



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO  
CAMPUS DE BACABAL  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS EXATAS E NATURAIS  
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS BACHARELADO

**KEROLAINE PEREIRA DA SILVA**

**EPIGENÉTICA: um estudo de revisão bibliográfica sobre os seus  
mecanismos de atuação na regulação da expressão gênica em eucariotos**

Bacabal

2023

**KEROLAINE PEREIRA DA SILVA**

**EPIGENÉTICA: um estudo de revisão bibliográfica sobre os seus  
mecanismos de atuação na regulação da expressão gênica em eucariotos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Estadual do Maranhão-UEMA, Campus  
Bacabal, como requisito parcial para a obtenção do Grau  
em Ciências Biológicas Bacharelado.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Oliveira Rocha

Bacabal

2023

S581e Silva, Kerolaine Pereira da.

EPIGENÉTICA: Um estudo de revisão bibliográfica sobre os seus mecanismos de atuação na regulação da expressão gênica em eucariotos / Kerolaine Pereira da Silva– Bacabal-MA, 2023.

35 f: il.

Monografia (Graduação) – Curso de Ciências Biológicas Bacharelado, Universidade Estadual do Maranhão-UEMA/ Campus Bacabal-MA, 2023.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Oliveira Rocha

1. Epigenética 2. Expressão gênica 3. Herança epigenética 4. Mecanismos epigenéticos

CDU: 575

**KEROLAINE PEREIRA DA SILVA**

**EPIGENÉTICA: um estudo de revisão bibliográfica sobre os seus  
mecanismos de atuação na regulação da expressão gênica em eucariotos**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Universidade Estadual do Maranhão-UEMA, Campus  
Bacabal, como requisito parcial para a obtenção do Grau  
em Ciências Biológicas Bacharelado.

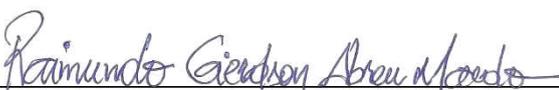
Data da defesa: 18 / 01 / 2024

Nota: 9,8 (nove vírgula oito)

**BANCA EXAMINADORA**

  
**Prof. Dr. Ricardo Oliveira Rocha – Orientador**  
Universidade Estadual do Maranhão

  
**Prof. Dr. Odgley Quixaba Vieira**  
Universidade Estadual do Maranhão

  
**Prof. Me. Raimundo Gierdson Abreu Macedo**  
Universidade Estadual do Maranhão

Dedico este trabalho aos meus pais: Maria Celia Rocha da Silva e Ilgenor Pereira da Silva pelo incentivo e por não medirem esforços para investir na minha educação e formação acadêmica, à vocês todo o meu amor e carinho.

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Deus por ter me concedido a oportunidade de cursar e chegar a etapa final deste curso, em meio a tantos desafios e por ser meu ponto de apoio em dias difíceis.

Aos meus pais Maria Célia Rocha da Silva e Ilgenor Pereira da Silva, pelo apoio incondicional, pela ajuda, incentivo e por estarem comigo em todos os momentos.

Ao meu irmão, Wallace Pereira da Silva, por ser meu grande exemplo de determinação.

Aos meus amigos e colegas de curso por acreditarem na minha capacidade e por me incentivar.

Agradeço também ao meu orientador, o prof. Dr. Ricardo Oliveira Rocha por toda assistência, apoio, orientação e disponibilidade prestado.

Aos meus familiares e padrinhos pela força, incentivo e colaboração.

A vocês, meu muito obrigada!

*Por natureza, entendo somente a ação combinada e os resultados complexos de um grande número de leis naturais; e, por leis, a série de fatos que temos reconhecido.*

Charles Darwin

## LISTA DE FIGURAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Figura 1:</b> Modelo <i>Epigenetic landscape</i> criado por Waddington, em 1942.....   | 13 |
| <b>Figura 2:</b> Molécula de DNA em sua forma descompactada (cromatina) e descompactada (cromossomo).....                                       | 15 |
| <b>Figura 3:</b> Metilação realizada por meio da enzima DNMT1 após a replicação.....  | 19 |
| <b>Figura 4:</b> Metilação do Carbono 5 da citosina.....  | 20 |
| <b>Figura 5:</b> Inativação do cromossomo X.....  | 21 |
| <b>Figura 6:</b> Forma organizacional das proteínas histonas.....   | 23 |
| <b>Figura 7:</b> Metilação e acetilação das proteínas histonas.....   | 25 |
| <b>Figura 8:</b> Alterações na cor da pelagem de camundongos, medidas pela metilação do DNA no locus <i>Agouti</i> amarelo ( <i>Avy</i> ) ..... | 27 |

## RESUMO

A Epigenética é a ciência que atua na ativação e desativação dos genes por meio de diversos mecanismos. Esses mecanismos ocorrem a nível molecular sem interferir na cadeia de nucleotídeos do Ácido Desoxirribonucleico (DNA). Como exemplo dos principais mecanismos que ocorrem em organismos eucariotos, temos a metilação do DNA e as modificações pós-traducionais das histonas. As modificações epigenéticas causadas por esses mecanismos não são fixas e podem ser reversíveis, porém, são herdáveis. O conjunto dessas modificações vão dar origem ao que conhecemos como epigenoma. O epigenoma surge como resultado de interações entre o genoma e o ambiente que podem ocasionar em diversos fenótipos diferentes. Para entender como esses mecanismos ocorrem, faz-se necessário o estudo da epigenética por meio de seus mecanismos. Diante disso, esse trabalho tem como objetivo principal compreender a importância da epigenética quanto aos seus mecanismos que atuam na regulação da expressão gênica em organismos eucariotos. O método utilizado para realizar a pesquisa foi o de revisão bibliográfica ao qual obteve-se 43 trabalhos na linha epistemológica desta, o que inclui artigos, livros, teses e dissertações que foram revisados e citados nesta pesquisa, sendo os dados obtidos de grande relevância para o entendimento de modificações não genéticas que ocorrem em organismos eucariotos, bem como o papel que essa ciência desempenha nos estudos de doenças, processos biológicos, ecológicos, evolutivos, entre outros.

**Palavras chave:** Epigenética; Expressão gênica; Herança epigenética; Mecanismos epigenéticos.

## ABSTRACT

Epigenetics is the science that acts on the activation and deactivation of genes through different mechanisms. These mechanisms occur at the molecular level without interfering with the nucleotide chain of Deoxyribonucleic Acid (DNA). As an example of the main mechanisms that occur in eukaryotic organisms, we have DNA methylation and post-translational modifications of histones. As an example of the main mechanisms that occur in eukaryotic organisms, we have DNA methylation and post-translational modifications of histones. The set of these modifications will give rise to what we know as the epigenome. The epigenome arises as a result of interactions between the genome and the environment that can lead to several different phenotypes. To understand how these mechanisms occur, it is necessary to study epigenetics through its mechanisms. Therefore, this work has as main objective to understand the importance of epigenetics regarding its mechanisms that act in the regulation of gene expression in eukaryotic organisms. The method used to carry out the research was that of a bibliographic review, which resulted in 43 works in this epistemological line, which includes articles, books, theses and dissertations that were reviewed and cited in this research, with the data obtained being of great relevance for the understanding of non-genetic modifications that occur in eukaryotic organisms, as well as the role that this science plays in the study of diseases, biological, ecological and evolutionary processes, among others.

**Keywords:** 1. Epigenetics; 2. Gene expression; 3. Epigenetic inheritance; 4. Epigenetic mechanisms.

## SUMÁRIO

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 INTRODUÇÃO</b> .....  | <b>10</b> |
| <b>2 OBJETIVOS</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>2.1 Objetivo geral</b> .....  | <b>11</b> |
| <b>2.2 Objetivos específicos</b> .....   | <b>11</b> |
| <b>3 CONTEXTO HISTÓRICO</b> .....  | <b>12</b> |
| <b>4 GENOMA E EPIGENOMA</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>5 A FLEXIBILIDADE FENOTÍPICA E EXPRESSÃO GÊNICA</b> .....                   | <b>16</b> |
| <b>6 A EPIGENÉTICA NA DIFERENCIAÇÃO CELULAR</b> .....                          | <b>17</b> |
| <b>7 MECANISMOS EPIGENÉTICOS</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>7.1 Metilação do DNA</b> .....  | <b>18</b> |
| <b>7.2 Modificações pós-traducionais das histonas</b> .....                    | <b>22</b> |
| <b>7.2.1 Metilação das histonas</b> .....                                      | <b>24</b> |
| <b>7.2.2 Acetilação das histonas</b> .....                                     | <b>24</b> |
| <b>8 HERANÇA EPIGENÉTICA TRANSGERACIONAL E REPROGRAMAÇÃO EPIGENÉTICA</b> ..... | <b>25</b> |
| <b>9 O PAPEL DA EPIGENÉTICA NA CONTEMPORANEIDADE</b> .....                     | <b>28</b> |
| <b>10 METODOLOGIA</b> .....  | <b>29</b> |
| <b>10.1 Estratégia de pesquisa</b> .....                                       | <b>29</b> |
| <b>10.2 Critérios de seleção</b> .....   | <b>29</b> |
| <b>10.3 Extração dos dados bibliográficos</b> .....                            | <b>29</b> |
| <b>11 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | <b>30</b> |
| <b>12 CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....   | <b>32</b> |
| <b>REFERÊNCIAS</b> .....   | <b>33</b> |

## 1 INTRODUÇÃO

A Genética é o estudo de todos os aspectos dos genes. Por sua vez, os genes são definidos como as unidades fundamentais da informação biológica (GRIFFITHS *et al.*, 2013). Assim, a epigenética pode ser definida como a área da genética que atua na ativação ou desativação dos genes sem interferir em alterações na sequência de DNA, causando mudanças herdáveis e reversíveis segundo. Essas mudanças são causadas por meios dos mecanismos epigenéticos que são resultado da interação entre fatores ambientais e a genética do organismo. Exemplos desses mecanismos são: a metilação do DNA e as modificações pós-traducionais das histonas, como afirma Franco (2017).

