



***IMPRINTING* (ou ESTAMPA) GENÔMICO(A) E  
MECANISMOS EPIGENÉTICOS DE REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA**

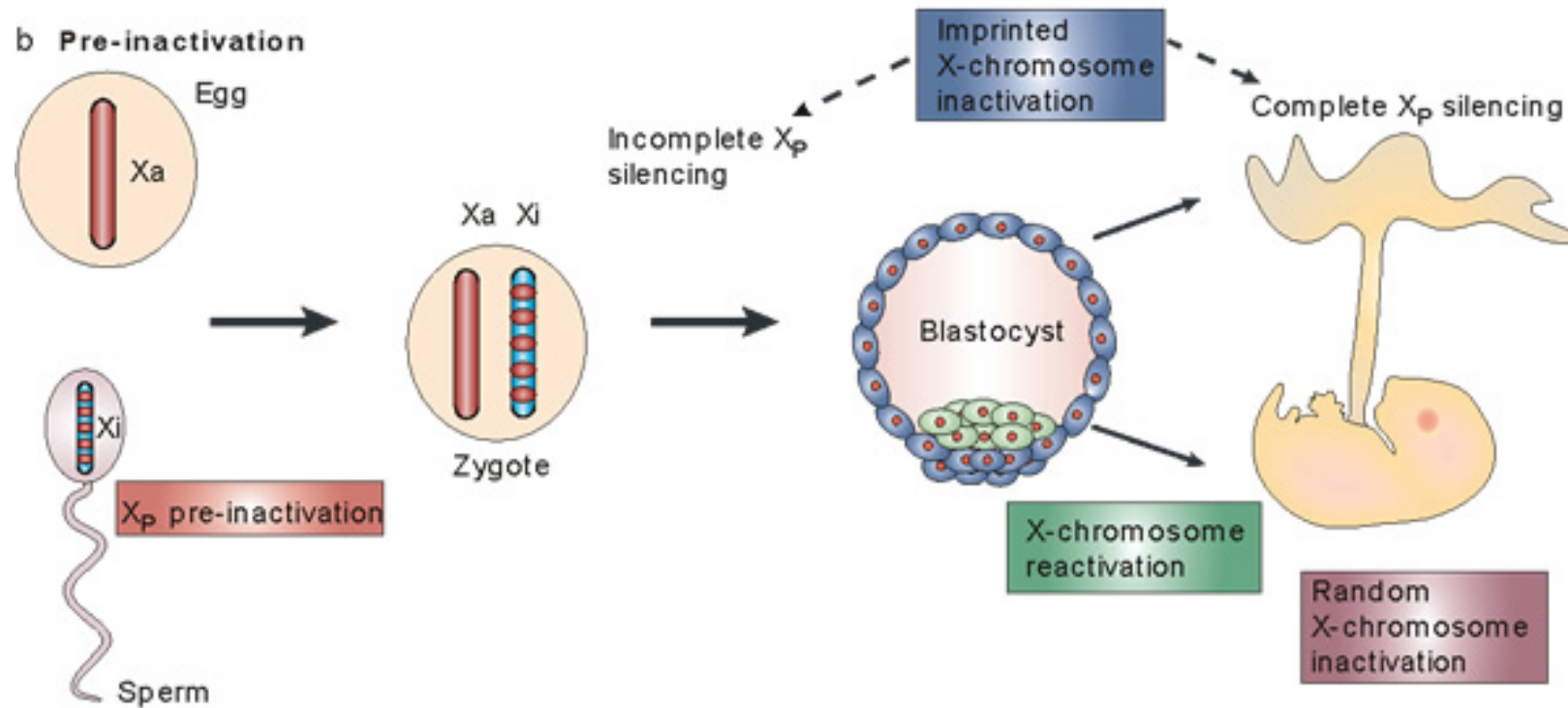


## Da aula de inativação do cromossomo X



Mamíferos placentários: inativação **aleatória** do cromossomo X

Marsupiais e tecidos murinos extra-embrionários: inativação **“imprintada”** do X

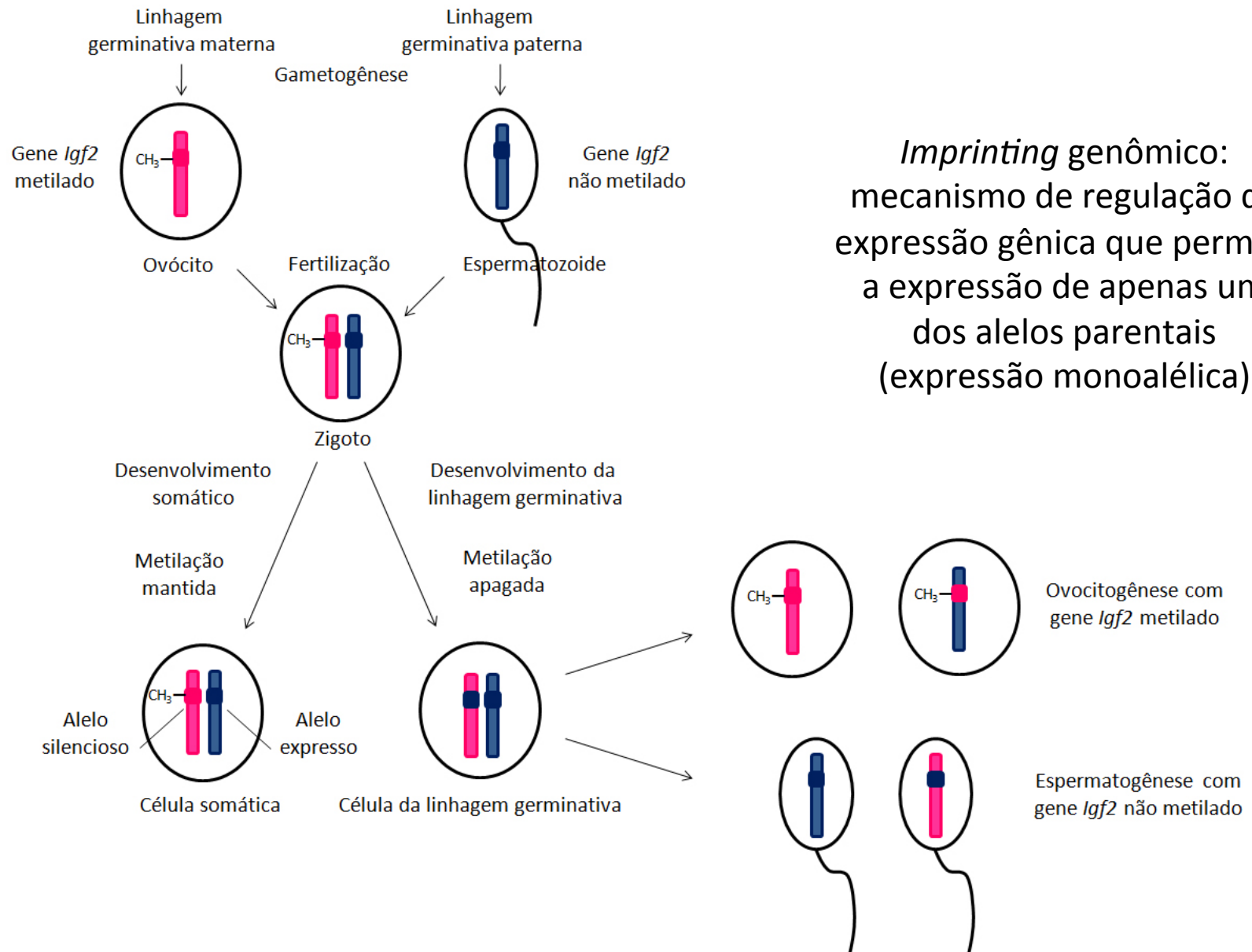


Nature Reviews | Genetics

Inativação “estampada” do cromossomo X: marsupiais e tecidos murinos extra-embriônicos

