

V CURSO DE VERÃO PESQUISA EM ONCOLOGIA

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

Curso
Teórico - Prático

De 21 de Janeiro a
1 de fevereiro de 2013

Regulação Epigenética

Paulo Thiago e Juliana Couto
Programa de Carcinogênese Molecular

Image courtesy of Oliver Bampton/ welcome images
Projeto Gráfico: Serviço de Edição e Informação Técnica - Científica/INCA

APOIO



REALIZAÇÃO



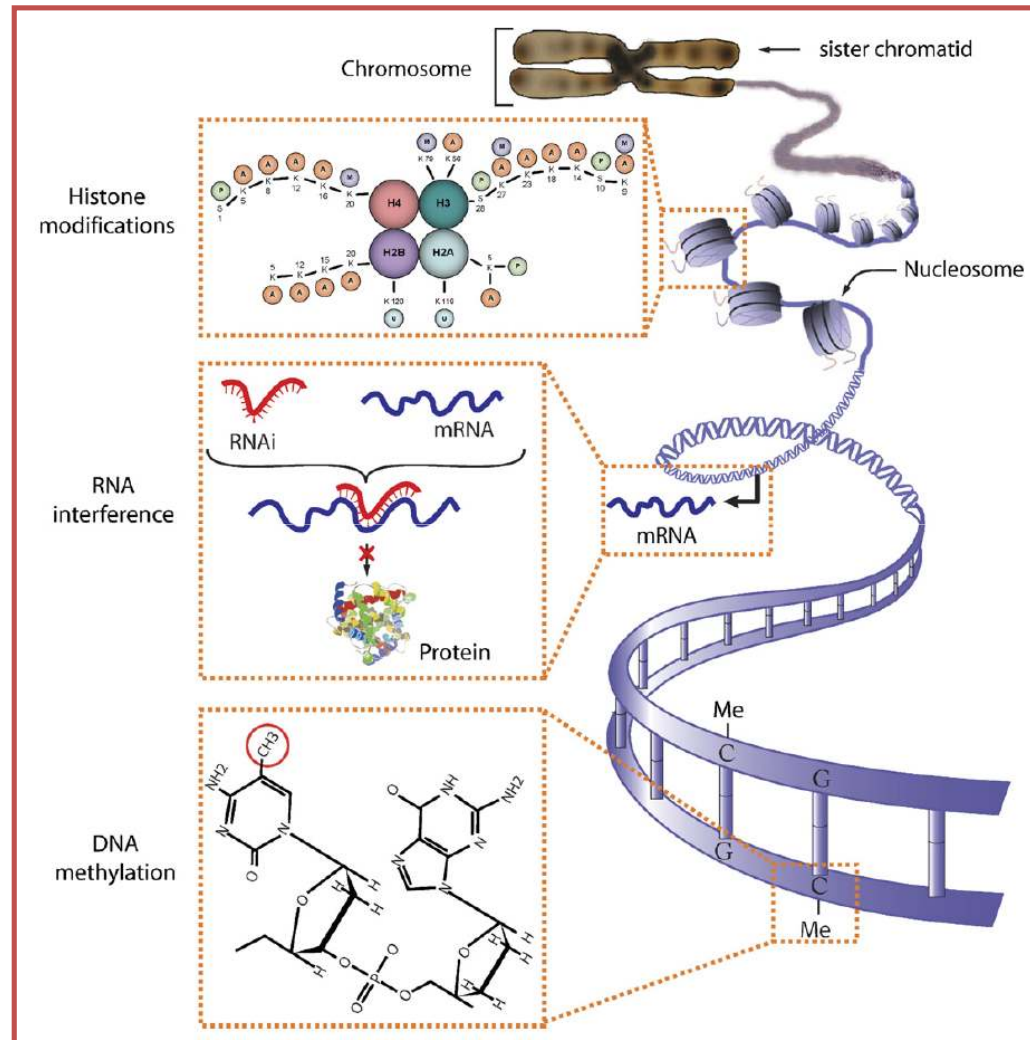
Ministério da
Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO E PAÍS SEM POBREZA

Definição atual:

O termo **epigenética** é usado para descrever os processos moleculares herdáveis que afetam a expressão gênica sem causar mudanças na sequência de bases na molécula de DNA.

Níveis de Regulação



Sawan *et al.*, 2008

APOIO



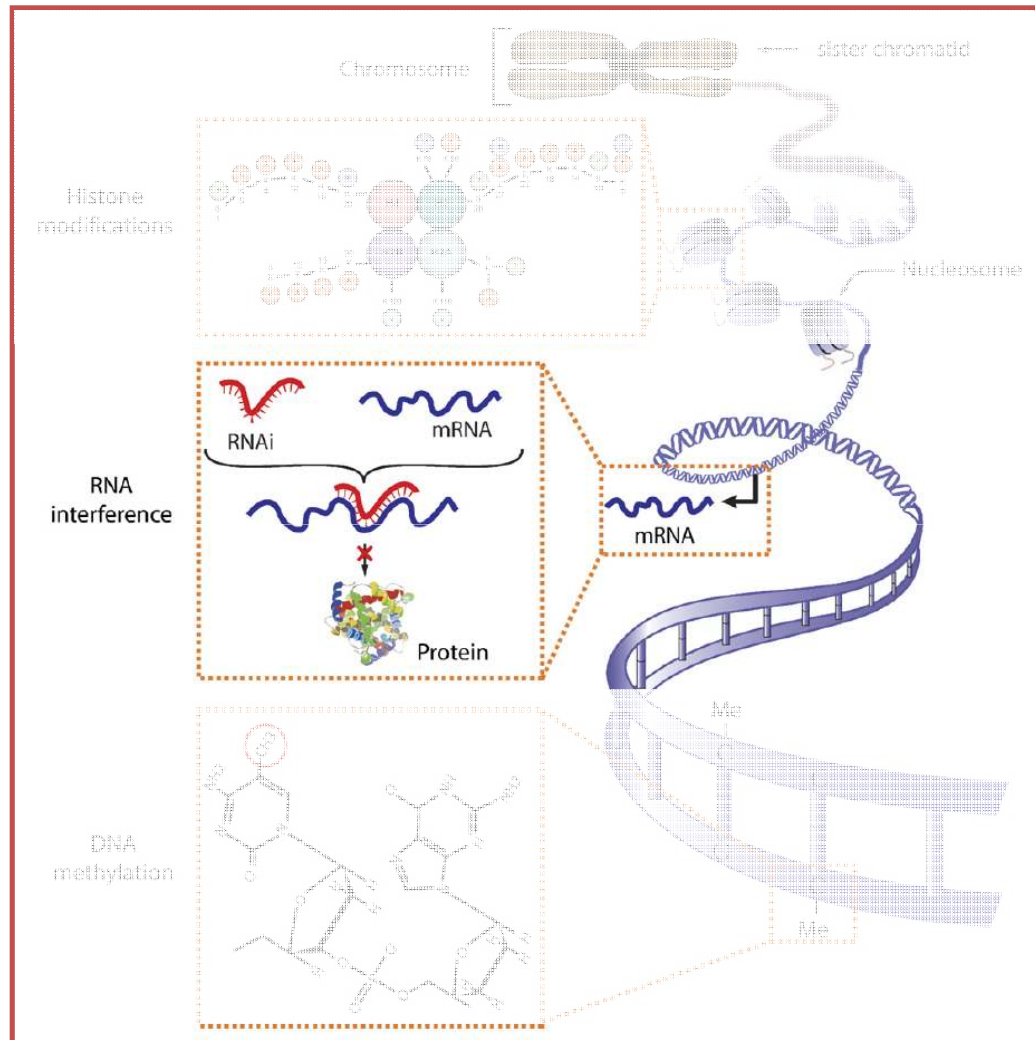
REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



Níveis de Regulação

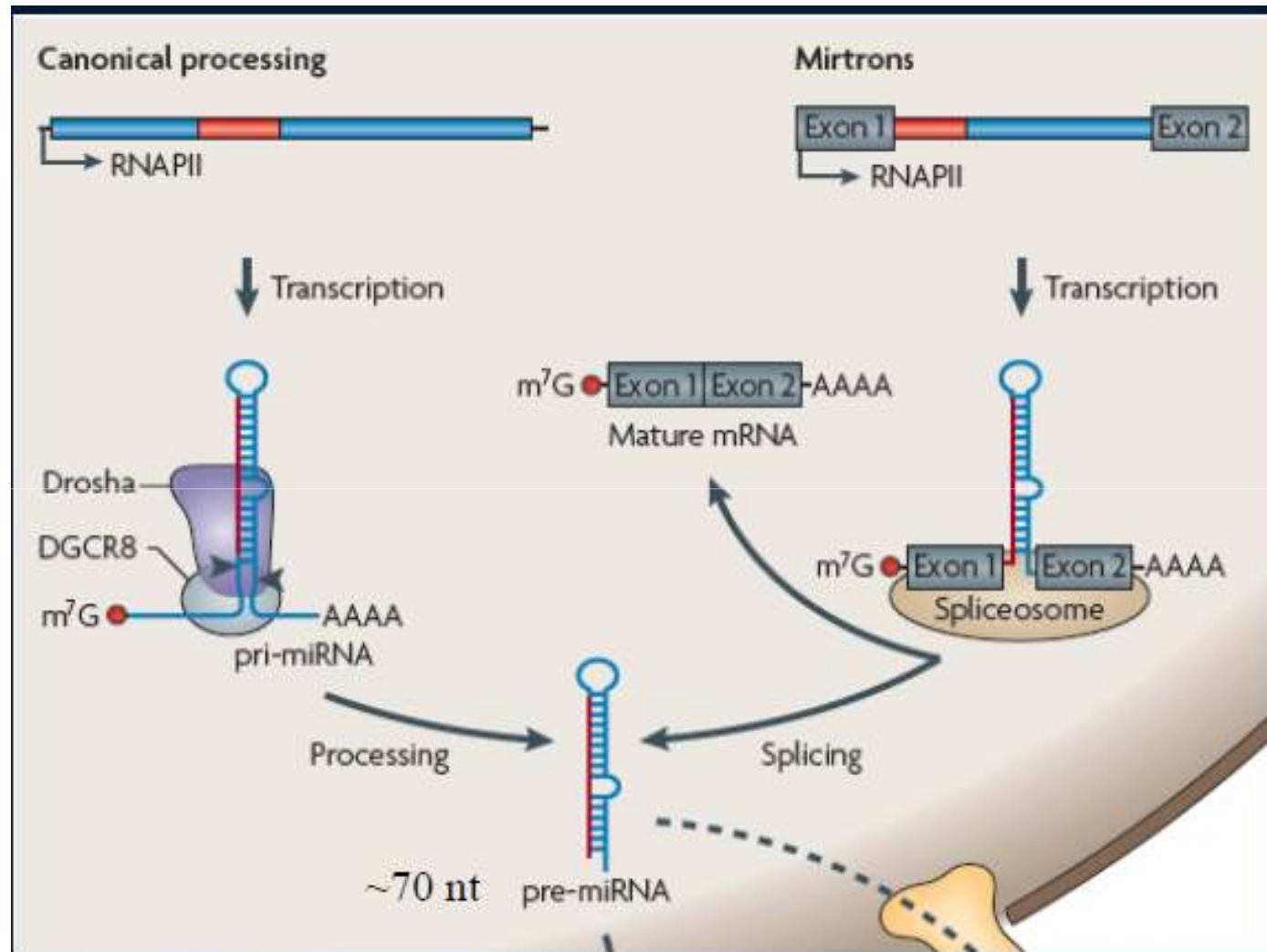


Sawan et al., 2008

O que são miRNAs?

