

CLINICA DE EPIGENÉTICA

DIFERENÇA BÁSICA ENTRE GENÉTICA E EPIGENÉTICA

(Segunda parte)

"Acredito em intuições e inspirações. Às vezes sinto que estou certo. Não sei se estou." . [Albert Einstein](#)

SEGUNDA PARTE

Metilação do DNA - metilDNA

A metilação do DNA é a modificação epigenética mais bem estudada até o momento. Dentre os fatores epigenéticos, a metilação é o principal mecanismo epigenético – metilação da citosina, ou seja, a adição do grupo do grupo **Metil**^{CH₃} no carbono 5-citosina por uma enzima metiltransferase, transformando em 5-metilcitosina seguida pela Guanina (**CpG**).

A alteração ocorre nos locais **CpG** do genoma humano modifica sua estrutura. Onde ocorre a metilação do DNA a região fica em **silêncio**, o processo é fundamental para “desligar” os genes que provocam as alterações epigenéticas. Para efeitos práticos a metilação do DNA ocasiona o silenciamento da região ou de outra maneira o grupo metil recrutaria complexos repressores da transcrição a essa região.

Embora o mecanismo para estabelecer e manter a metilação em locais específicos do DNA não são ainda conhecidos, porém sua influencia na modificação epigenética na cromatina, levando à supressão de inúmeros genes e elementos transponíveis.

Outro mecanismo talvez se baseia na possibilidade da metilação do DNA influenciar enzimas que afetam modificações das histonas. Por exemplo, a metilação pode interagir com proteínas que apresentam domínios de ligação à metilação e modular a expressão gênica através da interação com histonas deacetilases ou metiltransferases.

As duas enzimas [DNMT3A e a DNMT3B – (metiltransferases)] só conseguem ser estáveis quando estão "ancoradas" no nucleossomo que contém DNA metilado. Isso permite um mecanismo homeostático que faz com que as enzimas só ocorram nessa região.

Modificações nas histonas - Histona

Histonas são proteínas com carga positiva que interagem entre si formando um octâmero proteico que se associa ao DNA (carga negativa) estabilizando a estrutura e permitindo assim compactação do DNA. Além disso as histonas são importantes no processo de regulação gênica, pois a cauda amino terminal possui resíduos de aminoácidos que são locais para alterações como fosforilação, metilação e acetilação. A **acetilação** das histonas resulta na abertura da cromatina, possibilitando assim que os **fatores de transcrição** possam acessar o DNA da região, por outro lado a desacetilação ocasiona a compactação da cromatina e conseqüentemente não permitindo a **transcrição**. Já a **metilação** pode tanto ativar, quanto reprimir, dependendo da posição na cauda do resíduo de aminoácido que foi modificado e de quantos

CLINICA DE EPIGENÉTICA

DIFERENÇA BÁSICA ENTRE GENÉTICA E EPIGENÉTICA

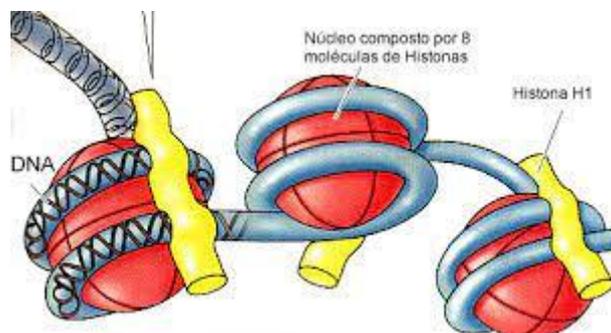
(Segunda parte)

grupo metil foram adicionados, deste modo, a metilação das caudas de histonas pode ter efeito oposto.

O processo de metilação das histonas é pela adição de um grupo metil em resíduos de lisina ou arginina nas histonas H3 e H4. Resíduos de lisina podem ser mono, di ou trimetilados, sendo que o número de metilações e o local onde elas ocorrem proporcionam diferentes conformações da cromatina e, dessa maneira, diferentes padrões de expressão gênica.

A metilação e a demetilação das histonas são processos catalisados por enzimas HMTs e HDMTs, respectivamente, sendo que sua expressão ocorre de uma maneira tecido-específica. A **fosforilação** das histonas tem sido associada à condensação e a segregação cromossômica, transcrição e reparo de danos ao DNA e ativação do apoptose. Desta forma, a fosforilação da histona H3 está envolvida em dois processos estruturalmente opostos: ativação **transcricional** que requer a fibra de cromatina descondensada durante a interfase, e condensação cromossômica durante a divisão celular.

A modificação de histonas por fosforilação pode ocorrer em todas as classes das histonas. A acetilação das histonas, faz com que a carga positiva das mesmas seja neutralizada, e ocorra o enfraquecimento da interação da cauda da histona com o DNA local carregado negativamente, induzindo na abertura local das estruturas da cromatina. Desta forma, o DNA local é exposto, aumentando o acesso de **fatores de transcrição** e promovendo aumentos significativos na transcrição gênica. O grupo acetil na acetilação da histona é retirado da Acetil-Coenzima A, e na desacetilação da histona o grupo acetil é transferido para a Coenzima A.



RNAs não codificantes - ncRNA

Diversas modificações **epigenéticas** são mediadas por RNAs, influenciando nos processos transcricionais e alterando quimicamente

CLINICA DE EPIGENÉTICA

DIFERENÇA BÁSICA ENTRE GENÉTICA E EPIGENÉTICA

(Segunda parte)

em processos pós transcricionais. MicroRNAs (miRNAs) constituem uma classe de pequenos RNAs endógenos (22 nucleotídeos), que atuam como silenciadores pós-transcricionais, inibindo a tradução de RNAs mensageiros alvo. Descobertos há pouco mais de uma década os miRNAs são atualmente reconhecidos como reguladores fundamentais da expressão gênica em seres humanos.

Eles encontram-se distribuídos no genoma em regiões interações, intrônicas ou exônicas. Apesar da biologia dos miRNAs não estar ainda esclarecida, essas moléculas já foram relacionadas a diversos processos biológicos, tais como, apoptose, proliferação, diferenciação, metástase, entre outros, e em células de mamíferos desempenham papéis importantes no desenvolvimento humano, na diferenciação celular, homeostase, na adaptação ao ambiente, ontogênese, e nas interações das células hospedeiras com agentes patogênicos. Em mamíferos, RNAs mensageiro e RNAs longos não codificantes também atuam em processos **pós transcricionais**.

Leia os artigos publicados no site: www.bodytalklondrina.com.br

IMPORTANTE

As informações disponíveis no site www.alergiaautoimune.com.br possui caráter informativo e educativo. No caso de consulta procurar seu médico de confiança para diagnóstico e tratamento.

Dr. Luiz Carlos Bertoni

Alergista - Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI)
Member - World Allergy Organization (WAO) CRM-PR 5779