicos

- DNA e RNA duplas-hélices podem ser desnaturados
- Ácidos nucleicos de espécies diferentes podem formar híbridos
- Nucleotídeos e ácidos nucleicos sofrem transformações não enzimáticas
- Algumas bases do DNA são metiladas
- As sequências de longas hélices de DNA podem ser determinadas
- A síntese química de DNA foi automatizada

### 8.4 Outras funções dos nucleotídeos

- Os nucleotídeos carregam energia química nas células
- Nucleotídeos da adenina são componentes de muitos cofatores enzimáticos
- Alguns nucleotídeos são moléculas reguladoras

## 9 Tecnologias da Informação com Base no DNA

### 9.1 Estudo dos genes e seus produtos

- Genes podem ser isolados por clonagem do DNA
- Endonucleases de restrição e DNA-ligasas produzem DNA recombinante
- Os vetores de clonagem permitem a amplificação dos segmentos de DNA inseridos
- Genes clonados podem ser expressos para amplificar a produção de proteínas
- Muitos sistemas diferentes são utilizados para expressar proteínas recombinantes
- A alteração de genes clonados produz proteínas alteradas
- Marcadores terminais fornecem instrumentos para a purificação por afinidade
- As sequências gênicas podem ser amplificadas com a reação em cadeia da polimerase

### 9.2 Utilização de métodos com base no DNA para a compreensão das funções das proteínas

- Bibliotecas de DNA são catálogos especializados de informação genética
- Sequências ou relações estruturais fornecem informações sobre a função das proteínas
- Proteínas de fusão e imunofluorescência podem localizar proteínas em células
- Interações proteína-proteína ajudam a elucidar a função de proteínas
- Microarranjos de DNA revelam padrões de expressão de RNA e outras informações

### 9.3 Genômica e história da humanidade

- O sequenciamento genômico é auxiliado por novas gerações de métodos de sequenciamento de DNA
- O genoma humano contém genes e muitos outros tipos de sequências
- Comparações do genoma ajudam a localizar genes envolvidos em doenças
- Sequências no genoma informam sobre o passado humano e fornecem oportunidades para o futuro

## 10 Lipídeos

### 10.1 Lipídeos de armazenamento

- Os ácidos graxos são derivados de hidrocarbonetos
- Os triacilgliceróis são ésteres de ácidos graxos do glicerol
- Os triacilgliceróis armazenam energia e proporcionam isolamento térmico
- As ceras servem como reservas de energia e como impermeabilizantes à água

### 10.2 Lipídeos estruturais em membranas

- Os glicerofosfolipídeos são derivados do ácido fosfatídico
- Alguns glicerofosfolipídeos têm ácidos graxos em ligação éter
- Os esfingolipídeos são derivados da esfingosina
- Os esfingolipídeos nas superfícies celulares são sítios de reconhecimento biológico

### 10.3 Lipídeos como sinalizadores, cofatores e pigmentos

- Fosfatidilinositol e derivados de esfingosina atuam como sinalizadores intercelulares

## 11 Membranas Biológicas e Transporte

### 11.1 Composição e arquitetura das membranas

- Cada tipo de membrana tem proteínas e lipídeos característicos
- Todas as membranas biológicas compartilham algumas propriedades fundamentais
- A bicamada lipídica é o elemento estrutural básico das membranas
- Três tipos de proteínas de membrana diferem quanto às suas associações com a membrana
- Muitas proteínas de membrana atravessam a bicamada lipídica
- As proteínas integrais são mantidas na membrana por meio de interações hidrofóbicas com lipídeos
- A topologia de uma proteína integral de membrana algumas vezes pode ser prevista a partir de sua sequência
- Lipídeos ligados covalentemente ancoram algumas proteínas de membrana

## 11.2 Dinâmica da membrana

- Grupos acil no interior da bicamada estão ordenados em graus variáveis
- O movimento de lipídeos transbicamada requer catálise
- Lipídeos e proteínas difundem-se lateralmente na bicamada
- Esfingolipídeos e colesterol agrupam-se em balsas de membrana
- A curvatura da membrana e a fusão são fundamentais para muitos processos biológicos
- Proteínas integrais da membrana plasmática estão envolvidas na adesão de superfície, na sinalização e em outros processos celulares

