

Regulação da expressão gênica II

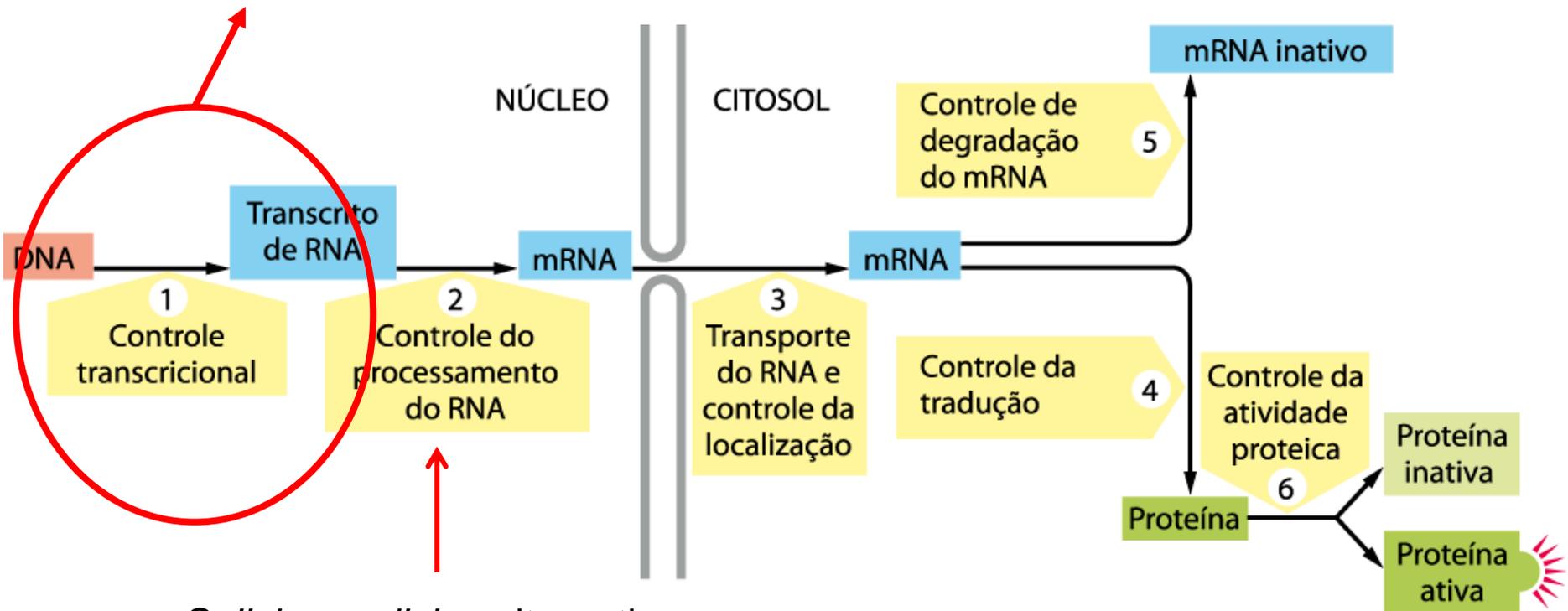
“Potência sem controle não é nada!”

Enrique Boccardo

eboccardo@usp.br

Regulação da expressão gênica

O controle do início do transcrição é o principal



- *Splicing, splicing alternativo*
- Transporte
- *Editing*
- microRNAs, shRNA, iRNA

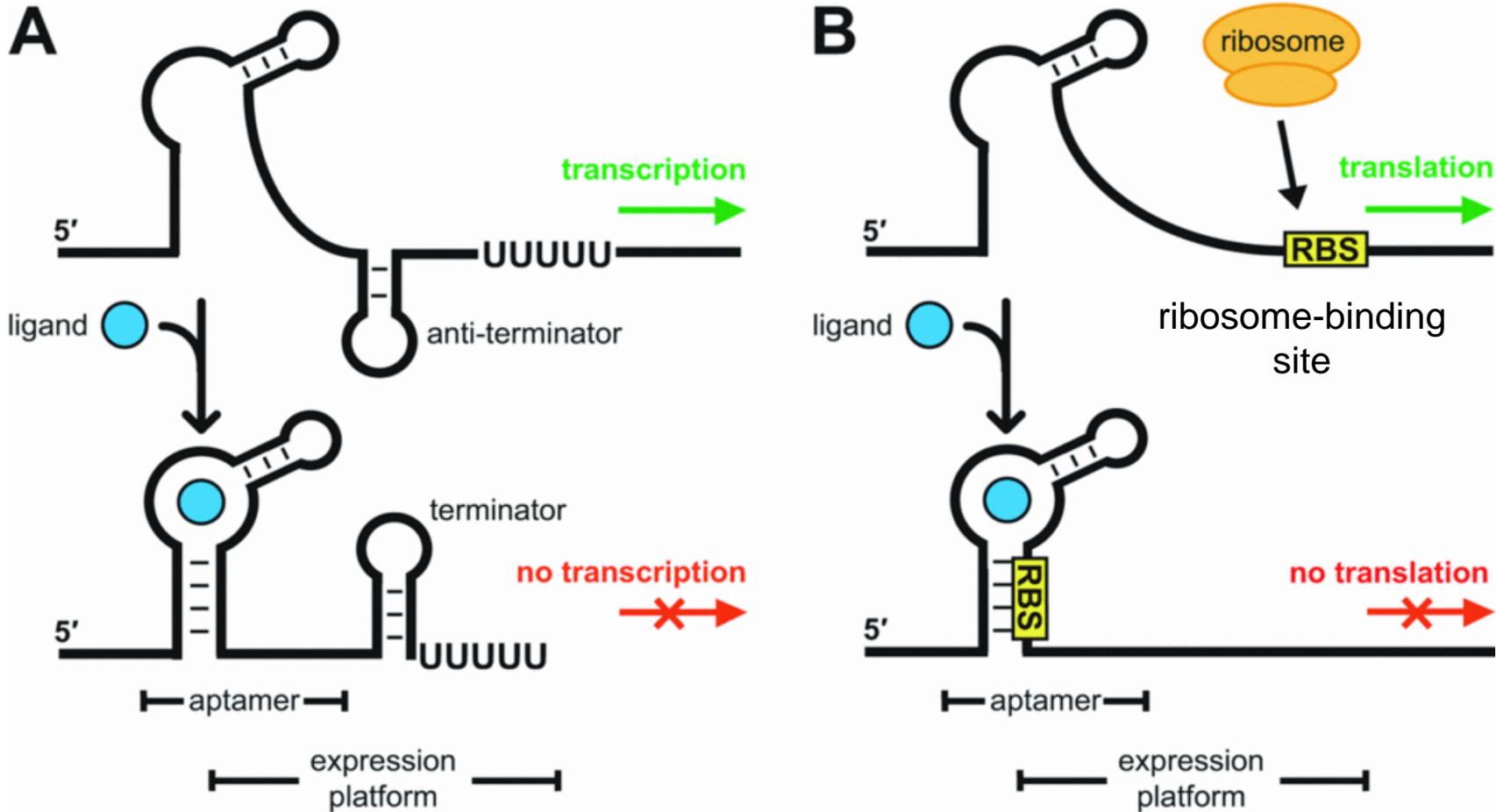
Regulação da expressão gênica

“Riboswitches”

- Sequências curtas de RNA que mudam de conformação ao ligar uma molécula pequena (metabólito).
- Muitas vezes localizadas na extremidade 5' do mensageiro.
- A ligação leva a uma mudança conformacional.
- cis-RNA

Regulação da expressão gênica

“Riboswitches”

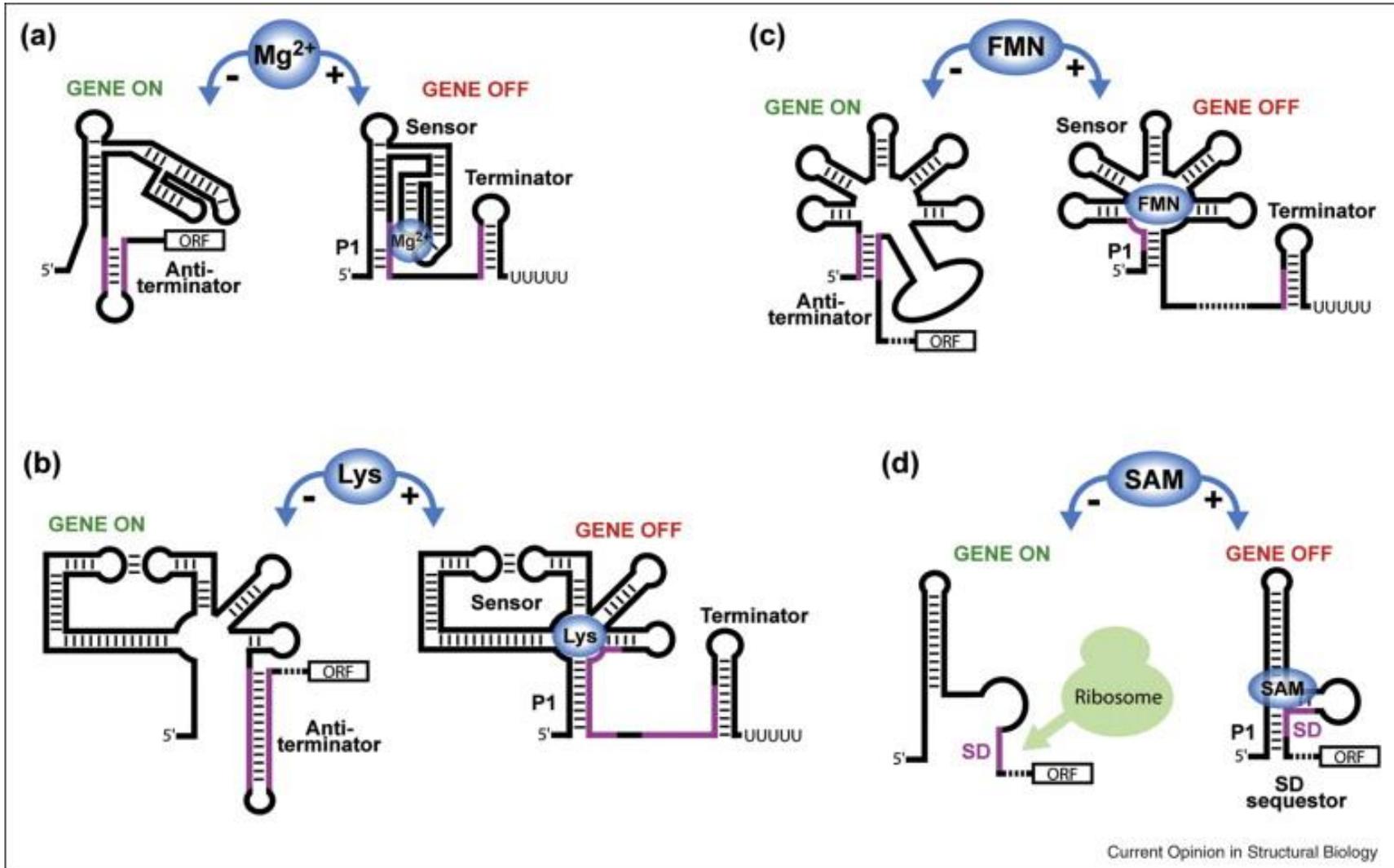


Transcrição

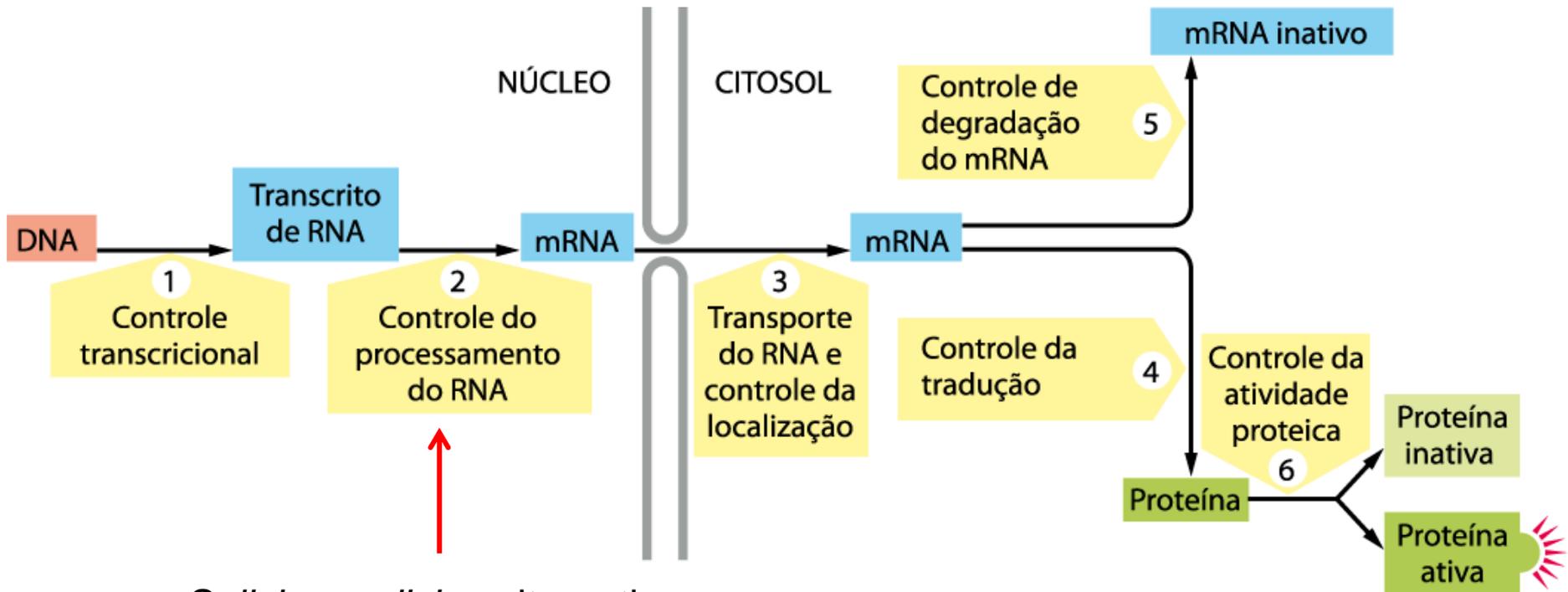
Tradução

Regulação da expressão gênica

“Riboswitches”



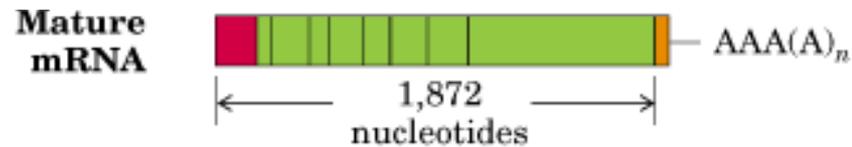
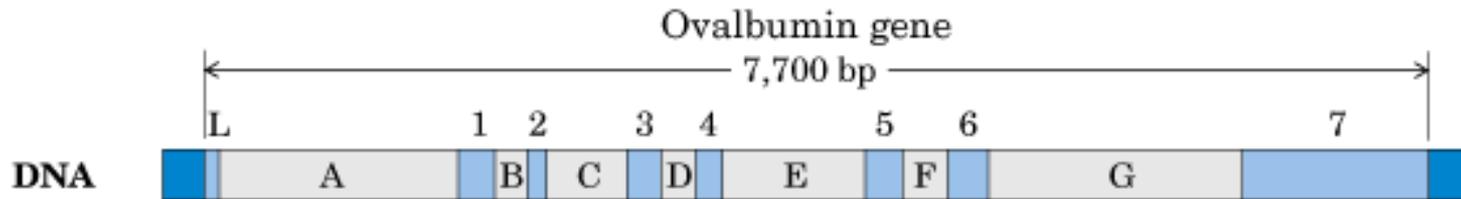
Regulação da expressão gênica