As marcas químicas acumuladas ao longo do DNA são chamadas de epigenoma e determinam a quantidade expressa de genes. É por causa do epigenoma que as células do nosso corpo desempenham várias funções diferentes (BASTOS; CARVALHO; SANTOS, 2016). O epigenoma é um conteúdo altamente modificável e dinâmico que contém diversas informações sobre cada organismo e está totalmente suscetível a mudanças quando interage com o meio ambiente, funciona como uma rede de interações entre o genoma e fatores ambientais. Ao serem adquiridas no início da vida, essas marcas químicas podem influenciar significativamente sobre o fenótipo adulto e podem ser transferidas para gerações futuras através de efeitos multigeracionais, além de estarem aptas a modificação do acesso à informação genética, variam de um tipo celular para outro (PAIVA, *et al.*, 2019).

Os eventos epigenéticos apresentam um importante papel para o desenvolvimento normal do organismo e são cruciais para estabelecer a programação correta da expressão dos genes (PAIVA, 2017). Exercícios físicos, hábitos alimentares e de vida, são exemplos de fatores que podem influenciar em alterações e conseqüentemente na atividade gênica. Além de atuar na variabilidade fenotípica, a epigenética também está envolvida em estudos de diversos fenômenos biológicos como: doenças, metabolismo, desenvolvimento e diferenciação celular, hereditariedade, entre outros.

A presente pesquisa se justifica com a importância de entender sobre como os mecanismos epigenéticos atuam na regulação da expressão gênica em organismos eucariontes gerando diferentes fenótipos sem alterar o genótipo. Por meio desse conhecimento se pode constatar que as características de um organismo não estão resumidas somente ao material genético contido no núcleo celular, e que variações não genéticas ou epigenéticas podem acontecer em resposta à interação de um organismo com o meio ambiente, resultando em modificações que podem ser transferidas de uma geração para outra.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

- Compreender a importância da epigenética quanto aos seus mecanismos que atuam na regulação da expressão gênica em organismo eucariotos.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Identificar os mecanismos mais atuantes na regulação da expressão gênica;
- Descrever como os mecanismos acontecem e que fatores externos os influenciam;
- Correlacionar a epigenética e seu papel na ciência contemporânea.

### 3 CONTEXTO HISTÓRICO

Cinquenta anos antes de Darwin, Jean-Baptiste Lamarck, professor no Museu Nacional de História Natural de Paris, tinha surgido com a ideia de que as mudanças sofridas ao longo da vida por cada organismo podem ser transmitidas para a prole através de mecanismos de hereditariedade, porém, não pôde comprovar sua teoria devido a contrariedade aos cientistas contemporâneos e carência de conhecimentos em biologia molecular. A teoria da evolução proposta por Charles Darwin na década de cinquenta partia da premissa de seleção natural, contudo, os mecanismos moleculares para explicar essa teoria eram desconhecidos. Com os avanços em Biologia molecular surgiu o neo-Darwinismo, estabelecendo que a evolução era decorrente de mutações aleatórias na cadeia de DNA de todos os organismos, prevalecendo o sucesso evolutivo daqueles que melhor se adaptam ao ambiente. Em contrapartida, as constantes mudanças sofridas pelo ambiente, à medida que causam modificações na sequência de DNA dos organismos os tornando aptos, podem os tornar menos aptos e conseqüentemente frear o processo de evolução. Com os avanços sobre genética evolutiva notou-se que as mutações sofridas como propunha o neo-Darwinismo eram insuficientes para justificar o curso das mutações adaptativas. (BARBOSA *et al.*, 2018).

Durante muitos anos se considerou que somente os genes eram capazes de transferir características biológicas herdadas, até que esse conceito foi mudado, quando cientistas passaram a considerar a ideia de que a interação entre hábitos de vida e o ambiental social eram perfeitamente capazes de influenciar na expressão gênica sem alterar o DNA. Foi constatado que essas mudanças eram não genéticas ou epigenéticas, aconteciam de forma química, podiam ser adquiridas ao longo de toda a vida, eram reversíveis, e transferíveis para as próximas gerações (FANTAPPIE, 2013).

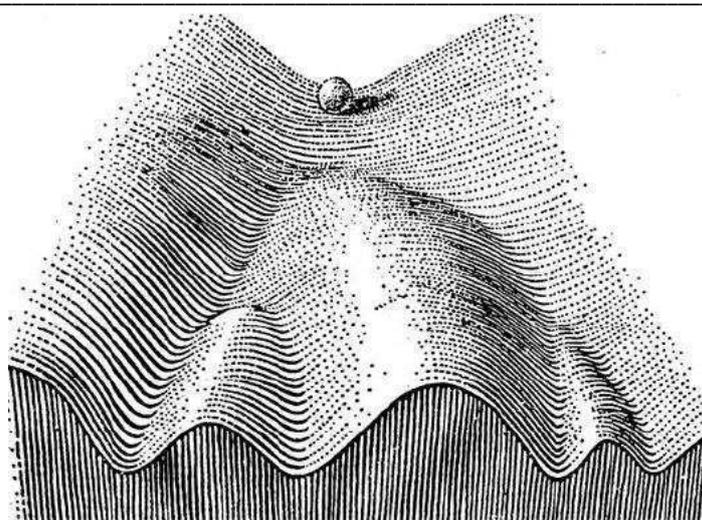
Conhecido desde de 1942, o termo “epigenética” foi designado pelo biólogo Conrad Hal Waddington (1905-1975), através de seus estudos sobre desenvolvimento, para se referir aos eventos de interação entre genes e seus produtos que fazem um fenótipo visível. Dessa forma ele pode definir um termo conceitual chamado paisagem epigenética “epigenetic landscape”, que nada mais seria do que uma definição para dizer como meio ambiente era conhecido conforme está descrito na figura 1 (MAIA; SILVA, 2020).

Ao ser designado, o termo “Epigenética” não foi de fato atribuído ao seus mecanismos de metilação do DNA ou modificação das histonas, ele foi criado para definir algo que outrora, não pudera ser explicado pela genética e que por algum tempo foi chamado de “transmissão epigenética” nos artigos mais antigos não por desmazelo por parte dos autores, mas sim pelos

diferentes sentidos que eram atribuídos ao termo, pois a epigenética não era vista como um mecanismo molecular e sim como um fenômeno (ARAÚJO, 2017).

Essa concepção tida por Conrad Waddington rebatia com a ideia de gene-centrismo em que os genes eram determinantes do desenvolvimento do organismo. O determinismo epigenético carrega todas as possibilidades de variações fenotípicas interligadas às variáveis ambientais dando uma perspectiva de que a variação fenotípica já está pré-determinada por um programa epigenético que está submetido aos fenômenos ambientais em que o organismo está inserido. (NICOLA; SILVA, 2022).

**Figura 1:** Modelo *Epigenetic landscape* criado por Waddington, em 1942.



---

**Fonte:** Maia; Silva, 2020

## 4 GENOMA E EPIGENOMA

O gene é a unidade fundamental da hereditariedade. De forma geral, podemos definir um gene como uma unidade funcional responsável por codificar uma característica genética. (GRIFFITHS *et al.*, 2013). Quando se apresentam em múltiplas formas, são chamados de alelos, podendo conter um conjunto de características que determinam um organismo. Dentro da genética é sempre importante saber diferenciar as características como algo que não é herdado geneticamente e os genes, como unidades que são herdadas e vão expressar as características de acordo com a sua interação com os fatores ambientais. Contudo, as informações genéticas herdadas geneticamente são chamadas de genótipo e o que caracteriza os organismos individualmente e de forma visível é chamado de fenótipo (PIERCE, 2016).

O genoma é o código genético dos seres humanos, nele estão contidos todos os genes. Cada gene contém informações de uma sequência de DNA (ácido desoxirribonucleico). O ácido desoxirribonucleico é um composto orgânico cujas moléculas contêm as instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e funcionamento de todos os seres vivos [...] (SOUZA; OLIVEIRA; FABIANO, 2023). Nos eucariontes, os cromossomos estão contidos no núcleo da célula carregando os genes. Os cromossomos são estruturas lineares de DNA dupla hélice que carregam o nosso material genético. Uma molécula de DNA é formada pela junção de uma pentose, um fosfato e quatro bases nitrogenadas que estão ligadas aos pares: adenina (A) com timina (T) e citosina (C) com guanina (G). (GRIFFITHS *et al.* 2013).

