

QBQ 136 Biologia Molecular

MODIFICAÇÕES EPIGENÉTICAS



Gêmeos idênticos criados distantes um do outro:

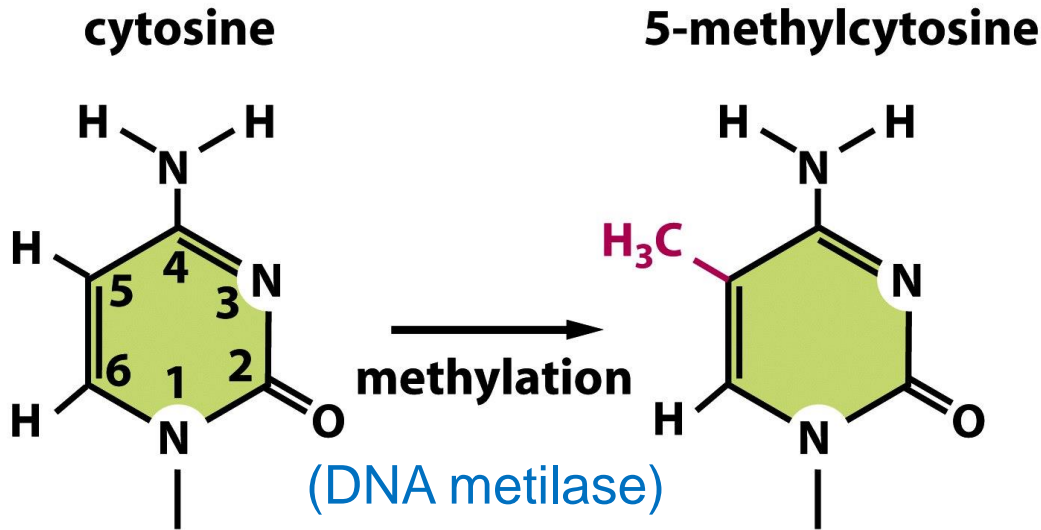
Apesar de apresentarem a mesma sequência de nucleotídeos nos seus genomas, apresentam diferentes modificações epigenéticas em seus genomas.

EPIGENÉTICA

Alterações na expressão gênica ou fenótipo sem que haja alterações na sequência de bases do DNA e que podem ser herdadas

- Modificações químicas no DNA (metilação do DNA)
- Modificações das proteínas associadas ao DNA (ex: metilação de histonas)

Metilação do DNA



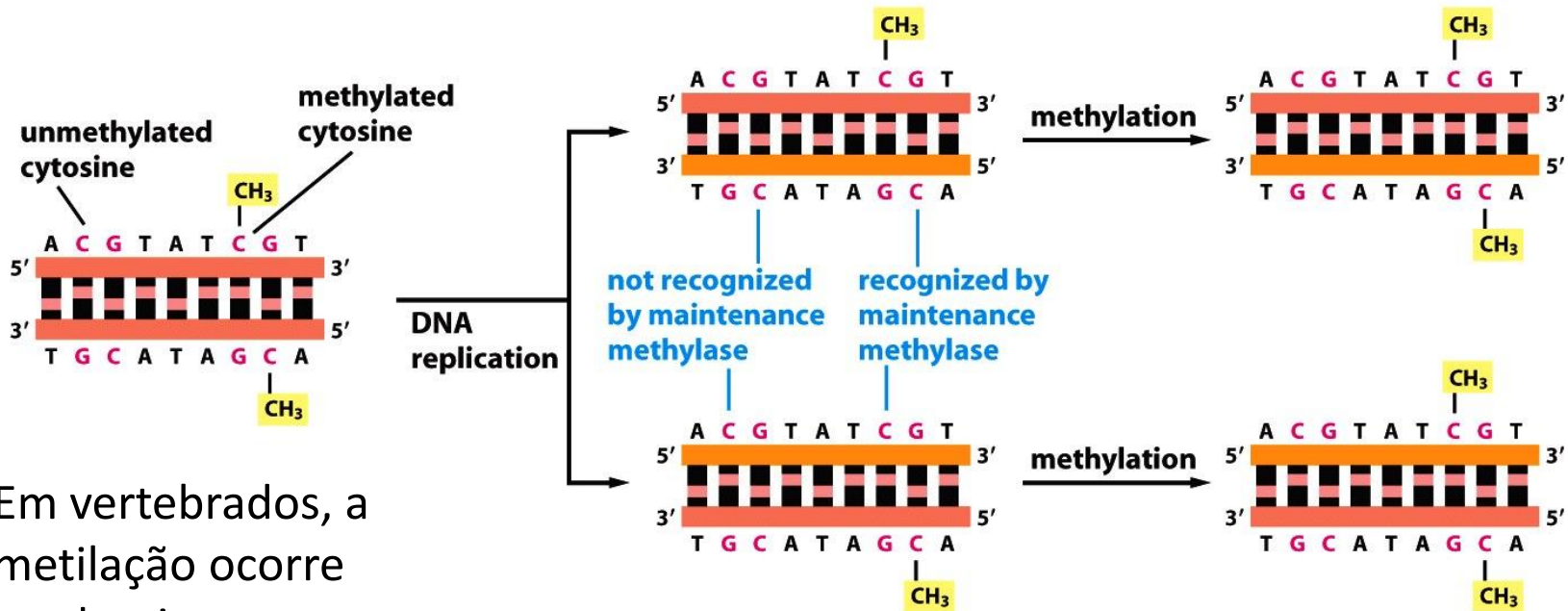
Tipos de DNA metilases:

1-DNA metilase de manutenção- responsável pela herança da metilação após a replicação.

2-De novo DNA metilases – estabelecem o padrão de metilação durante o desenvolvimento embrionário.

Metilação do DNA

A metilação do DNA é herdada quando a célula se divide

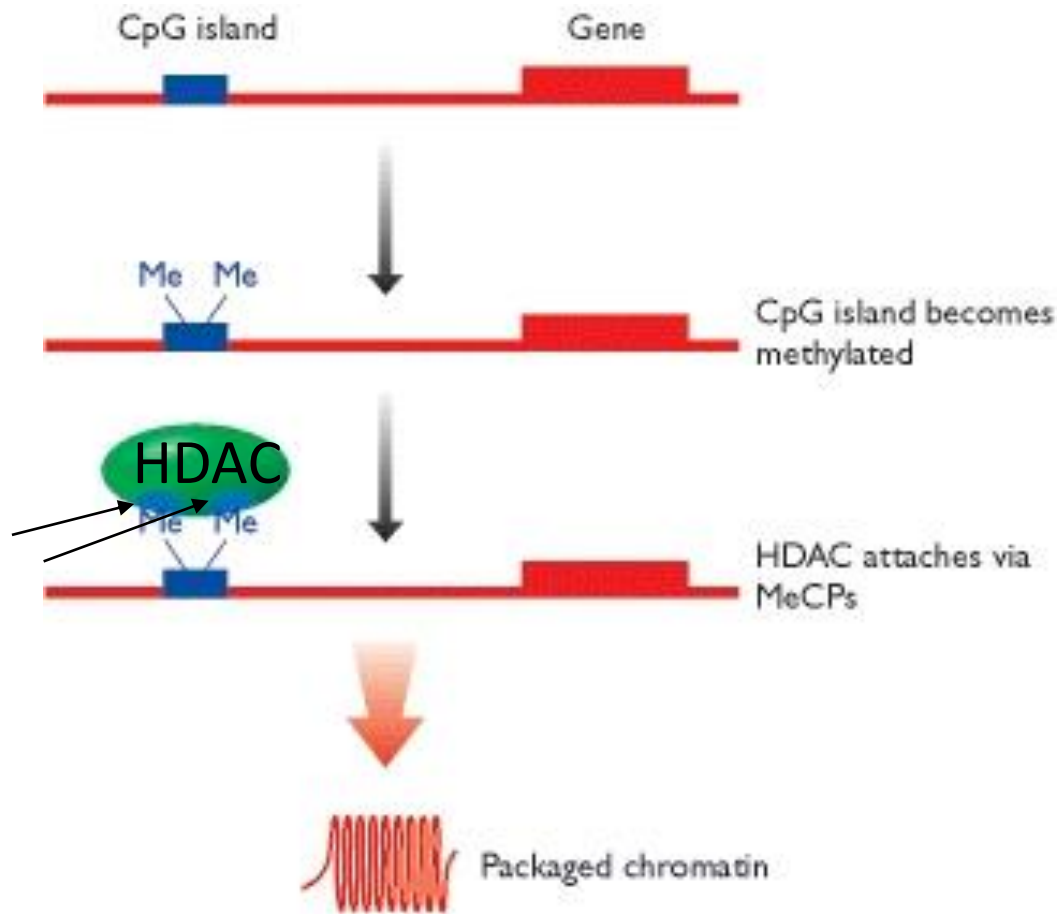


