

# **Regulação da expressão gênica e Desenvolvimento**

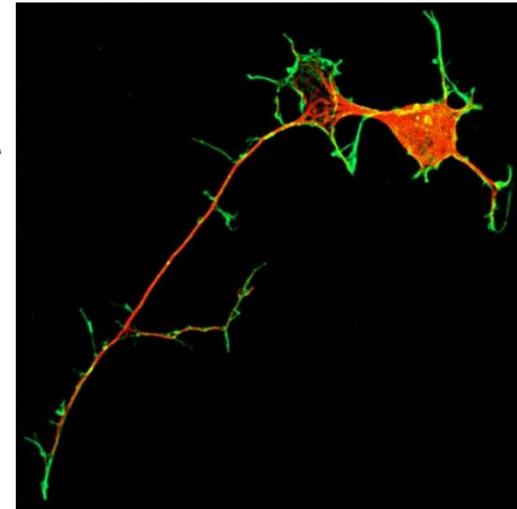
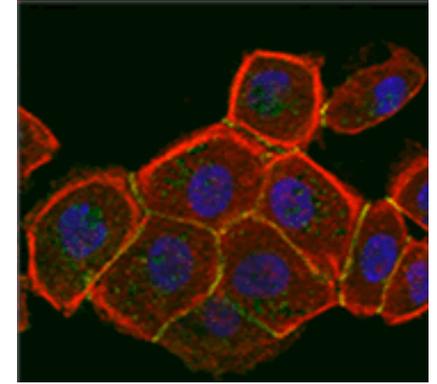
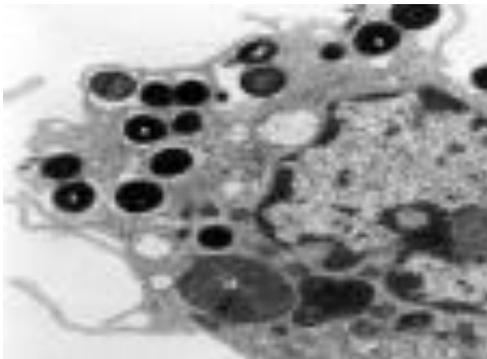
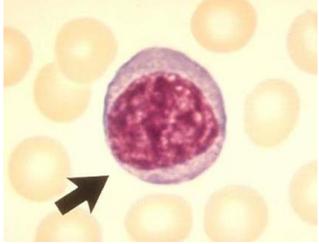
**“Potência sem controle não é nada!”**

**Enrique Boccardo**

**eboccardo@usp.br**

# Regulação da expressão gênica

Como é possível?

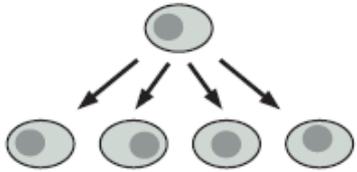


# Regulação da expressão gênica

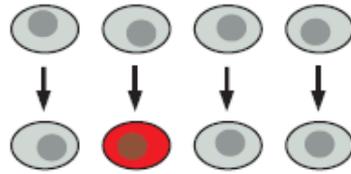
Como é possível?



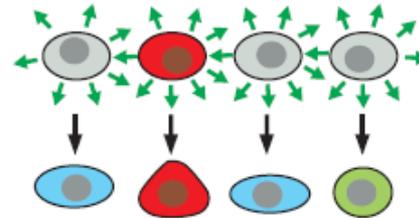
# Regulação da expressão gênica



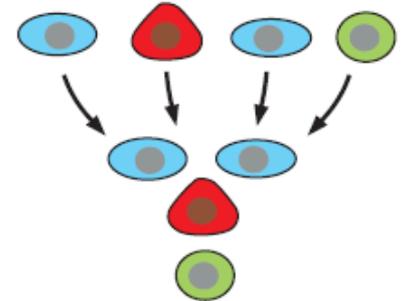
CELL PROLIFERATION



CELL SPECIALIZATION



CELL INTERACTION



CELL MOVEMENT

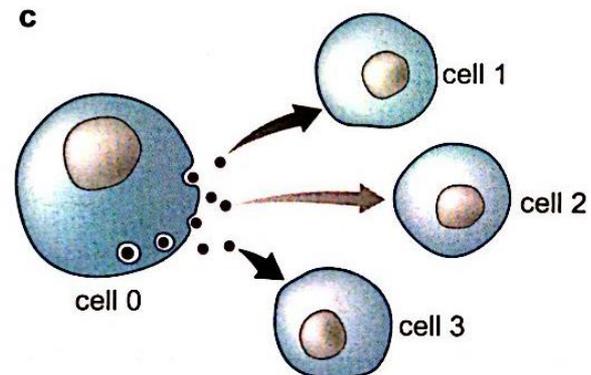
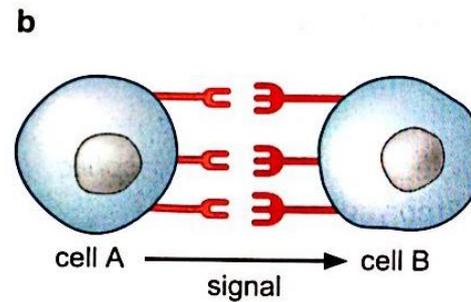
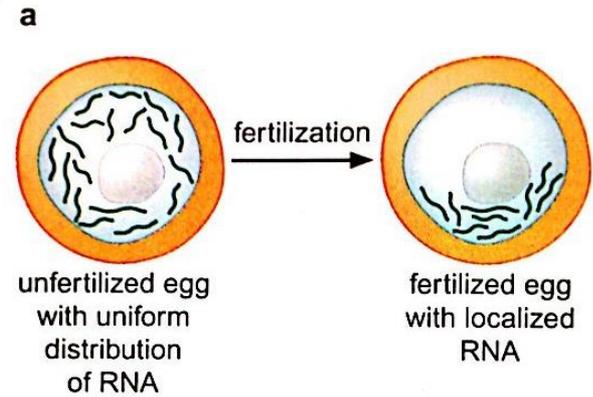
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

**Existem três estratégias (pelo menos) para que células expressem conjuntos específicos de genes durante o desenvolvimento:**

- distribuição assimétrica de alguns mRNA
- sinais transmitidos por contato célula-célula
- sinais transmitidos à distância

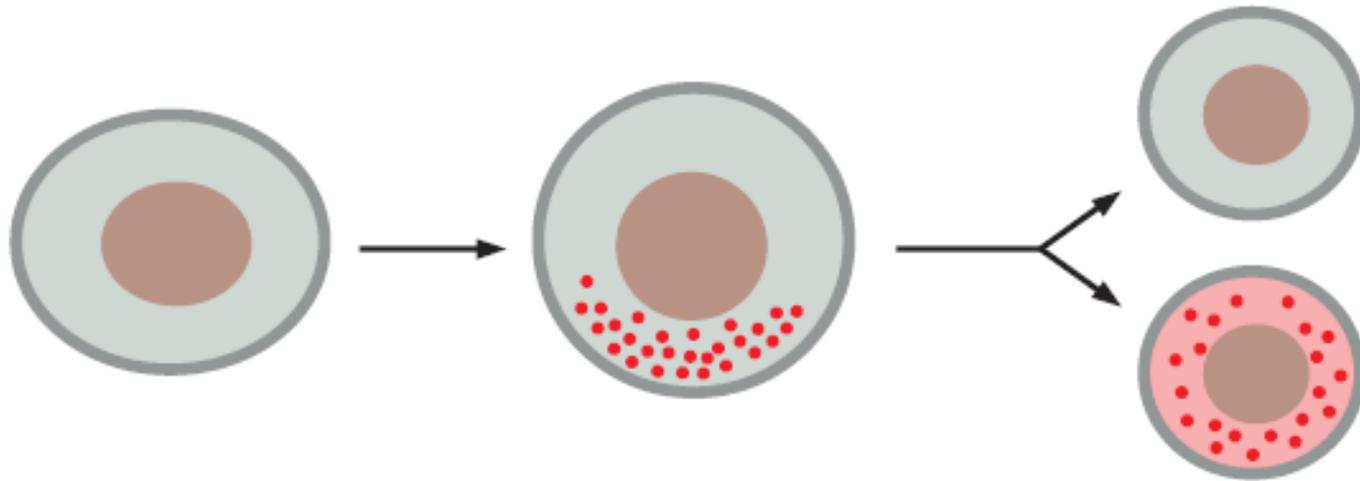
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

Três estratégias para que células expressem conjuntos específicos de genes



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

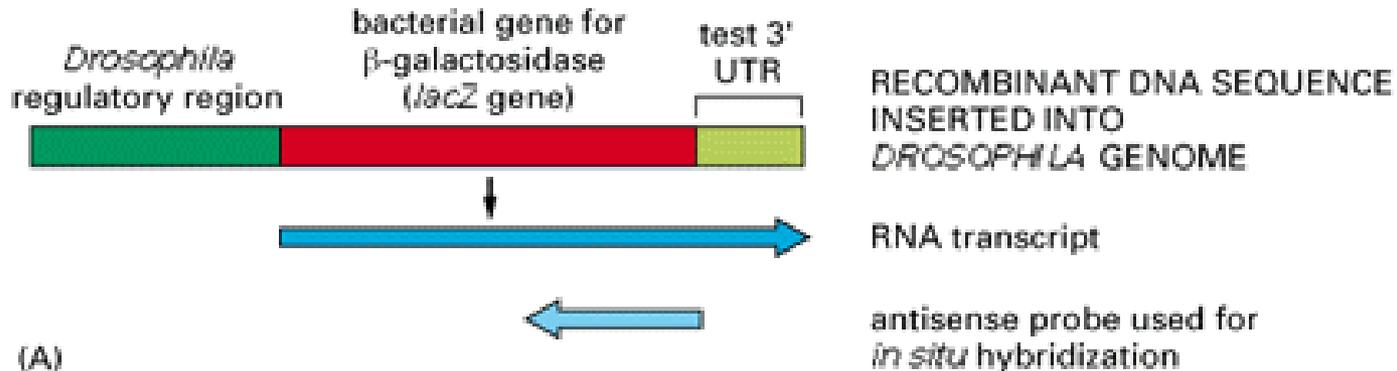
Regulação por distribuição assimétrica de alguns mRNA



1. asymmetric division: sister cells born different

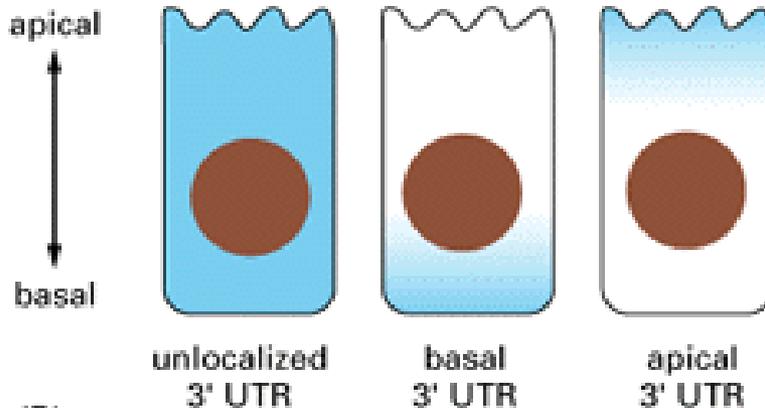
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Regulação por distribuição assimétrica de alguns mRNA

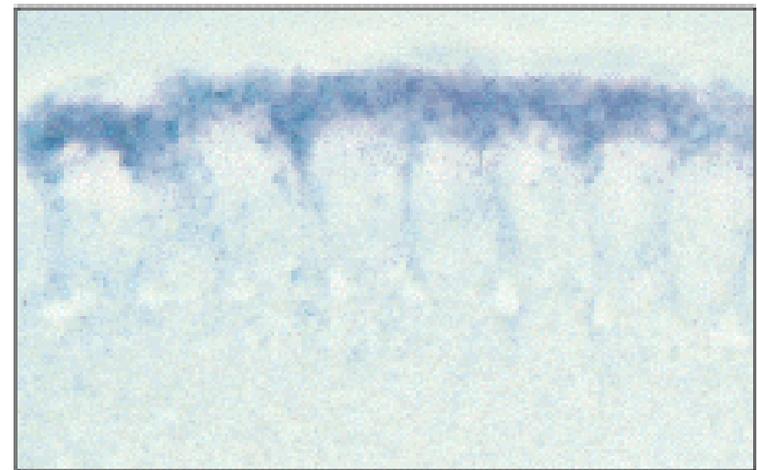


(A)

three possible fates for mRNA localization in epithelial cells of the early *Drosophila* embryo



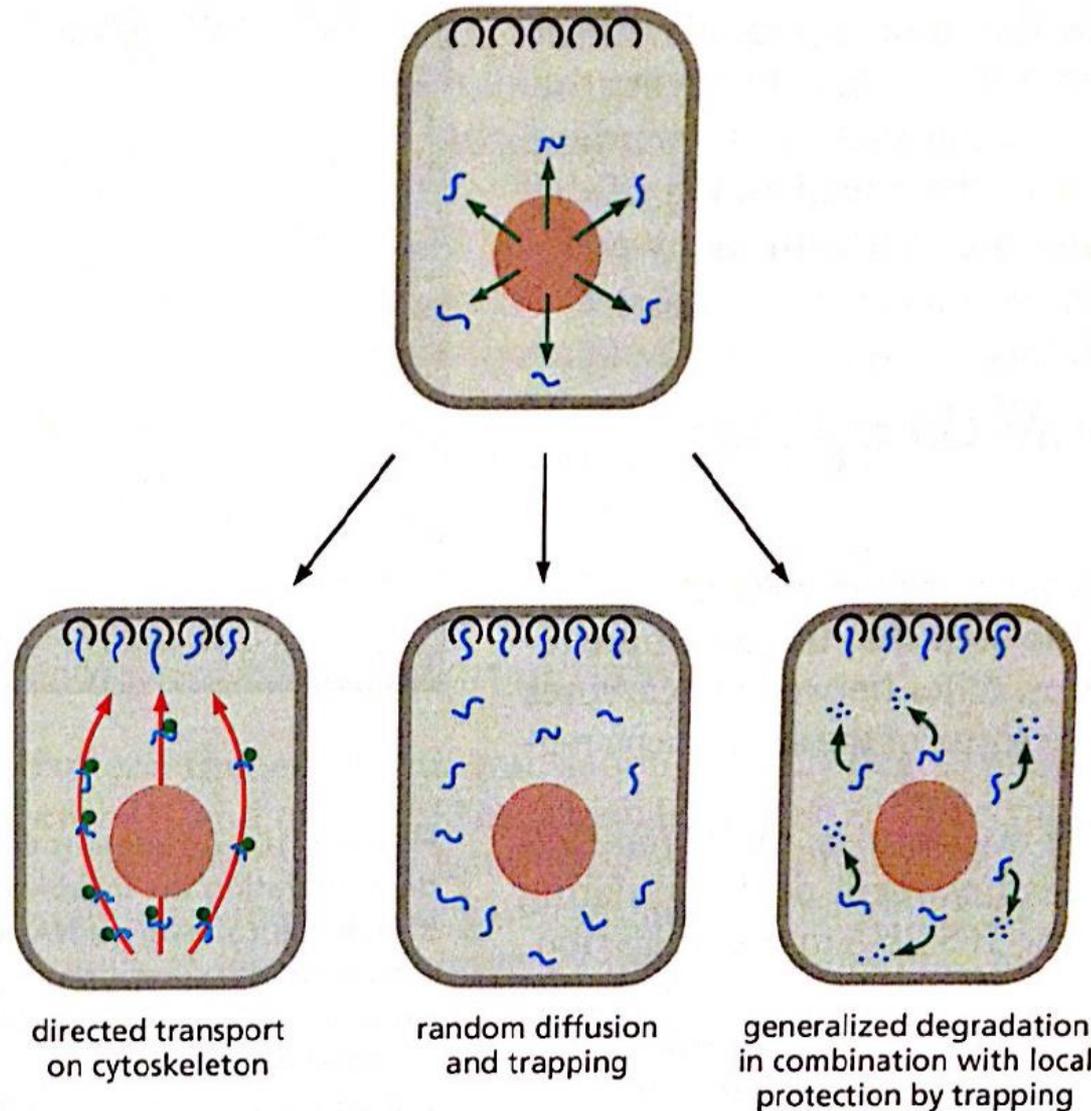
(B)



(C)

