

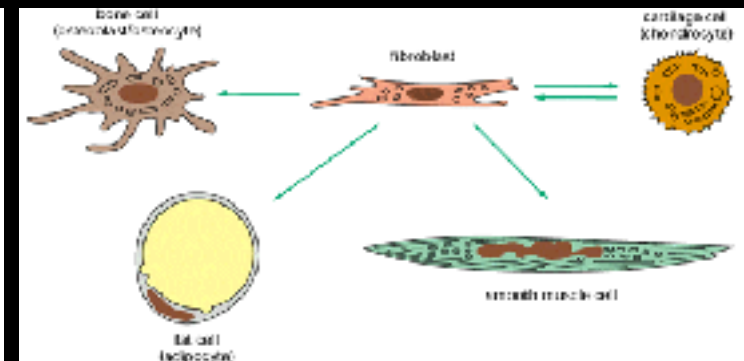
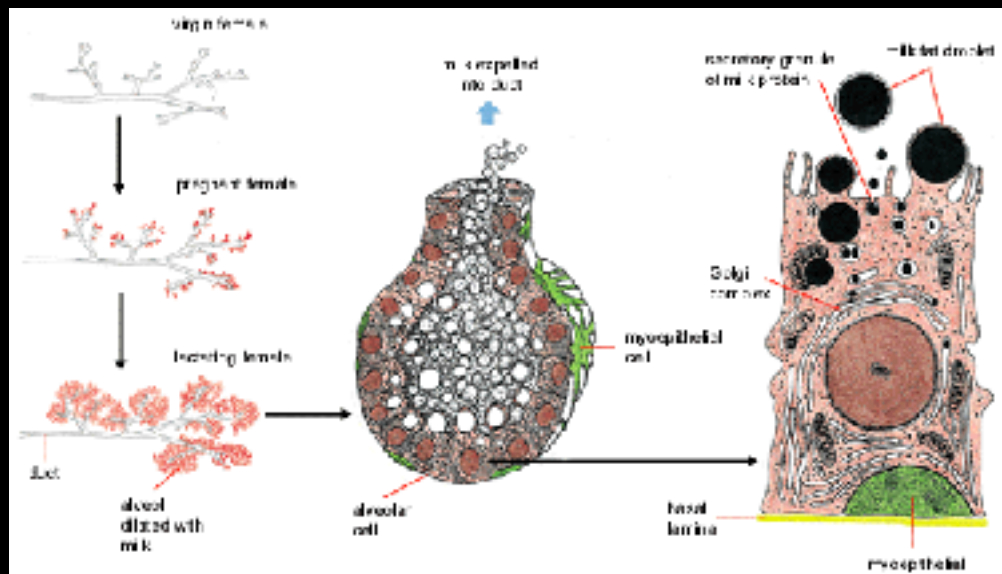
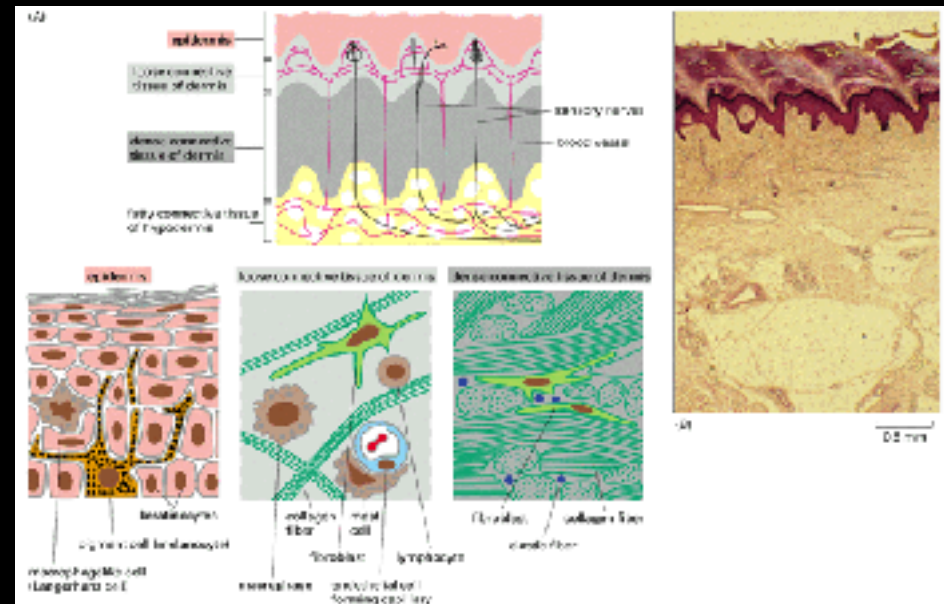
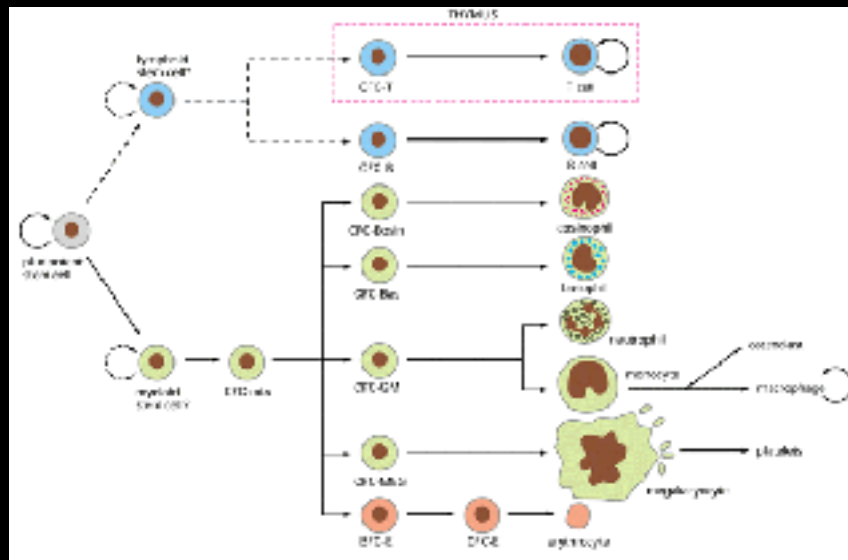
Regulação Gênica

Regulação da expressão gênica

- Definição
 - Modulação de uma ou mais etapas da expressão gênica
- Classificação (eucariotos)
 - Controle transcricional
 - Controle pós-transcricional
- Mecanismo
 - Proteínas e RNAs reguladores
 - Regulação positiva e negativa
- Categorias
 - Genes constitutivos (*housekeeping*)
 - Genes regulados
- Acoplamento: redes de regulação

