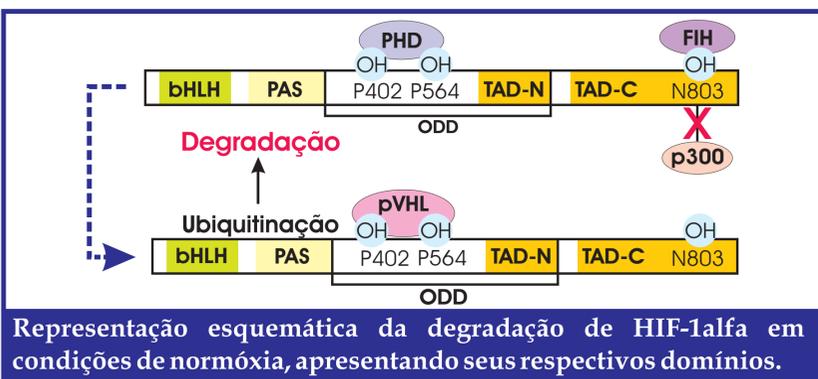


# PROJETO AGE - A INFLUÊNCIA DO RITMO CIRCADIANO NO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO DE DIFERENTES MODELOS DE VERTEBRADOS POR MEIO DA ANÁLISE DE BIOLOGIA DE SISTEMAS

JOICE DE FARIA POLONI - BRUNO CÉSAR FELTES - DIEGO BONATTO  
 LABORATÓRIO DE GENÉTICA TOXICOLÓGICA - INSTITUTO DE BIOTECNOLOGIA - UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL

## INTRODUÇÃO

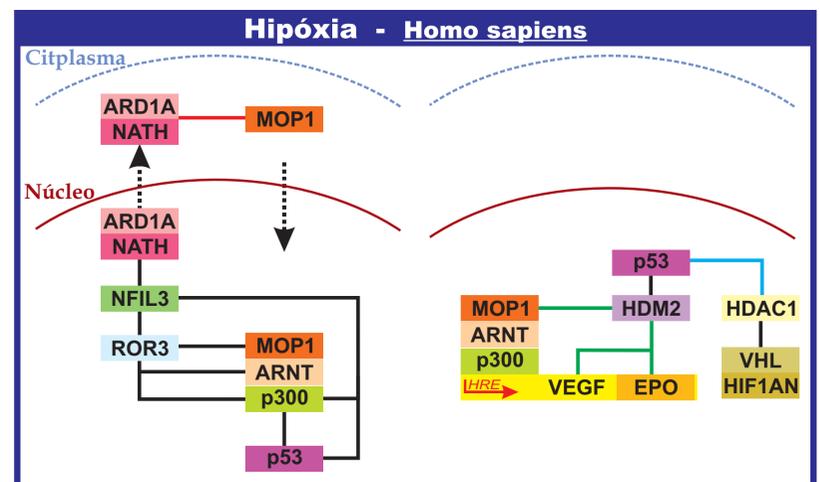
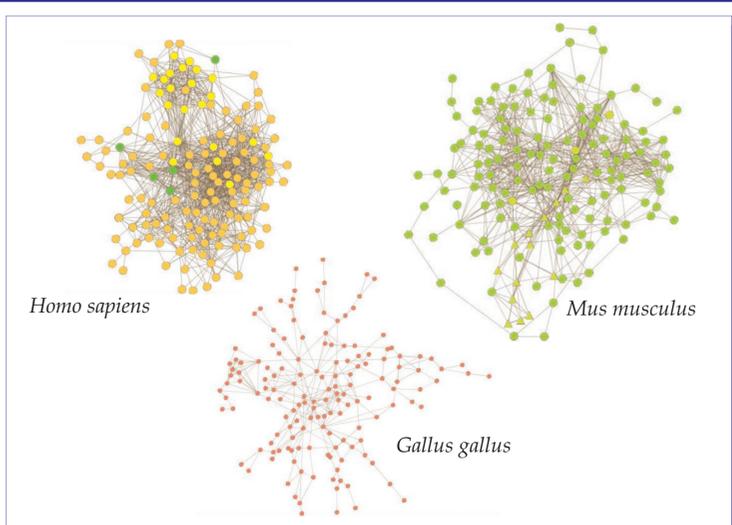
O desenvolvimento e o funcionamento adequado dos tecidos dependem de um suprimento de oxigênio e nutrientes que são fornecidos através dos vasos sanguíneos. A angiogênese ocorre, durante o desenvolvimento embrionário, e é observada também ao longo da vida adulta, em alguns eventos fisiológicos, tais como: ovulação, ciclo endometrial, desenvolvimento da placenta, sendo essencial para o processo de reprodução, desenvolvimento e reparação. O termo hipóxia descreve a deficiência na distribuição normal de oxigênio para as células, que pode ser causada por uma alteração em qualquer mecanismo de transporte de oxigênio. Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) é um fator de transcrição que regula a homeostase e as respostas fisiológicas na deficiência de oxigênio. Durante uma condição de normóxia, HIF-1 $\alpha$  é constantemente degradada, mas em condições de hipóxia, pode induzir a transcrição de mais de 60 proteínas. Durante a embriogênese, observamos mecanismos circadianos atuando no controle do desenvolvimento, e atuando diretamente na formação e na funcionalidade dos vasos. Os osciladores circadianos são responsáveis pela geração dos ritmos biológicos em praticamente todos organismos e são compostos por fatores autorregulatórios de tradução e transcrição. Este trabalho tem por objetivo demonstrar por meio da biologia de sistemas como as proteínas circadianas estão envolvidas no controle da angiogênese durante o desenvolvimento embrionário.



