

Modulação Epigenética do Desenvolvimento Embrionário em *Homo sapiens*, *Mus musculus* e *Gallus gallus* como observado pela Biologia de Sistemas

Bruno César Feltes (BIC-UCS), Joice de Faria Poloni, Diego Bonatto (orientador) - bcfeltes@gmail.com

Os efeitos epigenéticos são parte dos mecanismos relacionados com o desenvolvimento embrionário e a senescência em diferentes tipos celulares. Estes efeitos incluem a metilação do DNA, a metilação de histonas, a reposição de nucleossomas, a remodelagem dos níveis de organização superiores da cromatina, o silenciamento de porções gênicas, além de estar associado à estabilidade genômica. Dentre as principais proteínas da metilação de DNA podemos citar DNMT1, DNMT3A e DNMT3B. Estudos recentes sugerem que a regulação epigenética em células-tronco embrionárias é um dos fatores essenciais para a diferenciação tecidual e formação de padrões corporais. Neste sentido, os genes HOX compreendem uma família multigênica que controla o desenvolvimento embrionário em metazoários. A propriedade mais fascinante dos genes HOX é a conservação evolutiva entre a ordem dos genes nos clusters e a forma como os genes são expressos de acordo com o tempo e o espaço ao longo da formação do eixo embriônico antero-posterior. Para avaliar as relações entre as proteínas do mecanismo epigenético e HOX foi desenvolvido um estudo usando ferramentas de biologia de sistemas. Para prospecção de dados proteômicos foram empregados os programas String 8.0. [<http://string.embl.de>], Gene Cards [www.genecards.org] e iHop [www.ihop.net.org]. Para análise topológica das redes de interação protéica foi utilizado o programa Cytoscape 2.5.0 e os plugins MCODE [http://chianti.ucsd.edu/cyto_web/plugins/index.php], para análise de agrupamentos, eBINGO 2.3 [http://chianti.ucsd.edu/cyto_web/plugins/index.php] para análise de processos ontológicos. Os dados de biologia de sistemas indicaram que, em mamíferos, o complexo das DNMTs interage com SUZ12 e a histona metiltransferase EZH2 que, por sua vez, atuam com diversas proteínas HOX durante a embriogênese. Além disso, os dados de interação mostraram uma associação entre as proteínas do complexo SIRT, DNMT e SUZ12/EZH2/EED, indicando que os três complexos poderiam atuar no controle da expressão gênica das HOX. Contudo, para *G. gallus*, as proteínas HOX não apresentaram associações com as SUZ12, EZH2 ou as SIRTs. Em *M. musculus* e *H. sapiens* outras proteínas relacionadas ao desenvolvimento embrionário, como Pax2 e p300, se mostraram importantes mediadoras da expressão dos genes HOX, estando associadas com os mecanismos epigenéticos e o complexo SUZ12/EZH2/EED. Assim, foi observada uma mudança nos padrões de interação dos mecanismos epigenéticos ao longo da evolução, onde as DNMTs passaram a interagir com um maior número de proteínas e a regular um grande número de processos relacionados ao desenvolvimento.

Palavras-chave: biologia de sistemas, desenvolvimento embrionário, mecanismo epigenético.

Apoio: UCS.