Inativação aleatória: vantagem adaptativa

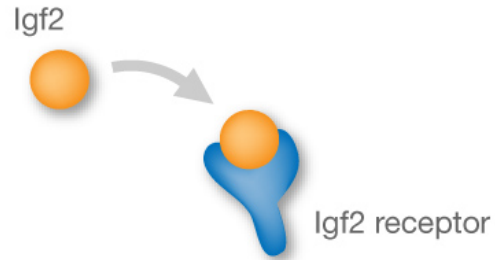
Há outros genes que também apresentam um padrão **estampado** de expressão



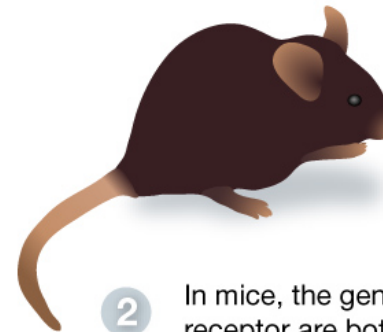
*Imprinting* genômico: mecanismo de regulação da expressão gênica que permite a expressão de apenas um dos alelos parentais (expressão monoalélica)

# Hipótese do conflito genético

## AN EXAMPLE OF IMPRINTING



1 In mammals, the growth factor Igf2 interacts with the Igf2 receptor.



### Genes from mom:

Igf2 receptor - ON  
Igf2 - OFF

### Genes from dad:

Igf2 receptor - OFF  
Igf2 - ON

Deleting the mother's Igf2 receptor gene produces overly large offspring.

Deleting the father's Igf2 gene produces dwarf offspring.



3 The imprints on the Igf2 and Igf2 receptor genes normally cancel each other out. Changing the imprint on one copy of the gene has a dramatic effect on the size of the offspring. This result supports the genetic conflict hypothesis



## Síndrome de Prader-Willi

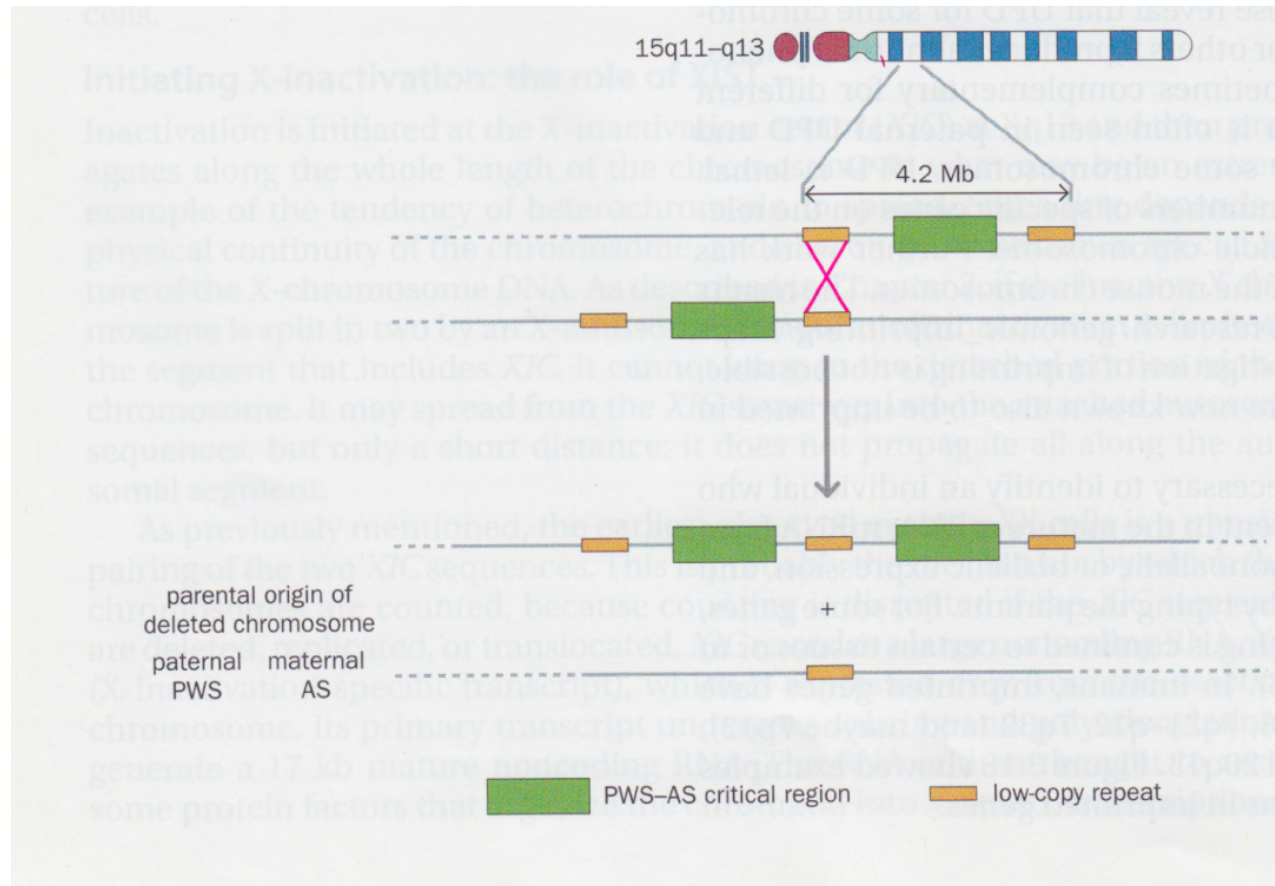
Hipotonia  
Dificuldades alimentares  
Hipogonadismo  
Atraso psicomotor  
Atraso estatura-ponderal  
Hiperfagia → obesidade  
Braquidactilia  
Baixa estatura  
Atraso mental moderado



## Síndrome de Angelman

Hipotonia  
Retardo mental  
Ataxia  
Risadas paroxísticas  
Epilepsia  
Ausência de fala  
Mandíbula proeminente

