ECOLOGIA EVOLUTIVA HUMANA
LGN 0321/ ESALQ/ USP

MAPA CONCEITUAL II
EPIGENÉTICA

Professora Débora Alexandra Casagrande Santos

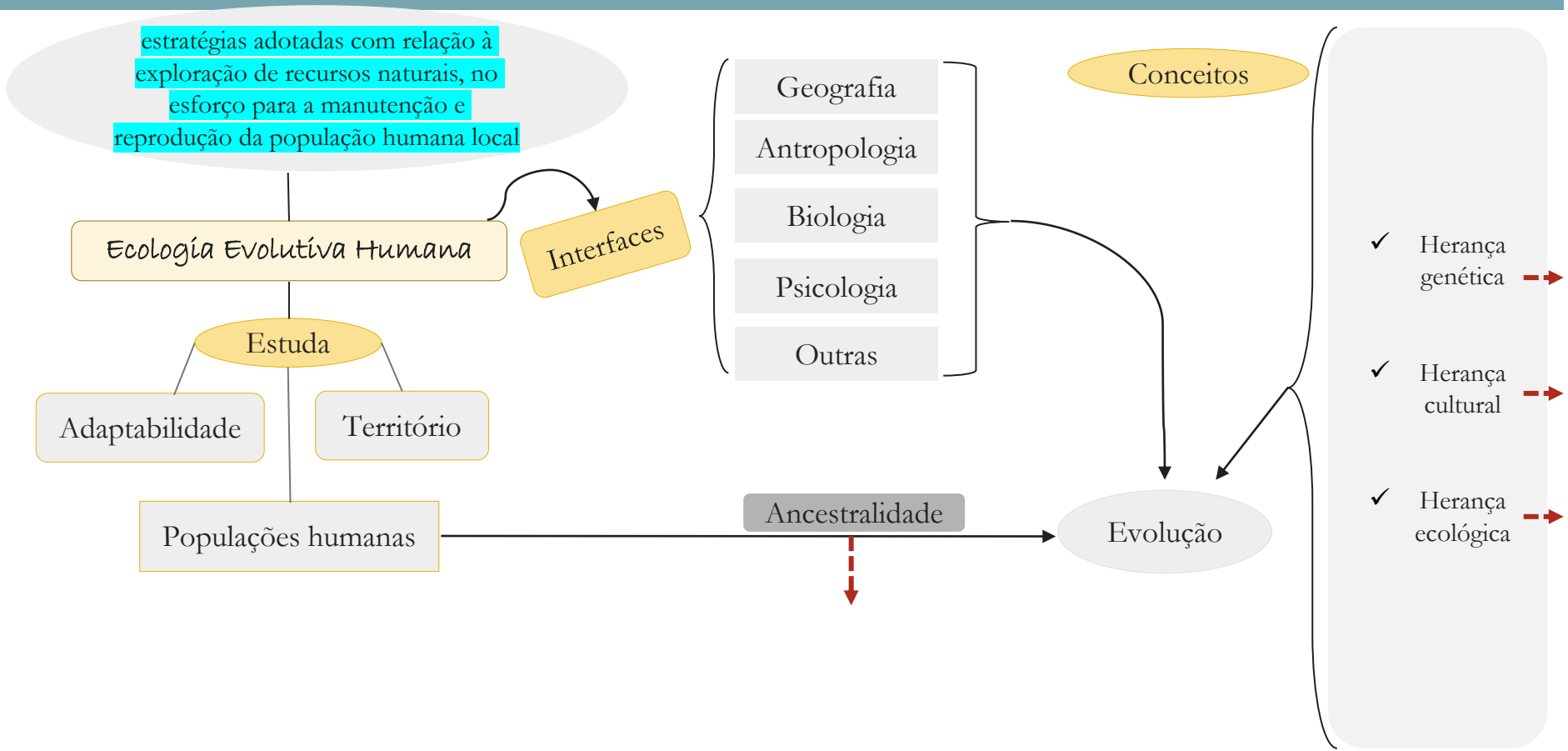
Junho de 2020

Roteiro de aula

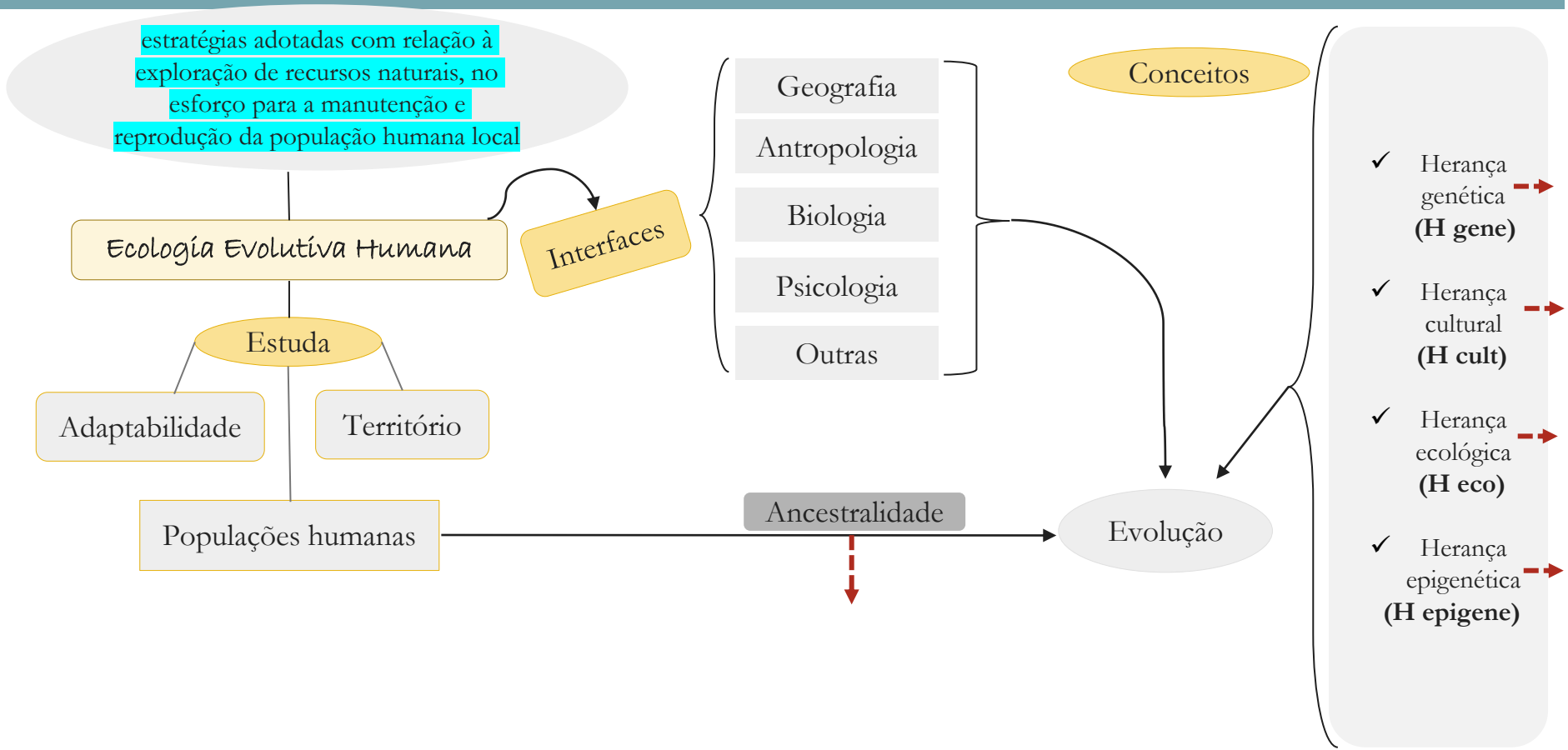
