



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL

Ministério do Desenvolvimento, Indústria e Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial



INPI INSTITUTO
NACIONAL
DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

CARTA PATENTE N.º PI 0301512-2

Patente de Invenção

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito : PI 0301512-2

(22) Data do Depósito : 16/05/2003

(43) Data da Publicação do Pedido : 15/03/2005

(51) Classificação Internacional : G09B 23/26

(54) Título : MODELO TRIDIMENSIONAL PARA REPRESENTAR MOLÉCULA OU PARTE DE MOLÉCULA DE ÁCIDO NUCLÉICO E KIT

(73) Titular : FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO, Empresa Brasileira, CGC/CPF: 43828151000145. Endereço: Rua Pio XI, 1500, Alto da Lapa, São Paulo, São Paulo, Brasil (BR/SP), CEP: 05.468-901.; UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO, CGC/CPF: 63025530000104. Endereço: Rua da Reitoria, 109 - Cidade Universitária - Armando de Salles Oliveira, Butantã, São Paulo, São Paulo, Brasil (BR/SP), CEP: 05508-900.

(72) Inventor : LEILA MARIA BELTRAMINI, Bacharel em Ciências. Endereço: Rua Amadeu Fachina, 430, São Carlos, São Paulo, Brasil, CEP: 13564300.; ANA PAULA ULIAN DE ARAÚJO, Bacharel em Ciências. Endereço: Av. São João Batista, 61, São Carlos, São Paulo, Brasil, CEP: 13564300.; LUCIANO DOUGLAS DOS SANTOS ABEL, Bacharel em Ciências, CGC/CPF: 14197503806. Endereço: Rua João de Oliveira Junior, 50 Apto 105, São Carlos, São Paulo, Brasil, CEP: 01356170. Cidadania: Brasileira.

Prazo de Validade : 10 (dez) anos contados a partir de 23/09/2014, observadas as condições legais.

Expedida em : 23 de Setembro de 2014.

Assinado digitalmente por
Liane Elizabeth Caldeira Lage
Diretora de Patentes Substituta

15 de Novembro
REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
de 1889

“MODELO TRIDIMENSIONAL PARA REPRESENTAR MOLÉCULA OU PARTE DE MOLÉCULA DE ÁCIDO NUCLÉICO E KIT”

CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a componentes modulares para serem usados na construção de modelos moleculares que representam a estrutura tridimensional de moléculas orgânicas. Mais especificamente, a invenção revela componentes que permitem a construção de um modelo da molécula de DNA (ácido desoxirribonucléico) e, a partir dele, a visualização dos processos de duplicação e transcrição em uma molécula de RNA (ácido ribonucléico), com compreensão, inclusive, da síntese protéica. Ditos modelos são úteis para finalidades pedagógicas e a visualização de estruturas dos ácidos nucleicos em trabalhos de ensino e pesquisa na área.

FUNDAMENTOS DA INVENÇÃO

Os genes são constituídos por ácido desoxirribonucléico, conhecido pela sigla ADN ou, em inglês, DNA (*deoxyribonucleic acid*). O DNA é constituído pelos nucleotídeos que, por sua vez, são formados por um açúcar (desoxirribose), um ácido fosfórico e uma base nitrogenada e são responsáveis pelo funcionamento dos organismos, determinando os códigos sob os quais informações são transmitidas a partir do núcleo celular.

No ano de 1953, o físico inglês Francis Harry Compton Crick e o biólogo norte americano James Dewey Watson propuseram um modelo para a estrutura molecular do DNA a partir dos resultados obtidos por Rosalind Franklin, que submeteu fibras de DNA ao método de difração de raios X. A partir dos dados das imagens cristalográficas de DNA e dos conhecimentos sobre a estrutura dos nucleotídeos, também já conhecidos na época, postularam que a molécula seria formada por duas cadeias antiparalelas de nucleotídeos ligados seqüencialmente, dispostos de forma a criar uma hélice dupla.

Comparando-se a molécula de DNA a uma escada torcida em forma de hélice, temos moléculas de açúcar (desoxirribose) e fosfato formando os “corrimões”, enquanto os degraus seriam representados por bases nitrogenadas pareadas e ligadas por pontes de hidrogênio.

5 São quatro os tipos de bases nitrogenadas que compõem o DNA, ou seja, as bases púricas adenina (A) e guanina (G), e as pirimídicas timina (T) e citosina (C). As bases púricas são constituídas por dois anéis aromáticos, enquanto as pirimídicas possuem apenas um. Estas quatro bases, quando ligadas a grupos fosfato e desoxirribose, formam os nucleotídeos.

10 Ocorre que essas bases não interagem arbitrariamente, pois as pontes de hidrogênio unem sempre timina com adenina (através de duas pontes de hidrogênio) e guanina com citosina (através de três pontes de hidrogênio). Logo, as duas cadeias de nucleotídeos de uma molécula de DNA são complementares, o que explica o fato de serem iguais as quantidades de
15 timina e adenina, assim como as de guanina e citosina, em uma molécula de DNA. A relação de 1:1 entre as bases complementares (descoberta em 1950 pelo austríaco Erwin Chargaff) foi de crucial importância na elaboração do modelo molecular do DNA. Além disso, como as seqüências das bases se complementam, basta conhecer-se uma das cadeias para que se possa
20 deduzir sua complementar.

O modelo helicoidal da molécula de DNA era capaz não só de explicar suas propriedades físico-químicas, como também de supor o modo como os genes se duplicavam, motivo pelo qual Crick e Watson são até hoje reverenciados pela comunidade acadêmica.

25 Cada molécula de DNA é capaz de gerar duas moléculas idênticas num fenômeno conhecido como duplicação ou replicação. No início desse processo, as pontes de hidrogênio que ligam as duas cadeias se rompem. Com isso, uma enzima (proteína que catalisa reações químicas

específicas) chamada DNA polimerase, une nucleotídeos livres aos seus respectivos pares nas duas cadeias recém abertas, formando-se duas moléculas idênticas àquela que lhes serviu de molde.

Nota-se que a cada duplicação subsequente, metade da cadeia original irá manter-se inalterada, dando a tal processo o caráter semiconservativo.

