

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**RONALDO DE OLIVEIRA**

**A COMPREENSÃO DA EPIGENÉTICA E DE SEUS MECANISMOS**

**PARANAVÁ**

**2015**

**RONALDO DE OLIVEIRA**

**A COMPREENSÃO DA EPIGENÉTICA E DE SEUS MECANISMOS**

Monografia apresentada como requisito parcial à conclusão do Curso de Especialização em Genética para Professores do Ensino Médio, na modalidade de Ensino a Distância, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof<sup>a</sup> Dra. Karin Braun Prado

**PARANAVÁI**

**2015**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço à minha esposa Nádia Maria de Souza Oliveira pelo companheirismo, palavras de encorajamento, pela paciência, pela dedicação e amor que tem por mim e por meus estudos.

Agradeço aos colegas de curso pela troca de experiência ao longo do curso e dos encontros que tivemos no polo de Paranavaí e pelos encontros virtuais.

Agradeço especialmente aos professores que organizaram o curso e o material de estudo para proporcionar o melhor para a formação acadêmica de cada estudante.

Agradeço de maneira solene a Professora Doutora Karin Braun Prado pelas sugestões, acompanhamento e motivação para a conclusão do Curso de Especialização em Genética.

Minha gratidão ao Deus inteligência que possibilita a cada ser humano produzir conhecimento e colocá-lo a serviço do florescimento da humanidade inteira.

## RESUMO

Com os avanços nas pesquisas genéticas descobriu-se que os organismos vivos sofrem alterações fenotípicas sem mudanças no genótipo. Esse fenômeno ficou conhecido como marcas ou mudanças epigenéticas. Os principais mecanismos epigenéticos são a metilação do DNA e as modificações de histonas. A metilação do DNA é um processo químico físico que tem função reguladora do gene que promove o silenciamento de certos genes e ativa outros. A modificação nas histonas está associada à cromatina. A condensação do DNA forma os nucleossomos. Essa alteração interfere diretamente no processo de transcrição e de tradução das proteínas a partir das informações contidas no DNA. As marcas epigenéticas possuem importância essencial na programação correta da expressão genética. Pequenas falhas ou alterações aberrantes nas marcas epigenéticas podem causar patologias reversíveis ou crônicas. A hipometilação ou a hipermetilação podem alterar as marcas epigenéticas causando anomalia na função celular.

**Palavras-chave:** Epigenética 1. Metilação do DNA 2. Modificações nas histonas 3.

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>8</b>
<b>1.1</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>8</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.1</b>	<b>OBJETIVO GERAL .....</b>	<b>8</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Objetivos Específicos .....</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	<b>A GENÉTICA .....</b>	<b>9</b>
<b>4.1</b>	<b>A EPIGENÉTICA.....</b>	<b>10</b>
<b>4.2</b>	<b>MECANISMOS EPIGENÉTICOS .....</b>	<b>11</b>
<b>4.2.1</b>	<b>METILAÇÃO DO DNA .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2.2</b>	<b>MODIFICAÇÃO NAS HISTONAS .....</b>	<b>13</b>
<b>4.3</b>	<b>A RELAÇÃO DA EPIGENÉTICA COM DOENÇAS.....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÕES DOS RESULTADOS.....</b>	<b>16</b>
	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>16</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>18</b>

## **1 INTRODUÇÃO**

A grande área do conhecimento que estuda temática da transmissão da hereditariedade é a genética. A partir dos estudos sobre a genética surgiu uma nova área de investigação científica: a epigenética.

A epigenética e seus mecanismos serão o objeto de estudo desse trabalho. Tem-se o intuito compreender o conceito de epigenética. Os principais mecanismos epigenéticos serão abordados com a finalidade de conceituá-los.

### **1.1 JUSTIFICATIVA**

O tema epigenética vem ganhando destaque no meio acadêmico e científico a cada dia. Isso revela que quanto mais o ser humano compreender os mecanismos que regulam o modo de a vida se manifestar mais terá condições de intervir em busca do viver melhor.

