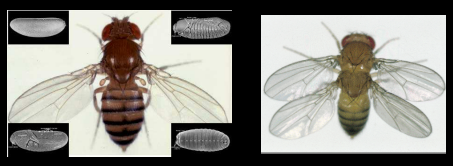
O que são genes HOX/Homeobox/Homeóticos?

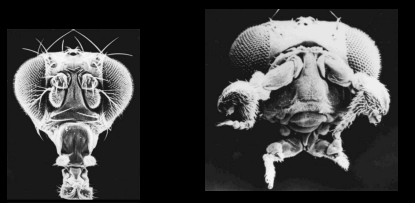
Codificam proteínas que causam HOMEosis
HOMEO: similar
Sis: transformação

Mutações homeóticas trocam segmentos corporais

Ultrabithorax



Antennapedia

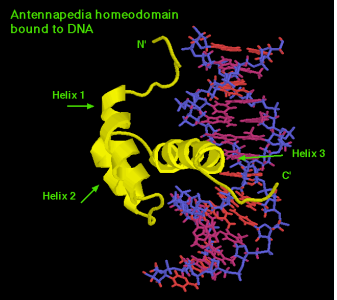


O que são genes HOX/Homeobox/Homeóticos?

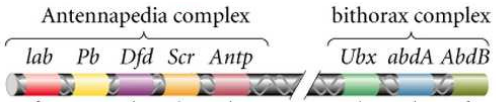
Codificam fatores de transcrição

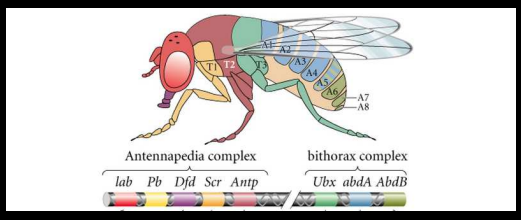
Propriedades das Proteínas Homeóticas

1. São fatores de transcrição com um domínio ligante a DNA (domínio homeobox ou homeótico)
2. O domínio homeobox tem cerca de 60 aminoácidos



3. As proteínas Homeobox estão agrupadas no genoma, i.e. são genes vizinhos

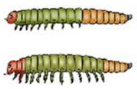




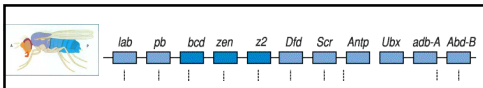
3. A ordem dos genes homeóticos no cromossomo corresponde à ordem **temporal** e **espacial** em que são expressos -> colinearidade