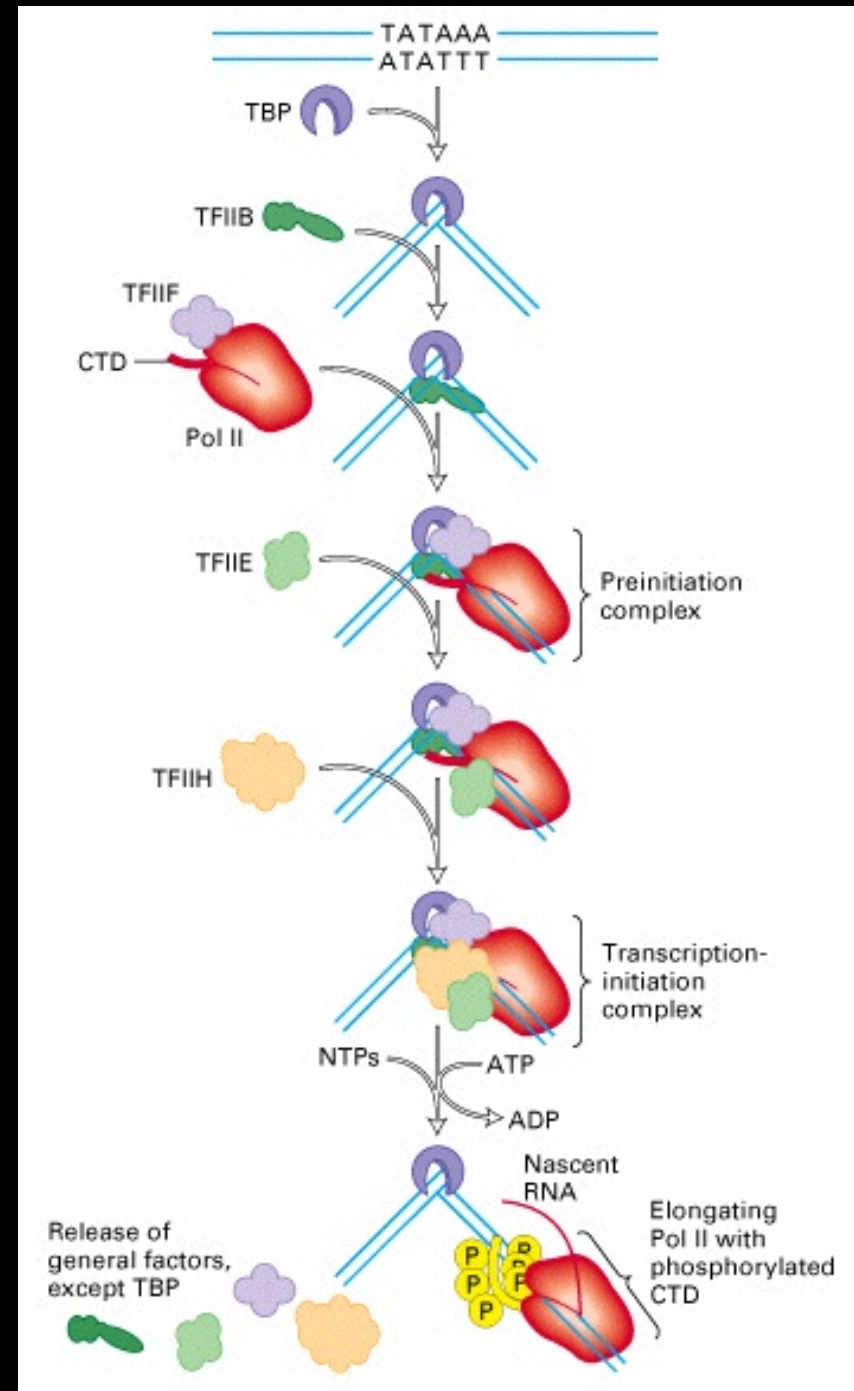
Regulação Transcricional

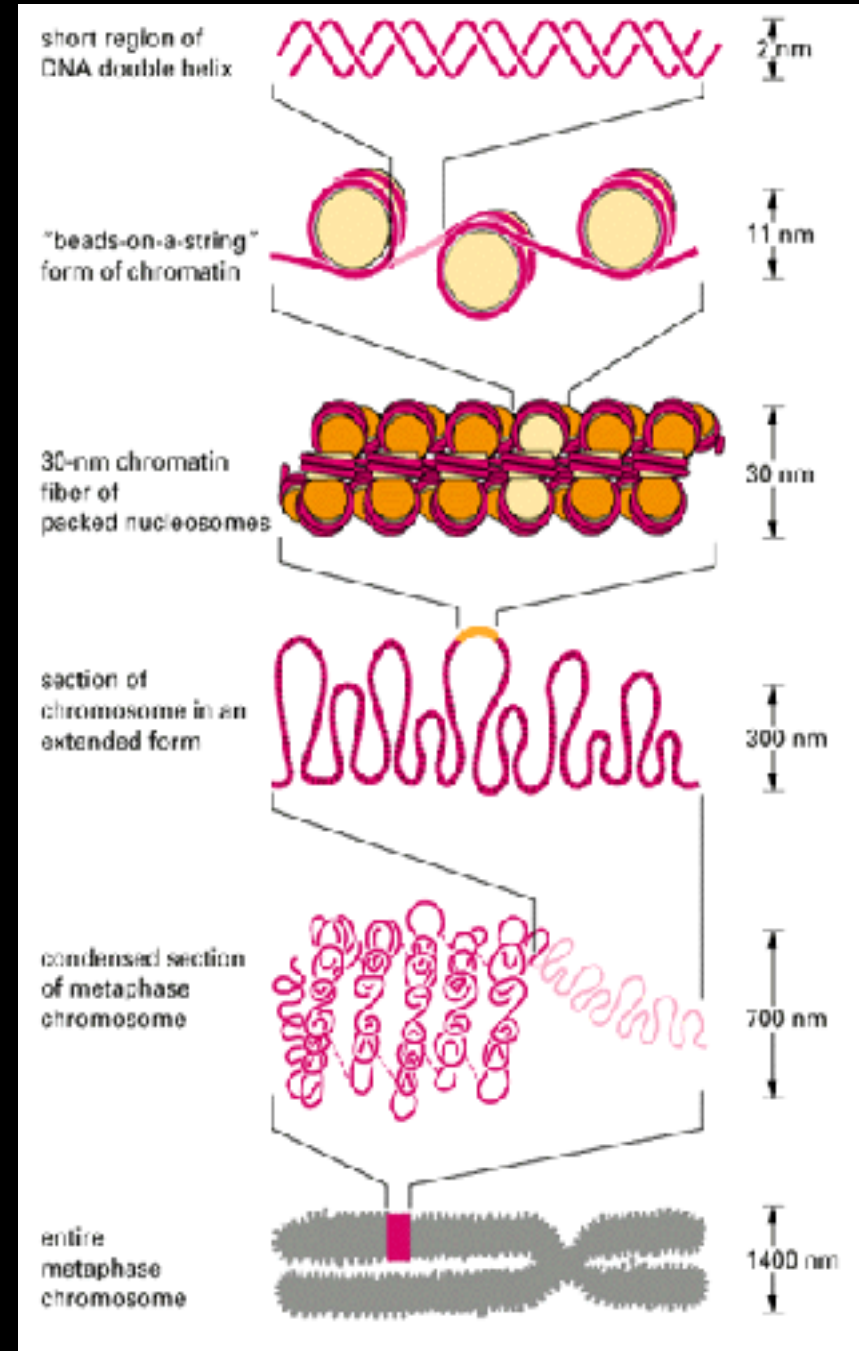
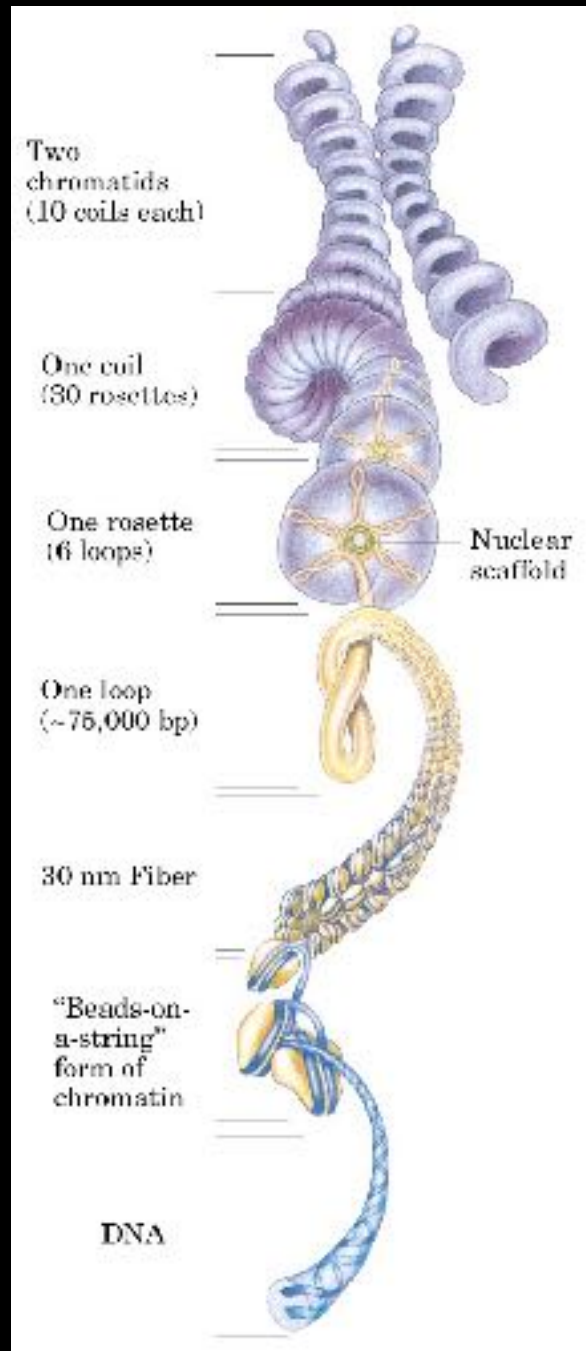
Diferenciação celular