- Os microRNAs são RNAs endógenos de 22 nucleotídeos que desempenham um importante papel de regulação em animais e plantas por terem como alvo os mRNAs.
- Os miRNAs podem levar tanto à clivagem do mRNA quanto à inibição de sua tradução.
- Hoje, os miRNAs representam uma das classes mais abundantes de moléculas regulatórias em organismos multicelulares, sendo responsável pela regulação da atividade de cerca de 50% dos genes que codificam proteínas.

miRNA



Krol *et al.*, 2010

APOIO



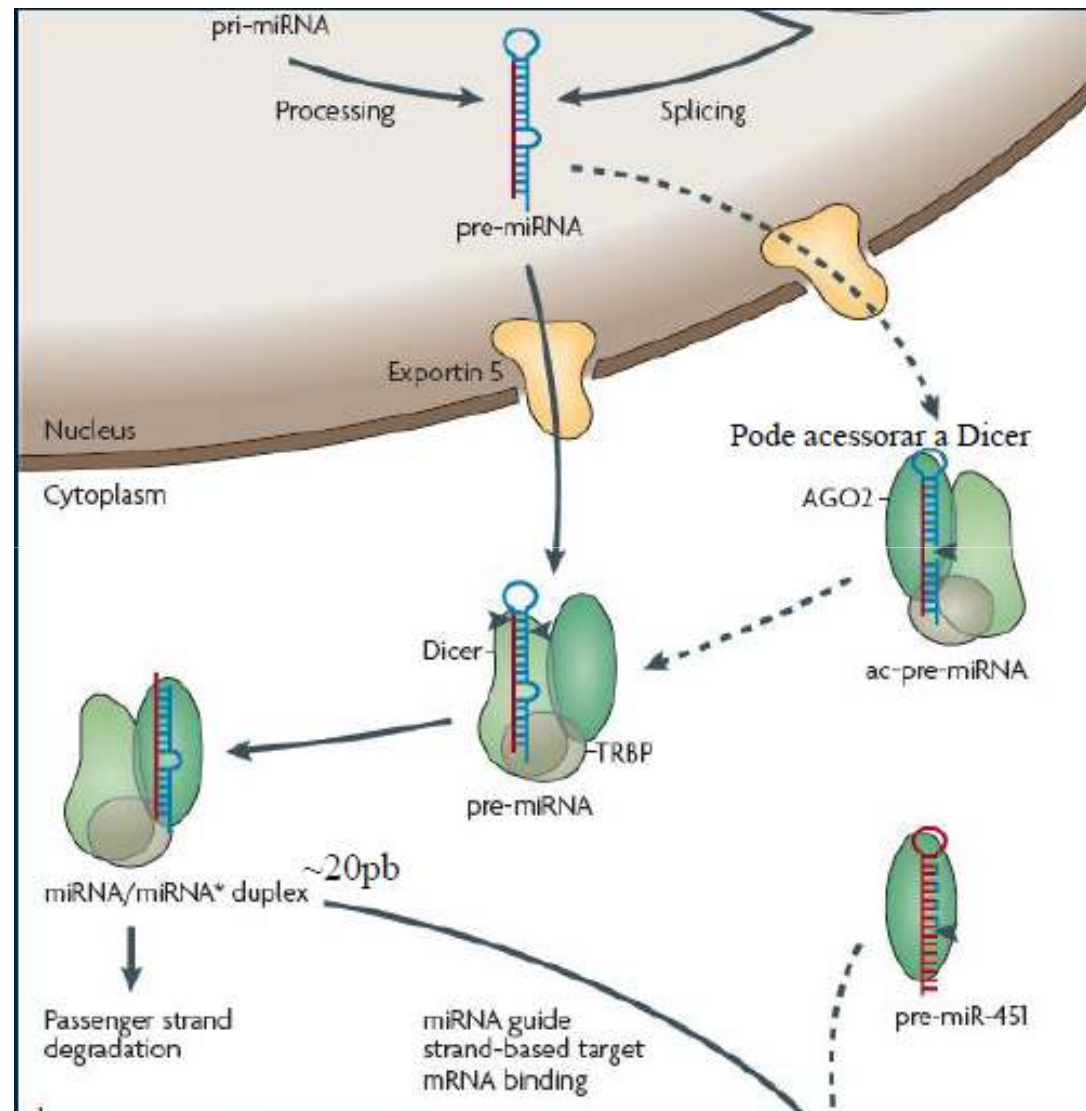
REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



miRNA



Krol *et al.*, 2010

APOIO



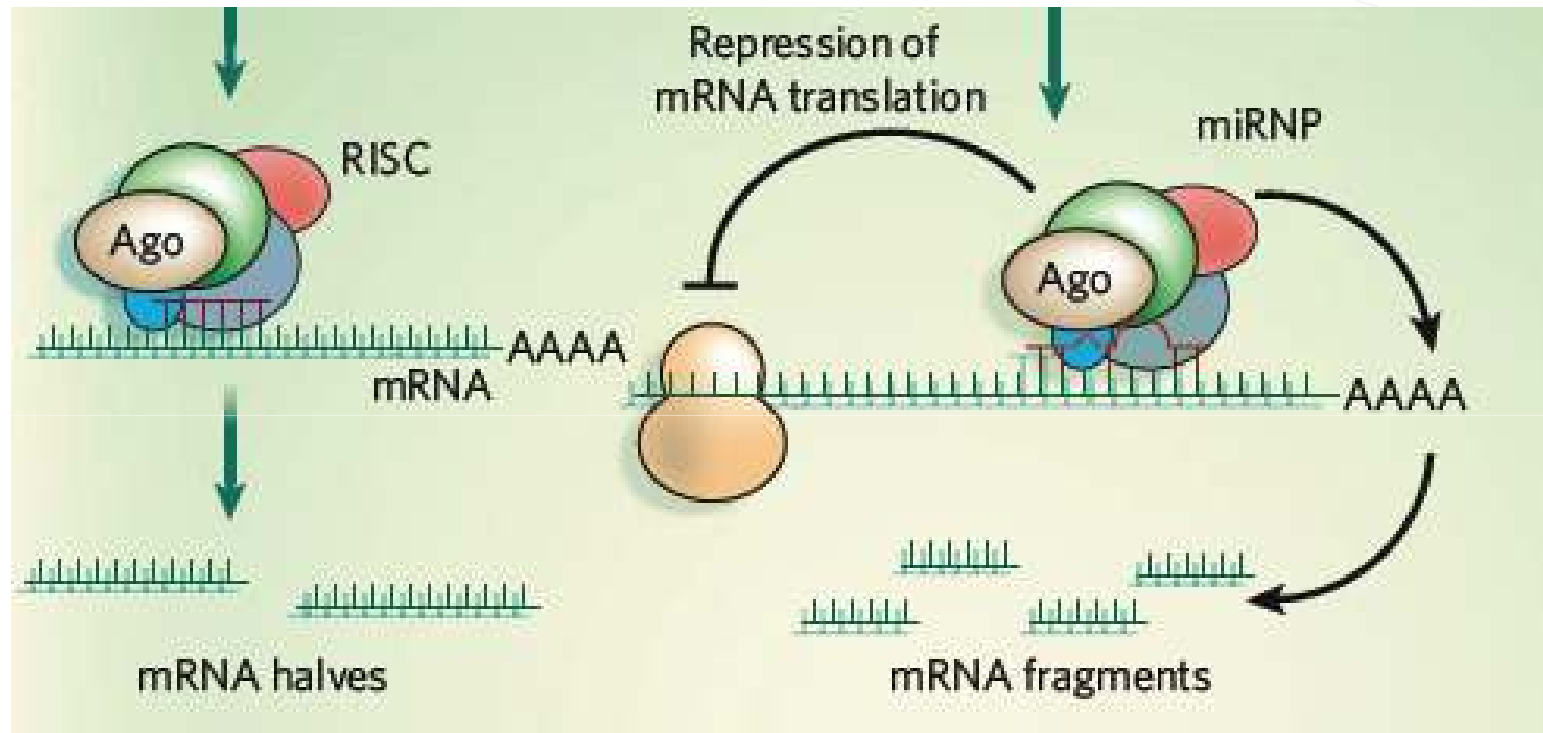
REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