(A) Mudanças no **número de genes**

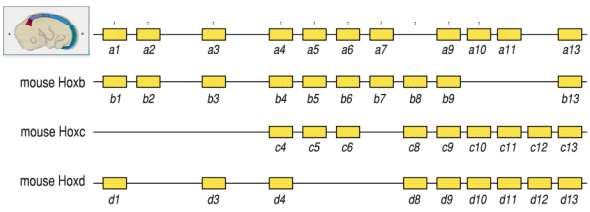
(B) Mudanças no **padrão de Expressão**



(D) Mudanças no **genes-alvo**



Critérios para Hox:
1. Homologia
2. Grupamento no Genoma



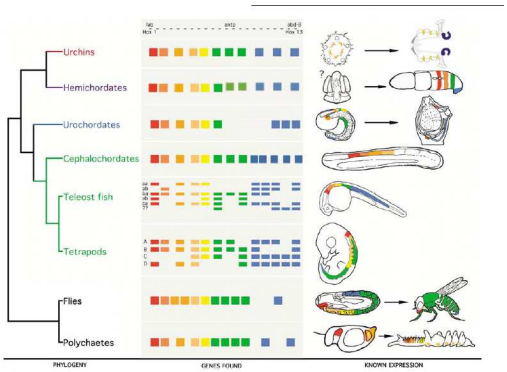
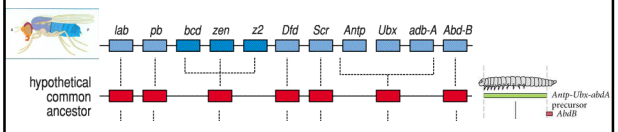
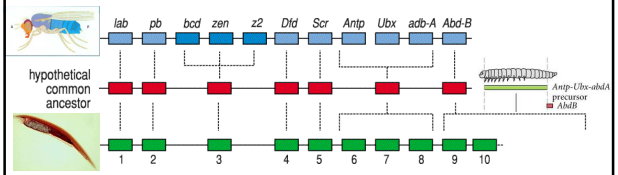
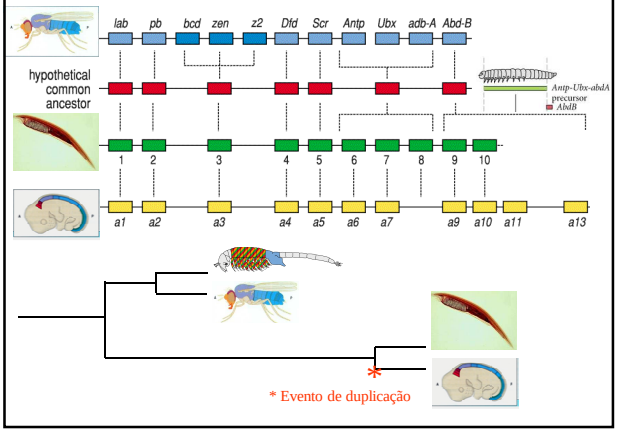
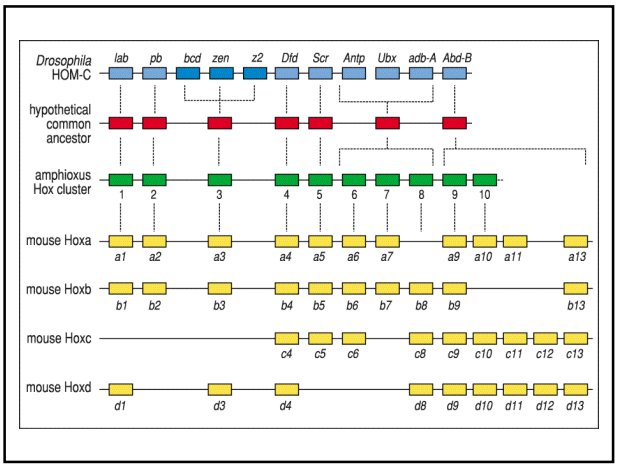


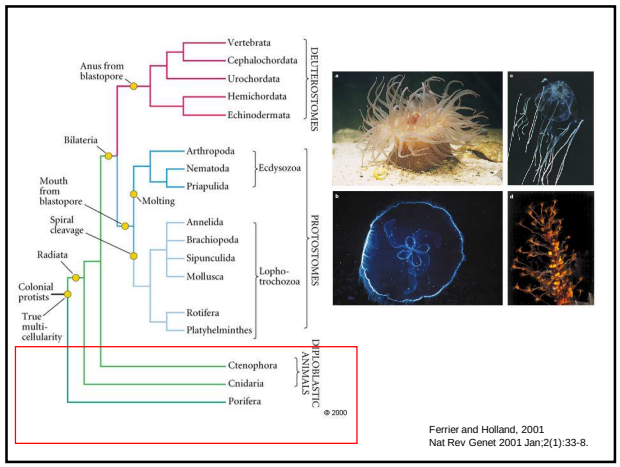
Figure 6 Expression of *Hox* genes in deuterostomes – the *Hox* gene cluster is duplicated in vertebrates. There are eight *Hox* gene clusters in teleost fishes, showing an additional duplication from the four *Hox* gene clusters found in the tetrapod vertebrates. In contrast, the invertebrate deuterostomes each have a single cluster. Ascidians lack some of the middle *Hox* genes, and the cluster is broken up onto two chromosomes. Echinoderms and hemichordates share an independent duplication of the posterior genes, called *Hox 11/13a*, *Hox 11/13b* and *Hox 11/13c*. Hemichordates show anterior to posterior expression in the ectoderm, which will produce a nerve net later in development. Echinoderms show adult expression in the nerve ring with the oral side corresponding to anterior in chordates and hemichordates.



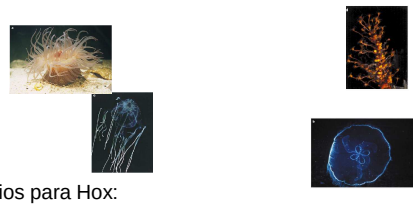




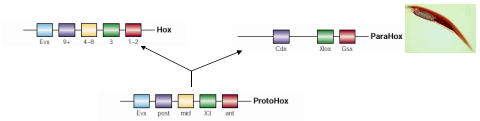




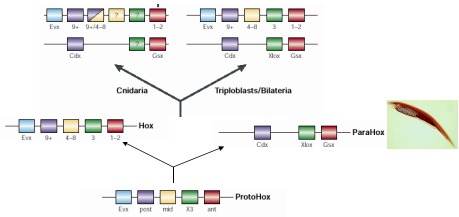
Ferrier and Holland, 2001
Nat Rev Genet 2001 Jan;2(1):33-8.