## Síndromes de Angelman e Prader-Willi



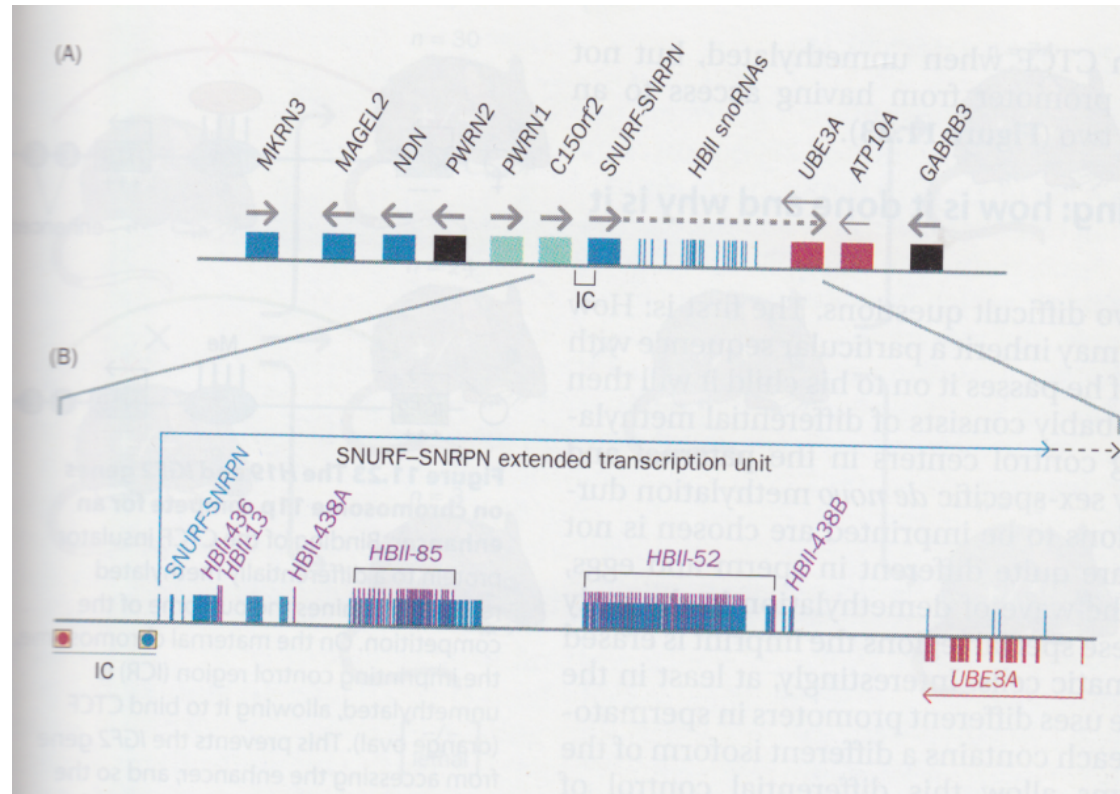
## Síndrome de Angelman

Deleção da cópia **materna** causa perda da cópia funcional do gene UBE3A

Mutações pontuais na cópia materna

## Síndrome de Prader-Willi

Deleção da cópia **paterna** causa perda dos snoRNAs do transcrito SNURF-SNRPN

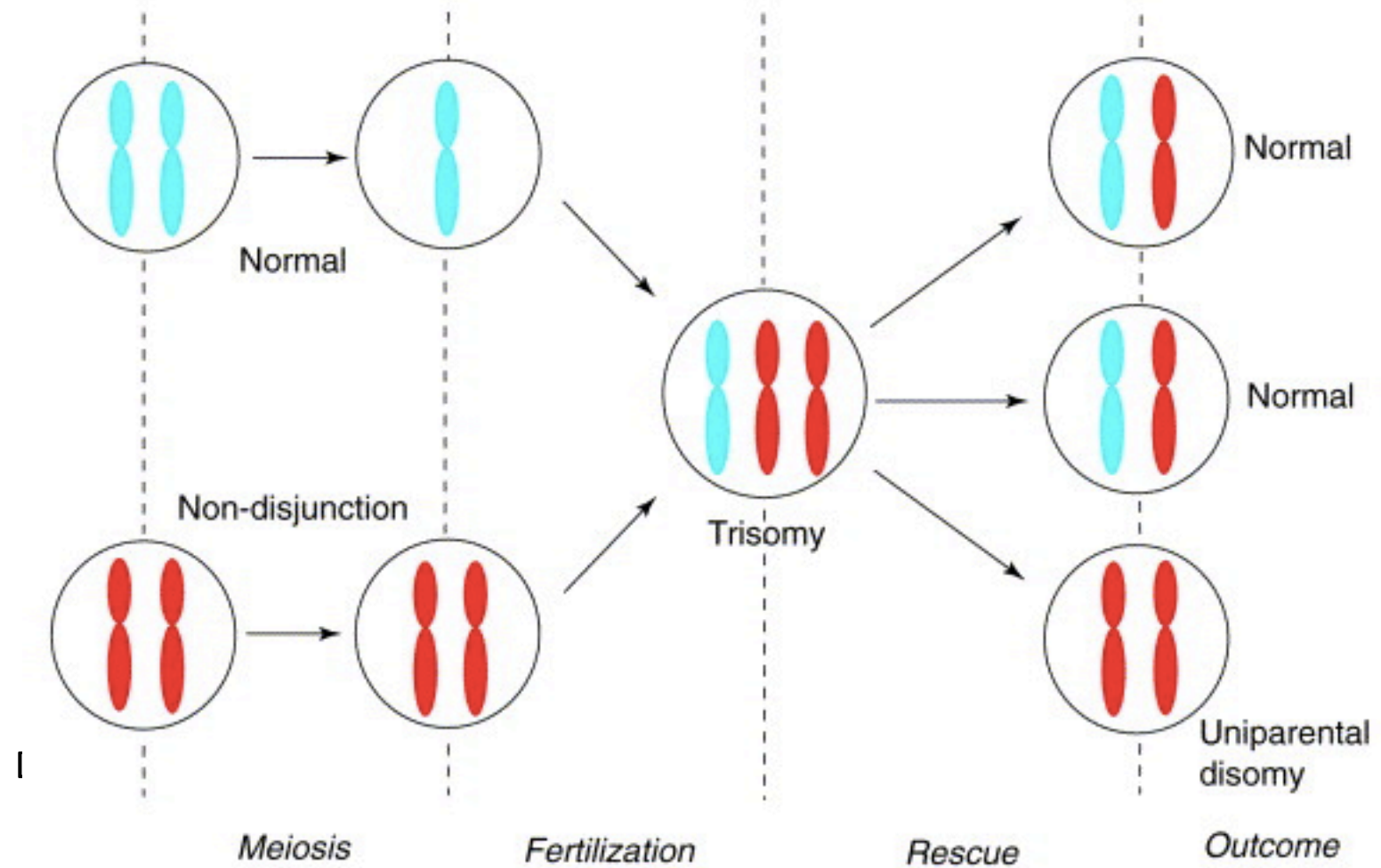




## Síndromes de Angelman e Prader-Willi

Imprinting has been obtained for a number of sites or chromosomal regions throughout the genome, as revealed by comparing phenotypes of individuals carrying the same cytogenetic abnormality affecting either the maternal or paternal homologue. Although the sites vary, it is likely that as many as several hundred in the human genome show imprinting effects. Some regions contain a single imprinted gene; other regions contain clusters of multiple imprinted genes, spanning cases well over 1 Mb along a chromosome.