miRNA



Großhans e Filipowicz, 2008

APOIO



REALIZAÇÃO

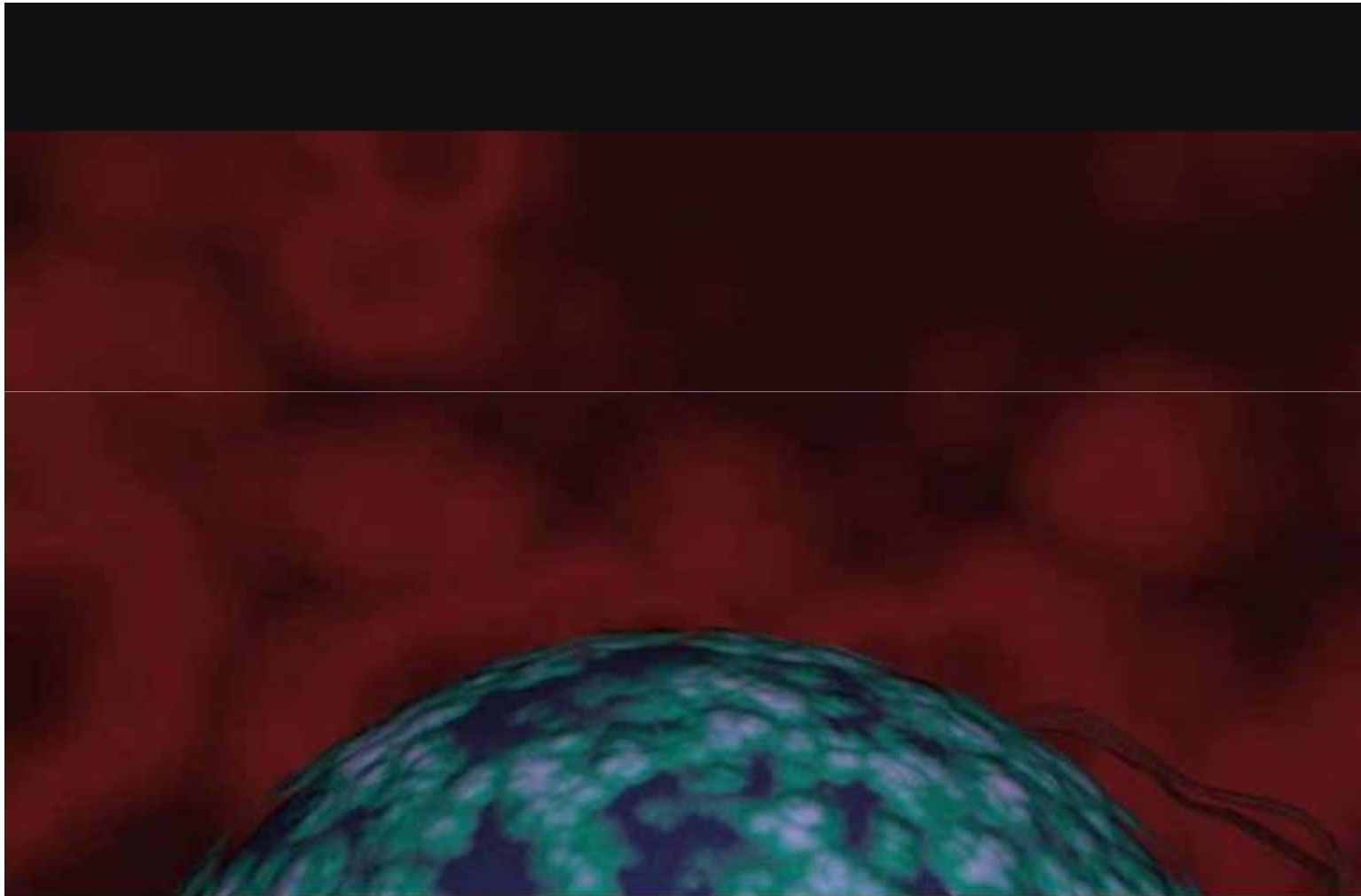


Ministério da Saúde



RNA de Interferência

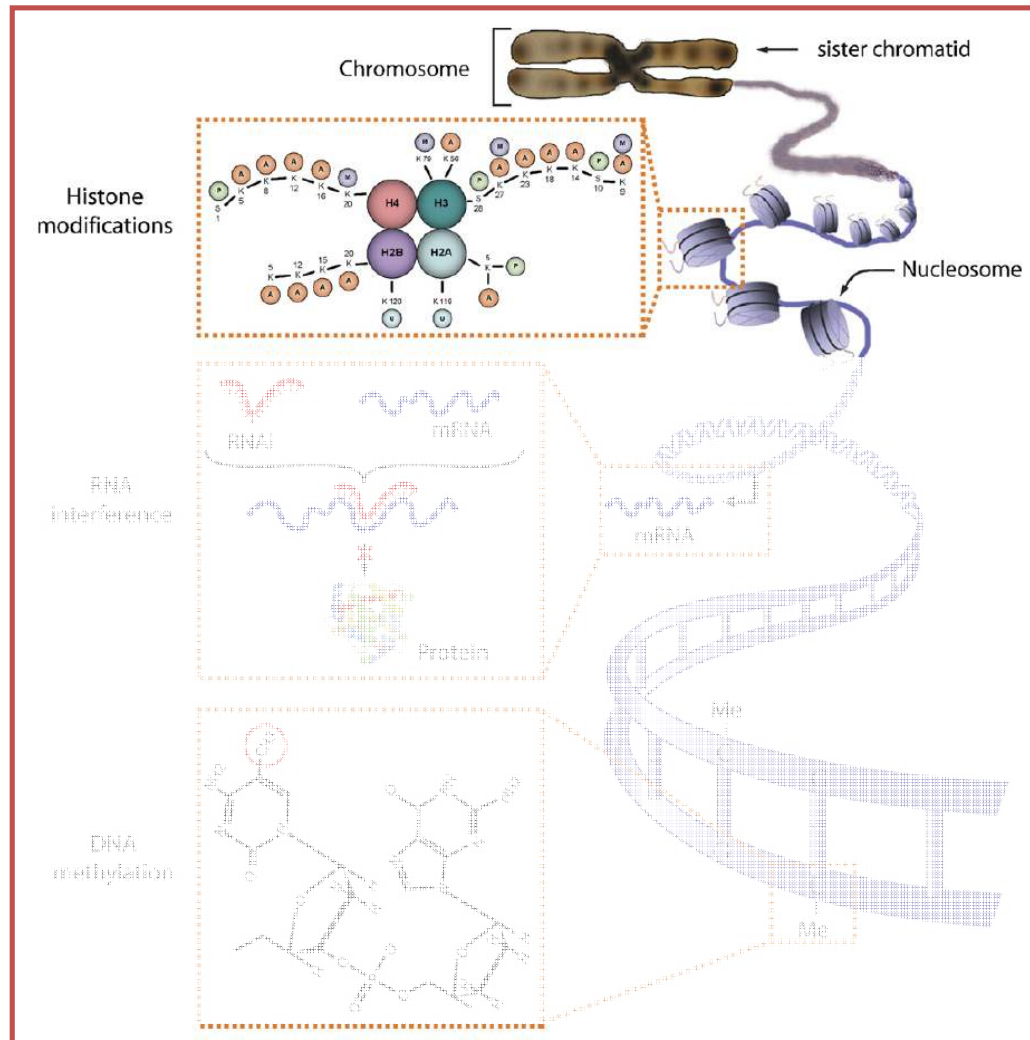
-



APOIO



Níveis de Regulação



Sawan *et al.*, 2008

APOIO



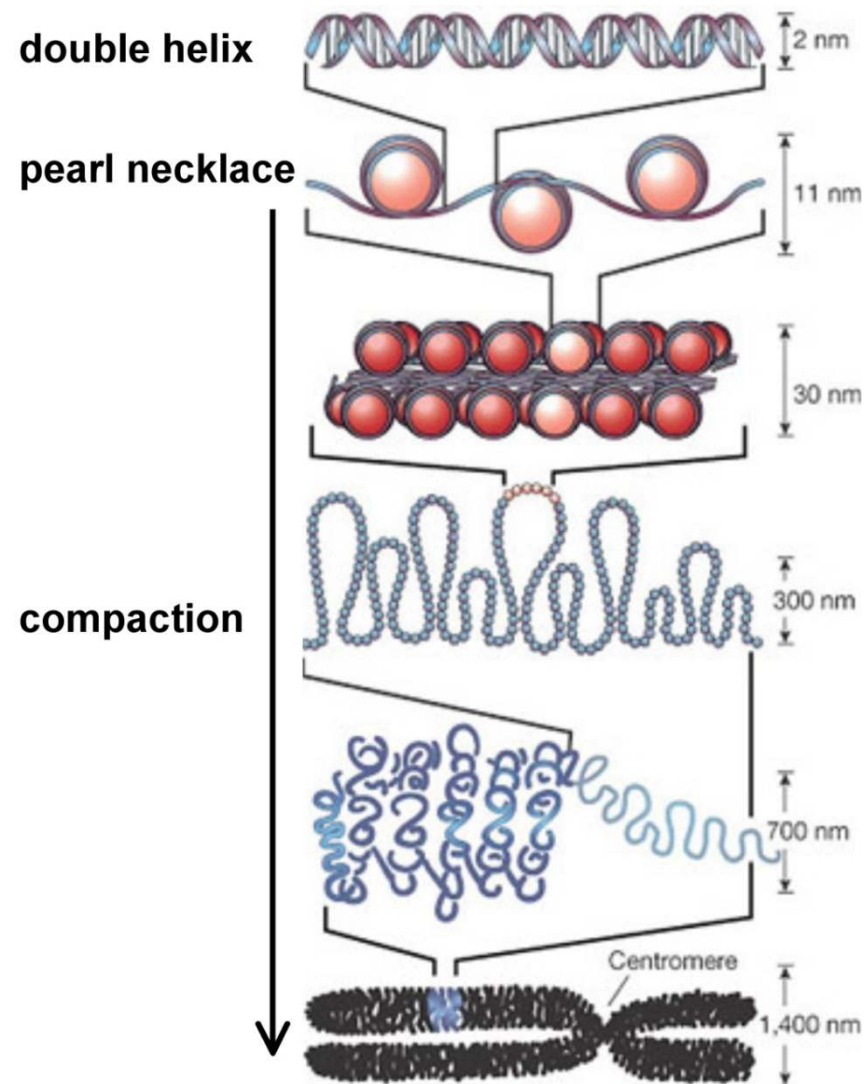
REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



Condensação da Cromatina

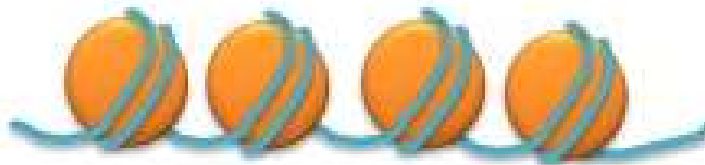


Cromatina e Diferenciação

A



Heterocromatina



Eucromatina

Trollope *et al.*, 2012

APOIO



REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



Unidade de Compactação: Nucleossomo

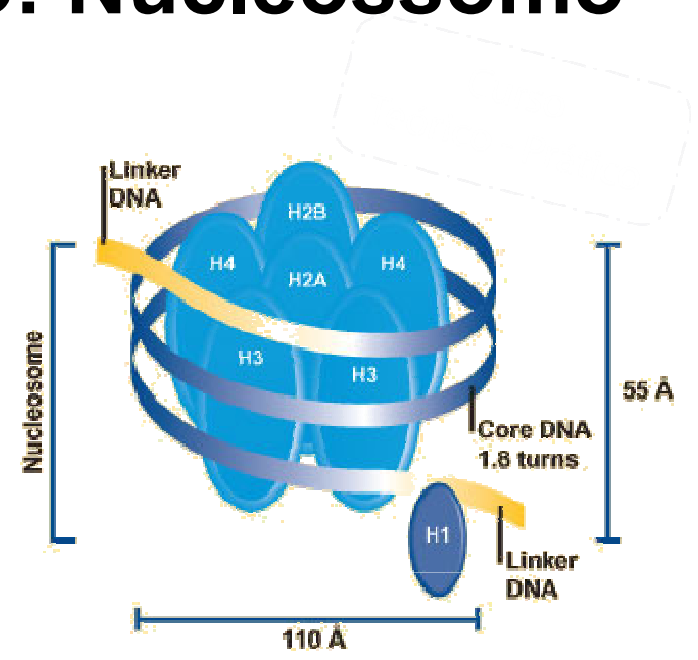
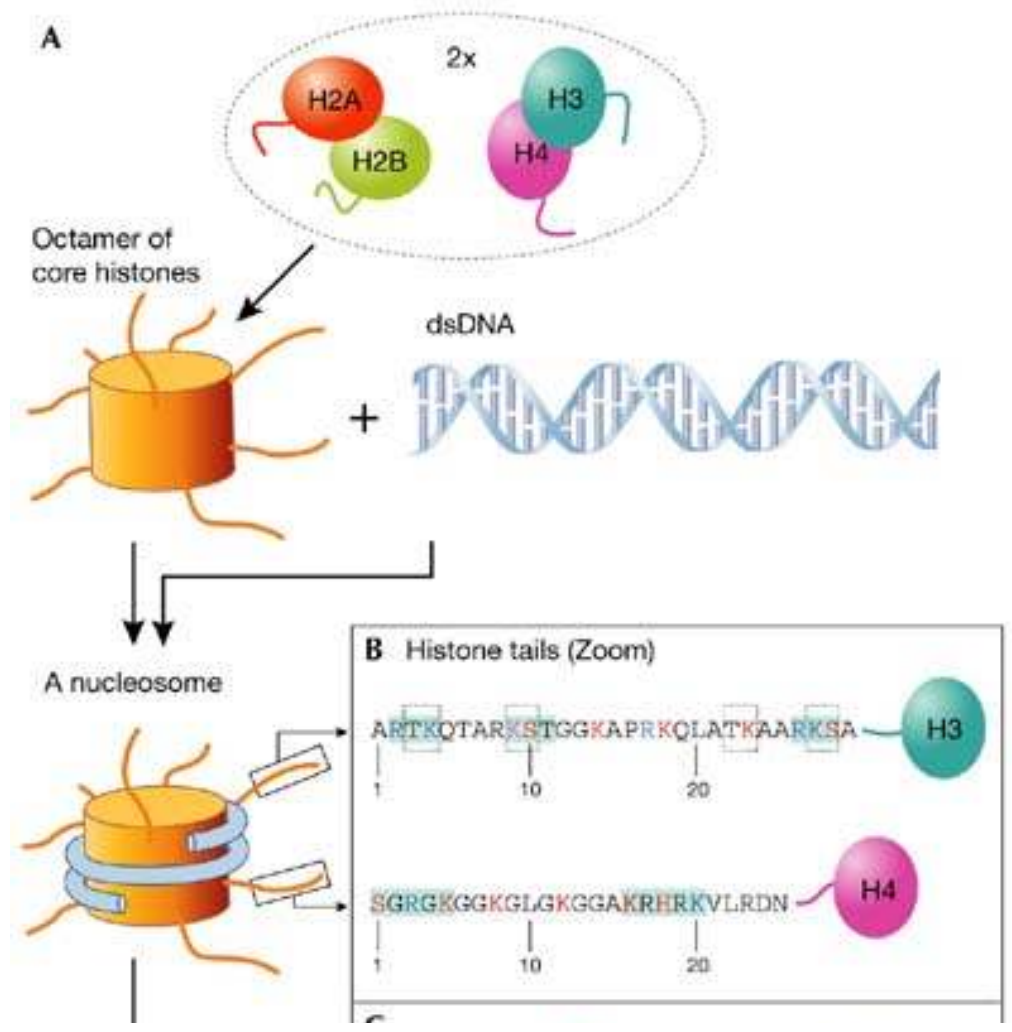
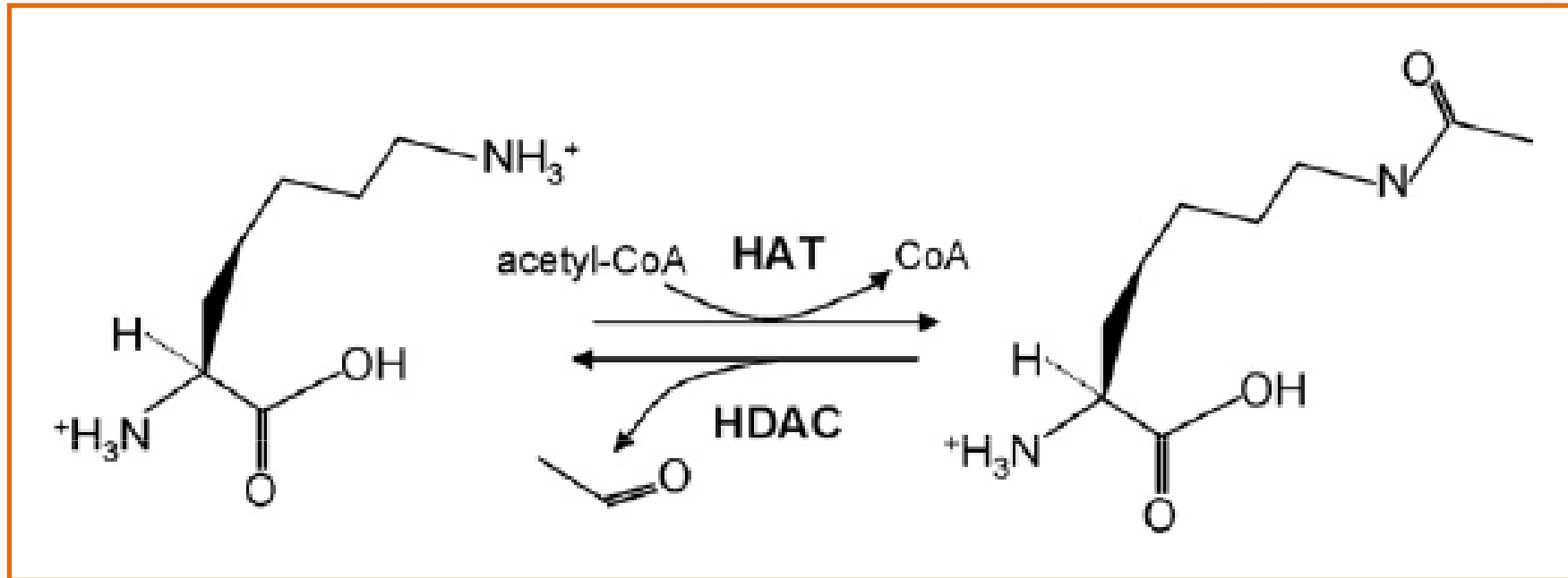


Figure 1. Nucleosomal structure.

