



IMPRINTING GENÔMICO E
MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA



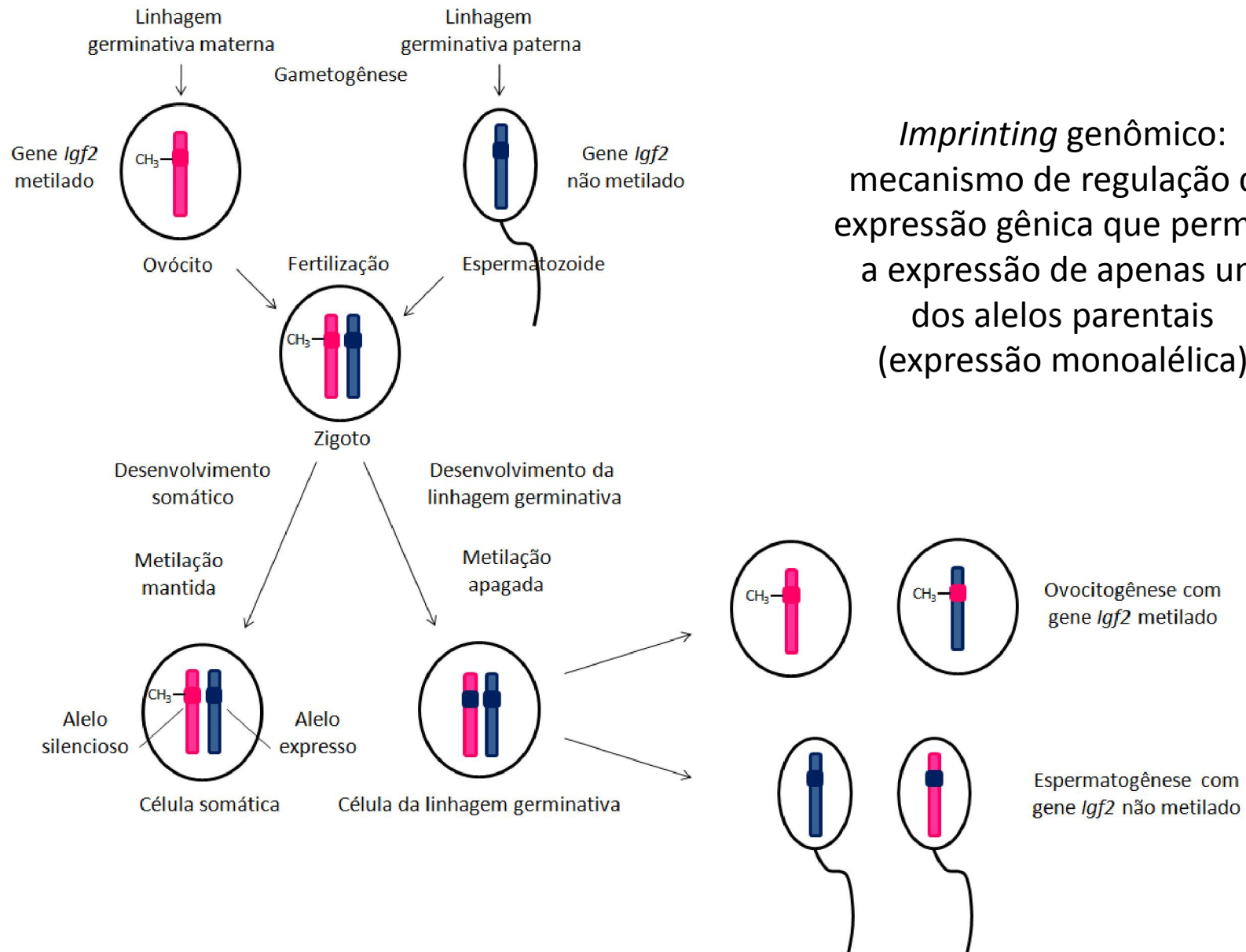
Recordar é viver...



Mamíferos placentários: inativação **aleatória** do cromossomo X

Marsupiais e tecidos murinos extra-embrionários: inativação **“imprintada”** do X

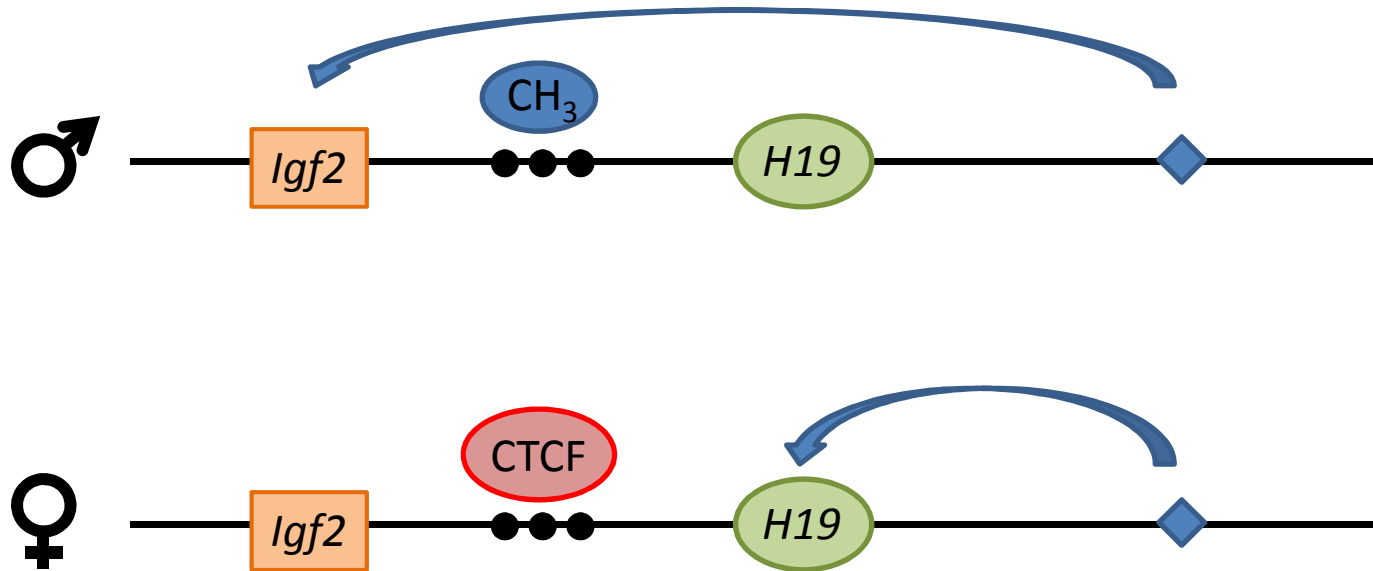
Há genes somáticos que também apresentam um padrão **imprimado** de expressão



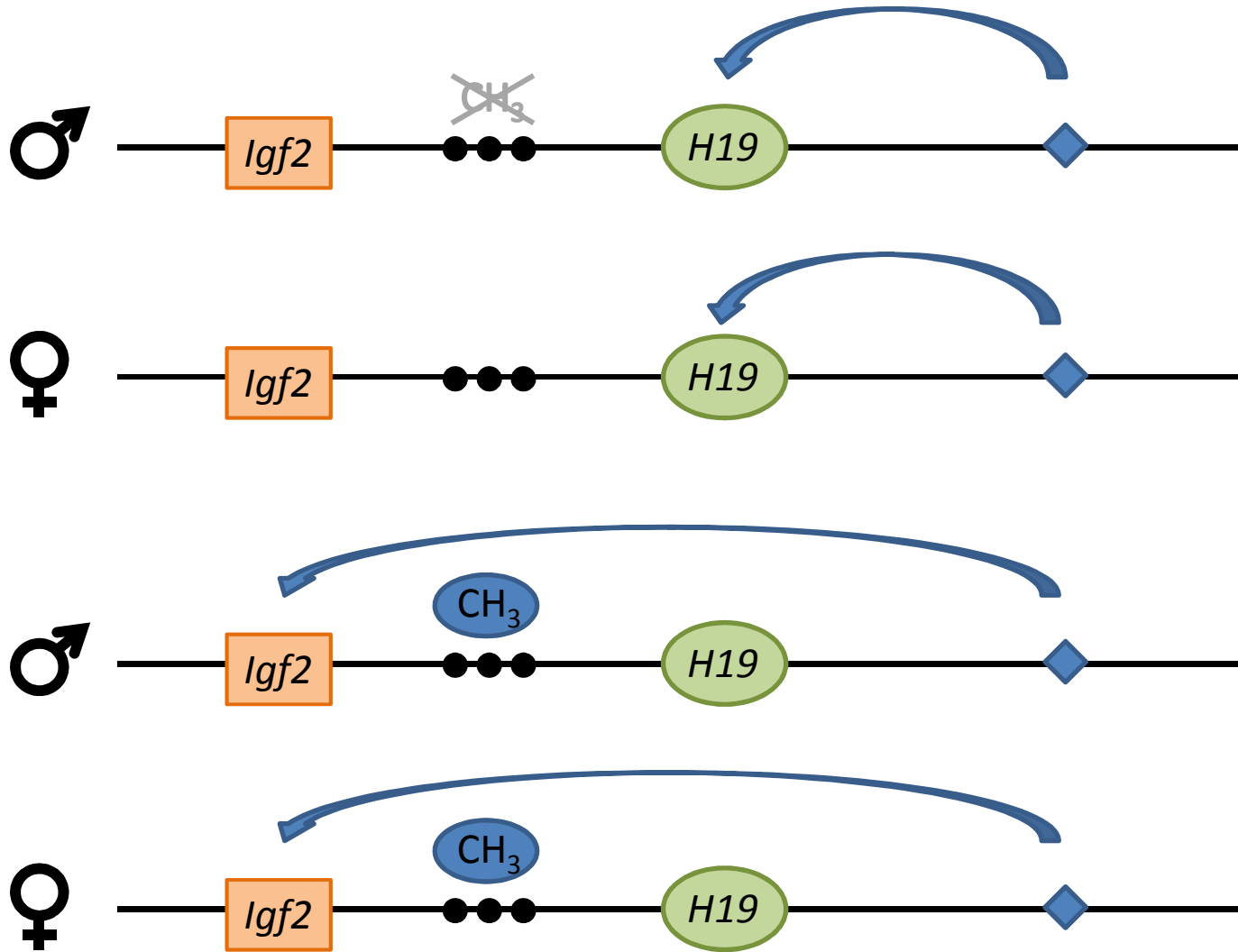
Imprinting genômico: mecanismo de regulação da expressão gênica que permite a expressão de apenas um dos alelos parentais (expressão monoalélica)