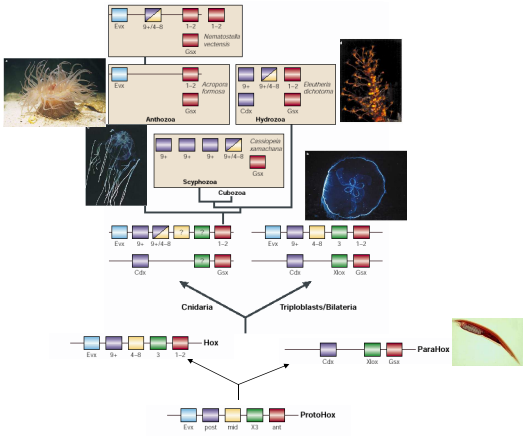


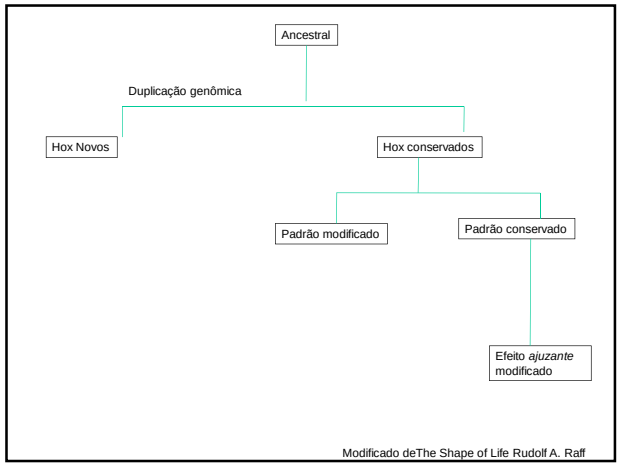
Critérios para Hox:
1. Homologia
2. Grupamento no Genoma