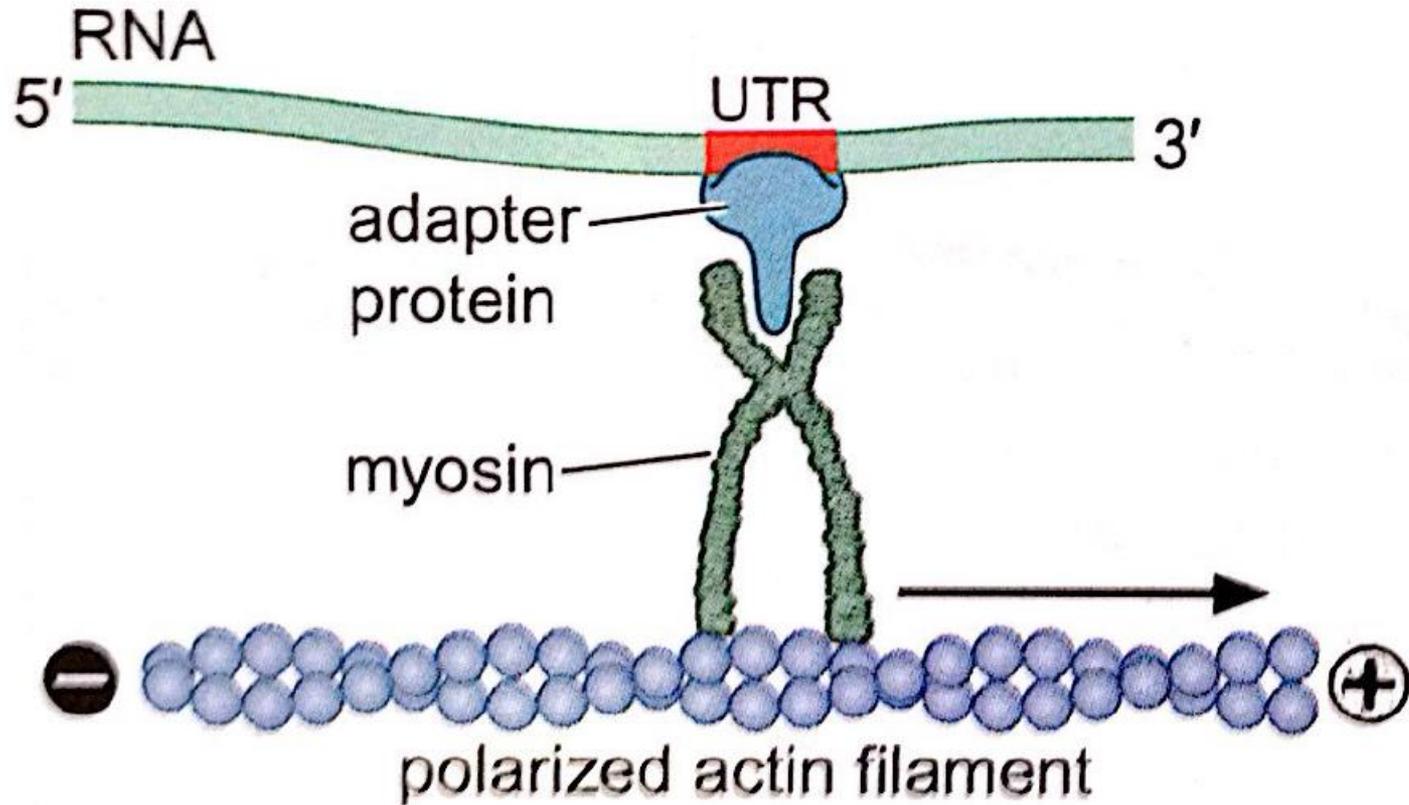
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Regulação por distribuição assimétrica de alguns mRNA



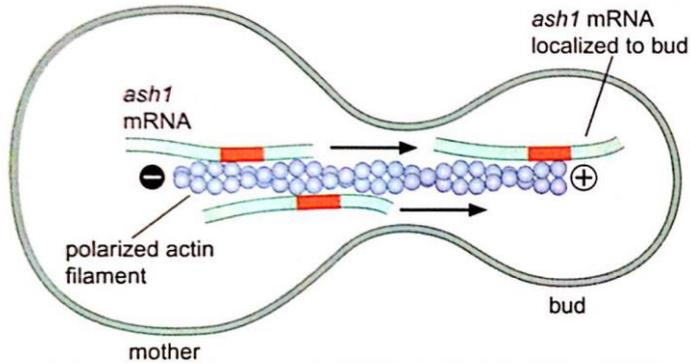
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

Regulação por distribuição assimétrica de alguns mRNA

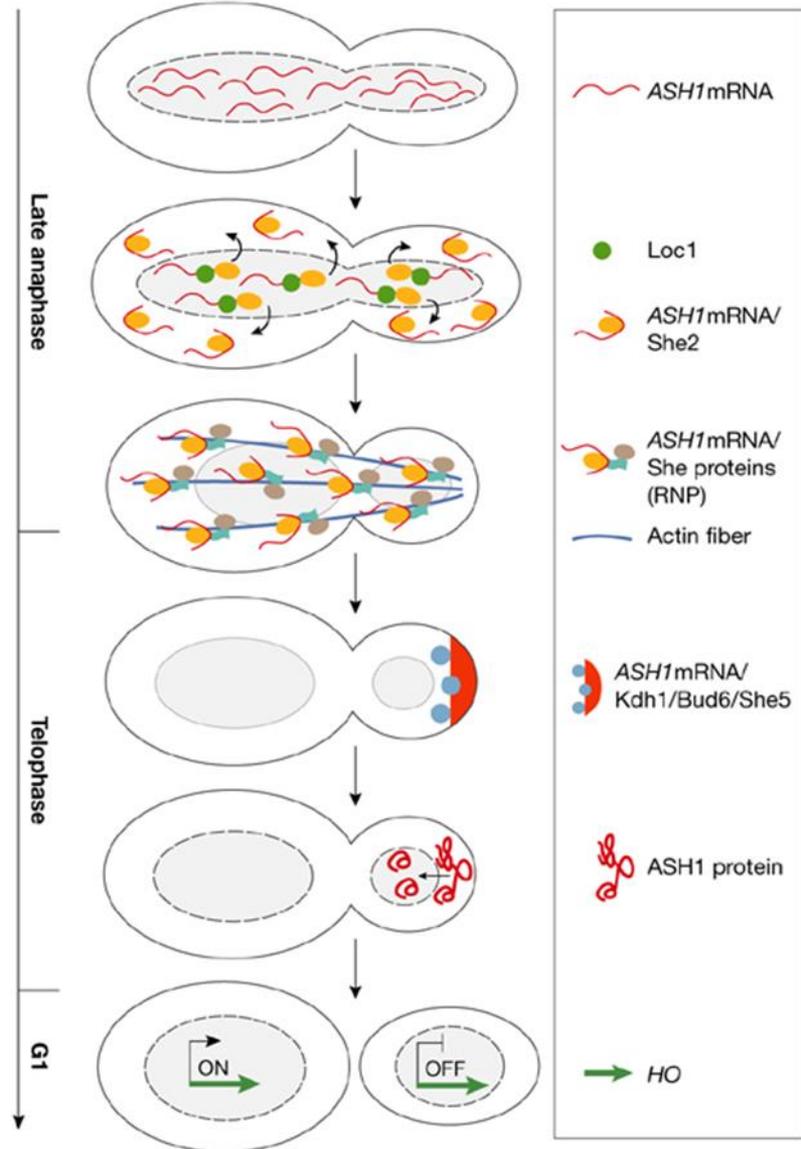


# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

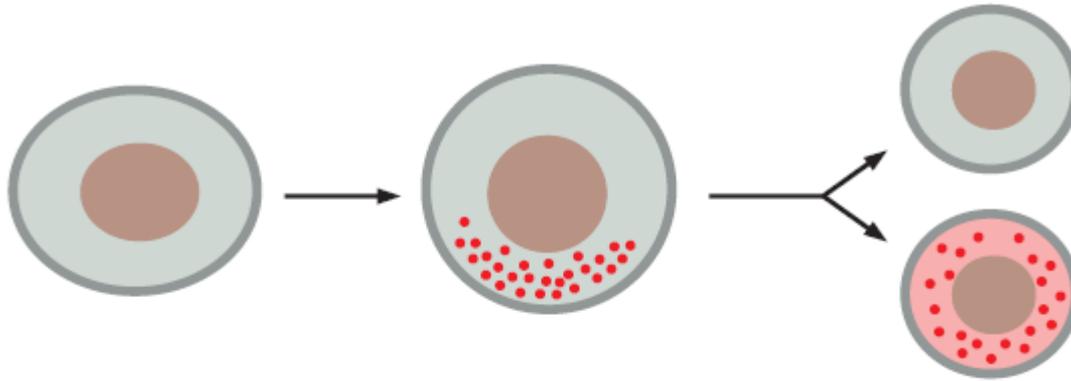
## Regulação do “mating type” em leveduras por distribuição de mRNA



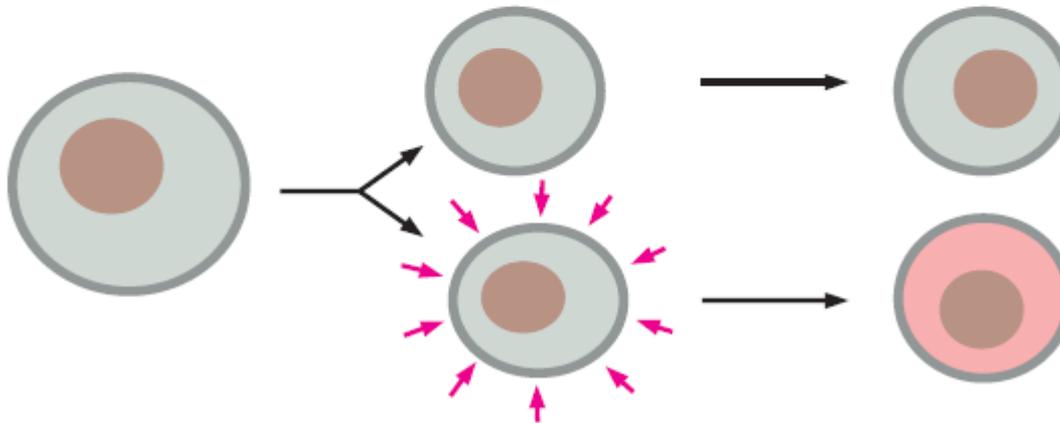
Regulação por distribuição assimétrica de alguns mRNA



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais



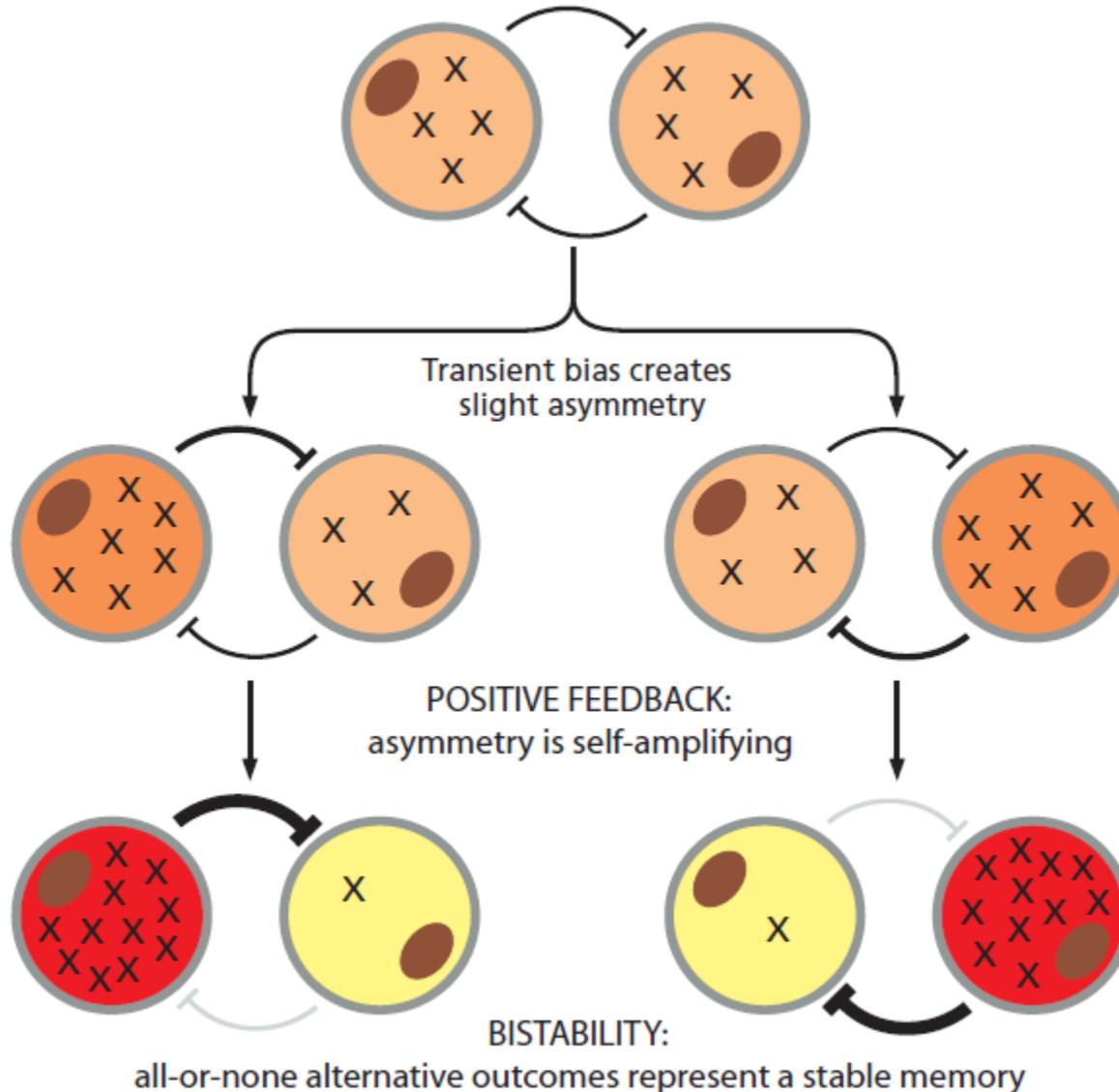
1. asymmetric division: sister cells born different



2. symmetric division: sister cells become different as result of influences acting on them after their birth

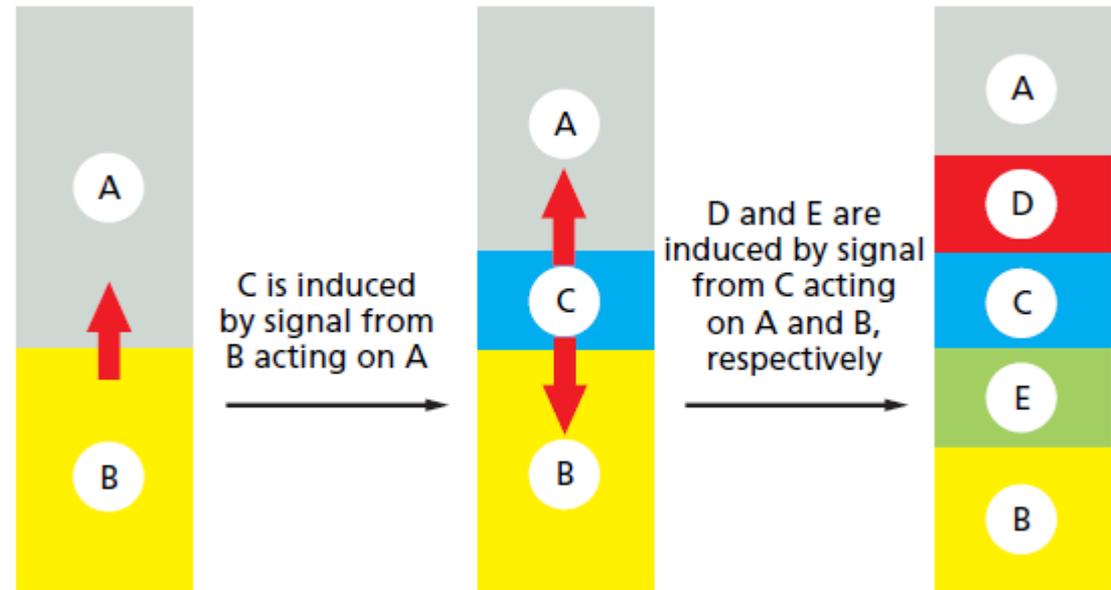
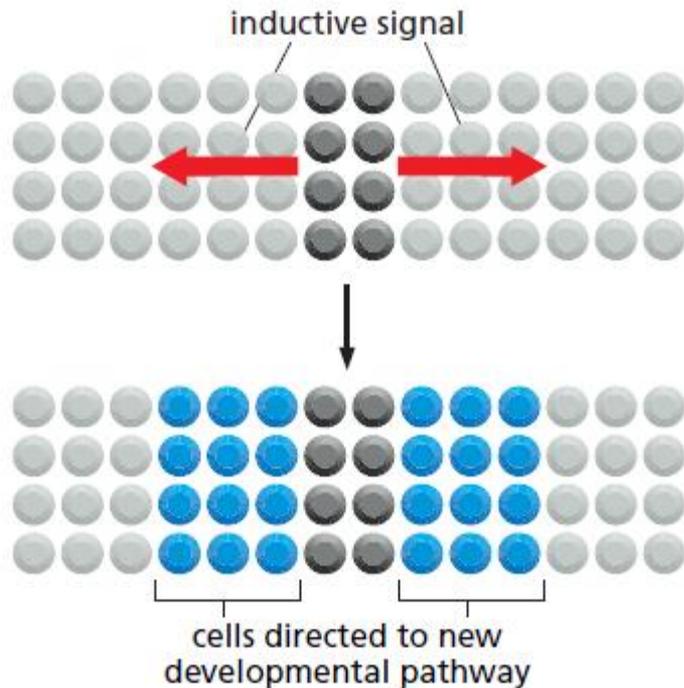
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Estabelecimento de assimetria for *feedback* positivo



