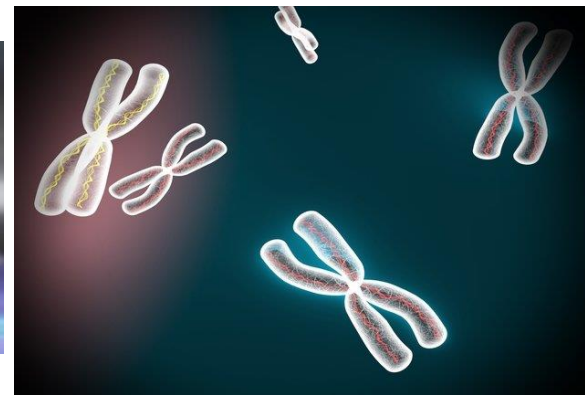
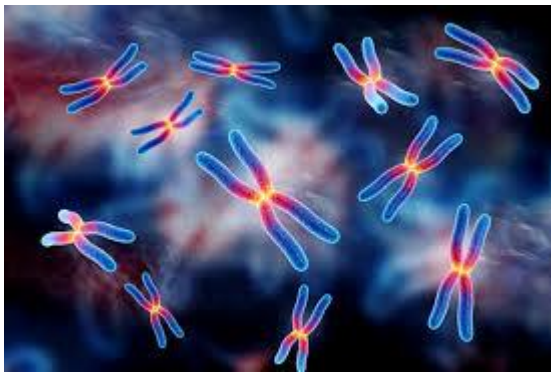




Universidade Federal do Acre
Centro de Ciências da Saúde e dos Desportos

Controle da expressão gênica



Profa Leila P Peters
UFAC

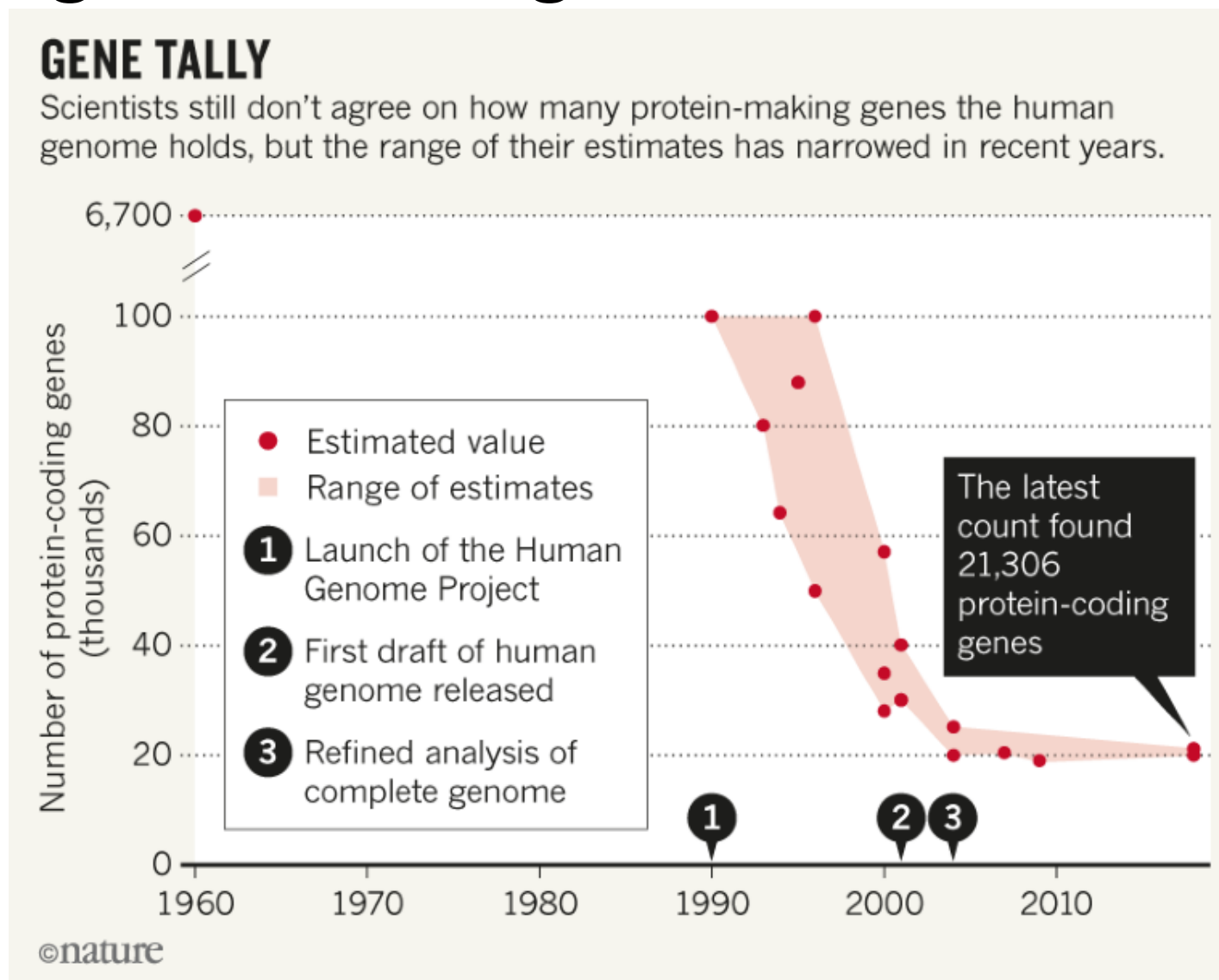
Conteúdo programático

- Quantos genes tem o genoma humano;
- Como, onde e quando cada gene é expresso?
- Controle da expressão gênica.

Quantos genes tem o genoma humano?



Quantos genes tem o genoma humano?

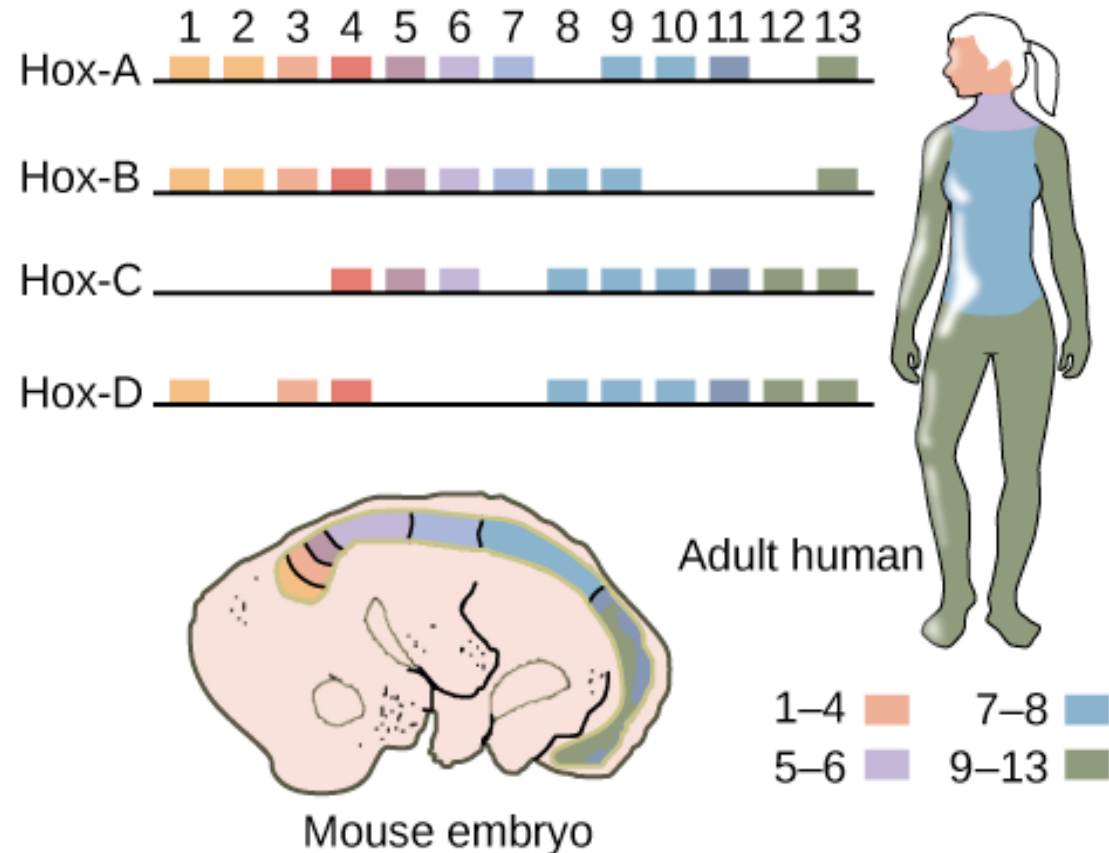


➤ 21.306 genes codificadores de proteínas e 21.856 genes não codificantes

Como, onde e quando cada gene é expresso?

Genes Hox → codificam fatores de transcrição → expressão de proteínas Hox

As células controlam o gasto de energia



Genes homeóticos são genes reguladores mestres que dirigem o desenvolvimento de determinados segmentos ou estruturas do corpo.

Como, onde e quando cada gene é expresso?

Teratomas são cistos formados de combinações dos três folhetos embrionários:

Ectoderme
Mesoderma
Endoderme

as camadas de células que dão origem aos órgãos e tecidos dos seres vivos

Ocorrem nos ovários e testículos → podem conter pelos, gordura, cartilagem, dentes, unhas e cabelo.



4B - Teratoma cístico maduro em ovário direito, após a abertura, com exposição de anexos cutâneos e pelos.
Fonte: GENARO *et al*, 2016, p. 486.

Tratamento

Ooforectomia é o procedimento cirúrgico de remoção de um ou dos dois ovários (uni ou bilateral).

Cistectomia é a retirada do tumor.

Como, onde e quando cada gene é expresso?



Em testes feitos com animais, pesquisadores da Universidade de São Paulo mostraram que o **silenciamento específico de um gene – o E2F2** – reduz significativamente o risco de células-tronco embrionárias induzirem a formação de tumores sem diminuir sua pluripotência;

O gene E2F2 foi silenciado com auxílio de uma técnica conhecida como RNA de interferência, na qual são usadas pequenas moléculas de RNA não codificadoras de proteínas capazes de se ligar ao RNA mensageiro de um gene específico e interromper sua expressão;

Diminui a formação de teratomas

➤ Controle da expressão gênica

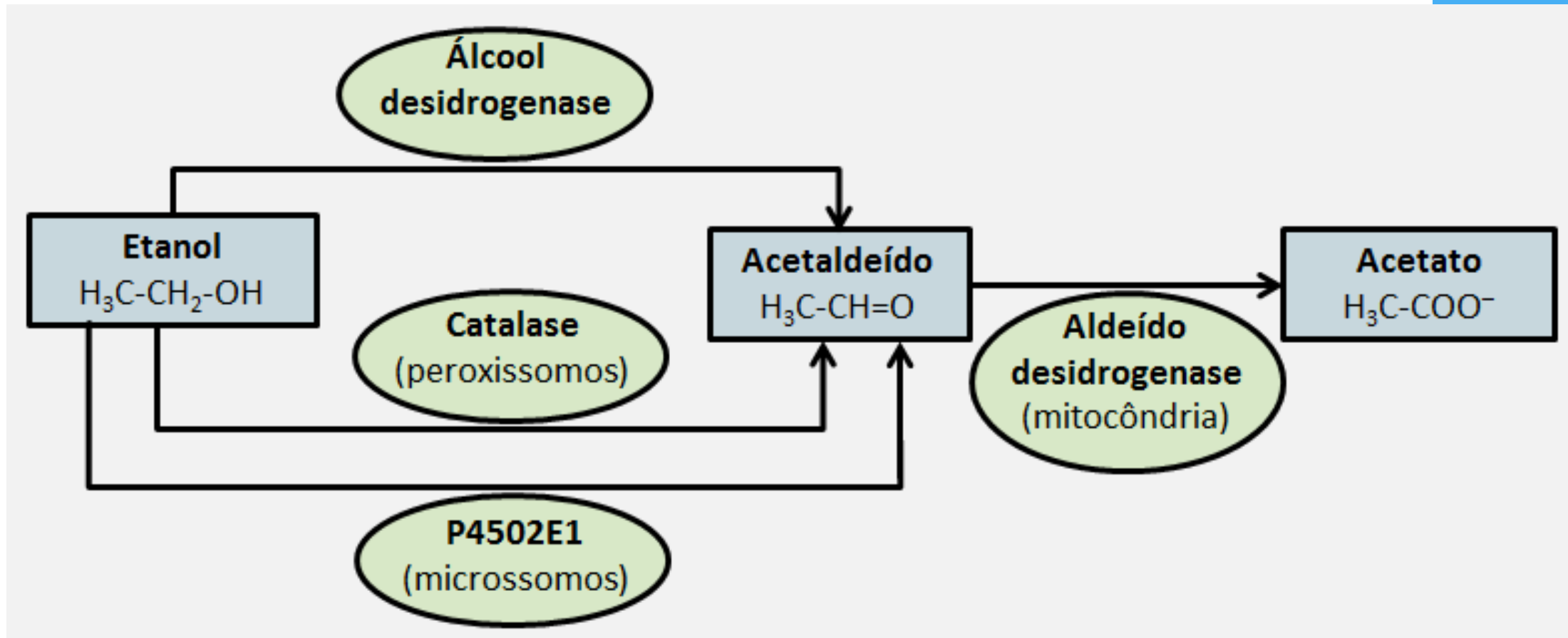
A regulação gênica controla quais genes, dentre os muitos genes em seu genoma, são "ligados e desligados"

Cada tipo de célula no corpo tem um conjunto diferente de genes ativos;

Esses diferentes padrões de expressão gênica fazem com que vários tipos de células tenham diferentes conjuntos de proteínas, tornando cada tipo de célula especializado para realizar seu trabalho.

