



Obesidade e Genômica Nutricional: Conceitos Básicos

Profa. Dra. Carolina Nicoletti Ferreira

GENÔMICA NUTRICIONAL

Interações genes - nutrientes

Genes



NUTRIGENÉTICA

Polimorfismos

NUTRIGENÔMICA

Expressão gênica

Nutrientes



COMO O GENOMA FUNCIONA?

DNA

TACGGTCAATTGCCAGCA

RNA_m

AUG CCA GUU AAC GGU CGU

Proteína

Met Pro Val Asn Gly Arg

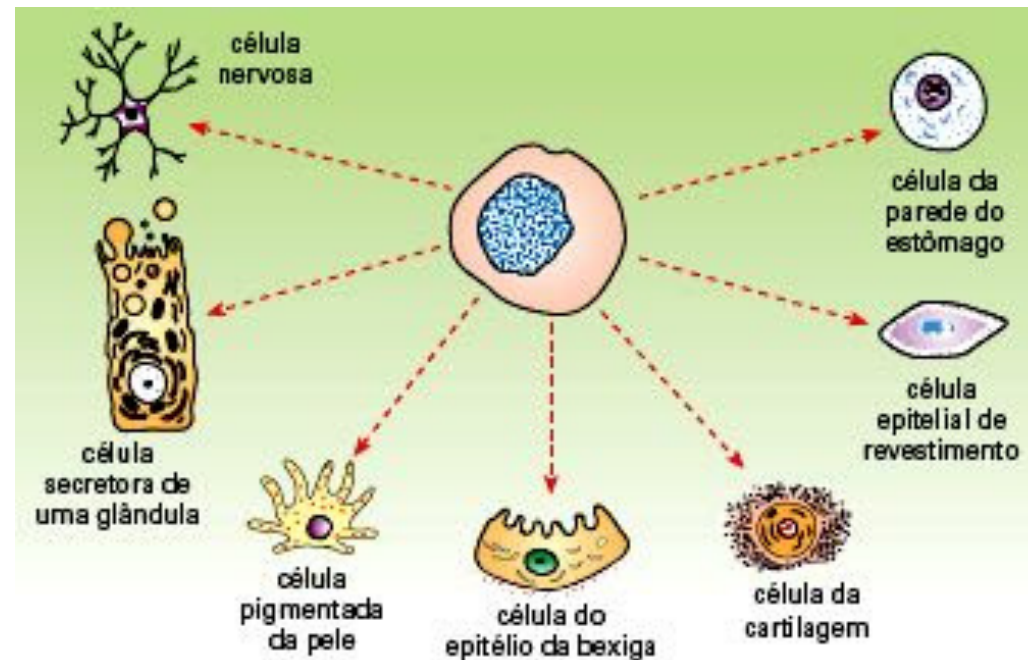
FUNÇÃO BIOLÓGICA

TRANSCRIÇÃO

TRADUÇÃO

COMO O GENOMA FUNCIONA?

- Nem todos os genes se expressam ao mesmo tempo
- Diferentes células → mesmo genoma → expressão gênica diferente

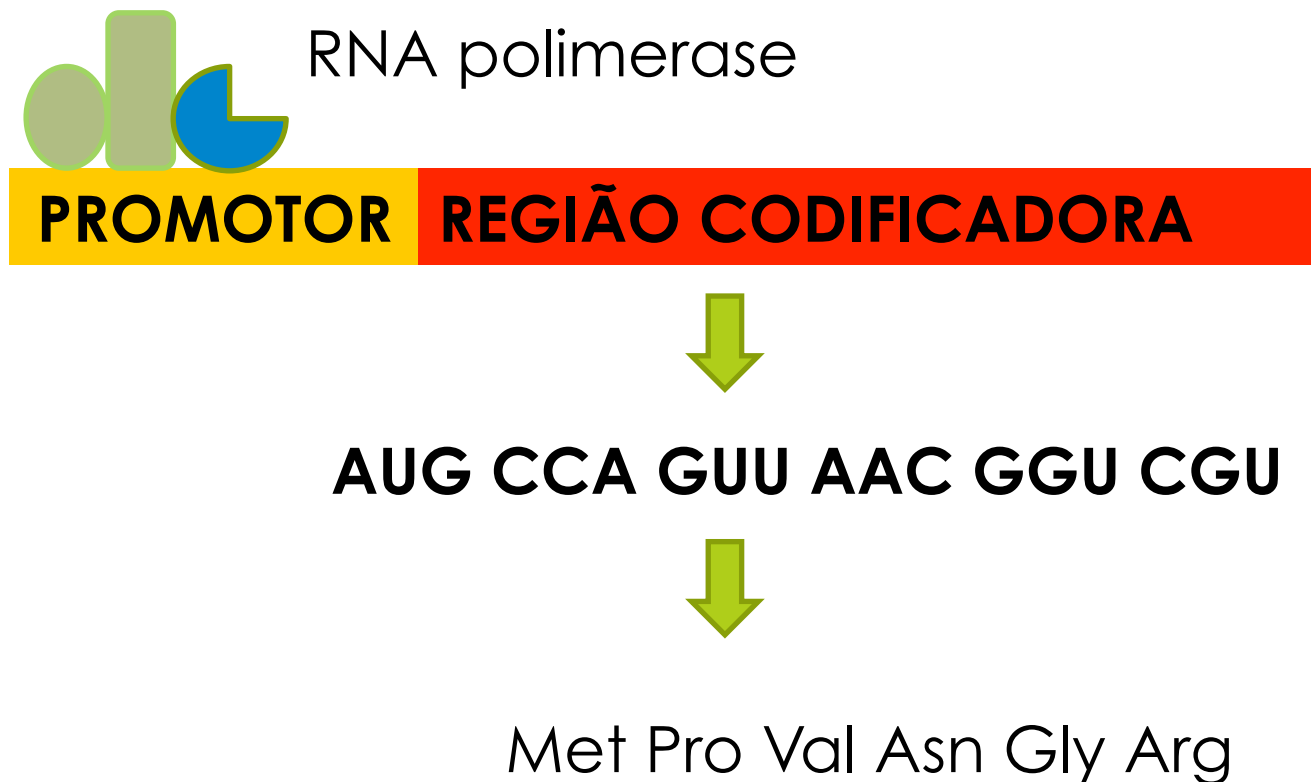


COMO O GENOMA FUNCIONA?

- Genes possuem 2 regiões:
- **REGULATÓRIA**: promotor gênico. Ativado ou desativado para o processo de transcrição
- **CODIFICADORA**: contém a sequência de DNA
- DCNTs → Interações progressivas na expressão gênica

COMO O GENOMA FUNCIONA?

Fatores de Transcrição



GENÔMICA NUTRICIONAL

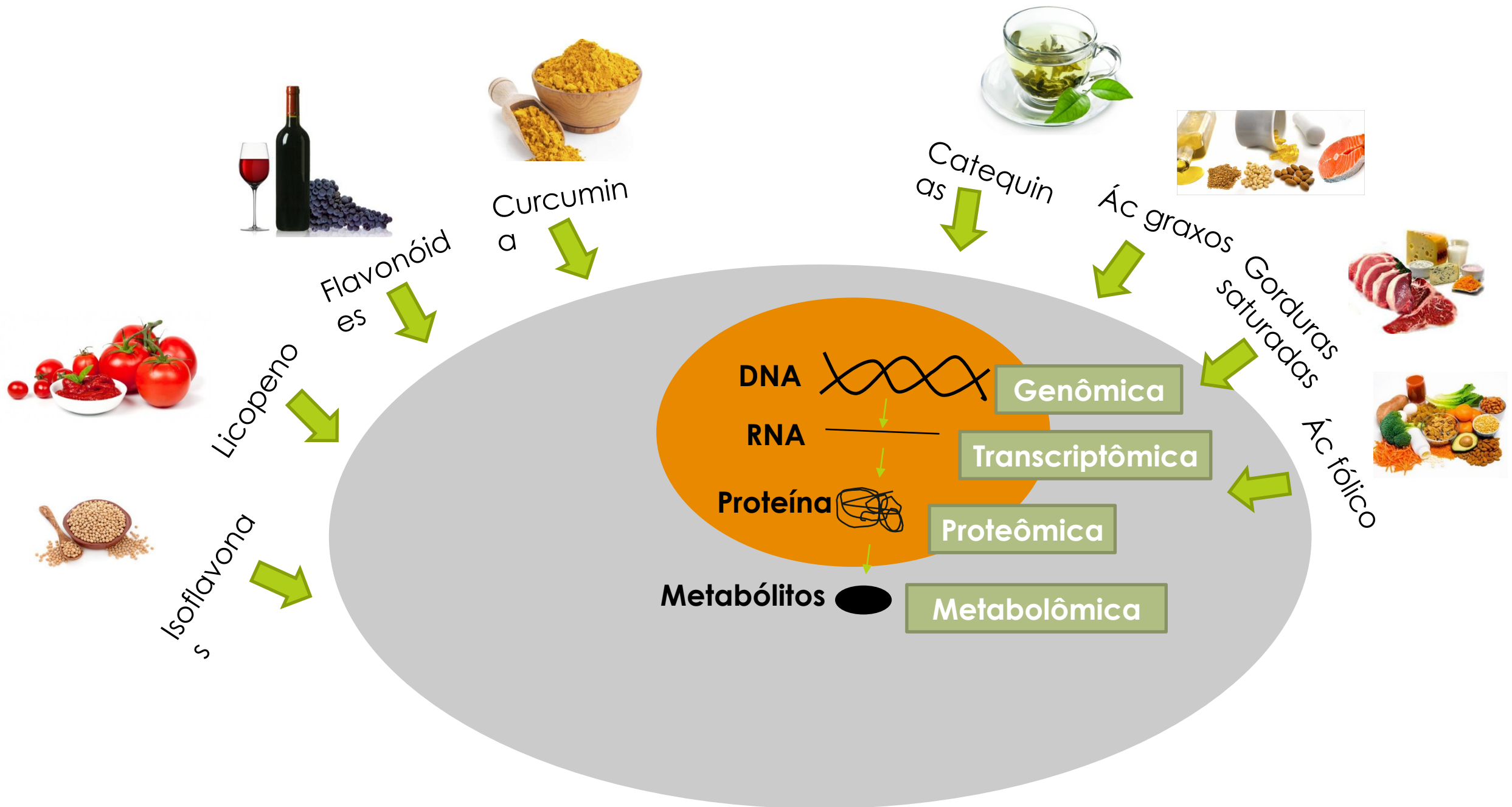
- Princípios gerais:
- Os CBA interferem com o genoma humano, direta ou indiretamente, alterando a expressão e estrutura do DNA
- Alguns genes e sua variantes genéticas desempenham papel chave na progressão e incidência de doenças
- Em determinado indivíduos a dieta pode constituir fator de risco para diversas patologias

GENÔMICA NUTRICIONAL

- Princípios gerais:
- A influência da dieta nos estados de saúde e doença dependem da genética do indivíduo
- A intervenção dietética baseada nas necessidades nutricionais e do genótipo pode ser aplicada para prevenir ou tratar doenças (DCNT)

GENÔMICA NUTRICIONAL

- Objetivo:
- Otimizar a saúde e prevenir doenças por meio da personalização da dieta
- Contribuir para o conhecimento da relação entre alimentos, moléculas nutricionais, genética e sistema biológico



[Home](#)[New Members](#)[Member Login](#)[Congresses](#)[Calendar](#)[Board](#)[Links](#)[About Us](#)

International Society of Nutrigenetics / Nutrigenomics

Dear Colleague,

The **International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics (ISNN)** was established in 2005, under the Presidency of Artemis P. Simopoulos, MD (USA).

It is the purpose of the Society to increase the understanding of the role of genetic variation and individual dietary response, and the role of nutrients in gene expression generally. This purpose is pursued through research and education of professionals and the general public.

9th Congress of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics

Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 – Fields of Precision Nutrition

Lynnette R. Ferguson^a Raffaele De Caterina^b Ulf Görman^c Hooman Allayee^d
Martin Kohlmeier^e Chandan Prasad^f Myung Sook Choi^g Rui Curi^h Daniel Antonio de Luisⁱ
Ángel Gil^j Jing X. Kang^k Ron L. Martin^l Fermin I. Milagro^m Carolina Ferreira Nicolettiⁿ
Carla Barbosa Noninoⁿ Jose Maria Ordovas^o Virginia R. Parslow^a María P. Portillo^p
José Luis Santos^q Charles N. Serhan^r Artemis P. Simopoulos^s Antonio Velázquez-Arellano^t
Maria Angeles Zulet^m J. Alfredo Martinez^{m, u}

Nutrigenômica

Nutrigenomics

Nutrients and food components can affect and regulate gene activity both directly and indirectly, including acting as ligands of transcription factors and playing a regulatory role in intermediate metabolites of signaling pathways, with positive or negative effects [53]. Hence, nutrigenomics seeks to show how dietary factors influence gene expression and subsequently impact protein and metabolite levels [54, 55]. A common approach is the examination of individual mRNA levels relative to intake of certain food components. Nutrigenomic strategies

NUTRIGENÔMICA

Transcriptomics [60]

Transcriptomics requires the study of cells in which genes are expressed, because gene expression is often tissue specific. It is difficult to access the most relevant human tissues, meaning that samples are usually available only from the more accessible tissues such as subcutaneous adipose tissue, blood mononuclear cells and skeletal muscle [61]. Polymerase

Diferentes tipos de células



Musculares



Neuronais



Sanguíneas



Intestinais

Como temos diferentes células se o código genético é igual para todas?

