

Relação entre a deficiência do gene *xpa-1* de *C. elegans* e o processo de fertilidade em *Caenorhabditis elegans*

Itamar José Guimarães Nunes, Bruno César Feltes e 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

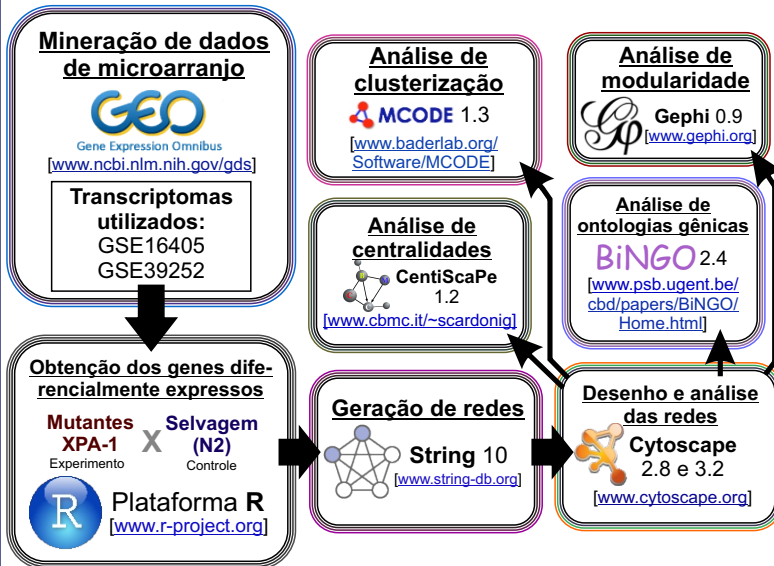
INTRODUÇÃO

Mutações no DNA, se não reparadas, podem culminar na morte programada da célula (i.e. apoptose) ou, em alguns casos, no desenvolvimento tumoral. As vias de reparação de DNA dependem de sete genes da família XP (de A a G), e a disfunção de um destes genes resulta na doença *Xeroderma pigmentosum* (XP). Dentre os tipos de XP, a doença XP-A se caracteriza, além da elevada taxa de tumorigênese, pela manifestação de defeitos neurológicos e sintomas semelhantes aos de progeria. Contudo, pouco se sabe sobre o impacto da XP-A em nível molecular, principalmente no desenvolvimento reprodutivo. Em contraste, o organismo-modelo *Caenorhabditis elegans* possui um ciclo reprodutivo rápido e já é utilizado em análises por transcriptoma com mutação de *xpa-1* (homólogo do gene XPA em humanos).

OBJETIVOS

Estudar os efeitos da mutação do gene *xpa-1* em *C. elegans* utilizando ferramentas de biologia de sistemas, a fim de propor um modelo molecular que ajude a relacionar XPA com os processos de desenvolvimento e reprodução.

MATERIAIS E MÉTODOS



RESULTADOS E DISCUSSÃO

As análises de centralidades (Figura 1B), de modularidade, de ontologias gênicas e de expressão por transcriptoma (Figura 1C) apontaram quatro genes *hub-bottleneck* (*cgh-1*, *mcm-6*, *mrg-1* e *puf-8*) super-expressos pela mutação de *xpa-1* e sobrepostos entre o Cluster 1 e o Cluster 2 (Figura 2). *Mrg-1* é necessário para a proliferação de células germinativas, principalmente de oócitos, enquanto *cgh-1* protege os oócitos contra apoptose por dano físico. Similarmente, a inibição de *mcm-6* por RNAi demonstrou menores taxas de oócitos. Além disso, *puf-8*, em sinergia com *fbf-1* e *fbf-2*, é necessário para a diferenciação germinativa ser direcionada aos oócitos em vez de espermatócitos. Neste sentido, essas observações sugerem que, com a mutação de *xpa-1*, a produção de oócitos é estimulada, enquanto que a produção de espermatócitos pode ser prejudicada (Figura 3).

