

## MECANISMOS EPIGENÉTICOS

**Letícia Nunes Da Silva**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas –FITL/AEMS

**Juliana Louveira Joaquim**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas –FITL/AEMS

**Sabino Jesus Mendes**

Graduando em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas –FITL/AEMS

**Andreia Aparecida Ruiz**

Graduanda em Farmácia  
Faculdades Integradas de Três Lagoas –FITL/AEMS

**Fabiana Anselmo de Souza**

Farmacêutica Industrial, Especialista Em Gestão da Saúde Pública.  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS.

**Catarina Akiko Miyamoto**

Farmacêutica-Bioquímica – USP, Doutora em Ciências Biológicas (Bioquímica) – USP,  
Pós-doutorado – *Weill Medical College of Cornell University*;  
Docente das Faculdades Integradas de Três Lagoas – FITL/AEMS

### RESUMO

Epigenética é um termo referido como modificações no genoma sem alterar a sequência gênica que com ajuda de mecanismos, tais como metilação do DNA, modificação das histonas e RNAs não codificadores que ajudam ou inibem a expressão de genes. Essas modificações químicas no DNA são constantemente feitas e desfeitas durante toda a vida do indivíduo, por serem dependentes do modo de vida das pessoas. Tal fato é o que difere das modificações genéticas convencionais. Um dos vários exemplos a ser descrito pela epigenética está nos gêmeos univitelinos que mesmo possuindo o mesmo background acabam tendo níveis diferentes de sintomas relacionados à ansiedade e à obesidade, ou seja, essa diversidade é fruto das experiências individuais durante a vida.

**PALAVRAS-CHAVE:** Epigenética; Mecanismos epigenéticos; Modo de vida.

### 1 INTRODUÇÃO

A epigenética corresponde a um conjunto de mecanismos que promovem a regulação da expressão gênica por modificações químicas, tais como metilação do DNA e da cromatina, modificação das histonas e dos RNAs não codificadores.

Essas resultam em mudança fenotípica sem alteração da sequência de bases do DNA genômico. Durante toda a vida do indivíduo, essas modificações químicas no DNA são constantemente feitas e desfeitas. As mesmas ocorrem por diversos fatores, como o impacto do meio ambiente e o estilo de vida das pessoas (COSTA; PACHECO, 2013).

Um exemplo a ser citado é o caso dos gêmeos univitelinos que com o tempo, em função de acontecimentos vividos individualmente, o perfil epigenético de cada um pode variar. Caso os mesmos tenham estilos de vida completamente diferentes por algum tempo, como alimentação e prática de atividade física, é possível identificar por diagnóstico molecular, mudanças químicas em determinados genes. Cada um terá mudanças epigenéticas diferentes e sofrer alterações nas funções dos genes (MACHADO, 2010; FANTAPPIE, 2013). Deste modo, a epigenética evidencia que mesmo em genes com sequências totalmente iguais, o ambiente e estilo de vida influenciam na expressão dos genes e modificam o funcionamento do organismo (FANTAPPIE, 2013).

Cada célula do organismo contém cromossomos formados por uma dupla hélice de DNA; todos contêm as mesmas sequências de DNA e seus genes são idênticos, porém os mesmos não são ativados ao mesmo tempo. Algumas substâncias químicas ou maquinarias dos mecanismos epigenéticos podem alterar o controle da expressão gênica (BORGES-OSORIO; ROBINSON, 2013; COSTA; PACHECO, 2013;).

Assim, uma maior compreensão desse universo da epigenética associada com suas implicações aos estados fisiológicos normais e patológicos, mostra-se como uma grande promessa nessa era molecular, para o desenvolvimento de ferramentas profiláticas, diagnósticas e terapêuticas de uma ampla variedade de doenças (OLIVEIRA, 2012; MOSS; WALLRATH, 2007)

## **1 OBJETIVOS**

O objetivo deste trabalho é mostrar os mecanismos epigenéticos por mudança da expressão gênica e conseqüentemente alteração nas características fenotípicas dependente do estilo de vida.

## 2 METODOLOGIA

A metodologia utilizada neste trabalho é a pesquisa bibliográfica em livros e artigos científicos nacionais e internacionais. Os mesmos encontram-se indexados em plataformas de pesquisas, tais como *Scielo*, *Lilacs*, e *Pubmed*.

## 3 EPIGENÉTICA

Epigenética (do grego epi –acima ou sobre), inicialmente introduzido por Conrad Waddington (biólogo inglês, 1940), era considerado o ramo da biologia que estudava as interações entre genes e ambiente que levavam a uma diferenciação fenotípica visível (BEDEGRAL, 2010).