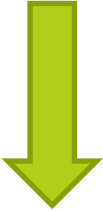
EXPRESSÃO
GÊNICA

Receptores Nucleares

- Proteínas intracelulares
 - Detecção de hormônios
 - Se ligam a lugares específicos do DNA → regulação da expressão gênica



Fatores de transcrição



Ligante: molécula que modifica o comportamento do receptor

Receptores Nucleares

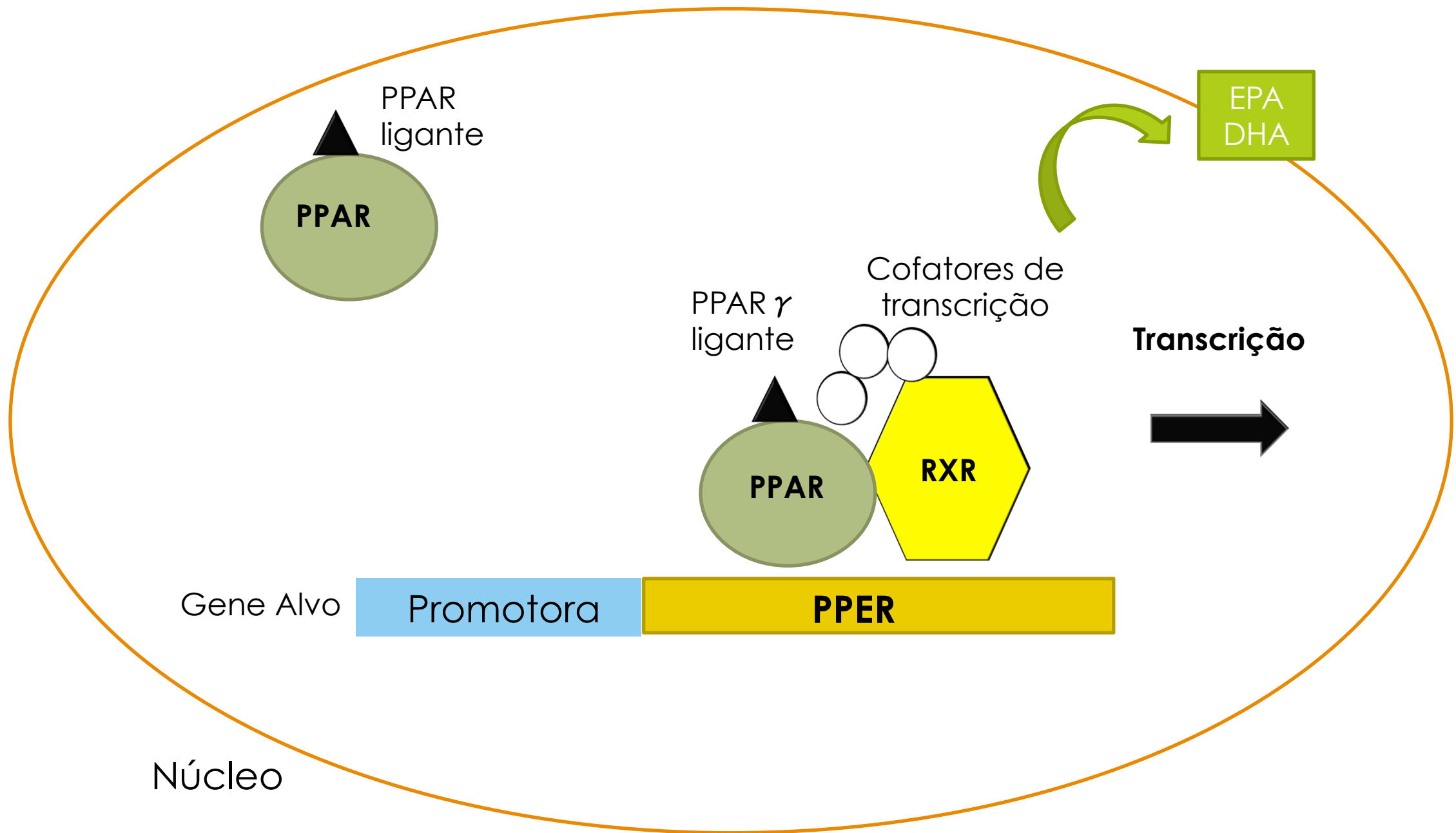
- Ligantes

- **Hormônios ligante específicos:** hormônio tireoidiano, estradiol, progesterona, testosterona, cortisol, vitamina D
- **Lipídios:** (provenientes da alimentação): ácidos graxos
- **Órfãos:** ligante natural não identificado

Nome	Abreviação	Ligante
Receptor do hormônio da tireóide	TR-alfa TR-beta	Hormônio da tireóide
Receptor de ácido retinóico	RAR-alfa RAR-beta RAR-gama	Ácido retinóico
Receptor ativado por proliferadores de peroxissomos	PPAR-alfa PPAR-beta PPAR-gama	Ácidos graxos
Receptor de vitamina D	VDR	Calcitriol
Receptor androstano Constitutivo	CAR	Xenobióticos
Receptor do testículo	TR-2	Órfão
Receptor de glicocorticóide	GR	Cortisol, dexametasona
Receptor nuclear fotorreceptor específico	PNR	Órfão
Fator nuclear de células germinativas	GCNF	Órfão
Receptor de mineralocorticóides	MR	Aldosterona

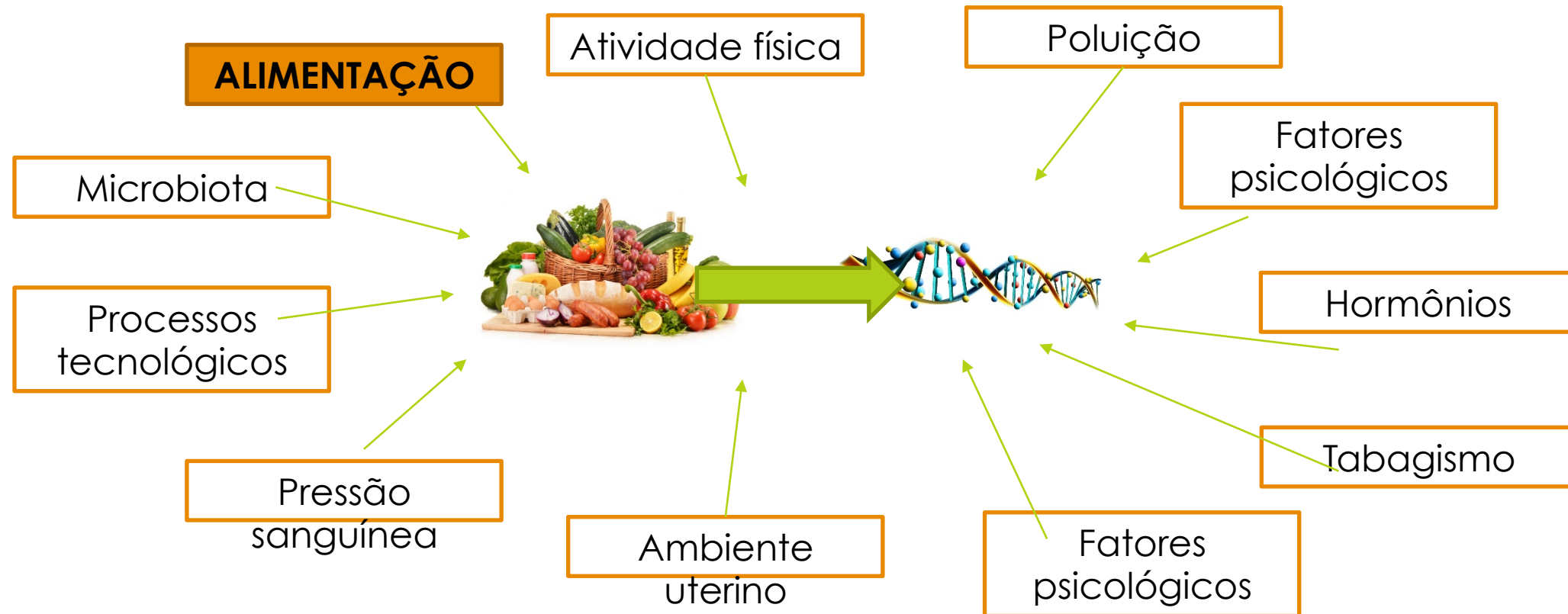
Receptores Nucleares - PPAR

- 3 isotipos
 - PPAR-alfa
 - PPAR-beta
 - PPAR-gama
- Se ligam a região do DNA denominada PPRE
- Ativam transcrição de genes associados ao metabolismo lipídico, homeostase da glicose e gasto energético



NUTRIGENÔMICA

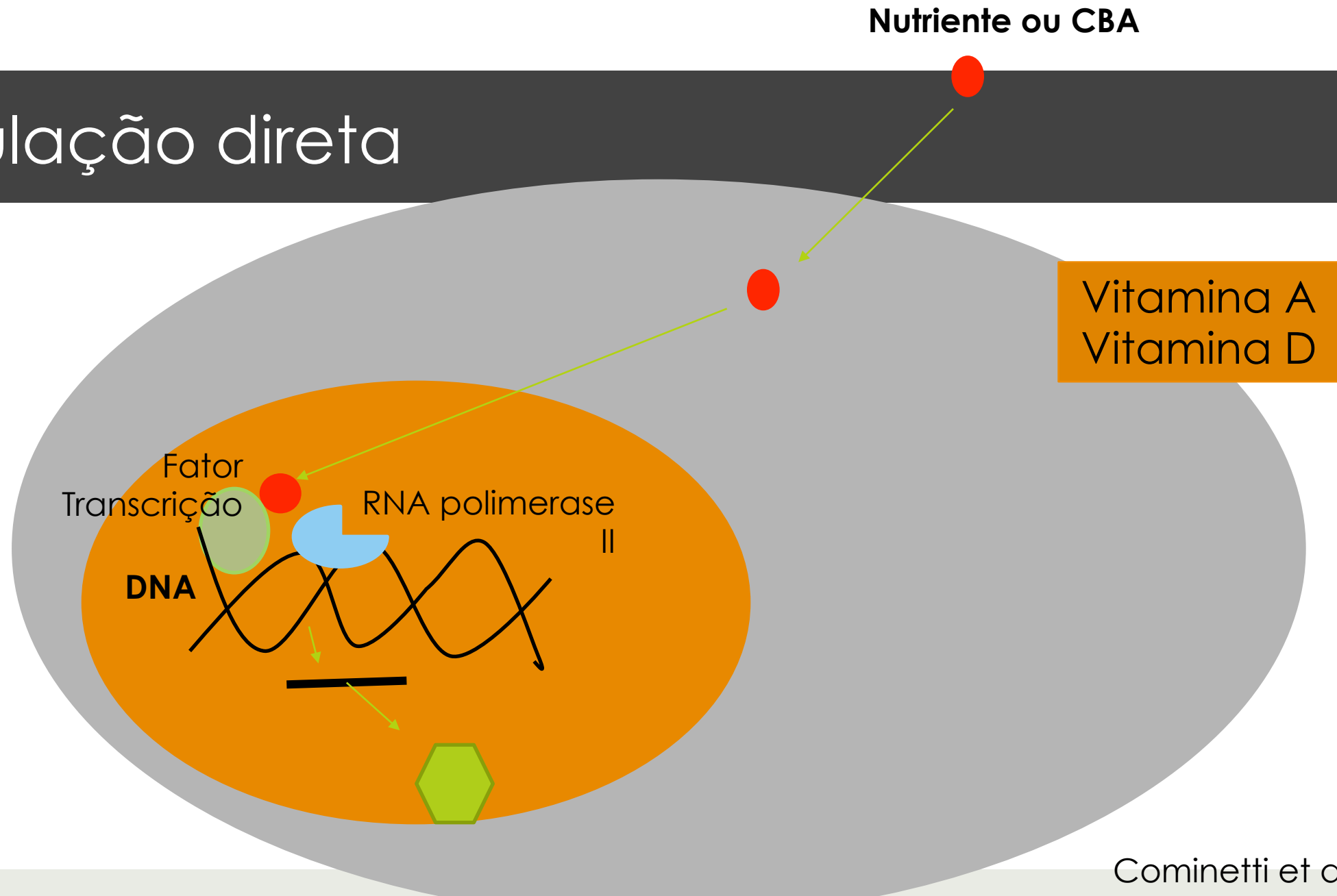
- A expressão gênica é mediada por estímulos



NUTRIGENÔMICA

- Como nutrientes e CBA modulam a expressão gênica?
- **DIRETA:** se liga diretamente com elementos regulatórios (fatores de transcrição no núcleo), ativando o processo de transcrição
- **INDIRETA:** ativa cascatas de sinalização celular, com ativação progressiva de proteínas, que resulta na translocação do fator de transcrição do citoplasma para o núcleo, induzindo a transcrição

Regulação direta

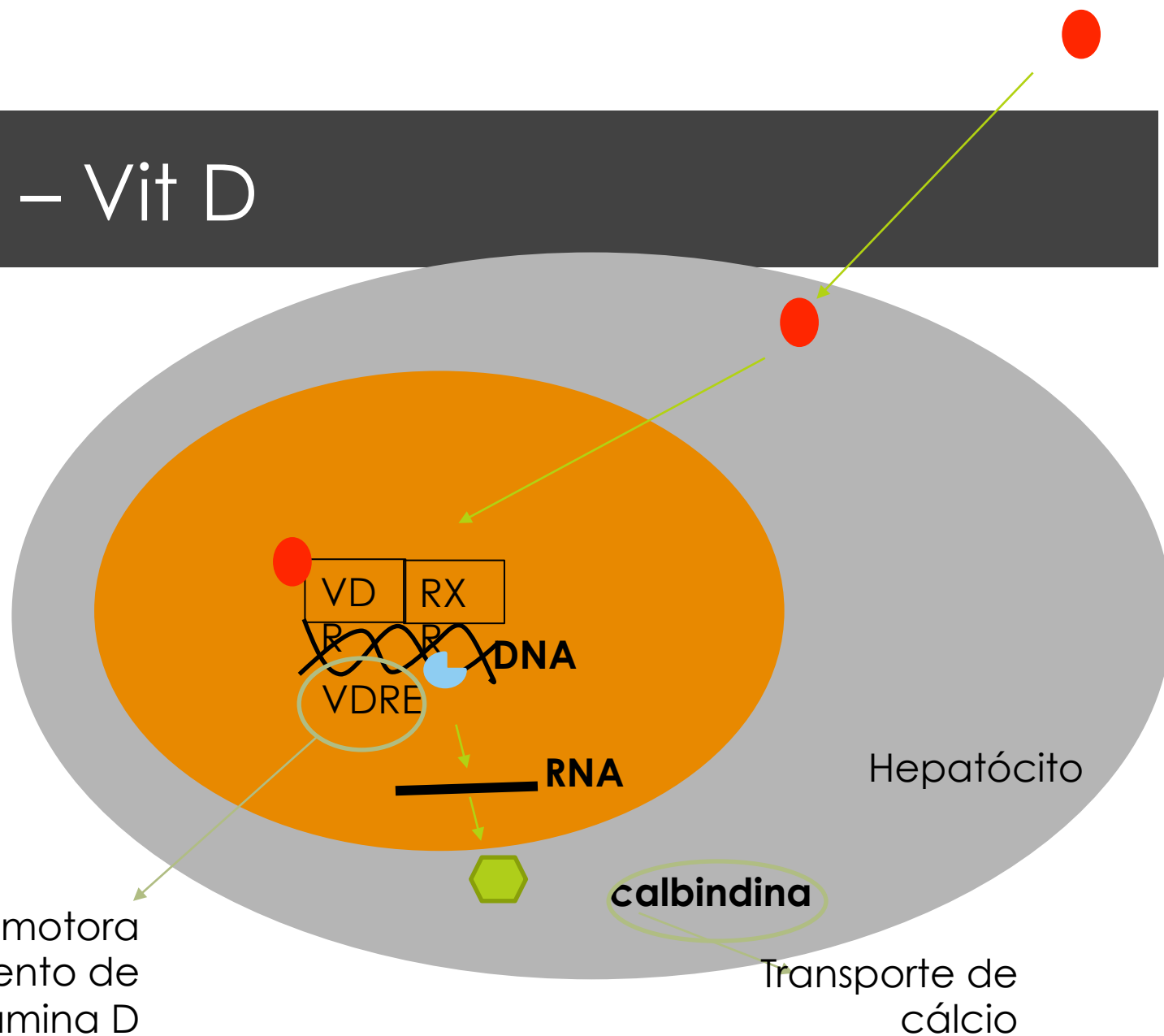


Regulação direta – Vit D

● Vitamina D (calcitriol)