- *Splicing, splicing alternativo*

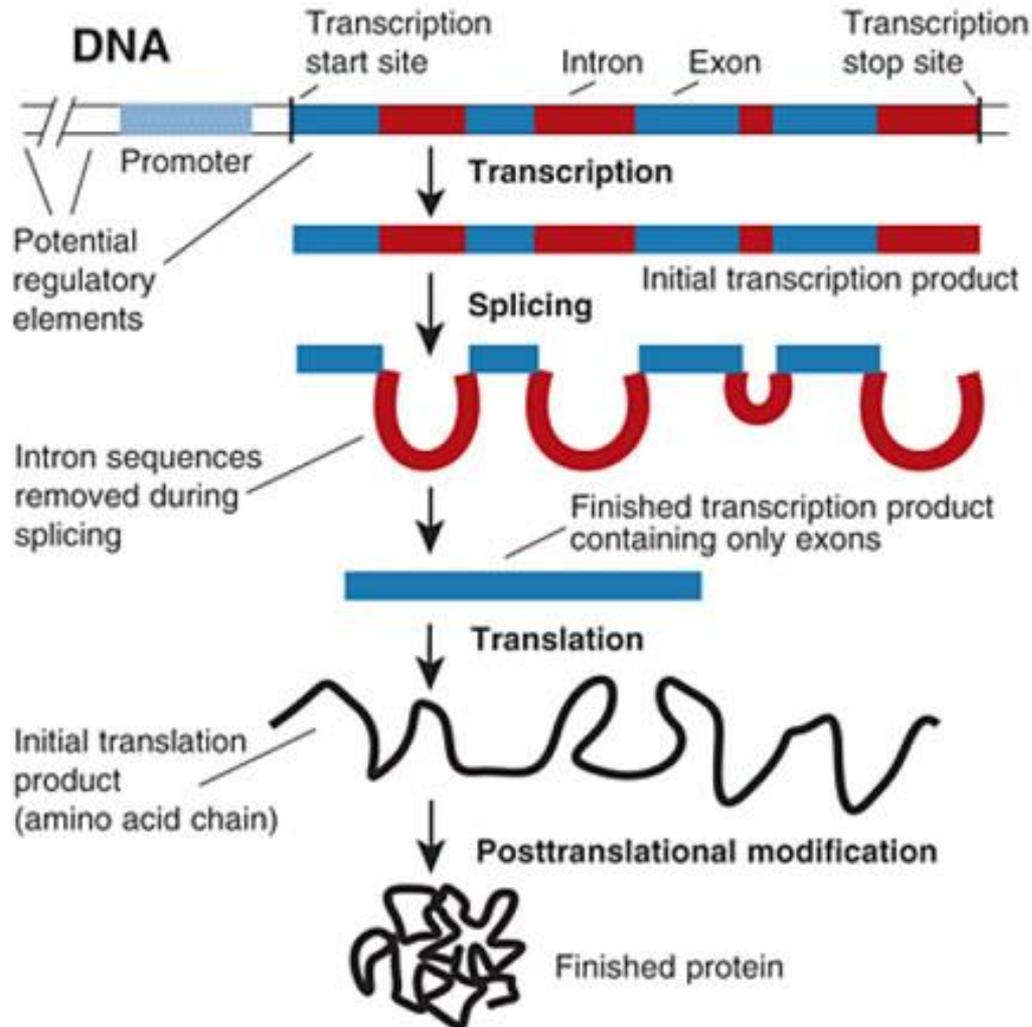
Regulação da expressão gênica

Processamento do mRNA: *splicing*



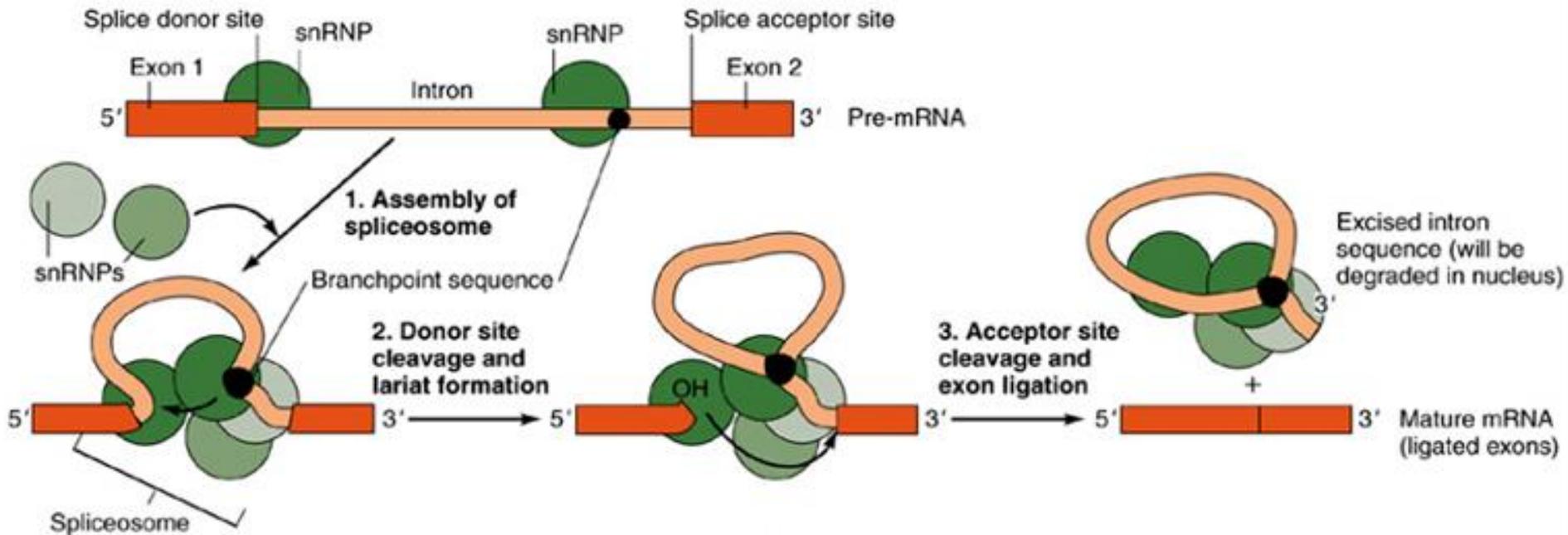
Regulação da expressão gênica

Processamento do mRNA: *splicing*



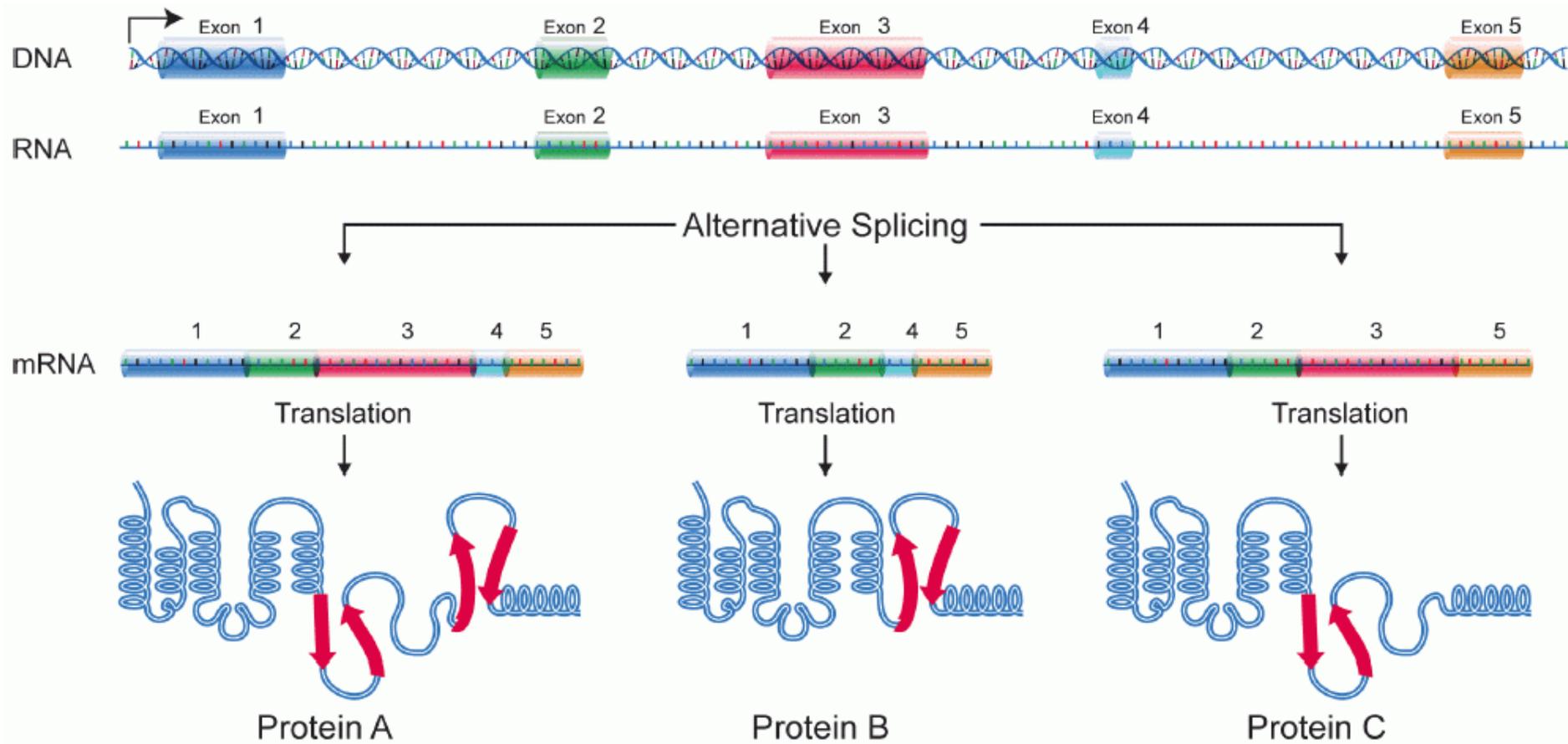
Regulação da expressão gênica

Processamento do mRNA: *splicing*



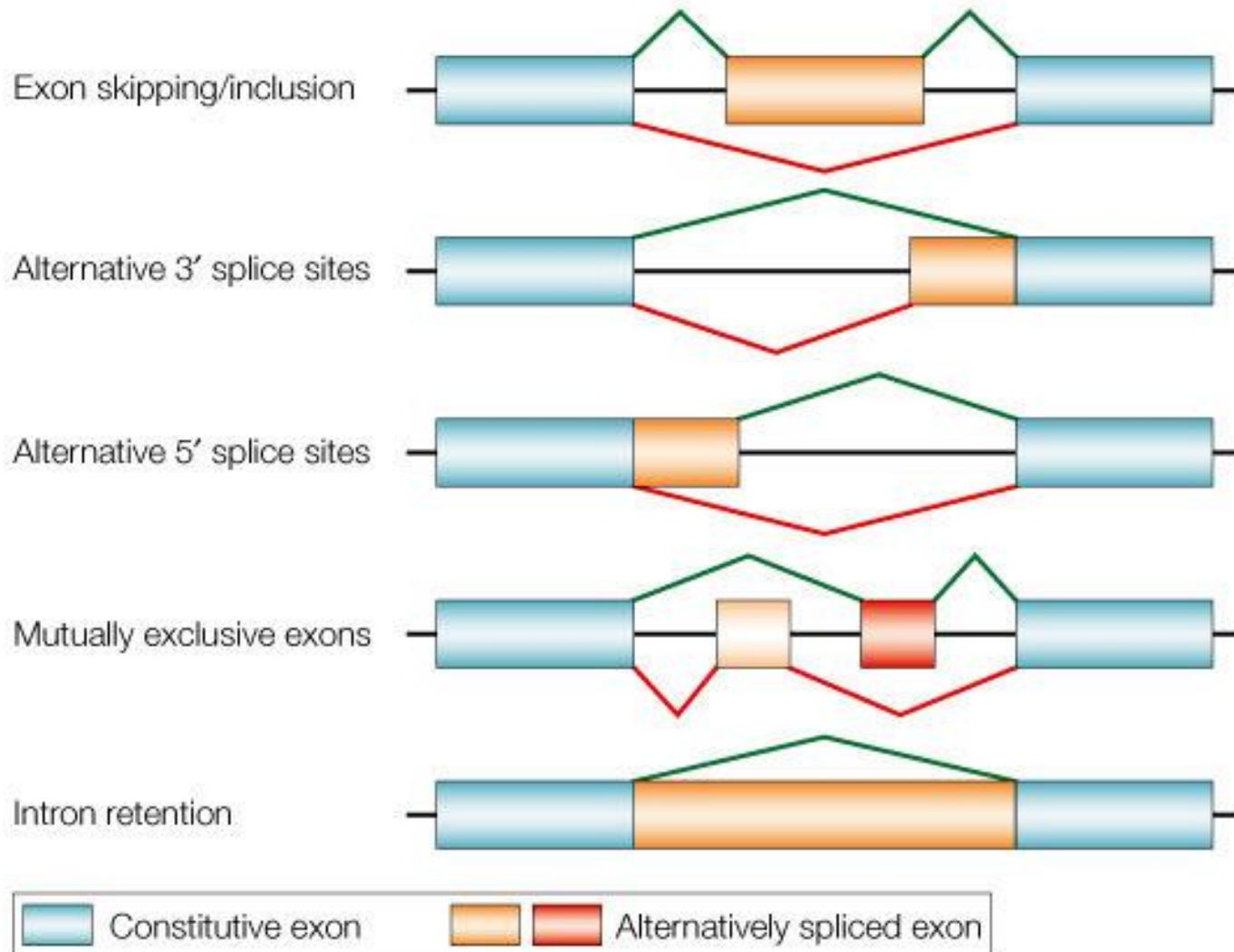
Regulação da expressão gênica

Processamento do mRNA: *splicing* alternativo



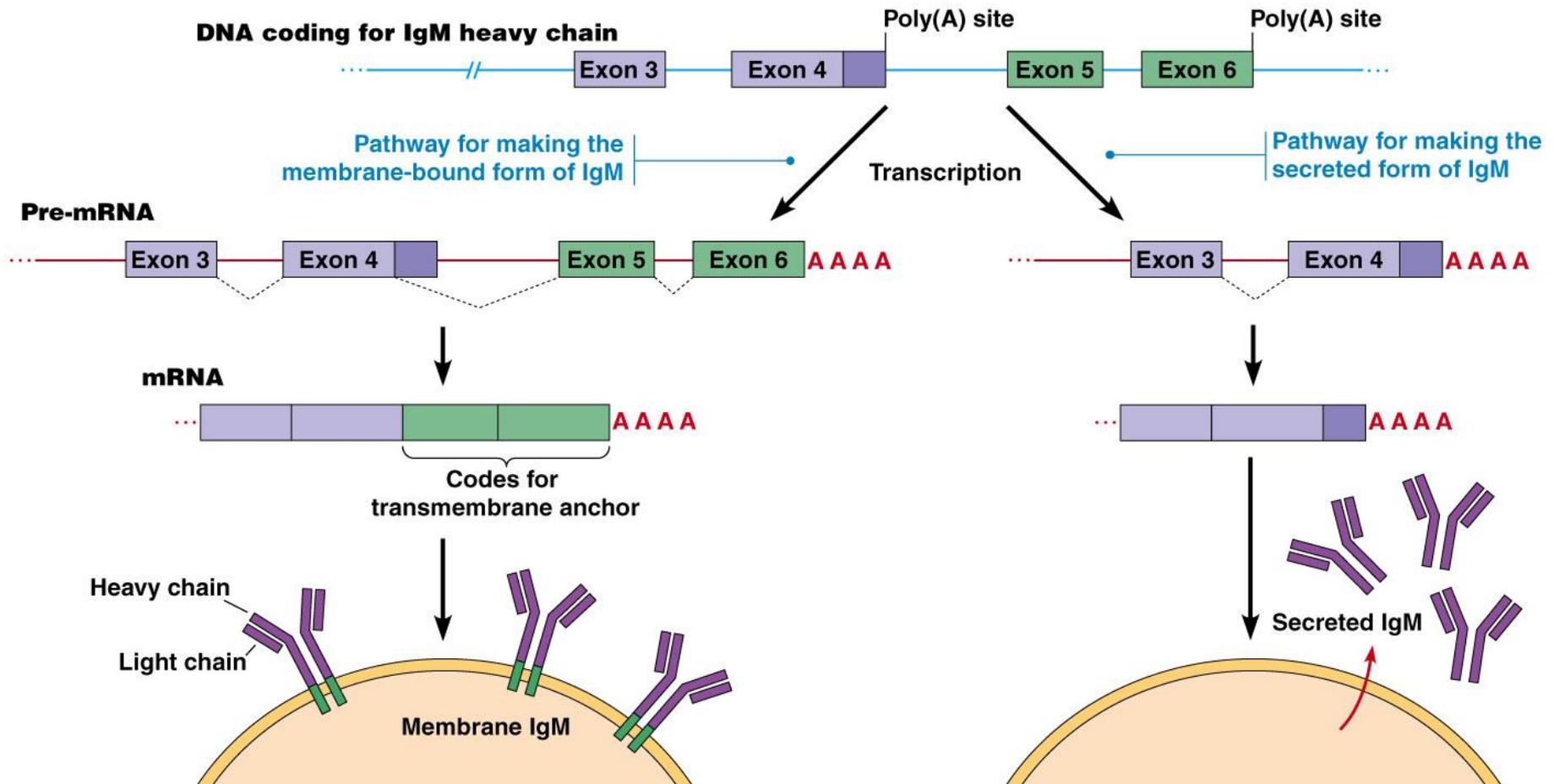
Regulação da expressão gênica

Processamento do mRNA: *splicing* alternativo

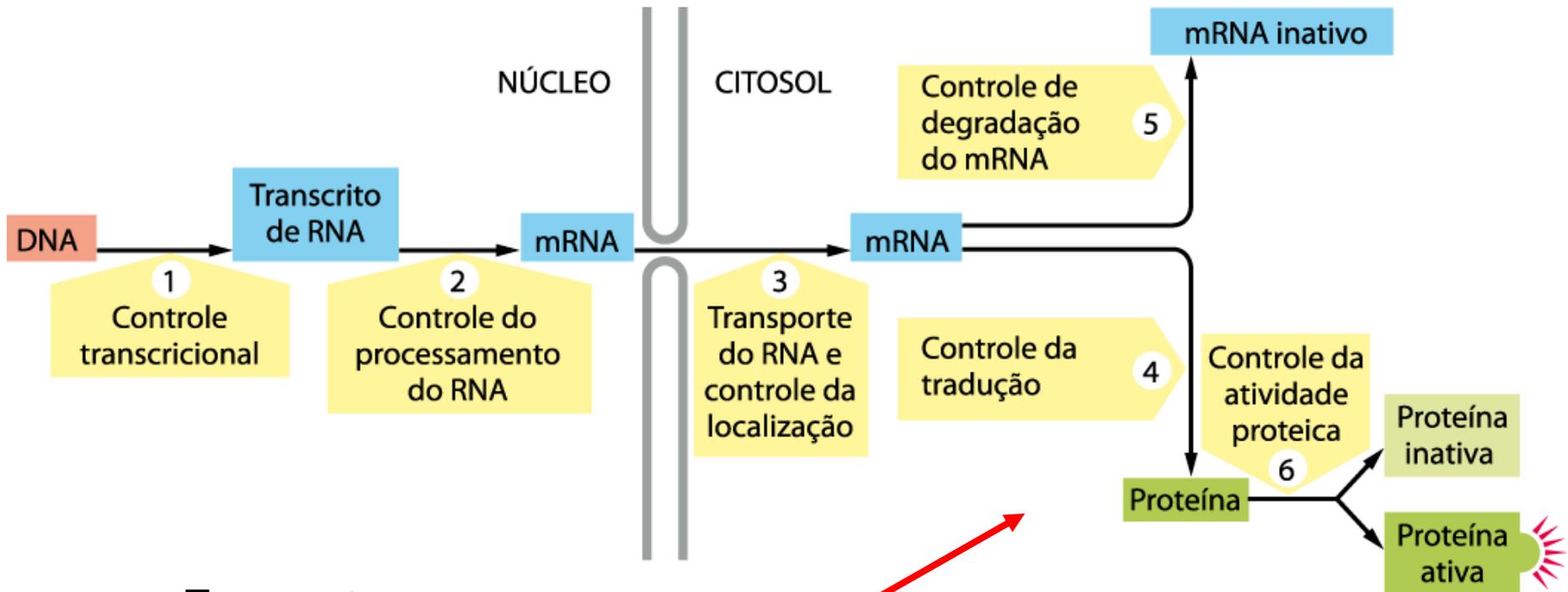


Regulação da expressão gênica

Processamento do mRNA: *splicing* alternativo



Regulação da expressão gênica



- Transporte
- *Editing*
- microRNAs, shRNA, iRNA

Regulação da expressão gênica

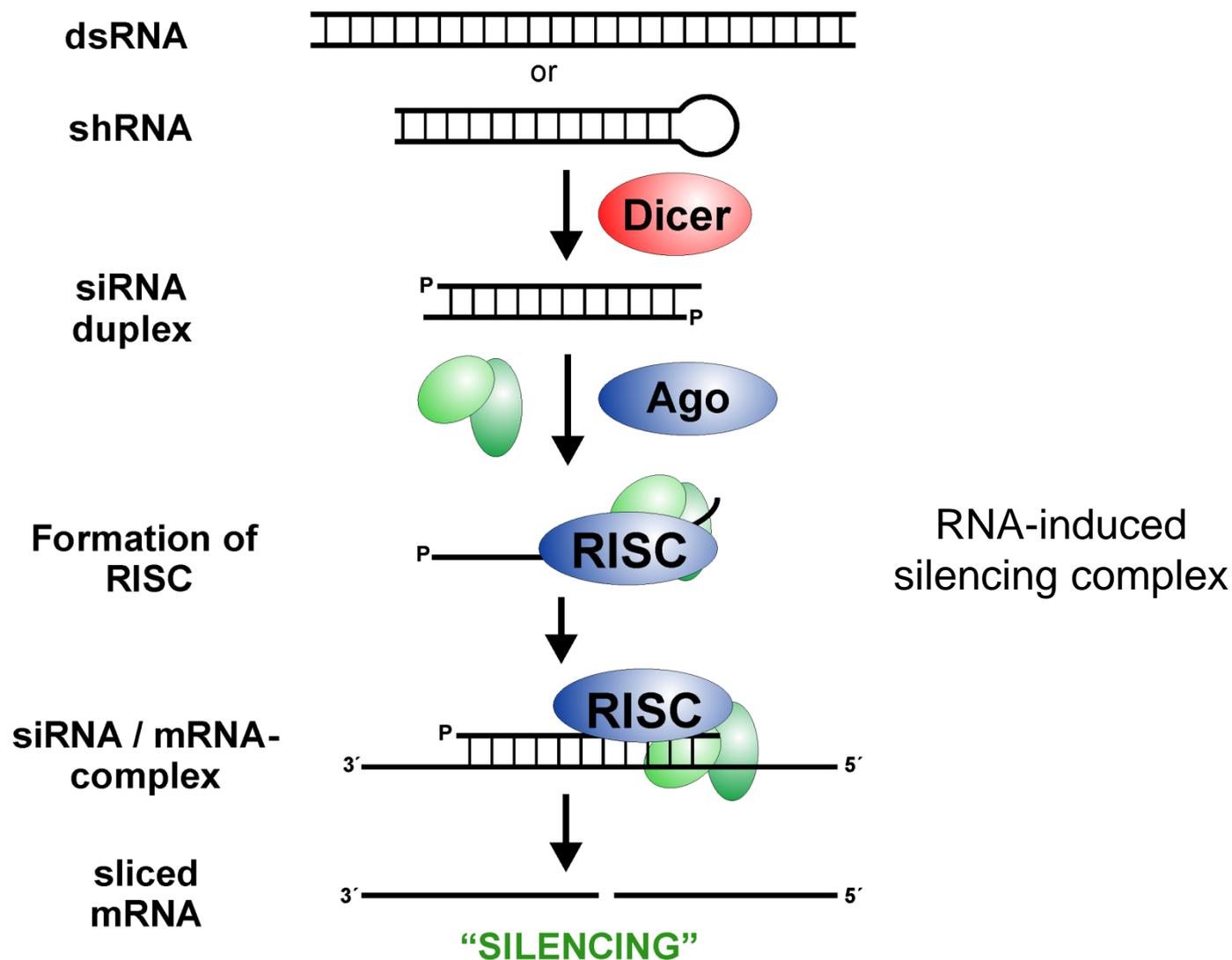
Regulação pós-transcricional por RNA pequenos

