



**Universidade:  
presente!**

**UFRGS**  
PROPEAQ



**XXXI SIC**

21. 25. OUTUBRO • CAMPUS DO VALE

<b>Evento</b>	Salão UFRGS 2019: SIC - XXXI SALÃO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFRGS
<b>Ano</b>	2019
<b>Local</b>	Campus do Vale - UFRGS
<b>Título</b>	A dinâmica evolutiva entre as redes de genes reguladores dos processos de apoptose, senescência celular, autofagia e sistemas de reparo do DNA em humanos
<b>Autor</b>	ÁLVARO DE OLIVEIRA FRANCO
<b>Orientador</b>	JOSE CLAUDIO FONSECA MOREIRA

A dinâmica evolutiva entre as redes de genes reguladores dos processos de apoptose, senescência celular, autofagia e sistemas de reparo do DNA em humanos.

Bolsista de Iniciação Científica: Álvaro de Oliveira Franco

Orientador: José Claudio Fonseca Moreira

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Apoptose, senescência celular, autofagia e sistemas de reparo do DNA constituem processos celulares de fundamental importância para a manutenção da viabilidade dos sistemas biológicos por meio de suas respostas particulares ao estresse celular. Os mecanismos de reparo de DNA e a autofagia estão envolvidos na estabilidade genômica e na reciclagem de estruturas intracelulares, respectivamente. Enquanto a apoptose é uma forma de morte celular programada em função da manutenção da homeostase tecidual, a senescência representa um estado de parada permanente do ciclo celular em que a célula adota um fenótipo muitas vezes constituído pela secreção de fatores pró-inflamatórios. Os quatro processos estão presentes nos organismos com níveis variados de conservação, sendo associados ao envelhecimento e à carcinogênese. A biologia de sistemas permite uma abordagem não reducionista dos processos biológicos emergentes através da análise da interação existente entre os elementos de um determinado sistema complexo. Com esse trabalho, portanto, buscamos caracterizar a integração funcional desses processos de resposta ao estresse celular em modelos de evolução convergente e/ou divergente através da reconstituição da dinâmica filogenética que resultou na atual conformação dessas redes gênicas em humanos.

Selecionamos os genes integrantes das redes da apoptose, senescência celular, autofagia e dos sistemas de reparo de DNA a partir da base de dados Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). A partir dos genes, adquirimos seus grupos ortólogos (COG) correspondentes a partir da base de dados String-DB v.10.5. As análises foram conduzidas em linguagem de programação R a partir do pacote *geneplast*, o que nos permitiu reconstruir a árvore filogenética de cada COG em eucariotos e realizar análises de plasticidade genética, quantificando a conservação dos genes entre as espécies. As curvas de surgimento dos COGs foram analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov e as medidas de plasticidade genética através do teste de Kruskal-Wallis e correção de Dunn.

Houve uma diferença significativa entre as curvas de surgimento de COGs da apoptose e da autofagia ( $p = 0.0072$ ), assim como entre os processos de apoptose, senescência celular e autofagia contra os sistemas de reparo do DNA ( $p = 0.0072$ ). Dentre os processos celulares em humanos estudados em nosso trabalho, a apoptose é o mais recente a se consolidar, atingindo 80% de seus COGs atuais apenas com o desenvolvimento dos vertebrados. Por outro lado, a autofagia e os sistemas de reparo de DNA atingem a mesma porcentagem de COGs tão logo quanto no surgimento dos primeiros animais, enquanto os COGs da senescência celular em humanos se estabelecem em um ritmo intermediário. Os índices de plasticidade foram diferentemente significativos entre autofagia e apoptose (0.007), assim como entre autofagia e senescência ( $p < 0.001$ ), sendo a autofagia menos plástica que ambos processos. Sistemas de reparo do DNA tiveram baixa plasticidade, diferindo significativamente de apoptose ( $p < 0.001$ ), autofagia ( $p = 0.015$ ) e senescência ( $p < 0.001$ ). A análise dos COGs que constituem a intersecção entre processos revelou que a intersecção entre apoptose e senescência é a mais recente, cujos genes consistem em muitos genes supressores de tumor.

Esse estudo é o primeiro a usar uma abordagem evolucionária a partir de grupos ortólogos para retrair um conjunto de redes de genes regulatórios do ciclo celular e resposta ao estresse celular. Os resultados sugerem que o desenvolvimento em humanos dos atuais processos de apoptose e senescência - processos que convergiram por meio de genes pontes - são filogeneticamente mais recentes do que a autofagia e os sistemas de reparo do DNA e possuem maior potencial de funcionalização.