VDR: receptor de vitamina D
RAR: receptor de ácido
retinóico

Região promotora
VDRE: elemento de
resposta a vitamina D



Nutrientes que interagem diretamente com FT

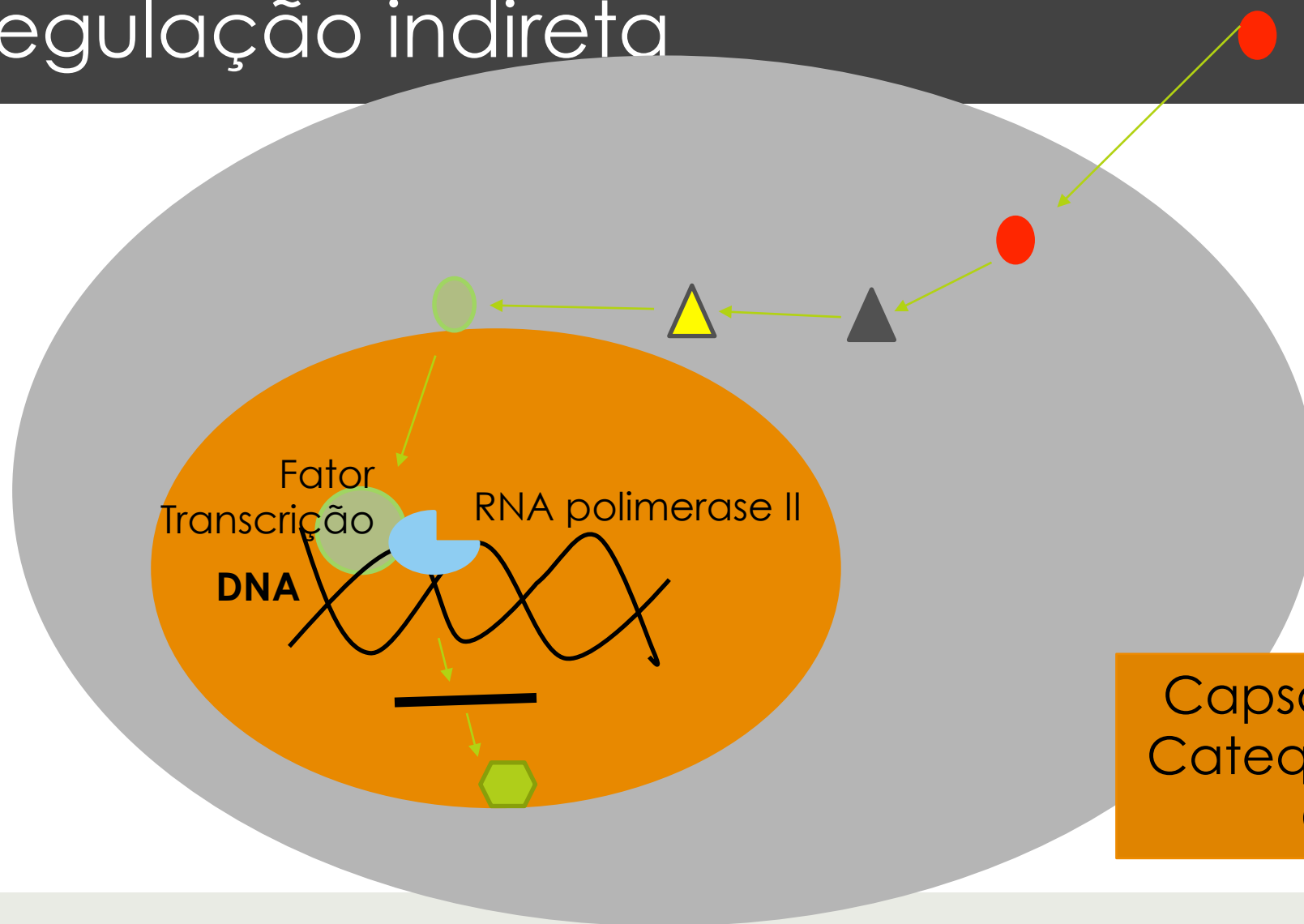
Nutriente	Componente	Fator de transcrição
Macronutrientes		
Lipídios	Ác. Graxos Colesterol	PPARs, SREBPs, LXR, HNF4, ChREBP SREBPs, LXRs, FXR
Carboidratos	Glicose	USFs, SREBPs, ChREBP
Proteína	Aminoácidos	C/EBPs

Nutrientes que interagem diretamente com FT

Nutriente	Componente	Fator de transcrição
Micronutrientes		
Vitaminas	Vitamina A Vitamina D Vitamina E	RAR, RXR VDR PXR
Minerais	Cálcio Ferro Zinco	Calcineurin/NF-Ats IRP1, IRP2 MTF1
Compostos bioativos		
Flavonoides		ER, NF-kB, AP1