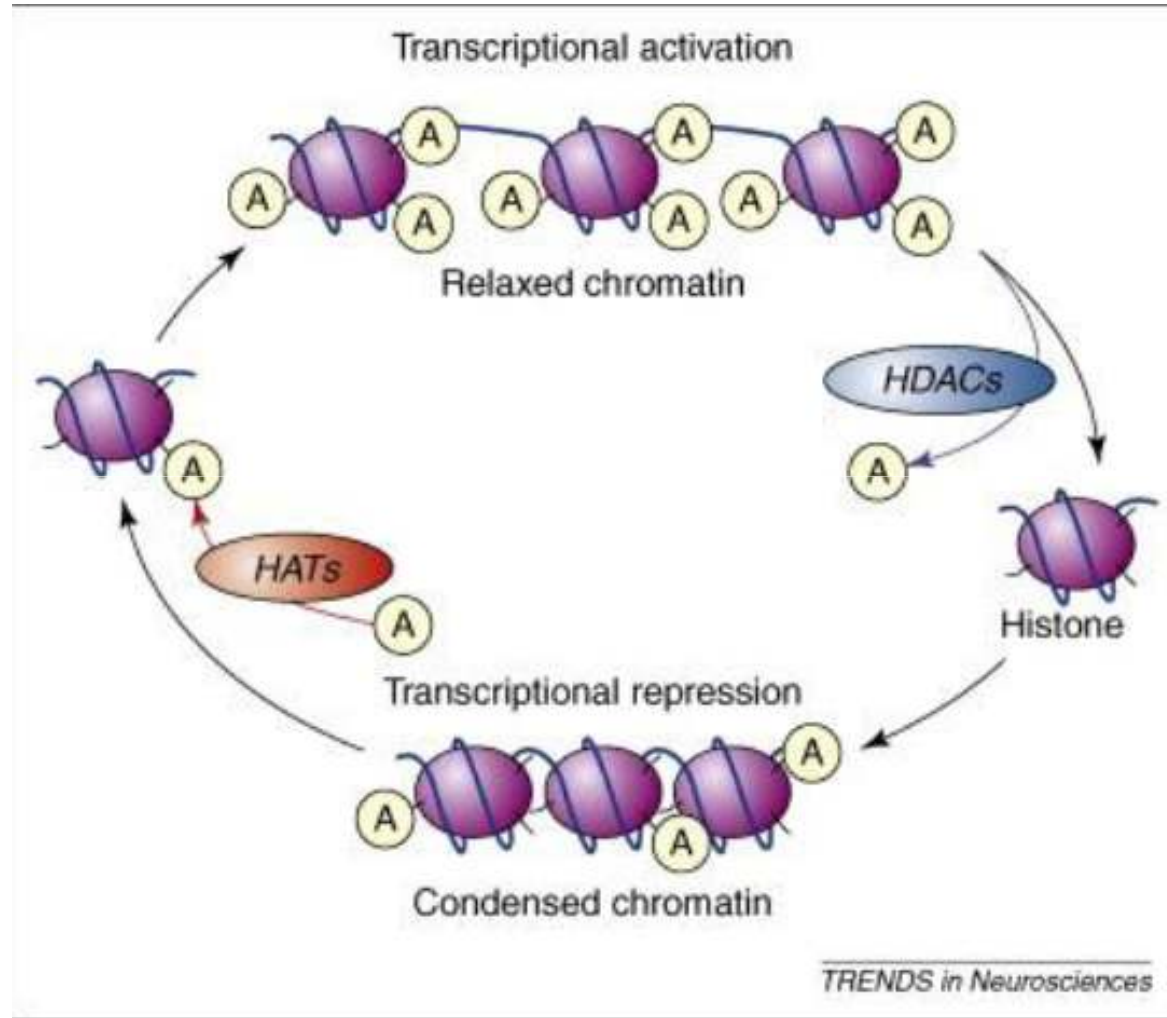
Acetilação de Histonas



HAT – Histona acetil transferase

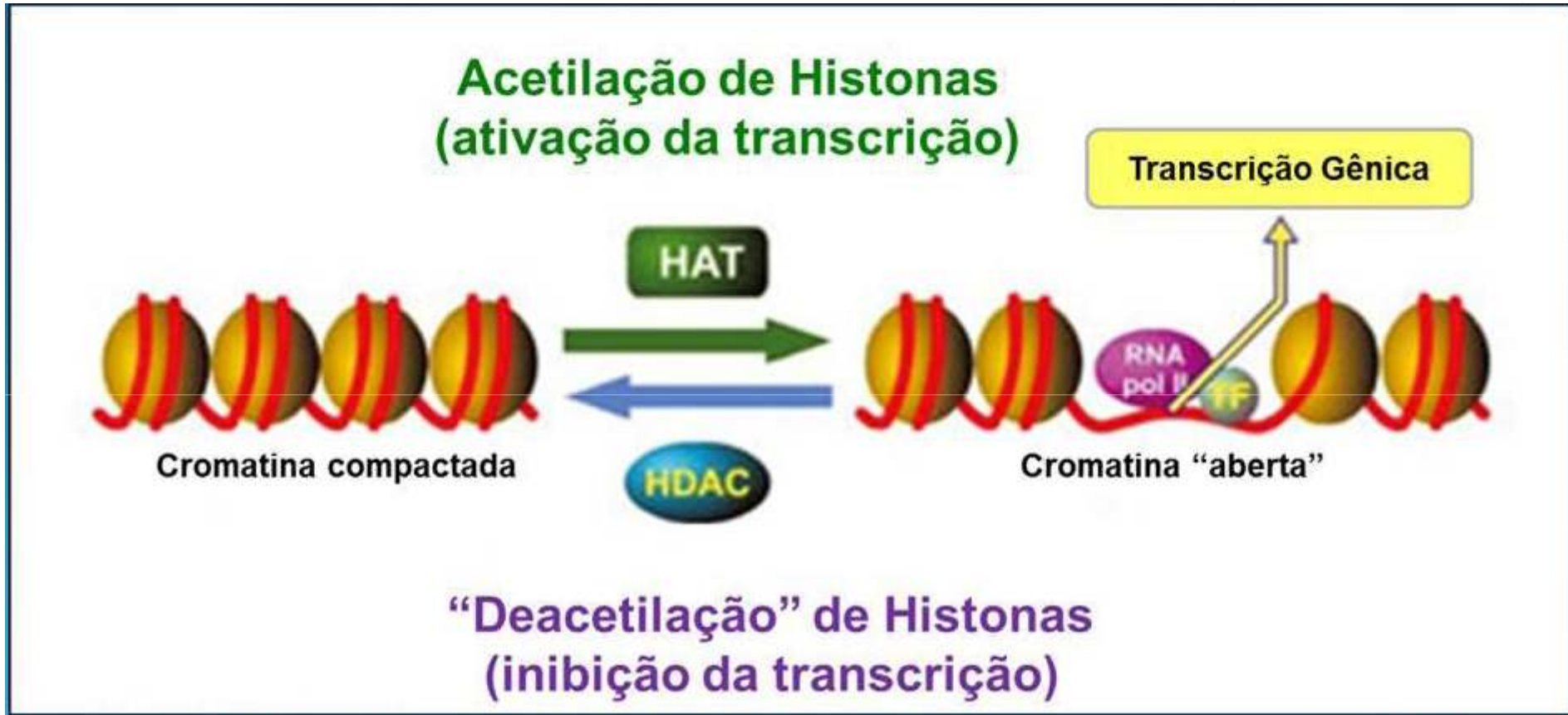
HDAC – Histona Desacetilase

Acetilação de Histonas



Chuang et al., 2009

Acetilação de Histonas



Vídeo



- Acetilação de histonas

APOIO



REALIZAÇÃO



Ministério da
Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA



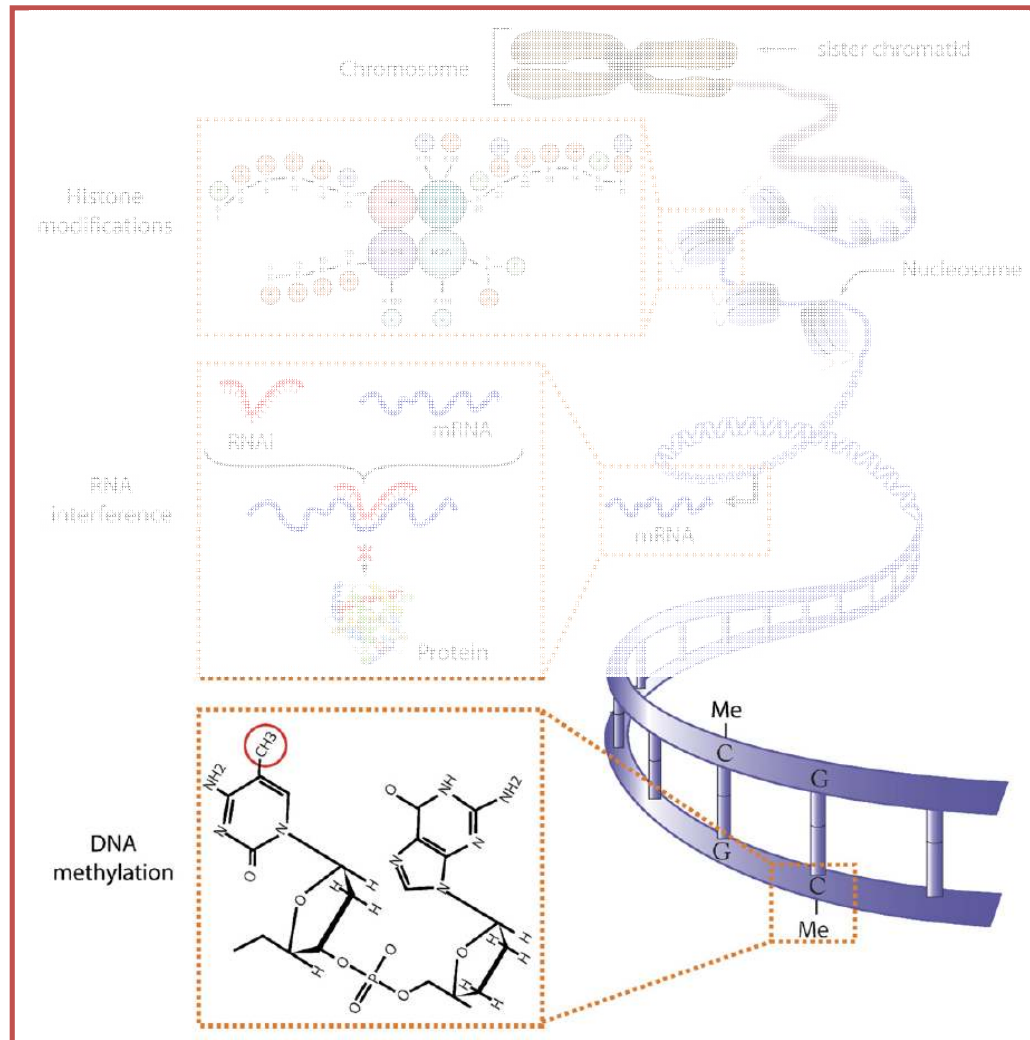
APOIO



REALIZAÇÃO



Níveis de Regulação



Sawan *et al.*, 2008

APOIO

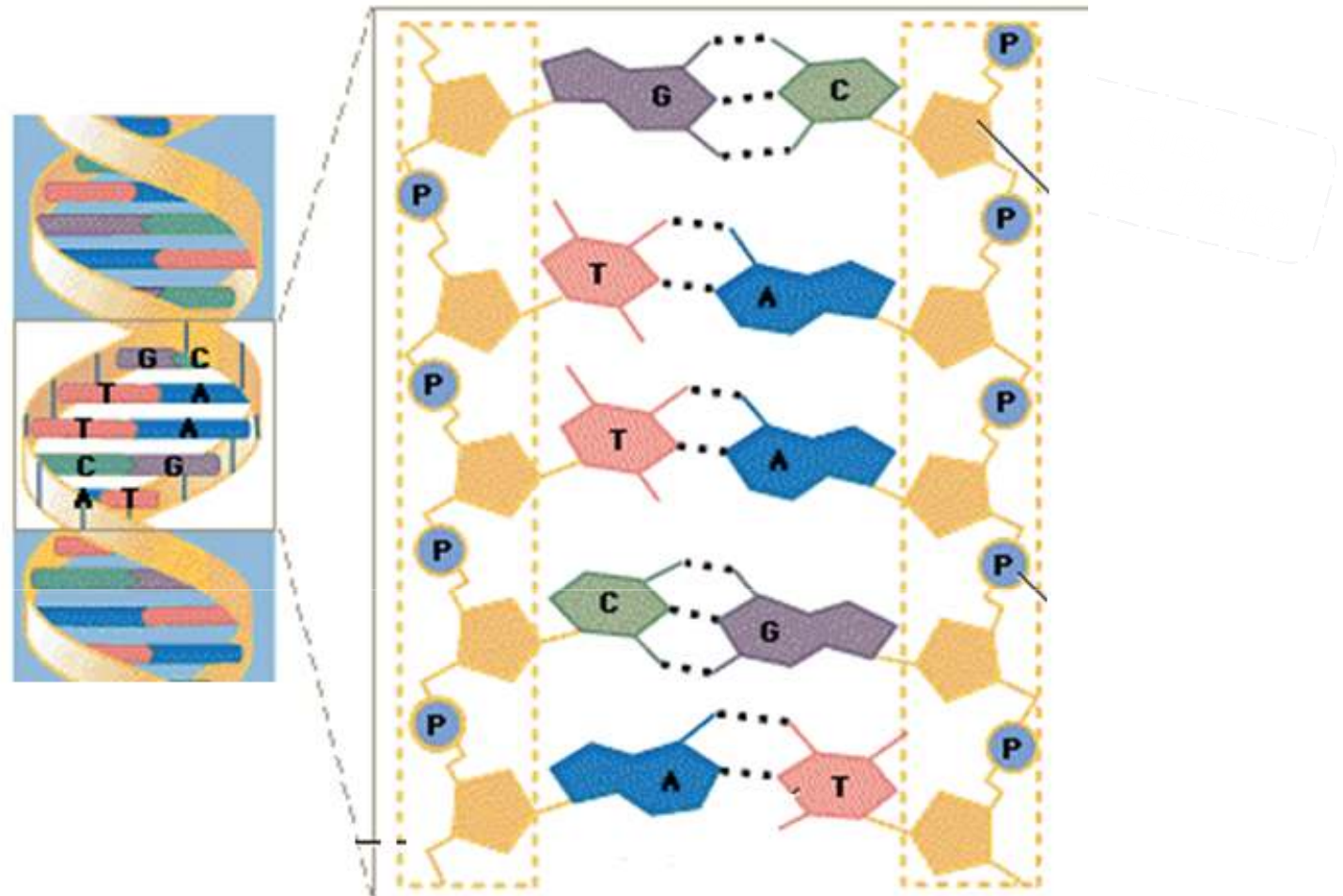


REALIZAÇÃO



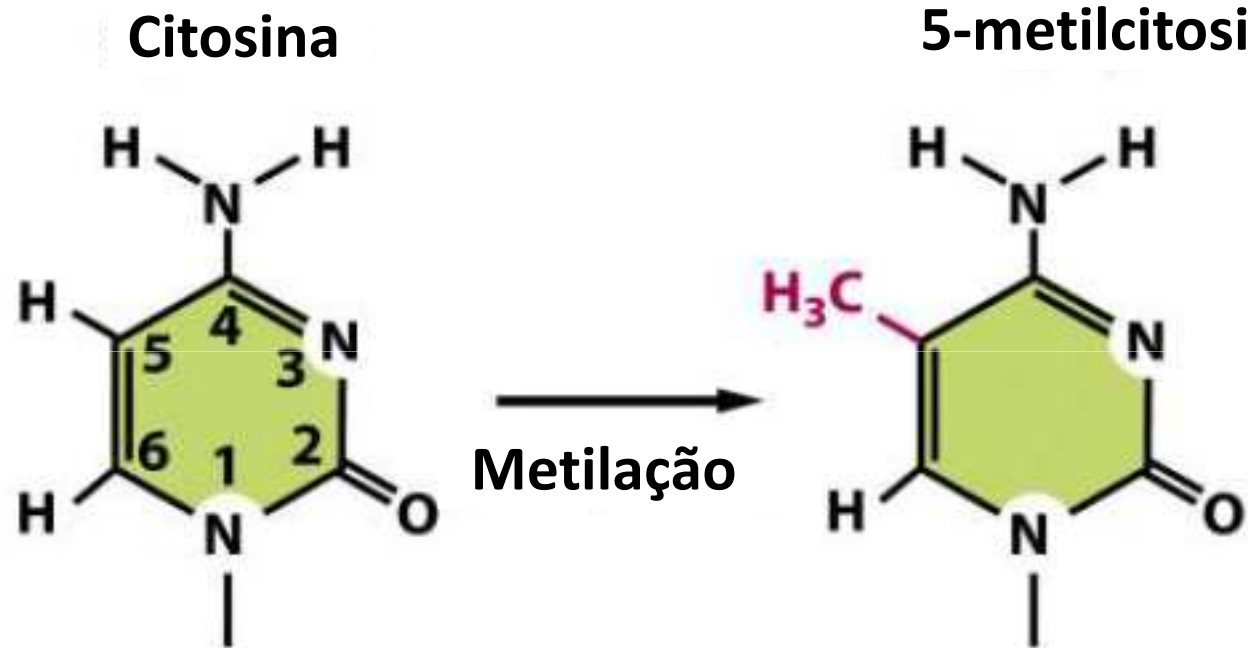
Ministério da Saúde





A metilação do DNA é uma modificação covalente de DNA que não altera a sequência de DNA, mas tem uma influência sobre a atividade do gene.

Metilação ocorre por meio da adição de um grupo metil na posição 5' da citosina



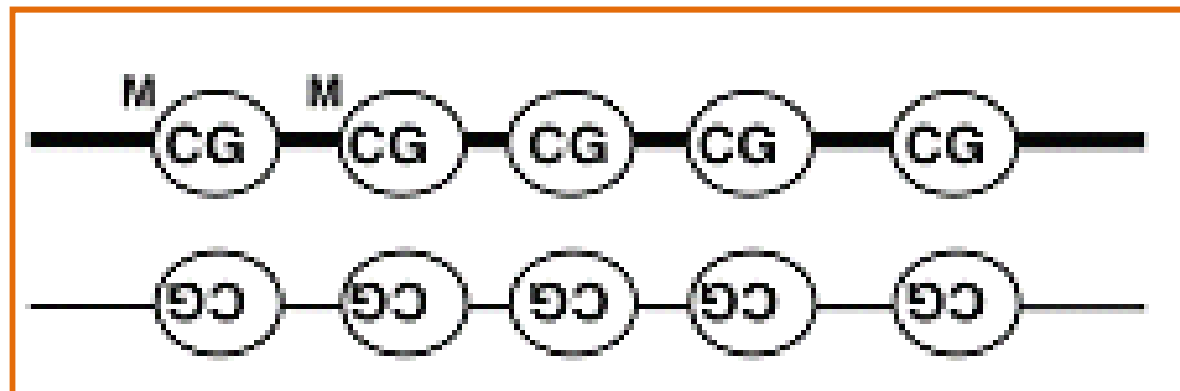