➤ Controle da expressão gênica

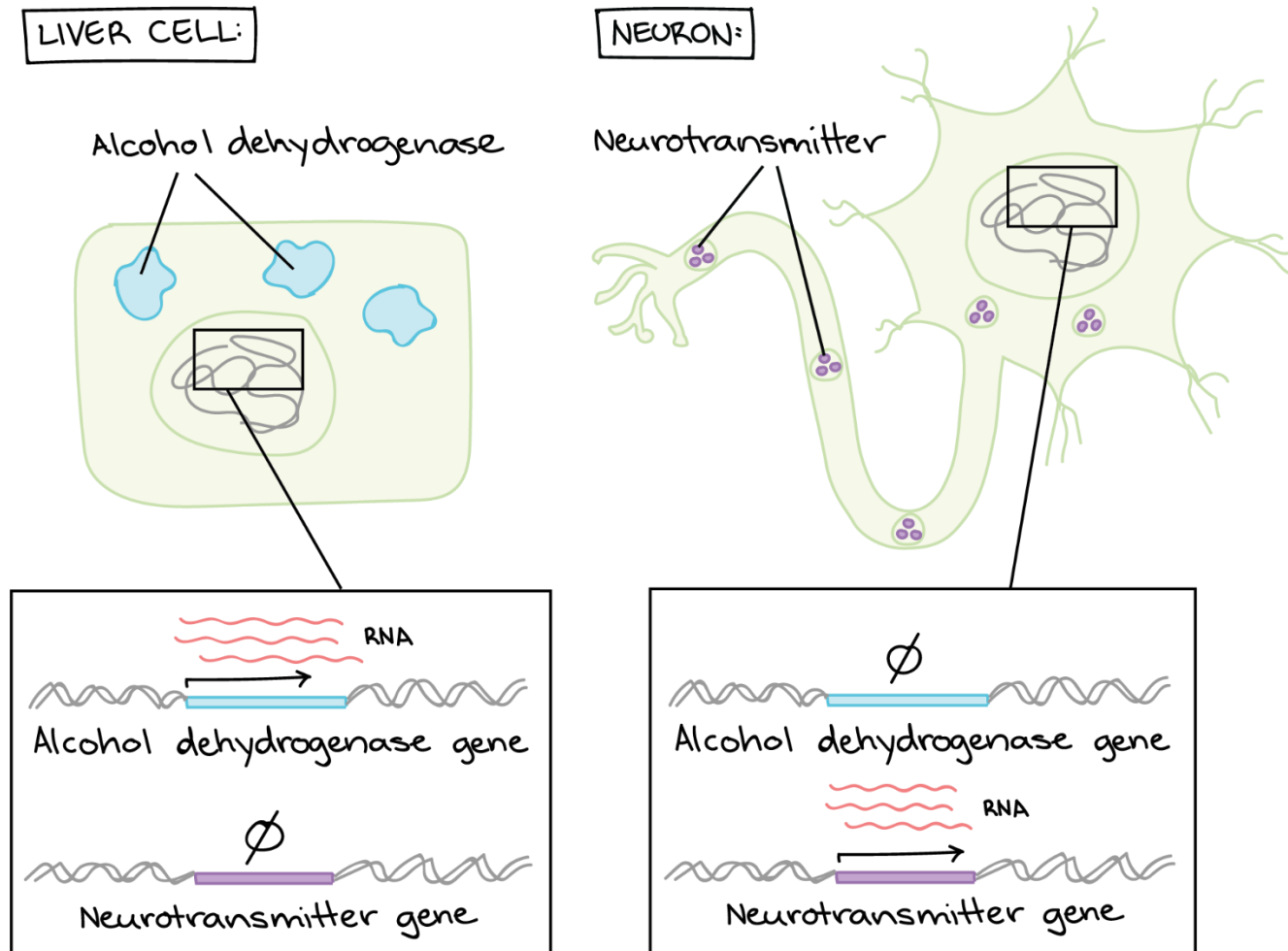
Exemplo – fígado remover as substâncias tóxicas - álcool



➤ Expressão gênica

Exemplo – fígado remover as substâncias tóxicas – álcool

1) ativar os genes que codificam enzimas que quebram o álcool



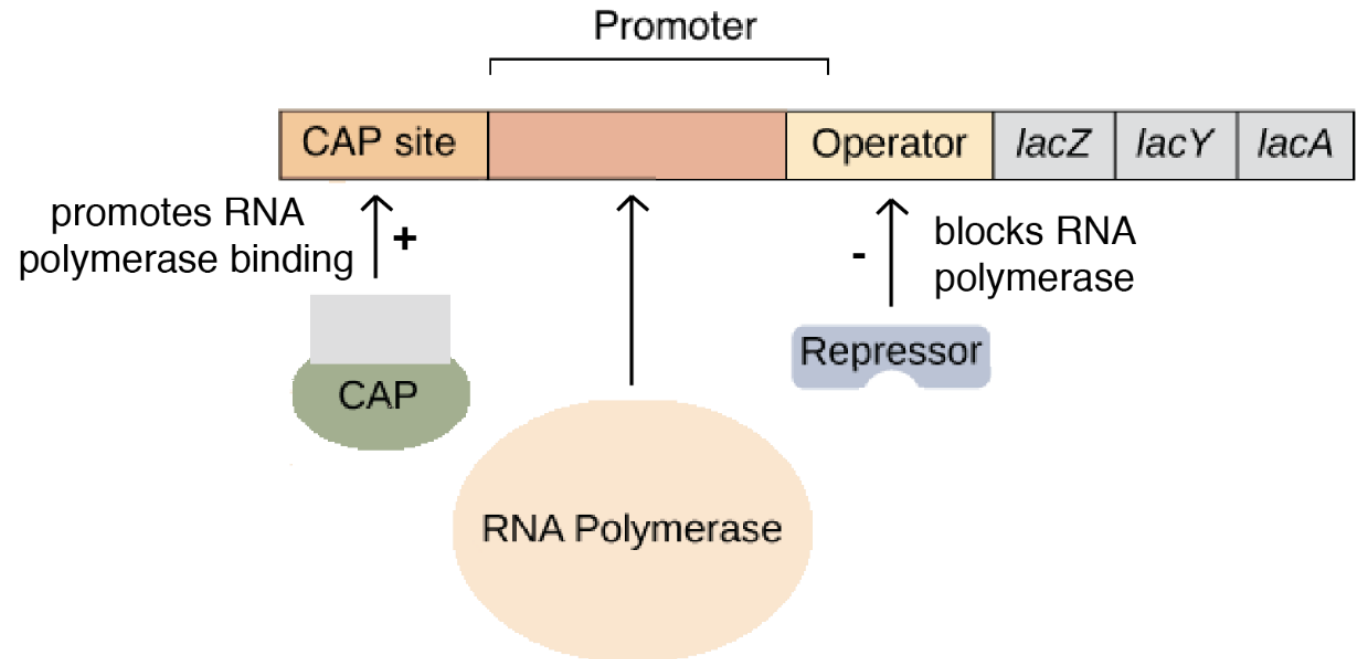
➤ As células controlam o gasto de energia

✓ Bactérias crescendo em meio de cultura contendo lactose:

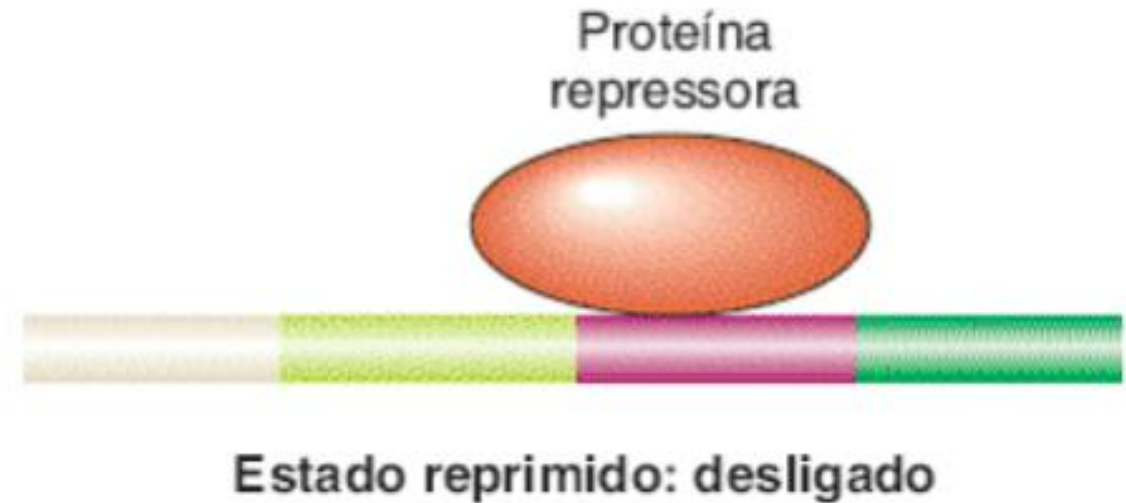
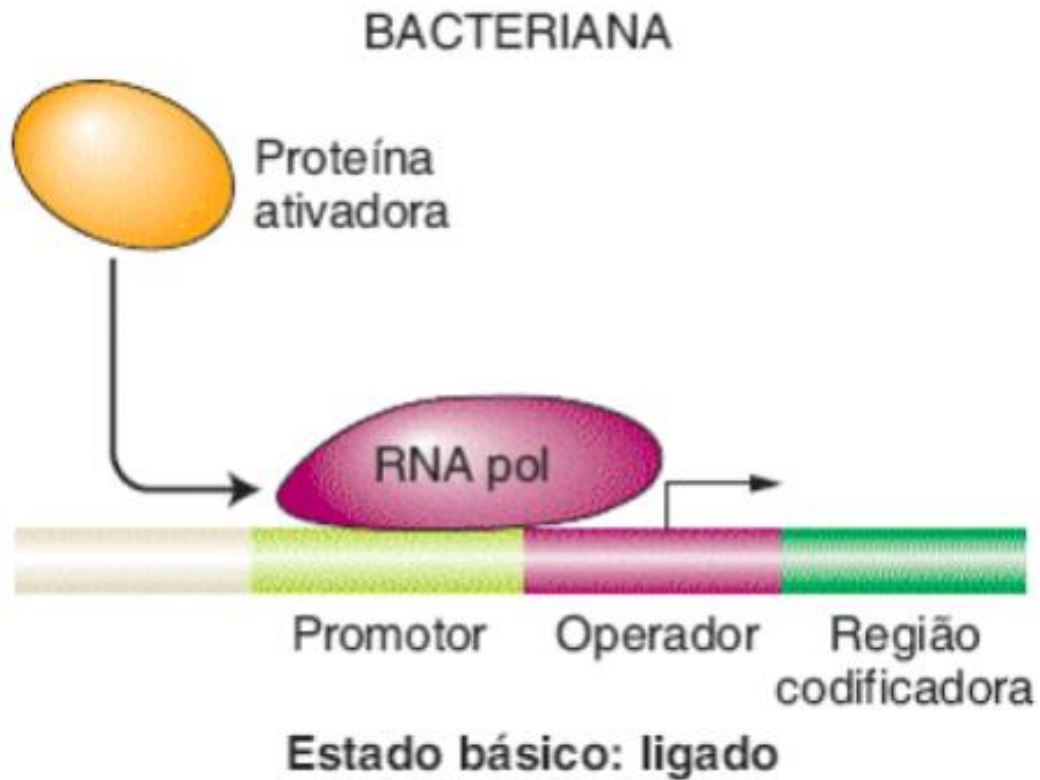
A célula desligaria a transcrição dos genes que codificam enzimas necessárias para a importação e o metabolismo de glicose, galactose e xilose



The *lac* operon:

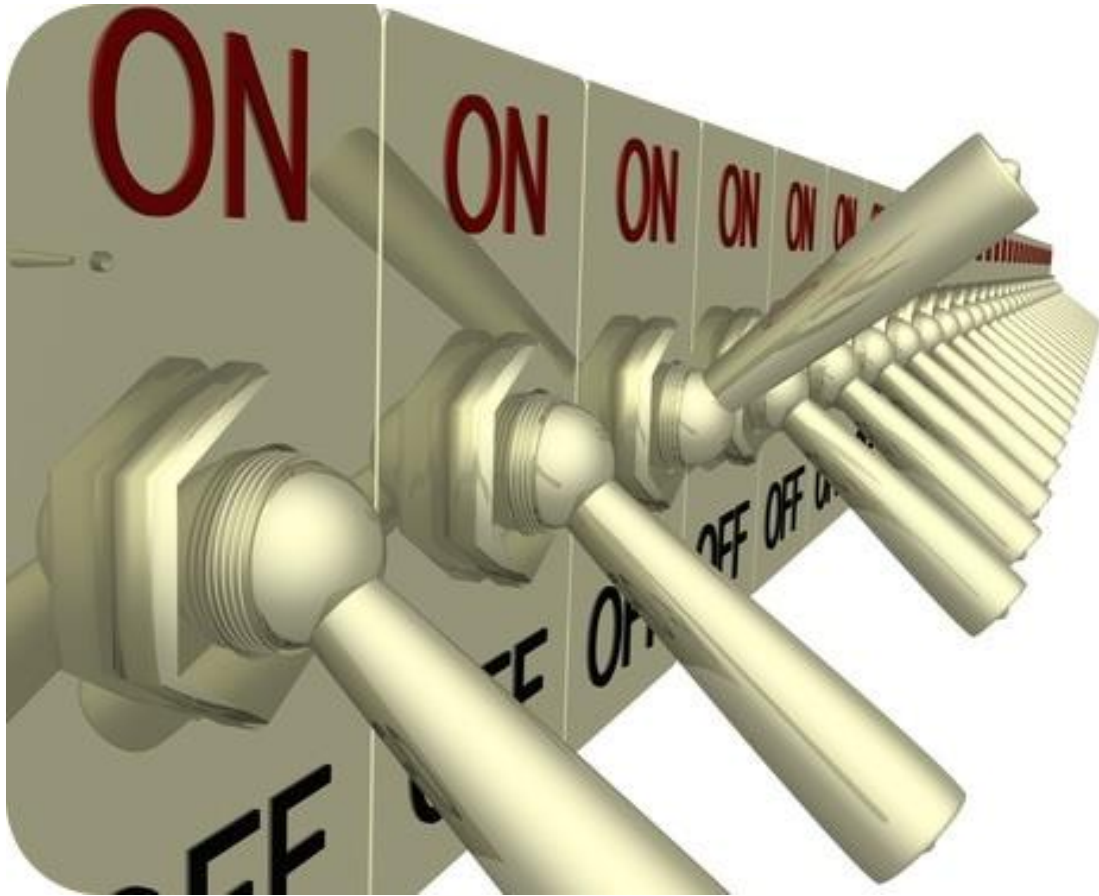


➤ Controle da expressão gênica – procarionte



- Em bactérias, a RNA polimerase normalmente consegue iniciar a transcrição, exceto se uma proteína repressora a bloquear.

➤ As células controlam o gasto de energia

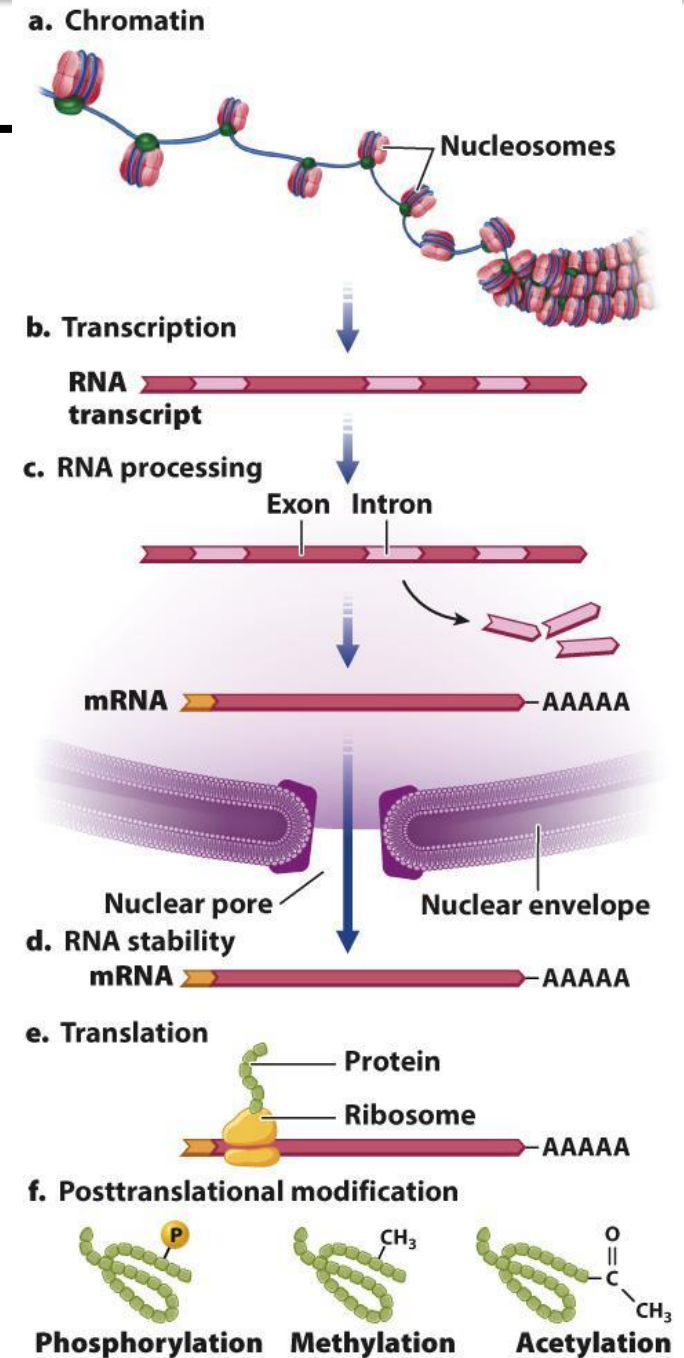


As células precisam ser capazes de reconhecer as condições ambientais;

As células precisam ser capazes de, como um interruptor, alternar entre ativar e reprimir a transcrição de cada gene ou grupo de genes específicos.

➤ Níveis de controle da expressão gênica

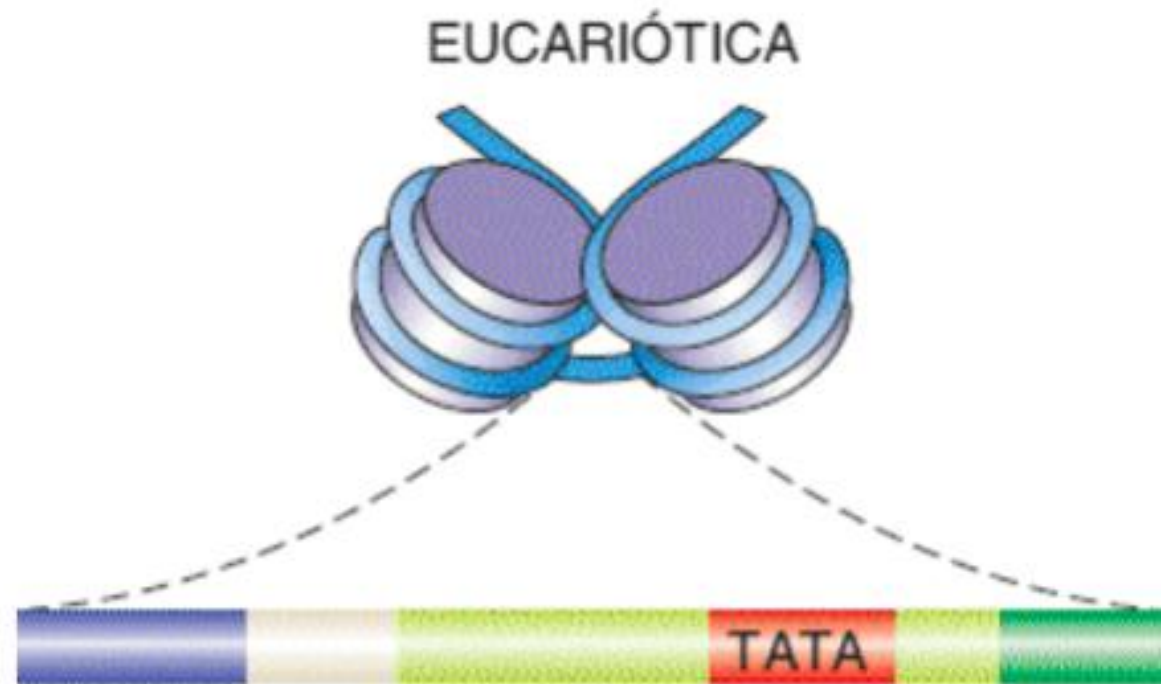
- a) Transcricional - Modificação e remodelamento da cromatina
- b) Transcricional
- c) Pós-transcricional
- d) Traducional
- e) Pós-traducional



Controle transcricional são os mais utilizados para o controle da expressão gênica

➤ Controle da expressão gênica – eucarionte

- A compactação do DNA com os nucleossomos evita a transcrição, exceto se outras proteínas reguladoras estiverem presentes

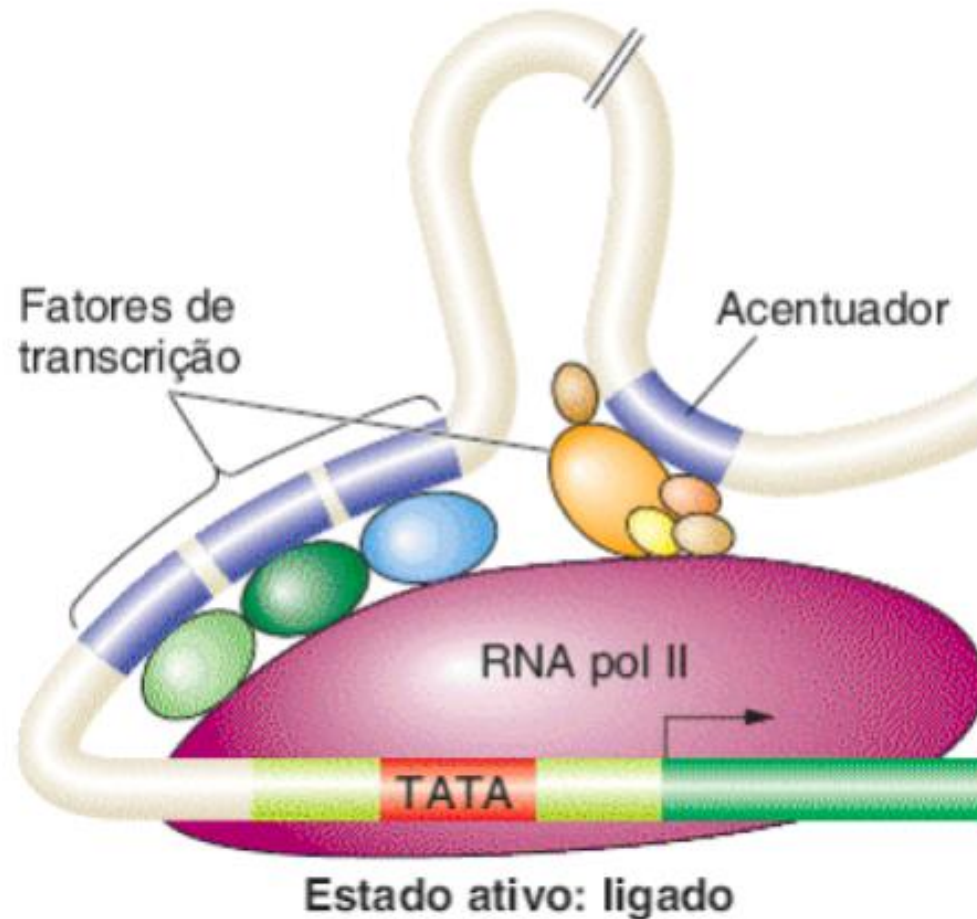


Estado básico: desligado

➤ Controle da expressão gênica – eucarionte

- As proteínas regulatórias expõem as sequências promotoras ao alterar a densidade ou a posição do nucleossomo;
- Também podem recrutar a RNA polimerase II;

Eucariótica



➤ Controle da expressão gênica – proteínas regulatórias

➤ As proteínas regulatórias são divididas em dois grupos:

Fatores de transcrição basais

- Proteínas que se ligam diretamente ao DNA

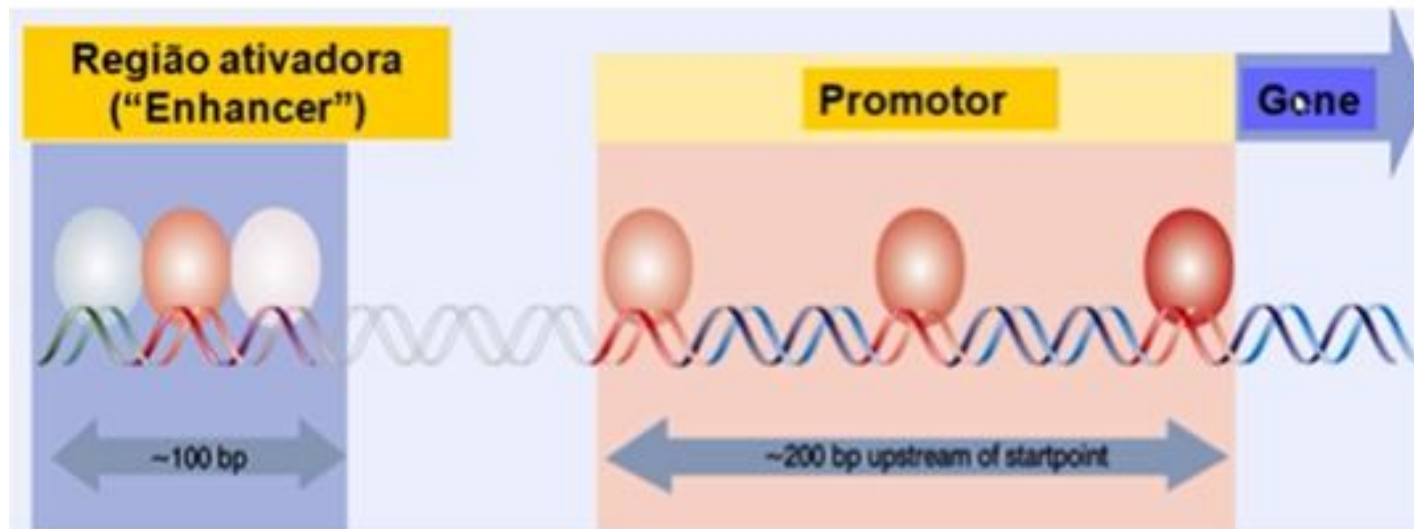
Proteínas correguladoras

- Proteínas que NÃO se ligam ao DNA

➤ Controle da expressão gênica – proteínas regulatórias

➤ Fatores de transcrição basais - lembrar

Genes eucarióticos tem várias regiões regulatórias que controlam a expressão gênica