Em vertebrados, a metilação ocorre predominantemente em dinucleotídeos **CpG**

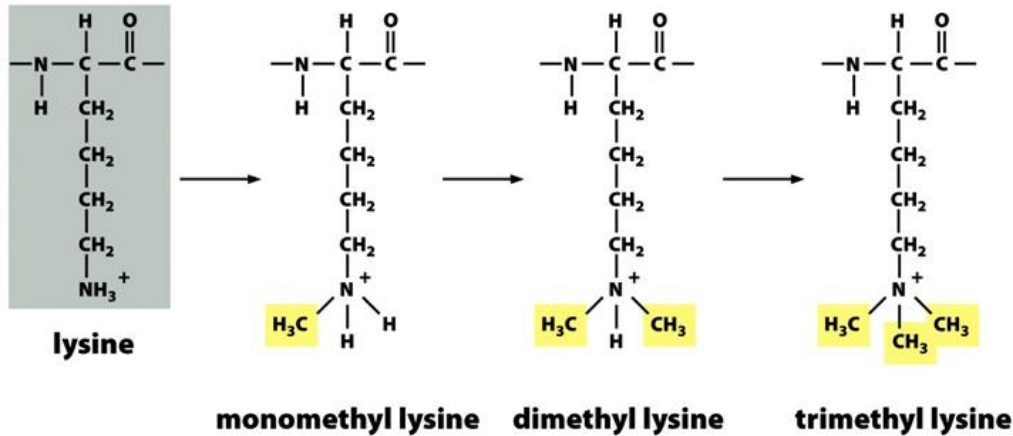
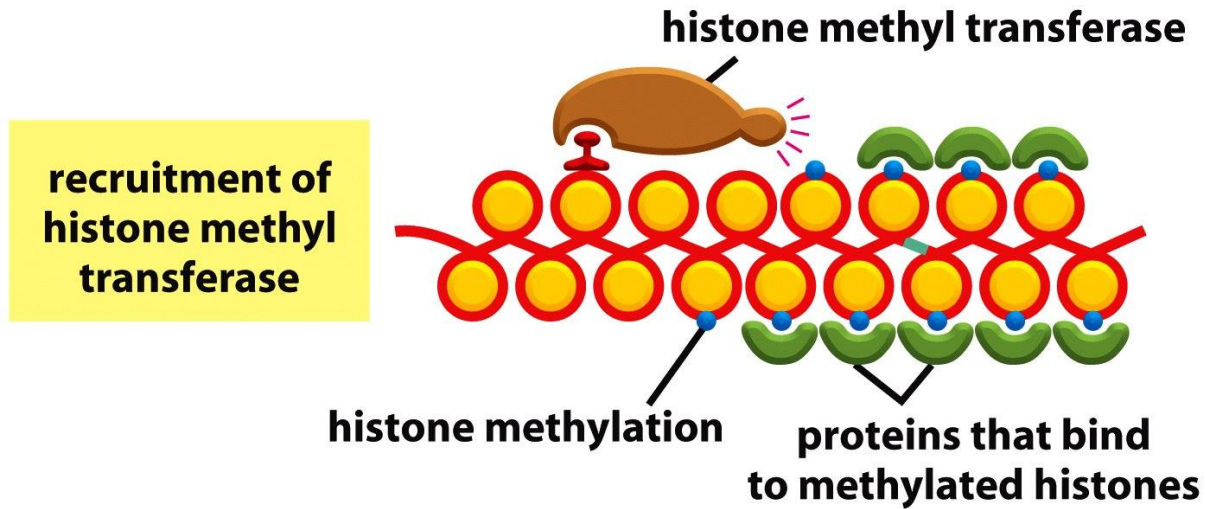
Metilação do DNA

Ilhas CpG: são sequências de ~1 kb, ricas em CpGs comumente encontradas em regiões promotoras.