O RNA ou ARN diz respeito a um outro tipo de ácido nucléico, o ácido ribonucleico. Sua importância está intimamente associada à síntese protéica. Pela comparação entre o DNA e o RNA, verificou-se que este último também é composto por longas cadeias seqüenciais de nucleotídeos, diferindo apenas em três aspectos consideráveis:

- a pentose que se liga à base nitrogenada e ao fosfato do seu nucleotídeo, ou seja, seu açúcar, é a ribose. Conforme descrito anteriormente, o açúcar do DNA é a desoxirribose.
- possui as mesmas bases nitrogenadas, com exceção da timina (T), a qual é substituída pela uracila (U).
- sua cadeia polinucleotídica é simples, ao contrário da dupla cadeia do DNA disposta helicoidalmente. Essa característica é transgredida por algumas moléculas de RNA pertencentes a retrovírus, os quais, por terem seu RNA disposto em cadeias duplas, são capazes de duplicá-lo.

O RNA de todos os seres vivos (com exceção de alguns retrovírus) é produzido a partir do DNA do núcleo celular. Para isso, ocorrem rompimentos temporários entre as pontes de hidrogênio que ligam os desoxirribonucleotídeos da cadeia dupla do DNA, proporcionando a abertura da molécula. Nessas condições, ribonucleotídeos dispersos no núcleo (auxiliados por uma maquinaria enzimática, liderados pela RNA polimerase) se unem às cadeias desemparelhadas do DNA de forma que se verifique a seguinte relação entre as bases: C≡G, G≡C, T=A, A=U.

Como a mensagem genética contida no DNA é copiada, a síntese de RNA é denominada transcrição gênica. Percebe-se, inclusive, que se for conhecida parte da cadeia de nucleotídeos do DNA, deduz-se facilmente a seqüência correspondente ao RNA e vice-versa. Concluído o processo, a molécula de RNA liberta-se e migra diretamente para o citoplasma, onde atuará de forma decisiva na construção de proteínas. Cada uma dessas moléculas, dadas as suas características, é chamada de RNA mensageiro (RNAm).

Além do RNAm, existem outros tipos de RNA, o ribossômico (RNAr) e o transportador (RNAt), dentre os quais somente o RNAm transporta as instruções genéticas, embora os demais também sejam indispensáveis à fabricação de proteínas.

Os diferentes tipos de RNA são formados no núcleo e são produzidos a partir de moléculas de DNA. O RNAr (RNA ribossômico) é formado no nucléolo, que é um complexo constituído de RNA/DNA/proteínas. O RNAr combina-se com proteínas para, então, migrar até o citoplasma e constituir o ribossomo, no qual o RNAm e o RNAt se ligam. O RNAt, como o próprio nome indica, tem a função de transportar aminoácidos (dispersos no citoplasma) até os ribossomos, locais onde as proteínas são fabricadas. Cada RNAt possui uma das regiões de sua molécula adaptada a associar-se a um determinado aminoácido, enquanto o outro sítio distingue-se por apresentar três bases nitrogenadas que, de acordo com sua disposição seqüencial, é capaz de interagir com uma “trinca complementar” específica no RNAm. A trinca de bases do RNAm é denominada códon, pois representa o código genético, e a trinca do RNAt é chamada anticódon. Se, por exemplo, um RNAt possui anticódon GAA, o aminoácido transportado será a leucina, pois um dos códons deste aminoácido é CUU.

No RNAm, as seqüências de nucleotídeos (tomadas três a três) formam os códons, os quais são responsáveis pela indicação da ordem a ser

ocupada pelo aminoácido quando uma proteína é sintetizada.

Ora, se a síntese protéica tem por base o encadeamento de aminoácidos por meio de uma seqüência pré-estabelecida de nucleotídeos, conclui-se que esta mesma seqüência do DNA determina a estrutura primária de cada proteína a ser sintetizada. Assim, a mensagem genética, outrora transcrita para o RNA é, por fim, “traduzida” formando uma cadeia polipeptídica.

Assim, o entendimento de tais estruturas tridimensionais e sua importância nos mecanismos envolvendo as biomoléculas essenciais para o funcionamento dos organismos constitui tarefa extremamente complexa, porém, representa caminho obrigatório para compreensão da organização da vida.

Da complexidade referida acima e da dificuldade em se representá-la resulta que atualmente o ensino de Biologia, Química e áreas relacionadas tem priorizado aspectos descritivos. Nos livros didáticos, por exemplo, as macromoléculas biológicas são apresentadas de modo descritivo como se fossem destituídas de qualquer movimento dinâmico.

Por outro lado, a visualização da estrutura tridimensional de moléculas orgânicas, muito atrativa e artística por natureza, tem um forte impacto na compreensão do paradigma estrutura-função.

Portanto, é necessária a elaboração de um modelo para representação da estrutura tridimensional dos ácidos nucléicos e seus mecanismos dinâmicos de funcionamento, de forma didática e completa, a fim de possibilitar a visualização e compreensão dos processos de duplicação e transcrição.

Modelos moleculares para representação de ditas estruturas já foram revelados anteriormente e descrevem desde elementos bastante simplificados, como a representação do nucleotídeo como uma peça única da

patente US 3.854.223, ou então uma representação espacial da dupla fita de DNA sem distinção de suas unidades constituintes - US 4.184.271. Há, entretanto, patentes nas quais os elementos constituintes do DNA são apresentados de forma individualizada (US 3.594.924 e US 3.903.616), mas nestes, as ligações covalentes entre as unidades e as pontes de hidrogênio entre as bases nitrogenadas não são evidenciadas, além dos modelos finais serem rígidos demais e não permitirem movimento de rotação necessário para a visualização da dupla hélice em detalhes e proporções.

Curtis descreve um modelo para representação de nucleotídeos de uma única forma e tamanho na patente US 6.343.937. Não é possível fazer uma distinção dos grupamentos químicos que compõem os referidos nucleotídeos (açúcar, base nitrogenada e fosfato). As ligações covalentes e de hidrogênio também não são mostradas e não há flexibilidade estrutural no modelo, que representa somente a estrutura do DNA.

Langmuir, na patente US 6.036.497, por sua vez, descreve elementos cujas bases diferem entre si quanto à forma e tamanho e contém um pino ou um encaixe fêmea na porção vertical. Estes elementos contêm uma porção horizontal que representa os grupos fosfato/açúcar (sem distinção entre eles) constituídos de material mais flexível. Como nos demais modelos descritos, este também não permite a visualização das ligações covalentes e de hidrogênio. Nenhuma alusão é feita em relação à construção de modelos de moléculas de RNA.

Logo, os estudos revelados anteriormente não se aproximam das soluções úteis para representação das biomoléculas DNA e RNA, ou características de sua interação, como mecanismos de controle e de ação na determinação das proteínas.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DA INVENÇÃO

A Depositante vem resolver os problemas da arte anterior

descritos acima por meio do desenvolvimento de componentes que simulam as subunidades moleculares encontradas no DNA e RNA, e permitem explorar as seguintes possibilidades:

- 5 (i) melhorar a compreensão destas estruturas e sua interação, bem como o papel que estas biomoléculas desempenham para os seres vivos;
- (ii) promover a replicação e facilitar o entendimento do conceito da “duplicação semiconservativa” a partir da montagem dos nucleotídeos e, em seguida, do modelo da
10 molécula de DNA;
- (iii) transcrever uma molécula de RNA mensageiro conceituando gene e identificando os códons, bem como trabalhar o conceito/função dos outros tipos de RNA a partir do modelo de DNA.

15 Um dos objetos da presente invenção é, portanto, fornecer os componentes para a construção de modelos tridimensionais de estruturas de ácidos nucléicos.

É também objeto da presente invenção a aplicação do modelo para construção e demonstração dos aspectos básicos das estruturas de
20 ácidos nucléicos.

Outro objeto da presente invenção refere-se ao uso dos componentes para a produção de modelos estruturais de ácidos nucléicos, sem ou com consideração de escala definida pelo usuário.

Outro objeto da presente invenção é que as peças serão
25 organizadas em kits, contendo instruções, para a construção de modelos tridimensionais que representam estruturas dos ácidos nucléicos.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

A figura 1 ilustra os cinco componentes (i) para construção de um

modelo tridimensional de acordo com uma realização preferida da presente invenção: (1a) e (1b) as bases púricas e (1c), (1d) e (1e) as pirimídicas.

A figura 2 ilustra o componente (ii), complexo pentose-fosfato, para construção de um modelo tridimensional de acordo com uma realização preferida da presente invenção.

A figura 3 mostra os componentes (iii) para construção do modelo de acordo com realização igualmente preferida da presente invenção. (3a) refere-se a ligação dupla e (3b) ligação tripla que representam pontes de hidrogênio.

A figura 4 mostra exemplo da ligação entre o complexo pentose-fosfato e uma base nitrogenada, representando ligações covalentes.

A figura 5 ilustra a formação de uma cadeia polinucleotídica simples resultante do sucessivo alinhamento de nucleotídeos de acordo com realização preferida da presente invenção.

A figura 6 mostra exemplo de parte de uma molécula de DNA de dupla fita, duas cadeias polinucleotídicas associando-se pelo pareamento das bases, de acordo com realização preferida da presente invenção.

A figura 7, por sua vez, mostra exemplo particular de modelo representando estrutura molecular do DNA em forma de dupla hélice.

A figura 8 ilustra o processo de duplicação do DNA por meio de modelo tridimensional de acordo com realização preferida da presente invenção, onde a dupla hélice se abre e é iniciado o pareamento das novas fitas ressaltadas pela utilização de cores mais claras. Fita de DNA parental (em azul) servindo como molde para a síntese das fitas-filhas complementares (em amarelo) explica a característica semiconservativa do processo de duplicação.

A figura 9 ilustra esquematicamente o processo de transcrição onde a cor mais clara (amarelo) representa o RNA e onde existe uma correspondência entre a seqüência de bases do RNA transcrito e a seqüência

de bases do DNA que serve de molde.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a modelos tridimensionais para a representação da estrutura de ácidos nucleicos, caracterizado por
5 compreender um ou mais dos seguintes componentes:

- i) componentes para representação das bases nitrogenadas;
- ii) componentes para representação do complexo pentose-fosfato;
- 10 iii) componentes para representação das pontes de hidrogênio.

Em realização preferida da presente invenção os componentes (i) são de dois tipos:

- 15 ia) componentes para representação de bases púricas; e
- ib) componentes para representação de bases pirimídicas.

Em realização ainda mais preferida da presente invenção os
componente (ia) são de dois tipos, um para representação da Adenina e outro a Guanina, e três são os componentes (ib), representando Timina, Citosina e Uracila.

Em realização ainda mais particular, ditos componentes são
20 diferenciados por pelo menos uma característica como, por exemplo, forma, tamanho, cor, textura, material ou identificação por letras ou números, ou uma combinação destas, a fim de possibilitar a visualização de seu processo de formação, caráter semiconservativo, alterações no código genético, ou combinação dos mesmos, entre outros aspectos relevantes do seu
25 funcionamento e organização dos seres vivos. Por exemplo, Adenina pode ser simbolizada pela letra A (Figura 1a) e Guanina pela letra G (Figura 1b) e Timina pela letra T (Figura 1c), Citosina pela letra C (Figura 1d) e Uracila simbolizada pela letra U (Figura 1e) na sua parte superior de modo a facilitar a identificação

pelo observador. As bases púricas podem ser diferenciadas das pirimídicas por estarem representadas por componentes maiores, e ainda, cada um dos componentes é representado por uma cor diferente, ou, de forma preferida Timina e Uracila são representadas pela mesma cor, embora identificadas por
5 letras diferentes.

Os componente (i) são caracterizados ainda por apresentarem encaixes fêmea nas laterais, um único encaixe fêmea do lado esquerdo para acoplamento do componente (i) e dois ou três encaixes fêmea do lado direito de sua forma preferencialmente retangular. As bases púricas apresentam dois
10 encaixes fêmea do lado direito enquanto as pirimídica apresentam três deste, destinados ao acoplamento de componentes (iii).

Dessa foram, de acordo com realização preferida da presente invenção o componente (i) apresenta:

- configuração aproximadamente ou substancialmente plana;
- 15 - formato aproximadamente ou substancialmente retangular;
- dotado de dois lados maiores e dois lados menores;
- tendo a espessura média entre aproximadamente $1/3$ e $1/8$ da extensão do lado menor;
- tendo um único encaixe fêmea para receber um pino cilíndrico em um lado
20 menor, e no lado menor oposto dois ou três encaixes fêmea para receber pinos cilíndricos.

De acordo com a presente invenção os componentes (ii) para a representação do complexo pentose-fosfato (CPF) compreendem representação do grupo fosfato (haste circular) ligado à pentose (Figura 2) que
25 formam o complexo. Ditos componentes apresentam dois pinos, preferencialmente um lateral e outro superior (Figura 2), que representam ligações covalentes. Para a montagem dos nucleotídeos, acopla-se o componente CPF através do pino lateral (Figura 2) aos encaixes fêmea do lado

esquerdo dos componentes (i) (Figura 4) representando as ligações covalentes existentes entre as bases nitrogenadas.

Ditos componentes apresentam ainda um encaixe fêmea na parte inferior para conexão de CPF anterior por meio de seu pino superior. Este pino
5 representa a ligação fosfodiéster entre o fosfato e a pentose do nucleotídeo subsequente. O sucessivo alinhamento vertical dos nucleotídeos gera uma cadeia polinucleotídica simples (Figura 5).

