

# **Regulação da expressão gênica II**

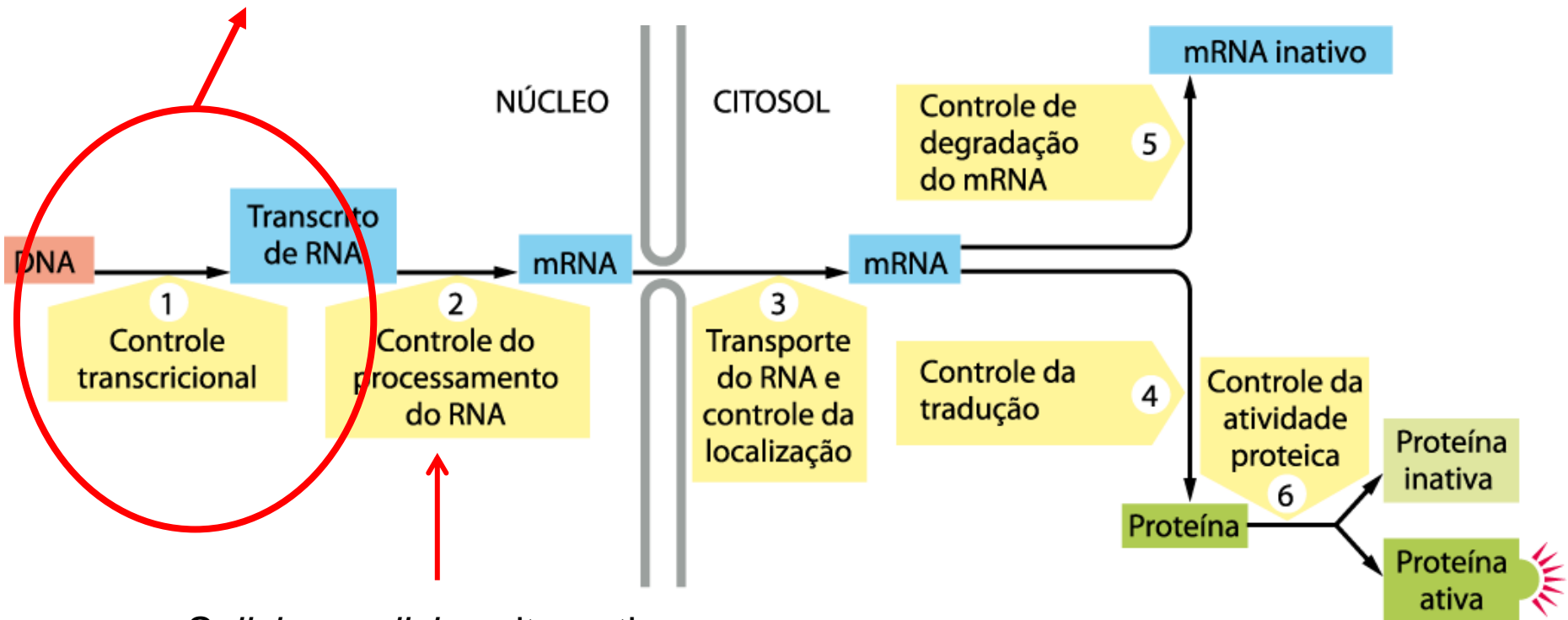
**“Potência sem controle não é nada!”**

**Enrique Boccardo**

**eboccardo@usp.br**

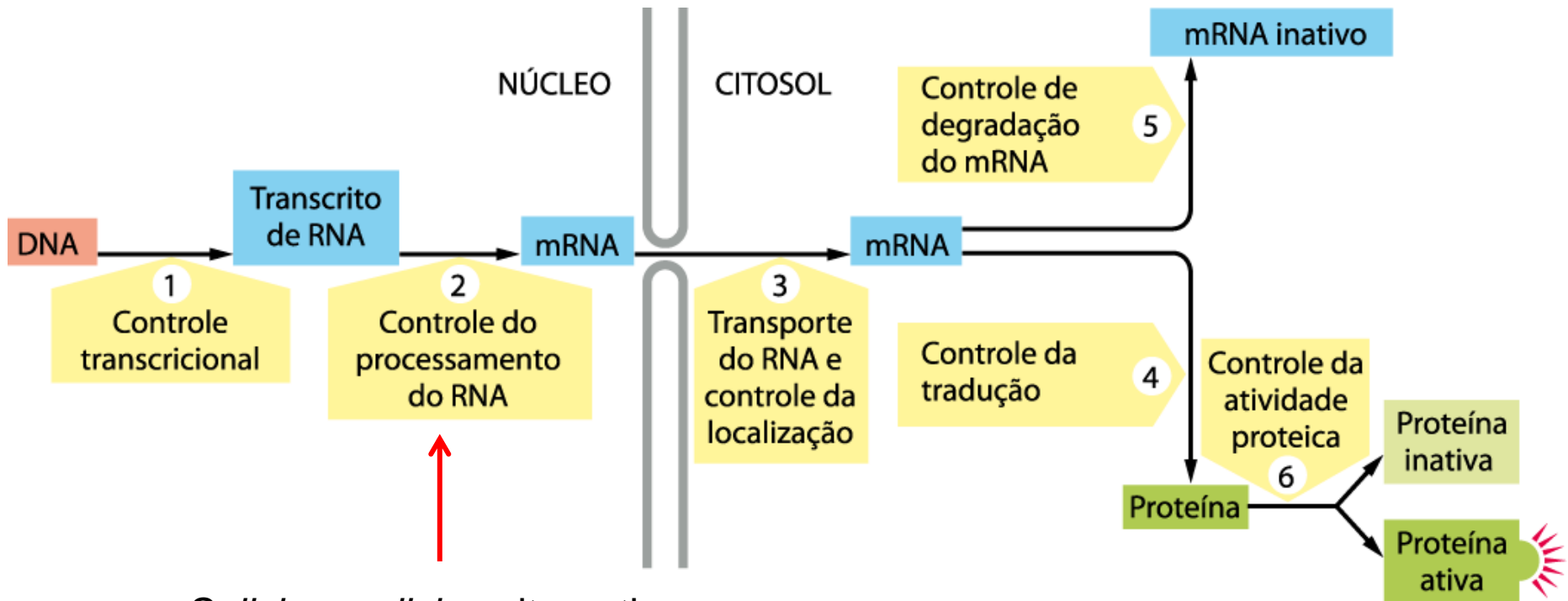
# Regulação da expressão gênica

O controle do início do transcrição é o principal



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

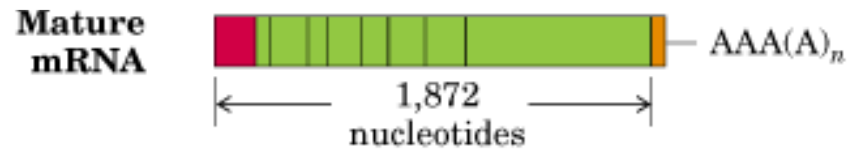
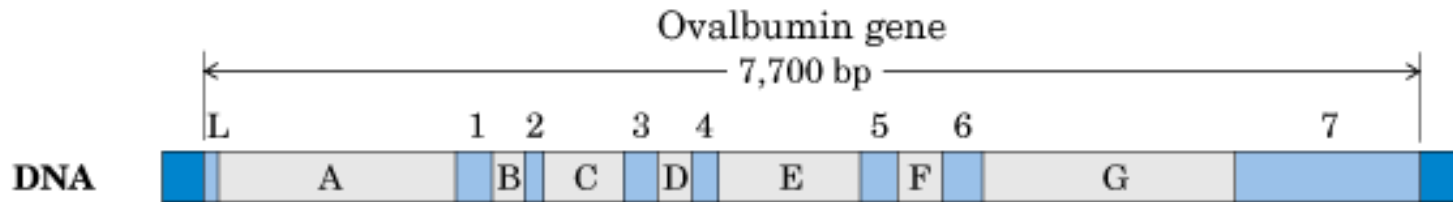
# Regulação da expressão gênica