“RNA interference”

- O silenciamento gênico pós-transcricional (PTGS) foi descrito em 1998 por Fire *et al.* no nemátode *Caenorhabditis elegans*.
- A interferência por RNA explora um mecanismo ancestral de defesa de plantas e animais contra vírus.
- Princípio: RNA dupla fita dentro da célula “**Não é coisa boa**”

Regulação da expressão gênica

Regulação pós-transcricional por RNA pequenos



Regulação da expressão gênica

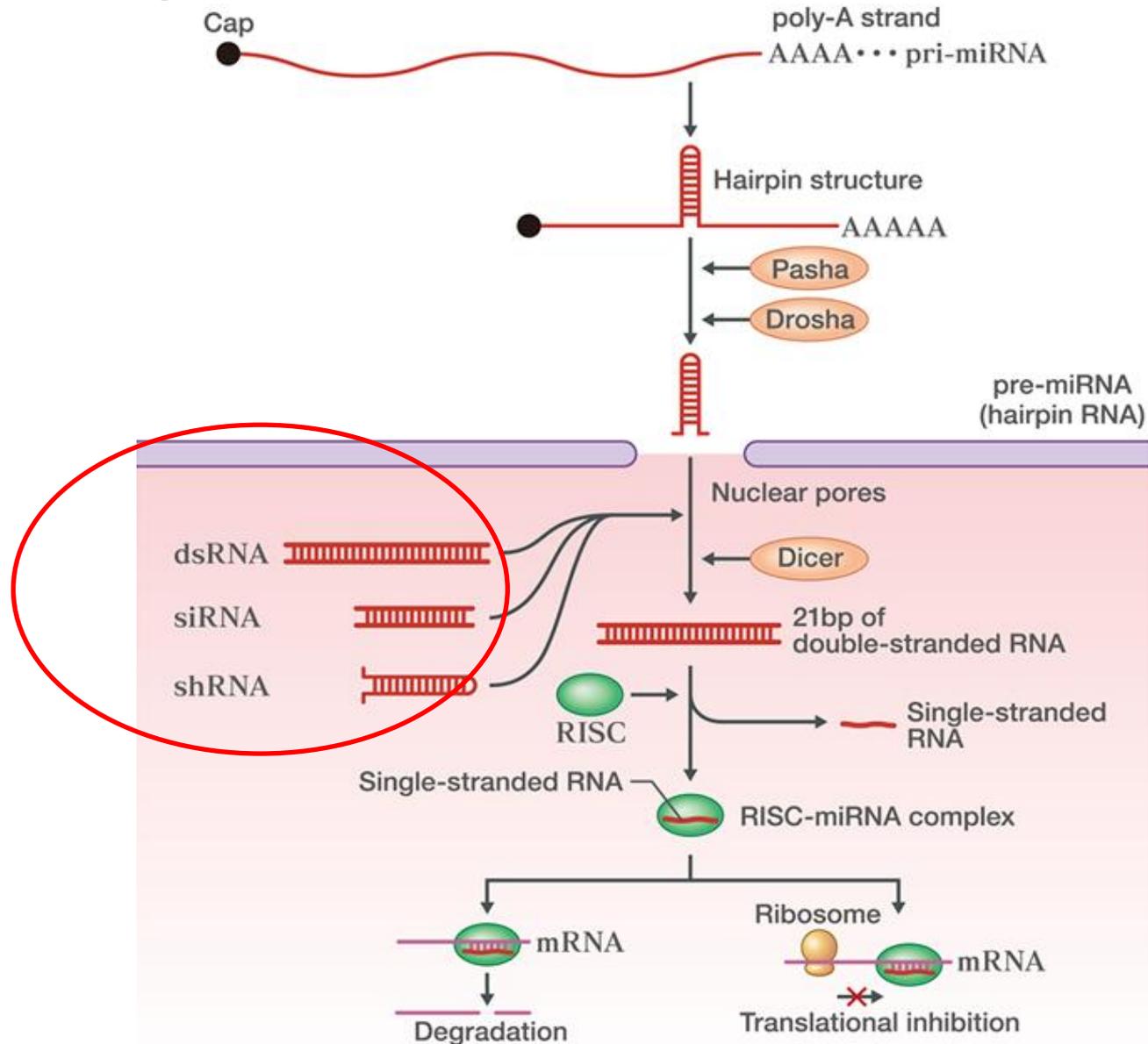
Regulação pós-transcricional por RNA pequenos

MicroRNAs (miRNAs)

- São RNA de simples fita de 21-25 nucleotídeos que servem como reguladores pós-transcricionais da expressão gênica em eucariotos.
- O genoma humano pode codificar mais de 1000 miRNAs que se ligam com complementariedade imperfeita aos mRNA alvo, principalmente na 3'UTR.
- Induzem degradação do mRNA e/ou bloqueio da tradução.
- Transcritos pela RNA pol II, apresentam Cap e cauda poli A.

Regulação da expressão gênica

Regulação pós-transcricional por RNA pequenos

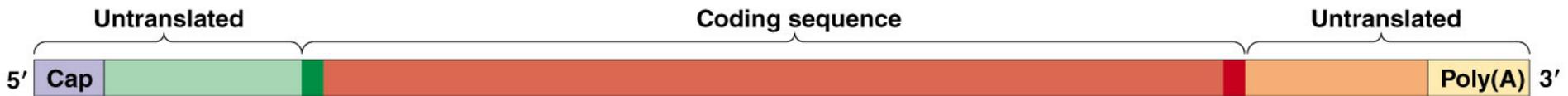


Regulação da expressão gênica

Regulação pós-transcricional: Início da tradução



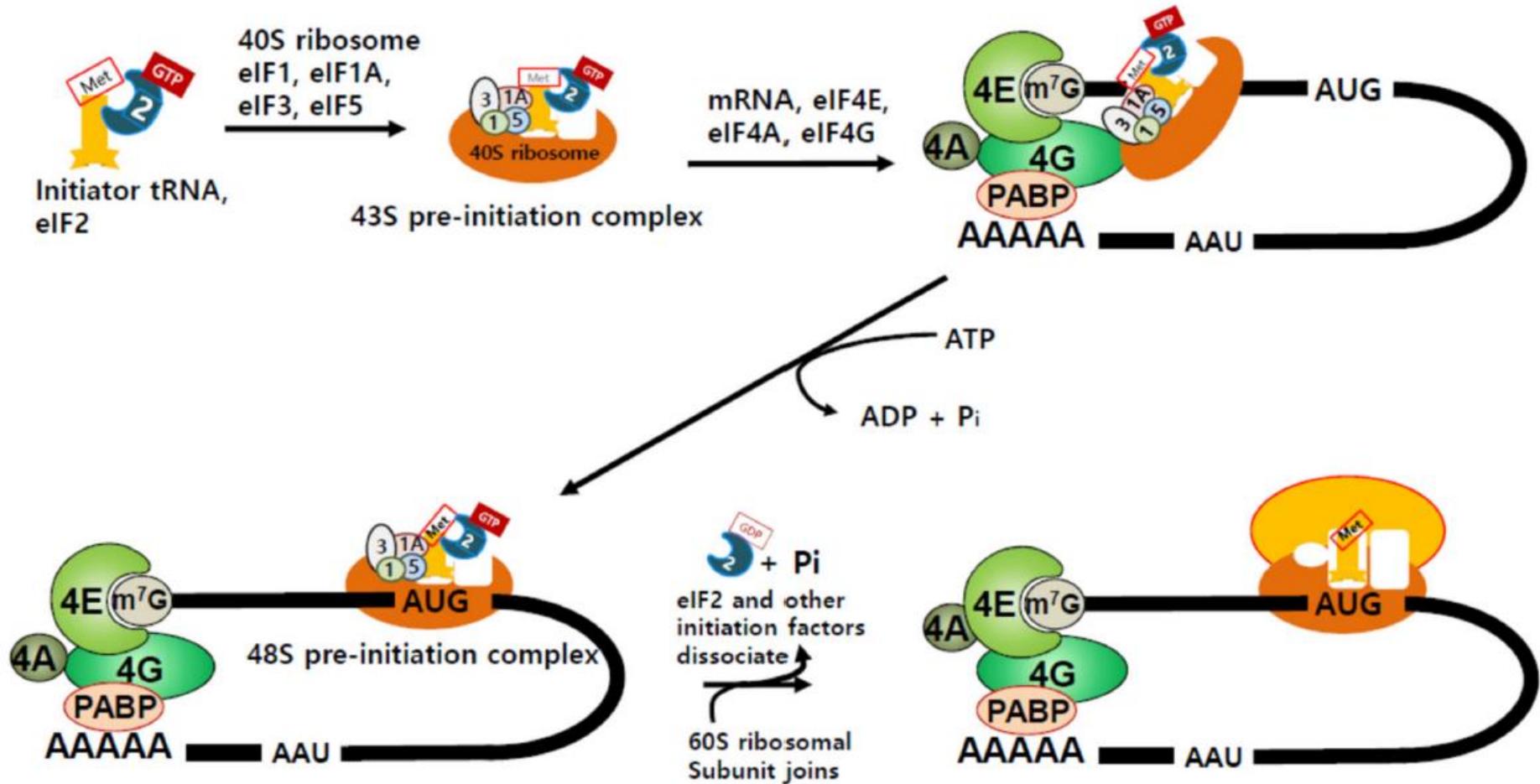
(a) Bacterial mRNA



(b) Eukaryotic mRNA

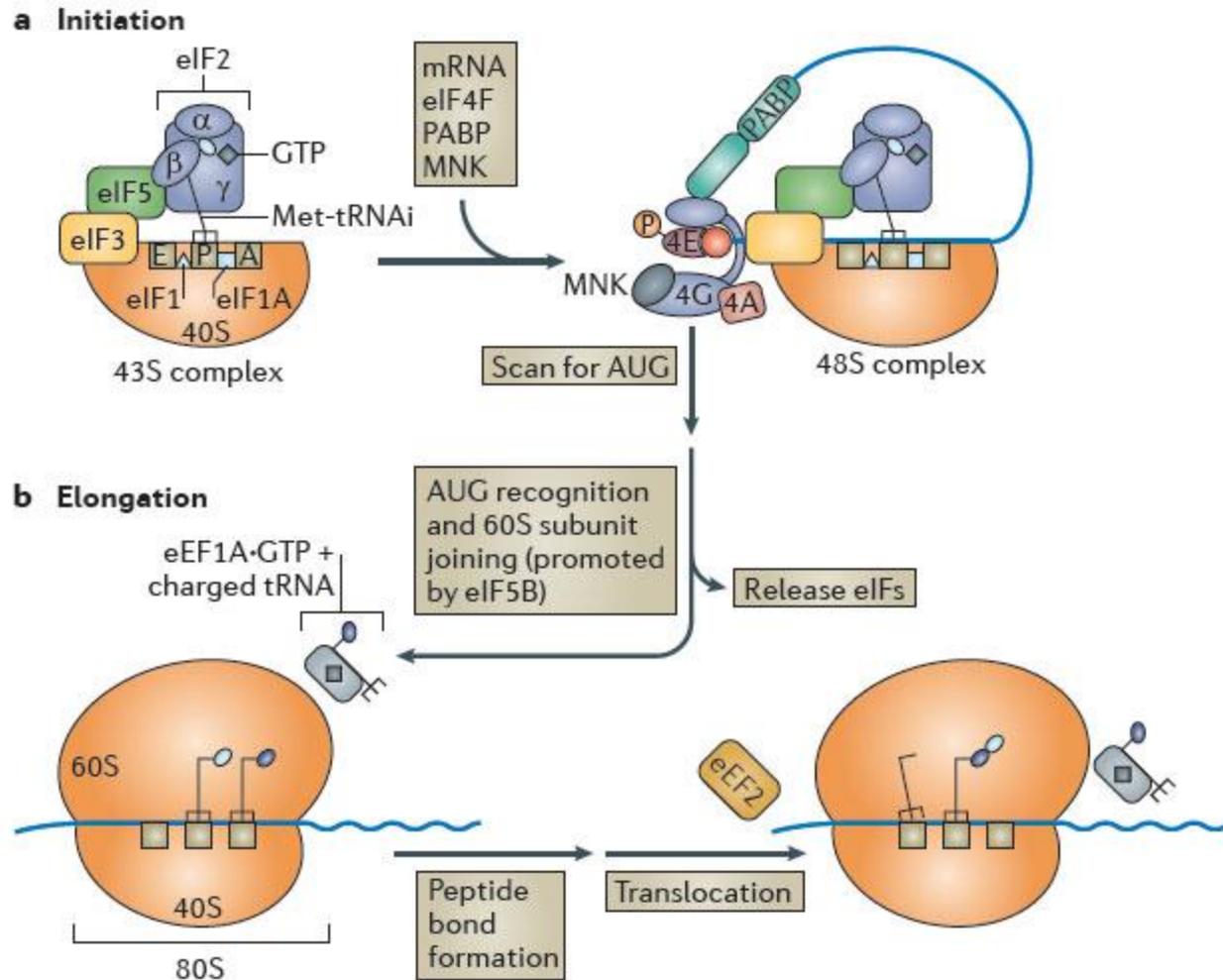
Regulação da expressão gênica

“Início da tradução”



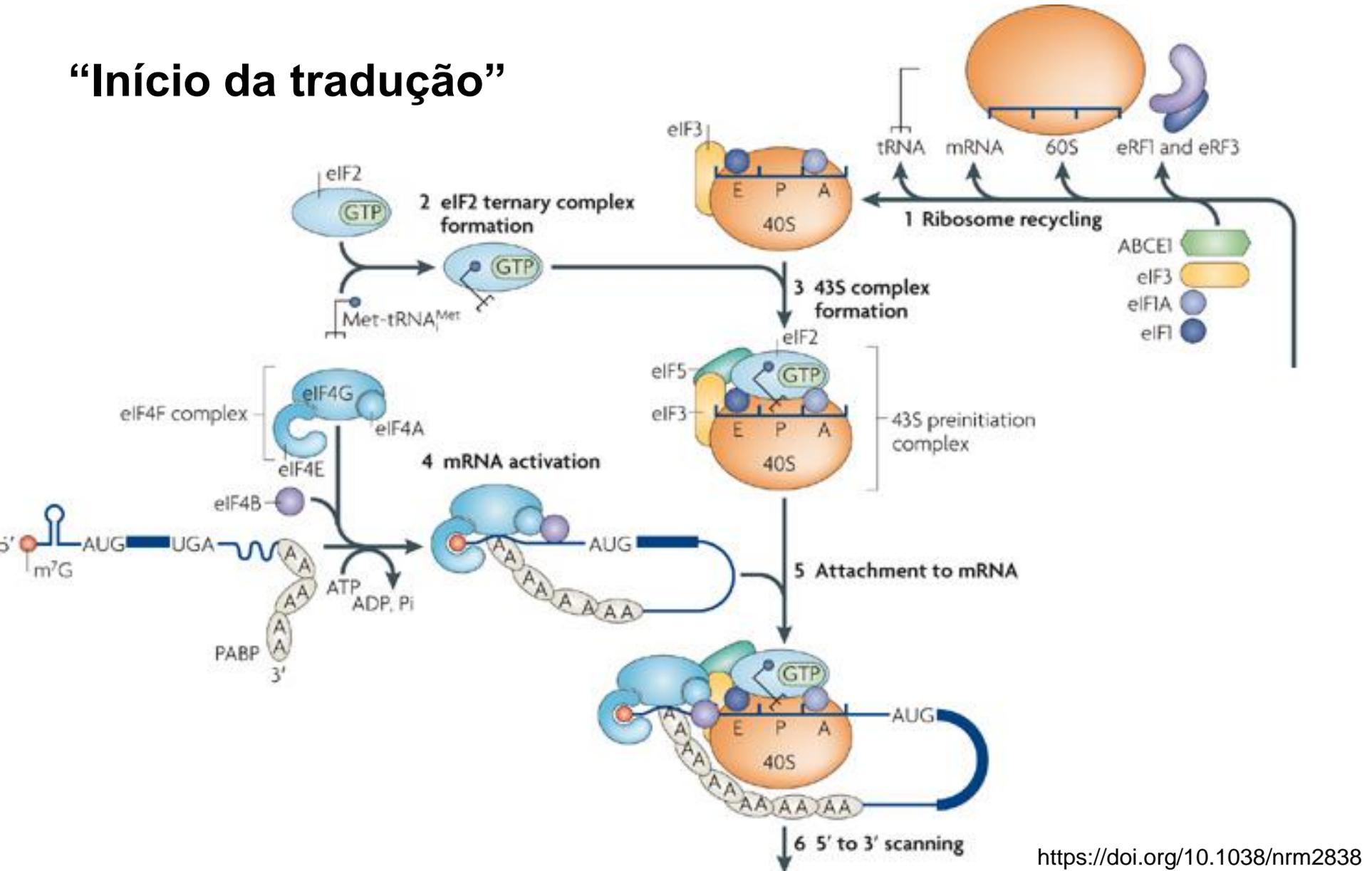
Regulação da expressão gênica

“Início da tradução”



