ARTIGO ORIGINAL

EPIGENÉTICA: INTERDEPENDÊNCIA FUNCIONAL E COMPLEXOS MULTIPROTEICOS

Epigenetics: functional interdependence and multiprotein complexes

ISSN: 2178-7514

Vol. 17 | Nº. 3 | Ano 2025

Guanis de Barros Vilela Junior[1,2]; Ricardo Pablo Passos[1,2]

RESUMO

Os mecanismos epigenéticos nos chamados sistemas biológicos complexos (SBC), especialmente em mamíferos, são intrinsecamente interconectados em uma rede de interdependência funcional que a ciência atual, provavelmente, está longe de compreender integralmente. O objetivo do presente artigo foi discutir essa interdependência e os complexos multiproteicos associados a ela, em ratos e humanos. Para isso, foi utilizado um banco de dados epigenéticos de domínio público, composto por 755 reguladores da expressão gênica que atuam predominantemente através de quatro eixos fundamentais: modificação de histonas, remodelagem de cromatina, metilação do DNA e, mais recentemente elucidada, a regulação via RNA Optou-se por inicialmente reportar em tabelas com as abreviações e funções de proteínas e complexos enzimáticos envolvidos Os resultados foram categorizados e discutidos em relação às modificações das histonas, remodelagem da cromatina, metilação do DNA e regulação do RNA, sendo evidenciado que a análise dos dados epigenéticos demonstrou inequivocamente que a maquinaria celular não opera em compartimentos isolados.

Palavras-chave: Epigenética; interdependência funcional; sistemas biológicos complexos.

ABSTRACT

Epigenetic mechanisms within complex biological systems (CBS), particularly in mammals, are intrinsically interconnected via a network of functional interdependence that current scientific understanding is likely far from fully comprehending. The aim of this paper was to discuss this interdependence and its associated multiprotein complexes in rats and humans. To this end, a public domain epigenetic database was utilized, comprising 755 gene expression regulators that predominantly operate through four fundamental axes: histone modification, chromatin remodeling, DNA methylation, and the more recently elucidated RNA regulation. The abbreviations and functions of the involved proteins and enzymatic complexes were initially presented in tables. The results were categorized and discussed regarding histone modification, chromatin remodeling, DNA methylation, and RNA regulation. The analysis of epigenetic data unequivocally demonstrated that the cellular machinery does not operate in isolated compartments.

Keywords: Epigenetics; functional interdependence; complex biological systems.

1. International Society of Human Movement Sciences - ISHMS.
2. Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida – CPAQV.

Autor de correspondência

Guanis de Barros Vilela Junior
Guanis@gmail.com

INTRODUÇÃO

A regulação da expressão gênica em eucariotos transcende a sequência linear do DNA, dependendo de uma complexa rede de mecanismos epigenéticos. A análise de uma base de dados[1] contendo 755 reguladores revela que essa orquestração ocorre predominantemente através de quatro eixos fundamentais: modificação de histonas, remodelagem de cromatina, metilação do DNA e, mais recentemente elucidada, a regulação via RNA (epitranscriptômica). O presente estudo sintetiza esses achados, destacando a natureza cooperativa entre complexos multiproteicos e a estabilidade genômica.

Nomenclatura e definições

Para facilitar a leitura e interpretação dos mecanismos moleculares discutidos, estabelece-se nas tabelas 1, 2 e 3[2] a relação expandida entre as siglas usuais na literatura e suas definições funcionais completas.

Tabela 1: Complexos Enzimáticos e Proteínas Reguladoras

Abreviação	Nome Completo / Definição	Função Principal Contextualizada
NuA4	*Nucleosome Acetyltransferase of H4*	Complexo que acetila a histona H4, associado ao reparo de DNA e ativação transcricional.
PRC2	*Polycomb Repressive Complex 2*	Complexo repressivo que catalisa a metilação de H3K27, silenciando genes.
Ino80	*Inositol requiring 80*	Complexo de remodelagem de cromatina dependente de ATP, envolvido em reparo e transcrição.
eNoSc	*Energy-dependent Nucleolar Silencing Complex*	Complexo de silenciamento nucleolar que responde ao status energético celular (via SIRT1).
SIRT1	*Sirtuin 1*	Desacetilase dependente de NAD+, atua no silenciamento e resposta ao estresse.
SETD6	*SET Domain Containing 6*	Metiltransferase de lisina; regula a resposta inflamatória via NF-κB.
EZH2	*Enhancer of Zeste Homolog 2*	Subunidade catalítica do PRC2, responsável pela metilação da histona H3.
DNMT1	*DNA Methyltransferase 1*	Principal enzima de manutenção da metilação do DNA durante a replicação.
AICDA (AID)	*Activation-Induced Cytidine Deaminase*	Desaminase que inicia a desmetilação ativa do DNA e diversificação de anticorpos.
TET	*Ten-Eleven Translocation*	Família de enzimas que oxidam 5-metilcitosina (5mC), passo inicial da desmetilação.
APOBEC	*Apolipoprotein B mRNA Editing Catalytic*	Família de enzimas de edição de DNA/RNA, atuando na imunidade inata e diversidade viral.
CENPC	*Centromere Protein C*	Proteína estrutural do centrômero, essencial para segregação cromossômica.
SFPQ	*Splicing Factor Proline/Glutamine Rich*	Fator de splicing com funções adicionais em reparo de DNA e regulação transcricional.
BAHD1	*Bromo Adjacent Homology Domain 1*	Proteína associada à formação de heterocromatina e silenciamento gênico.