- *Splicing, splicing alternativo*

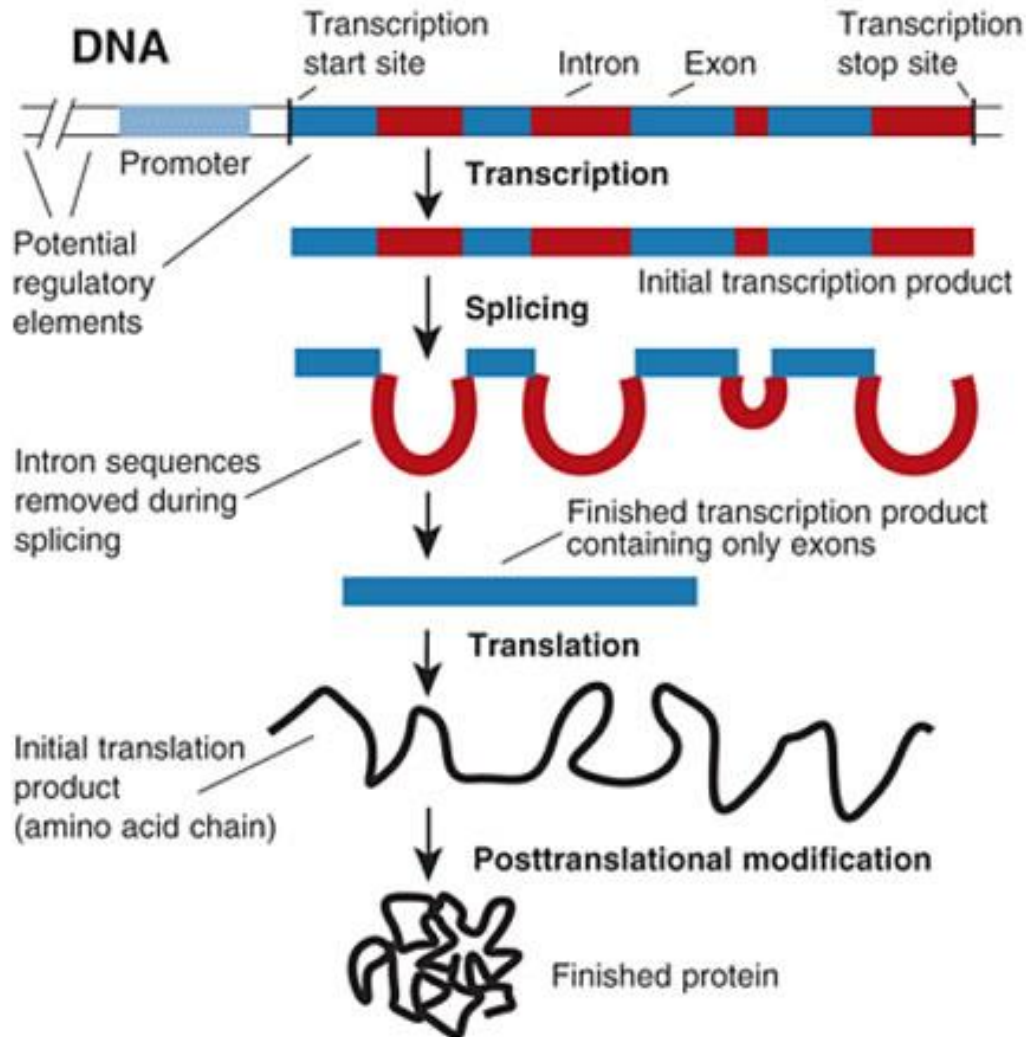
# Regulação da expressão gênica

## Processamento do mRNA: *splicing*



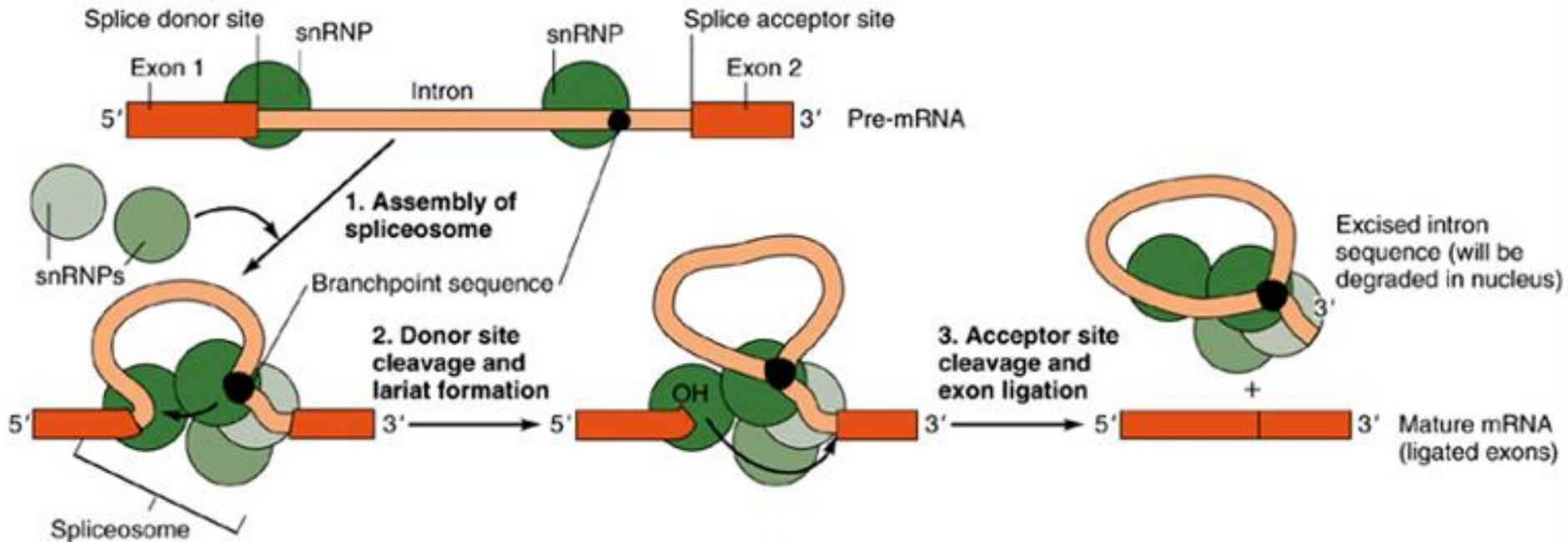
# Regulação da expressão gênica

## Processamento do mRNA: *splicing*



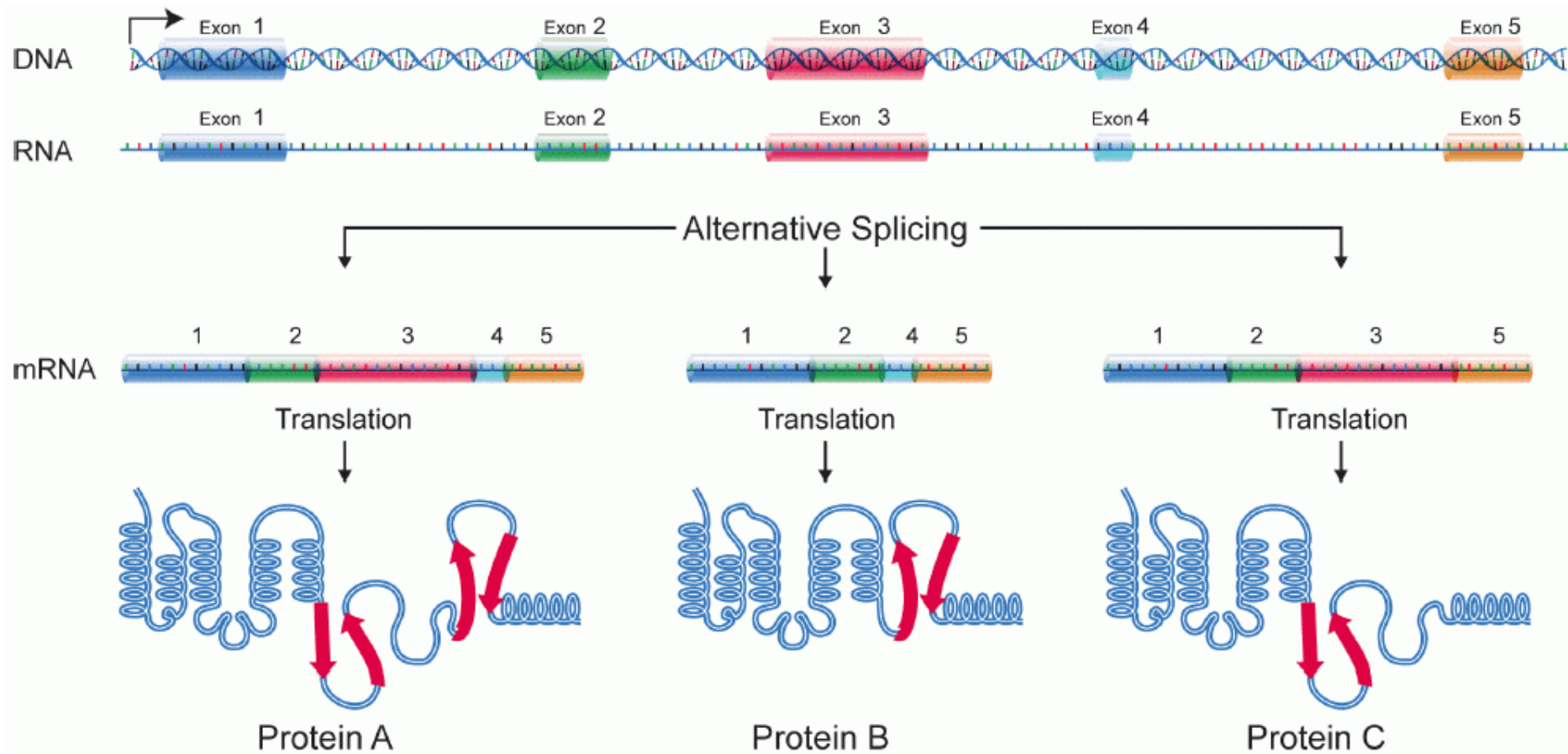
# Regulação da expressão gênica

## Processamento do mRNA: *splicing*



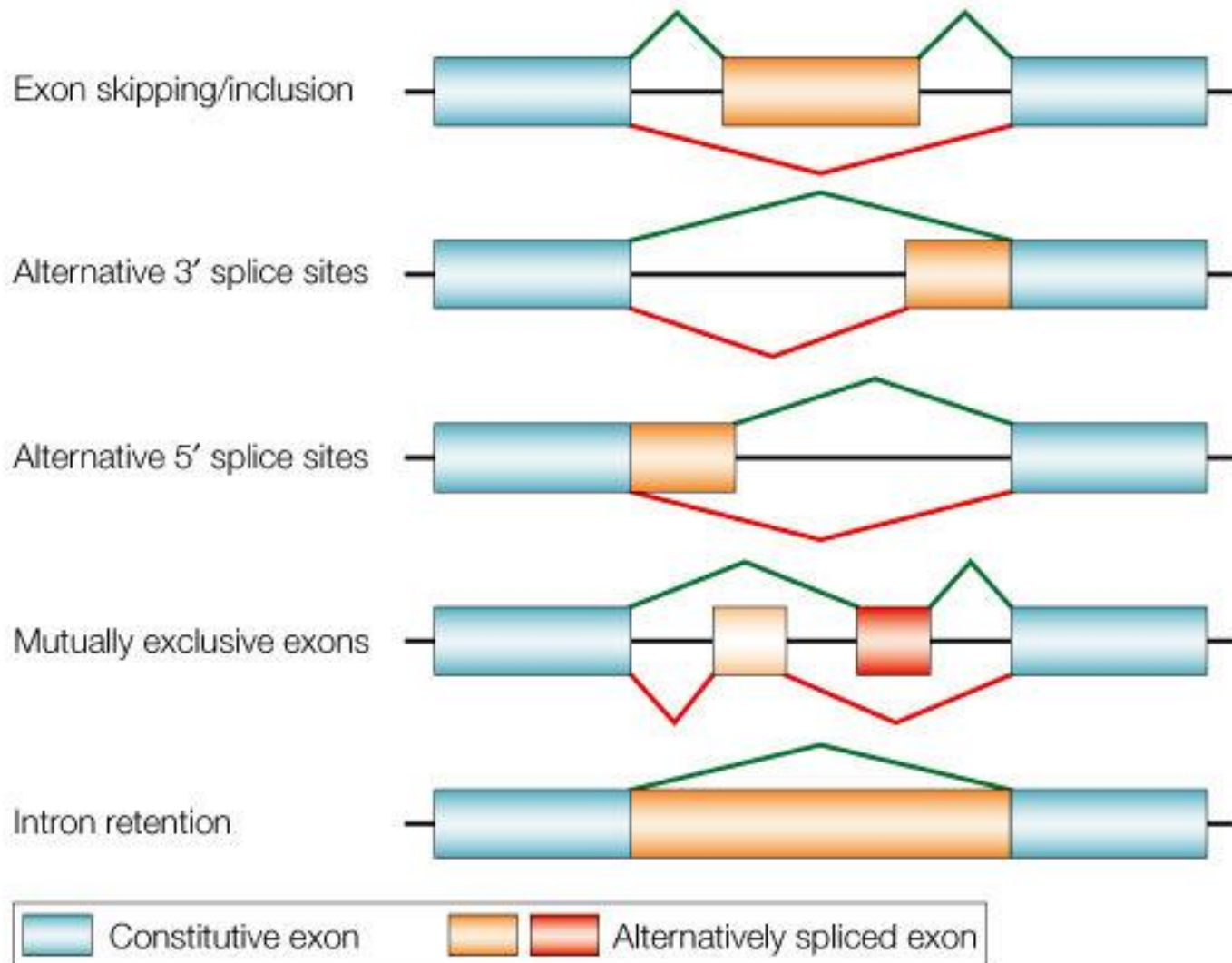
# Regulação da expressão gênica

## Processamento do mRNA: *splicing* alternativo



# Regulação da expressão gênica

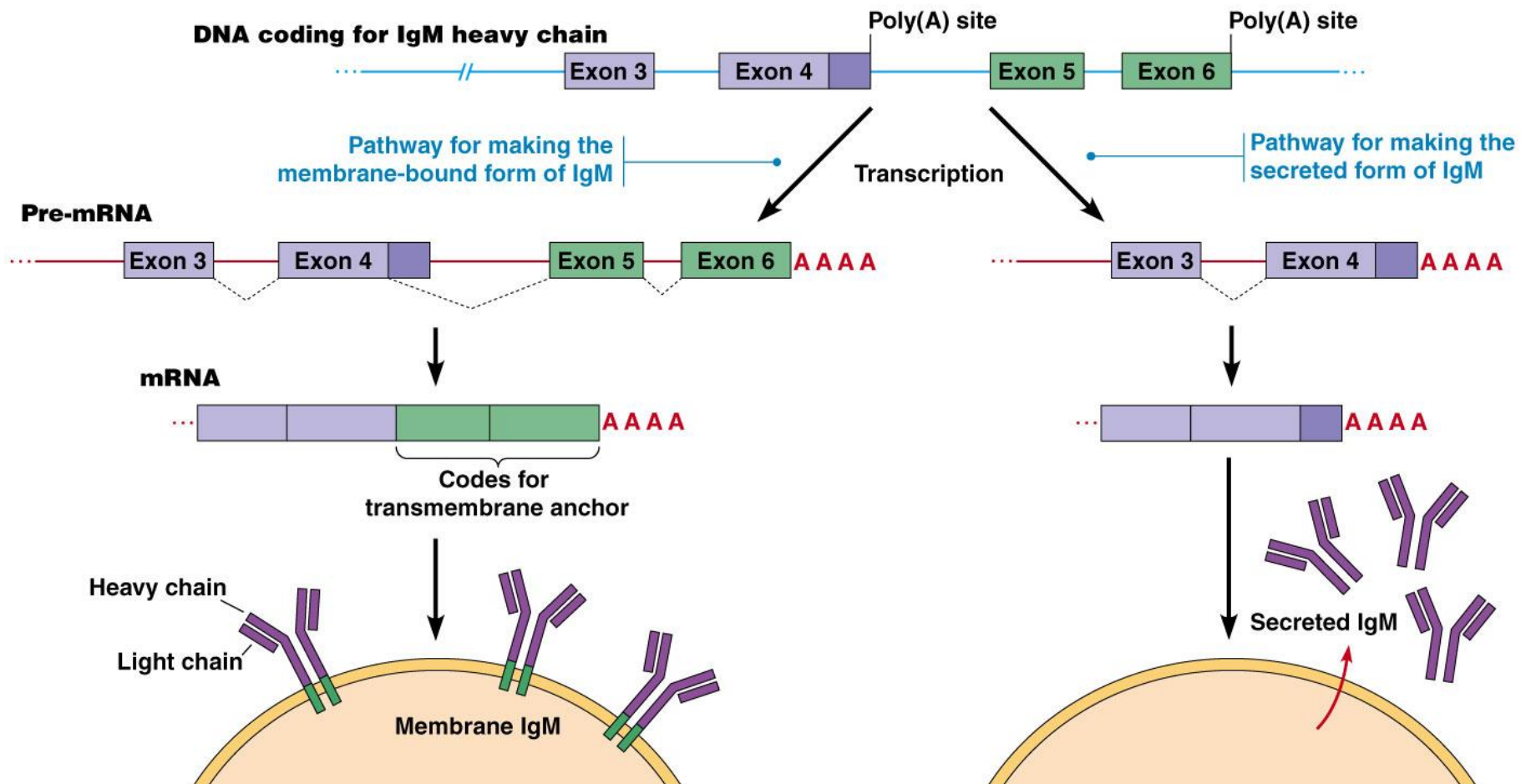
## Processamento do mRNA: *splicing* alternativo



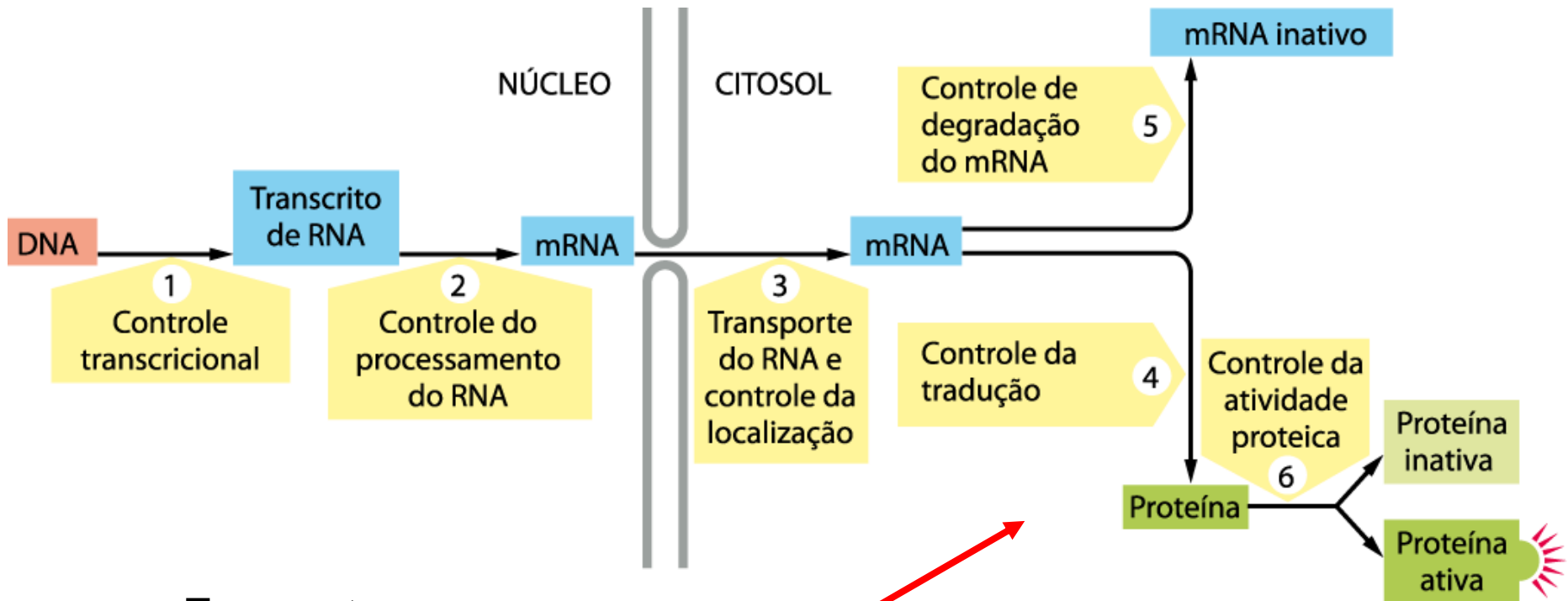


# Regulação da expressão gênica

## Processamento do mRNA: *splicing* alternativo



# Regulação da expressão gênica



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

# Regulação da expressão gênica

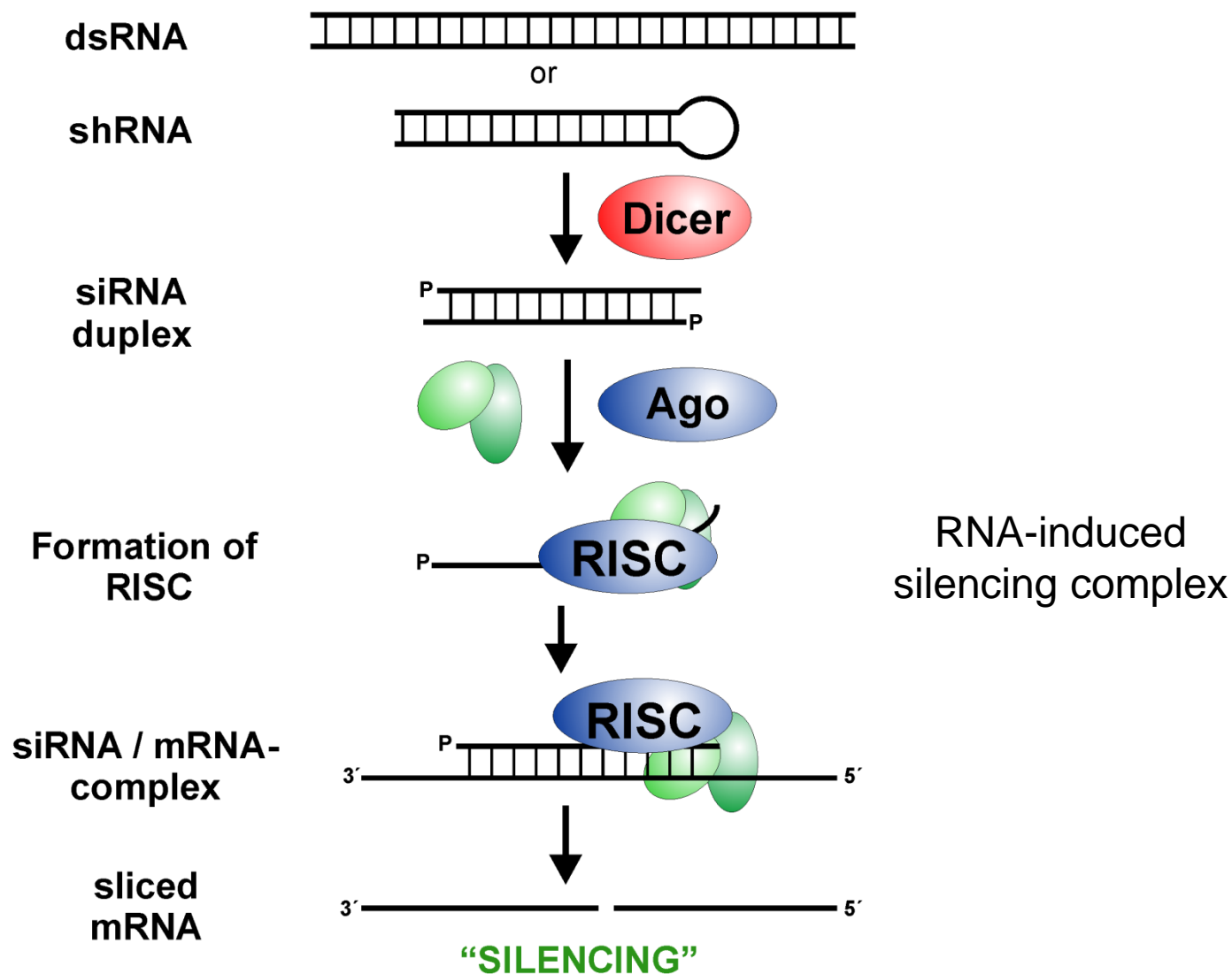
## Regulação pós-transcricional por RNA pequenos

### “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

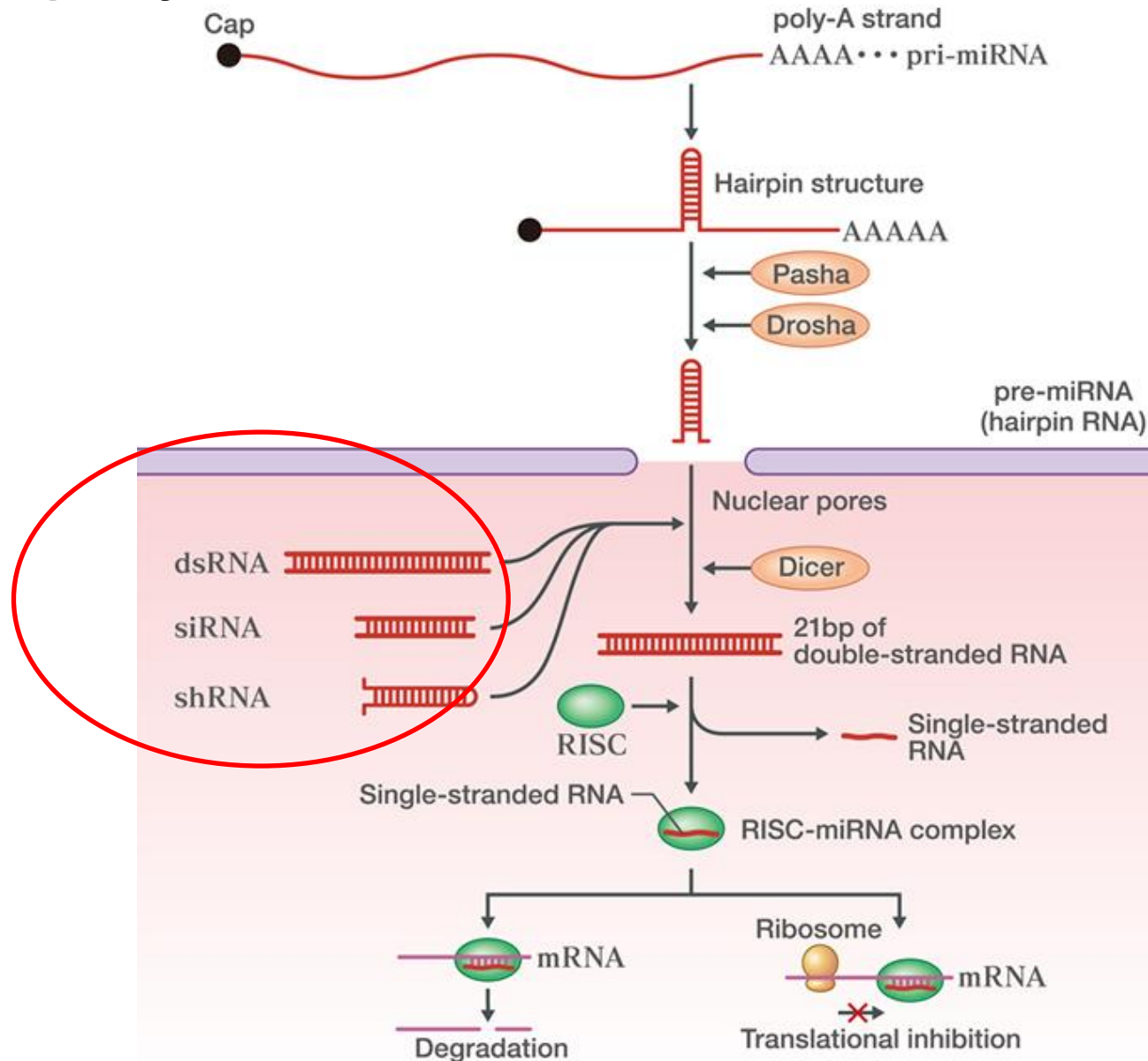
## Regulação pós-transcricional por RNA pequenos

