

EFEITO MODULATÓRIO DA NICOTINA NA DIFERENCIAÇÃO CELULAR DURANTE O DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO

UNIVERSIDADE DE CAXIAS DO SUL - Instituto de Biotecnologia
Bruno César Feltes - Joice de Faria Poloni e Diego Bonatto

INTRODUÇÃO

A **nicotina** é um alcalóide da classe das piridinas cuja principal exposição é através do uso do tabaco. Durante a gravidez, a nicotina atravessa a barreira placentária expondo o feto a concentrações ainda maiores deste alcalóide do que a encontrada no plasma materno. Do mesmo modo, dados morfológicos sobre efeitos da exposição do feto à nicotina revelaram diversas deformações corporais e retardo na formação dos órgãos e ossos. Contudo, os mecanismos moleculares associados a estas deformações induzidas pela nicotina ainda não foram elucidados. Neste sentido, um importante fator que influencia a diferenciação celular em células-tronco embrionárias e que, possivelmente, poderia ligar os efeitos da nicotina à má formação do feto é a sinalização do ácido retinóico, o primeiro sinalizador para os genes homeóticos no embrião.

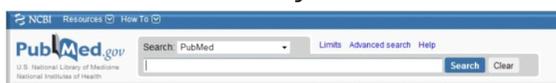
OBJETIVOS

Utilizar ferramentas de biologia de sistemas para elucidar um possível caminho molecular no qual a nicotina poderia influenciar a sinalização de ácido retinóico durante a gravidez em *Homo sapiens*.

METODOLOGIA - BIOLOGIA DE SISTEMAS

A Biologia de Sistemas é uma área da Bioinformática que visa elucidar possíveis interações entre genes, proteínas e reações bioquímicas.

1) Primeiramente é feita uma mineração de dados na literatura científica:



2) Após, são empregados programas para a prospecção de dados proteômicos, neste trabalho os seguintes programas foram utilizados:



[<http://stitch.embl.de/>]



[<http://www.genome.jp/kegg/>]



[www.genecards.org]

3) Os resultados dessa busca inicial foram analisados pelos programas:



Cytoscape 2.6.3

Para a análise topológica da rede de interação proteica.



BiNGO 2.3

Para análise de processos ontológicos. [[Http://www.cytoscape.org/plugins2.php](http://www.cytoscape.org/plugins2.php)]

Centiscape 2.2

Para a análise de proteínas que possivelmente conectam processos



RESULTADOS

E

DISCUSSÃO

Os dados obtidos foram analisados pelo programa Cytoscape para gerar uma rede composta de 204 proteínas (nós) e 1135 conectores (**Figura 1**). Juntamente a análise do programa BiNGO identificou importantes bioprocessos (**Tabela 1**) que foram utilizados para gerar um modelo molecular de como a nicotina poderia influenciar a sinalização de ácido retinóico e diferenciação celular durante o desenvolvimento embrionário.

