

MODULAÇÃO EPIGENÉTICA DO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO EM *HOMO SAPIENS*, *MUS MUSCULUS* E *GALLUS GALLUS* COMO OBSERVADO PELA BIOLOGIA DE SISTEMAS

Projeto - AGE

Bruno César Feltes (CNPq), Joice de Faria Poloni and Diego Bonatto (Orientador)
 Universidade de Caxias do Sul | Instituto de Biotecnologia | Laboratório de Genética Toxicológica

INTRODUÇÃO

Os efeitos epigenéticos são parte dos mecanismos relacionados com o desenvolvimento embrionário e a senescência em diferentes tipos celulares. Estes efeitos incluem a metilação do DNA, a metilação de histonas, a reposição de nucleossomas, a remodelagem dos níveis de organização superiores da cromatina, o silenciamento de porções gênicas, além de estar associado à estabilidade genômica. Dentre as principais proteínas da metilação de DNA podemos citar DNMT1, DNMT3A e DNMT3B. Estudos recentes sugerem que a regulação epigenética em células-tronco embrionárias é um dos fatores essenciais para a diferenciação tecidual e formação de padrões corporais. Neste sentido, os genes HOX compreendem uma família multigênica que controla o desenvolvimento embrionário em metazoários. A propriedade mais fascinante dos genes HOX é a conservação evolutiva entre a ordem dos genes nos clusters e a forma como os genes são expressos de acordo com o tempo e o espaço ao longo da formação do eixo embrionário antero-posterior. Contudo, a relação de como as proteínas do mecanismo epigenético e as proteínas HOX se relacionam ainda não foi elucidada. Por isso este trabalho tem como objetivo principal, compreender os principais mecanismos epigenéticos relacionados com o desenvolvimento embrionário em *Homo sapiens*, *Mus musculus* e *Gallus gallus* por meio do uso de prospecção de dados proteômicos e de ferramentas de biologia de sistemas.

METODOLOGIA

Para avaliar as relações entre as proteínas do mecanismo epigenético e HOX foi desenvolvido um estudo usando ferramentas de biologia de sistemas. Para prospecção de dados proteômicos foram empregados os programas:

- String 8.0 [<http://string.embl.de>];
- Gene Cards [www.genecards.org];
- iHop [www.ihop-net.org].

Para análise topológica das redes de interação proteica foi utilizado o programa Cytoscape 2.5.0 (Shannon et al., 2003) e os plugins:

- Molecular Complex Detection (MCODE) [http://chianti.ucsd.edu/cyto_web/plugins/index.php];
- Biological Network Gene Ontology (BINGO 2.3) [http://chianti.ucsd.edu/cyto_web/plugins/index.php].

RESULTADOS

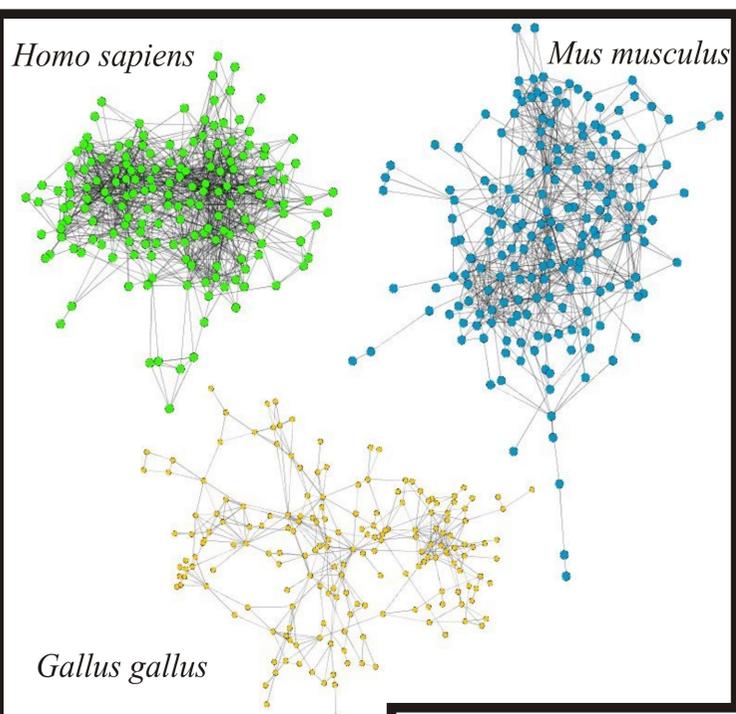


Figura-1: Comparação entre as três redes binárias obtidas através do programa Cytoscape.

Já foi descrito que o complexo do grupo polycombo SUZ12/EZH2/EED é um importante mediador de silenciamento de vários genes, incluindo diversos genes HOX. A proteína supressora p53 desempenha um papel central na regulação da apoptose, ciclo celular e senescência como também na resposta a uma ampla gama de estresse, tais como danos no DNA, ativador de oncogenes e hipóxia. Contudo sua atuação no mecanismo epigenético ainda não foi elucidada. Os modelos hipotetizados assegurar mostram uma possível relação entre P53 e proteínas do mecanismo epigenético.