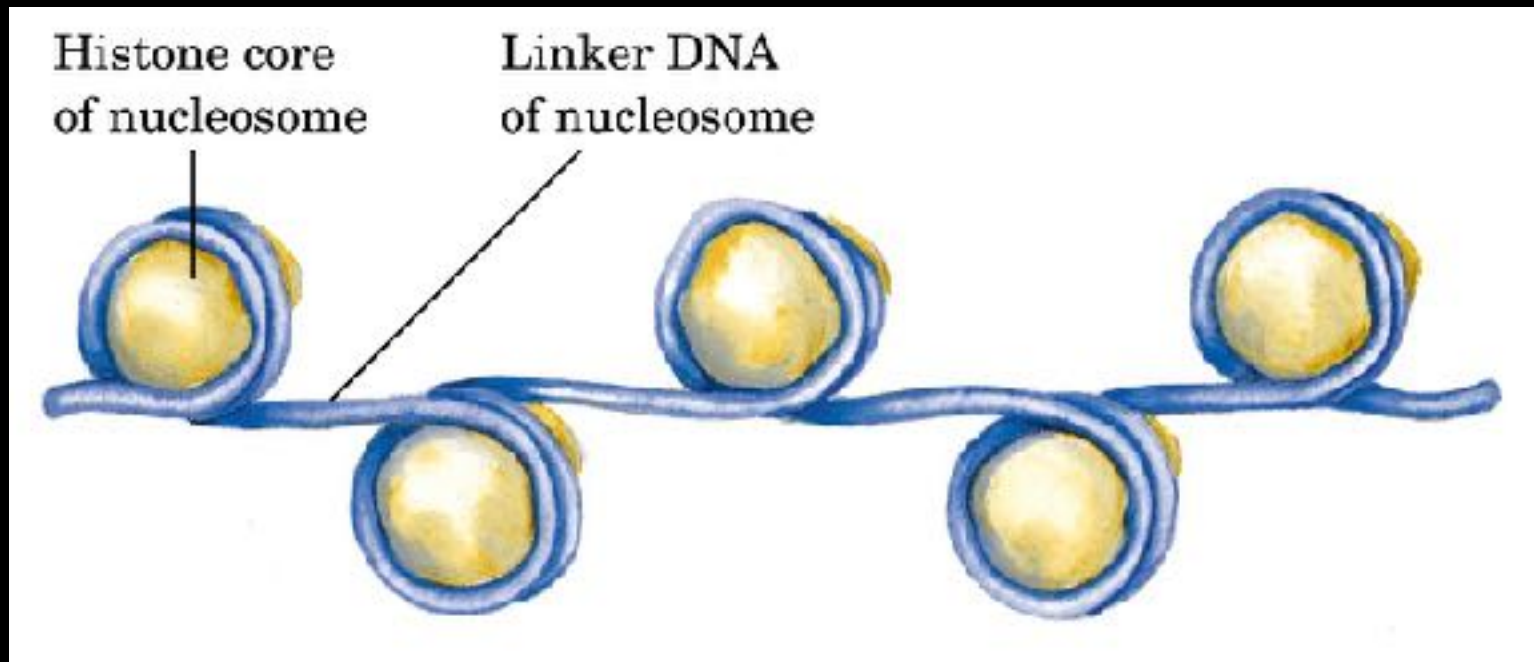
Iniciação: pol II

- Reconhecimento do promotor
- Fatores gerais de transcrição
- Montagem do complexo de iniciação
- *Clearance* do promotor
- Síntese de RNA





Nucleosomo



Histonas

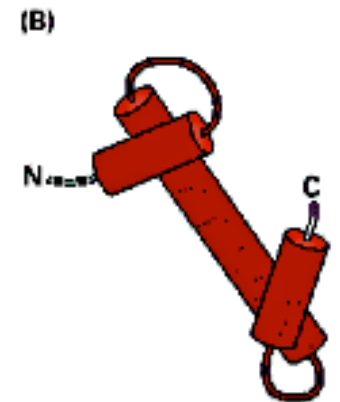
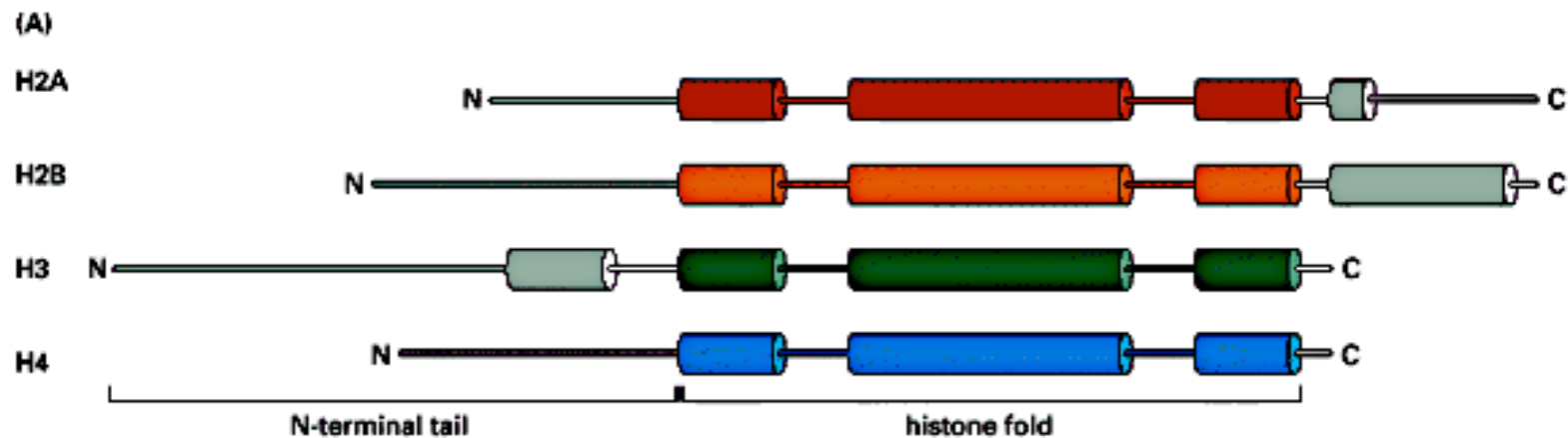


