

## REGULAÇÃO GÊNICA POR CONFORMAÇÃO DA CROMATINA

### *GENE REGULATION BY CHROMATIN CONFORMATION*

Cabral, ALB;  
Lima, EJ

---

#### RESUMO

O estudo da regulação gênica clássica, dependente apenas da região promotora e dos fatores de transcrição que a ela ligam, ganhou uma nova perspectiva com a descoberta de que a estrutura da cromatina, mantida pela sua ligação com os nucleossomos, é determinante da expressão de muitos genes humanos. Os nucleossomos são formados por um octâmero de proteínas, denominadas histonas, e estas podem ser modificadas de tal forma que o complexo possa ter maior ou menor afinidade pelo DNA. Quando a estrutura dos nucleossomos é liberada da dupla fita, o gene fica acessível aos fatores de transcrição e poderá ser ativado, o contrário também é verdadeiro, pois vários estudos demonstraram que a permanência dos nucleossomos nas regiões regulatórias dos genes impede a transcrição. A análise da conformação da cromatina e de seus ligantes configura hoje a epigenética. Neste estudo muitos fatores são avaliados, como qualidade e quantidade de modificações químicas das histonas, bem como fatores que induzem essas modificações indiretamente ou mesmo a expressão de enzimas que catalisam esses processos de modificação. O interesse científico nesses processos decorre do fato de que seu conhecimento pode proporcionar a produção de drogas inibidoras ou aceleradoras das modificações da cromatina e, dessa forma, reverter as alterações fisiológicas de inúmeras patologias. Os resultados obtidos poderão futuramente conectar finalmente a pesquisa básica e a clínica, gerando interessantes dados farmacológicos auxiliares do diagnóstico e prognóstico de doenças humanas.

**Palavras-chave:** Epigenética • Nucleossomos • Regulação da expressão gênica • Cromatina

---

#### ABSTRACT

The classic study of gene regulation, dependent only on the promoter region and the transcription factors that bind to it, has a new perspective with the finding that chromatin structure, maintained by the connection of this with nucleosomes, is determinative of expression of many human genes. The nucleosomes are formed by an octamer of proteins called histones, and these may be modified so that the complex may have a greater or lesser affinity for DNA. When the structure of nucleosomes is released from the double-stranded, gene is accessible to transcription factors and can be activated, the opposite is also true as several studies have shown that the permanence of nucleosomes in the regulatory regions of genes prevents transcription. The analysis of the chromatin conformation and the relation of its ligands is called epigenetics. In this study many factors are evaluated as quality and quantity of chemical modifications of histones, as well as factors that indirectly induce these changes or the expression of enzymes that catalyze these modification processes. Scientific interest in these stems from the fact that their knowledge can lead to the production of inhibitory or accelerator drugs acting on chromatin modifications and thus reverse the physiological changes of numerous pathologies. The results obtained can finally connect basic and clinical research, producing pharmacology data that would generate interesting aids to the diagnosis and prognosis of human diseases.

**Key Words:** Epigenetic • Nucleosomes • Gene expression regulation • Chromatin

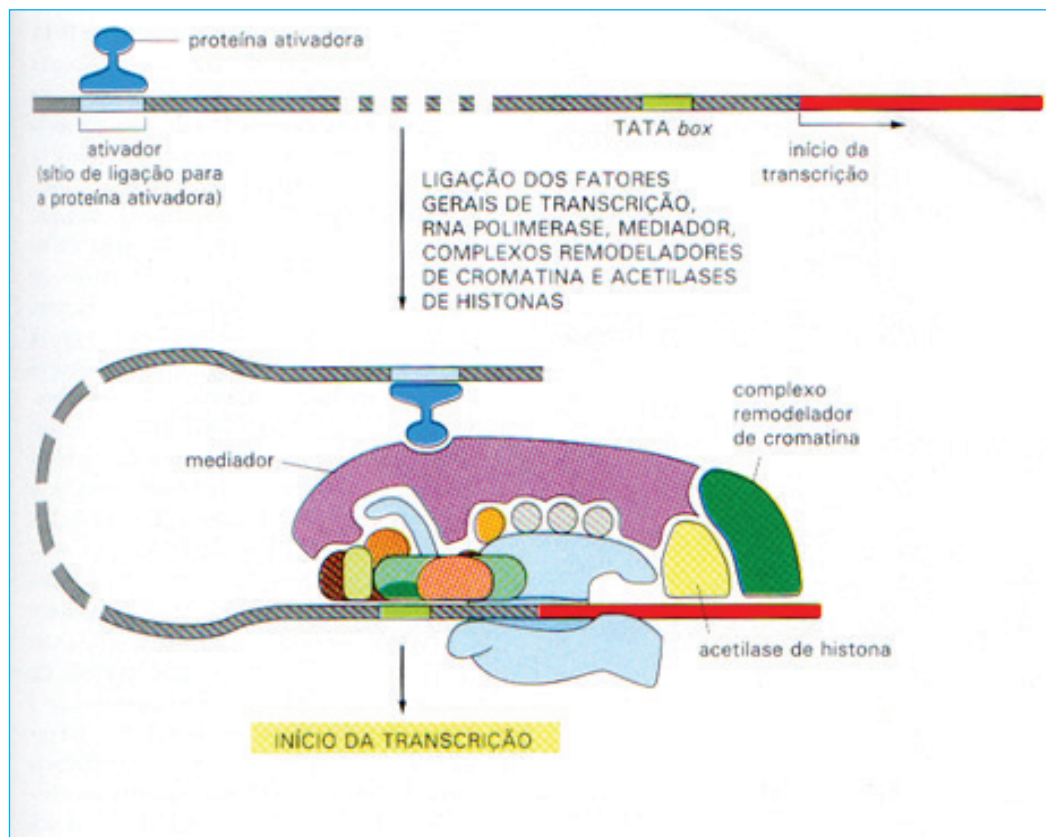


## REGULAÇÃO GÊNICA

O estudo da regulação de um gene sempre foi considerado pertencente a uma área de biologia molecular básica e, apesar de não ser intencional, isto o deixava muito distante da aplicação clínica. A regulação gênica clássica é efetuada por proteínas denominadas fatores de transcrição (FT) que se complexam a sítios específicos do DNA localizados na região 5' do gene (região promotora) e, portanto, interagem com o aparato basal da transcrição regida pela RNA polimerase II nos eucariotos. Essa regulação pode ser positiva ou negativa e depende exclusivamente da interação proteica entre os fatores de transcrição regulatórios e basais e a RNA polimerase. Se essa enzima é recrutada para o sítio de início da transcrição, então um RNA mensageiro será expresso e daí segue-se a construção, no citoplasma, da proteína codificada pelo respectivo gene regulado<sup>1</sup>.