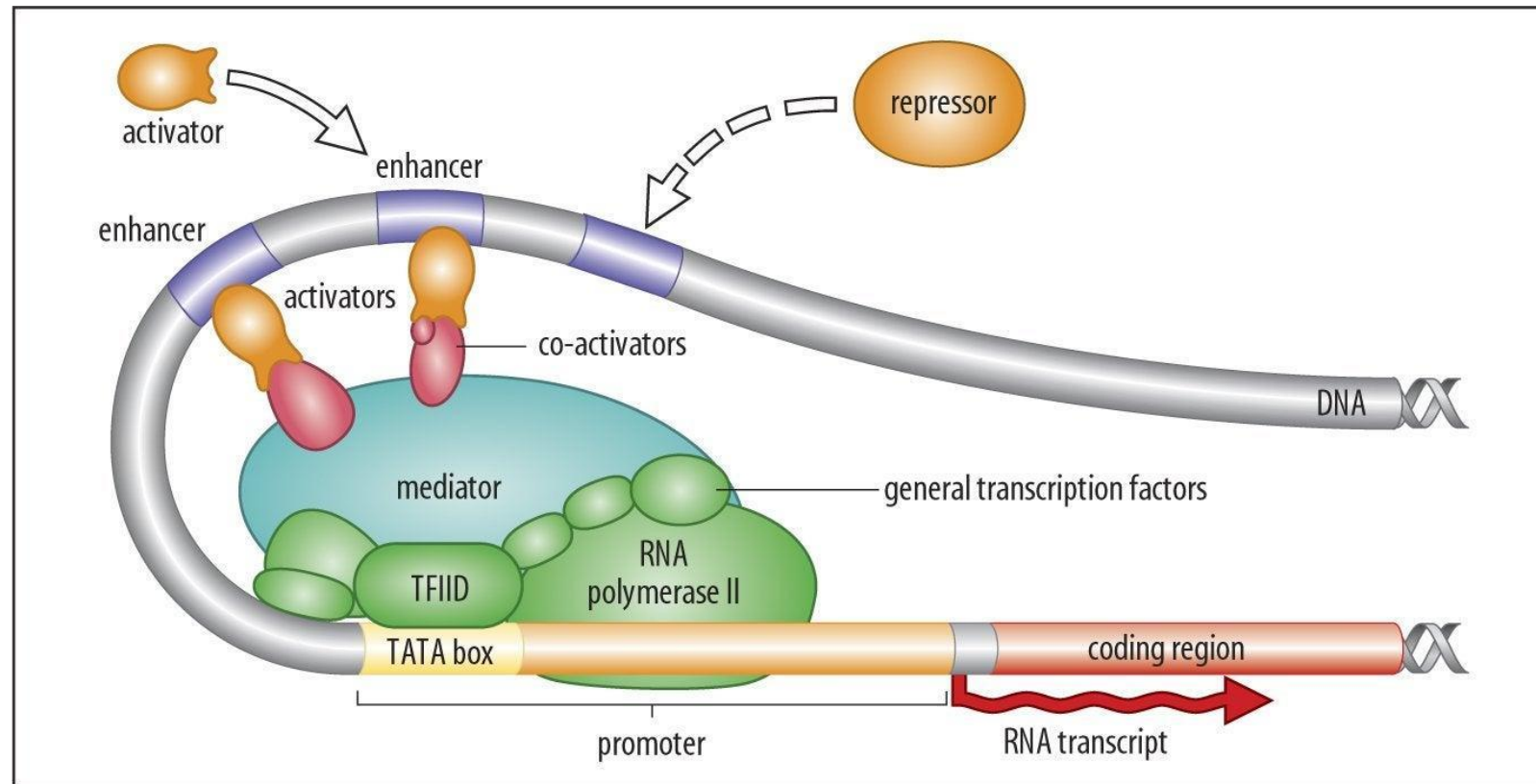
- **Promotores** se localizam na vizinhança do sítio de início da transcrição
- **“Enhancers”** podem estar fisicamente separados do promotor por centenas ou milhares de nucleotídeos.
- **“Enhancers”** e promotores contem elementos na sequência de DNA que ligam **fatores de transcrição**, proteínas que ligam e regulam a transcrição

➤ Controle da expressão gênica – proteínas regulatórias

➤ Fatores de transcrição basais

→ Proteínas que ligam-se diretamente a sequências regulatórias de DNA

→ Sequências regulatórias: acentuadores ou *enhancers*

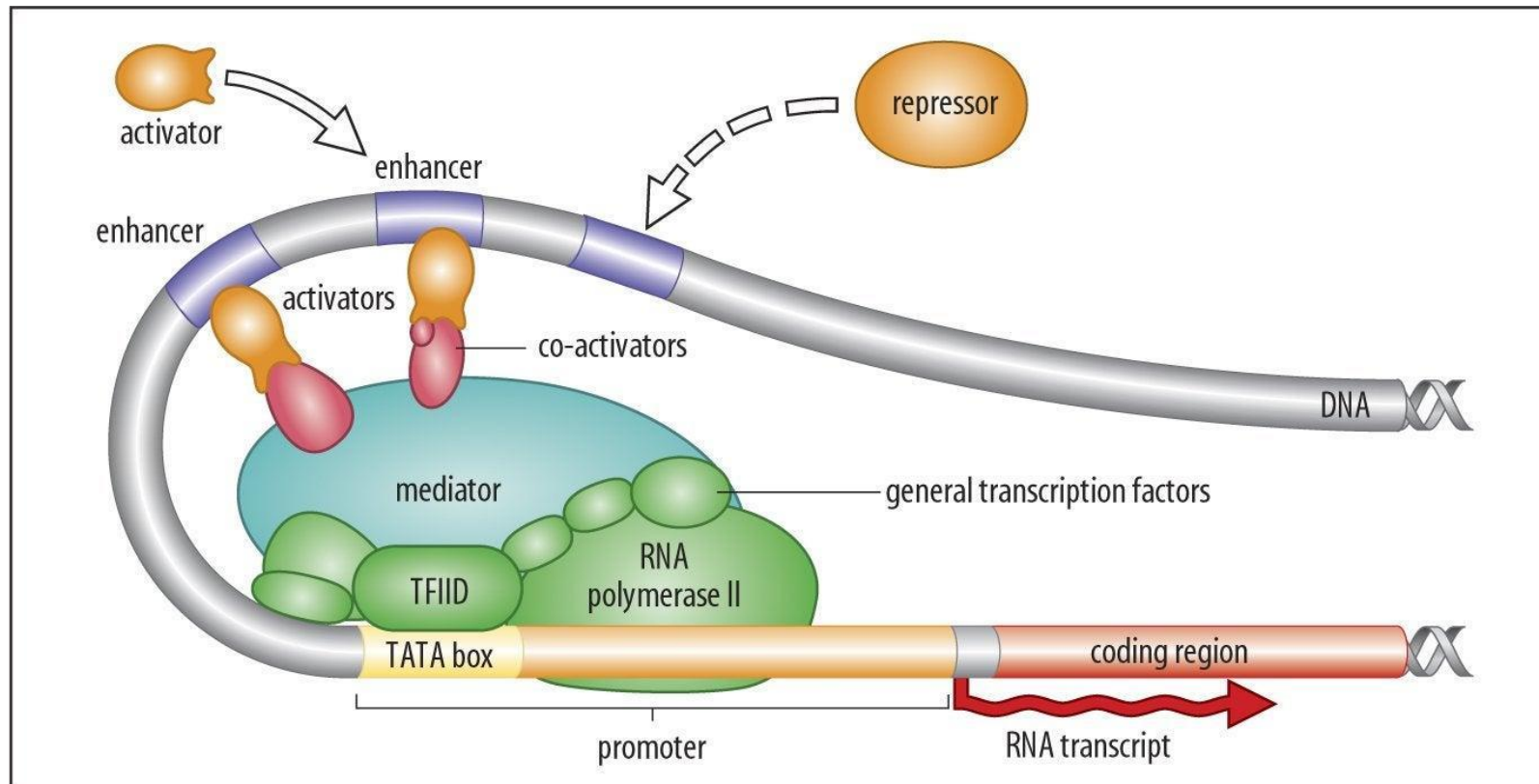


➤ Controle da expressão gênica – proteínas regulatórias

➤ Proteínas correguladoras

Proteínas que ligam-se diretamente a outra proteína

➡ Coativadoras

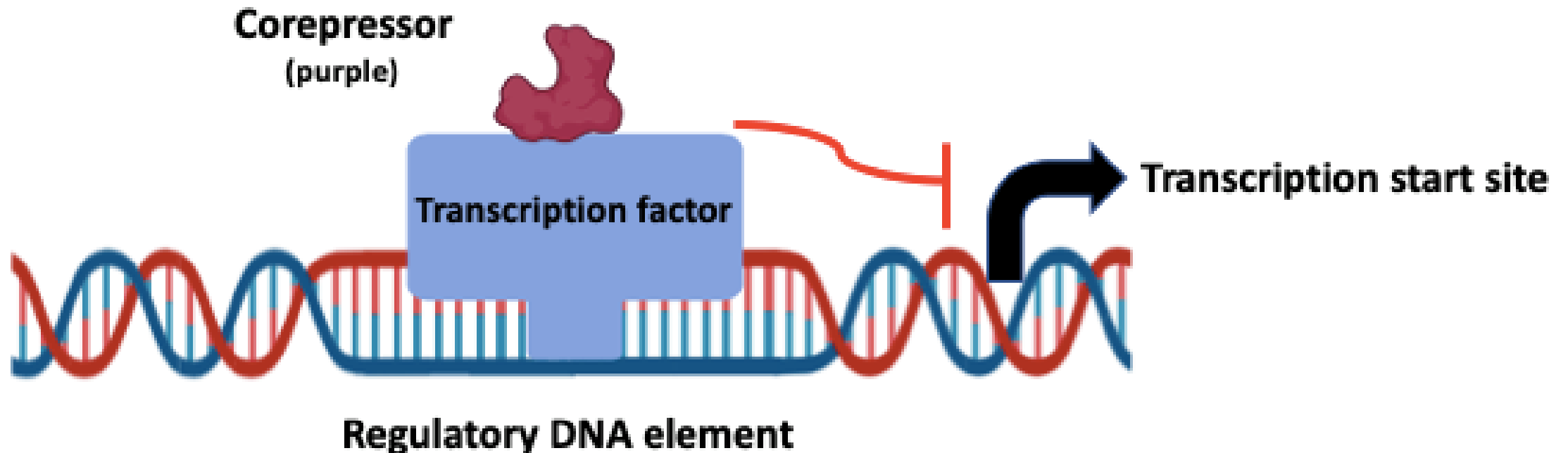


➤ Controle da expressão gênica – proteínas regulatórias

➤ Proteínas correguladoras

└ Proteínas que ligam-se diretamente a outra proteína

➡ Correpressoras



➤ Controle da expressão gênica – proteínas regulatórias

➤ Proteínas correguladoras

Correpressoras

Correpressores transcrpcionais podem funcionar como enzimas modificadoras de histonas para modular a estrutura da cromatina e, portanto, controlar a atividade transcricional.