### 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.

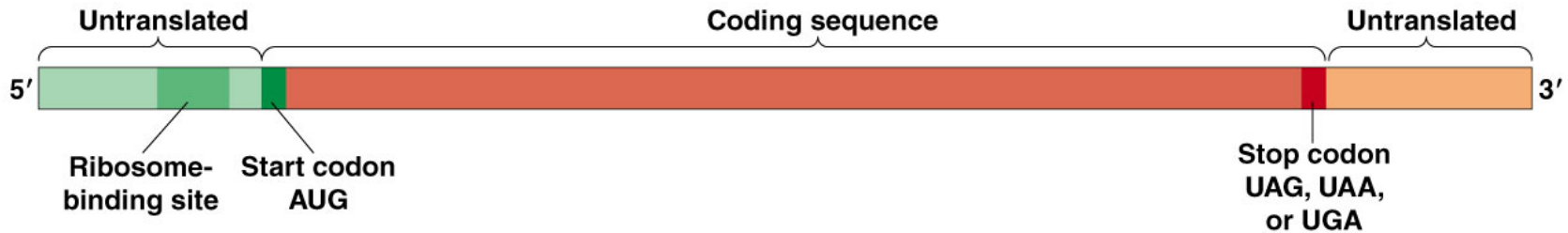
# Regulação da expressão gênica

## Regulação pós-transcricional por RNA pequenos



# Regulação da expressão gênica

## Regulação pós-transcricional: Início da tradução



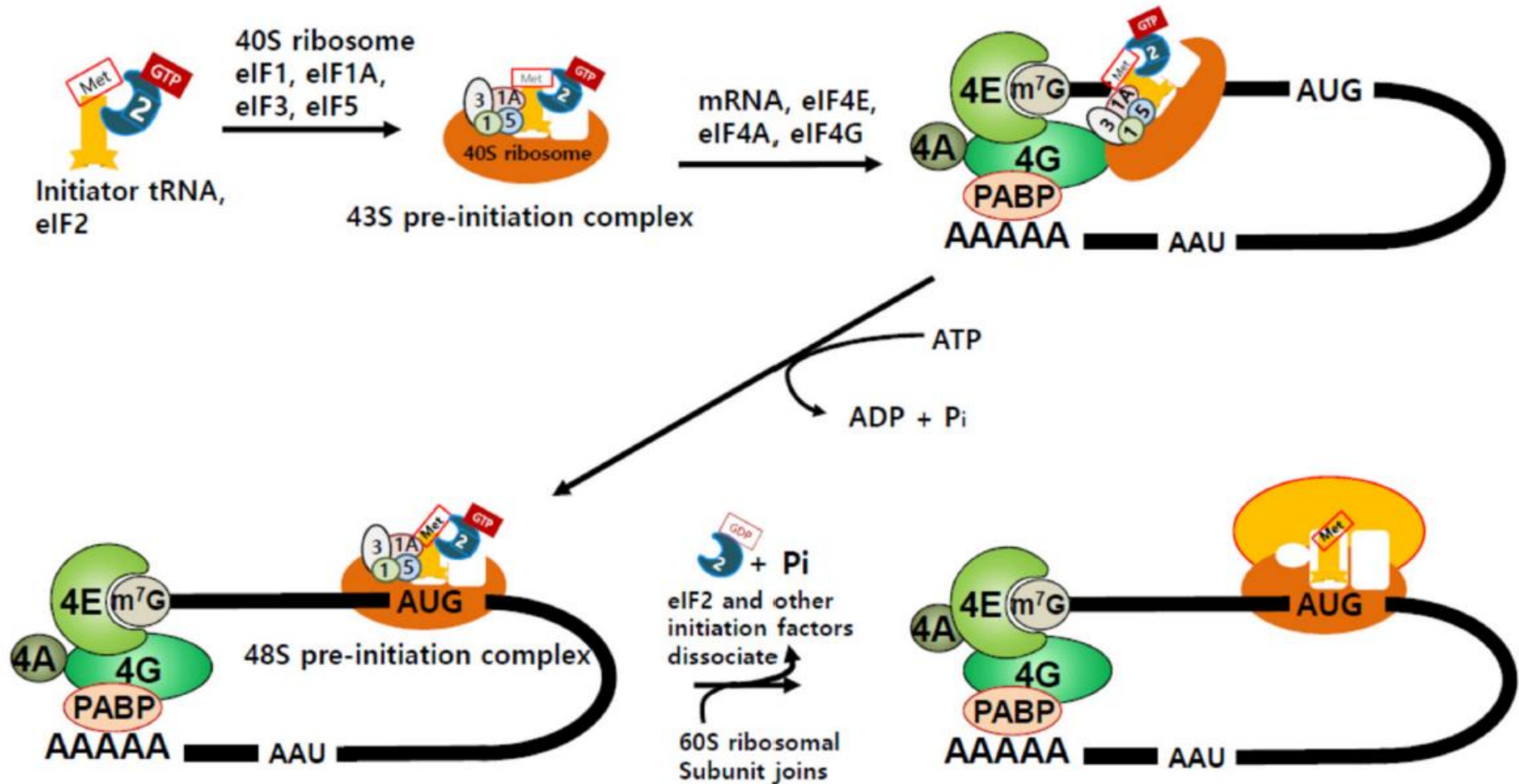
**(a) Bacterial mRNA**



**(b) Eukaryotic mRNA**

# Regulação da expressão gênica

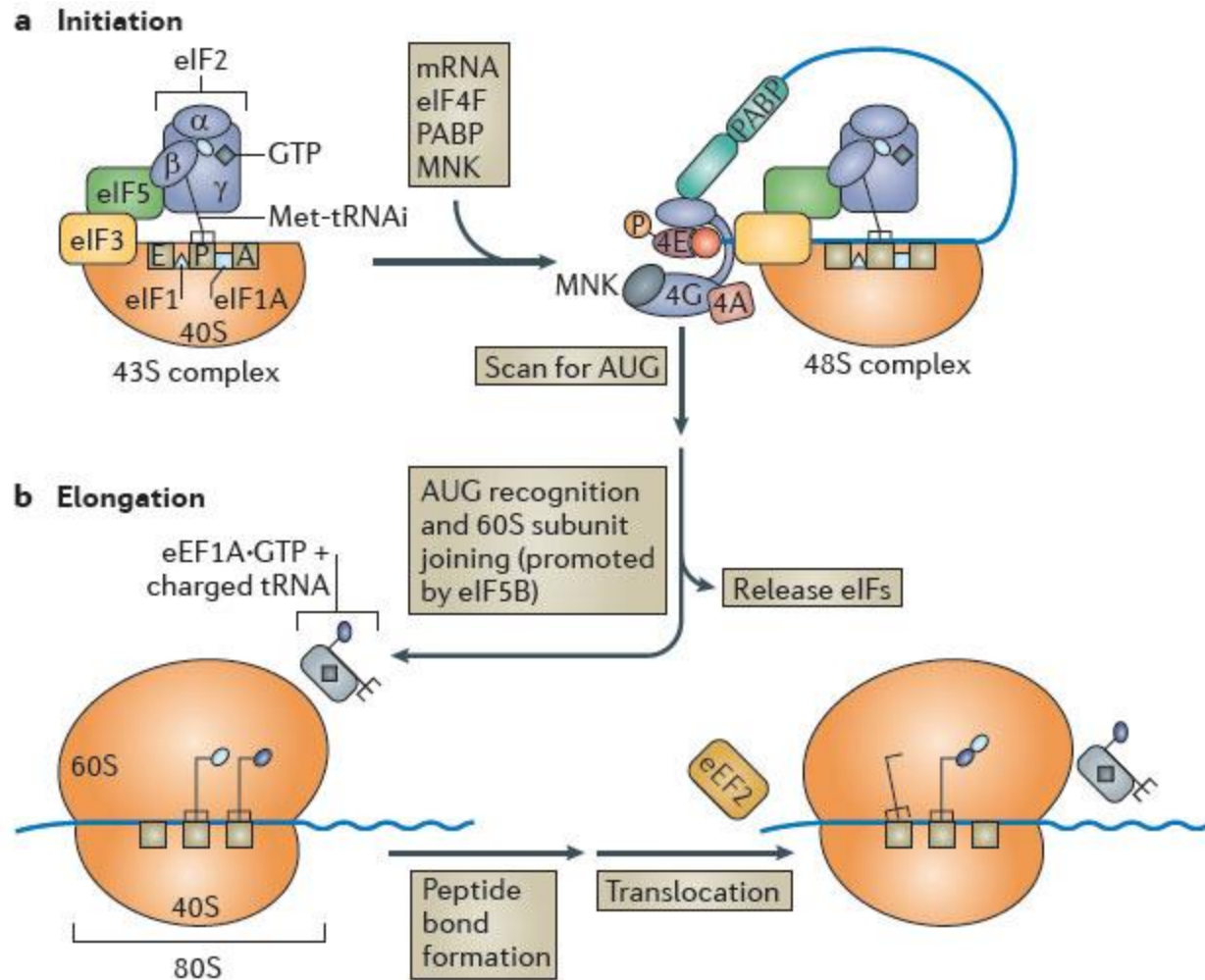
## “Início da tradução”





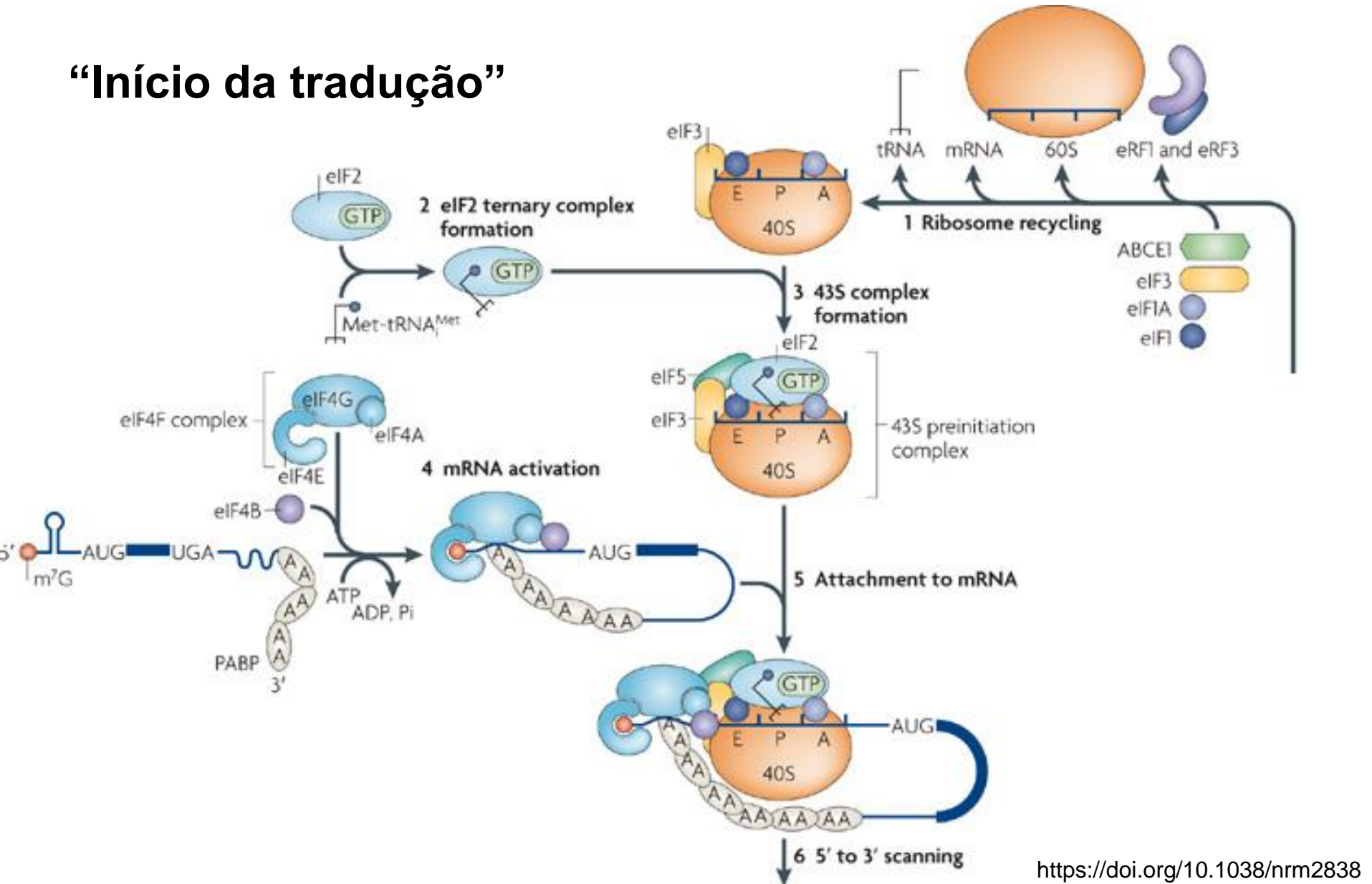
# Regulação da expressão gênica

## “Início da tradução”



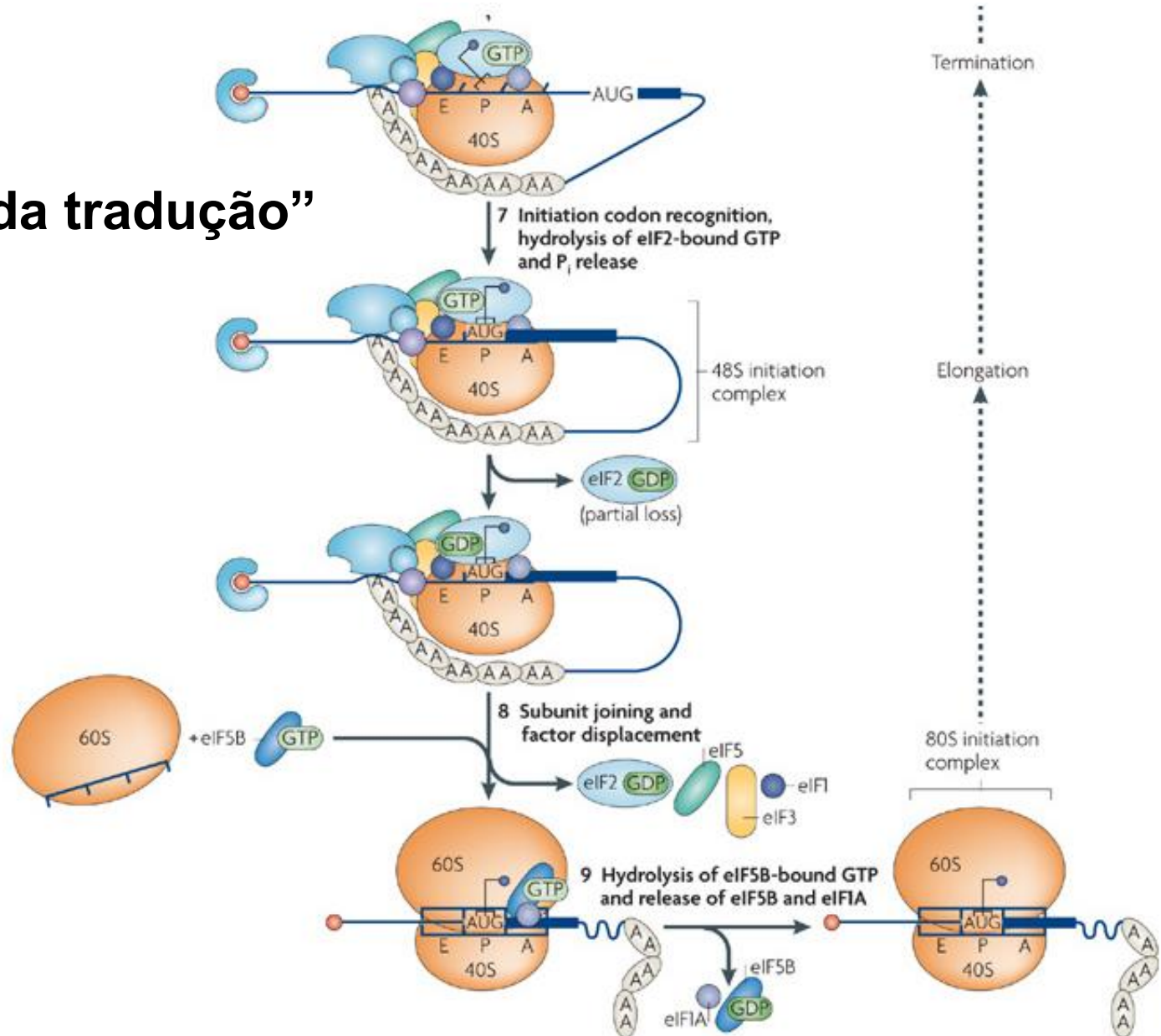
# Regulação da expressão gênica

## “Início da tradução”



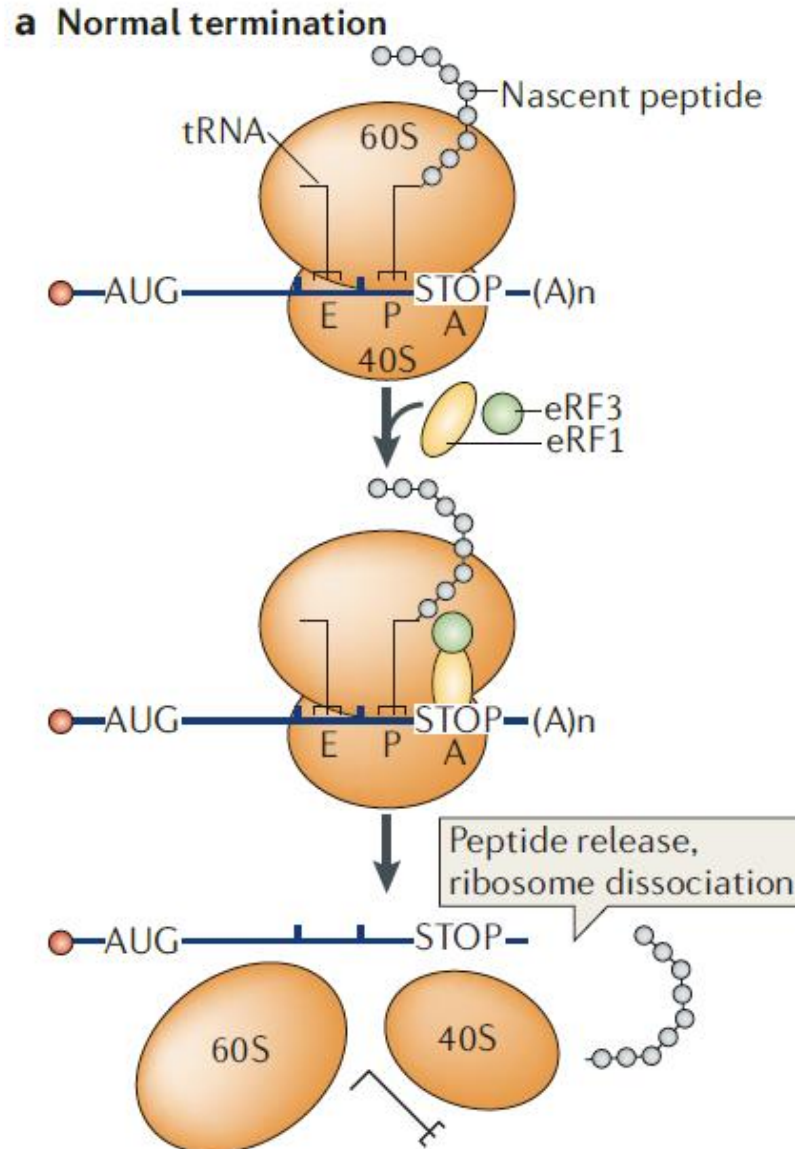
# Regulação da expressão gênica

“Início da tradução”