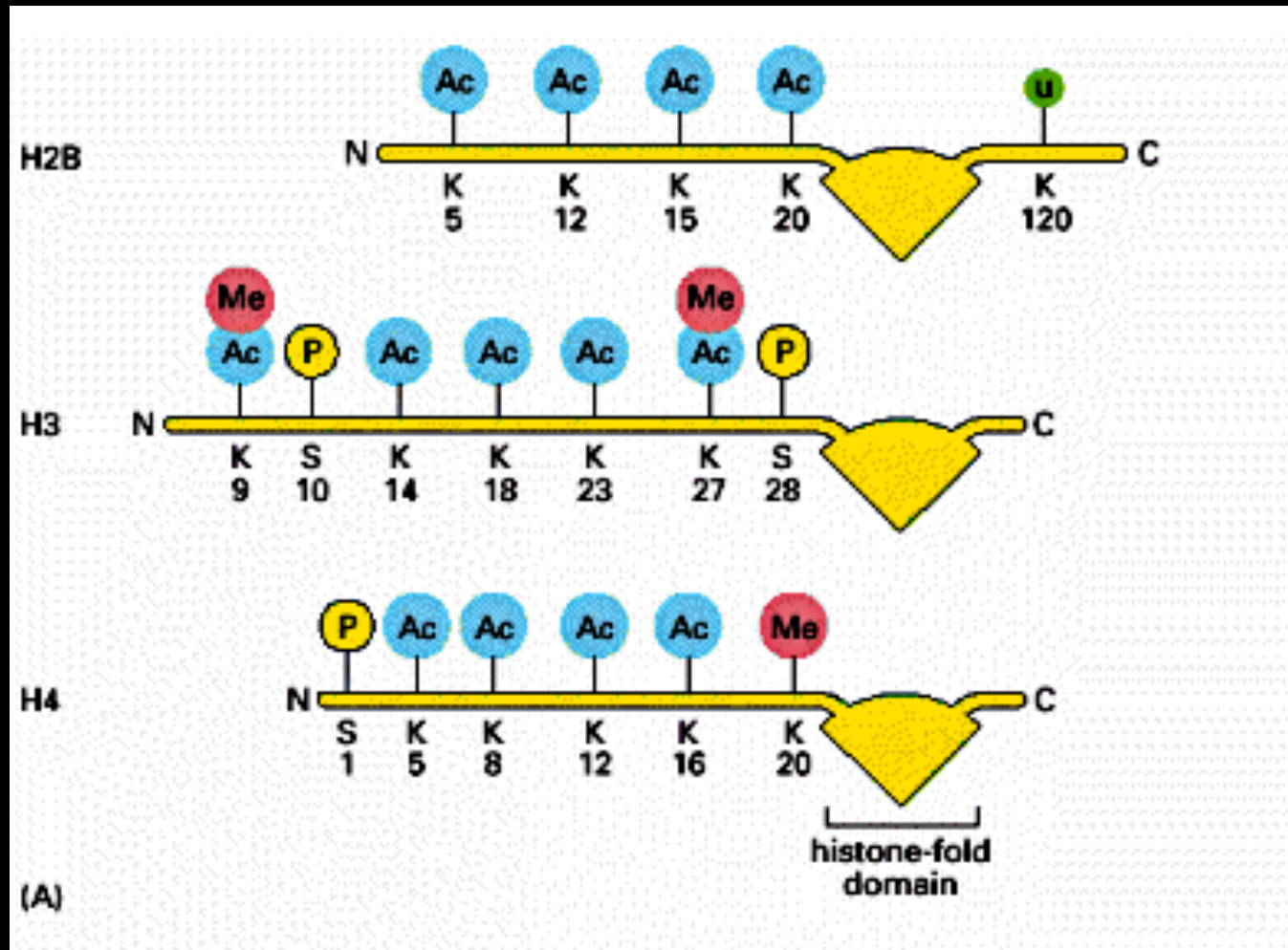
table 24-3

Types and Properties of Histones

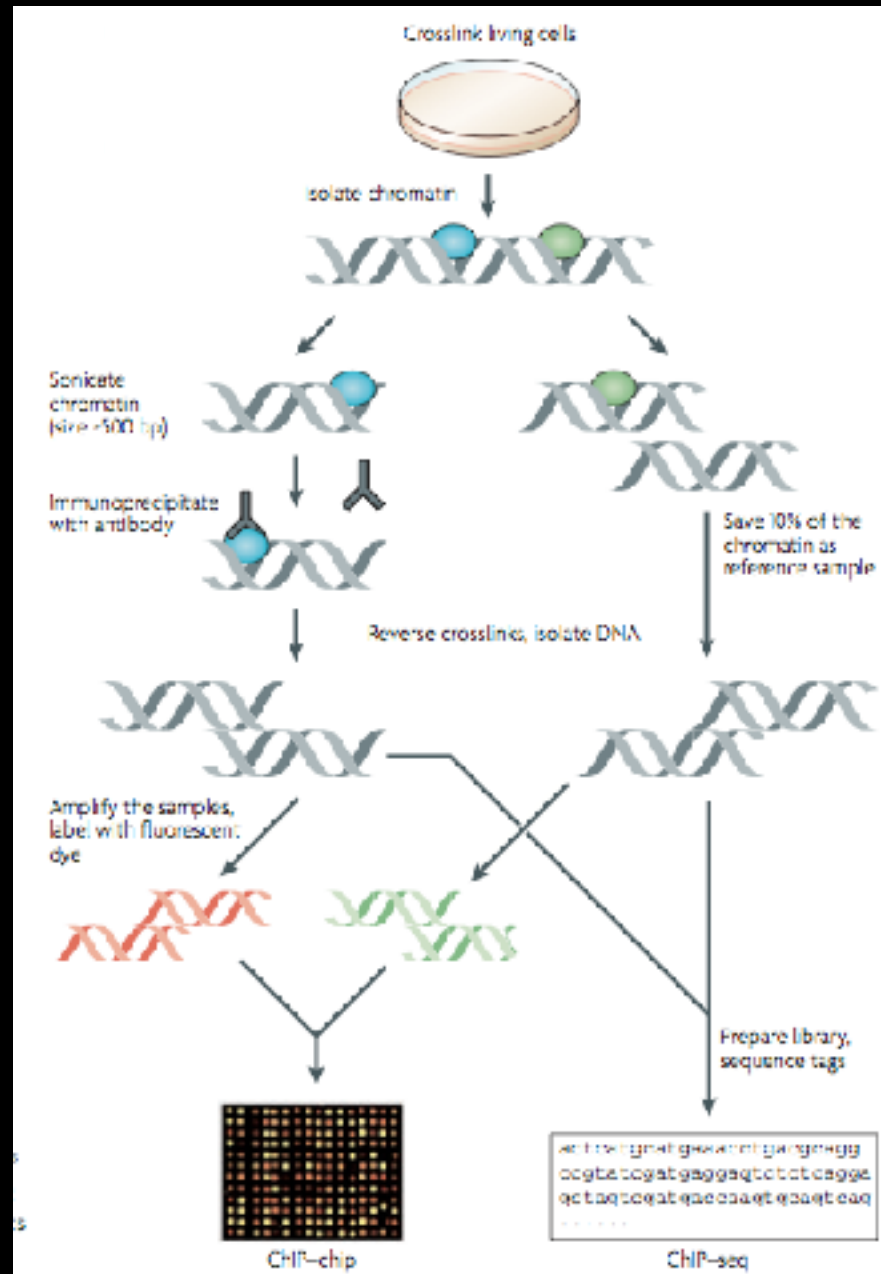
Histone	Molecular weight	Number of amino acid residues	Content of basic amino acids (% of total)	
			Lys	Arg
H1*	21,130	223	29.5	1.3
H2A*	13,960	129	10.9	9.3
H2B*	13,774	125	16.0	6.4
H3	15,273	135	9.6	13.3
H4	11,236	102	10.8	13.7

*The sizes of these histones vary somewhat from species to species. The numbers given here are for bovine histones.