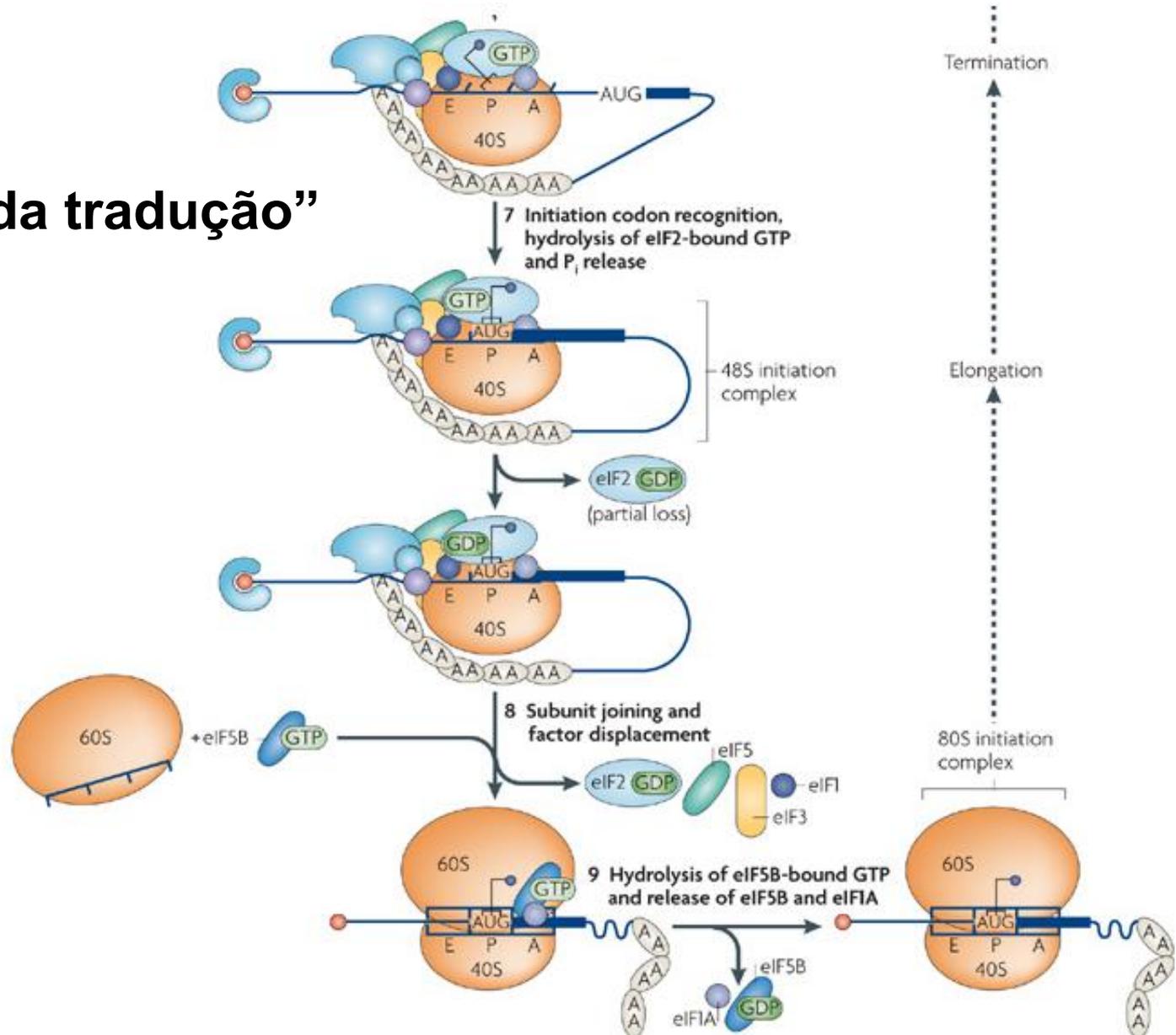
Regulação da expressão gênica

“Início da tradução”



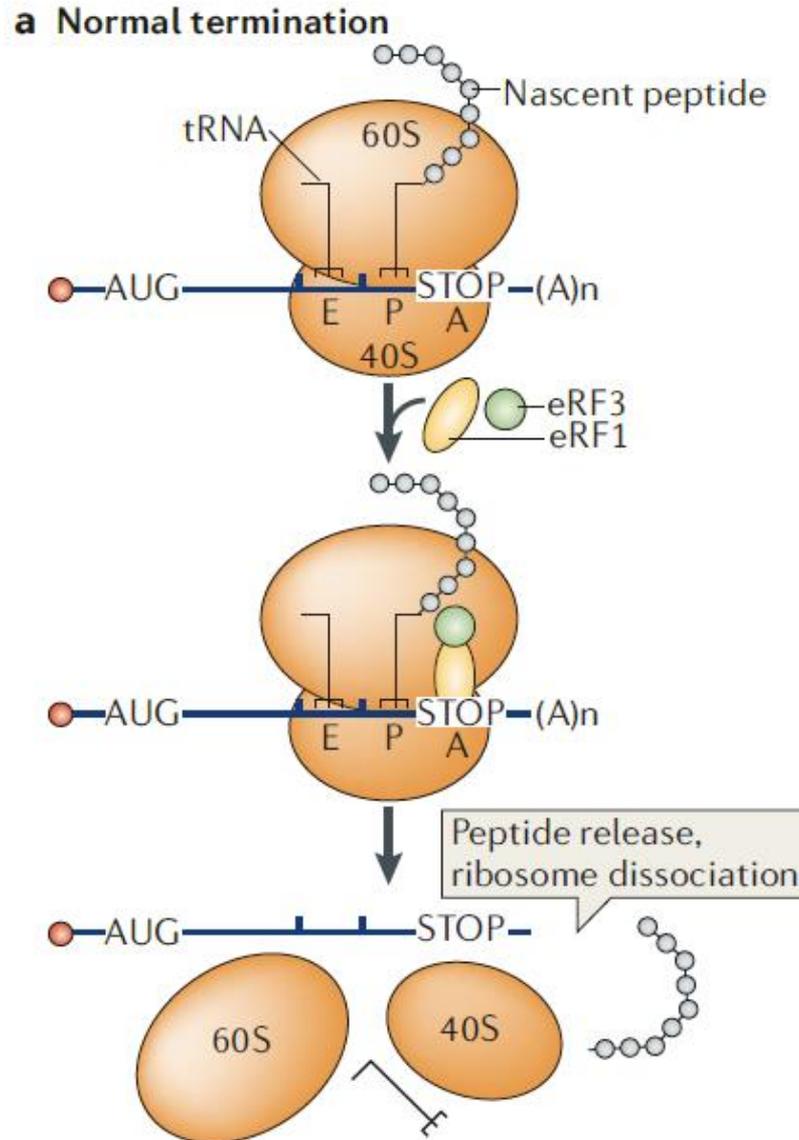
Regulação da expressão gênica

“Início da tradução”



Regulação da expressão gênica

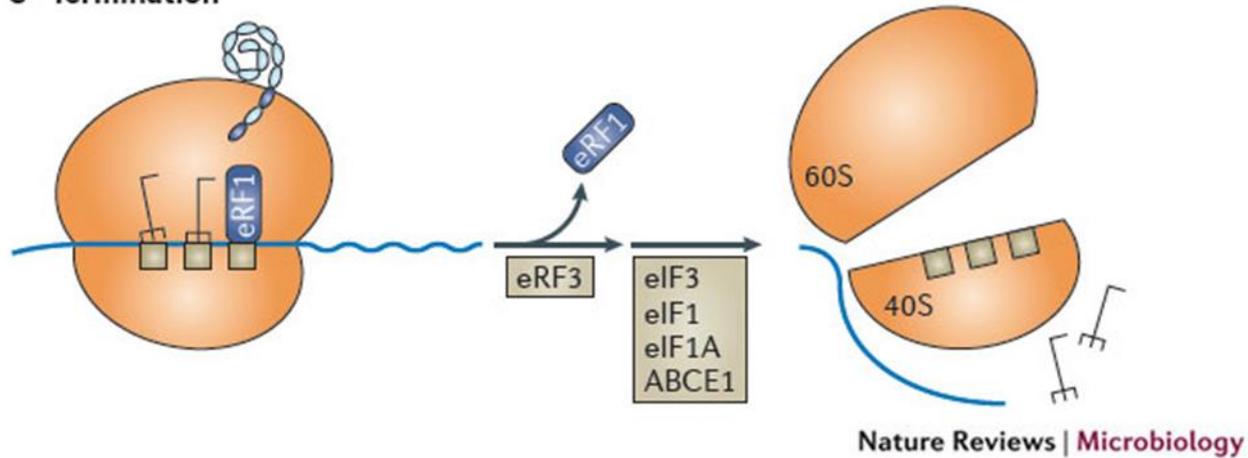
“Fim da tradução”



Regulação da expressão gênica

“Fim da tradução”

c Termination

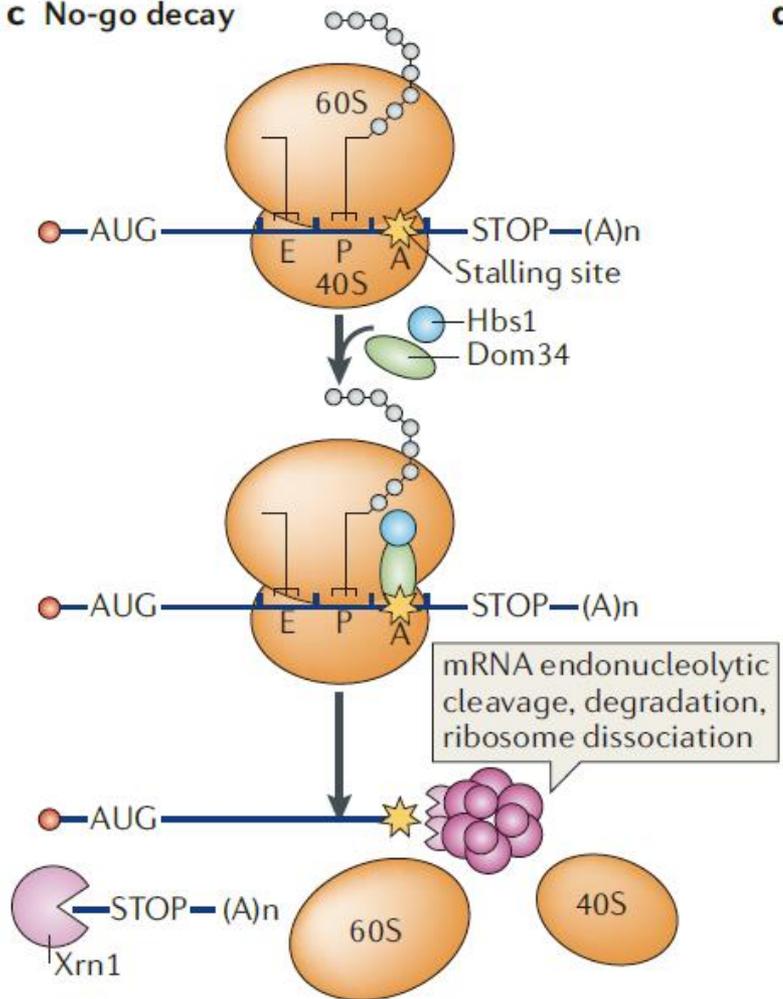


Regulação da expressão gênica

“Fim da tradução”

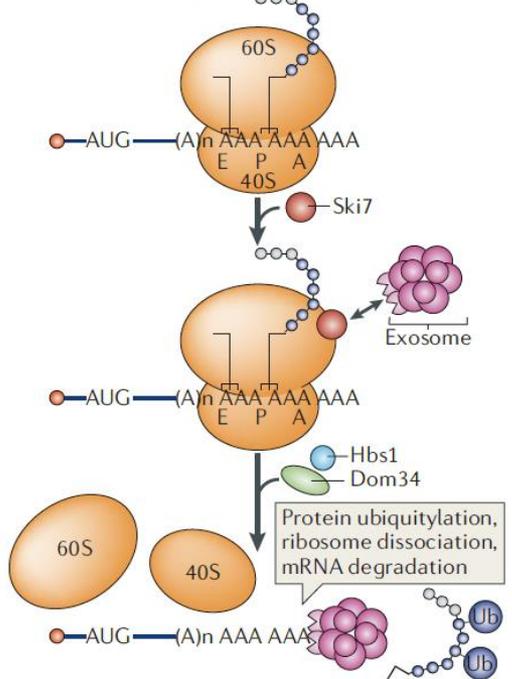
Controle de Qualidade

c No-go decay

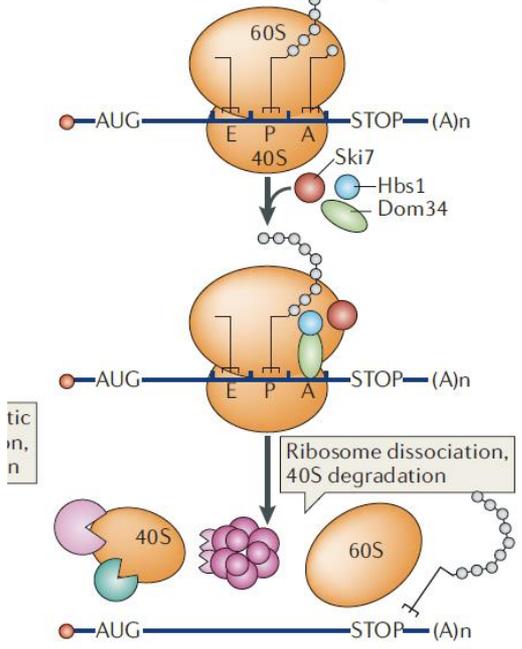


d

b Non-stop decay

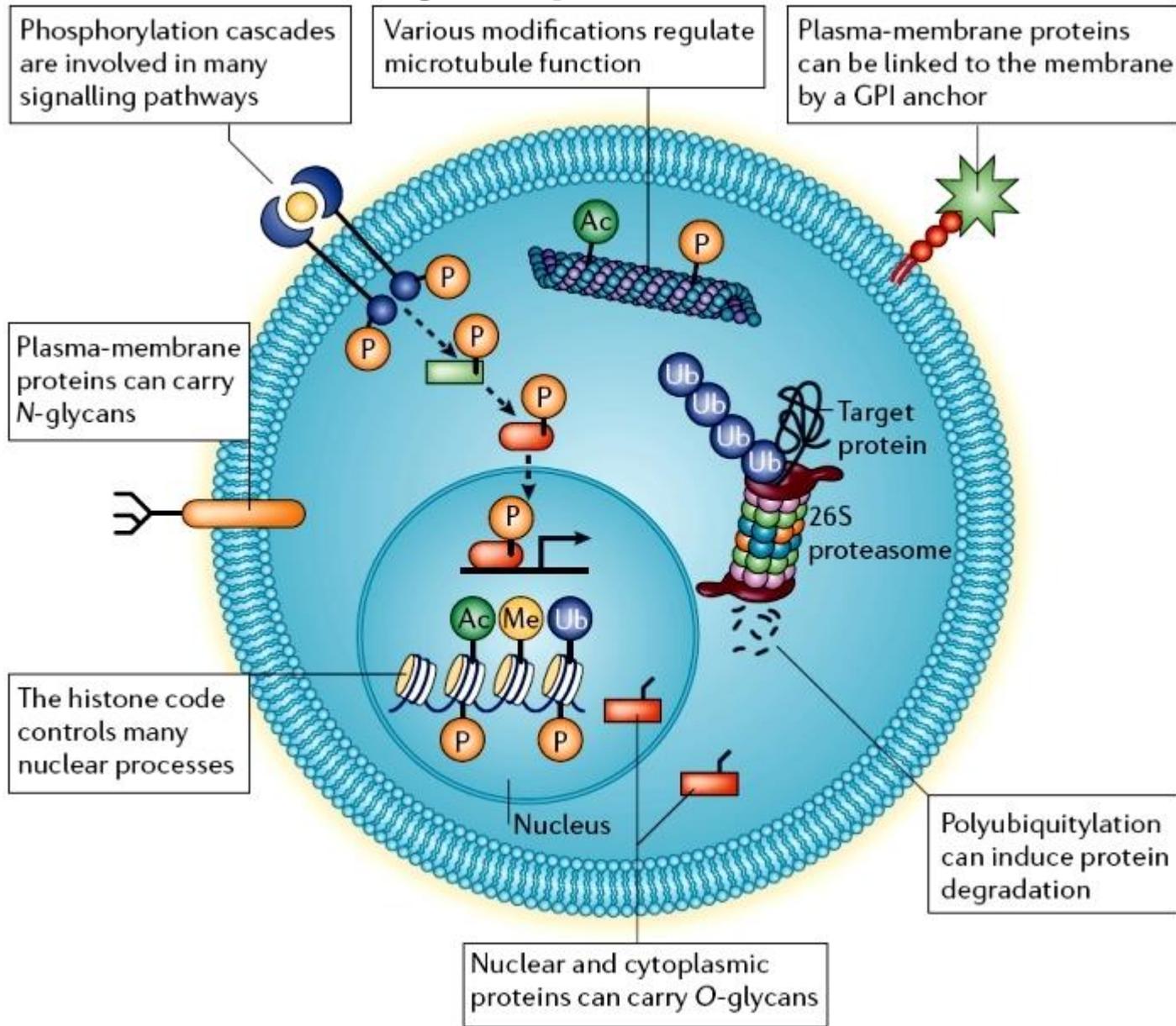


d 18S-rRNA decay



Regulação da expressão gênica

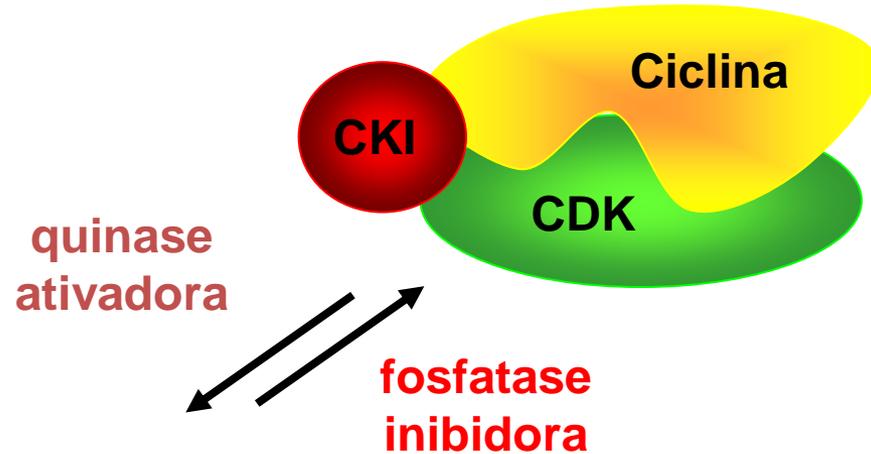
“Modificações pós-traducionais”