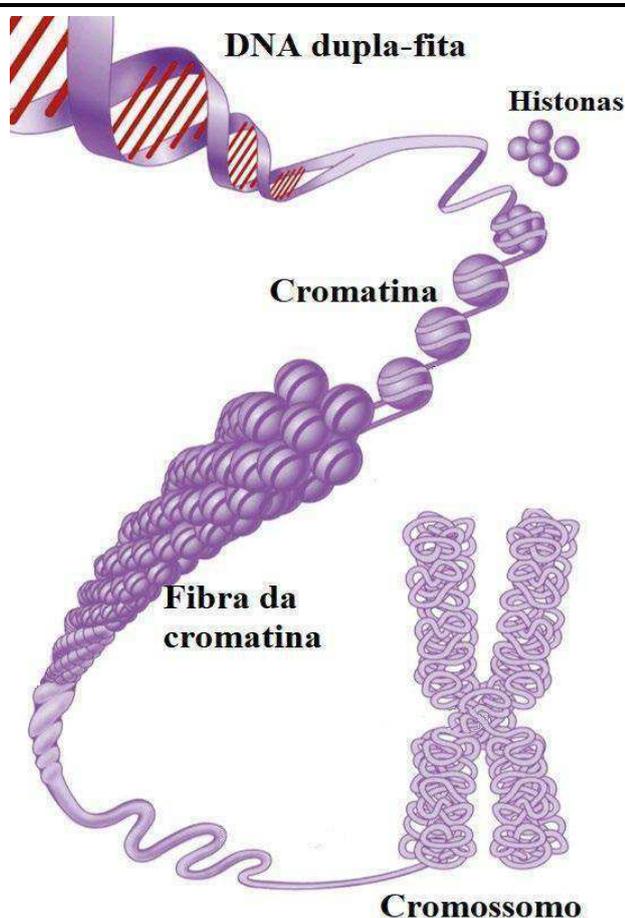
Essa molécula pode ter suas informações copiadas para formar novas moléculas de DNA pelo processo de duplicação, podendo, além disso, atuar como molde para a síntese de uma molécula de RNA por meio da transcrição. Já – no processo de tradução – o RNA mensageiro (mRNA) formado na transcrição é lido pelo RNA ribossômico (rRNA), com um conjunto de proteínas ribossômicas, e os RNAs transportadores (tRNAs), que se posicionam sobre o códon por um sítio; ao aminoácido por outro sítio: ambos formam uma proteína (ANDRADE, 2019).

Em sua forma descompactada, o cromossomo é chamado de cromatina, uma estrutura que se encontra em partes mais compactadas (heterocromatina) e outras menos compactadas (eucromatina), conforme a figura 2. Essa configuração da cromatina permite com que ela esteja suscetível a alterações sofridas por meio de fatores exógenos e endógenos a que o organismo foi exposto. Para que o DNA seja empacotado dentro do núcleo celular, ele receberá ajuda das histonas (proteínas ricas em aminoácidos básicos) que estarão organizadas em octâmeros ao seu redor, formando estruturas chamadas de nucleossomo. As caudas das proteínas histonas são flexíveis a mudanças químicas tais como a metilação, acetilação, entre outros. Esses processos

podem ocasionar marcas epigenéticas que irão influenciar completamente na forma em como os genes serão expressos, portanto, o conjunto de marcas epigenéticas será chamado de epigenoma (MAIA; SILVA, 2020).

Atualmente, há grandes evidências de que indicam que o epigenoma determina em grande parte o programa de expressão gênica em cada tipo de célula, juntamente com seu genoma (PEREIRA, GIL *et al.* 2019).

**Figura 2.** Molécula de DNA em sua forma descompactada (cromatina) e descompactada (cromossomo).



Fonte: Maia e Silva, 2020.

## 5 A FLEXIBILIDADE FENOTÍPICA E EXPRESSÃO GÊNICA

O controle da expressão gênica é um processo muito preciso. “A regulação da expressão gênica ocorre devido à inibição direta da ligação dos fatores de transcrição em sequências específicas do DNA” (PAIVA, *et al.*, 2019). Embora todas as células de um determinado organismo contenham o mesmo DNA, há algo que as diferencia, pois os genes se expressam diferencialmente em cada grupo de células. A diferenciação celular, será determinada pela expressão gênica que é o processo pelo qual sequências específicas de DNA (genes) são transcritos em produtos funcionais, como proteínas e RNAs” (LEGUE, 2022). Os fatores ambientais podem alterar as marcas epigenéticas primárias, afetando não só o embrião em desenvolvimento, mas também a próxima geração de descendentes (BASTOS, CARVALHO; SANTOS, 2016).

Apesar de o ambiente influenciar na expressão gênica, isso não acontecerá de forma direta. A expressão gênica será mediada por meio de alterações na célula em que esses genes habitam, os efeitos ambientais irão atingir de forma específica cada tipo de célula. Devido a isso, os cientistas detectam as alterações na expressão gênica em grupos de células específicas de um determinado órgão ou tecido (FRANCIS, 2015).

Para que os genes fiquem acessíveis a ação das proteínas e possam ser expressos, o DNA contido dentro do núcleo precisa ser parcialmente desempacotado. Devido a isso, os fatores de transcrição provocam a ativação dos genes, o que faz com que o DNA adote esse perfil dinâmico de empacotamento e desempacotamento da cromatina, quando determinados genes precisam ser expressos em diferentes momentos. Tomando como exemplo de regulação da expressão, temos o alto índice de hormônios sexuais (testosterona e estrogênio) respectivamente, durante a puberdade, que são essenciais para o crescimento de pelos, músculos e seios. Quando esses hormônios são jogados na corrente sanguínea, o DNA será desempacotado para que os genes responsáveis pelo desenvolvimento sexual sejam ativos. Quando a fase de puberdade passa, acontece o processo reverso, os níveis de hormônios caem, muitos genes vão ser desativados e o DNA volta a ser empacotado (FANTAPPIE, 2013).

A flexibilidade fenotípica permite que os organismos tenham a capacidade de mudar adaptativamente em resposta aos estímulos ambientais gerando vários fenótipos a partir de um único genótipo. Os fatores ambientais são muito influentes para que as alterações epigenéticas aconteçam, podendo ser eles de origem natural como a variação de temperatura ou exógenos como a exposição a poluentes (BARBOSA, 2018 *et al.*). Um exemplo de estudos de como o ambiente pode interagir com a genética do organismo está na contradição entre gêmeos

monozigóticos, que apesar de terem genomas iguais apresentam diferentes fenótipos como ansiedade e obesidade, ou seja, possuem epigenomas diferentes, devido às experiências individuais vividas por cada um e as marcas epigenéticas adquiridas ao longo de suas vidas (MAIA: SILVA, 2020).

## 6 A EPIGENÉTICA NA DIFERENCIAÇÃO CELULAR

Existem dois tipos celulares, são eles: células eucarióticas e células procarióticas, sendo uma das diferenças entre elas a presença de um envelope celular contornando o núcleo em células eucarióticas. Nas células procarióticas, o material encontra-se disperso dentro da mesma, em contato com os demais componentes celulares. Outra diferença significativa entre esses dois tipos celulares é o acondicionamento do DNA. Nos eucariotos, o DNA está associado a um conjunto de proteínas chamadas de histonas, essas proteínas serão responsáveis por formar os cromossomos. Nos procariotos, os genes são geralmente formados por uma única molécula de DNA, ou seja, é formada por um único cromossomo circular, contudo, existem algumas bactérias que são formadas por mais de um cromossomo (PIERCE, 2016).

A diferenciação celular garante que um mesmo organismo tenha diferentes tipos celulares a partir do mesmo genoma. O processo de diferenciação celular começa durante o período inicial da vida (desenvolvimento embrionário) e perdura durante a divisão celular. Para que cada célula realize uma função especializada, os genes ativos e seus transcritos (RNAs mensageiros) irão codificar as proteínas necessárias. As células tronco têm alto potencial de auto-renovação, multiplicação e diferenciação (pluripotência). Durante o desenvolvimento, essas células aumentam o nível de pluripotência para que os genes relacionados (NANOG e POU5F1 ou OCT4) sejam expressos, isso acontece por meio da diminuição do nível global de metilação do DNA, após esse processo, esses genes são inibidos, o nível de metilação aumenta e assim os genes responsáveis pelo desenvolvimento começam a ser expressos e as células tronco iniciam a diferenciação celular que resultará em marcas epigenéticas que influenciam na expressão gênica através de um padrão específico (RIVAS, TEIXEIRA, KREPISCHI, 2019).

## 7 MECANISMOS EPIGENÉTICOS

A epigenética abrange um conjunto de mecanismos que atuam na regulação da expressão gênica através de modificações químicas no DNA e na cromatina (COSTA; PACHECO, 2013) como é descrito na figura 3. Esses mecanismos estão diretamente ligados com o desenvolvimento normal dos organismos e são de grande importância para estabelecer a programação e expressão correta dos genes, pois as marcas epigenéticas contidas nos cromossomos irão interferir no processo de transcrição e tradução gênica podendo induzir o desligamento ou ativação de determinados genes (PAIVA *et al.*, 2019).

Quando um mecanismo de controle gênico permite manter padrões de expressão estáveis que são transmitidos desde as células progenitoras para sua linhagem, é considerado epigenético (LEGUE, 2022). Os principais processos epigenéticos em células de mamíferos são a metilação de carbono 5 de resíduos de citosina no nucleótido CpG; modificações covalentes de histonas, tais como a metilação, acetilação [...] (ASSIS *et al.* 2017).

A manutenção do perfil epigenético das células de um indivíduo é bastante influenciável pelo padrão de metilação e de modificação das histonas que podem ser transferidos para as células filhas através da mitose apesar de a metilação do DNA ser um processo instável que pode sofrer alterações em resposta atividades dos indivíduos (ARRUDA, 2015).

Para que o DNA do embrião responda a estímulos que podem vir de dentro das próprias células, de células vizinhas (incluindo as da mãe) e do meio ambiente, torna-se necessário que esses estímulos tenham acesso ao núcleo celular, onde fica abrigado o material genético (DNA, RNA e proteínas). Por ser muito extenso, o DNA recebe ajuda das proteínas chamadas histonas para se manter dentro do núcleo. Sabendo-se que o DNA é composto por genes e que alguns deles precisam ser expressos, faz-se necessário que ele seja parcialmente desempacotado e assim os genes ficam acessíveis a ação das proteínas podendo responder aos estímulos citados acima. Os sinais recebidos das células, serão determinantes da morfologia e fisiologia do embrião bem como do seu comportamento. Diante disso, fatores hormonais, a nutrição e sinais físicos como estresse e carinho sofridos pela mãe, podem influenciar no comportamento do futuro indivíduo. (FANTAPPIE, 2013).