Em um gene típico (Figura 1), a sequência promotora contém o centro (core) da regulação e é justamente onde a RNA polimerase II (RNAPol II) e seus fatores de transcrição acessórios (ou basais) ligam-se. Esses fatores são responsáveis pelo direcionamento da polimerase e, portanto, da transcrição em si. *In vivo*, a falta das proteínas regulatórias deixa a região do core incapaz de deligar-se da maquinaria de transcrição, liberando a RNAPol II e, portanto, o gene não é expresso<sup>2</sup>.

A 5' do core, além de estar localizada a sequência regulatória do promotor, mais longe ainda desta pode, em alguns genes, ser localizada uma região denominada *enhancer*. Em ambas as regiões ligam-se fatores de transcrição regulatórios que irão promover o recrutamento dos FT basais. Alguns FT regulatórios são produzidos de forma ubíqua e outros ainda são dependentes do tipo celular para regular de forma tecido-específica genes e funções celulares<sup>3</sup>.



**Figura 1:**

Montagem do aparato basal da transcrição na região do core (TATA box), o *enhancer* (ativador) aparece em detalhe a 5' do início da transcrição e pode interagir com este aparato devido a dobras que o DNA é capaz de fazer (Alberts et al.<sup>2</sup>, 2011).



Durante muito tempo acreditou-se que esta seria a única forma de regular a expressão proteica, entretanto há mais de 4 décadas começaram a surgir estudos que demonstravam a interferência da estrutura dos nucleossomos na regulação de genes eucarióticos<sup>4</sup>.

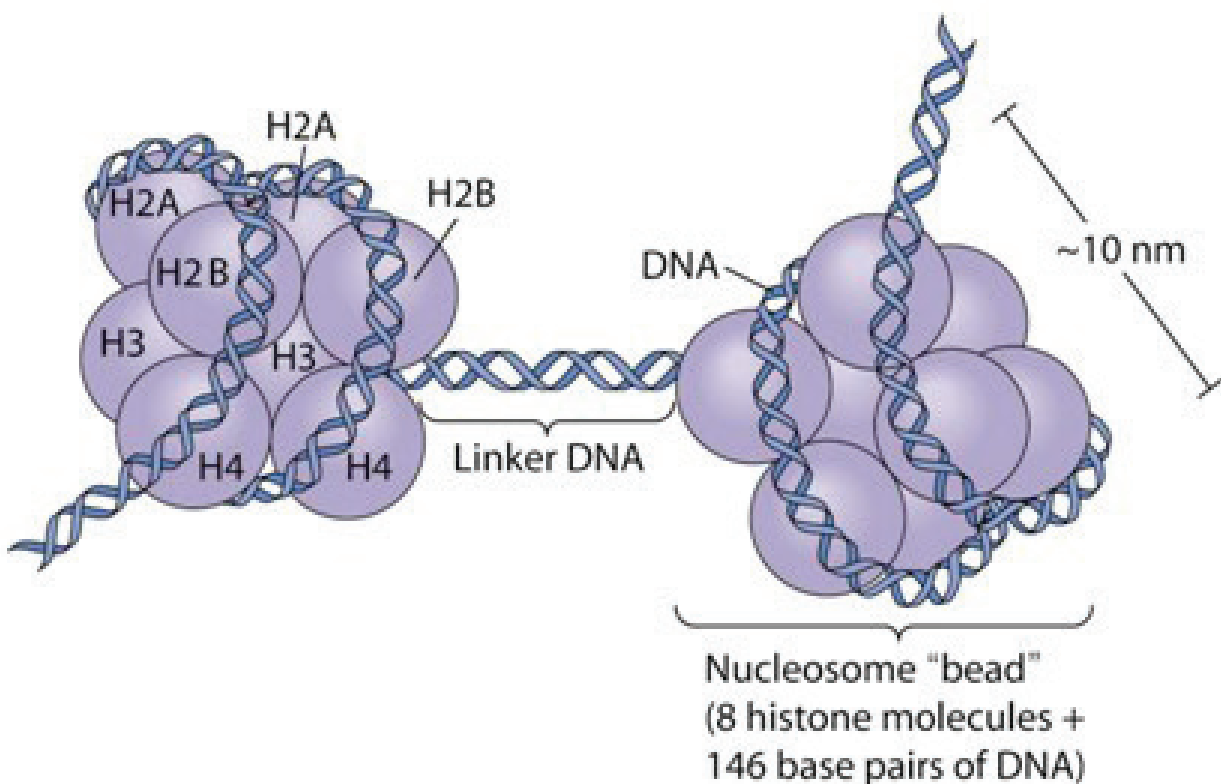
### Estrutura dos nucleossomos

No núcleo interfásico de mamíferos, o DNA está incorporado a uma fibra de 10nm de diâmetro que compreende os nucleossomos. Essas estruturas são compostas por proteínas, denominadas histonas, e DNA genômico. Um octâmero de histonas é envolvido por duas alças do DNA cromossômico e essa composição repete-se periodicamente ao longo de todo o filamento de DNA eucariótico (Figura 2).