A epigenética aponta que fatores exógenos interferem diretamente na expressão dos genes, ora favorecendo o ser vivo ora prejudicando-o, promovendo o aparecimento de patologias crônicas ou reversíveis. Por essa razão a investigação dos mecanismos epigenéticos é de fundamental importância para obter a clareza sobre o funcionamento dos mesmos e buscar uma melhoria no tratamento dado aos distúrbios oriundos de mudanças de manifestações dos genes nos seres vivos.

Tomar consciência das influências de fatores exógenos na manifestação da vida pode possibilitar que os adolescentes e jovens do século XXI possam estruturar hábitos que melhorem a sua qualidade de vida e, conseqüentemente, proporcionar uma vida mais saudável e feliz.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1.1 OBJETIVO GERAL**

Compreender a epigenética e seus mecanismos.

### **2.1.2 Objetivos Específicos**

Os objetivos específicos do trabalho são:

- a) Conceituar o termo epigenética;
- b) Descrever os principais mecanismos epigenéticos;

### 3 METODOLOGIA

A Pós-Graduação em Genética na modalidade a distância traz consigo a necessidade de pesquisa literária. A metodologia utilizada nesse trabalho de conclusão do Curso de Genética foi a Revisão de Literatura. A ferramenta para a pesquisa de literatura foi a internet através de fontes de busca de artigos como Pubmed e Scielo, filtrando pelas línguas portuguesa e espanhol. A internet favoreceu a pesquisa, contudo a colaboração e orientação da tutora foram muito importantes.

### 4 A GENÉTICA

A genética surgiu como uma área de conhecimento a partir das observações e experimentos realizados com ervilhas de jardim (*Pisum sativum*) pelo monge Johann Gregor Mendel (1822-1884) (LEITE, FERRARI, DELIZOICOV, [2001](#)). Ao usar uma linguagem matemática, como estatística e probabilidade, elaborou elementos que serviram de base científicas para formular as leis que ficaram conhecidas como Leis de Mendel.

Como a ciência é um processo que se constrói historicamente, ora por meio de continuidade ora por meio de rupturas. As leis de Mendel não foram suficientes para explicar todas as facetas do fenômeno hereditariedade. Contudo, foi o conceito de fatores que possibilitou, em experiências futuras, a descoberta do gene.

Com a descoberta do cromossomo e suas estruturas chegou-se ao conceito de DNA ou molécula da vida. O conceito de célula<sup>1</sup> (PRESTES, 1997) foi uma inovação na compreensão do fenômeno vida. Schwann (1839) fez reflexões e pesquisas sobre a importância e funcionamento das células nos organismos apontando para a existência de uma força vital que está ligada à matéria (apud PPRESTES, 1997). Com as contribuições científicas de Schwann e de Scheiden foi formulada a Teoria Celular que apresenta os princípios fundamentais:

---

<sup>1</sup> O termo célula foi usado primeiramente por Robert Hooke (1635-1703).

- as células são as unidades fundamentais de um ser vivo, sendo unicelular ou pluricelular;

- a célula é a base de todas as funções vitais;

- uma célula é oriunda de outra célula preexistente.

As informações genéticas estão no DNA nos seres eucariotos e procariotos e RNA em seres vivos que não possuem todas as estruturas celulares iguais às dos eucariotos e procariotos.

Descobrir o genoma dos seres vivos e mapeá-lo trouxe novas indagações sobre a manifestação das características nos seres vivos. Se cada ser vivo possui inúmeras células e no interior de cada uma delas há uma mesma informação gênica, como as células exercem funções diversas conforme o órgão, tecido, sistemas? Como as células exercem funções distintas sendo que a informação genética continua a mesma?

Na regulação da expressão gênica, com diversos níveis de controle devido a compartimentalização celular de eucariotos, assim também como nos seres procariotos, as distintas funções já podiam ser explicadas.

Apesar de se conhecer a maneira na qual ocorre a transmissão das informações genéticas nas células, as evidências de regulação relacionadas à compactação do DNA e das moléculas envolvidas nesse processo, e de como as mesmas atuavam na transformação cancerosa das células, indicou que a epigenética poderia estar interferindo em muitos processos biológicos do organismo.

#### **4.1 A EPIGENÉTICA**

A epigenética é uma maneira de abordar as mudanças que podem ocorrer na expressão gênica, sem que haja alterações na sequência do DNA. Contudo nas escolas públicas que oferta o Ensino Médio ainda é pouco conhecida ou estudada.