Transcriptional corepressors in cancer

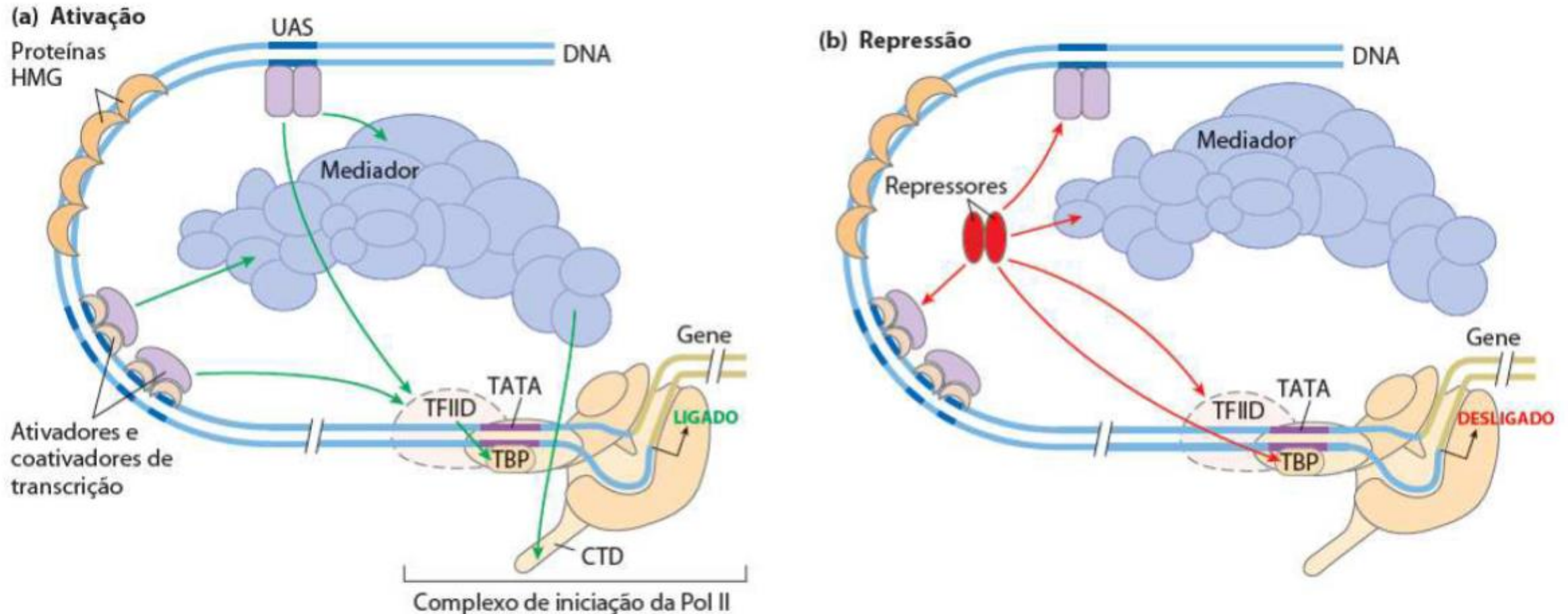
<https://doi.org/10.1002/cncr.27908>

Complexos Correpressores: Funções e Papéis nos Cânceres Humanos

Corepressor Complex	Molecular Interactions	Functions and Roles	Implication in Cancer Type	References
NCoR1, NCoR2/SMRT	NRs, NF-κB, AP-1, MYOD, ETO, CBF, TFIIB, MAD/MXI	HDAC: multiple roles in a context-specific manner	Bladder, breast, prostate, colorectal, endometrial, glioma, leukemia	Perissi 2010,4 Battaglia 2010,8 Liu 20079
CTBP1/2	ER, INK4a/b, Bax, CoREST, p21, PERP, PTEN, E-cadherin, Noxa	HDAC, HDEM: promotes cell proliferation, invasiveness/migration, EMT; antagonizes apoptosis	Breast, colorectal, hepatocellular	Battaglia 2010,8 Straza 2010,10 Chinnadurai 2009,11 Chen 2008,12 Stossi 200913
RUNX1/2/3	CBF, TLE1, NRs, AP-1, HDAC3, MYST4, STUB1, SMAD1/3, SUV39H1	Transcription factors: RUNX1, hematopoietic cell differentiation; RUNX2, bone development; RUNX3, T-cell regulation, neuronal differentiation; role in mitosis	Leukemia, lymphoma, breast, gastric, thyroid, prostate, embryonal carcinoma	Battaglia 2010,8 Chua 2009,14 Chuang 2012,15 Niu 201216
CoREST	Rest, CTBP, SWI/SNF, ZNF217	HDAC, HDEM: multiple roles in a context-specific manner	Breast, prostate, colorectal	Battaglia 2010,8 Lakowski 2006,17

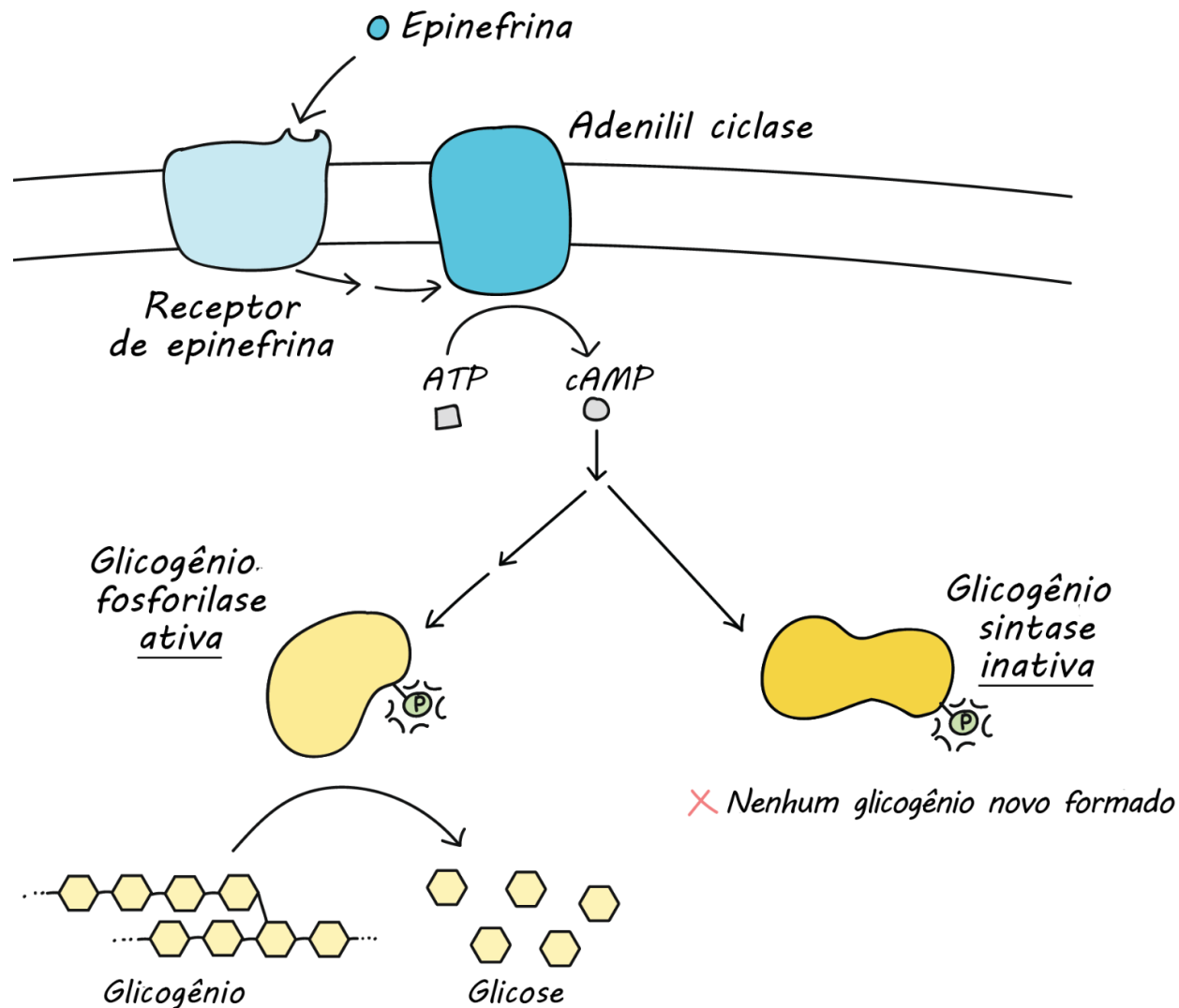
➤ Controle da expressão gênica – proteínas regulatórias

Genes eucarióticos tem várias regiões regulatórias que controlam a expressão gênica



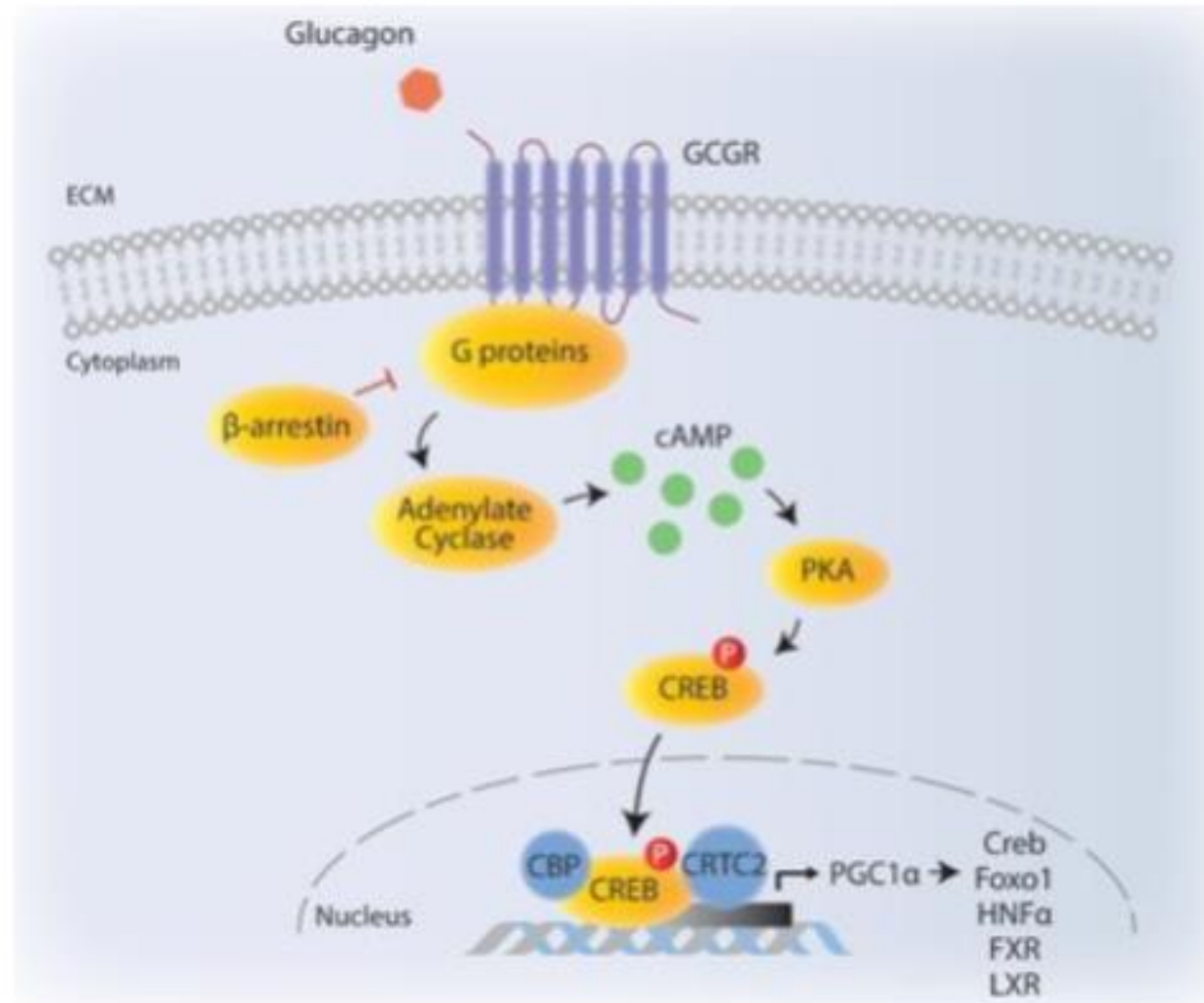
➤ Níveis de controle da expressão gênica