As histonas foram descobertas por Kossel ainda no século XIX (1884), revisado por Luger *et al.*<sup>5</sup>,

1997 e Davey *et al.*<sup>6</sup>, 2002 e podem ser consideradas umas das proteínas mais conservadas entre os organismos. Seus resíduos de Lisina e Arginina são carregados positivamente e o DNA dá 1,65 voltas em torno do octâmero, o que significa 146 pares de bases (pb) envolvidas na estrutura. O octâmero, por sua vez, é composto por duas unidades de cada uma dessas histonas: H2A, H2B, H3 e H4 e pode ser dividido em dois heterodímeros de H3/H4 e H2A/H2B. O heterodímero H3/H4 se liga ao outro heterodímero H3/H4 formando um tetrâmero<sup>5,6</sup>. A histona H1 fica posicionada fora do octâmero conectando-o como um “fecho” externo<sup>7</sup>.

O próximo octâmero pode se localizar de 10 a 80pb do vizinho e estes são conectados por um DNA linker (Figura2). Essa composição forma a conhecida estrutura do DNA denominada “colar de contas”<sup>8</sup>. Além disso, muitas proteínas não histôni-



Copyright © 2009 Pearson Education, Inc.

**Figura 2:** Detalhe do posicionamento e composição de nucleossomos adjacentes (Pearson Education)



cas podem se associar à estrutura do nucleossomo e hoje se sabe que sua estrutura é muito mais versátil do que se imaginava quando foi descoberto em 1974<sup>9</sup>.

Em 1974 Korberd, revisado por Zlatanova *et al.*<sup>9</sup>, (2009) estudando a estrutura da cromatina caracteriza estruturalmente os nucleossomos, produzindo estruturas cristalográficas que estavam intimamente relacionadas à transcrição do RNA mensageiro. Esse autor recebeu, pela sua descoberta, o prêmio Nobel em 2006.

É óbvio então que, se há um gene a ser expresso e que este esteja localizado na região envolvida com a estrutura do nucleossomo, um evento primordial seria a remoção das ligações com as histonas para que ele possa ficar acessível aos fatores de transcrição e ao RNA polimerase<sup>10</sup>.

Além do nucleossomo específico da região promotora que deve ser remodelado para acomodar os ativadores corretos, podem existir nucleossomos nos próprios genes que precisam ser removidos temporariamente para permitir a passagem da RNA polimerase<sup>11, 12</sup>.

### Remodelação da cromatina

As modificações das histonas envolvem alterações de suas cargas positivas que provocam perda de afinidade do octâmero pela cromatina, culminando com sua abertura para subsequente ligação dos fatores de transcrição e regulação gênica<sup>12</sup>. Há muito tempo Huang e Bonner<sup>4</sup> (1962) demonstraram que o DNA ligado a histonas é inativo, mas o foco do trabalho era principalmente mostrar a dependência do DNA para a síntese do RNA, usando embriões de ervilha como modelo. Os autores mensuravam apenas a quantidade de DNA ligada ou não a histonas e sugeriam que estas poderiam intervir com a regulação gênica, entretanto nada sabiam da estrutura das histonas e as definiam como uma mistura de proteínas que variavam em sequência e composição.

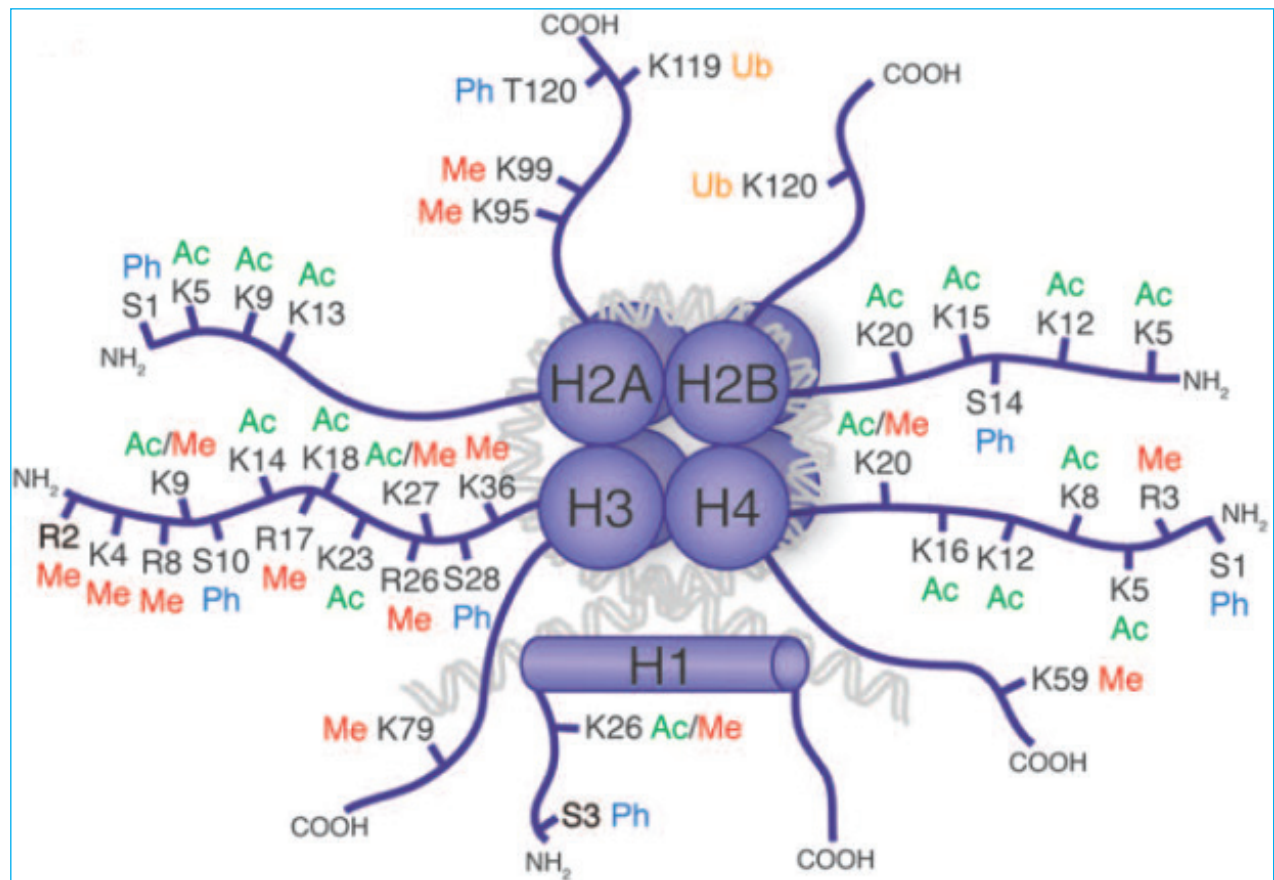
Hoje, tanto as estruturas das histonas são bem conhecidas, quanto suas interações para formação do nucleossomo, além de algumas de suas modificações já bem caracterizadas. As caudas das histonas que se prolongam para fora do octâmero estão susceptíveis a modificações como fosforilação, acetilação, metilação (em lisinas e argininas), ubiquitinação, sumoilação, ribosilação de ADP, de aminação e isomerização de prolinas, que ocorrem em resíduos específicos e exaustivamente estudados<sup>13</sup>, o que não significa que todos já foram identificados. Certamente outras modificações tecido-específicas ainda serão desvendadas. A Figura 3 traz um resumo atualizado da maioria das modificações já descritas nas caudas das histonas.