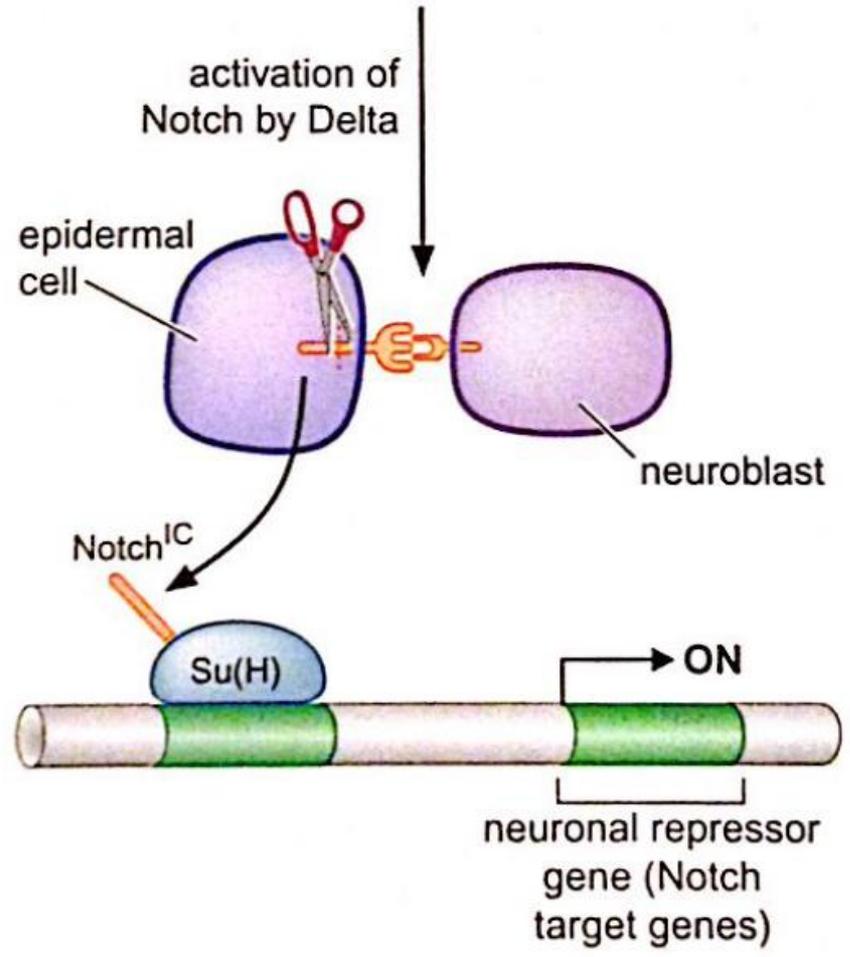
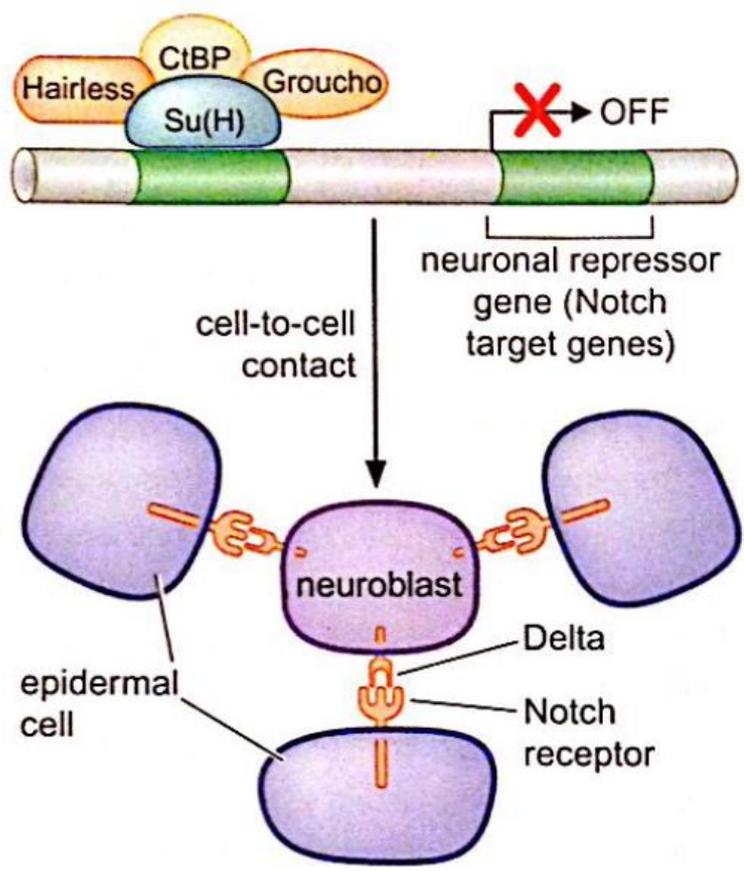
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Regulação por sinais: indução direta e sequencial



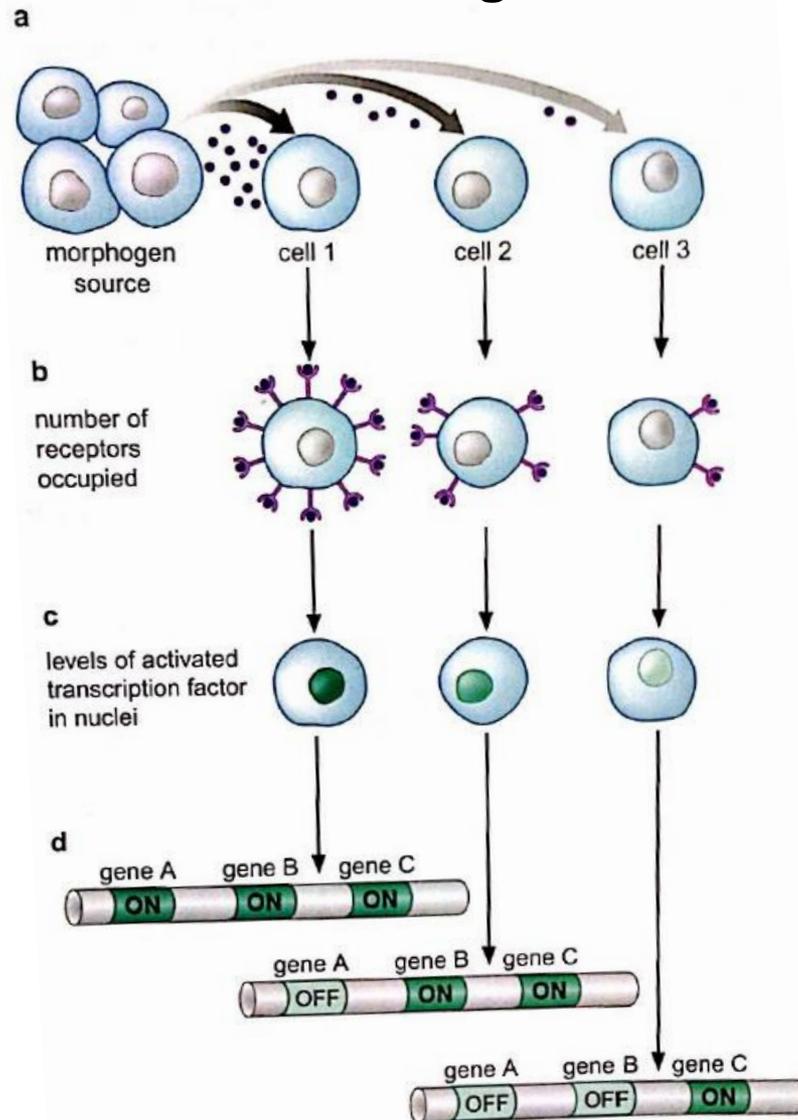
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Regulação da formação de neurônios em insetos por contato célula-célula (*switch* Notch-Su)



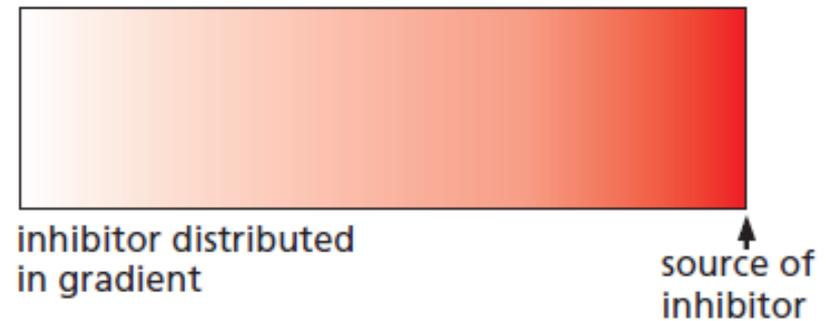
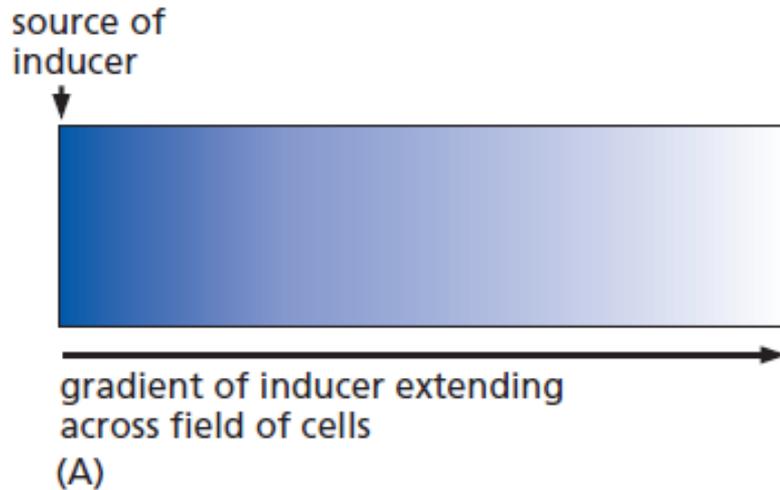
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Regulação por sinais à distância: gradientes de morfógenos



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

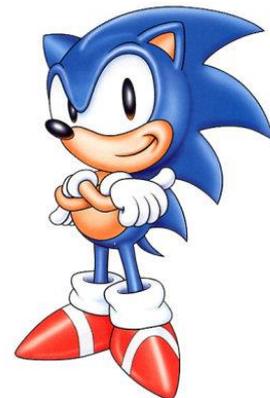
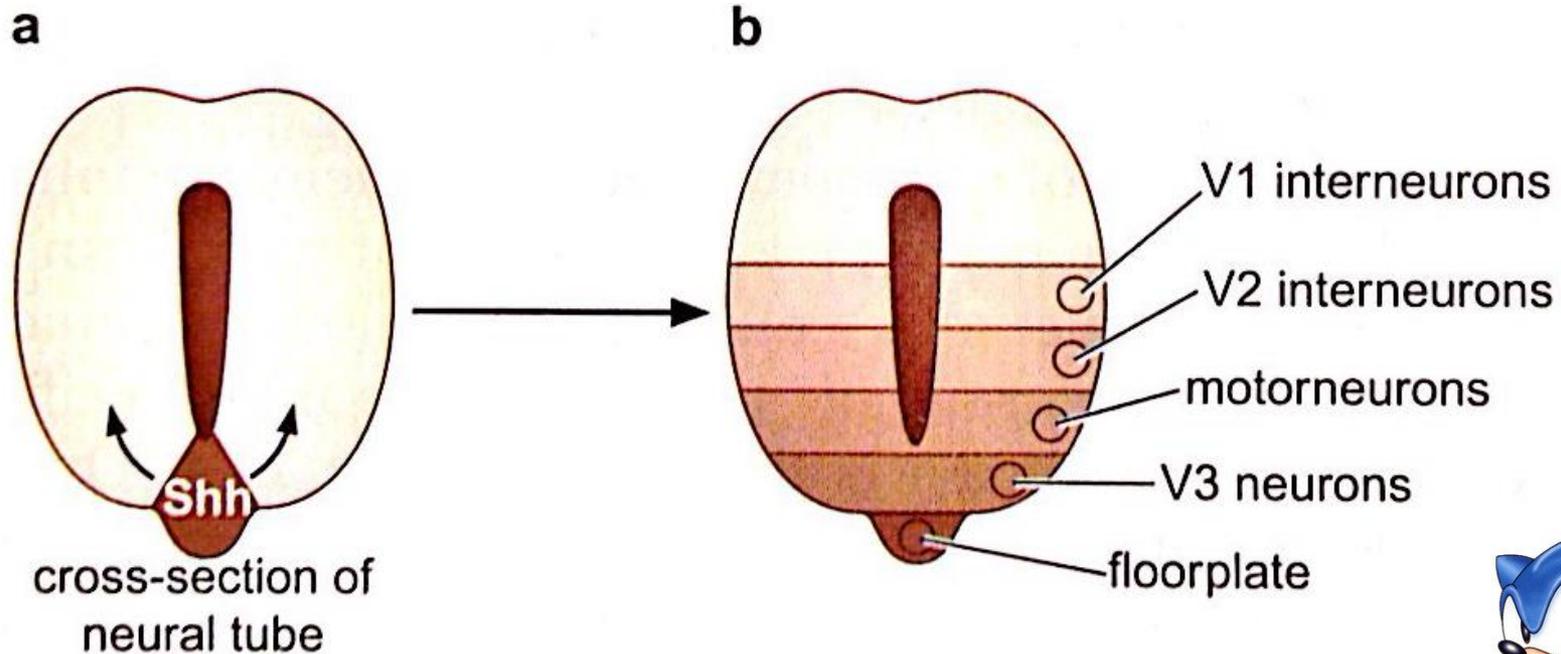
## Regulação por sinais à distância: gradientes de morfôgenos



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Regulação por sinais à distância