Cnidários tem tanto genes Hox como ParaHox



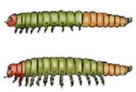




Modificado deThe Shape of Life Rudolf A. Raff

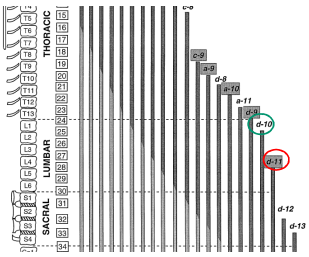
(A) Mudanças no **número de genes**

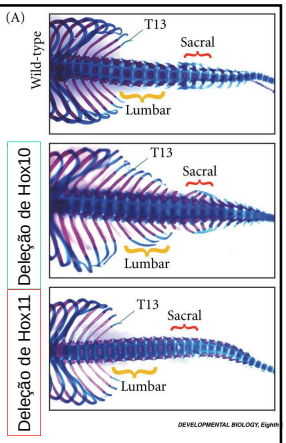
(B) Mudanças no **padrão de Expressão**



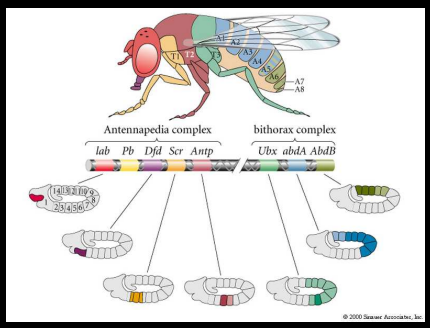
(D) Mudanças no **genes-alvo**

Perda de genes Hox específicos geram perdas de segmentos vertebrais específicos



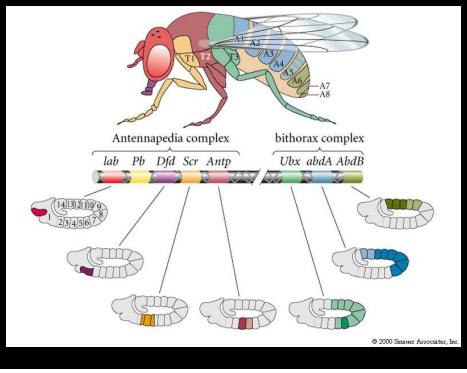


4. Os genes do complexo Antennapedia são expressos em segmentos diferentes.

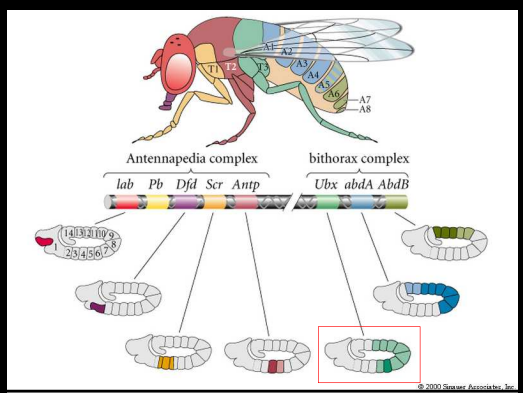


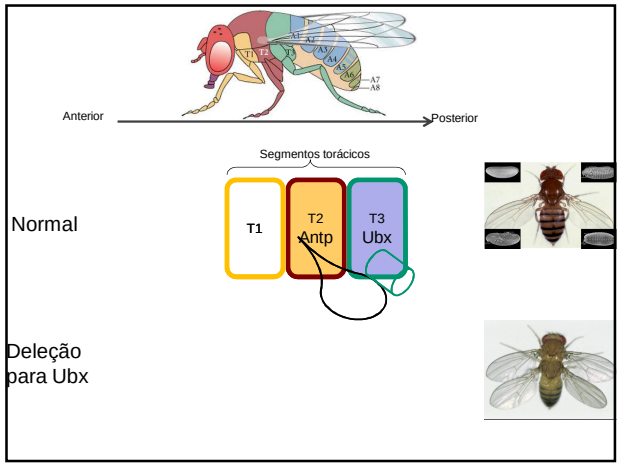
E. B. Lewis, *Nature* 276, 1978, 565.

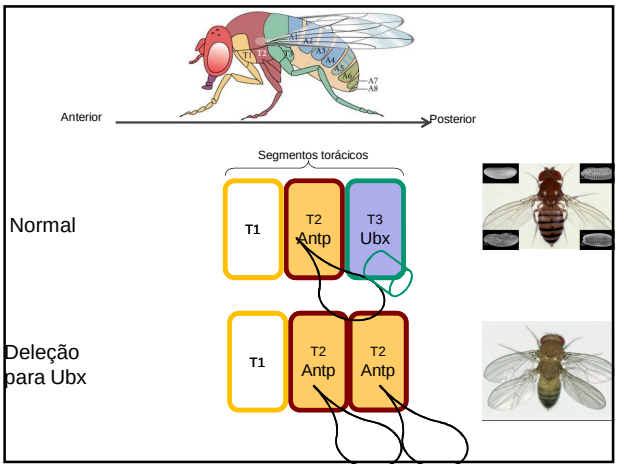
5. A ordem dos genes homeóticos no cromossomo corresponde à ordem **temporal** e **espacial** em que são expressos -> colinearidade



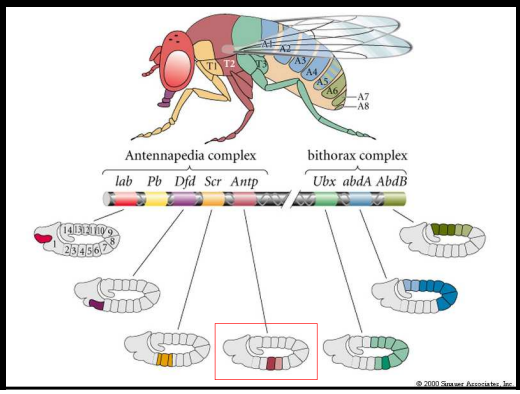
HIPÓTESE: Os genes homeobox/homeóticos definem os segmentos corporais