O octâmero assume uma estrutura que permite que as argininas das caudas alfa-hélices das histonas contatem o DNA que as envolve<sup>5</sup>. Porções principalmente aminoterminais das histonas afetam as interações entre elas e delas com o DNA<sup>14</sup>. Esses resíduos específicos, envolvidos com a estrutura, acabam sendo implicados na regulação gênica por conformação da cromatina.

A cauda de H4, por exemplo, tem um dos maiores efeitos já observados com relação a essas interações, modulando tanto a ligação entre as histonas como entre elas e o DNA. Foi claramente demonstrado que essa região de H4 interage com a interface acídica de H2A/H2B de um nucleossomo adjacente, o que facilita a compactação do DNA e impede a transcrição. Quando essa cauda é acetilada, a ligação se rompe e o gene pode ser ativado<sup>15</sup>.

Acetilação causa neutralização da carga básica da lisina, o que a impede de manter contato com outras histonas ou mesmo com o DNA. Quando o octâmero tem suas caudas acetiladas, o DNA fica mais acessível aos FT regulatórios<sup>16</sup>.

Estudos realizados em leveduras demonstraram, há muito tempo, que as regiões aminoterminais de H3 e H4 são importantes para a ativação de um



**Figura 3:** Modificações pós-traducionais de histonas e suas variações, esquema do nucleossomo com as 4 histonas do core (H2A, H2B, H3 e H4) e a ligadora H1. As modificações pós-traducionais covalentes: metilação (Me), acetilação (Ac), ubiquitinação<sup>55</sup> e fosforilação<sup>62</sup> estão ressaltadas nas extremidades amino e carboxílicas de cada histona<sup>62</sup>

grande número de genes<sup>17</sup>. Além disso, provam que há uma forte correlação estabelecida entre genes transcricionalmente ativos e acetilação de lisinas aminoterminais de H4<sup>18, 19</sup>.

Para que essas modificações nas histonas possam ocorrer, existem diferentes enzimas envolvidas com o remodelamento da cromatina e estas devem atuar diretamente nos genes-alvo, provavelmente devido a um número limitado de ativadores ou mesmo de sequências ligadoras do DNA. Essas enzimas podem ser agrupadas principalmente em duas grandes classes: enzimas remodeladoras dependentes de ATP e acetilases de histonas. Já foi claramente demonstrado que quando estas se ligam, próximas de um gene, remodelam a cromatina e daí a maqui-

naria de transcrição tanto regulatória como basal pode conectar-se<sup>13</sup>.

Histona Acetiltransferases (HATs) e histonas metiltransferases (HMTs) adicionam grupos acetil e metil, respectivamente, já as histonas deacetilases (HDACs) e as histonas demetilases (HDMs) atuam removendo esses grupos<sup>20, 21</sup>. Além dessas, já foram descritas outras enzimas responsáveis, por exemplo, por ubiquitinação e sumoilação, sendo que todas podem interagir entre si e com outros mecanismos para a perfeita manutenção da conformação da cromatina e controle da transcrição. Já foram descritas enzimas específicas que adicionam ou retiram marcas epigenéticas para quase todas as modificações de histona conhecidas<sup>13, 22</sup>.



Apesar desse conhecimento, todos os mecanismos da remodelação ainda não foram elucidados, provavelmente por serem hierarquicamente muito complexos, entretanto é certo que envolvem alterações na estrutura da cromatina e modificações nas histonas que ativam sobremaneira a acessibilidade aos FT.

Há muito tempo<sup>23</sup> foi demonstrado que o fator de transcrição pertencente ao aparato basal denominado TFIID liga-se e estabiliza o DNA desenovelado. Esse fator não é usual, pois tem um papel duplo: participa da transcrição e da excisão e reparo de nucleotídeo alterado. Durante a transcrição, TFIID provavelmente desenrola o DNA para formar uma estrutura aberta, usando sua subunidade helicase (ERCC3/XPB). Para esse processo, dependente de excisão e reparo do nucleossomo, é necessária a formação de um subcomplexo enzimático formado por TFIID, que possui uma região denominada CAK, ou seja, quinase dependente de ciclina que fosforilaria o domínio CTD (carboxi-terminal) da RNA polimerase II. Além disso, é especulado que TFIID também participaria do escape da RNA pol II da região promotora marcando o início da elongação<sup>24</sup>.