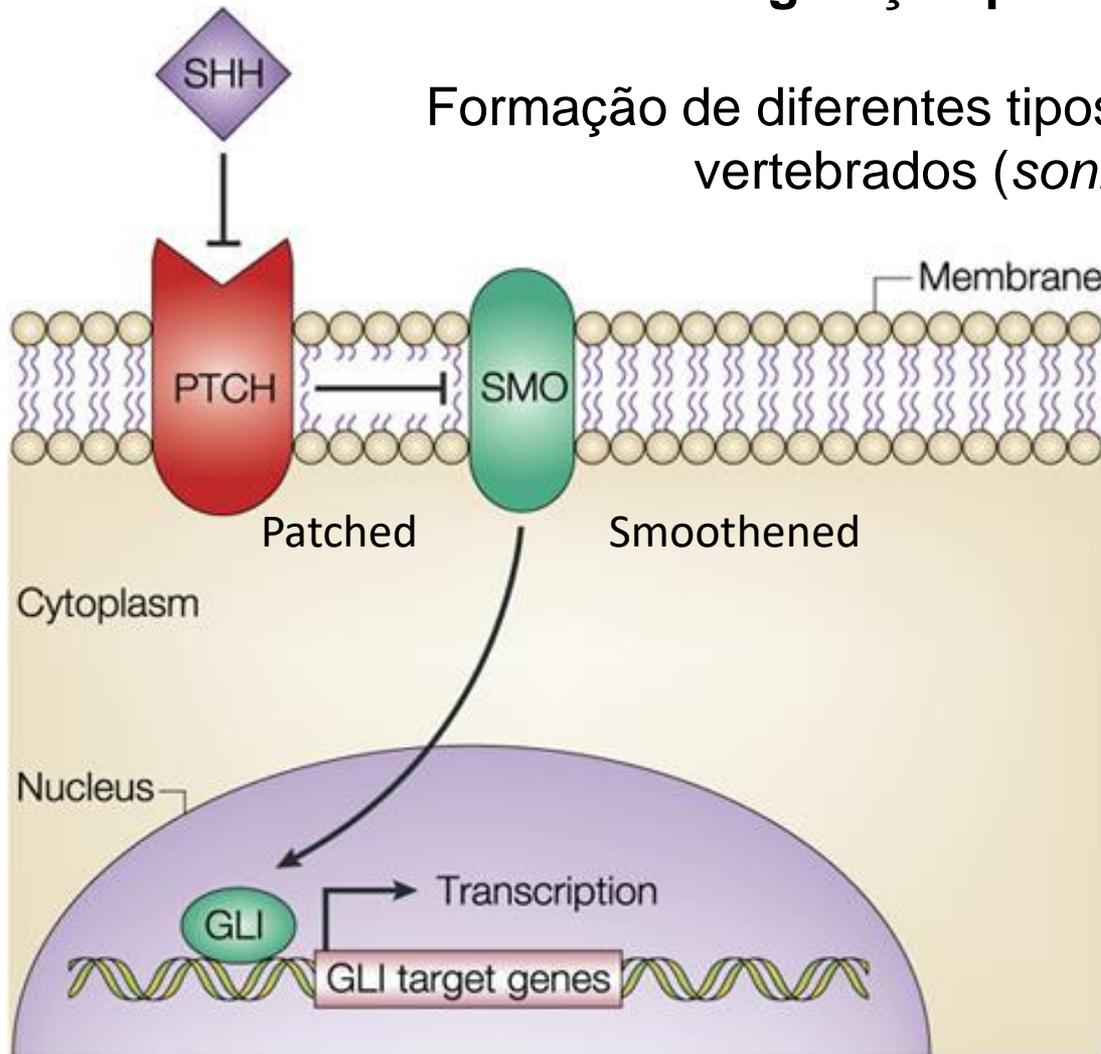
Formação de diferentes tipos neurônios no tubo neural de vertebrados (*sonic-hedgehog* e Gli)



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Regulação por sinais à distância

Formação de diferentes tipos neurônios no tubo neural de vertebrados (*sonic-hedgehog* e Gli)

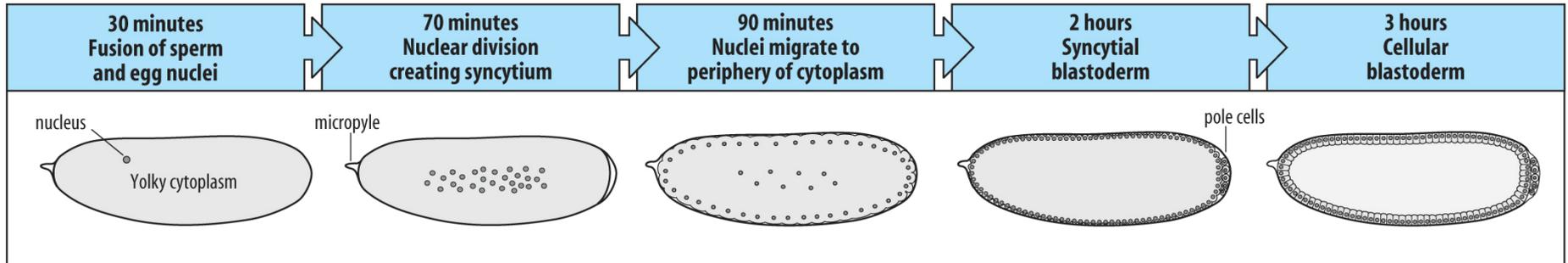


Quais genes são ativados?

- Depende da quantidade de Gli no núcleo, que depende da quantidade de SHH ligado aos receptores.

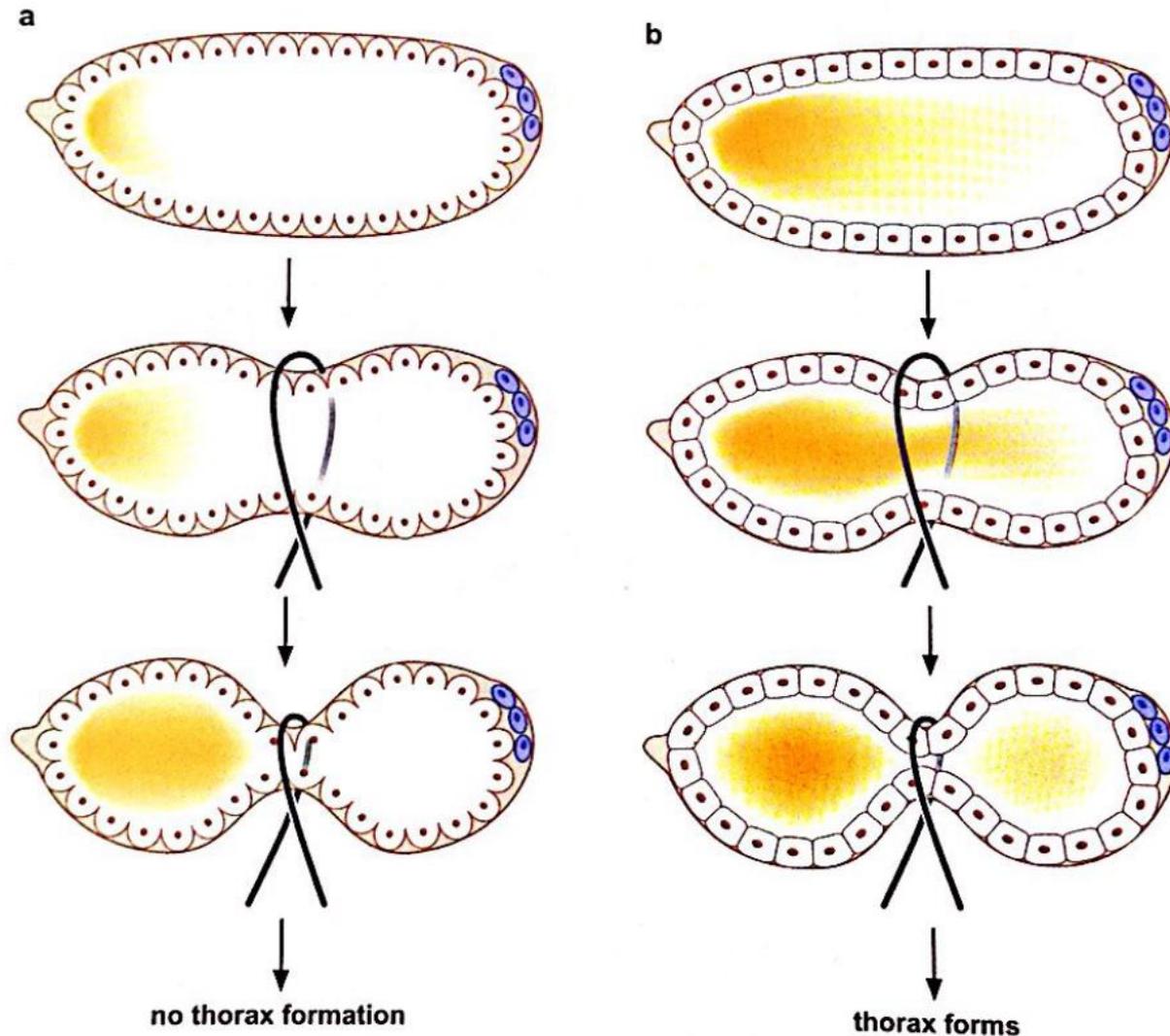
# **Drosophila**

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

O “conteúdo” dos embriões de *Drosophila* não é homogêneo!

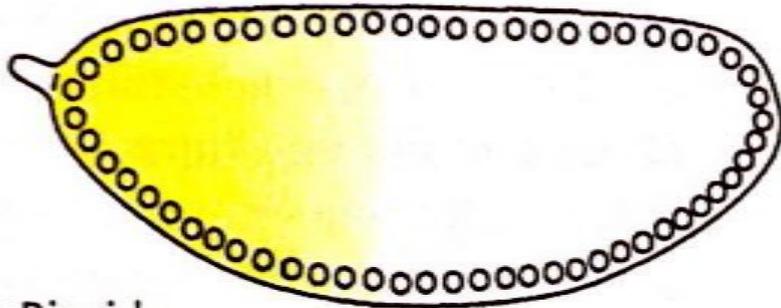


# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

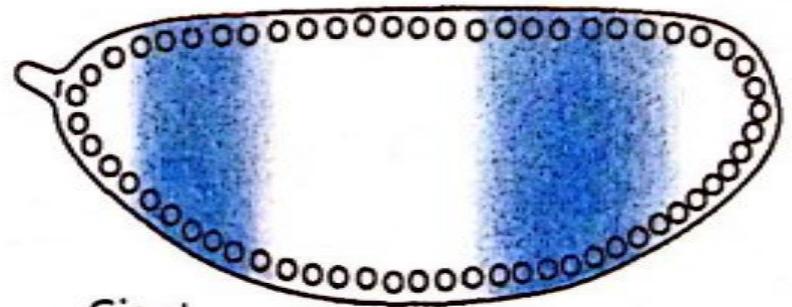
O “conteúdo” dos embriões de *Drosophila* não é homogêneo!