Fonte: os autores

Tabela 2: Proteínas de Sinalização e Reparo

Abreviação	Nome Completo / Definição	Contexto Funcional
RelA (p65)	*v-rel avian reticuloendotheliosis viral oncogene A*	Subunidade principal do fator de transcrição NF-κB.
NF-κB	*Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer*	Fator de transcrição central na inflamação e imunidade.
BRCA1	*Breast Cancer gene 1*	Proteína supressora de tumor crítica para reparo de quebras de fita dupla no DNA.
53BP1	*p53 Binding Protein 1*	Mediador da resposta a danos no DNA, favorecendo o reparo por junção de extremidades.
ACTR3B	*Actin-related protein 3 homolog B (Arp4)*	Subunidade que conecta complexos de remodelagem às histonas.
EP400	*E1A binding protein p400*	ATPase do complexo NuA4, regula estabilidade do nucleossomo.

Tabela 3: Sítios de Modificação e Vias Moleculares

Abreviação	Definição	Descrição
H4K16	Histona H4, Lisina 16	Alvo frequente de acetilação (ativação) ou desacetilação (SIRT1).
H3K9	Histona H3, Lisina 9	Marca associada predominantemente ao silenciamento gênico (metilação) ou ativação (acetilação).
H3K27	Histona H3, Lisina 27	Sítio de metilação repressiva mediada pelo complexo PRC2.
BER	*Base Excision Repair*	Via de reparo de DNA por excisão de base, utilizada no processo de desmetilação ativa.

A importância da complexidade relacional

A complexidade biológica dos mamíferos é sustentada por uma estrutura epigenética e relacional proporcionalmente mais ampla. A análise dos dados, cruzada com o consenso científico atual, sustenta essa afirmação através de três pilares principais, são eles: 1) expansão das famílias de genes reguladores, 2) especialização funcional (complexidade relacional) e 3) a necessidade de manutenção de múltiplos fenótipos celulares. Vejamos isso mais detalhadamente.

Complexidade Genética versus Epigenética (O Paradoxo do Valor-G)

Embora mamíferos tenham genomas grandes, o número total de genes codificadores de proteínas não é drasticamente maior do que o de organismos muito mais simples (como, por exemplo, o verme C. elegans). A complexidade superior dos mamíferos reside na regulação.

A evidência disso nos dados analisados fica patente diante de famílias inteiras de proteínas que sofreram expansão

e especialização em mamíferos. Exemplo 1: A família DNMT (DNA Methyltransferases). Enquanto organismos simples podem ter sistemas de metilação rudimentares ou ausentes, a tabela lista DNMT1 e DNMT3B, mostrando uma divisão de trabalho clara entre manutenção (DNMT1) e metilação de novo (DNMT3B), essencial para o desenvolvimento embrionário complexo de mamíferos. Exemplo 2 : A família APOBEC (citada nos dados: APOBEC1, APOBEC3A, APOBEC3B). Esta família expandiu-se em mamíferos para atuar na imunidade inata e edição de RNA, uma camada de defesa e regulação que organismos unicelulares não possuem dessa forma.

É importante esclarecer que o Paradoxo do valor-G é um conceito fundamental na biologia molecular que se refere à quantidade de genes codificadores de proteínas em um genoma. Esse "paradoxo" surge da descoberta surpreendente de que não existe uma correlação direta entre a complexidade de um organismo e o número de genes que ele possui[3,4].