Em muitos casos os genes são ativados de forma transitória e, por isso, em algum momento, serão “desligados”. Nesses casos, uma sequência hipotética de eventos deve incluir inativação do complexo de pré-iniciação e estabelecer um ambiente repressor da cromatina sobre o gene e suas regiões regulatórias.

O estabelecimento desse momento repressor da cromatina envolve remodelamento dependente de ATP e as deacetilações de histonas. Entretanto, podem existir interações hierarquicamente superiores na periferia do núcleo que determina, por exemplo, a formação da heterocromatina<sup>25</sup>.

Os mecanismos de inativação de um gene podem variar, mas geralmente envolvem a ligação de

FT repressores em zonas do DNA denominadas silenciadores. Genes são frequentemente metilados para se manter num estado inativo e essa alteração química também permite o recrutamento das deacetilases de histonas<sup>1</sup>. Mas a metilação do DNA é um extenso estudo que merece uma exploração à parte.

Pode-se dizer, então, que essas observações fizeram emergir uma nova forma de regulação gênica, independente da ligação de fatores de transcrição em regiões específicas do DNA. Mais ainda, essa regulação está aliada à forma clássica de regulação gênica, mediada por fatores de transcrição. Nasce, então, a regulação gênica por conformação da cromatina que é, por sua vez, extremamente dependente da Epigenética ou de algo “associado ao DNA” que pode modular sua própria expressão e deve ser herdado.

### Epigenética

Conrad Waddington, nos idos da década de 40 do século passado, denominou que a epigenética é importante na regulação de um gene e não envolve alteração na sequência do DNA. O pesquisador postulou que essa molécula não existe de uma forma nua e sim arquitetada em uma complexa estrutura molecular mantida por um arcabouço proteico modulável de proteínas. Sendo assim, o epigenoma compreende todo o repertório de alterações químicas que regulam a expressão de genes e, portanto, determina a função das células e o papel de suas proteínas, explicando por que, apesar das células de um organismo possuírem o mesmo conteúdo genético, temos o evento da diferenciação celular.

Um grande número de determinantes genéticos, assim como de marcadores linhagem-específicos, e respostas ao meio ambiente são usados para construir o epigenoma<sup>26</sup>. A existência de um código epigenético pode ser contestada<sup>27</sup>, porém não precisa ser encarada como um mistério, mas sim como um desvio do conhecimento já há tanto



tempo compreendido que pode elucidar uma grande gama de causas de doenças e condições prejudiciais<sup>28</sup>.

Em 1990, Robin Holliday definiu epigenética como o estudo dos mecanismos de controle temporal e espacial da atividade gênica durante o desenvolvimento de organismos complexos<sup>29</sup>.

A definição, aliada aos mecanismos de herança, tem sido questionável, pois é descrita como a expressão gênica que não envolve mudanças permanentes na sequência do DNA. Essas alterações ocorrem durante a divisão somática das células e algumas vezes podem ser transmitidas para novas gerações se ocorrerem em linhagens germinativas<sup>30</sup>.

Finalmente hoje o termo pode ser definido como o estudo de modificações covalentes e não covalentes do DNA e das histonas, e os mecanismos pelos quais algumas modificações influenciam a função e a estrutura da cromatina de maneira geral, o que afeta o fenótipo<sup>31</sup>.

Existem três mecanismos principais de alterações epigenéticas: metilação do DNA, modificações de histonas e ação de RNAs não codificadores. Sendo que inúmeros autores vêm, a partir de então, tentando desvendar quais as modificações químicas associadas ou não às histonas que se envolvem com o desligamento ou religação destas para a formação do nucleossomo. Várias técnicas como imunoprecipitação da cromatina, sequenciamento do DNA, dentre outras, têm permitido um mapeamento mais detalhado do que pode ser chamado de epigenoma, e revelado complexidades que não haviam sido previamente descritas.

Os padrões de metilação de DNA são os eventos epigenéticos mais estudados e melhor entendidos dentre todos os mecanismos citados. A metilação do DNA está relacionada normalmente ao silenciamento de genes. Ela ocorre em 70 a 80% das ilhas CpG que estão associadas aos promotores gênicos, ou seja, regiões altamente metiladas estão

associadas à heterocromatização<sup>32</sup>. Aliás, o genoma eucariótico, por definição, é mantido em um estado repressivo e a regulação gênica tem o papel de reverter esse status<sup>25</sup>.

Além do DNA, como já foi mencionado, a metilação é uma alteração molecular que pode ser também acrescentada às caudas das histonas e daí, dependendo do gene, seu papel pode ser de ativador ou repressor<sup>33</sup>.

Deve ser lembrado que cada histona, componente do octâmero, pode ter um papel diferente na formação do complexo nucleossômico. Portanto, resíduos específicos de histonas específicas são exaustivamente estudados em inúmeros modelos de patologias, comportamentos e tipos celulares para se determinar qual seria a regulação predominante. Entretanto, não há ainda uma sequência de eventos universal e predominante descrita para a regulação gênica por conformação da cromatina que se aplique à grande maioria dos genes.

Sabe-se que acetilação, fosforilação, ubiquitinação, sumoilação, deaminação, dentre outras modificações (para completa revisão ver<sup>34</sup>) estão associadas à ligação ou desligamento das interações entre as histonas e, conseqüentemente, à manutenção da estrutura do nucleossomo. Além disso, parece que mais de 60 resíduos das histonas podem estar direta ou indiretamente envolvidos nos processos (alguns são apontados na Figura 3).