Metilação ocorre mais frequentemente em citosinas que são seguidas imediatamente por uma Guanina - Dinucleotídeo CpG.



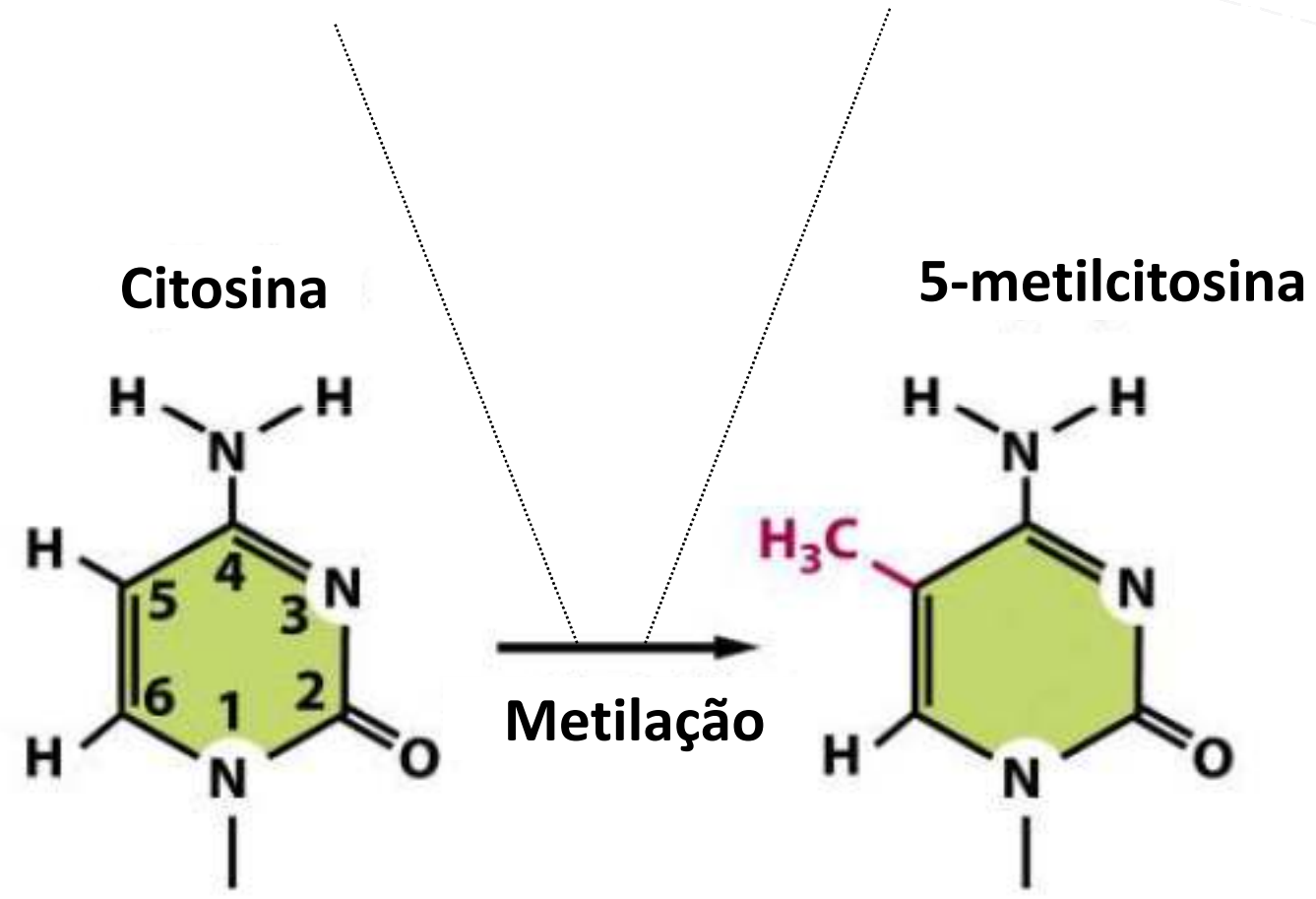
Dinucleotídeo CpG - união de uma citosina a uma guanina por uma ligação tipo fosfodiéster na mesma fita de DNA

Sequências ricas em dinucleotídeos CpG são conhecidas como **Ilhas CpG** e localizam-se principalmente na **região promotora de genes**. Porém também podem ser encontradas em outras regiões como por exemplo transposons.

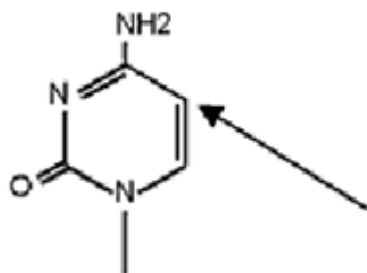
ATGTA**CG**ACTA**CG**TTAA**CG**GGATA**CG**



DNA metil-transferases (DNMTs)

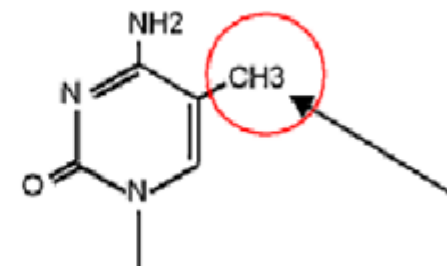


Substrato

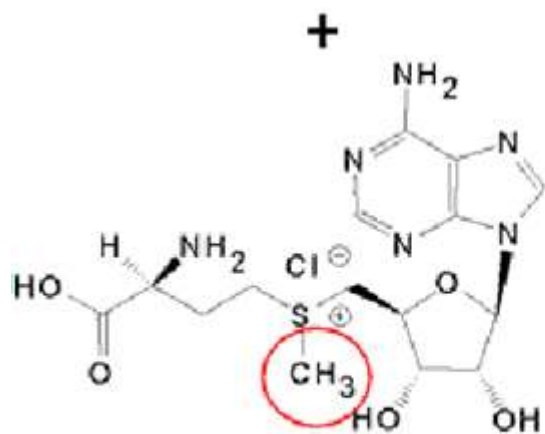


Citosina

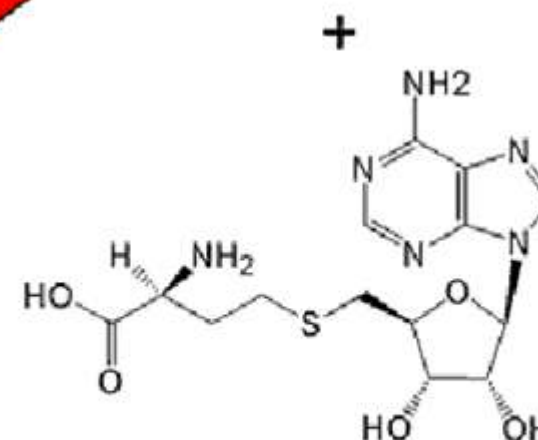
Produtos



5-metilcitosina



S-adenosil-L-metionina (SAM)



S-adenosil homocisteína (SAH)

APOIO

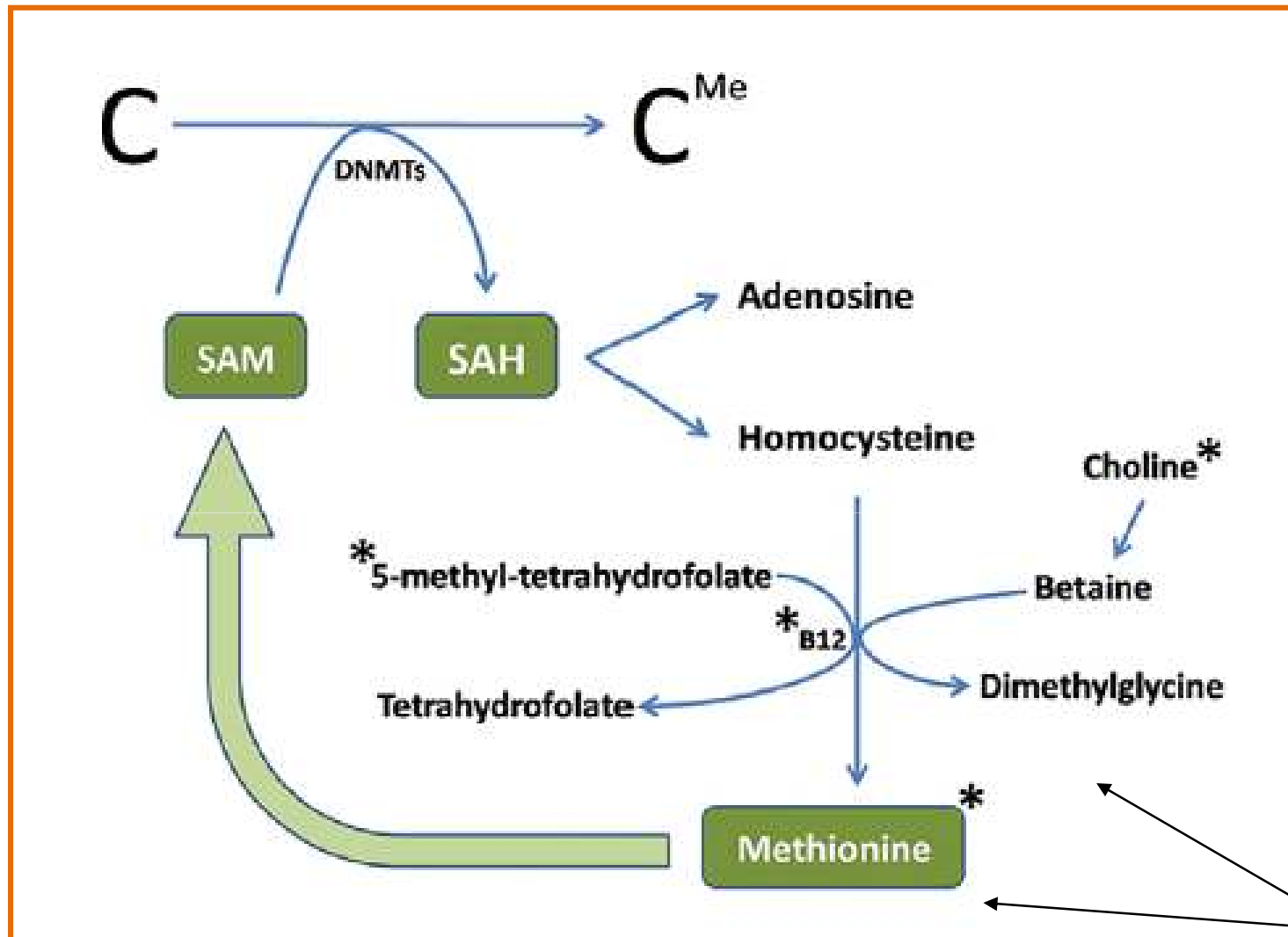


REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde





Dieta

Lima *et al.*, 2009.