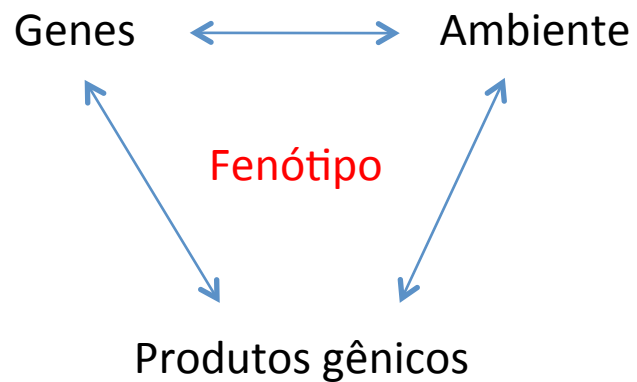
# Dissomia uniparental



*trends in Endocrinology and Metabolism*

*Inativação do X, imprinting:*  
eventos **epigenéticos**

**Modificações epigenéticas:**  
mudanças hereditárias na expressão  
gênica que não alteram a sequência  
do DNA

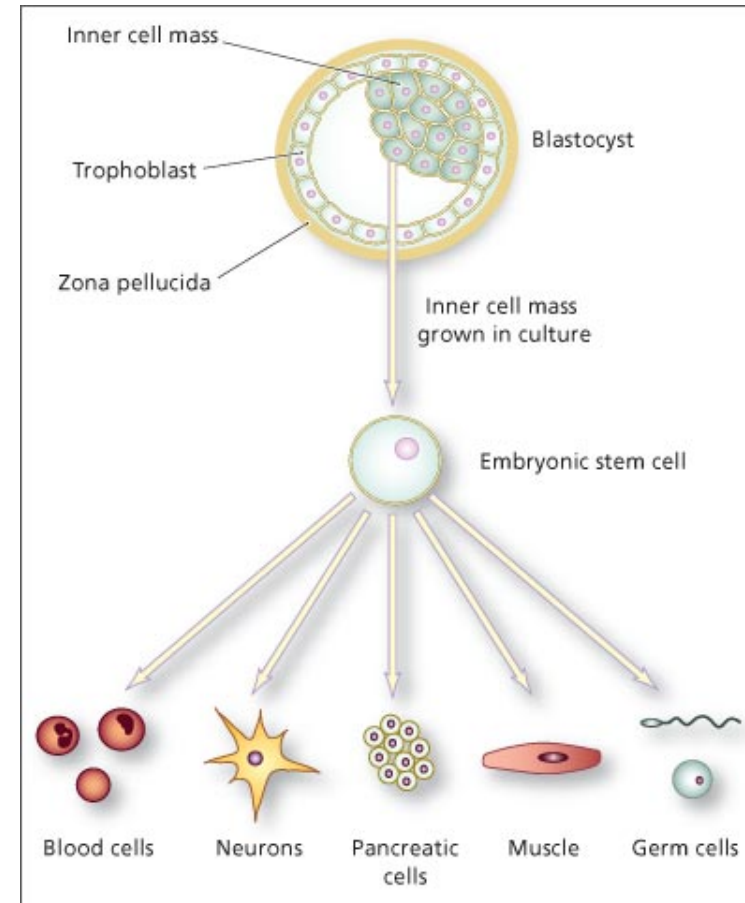




Conrad Waddington  
(1905-1975)

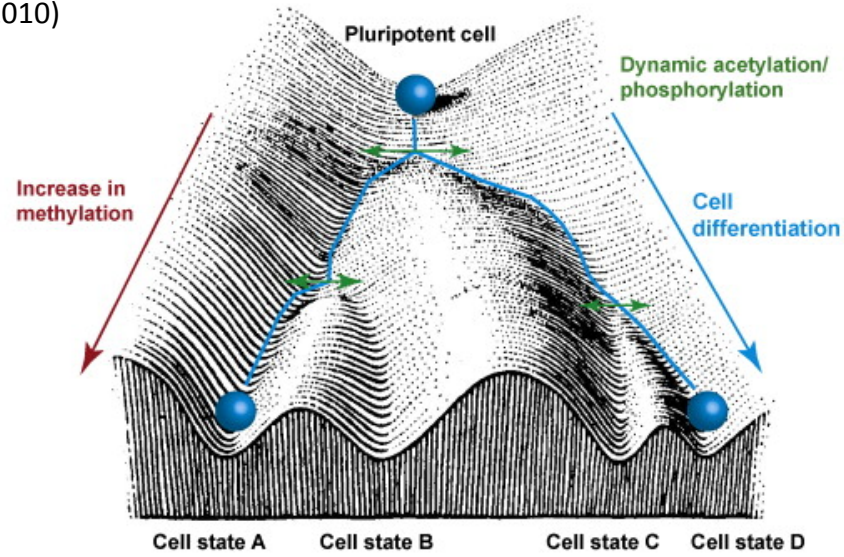
Como a variação genética e a variação fenotípica estão associadas?

Epigenética: Mas e quando a  
variação fenotípica não pode  
ser explicada pela variação  
genética?



