



Evento	Salão UFRGS 2015: SIC - XXVII SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
Ano	2015
Local	Porto Alegre - RS
Título	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.
Autor	ITAMAR JOSÉ GUIMARÃES NUNES
Orientador	DIEGO BONATTO

Título: 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.

Autor: Itamar José Guimarães Nunes

Orientador: Dr. Diego Bonatto

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

O envelhecimento é um processo multifatorial que está presente na maior parte dos seres vivos, e é caracterizado por um declínio progressivo na capacidade das funções fisiológicas que contribui para a ocorrência de doenças e aumento da mortalidade. Muitas teorias foram criadas para se entender o processo de envelhecimento, onde uma delas é a “Teoria do dano de DNA”, na qual se postula que o envelhecimento se manifesta devido ao acúmulo de danos na molécula de DNA durante a vida do organismo. Neste sentido, erros no DNA se acumulariam porque os mecanismos de reparação não são completamente eficientes para reparar todos os tipos de dano na molécula. Além disso, mutações que causam a falta de atividade em certas enzimas de reparação podem resultar em doenças que diminuem a expectativa de vida do organismo. Uma série dessas mutações ocorre dos genes *xeroderma pigmentosum group (A-G)*, que resultam em uma proteína disfuncional que causa a doença Xeroderma Pigmentosum (XP). Esta doença está associada com alta predisposição ao câncer de pele, progeria, além de distúrbios mentais e de baixa expectativa de vida. Contudo, ainda não se sabe todas as consequências geradas pela disfunção dos mecanismos de reparo de DNA em XP, tampouco quais delas estão associadas com o envelhecimento. Neste sentido, o objetivo deste trabalho é procurar entender, através de estudos transcriptômicos e análises de redes de interação, como o reparo de DNA está envolvido com o envelhecimento. Para tanto, foram realizadas múltiplas abordagens de biologia de sistemas a partir de análises de expressão por transcriptoma, nos organismos-modelo *Caenorhabditis elegans* com deficiência no mecanismo de reparo de excisões de nucleotídeos através de uma mutação no gene *xpa-1*, ortólogo do gene XPA em humanos. Os valores de expressão gênica foram providos das matrizes de dados GSE16405, GSE39145 e GSE3925, os quais incluem amostras de nematoides com mutação nos genes *xpa-1* e *ercc-1*. As análises de qualidade e de diferença de expressão foram efetuadas na plataforma estatística R, juntamente com seus pacotes *affy*, *GEOquery*, *ArrayQualityMetrics* e *limma*. Deste modo, os genes diferencialmente expressos (GDE) foram obtidos comparando: (i) mutantes de *xpa-1* contra amostras do tipo selvagem (N2) como grupo controle; e (ii) mutantes de *ercc-1* contra N2 como grupo controle. Os GDEs resultantes foram usados como *input* no banco de dados STRING 9.05 para a geração das redes de interação entre biomoléculas. Estas redes interatômicas foram analisadas no programa Cytoscape nas versões 2.8.3 e 3.1, implementando os *plug-ins* MCODE 1.32 para análise de módulos, CentiScaPe 1.2 para análise de centralidades, e BiNGO 2.4 para identificação de bioprocessos. Neste contexto, os resultados de nossas análises demonstraram que a maior parte dos genes com grande relevância topológica e que estão super-expressos durante a ausência de *xpa-1* são necessários para o desenvolvimento apropriado do organismo. Contudo, alguns desses genes também codificam proteínas associadas com o controle do ciclo celular (CYB-1, CYB-2 e CYE-1), resistência à hipóxia diminuída (VHA-12), alterações epigenéticas (CYB-1 e CYB-2) e menor expectativa média de vida (ANI-1, H28O16.1, RPS-3 e UCR-1). Além disso, o gene sub-expresso K10D2.1, homólogo à proteína HIRA humana, é importante para a reposição de histonas em sítios de dano de DNA. Essas observações indicaram, portanto, que defeitos nos mecanismos de reparação de DNA podem causar a desregulação de certos genes que podem contribuir para o envelhecimento se diferencialmente expressos.