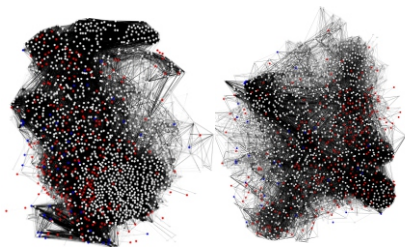
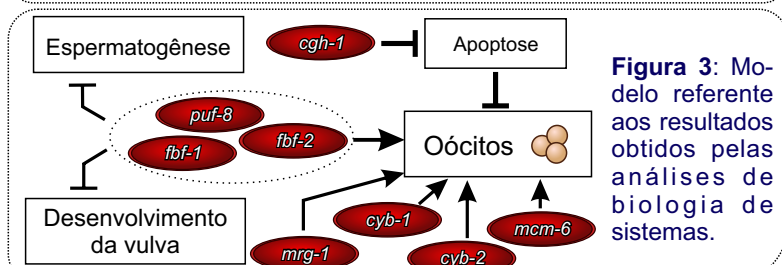
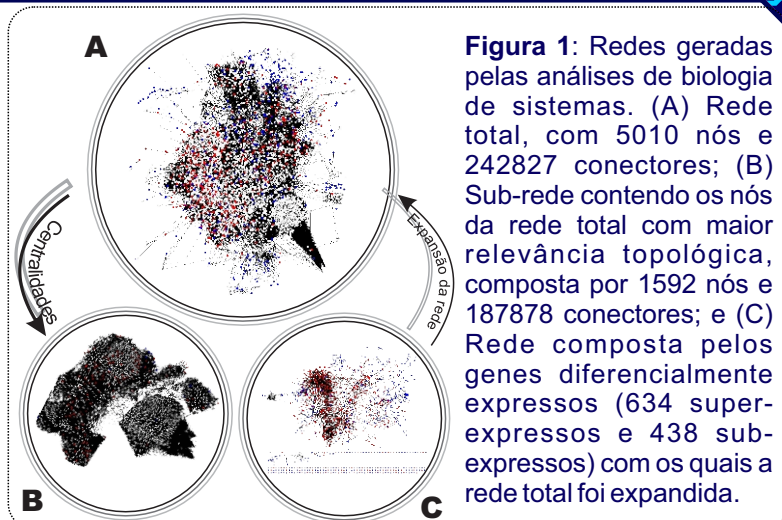


Figura 2: Cluster 1 (à esquerda), composto por 1640 nós e 79397 conectores, e Cluster 2 (à direita), composto por 1564 nós e 26157 conectores.

Entre os genes super-expressos localizados nos clusters (Figura 2), também estão incluídos os genes *cyb-1*, *cyb-3*, *fib-1*, *puf-8*, *fbf-1* e *fbf-2*. As ciclinas *cyb-1* e *cyb-3* promovem a progressão da replicação celular e atuam na meiose de oócitos. *Fib-1*, por sua vez, atua no desenvolvimento e é necessário para a formação normal das gônadas. Antagonicamente, *puf-8*, *fbf-1* e *fbf-2* inibem o desenvolvimento da vulva por repressão de tradução. Esses resultados sugerem que a deficiência de *xpa-1* estimula a replicação celular por *cyb-1* e *cyb-3*, inclusive de oócitos, e produz anormalidades no desenvolvimento da vulva, por meio de *puf-8*, *fbf-1* e *fbf-2*, e das gônadas por *fib-1* (Figura 3).



CONCLUSÃO

O modelo final (Figura 3) sugere que, com a deficiência do gene *xpa-1*, a taxa de replicação celular seja elevada, especialmente em oócitos, ao passo de que a espermatogênese é prejudicada e ocorrem defeitos no desenvolvimento das gônadas e da vulva.

AGRADECIMENTOS:

