

## Caracterização do padrão de expressão dos fatores reguladores do promotor gênico da Miostatina em camundongo

Marina A. Fontoura<sup>1</sup>, Lucimara A. Sensiate<sup>2</sup>, Lúcia E. Alvares<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Aluna de IC do Depto. de Bioquímica e Biologia Tecidual, IB – UNICAMP; \*marininaaf@gmail.com

<sup>2</sup>Aluna de doutorado do Depto. de Bioquímica e Biologia Tecidual, IB – UNICAMP

<sup>3</sup>Profa. Dra. do Depto. de Bioquímica e Biologia Tecidual, IB – UNICAMP / Orientadora

Palavras Chave: *Miostatina*, *Padrão de expressão*, *Músculo esquelético*.

### Introdução

A proteína Miostatina (MSTN) é um membro da superfamília TGF- $\beta$  de fatores de crescimento e transformação. Sua estrutura e a função são conservadas em diversas espécies, incluindo humanos. Ela é expressa durante o desenvolvimento embrionário no miótomo, compartimento dos somitos. Na vida pós-natal, a MSTN é encontrada livre na corrente sanguínea e músculos. Ela atua como regulador negativo da deposição da musculatura esquelética, seu *knockout* gera hiperplasia e hipertrofia das fibras musculares (McPherron et al 1997). O promotor basal do gene da *Mstn* foi identificado em estudos anteriores por bioinformática numa abordagem filogenética (Grade et al 2009), encontrando uma atividade dependente do contexto tecidual e localizando sítios de ligação para fatores transcricionais no promotor gênico. O promotor contém, em adição ao TATA box, dois possíveis módulos regulatórios: um interage com proteína homeótica MEIS1 e o receptor de hormônio nuclear FXR; no segundo módulo, encontram-se sítios de ligação para fatores CREB e NFY.

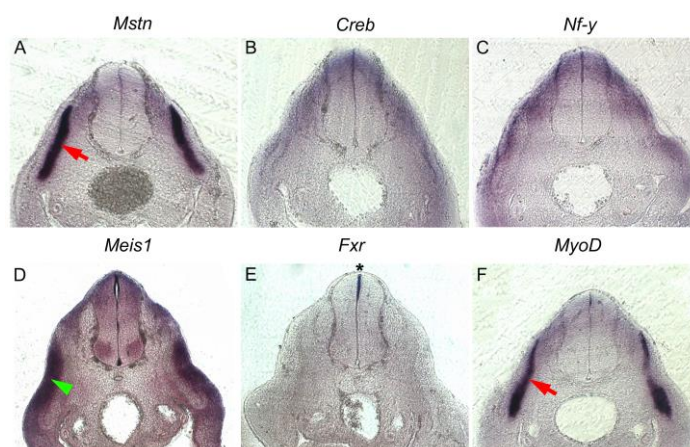
O objetivo do estudo foi caracterizar o padrão de expressão da *Mstn* durante o desenvolvimento de embriões de camundongos e verificar os domínios de expressão dos fatores transcricionais putativos do promotor gênico da *Mstn*.

### Resultados e Discussão

O início da expressão de *Mstn* em camundongo parece tardia quando comparada ao padrão em galinha descrito por Amthor (2002). A expressão foi detectada nos somitos, iniciando-se nos somitos cervicais até alcançar somitos caudais em estádios mais avançados. Posteriormente, pode-se verificar a expressão em domínios definidos dos somitos, - como no miótomo hipaxial, nas massas celulares que já migraram dos somitos para os membros, nos somitos caudais e no cordão hipoglossal, que participará da formação de músculos da língua.

A fim de compreender a expressão da *Mstn* e seus possíveis reguladores transcricionais, foram realizados cortes transversais em vibrátomo dos embriões hibridados. A *Mstn* apresentou expressão restrita ao miótomo, padrão de expressão coincidente com os marcadores miogênicos *Myog* e *MyoD*, diferindo do padrão encontrado em embriões de galinha, que revela expressão da *Mstn* no dermomiótomo dos somitos maduros (Amthor et al., 2002). A expressão complementar de *Creb*, *Nf-y* e *Meis1* ao padrão da *Mstn* sugere que essas moléculas atuam como repressoras do promotor da *Mstn*. A notável expressão de

*Meis1* no dermomiótomo medial e lateral sugere que esse fator também tem um papel inibitório na atividade transcricional da *Mstn*, atuando sozinho ou em interação com outras moléculas.



**Figura 1.** Padrão de expressão dos genes estudados em embrião de camundongo E10,5.

### Conclusões

A expressão da *Mstn* em embriões de camundongos foi detectada nos somitos em desenvolvimento restrita ao compartimento do miótomo, em estágios mais avançados do desenvolvimento mostrou-se presente também em precursores musculares de membros e língua.

Os resultados também sugerem uma regulação negativa da expressão da *Mstn* pelos transreguladores que poderiam se ligar ao promotor deste gene.

### Instituição de Fomento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq

Amthor, H., Huang, R., McKinnell, I., Christ, B., Kambadur, R., Sharma, M., & Patel, K. (2002). The Regulation and Action of Myostatin as a Negative Regulator of Muscle Development during Avian Embryogenesis. *Developmental Biology*, 251(2), 241–257.

Grade, C. V. C., Salerno, M. S., Schubert, F. R., Dietrich, S., & Alvares, L. E. (2009). An evolutionarily conserved Myostatin proximal promoter/enhancer confers basal levels of transcription and spatial specificity in vivo. *Development Genes and Evolution*, 219(9-10), 497–508.

McPherron, A. C., Lawler, A. M., & Lee, S. J. (1997). Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member. *Nature*, 387(6628), 83–90.