Regulação da expressão dos genes H19 e Igf2 por *imprinting*

Condições normais:

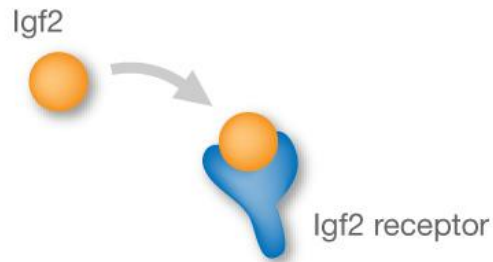


Disrupção do padrão de *imprinting*

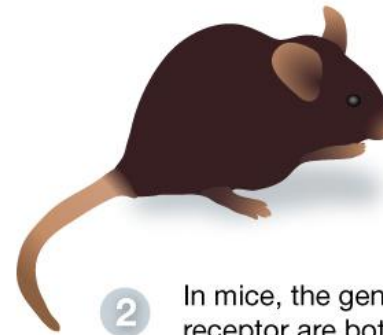


Hipótese do conflito genético

AN EXAMPLE OF IMPRINTING



- 1 In mammals, the growth factor Igf2 interacts with the Igf2 receptor.



- 2 In mice, the genes for Igf2 and the Igf2 receptor are both imprinted.

Genes from mom:

Igf2 receptor - ON
Igf2 - OFF

Genes from dad:

Igf2 receptor - OFF
Igf2 - ON

Deleting the mother's Igf2 receptor gene produces overly large offspring.

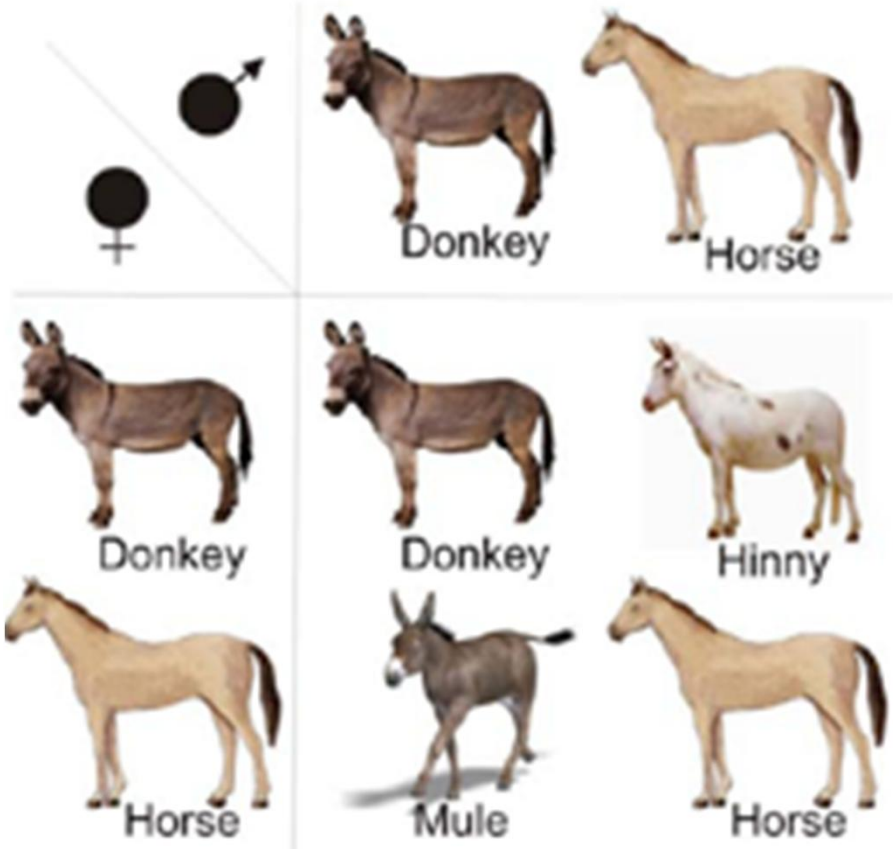
Deleting the father's Igf2 gene produces dwarf offspring.



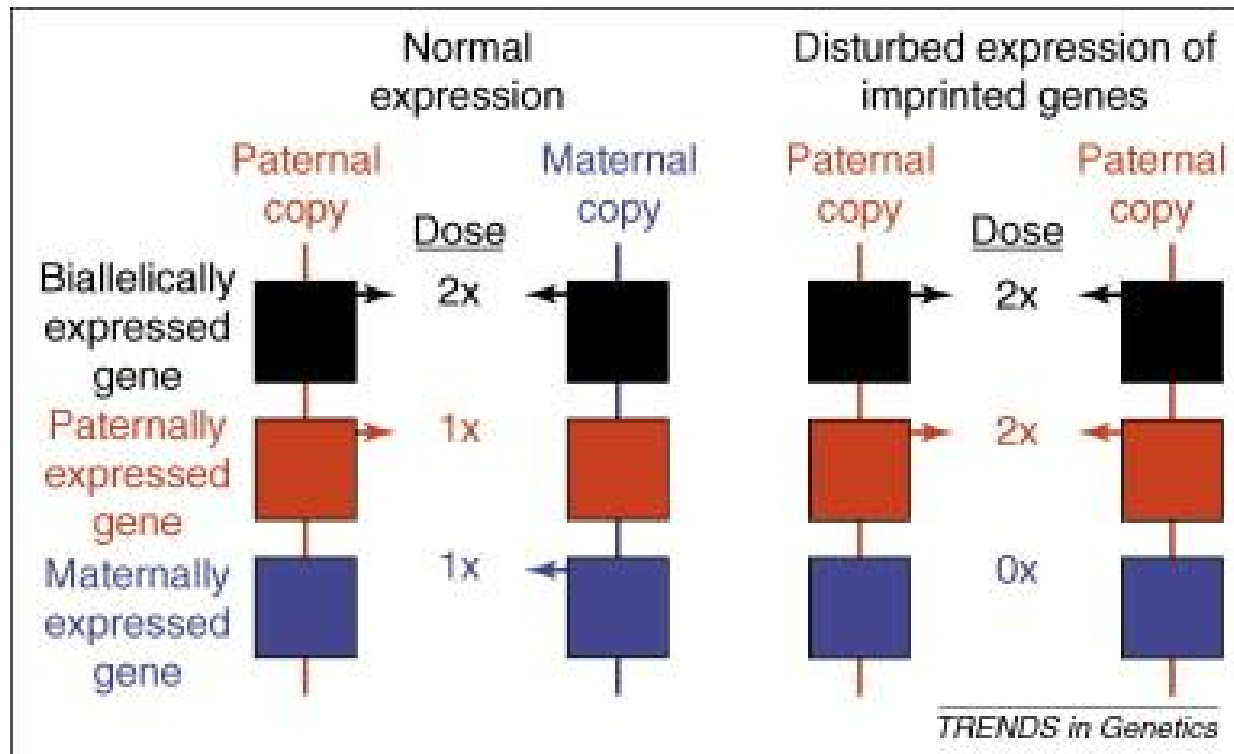
Deleting the mother's Igf2 receptor gene AND the father's Igf2 gene produces normally sized offspring.