anterior

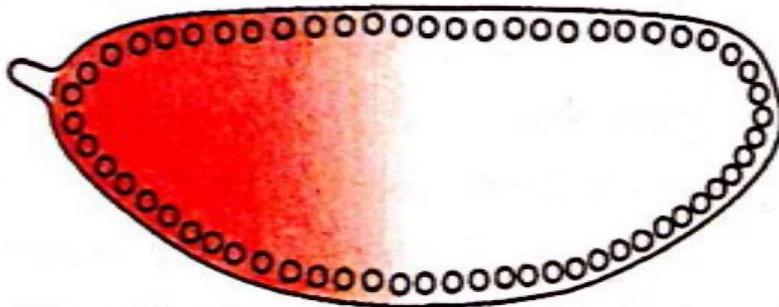
posterior



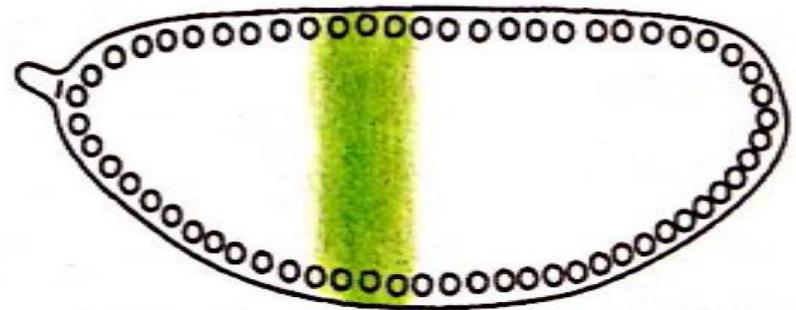
Bicoid



Giant



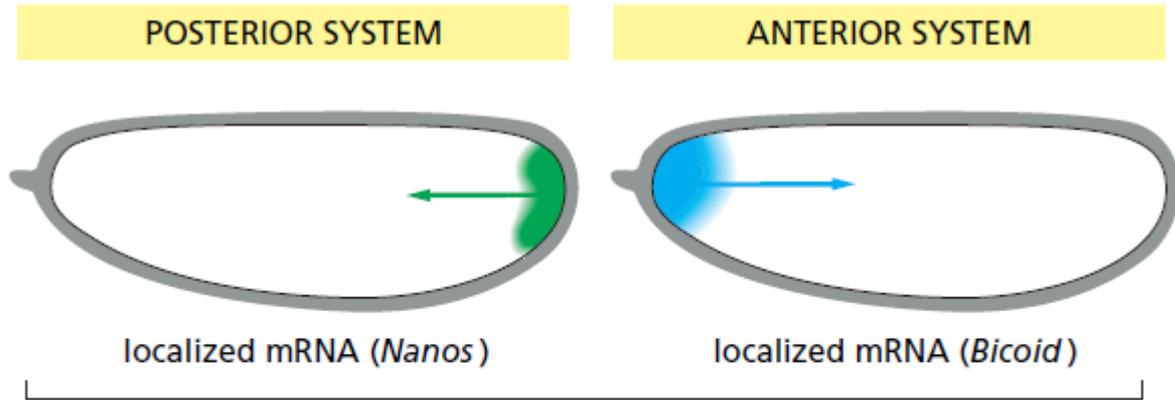
Hunchback



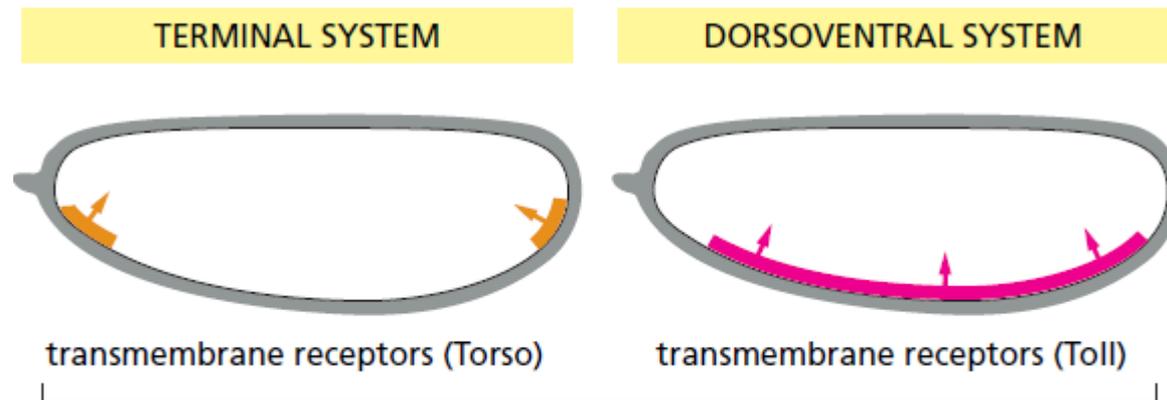
Krüppel

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

Estabelecimento da polaridade nos ovos de *Drosophila*



- determining
- germ cells vs. somatic cells
  - head vs. rear
  - body segments

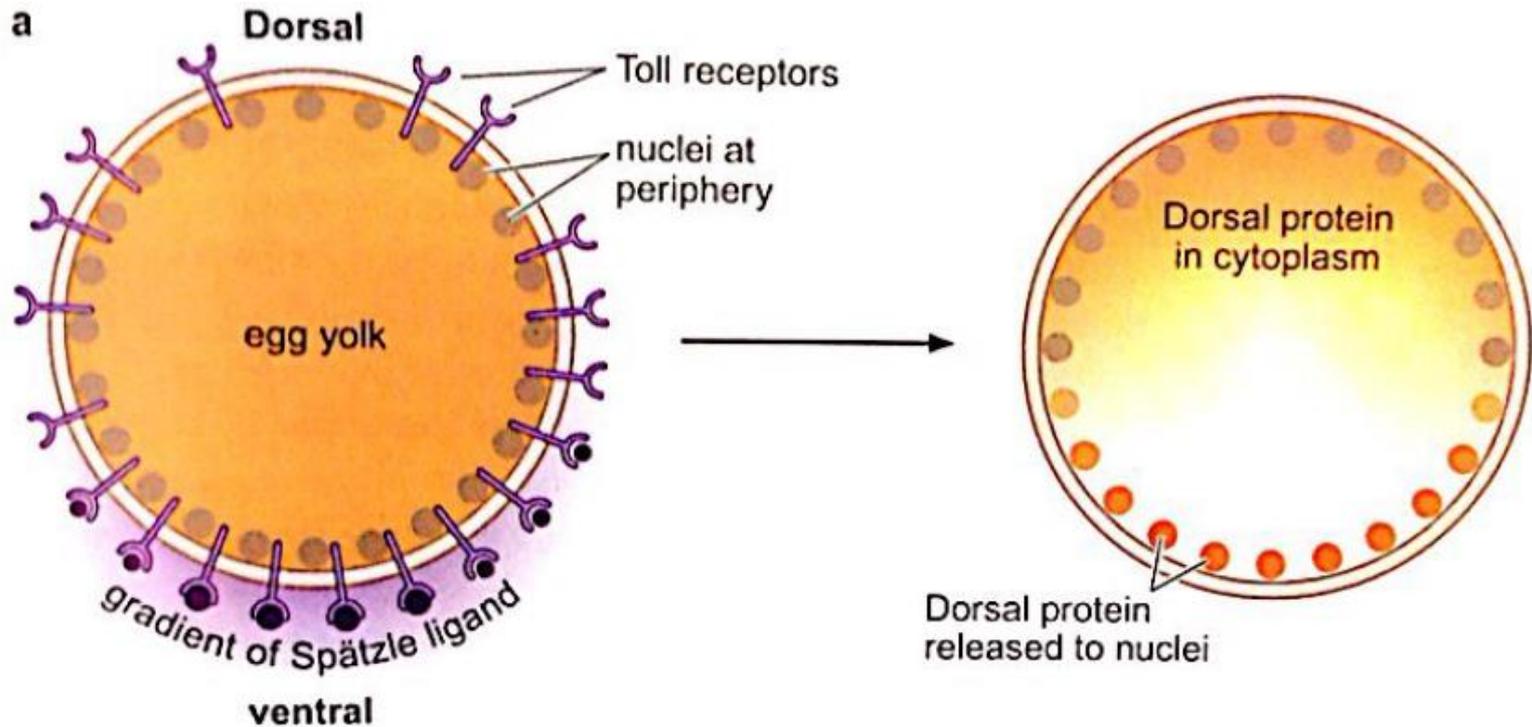


- determining
- ectoderm vs. mesoderm vs. endoderm
  - terminal structures

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

Determinação do eixo dorsoventral

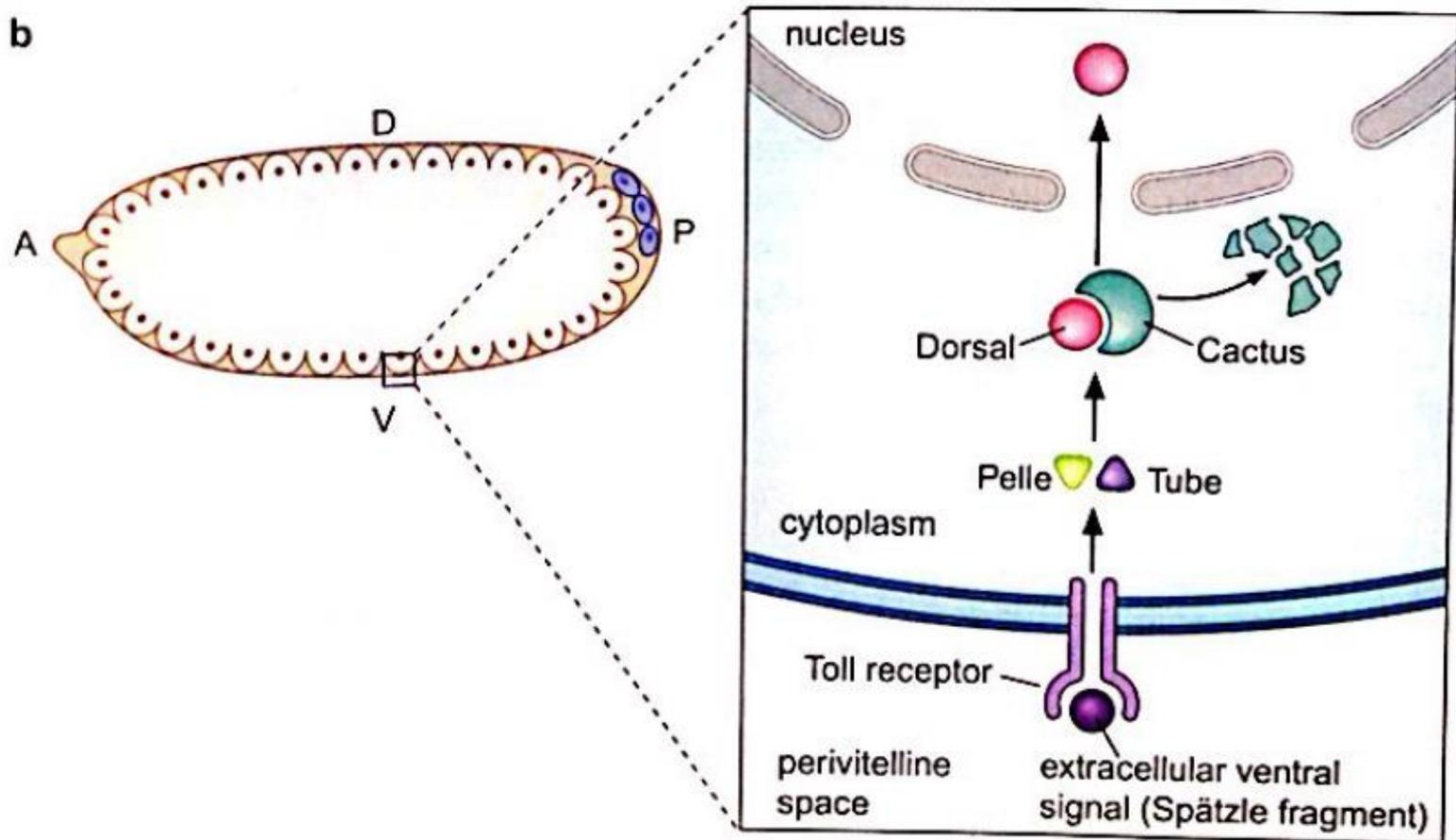
**Spätzle, Toll e Dorsal**



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

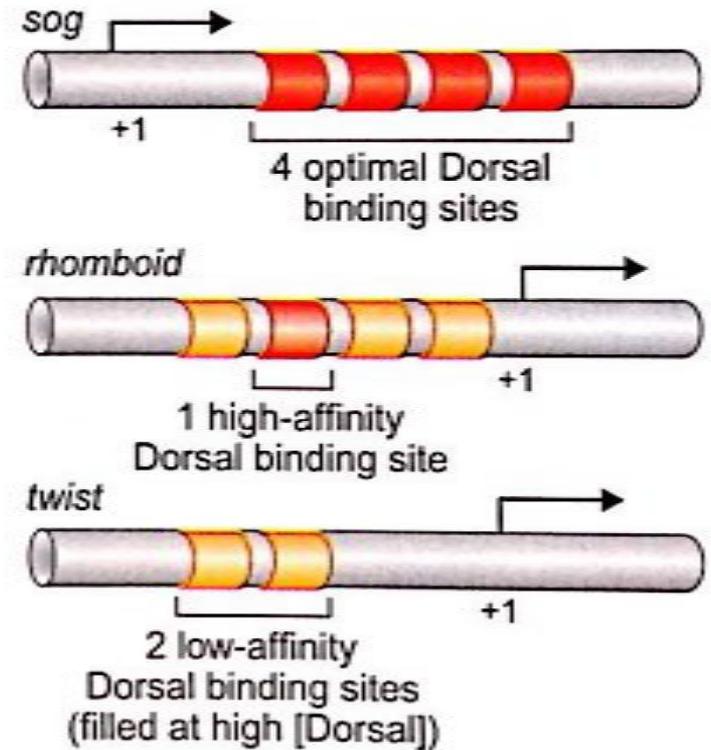
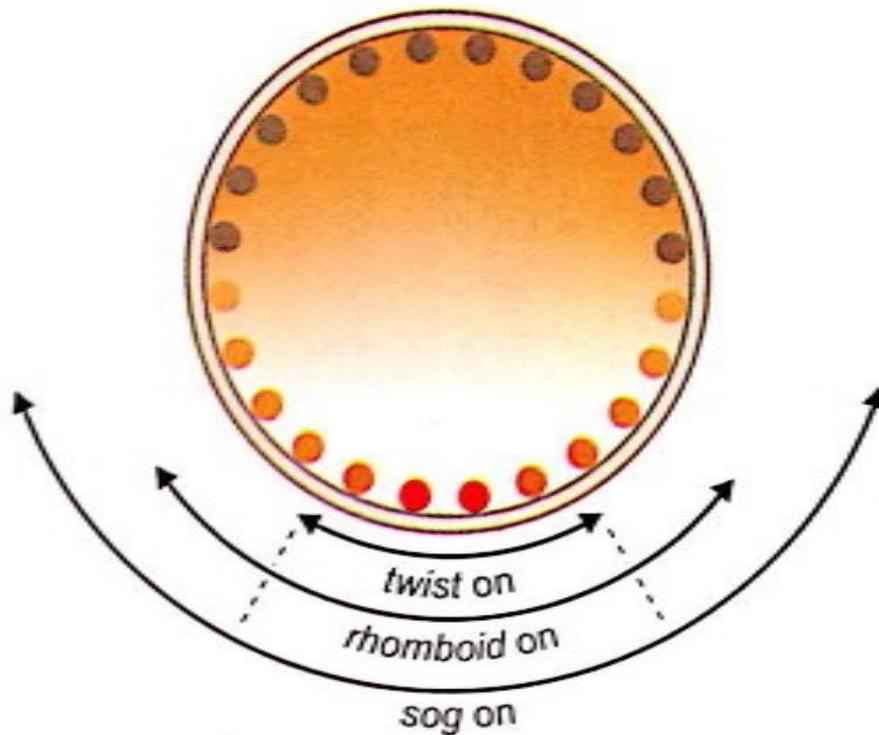
Determinação do eixo dorsoventral

**Spätzle e Dorsal**



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

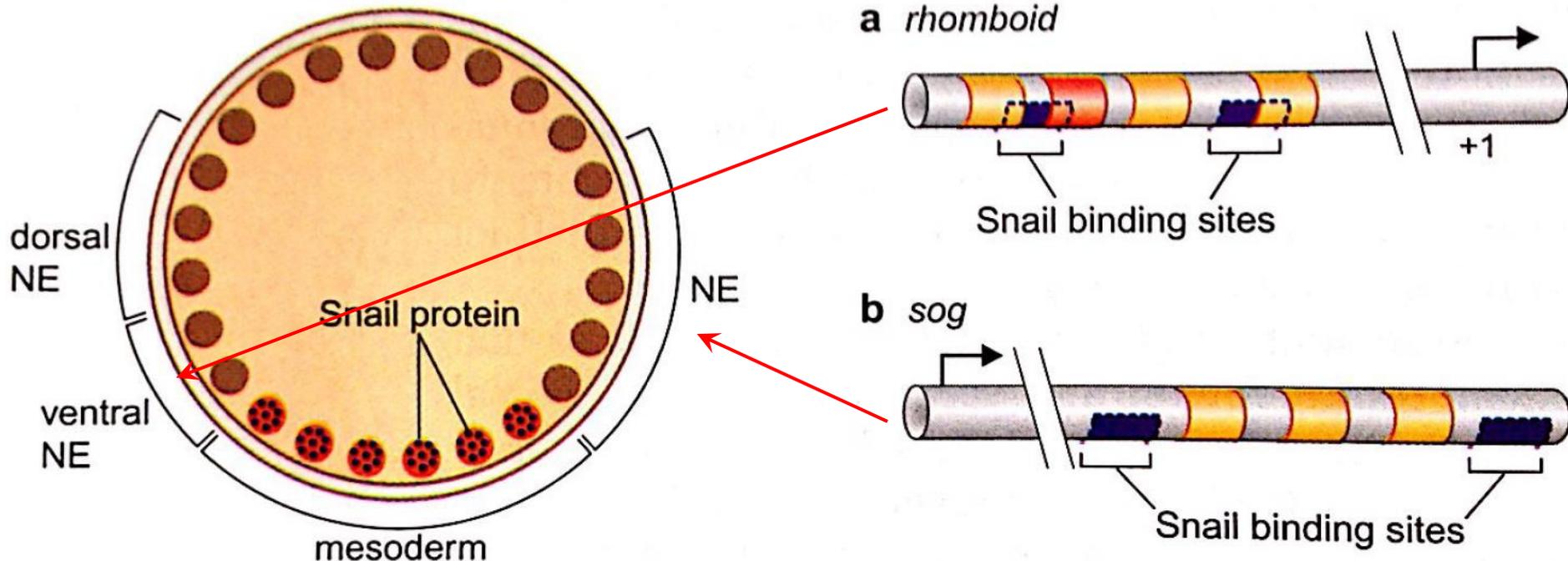
## Determinação do eixo dorsoventral



**Dorsal**: dependendo de sua concentração pode ativar diferentes genes.

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

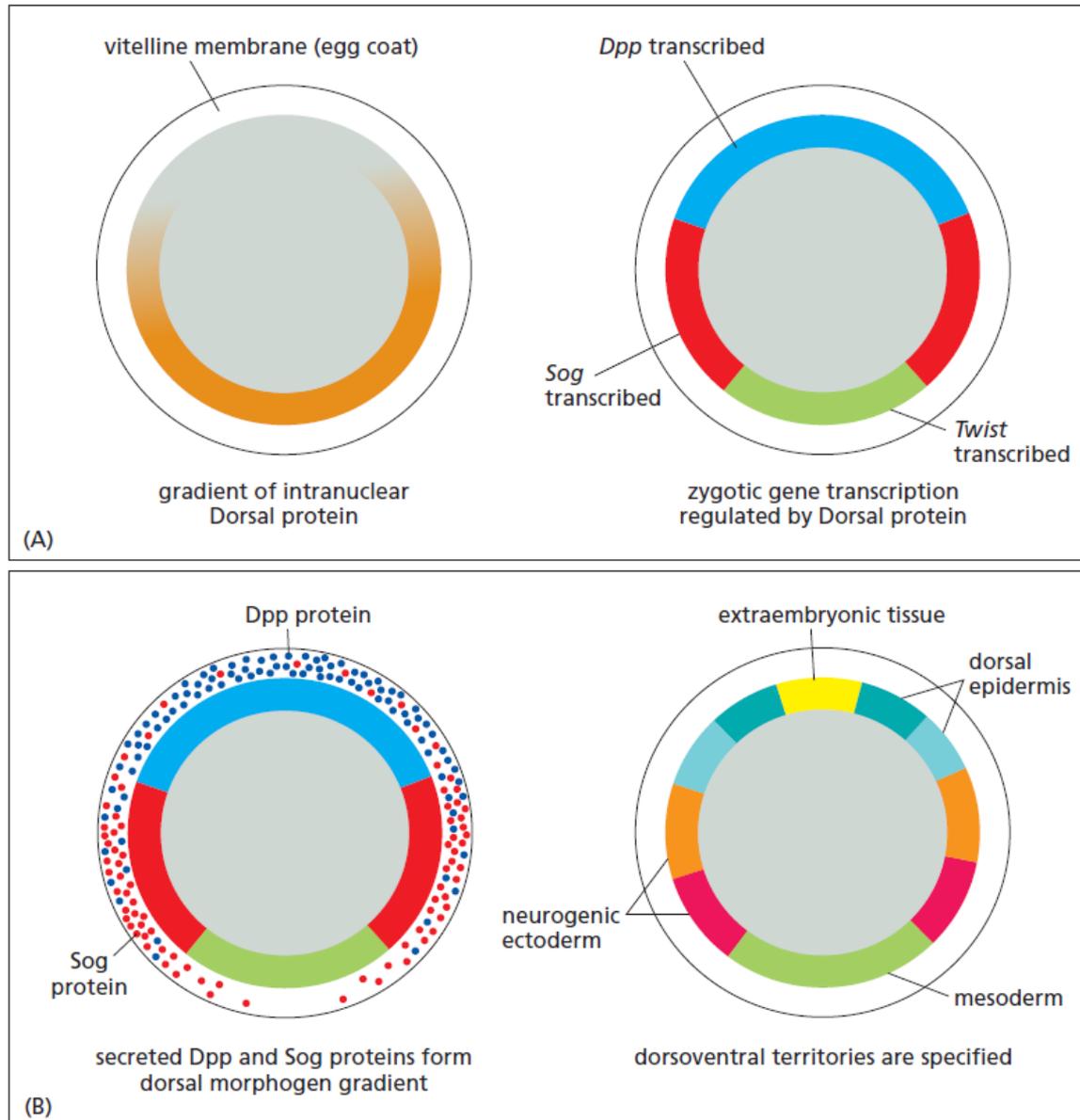
## Determinação do eixo dorsoventral



A combinação entre a expressão do ativador **Dorsal** e o repressor **Snail** determina quais genes serão expressos e aonde.