Methyl-CpG binding protein (MeCPs)



Metilação das histonas



Modificações covalente em histonas e DNA podem ser herdadas durante a replicação dos cromossomos

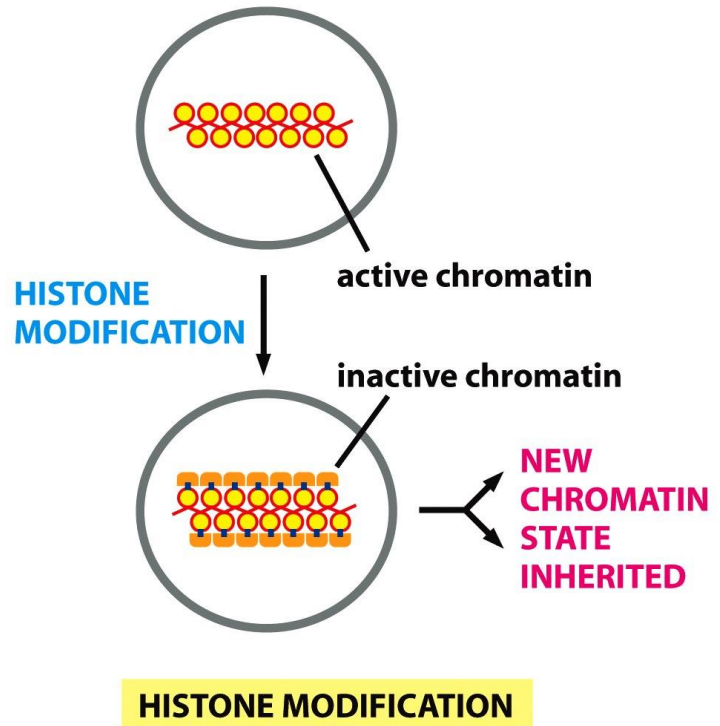
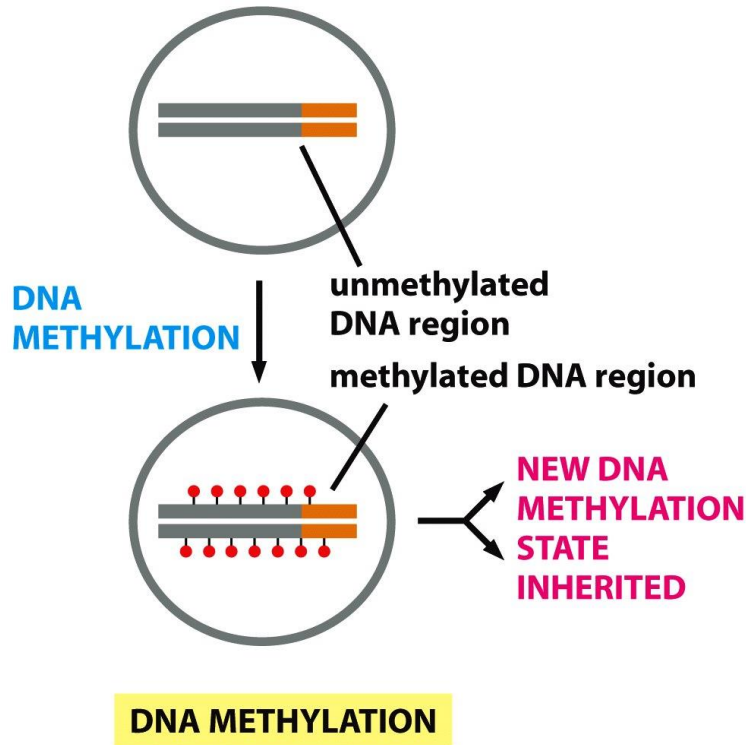
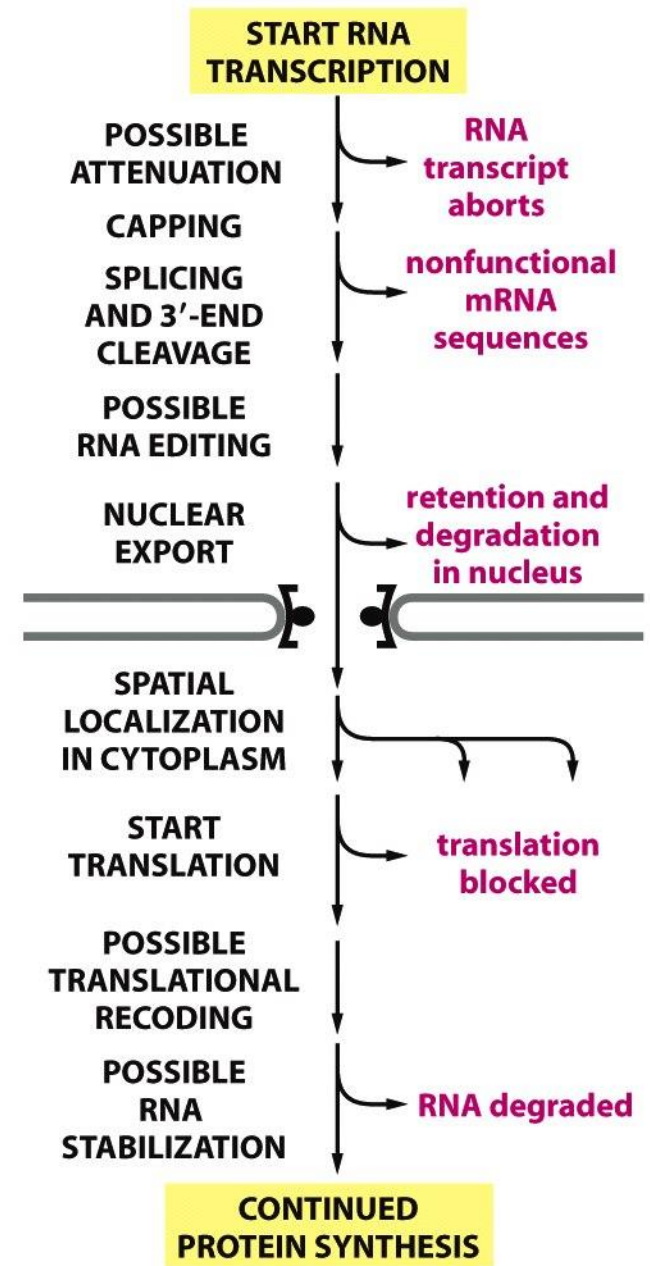