- 3 The imprints on the Igf2 and Igf2 receptor genes normally cancel each other out. Changing the imprint on one copy of the gene has a dramatic effect on the size of the offspring. This result supports the genetic conflict hypothesis

Equus caballus x *Equus asinus*



Consequências da perda de *imprinting*



Síndrome de Prader-Willi

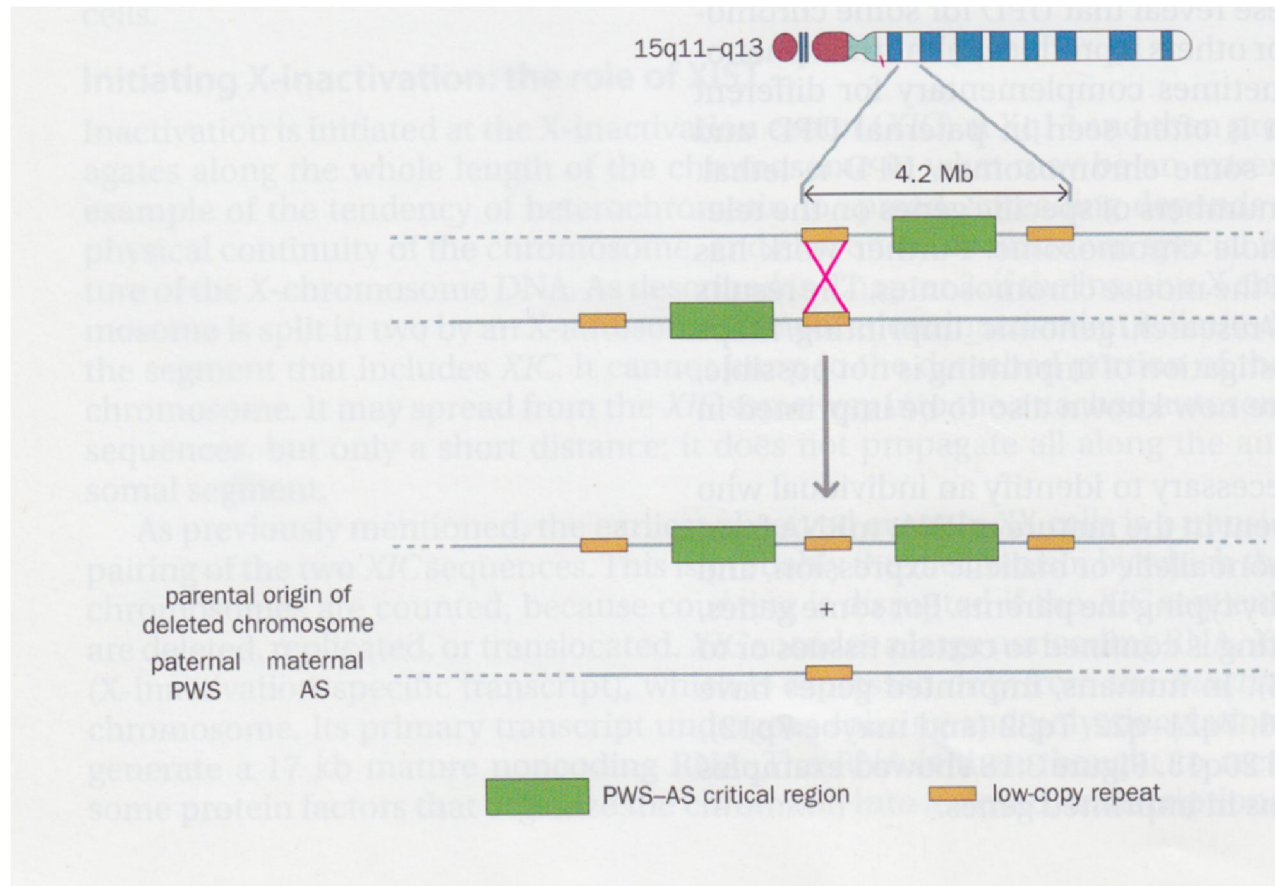
Hipotonia
Dificuldades alimentares
Hipogonadismo
Atraso psicomotor
Atraso estaturó-ponderal
Hiperfagia → obesidade
Braquidactilia
Baixa estatura
Atraso mental moderado



Síndrome de Angelman

Hipotonia
Retardo mental
Ataxia
Risadas paroxísticas
Epilepsia
Ausência de fala
Mandíbula proeminente

Síndromes de Angelman e Prader-Willi



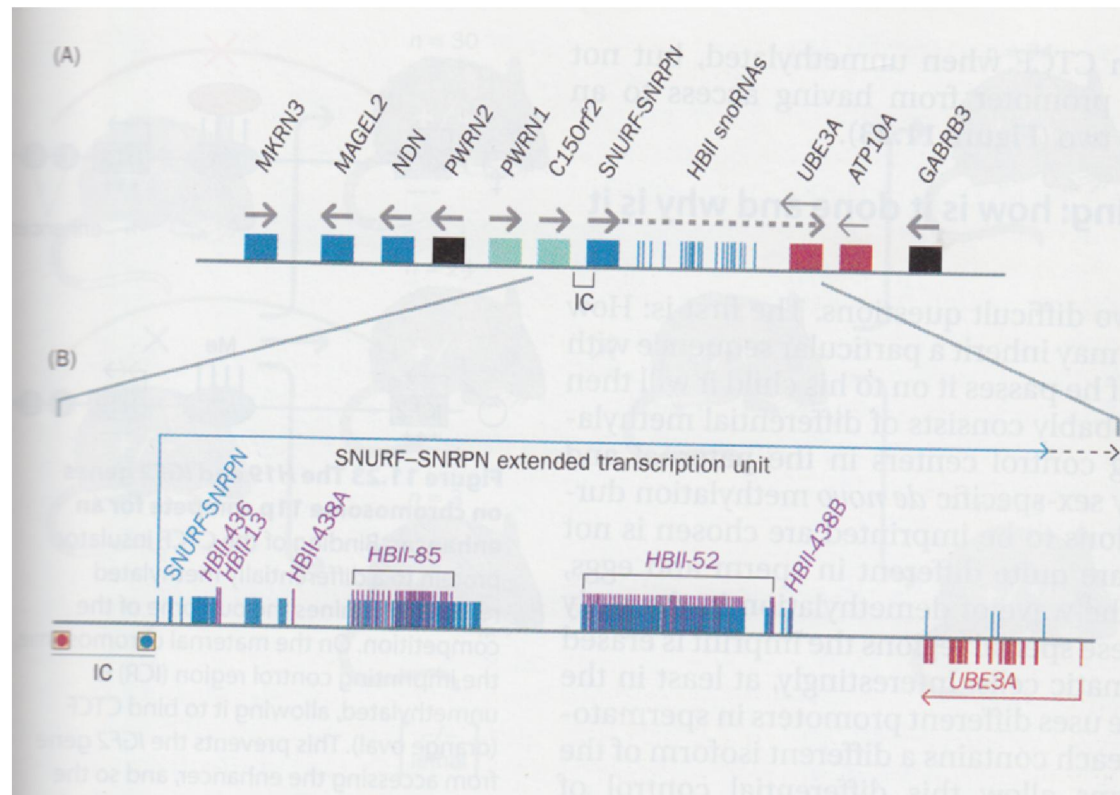
Síndrome de Angelman

Deleção da cópia **materna** causa perda da cópia funcional do gene UBE3A

Mutações pontuais na cópia materna

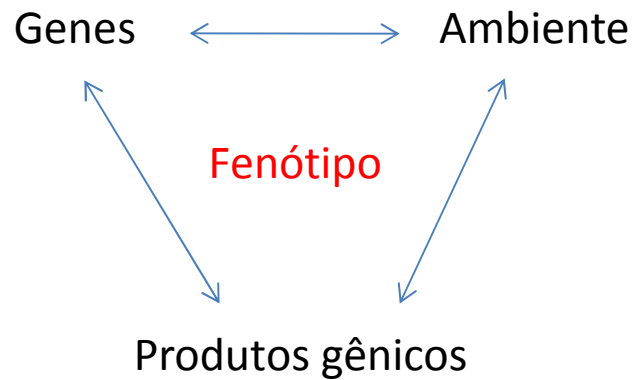
Síndrome de Prader-Willi

Deleção da cópia **paterna** causa perda dos snoRNAs do transcrito SNURF-SNRPN



Inativação do X, imprinting:
eventos **epigenéticos**

Epigenética:
mudanças hereditárias na expressão
gênica que não alteram a sequência
do DNA