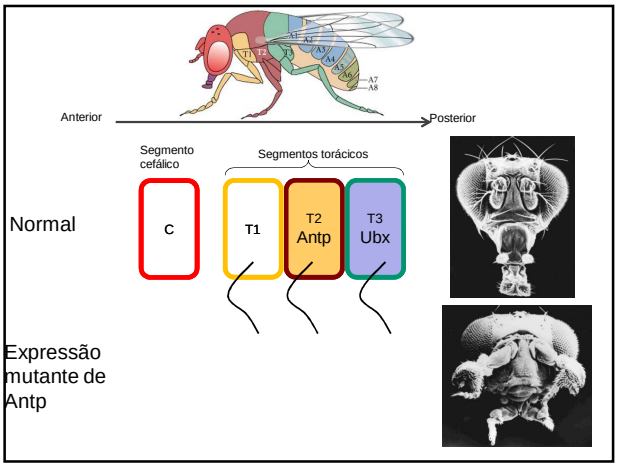


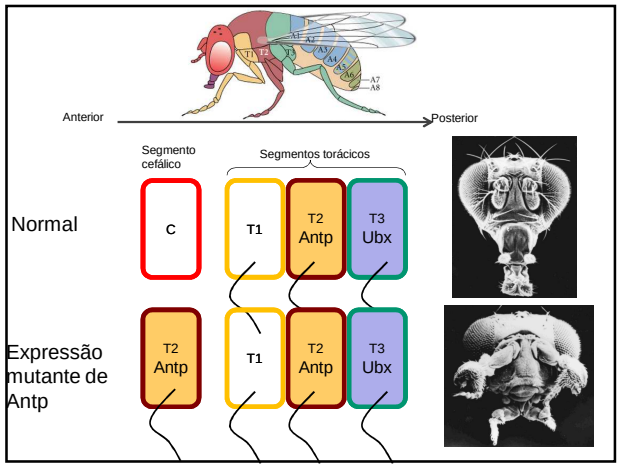




HIPÓTESE: Os genes homeobox/homeóticos definem os segmentos corporais



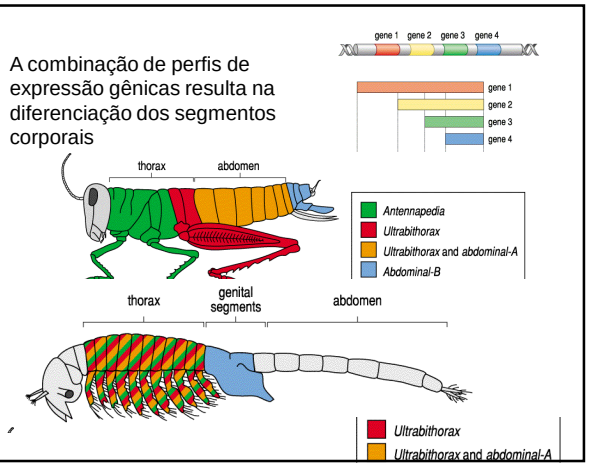




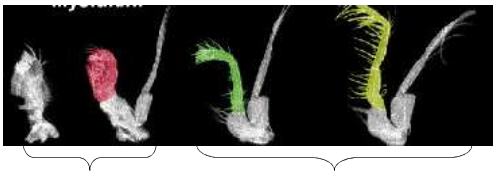
O LIMITE ANTERIOR DO DOMÍNIO DE EXPRESSÃO DE UM CONJUNTO DE HOX DETERMINA O FIM DOS SEGMENTOS ANTERIORES A ESTES

OMO ISTO PODE GERAR DIVERSIDADE?

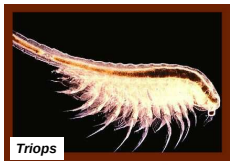
A combinação de perfis de expressão gênicas resulta na diferenciação dos segmentos corporais

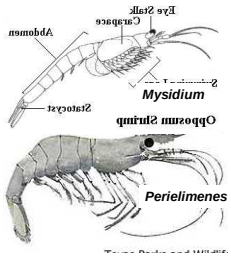


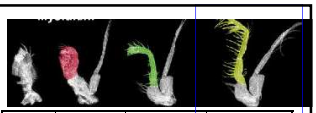
O que determina o número de patas locomotoras vs. Maxilipídeos?



maxilepídeo Pata locomotora



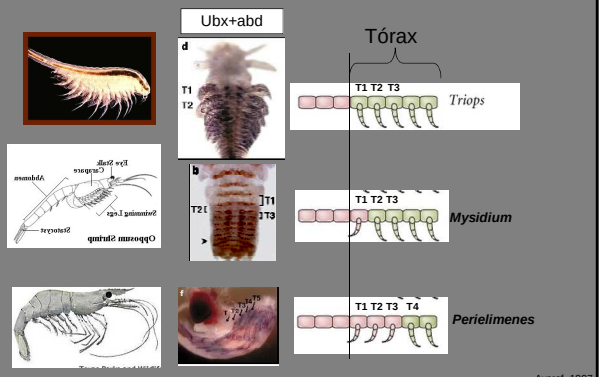




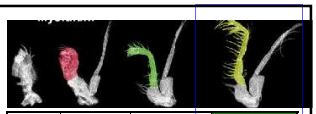
	✖	✖	T1
	T1	T2	T3
T1	T2	T3	T4

(Averof e Patel, 1997)

Os segmentos torácicos variam na expressão de Ubx+Abd

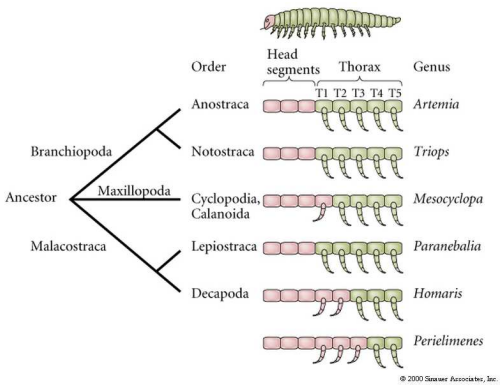


O primeiro segmento a desenvolver uma pata locomotora é a que expressa Ubx+Abd



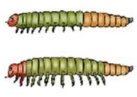
	✖	✖	T1
	T1	T2	T3
T1	T2	T3	T4

A segmentação da espécie varia de acordo com a expressão de Ubx e abdA



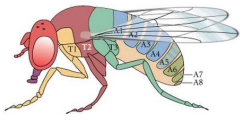
(A) Mudanças no **número de genes**

(B) Mudanças no **padrão de Expressão**



(D) Mudanças no **genes-alvo**

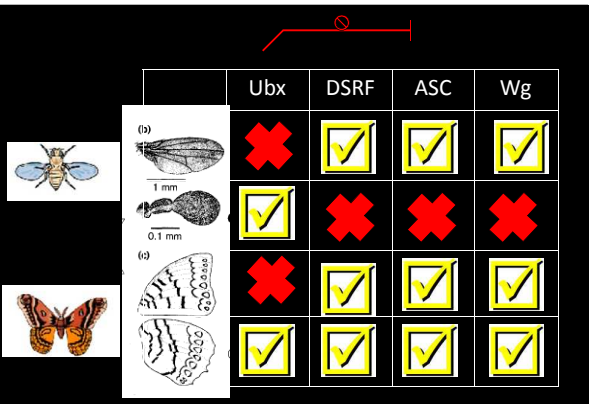
O que gera a diferença de asas em Diptera e Lepidoptera?