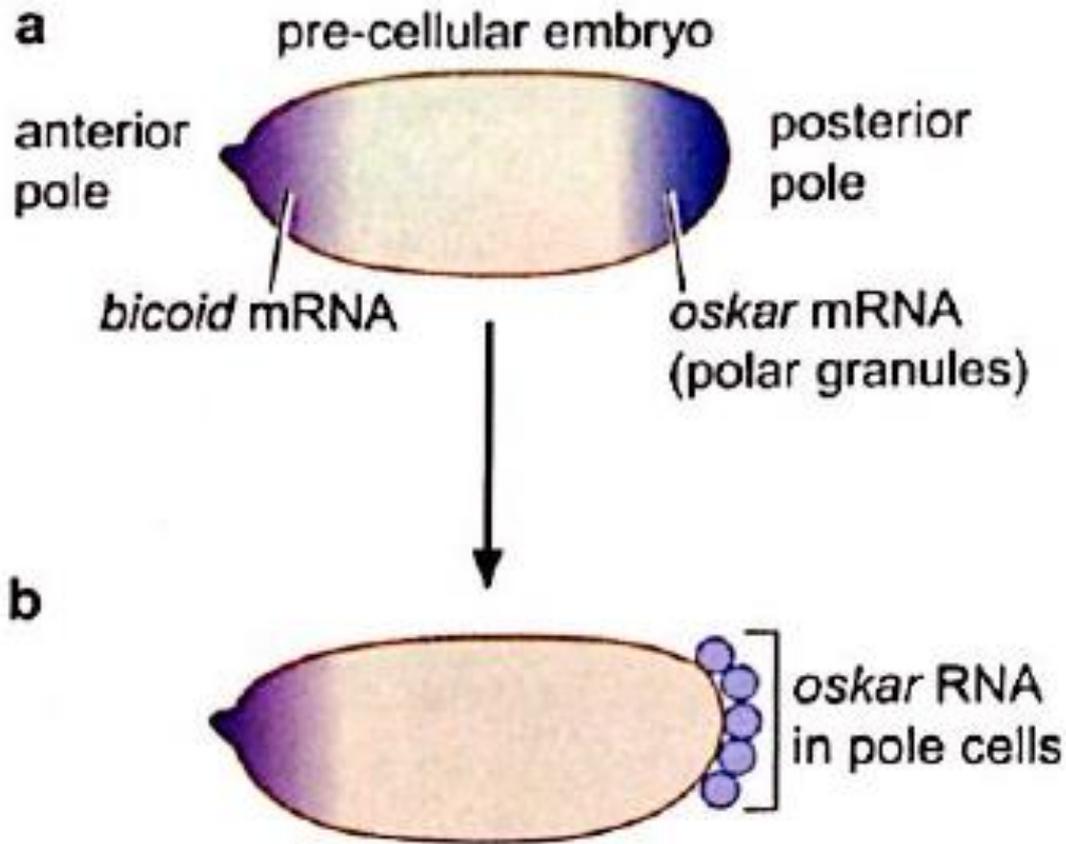
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo dorsoventral



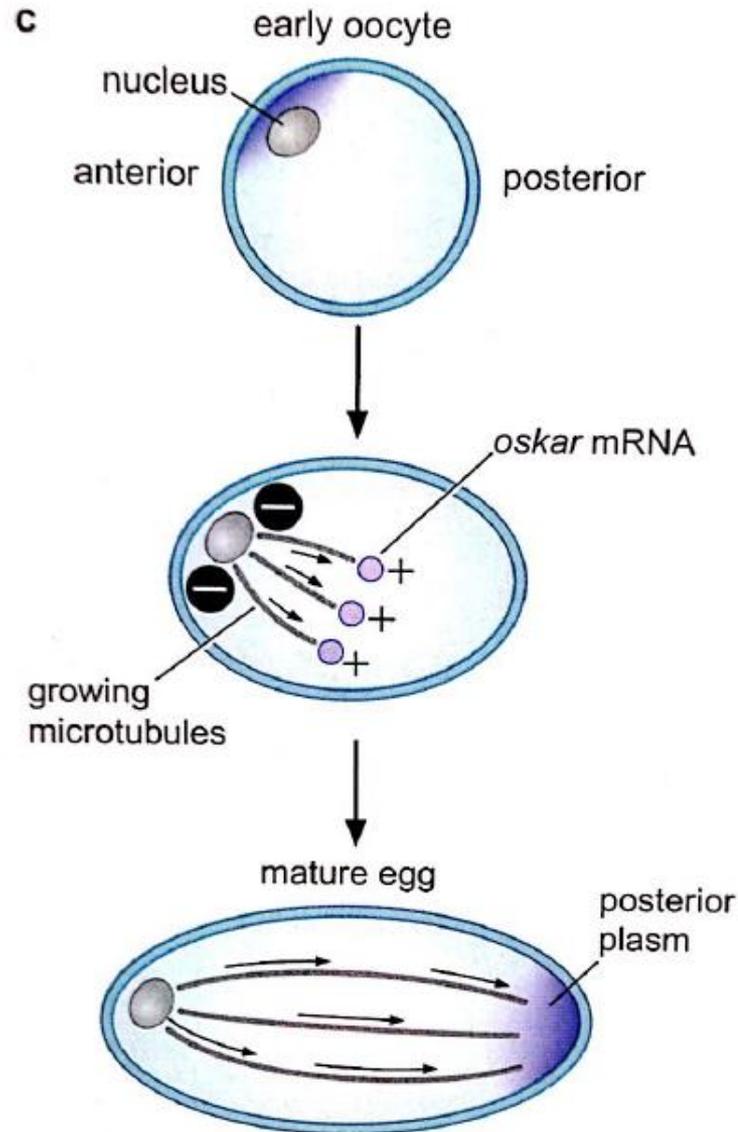
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

Determinação do eixo anteroposterior



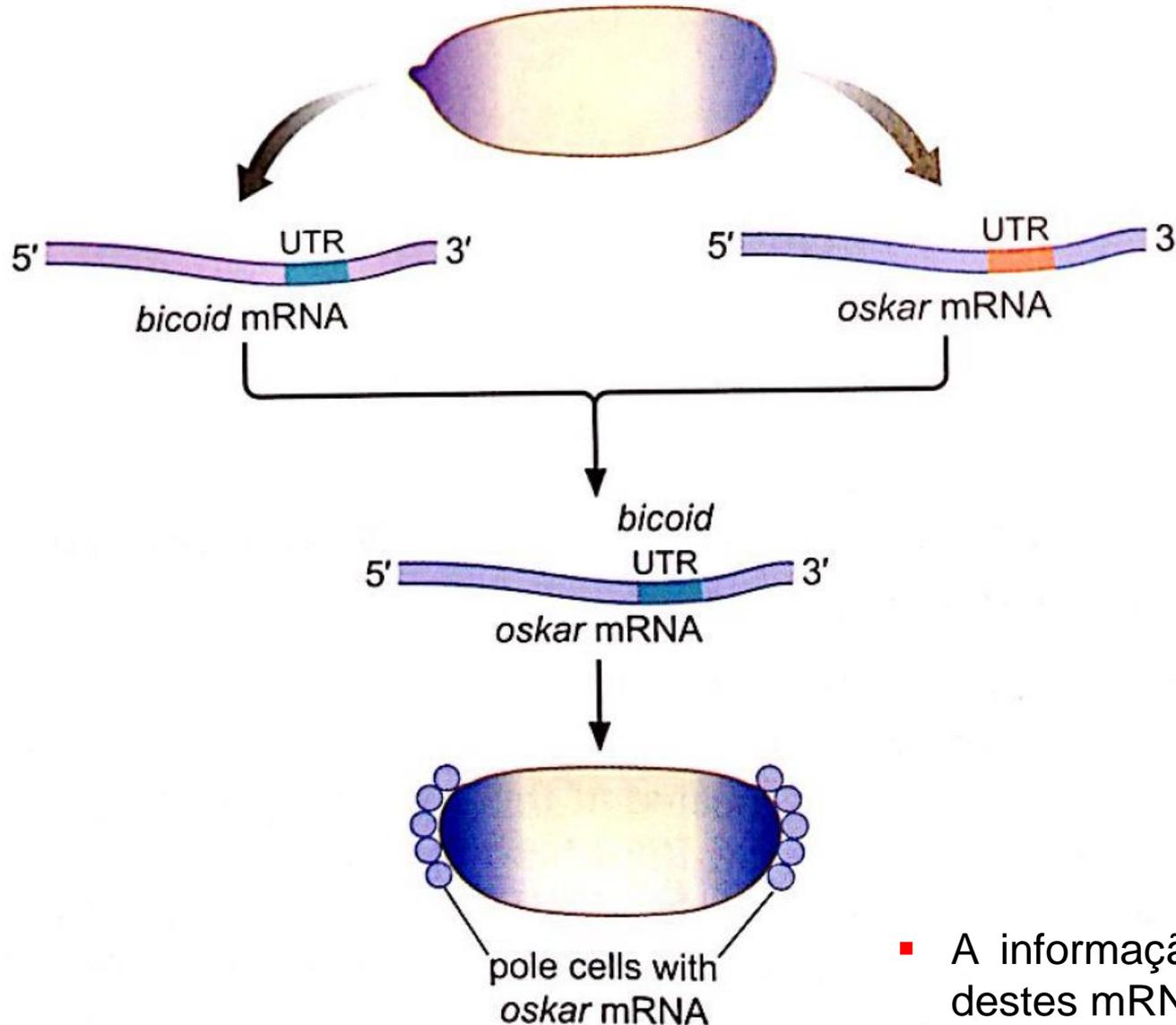
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

Determinação do eixo anteroposterior



- A informação para a localização destes mRNA está na UTR 3'.

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

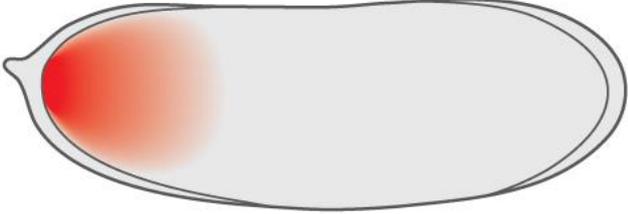
## Determinação do eixo anteroposterior

- Resultado da complexa interação entre diferentes grupos de genes
  - Genes maternos estabelecem os eixos do corpo.
  - Os produtos dos genes maternos, mRNA e proteínas, são expressos no ovário.
  - Os genes zigóticos são expressos pelo embrião.
  - ~50 genes maternos estabelecem os eixos A/P e D/V através da distribuição diferencial de mRNA e proteínas.
  - Os genes zigóticos respondem ao genes maternos.
  - Primeiro são estabelecidas regiões amplas, logo domínios menores com ativação de genes zigóticos específicos. Existe hierarquia!

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

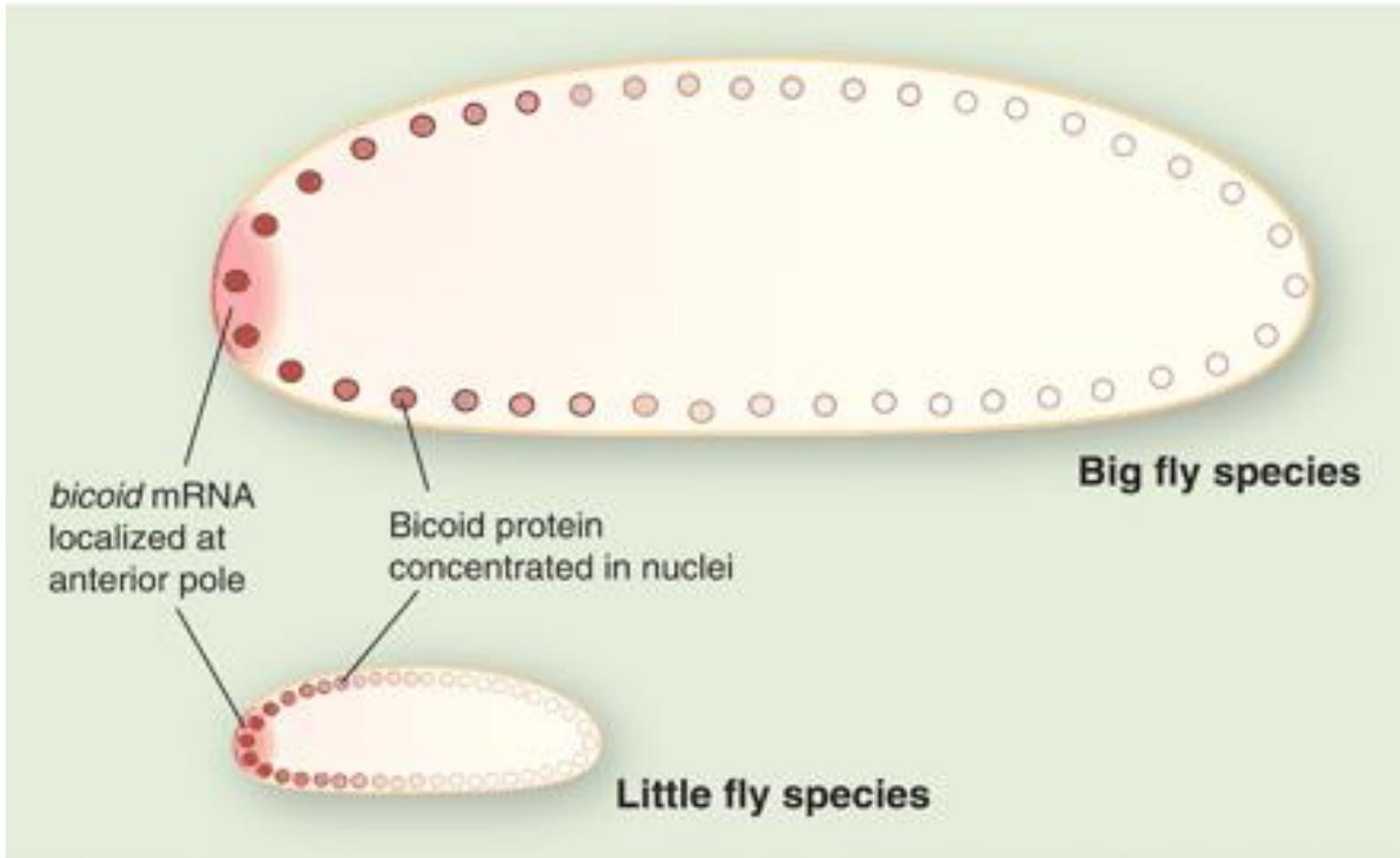
- Resultado da complexa interação entre diferentes grupos de genes

Maternal genes	Gene group	Examples of regions of gene activity	Name of example
			<i>bicoid (bcd)</i>

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

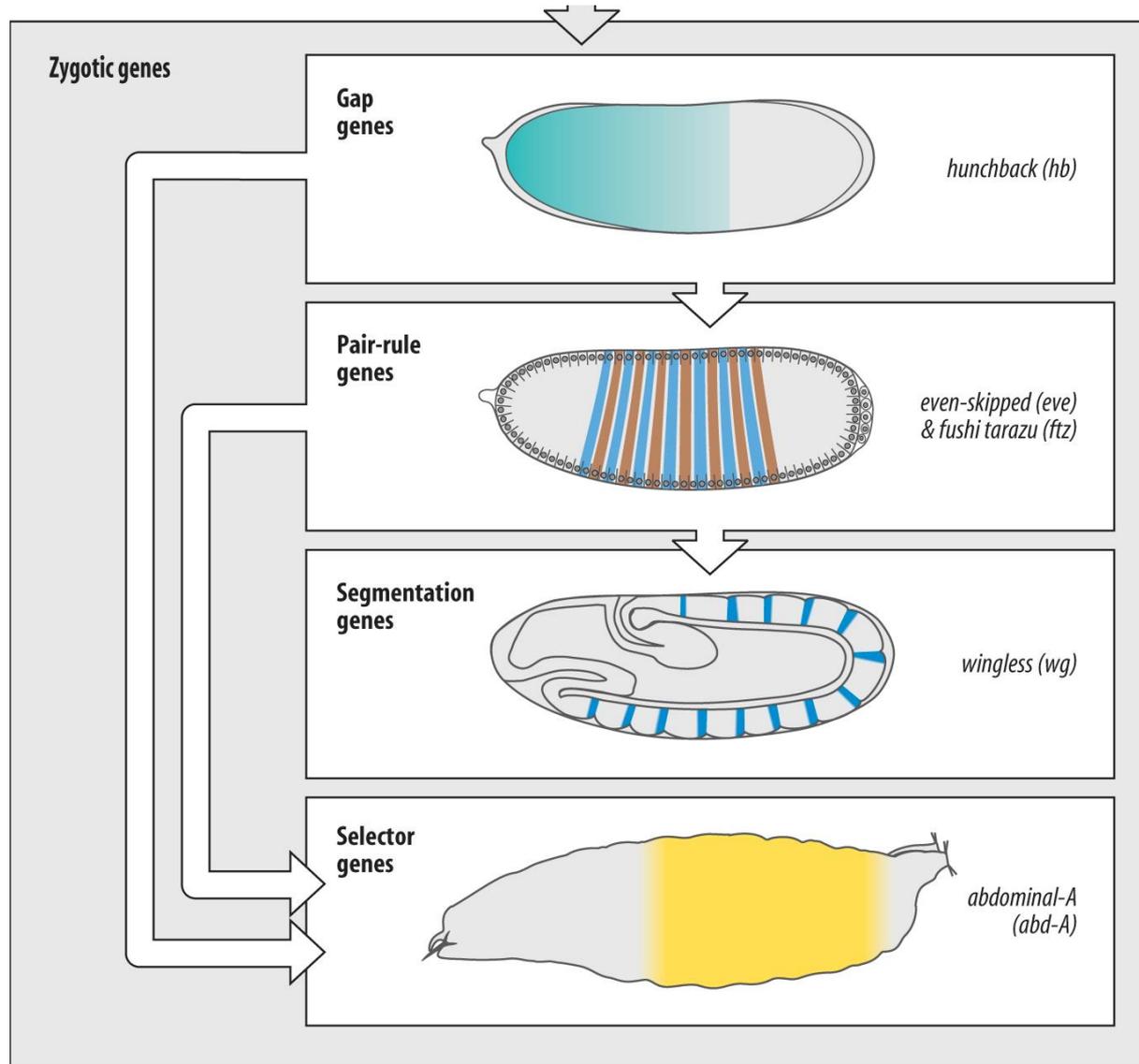
- Resultado da complexa interação entre diferentes grupos de genes