A epigenética procura compreender por que as células mudam de funções ao longo da vida do indivíduo passando a funcionar ou comportar de maneira distinta do que era inicialmente mesmo o DNA permanecendo inalterado (EGGER, G; LIANG, G. APARICIO, A. apud MULLER e PRADO, 2008,).

Tang e Ho (2007) afirmam que “a epigenética é definida como as mudanças herdáveis na expressão do gene que não alteram a sequência do DNA, mas que são herdáveis pela mitose e ao longo das gerações” (apud MULLER e PRADO, 2008).

As mudanças epigenéticas fazem com que as células exerçam funções distintas de acordo com a especialidade de cada órgão, tecido, sistema. De acordo com Portela e Esteller (2010)

nos organismos multicelulares, a capacidade de marcas epigenéticas persistirem durante o desenvolvimento e, potencialmente, serem transmitidas para a descendência pode ser necessária para gerar a grande variedade de diferentes fenótipos que surgem do mesmo genótipo.

Diante dessa compreensão sobre epigenética pode-se entender que a informação genética permanece no processo epigenético, porém a maneira como será acessada essa informação pela maquinaria de transcrição celular sofrerá interferência do mecanismo epigenético, através de modificações bioquímicas que ocorrem na compactação do DNA. Conforme ocorre essa compactação haverá maior ou menor disponibilização do DNA para a transcrição ocorrer. Fatores exógenos, como a dieta alimentar podem interferir na síntese de biomoléculas que atuam nessa compactação. Segundo Pray “os padrões epigenéticos são sensíveis às modificações ambientais que podem causar mudanças fenotípicas que serão transmitidas aos descendentes” (apud MULLER e PRADO, 2008).

A epigenética é um novo campo de investigação da genética. Por essa razão apresenta características distintas da genética quanto aos mecanismos tradicionais como “a reversibilidade, os efeitos de posicionamento, a habilidade de agir em distâncias não esperadas maiores que um único gene” (FEINBERG apud MULLER e PRADO, 2008).

A manifestação do fenômeno epigenético é estimulada por meio de reações químicas moleculares. A formação de ligações químicas entre os elementos define a expressão epigênica de uma célula.

## **4.2 MECANISMOS EPIGENÉTICOS**

Diante dessa realidade são apontados dois mecanismos principais no processo epigenético: a metilação do DNA e a modificação de histonas (OLIVEIRA, 2012). Esses mecanismos regulam as funções cruciais das células “como a estabilidade do genoma, a inativação do cromossomo X, o imprinting gênico” entre outras funções (TANG; HO apud MULLER e PRADO, 2008).

#### 4.2.1 METILAÇÃO DO DNA

A metilação do DNA é um processo químico-físico de fundamental importância para o bom funcionamento celular. Segundo Bird, “a metilação do DNA é indispensável para as funções do genoma nos vertebrados e está relacionada com processos de regulação gênica, estabilidade cromossômica e *imprinting* parental” (apud MULLER e PRADO, 2008).

A metilação do DNA silencia a expressão de um determinado gene. Quando certa sequência nucleotídica encontra-se hipermetilada, isto é, com muitos grupos metil presos nas citosinas no carbono 5, ocorre o silenciamento dessa sequência de genes; mas quando há hipometilação, haverá expressão desse gene. Oliveira (2012), ao tratar dessa temática, afirma que “a metilação do DNA é a modificação epigenética melhor caracterizada e reconhecida como um mecanismo de silenciamento gênico”.

A metilação do DNA ocorre nas ligações covalentes da base nitrogenada citosina. Essa ligação química ocorre com a “adição de um radical de metil (CH<sub>3</sub>) no carbono 5 da Citosina, geralmente seguida por uma Guanina (dinucleotídeo CpG), catalizada por enzimas DNA Metiltransferases” (PAULSEN; FERGUNSON-SMITH apud OLIVEIRA, 2008).

