



# Histona deacetilase *clr3* regula metabolismo secundário e resposta a estresse oxidativo em *P. brasilianum*

Daniel Y. Akiyama<sup>1\*</sup>; Marina C. Rocha<sup>2</sup>; Jonas H. Costa<sup>1</sup>; Iran Malavazi<sup>2</sup>; Taicia P. Fill<sup>1</sup>

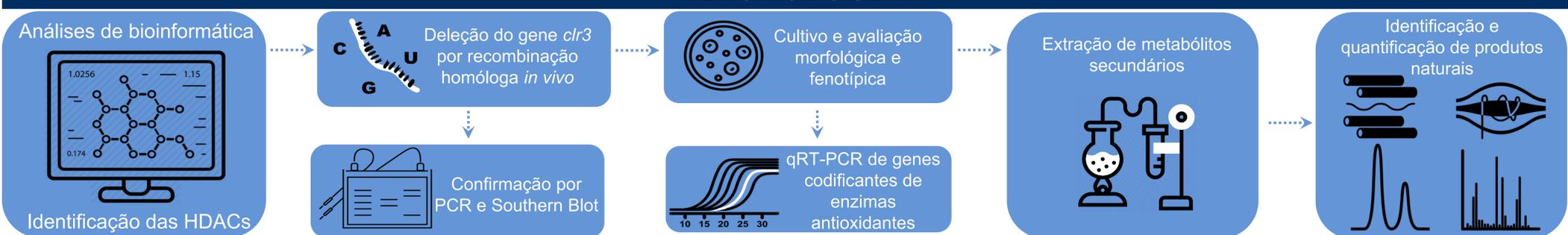
<sup>1</sup>Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

<sup>2</sup>Departamento de Genética e Evolução, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brazil.

## INTRODUÇÃO

A maioria dos *clusters* gênicos biossintéticos (BGCs) encontrados em fungos filamentosos estão silenciados em condições padrão de cultivo em laboratório devido à falta de estímulos desencadeadores de expressão, representando uma desvantagem considerável na descoberta de novas drogas. Para acessar todo o potencial biossintético desses microorganismos, estudos para a ativação de BGCs crípticos são essenciais. O estado de acetilação das histonas é um importante regulador da estrutura da cromatina que tem impacto na fisiologia celular e, portanto, na expressão de BGCs em fungos filamentosos. Histona desacetilases (HDACs) e histonas acetiltransferases (HATs) são responsáveis por manter e controlar este processo em diferentes condições celulares. Neste estudo, *clr3*, um gene que codifica uma histona desacetilase em *Penicillium brasilianum* foi deletado e as alterações fenotípicas e metabólicas associadas avaliadas.

## METODOLOGIA



## RESULTADOS

### 1 Testes de sensibilidade a estresse oxidativo

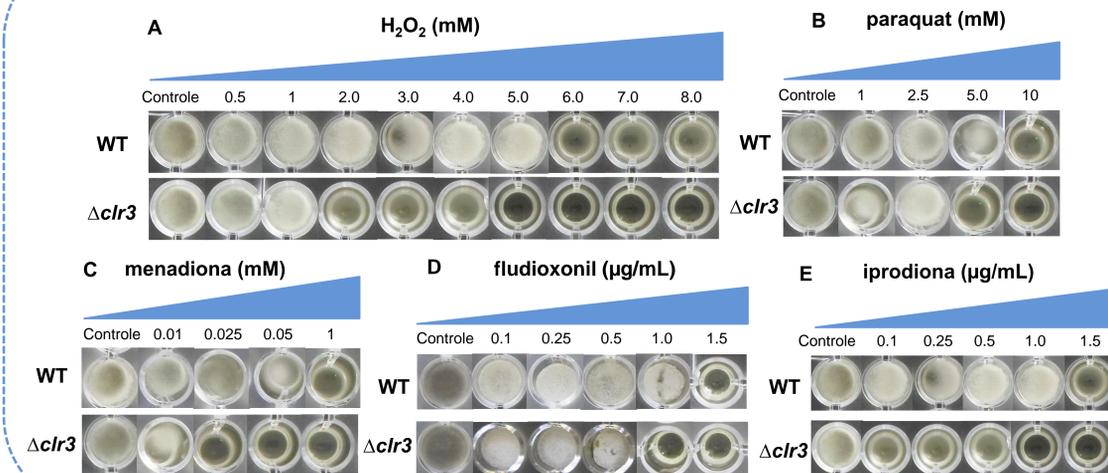


Fig. 1. Mutantes nulos  $\Delta clr3$  exibiram sensibilidade ao estresse oxidativo causado por (A)  $H_2O_2$ , (B) paraquat, (C) menadiona, (D) fludioxonil e (E) iprodiona.