## 11.3 Transporte de solutos através da membrana

- O transporte passivo é facilitado por proteínas de membrana
- Transportadores e canais iônicos são fundamentalmente diferentes
- O transporte ativo resulta em movimento de soluto contra um gradiente de concentração ou eletroquímico
- Gradientes iônicos provêm a energia necessária para o transporte ativo secundário
- As aquaporinas formam canais hidrofílicos transmembrana para a passagem de água
- Canais iônicos seletivos permitem o movimento rápido de íons através das membranas
- A função do canal iônico é medida eletricamente
- Canais iônicos defeituosos podem ter consequências fisiológicas graves 424

## 12 Biossinalização

### 12.11 Regulação do ciclo celular por proteínas-cinases

- O ciclo celular tem quatro estágios
- Os níveis de proteínas-cinases dependentes de ciclina oscilam
- As CDK regulam a divisão celular pela fosforilação de proteínas cruciais

### 12.12 Oncogenes, genes supressores tumorais e morte celular programada

- Os oncogenes são formas mutantes dos genes de proteínas que regulam o ciclo celular
- Os defeitos em determinados genes eliminam a repressão normal da divisão celular
- A apoptose é o suicídio celular programado

## II BIOENERGÉTICA E METABOLISMO

### 13 Bioenergética e Tipos de Reações Bioquímicas

#### 13.1 Bioenergética e termodinâmica

- As transformações biológicas de energia obedecem às leis da termodinâmica

- As células necessitam de fontes de energia livre
- A variação da energia livre padrão está diretamente relacionada à constante de equilíbrio
- A variação de energia livre real depende das concentrações dos reagentes e dos produtos

### 13.3 Transferência de grupos fosforil e ATP

- A variação de energia livre para a hidrólise do ATP é grande e negativa
- O ATP fornece energia por transferência de grupos e não por simples hidrólise
- O ATP doa grupos fosforil, pirofosforil e adenilil
- A montagem de macromoléculas informacionais requer energia
- O ATP fornece energia para o transporte ativo e a contração muscular
- As transfosforilações entre nucleotídeos ocorrem em todos os tipos celulares

### 13.4 Reações biológicas de oxidação-redução

- As oxidações biológicas frequentemente envolvem desidrogenação
- A oxidação celular da glicose em dióxido de carbono requer transportadores de elétrons especializados
- Alguns tipos de coenzimas e proteínas servem como transportadores universais de elétrons
- NADH e NADPH atuam com as desidrogenases como transportadores solúveis de elétrons

## 14 Glicólise, Gliconeogênese e a Via das Pentoses-Fosfato

### 14.1 Glicólise

- Uma visão geral: a glicólise tem duas fases
- A fase preparatória da glicólise requer ATP
- A fase de pagamento da glicólise produz ATP e NADH
- O balanço geral mostra um ganho líquido de ATP
- A glicólise é precisamente regulada

### 14.2 Vias alimentadoras da glicólise

- Os polissacarídeos e os dissacarídeos da dieta sofrem hidrólise a monossacarídeos
- Outros monossacarídeos entram na via glicolítica em diversos pontos

### 14.3 Destinos do piruvato em condições anaeróbias: fermentação

- O piruvato é o receptor final de elétrons na fermentação láctica

- O etanol é o produto reduzido na fermentação alcoólica

#### 14.4 Gliconeogênese

- A conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato requer duas reações exergônicas
- A conversão de frutose-1,6-bifostato a frutose-6-fosfato é o segundo contorno
- A conversão de glicose-6-fosfato em glicose é o terceiro contorno
- A gliconeogênese é energeticamente dispendiosa, mas essencial
- Os intermediários do ciclo do ácido cítrico e alguns aminoácidos são glicogênicos
- A glicólise e a gliconeogênese são mutuamente reguladas

#### 14.5 Oxidação da glicose pela via das pentoses-fosfato

- A fase oxidativa produz pentoses-fosfato e NADPH
- A fase não oxidativa recicla as pentoses-fosfato a glicose-6-fosfato
- A glicose-6-fosfato é repartida entre a glicólise e a via das pentoses-fosfato

### 15 Princípios da Regulação Metabólica

#### 15.1 Regulação das vias metabólicas

- A quantidade de uma enzima e sua atividade catalítica podem ser reguladas
- As reações longe do equilíbrio são pontos de regulação suais nas células
- Os nucleotídeos de adenina têm papéis especiais na regulação metabólica