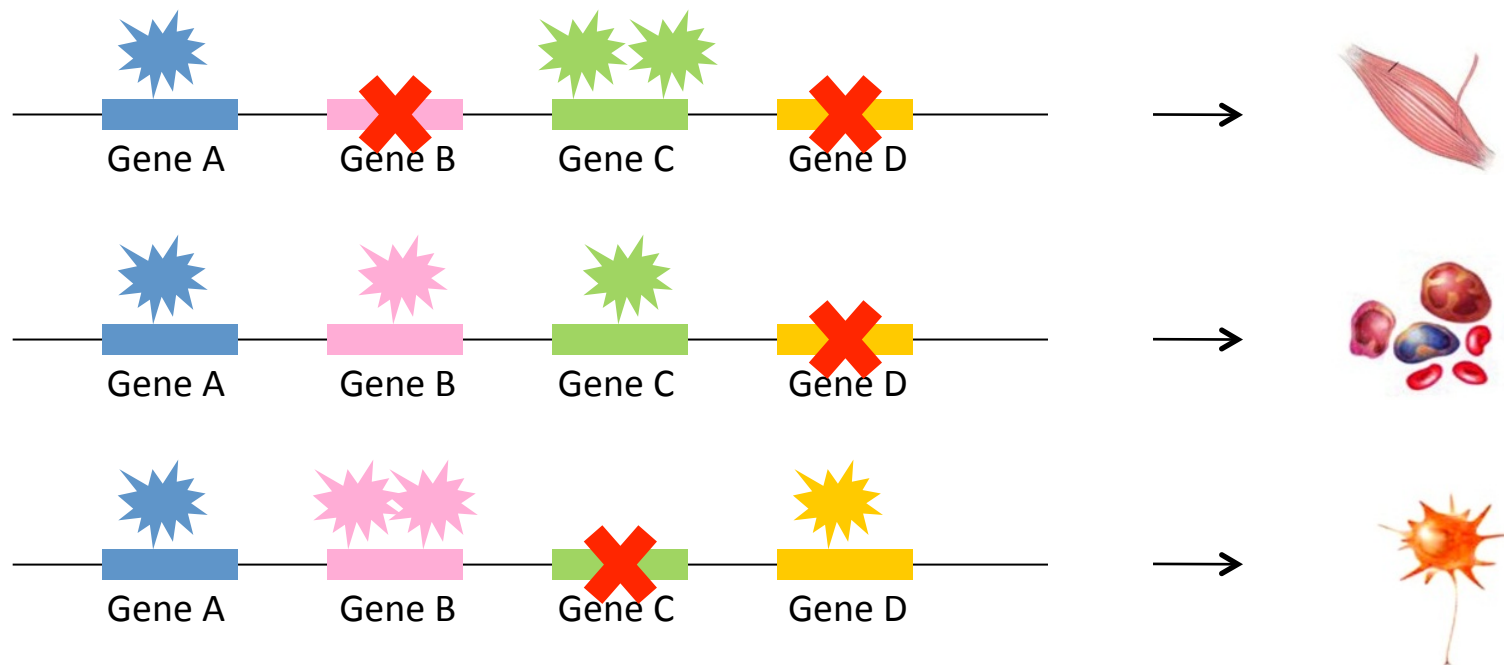


Reproduzido de Barth e Imhof (2010)