Filme Carruagens de Fogo, 1981

- ✓ ***Mapa conceitual II***
- ✓ ***Epigenética***
- ✓ ***Audiovisual***
- ✓ ***Leituras***

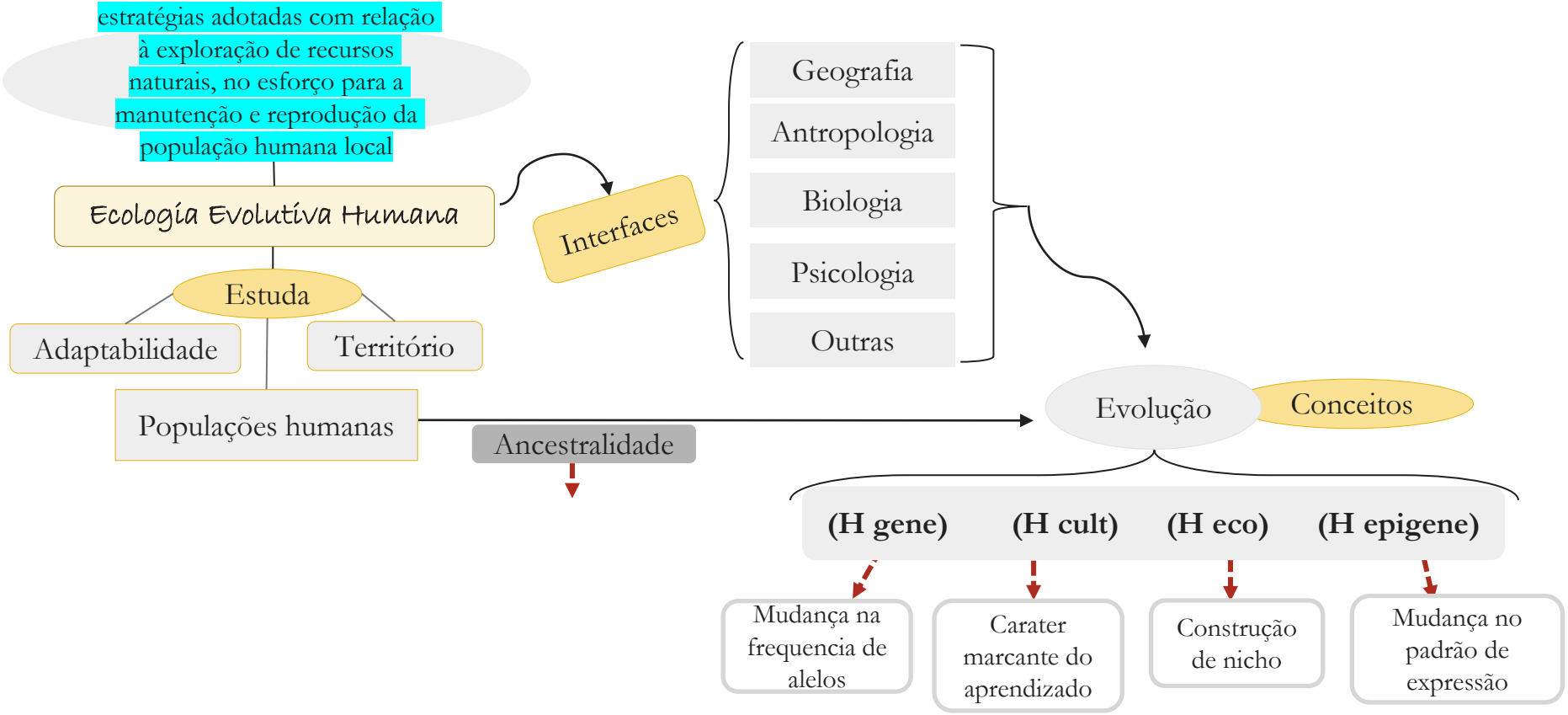
Mapa Conceitual II (em construção)