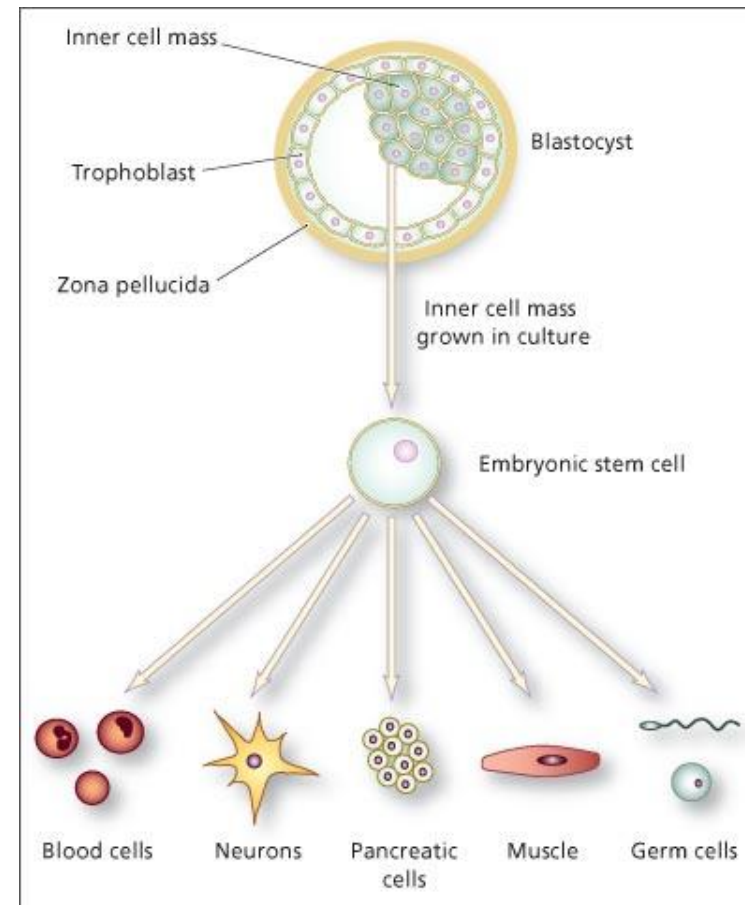




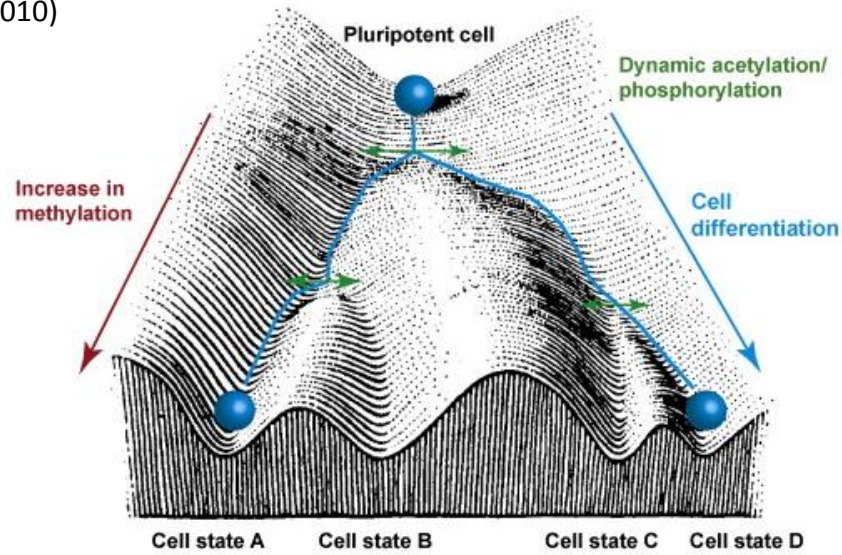
Conrad Waddington
(1905-1975)

Como a variação genética e a variação fenotípica estão associadas?

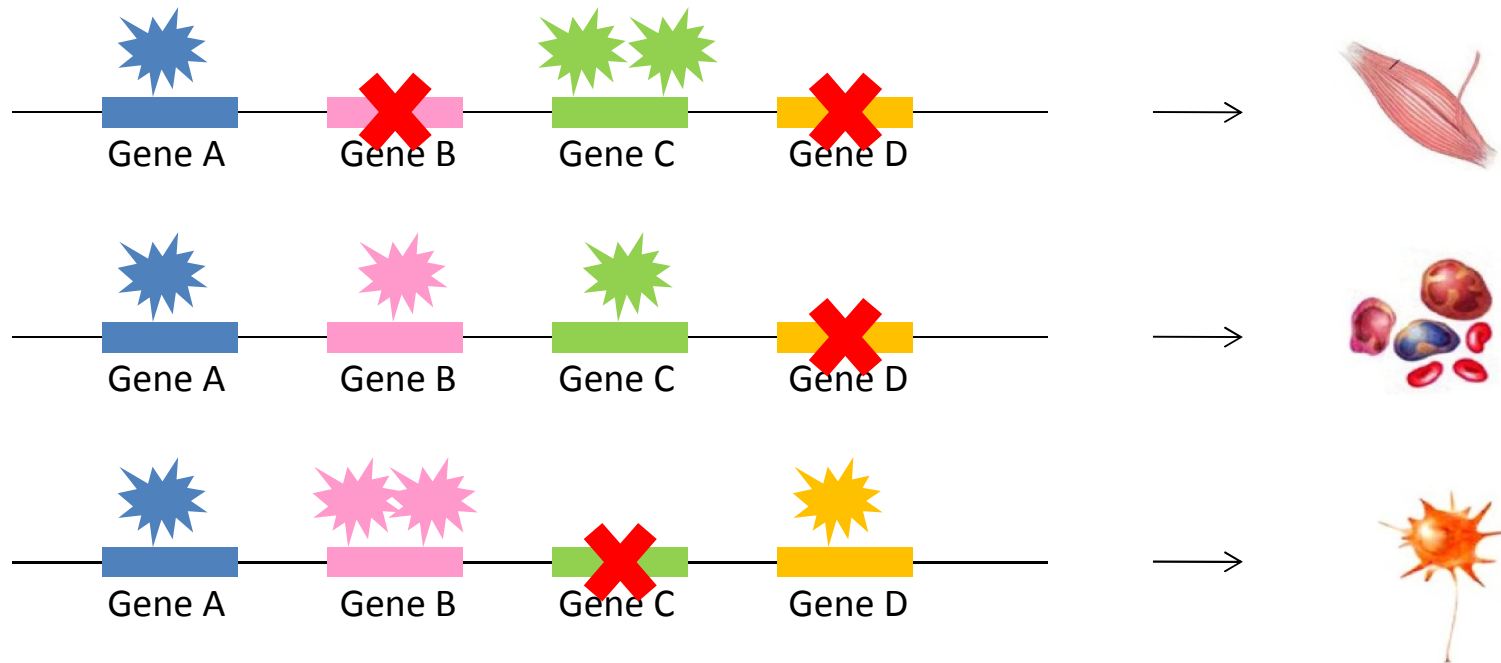
Epigenética: Mas e quando a variação fenotípica não pode ser explicada pela variação genética?



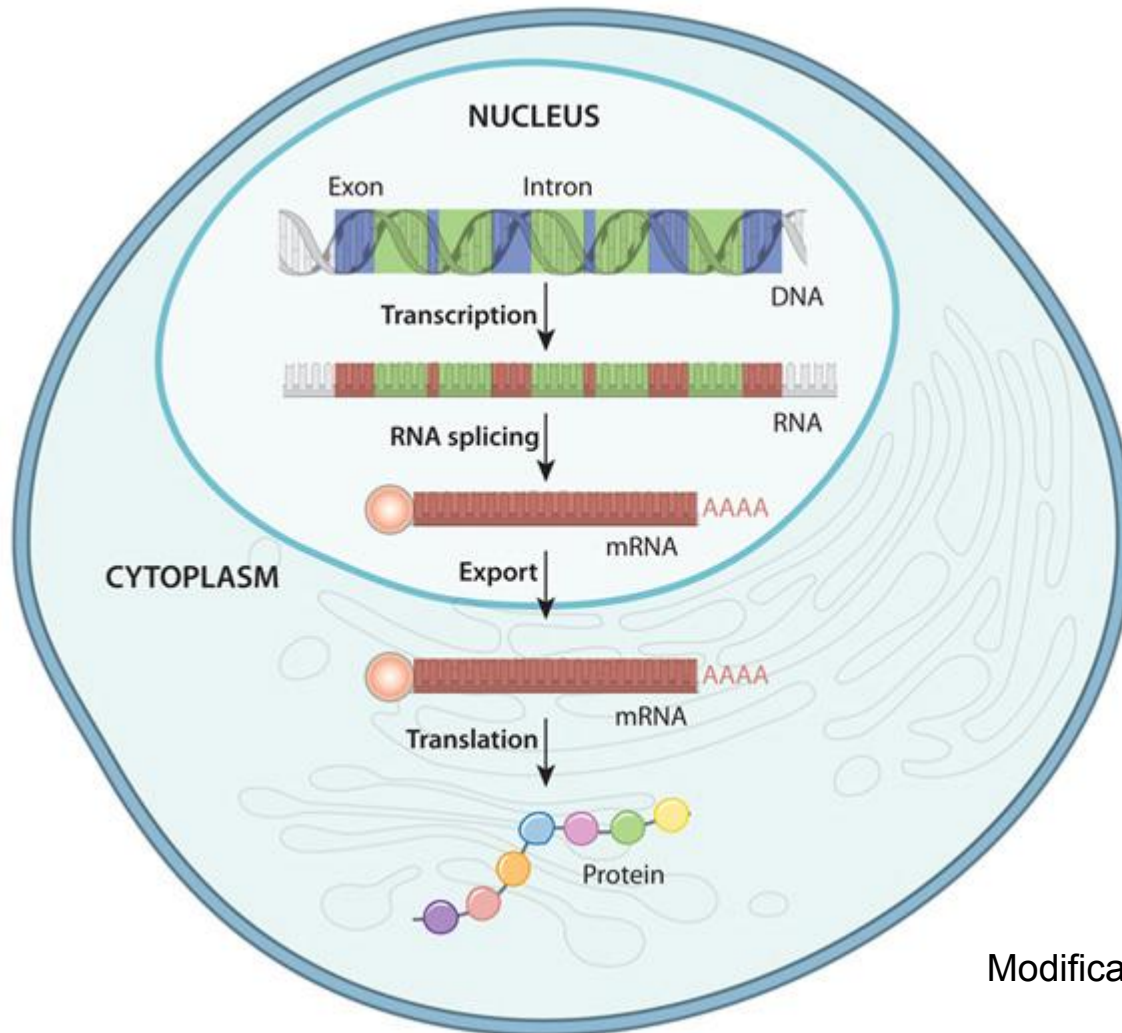
Reproduzido de Barth e Imhof (2010)



Landscape
epigenético



Expressão gênica: como um gene se manifesta?