O processo epigenético é envolvido por enzimas denominadas de DNA metiltransferases, identificadas nos mamíferos, que o catalisam. Para Garinis, Patrinos e Spanakis

“o processo de metilação é mediado, ao menos, por três DNA metiltransferase (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b), que catalisam e transferem o grupamento metil da S-adenosyl-L-metionina (doador de metil) para as bases de citosina ou adenina na molécula de DNA” (apud Muller e Prado 2008, p.64)

Cada DNMT apresenta uma função. A DNMT1 atua “durante a divisão celular mitótica, copiando o padrão de metilação da fita original” (PRADHAN et al., TAKEBAYASHI et al. apud OLIVEIRA, 2012). Já a DNMT3 apresenta a subdivisão A e B.” (PRADHAN et al., TAKEBAYASHI et al. apud OLIVEIRA, 2012). Embora o DNMT2 tenha uma estrutura de DNA metiltransferase, sua atuação parece estar “relacionada com a ação metiltransferase de RNA transportador” (PRADHAN et al., TAKEBAYASHI et al. apud OLIVEIRA, 2012).

A metilação ocorre em local específico na cromatina. Não é ao acaso. Tem de haver uma pré-disposição química para que possa ocorrê-la. A pré-disposição

química para a metilação do DNA ocorre nos dinucleotídeos CpG. Nessa ótica, afirma Feinberg (apud MULLER e PRADO, 2008) que “os padrões de metilação são estabelecidos e mantidos nos dinucleotídeos CpG (pares de Citosina-fosfato-Guanina)”. Após a replicação do DNA, as DNMTs fazem o reconhecimento dos dinucleotídeos CpG hemimetilados e inicia a metilação do DNA.

A metilação do DNA muda a expressão gênica. Contudo esse processo é complexo, porque as condições ambientais exercem influências sobre a metilação do DNA. A nutrição, o estilo de vida, o estresse podem intervir nos mecanismos de modificação da expressão gênica.

A metilação do DNA, sendo um fenômeno complexo, pode interferir na expressão gênica de maneira direta e indireta. Isso está relacionado à forma e ao como ocorre a metilação. A maneira direta ocorre quando há a concentração de metilação de CpG, formando uma ilha, que impede a ativação do gene no momento da transcrição. Essa ilha de CpG forma uma barreira física nas regiões que promovem os genes que não sendo transcritos não serão traduzidos resultando no silenciamento ou na inativação deles (MULLER e PRADO, 2008).

A atuação indireta da metilação do DNA na expressão gênica “ocorre em uma região que apresenta domínios de ligação para a metilação (MBD), que se localiza ao redor de um sítio de regulação da transcrição e atrai de forma indireta as proteínas de domínio de ligação de metilação [...]”(NAN; CROSS; BIRD apud MULLER e PRADO, 2008).

#### 4.2.2 MODIFICAÇÃO NAS HISTONAS

O DNA está associado, no núcleo celular dos eucariotos, às proteínas de histona. Quando ocorre o fenômeno epigenético nas histonas altera-se o processo de transcrição e, conseqüentemente, compromete a tradução de proteínas.

O nucleossomo é uma estrutura básica de condensação formada pela associação do DNA com as histonas [\(figura 1\)](#). As histonas presentes no nucleossomo são as H2A, H2B, H3 e H4. As histonas, em *octamer*, são “envolvidas por 147 pares de nucleotídeo de DNA” (KOUZARIDES apud OLIVEIRA, 2012).