#### 15.2 Análise do controle metabólico

- O coeficiente de controle de fluxo quantifica o efeito de uma alteração na atividade enzimática sobre o fluxo metabólico por uma via
- A análise do controle metabólico sugere um método geral para o aumento do fluxo por uma via

### 16 Ciclo do Ácido Cítrico

#### 16.1 Produção de acetil-CoA (acetato ativado)

- O piruvato é oxidado a acetil-CoA e CO<sub>2</sub>
- O complexo da piruvato-desidrogenase requer cinco coenzimas
- O complexo da piruvato-desidrogenase consiste em três enzimas distintas
- Na canalização do substrato, o intermediário nunca deixa a superfície da enzima

#### 16.2 Reações do ciclo do ácido cítrico

- O ciclo do ácido cítrico tem oito etapas
- Os componentes do ciclo do ácido cítrico são importantes intermediários da biossíntese
- A biotina da piruvato-carboxilase transporta grupos CO<sub>2</sub>

### 16.3 Regulação do ciclo do ácido cítrico

- O ciclo do ácido cítrico é regulado nas três etapas exergônicas
- Algumas mutações em enzimas do ciclo do ácido cítrico levam ao desenvolvimento de câncer

### 16.4 Ciclo do glioxilato

- Os ciclos do ácido cítrico e do glioxilato são regulados coordenadamente

## 17 Catabolismo de Ácidos Graxos

### 17.2 Oxidação de ácidos graxos

- A b-oxidação de ácidos graxos saturados tem quatro passos básicos
- Os quatro passos da b-oxidação são repetidos para produzir acetil-CoA e ATP
- A acetil-CoA pode ser oxidada ainda mais no ciclo do ácido cítrico
- A oxidação de ácidos graxos insaturados requer duas reações adicionais
- A oxidação dos ácidos graxos é estritamente regulada
- Os peroxissomos e glioxissomos vegetais usam acetilCoA da b-oxidação como precursor biossintético
- A v-oxidação de ácidos graxos ocorre no retículo endoplasmático

### 17.3 Corpos cetônicos

- Os corpos cetônicos formados no fígado são exportados para outros órgãos como combustível
- Os corpos cetônicos são produzidos em excesso no diabetes e durante o jejum

## 18 Oxidação de Aminoácidos e Produção de Ureia

### 18.1 Destinos metabólicos dos grupos amino

- As proteínas da dieta são enzimaticamente degradadas até aminoácidos
- O piridoxal-fosfato participa da transferência de grupos a-amino para o a-cetoglutarato

### 18.2 Excreção de nitrogênio e ciclo da ureia

- Os ciclos do ácido cítrico e da ureia podem ser ligados

### 18.3 Vias da degradação dos aminoácidos

- Alguns aminoácidos são convertidos em glicose, outros em corpos cetônicos
- Diversos cofatores enzimáticos desempenham papéis importantes no catabolismo dos aminoácidos



## 19 Fosforilação Oxidativa e Fotofosforilação FOSFORILAÇÃO OXIDATIVA

### 19.1 Reações de transferência de elétrons em mitocôndrias

- Elétrons são canalizados para aceptores universais de elétrons
- Os elétrons passam por uma série de carregadores ligados à membrana
- Os carregadores de elétrons atuam em complexos multienzimáticos
- Os complexos mitocondriais podem se associar em respirassomos
- A energia da transferência de elétrons é eficazmente conservada em um gradiente de prótons
- Espécies reativas de oxigênio são geradas durante a fosforilação oxidativa
- As mitocôndrias vegetais têm mecanismos alternativos para oxidar NADH

### 19.2 Síntese de ATP

- O gradiente de prótons impulsiona a liberação de ATP a partir da superfície da enzima
- A força próton-motriz energiza o transporte ativo

### 19.3 Regulação da fosforilação oxidativa

- A fosforilação oxidativa é regulada pelas necessidades celulares de energia
- As vias produtoras de ATP são coordenadamente reguladas

### 19.5 Genes mitocondriais: suas origens e efeitos das mutações

- As mitocôndrias evoluíram a partir de bactérias endossimbióticas
- Mutações em DNA mitocondrial acumulam-se ao longo de toda a vida do organismo
- Algumas mutações nos genomas mitocondriais causam doenças

### 19.6 Características gerais da fotofosforilação

- A fotossíntese em plantas ocorre nos cloroplastos
- A luz impulsiona o fluxo de elétrons nos cloroplastos