# Regulação da expressão gênica

## “Fim da tradução”



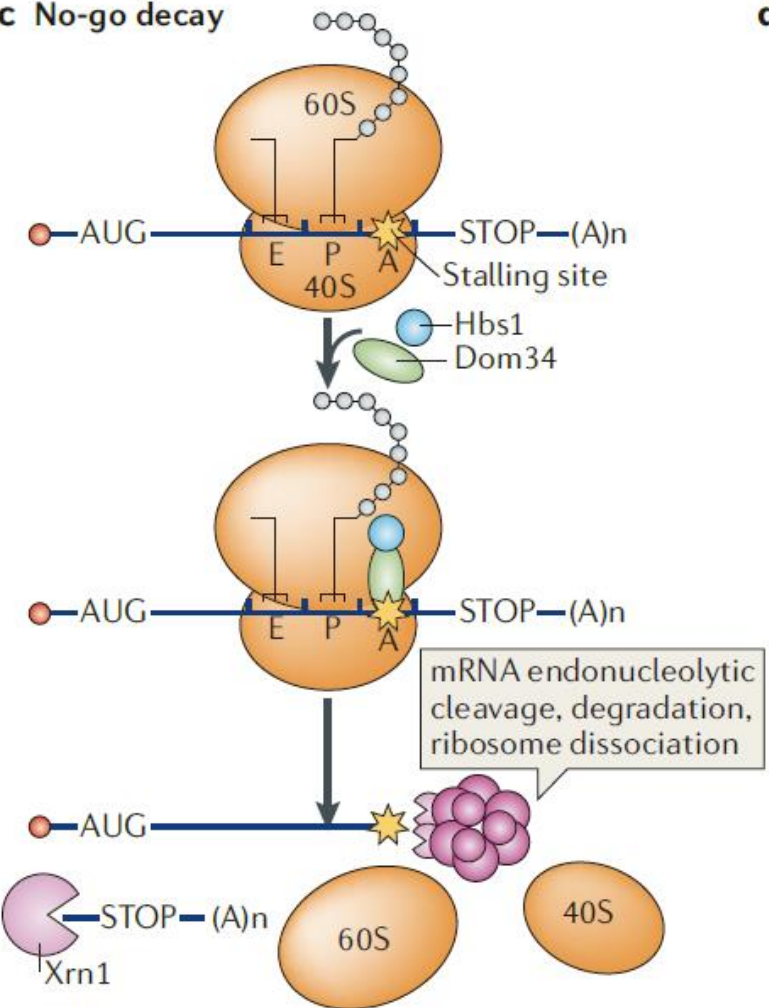


# Regulação da expressão gênica

## “Fim da tradução”

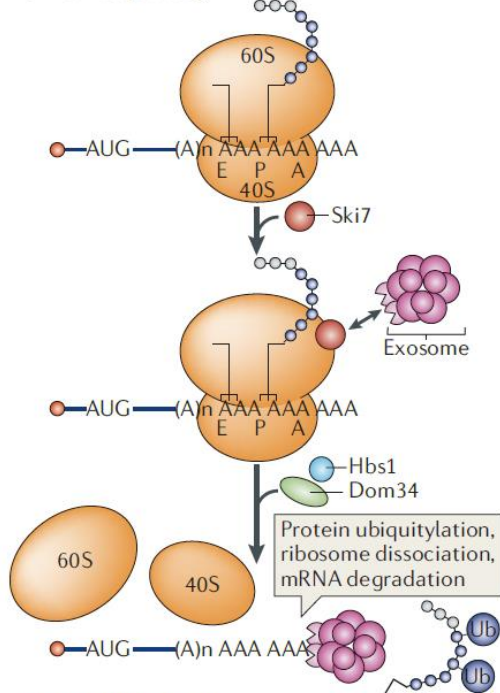
### Controle de Qualidade

**c No-go decay**

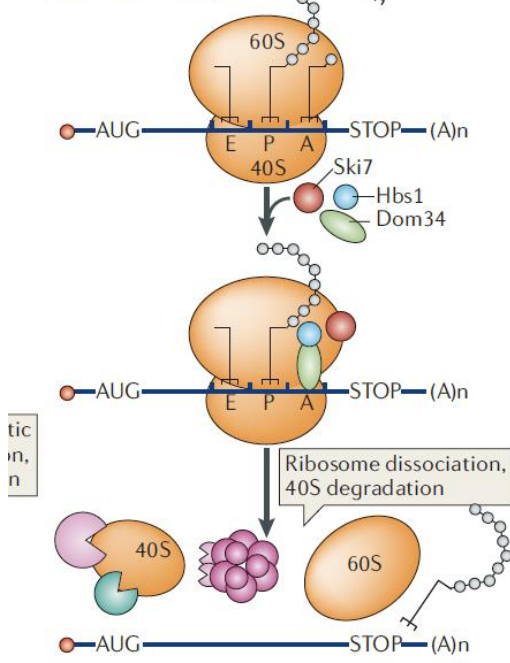


**d**

**b Non-stop decay**



**d 18S-rRNA decay**



# Regulação da expressão gênica

Abrimos um parêntese...



# Regulação da expressão gênica

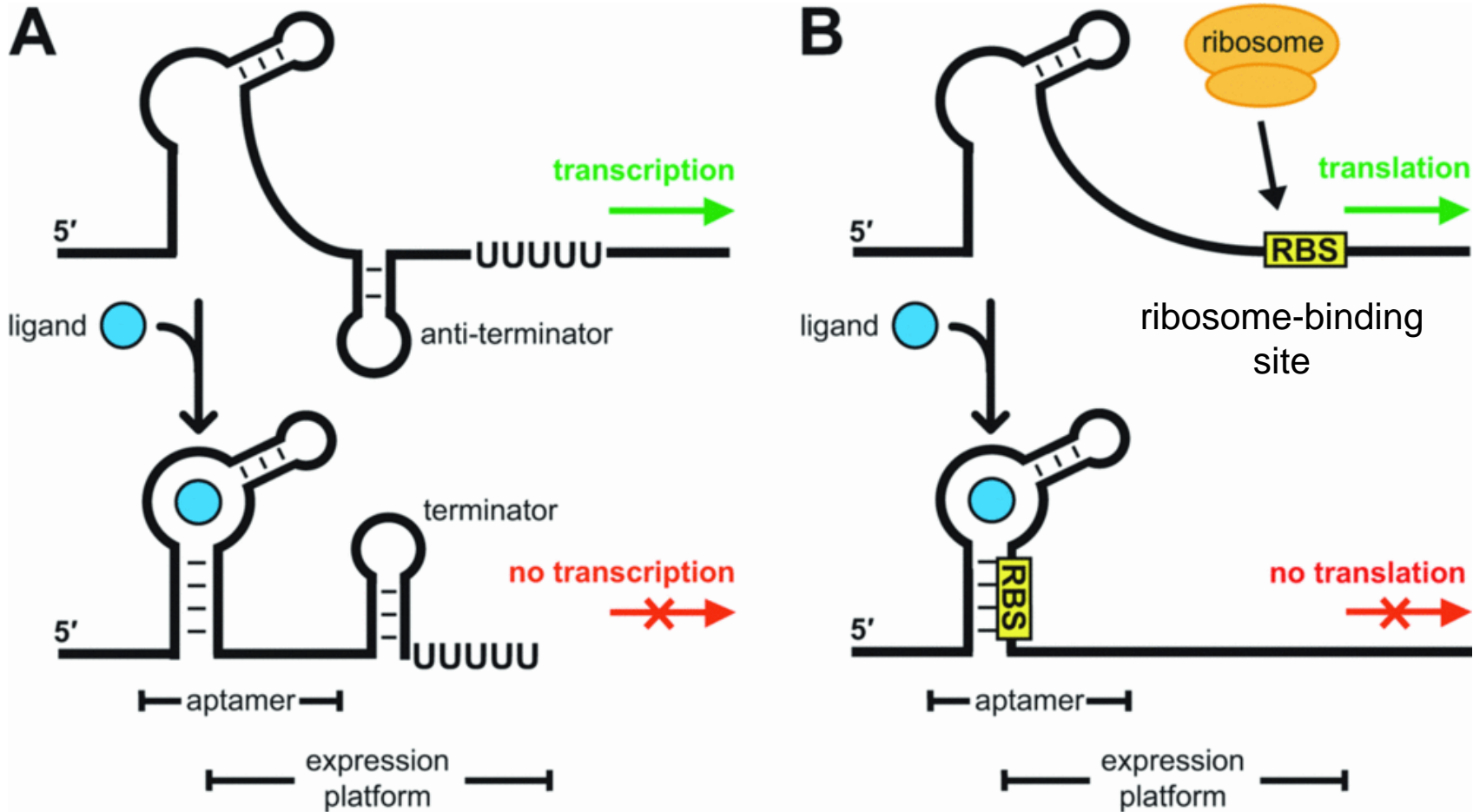
## “Riboswitches”

- 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”

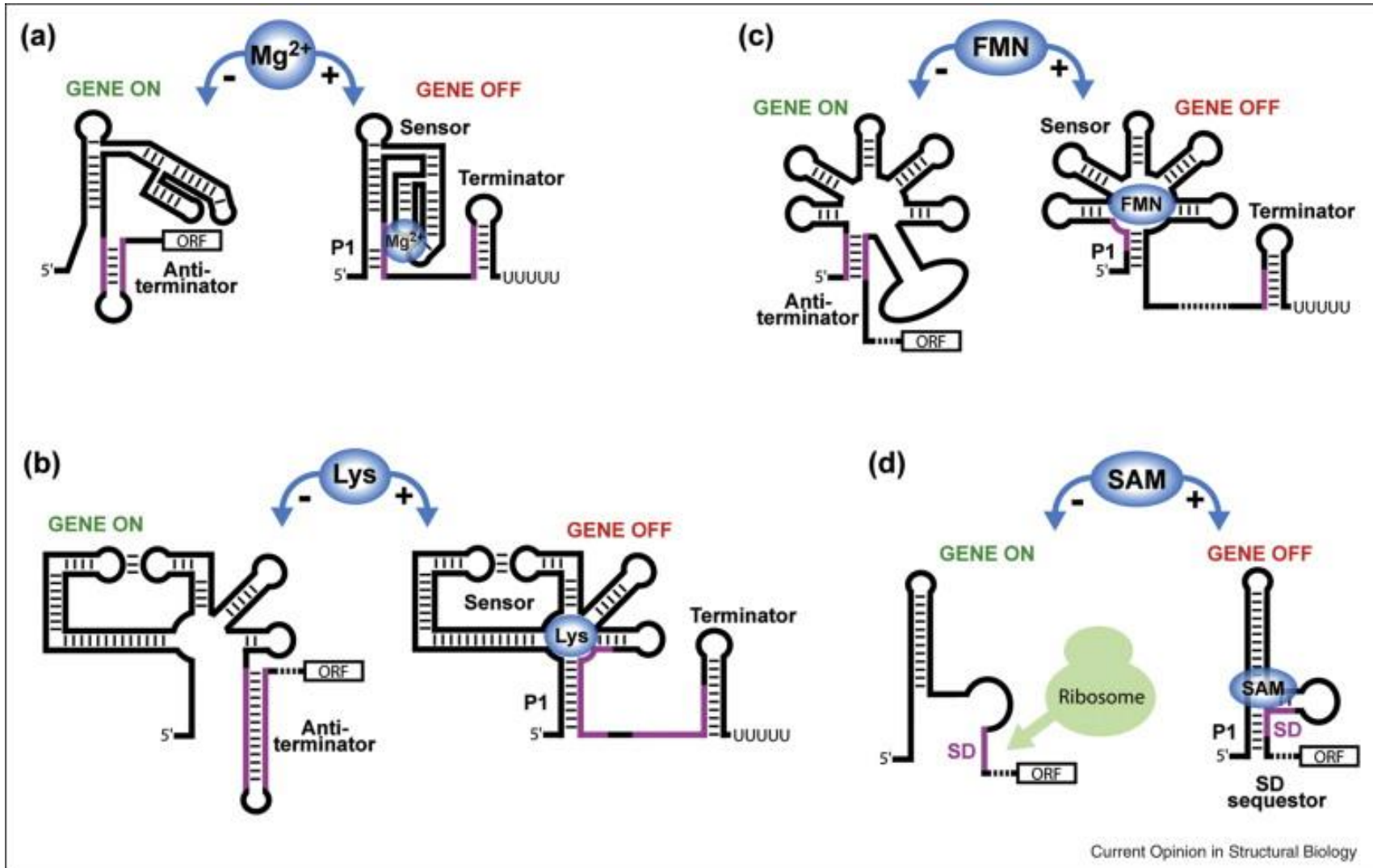


**Transcrição**

**Tradução**

# Regulação da expressão gênica

## “Riboswitches”



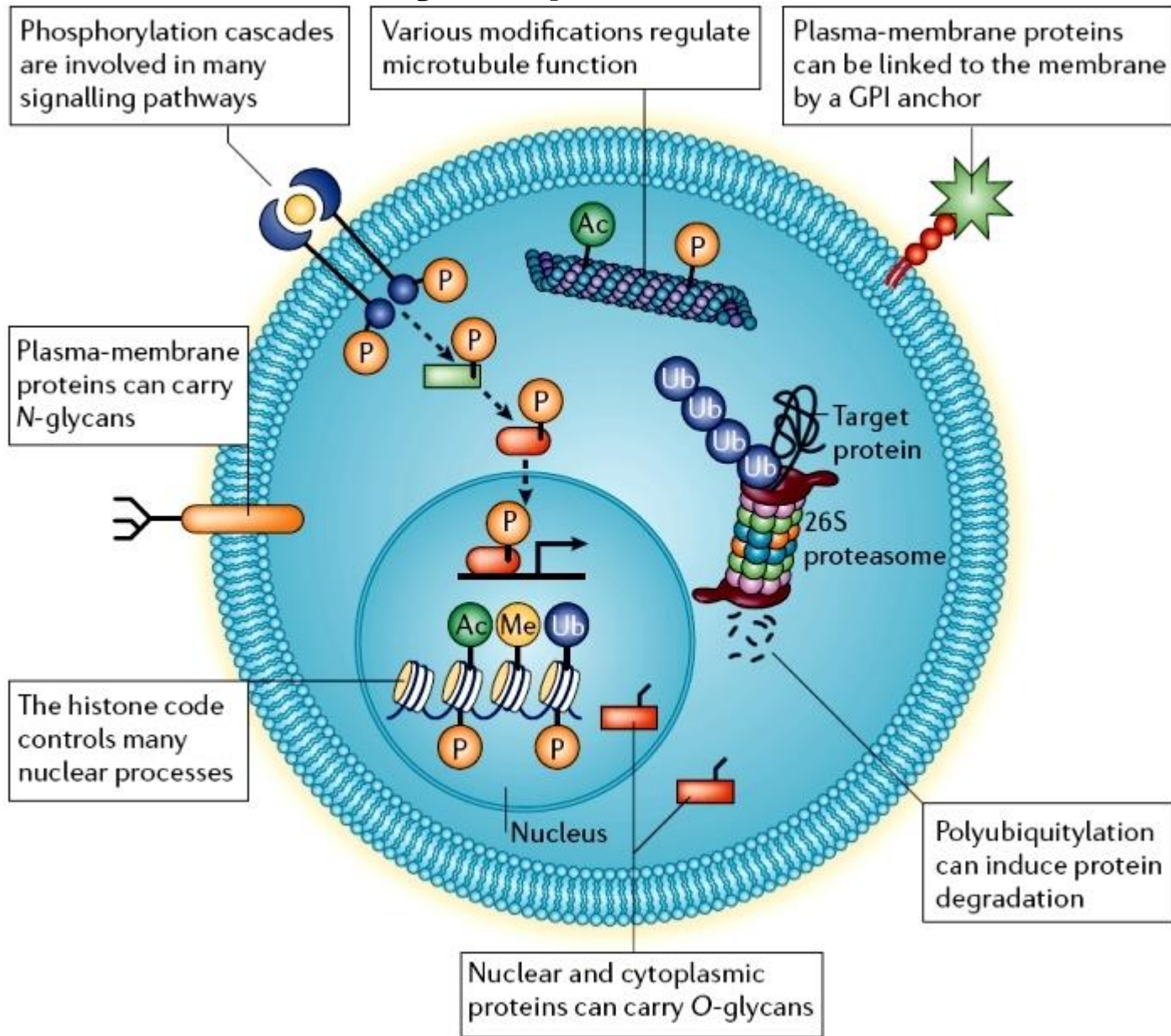
# Regulação da expressão gênica

Fechamos o parêntese...