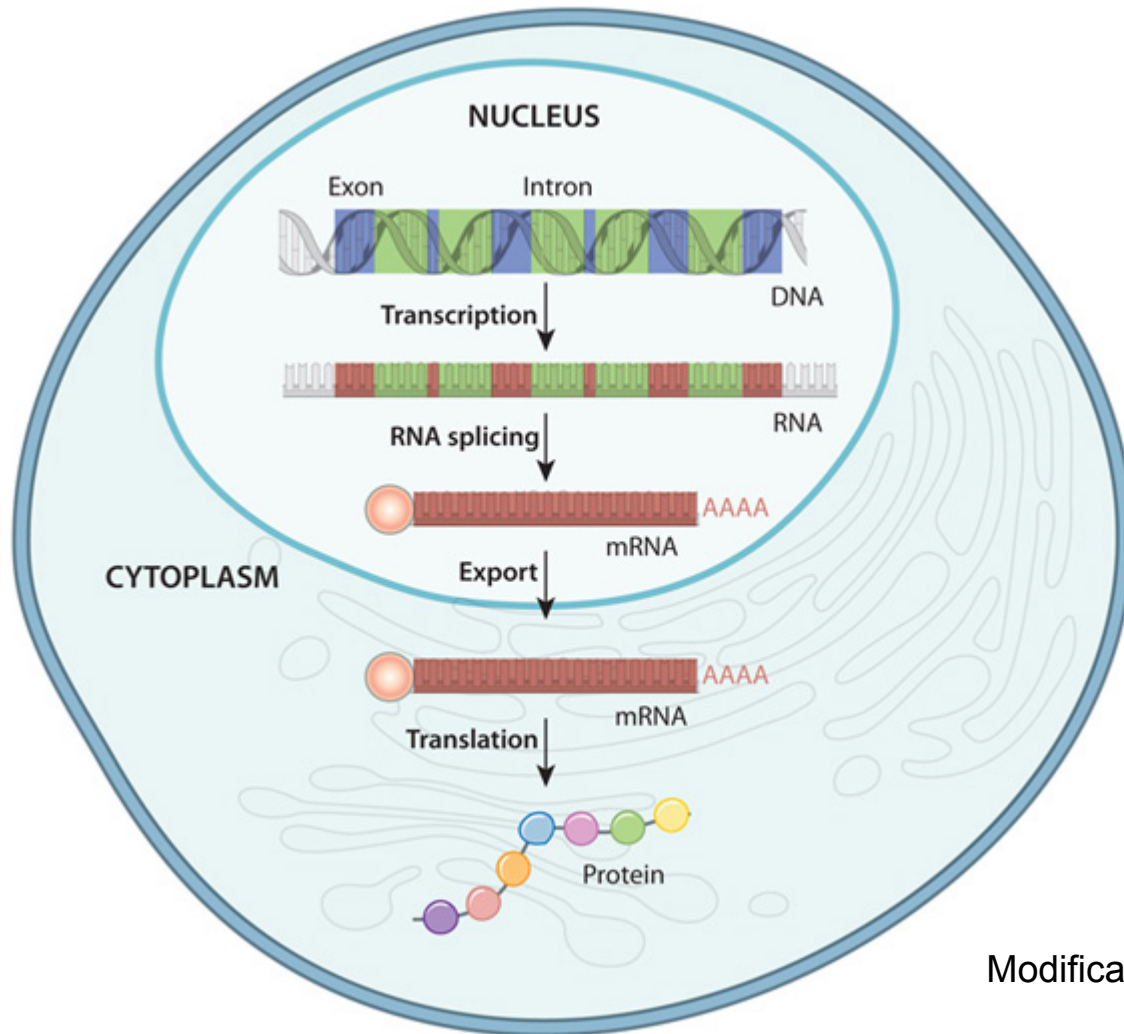


*Epigenetic landscape*

*Paisagem epigenética*



## Expressão gênica: como um gene se manifesta?



## Regulação da expressão gênica

### Transcrição diferencial:

- Regiões de controle;
- Organização da cromatina;
- Fatores de transcrição

### Processamento seletivo do RNA:

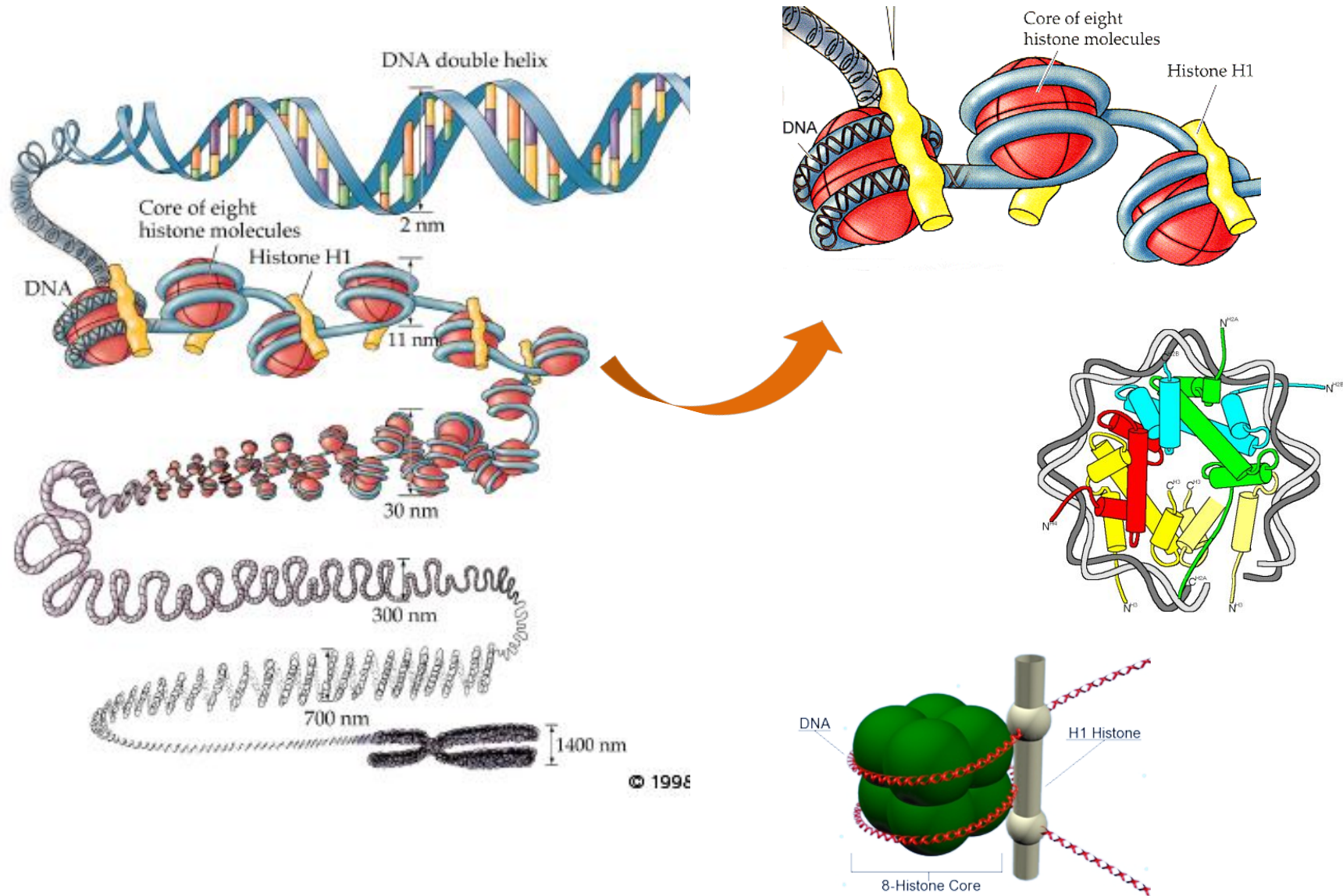
- Splicing alternativo;
- Exportação diferencial para o citoplasma

### Tradução seletiva do mRNA:

- Degradação do mRNA (microRNAs)
- Regulação da montagem dos ribossomos
- Estabilidade da cauda poli-A

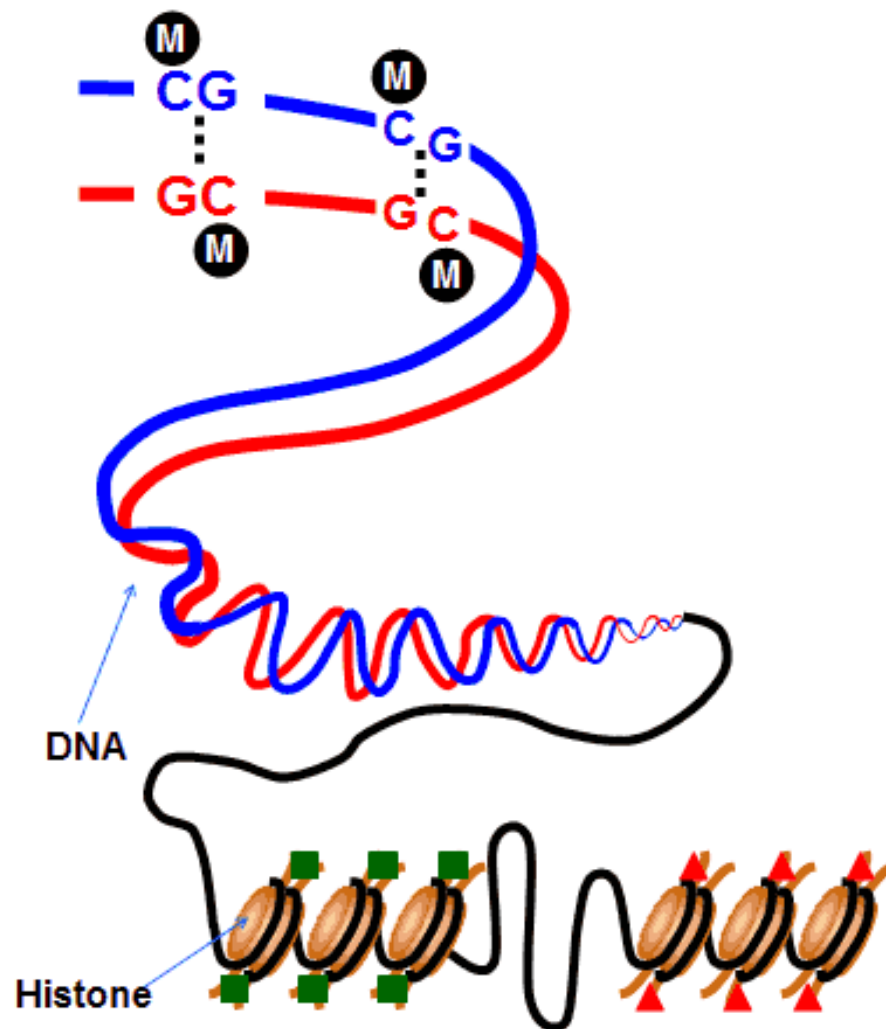
Modificações pós-traducionais nas proteínas  
(clivagem, fosforilação etc.)

# Regulação da transcrição gênica através da organização **dinâmica** da cromatina



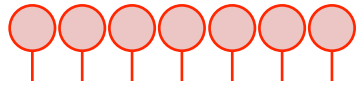
Dois mecanismos principais envolvidos na modulação da acessibilidade da cromatina:

### Metilação do DNA e modificações nas histonas

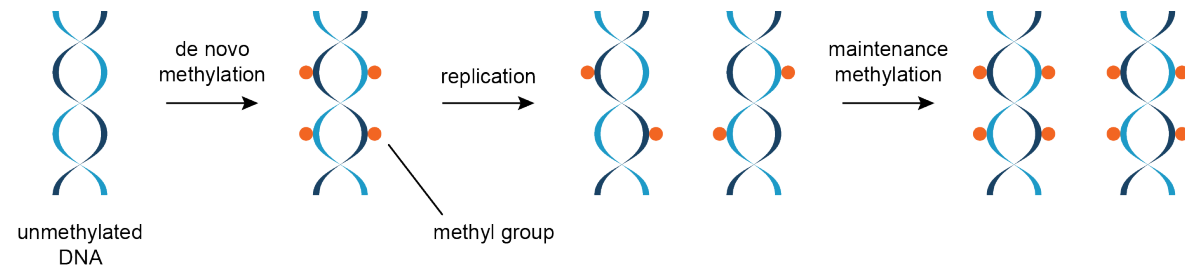
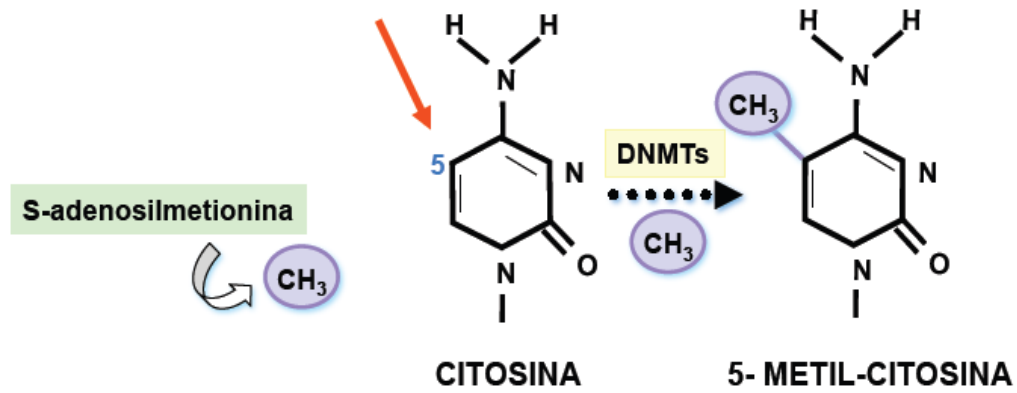




## Metilação do DNA

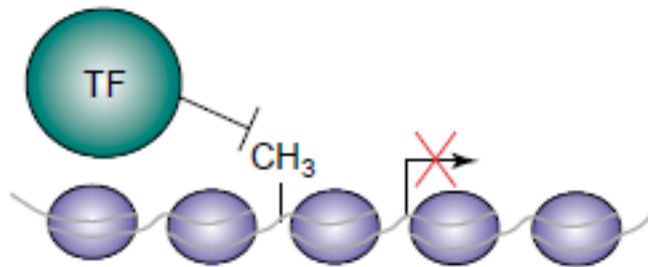


ATGGAACGCGCGCGCGCGGAATGTGTCCACCGAGATATGCTGATTCGCGCGCGATTGCTGCTGTAGGATC

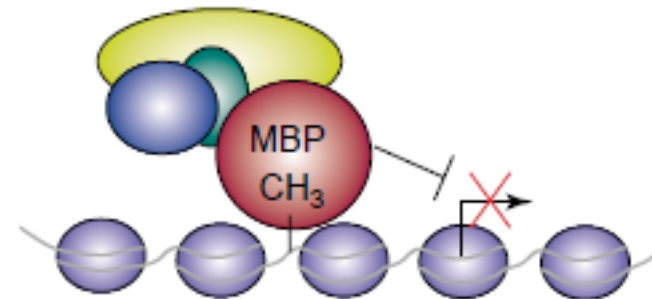


Principais mecanismos pelos quais a metilação **inibe** a expressão gênica

inibição estérica

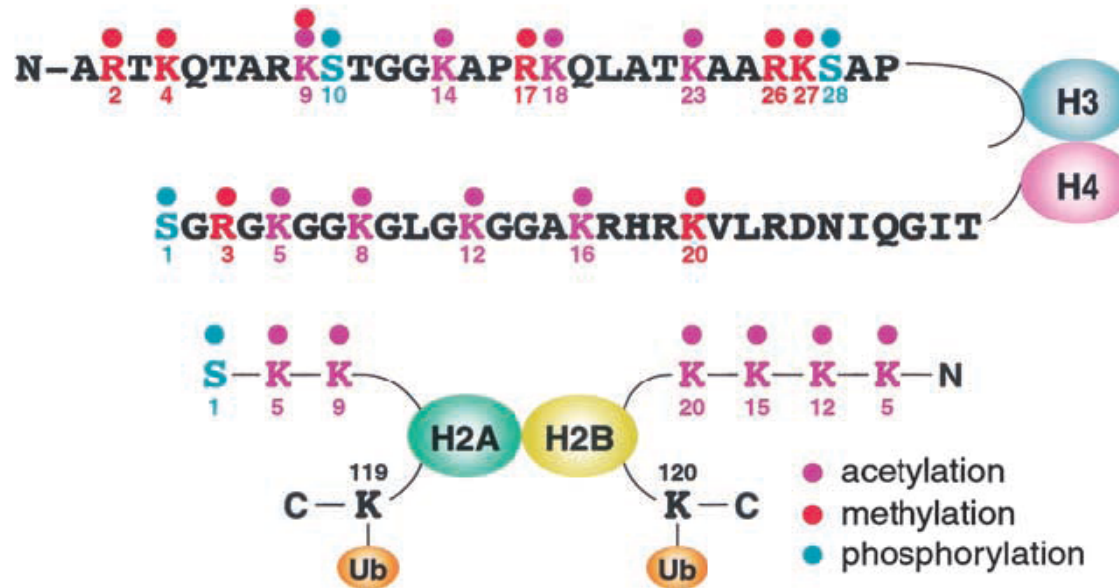
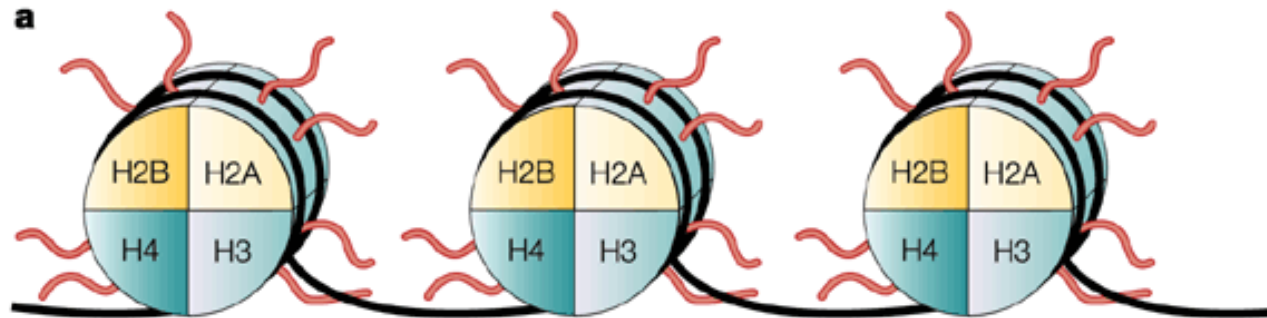


MBPs e o recrutamento de co-repressores



Reproduzido de Klose e Bird (2006)