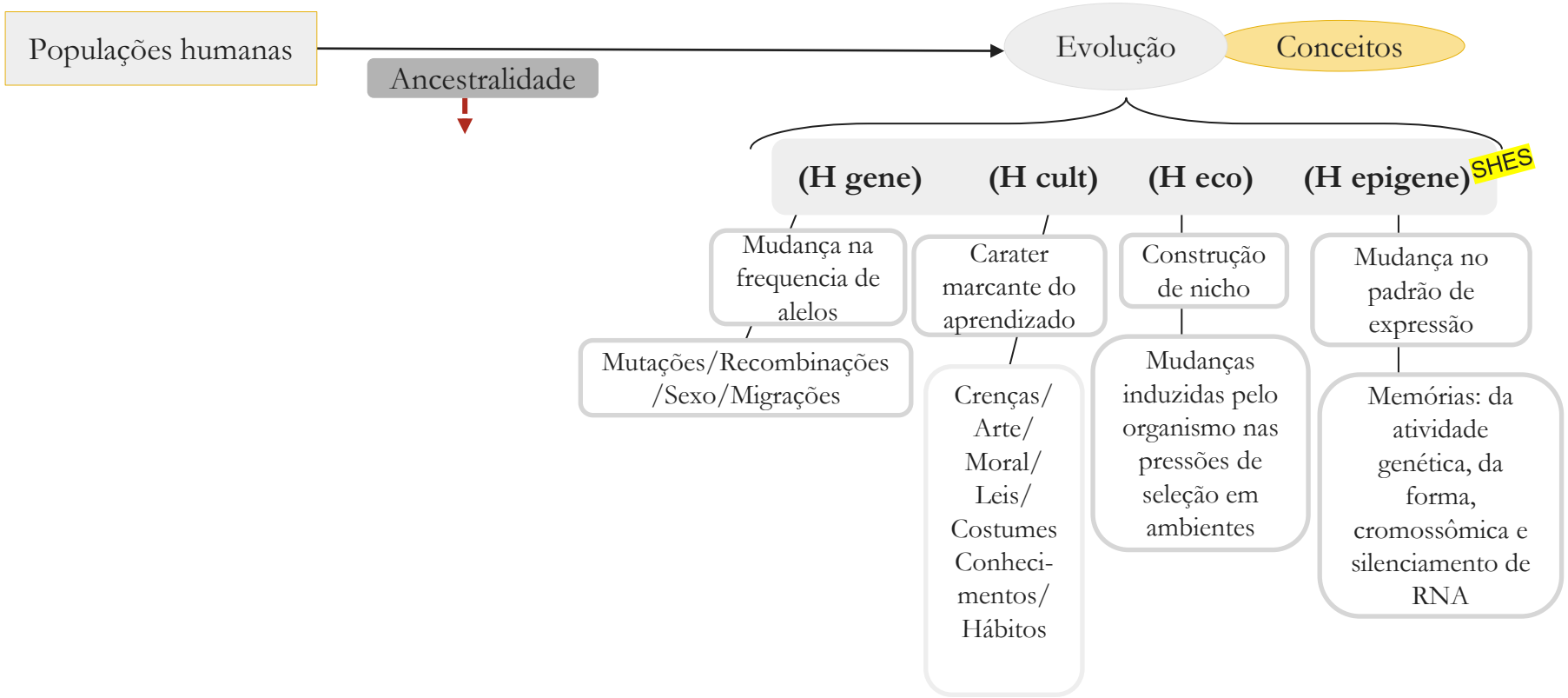
Mapa Conceitual II(em construção)



Mapa Conceitual II (em construção)

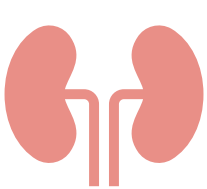


Mapa Conceitual II (em construção)



Sistemas de herança epigenéticos - SHES

Células diferentes



Aparência diferente

?

Comportamento diferente

?

?

Funções diferentes

Mesmo material genético

Sistemas de herança epigenéticos - SHES

- A maneira como usam os genes é diferente;
- Essas diferenças são transmitidas de geração para geração.

Genes podem estar “ligados” ou “desligados”
Ativos e envolvidos na produção de algo... ou
Inativos e sem nada produzindo!

Sistemas de herança epigenéticos - SHES

Metáfora

Comparação do genoma (todos os genes de uma célula) a um imenso painel de controle;

Com “luzes vermelhas e verdes”;

O que muda?

O **padrão** de “luzes acesas e apagadas” em diferentes tipos de células!

Sistemas de herança epigenéticos - SHEs

Até meados dos anos 1970 -> herança epigenética -> mal reconhecida

Biologia do desenvolvimento -> como as células se diferenciavam

Ênfase **em como** se especializavam (sinais que “ligavam e desligavam” genes, eventos associados etc.) e não em **como as células “se lembram”** de seu novo estado e **transmitem** isso às células filhas?

