



Assinaturas moleculares da V-ATPase em tecidos humanos

Pedro Thyago Mozer Rodrigues, Arnaldo Rocha Façanha, Anna Okorokova Façanha

V-ATPases são bombas de prótons presentes em todos os eucariontes que desempenham papéis fundamentais no controle do pH intracelular e extracelular, na transdução de sinais e na homeostase iônica, regulando processos tão diversos como os de regeneração, proliferação, migração e diferenciação celulares. A V-ATPase é um oligômero formado por 13 subunidades organizadas em dois domínios principais, um citosólico denominado V1, onde ocorre a hidrólise de ATP, e um domínio de membrana, denominado V0 que transporta prótons. As V-ATPases se localizam em endomembranas, como as de organelas da via endocítica e nuclear, e na membrana plasmática de células especializadas como osteoclastos, macrófagos, células renais e carcinogênicas. A multifuncionalidade da V-ATPase, em parte, deriva do fato da holoenzima possuir subunidades com diversas isoformas, sendo necessário de 13 a 15 subunidades distintas codificadas por 23 a 25 genes para formar os diferentes arranjos estruturais da holoenzima. A tal variabilidade gênica, soma-se o fato de algumas isoformas da V-ATPase serem tecido-específicas, enquanto outras são onipresentes. No entanto, até então se desconhece os mecanismos moleculares que regulam tal expressão diferencial nas células e tecidos saudáveis, bem como estas são reprogramadas para superexpressar a V-ATPase na membrana pelo processo de carcinogênese. Um dos objetivos do presente trabalho visa elucidar os componentes regulatórios que determinam onde e como cada isoforma (proteína e gene) será expressa. Os 23 genes da V-ATPase foram analisados utilizando como base o web-browser UCSC, onde identificamos os TSS a nível de 1pb e a região promotora utilizando dados do GeneHancer, o nível de expressão dos genes e os tecidos onde os genes são expressos foram analisados utilizando dados de repositórios de RNA-Seq (GTEx, GEPIA), dados complementares de expressão em tecidos saudáveis e tumorais foram obtidos utilizando a plataforma GEPIA-2. Níveis de metilação das regiões promotoras dos 23 genes foram obtidos utilizando a plataforma SMART METHYLATION 450K para tecidos saudáveis e tumorais. Os dados obtidos permitiram criar um mapa atualizado de expressão das V-ATPases, sendo possível determinar quais são onipresentes e quais são tecido-específicas, como as isoformas ATP6V0A4, ATP6V0D2, ATP6V1E2, ATP6V1G2 e ATP6V1G3. Interessantemente, o gene TCIRG1 (ATP6V0A3) que codifica para subunidade a3, isoforma associada a expressão funcional de V-ATPases na membrana plasmática, apresentou níveis de expressão abrangente, estando presente em todos os tecidos analisados, enquanto o gene ATP6V1G3, outro gene relacionado a expressão diferencial de V-ATPases na membrana, apresentou expressão significativa apenas em rim. Os resultados obtidos revelam a existência de assinaturas moleculares distintas para V-ATPases de diferentes tecidos, as quais também possuem especificidades na carcinogênese.

Palavras chaves: Proton pumps, molecular oncology, enzyme conformational dynamics

Apoio: CAPES, UENF.