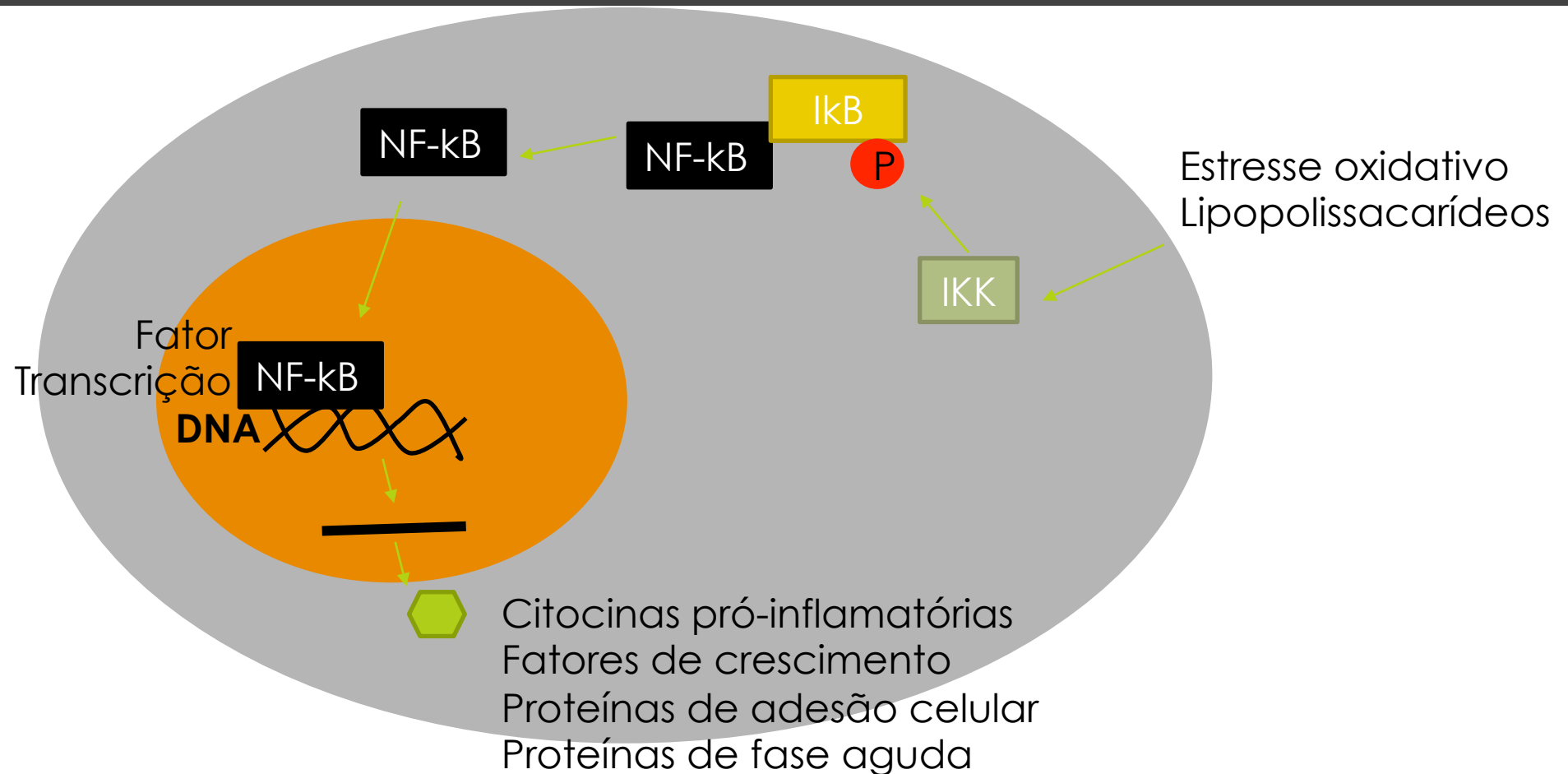
Regulação indireta

Nutriente ou CBA

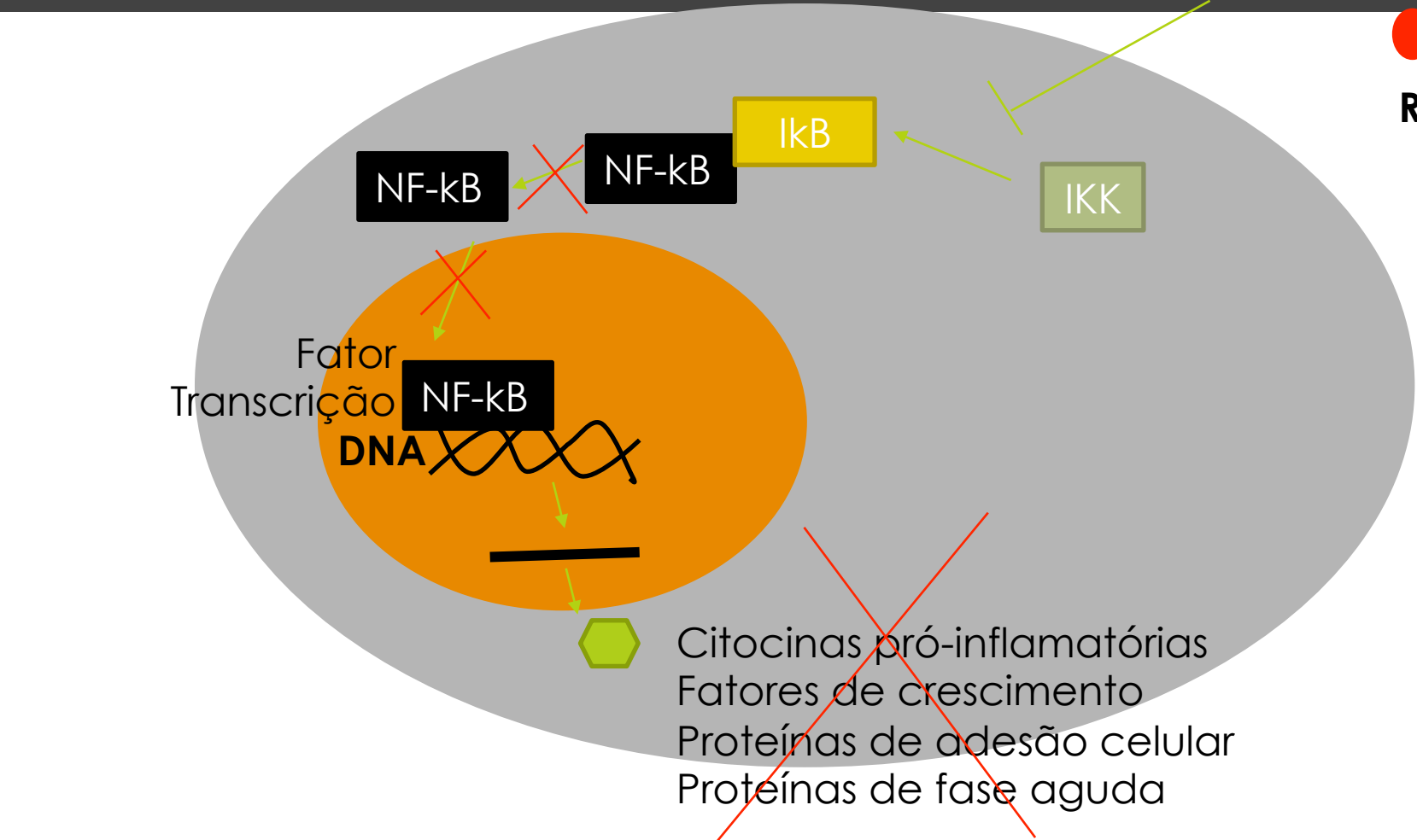


Capsaicina (pimenta)
Catequina (chá verde)
Curcumina

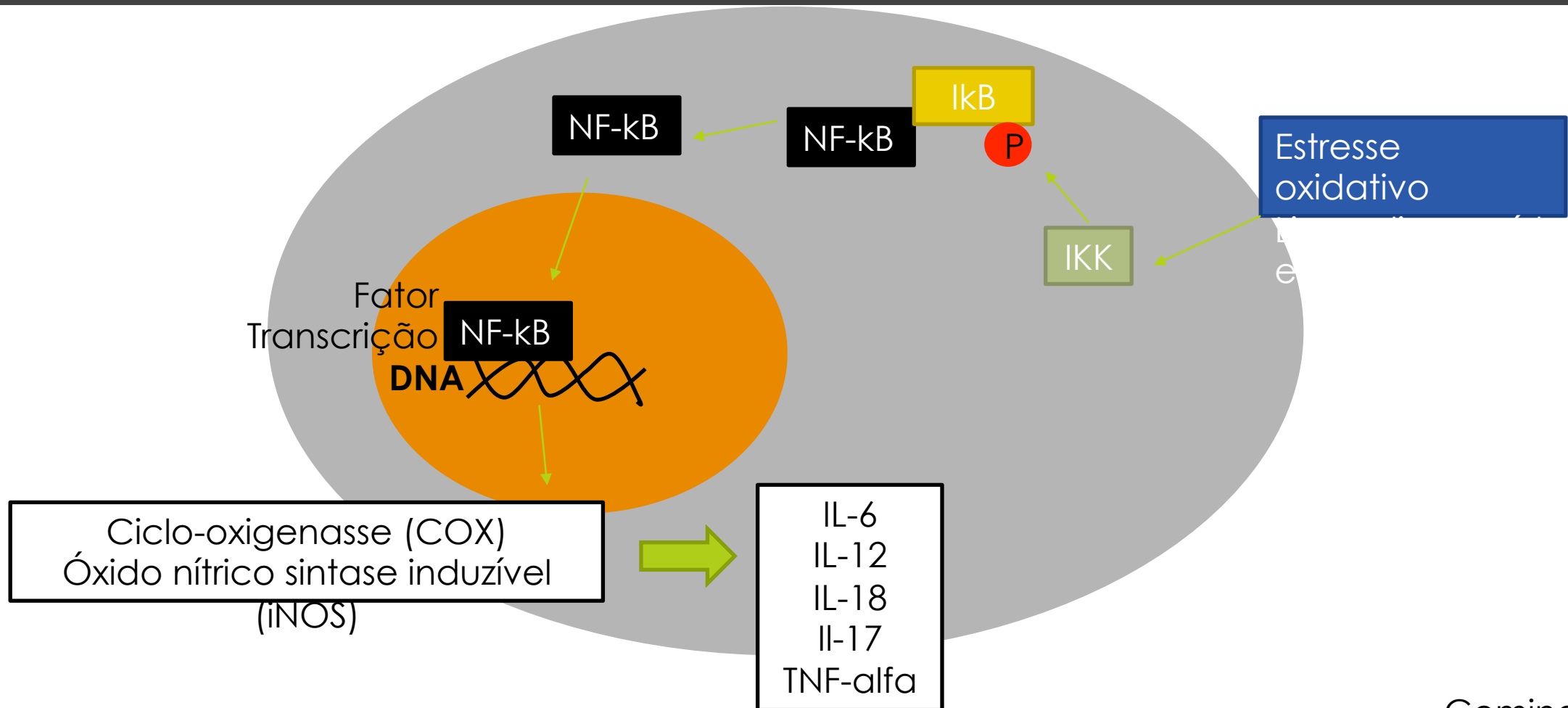
Regulação indireta – NF- κ B



Regulação indireta – resveratrol



Expressão gênica e DCNT



9th Congress of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics

Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 – Fields of Precision Nutrition

Lynnette R. Ferguson^a Raffaele De Caterina^b Ulf Görman^c Hooman Allayee^d
Martin Kohlmeier^e Chandan Prasad^f Myung Sook Choi^g Rui Curi^h Daniel Antonio de Luisⁱ
Ángel Gil^j Jing X. Kang^k Ron L. Martin^l Fermin I. Milagro^m Carolina Ferreira Nicolettiⁿ
Carla Barbosa Noninoⁿ Jose Maria Ordovas^o Virginia R. Parslow^a María P. Portillo^p
José Luis Santos^q Charles N. Serhan^r Artemis P. Simopoulos^s Antonio Velázquez-Arellano^t
Maria Angeles Zulet^m J. Alfredo Martinez^{m, u}

Nutrigenética

Nutrigenetics

A major contribution of the Human Genome Project was to lay the foundation that led to the discovery of millions of differences in the nucleotide sequence of genes. The variants occurring in at least 1% of any distinct population are called polymorphic variants or polymorphisms [23]. A particularly common type of polymorphism is defined by the replacement of one nucleotide base with another, and therefore called 'single nucleotide polymorphism' (SNP). Some SNPs may affect the synthesis and function of proteins, and may therefore alter nutritional requirements and nutrient metabolism [24, 25], as well as playing important roles in an individual's risk of developing disease [26].

Nutrigenética

VARIABILIDADE
GENÉTICA

Necessidades de
nutrientes

Estado de saúde

Risco de doenças



Genoma Humano

- 3,2 bilhões de pares de nucleotídeos
- 23 pares de cromossomos (22 autossômicos e um sexual)
- PGH → sequência de nucleotídeos é 99,9% idêntica



Diferenças : 0,1% e
variações genéticas

POLIMORFISMOS

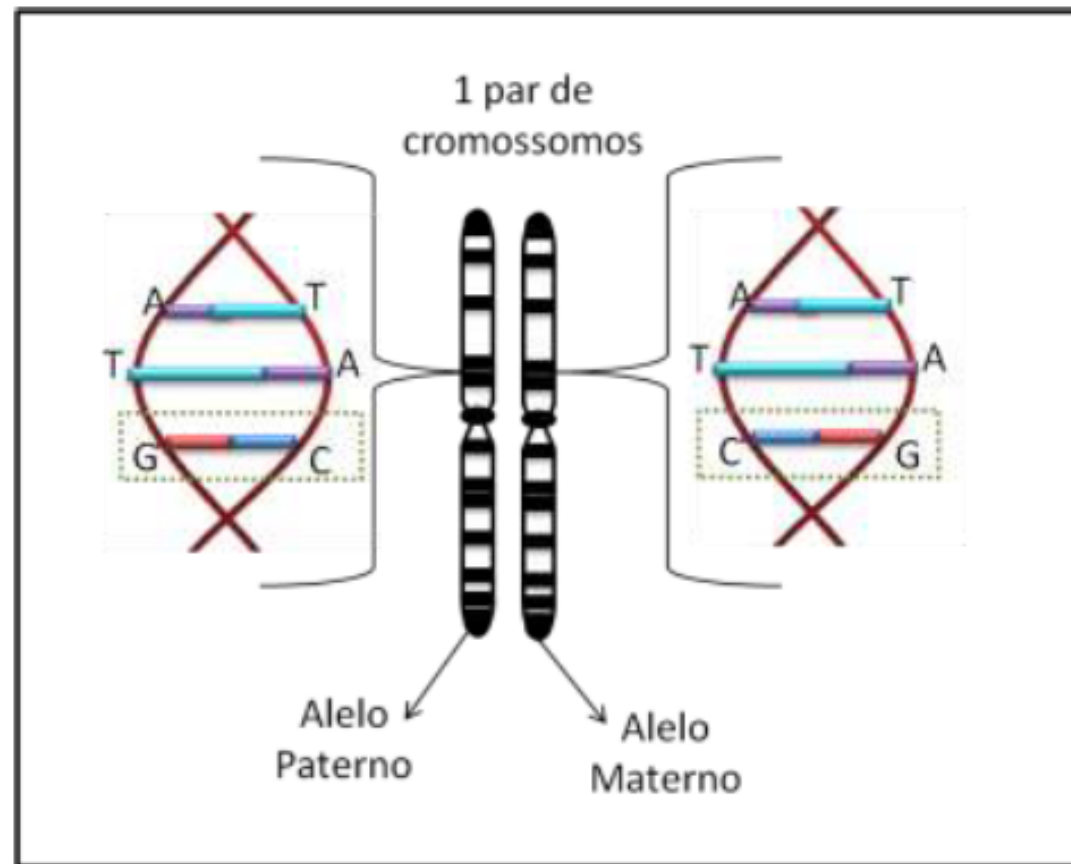
Polimorfismos

- Poli= muitas, morfismo= formas
- Variação da sequência de DNA que é comum na população (>1%)
- São herdadas do pai e da mãe



Diferente de
MUTAÇÃO

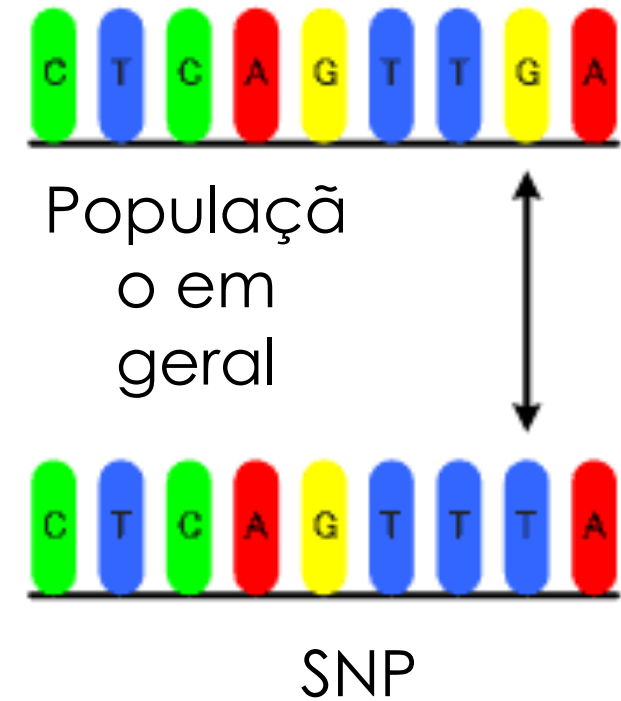
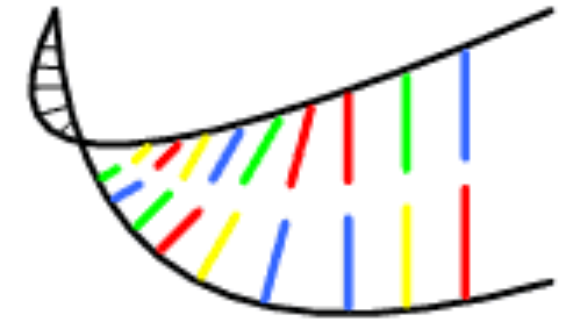
Variação genética



SNP

- *Single nucleotide polymorphism* – SNP
- Troca de uma ÚNICA base nitrogenada

Qual a
consequência
do SNP?



SNP

- Troca ocorre na região promotora: influência na expressão gênica (positiva ou negativamente)
- Troca ocorre em um éxon: alteração ou não da proteína traduzida
- **SINÔNIMO OU SILENCIOSO:** mesmo aminoácido, mesma proteína
 - GUC → GUA → valina

DNA TAC TTC AAA CAG ATT

RNA^m AUG AAG UUU GUC UAA

Met — Lys — Phe — Val — Stop

DNA TAC TTC AAA CAT ATT

RNA^m AUG AAG UUU GUA UAA

Met — Lys — Phe — Val — Stop

SNP

■ **NÃO SINÔNIMO OU MISENSE:** aminoácido diferente, proteína diferente

■ UUA → UCA → leucina/serina

DNA TAC TTC AAA CCG ATT

RNA^m AUG AAG UUU GGC UAA



DNA TAC TTC AAA **TCG** ATT

RNA^m AUG AAG UUU **AGC** UAA



SNP

■ **NONSENSE:** stop códon

■ UAU → UAG → tirosina/stop códon

DNA TAC TTC AAA ATA ATT

RNA^m AUG AAG UUU UAU UAA



DNA TAC TTC AAA AT^C ATT

RNA^m AUG AAG UUU UA^G UAA



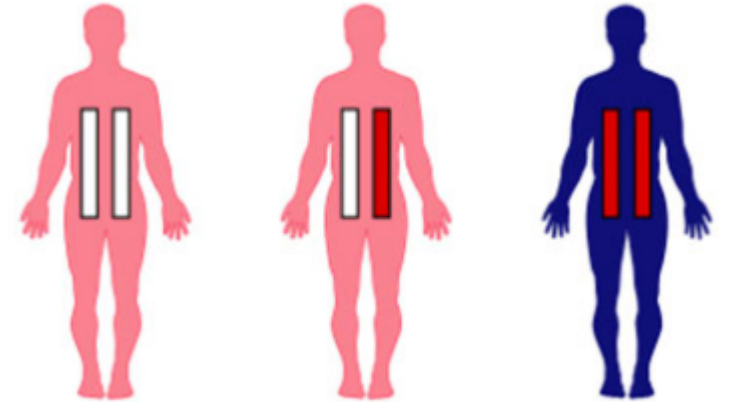
SNP



Ter o polimorfismo é
ruim???

De qual gene estamos
falando?

SNP - Genótipos



- **HOMOZIGOTO “NORMAL”:** para alelo de referência. Não tem alelo polimórfico
- **HETEROZIGOTO:** portador de um alelo polimórfico (herdado ou do pai ou da mãe)
- **HOMOZIGOTO “MUTADO”:** ambos alelos polimórficos (herdado do pai e da mãe)

SNP - Nomenclatura

■ *rs: register number* → número utilizado para registro em bancos internacionais