### 7.1 Metilação do DNA

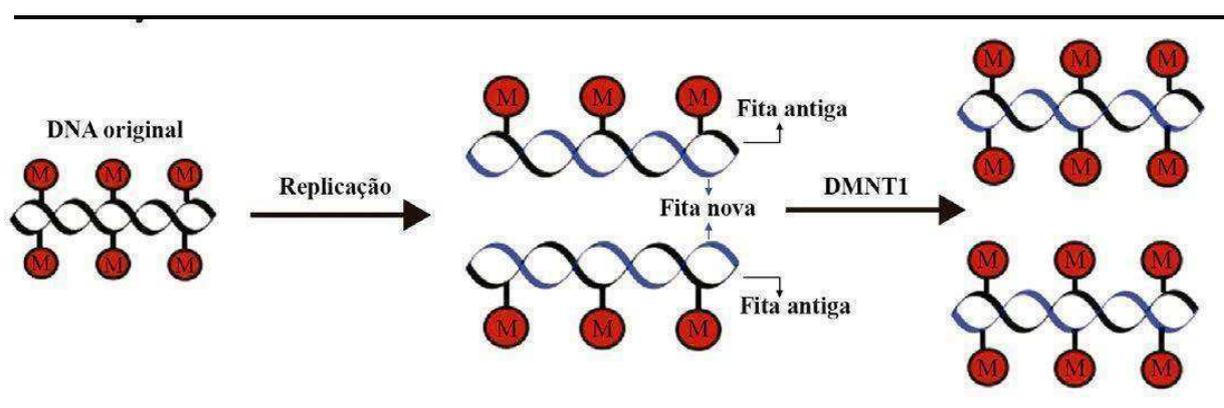
Em geral, a metilação de DNA é um processo bioquímico que ocorre em diferentes CpGs (regiões do DNA onde nucleotídeos citosina ocorrem próximos a nucleotídeos guanina, separados apenas por um fosfato), agrupados em ilhas na maioria dos genes (REIS, 2015).

Nesse mecanismo acontece a adição de um grupo metil no carbono cinco da base nitrogenada citosina, é uma modificação que ocorre com frequência em organismos eucariotos como é o exemplo das plantas, fungos e vertebrados (COSTA; PACHECO, 2013). Esse mecanismo bioquímico no DNA é o mais explorado atualmente (MAEDA, 2023). A metilação do DNA tem sido muito estudada em eucariotos superiores e mais recentemente em fungos por levar ao silenciamento transcricional por múltiplos mecanismos (BOSSO; ROCHA, 2022).

Essas modificações no DNA são feitas e desfeitas constantemente, exceto nos casos de marcadores constitutivos, que são herdados geneticamente, já que os indivíduos têm contato com agentes promotores durante toda a vida (RODRIGUES *et al.*, 2019). Durante o desenvolvimento embrionário a metilação do DNA auxilia no processo de diferenciação celular bem como na inativação do cromossomo X, no imprinting genômico e na expressão gênica (VARGAS, 2018).

As enzimas metiltransferases são responsáveis por catalisar os grupos metila dos resíduos de citosina no DNA, sendo elas DNMT1, DNMT2, DNMT3A, DNMT3B, e DNMT3L, cada uma exercendo sua função específica. Apenas as enzimas DNMT1, DNMT3A, DNMT3B atuam no processo de metilação do DNA. A DNMT1 cuida da manutenção da metilação do DNA durante a divisão celular e as enzimas DNMT3A e DNMT3B são essenciais para o processo de metilação de novo do DNA e também estão relacionadas com a hipermetilação em regiões promotoras, Figura 3, (ARAÚJO, 2015).

**Figura 3.** Metilação realizada por meio da enzima DNMT1 após a replicação.



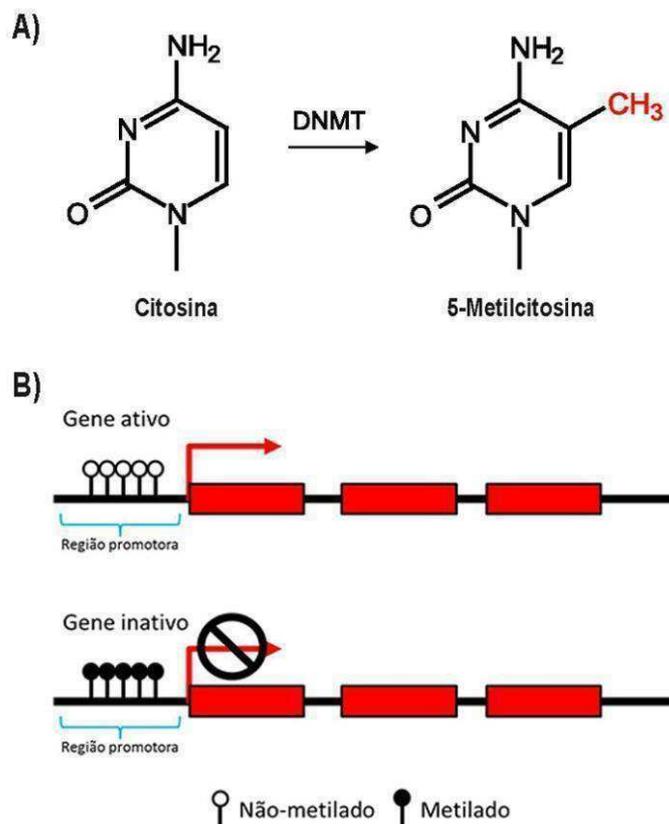
Fonte: Araújo, 2015.

Durante processo de metilação as proteínas responsáveis pela compactação do DNA são acionadas impedindo que a enzima RNA-polimerase seja ligada ao mesmo, o que causa o impedimento da expressão gênica (VASCONCELOS; FIGUEIREDO, 2019). Em mamíferos,

a metilação ocorre em maior quantidade nas regiões chamadas de (ilhas CpGs), ou em CpGs isolados. A expressão gênica, é consideravelmente influenciada pela localização da metilação na sequência de um gene. Em regiões promotoras de transcrição, a metilação bloqueia a transcrição e conseqüentemente contém a expressão gênica, contudo, quando a metilação acontece no corpo do gene a transcrição poderá acontecer e também ter efeito na recomposição do RNA mensageiro daquele gene, Figura 4, (RIVAS, TEIXEIRA, KREPISCHI, 2019).

A memória celular pode ser mediada por meio da metilação ou não metilação das ilhas CpG e transferidas dos progenitores para a prole. Fora das regiões promotoras, as ilhas CpG são mais acessíveis à metilação em regiões não promotoras do que quando se encontram em áreas promotoras (PAIVA, 2017).

**Figura 4.** Metilação do Carbono 5 da citosina.



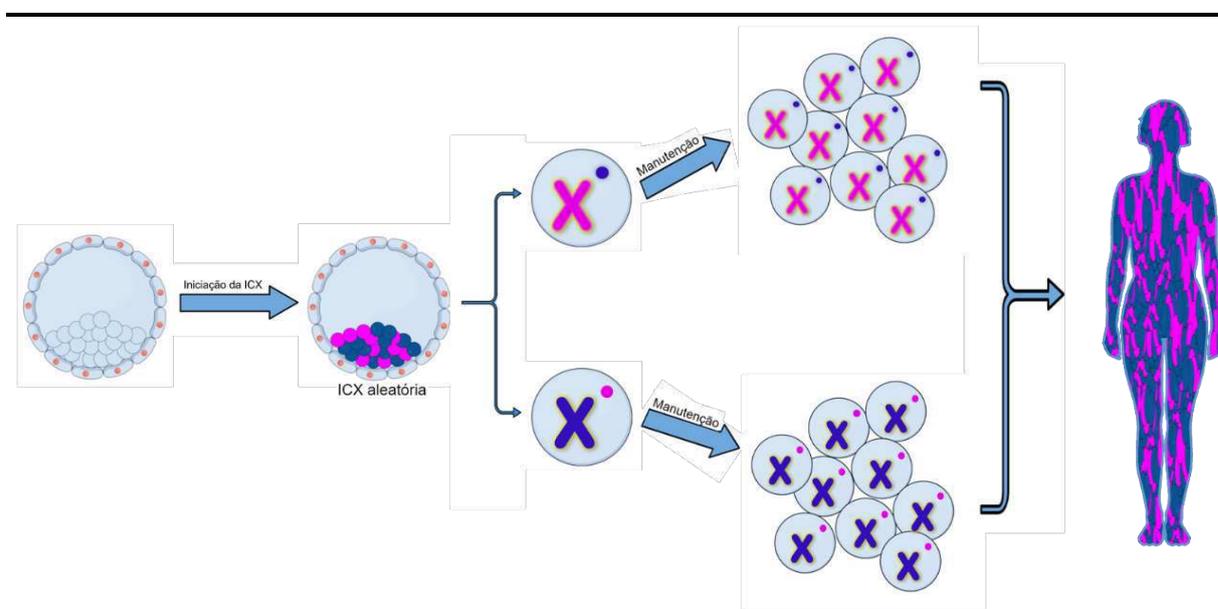
**Fonte:** Rivas, Teixeira, Krepisch, 2019.

A metilação do DNA pode ocorrer em diferentes lugares do cromossomo e participar de processos celulares básicos em um organismo, e de acordo com a sua densidade, a sua função biológica pode mudar. Existem algumas regiões cromossômicas em mamíferos que são

necessárias para a sua manutenção e estruturação. Essas regiões podem ser chamadas de teloméricas, subteloméricas, pericentroméricas ou sequências repetitivas. A principal característica dessas regiões é a pouca quantidade ou ausência de genes e alta quantidade de metilação. Essas áreas metiladas são de grande importância para manter a compactação da cromatina e evitar a quebra e mutações no DNA por meio de agentes químicos ou físicos (MAIA; SILVA, 2020).