# Regulação da expressão gênica

## “Modificações pós-traducionais”

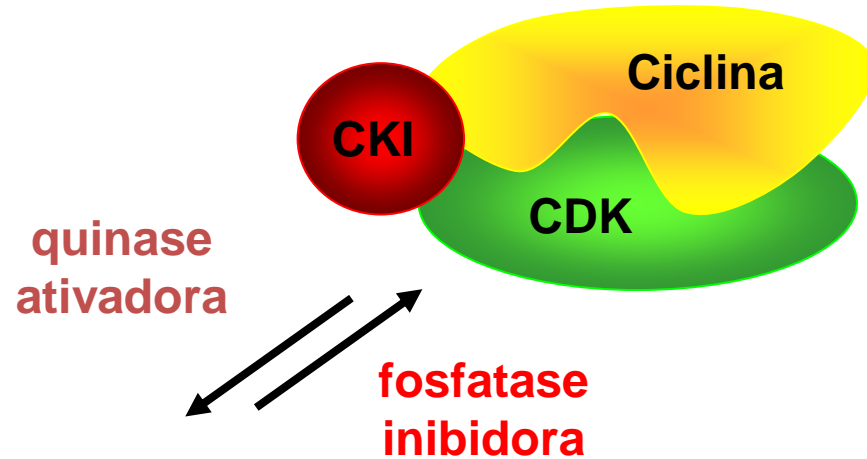




# Regulação da expressão gênica

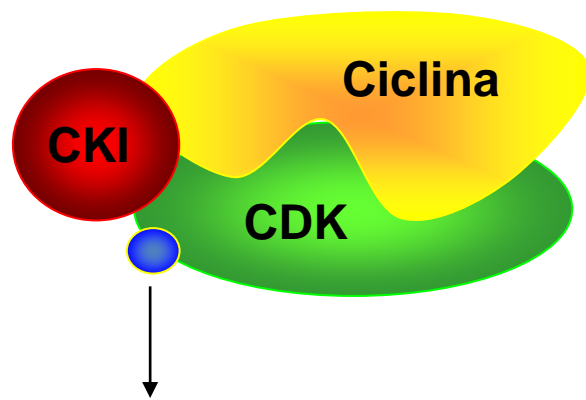
## “Modificações pós-traducionais”

Regulação da atividade dos complexos ciclina/CDK



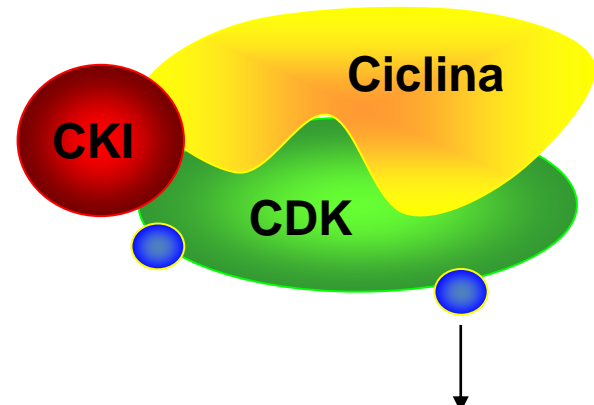
**Complexos inativos**

**Complexo ativo**



Fosfato ativador

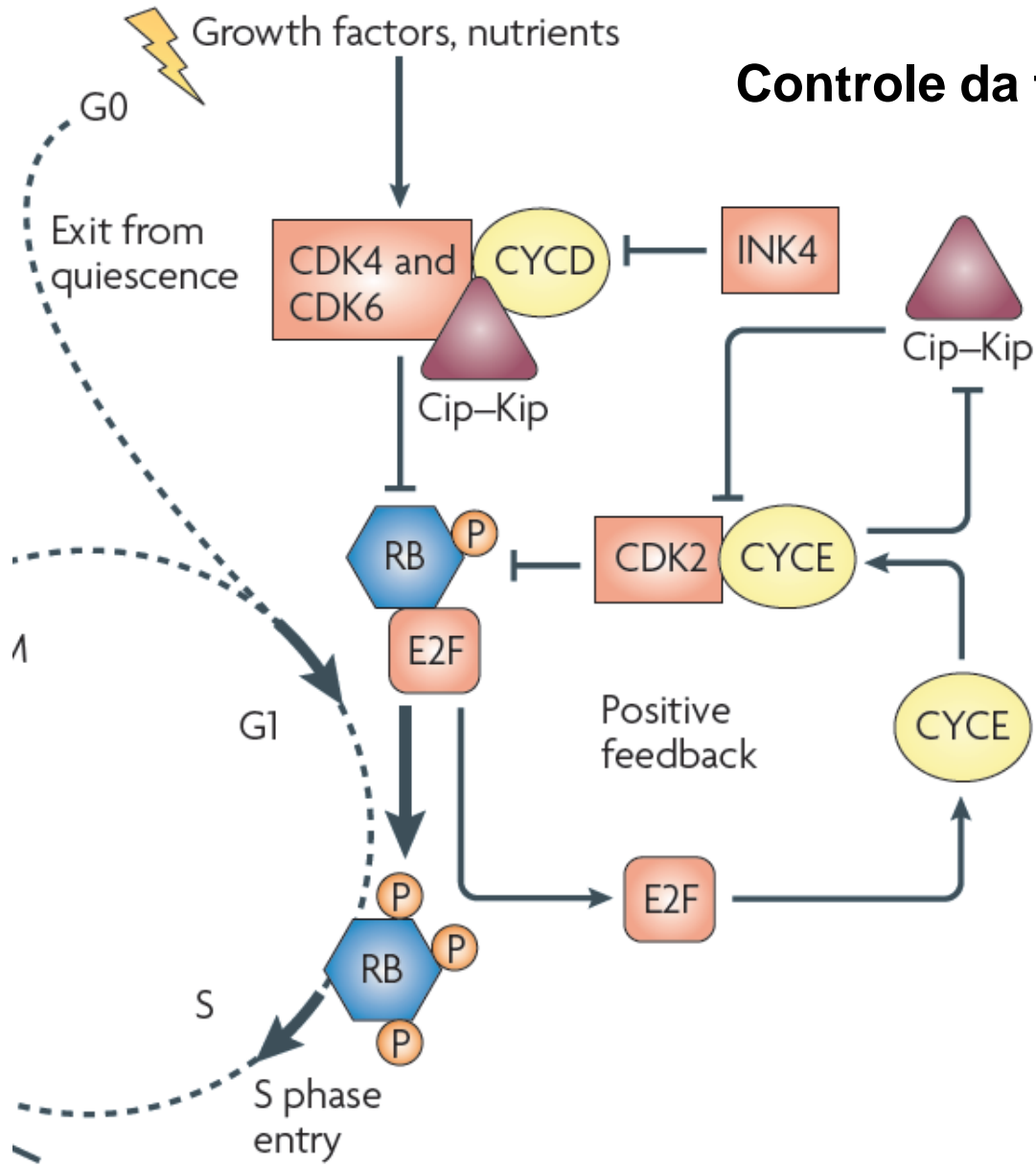
**quinase inibidora**  
**fosfatase ativadora**



Fosfato inibidor

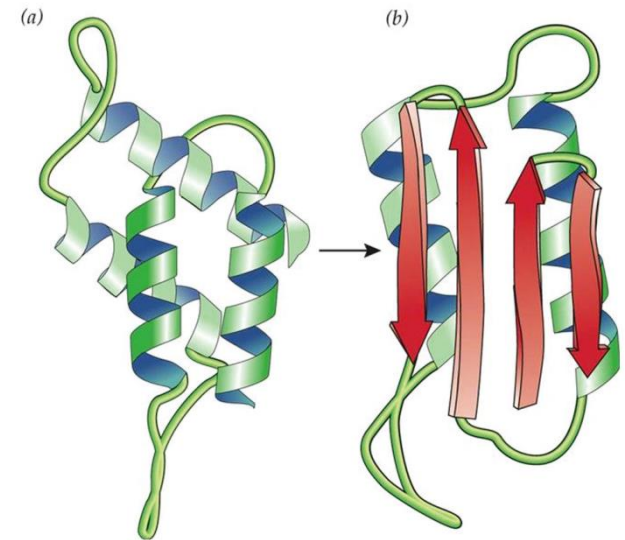
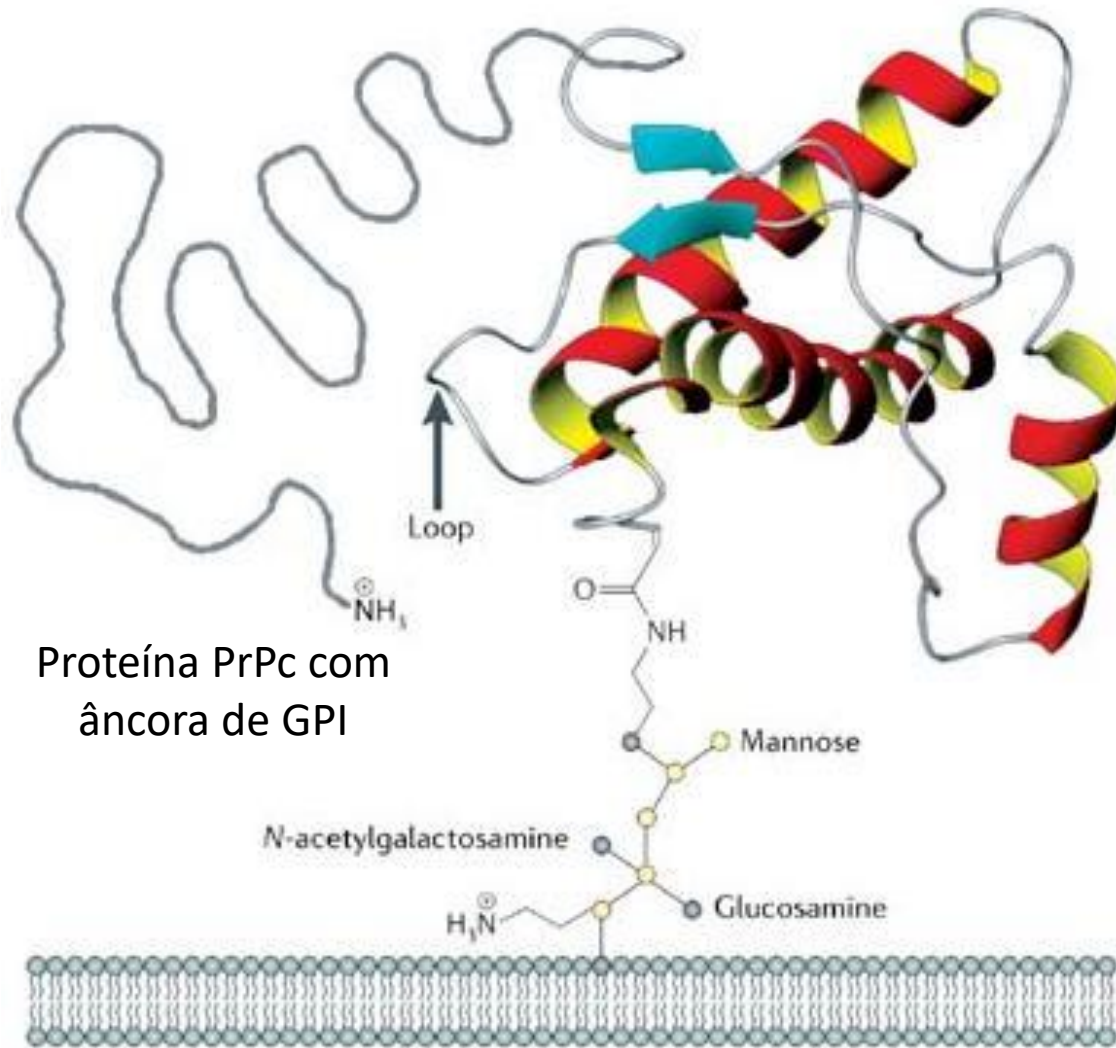
# Regulação da expressão gênica

## “Modificações pós-traducionais”



# Regulação da expressão gênica

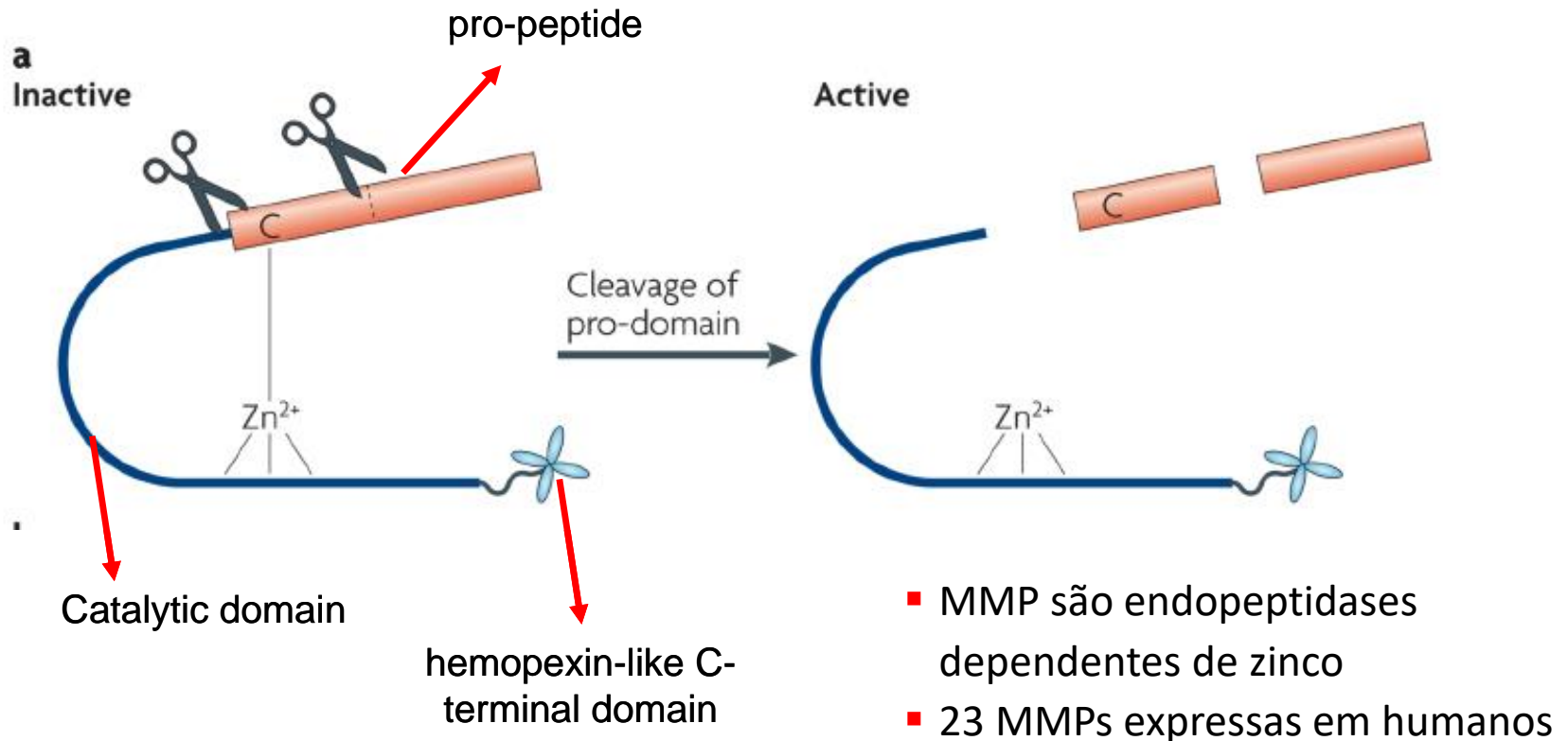
## “Modificações pós-traducionais”