Exemplo – ação do hormônio glucagon e epinefrina



➤ Níveis de controle da expressão gênica

Exemplo – ação do hormônio glucagon e epinefrina



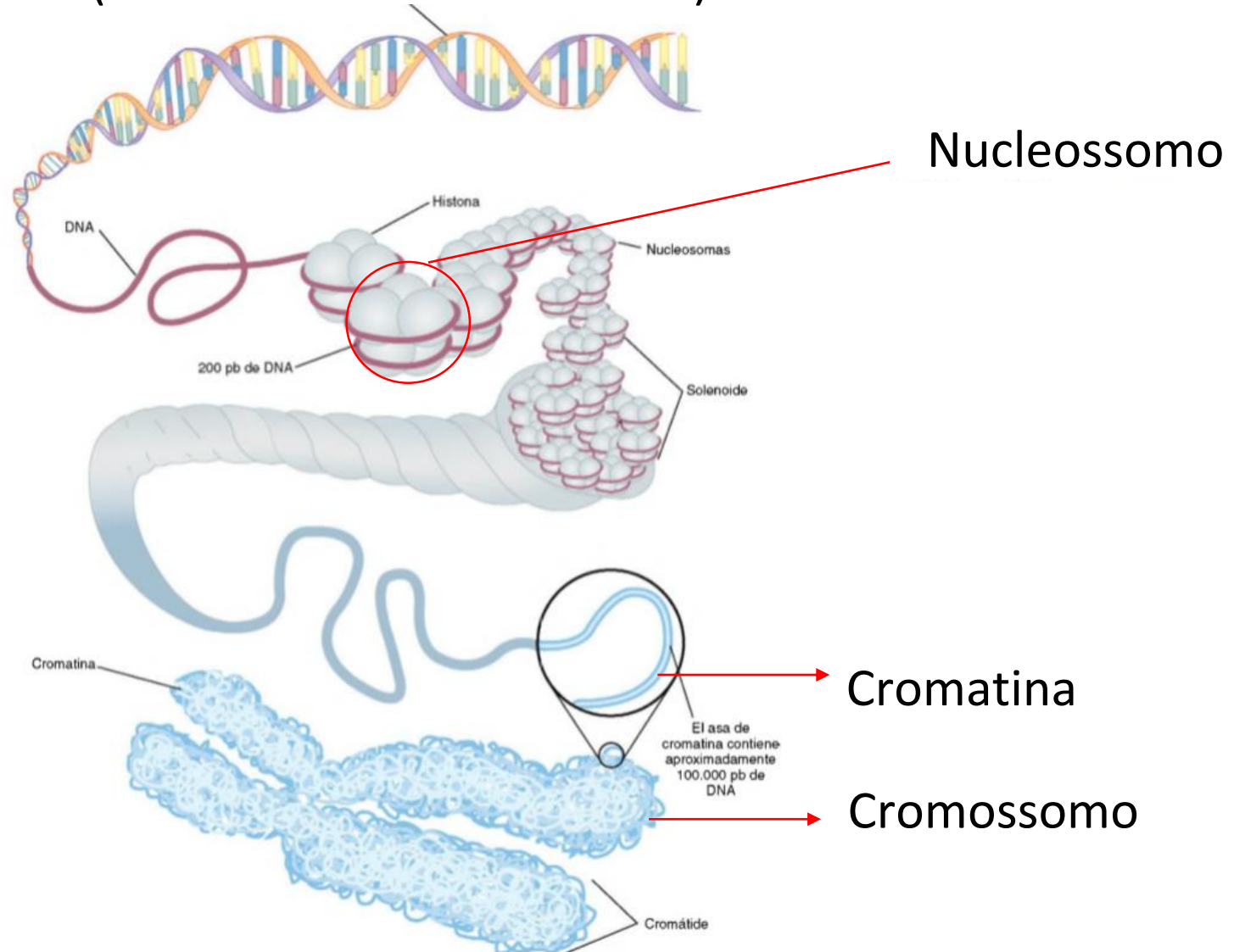
➤ Estrutura da cromatina

Cromatina = DNA + proteínas (histônicas e não histônicas)



Serve para adaptar o DNA ao núcleo e tb como substrato para alterações reversíveis no DNA (regulam a expressão gênica)

O DNA (cromatina) é 10.000 x mais compactado do que o DNA linear



➤ Estrutura da cromatina

Cromatina = DNA + proteínas (histônicas e não histônicas)

Proteínas histonas –
são básicas (aa lisina ou
arginina)

H1-H2A-H2B

H3 e H4

Proteínas histonas
centrais

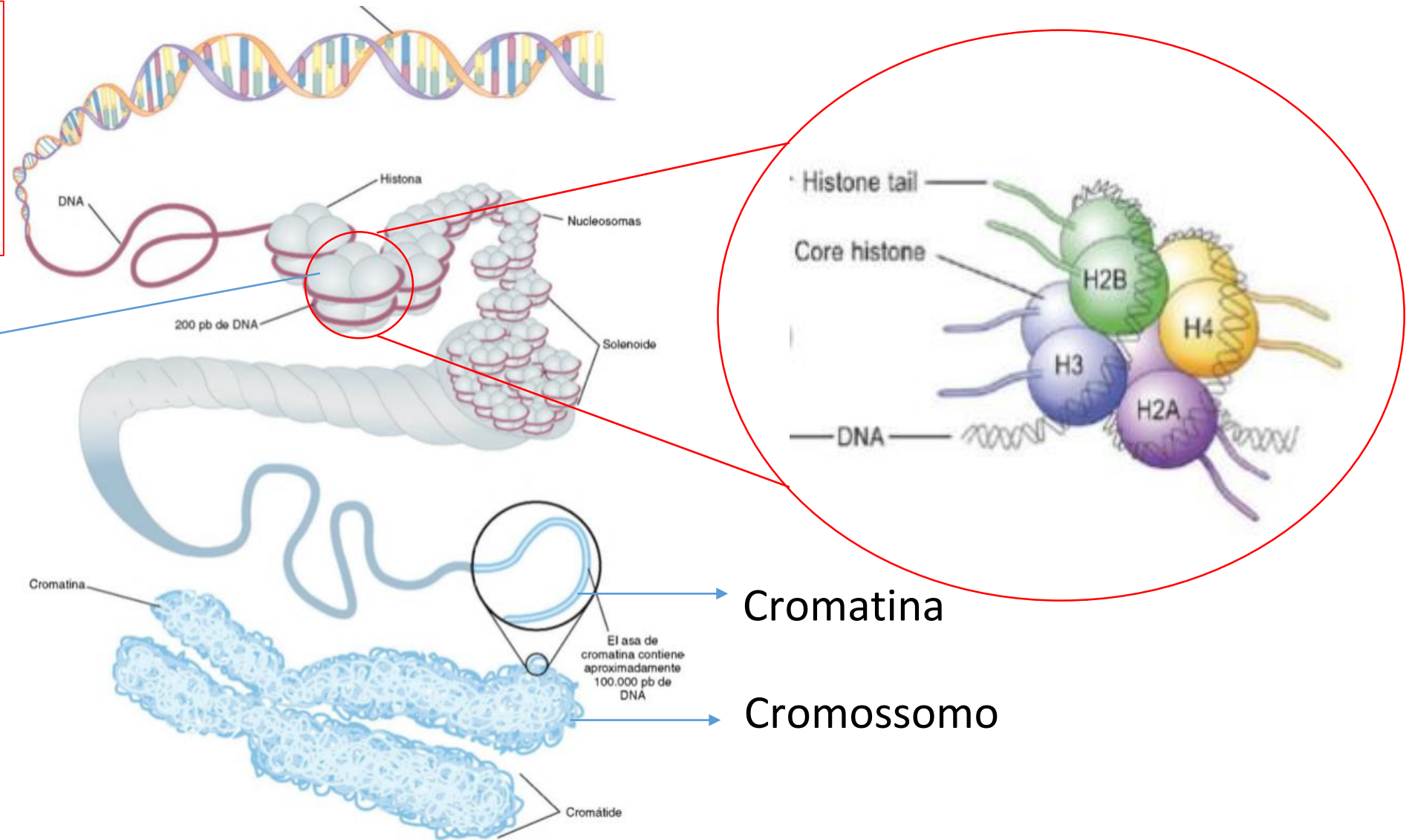
Octômero

H2A-H2B

H3 e H4



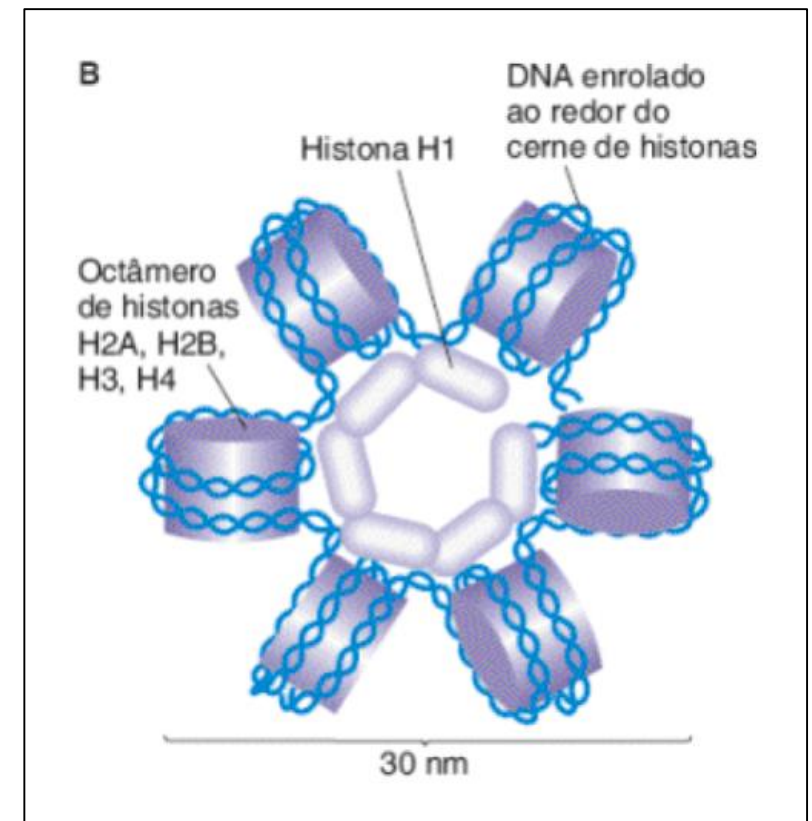
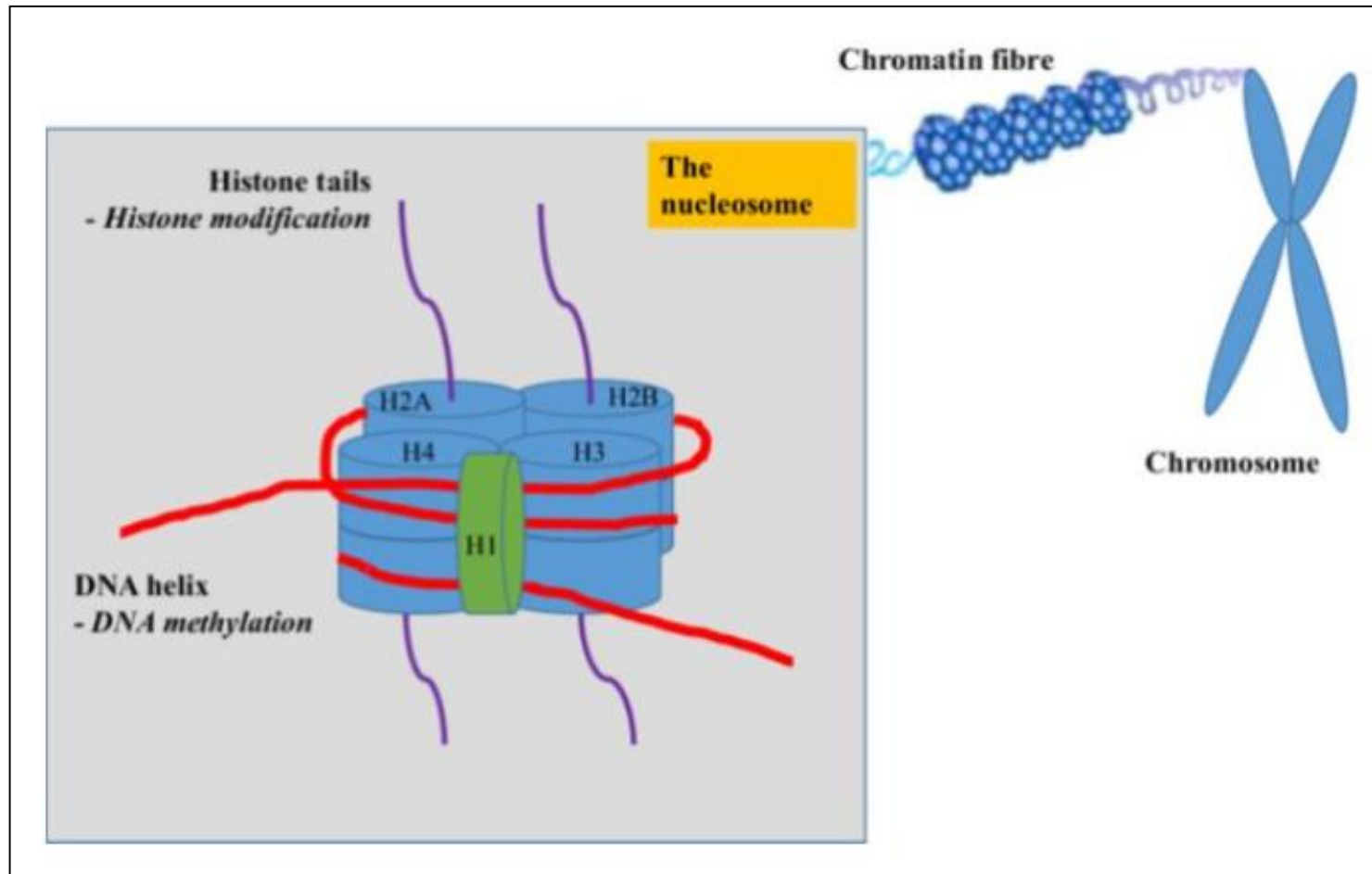
Nucleossomo



➤ Estrutura da cromatina

Cromatina = DNA + proteínas (histônicas e não histônicas)