APOIO



REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde



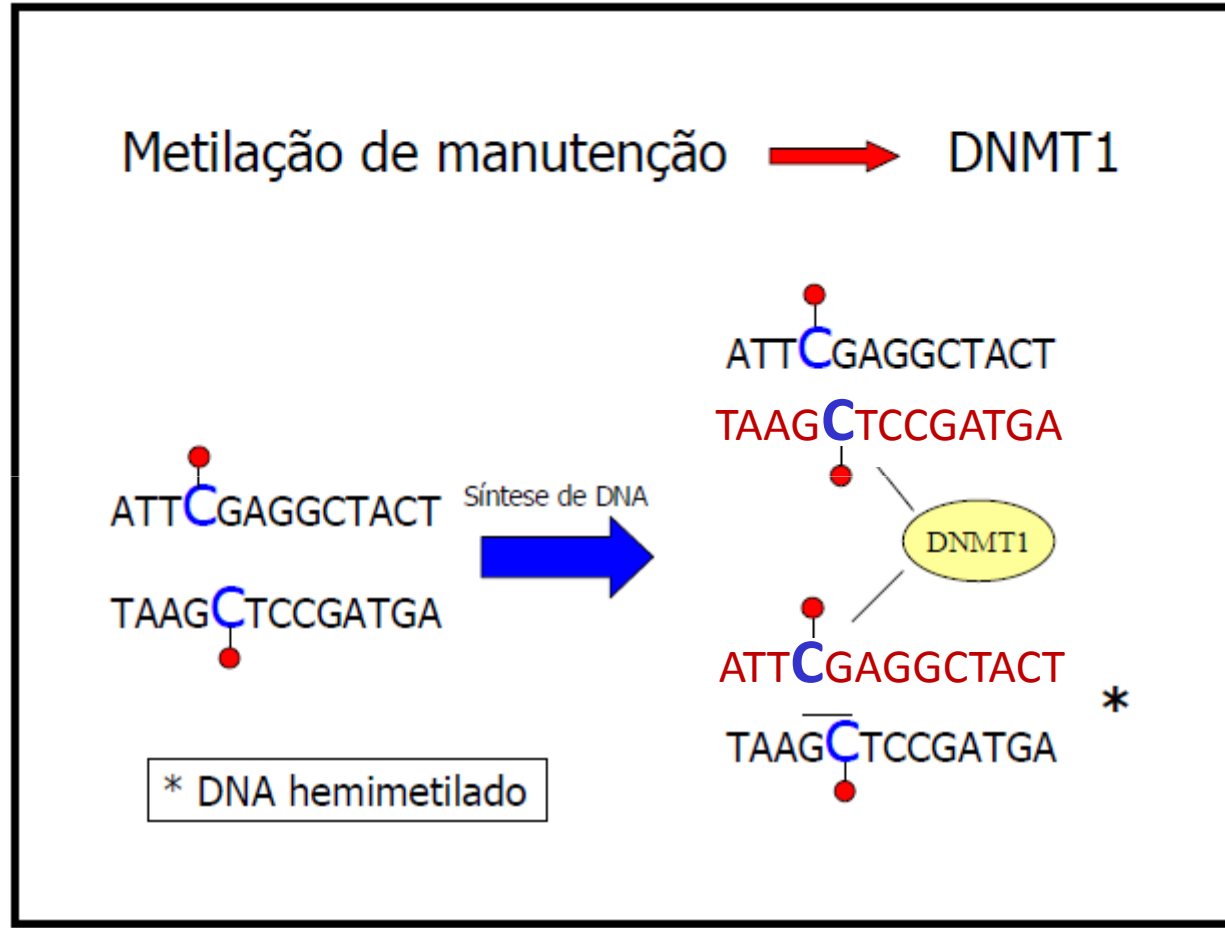


DNA metiltransferases (DNMTs):

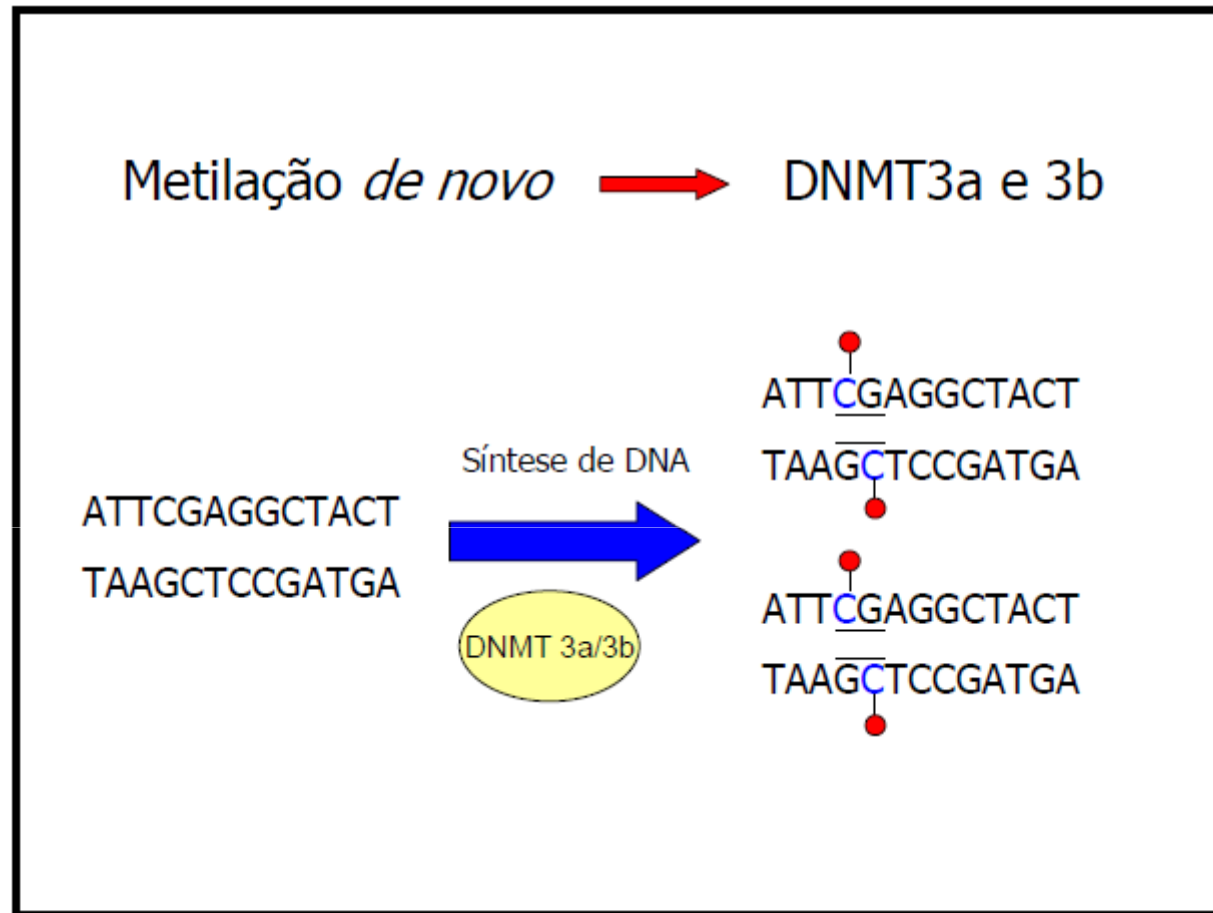


- DNMT1: responsável pela manutenção dos padrões de metilação.

- DNMT3A e DNMT3B: responsáveis pela metilação de novas regiões do DNA.



Radical metil



Radical metil

APOIO

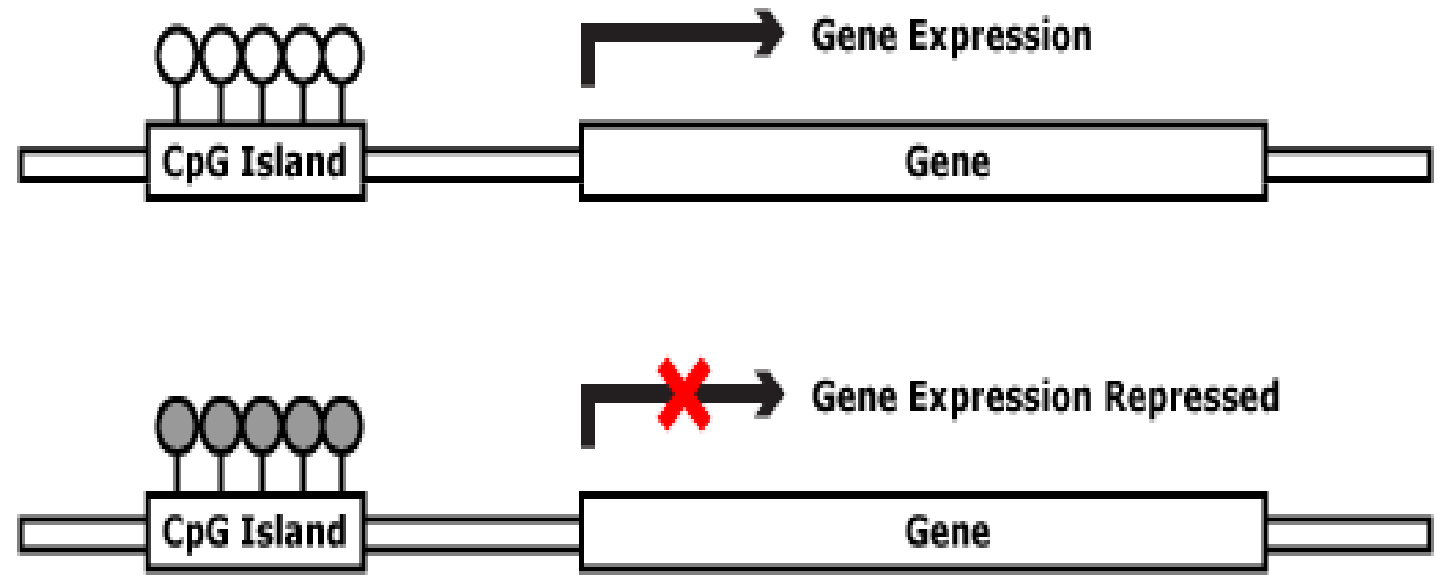
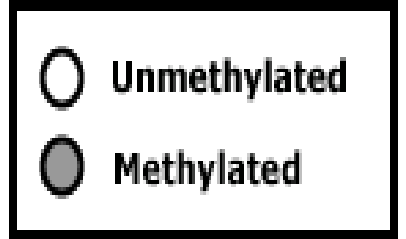