Sistemas de herança epigenéticos - SHES

SHES duplo papel:
->(sistema de resposta e sistema de transmissão)

SHES transmitem interpretações das informações contidas no DNA, transmitem fenótipos em vez de genótipos!

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.148)

I) Circuitos autossustentáveis de retroalimentação:
(memórias da atividade genética)

Descrito teoricamente pelo geneticista Sewell Wright, em 1945.

Essência: A causa B e B causa A.

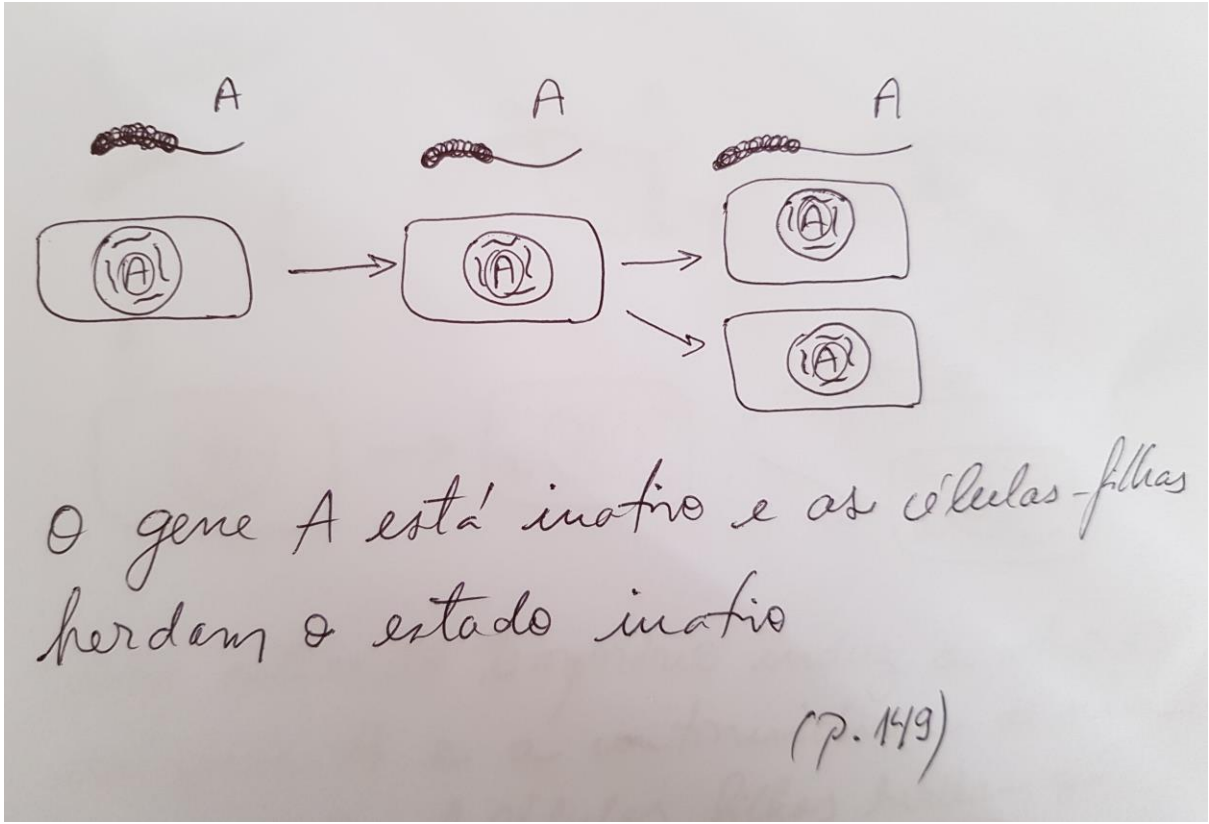
Exemplo: Um sinal temporário ativa um gene e o produto desse gene garante a sua atividade contínua depois.

Sistemas de herança epigenéticos – SHES

(p.148/149)

I) Circuitos Autossustentáveis de retroalimentação

(memórias da atividade genética)