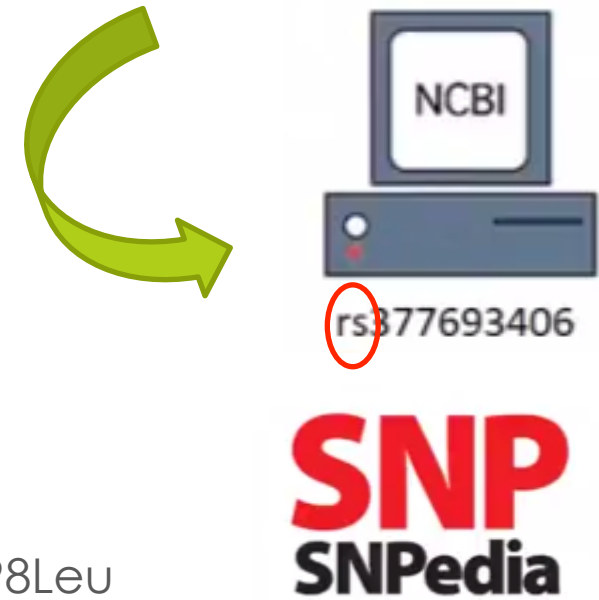
■ Troca de nucleotídeos

■ Troca de G para A na posição 4682 → 4682G>A

■ Região promotora: indicar com - → -308G>A

■ Troca de aminoácidos

■ Troca de prolina para leucina na posição 198 → Pro198Leu

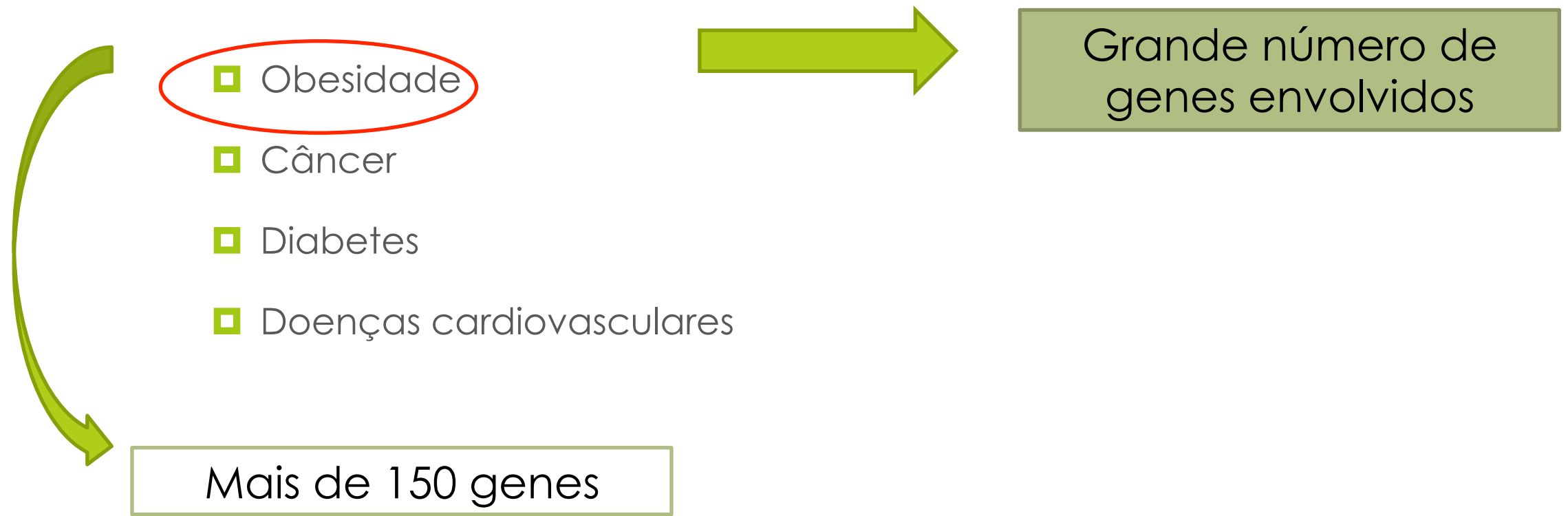


SNP e Consequências Nutricionais

Devem se encontrar em genes:

- Que respondem à alimentação e que são ativados cronicamente nas doenças
- Que codificam proteínas consideradas essenciais no metabolismo
- Ter consequências funcionais importantes
- Ter alta prevalência na população de interesse
- Se encontrar em genes com biomarcadores associados

Nutrigenética e Doenças Multifatoriais



- Obesidade

- Câncer

- Diabetes

- Doenças cardiovasculares

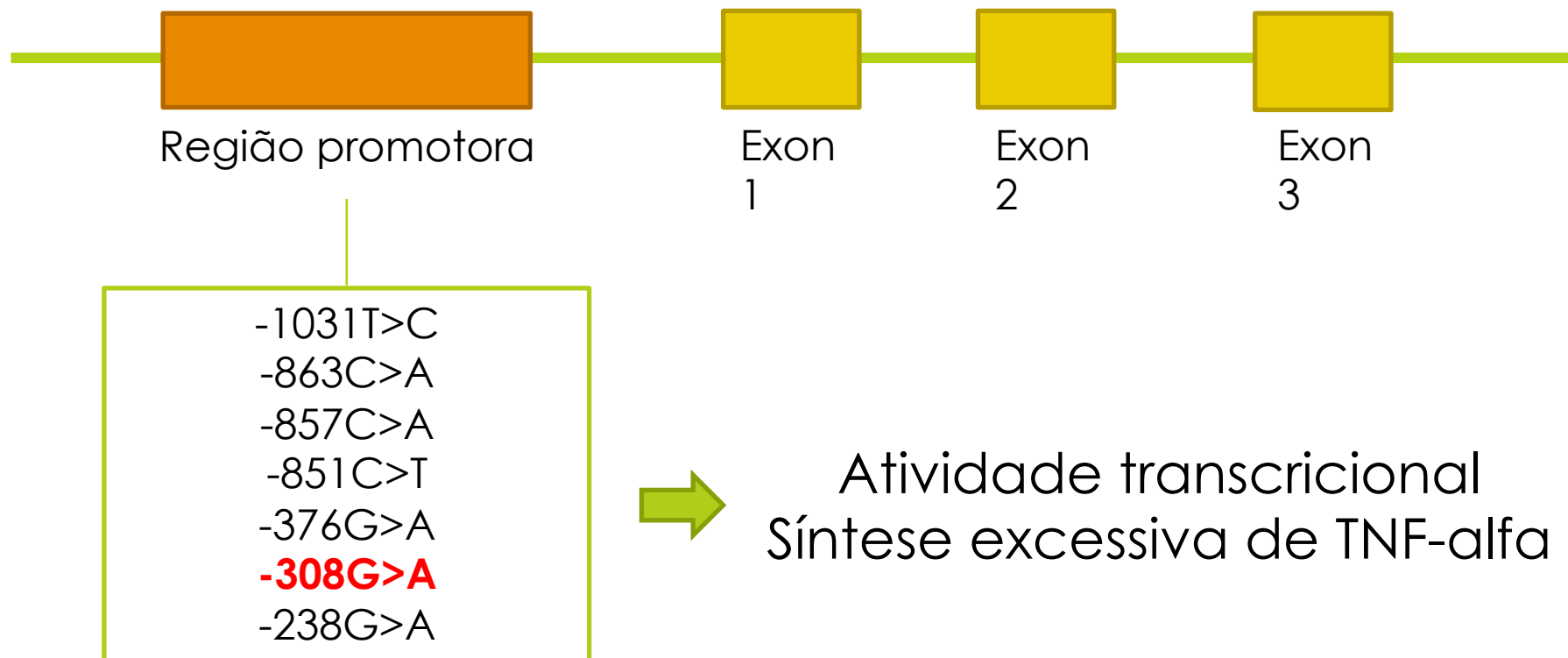
Grande número de genes envolvidos

Mais de 150 genes

Gene do TNF-alfa

- Citocina pró-inflamatória
- Regulação da resposta imune
- Diferenciação e proliferação celular
- Apoptose
- Metabolismo energético

Gene do TNF-alfa



Gene do TNF-alfa

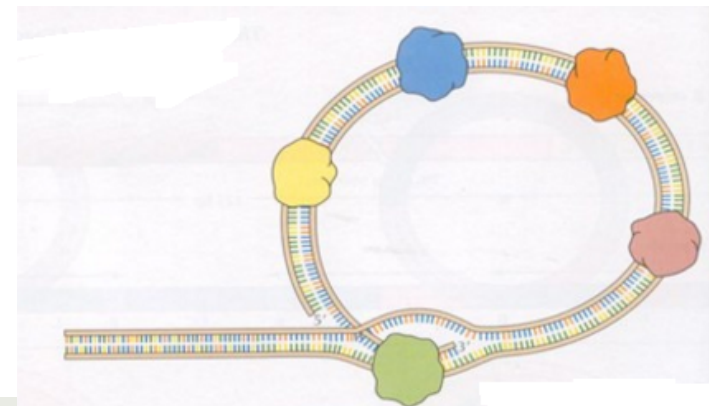
- Polimorfismo -308G>A
 - Alelo A apresenta 2 vezes mais atividade que o alelo G
 - Alelo A → aumento das concentrações plasmáticas de biomarcadores inflamatórios



Síndrome Metabólica
Doença
Cardiovascular

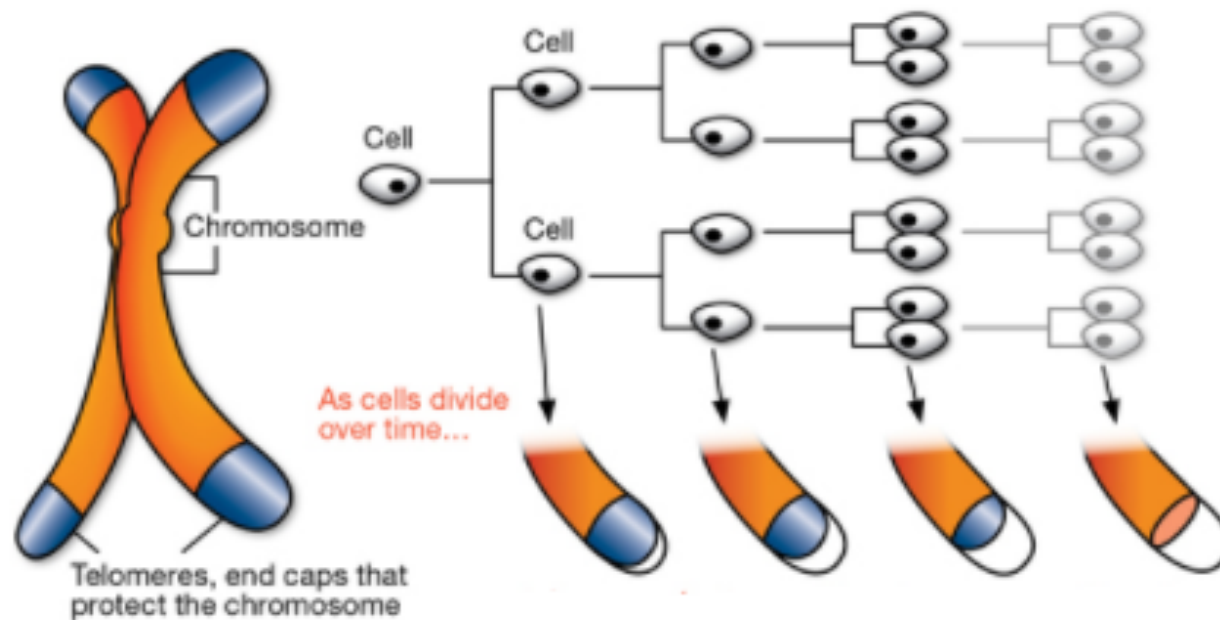
Telômeros

- Complexo DNA e proteínas localizados nas extremidades dos cromossomos
- Repetidas sequências simples de DNA: 5' TTAGGG 3'
- **FUNÇÃO** → proteger as extremidades cromossômicas
- Não codificante
- Estrutura de *loop*



Telômeros

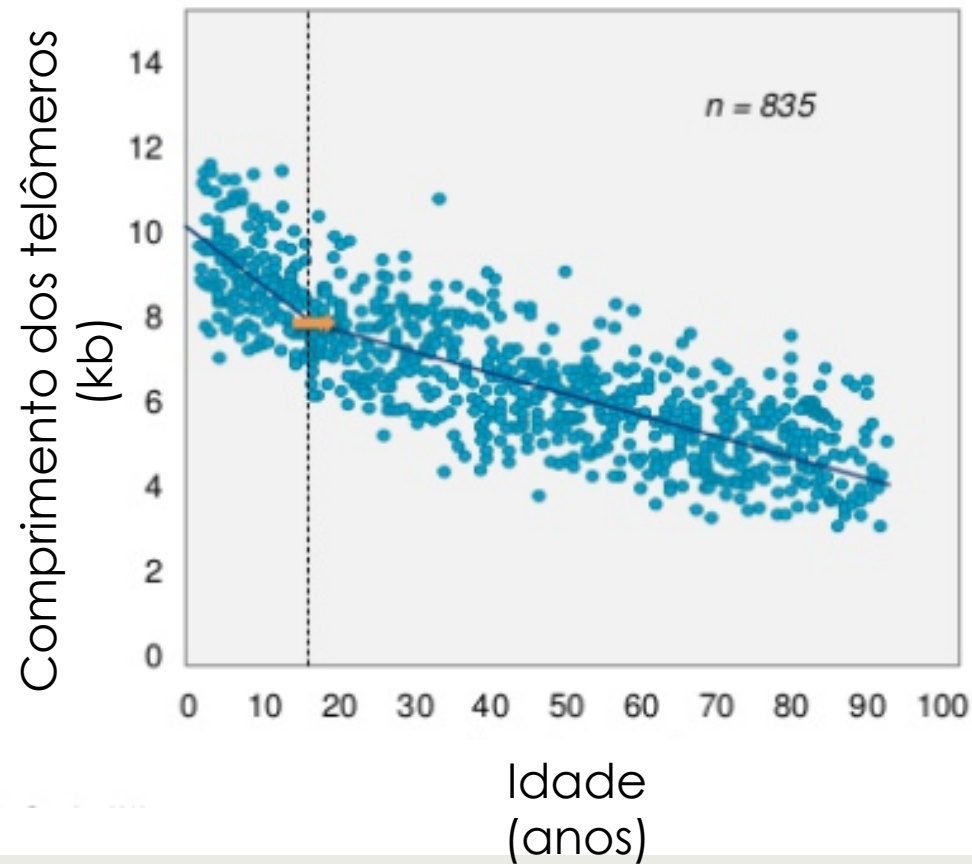
- Maquinaria de replicação do DNA é incapaz de replicar o final do cromossomo → informação perdida em cada divisão celular