A metilação do DNA foi proposta por Arthur Rigg em 1975 como mecanismo responsável pela inativação do cromossomo X em mamíferos. Esse mecanismo foi caracterizado através de bactérias e como sendo responsável pela ocorrência de eventos permanentes dentro das células eucarióticas (ZAMBRANO *et al.*, 2019). A inativação do cromossomo X é um fenômeno que ocorre durante o desenvolvimento embrionário com o propósito compensar a dosagem gênica entre os cromossomos sexuais ocasionando no silenciamento epigenético do cromossomo X (CHAVES, 2022). Esse mecanismo acontece justamente para igualar a expressão gênica entre os sexos, caso contrário, as fêmeas teriam o dobro de genes transcritos para cada gene ligado ao cromossomo X, Figura 5, (FRANCO *et al.* 2012).

**Figura 5.** Inativação do cromossomo X.



**Fonte:** Zevallos, 2017.

O imprinting genômico é um processo biológico normal que resulta na expressão de apenas um dos genes (expressão monoalélica) de origem parental (MANGIAVACCHI, 2018). O alelo marcado pelos genes que sofrem imprinting não vão ser completamente silenciados

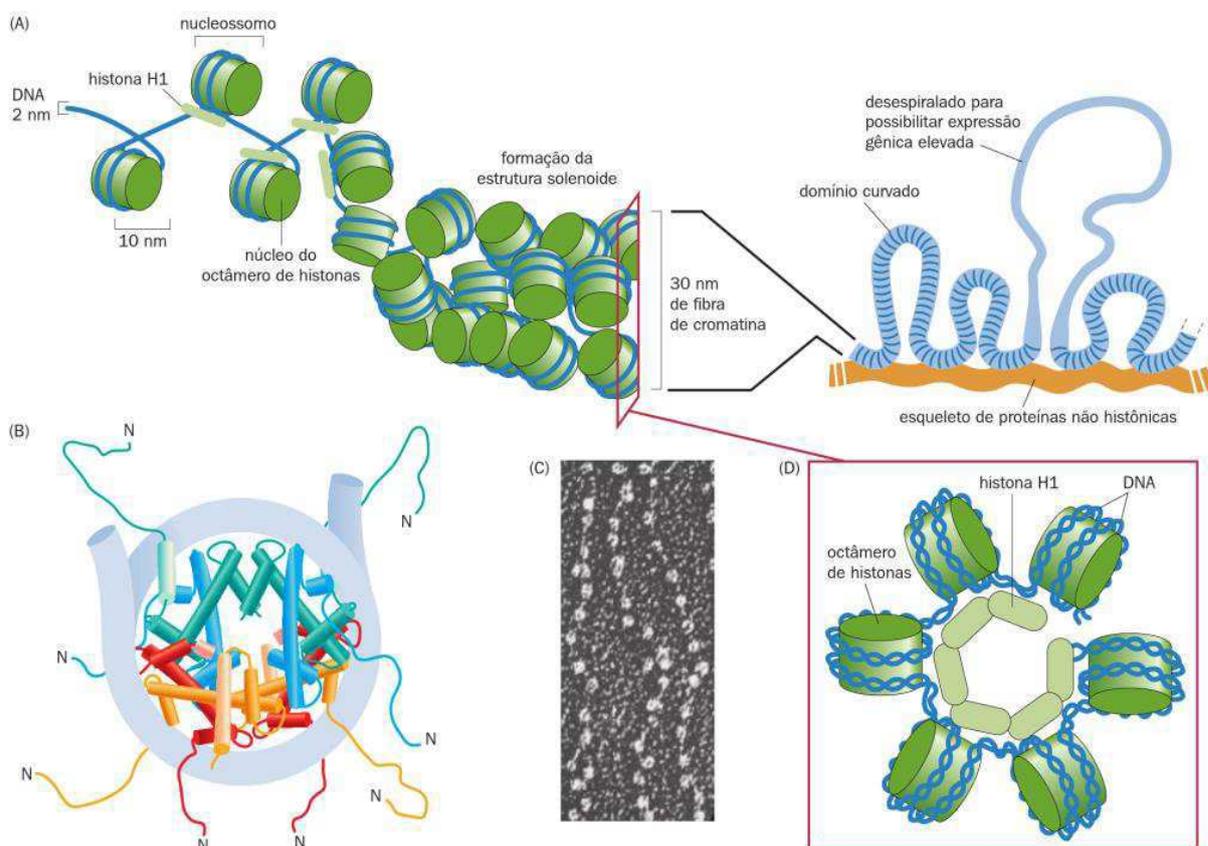
podendo exercer alguma atividade residual, enquanto outros vão ser expressos em apenas um dos alelos (MACHADO, 2012). Alguns genes *imprinted* já estão bem caracterizados, principalmente em camundongos e humanos e muitos deles estão relacionados ao desenvolvimento embrionário, fetal e placentação (FRANCO, 2016).

Esse evento epigenético também participa do desenvolvimento de doenças como o câncer, isso acontece devido a expressão de oncogenes e silenciamento de genes supressores de tumor (SANTOS; PADILHA, 2022). A metilação influencia no perfil das células neoplásicas e, é marcado pela hipermetilação, quanto pela hipometilação. No entanto, a hipermetilação das ilhas de CpG, localizadas nos promotores de genes de supressão tumoral, e a hipometilação global aparentam um importante papel no desenvolvimento do câncer. Que apresenta um padrão aberrante de metilação nos tumores em relação aos tecidos normais. Consequentemente, as ações da metilação aberrante nos genes supressores levam ao seu silenciamento e podem levar a perda de sua função. Os genes conhecidos como proto-oncogenes, atuam favorecendo o crescimento celular de forma ordenada. A hipometilação nesses genes promove o crescimento desordenado da célula e a formação de tumores (ROTHHAMMER & BOSSERHOFF, 2007 Apud SILVA, CASTRO; FIGUEIREDO, 2017).

## **7.2 Modificações pós-traducionais das histonas**

As histonas são as principais proteínas nucleares que se associam ao DNA para formar a cromatina e ajudam na compactação e descompactação da molécula de DNA. A estrutura básica da cromatina é o nucleossomo, e seu DNA está associado a um octâmero de histonas (H2A, H2B, H3 e H4), [...] de acordo com (FERREIRA; FRANCO, 2012), figura 6. São proteínas altamente alcalinas (REIS, 2015). Possuem caudas terminais compostas por aminoácidos e são justamente essas caudas que estão sujeitas à sofrer alterações através de processos tanto fisiológicos quanto patológicos (JÚNIO, 2020).

**Figura 6.** Forma organizacional das proteínas histonas.



**Fonte:** Strachan e Read, 2013.

As modificações das histonas, também chamadas de modificações pós-traducionais, como é o exemplo da acetilação e metilação, fosforilação, entre outras. Podem combinar-se deixando a configuração da cromatina mais aberta (eucromatina) ou mais fechada (heterocromatina). Contudo, essas combinações de natureza epigenética, tanto do DNA (metilação), como das histonas, são um fator determinante para o estado de compactação da cromatina e o controle da expressão gênica. Desta forma podemos entender como o genoma de um organismo possui diferentes epigenomas e se caracteriza em diferentes tipos de células formando tecidos com suas funções específicas (FRANCO, 2016). As modificações de histonas melhor estudadas e mais encontradas são as acetilação, metilação e fosforilações, que ocorrem nos resíduos N-terminais de aminoácidos presentes nas histonas (GUBIANI, 2015). No entanto, a fosforilação é uma modificação que ainda não está bem explicada (ARAÚJO, 2017).

Essas modificações nas histonas promovem a modificação na estrutura da cromatina (remodelagem de cromatina) e o que resulta no bloqueio ao acesso dos RNAs polimerases. Nos últimos anos, indícios obtidos através de estudos experimentais realizados por meio da

metilação das histonas e dos nucleotídeos citosina e adenina do DNA em plantas, despertaram interesses dos pesquisados devido a importância da manipulação genética, regulação da transcrição gênica e controle do desenvolvimento. Além disso as modificações das histonas desempenham um papel fundamental nos organismos eucariotos por atuar em diversos processos tais como a transcrição, remodelagem da cromatina e reparo da molécula de DNA (VASCONCELOS; FIGUEIREDO, 2019).

O que contribui para que esse processo de modificação das histonas aconteça é a ação de inúmeras enzimas que atuam constantemente removendo e adicionando modificações covalentes nas proteínas histonas como é o exemplo das metiltransferases (adicionam grupos metil) e acetiltransferases (adicionam grupos acetil) respectivamente, bem como as desmetilases e deacetilases que exercem a função contrária (OLIVEIRA, 2019).

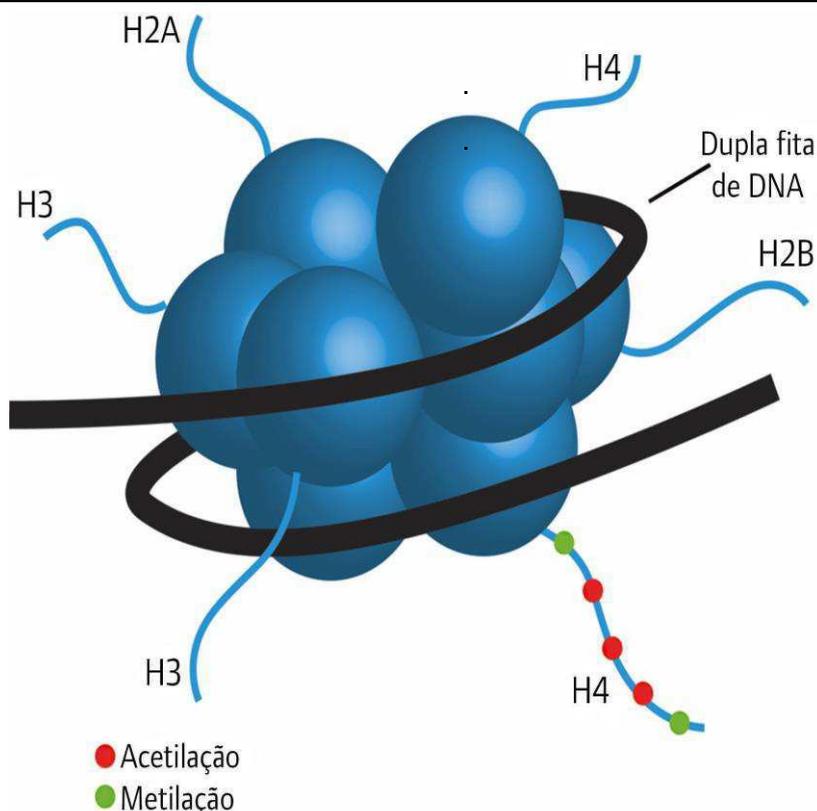
### **7.2.1 Metilação das histonas**

A metilação das histonas acontecem em suas caudas, quando um ou mais grupos metil se unem à elas causando a modificação de certos aminoácidos. Como sabemos, as histonas são proteínas que fazem parte do processo de compactação do DNA. Ao serem metiladas e desmetiladas, essas proteínas desativam e ativam partes dos genes do DNA, respectivamente descompactando suas caudas e permitindo o acesso por fatores de transcrição e outras proteínas ou enrolem suas caudas ao seu redor, inibindo o processo de transcrição (MAIA; SILVA, 2020), conforme a figura 7.