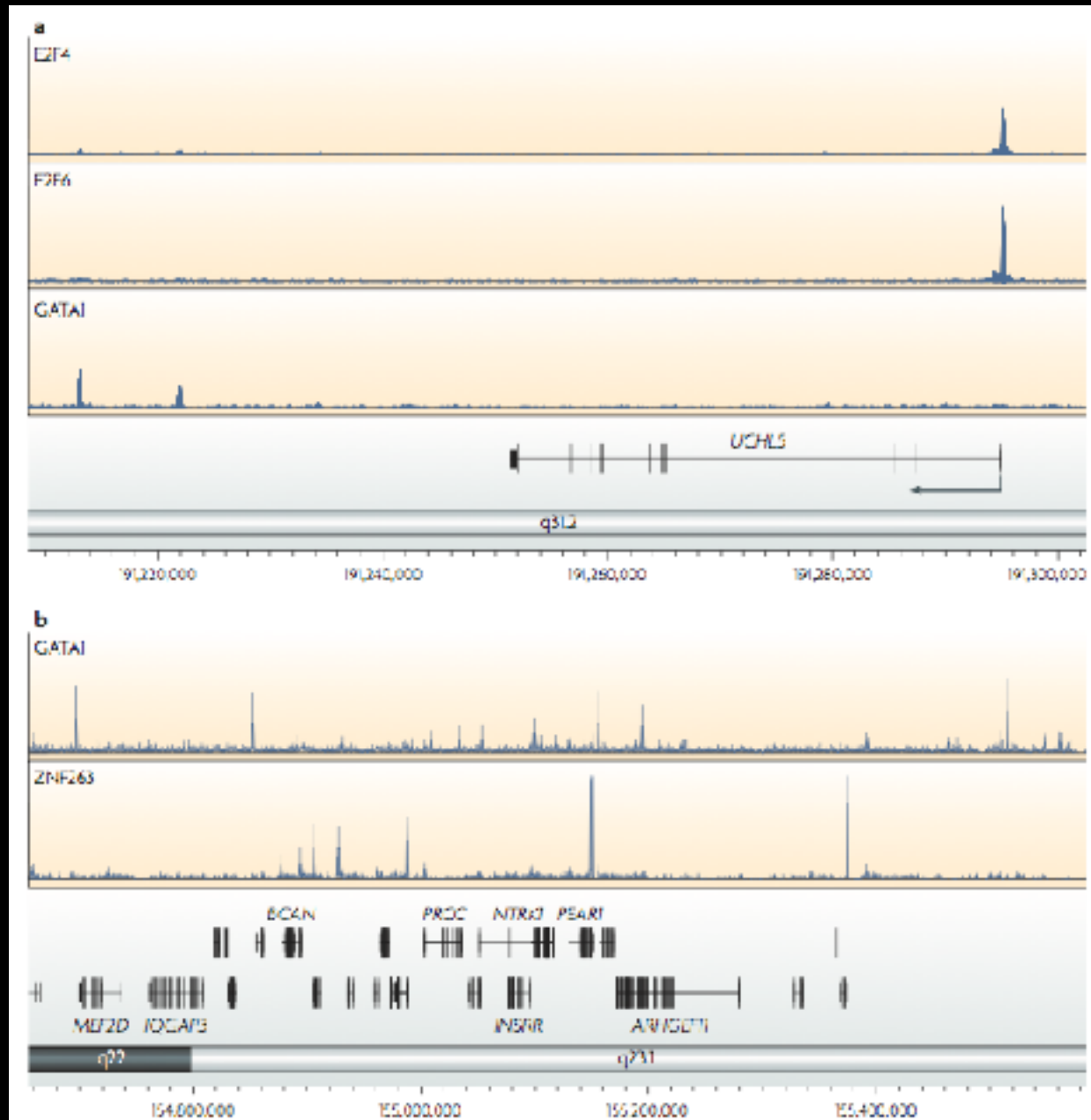
Modificações covalentes de histonas



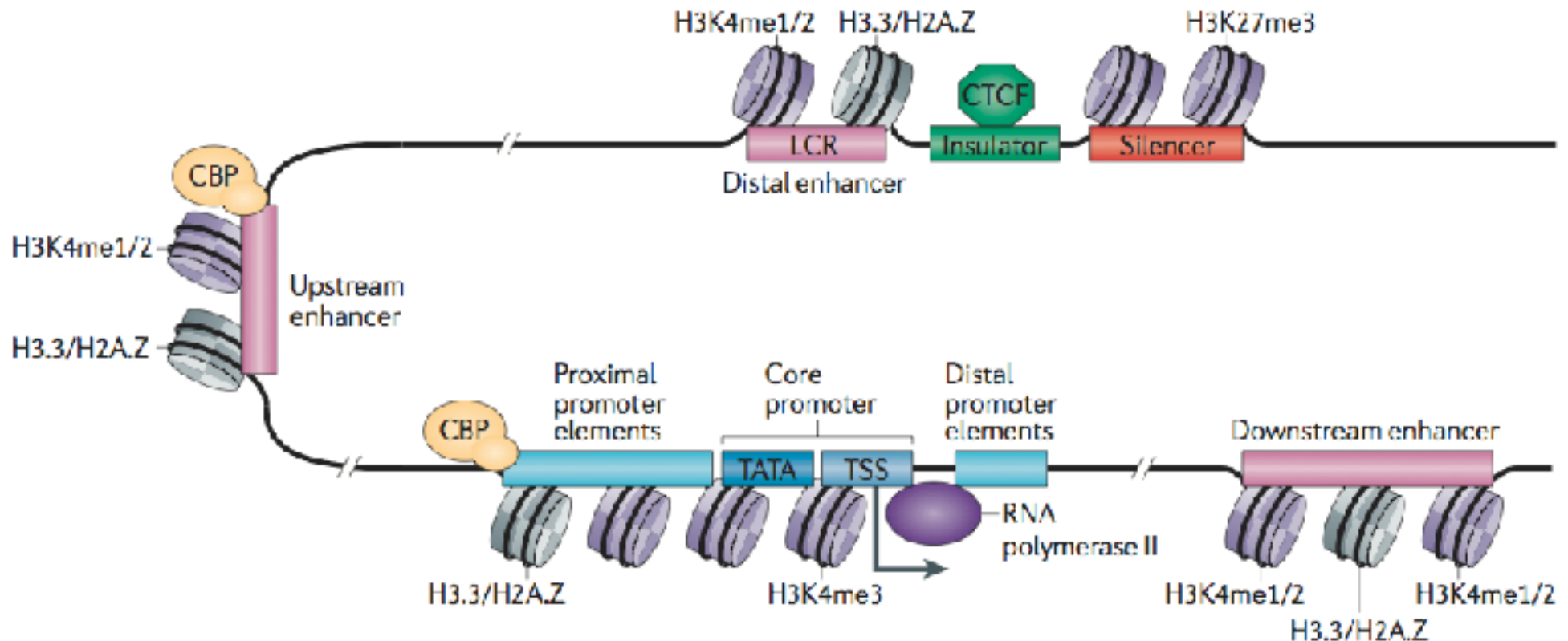
ChIP-chip e ChIP-seq



Mapas de TFs por ChIP-seq

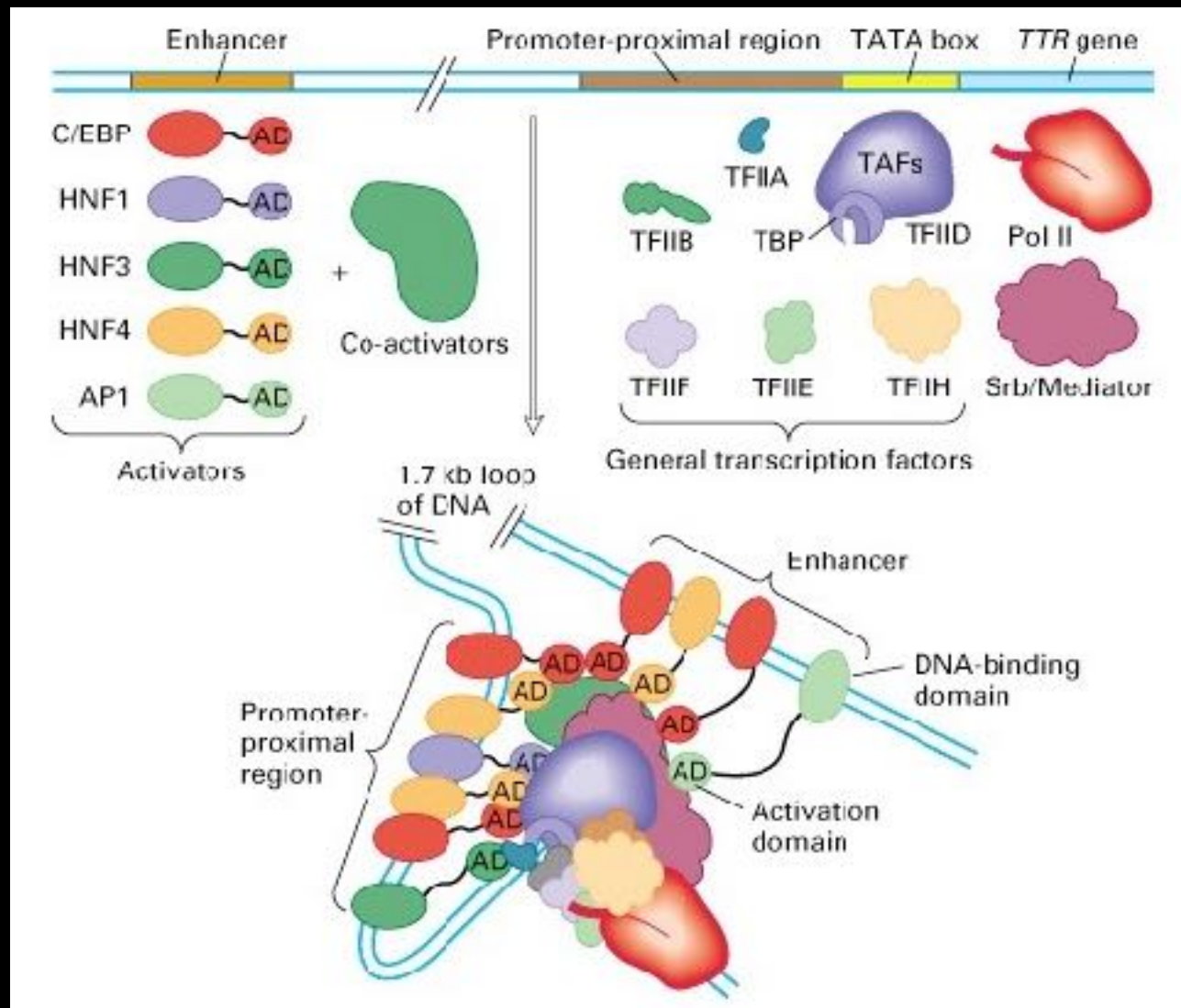


Pol II: elementos reguladores



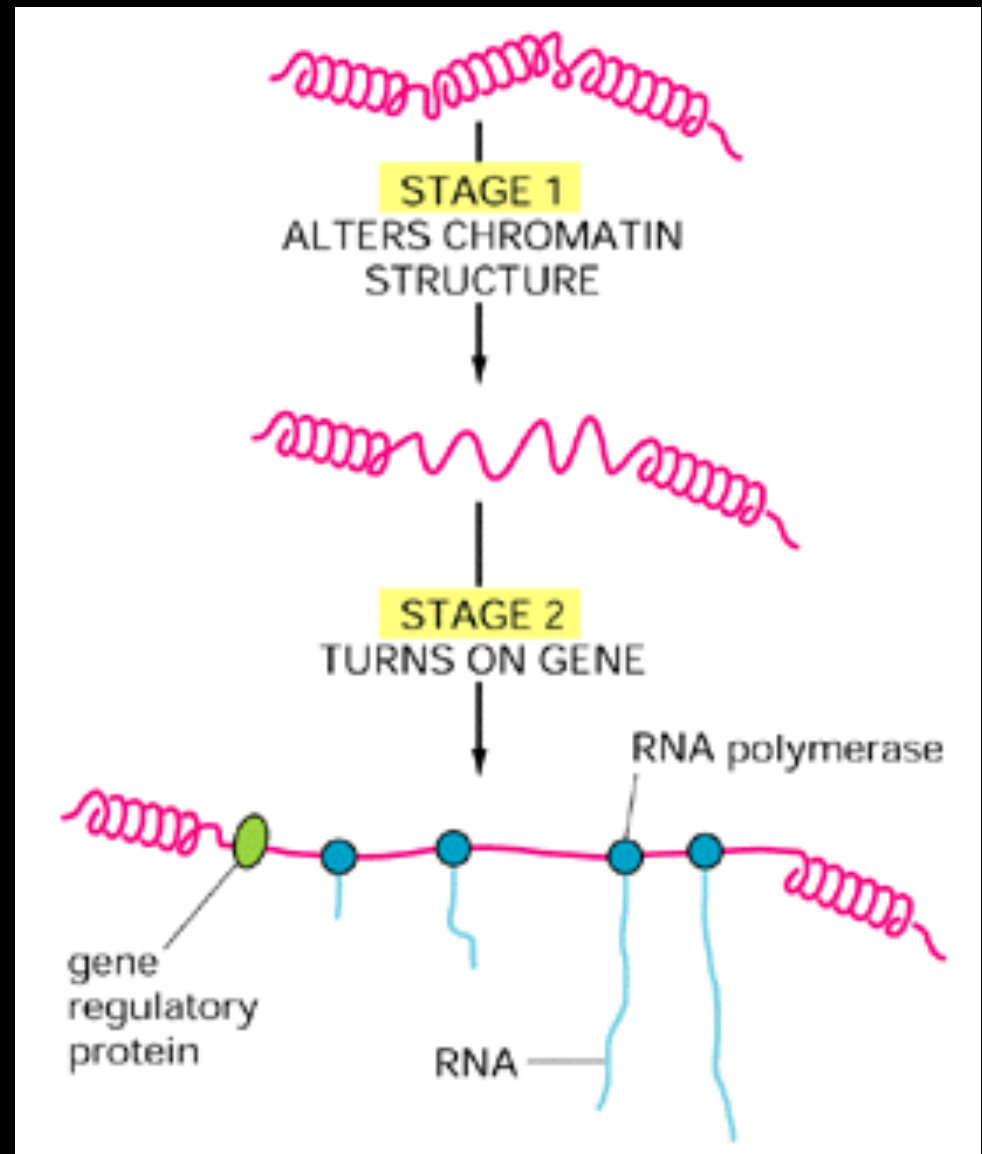
Promotor Pol II
Enhancers, silencers, insulators
Fatores de transcrição
Histonas modificadas, variantes de histona