### 2 qRT-PCR de genes que codificam enzimas antioxidantes

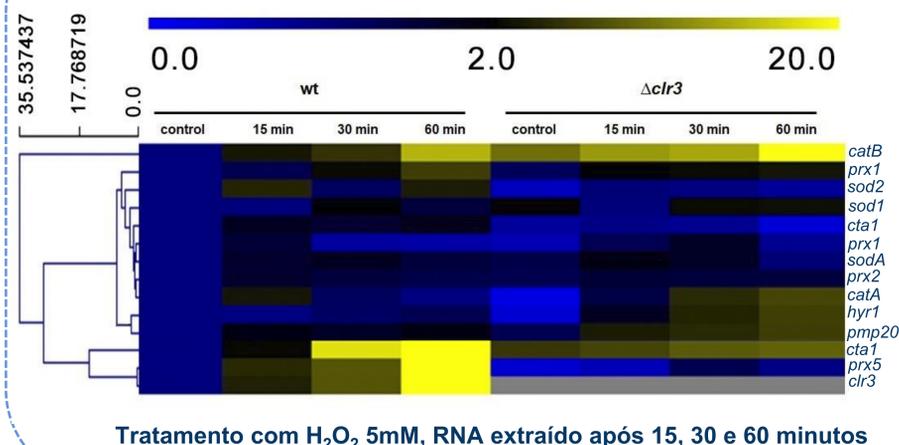


Fig. 2. Efeito da regulação de *clr3* na transcrição de genes que codificam enzimas antioxidantes.

### 3 Produtos naturais identificados e suas produções relativas

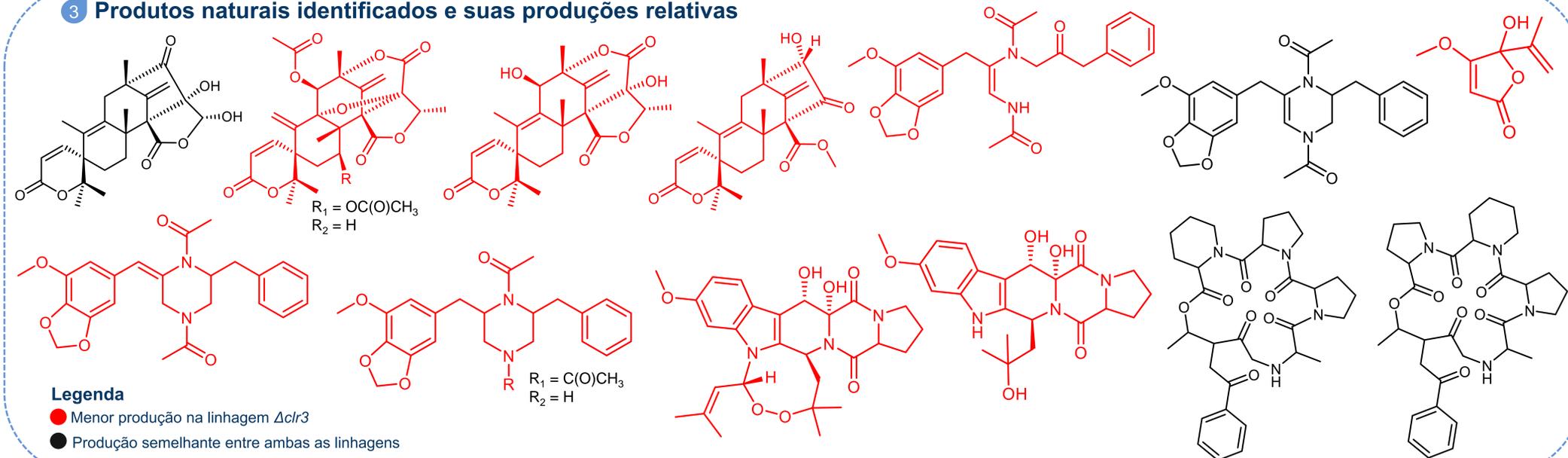


Fig. 3. Metabólitos secundários produzidos pelas linhagens selvagem e mutante. Metabólitos em vermelho possuíram produção relativa menor na linhagem mutante. Metabólitos em preto não tiveram produções relativas estatisticamente diferentes.

## CONCLUSÕES

- ✓ O gene *clr3* é ativado sob estresse oxidativo, sendo um importante regulador da resposta antioxidante.
- ✓ A HDAC Clr3 regula a transcrição dos genes *prx5*, *sod2*, *cta1* e *prx1*, sob estresse oxidativo.
- ✓ Os genes *hyr1*, *pmp20*, *catA* e *catB* são ativados como efeito compensatório na cepa  $\Delta clr3$ , sob estresse oxidativo.
- ✓ A deleção do gene *clr3* regula negativamente a produção de produtos naturais, não havendo ativação de BGCs.

## REFERÊNCIAS

- 1 - Akiyama, D. Y., et al. (2020). The histone deacetylase *clr3* regulates secondary metabolite production and growth under oxidative stress conditions in *Penicillium brasilianum*. *bioRxiv*.