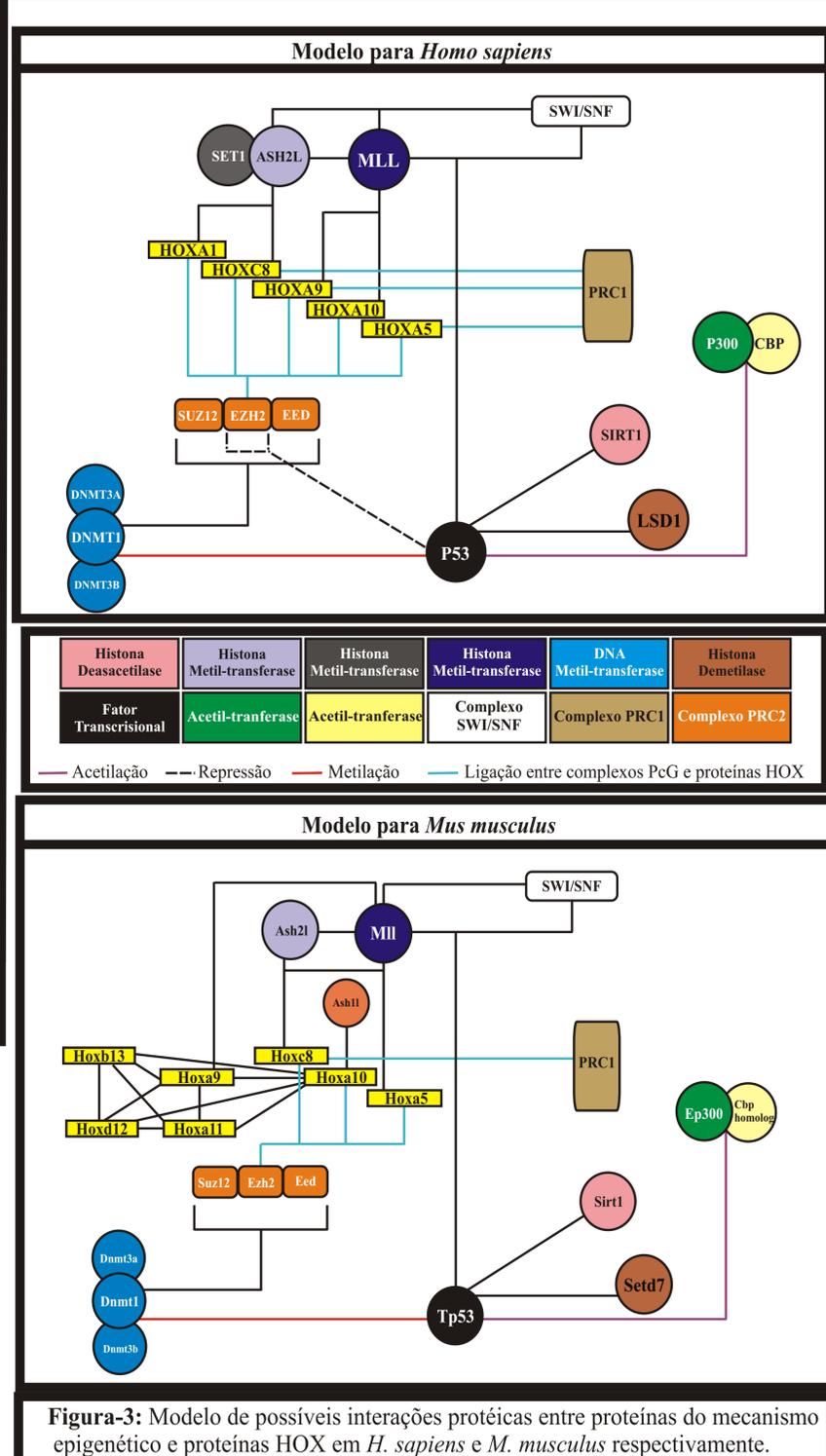


Figura-3: Modelo de possíveis interações protéicas entre proteínas do mecanismo epigenético e proteínas HOX em *H. sapiens* e *M. musculus* respectivamente.

P53 funcionaria como uma reguladora indireta, controlada por metilação e acetilação, do complexo SUZ12/EZH2/EED, e conseqüentemente ajudando a controlar a expressão das HOX.

DISCUSSÃO

P53 é compatível com quase todas modificações pós-transcricionais, por isso é considerada um importante alvo para o entendimento dos mecanismos epigenéticos. Os modelos apresentados mostram que a interação entre DNMT1, SIRT1, p300 e p53 é amplamente conservada evolutivamente entre mamíferos, assim fortificando a hipótese de que p53 é utilizada como reguladora indireta de silenciamento gênico e controlada por proteínas envolvidas no mecanismo epigenético.

Quanto a *Gallus gallus* não foi possível a elaboração de um modelo graças a carência de dados.

AGRADECIMENTOS