Regulação da expressão gênica

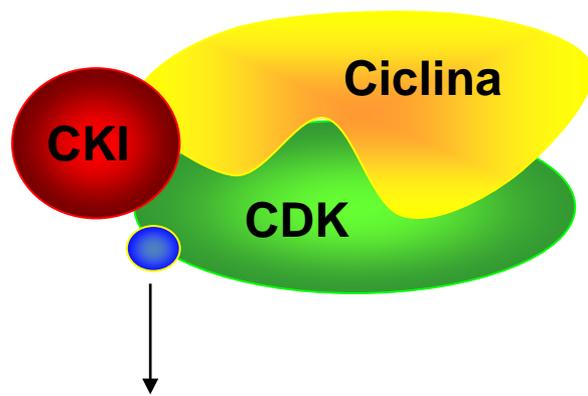
“Modificações pós-traducionais”

Regulação da atividade dos complexos ciclina/CDK



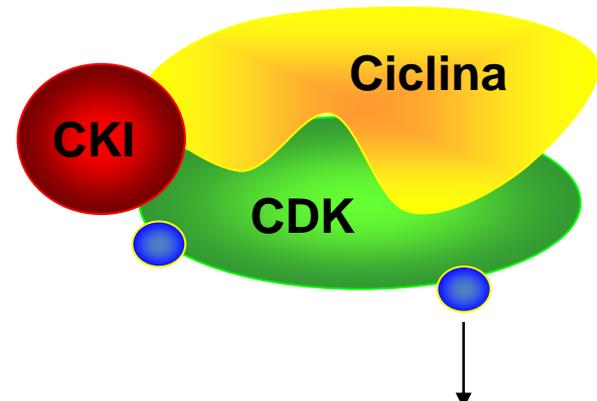
Complexos inativos

Complexo ativo



Fosfato ativador

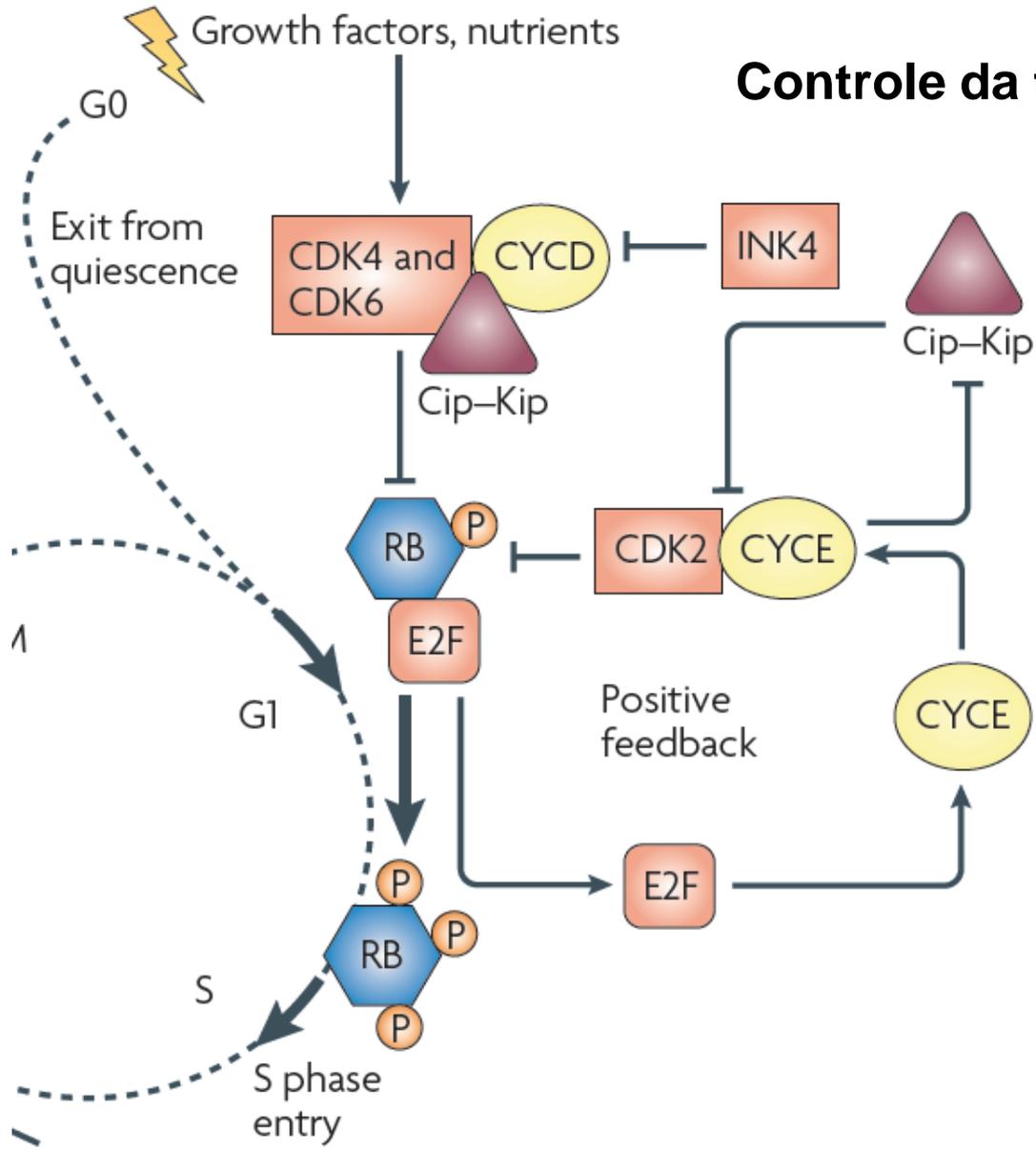
quinase inibidora
→
←
fosfatase ativadora



Fosfato inibidor

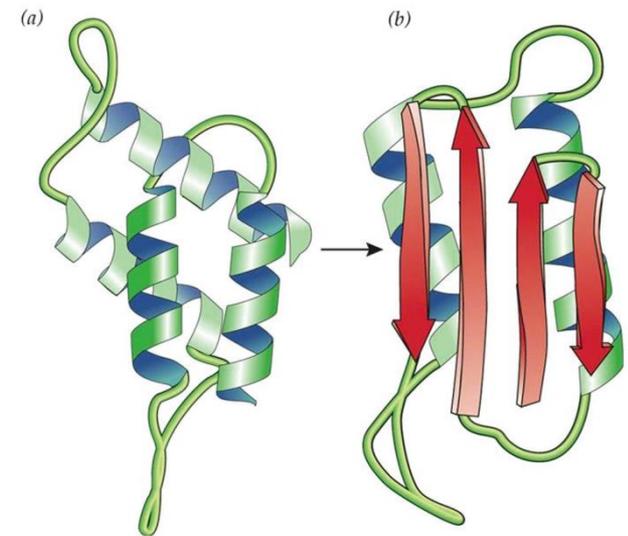
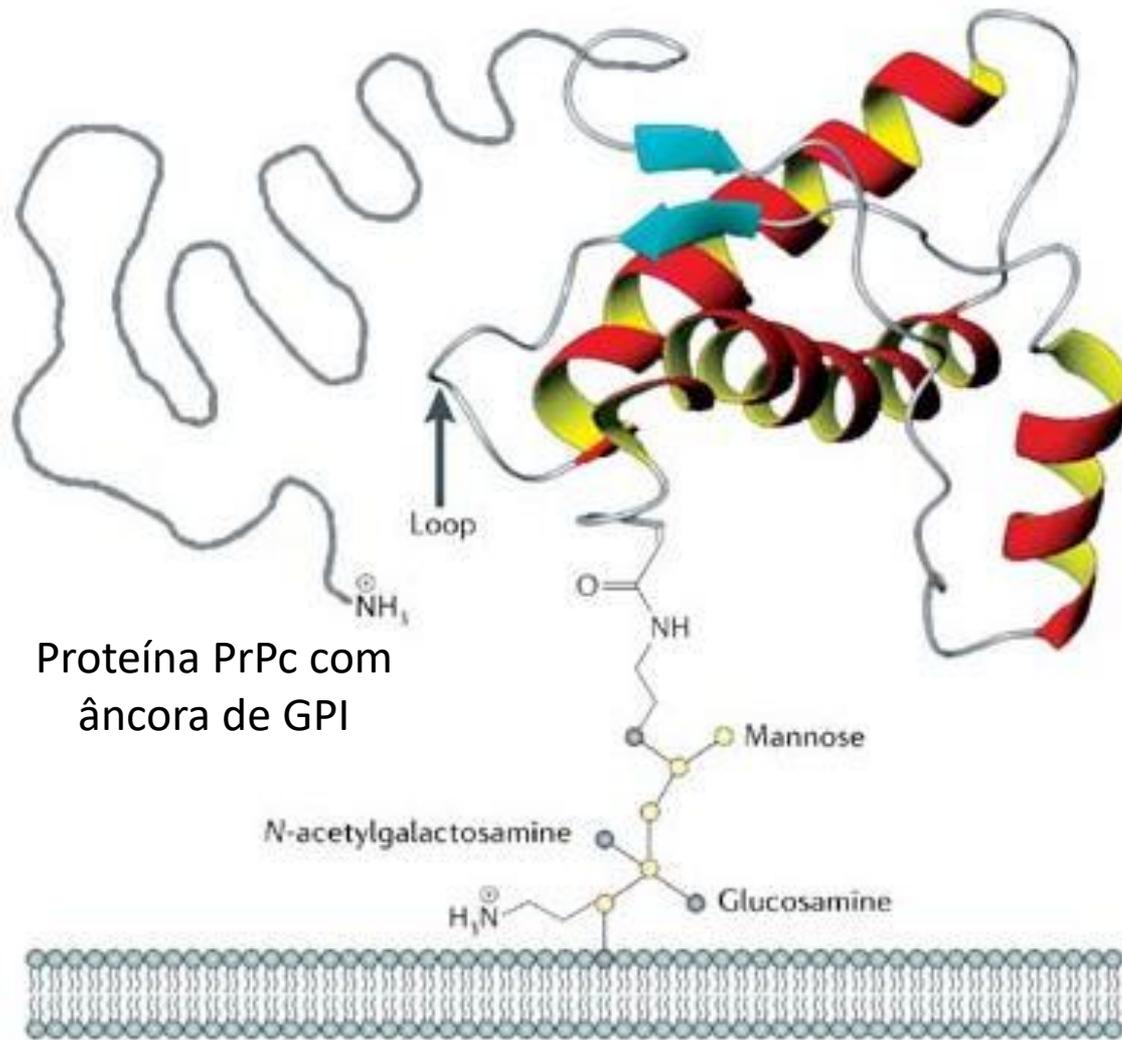
Regulação da expressão gênica

“Modificações pós-traducionais”



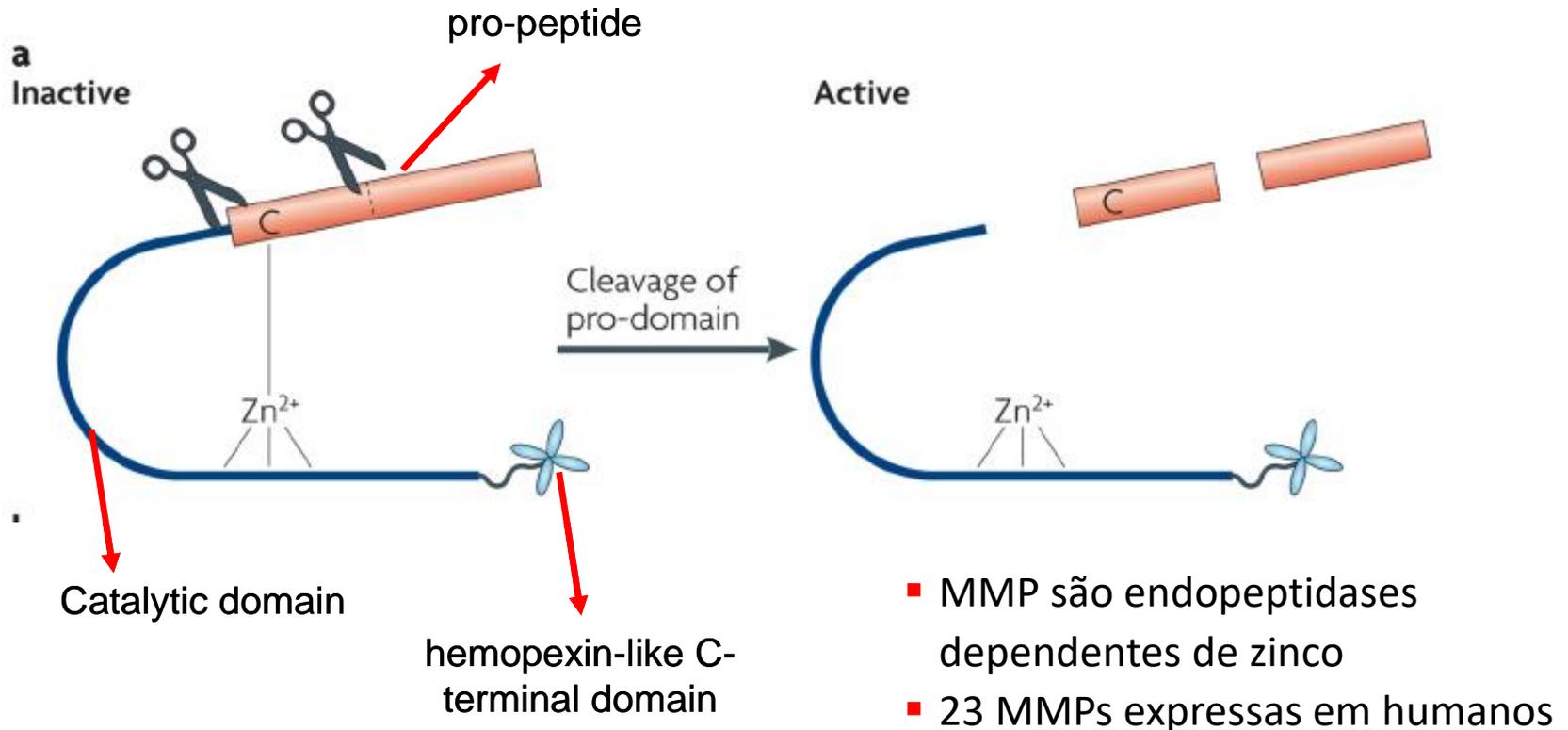
Regulação da expressão gênica

“Modificações pós-traducionais”



Regulação da expressão gênica

“Modificações pós-traducionais”

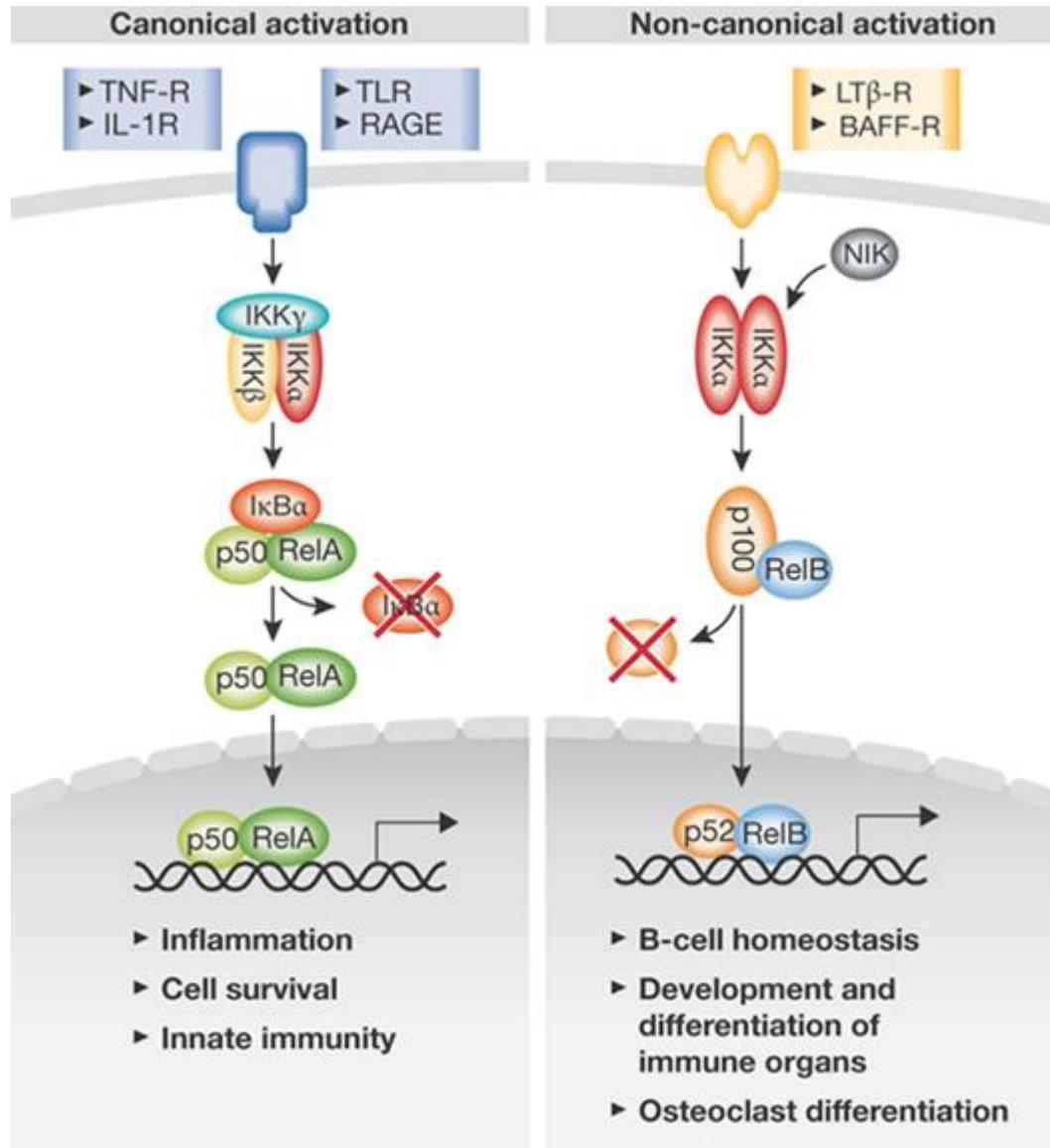


Regulação da atividade das MMPs:

- Expressão gênica
- compartimentalização
- Conversão do zimogênio
- Inibidores específicos:
 - tissue inhibitor of MMPs 1 to 4 (TIMP-1-4)*
 - REversion-inducing Cysteine-rich protein with Kazal motifs (RECK)*