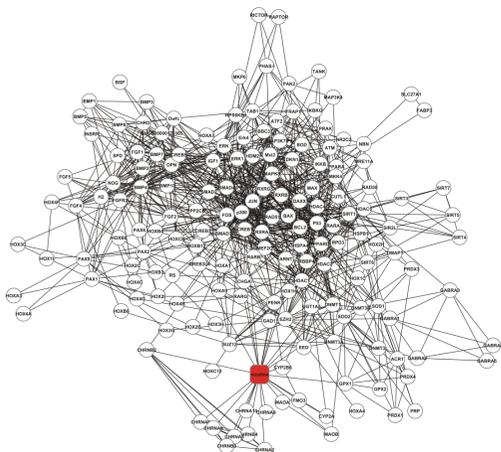
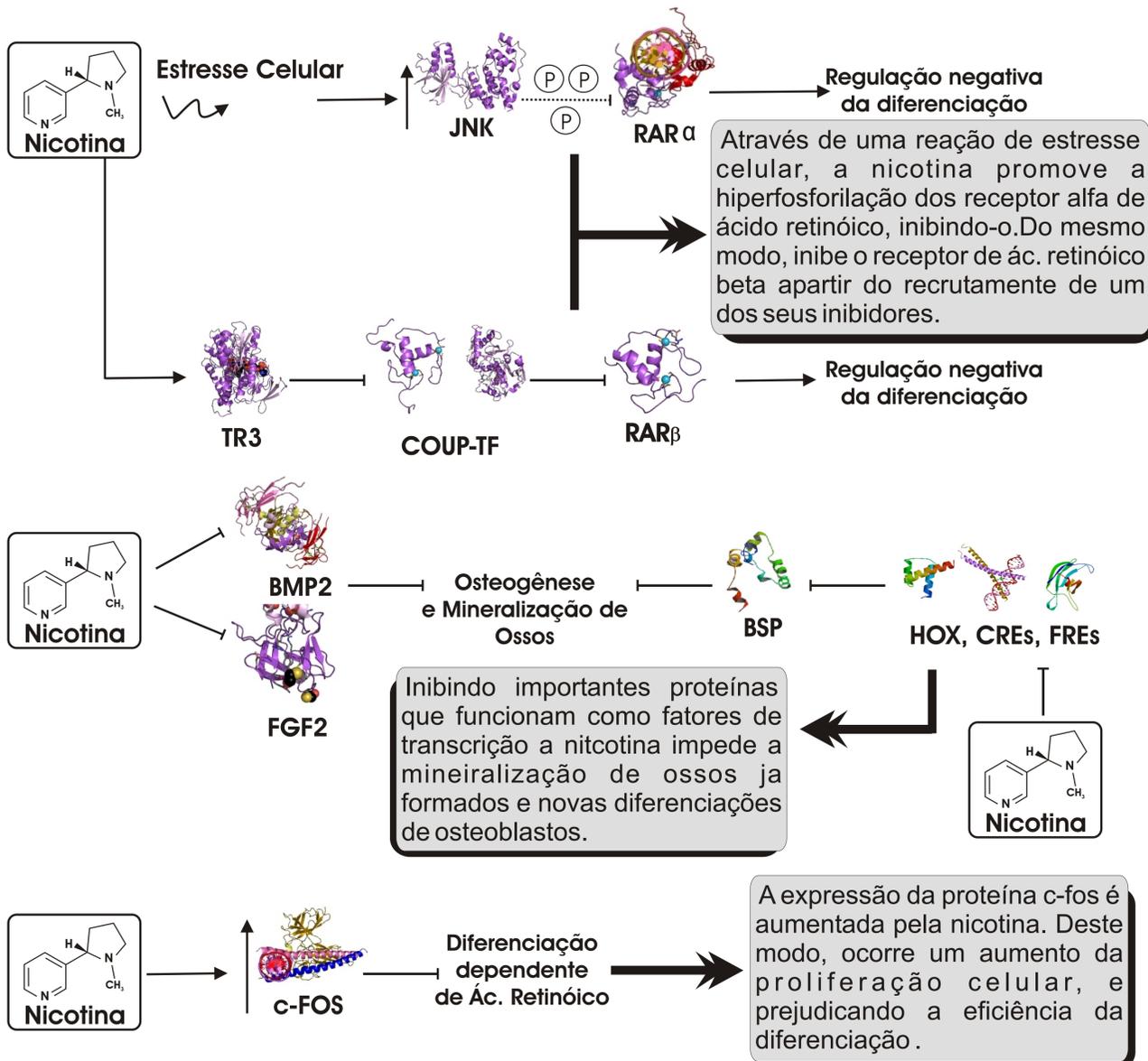


Figura 1: Rede binária obtida pelo programa Cytoscape, mostrando as conexões entre a nicotina e as proteínas de desenvolvimento embrionário. A nicotina encontra-se em vermelho.

Bioprocesso	Valor-p Corrigido	Proteínas
Desenvolvimento do Esqueleto	1.8×10^{-15}	MEF2C;BMP4;BMP3;NOG;BMP2;BMP1;HOX11;IGF1;SPD;HOX1C;PRDX1;PAX1;HDAC4;VDR;ACH;CED;BMPR1B;BMP7;CHRD;BMP5;BMPR1A;BMP6
Desenvolvimento de Cartilagem	1.01×10^{-11}	BMP4;MEF2C;BMP3;BMP2;NOG;BMP1;BMPR1B;BMP7;BMP5;BMPR1A;BMP6
Silenciamento de Cromatina	1.8×10^{-11}	HDAC5;SIRT4;SIRT5;SIRT6;SIRT2L;SIRT7;SIRT1;SIRT3
Diferenciação Celular	2.2×10^{-6}	MEF2C;BMP10;NBN;HOX11;PAX6;HOX3H;PAX2;PAX1;DWFC;SHH;ATF2;HOXC8;HOXA7;FGF1;FGF2;RUNX2;FGF4;BMP4;BMP3;BMP2;BMP1;IGF1;SMAD2;OSX;SOD1;SIRT1;HDAC5;HDAC4;CUTL1;JUN;P53;CED;CHRN2;BMP7;BMP5;BMPR1A

Tabela 1: Principais bioprocessos apresentando proteínas ligadas a nicotina, identificados pelo programa BiNGO.



CONCLUSÃO

As ferramentas de biologia de sistemas permitiram a construção de um modelo molecular mostrando como a nicotina poderia causar deformações corporais e perda de massa óssea do feto. Do mesmo modo, foi possível observar que ela influencia a diferenciação celular negativamente, explicando as deformações teciduais vistas em análises morfológicas

AGRADECIMENTOS



GRUPO DE ESTUDOS DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