Para cada modificação ou substrato estão associadas enzimas modificadoras que acabam acrescentando ou removendo essas marcas epigenéticas. A identificação de enzimas que modificam diretamente a estrutura das histonas tem sido intensamente pesquisada há quase 20 anos. Acetilases<sup>35</sup>, metilases<sup>36</sup>, fosforilases<sup>37</sup>, ubiquitinases<sup>38</sup>, sumoilases<sup>39</sup>, ADP-ribosilases<sup>40</sup> e deaminases<sup>41</sup> podem atuar direta ou indiretamente na estrutura das histonas.

Mais recentemente ainda, a descoberta de



RNAs de interferência (RNAs) não codificantes, que regulam a expressão do gene pós-transcricionalmente, veio somar-se à epigenética<sup>25</sup>.

De fato, as alterações ditas epigenéticas são principalmente dependentes de conformação e podem ser reversíveis e herdadas. Estima-se que a pesquisa na área da epigenética alcança implicações na agricultura, na biologia e doenças humanas, incluindo o entendimento sobre células-tronco, câncer e envelhecimento.

### Métodos de estudo do epigenoma

A imunoprecipitação da cromatina (ChIP) seguida de sequenciamento do DNA é o método mais utilizado para caracterizar onde estão localizados os sítios de ligações para fatores de transcrição, para histonas ou nucleotídeos modificados ou ainda para proteínas ligadoras de cromatina. Esse procedimento é realizado a partir da ligação de anticorpos específicos para histonas modificadas, localizadas nos nucleossomos, seguido pela precipitação do complexo formado. Procede-se então a uma remoção da ligação DNA-histona com proteinase K, por exemplo, e o DNA resultante pode então ser liberado para sequenciamento, possibilitando, assim, o reconhecimento das regiões deste em que se ligavam as histonas com modificações pós-traducionais<sup>42</sup>.

Outro método que detecta principalmente metilações é o sequenciamento por bissulfito. O DNA é tratado com bissulfito de sódio que modifica citosinas não metiladas, transformando-as em uracila, já as citosinas metiladas permanecem inalteradas. Segue-se, então, uma reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação da região a ser estudada e as uracilas gerarão produtos que contêm T, enquanto que as citosinas metiladas permanecem como C. O passo final é o sequenciamento da região para detecção das citosinas intactas que estariam metiladas durante todo o processo<sup>43</sup>.

Para regular a expressão de um gene onde há

a necessidade de rompimento da estrutura da cromatina, foram desenvolvidos mecanismos para romper a organização do nucleossomo, permitindo a ligação na sequência das regiões específicas. De forma geral, 2 mecanismos principais regulam a acessibilidade da cromatina: no primeiro, as histonas podem ser pós-traducionalmente modificadas e recrutar efetores específicos a cromatina<sup>44</sup> e, no segundo, enzimas. Neste, enzimas específicas remodeladoras modificam a localização do octâmero de histonas do DNA, realocando-o para expor ou proteger sequências do DNA correspondentes aos sítios de ligação para os FT regulatórios que controlam os processos que dependem do DNA<sup>11</sup>. Sendo assim, metodologias que analisam o padrão de expressão proteico, como imunistoquímica ou mesmo *Western blotting* podem ajudar a detectar, por intermédio do uso de anticorpos específicos, modificações de histonas ou mesmo a modulação das enzimas modificadoras associadas aos complexos.

### O futuro do estudo epigenético

Muitas linhas de evidência sugerem que vários fatores ambientais como a nutrição (ácido fólico e geleia real, por exemplo), substâncias químicas, estímulos elétricos neurais externos e stress mental podem mudar o status epigenômico, o que sugere a hipótese de que o epigenoma é mais susceptível aos fatores ambientais do que o genoma propriamente dito<sup>45</sup>.

Especula-se que a falha da regulação epigenética provoque inúmeras doenças e condições adversas como, por exemplo, envelhecimento, obesidade, asma, alergia<sup>46, 47</sup>, doença cardiovascular<sup>48</sup>, diabetes tipo 2<sup>49</sup>, esquizofrenia<sup>50</sup>, doenças autoimunes como Lupus e Artrite reumatoide<sup>51, 52</sup> e inúmeros tipos de câncer<sup>53</sup> dentre eles o de mama<sup>54</sup>. Essas doenças possuem um fator congênito, entretanto, essa má regulação epigenética pode estar associada a doenças comuns induzidas por fatores ambientais<sup>55</sup>.





Muitas doenças associadas ao desenvolvimento neural são causadas por anormalidades em mecanismos epigenéticos, incluindo as síndromes de Prader-Willi, Angelman, Huntington's, ICF, Rett além de Alzheimer e Parkinson<sup>56, 57, 58</sup>. Foi também reportado que algumas drogas para desordens mentais têm um efeito de restabelecimento do status epigenético com mecanismo de ação baseado na reversibilidade dessa regulação e são ainda alvo-específicas. Podem aqui serem citados como exemplos o ácido fólico para o tratamento de autismo, que restabelece as metilações do DNA e o uso de ácido valproico, um conhecido medicamento antiepiléptico, que é um inibidor da deacetilase de histona (HDAC) fazendo assim aumentar a expressão de MeCP2, uma proteína que tem papel fundamental na melhora dos pacientes com síndrome de Rett. Fluoxetina e cocaína também já exibiram aumento de MeCP2<sup>55, 59</sup>.

Além dessas drogas, cerca de dezenas de outras foram descritas como interferentes com o padrão de metilação anormal do Câncer, ou mesmo com a inibição de HDAC. Cada composto tem um mecanismo de ação próprio, mas a grande maioria dos inibidores interfere no sítio catalítico das enzimas,

o que resulta no bloqueio do reconhecimento do substrato e no acúmulo de histonas acetiladas<sup>60</sup>.

Mais recentemente alguns componentes da dieta parecem funcionar como inibidores de HDAC, sendo considerados como potentes anti-inflamatórios ou quimioprotetores com a vantagem de não apresentarem possíveis efeitos colaterais. São bons exemplos de nutrientes com potencial terapêutico: alho, cebola, compostos que gerem subprodutos como butirato (ácidos graxos) ou ainda aqueles ricos em selênio, tióis como brócolis, couve flor, couve, dentre inúmeros outros<sup>61</sup>.

