

A Ciência e os caminhos do desenvolvimento

## Diferenças epigenéticas discriminam entre escape e não escape da inativação cromossomo X em tecidos femininos fetais e adultos

Douglas Terra Machado, Cristina dos Santos Ferreira, Ana Beatriz Garcia, Thaís Louvain de Souza, Filipe Brum Machado, Enrique Medina-Acosta

A inativação do cromossomo X (ICX) é um processo epigenético de silenciamento aleatório de um dos cromossomos X em células de fêmeas em relação às células em machos de mamíferos eutérios, permitindo a compensação de dose gênica. ICX ocorre no período de blastocisto, durante o desenvolvimento embrionário. Em humanos, 78 genes ligados ao X escapam da ICX e assim são expressos bialelicamente em cada célula feminina. A biocuração de genes que escapam e que não escapam da ICX permite estudar diferenças seus efeitos em síndromes tais como Turner e Klinefelter, associadas aos alossomos. As marcas epigenéticas em genes que não escapam da ICX compreendem a metilação intermediária do DNA e o enriquecimento de modificações em histonas associadas à repressão gênica. Entretanto, para os genes que escapam há hipometilação e enriquecimento de modificações associadas à ativação gênica. Contudo, não há um consenso na literatura quanto à designação de escape versus não escape para 55 genes ligados ao X. Neste estudo, utilizamos uma abordagem computacional integrativa de dados de experimentos de epigenômica (BS-Seq, RNA-Seq e ChIP-Seq) visando identificar marcas epigenéticas de discriminação entre genes quanto ao escape da ICX em tecidos femininos fetais e adultos, assim como para células únicas femininas abrangendo amostras no desenvolvimento embrionário, fibroblastos e cérebro. Para cada gene alvo foram integrados dados públicos de metilação nas ilhas CpG das regiões promotoras, modificações químicas em histonas nessas mesmas regiões e dados de expressão alelo-específica. A integração entre essas metodologias indicou que os genes *DACH2* e *MAP7D2* estão sujeitos à ICX por possuírem metilação intermediária na região promotora e a presença de pelo menos uma modificação de histona associada à repressão transcricional em tecidos fetais e adultos, nenhuma associada à ativação, além de apresentarem expressão monoalélica em amostras de células-únicas. O gene *TBL1X* apresentou hipometilação na região promotora, mas enriquecimento de modificações em histonas associadas à repressão gênica, o que pode estar compactando a cromatina, pois sua expressão também é monoalélica. A análise integrativa permitiu diferenciar os estados de escape e não escape de genes discordantes na literatura.

Palavras-chave: scRNA-Seq, metilação do DNA, epigenômica.

Instituição de fomento: UENF/PIBIC, CNPq.