Holliday (1987) propôs pela primeira vez, o possível papel da herança epigenética na doença, e distinguiu a transmissão do gene em duas partes, a vertical (de geração em geração) e a outra que representa o desenvolvimento de um organismo desde o nascimento até a fase adulta.

Atualmente, a epigenética é definida como o estudo das mudanças da expressão e função gênicas causadas por outros mecanismos que não sejam as mutações nas sequências de bases do DNA (MULLER; PRADO, 2008).

Alterações do ambiente, tais como ataques de patógenos e hábitos alimentares, influenciam as mudanças epigenéticas. Alimentos com substâncias que acarretam mudança química e/ou física do DNA originam padrões epigenéticos sensíveis que causam mudanças fenotípicas que são transmitidas por herança genética (TORDAY; MILLER, 2016; OLIVEIRA, 2012). Deste modo, a herança epigenética traz implicações profundas para o estudo da evolução e reforça os argumentos de Jean Baptiste Lamarck (naturalista do século XVIII); o mesmo acreditava que a evolução era dirigida em parte pela herança de características adquiridas durante a vida (TORDAY; MILLER, 2016; FANTAPPIE, 2013).

As mudanças epigenéticas se diferenciam das causadas pela genética convencional devido à reversibilidade dos efeitos, uma vez que as mesmas dependem do estilo de vida das pessoas (MULLER; PRADO, 2008; SAUGSTAD, 2006). Assim, alterações epigenéticas podem ser desencadeadas no genoma de um indivíduo em qualquer momento de sua vida, e podem levar ou não ao

desenvolvimento de determinadas patologias(COSTA; PACHECO, 2013; OLIVEIRA, 2012;LU et al., 2006;). Estudos com gêmeos univitelinos mostram que durante a transição da infância para a vida adulta, os mesmos passam a divergir significativamente em seus níveis de sintomas relacionados à ansiedade e à obesidade. Como compartilham do mesmo *background* genético (exatamente a mesma sequência de bases em ambos os genomas), essa divergência só pode ser fruto das experiências individuais durante a vida, ou seja, as mudanças epigenéticas (FANTAPPIE, 2013; RODRIGUES et al., 2005).

Os eventos e os mecanismos epigenéticos apresentam um importante papel para o desenvolvimento normal do organismo humano e são cruciais para a programação correta da expressão dos genes ao longo da vida (COSTA; PACHECO, 2013; MULLER;PRADO, 2008).

Um avanço na compreensão da relação entre genes e ambiente veio com a descoberta da base molecular epigenética que controla a ativação e silenciamento do gene. O desenvolvimento da mesma aumentou significativamente o conhecimento científico dos mecanismos moleculares envolvidos na regulação da expressão gênica e nas características do organismo humano (BEDEGRAL, 2010).

#### **4 MECANISMOS EPIGENÉTICOS**

As alterações epigenéticas correspondem a uma série de modificações que são reguladas por mecanismos moleculares no DNA e na cromatina. Em geral, são maquinarias que envolvem regulação de funções celulares como a estabilidade do genoma (MULLER; PRADO, 2008; KAMINKER, 2007).

Atualmente, conhecem-se três mecanismos epigenéticos que controlam a expressão dos genes a nível molecular para a estabilização do genoma, sendo os mesmos, metilação do DNA e na cromatina, modificação das histonas e RNAs não codificadores ou também conhecidos como microRNAs (MULLER; PRADO, 2008; KAMINKER, 2007; MOSS; WALLRATH, 2007).

#### 4.1 Metilação do DNA

A metilação de citosina dos dinucleotídeos CpG (ilhas CpG) do genoma, o primeiro mecanismo descoberto e estudado, é restrita à adição de ligações covalentes do grupo metila na posição 5' das citosinas presentes nestas sequências (MULLER; PRADO, 2008; MOSS; WALLRATH, 2007; WANG; LEUNG, 2004). As mesmas estão localizadas em sua maioria, nas regiões promotoras de genes de tamanho igual ou superior a 200 pares de bases (pb). Verifica-se que essas regiões estão, pelo menos, dez vezes mais metiladas do que outras do genoma (MULLER; PRADO, 2008; MOSS; WALLRATH, 2007; WANG; LEUNG, 2004).

A cromatina e enzimas específicas controlam este mecanismo de metilação. A primeira controla a metilação do DNA por modificar sua acessibilidade para a regulação da transcrição local ou global (MULLER; PRADO, 2008; MOSS; WALLRATH, 2007). As enzimas responsáveis por esta adição pertencem à família das DNAs metiltransferases (DNMTs). Dentre as mesmas, incluem-se DNMT1, DNMT3A, DNMT3B e suas respectivas isoformas (MULLER; PRADO, 2008).