Figure 7-86b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Controle pós transcrricional da expressão gênica



Silenciamento gênico



Interferência de RNA (RNAi):
Regulação da expressão gênica por pequenos RNAs

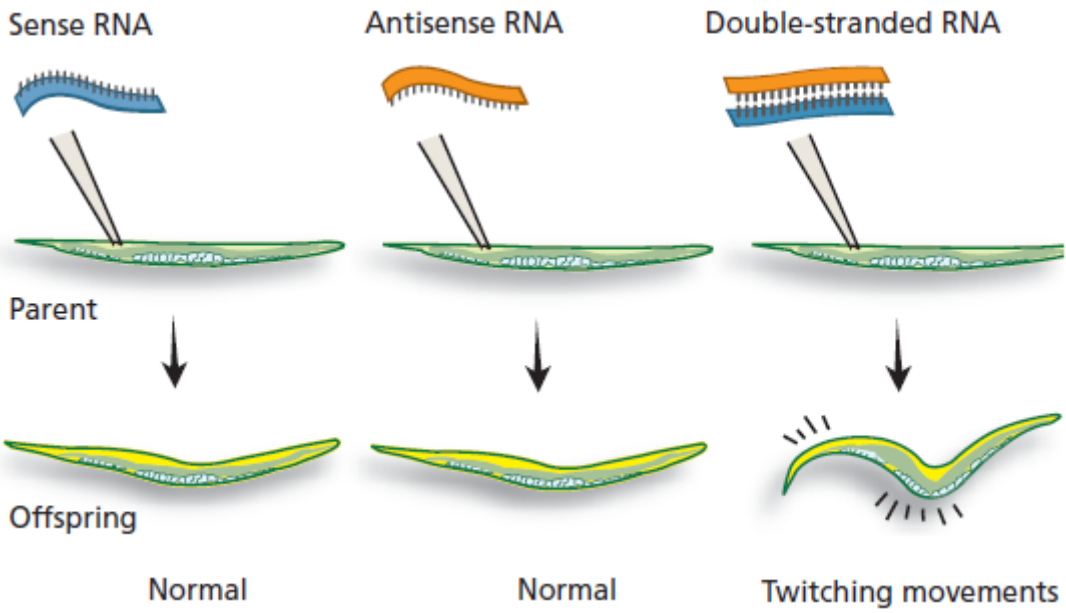
No **silenciamento gênico**, grandes regiões do cromossomo são reprimidas -> centrômeros, telômeros e heterocromatina

Alterações epigenéticas podem ocorrer via silenciamento gênico

1990's
Experimento crucial na
descoberta de RNAi
Andrew Fire e Craig Mello



C. elegans



Neither injection of sense RNA for the muscle protein nor of the corresponding antisense RNA had any effect.

But after simultaneous injection of both sense and antisense RNA (which bind to each other and form double-stranded RNA) the nematode offspring showed the same twitching movements as nematodes whose muscle protein gene was defective.