Em realização preferida o pino superior dos componentes (ii) é mais longos que o pino lateral.

10 Dessa foram, de acordo com realização preferida da presente invenção o componente (ii) apresenta:

- duas bases aproximadamente ou substancialmente planas ligadas por um conector cilíndrico;
- a primeira base de formato aproximadamente ou substancialmente circular,
15 de espessura média entre aproximadamente 1/8 a 1/4 do diâmetro da dita primeira base;
- a segunda base de formato poligonal irregular, disposta em um plano substancialmente ortogonal à primeira base, de espessura aproximadamente igual à da primeira base;
- 20 - o conector cilíndrico entre a 1a e a 2a base de diâmetro substancialmente igual à espessura das ditas bases;
- a segunda base dotada de um encaixe fêmea para um pino cilíndrico, coplanar ao dito conector cilíndrico e posicionado a cerca de 120 graus no sentido anti-horário em relação a ele; dotada ainda no sentido oposto a cerca
25 de 120 graus de um encaixe macho cilíndrico, também coplanar aos ditos conector cilíndrico e encaixe fêmea;
- dito conector cilíndrico formando um ângulo entre 10 e 30 graus, no sentido horário, com o plano da primeira base;

- a área da segunda base aproximadamente o dobro da área da primeira base;
 - dita primeira base dotada de um encaixe macho cilíndrico, substancialmente coplanar com o conector cilíndrico e com o encaixe macho cilíndrico da segunda base, cerca de um terço maior que este último e formando com ele
- 5 um ângulo entre 10 e 30 graus.

De acordo com a presente invenção os componentes (iii) para a representação das pontes de hidrogênio são de dois tipos:

- iiia) componente para representação das duas pontes de hidrogênio entre as bases púricas;
- 10 iiib) componente para representação das três pontes de hidrogênio entre as bases pirimídicas.

Em realização preferencial, os dois tipos de componentes (iii) do modelo são diferenciados por características adicionais ao número de hastes.

- De acordo com realização particular da presente invenção o
- 15 componente (iii) apresenta duas ou três hastes cilíndricas, mantidas paralelas entre si por uma haste transversal localizada aproximadamente na metade do seu comprimento; sendo que, quando houver a terceira haste, ela se localiza entre as outras duas, eqüidistante das mesmas.

- De acordo com a presente invenção os componentes (ii) e (iii)
- 20 acima descritos também podem ser diferenciados como apontado para os componentes (i), para ressaltar parte específica da molécula, visualização do processo, por exemplo, de tradução ou transcrição. O material de que é feito cada componente também pode ser alterado de acordo com o modelo desejado, por exemplo, para representação da estrutura em dupla hélice do
- 25 DNA será vantajosa a utilização de componentes constituídos de materiais mais flexíveis, principalmente os componentes (iii). Preferencialmente os componentes são constituídos por material polimérico ou elastomérico. De acordo com realização particular da presente invenção os componentes (i) são

constituídos de polietileno de baixa densidade, os componentes (ii) copolímeros de propeno e etileno, por exemplo, CP241, e os componentes (iii) utilizados são constituídos de polipropeno *random* ou *atático*, o qual permite a torção adequada da dupla fita para formar a dupla hélice.

5 De acordo com a presente invenção os componentes não precisam guardar qualquer escala em relação à estrutura real. Em realização preferida os componentes são dimensionados para que guardem uma relação proporcional entre seu tamanho real em ângstrons e centímetros, utilizando 1,6 cm para cada Å, embora outros valores possam ser empregados, dependendo
10 do modelo a ser construído e sua finalidade.

A presente invenção se refere ainda a kits que compreendem pelo menos um dos componentes descritos, preferencialmente pelo menos um de cada um dos três componentes descritos. De acordo com realização preferencial os componentes apresentam característica semelhantes ou
15 diferenciadas, dependendo da estrutura a ser representada e sua particularidade de interesse, ou ainda, processo de duplicação, ou outros, que se deseja ilustrar.

O técnico no assunto saberá avaliar que a presente invenção poderá ser realizada de diferentes maneiras á luz das informações aqui
20 descritas.

Os exemplos a seguir representam apenas realizações ilustrativas, e de forma alguma limitativas, da presente invenção.

EXEMPLOS

EXEMPLO 1

25 **MONTAGEM DO DNA**

O pino vertical na região superior do componente (ii) representa a ligação covalente que ocorrerá quando se fizer o encaixe junto às aberturas inferiores do nucleotídeo subsequente. Os encaixes fêmea, preferencialmente

dois ou três, do lado direito de cada nucleotídeo permitirão o encaixe das peças que representam as pontes de H (Figuras 3a e 3b), unindo duas fitas de polinucleotídeos. Porém, estas estarão dispostas em sentido invertido (são antiparalelas), e somente assim ocorrerá o pareamento A-T e C-G.

5 Desse modo, pode-se “construir” uma molécula de DNA de dupla fita (Figura 6).

O critério de configuração espacial que garante a precisa relação entre as bases A=T e C≡G é estabelecido pelo modo de encaixe lateral. Para isso, deve-se considerar o tamanho das bases nitrogenadas e a quantidade de encaixes fêmea laterais, pois, além das bases maiores se fixarem às menores, é indispensável haver reciprocidade na quantidade de aberturas para permitir o encaixe do número de pontes de H corretamente (duas na ligação T-A e três na ligação C-G (Figura 6)).

15 Completada a montagem, o modelo deve ser torcido para a direita (no sentido anti-horário de quem observa o eixo helicoidal no plano superior) de forma a simular a estrutura molecular do DNA (Figura 7).

EXEMPLO 2

DUPLICAÇÃO DO DNA

20 Para o entendimento da duplicação do DNA, deve-se compreender que os cromossomos são constituídos por uma dupla fita de DNA associada a proteínas. Antes da duplicação, a dupla fita é separada e o usuário fará o papel de enzimas que catalisam esse processo, chamadas topoisomerases.

25 Uma vez separadas as duas fitas de DNA, novos nucleotídeos, chamados complementares aos das fitas-"mães", serão adicionados resultando duas novas moléculas de DNA no final. Este processo é chamado de semi-conservativo, uma vez que cada nova molécula será constituída por uma das fitas-"mãe" (Figura 8).

EXEMPLO 3

SEQÜENCIAMENTO DO DNA

Estes componentes podem ainda ser utilizados para que se entenda e realize ludicamente o processo de seqüenciamento do DNA. Para
5 isso, serão produzidas peças que representarão os didesoxinucleotídeos, de acordo com a Figura 4.