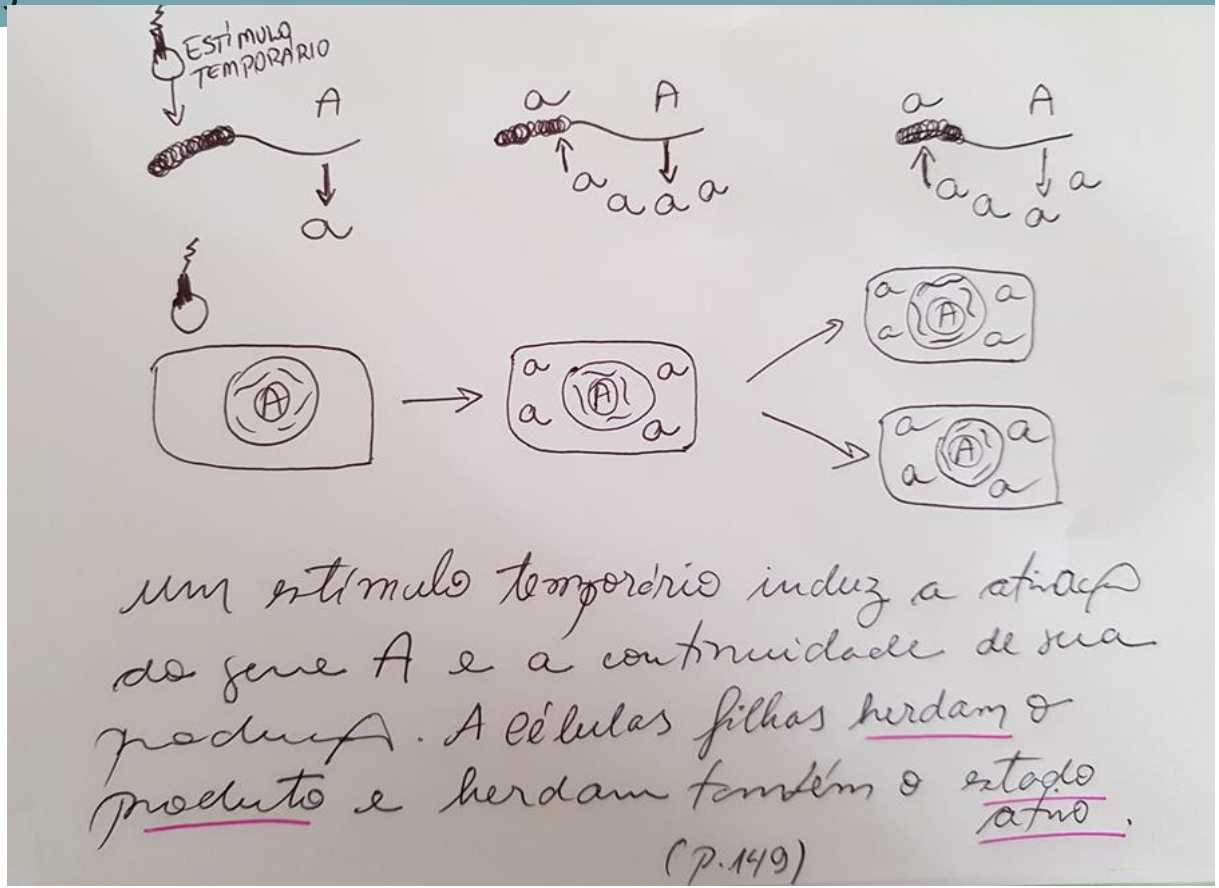


Sistemas de herança epigenéticos – SHES

(p.148/ 149)

I) Circuitos Autossustentáveis de retroalimentação

(memórias da atividade genética)



Sistemas de herança epigenéticos – SHEs (p.151)

I) Circuitos autossustentáveis de retroalimentação:

(memórias da atividade genética)

- No caso exemplificado, qual a unidade de variação hereditária?
- Resposta: O CIRCUITO; o estado funcional do CIRCUITO.

- Toda célula tem muitos circuitos autossustentáveis.
- O que é transferido entre gerações?
- Resposta: Parte do fenótipo – um conjunto de padrões de atividade genética.

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.151/152)

II) Herança estrutural

(memórias da forma)

- Experimentos com ciliados (unicelulares com fileiras ordenadas de cílios em sua superfície, o córtex);

- Estruturas corticais alteradas podem ser herdadas por varias gerações;

- Mecanismos... Modelagem tridimensional envolvida (uma estrutura da célula-mãe age como um molde que guia a montagem das unidades proteicas que formam uma estrutura similar na célula-filha).

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.151/152)

II) Herança estrutural

(memórias da forma)

- Estudos com membranas celulares → “membranoma”

- Leitura p. 152 (JABLONKA, E.; LAMB, M. J. **Evolução em quatro dimensões. DNA, comportamento e história da vida**. São Paulo: Cia das Letras, 2010).

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.155)

II) Herança estrutural

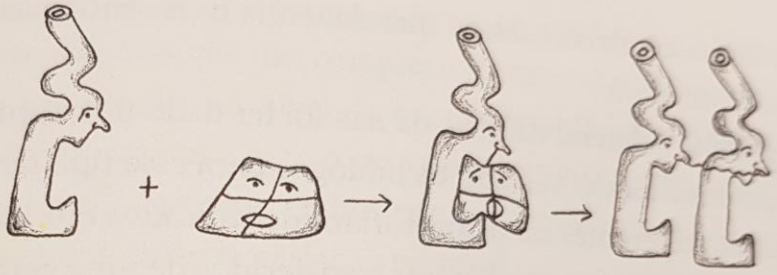


Figura 4.4
Herança estrutural: um príon aberrante (forma comprida) entra em contato com a proteína normal (forma quadrada) e a induz a mudar sua conformação, assumindo o formato aberrante.

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.157/159)

III) Sistemas de marcação da cromatina

(memórias cromossômicas)

Cromatina – material do qual são feitos os cromossomos
(DNA + RNA + proteínas + outras moléculas associadas a ele)

A cromatina não é algo fixo ou imutável; as mesmas sequencias de DNA podem ser “empacotadas” de maneiras distintas em células diferentes e também em épocas diferentes da vida de uma célula.

- ✓ Maneira como determinada região do DNA é empacotada; e
- ✓ Natureza e densidade das proteínas associadas ao DNA

} Quão acessível é o DNA

Sistemas de herança epigenéticos – SHES

(p.157/159)

III) Sistemas de marcação da cromatina

(memórias cromossômicas)

Quão acessível é o DNA

A estrutura da cromatina afeta a probabilidade de ativação dos genes!!!

Primeira marca da cromatina a ser reconhecida:
Metilação do DNA

(Holliday e Pugh, Inglaterra)
(Riggs, EUA)

1975

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.157/159)

III) Sistemas de marcação da cromatina

(memórias cromossômicas)

- ✓ DNA metilado: encontrado em todos os vertebrados, em todas as plantas, e em muitos invertebrados, fungos e bactérias.