Regulação transcricional



Ativação transcricional: duas etapas

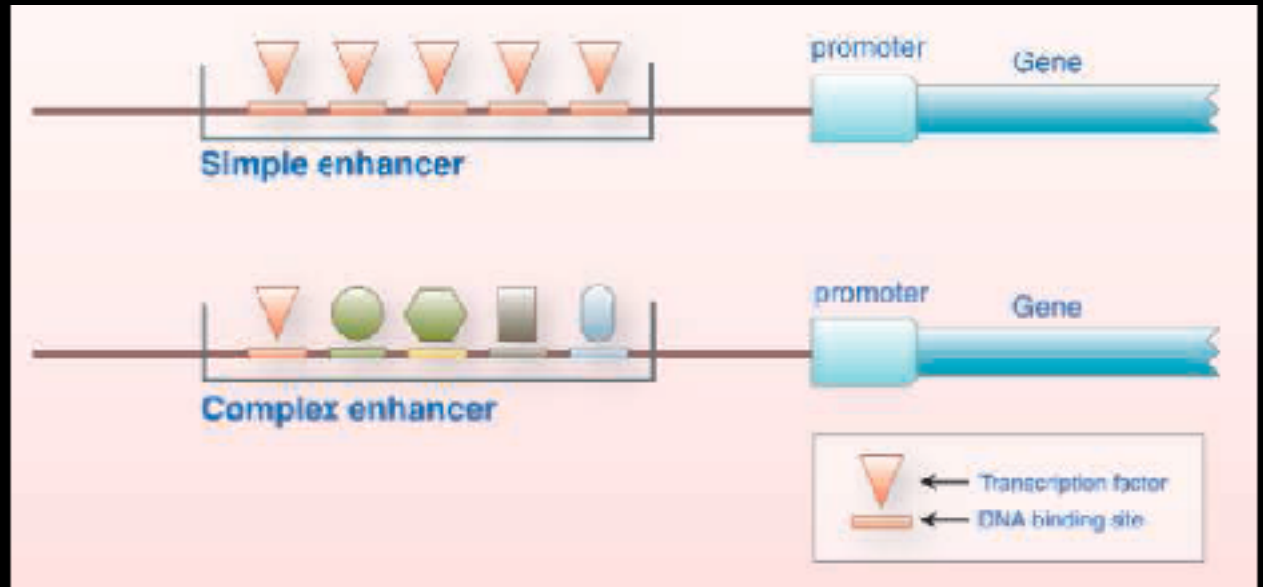
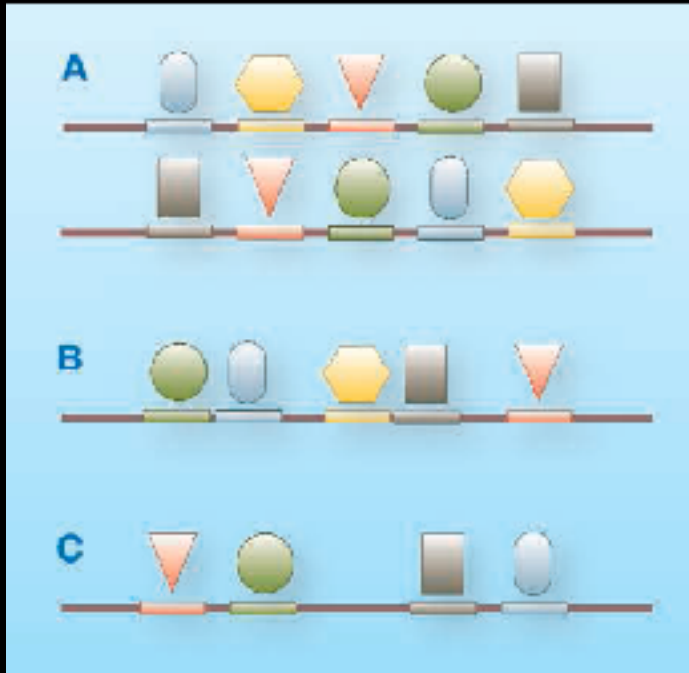
- Etapa 1:
 - Alteração da estrutura da cromatina
- Etapa 2:
 - Montagem do complexo de iniciação
 - Síntese de RNA



Enhancers

- Descritos inicialmente em vírus (1981)
- Ativação da transcrição posição- e orientação-independente
- Distância: até 1 Mb do promotor do gene *Shh* de camundongo
- Geralmente 200-300 pb, assinaturas de cromatina
- Genoma humano pode conter até 10E6 *enhancers*, ou ~10% do sequência total
- Mecanismo de ação: alças de DNA e remodelamento de cromatina
- Participação de ncRNA (eRNA) no funcionamento do *enhancer*