REALIZAÇÃO

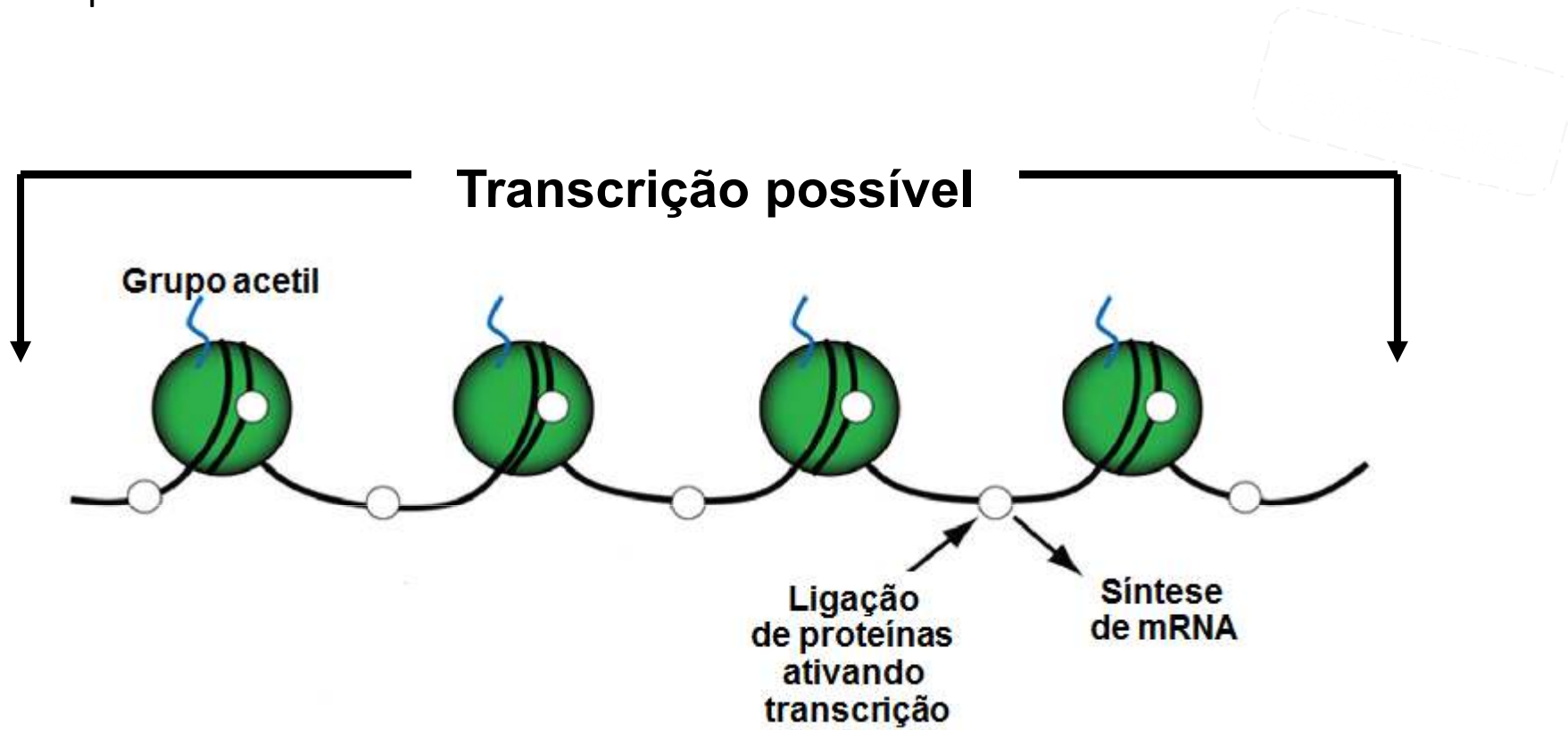


Ministério da Saúde

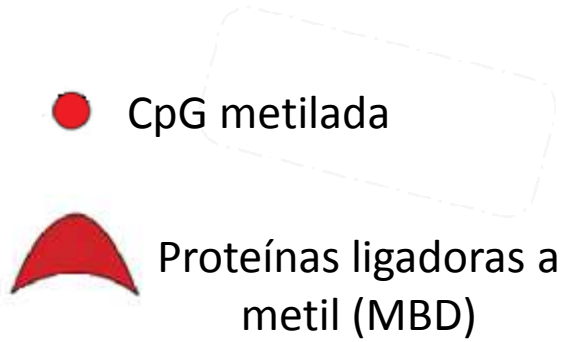
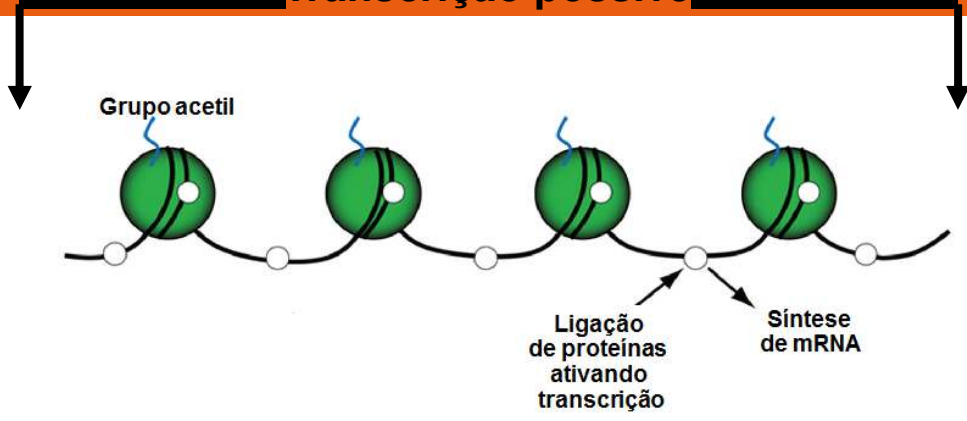




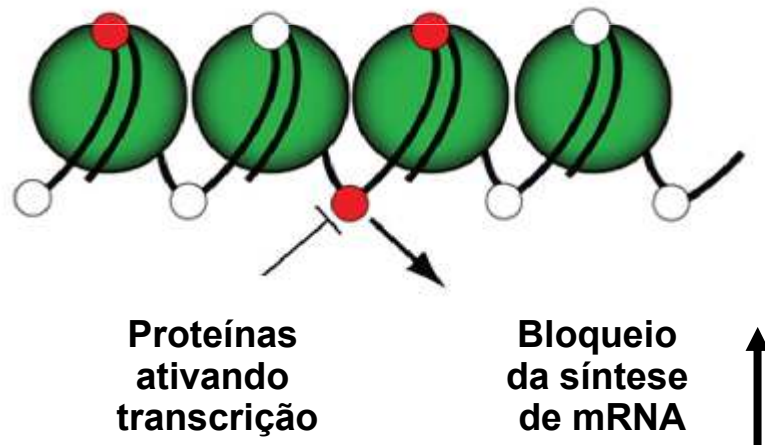
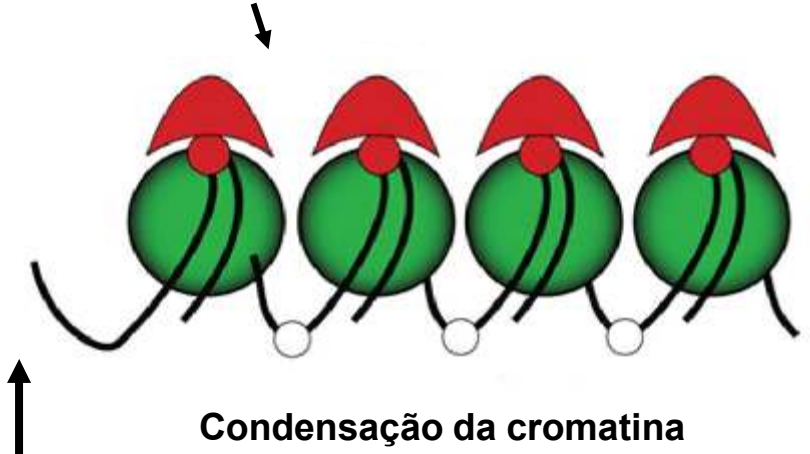
- CpG não metilada



Transcrição possível



Histinas Deacetilases



Transcrição impedida

Célula Normal

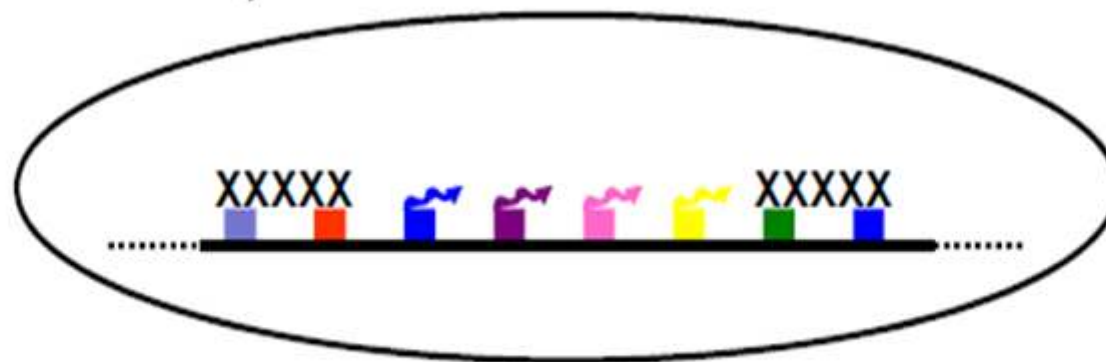
Genes tecido-específicos

Estabilidade genômica

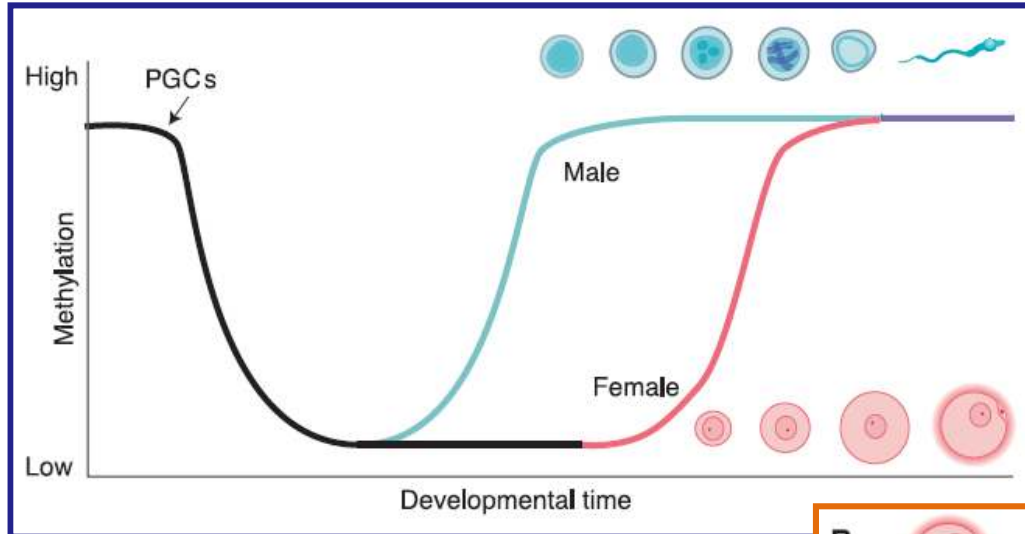
Inativação do X

“Imprinting” genômico

Diferenciação

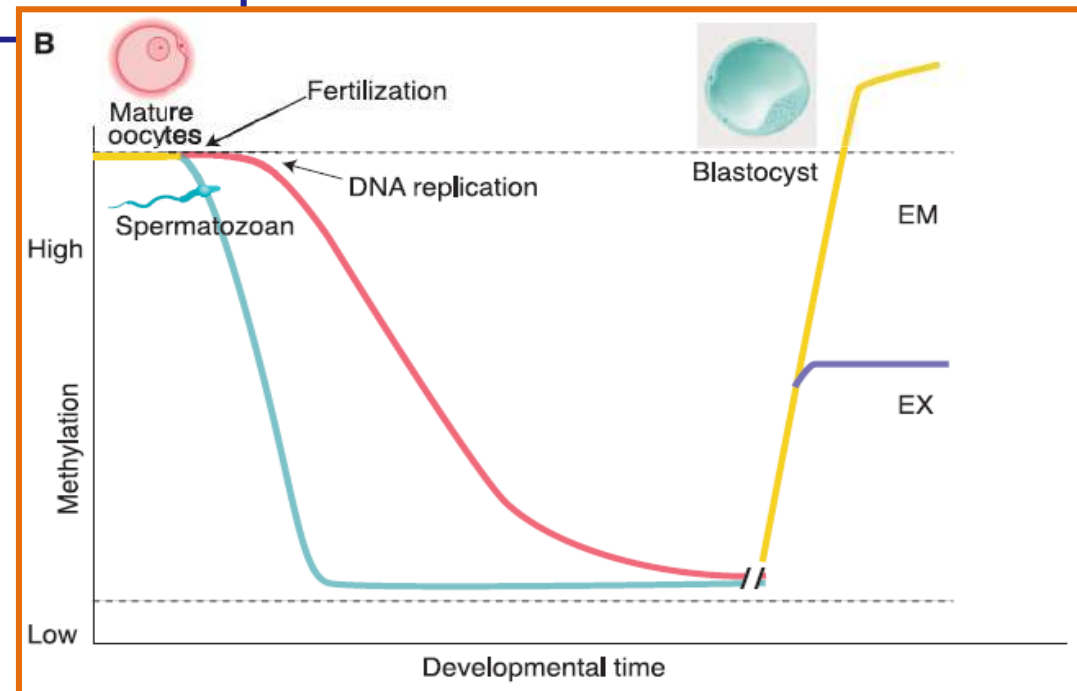


Célula não-diferenciada



➤ Reprogramação em células germinativas primordiais

➤ Reprogramação após a fertilização



Reik *et al.*, 2001.