- ✓ CH_3 ligado a uma de suas bases
- ✓ Em muitos casos é a citosina

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.157/15)

III) Sistemas de marcação da cromatina

(memórias cromossômicas)

- ✓ O que as bases metiladas fazem?
  Resposta: Não se altera a proteína, pois a sequência de aminoácidos continua a mesma. A metilação influencia a probabilidade de transcrição!!

- ✓ Os “padrões” pegam carona na replicação do DNA.

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.164)

IV) Interferência de RNA (RNAi)

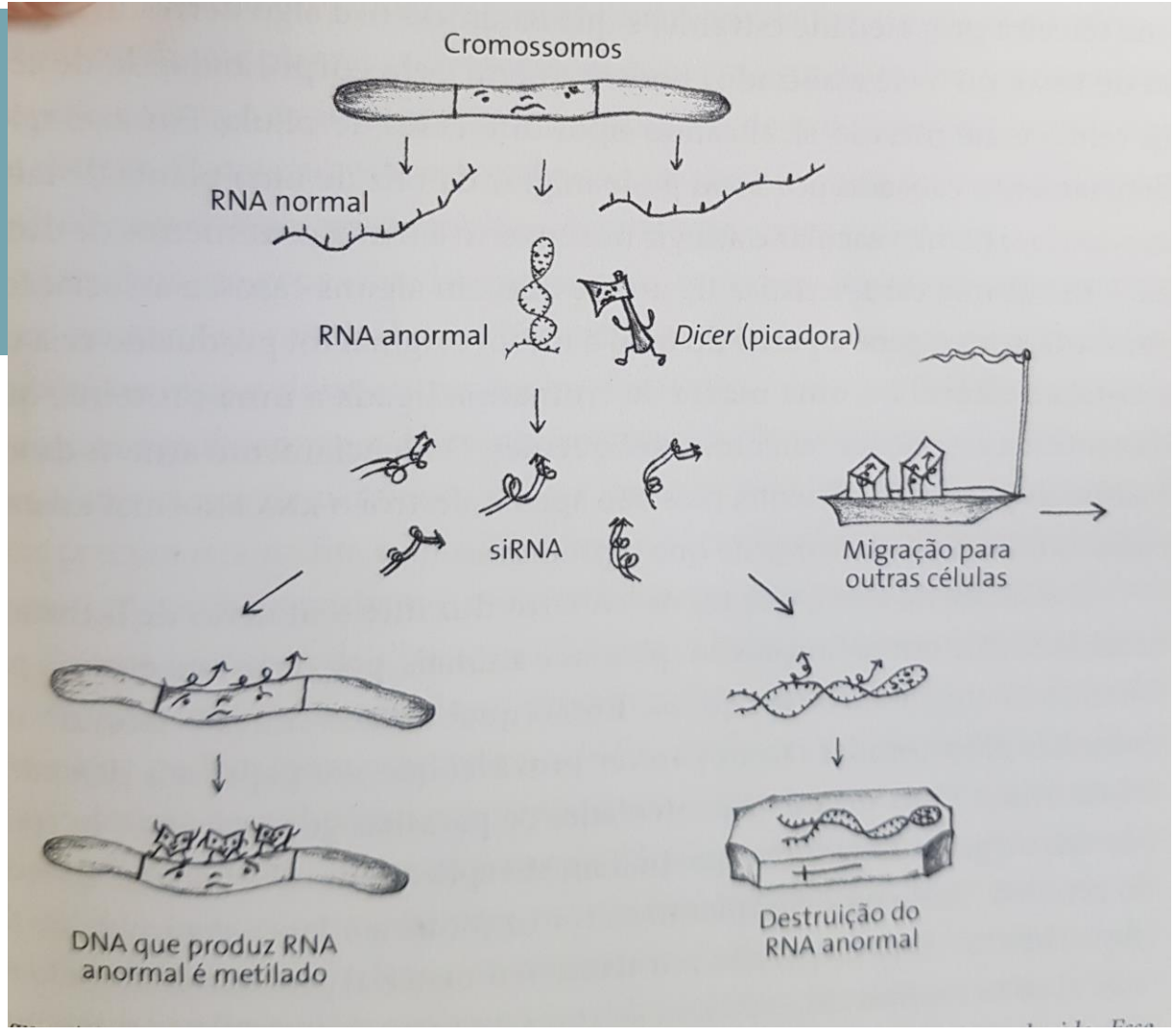
(silenciando os genes)

- ✓ Final dos anos 1990 (Craig Mello e Andrew Fire, Nobel em 2006);
- ✓ Silenciamento estável e herdável pelas células de genes específicos;
- ✓ Experimentos em plantas (cossupressão)/ fungos (repressão)/ nematoides (interferência de RNA) → interferência de RNA;

- ✓ siRNAs (*small interfering* RNAs) – pequenos pedaços de 21 a 23 nucleotídeos de comprimento.

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.164)

IV) Interferência de RNA (RNAi)
(silenciando os genes)



Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.164)

IV) Interferência de RNA (RNAi) – (silenciando os genes)

Explicação para figura da página anterior.