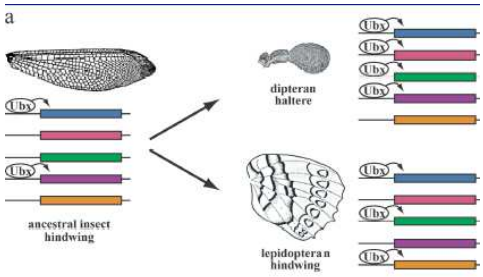
A mutação/ inativação de Ultrabithorax (ubx) extende o limite posterior do segmento torácico

OU, a ausência de Ubx permite crescimento de asas

O que pode ter acontecido em borboletas?

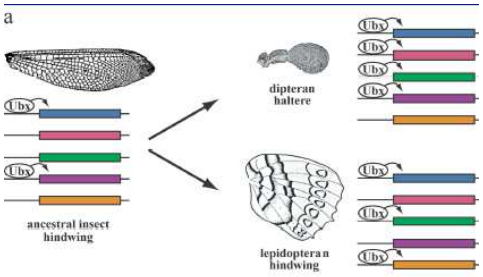


A diferença entre as asas está nos genes-alvo regulados por Ubx



Sean Carroll

A diferença entre as asas está nos genes-alvo regulados por Ubx



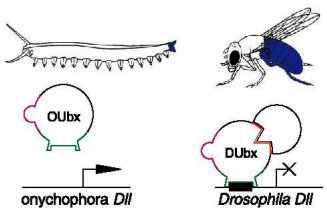
Sean Carroll

A diferença estrutural entre o Ubx de *Onychophora* e de *Drosophila* afeta a sua capacidade de regulação gênica – GENES ALVOS DIFERENTES

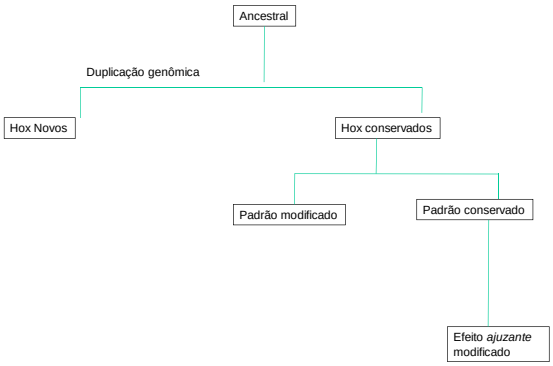
	Tissue transformations			Target genes		
UAS construct	Antenna to leg	Wing to haltere	Thorax to A1	Repress *SRF*	Activate *dpp*	Repress *Dll*
DUbx1a	+++	+++	+++	+++	+++	+++
OUbx	+++	++	–	++	++	–

a) O Ubx de Onychophora não transforma torácico em abdominal

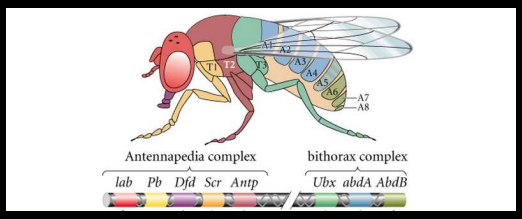
b) O Ubx de Onycophora não reprime Distal-less



Grenier, 2000

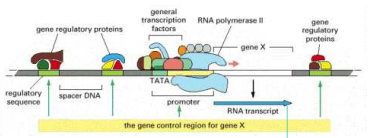


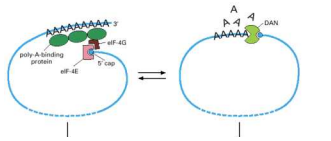
Modificado deThe Shape of Life Rudolf A. Raff



3. A ordem dos genes homeóticos no cromossomo corresponde à ordem **temporal** e **espacial** em que são expressos -> colinearidade