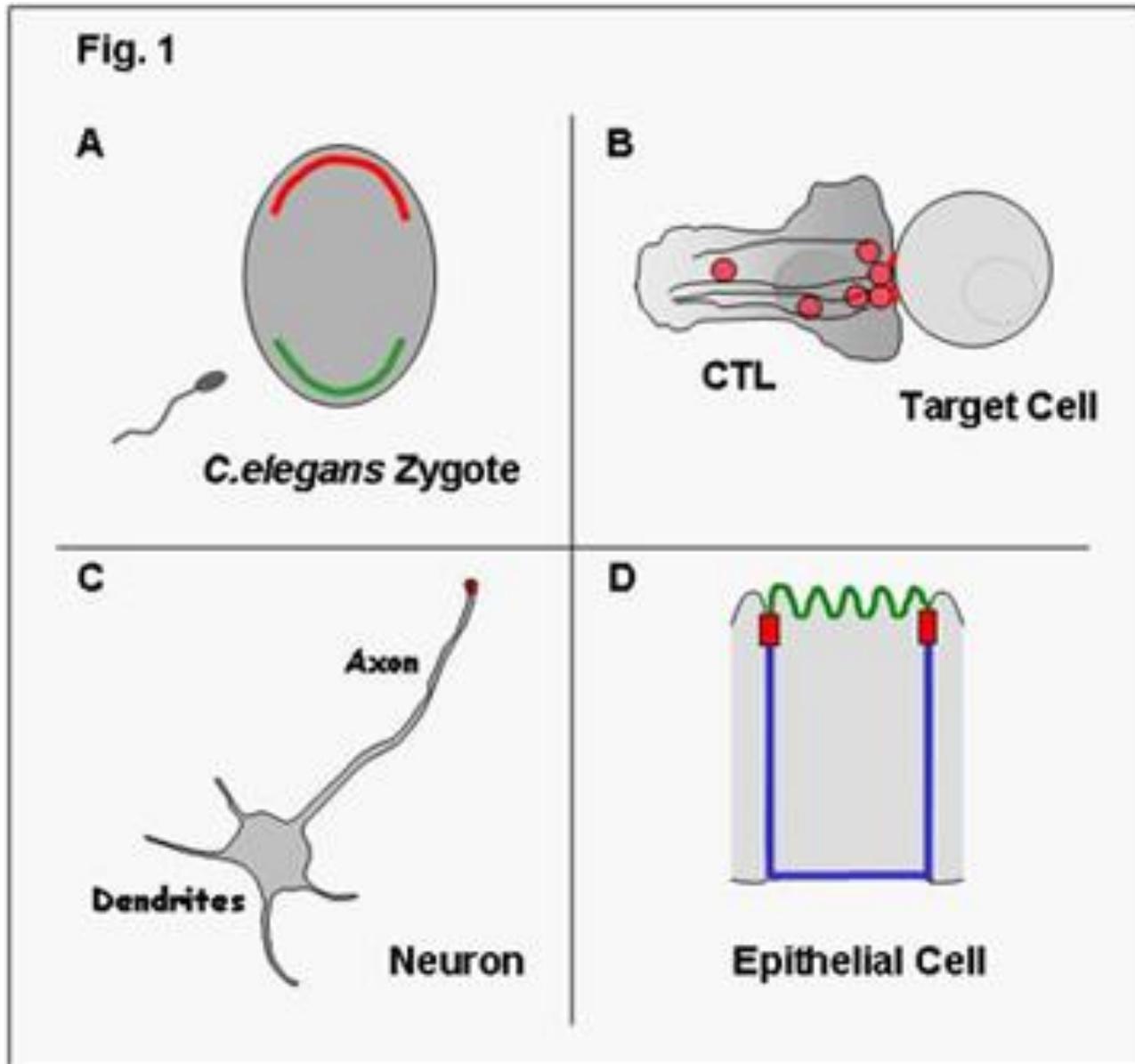
Regulação da expressão gênica

“Compartmentalização”



Regulação da expressão gênica

“Compartimentalização”

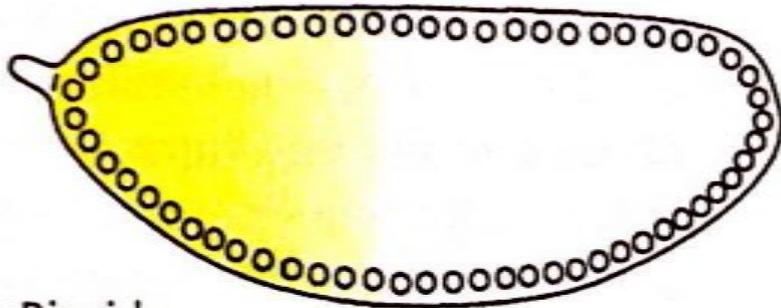


Expressão gênica e geração de padrões estruturais

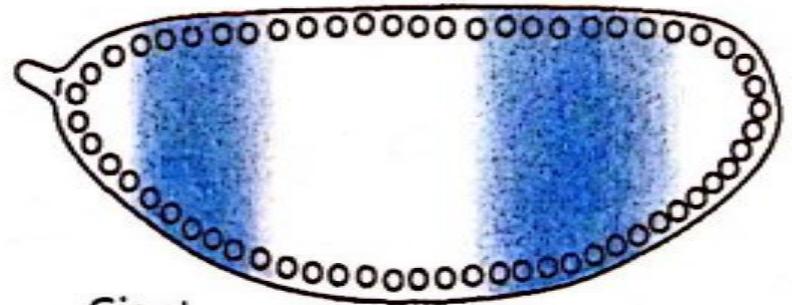
O “conteúdo” dos embriões de *Drosophila* não é homogêneo!

anterior

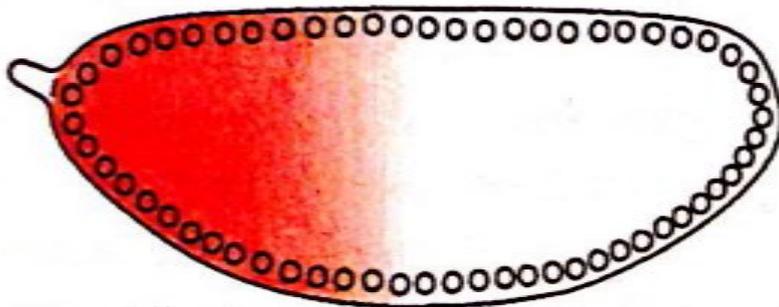
posterior



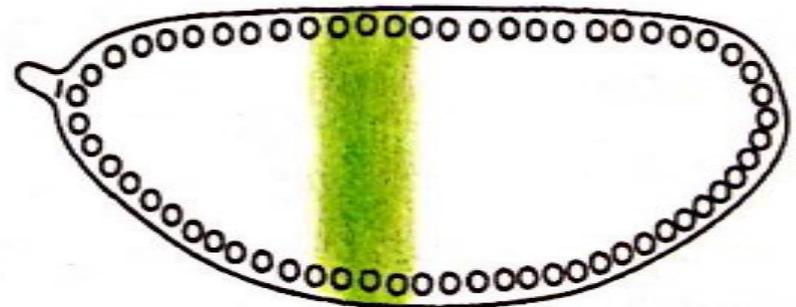
Bicoid



Giant



Hunchback

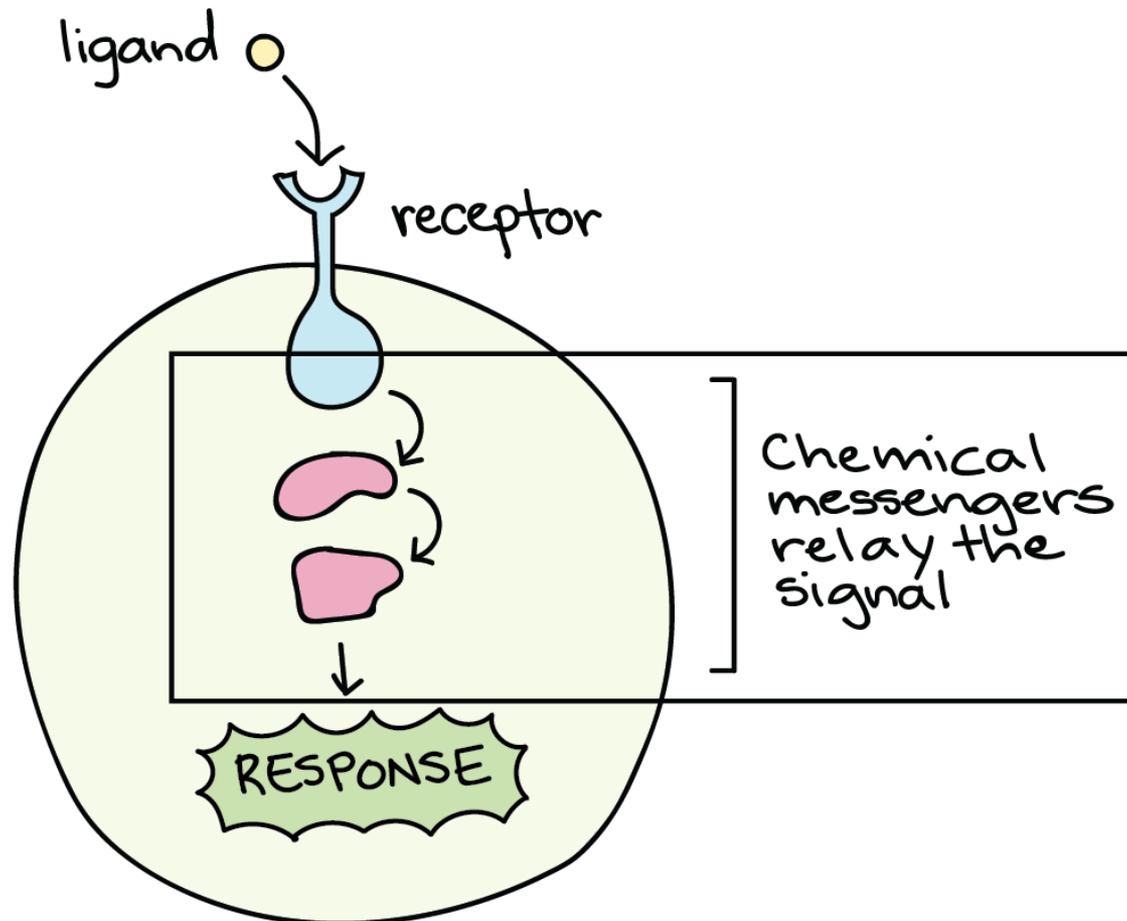


Krüppel

Vias de transdução de sinais

Vias de transdução de sinais

- Sinalização celular é o processo através do qual a célula converte um estímulo extracelular em uma resposta.

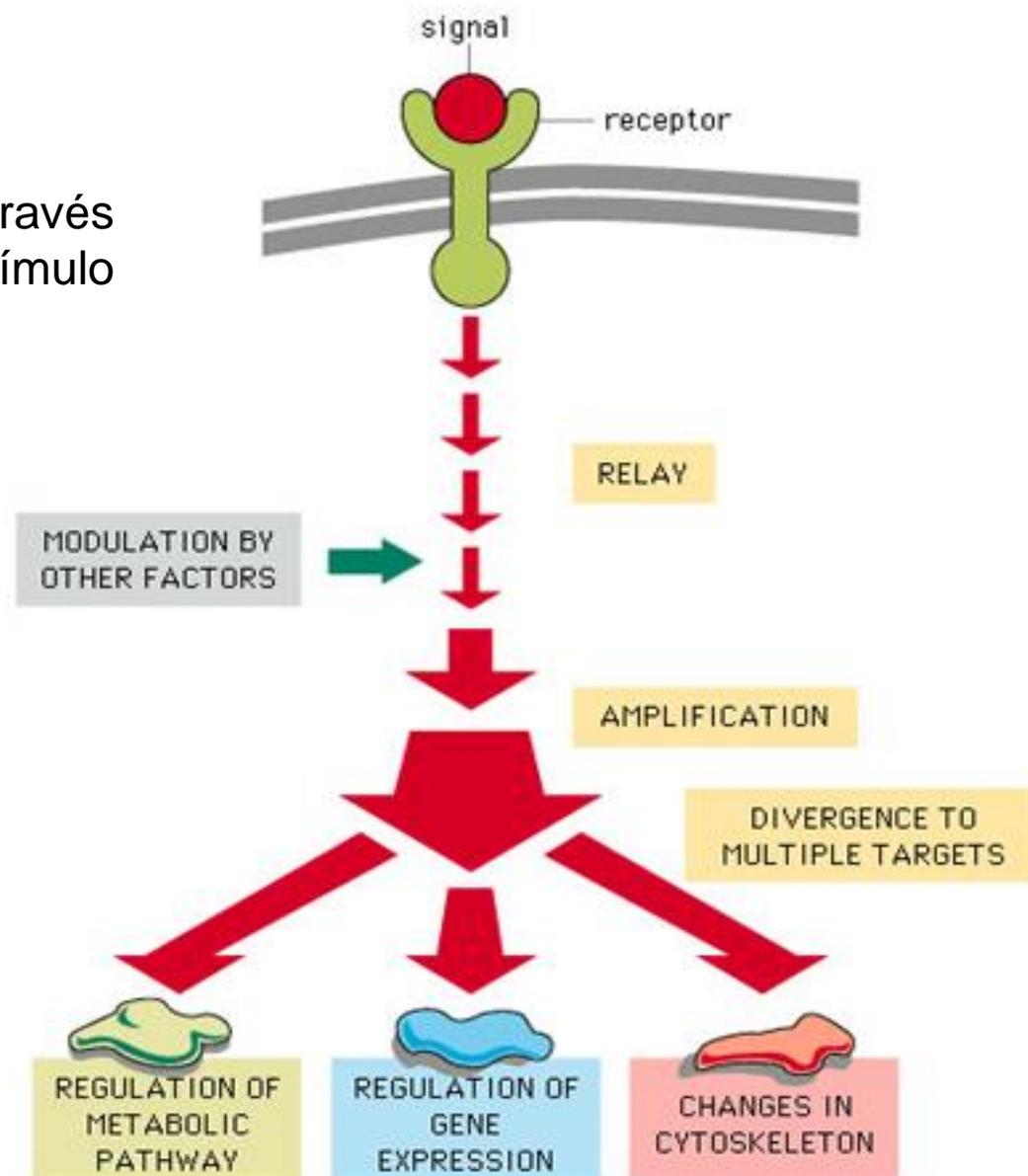


Vias de transdução de sinais

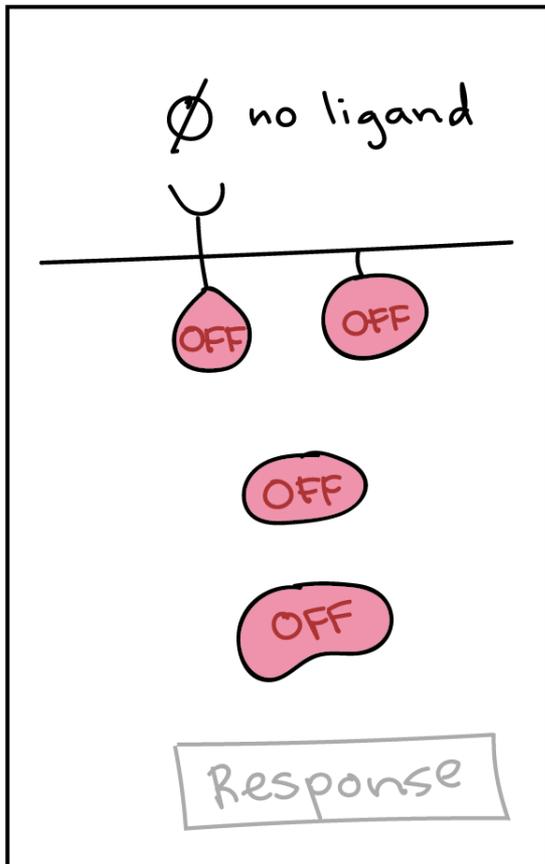
- Sinalização celular é o processo através do qual a célula converte um estímulo extracelular em uma resposta.

Associado a:

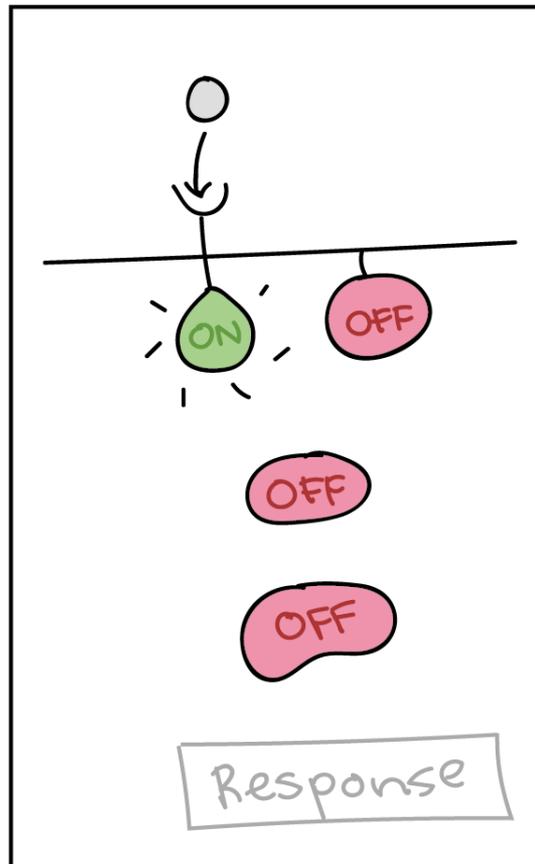
- Comunicação célula-célula
- Resposta ao meio ambiente
- Homeostase celular



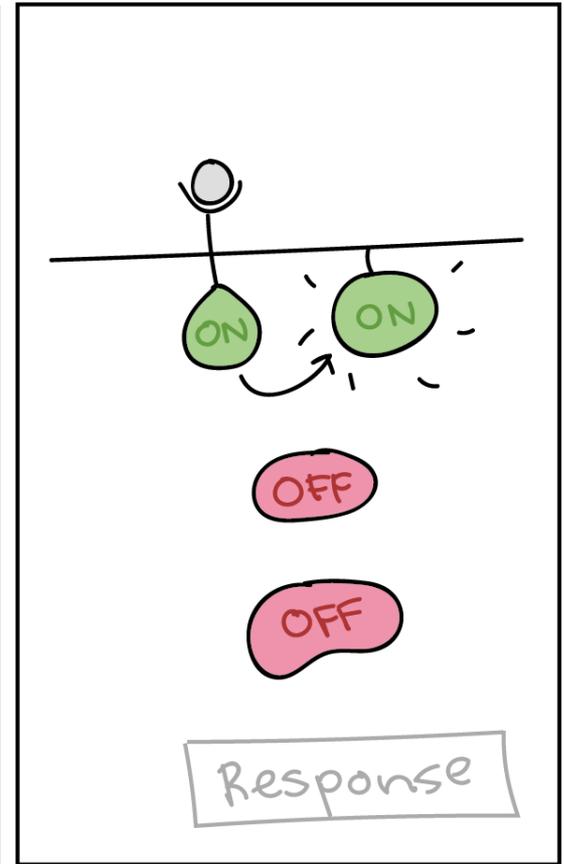
Vias de transdução de sinais



Pathway is off.