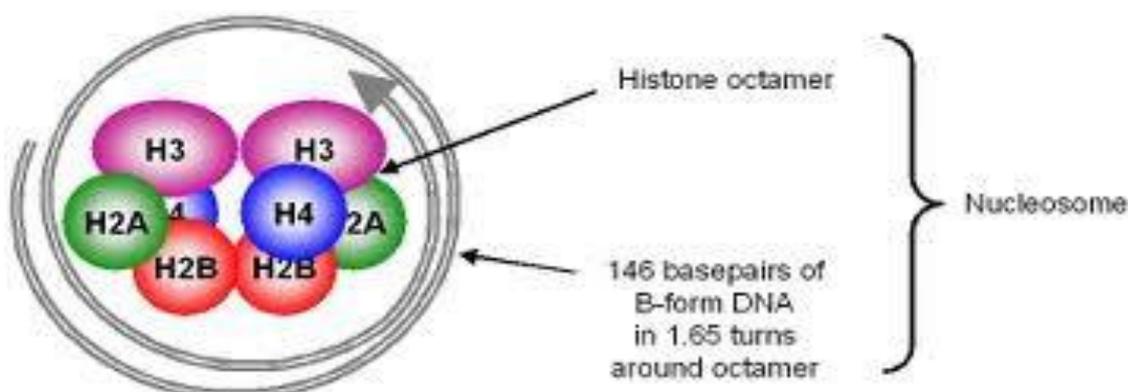


Figura 1 – Nucleossomo - Fonte: Fernanda Molognoni. In: [http://www.ime.usp.br/posbioinfo/cv2012/epigenetica\\_FernandaMolognoni.pdf](http://www.ime.usp.br/posbioinfo/cv2012/epigenetica_FernandaMolognoni.pdf) (acessado dia 10/07/2015)

Quando o material genético está mais denso, e isso ocorre porque está associado à histona e a várias outras proteínas, chama-se heterocromatina [\(figura 2\)](#). Nesse ponto há dificuldade para a informação gênica ser transcrita. Quando o material genético está menos denso, fica mais “relaxado” dá se o nome de eucromatina [\(Figura 2\)](#). Nesse estágio a fita é mais facilmente acessível e transcrita.

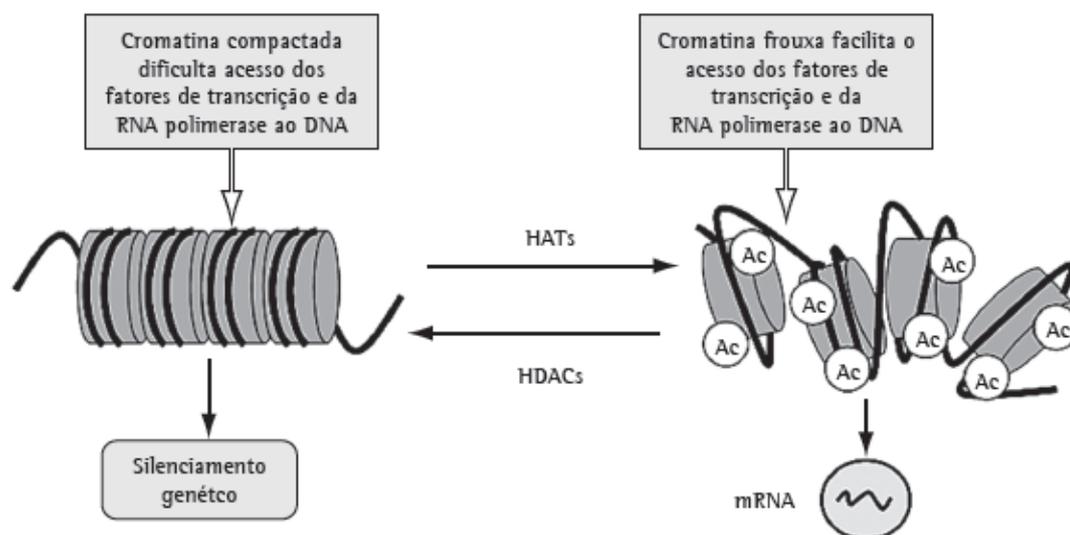


Figura 2 – Nucleossomo - Fonte: Fernanda Molognoni. In: [http://www.ime.usp.br/posbioinfo/cv2012/epigenetica\\_FernandaMolognoni.pdf](http://www.ime.usp.br/posbioinfo/cv2012/epigenetica_FernandaMolognoni.pdf) (acessado dia 10/07/2015)

As modificações nas histonas é um fator importante para o funcionamento da maquinaria celular porque elas regulam as funções da cromatina para tornar acessível a transcrição do DNA (MULLER e PRADO, 2008). Há o “código das histonas” que prevê que sob certas modificações químicas nas histonas, como

acetilação, ubiquitinação, metilação, haverá um favorecimento para a transcrição ou para o silenciamento gênico.

As modificações nas histonas são controladas por várias enzimas. Há uma engenharia celular que garante a manutenção das alterações sem comprometer o bom funcionamento da célula. Caso haja algum erro, existem enzimas que corrigem a ausência da alteração na cromatina para garantir o funcionamento adequado da célula. Segundo Kouzarides, Sharma, Kelly e Jones (apud OLIVEIRA, 2012) as enzimas “interagem entre si e com outros mecanismos para a perfeita manutenção da conformação da cromatina e controle da transcrição”.