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

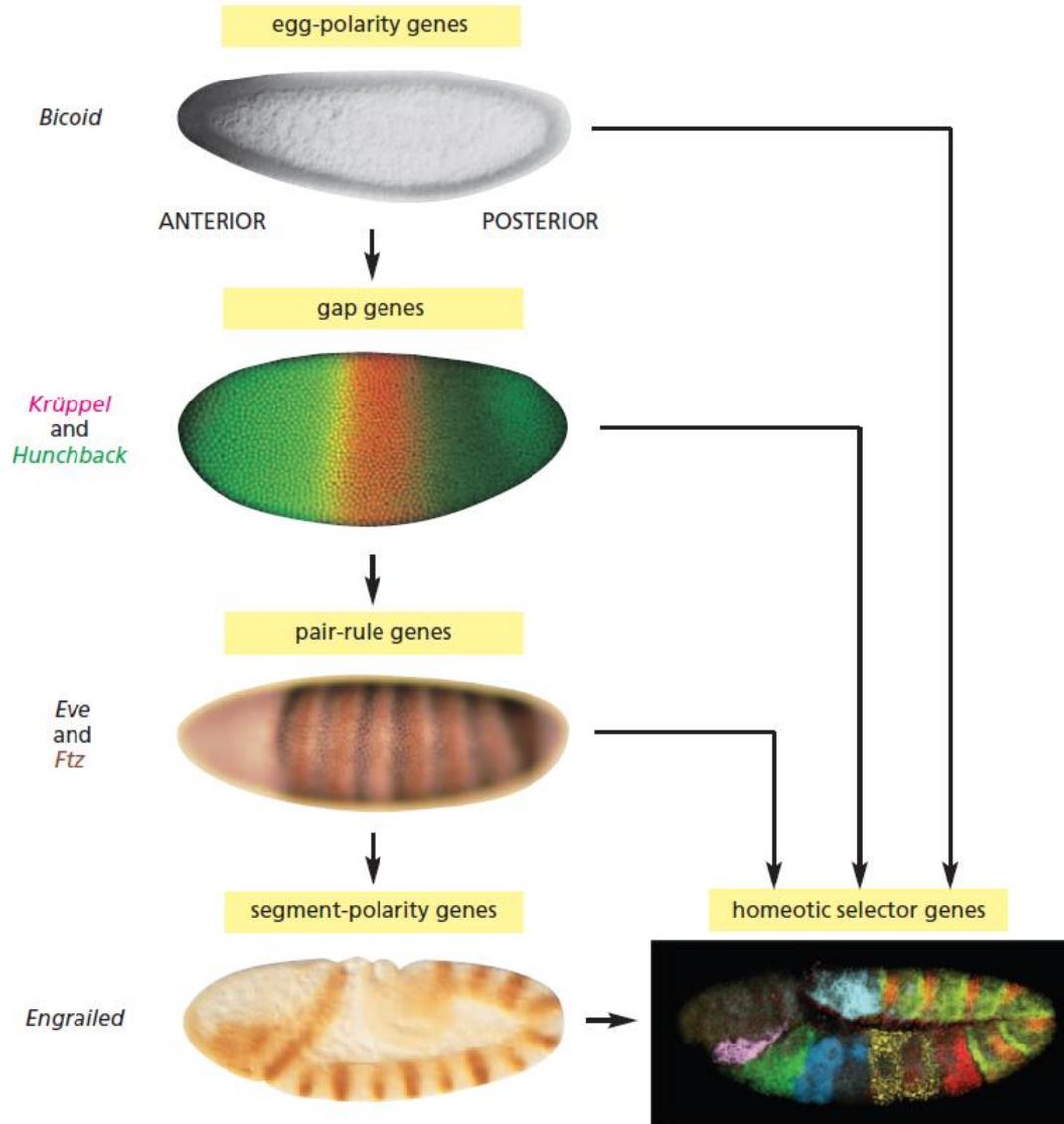
- Resultado da complexa interação entre diferentes grupos de genes



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

- Resultado da complexa interação “hierárquica” entre diferentes grupos de genes



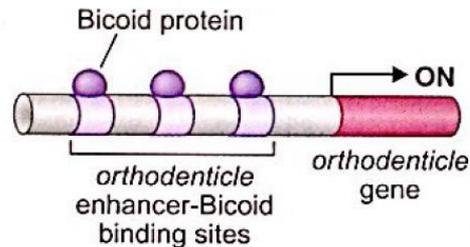
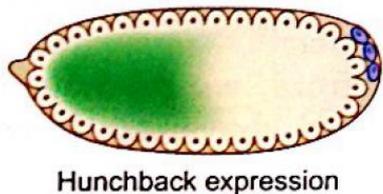
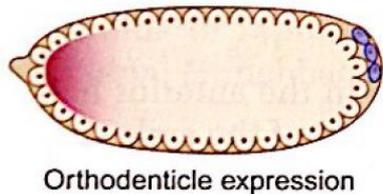
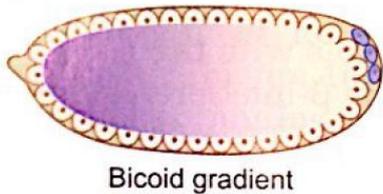
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

- O gradiente de *bicoid* ativa a expressão de genes de maneira dependente de sua concentração.

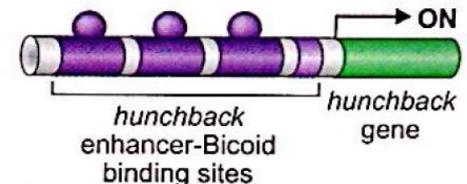
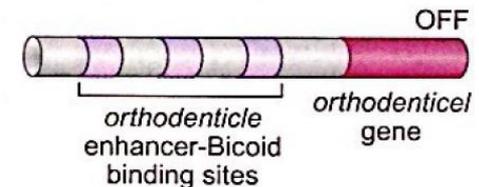
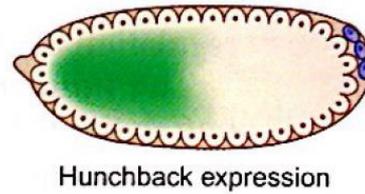
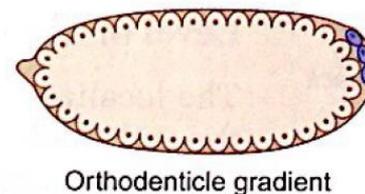
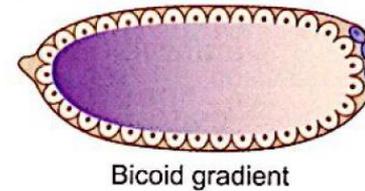
### Região anterior

a



### Região central

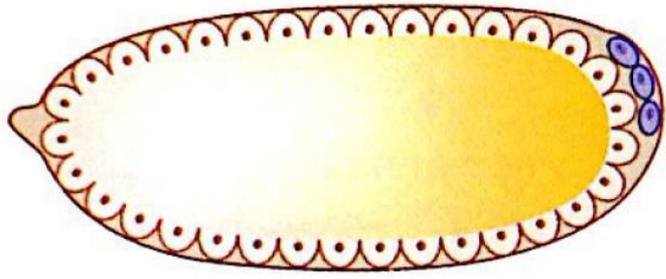
b



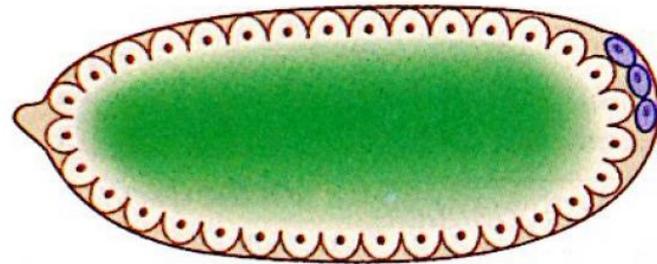
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

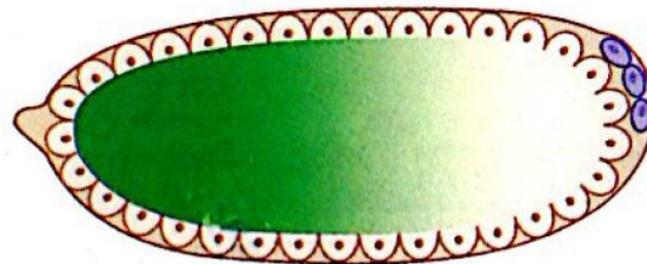
- A proteína Nanos regula a tradução de Hunchback.



Nanos  
protein  
gradient



maternal  
*hunchback*  
mRNA

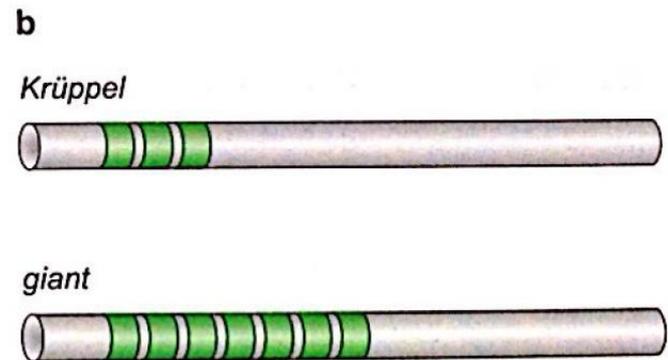
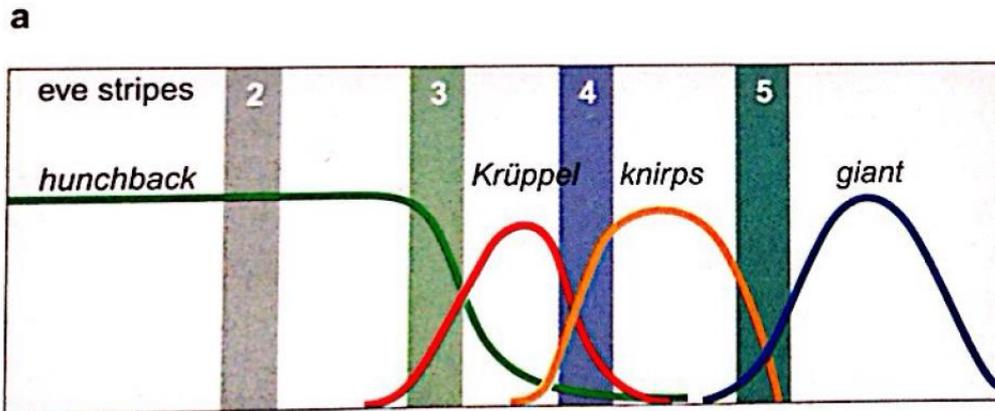


Hunchback  
protein  
gradient

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

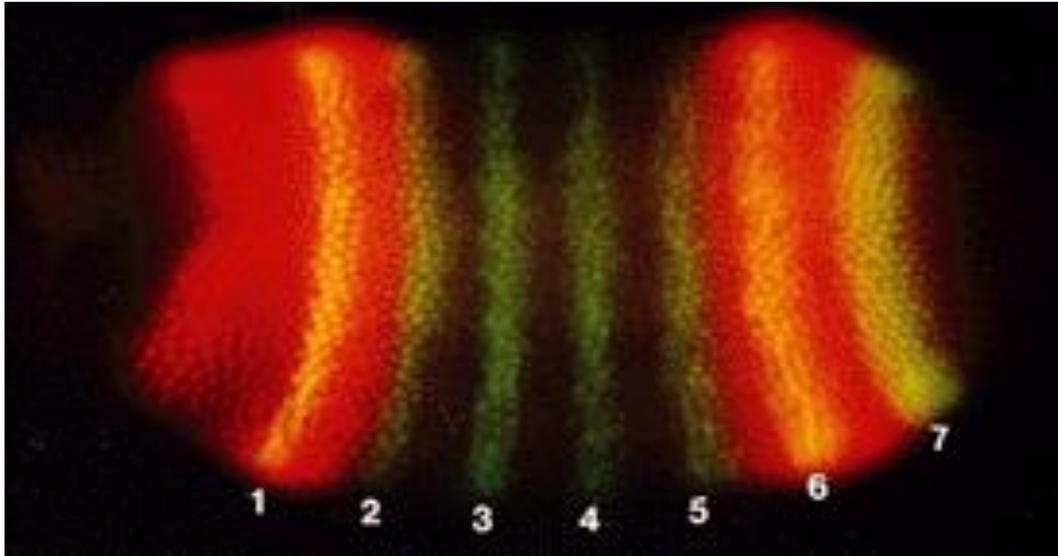
- O gradiente do repressor *hunchback* regula a expressão de genes gap em diferentes regiões.
- Estes genes apresentam regiões regulatórias diferentes.
- *Krüppel*: ativado por *bicoid* e por baixos níveis de *hunchback*, mas é reprimido por altas concentrações de *hunchback*.



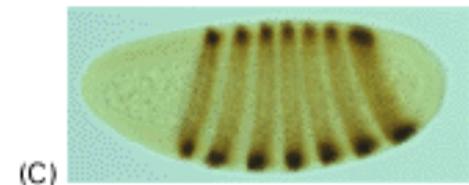
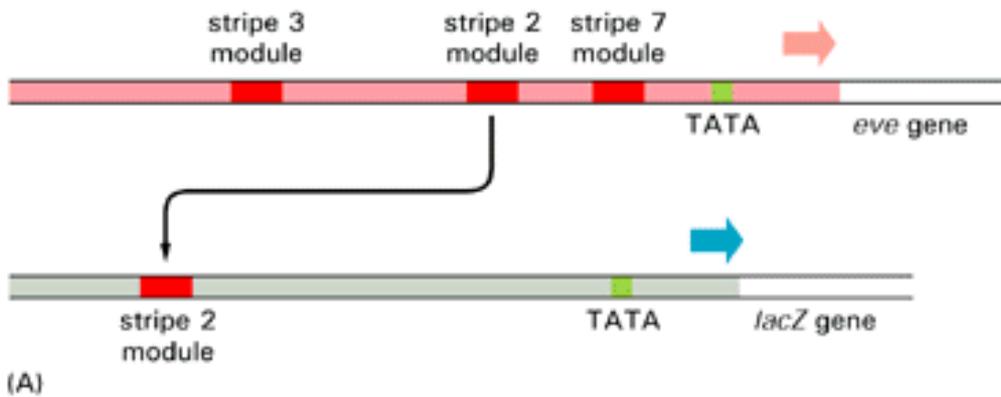
# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

- Hunchback e proteínas gap regulam a expressão “segmentada” de genes, por exemplo, *eve* o *even-skipped*.