Um didesoxinucleotídeo será representado pelo componente (ii) com uma cor diferente, por exemplo roxo (para realçá-la das demais), sem o encaixe fêmea de encaixe do açúcar e com bases nitrogenadas (Figura 1a, 1b,
10 1c e 1d) com colorações que seguirão o mesmo padrão dos anteriores, porém com pigmentos brilhantes.

Têm-se assim dois conjuntos: um de desoxinucleotídeos (Figura 4) e outra de didesoxinucleotídeos (com as cores brilhantes). Estes serão misturados na razão de 2:1, desoxinucleotídeos/didesoxinucleotídeos e
15 servirão de "matéria-prima" para a construção de novas duplas fitas.

Após a dupla hélice ser desorganizada, cada fita será copiada por ação de DNA polimerases, ou seja, enzimas que constroem uma nova fita de DNA a partir de um iniciador (uma extremidade 3' OH). Na reação de polimerização os novos nucleotídeos complementares serão pareados tendo as
20 fitas iniciais como moldes. A fonte dos novos desoxinucleotídeos será a mistura de desoxinucleotídeos/didesoxinucleotídeos. Desta forma, diversas fitas serão sintetizadas e algumas delas serão bloqueadas num certo ponto da síntese (quando um didesoxinucleotídeo for incorporado, pois não será possível o encaixe do próximo desoxinucleotídeo). Isso ocorrerá pelo fato do
25 didesoxinucleotídeo impedir a alongação da cadeia ao não permitir a ligação fosfodiéster (ligação entre o fosfato de um nucleotídeo e a ribose do nucleotídeo seguinte). Assim, cada fragmento terá fitas complementares de diferentes tamanhos.

Na etapa seguinte realizada em laboratório, através de um procedimento chamado eletroforese em gel de poliacrilamida (EGP), que separa moléculas com base em seus tamanhos, as diferentes fitas seriam separadas e a visualização realizada devido a corantes específicos contidos nos nucleotídeos. A EGP será simulada pelos próprios usuários, isto é, eles separarão um conjunto de fragmentos diferenciados pelos seus tamanhos e, em seguida, interpretarão o resultado. Um mecanismo semelhante a este é utilizado para sequenciar o genoma (conjunto de genes) de qualquer espécie.

EXEMPLO 4

10

MONTAGEM DO RNAm

O processo de expressão dos genes possui duas fases, uma chamada de transcrição (síntese do RNAm) e outra denominada de tradução (síntese da proteína).

15

As peças a serem utilizadas para a construção do RNAm basicamente são as mesmas que as utilizadas para o DNA, com duas exceções:

20

- o componente (ii), que nesse caso representa a ribose ligada ao ácido fosfórico, é de cor diferente (uma cor fosforescente é sugerida) daquela que representa o CPF-DNA;
- no RNA encontramos a base nitrogenada U (oxiuridilato ou uracila), no lugar da base T (timina), assim as bases nitrogenadas que compõem o RNA são: C, G, A e U.

25

Portanto no processo chamado transcrição, em que a partir de uma seqüência de DNA (representando um gene) será sintetizada uma molécula de RNA, deve-se lembrar que o nucleotídeo complementar de A (presente no DNA) será o nucleotídeo contendo U.

Ao ser iniciado o processo de transcrição, ocorrem rompimentos temporários entre as pontes de hidrogênio que ligam a cadeia dupla do DNA

(Figura 9). Nessa condição, os componentes representando os ribonucleotídeos deverão ser unidas às cadeias isoladas do DNA para conservarem o pareamento C≡G, G≡C, T≡A e A≡U. O usuário fará o papel do complexo enzimático da RNA polimerase, cuja função é a de ligar entre si os
5 ribonucleotídeos (Figura 10).

Após a transcrição, a molécula de RNAm poderá ainda ser processada, ou seja, algumas seqüências de nucleotídeos serão retiradas, enquanto outras permanecem. As seqüências que serão retiradas são os introns e as seqüências que permanecem são os éxons.

10 Assim, o RNAm que é de fita simples, estará pronto para se dirigir ao citoplasma e dar início ao processo de tradução quando ocorrerá a montagem da proteína, codificada por este RNAm. Ao chegar nos ribossomos o RNAm irá se ligar em sítios específicos, onde será decodificado. Cada seqüência de 3 bases do RNAm é um códon, isto é, o código que determina a
15 incorporação de um determinado aminoácido na proteína que está sendo sintetizada. Este processo é auxiliado pelo RNA transportador, RNAt, que carrega cada aminoácido presente no citoplasma da célula até os ribossomos.

Deste modo o usuário poderá decodificar o RNAm e montar a proteína em seu caderno, com o auxílio de uma tabela do código genético
20 (contendo todos os códons com os aminoácidos correspondentes), disponível na literatura especializada.

REIVINDICAÇÕES

1. MODELO TRIDIMENSIONAL PARA REPRESENTAR MOLÉCULA OU PARTE DE MOLÉCULA DE ÁCIDO NUCLÉICO que compreende: i) componentes para representação das bases nitrogenadas; ii) componentes para representação do complexo pentose-fosfato, caracterizado por compreender um ou mais iii) componentes para representação das pontes de hidrogênio.
5

2. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por compreender um ou mais dos seguintes componentes:
 - ia) componentes para representação de bases púricas; e
 - 10 ib) componentes para representação de bases pirimídicas.
 - ii) componentes para representação do complexo pentose-fosfato;
 - iiia) componente para representação das duas pontes de hidrogênio entre as bases púricas;
 - iiib) componente para representação das três pontes de hidrogênio entre as bases pirimídicas.
15

3. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dito componente (i) ser de forma retangular.

4. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de dito componente (ia) ser de dois tipos, um para representação Adenina e outro para representação da Guanina.
20

5. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de dito componente (ib) ser de dois tipos, um para representação Timina e outro para representação da Citosina e Uracila.

6. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de dito componente (ib) ser de três tipos, uma para representação Timina, outro para representação da Citosina e um terceiro para representação da Uracila.
25

7. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato dos componentes (ia) serem maiores do que os componentes (ib).

5 8. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato dos componentes (i) serem identificados por letras inicial de sua denominação científica.

9. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato do componente (i) apresentar um encaixe fêmea do lado direito.

10 10. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato do componente (ia) apresentar dois encaixes fêmea do lado esquerdo.

11. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato do componente (ib) apresentar três encaixes fêmea do lado esquerdo.

12. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de dito componente (i) apresentar:
configuração aproximadamente ou substancialmente plana;
- formato aproximadamente ou substancialmente retangular;
20 - dotado de dois lados maiores e dois lados menores;
- tendo a espessura média entre aproximadamente $1/3$ e $1/8$ da extensão do lado menor;
- tendo um único encaixe fêmea para receber um pino cilíndrico em um lado menor, e no lado menor oposto dois ou três encaixes fêmea para receber pinos cilíndricos.

25 13. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do componente (ii) apresentar dois pinos, sendo um superior e um lateral.

14. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 13, caracterizado pelo fato do pino superior ser mais longo que o lateral.

15. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do componente (ii) apresentar um encaixe fêmea inferior para conexão de outro componente.

16. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do componente (ii) apresentar:
- duas bases aproximadamente ou substancialmente planas ligadas por um conector cilíndrico;
 - a primeira base de formato aproximadamente ou substancialmente circular, de espessura média entre aproximadamente 1/8 a 1/4 do diâmetro da dita primeira base;
 - a segunda base de formato poligonal irregular, disposta em um plano substancialmente ortogonal à primeira base, de espessura aproximadamente igual à da primeira base;
 - o conector cilíndrico entre a 1a e a 2a base de diâmetro substancialmente igual à espessura das ditas bases;
 - a segunda base dotada de um encaixe fêmea para um pino cilíndrico, coplanar ao dito conector cilíndrico e posicionado a cerca de 120 graus no sentido anti-horário em relação ele; dotada ainda no sentido oposto a cerca de 120 graus de um encaixe macho cilíndrico, também coplanar aos ditos conector cilíndrico e encaixe fêmea;
 - dito conector cilíndrico formando um ângulo entre 10 e 30 graus, no sentido horário, com o plano da primeira base;
 - a área da segunda base aproximadamente o dobro da área da primeira base;
 - dita primeira base dotada de um encaixe macho cilíndrico, substancialmente coplanar com o conector cilíndrico e com o encaixe macho cilíndrico da segunda base, cerca de um terço maior que este último e formando com ele um ângulo entre 10 e 30 graus.

17. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do componente (iii) apresentar duas ou três hastes cilíndricas, mantidas paralelas entre si por uma haste transversal localizada

aproximadamente na metade do seu comprimento; sendo que, quando houver a terceira haste, ela se localiza entre as outras duas, eqüidistante das mesmas.

5 18. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato dos componentes poderem ser diferenciados por meio de características que podem ser forma, cor, material, textura, identificação numérica ou por letras, ou uma combinação destas.

19. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato dos componentes serem constituídos de material polimérico ou elastomérico.

10 20. MODELO TRIDIMENSIONAL, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato dos componentes (i) são constituídos de polietileno de baixa densidade, os componentes (ii) co-polimeros de propeno e etileno, por exemplo, CP241, e os componentes (iii) de polipropeno *random ou atático*.

15 21. KIT PARA REPRESENTAÇÃO DE MODELO TRIDIMENSIONAL PARA MOLÉCULA OU PARTE DE MOLÉCULA DE ÁCIDO NUCLÉICO, caracterizado por ser para construção de modelos de acordo com uma das reivindicações 1 a 20.