A metilação do DNA interfere na expressão dos genes por meio de mecanismos diretos e indiretos. No primeiro, a metilação de ilhas CpG impedem diretamente, por barreira física, o seu reconhecimento pelos fatores de transcrição, e resulta na inativação do gene (MULLER; PRADO, 2008; KAMINKER, 2007; MOSS; WALLRATH, 2007). No mecanismo indireto, a metilação ocorre em uma região que apresenta domínios de ligação para a metilação (MBD – do inglês “methyl-binding domain”). Os mesmos localizam-se ao redor do sítio de regulação da transcrição e atraem de forma indireta as proteínas MBD que recrutam correpressores e desacetilases de histonas, e deste modo inativa a configuração da cromatina ao redor do gene, desligando-o (COSTA; PACHECO, 2013; KAMINKER, 2007; MOSS; WALLRATH, 2007). Vale ressaltar que outras proteínas, os fatores de transcrição, se interagem com as ilhas CpG não metiladas e regulam de forma positiva a transcrição dos genes. Caracteristicamente, essas regiões com esses dinucleotídeos estão localizadas em genes de tecido específico e de manutenção envolvidos na preservação da rotina celular. Por outro lado, as ilhas CpG metiladas estão associadas a DNA que bloqueiam os fatores de transcrição (MULLER; PRADO, 2008; MOSS; WALLRATH, 2007).

## 4.2 Modificação das Histonas

O nucleossomo, a unidade básica da cromatina, é constituído por DNA e dois complexos idêntico de proteínas, as histonas. Cada um contém quatro proteínas, a saber, H2A, H2B, H3 e H4 (NELSON; COX, 2008).

Modificações nas histonas, por acetilação, correspondem ao segundo mecanismo epigenético (COSTA; PACHECO, 2013). As enzimas histona acetilases adicionam grupos acetila aos resíduos de lisina das histonas. Isto faz com que ocorra diminuição da afinidade das mesmas pelo DNA e entre si. Assim, a cromatina apresenta conformação aberta e ativa. Por outro lado, as histonas desacetilases promovem a remoção de grupos acetila e a cromatina torna-se mais condensada e impede assim a expressão gênica (MULLER; PRADO, 2008; KAMINKER, 2007; MOSS; WALLRATH, 2007). Deste modo, essa modificação química altera a estrutura da cromatina e regula a expressão gênica (acetilação – ativação, desacetilação – inativação) (KAMINKER, 2007).

Algumas drogas têm a capacidade de reverter os padrões de metilação e acetilação do DNA e histonas, respectivamente. Estudos demonstraram que drogas que inibem a metilação do DNA poderiam restabelecer o controle do ciclo celular com reativação dos genes silenciados em células cancerosas. Ao inibir a atividade das histonas desacetilases, ocorre bloqueio do ciclo celular e apoptose das células. Deste modo, essas enzimas podem ser utilizadas como possíveis alvos terapêuticos (MOSS; WALLRATH, 2007)

## 4.3 RNAs Não Codificadores (microRNAs)

Em resposta a diversos estímulos, a expressão dos genes pode ser modulada por diferentes mecanismos epigenéticos, entre os mesmos, o silenciamento gênico mediante pequenos RNAs ou microRNAs. Estes são caracterizados por um grupo de ribonucleotídeos que atuam interferindo na transcrição dos genes (FERNANDES-SILVA et al., 2012; BARTEL, 2009).

Os microRNAs eram inicialmente caracterizados como pequenos grupos de RNAs não codificantes de proteínas. Essa variedade de RNA ganhou destaque por

sua habilidade em modular a regulação da expressão gênica. Com o passar dos anos, descobriu-se que os microRNAs são transcritos de genes específicos ou de introns (BARTEL, 2009; KAMINKER, 2007; BARTEL, 2004).

Os microRNAs precisam passar por um processo de maturação, para haver essa maturação é necessário que ocorra a transcrição de uma fita de microRNA primário (pri-microRNA) por um determinado gene, o pri-microRNA libera algumas regiões que são chamadas de pre-microRNAs, que formam o microRNA. Já em sua forma madura terá ajuda de um complexo enzimático chamado Complexo de indução do Silenciamento do RNA (RISC) que se liga ao RNA mensageiro (RNAm) impossibilitando o ribossomo de acessar a informação genética contida no RNAm causando a diminuição da síntese proteica de um gene alvo. (FERNANDES-SILVA et al., 2012; BARTEL, 2009; KAMINKER, 2007; BARTEL, 2004).