Senescência
Morte celular
Risco de câncer

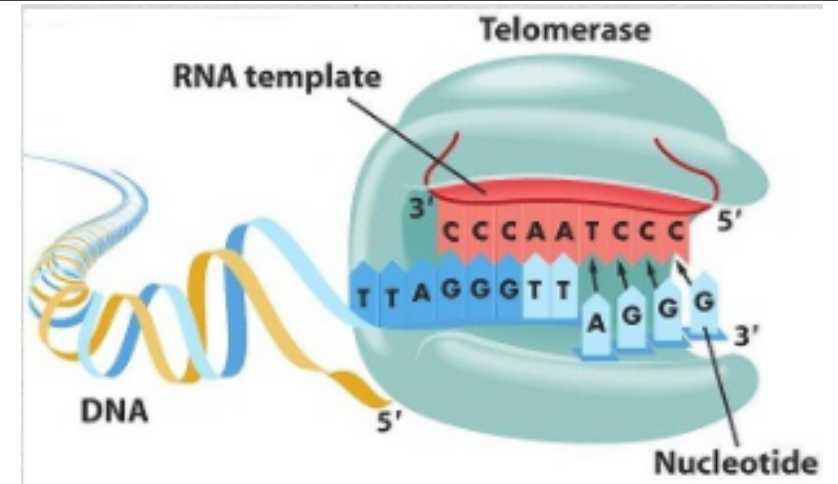
Telômeros

- Leucócitos apresentam encurtamento do telômero com os anos

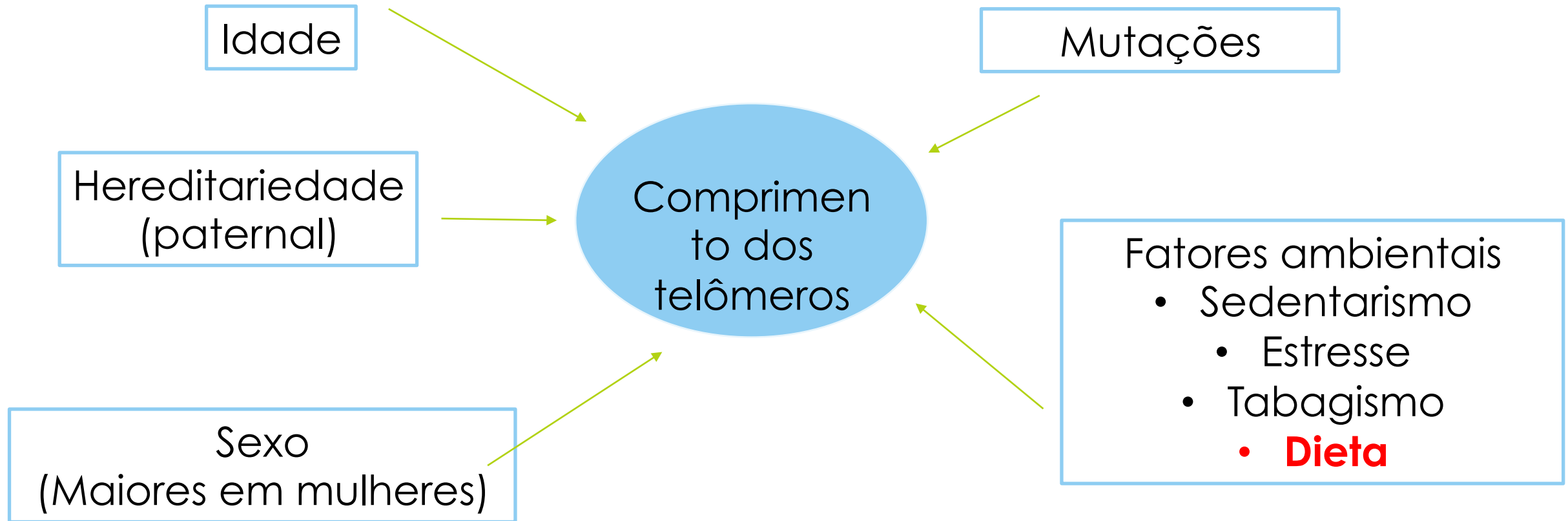


Telômeros

- Células proliferativas → telomerase
- Complexo telomerase
 - TERT: transcriptase reversa de telomerase
 - TERC: componente RNA da telomerase
- Adiciona repetições TTAGGG no final dos cromossomos



Fatores associados com telômeros



Eventos Epigenéticos

■ Definição

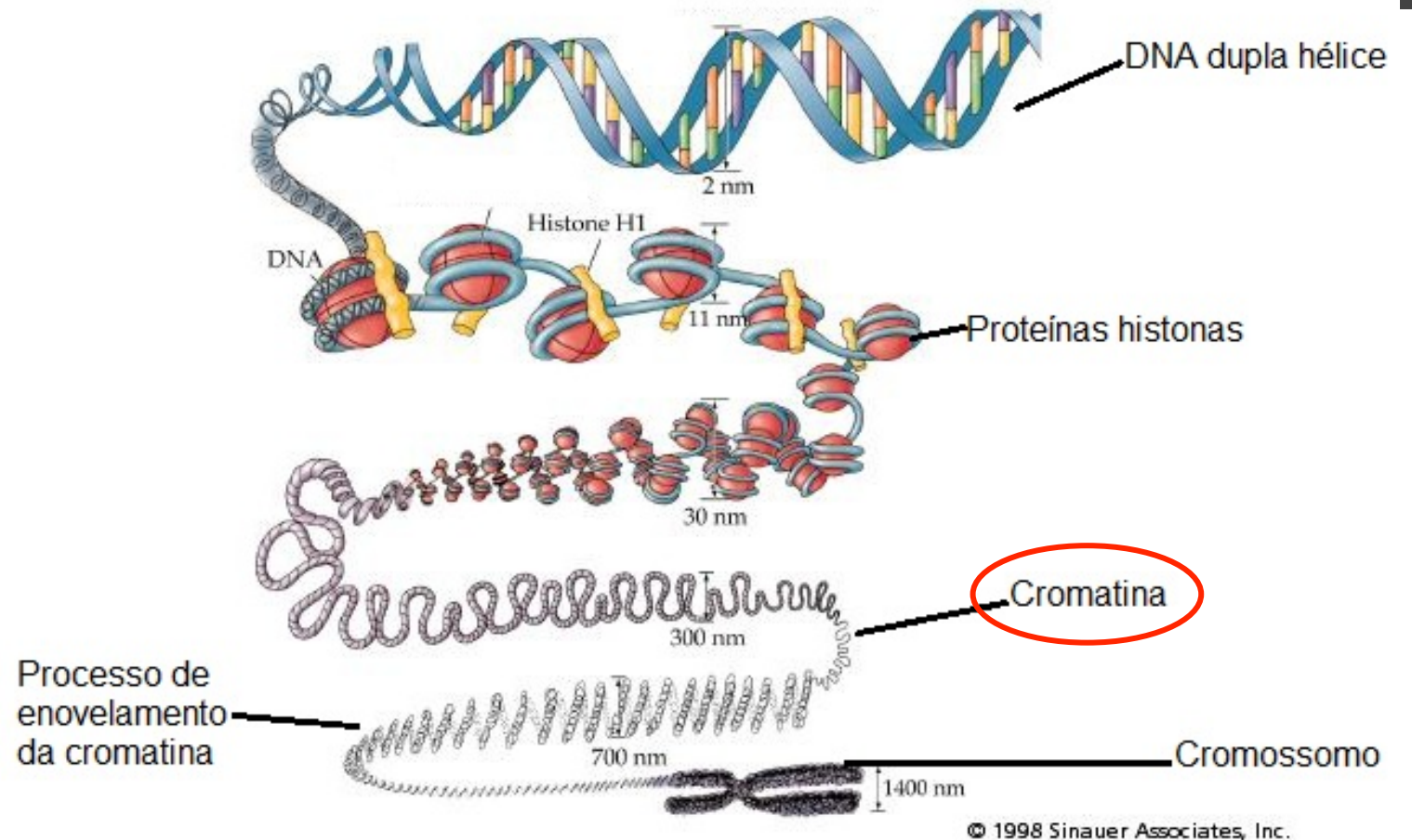
2016

Alterações **reversíveis** que ocorrem no perfil de **expressão gênica**, sem que haja alteração na sequência de DNA, e que são **herdadas** mesmo na ausência do sinal ou evento que as iniciou

Componentes dos eventos epigenéticos

■ Entendendo a cromatina

DNA (35%) +
Proteínas (60%)
(HISTONAS)



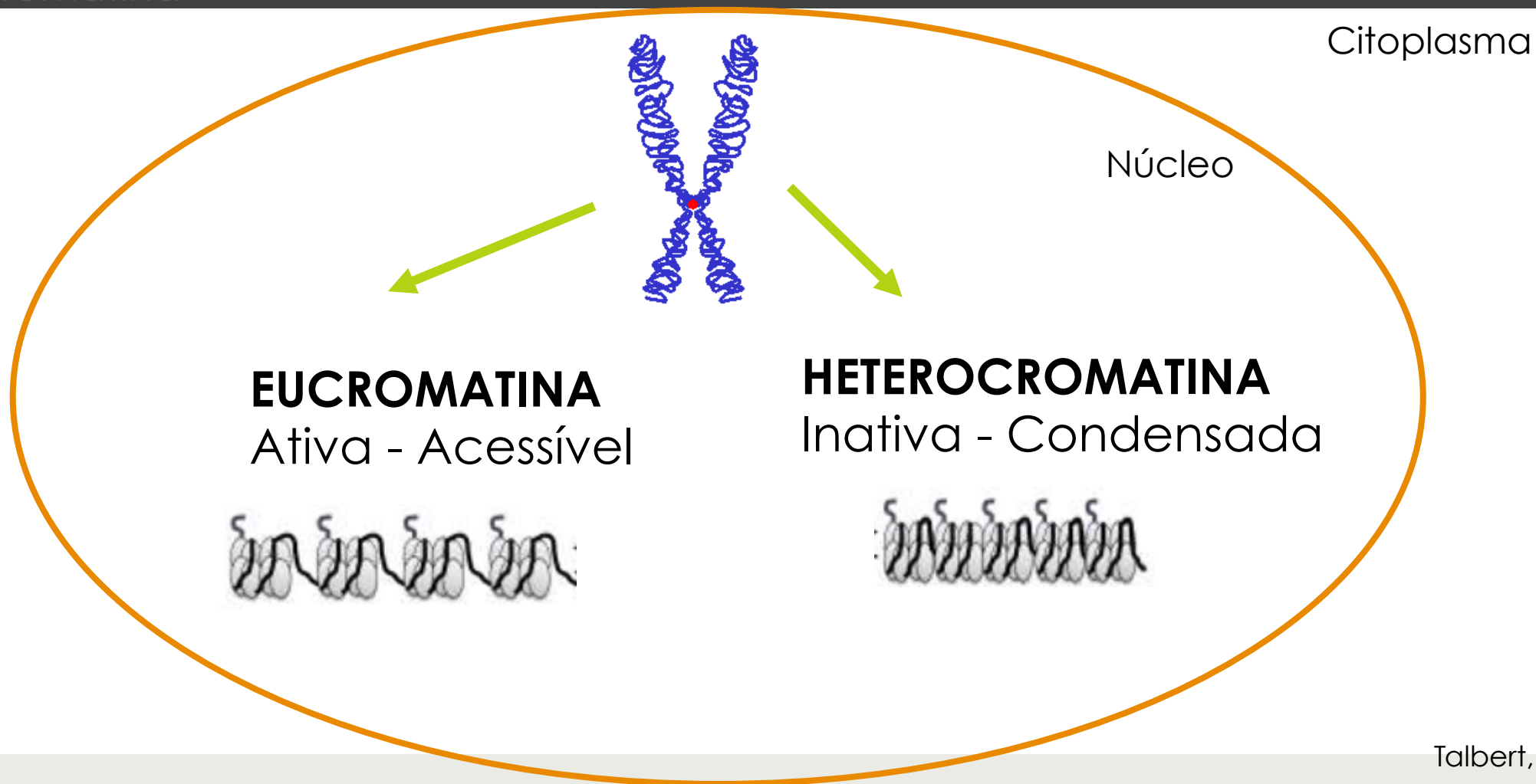
Componentes dos eventos epigenéticos

Funções da cromatina:

- Papel **ESTRUTURAL**: empacotamento do DNA
- Papel **REGULATÓRIO**: controle do acesso da maquinaria de transcrição

Componentes dos eventos epigenéticos

■ Tipos de cromatina



Componentes dos eventos epigenéticos

■ Histonas

- Descobertas por Kossel em 1884
- Proteína mais conservada entre os organismos
- Carregadas positivamente (Lys e Arg)
- DNA dá 1,7 voltas no octâmero



Se ligam ao DNA (carga negativa)

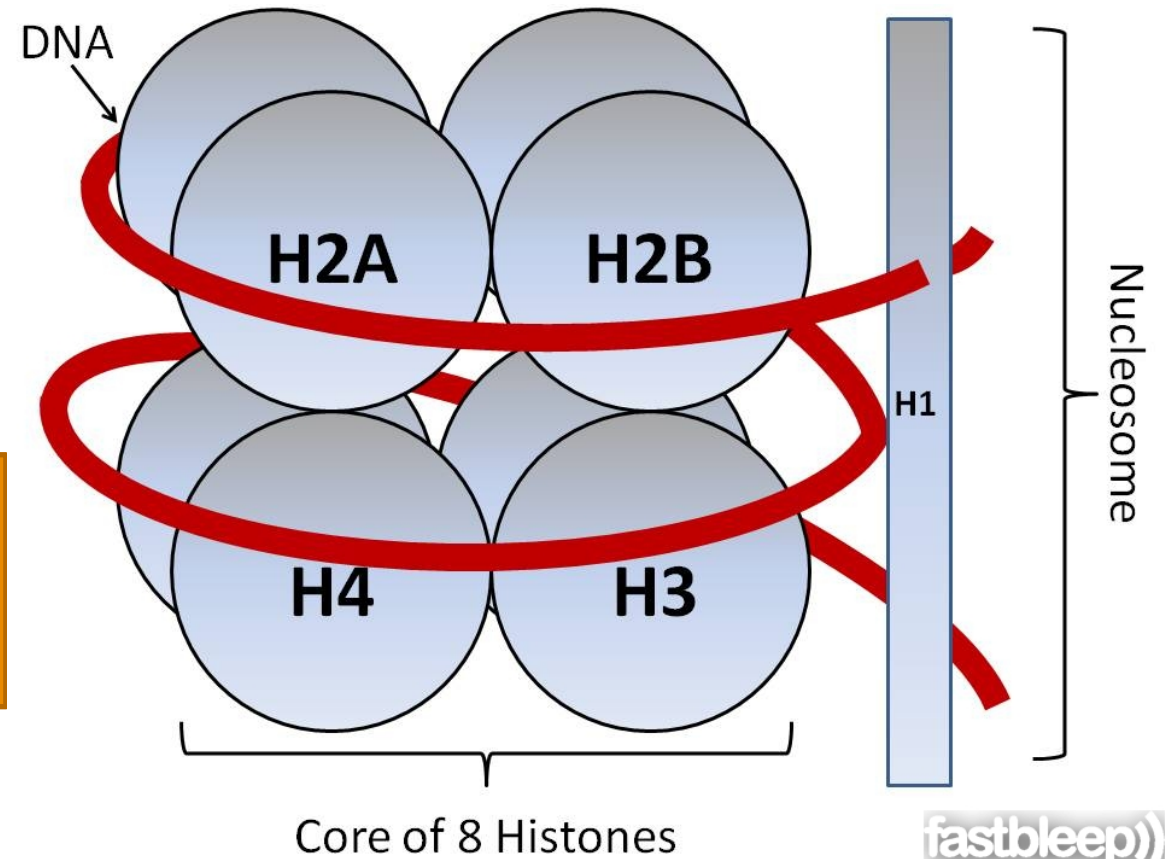
Componentes dos eventos epigenéticos

■ Histonas

■ Existem 5 tipos:

- H1
- H2A
- H2B
- H3
- H4

Histonas
Nucleossômicas



Tipos de eventos epigenéticos

Componentes
da maquinaria
epigenética

Metilação do DNA

Modificações de
histonas

Micro RNAs

Compactação
da cromatina

Nutrição

Radiação

Agentes

infecciosos

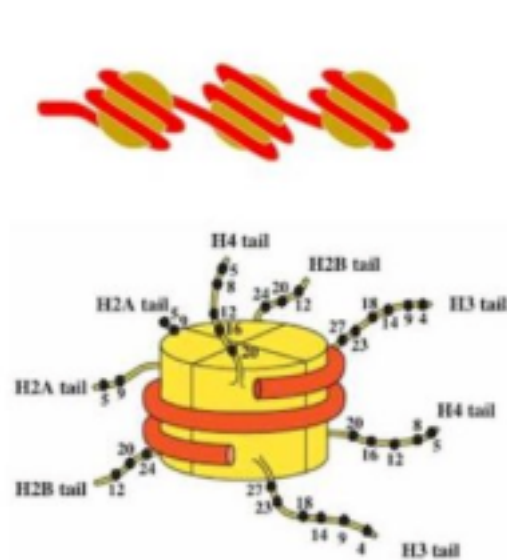
Agentes tóxicos

Agentes

carcinogênico

Modificações das histonas

- Modulam a estrutura da cromatina → determinam grau de condensação da cromatina → controle da expressão gênica



Metilação

Acetilação

Ubiquinização

Fosforilação

Código das
histonas

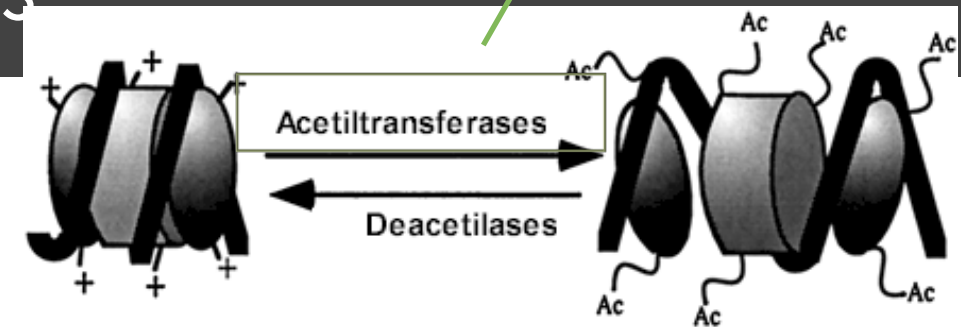
Modificações das histonas

■ ACETILAÇÃO / DESACETILAÇÃO

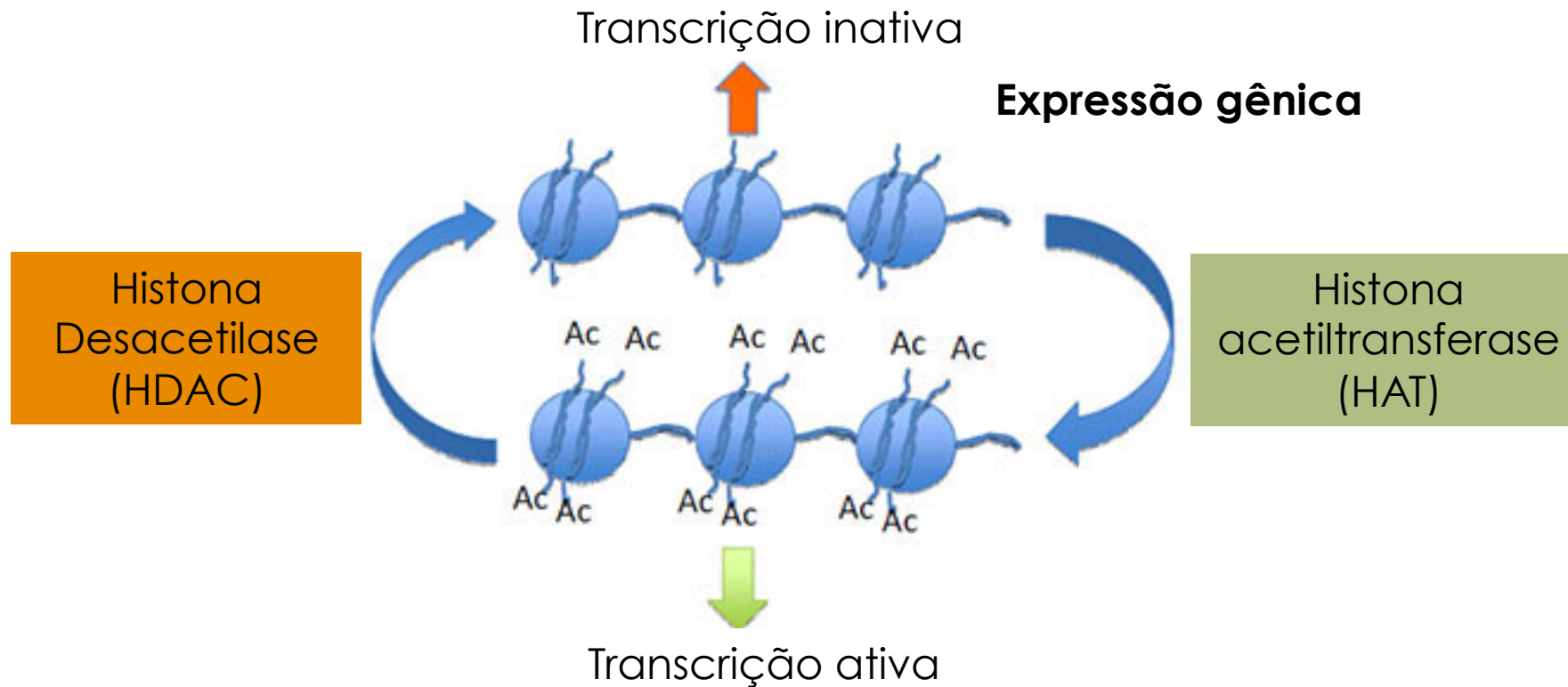
■ Resíduos de lisina de H3 e H4

■ Neutraliza a carga positiva do aminoácido, diminuindo a afinidade com o DNA

■ Enfraquece a ligação do core de histonas com o DNA, desestabilizando a estrutura nucleossomal e facilita a ligação de fatores de transcrição

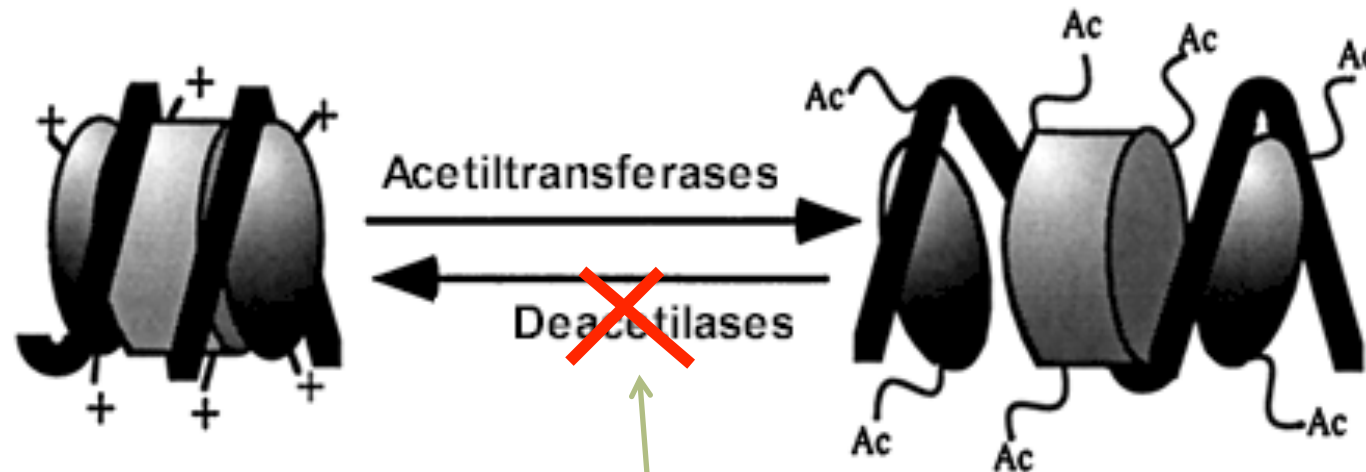


Modificações das histonas



Modificações das histonas

■ ACETILAÇÃO / DESACETILAÇÃO



Butirato (AGCC)
Dialil dissulfeto (fitoquímico do alho e
cebola)
Sulforafano (fitoquímico do brócolis)

Modificações no sítio de
ligação da enzima
HDAC

Modificações das histonas

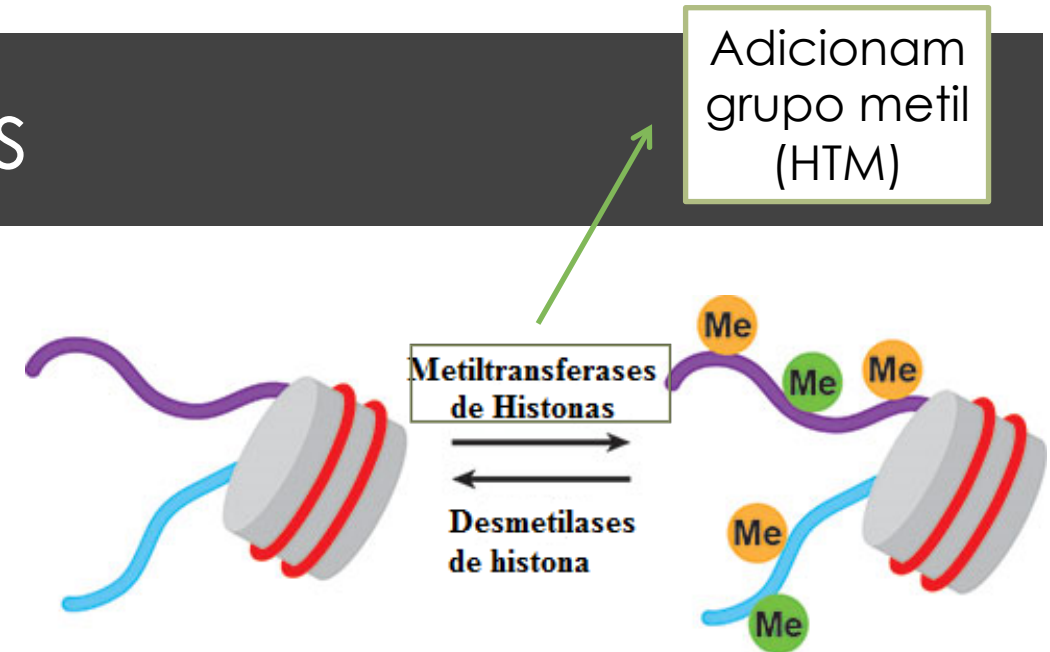
■ METILAÇÃO

■ Adição de um grupo metil (CH₃)

■ Efeito depende da histona e do aminoácido metilado

■ Metilação da H3 na lisina 9 → silenciamento do gene

■ Metilação da H3 na lisina 4 → ativa transcrição



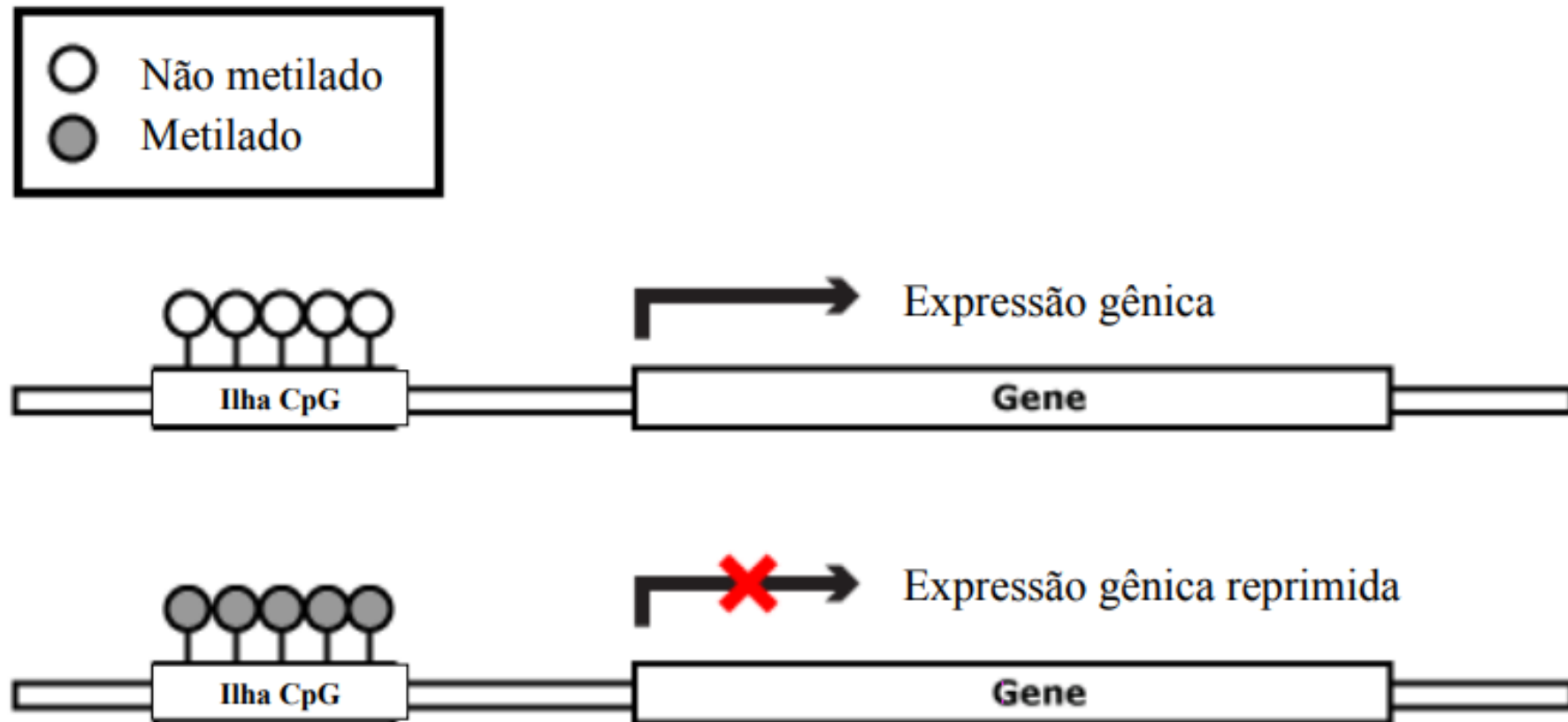
Metilação do DNA

- Modificação epigenética mais amplamente estudada
- **SILENCIAMENTO** da expressão gênica
- Adição de agrupamento metil (CH_3) a resíduos de citosina (no seu carbono 5) em dinucleotídeos CpG