### 19.7 Absorção de luz

- As clorofilas absorvem energia luminosa para a fotossíntese
- Os pigmentos acessórios estendem a faixa de absorção de luz

### 19.8 Evento fotoquímico central: fluxo de elétrons promovido pela luz

- As bactérias têm apenas um de dois tipos de centros de reação fotoquímicos
- Nas plantas, dois centros de reação agem em sequência

### 19.9 Síntese de ATP pela fotofosforilação

- Um gradiente de prótons acopla o fluxo de elétrons e a fosforilação
- A estequiometria aproximada da fotofosforilação foi estabelecida
- A ATP-sintase dos cloroplastos é semelhante àquela das mitocôndrias

### 19.10 Evolução da fotossíntese oxigênica

## 20 Biossíntese de Carboidratos em Plantas e Bactérias

### 20.1 Síntese fotossintética de carboidratos

- Os plastídeos são organelas exclusivas das células vegetais e das algas
- Quatro enzimas do ciclo de Calvin são indiretamente ativadas pela luz

### 20.2 Fotorrespiração e as vias C<sub>4</sub> e CAM

- Em plantas C<sub>4</sub>, a fixação do CO<sub>2</sub> e a atividade da rubisco são espacialmente separadas
- Em plantas CAM, a captura de CO<sub>2</sub> e a ação da rubisco estão separadas temporalmente

## 23 Regulação Hormonal e Integração do Metabolismo em Mamíferos

### 23.1 Hormônios: estruturas diferentes para funções diferentes

- Os hormônios atuam por meio de receptores celulares específicos de alta afinidade
- Os hormônios são quimicamente diferentes

### 23.3 Regulação hormonal do metabolismo energético

- A insulina opõe-se a níveis altos de glicose sanguínea
- As células β pancreáticas secretam insulina em resposta a alterações na glicose sanguínea

## III VIAS DA INFORMAÇÃO

### 24 Genes e Cromossomos

#### 24.1 Elementos cromossômicos

- Os genes são segmentos de DNA que codificam cadeias polipeptídicas e RNA
- Os genes eucarióticos e os cromossomos são muito complexos

#### 24.2 DNA supertorcido

- A maior parte do DNA celular se encontra subenrolado
- As topoisomerasas catalisam mudanças no número de ligação do DNA
- A compactação do DNA necessita de uma forma especial de supertorção

### 24.3 Estrutura dos cromossomos

- A cromatina é formada por DNA e por proteínas
- As histonas são proteínas básicas pequenas
- Os nucleossomos são as unidades fundamentais da organização da cromatina
- Os nucleossomos são condensados em estruturas com níveis de organização sucessivamente maiores
- As estruturas condensadas dos cromossomos são mantidas pelas proteínas SMC
- O DNA das bactérias também é altamente organizado

## 25 Metabolismo do DNA

### 25.1 Replicação do DNA

- A replicação do DNA segue um conjunto de regras fundamentais
- O DNA é degradado por nucleases
- O DNA é sintetizado por DNA-polimerases
- A replicação tem alto grau de precisão
- A replicação do DNA precisa de muitas enzimas e fatores proteicos
- A replicação em células eucarióticas é semelhante, porém mais complexa
- DNA-polimerases virais fornecem alvos para a terapia antiviral

### 25.2 Reparo do DNA

As mutações estão ligadas ao câncer

Todas as células têm sistemas de reparo de DNA múltiplos

A interação das forquilhas de replicação com o dano do DNA pode levar à síntese de DNA translesão propensa a erro

### 25.3 Recombinação do DNA

- A recombinação homóloga bacteriana é uma função de reparo do DNA
- A recombinação eucariótica homóloga é necessária para a segregação adequada de cromossomos durante a meiose
- A recombinação durante a meiose se inicia com quebras na fita dupla
- A recombinação sítio-específica resulta em rearranjos de DNA precisos
- Elementos genéticos de transposição se movem de um local para outro

## 26 Metabolismo de RNA

### 26.1 Síntese de RNA dependente de DNA 1058

- O RNA é sintetizado pelas RNA-polimerases
- A síntese de RNA começa nos promotores
- A transcrição é regulada em vários níveis

- Sequências específicas sinalizam a terminação da síntese de RNA
- A RNA-polimerase II precisa de muitos outros fatores proteicos para a sua atividade
- A RNA-polimerase DNA-dependente sofre inibição seletiva