A união desses resultados indica que as doenças neurais, assim como várias outras patologias, causadas por anormalidades epigenéticas, podem ser tratadas, o que seria um grande avanço na conexão entre a pesquisa básica e a clínica, produzindo resultados mais interessantes no campo da farmacologia, do diagnóstico e do prognóstico. Além disso, a possibilidade de um tratamento baseado em componentes da dieta é sempre inovadora e atraente por apresentar ao paciente uma alternativa de futuro terapêutico mais saudável.

**Apoio Financeiro FAPESP: 2012/51306-0**



## REFERENCIAS

1. Carey M, Smale ST. Transcriptional regulation in eukaryotes: concepts, strategies, and techniques. New York: Cold Spring Harbour Laboratory Press; 2000.
2. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M, et al. Fundamentos da biologia celular. Porto Alegre: Artmed; 2011.
3. Krebs JE, Goldstein ES, Kilpatrick ST. Lewin's Genes XI Burlington, USA: Jones & Bartlett Publishers; 2014.
4. Huang R-cC, Bonner J. Histone, a suppressor of chromosomal RNA synthesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1962 48(7):1216-22.
5. Luger K, Mader AW, Richmond RK, Sargent DF, Richmond TJ. Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* 1997 Sep 18;389(6648):251-60.
6. Davey CA, Sargent DF, Luger K, Maeder AW, Richmond TJ. Solvent mediated interactions in the structure of the nucleosome core particle at 1.9 Å resolution. *J Mol Biol* 2002 Jun 21;319(5):1097-113.
7. Grigoryev SA. Nucleosome spacing and chromatin higher-order folding. *Nucleus* 2012 Nov-Dec;3(6):493-9.
8. Manelyte L, Längst G. Chromatin remodelers and their way of action: Chromatin Remodelling; 2013. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/export/citation/EndNote/chromatin-remodelling/chromatin-remodelers-and-their-way-of-action>.
9. Zlatanova J, Bishop TC, Victor JM, Jackson V, van Holde K. The nucleosome family: dynamic and growing. *Structure* 2009 Feb 13;17(2):160-71.
10. Fowler T, Sen R, Roy AL. Regulation of primary response genes. *Mol Cell* 2011 Nov 4;44(3):348-60.
11. Clapier CR, Cairns BR. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem* 2009 78(273-304).
12. Bowman GD. Mechanisms of ATP-dependent nucleosome sliding. *Curr Opin Struct Biol* 2010 Feb;20(1):73-81.
13. Kouzarides T. Chromatin modifications and their function. *Cell* 2007 Feb 23;128(4):693-705.
14. Dorigo B, Schalch T, Bystricky K, Richmond TJ. Chromatin fiber folding: requirement for the histone H4 N-terminal tail. *J Mol Biol* 2003 Mar 14;327(1):85-96.
15. Gordon F, Luger K, Hansen JC. The core histone N-terminal tail domains function independently and additively during salt-dependent oligomerization of nucleosomal arrays. *J Biol Chem* 2005 Oct 7;280(40):33701-6.
16. Workman JL, Kingston RE. Alteration of nucleosome structure as a mechanism of transcriptional regulation. *Annu Rev Biochem* 1998 67(545-79).
17. Grunstein M. Nucleosomes: regulators of transcription. *Trends Genet* 1990 Dec;6(12):395-400.
18. Hebbes TR, Thorne AW, Crane-Robinson C. A direct link between core histone acetylation and transcriptionally active chromatin. *EMBO J* 1988 May;7(5):1395-402.
19. Paranjape SM, Kamakaka RT, Kadonaga JT. Role of chromatin structure in the regulation of transcription by RNA polymerase II. *Annu Rev Biochem* 1994 63(265-97).
20. Shi Y. Histone lysine demethylases: emerging roles in development, physiology and disease. *Nat Rev Genet* 2007 Nov;8(11):829-33.
21. Haberland M, Montgomery RL, Olson EN. The many roles of histone deacetylases in development and physiology: implications for disease and therapy. *Nat Rev Genet* 2009 Jan;10(1):32-42.
22. Sharma S, Kelly TK, Jones PA. Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis* 2010 Jan;31(1):27-36.
23. Tirode F, Busso D, Coin F, Egly JM. Reconstitution of the transcription factor TFIIH: assignment of functions for the three enzymatic subunits, XPB, XPD, and cdk7. *Mol Cell* 1999 Jan;3(1):87-95.