COMO É REGULADO A EXPRESSÃO DE GENES HOX?
molecularmente

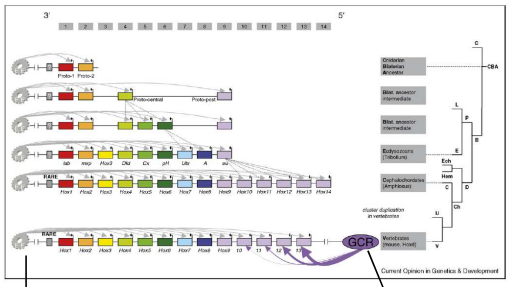




Tradução Degradação do RNAm

REGULAÇÃO A NÍVEL DE TRANSCRIÇÃO

O modelo atual para controle da transcrição no grupamento Hox:



Enhancer Inicial
(contém elementos sensíveis a Ac. Retinoico)

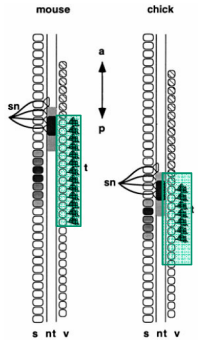
GCR= Região de controle global

Current Opinion in Genetics & Development 2007, 17:422–427

Hoxc8 DETERMINA A REGIÃO DO FLANCO

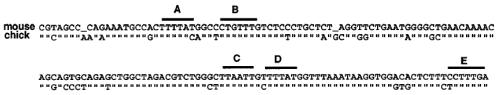
PORQUÊ SEU PADRÃO DE EXPRESSÃO VARIOU NA EVOLUÇÃO?

O HOXC8 em aves tem um domínio de expressão mais curto

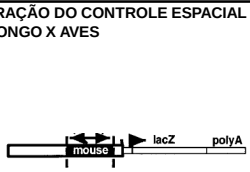


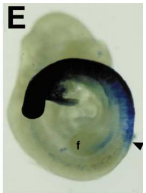
Belting et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95 (1998)

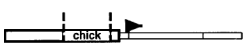
Comparação do Enhancer Imediato de camudongo e galinha

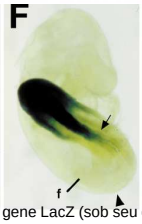


COMPARAÇÃO DO CONTROLE ESPACIAL DE ENCHANCER IMEDIATO DE CAMUDONGO X AVES



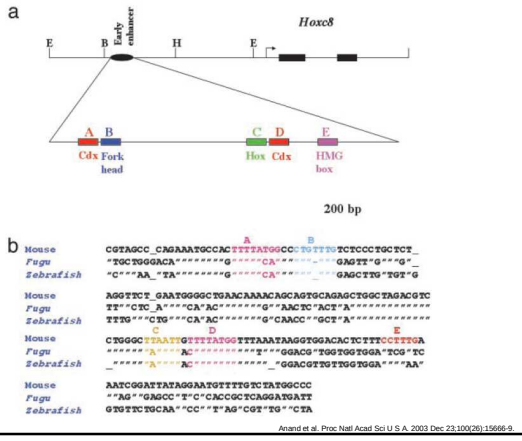






O Enhancer imediato de Camudongo confere ao gene LacZ (sob seu controle) uma expressão mais anterior

Comparação do Enhancer Inicial de Hoxc8 entre diferentes espécies

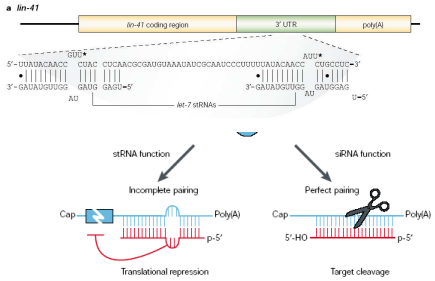


Anand et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Dec 23;100(26):15666-9.

REGULAÇÃO A NÍVEL DE TRADUÇÃO

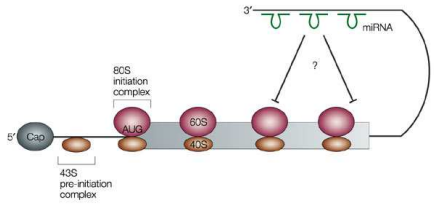
miRNA ou microRNA

O miRNA é gerado pela transcrição de uma região não-codificante e interfere na expressão do gene-alvo



Nature Review Genetics. Outubro 2002

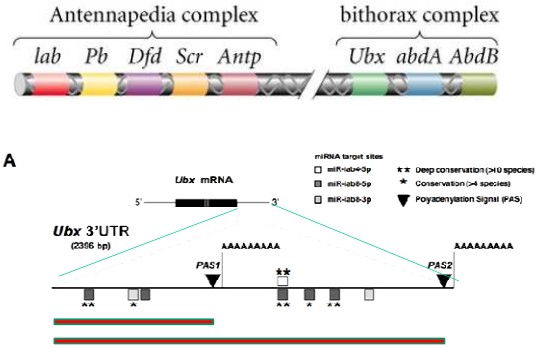
O Anelamento de miRNA a região 3´não-traduzida do RNAm pode interferir na sua tradução