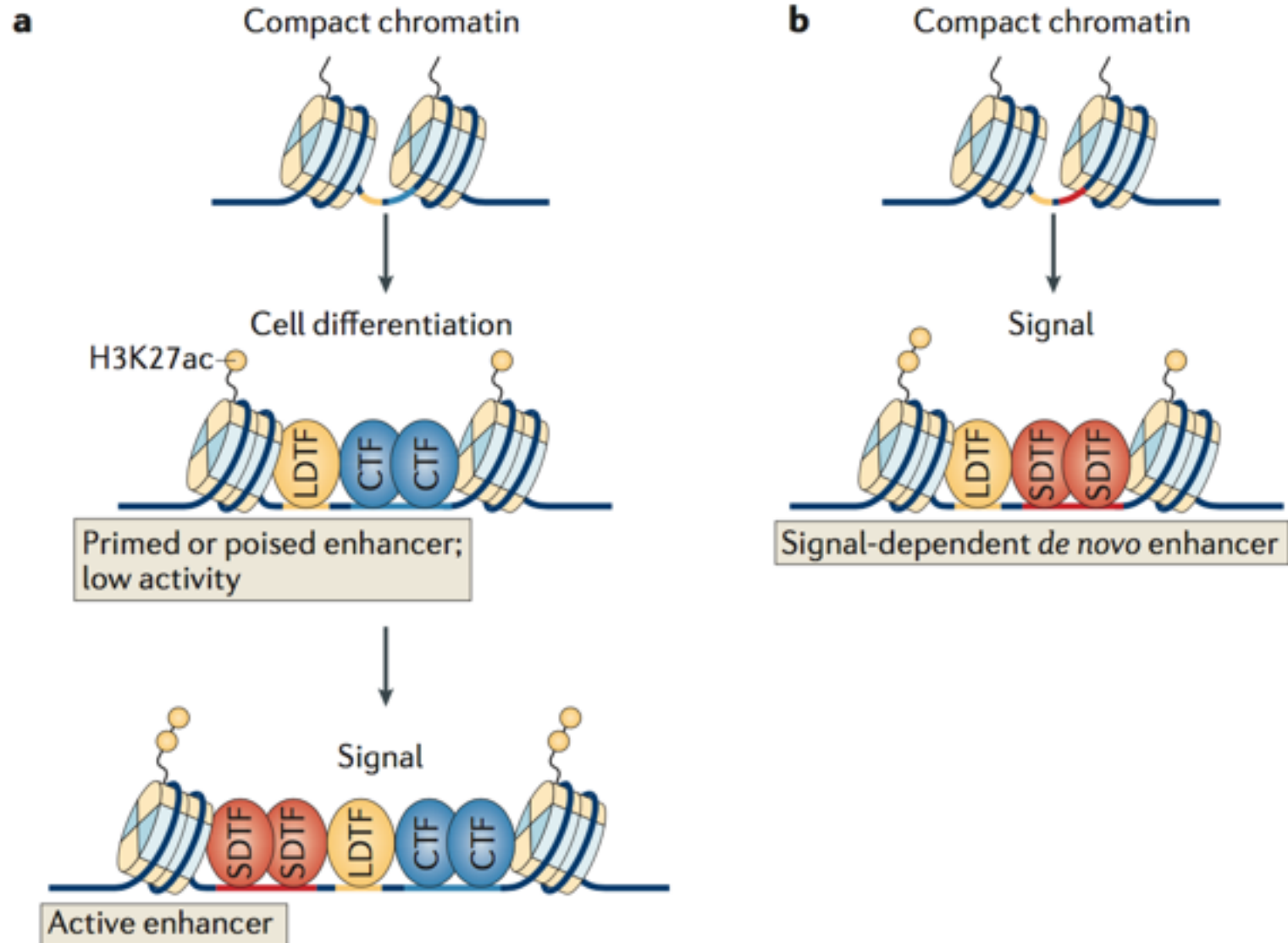
Combinação de reguladores

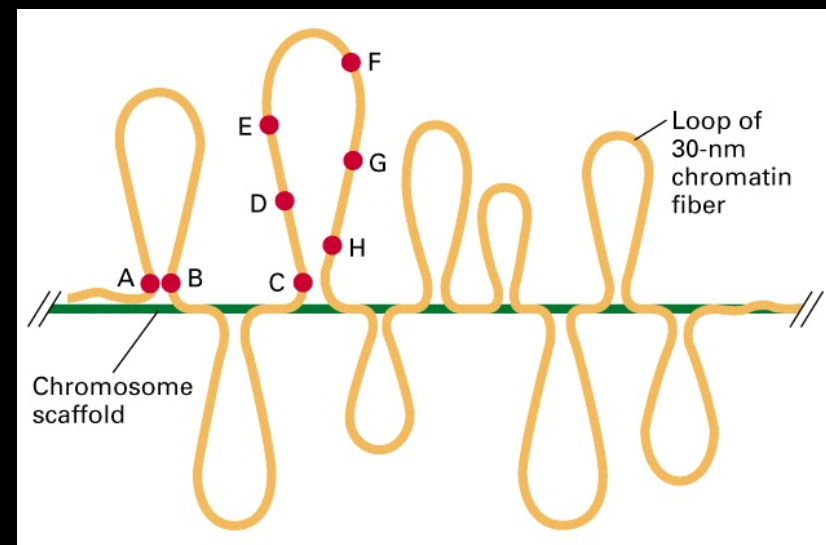
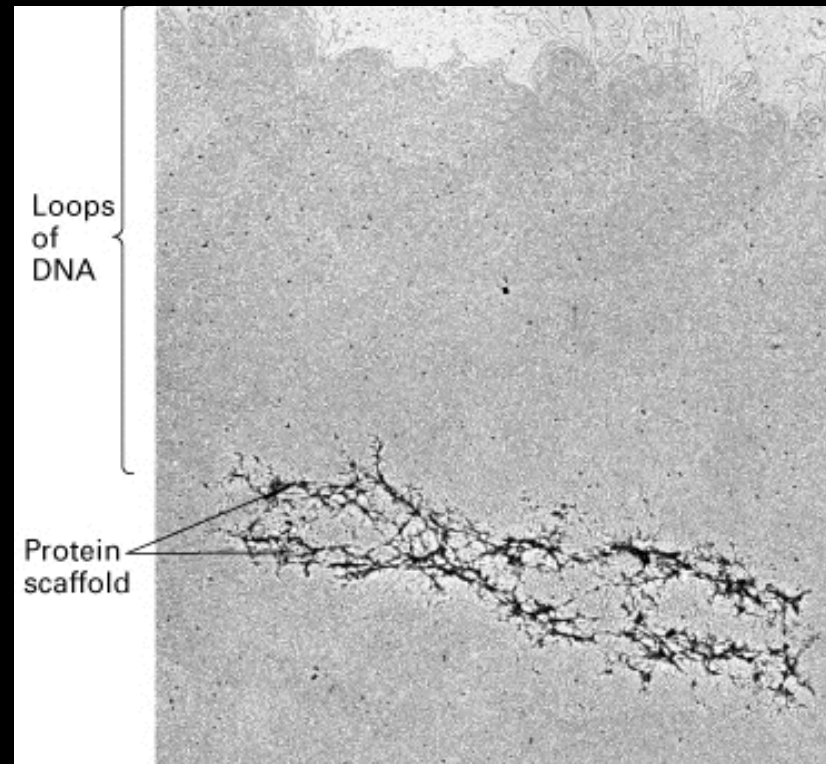
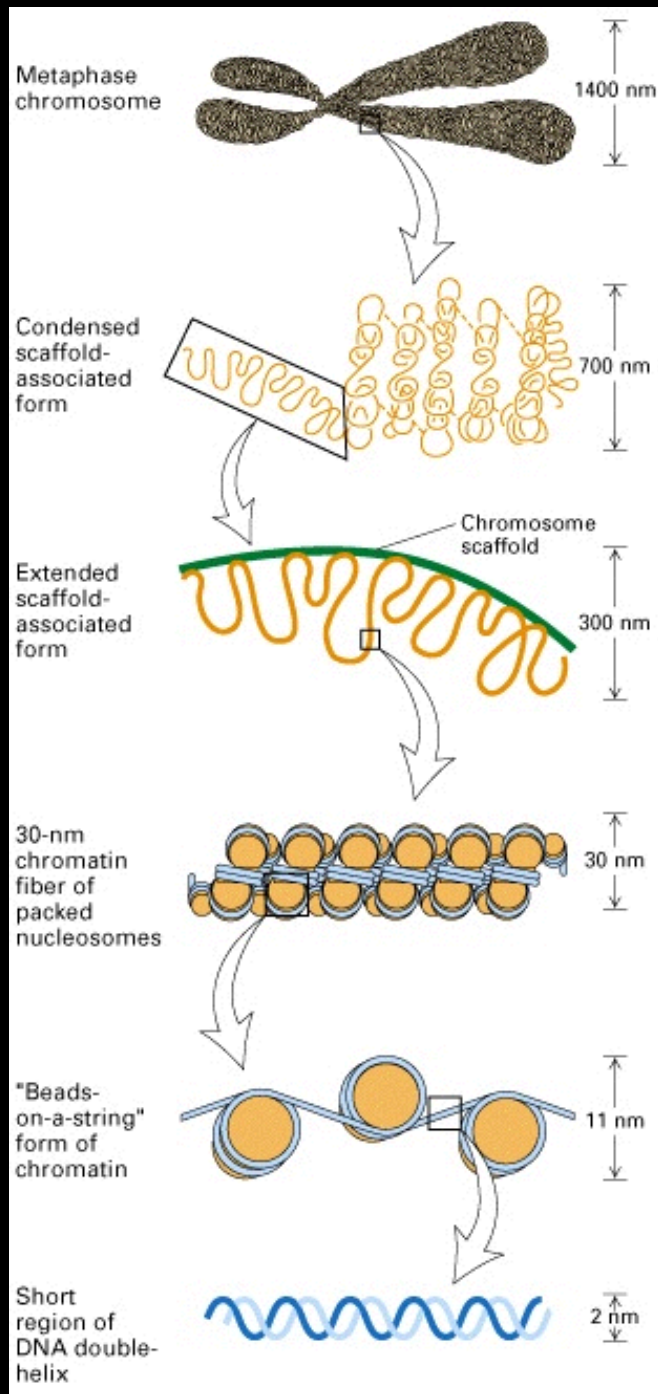


Código dos *enhancers*:

- (a) arranjo dos sítios
- (b) espaçamento dos sítios
- (c) ganho ou perda de sítios

Seleção e ativação de *enhancers*

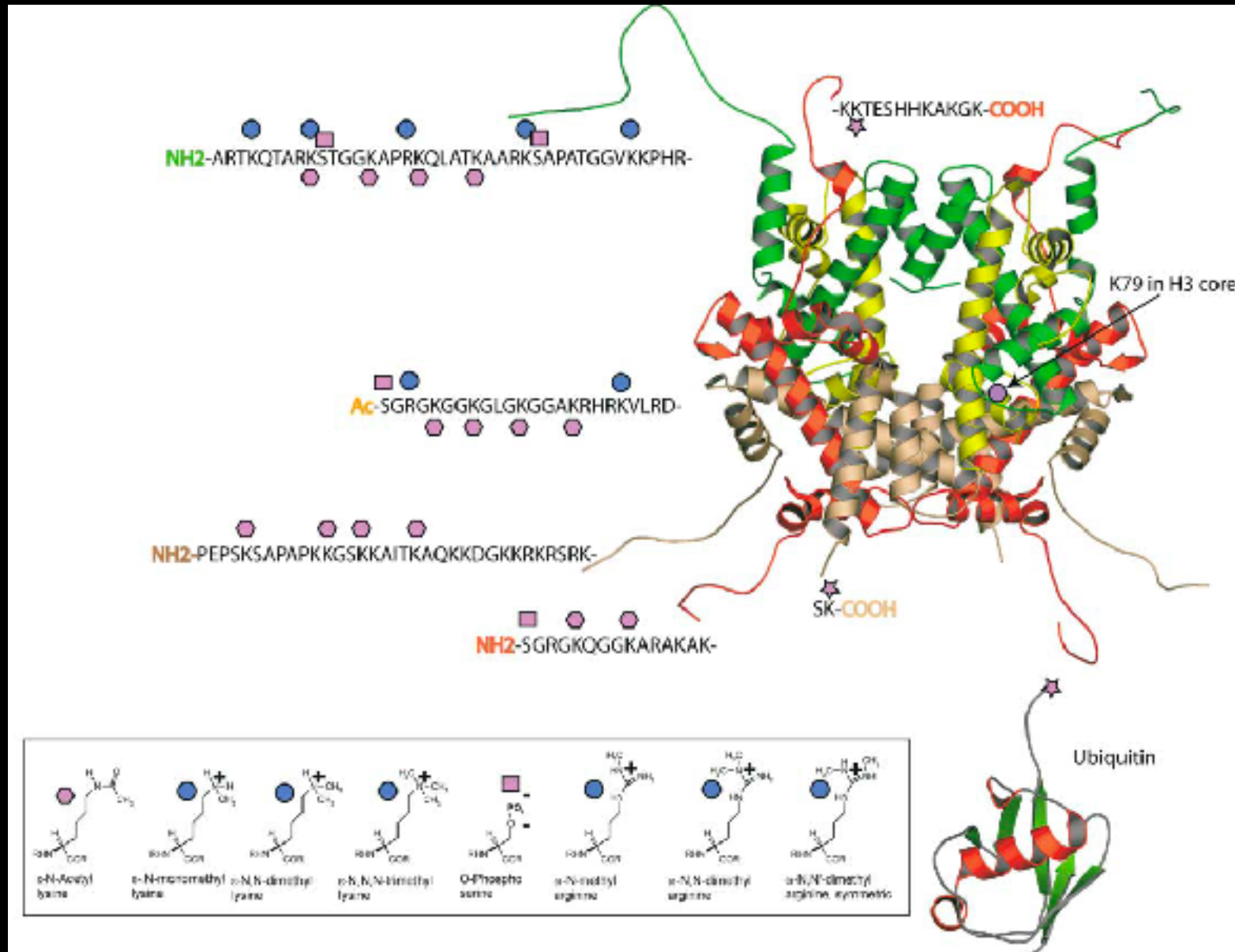




Fatores de transcrição e cromatina

- Fatores de transcrição determinantes de linhagem (LDTFs)
- Fatores de transcrição dependentes de sinal (SDTFs)
- Fatores de transcrição colaboradores (CTFs)
 - Iniciadores (LDTFs)
 - Ligação a nucleossomos regulares
 - Recrutam sistemas de remodelamento
 - Ex.: receptor de glicocorticóides
 - Efetores (SDTFs e CTFs)
 - Ligação à nucleossomos alterados ou à DNA livre de nucleossomos
 - Ex.: NF1, Sp1, Pho4, HSF