Regulação da expressão gênica

Transcrição diferencial:

- Regiões de controle;
- Organização da cromatina;
- Fatores de transcrição

Processamento seletivo do RNA:

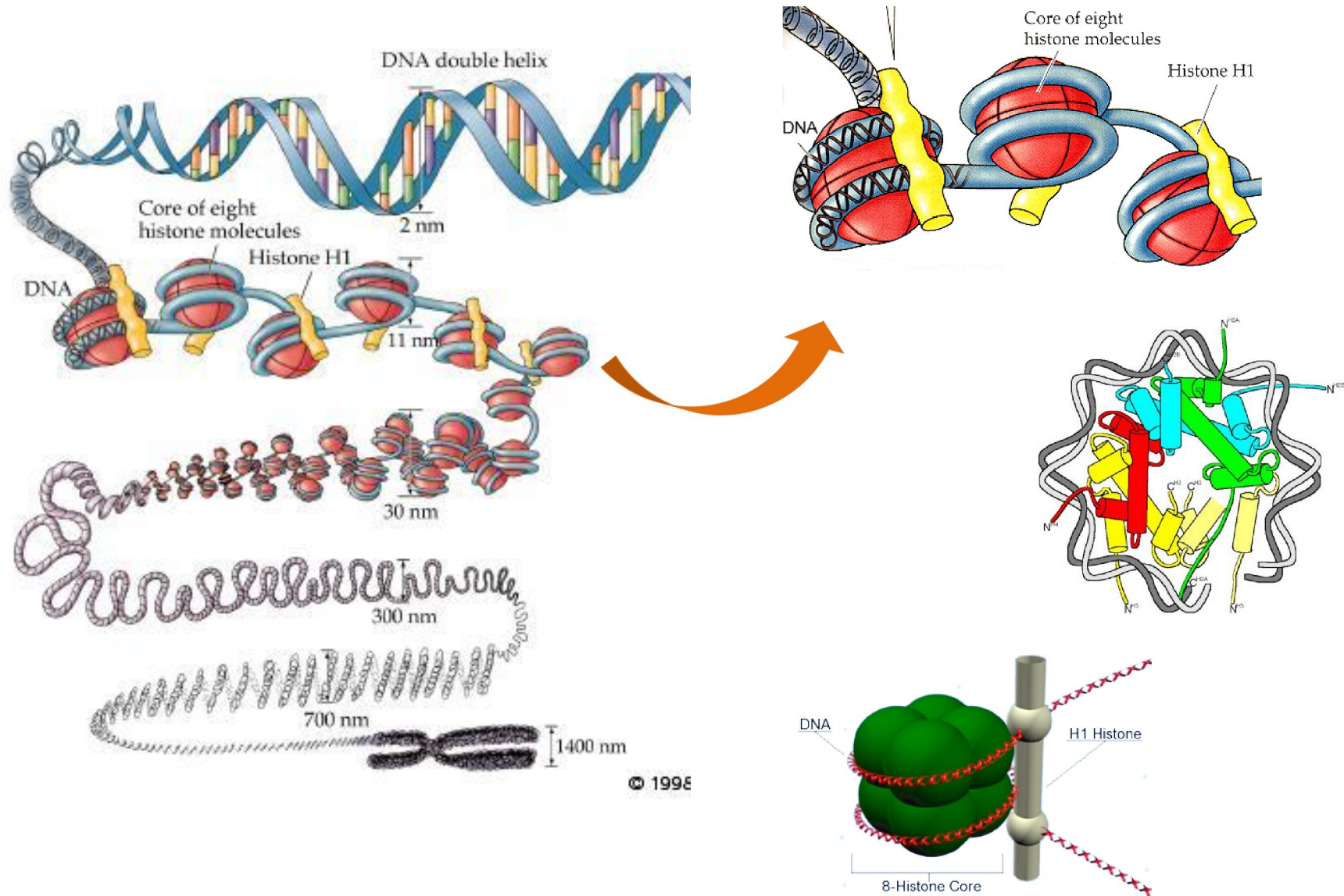
- Splicing alternativo;
- Exportação diferencial para o citoplasma

Tradução seletiva do mRNA:

- Degradação do mRNA (microRNAs)
- Regulação da montagem dos ribossomos
- Estabilidade da cauda poli-A

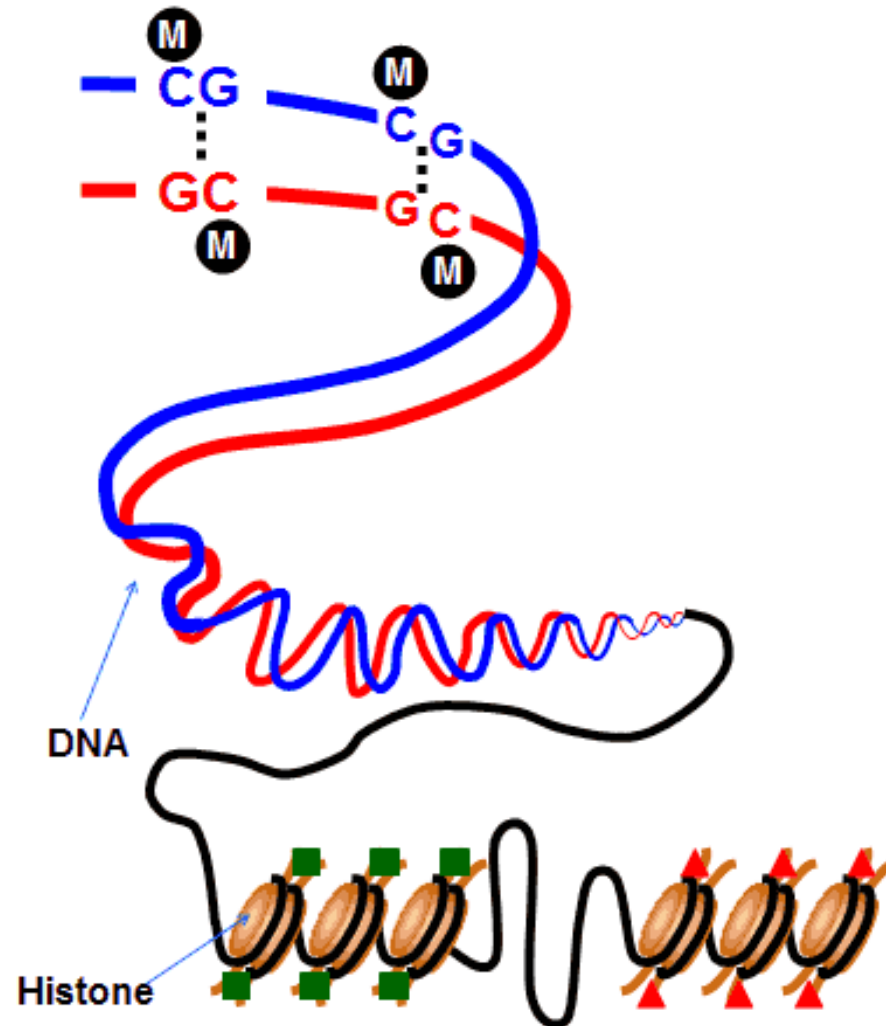
Modificações pós-traducionais nas proteínas
(clivagem, fosforilação etc.)

Regulação da transcrição gênica através da organização **dinâmica** da cromatina



Dois mecanismos principais envolvidos na modulação da acessibilidade da cromatina:

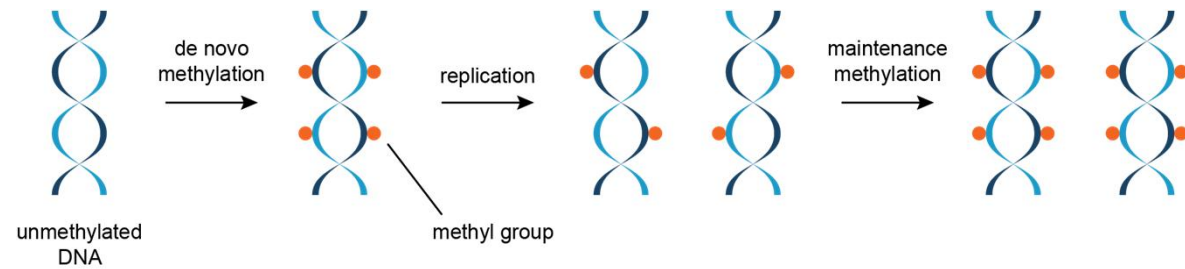
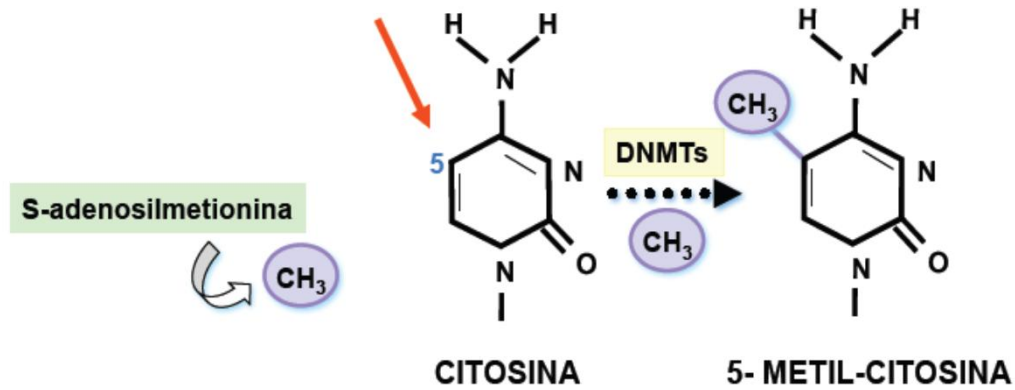
Metilação do DNA e modificações nas histonas