Interferência de RNA é o mecanismo através do qual a presença de pequenos fragmentos de RNA dupla fita (dsRNA) cuja sequência é complementar a um determinado gene interfere com a expressão deste gene.



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2006

"for their discovery of RNA interference - gene silencing by double-stranded RNA"



Photo: L. Cicero/Stanford

Andrew Z. Fire

🕒 1/2 of the prize



Photo: R. Carlin/UMMAS

Craig C. Mello

🕒 1/2 of the prize

Tipos de dsRNAs envolvidos:
-micro RNAs (**miRNAs**)
-short interfering RNAs (**siRNAs**)

Micro RNAs (miRNAs)

- São RNAs não codificadores transcritos a partir de genes pela RNA polimerase II.
- Regulam a expressão de genes, por exemplo durante o desenvolvimento.

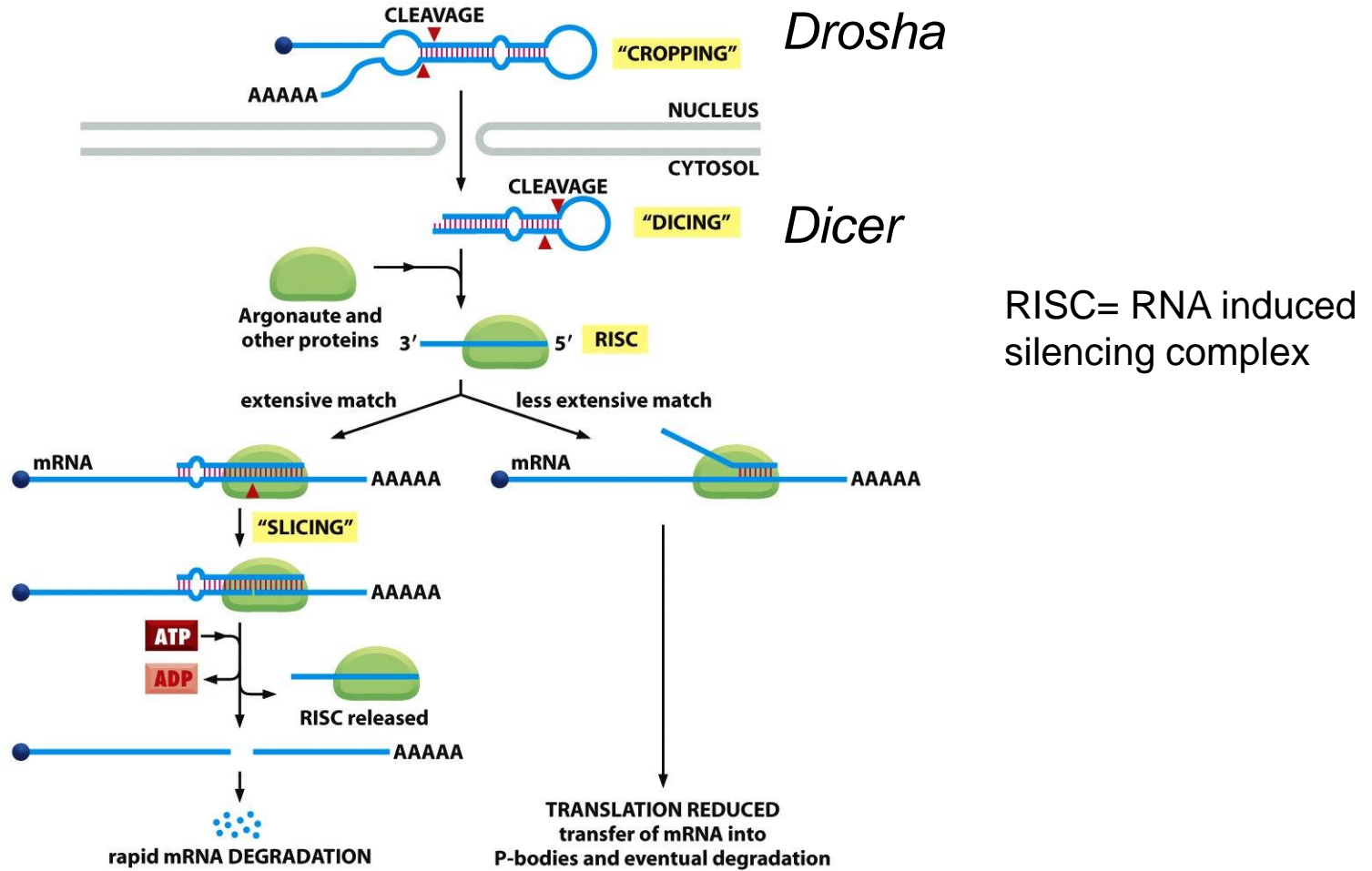
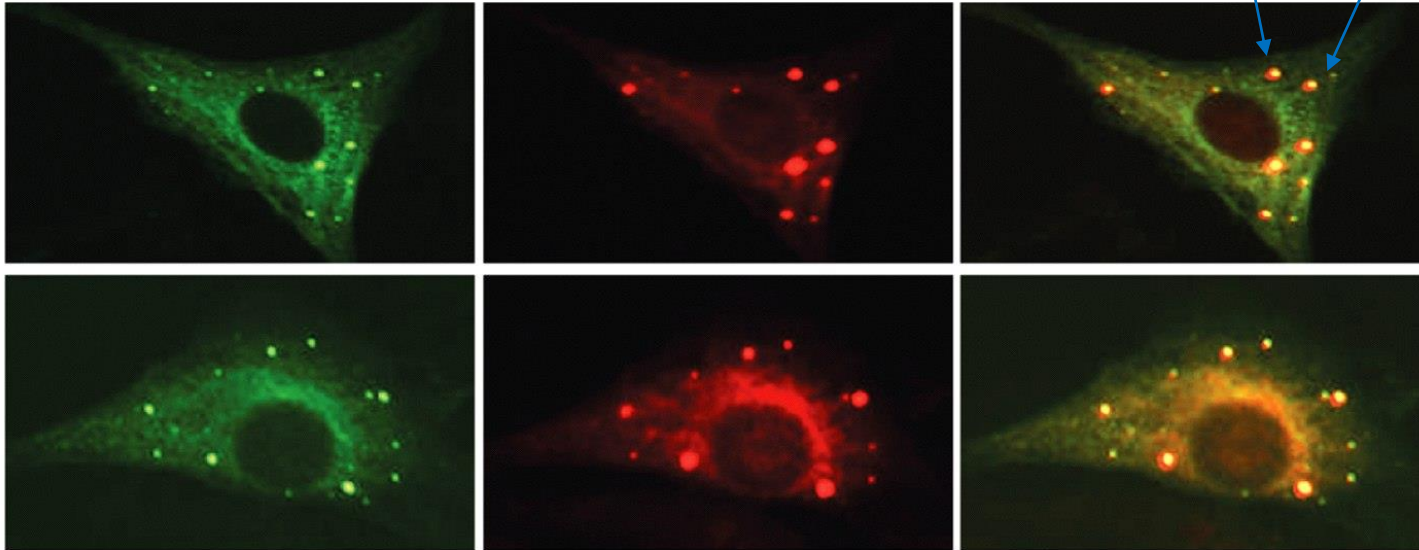