APOIO



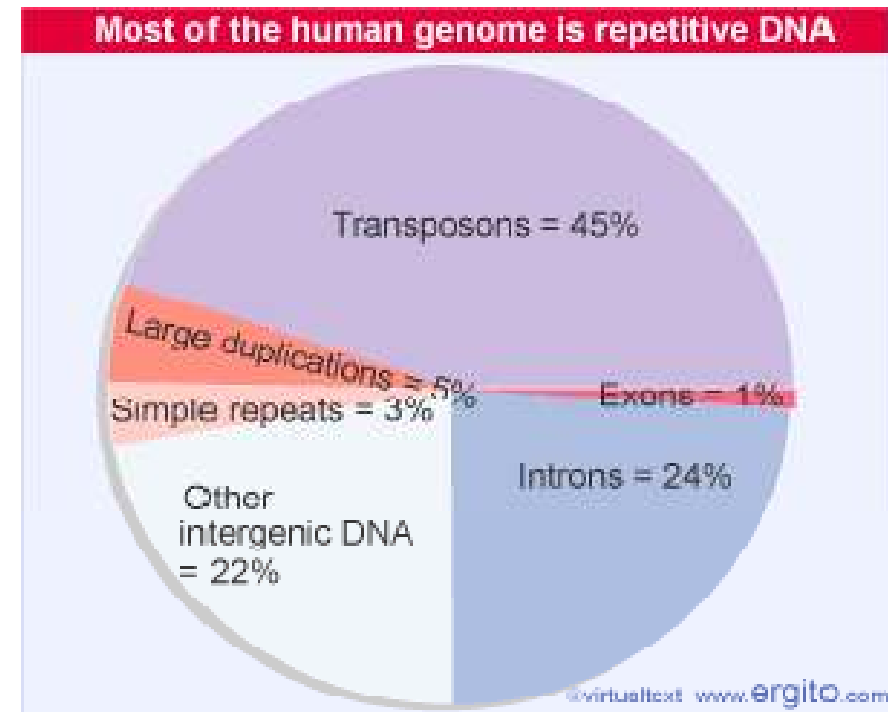
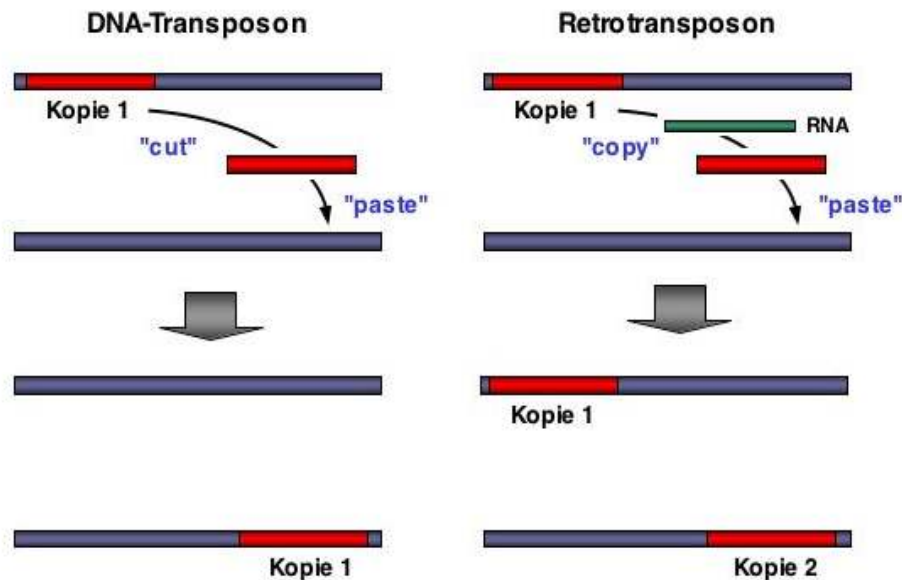
REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

São móveis e possuem baixa seletividade aos sítios alvo.



Druker, R.; Whitelaw, E., *J. inherit Metab. Dis.*, 2004

APOIO



REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde





“Mecanismo epigenético de regulação da expressão gênica que permite apenas a expressão de uma entre as duas cópias herdadas de um gene.”

(Robertson, 2005)

É a expressão do gene de forma não Mendeliana. Tipicamente, **um** alelo no locus imprintado é **transcricionalmente** silenciado, enquanto o outro é expresso. EXPRESSÃO MONOALÉLICA.

APOIO



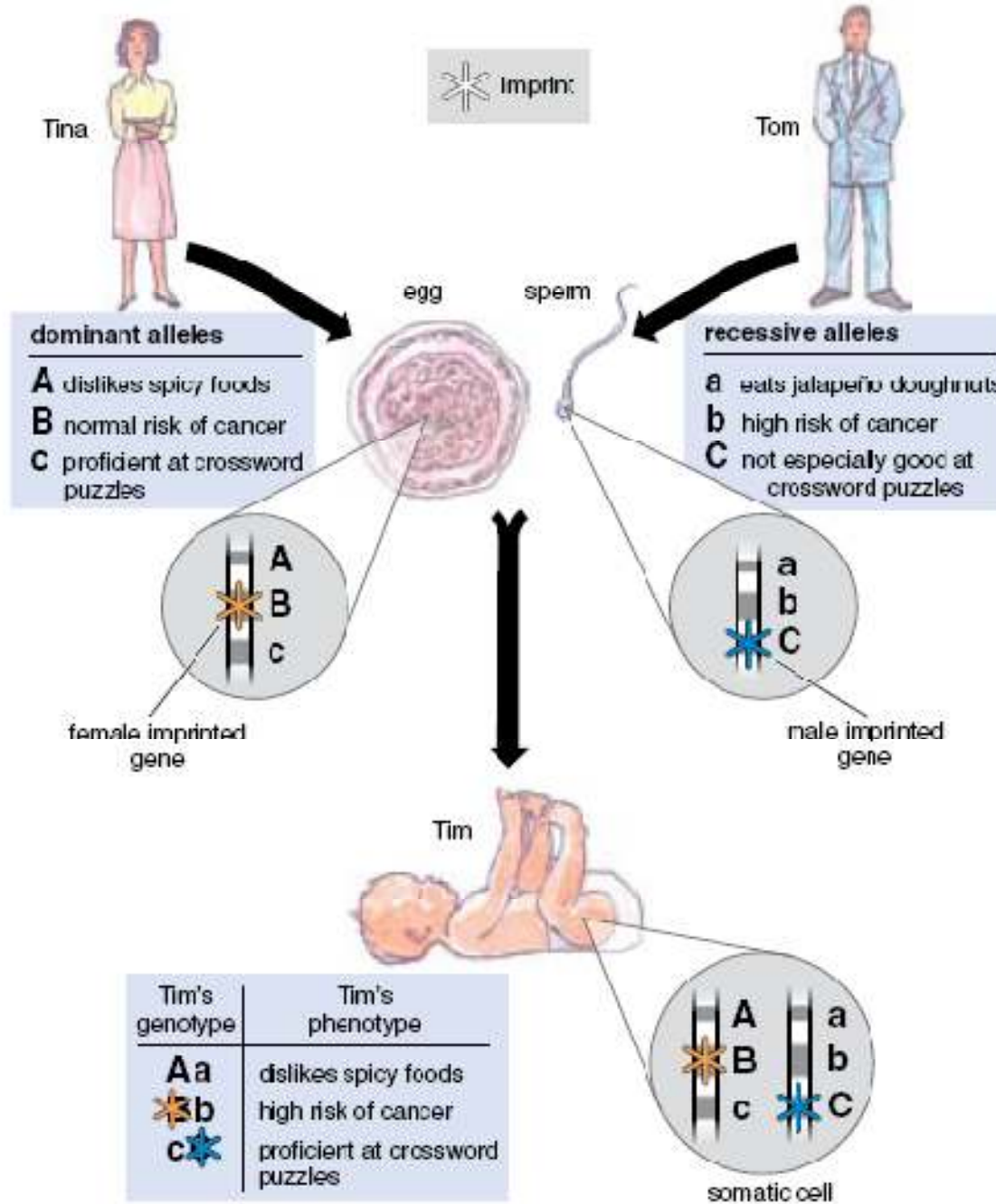
REALIZAÇÃO



Ministério da
Saúde

GOVERNO FEDERAL
BRASIL
PAÍS RICO É PAÍS SEM POBREZA

Imprinting genômico

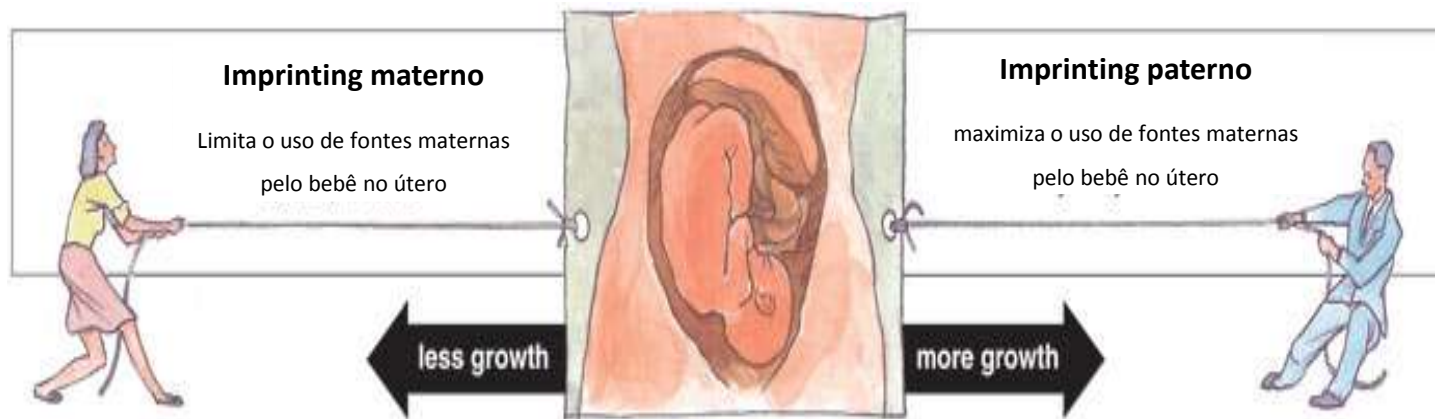


Genes “*imprinted*”

- Hipótese do Conflito Parental
 - Interesses diferentes de cada alelo paternal



- Pai = **Promoção do Crescimento**: interesse no crescimento dos filhos;
- Mãe = Limitar o **Crescimento**: Guardar recursos para sua própria sobrevivência e manter alimentando as proles atual e futuras.



Wilkins, J. F. & Haig, D., 2003

APOIO



REALIZAÇÃO



Ministério da Saúde

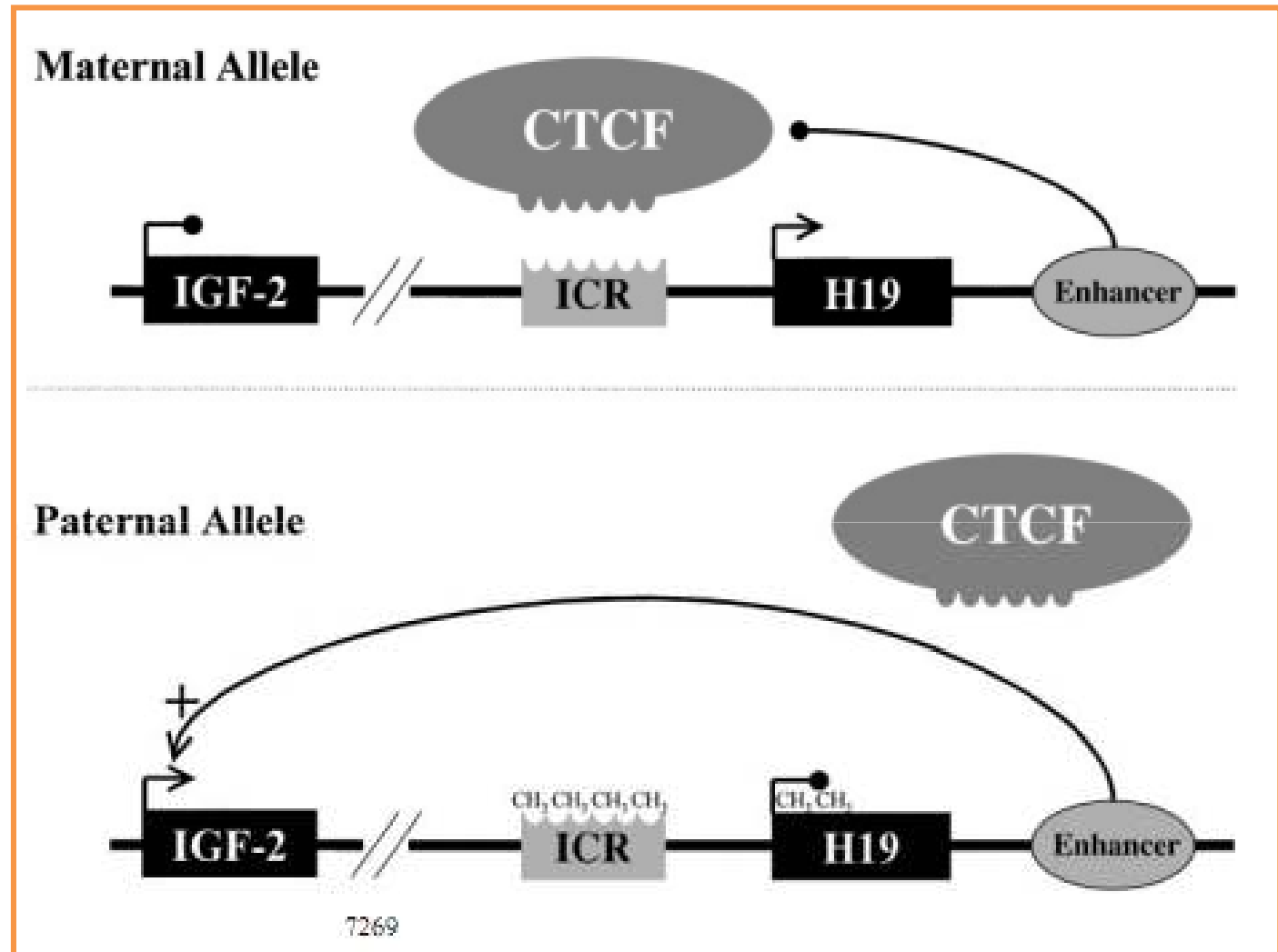


Imprinting materno

Silencia genes que promovem o crescimento do embrião.

Imprinting paterno

Silencia genes que limitam o crescimento do embrião.



Schneider *et al.*, 2001.