# Regulação da expressão gênica

## “Modificações pós-traducionais”

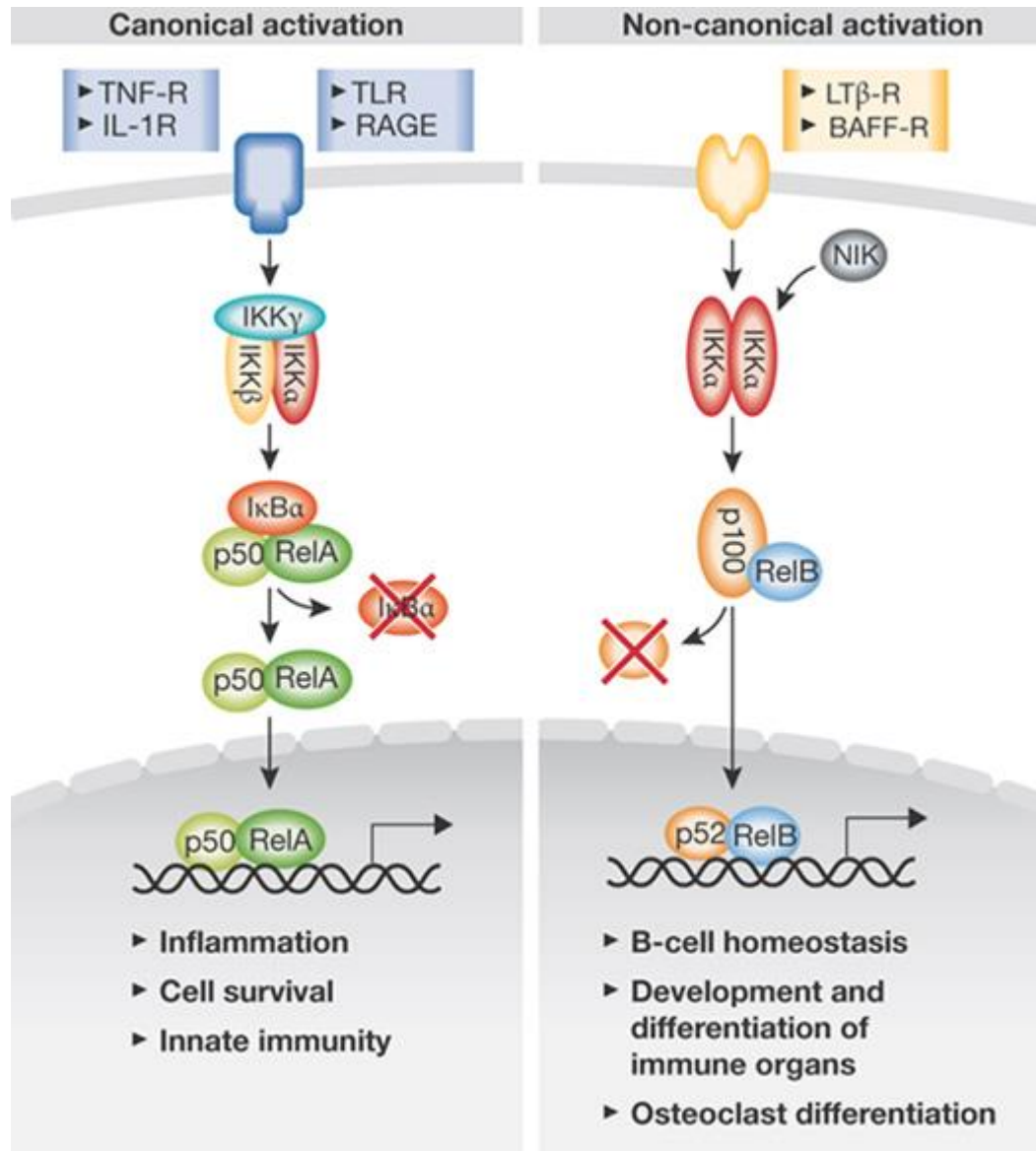


### Regulação da atividade das MMPs:

- 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)*

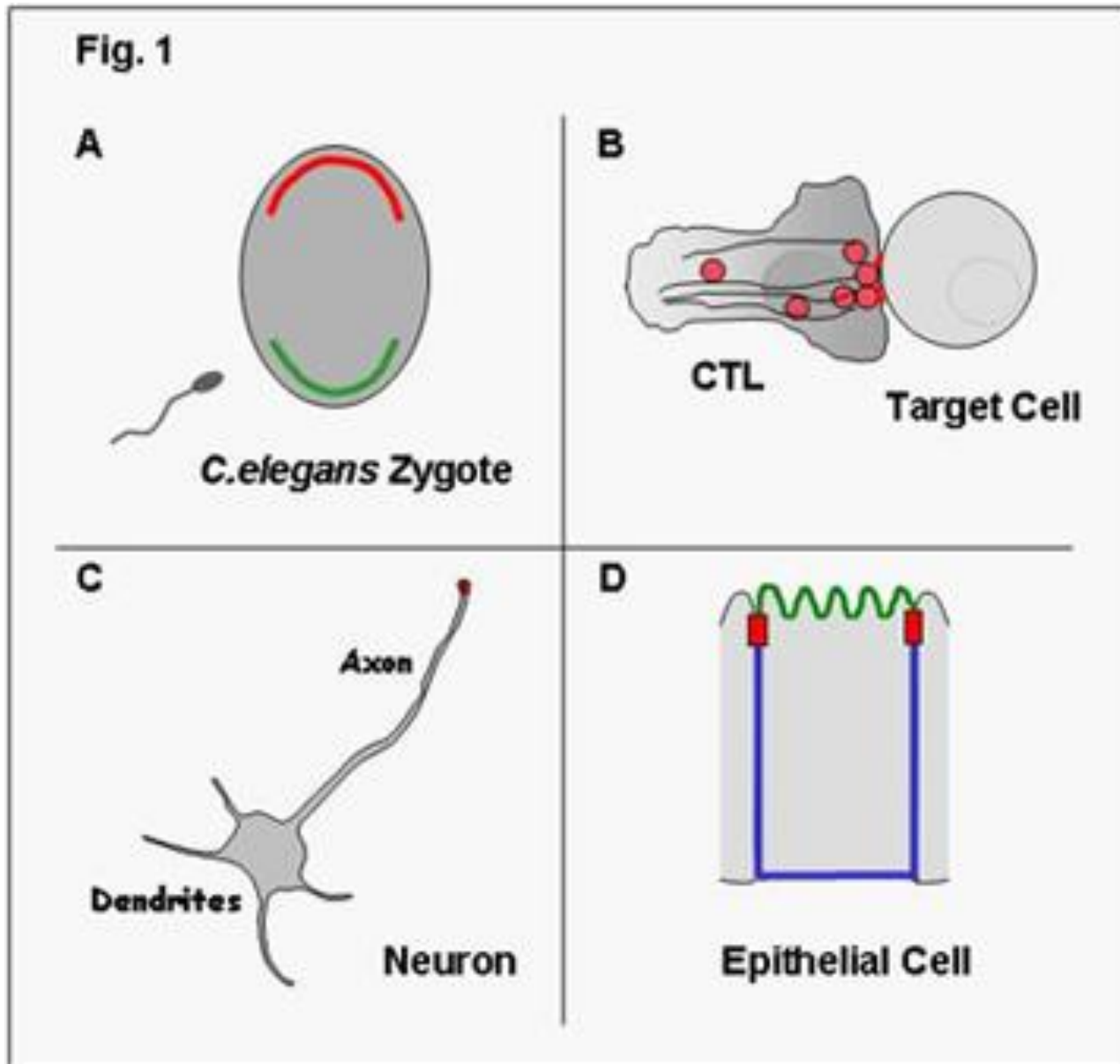
# Regulação da expressão gênica

## “Compartmentalização”



# Regulação da expressão gênica

## “Compartimentalização”

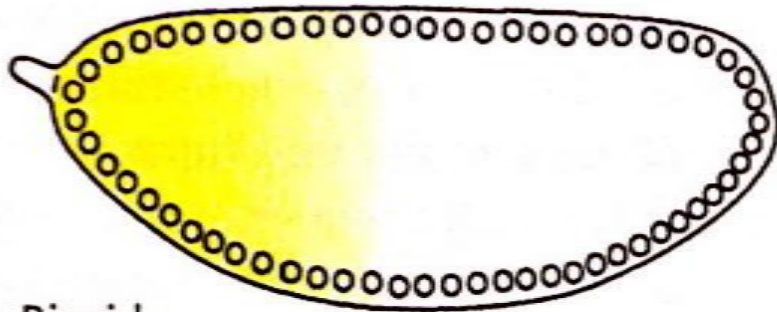


# Expressão gênica e geração de padrões estruturais

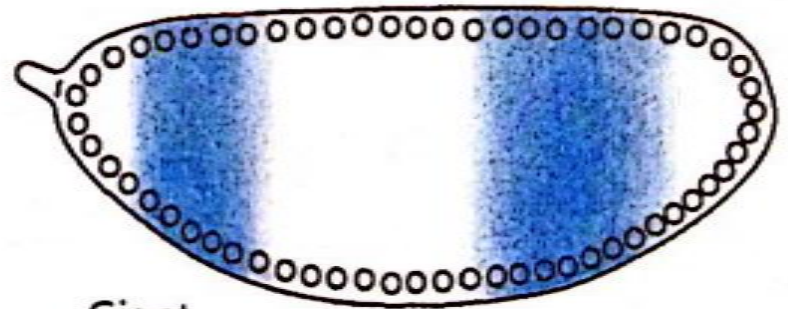
O “conteúdo” dos embriões de *Drosophila* não é homogêneo!

anterior

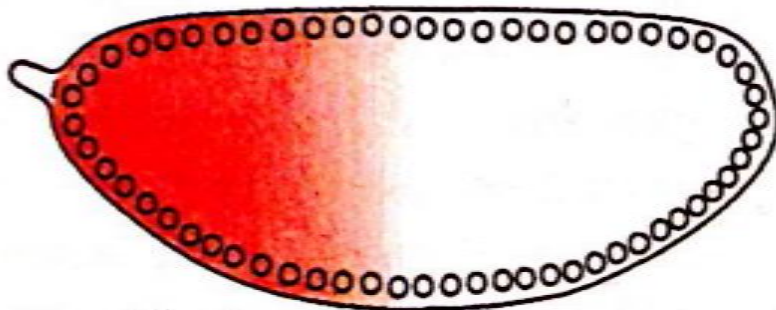
posterior



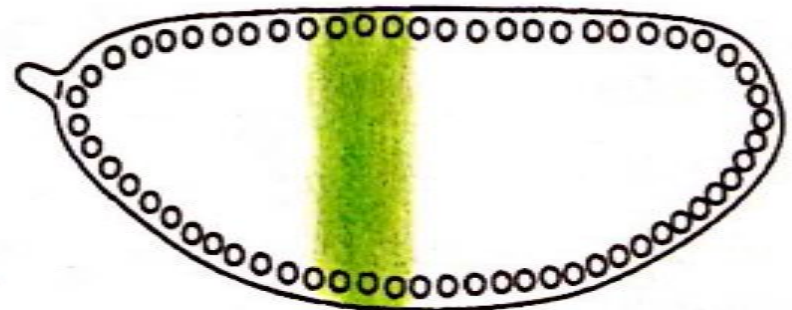
Bicoid



Giant



Hunchback

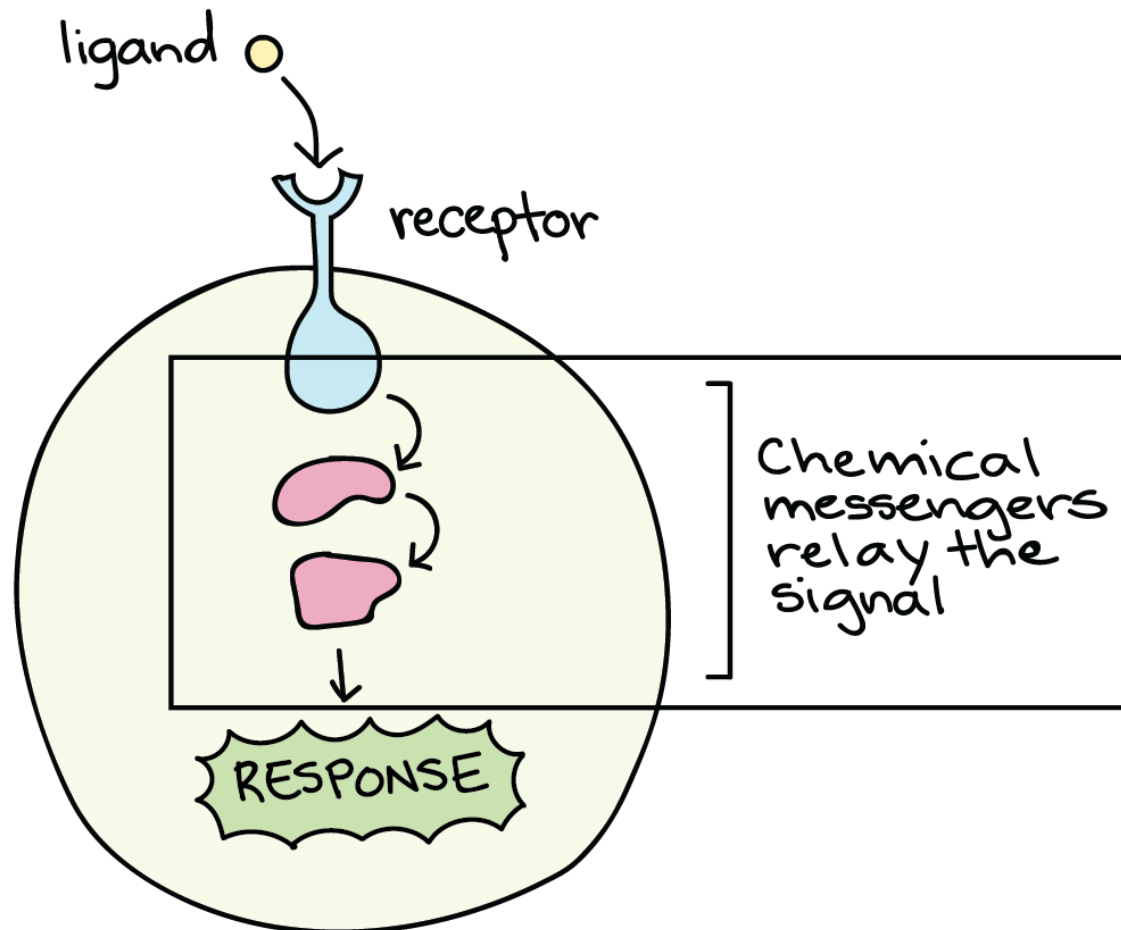


Krüppel

# **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.

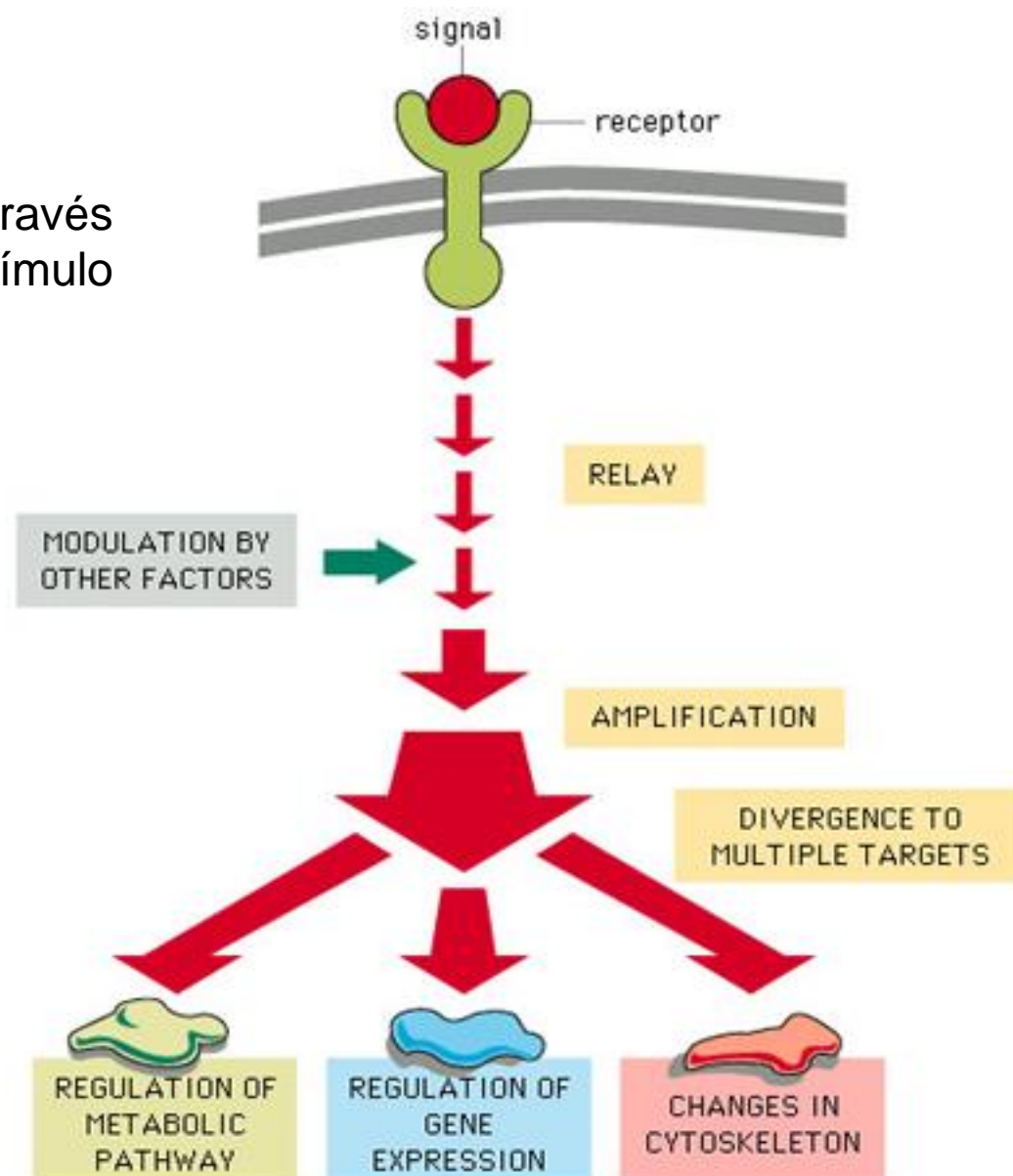


# Vias de transdução de sinais

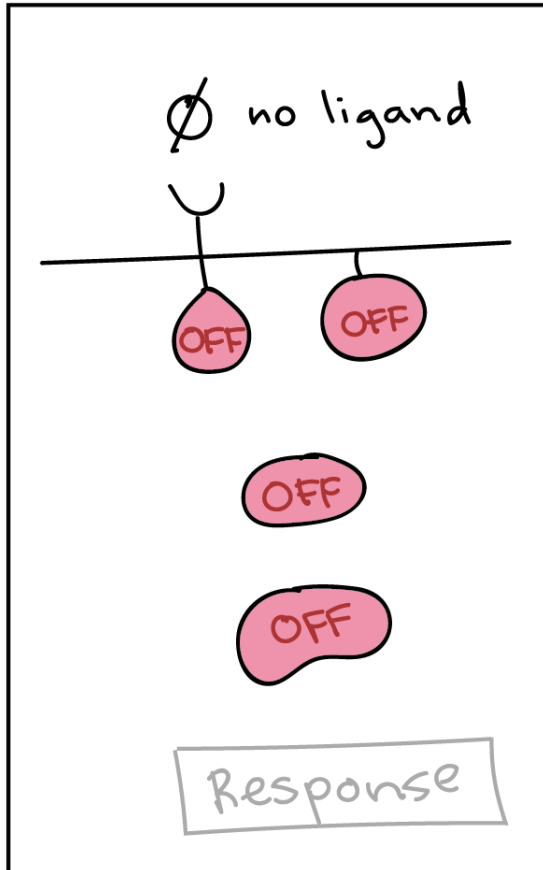
- Sinalização celular é o processo através do qual a célula converte um estímulo extracelular em uma resposta.

Associado a:

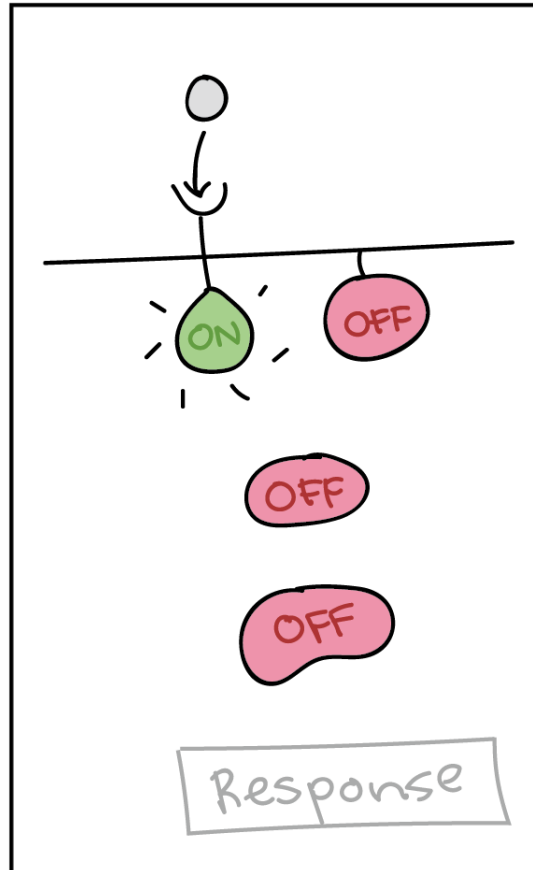
- Comunicação célula-célula
- Resposta ao meio ambiente
- Homeostase celular



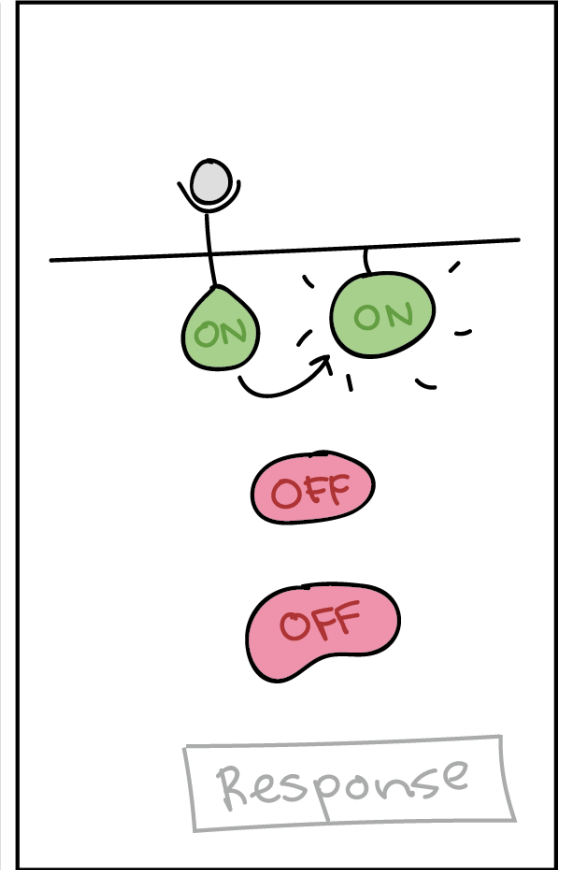
# Vias de transdução de sinais



Pathway is off.