**Metilação
sempre em C**

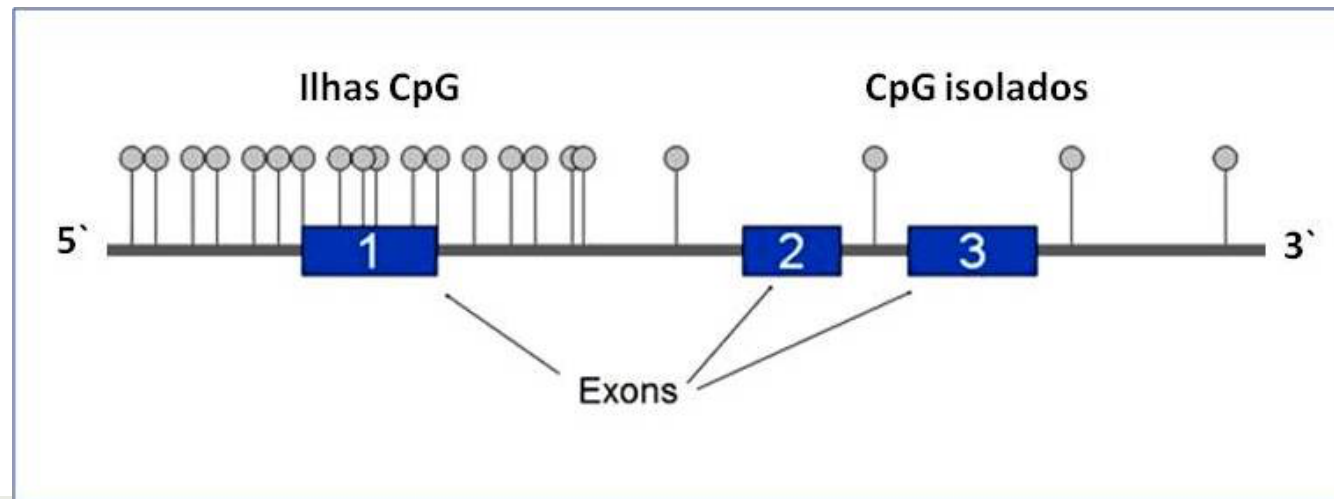
Metilação do DNA



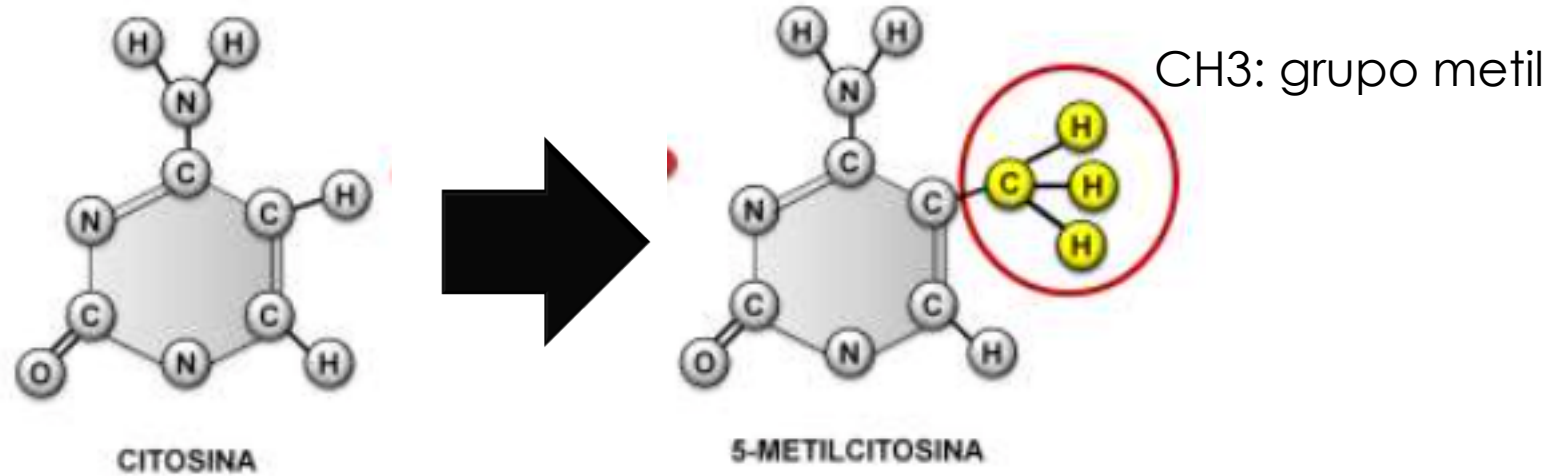
Metilação do DNA

5' GTGTTAAAGGGCGGCGTAGC 3'

5' GTGTTAAAGGGCGGCGTAGC 3'



Metilação do DNA



DNA metiltransferase

Metilação do DNA

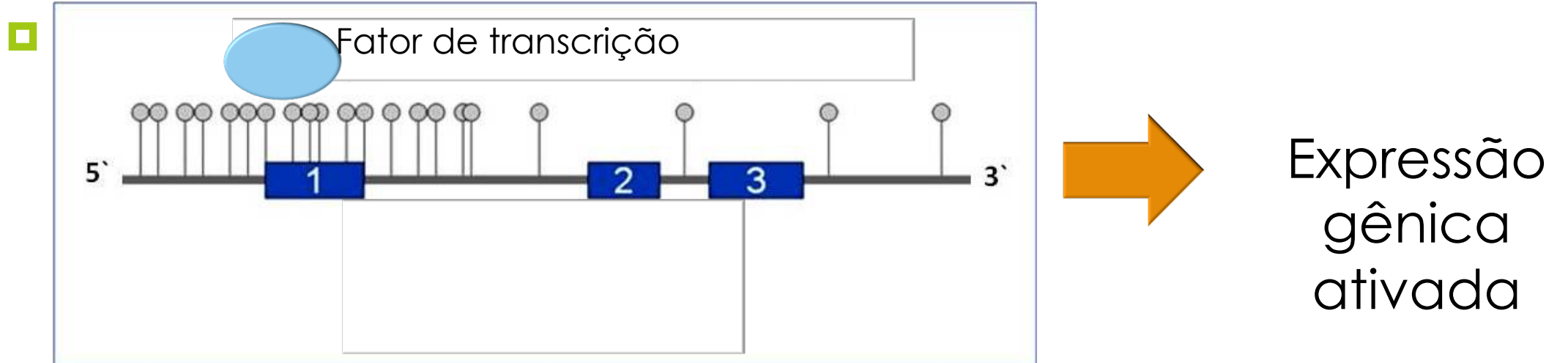
Qual a
consequência
???

- Silenciamento do gene

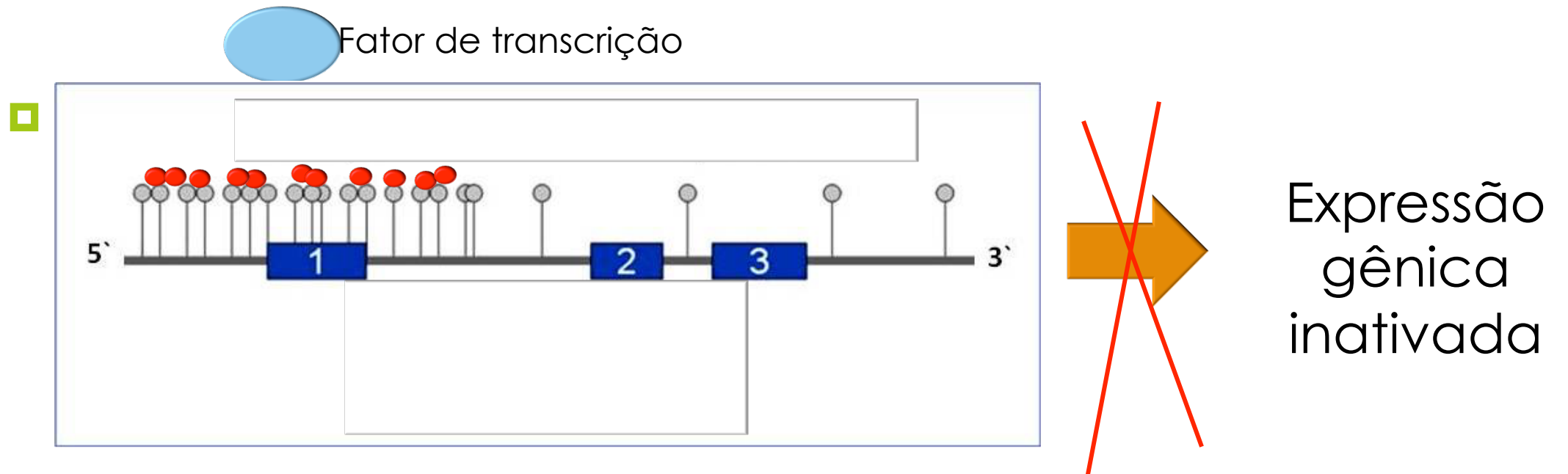
- 3 possíveis mecanismos:

- 1) Interferência direta na ligação de fatores de transcrição com seus sítios de reconhecimento nos promotores gênicos

Metilação do DNA



Metilação do DNA



Metilação do DNA

2) DNA metilado promove recrutamento de proteínas ligadoras de metil (MBP)

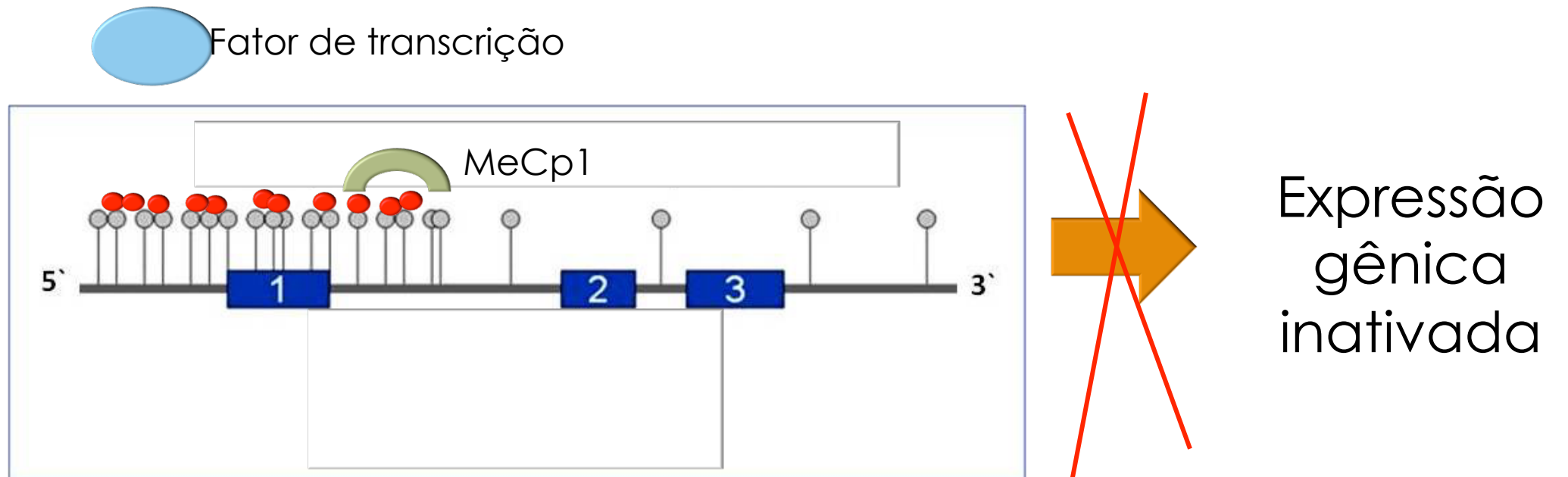
MeCP1
MeCP2

Repressoras
transcricionais



Impedem a
ligação dos FT

Metilação do DNA



Metilação do DNA

3) Ligação de MeCp2 ao DNA recruta complexos proteicos de modificação de histonas (HDAC)

Alteração da estrutura da cromatina

Cromatina condensada

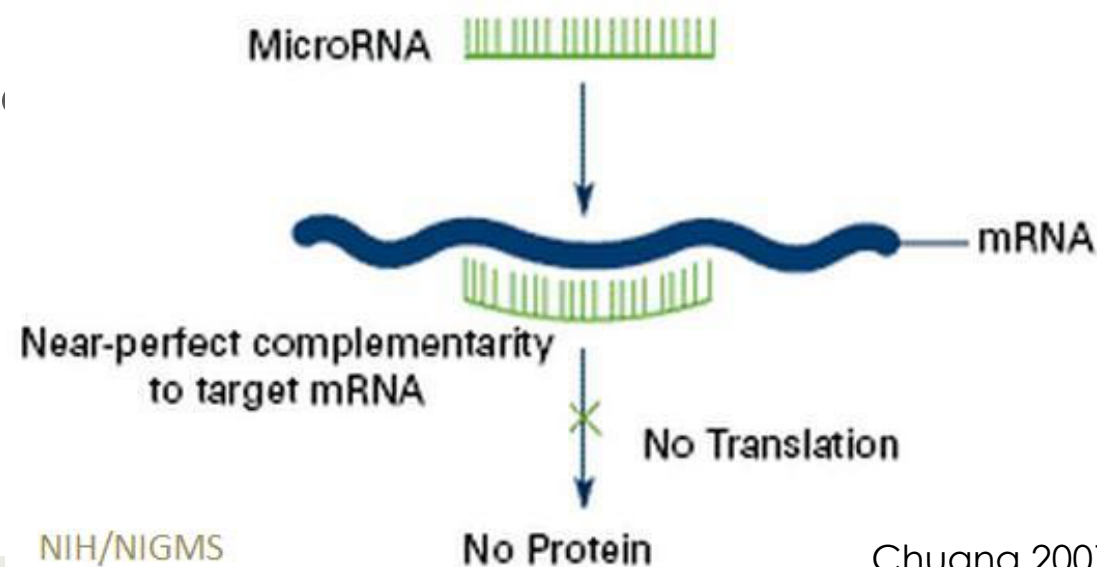
Impedem a ligação dos FT

miRNA



Não “gera”
proteína

- Pequenas moléculas de RNA não codificantes
- 22 nucleotídeos
- Em humanos → mais de 1400 identificados
- Cerca de 60% do RNA é controlado pelo
- Localizados em regiões intergênicas



Resumindo...