Modificações de histonas



Modificações de cromatina

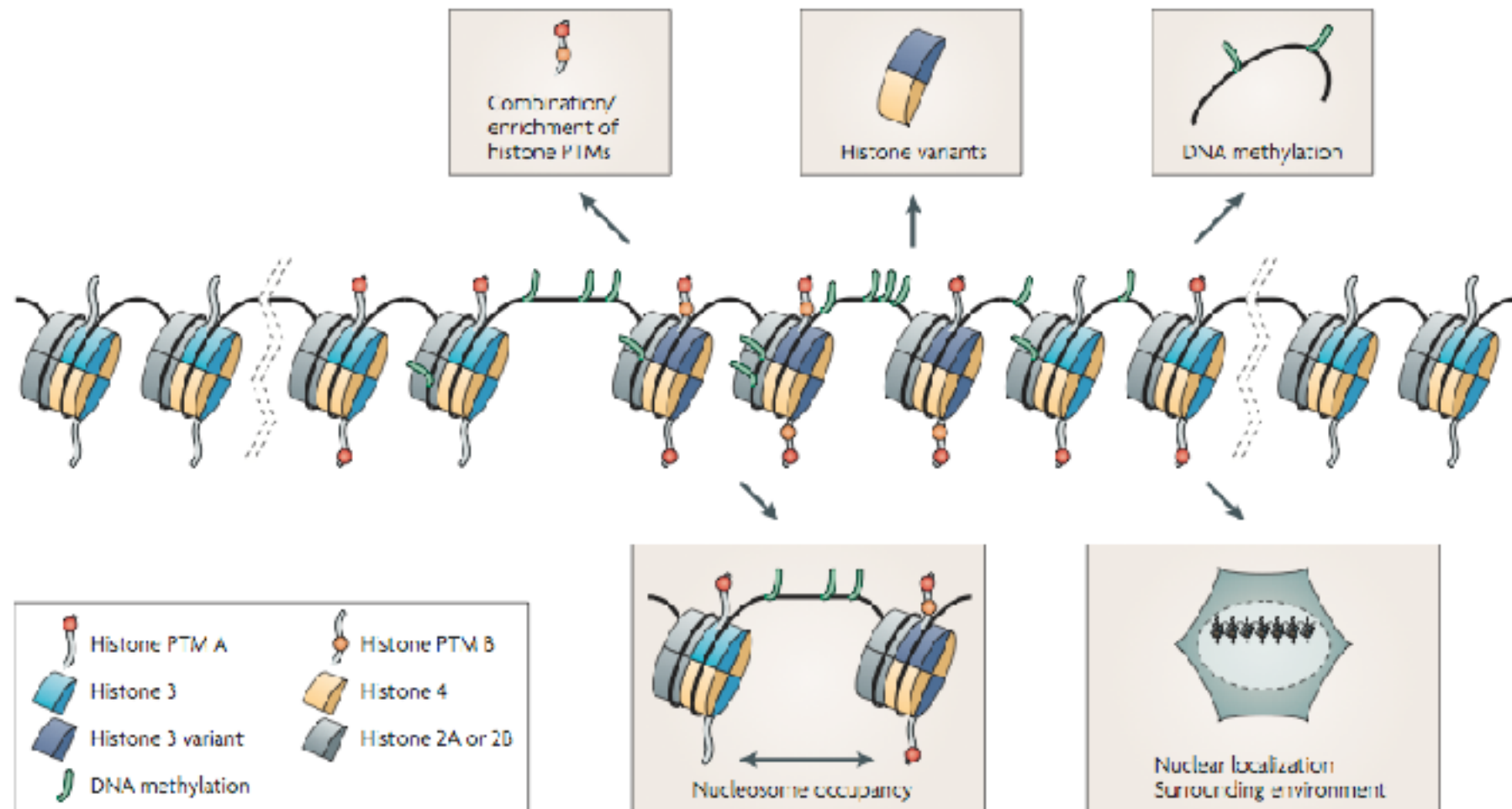
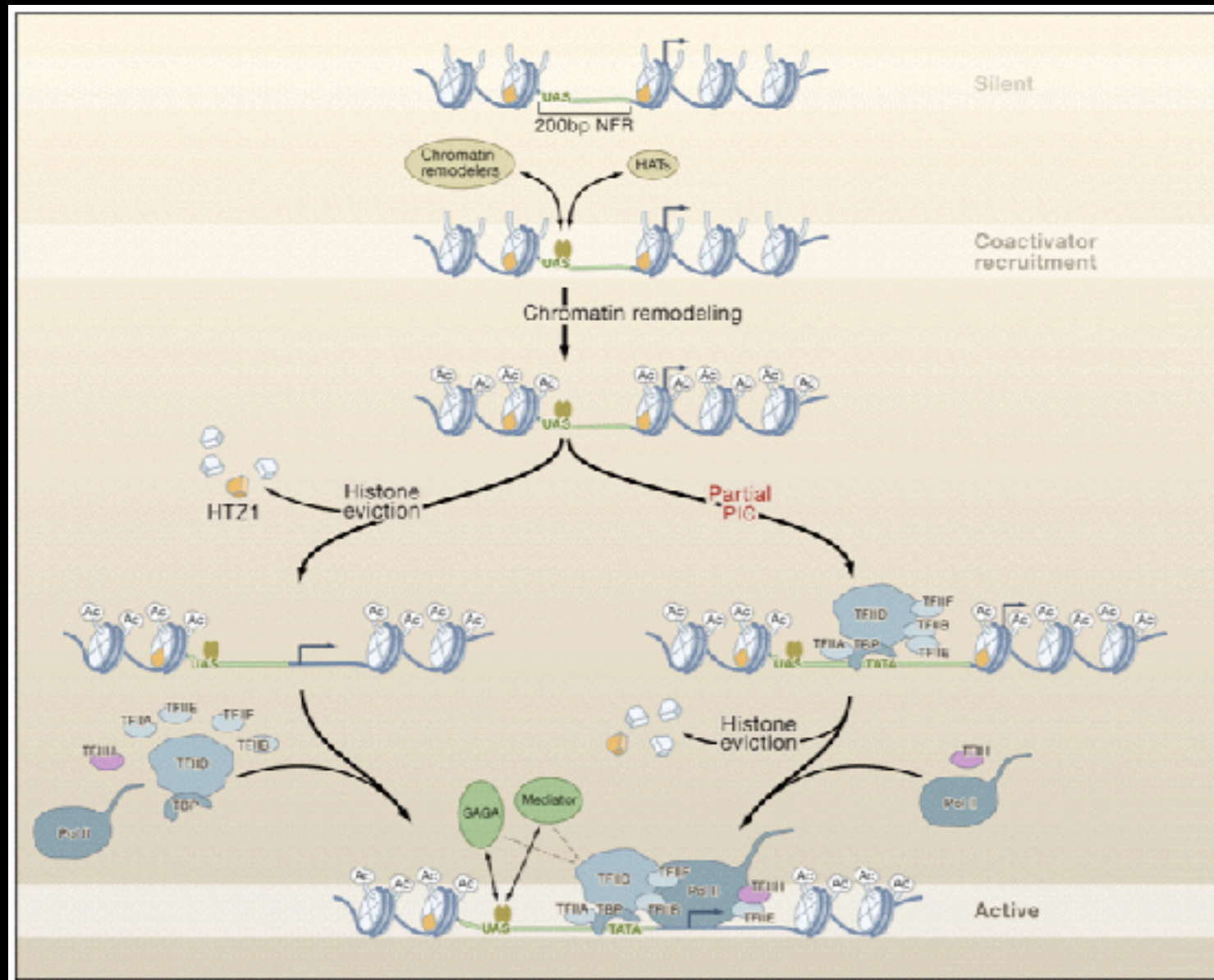


Figure 1 | **Characteristics of a chromatin domain.** Schematic depicting modifications that define different chromatin domains. The range of factors that can contribute to the characteristics of a domain are shown in the shaded boxes. The dashed lines represent the separation between two adjacent domains. PTM, post-translational modification.

Remodelamento de cromatina

- Complexo SWI/SNF
 - Dependente de ATP; aproximadamente 2 MDa
 - Outros: RSC, NURF, CHRAC, ACF
- Histona acetiltransferases (HAT)
 - Acetilação de lisinas de extr. N-terminais de histonas
- HATs A
 - Localização nuclear
 - Histonas nucleossomais - transcrição
 - Acetilação de H2A, H2B, H3 e H4
- HATs B
 - Localização citoplasmática
 - Histonas livres - replicação
 - Acetilação de H3 e H4
- Histona desacetilases (HD)

Remodelamento de cromatina



Divisão celular assimétrica

