

Estudo de mutações no gene *xpa-1* de *C. elegans* como uma forma de explorar o processo de envelhecimento e sua relação com o reparo de DNA

Itamar José Guimarães Nunes, Bruno César Feltes, Diego Bonatto

Centro de Biotecnologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Biologia Molecular e Biotecnologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

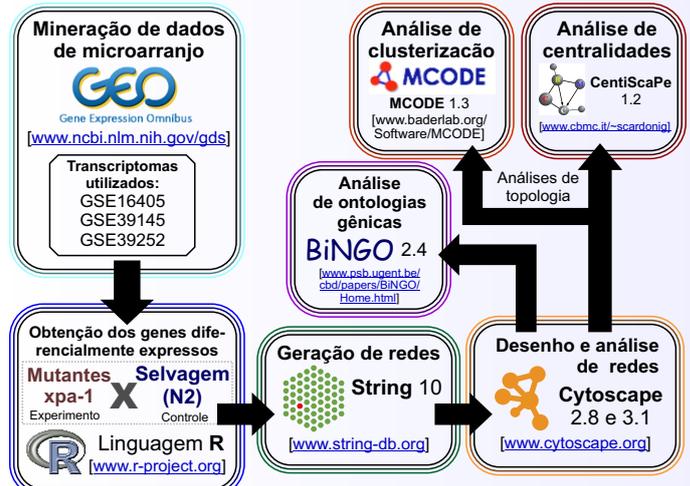
INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo progressivo e multifatorial que contribui para a maior parte das doenças associadas à idade. Existem doenças, contudo, que aceleram o processo de envelhecimento - como é o caso da Xeroderma pigmentosa. Esta doença é causada por uma mutação no gene XPA, tornando disfuncional a sua proteína codificada, a qual é responsável pela reparação do DNA. Embora se reconheça que seus sintomas culminam em um envelhecimento precoce, não se sabe exatamente como isso ocorre em nível molecular. Neste sentido, o organismo-modelo *Caenorhabditis elegans* é amplamente utilizado em estudos de envelhecimento, bem como em já foi base para estudos de transcriptoma para mutações de *xpa-1* (homólogo da XPA humana).

OBJETIVOS

Analisar os efeitos da mutação do gene *xpa-1* em *C. elegans* utilizando ferramentas de biologia de sistemas para, deste modo, tentarmos propor um modelo molecular que ajude a conectar os efeitos da Xeroderma pigmentosa com o envelhecimento.

MATERIAIS E MÉTODOS



RESULTADOS E DISCUSSÃO

Regulação diferencial de oócitos pelo ciclo celular

Nossas análises de transcriptoma (Figura 1C), de clusterização e de ontologias gênicas indicaram que, dentro de um dos clusters obtidos, há nove genes super-expressos que atuam a favor da progressão do ciclo celular meiótico (Cyb-1, Cyb-3, Cgh-1, Mcm-2, Mcm-3, Mcm-4, Mcm-6, Mcm-7 e Plk-1) (Figura 2). Este mesmo cluster contém o gene sub-expresso *xpa-1*. Da mesma maneira, análises de centralidades também identificaram esses nove nós como topologicamente relevantes (Figura 1B).

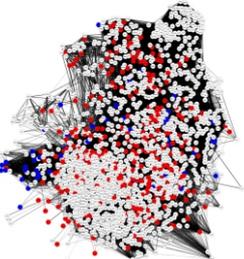


Figura 2: Cluster gerado a partir da análise de clusterização, sendo composto por 1640 nós e 79397 conectores. Ao total, essa sub-rede contém 263 genes super-expressos e 47 sub-expressos. Dentre os clusters encontrados, esse foi o segundo cluster com maior conectividade.

Em contrapartida, também presencia-se no cluster dois genes sub-expressos (F55B11.2 e F57F4.4) que podem ser necessários para a dinâmica do crescimento do verme, além de genes super-expressos que estão associados a um atraso no ciclo celular meiótico e na oogênese (p.ex.: PUF-3 e CYB-3, neste último caso, apenas quando em altas concentrações). Algumas dessas observações podem ser visualizadas no modelo da Figura 3.

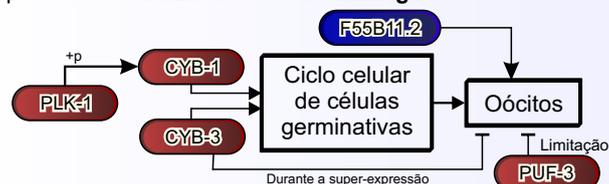


Figura 3: Modelo das inferências feitas a partir das análises de biologia de sistemas.

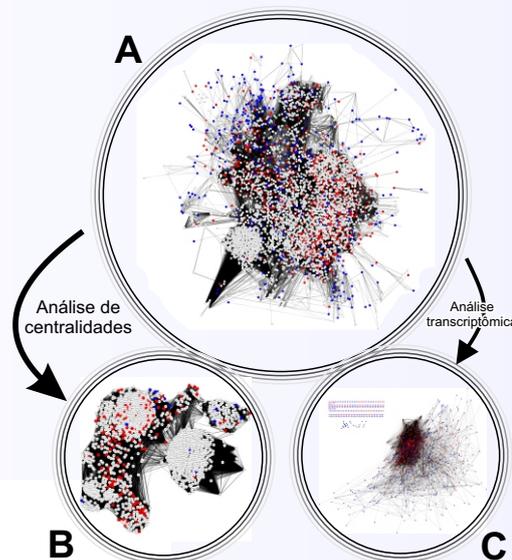


Figura 1: Redes inter-atômicas geradas pelas ferramentas de biologia de sistema. (A) Rede total, contendo 5010 nós e 242827 conectores; (B) Sub-rede gerada com os resultados das análises de centralidades, contendo os nós mais topologicamente importantes, sendo 1592 nós e 187878 conectores; e (C) Sub-rede de expressão, contendo todos os genes diferencialmente expressos pela comparação entre a linhagem mutante *xpa-1* e do tipo selvagem (N2). Ao total, 634 genes estão super-expressos (nós vermelhos) e 438 sub-expressos (nós azuis).

CONCLUSÃO

Embora o ciclo celular não seja fortemente prejudicado em mutantes de *xpa-1*, assim como foi visto em outros estudos, ele se comporta de forma diferente, induzindo, por exemplo, a super-expressão de ciclinas. Assim, concluímos que o ciclo celular é uma das chaves para os efeitos fenotípicos causados pela deficiência no processo de reparação de DNA em Xeroderma pigmentosa.

AGRADECIMENTOS