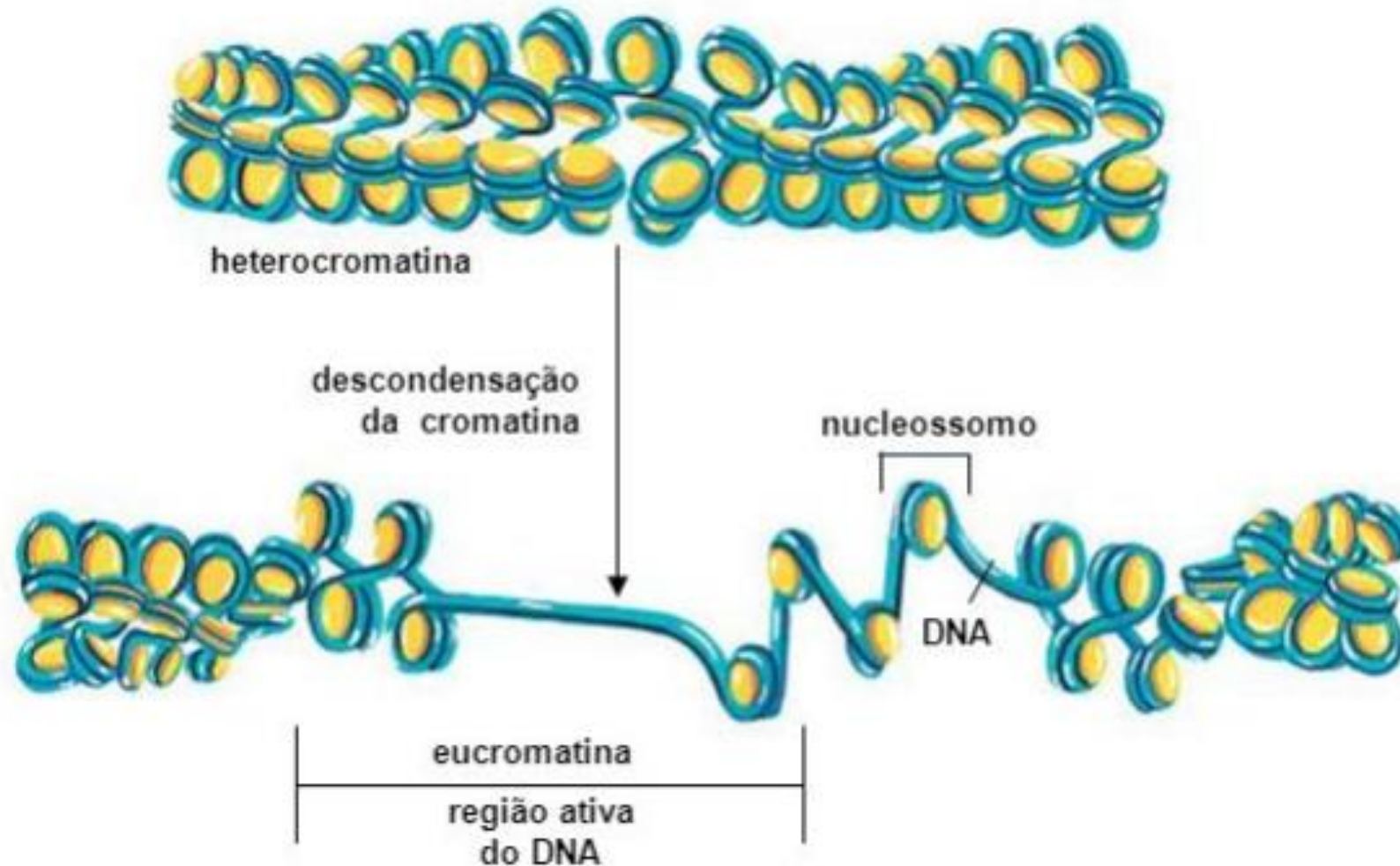
Proteínas histona H1 – histona de ligação, porque se liga ao DNA que liga ao nucleossomo adjacente



Vista final da cadeia enrolada de nucleossomos

➤ Regulação da cromatina

a) Transcricional - Modificação e remodelamento da cromatina



➤ Regulação da cromatina

a) Transcricional - Modificação e remodelamento da cromatina

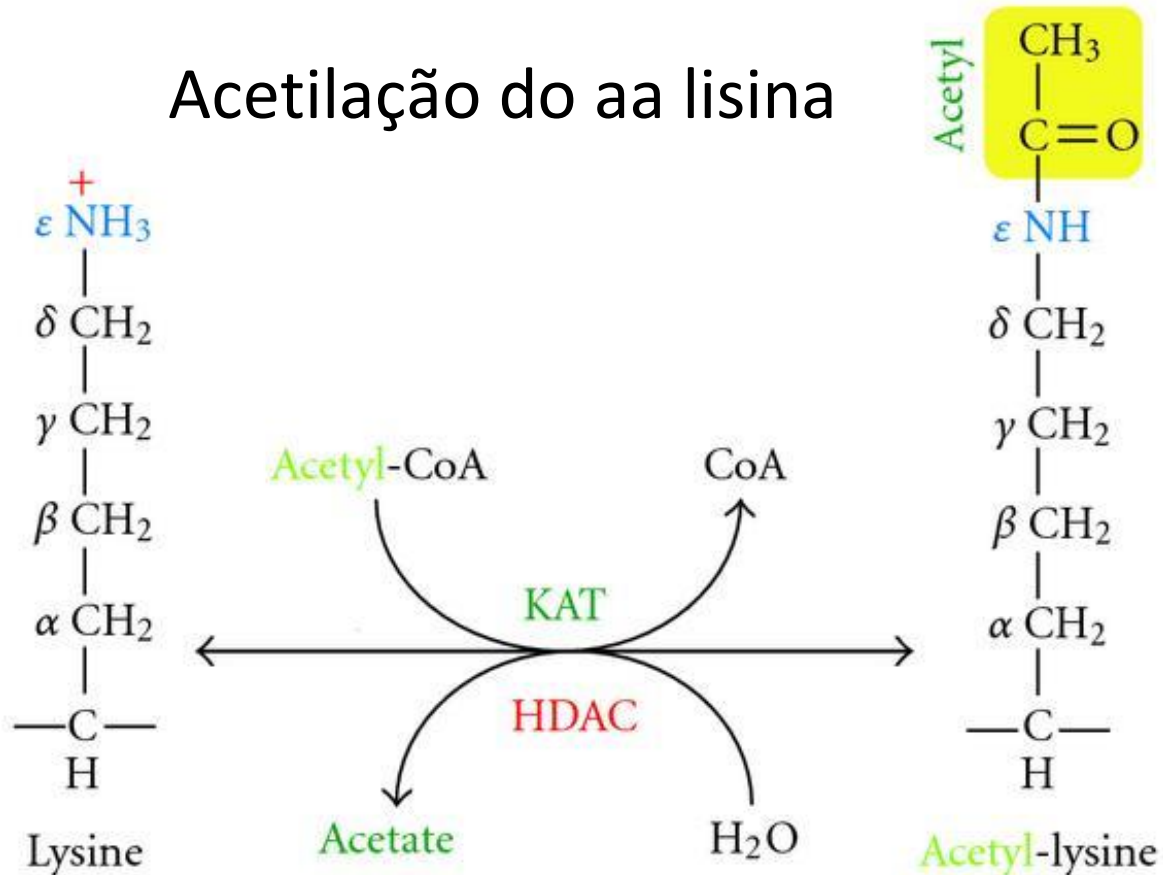
✓ Modificação da cromatina – enzimas alteram a estrutura química dos aminoácidos nas caudas das histonas ou nos nucleotídeos do DNA para afetar o recrutamento da maquinaria transcricional

✓ Remodelamento da cromatina – enzimas reposicionam os octâmeros de histonas ao longo do DNA

➤ Regulação da cromatina

- ✓ Modificação da cromatina – enzimas alteram a estrutura química dos aminoácidos nas caudas das histonas ou nos nucleotídeos do DNA para afetar o recrutamento da maquinaria transcricional

Acetilação da lisina



A acetilação da lisina neutraliza sua carga positiva e diminui a afinidade da lisina pela cadeia fosfato com carga negativa do DNA;



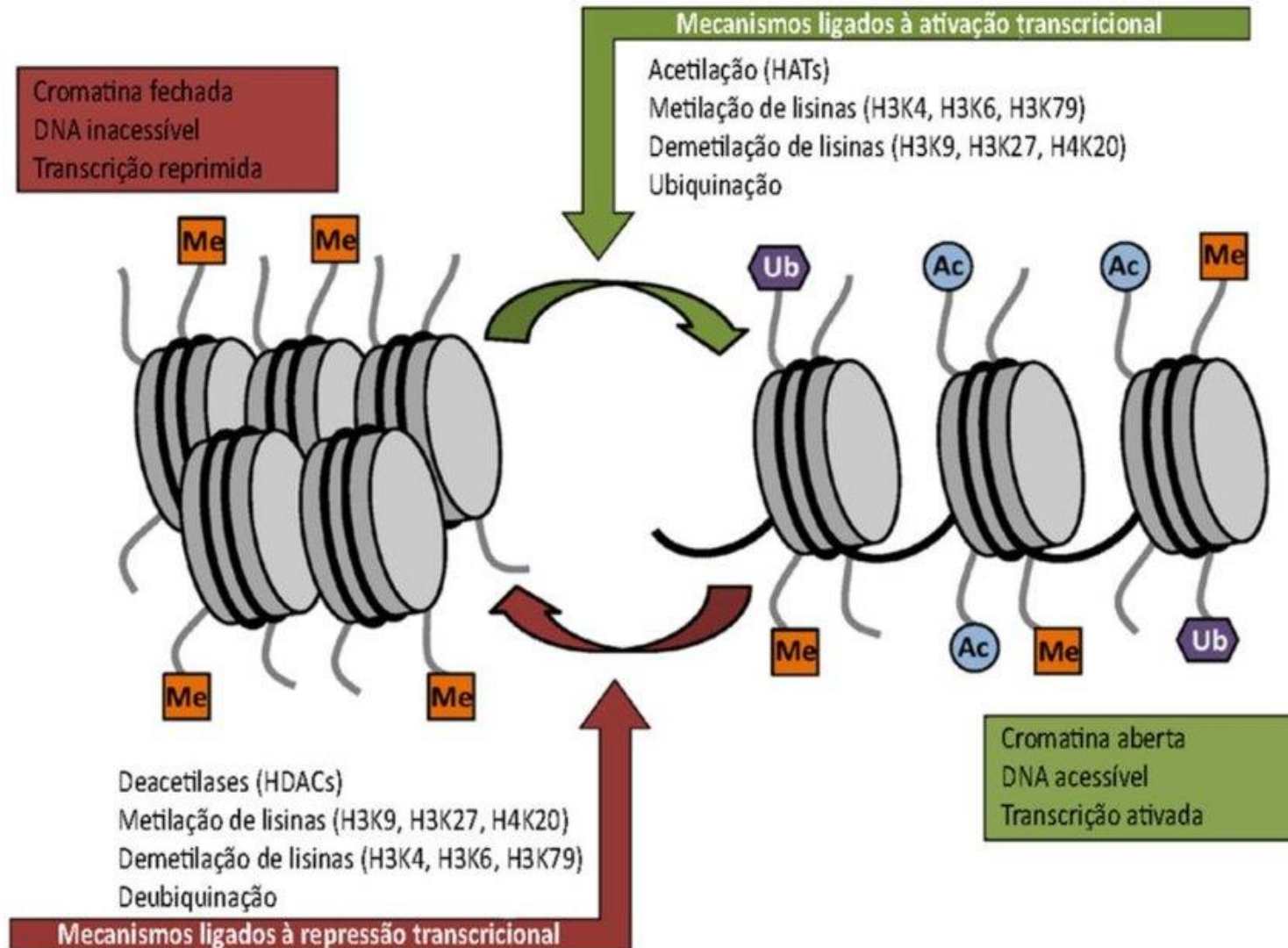
Reduz a compactação da cromatina

KAT - HISTONA ACETIL-TRANSFERASES

HDAC - HISTONA DESACETILASE

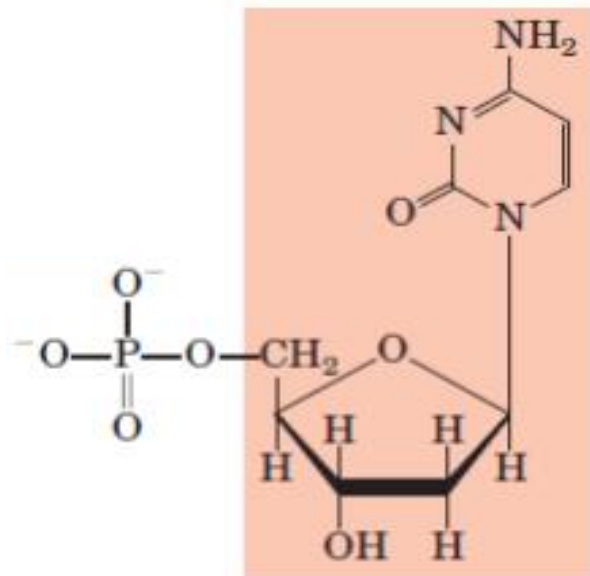
➤ Regulação da cromatina

a) Transcricional - Modificação e remodelamento da cromatina



➤ Regulação da cromatina

- ✓ Modificação da cromatina – enzimas alteram a estrutura química dos aminoácidos nas caudas das histonas ou nos nucleotídeos do DNA para afetar o recrutamento da maquinaria transcricional