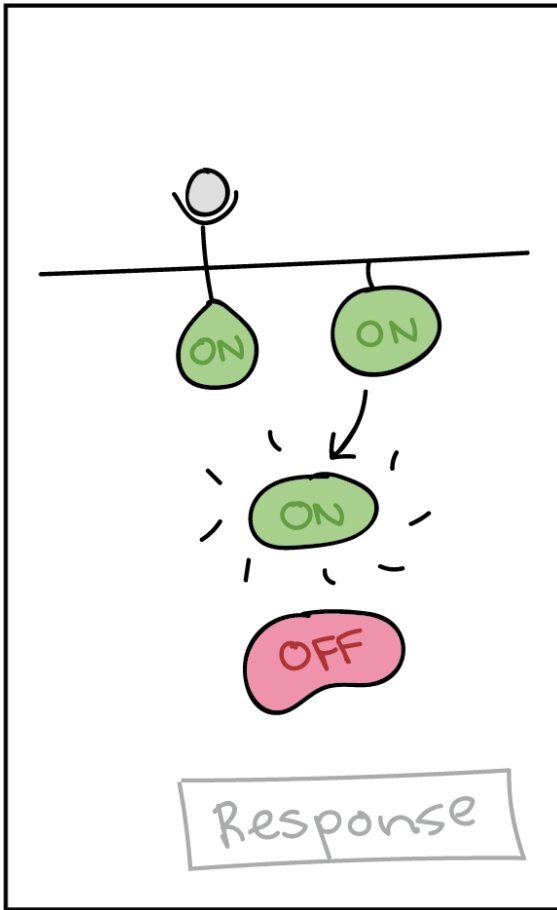
Ligand activates receptor.



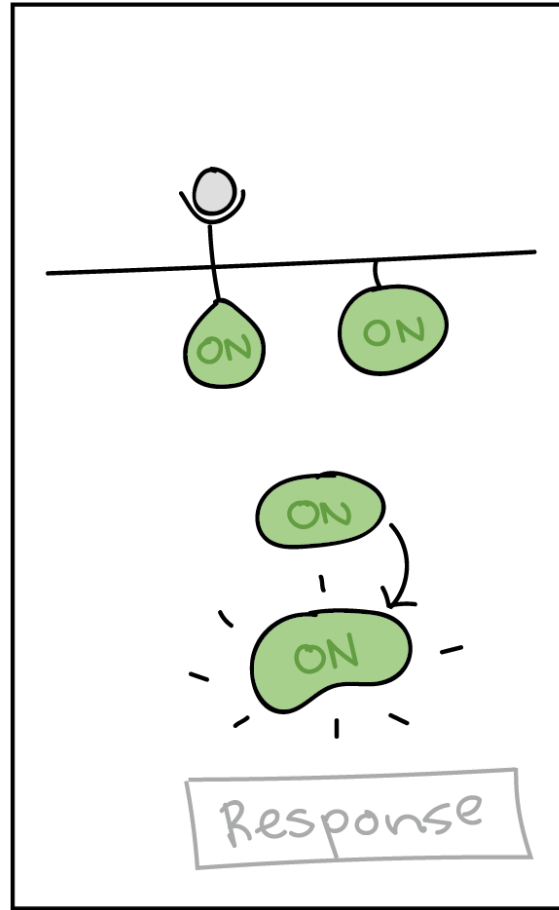
Receptor activates protein at membrane.



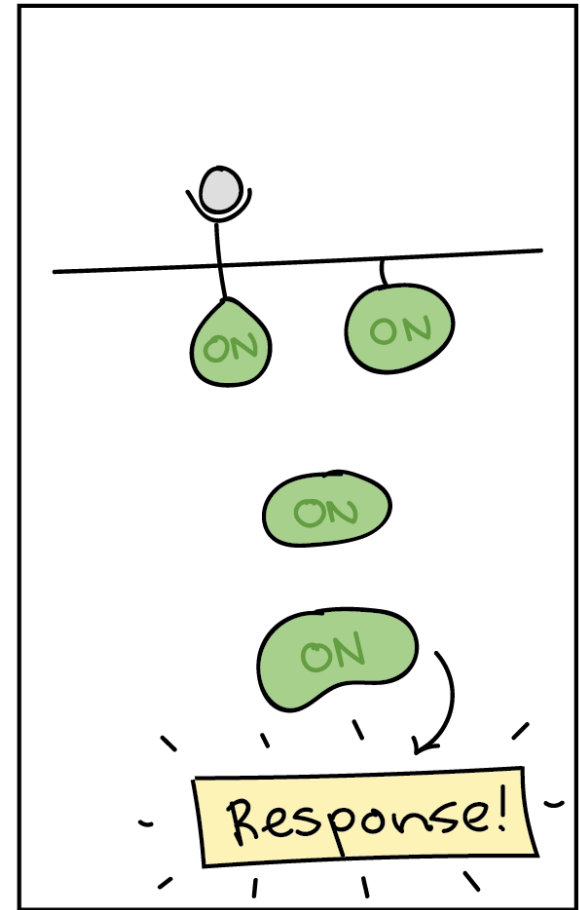
# Vias de transdução de sinais



Protein at membrane activates protein in cytosol.



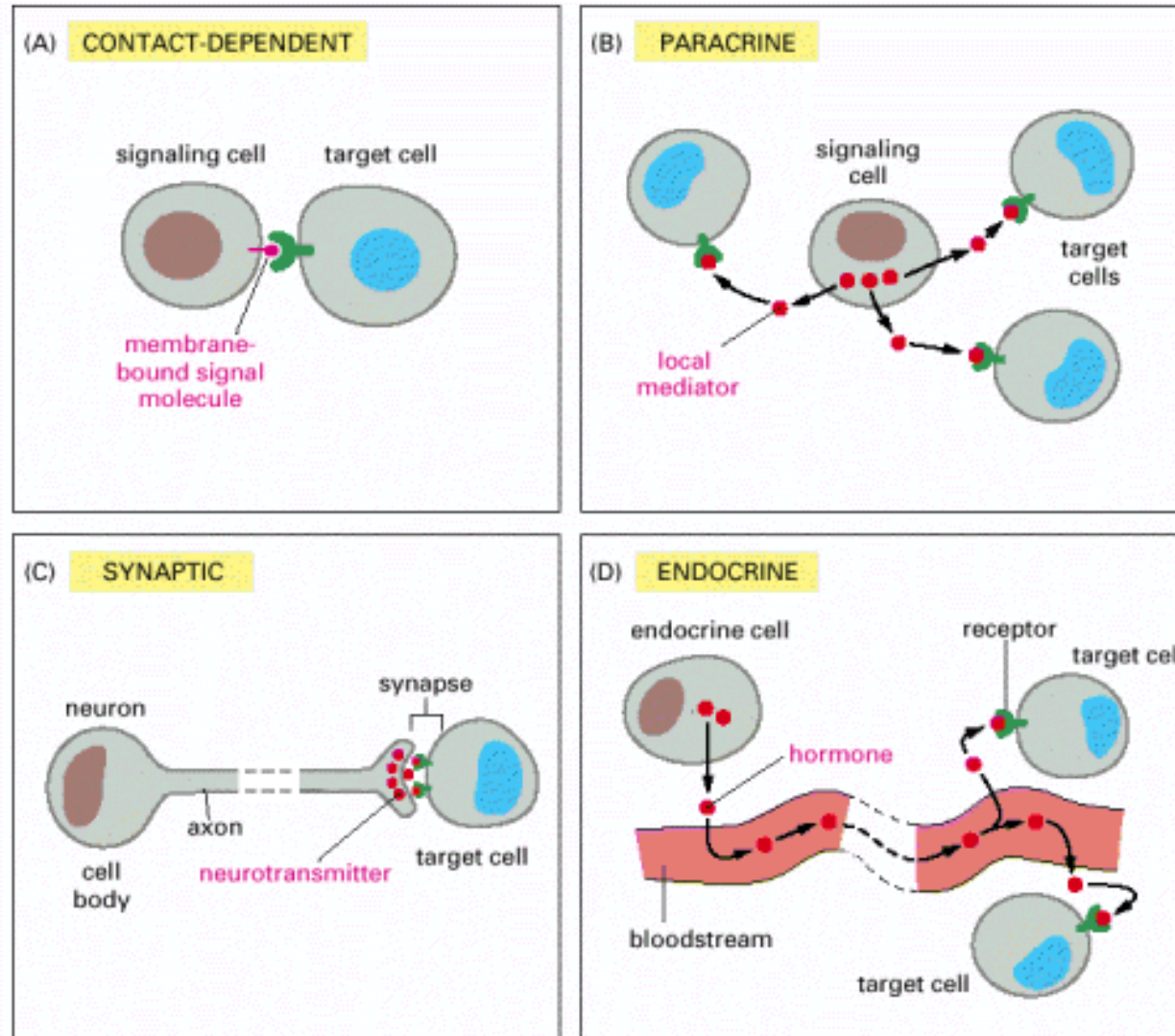
Protein in cytosol activates final target of pathway.



Final target protein causes response.

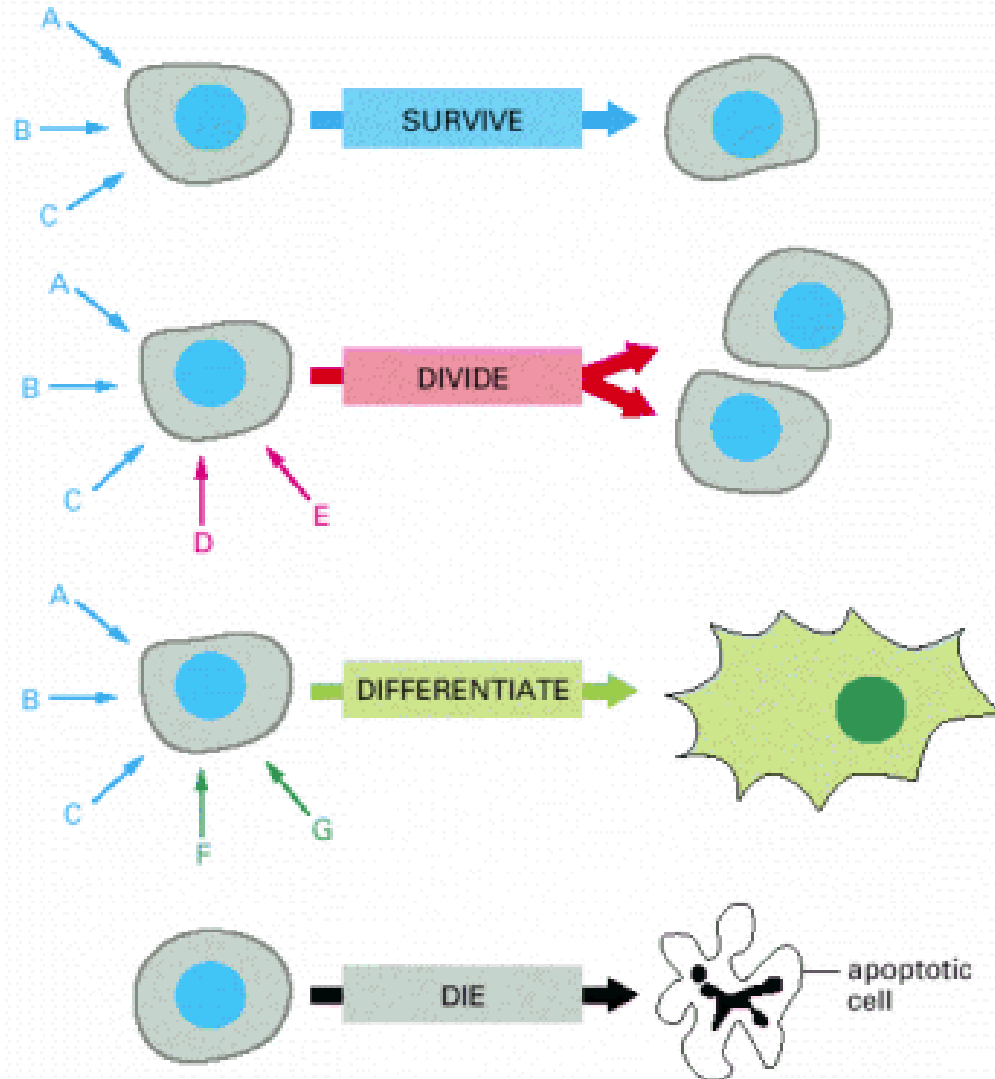
# Vias de transdução de sinais

## Formas de sinalização celular



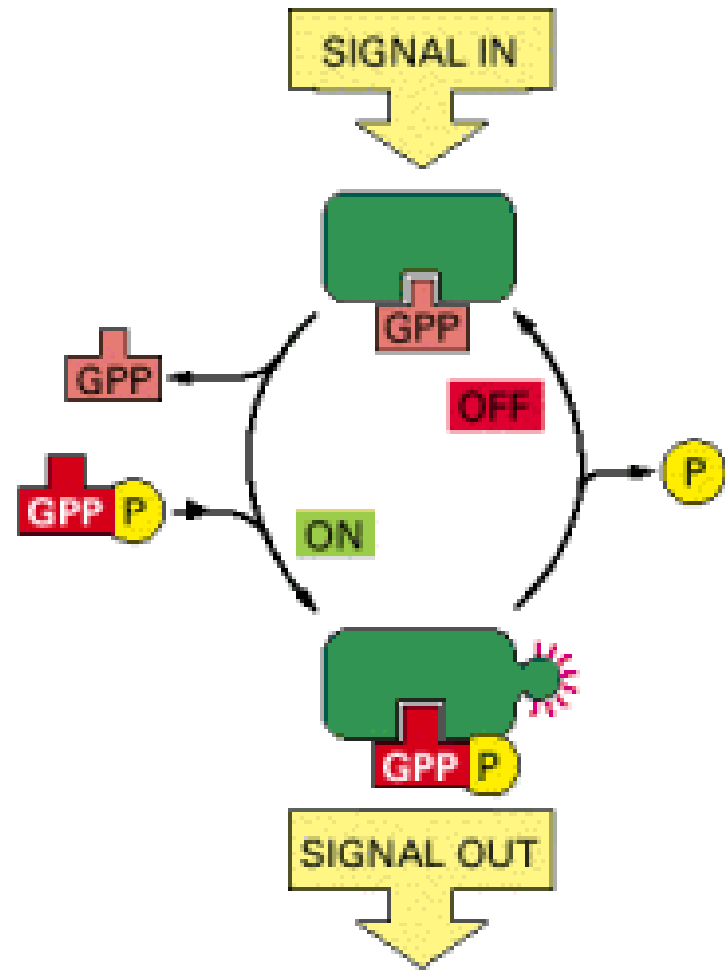
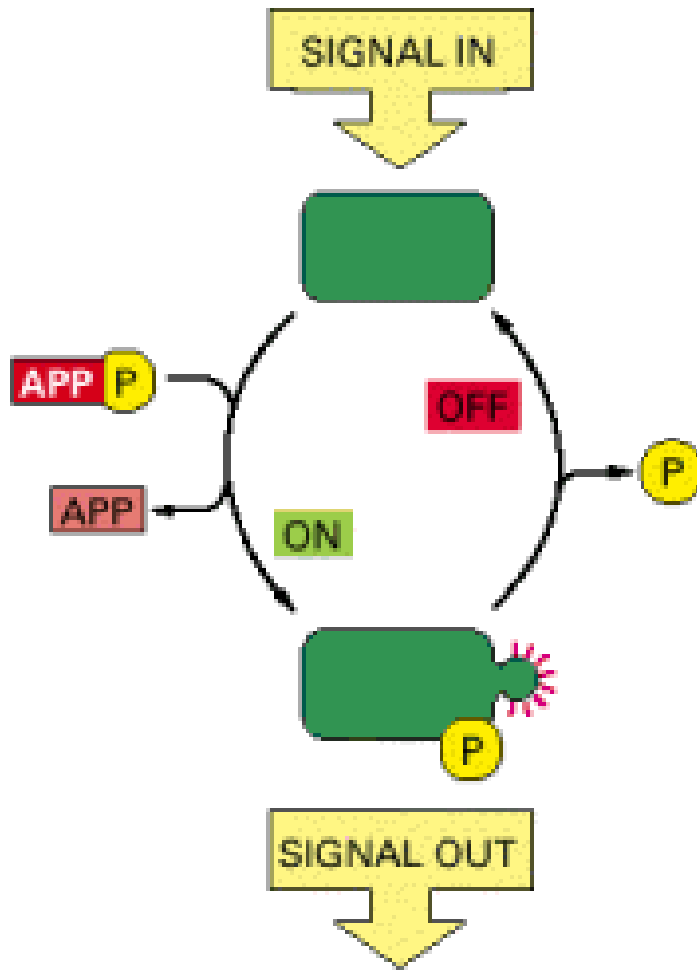
# Vias de transdução de sinais

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

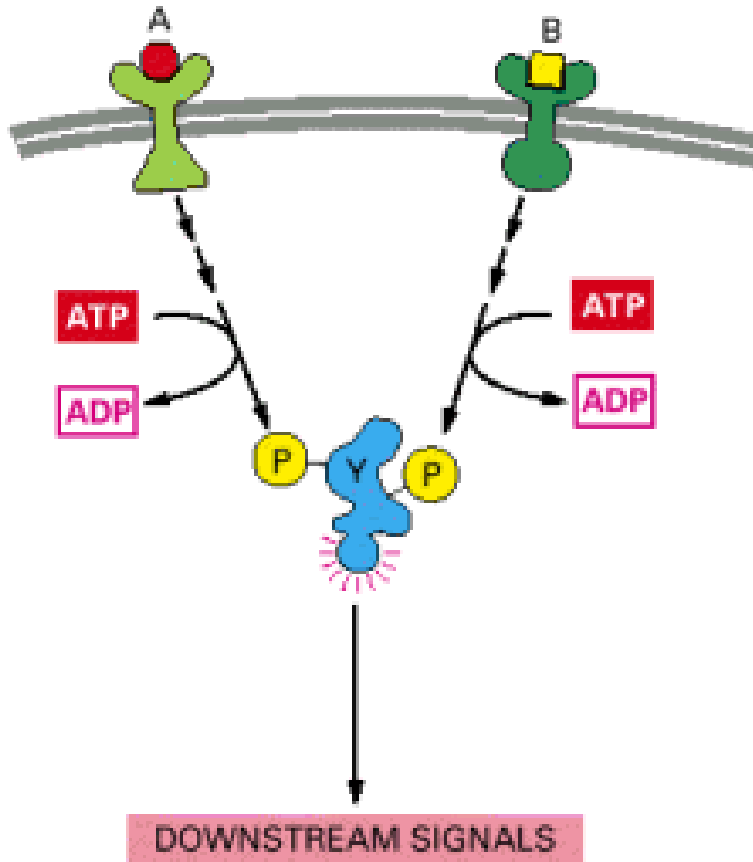
Amplificação  
do sinal

(a) Signaling pathway	(b) Number of molecules activated
<b>RECEPTION</b> Binding of epinephrine to G protein-linked receptor 	1 molecule
<b>TRANSDUCTION</b> 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
<b>RESPONSE</b>  Glycogen Glucose-1-phosphate	$10^8$ molecules