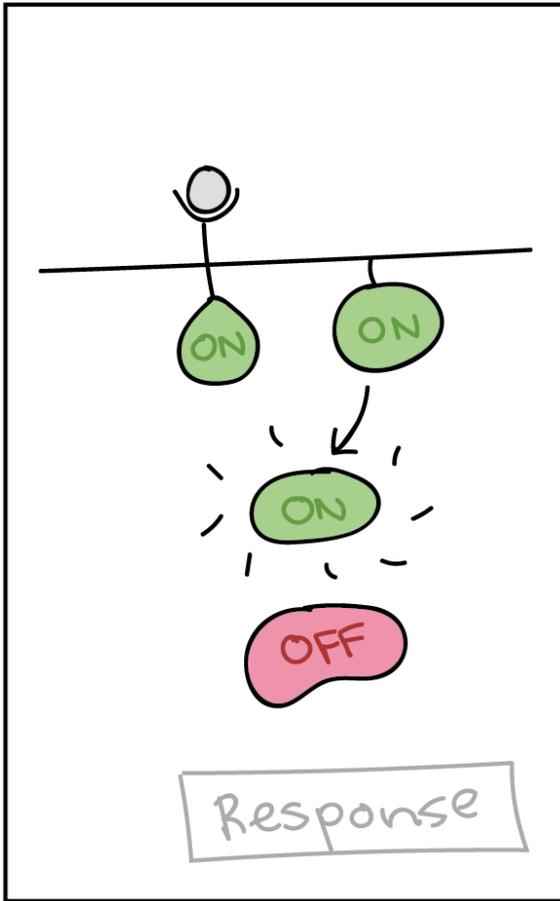


Ligand activates receptor.

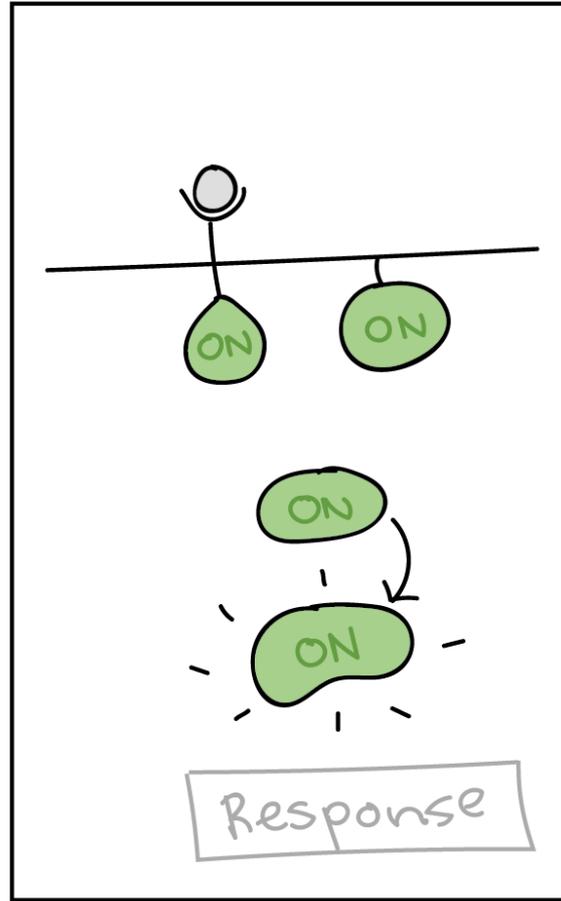


Receptor activates protein at membrane.

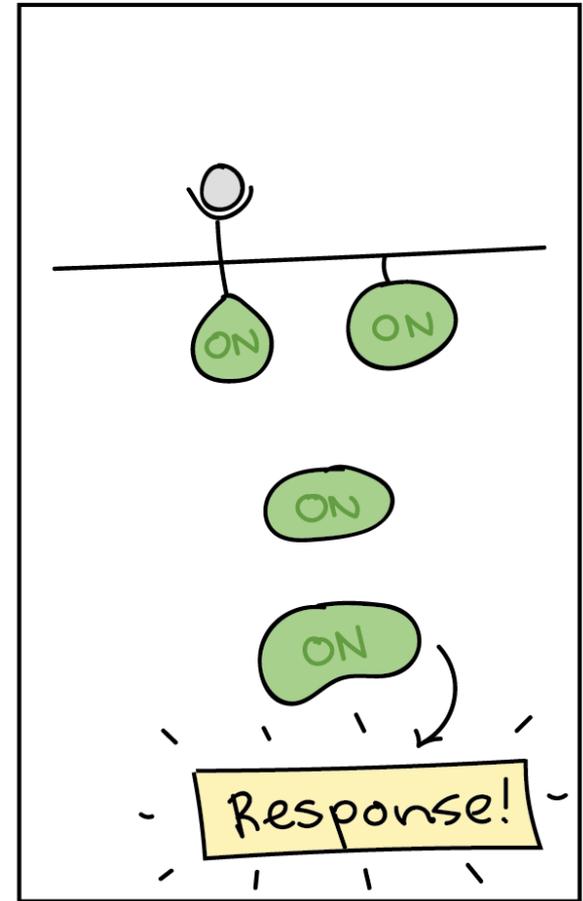
Vias de transdução de sinais



Protein at membrane activates protein in cytosol.



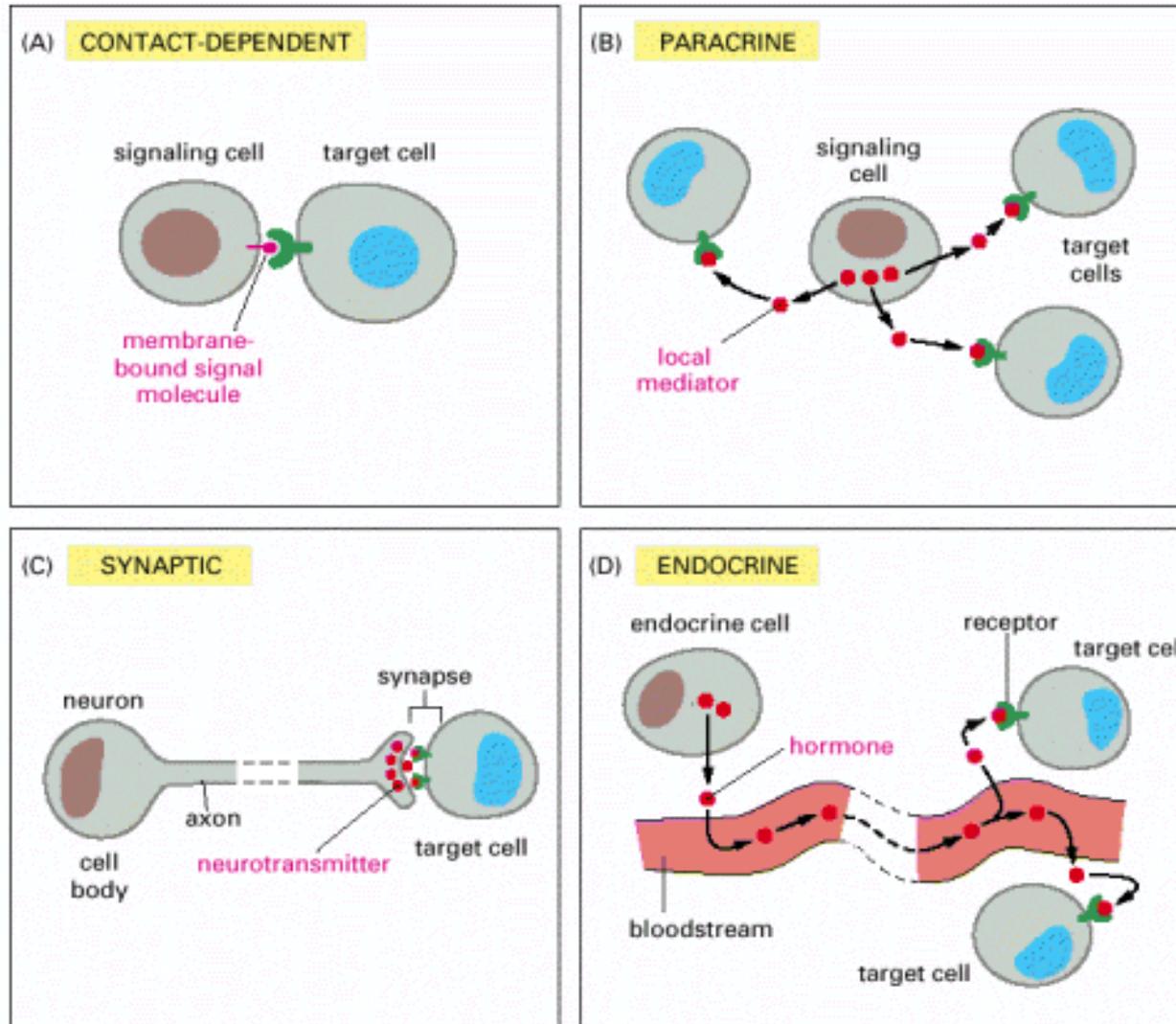
Protein in cytosol activates final target of pathway.



Final target protein causes response.

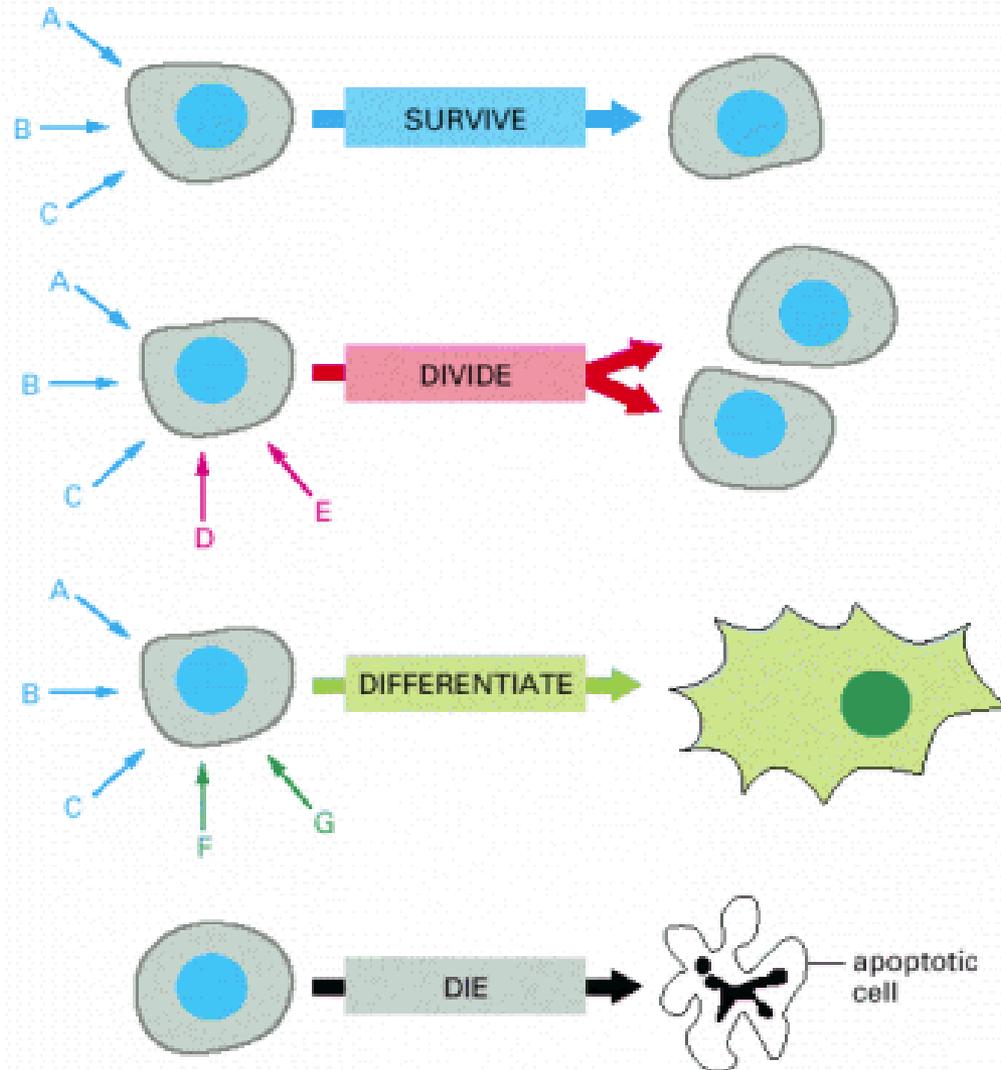
Vias de transdução de sinais

Formas de sinalização celular



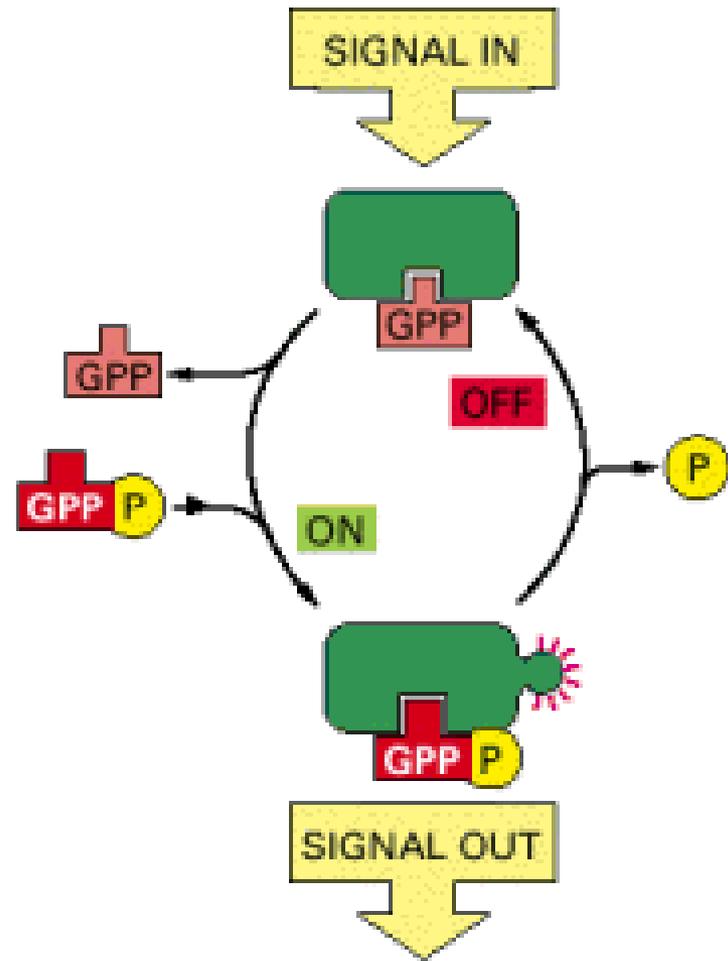
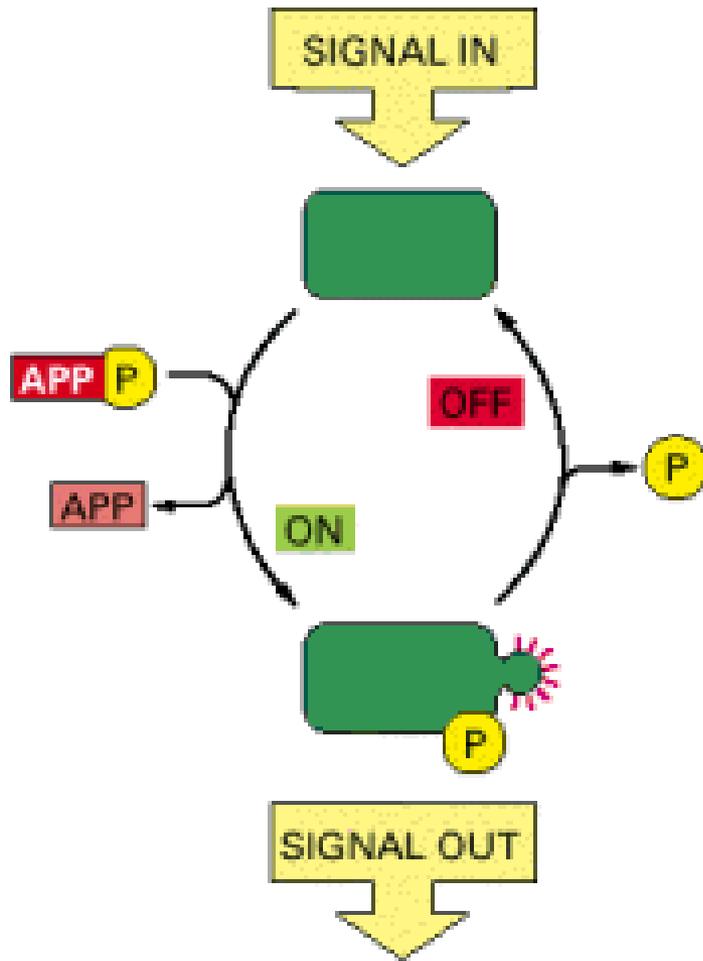
Vias de transdução de sinais

As células dependem de muitos sinais



Vias de transdução de sinais

A sinalização é reversível: interruptor molecular



(A) SIGNALING BY PHOSPHORYLATION

(B) SIGNALING BY GTP-BINDING PROTEIN

Vias de transdução de sinais

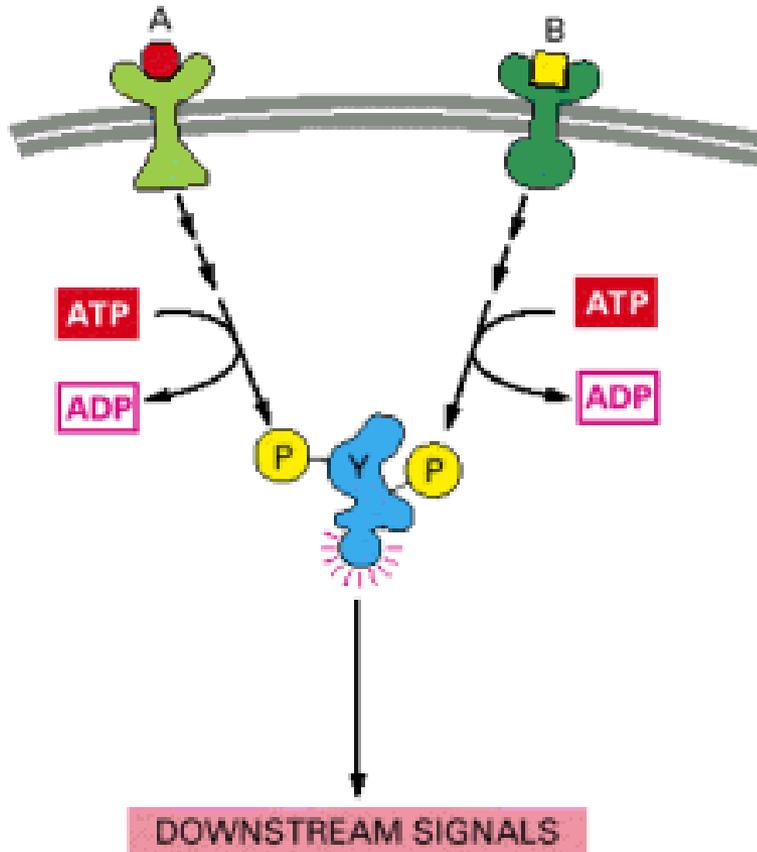
Amplificação
do sinal

(a) Signaling pathway	(b) Number of molecules activated
RECEPTION Binding of epinephrine to G protein-linked receptor 	1 molecule
TRANSDUCTION Inactive G protein  Active G protein	10^2 molecules
Inactive adenylyl cyclase  Active adenylyl cyclase	10^2 molecules
ATP  Cyclic AMP	10^4 molecules
Inactive protein kinase A  Active protein kinase A	10^4 molecules
Inactive phosphorylase kinase  Active phosphorylase kinase	10^5 molecules
Inactive glycogen phosphorylase  Active glycogen phosphorylase	10^6 molecules
RESPONSE  Glycogen Glucose-1-phosphate	10^8 molecules

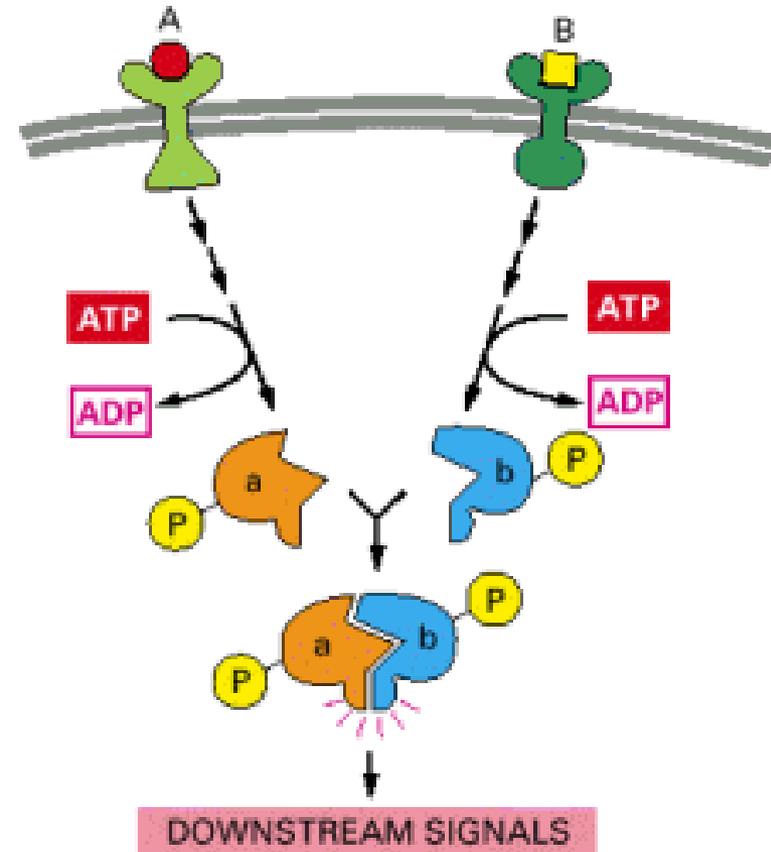
Vias de transdução de sinais

As respostas são integradas

(A)

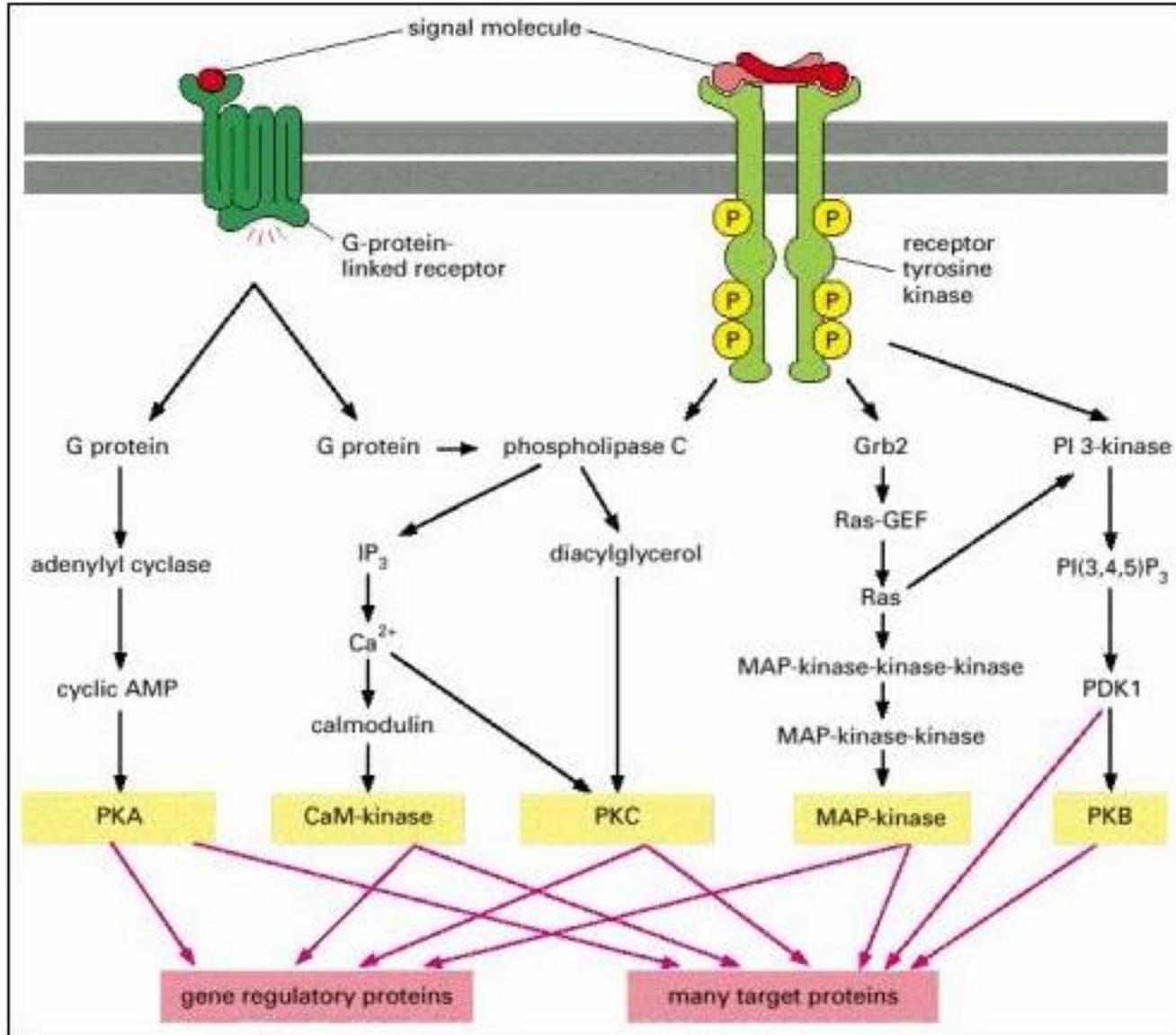


(B)



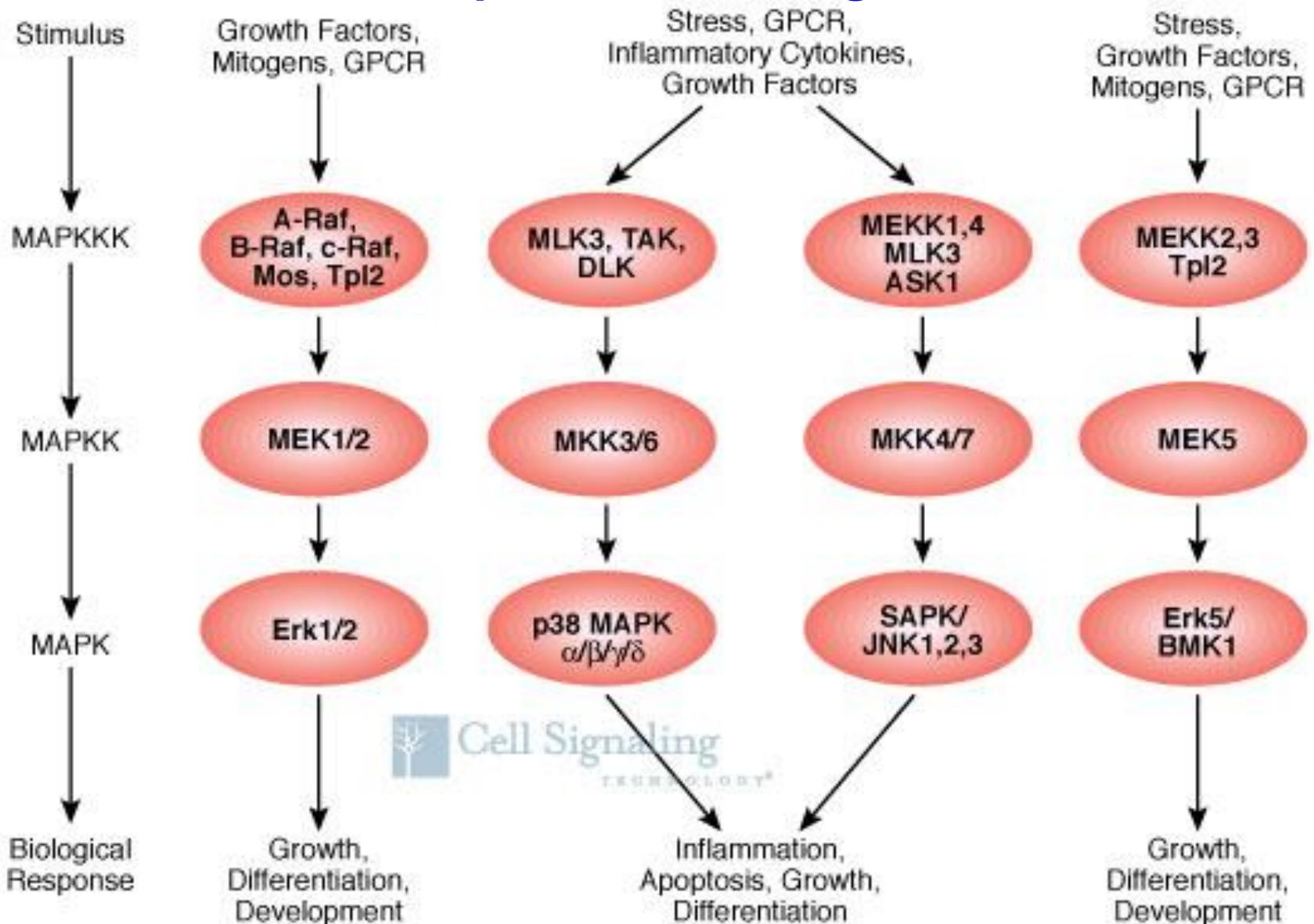
Vias de transdução de sinais

As respostas são integradas

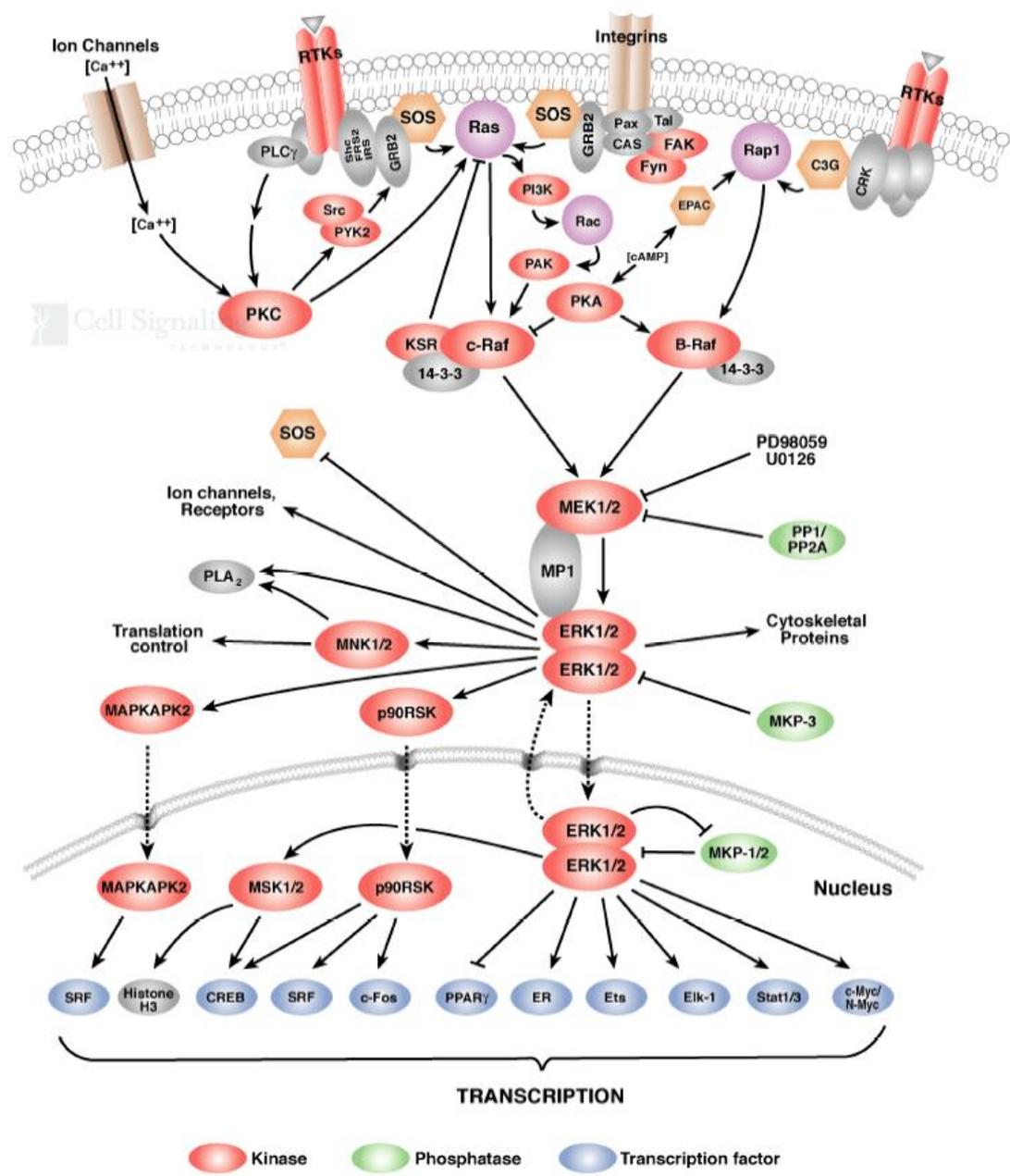


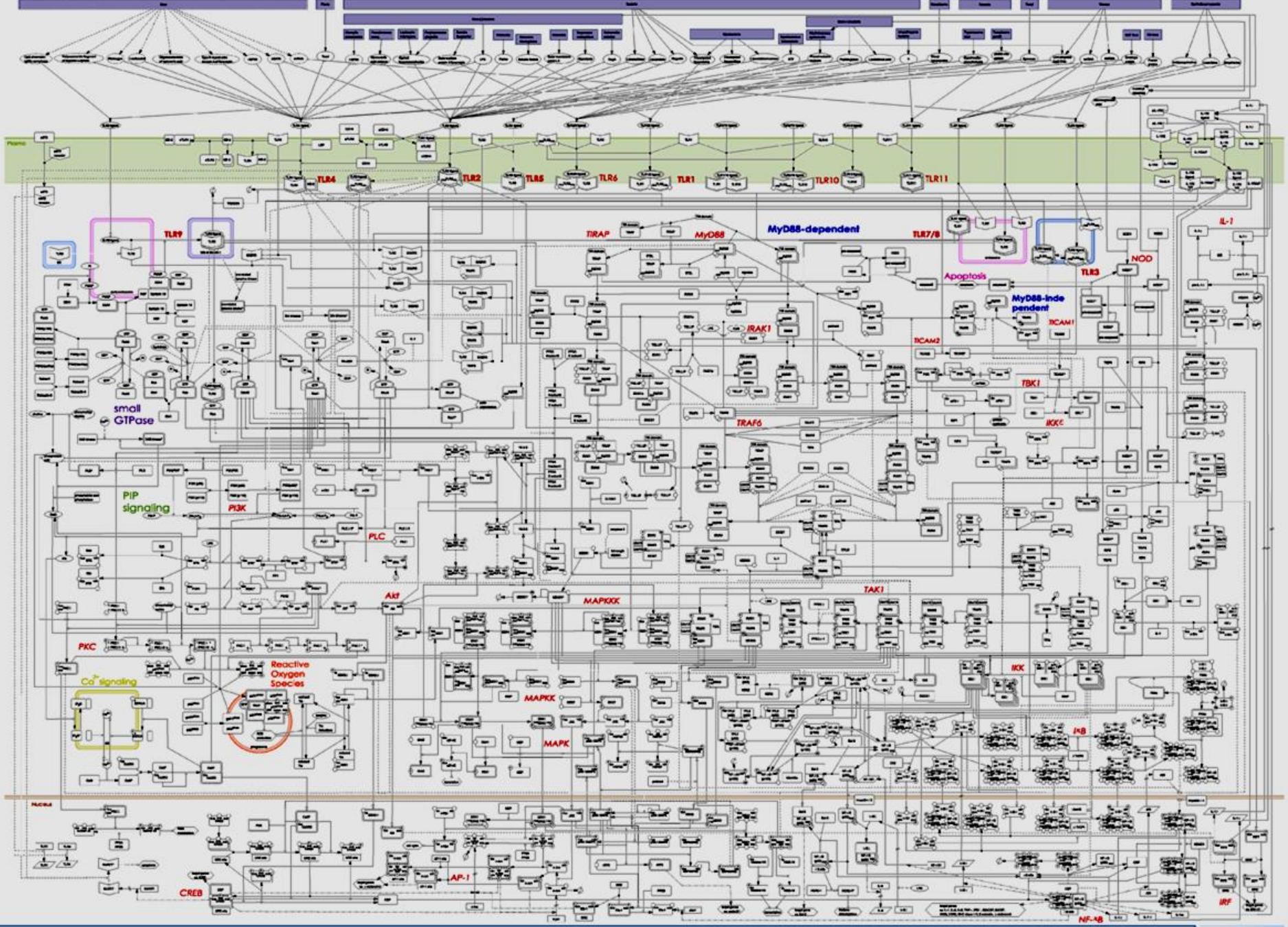
Vias de transdução de sinais

As respostas são integradas



Vias de transdução de sinais Respostas integradas





LEGENDS

- Protein
- Lipid
- Nucleic acid
- Small molecule
- Other

Obrigado!!!