Figura 4.8

Silenciamento mediado por RNA. No alto, um RNA estruturalmente anormal é produzido. Esse RNA é reconhecido e picado em pedacinhos pela enzima Dicer. *Os fragmentos resultantes, os siRNAs (pequenos RNAs de interferência), se associam com complexos de proteínas, e com a ajuda deles destroem cópias do RNA anormal (à direita); eles podem também interagir com o trecho do DNA que produziu o RNA anormal e inativá-lo com uma metilação ou uma marca de proteína. Em alguns organismos, o siRNA de alguma forma também migra para outras células (no meio, à direita).*

165

Sistemas de herança epigenéticos – SHES (p.164)

IV) Interferência de RNA (RNAi)

(silenciando os genes)

✓ Propriedades:

- Os siRNAs provocam a destruição de cópias de mRNA anormal;
- Em alguns organismos os siRNAs são amplificados, ou seja, várias cópias estão presentes;
- Podem migrar pelo corpo (célula a célula);
- A associação de um RNAi com o gene a partir do qual o RNAm foi produzido, cria uma metilação estável ou marca da cromatina.

EPIGENÉTICA

Audiovisuais

1) **Cromatina**

Link: https://vimeo.com/161381124

2) **La cromatina**

Link: https://www.youtube.com/watch?v=3EgtSmZ_N6Y

EPIGENÉTICA

Audiovisuais

3) **Epigenética: a estranha herança através da memória celular | Minuto da Terra**

Link: https://www.youtube.com/watch?v=vfFpudk6Kks

4) **Is Inheritance Really All In Our Genes?**

Link: https://www.youtube.com/watch?v=81rFpRsF80c

REPORTAGEM

FOLHA DE S.PAULO ciência

São Paulo, terça-feira, 28 de outubro 2008

Desnutrição da mãe deixa marcas no DNA da criançaEstudo analisou holandeses gerados durante embargo de comida na 2ª Guerra

Conseqüências práticas da descoberta são ignoradas; estudo mostra que início de gravidez pode determinar traços genéticos da pessoa

EDUARDO GERAQUE
DA REPORTAGEM LOCAL

As condições do ambiente são determinantes para a história genética dos indivíduos, mesmo ainda dentro do útero materno. Mais uma prova disso vem de um estudo feito com o material genético de pessoas que nasceram na Holanda no fim da 2ª Guerra Mundial, quando o país passava por um embargo de comida imposto pelos alemães entre dezembro de 1944 e junho de 1945.
Cientistas dos EUA e da Holanda avaliaram o DNA de 122 pessoas.

Reportagem LINK: https://www1.folha.uol.com.br/fsp/ciencia/fe2810200801.htm

Metade do grupo estava no início da fase uterina quando o embargo começou (nasceram durante o embargo ou logo depois). Os dados deles foram comparados com os de seus irmãos, que não foram gerados nem nasceram no período de racionamento. O resultado obtido no estudo, publicado hoje na revista "PNAS", mostra que a falta de comida, nos primeiros meses de gestação, altera o material genético dos filhos. Nenhum deles, porém, nasceu abaixo do peso ou com algum problema evidente de saúde.

Reportagem

As análises mostraram que o gene IGF2 (fator de crescimento semelhante à insulina 2) dos holandeses que tiveram, nos anos 1940, suas mães expostas à privação de alimento, passou por um processo chamado pelos cientistas de alteração epigenética, que é diferente de uma mutação tradicional.
"É a prova, mais uma vez, de que o ambiente tem um poder muito grande sobre os nossos genes", disse à **Folha** o pesquisador Lambert Lumey, do Instituto de Psiquiatria do Estado de Nova York e da Universidade Columbia, principal autor do estudo da "PNAS".

Reportagem

O gene IGF2 dos fetos cujas mães passaram fome sofreu a perda de radicais de metila (CH3). A metilação (quando o grupo metila está preso ao DNA) é importante porque ela ajuda a silenciar genes que podem ser indesejáveis.
No caso do IGF2, quando ele deixa de ser silenciado -a metilação sempre ocorre na cópia herdada da mãe-, o potente fator de crescimento que ele sintetiza pode ficar mais disponível no organismo.

Reportagem

A consequência imediata desse processo é que o produto do IGF2 pode servir de combustível para o desenvolvimento de tumores no futuro. "Nossa grande pergunta agora é tentar entender como essa baixa metilação causada pela exposição ao racionamento de comida pode interferir na vida real dessas pessoas", afirma Lumey. A relação com o câncer, até agora, é apenas teórica.

O estudo feito com os holandeses, todos com mais de 60 anos hoje, não mostrou relação entre mudanças epigenéticas e a falta de comida no período final de gestação. "Isso reforça a tese de que o estágio inicial do desenvolvimento dos mamíferos é crucial para a manutenção de marcas epigenéticas."

Volume 157, Issue 1, 27 March 2014, Pages 95-109

Transgenerational Epigenetic Inheritance: Myths and Mechanisms. Edith Heard, Robert A. Martienssen.

(Herança Epigenética Transgeracional: Mitos e Mecanismos). Edith Heard, Robert A. Martienssen.