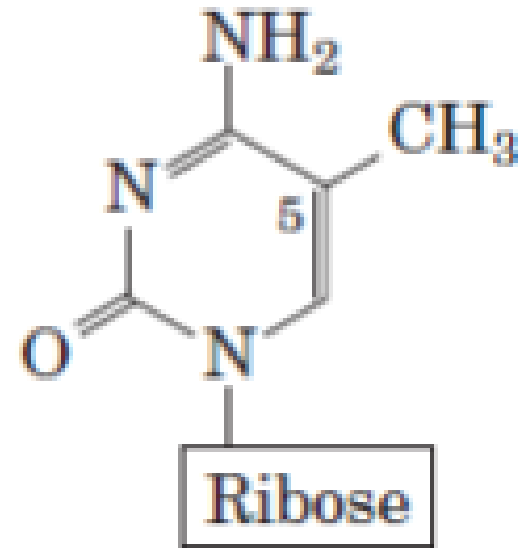


Desoxicitidilato
(desoxicitidina
5'-monofosfato)

C, dC, dCMP

Desoxicitidina

Metilação

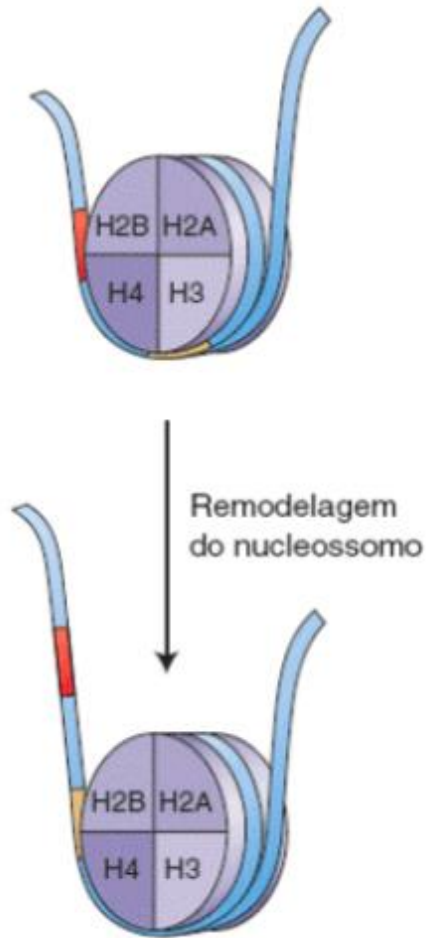


5-Metilcitidina

➤ Regulação da cromatina

- ✓ Remodelamento da cromatina – enzimas reposicionam os octâmeros de histonas ao longo do DNA

A remodelagem da cromatina
expõe as sequências reguladoras

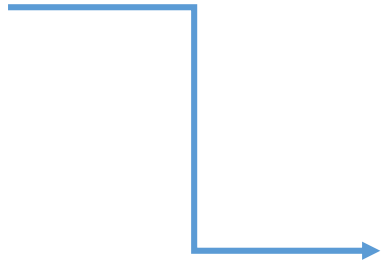


Octâmero de histonas desliza em resposta à atividade de remodelagem da cromatina, neste caso expondo o DNA marcado em *vermelho*.

➤ Herança epigenética

- ✓ São informações armazenadas na estrutura da cromatina herdadas por meio de divisões celulares.

Epigenética – do grego, “epi”, **que significa** sobre ou por cima da genética



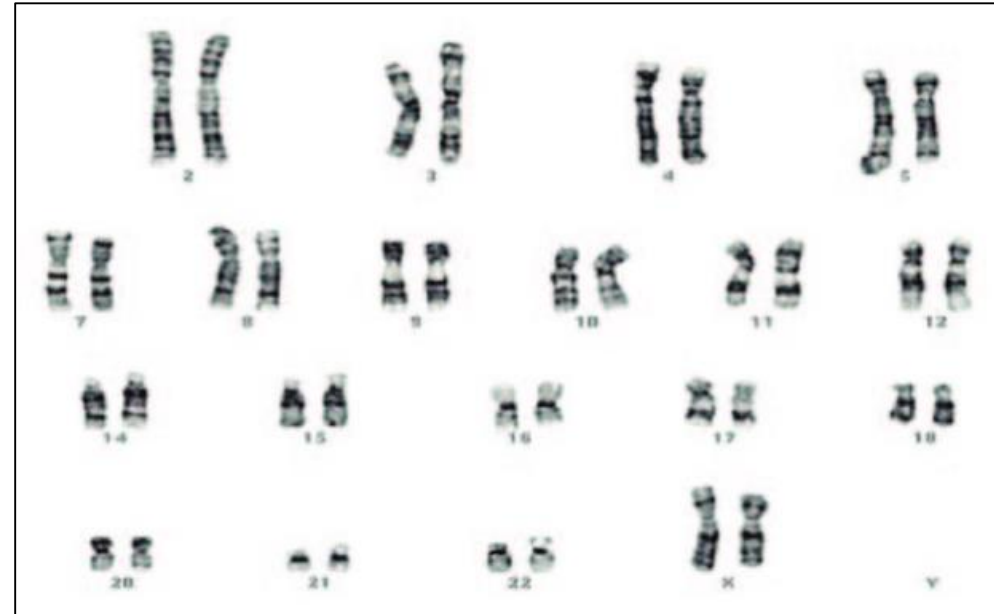
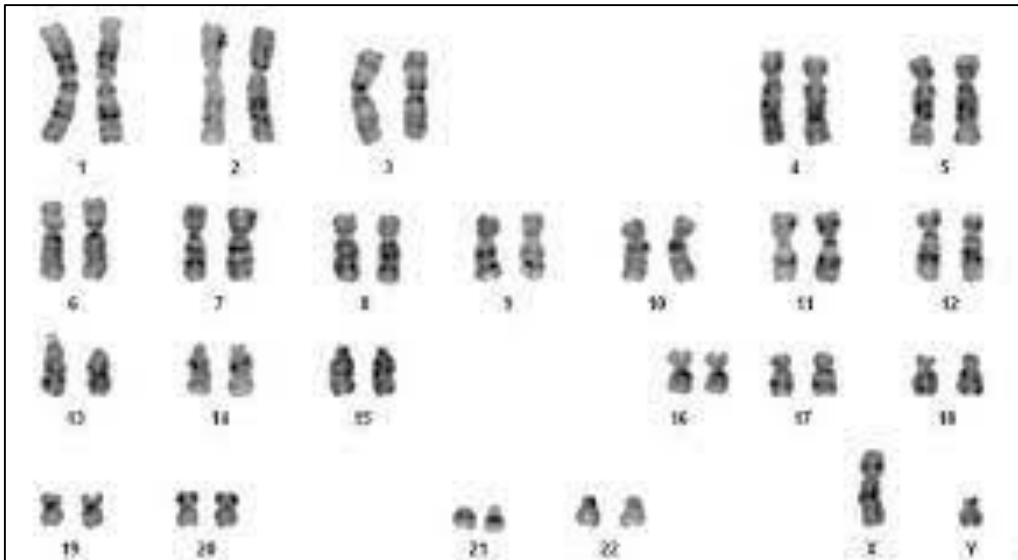
```
graph TD; A[Epigenética] --> B[Afeta as características das células filhas sem alterar a sequência do DNA]
```

Afeta as características das células filhas sem alterar a sequência do DNA

➤ Herança epigenética - exemplo

✓ Inativação do cromossomo X

Compensação de doses em animais



Sexo feminino → XX; sexo masculino → XY, isso cria um desequilíbrio em potencial transcricional dos genes no cromossomo X.

➤ Herança epigenética - exemplo

✓ Inativação do cromossomo X



Compreende no silenciamento transcricional de um dos cromossomos X nas mulheres



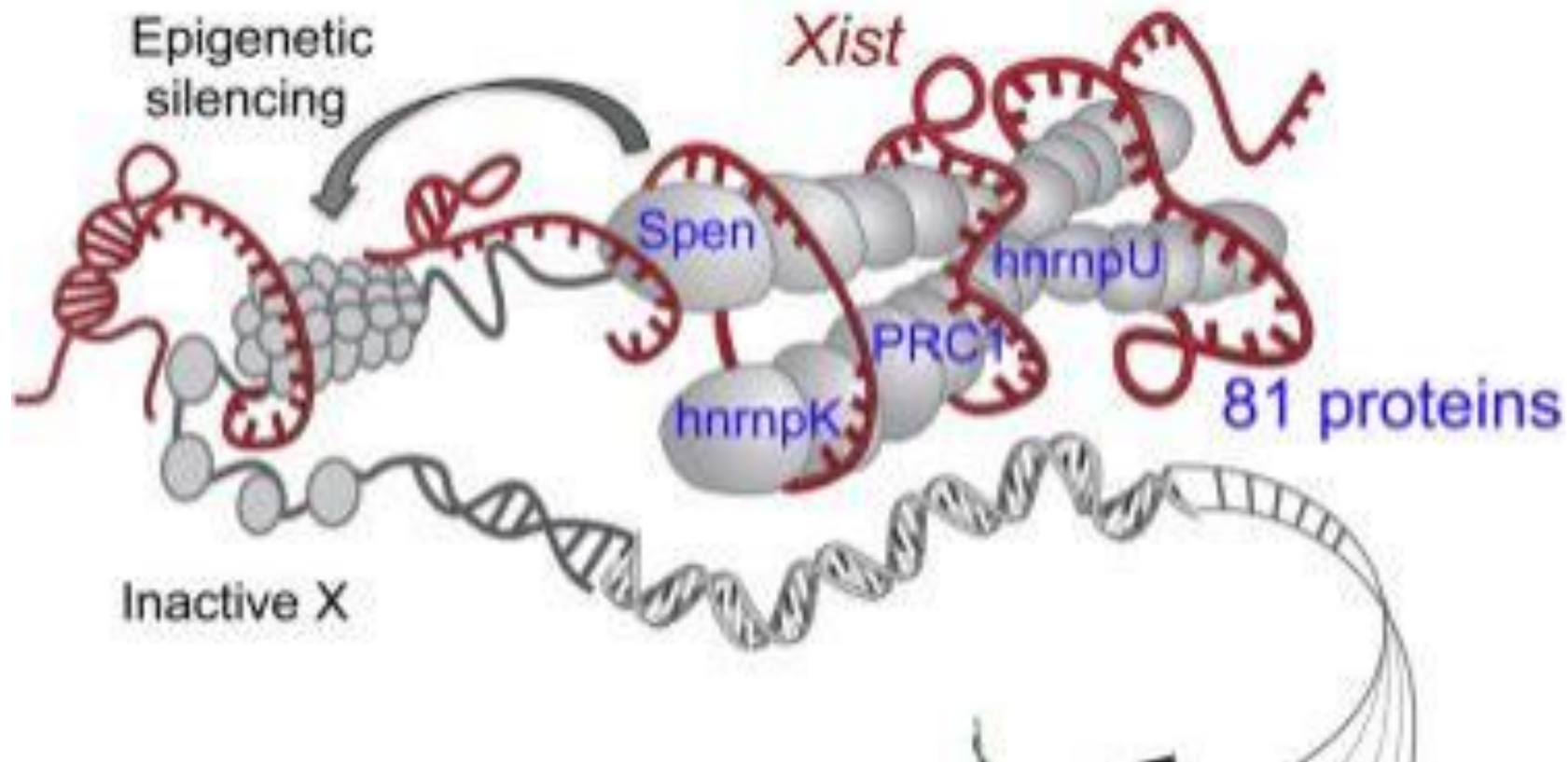
O cromossomo X inativado é chamado de corpúsculo de Barr



Em células humanas, a escolha de inativar o cromossomo X materno ou paterno é aleatória.

➤ Herança epigenética - exemplo

✓ Inativação do cromossomo X – RNA não codificador *Xist*



➤ Herança epigenética - exemplo



Quando 23 indivíduos previamente sedentários completaram um protocolo de exercícios de 6 meses, foram encontradas alterações na metilação do DNA, um tipo de alteração epigenética, em 7.663 genes diferentes

➡ Mudanças nos músculos: aumento de transportadores de glicose, aumento da quebra de gordura, aumento do armazenamento da glicose nos músculos.

➤ Herança epigenética - exemplo

Alcohol 60 (2017) 53–66



Contents lists available at ScienceDirect

Alcohol

journal homepage: <http://www.alcoholjournal.org/>



Alcohol effects on the epigenome in the germline: Role in the inheritance of alcohol-related pathology

Lucy G. Chastain, Dipak K. Sarkar*

The Endocrine Program, Department of Animal Sciences, Rutgers, The State University of New Jersey, 67 Poultry Lane, New Brunswick, NJ 08901, USA



Mudanças no epigenoma das células somáticas do cérebro → importante fator no desenvolvimento de patologias relacionadas ao álcool;

➤ Herança epigenética - exemplo

Alcohol 60 (2017) 53–66



Contents lists available at ScienceDirect

Alcohol

journal homepage: <http://www.alcoholjournal.org/>



Alcohol effects on the epigenome in the germline: Role in the inheritance of alcohol-related pathology

Lucy G. Chastain, Dipak K. Sarkar*

The Endocrine Program, Department of Animal Sciences, Rutgers, The State University of New Jersey, 67 Poultry Lane, New Brunswick, NJ 08901, USA



Exposição ao álcool induz alterações no epigenoma dos espermatozoides de animais machos expostos, e essas epimutações são herdadas na prole

➤ Herança epigenética - exemplo

- ❖ Fatores epigenéticos são também responsáveis pela transmissão de patologias relacionadas com o álcool através das gerações.

