

Assinaturas de modificações de histonas na região diferencialmente metilada do gene *GRB10* associadas com o *imprinting* genômico

Ronaldo da Silva Francisco Junior, Jozimara Teixeira de Souza, Filipe Brum Machado, Enrique Medina-Acosta

A expressão monoalélica origem-parental-dependente ou *imprinting* genômico caracteriza-se pelo silenciamento alélico parental-específico. Regiões de DNA que exibem um perfil de metilação antagônico entre os gametas masculino e feminino e um perfil hemimetilado nos tecidos somáticos, denominadas de Regiões Diferencialmente Metiladas (DMR), controlam o *imprinting* genômico. Contudo, a hemimetilação não é suficiente para a determinação da expressão monoalélica origem parental-dependente. Por exemplo, o gene *GRB10* é imprintado só em cérebro, apesar da ubiquidade do estado hemimetilado na DMR. A proteína GRB10 é um potente inibidor do crescimento via ligação ao receptor do fator do crescimento. O *imprinting* do *GRB10* está determinado por outras marcas epigenéticas. Acreditamos que em cérebro a DMR *GRB10* recrute histonas modificadas para a regulação do *imprinting* tecido-específico. Pretendemos identificar um padrão de marcas de modificação de histonas específico do *imprinting* genômico do gene *GRB10* distinto dos tecidos onde apresenta expressão bialélica em humanos. Nossa abordagem consiste na integração e comparação de dados públicos de epigenoma, oriundos de estudos de imunoprecipitação de cromatina e sequenciamento de DNA (ChIPseq) para determinar o enriquecimento local de histonas modificadas. Analisamos um conjunto de 31 modificações químicas de histonas, customizando seções de visualização na plataforma UCSC Genome Browser em 16 tecidos primários. Identificamos um conjunto de 10 modificações de histonas comum nos tecidos onde *GRB10* é expresso, independentemente do padrão de expressão alélica. Constatamos em cérebro humano uma combinação de marcas de ativação (H3K4me2) e de repressão (H3K27me3) já descrita para cérebro de ratos. Encontramos enriquecimento de H3K36me3, marca característica de corpo gênico em genes ativos. A combinação de H3K36me3 e H3K27me3 configura uma assinatura para genes com expressão monoalélica. Observamos na DMR *GRB10* enriquecimento de H3K9me3 e H3K27me3, marcas associadas à repressão transcricional. Estas marcas estabelecem um domínio bivalente de silenciamento possivelmente relacionado à manutenção da expressão monoalélica de *GRB10* em cérebro. Concluimos que há diferenças no enriquecimento de marcas de histonas modificadas em cérebro em relação aos tecidos com expressão bialélica para o



gene imprintado *GRB10*. Acreditamos que essas assinaturas sejam importantes no mecanismo de determinação do imprinting tecido-específico.

Palavras-chave: DMR, Histonas, Imprinting genômico.

Instituição de fomento: CNPq, FAPERJ, UENF, NUDIM