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

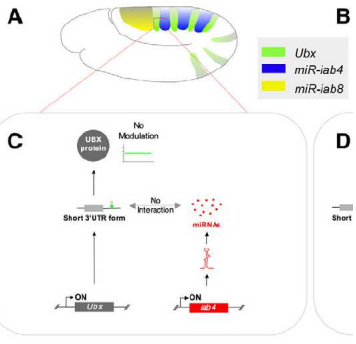
Nature Reviews Molecular Cell Biology **5**, 827-835 (October 2004

O RNAm para Ubx tem regiões passíveis de regulação por miRNA



Development 137, 2951-2960 (2010)

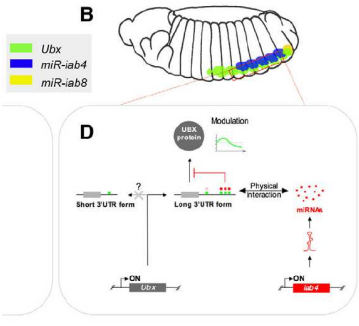
No estádio 10, o miRNA e o Ubx estão em células diferentes e o 3´UTR do Ubx tem poucos sítios para miRNA



Development 137, 2951-2960 (2010)

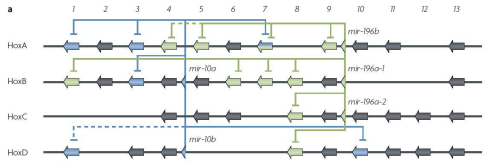
No estádio 15, o miRNA e o Ubx estão nas mesma células
E o Ubx contém um 3´UTR com mais sítios para miRNA

PORTANTO o miRNA pode modular a tradução de Ubx

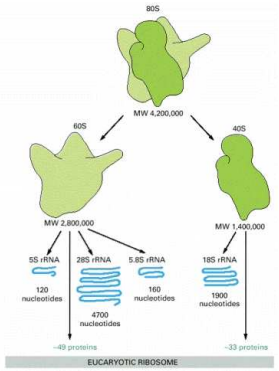


Development 137, 2951-2960 (2010)

Existem sítios para regulação por miRNA nos Hox de vertebrados também



Nature Review Genetics, Outubro 2008



Ribossomos são constituídos de rRNA+ proteínas

Ribosome-Mediated Specificity in Hox mRNA Translation and Vertebrate Tissue Patterning

Nadya Kondrashov,[1] Aya Pusic,[1,5] Craig R. Stumpf,[1,5] Kunihiko Shimizu,[3,4] Andrew C. Hsieh,[1,2] Shifeng Xue,[1] Junko Ishijima,[4] Toshihiko Shiroishi,[4] and Maria Barna[1,*]
[1]Department of Biochemistry and Biophysics, Cardiovascular Research Institute
[2]Division of Hematology/Oncology
University of California, San Francisco, San Francisco, CA 94158, USA
[3]Department of Pediatric Dentistry, Nihon University School of Dentistry at Matsudo, Chiba 271-8587, Japan
[4]Mammalian Genetics Laboratory, National Institute of Genetics, Mishima Shizuoka-ken 411-8540, Japan
[5]These authors contributed equally to this work
*Correspondence: maria.barna@ucsf.edu
DOI 10.1016/j.cell.2011.03.028

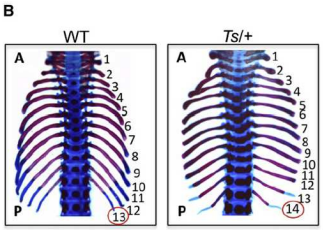
A proteína Ribosomal RPL38:

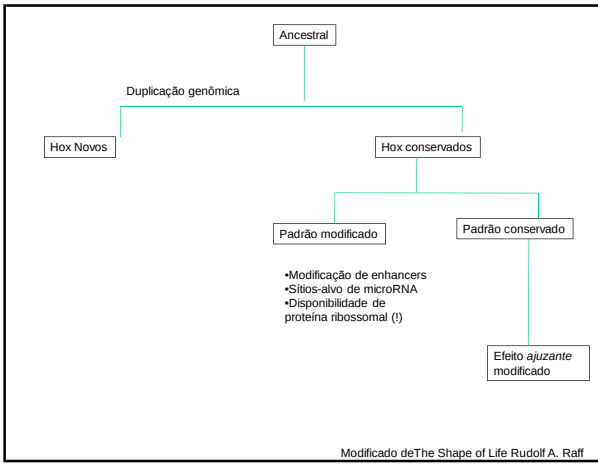
1) tem expressão restrita em alguns segmentos

2) Controla a expressão de alguns genes Hox

Cell *145*, 383–397, April 29, 2011

Camudongos Heterozigotos para a deleção da proteína ribossomal RPL38 apresentam transformações homeóticas





Modificado deThe Shape of Life Rudolf A. Raff