Metilação do DNA

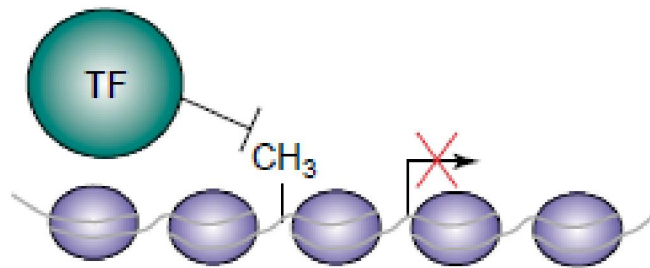


ATGGAA**CGCGCGCGCGCG**GAATGTGTCCACCGAGATATGCTGATTCGCGCGCGATTGCTGCTGTAGGATC

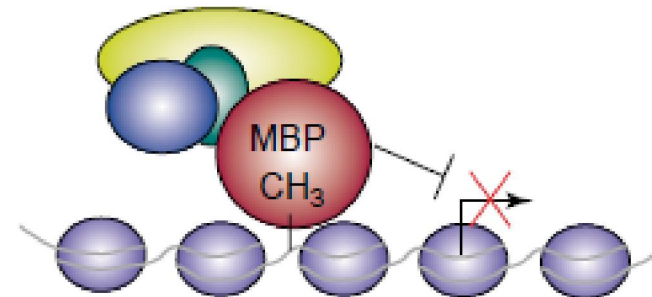


Principais mecanismos pelos quais a metilação **inibe** a expressão gênica

inibição estérica

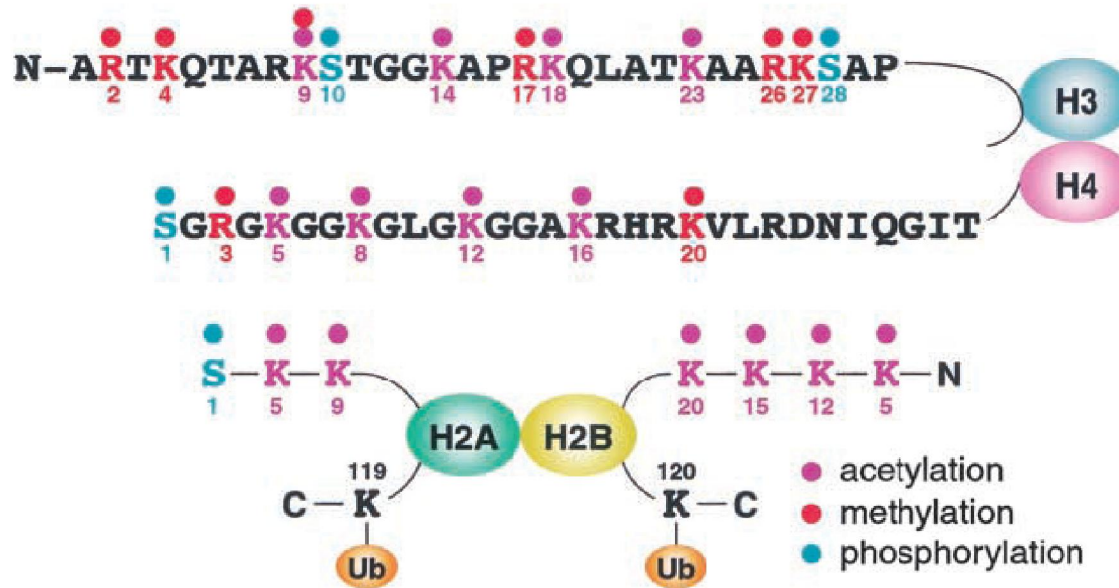
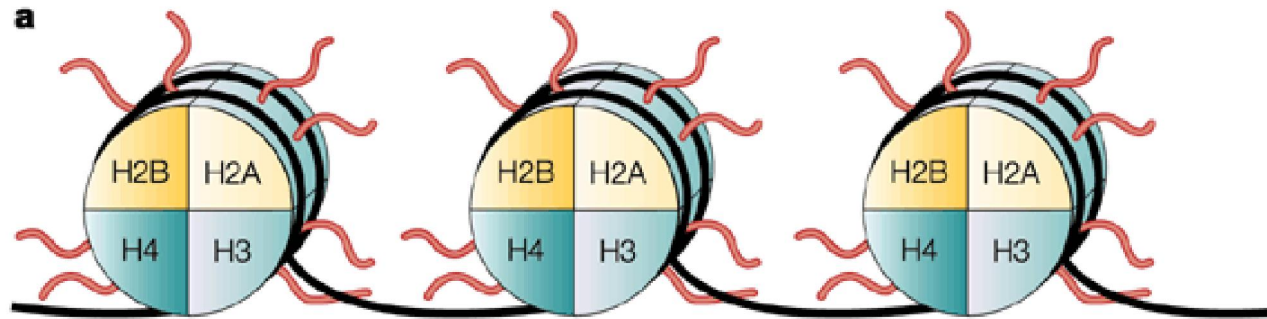


MBPs e o recrutamento de co-repressores



Reproduzido de Kloise e Bird (2006)

Modificações nas histonas



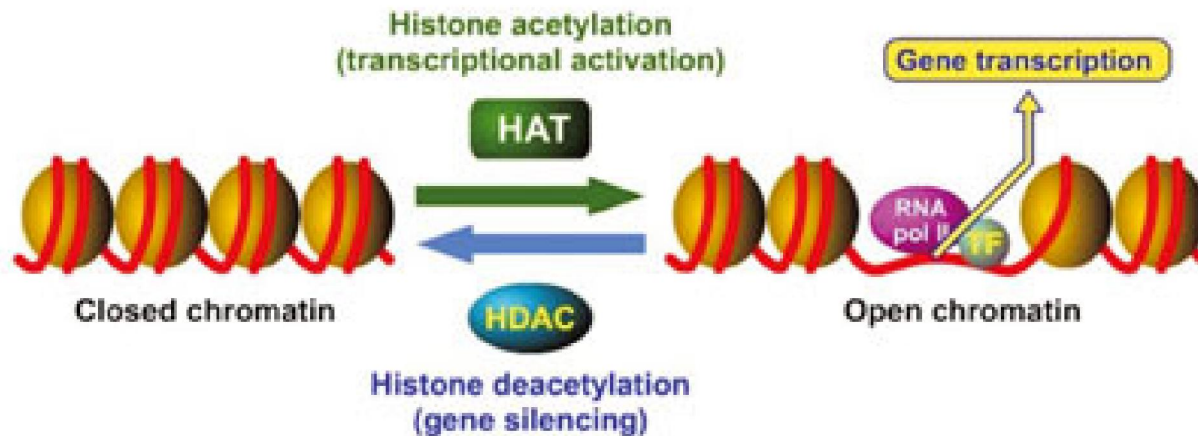
Principais sítios de modificações pós traducionais das caudas amino-terminais das histonas.

R = arginina

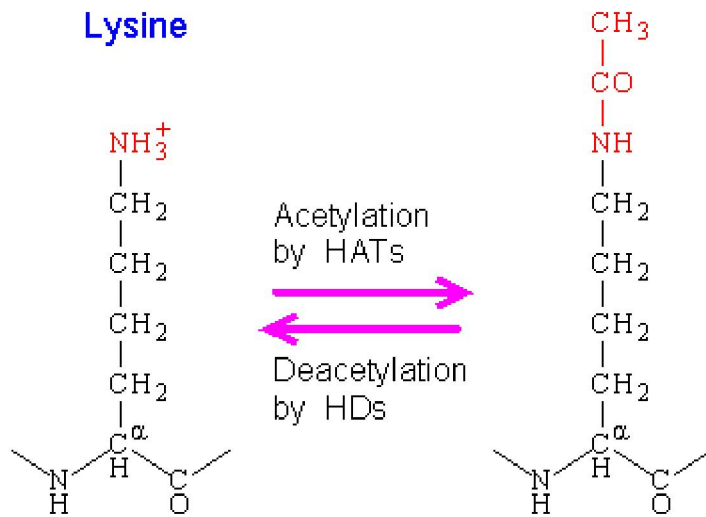
K = lisina

S = serina

Acetilação/desacetilação de histonas



Lysine

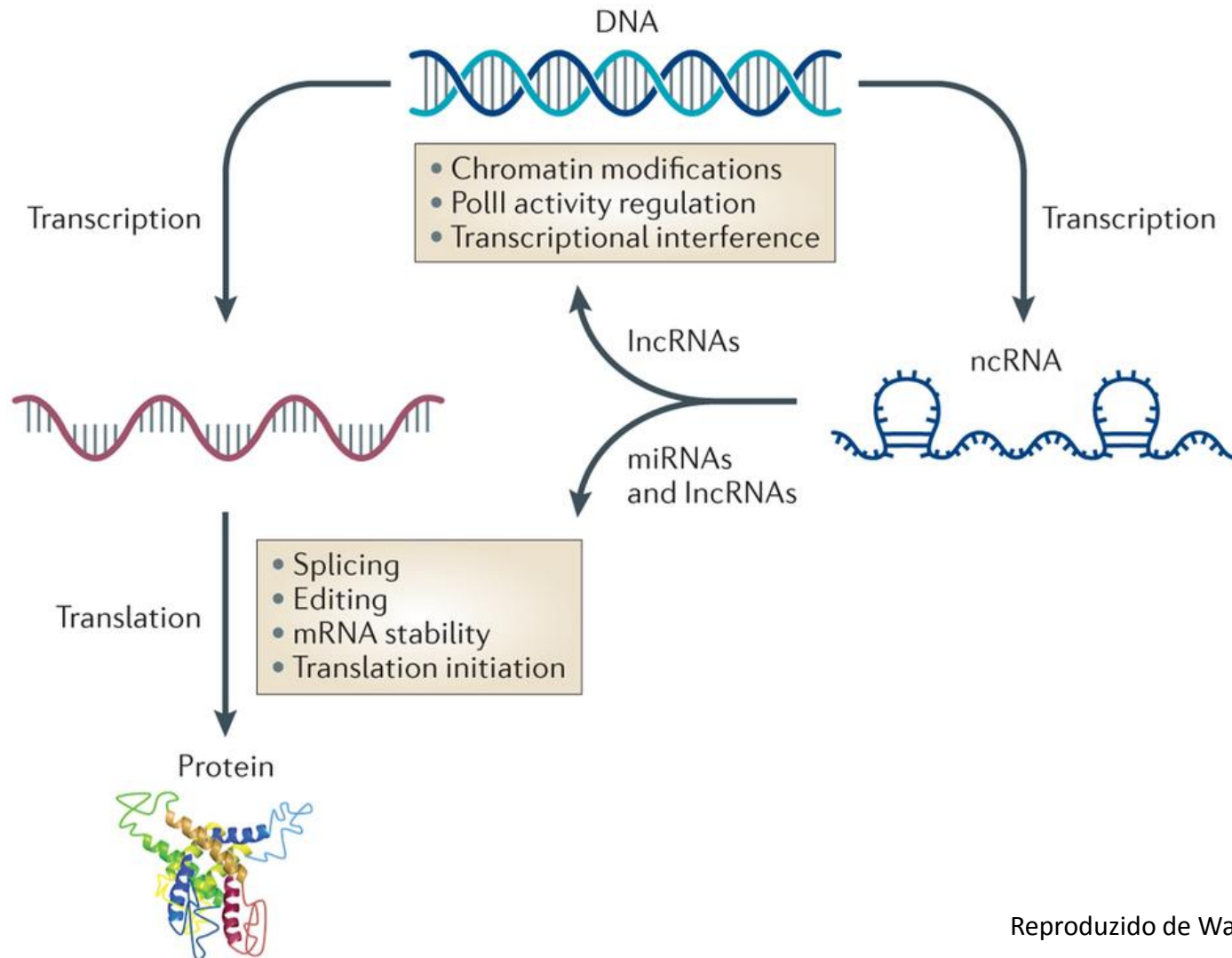


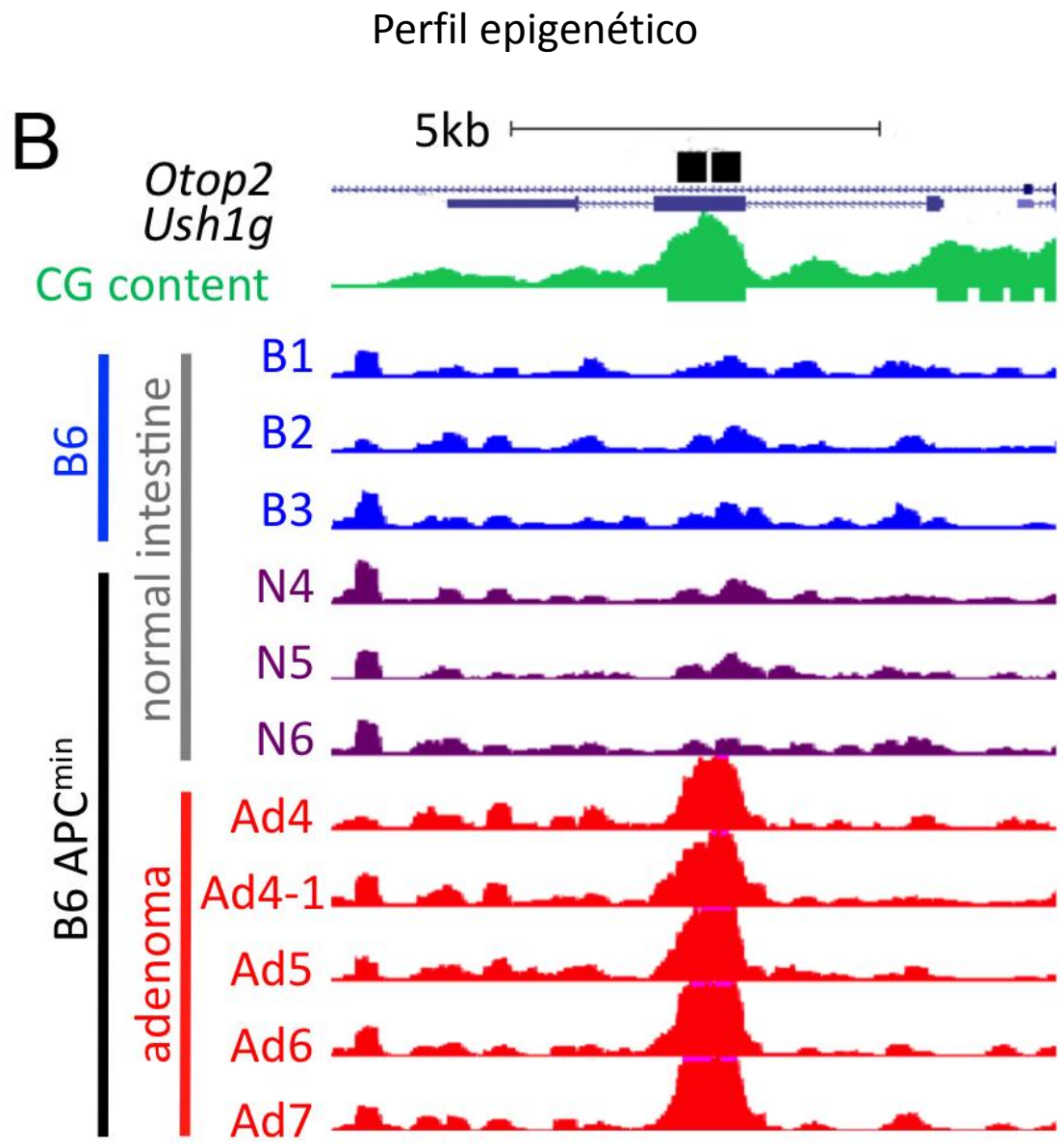
Grupo acetil torna a carga elétrica das caudas das histonas acetiladas menos positiva

↓

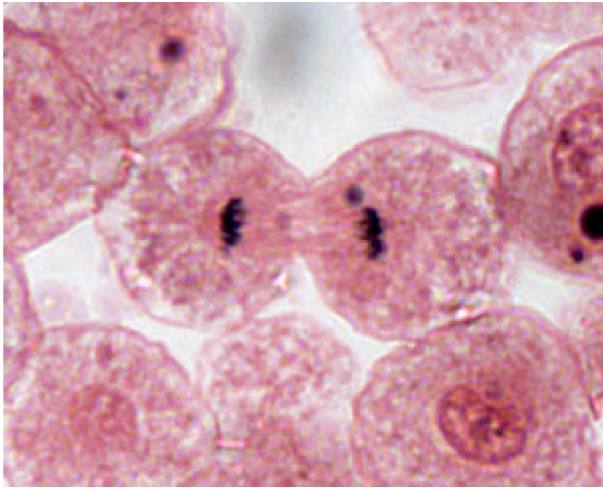
reduzindo sua afinidade pelo DNA

Um mecanismo envolvido tanto na modulação da transcrição quanto da tradução seletiva:
ação de RNAs não codificantes





Epigenética: mudanças **hereditárias** na expressão gênica que **não** alteram a sequência do DNA



Em nível celular ou em nível transgeracional?