Figure 7-112 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Corpos P (*P*-bodies)

DCp1a
(remove a capa 5')

Argonaute



20 μm

Figure 7-114 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

siRNAs: RNAs interferentes pequenos (*small interfering RNAs*)

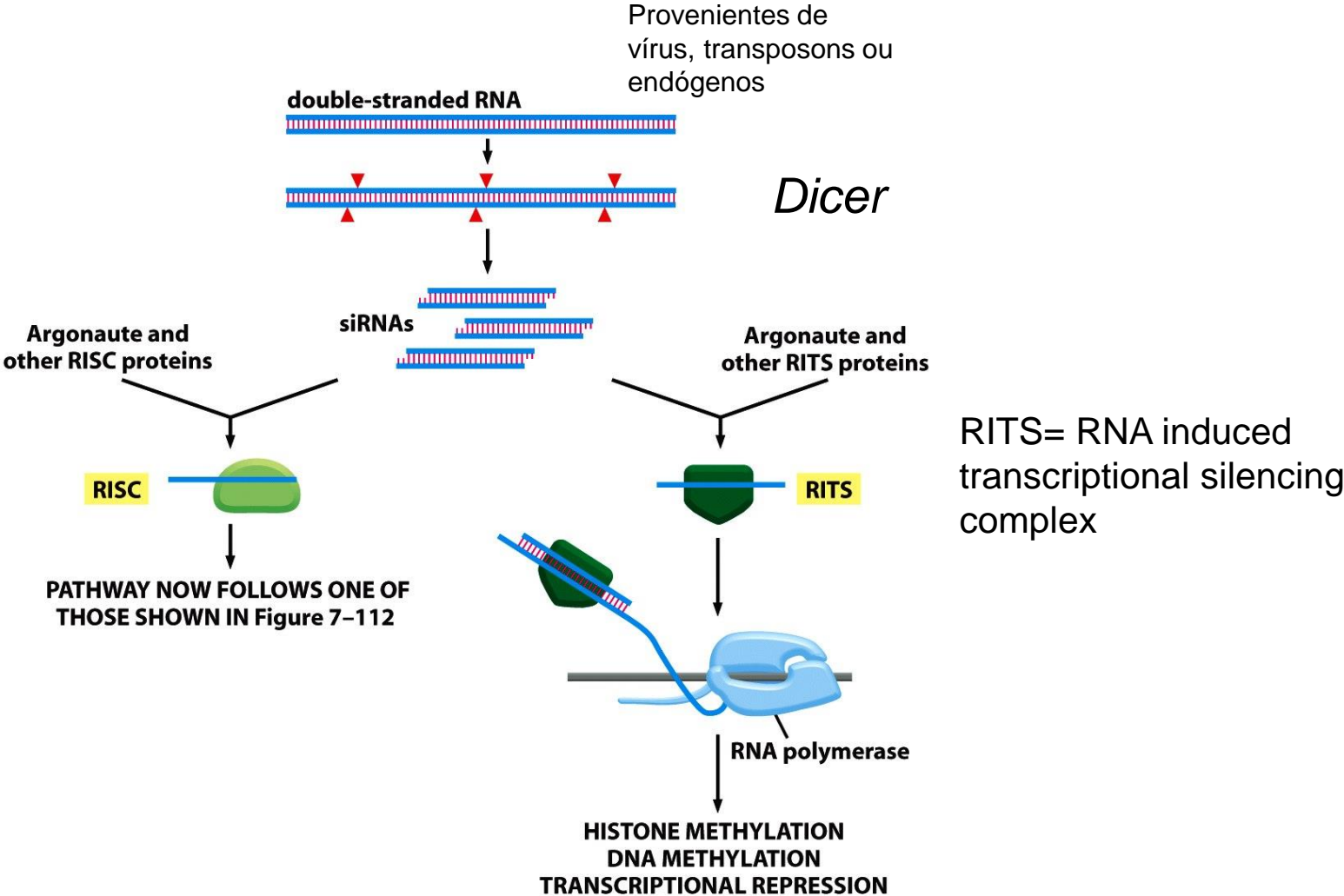
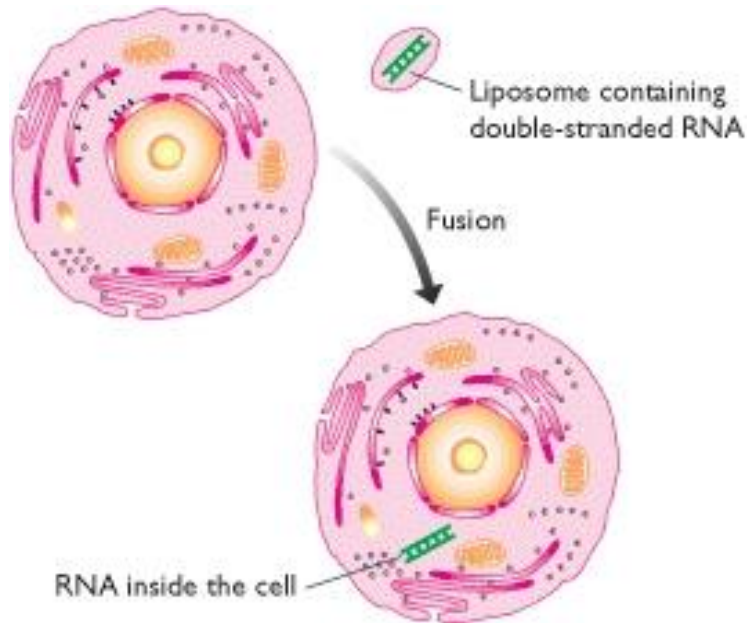


Figure 7-115 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

RNAi: Aplicações

Como ferramenta de investigação biológica:

Pode ser utilizada para se estudar a função de genes em células mantidas em cultura ou em organismos modelo *in vivo*.



Knock down

Como terapia gênica:

Potencial tratamento de infecções virais, câncer, e outras doenças?