

Ficha de Projeto



Designação do projeto: NotchBookmark – Estudo da função de marcador mitótico de RBPJ/Notch na neurogénese de vertebrados

Referência do projeto: LISBOA-01-0145-FEDER-029663

Código do projeto: 02/SAICT/2017

Objetivo principal: OT 1 – Reforçar a investigação, o desenvolvimento tecnológico e a inovação

Localização do projeto (NUTS II): Lisboa (100%)

Entidades Beneficiárias: Fundação Calouste Gulbenkian - Instituto Gulbenkian de Ciência

Data de aprovação: 03-05-2018

Data de início: 01-08-2018

Data de conclusão: 31-07-2022

Custo total elegível: 238.698,57 EUR

Apoio financeiro da União Europeia (FEEI): 95.479,43 EUR

Apoio financeiro publico nacional (orçamento de estado): 143.219,14 EUR

Descrição do projeto:

A neurogénese em vertebrados requer um perfeito equilíbrio entre os programas transcripcionais de manutenção e de diferenciação das células estaminais neurais (CEN). Durante o chamado período neurogénico, a via de transdução de sinal Notch tem um papel importante na manutenção das CENs, inibindo a diferenciação neuronal e promovendo a manutenção das características estaminais (1,2). A activação de Notch característica de CENs promove a transcrição de genes através do fator de transcrição RBPJ (3), que se liga a regiões reguladoras dos genes alvo. A manutenção da identidade celular requer mecanismos que garantam que o programa de expressão génica específico de cada tipo celular é perpetuado ao longo das divisões celulares. A mitóse constitui um desafio particular, já que o ADN fica condensado e refratário à maquinaria transcripcional, com conseqüente paragem da transcrição. A atual visão sobre mecanismos que regulam a transmissão de informação durante a mitóse invoca

modificações no ADN e na cromatina, a que podem ser herdadas durante a divisão celular (4). No entanto, há um número crescente de fatores de transcrição que se sabe permanecerem ligados à cromatina durante a mitose. Tem sido proposto que estes estão envolvidos num mecanismo de memória que marca importantes genes activos durante a interfase, com vista à sua eficiente reativação após a divisão, por forma a manter a identidade celular (5,6). Este mecanismo denominado de marcação mitótica poderia permitir uma maior versatilidade, melhor adaptada aos estados transitórios característicos das células estaminais e progenitoras. RBPJ é um dos fatores de transcrição que permanece associado à cromatina durante a mitose (7). Este projecto propõe investigar a sua função como marcador mitótico no contexto da via de sinalização Notch, durante a neurogénese em vertebrados. Assim, propomos: i) caracterizar ao nível mecanístico a interacção do RBPJ com a cromatina mitótica nas CEN, ii) identificar as regiões genómicas marcadas por RBPJ em mitose e respectivos genes associados, iii) determinar o impacto da marcação mitótica na compactação da cromatina e na cinética da reativação transcricional pós-mitótica, e iv) investigar o modo como a marcação mitótica pode ser alterada nos eventos mitóticos que precedem a diferenciação neuronal. Para alcançar estes objetivos, combinaremos a experiência dos laboratórios de Neurobiologia Molecular e de Dinâmica de Cromossomas, ambos no Instituto Gulbenkian de Ciência. A dinâmica e as características estruturais da ligação do RBPJ à cromatina mitótica serão estudadas recorrendo a técnicas imagiológicas in vivo em CEN submetidas a divisões proliferativas ou neurogénicas. Estas observações serão complementadas por uma análise genómica onde os perfis de ligação do RBPJ ao genoma, a acessibilidade da cromatina e o perfil transcricional serão combinados com estratégias de depleção do RBPJ durante a mitose.



O prazo de execução de projeto NotchBookmark foi prolongado até 31 de julho de 2022.