### **7.2.2 Acetilação das histonas**

A acetilação das histonas se dá por meio da adição de grupos acetil as mesmas (CH<sub>3</sub>CO), causando a sua modificação e podendo intervir na estrutura da cromatina, deixando-as vulneráveis a transcrição (MURAD, 2022). Essa é a modificação de histonas mais estudada e se dá por meio do processo de acetilação da lisina por meio das acetiltransferases (HATs) e das desacetilases (HDAC). As HATs fazem a transferência de grupos acetil advindos da molécula de acetil-CoA para as lisinas presentes nas caudas das histonas, neutralizam sua carga positiva e conseqüentemente influenciam na interação do aminoácido com o DNA, promovendo o desempacotamento e a ativação da atividade transcricional. As HDAC causam o efeito contrário, tornam as caudas terminais de amina positivas modificando o aspecto da cromatina de modo a inibir a transcrição (FIGUEIRA, 2016), conforme verifica-se na figura 7.

**Figura 7.** Metilação e acetilação das proteínas histonas.



Fonte: Rivas; Teixeira; Krepischi, 2019.

## 8 HERANÇA EPIGENÉTICA TRANSGERACIONAL E REPROGRAMAÇÃO EPIGENÉTICA

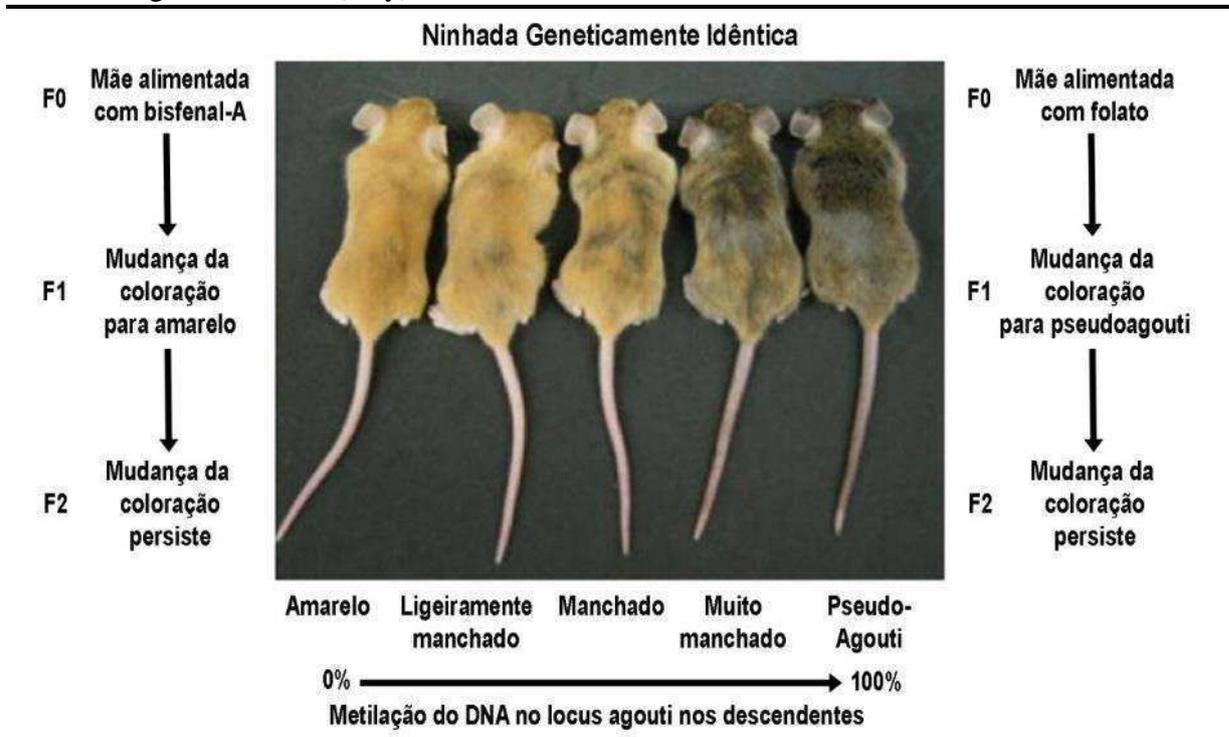
A epigenética também está ligada a estudos relacionados à herança, quando as marcas são adquiridas pelos progenitores e herdadas pelas gerações seguintes. A herança epigenética transgeracional é a transmissão de modificações ocasionais no gene sofridas ao longo da vida, em células germinativas. Esse tipo de herança irá controlar o padrão de expressão dos genes entre as gerações, podendo afetar indivíduos que se reproduzem sexuadamente e assexuadamente (PAIVA, 2017).

[...] com o intuito de averiguar se a herança transgeracional é realmente um processo existente, os cientistas voltaram seus olhos para organismos modelos, como camundongos e até mesmo drosófilas (moscas-da-fruta). Um dos estudos clássicos que teve como objetivo compreender os mecanismos epigenéticos envolvidos na herança transgeracional foi o trabalho elaborado por Dolinoy e colaboradores em 2006. Nesse estudo, Dolinoy e colaboradores avaliaram a ação de genisteína em camundongos com pelagem agouti amarela. A genisteína é um fitoestrógeno presente na soja, que diminui a fertilidade feminina, atua na quimioprevenção de câncer e na

diminuição da deposição adiposa. O que foi observado é que a suplementação materna de genisteína durante a gestação, em níveis comparáveis aos seres humanos, que possuem dietas com consumo elevado de soja, alterou a cor da pelagem de animais agouti heterozigotos ( $A^{vy}/a$ ) para pseudoagouti (Figura 9).

As marcas epigenéticas estão diretamente ligadas à memória celular de modo que ajudam a manter o padrão de expressão gênica durante gerações após sucessivas divisões mitóticas. Durante o desenvolvimento, duas fases estão suscetíveis a mudanças significativas no epigenoma: a formação do zigoto e a formação dos gametas. Durante a fase de mórula, o zigoto está exposto a modificações no DNA e na cromatina, como exemplo a desmetilação ativa do DNA do genoma paterno e a desmetilação passiva do DNA materno durante retidas replicações. Esses processos acontecem a fim de manter a totipotência das células. A fase de blastocisto conta com a diferenciação celular para dar origem ao embrião. Nessa fase, diferentes processos epigenéticos vão acontecer como diferenças no padrão de acetilação e metilação e fatores que implicam na transcrição. Por fim, o principal papel da reprogramação do epigenoma de gametas é retirar essas marcas epigenéticas adquiridas ao longo da vida do indivíduo como resposta a fatores ambientais (RIVAS; TEIXEIRA; KREPISCHI, 2019).

**Figura 8.** Alterações na cor da pelagem de camundongos, medidas pela metilação do DNA no locus Agouti amarelo ( $A^{vy}$ ).



Fonte: Araújo, 2017.

## 9 O PAPEL DA EPIGENÉTICA NA CONTEMPORANEIDADE

Os avanços dos estudos em genética proporcionam o entendimento da epigenética como a ciência que fomenta diferentes formas de evolução dos organismos por meio de mudanças que ocorrem a nível molecular, e que são causados no DNA ou nas proteínas que se ligam ao DNA, essas mudanças podem ocorrer por diversas variáveis, como por exemplo a exposição à poluentes, dietas e relações ambientais familiares, entre outras (NASCIMENTO *et al.*, 2021).

Alguns mecanismos epigenéticos fazem parte do desenvolvimento normal dos organismos, em contrapartida, quando esses mecanismos ocorrem de forma desregulada, podem ocasionar em doenças, transtornos psíquicos e dependência de drogas ou até mesmo no câncer (ARAÚJO, 2017). A regulação epigenética está ligada tanto com funcionamento normal das células quanto com alterações no seu padrão normal de funcionamento. As alterações são usadas como marcadores moleculares e reforçam os estudos de detecção, progressão e predição como método para desenvolver meios de reversão (OLIVEIRA, 2012).

Com a evolução dos estudos em epigenética tanto em humanos como em animais, as pesquisas intensificaram os olhares sobre o impacto dos fatores ambientais sobre a saúde e desempenho da progênie durante sua infância e vida adulta e que os efeitos poderiam perdurar por mais de uma geração sendo esse um ponto importante para o campo de estudos sobre melhoramento animal (FRANCO, 2017).