## Modificações nas histonas



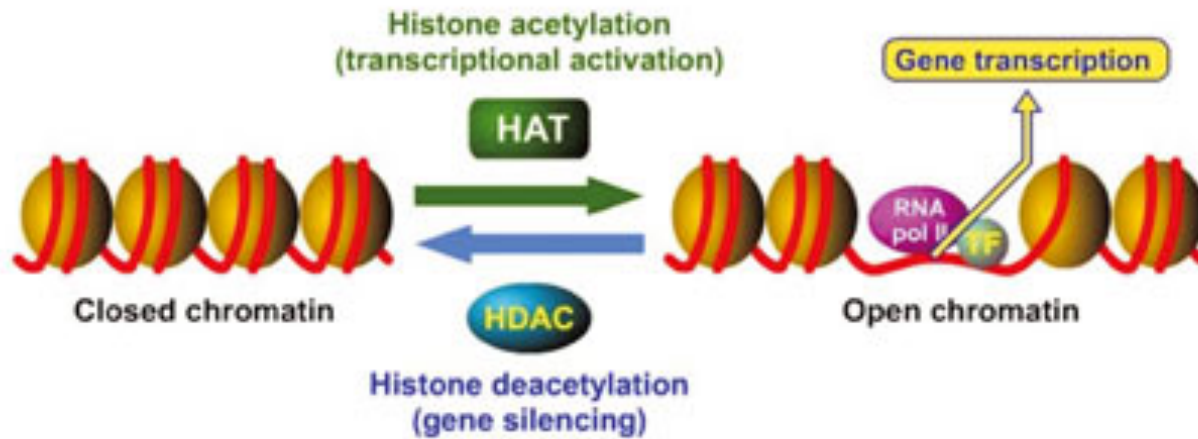
Principais sítios de modificações pós traducionais das caudas amino-terminais das histonas.

R = arginina

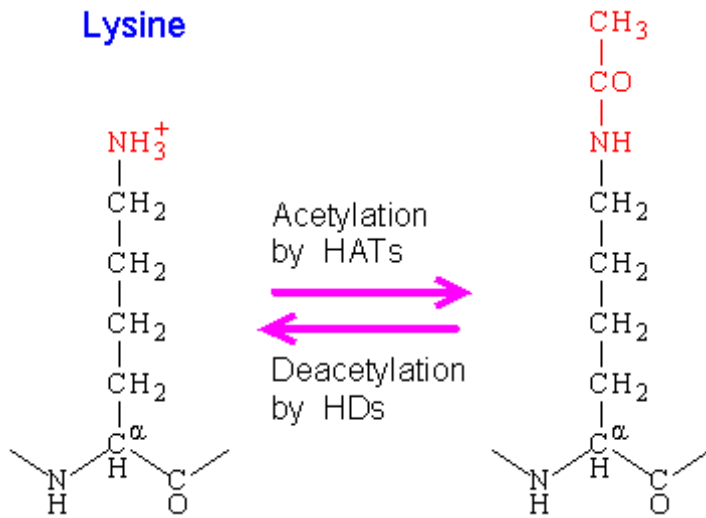
K = lisina

S = serina

## Acetilação/desacetilação de histonas



### Lysine



Grupo acetil torna a carga elétrica das caudas das histonas acetiladas menos positiva

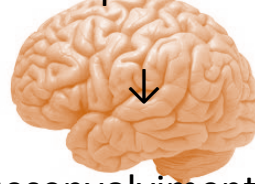
↓

reduzindo sua afinidade pelo DNA

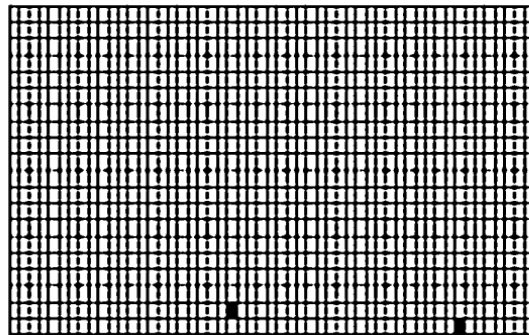




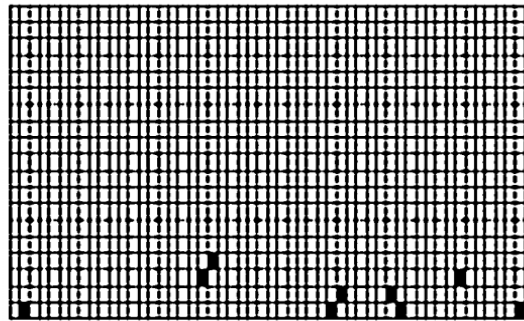
### Brain-Derived Neurotrophic Factor (6)



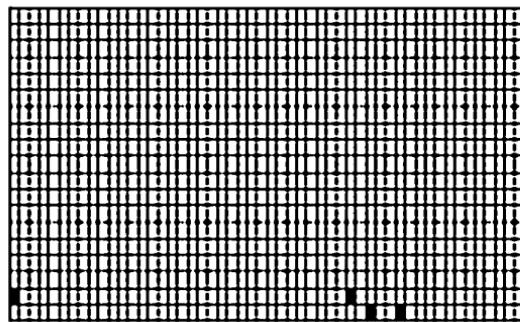
Desenvolvimento e plasticidade do cérebro



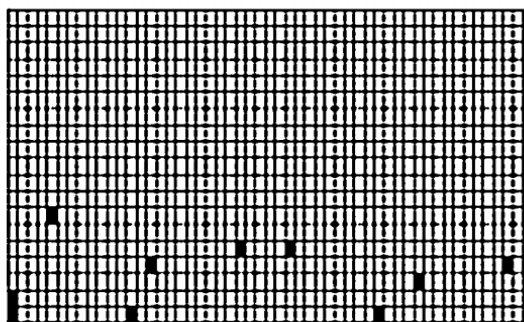
Non-Exposed, 0 Drug



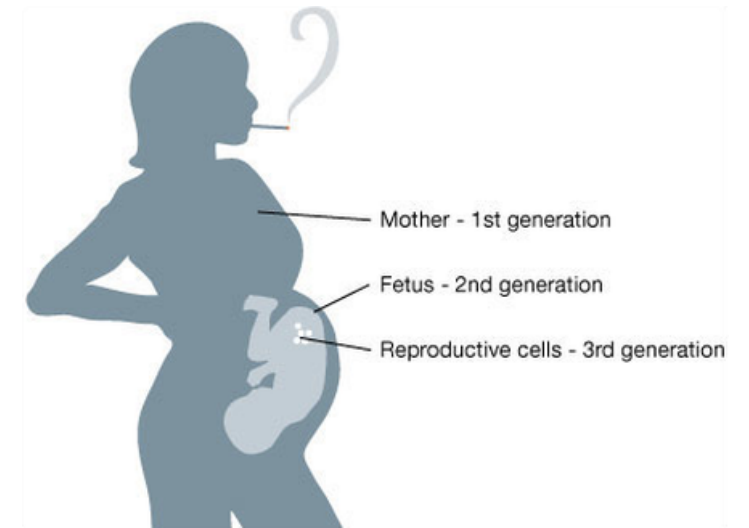
Exposed, 0 Drug



Non-Exposed, ≥ 2 Drug



Exposed, ≥ 2 Drug





**“Imprinting”**

**Metilação  
do DNA**

**Modificações  
nas histonas**

**ncRNAs**