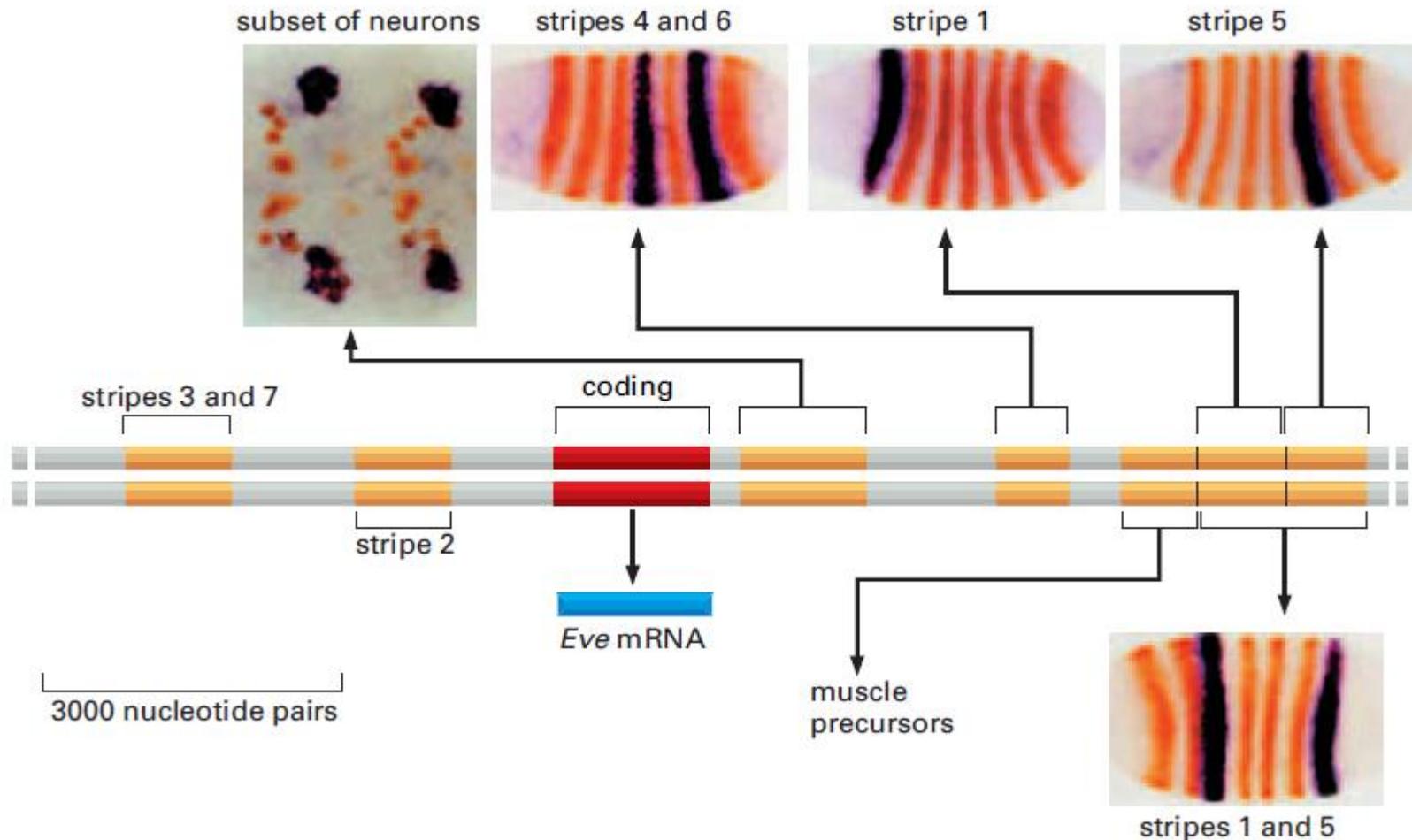
Proteína Eve (verde)  
Proteína Giant (vermelho)



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

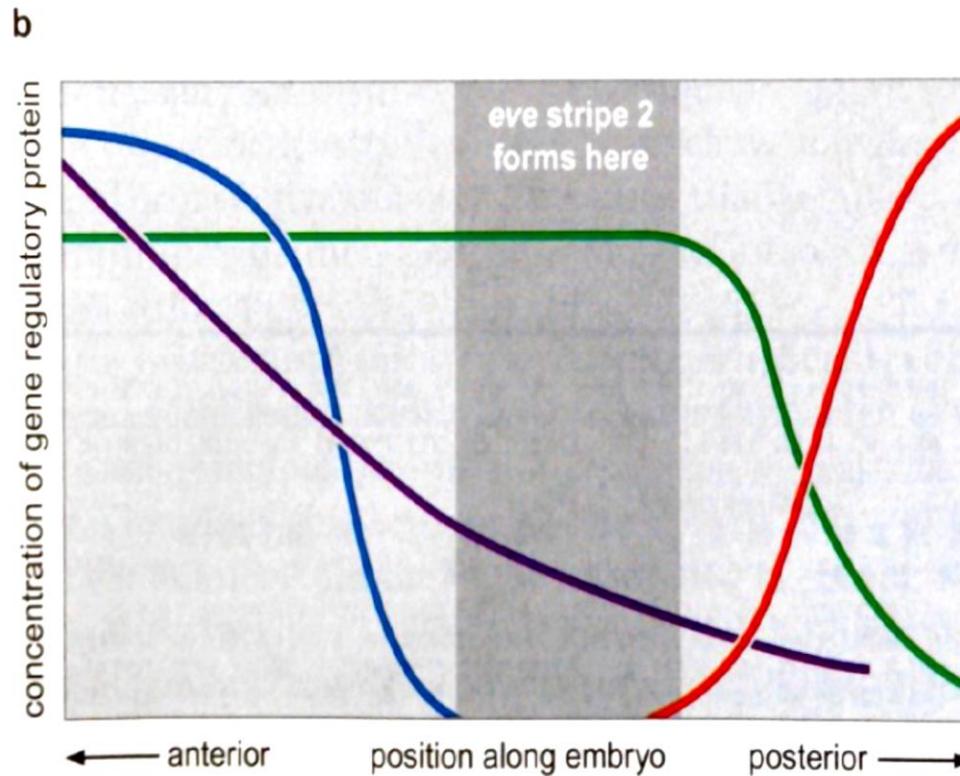
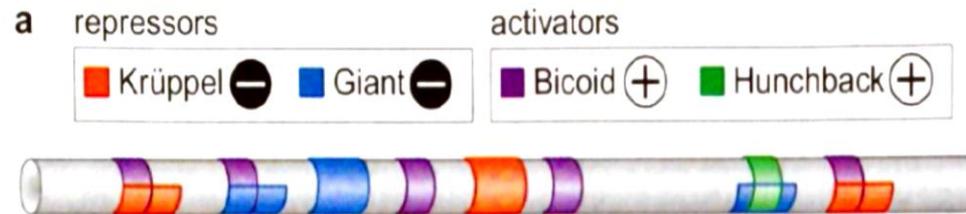
- Diferentes regiões regulatórias de *eve* o *even-skipped* estão ativas em diferentes segmentos.



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

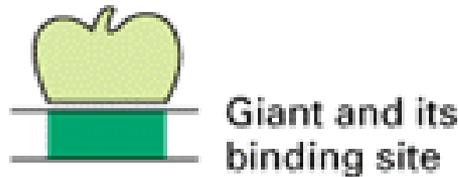
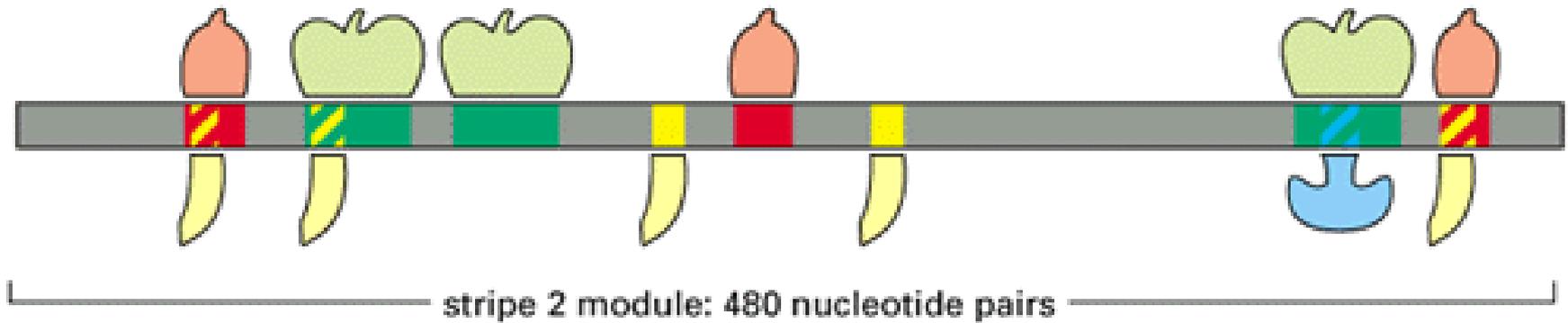
- A expressão de *eve* o *even-skipped* depende da combinação de ativadores e repressores em diferentes segmentos.



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

- A expressão de *eve* o *even-skipped* depende da combinação de ativadores e repressores em diferentes segmentos.



-

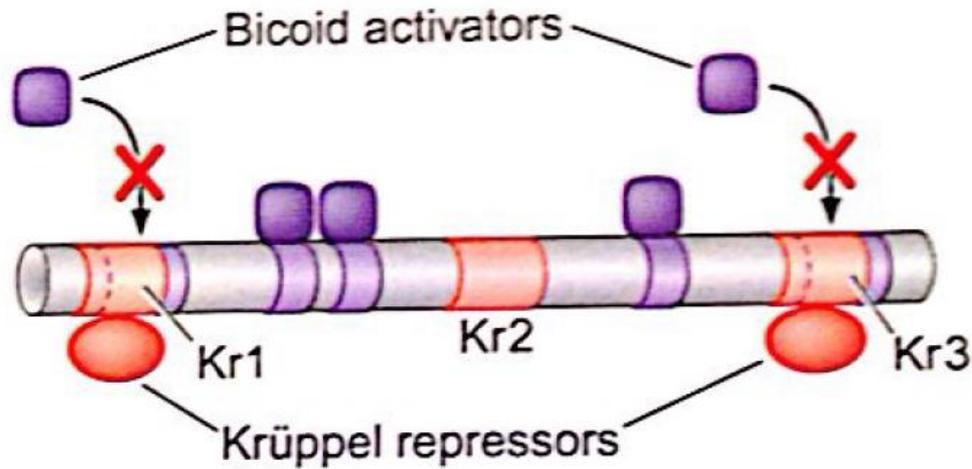
+

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

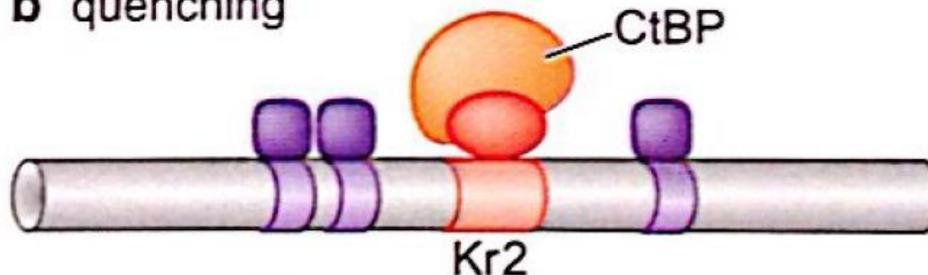
## Determinação do eixo anteroposterior

- Expressão de *eve* o *even-skipped*: existem diferentes tipos de inibição.

a competition



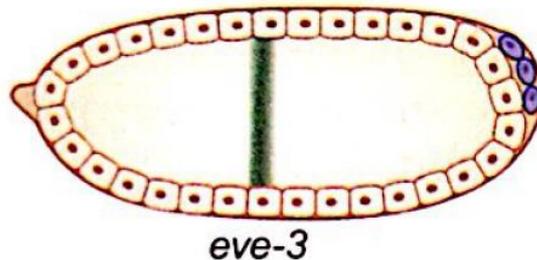
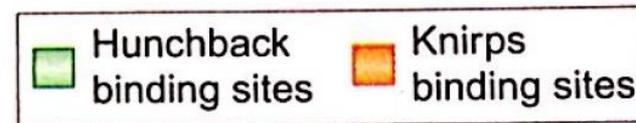
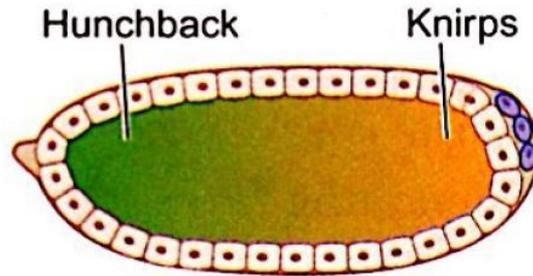
b quenching



# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

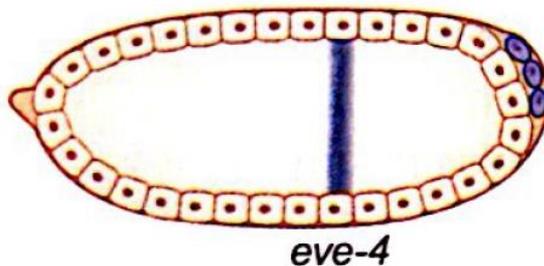
- Expressão de *eve* o *even-skipped*: regulação por combinação de inibidores e disposição de sítios de ligação aos mesmos.



stripe 3 enhancer



Inibida por altos níveis de *hunchback* e baixos níveis de *Knirps*



stripe 4 enhancer

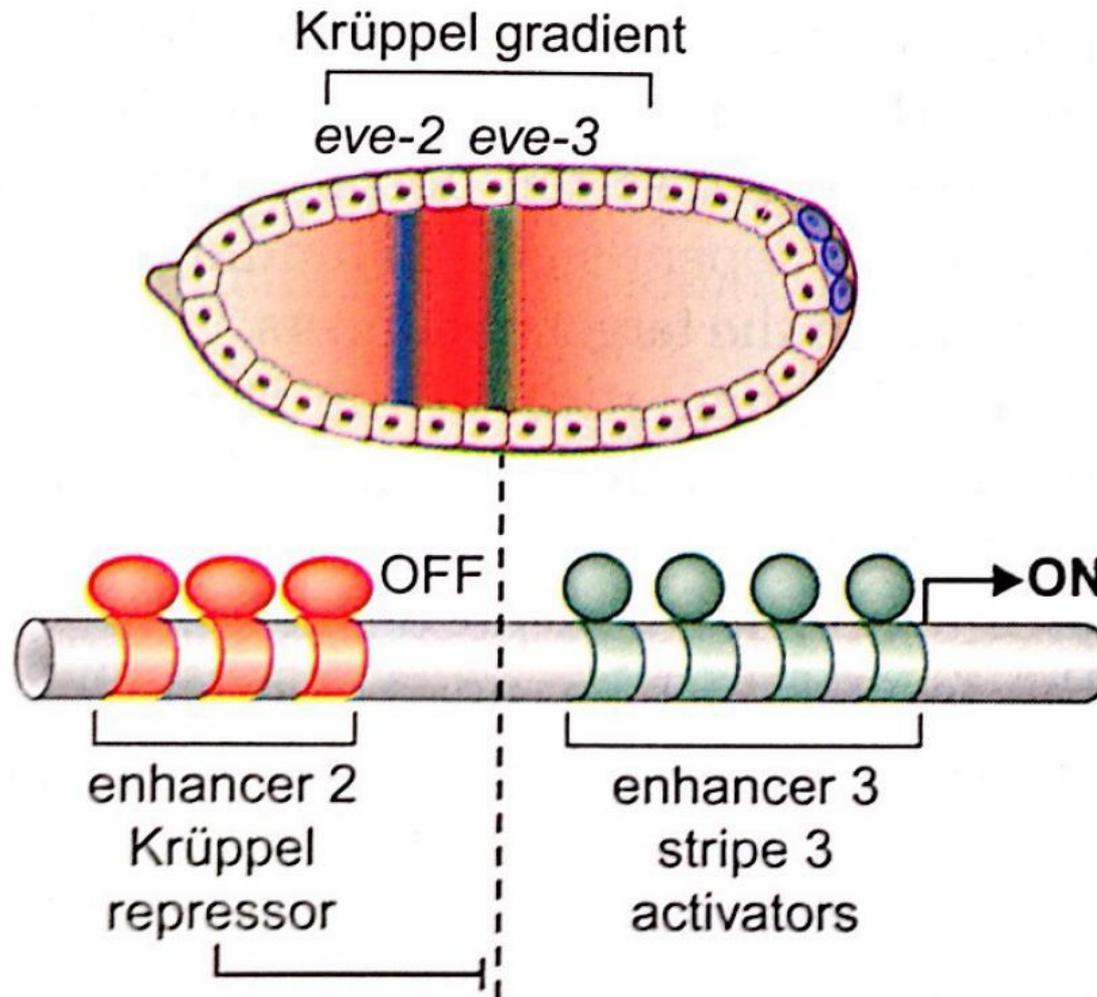


Inibida por baixos níveis de *hunchback* e altos níveis de *Knirps*

# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

## Determinação do eixo anteroposterior

- Expressão de *eve* o *even-skipped*: inibição a curta distância e autonomia dos *enhancers*.



## Bibliografia

- Capítulo 22 Molecular Biology of the Cell. 5<sup>a</sup> edição. Alberts et al.
- Capítulo 21 Molecular Biology of the gene. 7<sup>a</sup> edição. Watson et al.

**Obrigado!!!**