A dieta é uma grande precursora das alterações epigenéticas responsáveis por modificar o genoma humano (MEDEIROS; FERREIRA, 2018). A intervenção dietética é um ponto chave para a alteração da expressão gênica. Como exemplo, uma dieta à base de frutas e vegetais está associada com a diminuição da incidência de morte causada por doenças que partem da obesidade e doenças cardiovasculares, (ASSIS *et al.*, 2016). No mais, os nutrientes contidos nos alimentos podem interagir com o genoma humano e alterá-lo (FIGUEIRA, 2016).

A epigenética também é de suma importância para o desenvolvimento do sistema nervoso. Alterações no processos epigenéticos como a de metilação do DNA e modificações das histonas podem desencadear problemas neurológicos como depressão, vícios, esquizofrenia e disfunções cognitivas (SOUSA; OLIVEIRA; FABIANO, 2023). No campo da psiquiatria, os mecanismos vêm sendo bastante considerados pois proporcionam uma explicação para a doença através de um ponto de vista biológico a partir de uma origem molecular (FREITAS-SILVA; ORTEGA, 2014).

## **10 METODOLOGIA**

### **10.1 Estratégia de pesquisa**

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica. Entende -se por pesquisa bibliográfica a revisão da literatura sobre as principais teorias que norteiam o trabalho científico (PIZZANI *et al.*, 2012). Para a confecção deste trabalho foram utilizados: livros físicos, e-books, artigos científicos na língua portuguesa e espanhola, dissertações de mestrado e teses de doutorado.

As bases de dados usadas para a realizar a pesquisa foram: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Periódicos Capes e google acadêmico, sendo o google acadêmico a base mais utilizada por oferecer uma maior quantidade de dados. Somente os 20 primeiros artigos encontrados foram analisados para as palavras chaves: Epigenética; Expressão gênica; Herança epigenética; Mecanismos epigenéticos, respectivamente.

### **10.2 Critérios de seleção**

Os critérios de seleção utilizados foram de que os artigos fossem dos últimos cinco anos, sendo da língua portuguesa ou espanhola e abordassem uma temática que pudesse ser interpretada neste trabalho cumprindo os objetivos específicos propostos. Contudo, artigos com mais de cinco anos foram usados para dar embasamento teórico na pesquisa fazendo uma linha do tempo, pontuando a definição da epigenética e seus mecanismos desde o seu surgimento até a atualidade.

### **10.3 Extração dos dados bibliográficos**

Após a escolha dos artigos, procedeu-se à análise iniciando com a leitura dos resumos e por seguinte dos sumários, objetivo, métodos, mecanismo epigenético estudado identificado os tópicos de relevância para a fundamentação teórica, esse método foi usado para os artigos, teses e dissertações.

Durante a busca dos artigos, E-books foram encontrados e selecionados para a análise de acordo com o título, aqueles os quais os títulos estavam relacionados com a temática proposta

foram selecionados não só para a extração de conteúdo, mas principalmente para a extração de figuras. A busca por livros físicos se procedeu na biblioteca do Centro de Estudos Superiores de Bacabal-Cesb, Campus Bacabal, sendo somente um material selecionado o qual também se obteve a versão online, no mais a extração de conteúdo fluiu semelhante a método usado com os E-books.

## **11 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Foram um total de 46 trabalhos escolhidos e revisados incluindo artigos científicos, teses de doutorado, dissertação de mestrado, livro físico e e-books. Todos os trabalhos definem a epigenética como a ciência que atua na regulação da expressão gênica por meio de mudanças químicas na sequência de DNA sem alterar a cadeia de nucleotídeos. E que a mesma conta com diversos mecanismos que estão envolvidos não somente no processo de regulação da expressão gênica mas também em processos biológicos necessários para o desenvolvimento dos organismos.

Durante a pesquisa, notou-se que a epigenética está diversamente ramificada em várias áreas de estudo como é o exemplo da biologia, psicologia e medicina. Com isso, se pôde pontuar a sua importância na ciência contemporânea. Dentre todos os trabalhos analisados, grande parte apresenta a metilação do DNA e as modificações pós-traducionais das histonas como principais mecanismos de atuação na regulação da expressão gênica. Historicamente, o termo “epigenética” foi designado pelo biólogo Conrad Hal Waddington, porém, ele não a descreveu por meio de seus mecanismos.

A metilação do DNA foi apontada como mecanismo mais estudado e aplicado atualmente em diversas áreas do conhecimento por participar de processos essenciais para o desenvolvimento dos organismos eucariotos, como é o caso da expressão gênica, diferenciação celular, inativação do cromossomo X e modificação da cromatina. Muitos autores afirmaram em seus trabalhos, que a metilação do DNA está ligada somente com o silenciamento transcricional gênico, a minoria afirmou que dependendo do local em que a metilação acontece no corpo do gene, a transcrição pode acontecer.

A inativação do cromossomo X foi um importante processo observado durante a pesquisa, ele acontece por meio da metilação do DNA em mamíferos durante o desenvolvimento embrionário. Esse processo foi definido pelos autores como mecanismo de compensação da dose entre os cromossomos sexuais. Tendo em vista que as fêmeas possuem

dois cromossomos X, durante o imprinting, um desses cromossomos é silenciado epigeneticamente, para compensar a dose expressão gênica entre sexos. O imprinting genômico foi outro fenômeno observado em que um gene ou um grupo de genes é marcado bioquimicamente com informações de origem parental o que poderá resultar em uma expressão monoalélica ou seja, o gene que sofre imprinting será silenciado de acordo com sua origem parental, esse processo ocorre a fim de manter o funcionamento normal das células.

A modificação das histonas foi o segundo mecanismo encontrado com mais frequência nos trabalhos. De acordo com autores consultados, as histonas são proteínas nucleares, e por estarem associadas à cromatina, estão suscetíveis a modificações químicas em suas caudas terminais. Essas modificações são chamadas de pós-traducionais e são um fator determinante para a expressão gênica em eucariotos. Além disso, também participam de outros processos como é o caso da remodelagem da cromatina e reparo da molécula de DNA. Segundo os autores, umas das modificações é a metilação das histonas que acontece pela adição de grupos metil as caudas das histonas; semelhante a esse processo, temos também a acetilação que acontece pela adição de grupos acetil as caudas.

Outras definições encontradas dentro do campo da epigenética foram a “herança epigenética transgeracional e a reprogramação epigenética”. A Herança fala sobre transmissão de modificações de caráter epigenético que são transmitidas para a geração filial por meio de células germinativas e reprogramação atua no processo de remoção de marcas adquiridas durante a vida do organismo.

## 12 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho contribui para a área da epigenética podendo servir como base para estudos futuros sobre os principais mecanismos que atuam na regulação da expressão gênica. Os resultados obtidos foram satisfatórios. Observou-se diferentes definições para o termo “epigenética” contudo, todas expressavam o mesmo sentido. Durante a busca notou-se que o tema central da pesquisa está sendo amplamente estudado por meio de seus mecanismos que atuam na regulação da expressão gênica o que faz com que a epigenética pregue um papel importante e significativo na contemporaneidade.

O Epigenoma foi definido como um conteúdo altamente modificável constituído pelo conjunto de marcas epigenéticas contidas em uma célula e que são adquiridas durante a vida em resposta às interações com o meio externo. Conseqüentemente, essas marcas são o ponto chave para acesso da maquinaria transcricional de RNA à sequência dos genes. A pesquisa mostrou que essas marcas podem ser adquiridas desde os períodos iniciais de vida (embriogênese) e que podem ser removidas através do processo de reprogramação epigenética e/ou também podem ser transferidas para gerações futuras.

A metilação do DNA e modificações pós-traducionais das histonas foram os dois principais mecanismos encontrados sendo a metilação do DNA o mais amplamente estudado e explorado, alguns autores caracterizaram esse mecanismo apenas como um repressor transcricional, em contrapartida, outros autores afirmaram que a transcrição gênica independe da metilação. As modificações das histonas estão diretamente ligadas com a remodelação da cromatina, sendo de grande importância para o controle da expressão. Esses mecanismos fazem parte do desenvolvimento normal dos organismos mas quando ocorrem de forma desregulada podem trazer o desenvolvimento de doenças como o câncer, transtornos psíquicos e também são muito importantes em estudos evolutivos, dietéticos, neurológicos, biológicos, entre outros.

A flexibilidade fenotípica é, de fato, crucial para que os organismos sofram mudanças adaptativas em resposta ao meio ambiente ou a estímulos que podem vir de dentro das próprias células. Mediante essas considerações o objetivo de compreender a importância da epigenética quanto aos seus mecanismos que atuam na regulação da expressão gênica em organismos eucariotos conclui-se, portanto, é válido ressaltar que a epigenética é uma ciência que está sendo constantemente estudada e compreende outros mecanismo em exceção aos que foram citados nesse trabalho.

## REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Vera Regina Medeiros et al. Análise do conhecimento dos acadêmicos das áreas biológicas e saúde sobre o dogma "DNA–RNA–Proteína". **Revista de Ensino de Bioquímica**, v. 17, n. 1, p. 1-15, 2019.
- ARAÚJO, Leonardo Augusto Luvison. **Evolução Biológica: da pesquisa ao ensino**. Porto Alegre. Editora Fi, 2017.
- ARAÚJO, Nara Barbosa. **Análise do Perfil de Metilação do DNA em pacientes com câncer de mama**. 2015. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Biologia Aplicada à Saúde, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.
- ARRUDA, Isabela Tatiana Sales de et al. Epigenética: uma nova compreensão sobre a expressão do genoma. **Genética na Escola**, v. 10, n. 1, p. 2-9, 2015.
- ASSIS, Caroline Severo de et. al. Mecanismos Epigenéticos e Intervenção Dietética: Um estudo de Revisão. *in*: CONGRESSO BRASILEIRO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, 2., 2017, Campina Grande. **Anais [...]**. Campina Grande: Realize editora, 2017.
- BARBOSA, João et al. O papel da epigenética na compreensão das respostas dos organismos dulçaquícolas às flutuações ambientais: teria Lamarck razão?. **Revista Captar: Ciência e Ambiente para todos**. Aveiro, v. 7, n. 1, p. 39-54, 2018.
- BASTOS, Luis Cesar Nunes; CARVALHO, Daniela Pereira; DOS SANTOS, Tatianne Rosa. EPIGENÉTICA E SEU PAPEL NO DESENVOLVIMENTO EMBRIONÁRIO-EPIGENETICS AND THE ROLE IN EMBRYONIC DEVELOPMENT. **Multiverso: Revista Eletrônica do Campus Juiz de Fora-IF Sudeste MG**, v. 1, n. 2, p. 171-180, 2016.
- BOSSO, Janaína; ROCHA, Carmem Lúcia de Mello Sartori Cardoso da. **Análise da metilação de genes em resposta a Diploidia em *Aspergillus (=Emericella) Nidulans (Eidam) Vuill.*** Brazilian Journal of Development, Curitiba, v. 8, n. 6, p. 48180-48197, 2022.
- CHAVES, Luíza. **Investigação de desvios extremos da inativação do cromossomo X em mulheres com deficiência intelectual idiopática como indicativo de variantes causais**. 2022. Dissertação (Mestrado) - Programa de Mestrado Profissional em Aconselhamento Genético e Genômica Humana, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo, 2022.
- COSTA, Everton de Brito; PACHECO, Cristiane. **Epigenética: regulação da expressão gênica em nível transcricional e suas implicações**. Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina, v. 34, n. 2, p. 125-136, 2013.
- FANTAPPIE, Marcelo. Epigenética e memória celular. **Revista carbono**, v. 3, 2013.
- FERREIRA, Alice Rodrigues; FRANCO, Maurício M. Reprogramação epigenética em gametas e embriões de mamíferos. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, Belo Horizonte, v. 36, n. 1, p. 3-9, 2012.
- FIGUEIRA, Patrícia. **Epigenética Nutricional**. 2016. Dissertação (Mestrado) - Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, 2016.
- FRANCIS, Richard. **Epigenética: como a ciência está revolucionando o que sabemos sobre**

**hereditariedade.** Editora Zahar, 1 Ed. 2015.

FRANCO, Maurício machaim et al. Implicações da Epigenética no melhoramento genético e reprodução animal. Anais da 49 a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Zootecnia, Brasília, 2012.

FRANCO, Maurício Machaim. **Epigenética no melhoramento genético e reprodução animal.** Archivos Latinoamericanos de Producción Animal., v. 25, p. 75-80, 2017.

FREITAS-SILVA, Luna Rodrigues; ORTEGA, Francisco Javier Guerrero. A epigenética como nova hipótese etiológica no campo psiquiátrico contemporâneo. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 765-786, 2014.

GRIFFITHS, Anthony J. F. et al. **Introdução à genética.** Rio de Janeiro. 10 Ed. Guanabara Koogan, 2013.

GUBIANI, Juliana Regina. **Bioprospecção de fungos endofílicos Camarops sp., Periconia atropurpurea e Pseudofusicoccum stromaticum e avaliação epigenética de Phoma sp.** 2015. Tese (Doutorado) - Instituto de Química, Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara, 2015.

JÚNIOR, Marcelo Augusto Garcia. **Modificações pós-tradicionais das histonas H3S10ph, H3K9ac e H4K12ac associadas às enzimas Aurora B e GCN5 em carcinoma de células escamosas bucal.** 2020. Dissertação (Mestrado) - Pós-graduação na Área de Clínica Odontológica Integrada, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2020.

LEGUE, Marcela. Relevancia de los mecanismos epigenéticos en el neurodesarrollo normal y consecuencias de sus perturbaciones. **Revista Médica Clínica las Condes.** Chile, 2022.

MACHADO, Filipe Brum. **Dissomia uniparental e mosaicismos somáticos como mecanismos de alterações epigenéticas do imprinting genômico.** 2020. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP - Área de concentração: Genética, 2012.

MAEDA, Débora Kazumi. **Mecanismos Epigenéticos de regulação da expressão gênica : o papel das interações entre lncRNAs e modificadores de histonas no câncer.** 2023. TCC (Graduação) - Instituto de Biociências de Botucatu, UNESP, Botucatu, 2023.

MAIA, Maria de Mascena Diniz; SILVA, Isaura Isabelle Fonseca Gomes da. **Conceitos Básicos de Epigenética para universitários.** Recife. 1 Ed. Editora Universitária da UFRPE, 2020.

MANGIAVACCHI, Paula Magnelli. **Análise multilocus da metilação do DNA em genes regulados por imprinting genômico em clones bovinos.** 2018. Tese (Doutorado) - Centro de Ciências e Tecnologias Agropecuárias, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campo dos Goytacazes, 2018.

MEDEIROS, Igor Gabriel Araújo, FERREIRA, Isabele Albuquerque Alcoforado. Epigenética nutricional: Alimentação que nos molda. **Revista de trabalhos acadêmicos**, Recife, v. 5, n. 1, 2018.

MURAD, André Marcio. **Entendendo a Acetilação das Histonas.** 2022. Disponível em: <https://www.onconews.com.br/site/atualizacao-cientifica/drops-de-gen%C3%B4mica/6328-entendendo-a-acetila%C3%A7%C3%A3o-de-histonas.html>. Acesso

em: 10 fev. 2023.

NASCIMENTO, Aissa Romina Silva et al. **Saúde Mental e Suas Interfaces: Rompendo Paradigmas**. Belo Horizonte. 1 Ed. Editora Poisson, 2021.

NICOLA, Luca Ribeiro Mendes; SILVA, Edson Pereira. Determinismo biológico, genético e epigenético: As várias faces de uma fênix. **Revista de Ciência elementar**. v. 10, n 04, 2022.

OLIVEIRA, Jaqueline Carvalho de. Epigenética e doenças humanas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, Londrina**, v. 33, n. 1, p. 21-34, 2012.

PAIVA, J. T. et al. Epigenética: mecanismos, herança e implicações no melhoramento animal. **Archivos de zootecnia**, v. 68, n. 262, p. 304-311, 2019.

PAIVA, José Teodoro de. **Análise de Variância epigenética transgeracional em codornas de corte**. 2017. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós Graduação em Genética e Melhoramento, Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais, 2017.

PEREIRA, Maria Elena Blanco et al. Epigenética y ontogenia humana, baluarte inestimable en la promoción de salud y prevención de enfermedad. **Rev. Médica Electrônica**, v. 41. 2019.

PIERCE, Benjamin A. **Genética: um enfoque conceitual**. Rio de Janeiro. 10 Ed. Guanabara Koogan, 2016.

PIZZANI, Luciana et al. A arte da pesquisa bibliográfica na busca do conhecimento. **RDBCI: Revista Digital de Biblioteconomia e Ciência da Informação**, v. 10, n. 2 p. 53-66, 2012.

REIS, Ataulpa P. Epigenética da asma: revisão. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v.3, n. 1, p. 13-18, 2015.

RIVAS, Maria Prates; TEIXEIRA, Anne Caroline Barbosa; KREPISCHI, Ana Cristina Victorino. Epigenética: Conceito, Mecanismos e Impactos em doenças humanas. São Paulo, **Genética na Escola**, v. 14, n. 1, 2019.

RODRIGUES, Arthur Henrique Fernandes et al. Mecanismos Epigenéticos no câncer de mama: o papel dos biomarcadores e da medicina personalizada. **Revista Interscientia**, v. 7, n. 2 | p. 174-186, 2019.

SANTOS, Inara Thaís Batista; PADILHA, Itácio Queiroz de Mello. Mecanismos Epigenéticos no Surgimento do Câncer: uma Revisão Bibliográfica. **Ensaio e Ciências Biológicas Agrárias e da Saúde**, v. 26, n. 1, p. 130-134, 2022.

SILVA, Gessika Almeida; CASTRO, Nayara Sousa; FIGUEIREDO, Ronildo Oliveira. Mecanismos epigenéticos e a ação da expressão da proteína BRCA na carcinogênese mamária. Curitiba, **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 82596-82613, 2020.

SOUZA, Maria Eduarda; OLIVEIRA, Júlia Vitória de; FABIANO, Queren Rosa de Santa Anna. Não somos reféns da nossa genética: epigenética no controle da expressão gênica mecanismos envolvidos com algumas doenças. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 6, n. 3, p. 11938-11953, 2023.

STRACHAN, Tom; READ, Andrew. **Genética Molecular humana**. Porto Alegre. 4 Ed. Artmed, 2013. *E-book*. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=xTJLDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=estrutura+do+cromossomo+humano>

&ots=\_bIBCfurVs&sig=FNUBOhoqUox2NB\_UuBdyln1LpsA#v=onepage&q=estrutura%20do%20cromossomo%20humano&f=true. Acesso em 4 jun 2023.

VARGAS, Luna Nascimento. **Perfil transcricional de genes relacionados com a reprogramação da metilação do DNA em placenta de bovinos clones.** 2018. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Genética e Bioquímica, Universidade Federal de Uberlândia, 2018.

VASCONCELOS, Maria José Vilaça de; FIGUEIREDO, José Edson Fontes. **Regulação Gênica por Metilação de DNA Dependente de RNA (RdDM - RNA-dependent DNA methylation).** Embrapa Milho e Sorgo, Sete Lagoas, 2019.

ZAMBRANO, Sandro Casavilca et al. Epigenética: la relación del medio ambiente con el genoma y su influencia en la salud mental. **Revista de Neuropsiquiatria**, v. 82 n. 4 p. 266-273, 2019.

ZEEVALLOS, Karla Alejandra Vizcarra. **Análise da função de genes candidatos à manutenção da inativação do cromossomo X em humanos.** 2017. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação Interunidades em Biotecnologia USP, Instituto Butantan/ IPT, São Paulo, 2017.