FIGURA 1

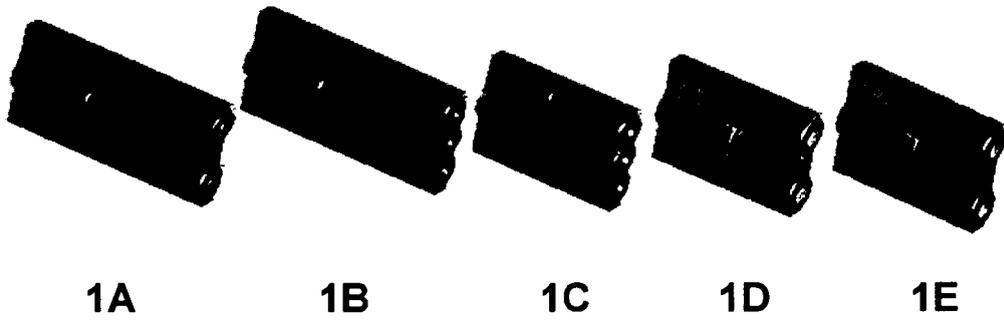


FIGURA 2

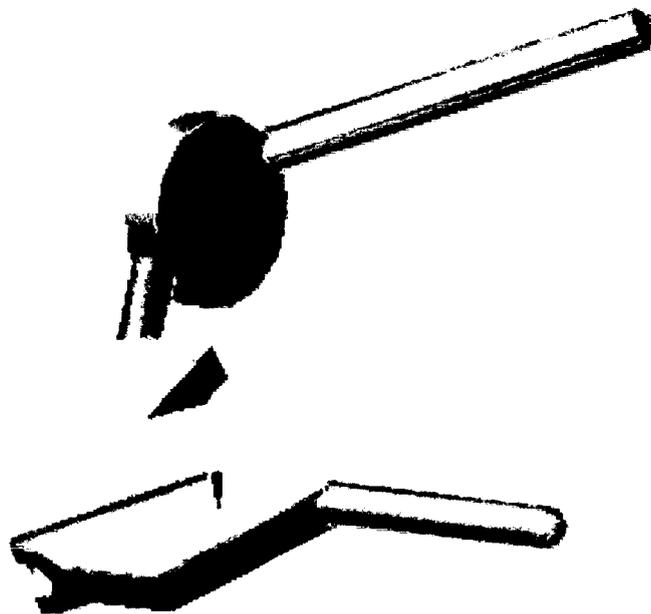


FIGURA 3

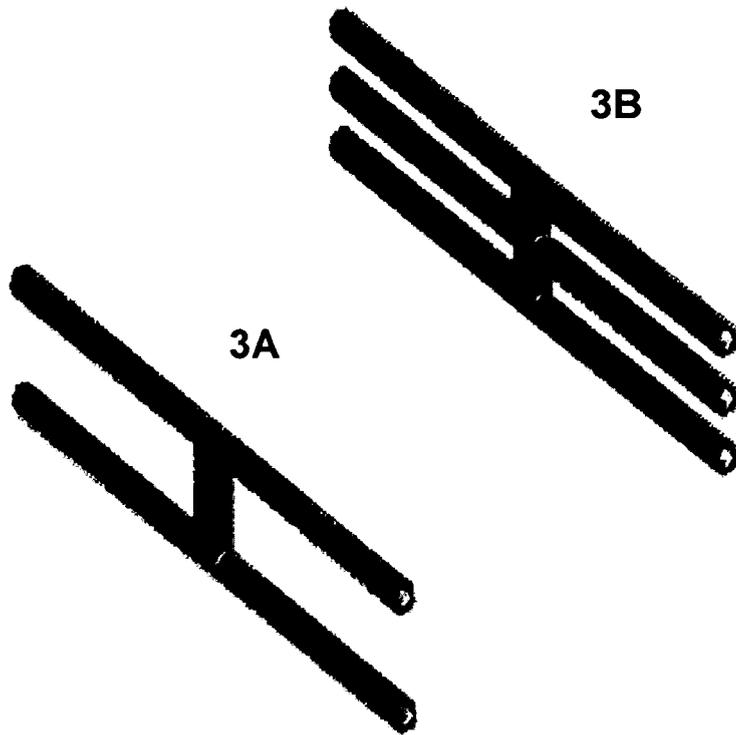


FIGURA 4

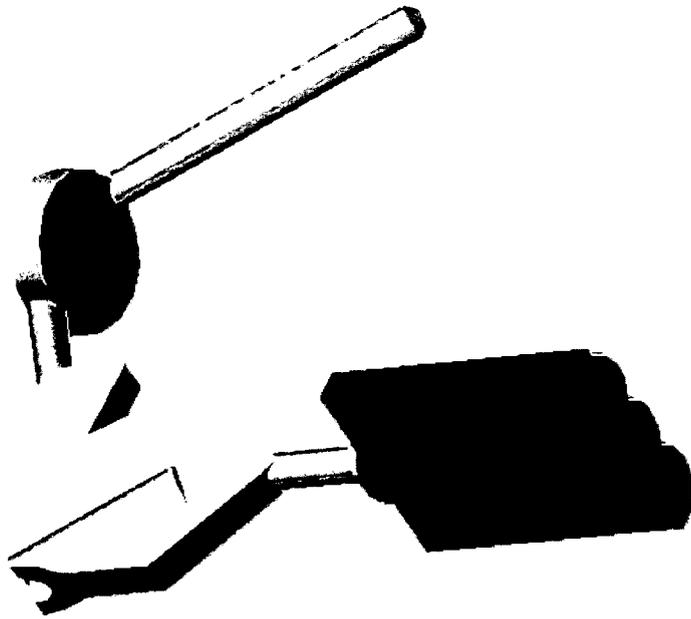


FIGURA 5

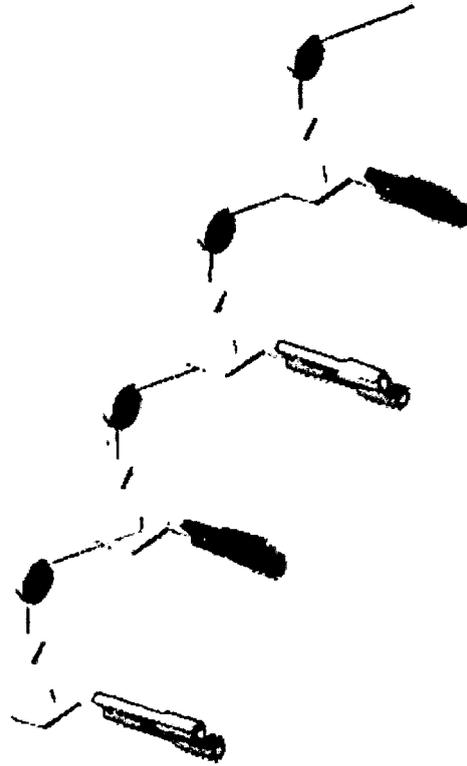


FIGURA 6

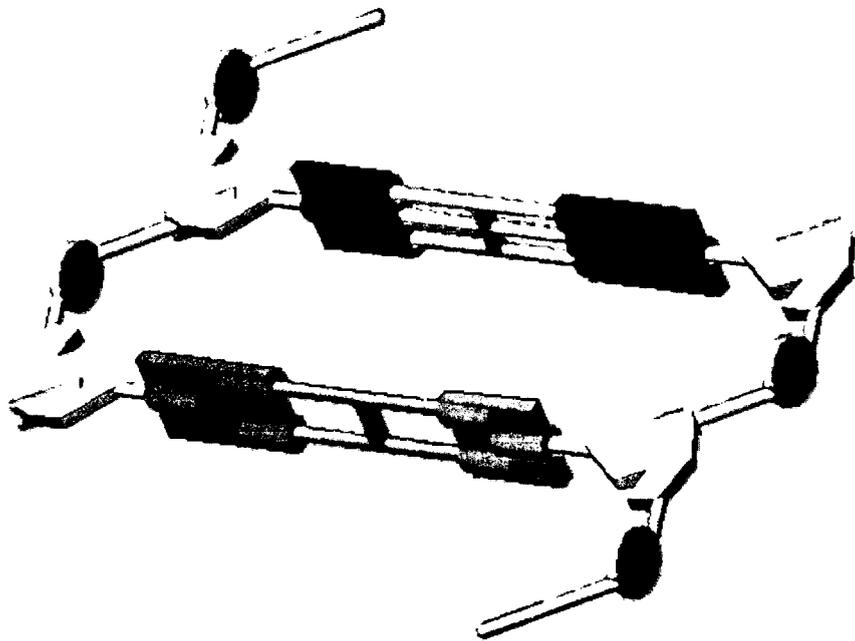


FIGURA 7

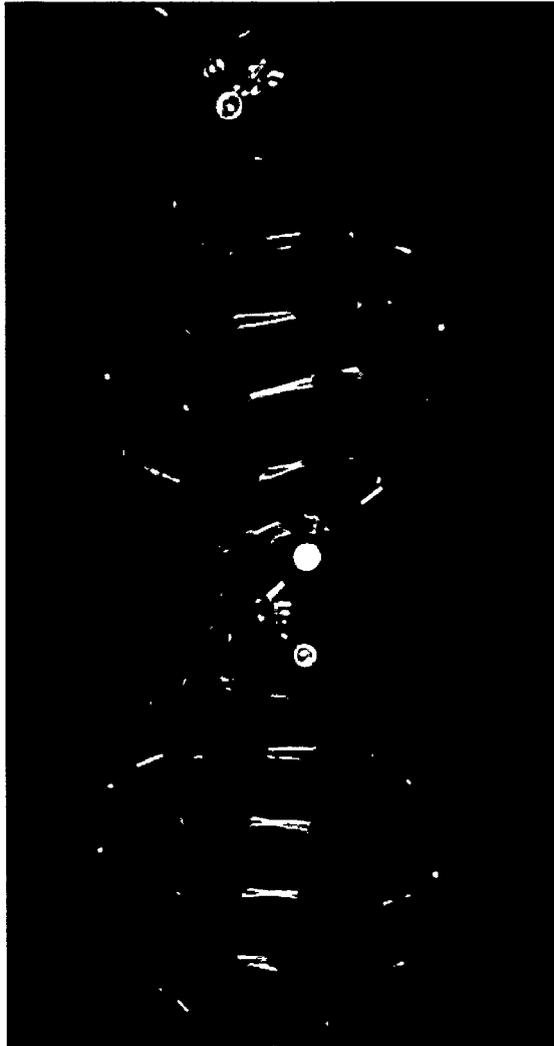


FIGURA 8

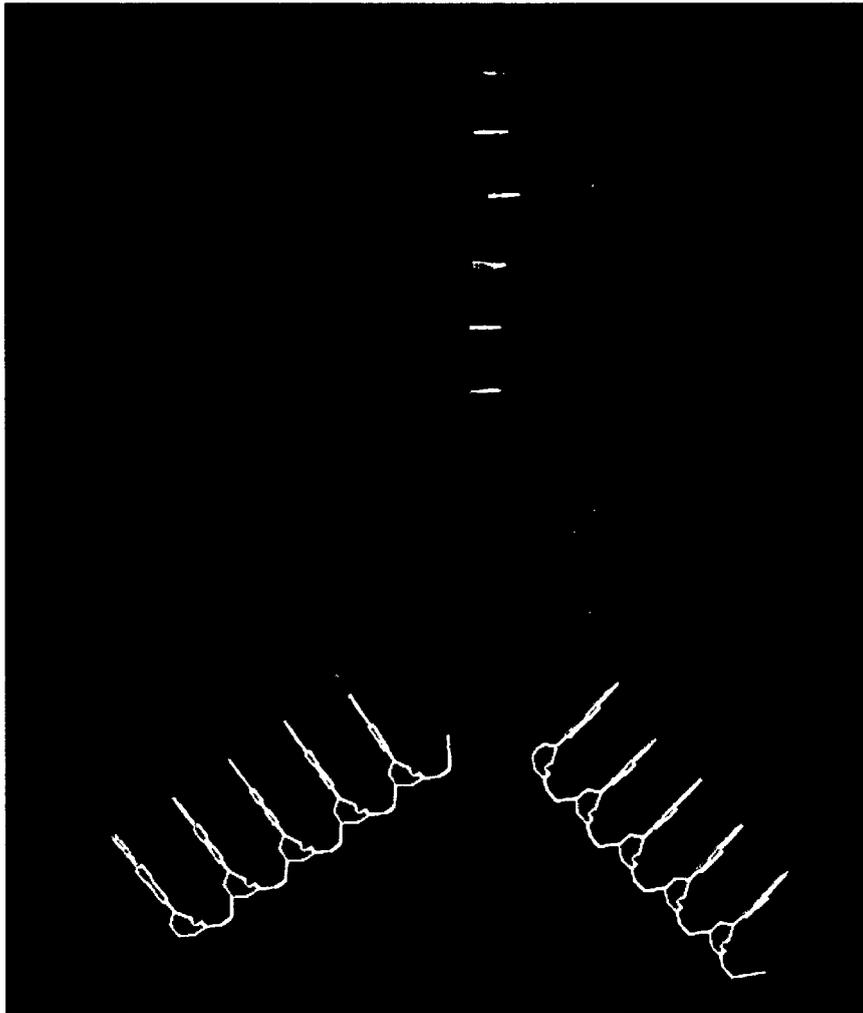
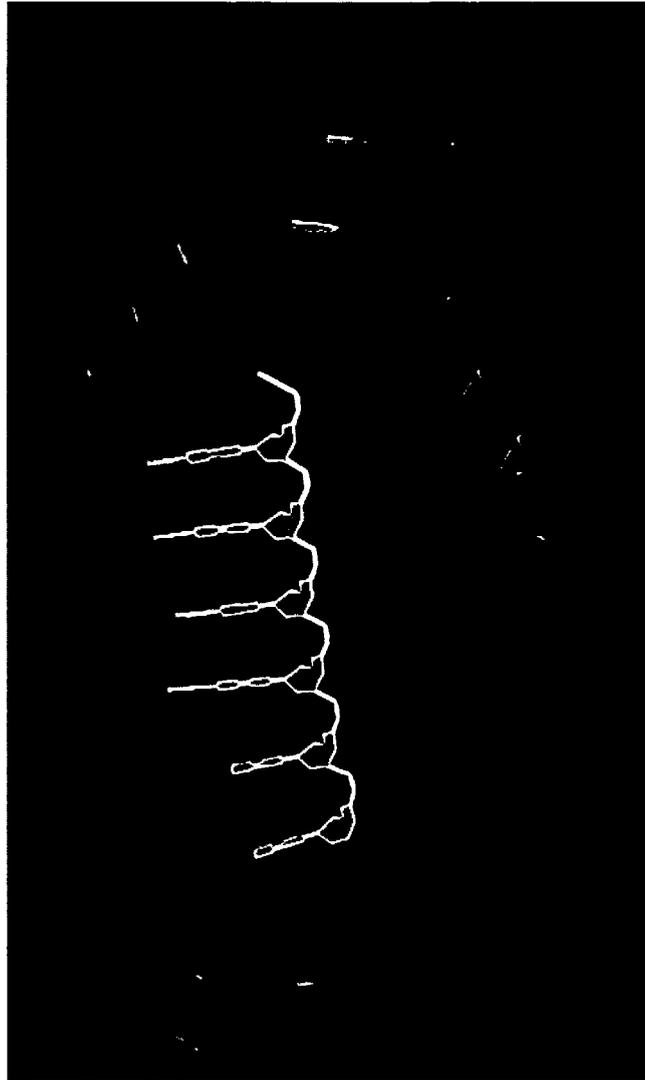


FIGURA 9



RESUMO**“MODELO TRIDIMENSIONAL PARA REPRESENTAR MOLÉCULA OU
PARTE DE MOLÉCULA DE ÁCIDO NUCLÉICO E KIT”**

A presente invenção refere-se a componentes modulares para
5 serem usados na construção de modelos moleculares que representam a
estrutura tridimensional de moléculas orgânicas e kits compostos pelos
mesmos. Mais especificamente, a invenção revela componentes que permitem
a construção de um modelo da molécula de DNA (ácido desoxirribonucléico) e,
a partir dele, a visualização dos processos de duplicação e transcrição em uma
10 molécula de RNA (ácido ribonucléico), com compreensão, inclusive, da síntese
protéica.