Epigenética transgeracional

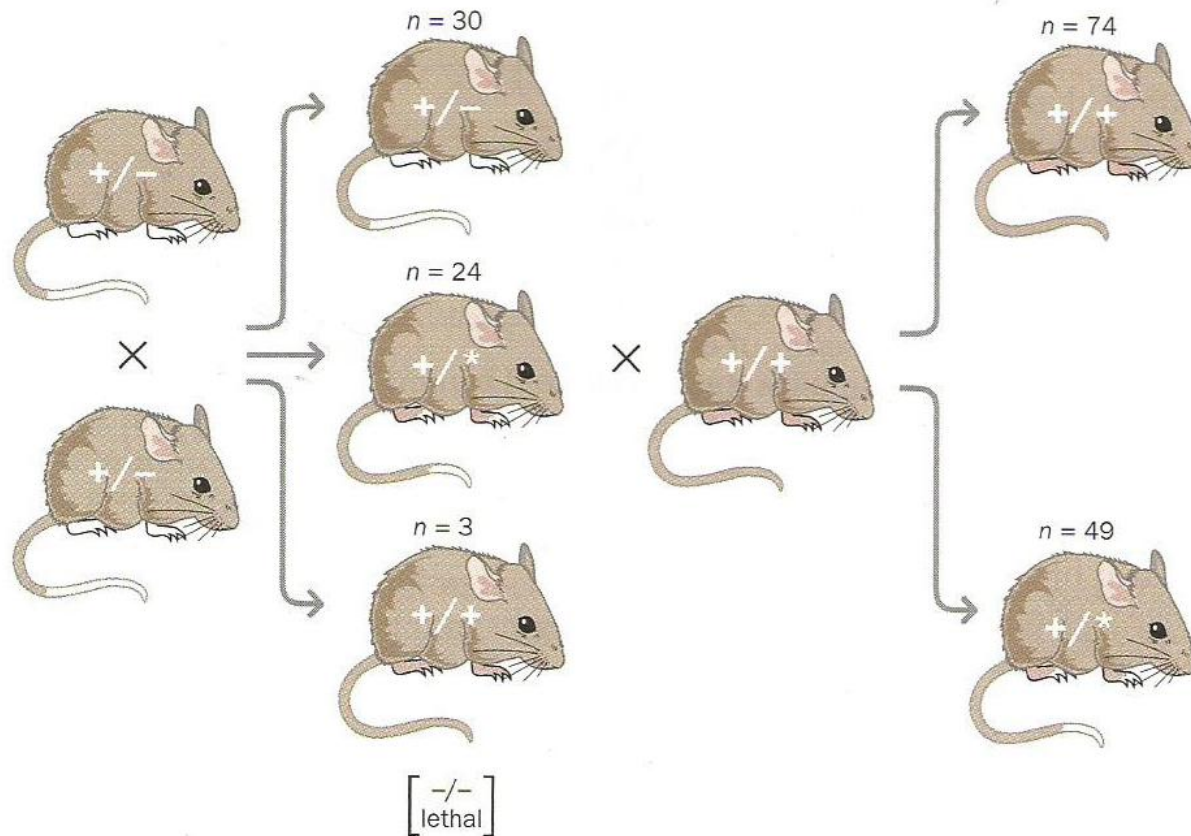
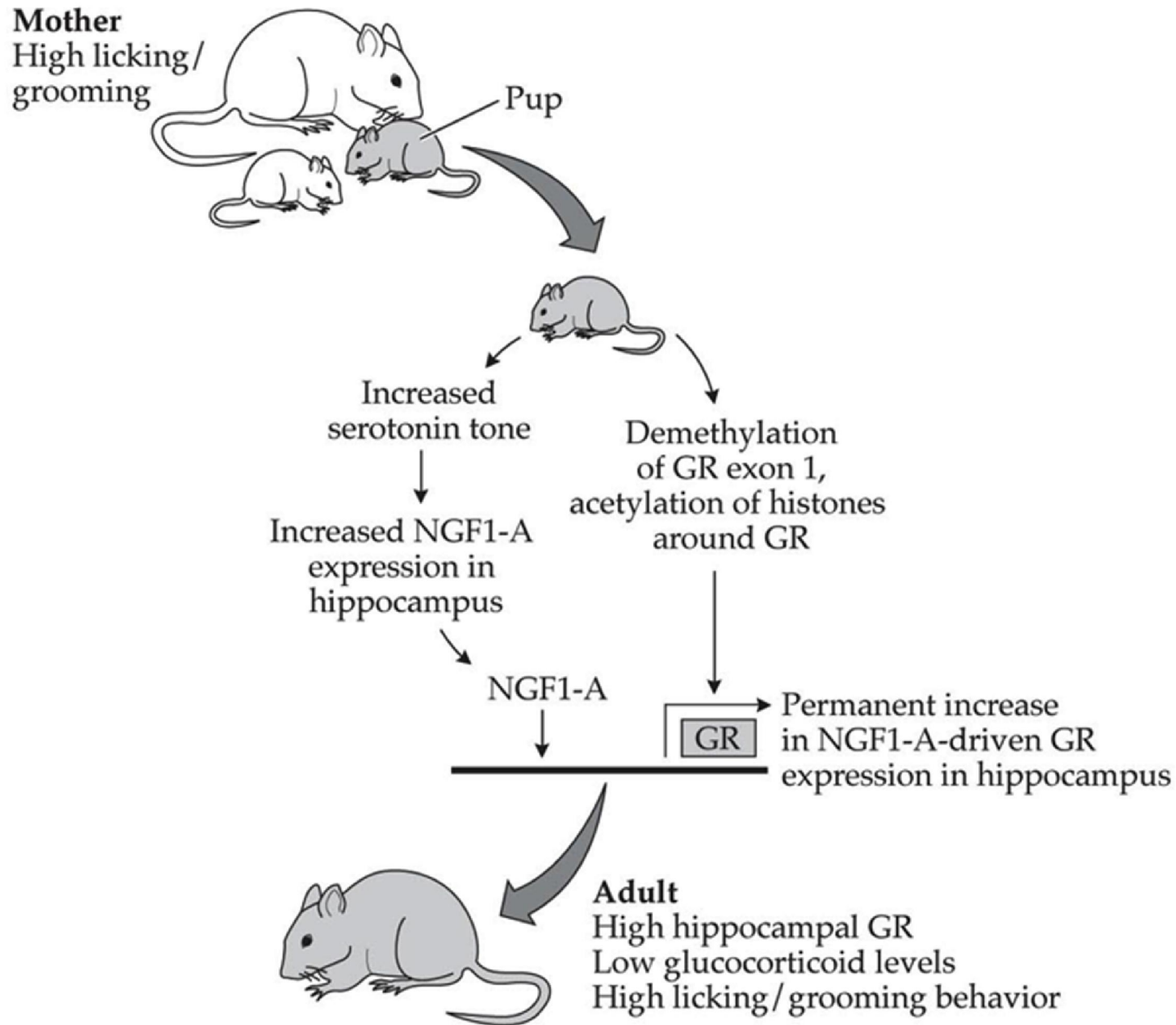


Figure 11.24 Paramutation at the *Kit* locus in mice. Mice heterozygous for a *Kit* mutation ($+/-$) show white spotting. When heterozygous mice were crossed, most (24 out of 27) of the genotypically wild-type ($+/+$) offspring nevertheless showed the white spotting characteristic of heterozygous animals. The wild-type allele inherited from the heterozygous parent has been somehow changed (paramutated, asterisk). The change is unstable: when $+/*$ mice were crossed with wild-type animals, fewer than the predicted 50% of offspring showed the expected $+/*$ phenotype. [Data from Rassoulzadegan M, Grandjean V, Gounon P et al. (2006) *Nature* 441, 469–474. With permission from Macmillan Publishers Ltd.]

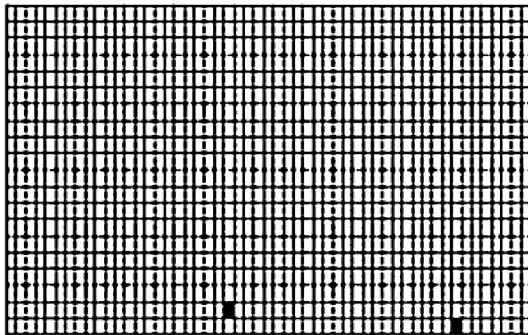




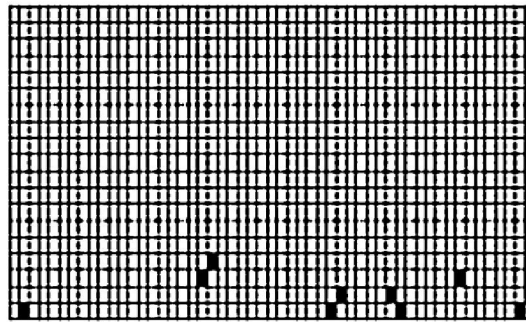
Brain-Derived Neurotrophic Factor (6)



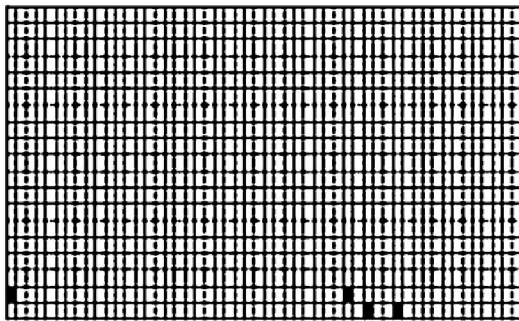
Desenvolvimento e plasticidade do cérebro



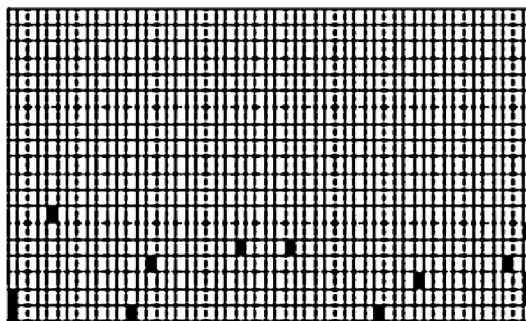
Non-Exposed, 0 Drug



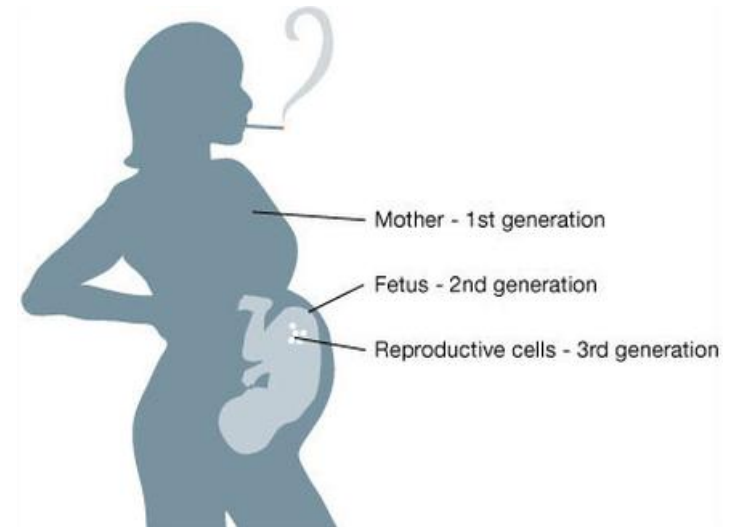
Exposed, 0 Drug



Non-Exposed, ≥ 2 Drug



Exposed, ≥ 2 Drug





Imprinting

**Metilação
do DNA**

**Modificações
nas histonas**

ncRNAs