## METODOLOGIA

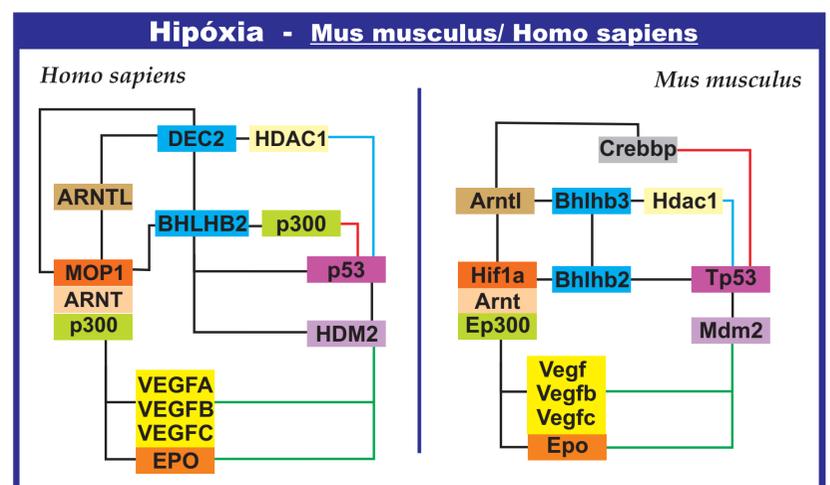
- Para obtenção de dados relacionados as possíveis interações entre proteínas, diferentes bancos de dados de literatura científica foram analisados por meio dos programas: String 8.0 [<http://string.embl.de/>], iHop [<http://www.ihop-net.org/UniPub/iHOP/>] e GeneCards - [<http://www.genecards.org/>].
- O desenho de redes binárias a partir da mineração de dados foi realizado com o programa Cytoscape versão 2.5.0.
- As redes binárias obtidas desta primeira busca terão seus agrupamentos analisados com o programa Molecular Complex Detection (MCODE) e uma análise ontológica foi realizada com todas as proteínas por meio do programa Biological Network Gene Ontology (BiNGO 2.3).

## RESULTADOS



1. Modelo para representação do controle da angiogênese em *H. sapiens* com intermédio das proteínas circadianas NFIL3 e ROR3.

N-acetiltransferase	N-acetiltransferase	Ativador transcrional	Fator transcrional
Fator transcrional	Fator transcrional	Histona acetiltransferase	Fator transcrional
Proteína ubiquitinase	Histona desacetilase	Proteína ubiquitinase	Proteína hidroxilase
Citocina	Citocina	Fator transcrional	Histona acetiltransferase
Fator transcrional	Acetilação	Ubiquitinação	Desacetilação



2. Modelo para representação do controle da angiogênese em *M. musculus* pelas proteínas circadianas Arntl, Bhlhb2 e Bhlhb3, e seu respectivo modelo comparativo em *H. sapiens*.

## DISCUSSÃO

Os dados obtidos a partir das redes de interações gênicas dos organismos *Homo sapiens* e *Mus musculus* apresentaram uma associação entre os mecanismos circadianos com a angiogênese, a qual é essencial para o desenvolvimento embrionário. Em *H. sapiens*, as proteínas circadianas NFIL3 e ROR3 foram observadas atuando no controle das proteínas relacionadas à angiogênese e intermediando a formação do complexo HIF-1 $\alpha$ /ARNT/p300. Em *M. musculus*, observamos Arntl, Bhlhb2 e Bhlhb3 atuando na regulação e controle das proteínas que promovem angiogênese. Os resultados obtidos neste trabalho mostraram uma associação entre os mecanismos relacionados à angiogênese com o ritmo circadiano, sugerindo a importância da ritmicidade circadiana na formação dos vasos em vertebrados.

## AGRADECIMENTOS