https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.02.045

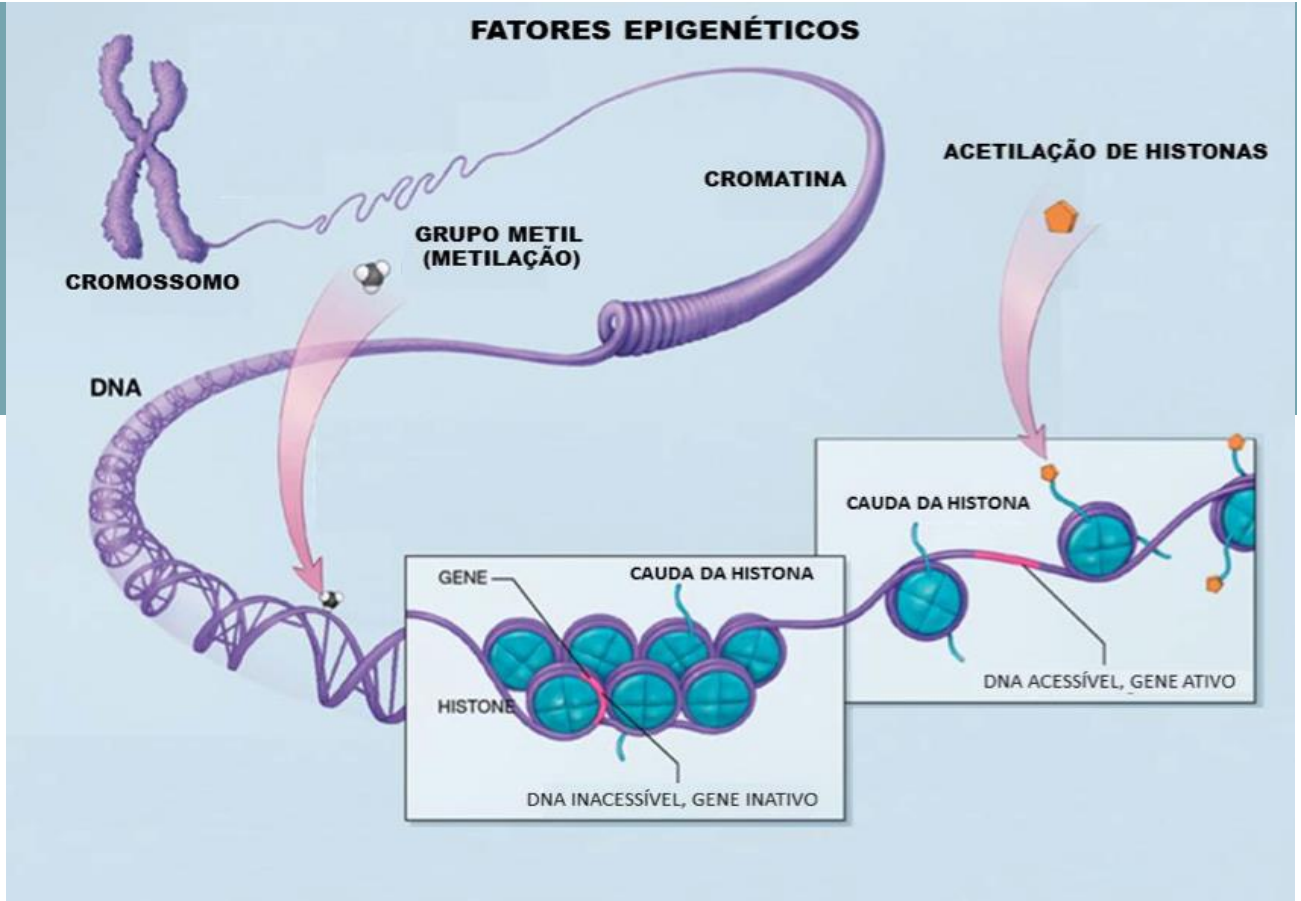
Será que o que comemos, o ar que respiramos ou até mesmo as emoções que sentimos influenciam não apenas nossos genes, mas também os dos descendentes?

O ambiente certamente pode influenciar a expressão gênica e pode levar a doenças, mas as **consequências transgeracionais** são outra questão. Embora a herança de caracteres epigenéticos certamente possa ocorrer - particularmente em plantas - o quanto é devido ao meio ambiente e até que ponto isso acontece em humanos, ainda não está claro.

O termo epigenética foi originalmente cunhado por Conrad Hal Waddington em 1942 para descrever a ponte entre o genótipo e o fenótipo durante o desenvolvimento.

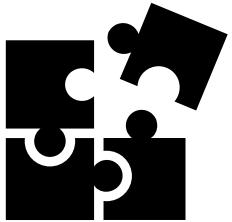
Posteriormente, a definição mudou para a noção de herdabilidade , em parte devido a estudos sobre a metilação do DNA e seu papel potencial como uma marca de memória para a propagação da identidade celular via controle dos estados de expressão gênica.

METILAÇÃO DNA



Fonte: http://www.temasbio.ufscar.br/?q=artigos/estudos-no-campo-da-epigen%C3%A9tica-auxiliam-compreens%C3%A3o-da-influ%C3%AAncia-de-fatores-ambientais

O termo epigenética foi originalmente cunhado por Conrad Hal Waddington em 1942 para descrever a ponte entre o genótipo e o fenótipo durante o desenvolvimento.



Apesar de definições mais recentes variarem da adaptação estrutural das regiões cromossômicas, de modo a registrar, sinalizar ou perpetuar os estados de atividade alterados (Bird, 2007), às influências ambientais na expressão gênica e cromatina , aqui empregamos o termo no sentido mais conservador que diz respeito à perpetuação da expressão gênica e da função através das divisões celulares sem mudanças na sequência do DNA.

AUDIOVISUAL

Epigenetics and the influence of our genes | Courtney Griffins | TEDxOU
https://www.youtube.com/watch?v=JTBg6hqeuTg

Para casa!!

Epigenetics - our bodies' way to change the destiny written in our DNA | Moshe Szyf | TEDxBratislava
https://www.youtube.com/watch?v=SrqmuYvk3iQ

Para casa!!

Bibliografia

JABLONKA, E.; LAMB, M. J. Evolução em quatro dimensões. DNA, comportamento e história da vida. São Paulo: Cia das Letras, 2010.