As marcas epigenéticas, tanto da metilação do DNA quanto das modificações de histonas, são mecanismos fundamentais para o processo de transcrição gênica. A remoção de tais marcas pode causar problemas para a célula e até mesmo para o indivíduo.

### **4.3 A RELAÇÃO DA EPIGENÉTICA COM DOENÇAS**

A cromatina com marcas epigenéticas mantidas, exerce as funções transcricionais normais garantindo a estabilidade funcional da célula, dos tecidos, órgãos, sistemas, e, por fim, da vida do organismo. Mas “pequenas falhas no estabelecimento ou manutenção” dos processos epigenéticos “podem alterar a fisiologia normal da célula” e, conseqüentemente, desenvolver patologias reversíveis ou crônicas (OLIVEIRA, 2012).

Rothhammer e Bosserohff (apud PRADO e MULLER 2008) reconhecem que as marcas epigenéticas são essenciais “para estabelecer a programação correta da expressão dos genes”. Contudo, se houver “erros nestes processos podem levar a uma expressão aberrante de genes e a uma perda de *check-points* anticâncer”.

Diante da relevância da epigenética e do reconhecimento de seus mecanismos, que causa a boa saúde ou provoca doenças, essa área de pesquisa vem despertando interesse em muitos pesquisadores (PORTELA; ESTELLER, 2010).

## 5 DISCUSSÕES DOS RESULTADOS

Os estudos sobre as marcas epigenéticas estão ganhando importância a cada dia. À medida que as investigações em laboratórios científicos vão ganhando relevância nas explicações dos fenômenos envolvendo a maquinaria celular, também se aumentam os investimentos econômicos para que mais pesquisas sejam realizadas.

Para desenvolver tecnologias em prol da vida é fundamental a descrição e compreensão dos fenômenos com precisão.

Oliveira (2012) afirma que existem muitas pesquisas sendo realizadas a partir da compreensão dos fenômenos epigenéticos. Contudo, de acordo com Egger G, Liang G, Aparicio A. (apud MULLER; PRADO, 2008, p. 68) “poucas são as terapias em vigência que se utilizam da epigenética”. Por outro lado, Portella e Esteller afirmam “que avanços tecnológicos estão permitindo análise epigenômica em larga escala” (2010).

Diante do conhecimento elaborado e inventariado na perspectiva da epigenética em colaboração com outras áreas científicas é possível ter um otimismo frente aos limites patológicos humanos e de outros seres vivos. Conforme as pesquisas são desenvolvidas novas tecnologias farmacológicas ficarão disponíveis suscitando a criação de terapias que poderão solucionar os problemas causados por processos epigenéticos.

### CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conhecimento científico moderno despertou na humanidade uma crença de que a ciência seria capaz de solucionar todos os problemas humanos. Essa crença é conhecida na filosofia como o “mito do cientificismo”<sup>2</sup>.

A epigenética tem um potencial de lançar luzes sobre inúmeros problemas relacionados à saúde humana ou animal. Com a compreensão das marcas epigenéticas, a cada dia, será possível desenvolver ferramentas que podem auxiliar

---

<sup>2</sup> Conferir verbete cientificismo: “Atitude de quem atribui importância preponderante à ciência em comparação com as outras atividades humanas” (ABBAGNANO, N. **Dicionário de Filosofia**. São Paulo: Martins Fontes, 2007, p. 165).

na identificação de falhas no epigenoma e, conseqüentemente, possibilitar um tratamento adequado em conformidade com a especificidade patológica do ser vivo.

Com essa perspectiva de benefício latente para os seres humanos oriundo do seio da epigenética surgem alguns problemas éticos, políticos e econômicos.

A questão ética que pode chamar atenção de pesquisadores críticos perpassará pela indagação: com que finalidade as tecnologias elaboradas a partir da epigenética serão usadas? É possível usá-las para beneficiar os seres humanos de maneira sustentável, equilibrada?