24. Orphanides G, Lagrange T, Reinberg D. The general transcription factors of RNA polymerase II. *Genes Dev* 1996 Nov 1;10(21):2657-83.
25. Krishnan J, Mishra RK. Emerging trends of long non-coding RNAs in gene activation. *FEBS J* 2014 281(1):34-45.
26. Bannister AJ, Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 2011 Mar;21(3):381-95.
27. Nightingale KP, O'Neill LP, Turner BM. Histone modifications: signalling receptors and potential elements of a heritable epigenetic code. *Curr Opin Genet Dev* 2006 Apr;16(2):125-36.
28. Majerski AA, Quinton AC, Marsden PA. Epigenetic mechanisms of the vascular endothelium: Intech; 2014. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/epigenetics-and-epigenomics/epigenetic-mechanisms-of-the-vascular-endothelium>.
29. Holliday R. Mechanisms for the control of gene activity during development. *Biol Rev Camb Philos Soc* 1990 Nov;65(4):431-71.
30. Kovalchuk I, Kovalchuk O. Epigenetics in health and disease. USA: Pearson, Education; 2012.
31. Rivera RM. The epigenetic story. *Mol Reprod Dev* 2014 Feb;81(2):
32. Baron B. Breaking the silence: the interplay between transcription factors and DNA methylation 2012. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/export/citation/EndNote/methylation-from-dna-rna-and-histones-to-diseases-and-treatment/breaking-the-silence-the-interplay-between-transcription-factors-and-dna-methylation>.
33. Raghavan K, Ruskin HJ. Modelling DNA methylation dynamics. In: Tatarinova T, editor. DNA methylation: from genomics to technology: InTech; 2012.
34. Bernstein BE, Meissner A, Lander ES. The mammalian epigenome. *Cell* 2007 Feb 23;128(4):669-81.
35. Sterner DE, Berger SL. Acetylation of histones and transcription-related factors. *Microbiol Mol Biol Rev* 2000 Jun;64(2):435-59.
36. Zhang Y, Reinberg D. Transcription regulation by histone methylation: interplay between different covalent modifications of the core histone tails. *Genes Dev* 2001 Sep 15;15(18):2343-60.
37. Nowak SJ, Corces VG. Phosphorylation of histone H3: a balancing act between chromosome condensation and transcriptional activation. *Trends Genet* 2004 Apr;20(4):214-20.
38. Shilatifard A. Chromatin modifications by methylation and ubiquitination: implications in the regulation of gene expression. *Annu Rev Biochem* 2006 75(243-69).
39. Nathan D, Ingvarsdottir K, Sterner DE, Bylebyl GR, Dokmanovic M, Dorsey JA, et al. Histone sumoylation is a negative regulator in *Saccharomyces cerevisiae* and shows dynamic interplay with positive-acting histone modifications. *Genes Dev* 2006 Apr 15;20(8):966-76.
40. Hassa PO, Haenni SS, Elser M, Hottiger MO. Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? *Microbiol Mol Biol Rev* 2006 Sep;70(3):789-829.
41. Herbert A, Rich A. Left-handed Z-DNA: structure and function. *Genetica* 1999 106(1-2):37-47.
42. Hyun BR, McElwee JL, Soloway PD. Single molecule and single cell epigenomics. *Methods* 2015 Jan 15;72(41-50).
43. Frommer M, McDonald LE, Millar DS, Collis CM, Watt F, Grigg GW, et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 89(5):1827-31.
44. Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* 2000 Jan 6;403(6765):41-5.
45. Qiu Y, Zhao Y, Becker M, John S, Parekh BS, Huang S, et al. HDAC1 acetylation is linked to progressive modulation of steroid receptor-induced gene transcription. *Mol Cell* 2006 Jun 9;22(5):669-79.



46. Bégin P, Nadeau KC. Epigenetic regulation of asthma and allergic disease. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014 10(1):27-.
47. Palmer DJ, Huang RC, Craig JM, Prescott SL. Nutritional influences on epigenetic programming: asthma, allergy, and obesity. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014 Nov;34(4):825-37.
48. Saban KL, Mathews HL, DeVon HA, Janusek LW. Epigenetics and social context: implications for disparity in cardiovascular disease. *Aging Dis* 2014 Oct;5(5):346-55.
49. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Molecular mechanisms of vascular dysfunction and cardiovascular biomarkers in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diagn Ther* 2014 Aug;4(4):324-32.
50. Diwadkar VA, Bustamante A, Rai H, Uddin M. Epigenetics, stress, and their potential impact on brain network function: a focus on the schizophrenia diatheses. *Front Psychiatry* 2014 5(71).
51. Millington GW. Epigenetics and dermatological disease. *Pharmacogenomics* 2008 Dec;9(12):1835-50.
52. Brooks WH, Le Dantec C, Pers JO, Youinou P, Renaudineau Y. Epigenetics and autoimmunity. *J Autoimmun* 2010 May;34(3):J207-19.
53. Rodriguez-Paredes M, Esteller M. Cancer epigenetics reaches mainstream oncology. *Nat Med* 2011 Mar;17(3):330-9.
54. Hill J, Hodsdon W. In utero exposure and breast cancer development: an epigenetic perspective. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2014 33(3):239-45.
55. Kubota T, Miyake K, Hirasawa T. Current understanding of epigenomics and epigenetics in neurodevelopmental disorders: InTech; 2014. Disponível em: <http://www.intechopen.com/books/epigenetics-and-epigenomics/current-understanding-of-epigenomics-and-epigenetics-in-neurodevelopmental-disorders>.
56. Matarazzo MR, De Bonis ML, Vacca M, Della Razione F, D'Esposito M. Lessons from two human chromatin diseases, ICF syndrome and Rett syndrome. *Int J Biochem Cell Biol* 2009 Jan;41(1):117-26.
57. Mastroeni D, Grover A, Delvaux E, Whiteside C, Coleman PD, Rogers J. Epigenetic changes in Alzheimer's disease: decrements in DNA methylation. *Neurobiol Aging* 2010 Dec;31(12):2025-37.
58. Sodersten E, Feyder M, Lerdrup M, Gomes AL, Kryh H, Spigolon G, et al. Dopamine signaling leads to loss of Polycomb repression and aberrant gene activation in experimental parkinsonism. *PLoS Genet* 2014 Sep;10(9):e1004574.
59. Dompierre JP, Godin JD, Charrin BC, Cordelieres FP, King SJ, Humbert S, et al. Histone deacetylase 6 inhibition compensates for the transport deficit in Huntington's disease by increasing tubulin acetylation. *J Neurosci* 2007 Mar 28;27(13):3571-83.
60. Finnin MS, Donigian JR, Cohen A, Richon VM, Rifkind RA, Marks PA, et al. Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors. *Nature* 1999 Sep 9;401(6749):188-93.
61. Bassett SA, Barnett MP. The role of dietary histone deacetylases (HDACs) inhibitors in health and disease. *Nutrients* 2014 Oct;6(10):4273-301.
62. Tollervy JR, Lunyak VV. Epigenetics: judge, jury and executioner of stem cell fate. *Epigenetics* 2012 Aug;7(8):823-40.