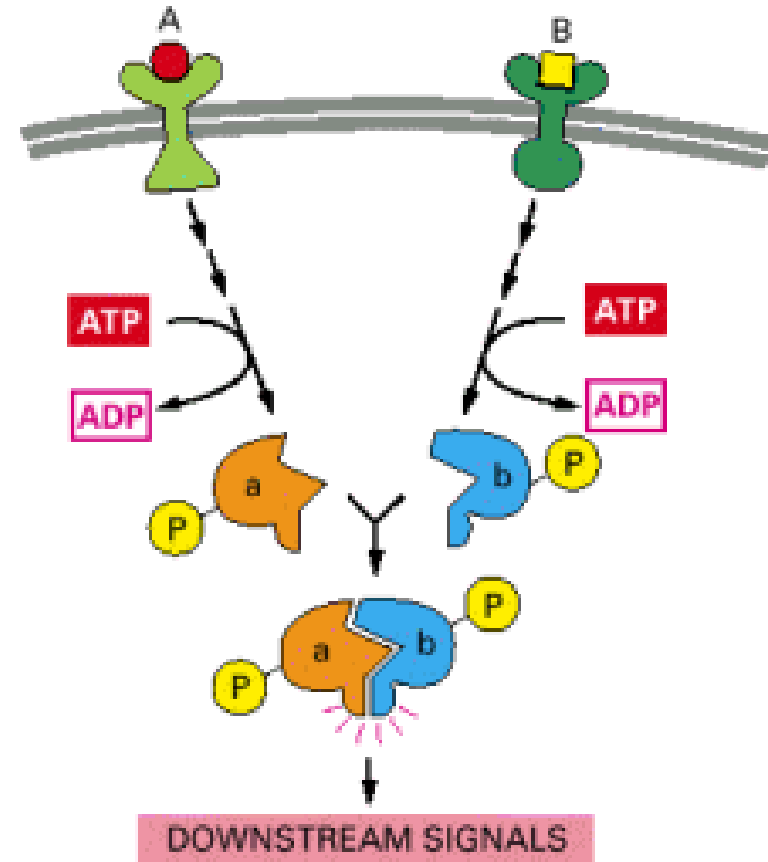
# Vias de transdução de sinais

As respostas são integradas

(A)

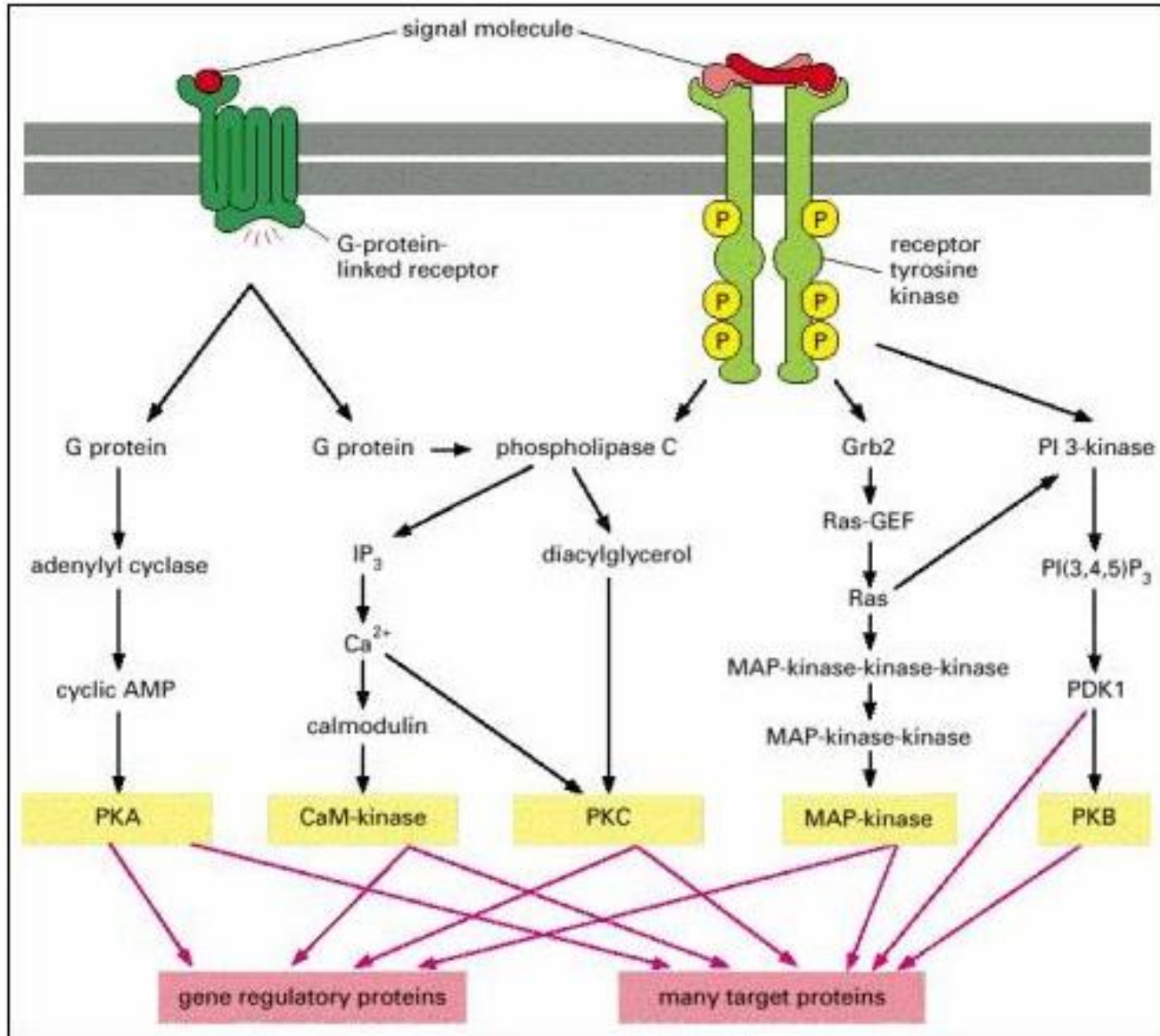


(B)



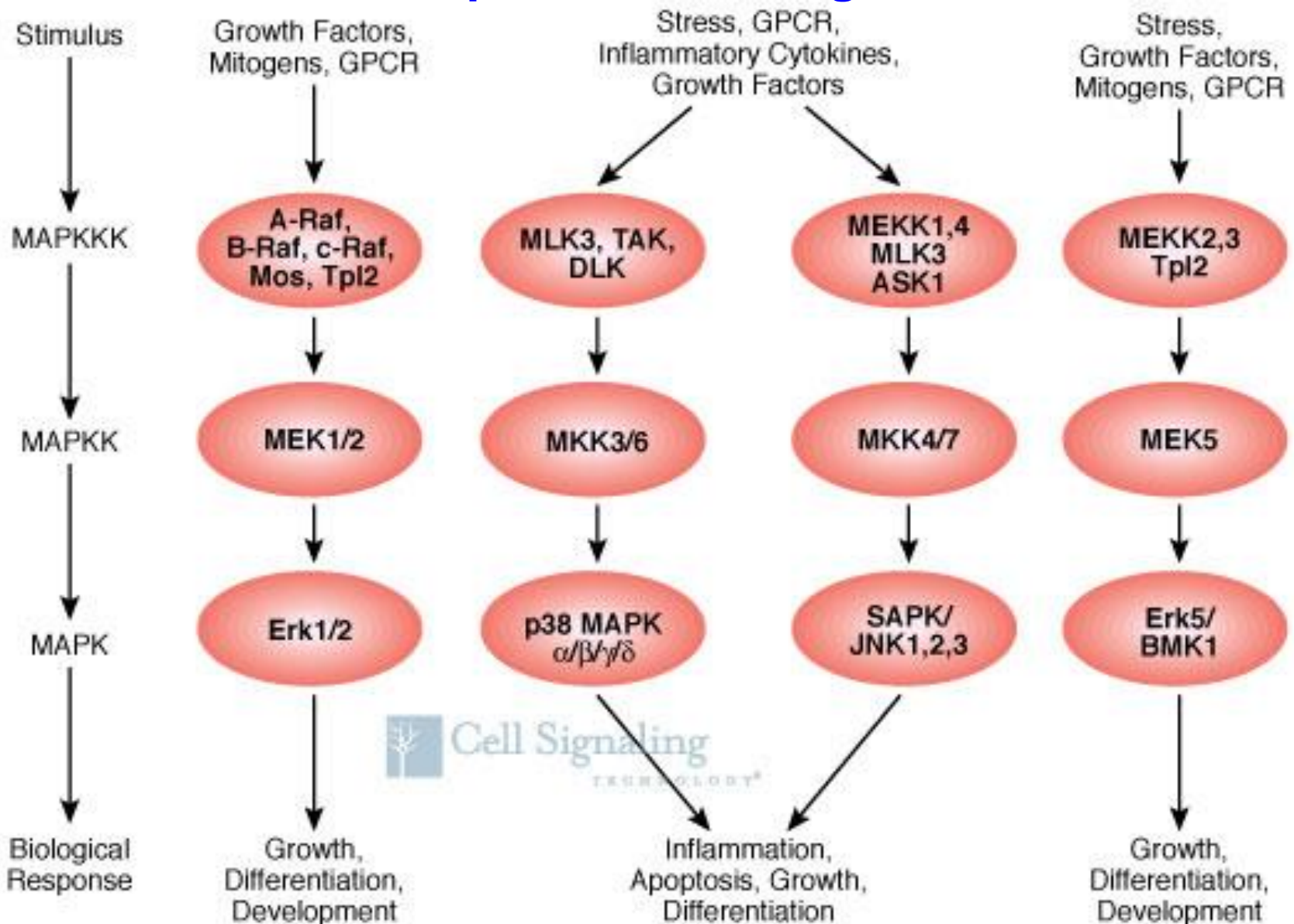
# Vias de transdução de sinais

As respostas são integradas



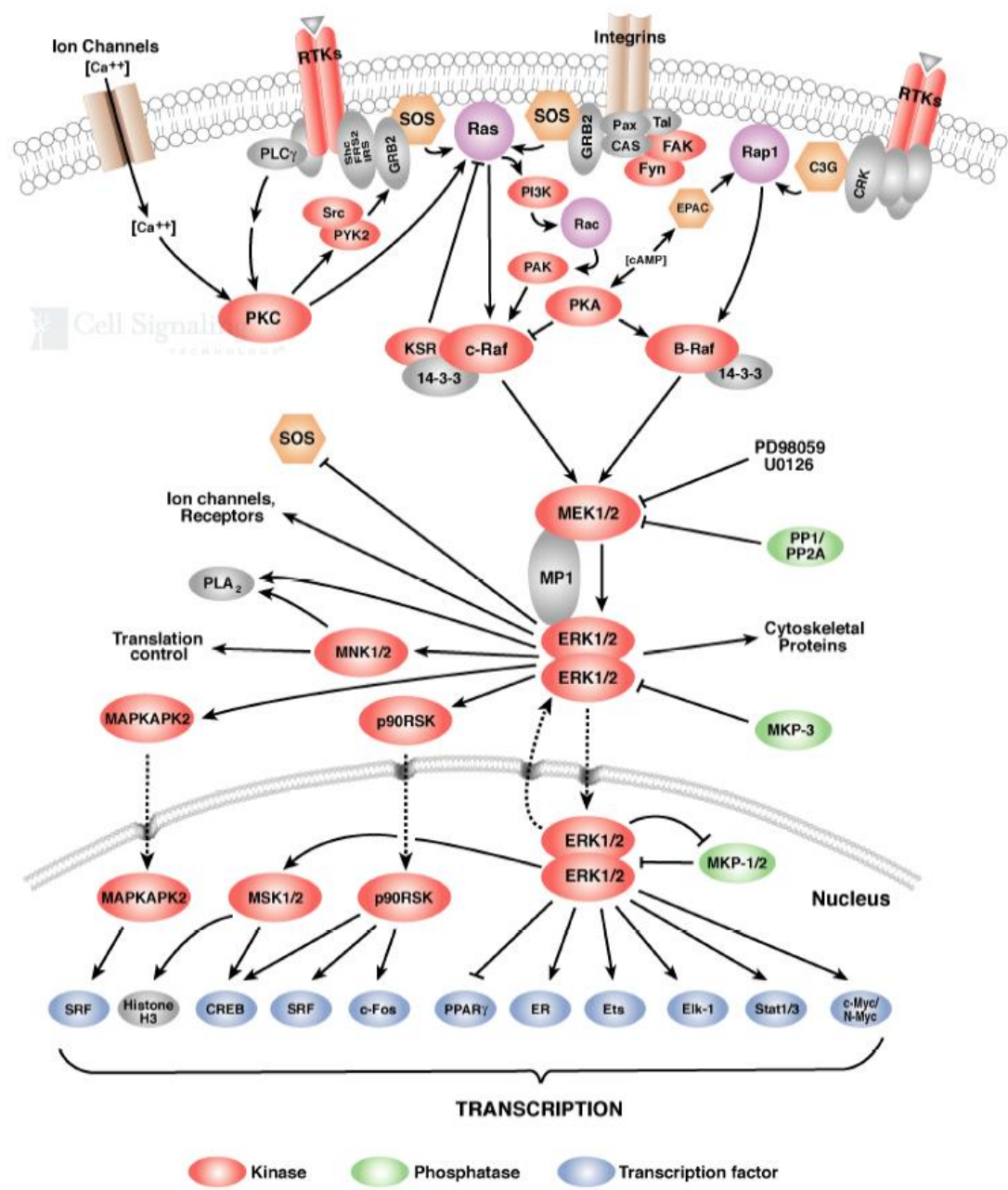
# Vias de transdução de sinais

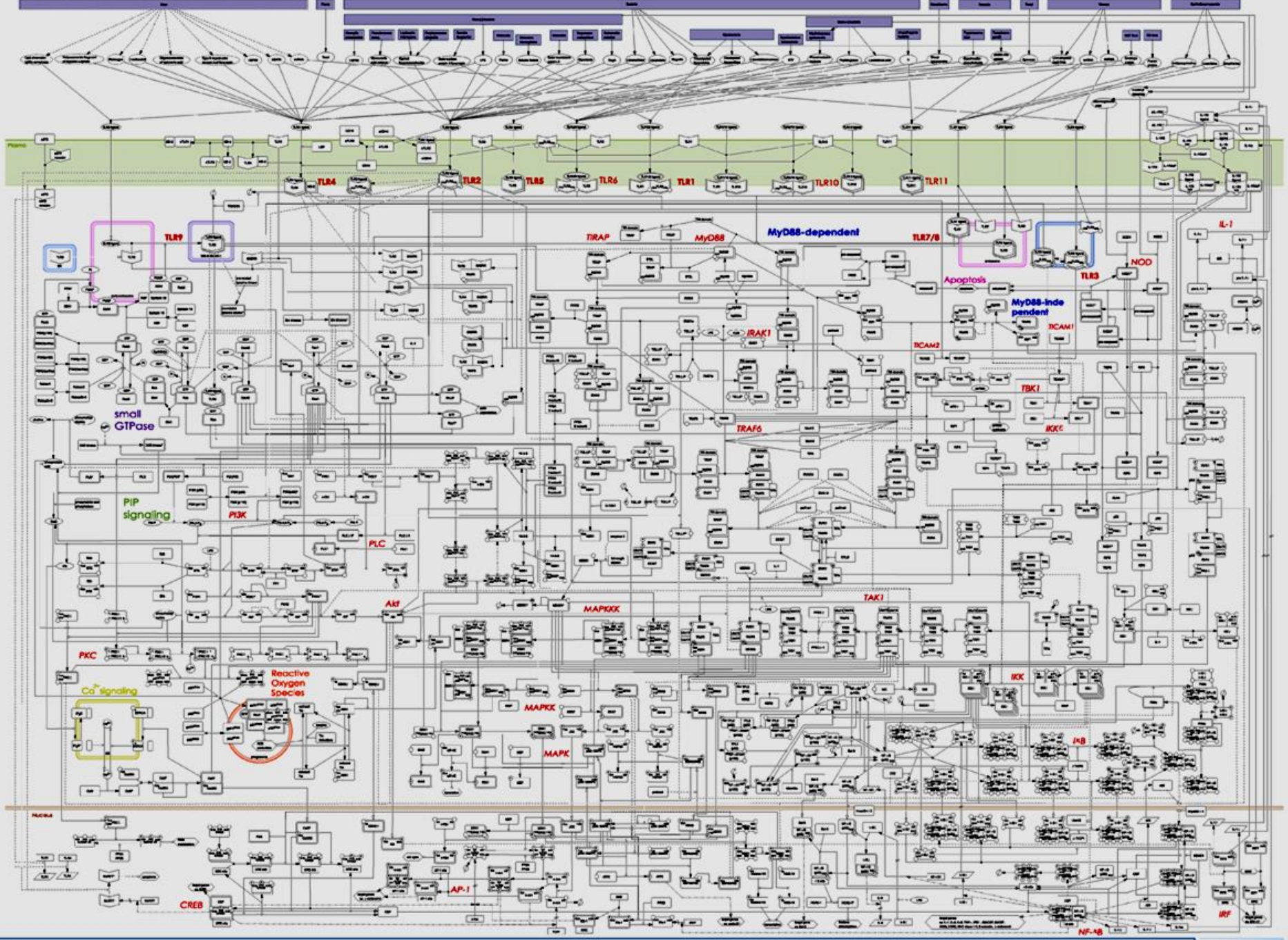
## As respostas são integradas





# Vias de transdução de sinais Respostas integradas





**LEGENDS**

□ Protein  
 ○ Small molecule  
 — Interaction  
 — Inhibition  
 — Activation  
 — Phosphorylation  
 — Ubiquitination  
 — Transcription

**Obrigado!!!**