## 26.2 Processamento de RNA

- Os mRNAs de eucariontes recebem um quepe na extremidade 5'
- Tanto íntrons quanto éxons são transcritos de DNA para RNA
- O RNA catalisa o splicing de íntrons
- Os mRNA de eucariontes tem uma estrutura da extremidade 3' característica
- Um gene pode dar origem a múltiplos produtos por meio do processamento diferencial do RNA
- RNA ribossomais e tRNAs também sofrem processamento
- Os RNAs com função especial sofrem vários tipos de processamento
- As enzimas de RNA são os catalisadores de alguns eventos no metabolismo de RNA
- Os mRNAs celulares são degradados em taxas diferentes

## 26.3 Síntese de RNA e DNA dependente de RNA

- A transcriptase reversa produz DNA a partir de RNA viral
- A telomerase é uma transcriptase reversa especializada
- Alguns RNAs virais são replicados por RNA-polimerase dependente de RNA

## 27 Metabolismo das Proteínas

### 27.1 O código genético

- O código genético foi decifrado utilizando-se moldes artificiais de mRNA
- A oscilação permite que alguns tRNA reconheçam mais de um códon
- O código genético é resistente a mutações
- Mudança na fase da tradução e edição do RNA afetam a maneira como o código é lido

### 27.2 Síntese proteica

- A biossíntese de proteínas ocorre em cinco estágios
- O ribossomo é uma complexa máquina supramolecular
- RNA transportadores têm características estruturais próprias
- Estágio 1: As aminoacil-tRNA-sintases ligam os aminoácidos corretos aos seus respectivos tRNA
- Estágio 2: Um aminoácido específico inicia a síntese de proteínas
- Estágio 3: As ligações peptídicas são formadas no estágio de alongamento
- Estágio 4: A terminação da síntese de polipeptídeos requer um sinal especial

- Estágio 5: As cadeias polipeptídicas recém-sintetizadas sofrem enovelamento e processamento
- A síntese proteica é inibida por muitos antibióticos e toxinas

### 27.3 Endereçamento e degradação das proteínas

- As modificações pós-traducionais de muitas proteínas eucarióticas têm início no retículo endoplasmático
- A glicosilação tem um papel-chave no endereçamento de proteínas
- As sequências sinal para o transporte nuclear não são clivadas
- As bactérias também usam sequências sinal para o endereçamento das proteínas
- A degradação de proteínas é mediada por sistemas especializados em todas as células

## 28 Regulação da Expressão Gênica

### 28.1 Princípios da regulação gênica

- A RNA-polimerase se liga ao DNA nos promotores
- A iniciação da transcrição é regulada por proteínas que se ligam aos promotores ou que estão próximas deles
- Muitos genes bacterianos são reunidos e regulados em óperons
- Proteínas regulatórias têm domínios separados de ligação de DNA
- Proteínas regulatórias também têm domínios de interação proteína-proteína

### 28.2 Regulação da expressão gênica em bactérias

- Muitos genes para as enzimas da biossíntese de aminoácidos são regulados pela atenuação da transcrição
- A indução da resposta SOS requer a destruição das proteínas repressoras
- A síntese de proteínas ribossomais é coordenada com a síntese de rRNA
- O funcionamento de alguns mRNA é regulado por pequenos RNA em cis ou em trans
- Alguns genes são regulados por recombinação genética

### 28.3 Regulação da expressão gênica em eucariotos

- A cromatina ativa na transcrição é estruturalmente distinta da cromatina inativa
- A maioria dos promotores eucarióticos é regulada positivamente
- Ativadores de ligação de DNA e coativadores facilitam a montagem dos fatores gerais de transcrição
- Ativadores da transcrição têm estrutura modular
- A expressão gênica eucariótica pode ser regulada por sinais intercelulares e intracelulares
- A regulação pode resultar da fosforilação de fatores de transcrição nuclear
- Muitos mRNA de eucariotos estão sujeitos à repressão da tradução

- O silenciamento gênico pós-transcrição é mediado por RNA de interferência
- A regulação da expressão gênica mediada por RNA assume várias formas em eucariotos
- O desenvolvimento é controlado por cascatas de proteínas regulatórias
- Células-tronco têm potencial de desenvolvimento que pode ser controlado