O viés político é amplo. As políticas públicas poderão recorrer às tecnologias e aos conhecimentos epigenéticos para garantir saúde de qualidade para a sociedade, mas também podem usá-los para restringir grupos minoritários indesejados na perspectiva de eliminá-los.

O acesso aos bens produzidos pela ciência é uma questão que envolve a ética, a política e economia. As terapias, produtos e serviços inovadores e eficazes tendem ser de alto custo quando são novidades. Decerto, muitas pessoas poderão não ter acesso aos bens, serviços e conhecimentos produzidos pela epigenética.

A formação da consciência ética dos pesquisadores em epigenética poderá definir como usar os conhecimentos e o que deles derivarem. As políticas públicas poderão ser acompanhadas pela expansão do conhecimento científico a todas as classes sociais para que, dessa forma, possam debatê-las e formar o bom senso sobre o que é razoável para a sociedade. O acesso aos conhecimentos, serviços e tecnologia poderá ser garantido por meio de políticas públicas de qualidade que tenham a finalidade de eliminar a desigualdade social da sociedade.

Em suma, a ciência e tudo o que é produzido por ela deve estar a serviço da vida, seja humana ou não. A vida deve ser baliza que sinalizará o caminho a trilhar. Deve-se esperar bons resultados da ciência, mas deve evitar a crença de que a ciência é infalível. A ciência é para servir a vida e a vida é a motivação para a ciência.

## REFERÊNCIAS

ABBAGNANO, N. **Dicionário de Filosofia**. São Paulo: Martins Fontes, 2007, p. 165.

**COPPEDÈ**, Fabio. **Genetics and Epigenetics of Parkinson's Disease**. The Scientific World Journal, volume 201 (2012). Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1100/2012/489830>>. Acessado dia 20 de junho de 2015.

EMMEL, Vanessa Erichsen. **Análise de Modificadores Genéticos do Fenótipo da Ataxia Epinocerebelar Tipo 3**. 2010. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.

FRIDMAN, Cintia; GREGÓRIO, Sheila P; DIAS NETO, Emmanuel; OJOPI, Élida P. Benquique. **Alterações genéticas na doença de Alzheimer**. São Paulo, v. 31, n. 1, 2004. Disponível em < [http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/S0101-60832004000100004&pid=S0101-60832004000100004&pdf\\_path=rpc/v31n1/20889.pdf](http://www.scielo.br/readcube/epdf.php?doi=10.1590/S0101-60832004000100004&pid=S0101-60832004000100004&pdf_path=rpc/v31n1/20889.pdf)>. Acessado dia 24 de maio de 2015.

LEITE, Raquel Crosara Maia; FERRARI, Nadir; Delizoicov, Demétrio. **A História das Leis de Mendel na Perspectiva Fleckiana**. [Revista Brasileira de Pesquisa em Educação em Ciências, São Paulo. v. 1, n. 2001](http://revistas.if.usp.br/rbpec/article/viewArticle/207). Disponível em < <http://revistas.if.usp.br/rbpec/article/viewArticle/207> > Acessado dia 13 de julho de 2015.

MULLER, Henrique Recichmann; PRADO, Karin Braun. Epigenética: um novo campo da genética. **RUBS**, Curitiba, v.1, n.3, p.61-69, set./dez. 2008. Disponível em <[http://www.colegiogregormendel.com.br/gm\\_colegio/pdf/2012/textos/3ano/biologia/8.pdf](http://www.colegiogregormendel.com.br/gm_colegio/pdf/2012/textos/3ano/biologia/8.pdf)> Acessado dia 01 de abril de 2015.

OLIVEIRA, Jaqueline Carvalho. Epigenética e doenças humanas. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, Londrina, v.33, n.1, p. 21-34, jan./jun. 2012. Disponível em <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/view/6957/11067>> Acessado em 01 de abril de 2015.

PORTELLA, Anna; ESTELLER, Manel. Epigenetic modifications and human disease. **Nature Biotechnology**. v.28, n.10, p.057-1068, october 2010. Disponível em < <http://www.nature.com/nbt/journal/v28/n10/full/nbt.1685.html>> Acessado dia 21 de abril de 2015.

PRESTES, Maria Elice Brzezinski. **Teoria Celular: de Hooke a Schwann**. São Paulo: Scipione, 1997.