Podemos dizer que os microRNAs são componentes de reconhecimento para o complexo enzimático de silenciamento RISC, que quando ligado a um RNAm o identifica como alvo. Vale ressaltar que um único microRNA pode regular centenas de genes e cooperam no controle de um único gene alvo. Acreditam-se que cerca de 30% a 60% dos genes que codificam a proteína pode ser regulado por microRNA. (KAMINKER, 2007; KLOOSTERMAN; PLASTERK, 2006). Estudos mostraram que apesar de serem expressos em diversos tipos celulares, alguns são sintetizados exclusivamente em determinados tecidos ou grupos de células. (FERNANDES-SILVA et al., 2012; KLOOSTERMAN; PLASTERK, 2006).

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A epigenética, por muito tempo ignorada pela ciência e que há alguns anos começa a mostrar-se extremamente importante na ativação e silenciamento gênico, aparece diretamente relacionada com processos fisiológicos normais e patológicos por corresponder a um conjunto de regulação gênica, com mecanismos complexos, como a metilação do DNA, modificação das histonas por acetilação e hibridização de sequências codificadoras por RNAs. Deste modo, esse trabalho evidencia e apresenta uma análise informativa dos mecanismos epigenéticos, pois eles possibilitam a compreensão para aprimorar o campo farmacêutico para

desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento de diversas doenças e a terapia gênica.

## REFERÊNCIAS

BARTEL, D.P. MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. **Journal Cell** v. 136, p. 215-236, 2009.

BARTEL, D.P. **MicroRNAs**: genomics, biogenesis, mechanism na functions. *Cell* v. 116, p. 281-297, 2004.

BEDEGRAL, P., SHAND, B., SANTOS, M.J., VENTURA-JUNCA, P. Aportes de La Epigenética En La Comprensión Del Desarrollo Del Ser Humano. **Rev Med Chile**, 138: 366-372, 2010.

BORGES-OSORIO, M.R., ROBINSON, W. M. **Genética Humana**. 3 ed. Porto alegre: Artmed, p. 12, 2013.

COSTA, E.B., PACHECO, C. Epigenética: Regulação da Expressão Gênica em Nível Transcricional e Suas Implicações. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v. 34, n. 2, p. 125-136, jul./dez., 2013.

FANTAPIÉ, M. Epigenética e Memória Celular. **Revista Carbono**, v.13, 2013.

FERNANDES-SILVA, M.M., CARVALHO, V.O., GUIMARÃES, G.V., BACAL, F., BOCCHI, E.A. Exercício Físico e MicroRNAs: Novas Fronteiras na Insuficiência Cardíaca. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v.98, p. 459-466, n.5, 2012.

KAMINKER, P. Epigenética, Ciencia de la Adaptación Biológica Heredable. **Arch Argent Pediatr**, 105(6):529-53, 2007.

KLOOSTERMAN, W.P., PLASTERK, R.H. The Diverse Functions of microRNAs in Animal Development and Disease. **Dev Cell**, 11(4):441-50, 2006.

LU, Q., QIU, X., HU, N., WEN, H., SU, Y., RICHARDSON, B. C. Epigenetics, disease, and therapeutic interventions. **Ageing Research Reviews**, Oxford, v. 5, p. 449-467, 2006

MACHADO, L.M.R. **Os Gêmeos – A história e a Ciência**. Mestrado Integrado em Medicina. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2010.

MOSS, T. J., WALLRATH, L.L. Connections Between Epigenetic Gene Silencing and Human Disease. **Mutation Research**, Amsterdam, v. 618, p. 163-174, 2007.

MULLER, H.R., PRADO, K.B. **Epigenética**: Um Novo Campo da Genética. **RUBS Curitiba**, v.1, n.3, p.61-69, set./dez., 2008.

NELSON, D. L., COX, M. M. **Lehninger**: Princípios de Bioquímica. 5ª ed., São Paulo: Sarvier, 2008.

OLIVEIRA, J.Q. Epigenética e Doenças Humanas. **Semina**: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v.33, n.1, p. 21-34, jan./jun., 2012.

RODRIGUES, C., BRANCO, M.R., FERREIRA, I.D., NORDESTE, A., FONSECA, M., TABORDA, A., SILVA, I.S., ALMEIDA, M.C. Epidemiologia da Gestação Múltipla Casuística de 15 anos. **Acta Med Port** 18: 107-111, 2005.

SAUGSTAD, L.F. From genetics to epigenetics. **Nutr Health**, 18(3):285-300, 2006.

TORDAY, J.S., MILLER, W.B. Phenotype as Agent for Epigenetic Inheritance. **Journal Biology**, v. 5, n. 30, 2016.

WANG, Y., LEUNG, F.C. An evaluation of new criteria for CpG islands in the human genome as gene markers. **Bioinformatics**: Vol. 20 n. 7, p. 1170–1177, 2004.