Antes do mapeamento do genoma humano ser realizado, a ciência superestimou o número de genes que possuímos, provavelmente, devido à nossa complexidade fisiológica e cerebral, teríamos cerca de 100.000 genes. A realidade mostrou que temos cerca de 20 mil genes codificadores de proteínas, o que equivale ao número de genes do verme microscópico C. Elegans, e neste quesito perdemos de longe para o arroz (Oryza sativa) com seus ~40 mil genes. É evidente que se a complexidade biológica dependesse apenas do número de genes, o arroz ou o verme deveriam ser tão ou mais complexos que nós. Como, a priori, entendemos que isso não é verdade, o "Valor-G" sozinho não explica esse paradoxo. Neste contexto, é necessário que consigamos responder às questões: O que é complexidade biológica? Afinal, se o verme C. elegans tem aproximadamente o mesmo número de genes que os humanos, deve existir uma explicação lógica para isso. Ou a evolução e adaptação trabalha em mamíferos com excessos em uma espécie de redundância genética?

Na biologia de sistemas, a complexidade não deve ser definida pelo número de genes, mas sim pela conectividade e pela diversidade de estados que o sistema pode assumir. A explicação lógica para o caso C. elegans versus Homo sapiens, utilizando os conceitos de redundância e economia evolutiva, passa pelo entendimento de que a complexidade biológica pode ser compreendida a partir de três métricas, são elas:

1) Diversidade Celular: O C. elegans adulto possui exatamente 959 células somáticas (excluindo gametas) e cerca de 302 neurônios. O ser humano possui cerca de 37 trilhões de células e 86 bilhões de neurônios. A complexidade aqui é a capacidade do mesmo genoma orquestrar a construção de uma estrutura trilhões de vezes maior e mais diversificada.

2) Interatividade (O Interactoma): A complexidade reside no número de interações possíveis entre as proteínas. Em humanos, uma

proteína raramente trabalha sozinha, na realidade ela faz parte de redes massivas.

3) Capacidade de Processamento de Informação: A complexidade epigenética permite que o organismo processe mais informações ambientais e responda de formas mais variadas (memória imunológica, neuroplasticidade).

Tais métricas possibilitam responder à questão: se o número de genes é semelhante, como geramos mais complexidade? A evolução humana não investiu em mais genes, mas em fazer mais coisas com o mesmo gene(3,4). Os principais mecanismos que possibilitam isso são:

Splicing Alternativo (O "Canivete Suíço")

Responsável pela maior diferença molecular, no C. Elegans a maioria dos genes funciona na proporção "1 gene = 1 proteína", ao passo que no corpo humano graças a proteínas como a SFPQ, nós realizamos extensivo splicing alternativo[5,6]. Ou seja, um único gene humano pode ser "cortado e colado" de formas diferentes para gerar 5, 10, ou até centenas de proteínas variantes (isoformas). O resultado comparativo desta estratégia entre o verme e o humano, cada um com seus 20.000 genes, o primeiro produz ~25.000 proteínas, enquanto o humano produz um proteoma estimado em mais de 100.000 a 1 milhão de variantes proteicas funcionais.

DNA Não-Codificante (O "Software")

Apenas cerca de 1,5% do DNA humano codifica proteínas (os genes clássicos). A vasta maioria do restante não é "lixo", mas sim DNA regulatório. Os humanos têm muito mais "interruptores" (enhancers, promoters, regiões para ligação de microRNAs) do que vermes. Isso permite um controle muito mais refinado de quando e onde cada gene é ativado[7].

Evolução: Redundância ou Economia?

A evolução adota a redundância como elemento central da inovação. isso é conhecido como Lei de Ohno (evolução por duplicação gênica) ao informar que a Redundância gera Robustez, ou seja, se um gene vital falha, uma cópia redundante (parálogo) pode assumir a função. Isso é vital para organismos que vivem muito tempo, como nós (vermes vivem semanas; nós, décadas). Essa mesma redundância gera Inovação na duplicação de um gene, onde uma cópia mantém a função original (vital) e a outra fica "livre" para sofrer mutações e adquirir novas funções sem matar o organismo[8]. Isso está patente no banco de dados utilizado, por exemplo, a família DNMT (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B), originalmente, poderia haver apenas uma metiltransferase ancestral. Entretanto a duplicação permitiu que a DNMT1 se especializasse em manutenção e a DNMT3 em metilação de novo[8]. O verme não tem essa sofisticação de "divisão de trabalho" na metilação do DNA.

Portanto, podemos definir a complexidade biológica, no contexto de mamíferos, como a capacidade combinatória do proteoma e a densidade da rede regulatória

epigenética, permitindo que um número finito de genes gere uma vasta diversidade fenotípica e adaptativa, superando a linearidade de 'um gene, uma função. Isso pode ser comprovado no banco de dados utilizado no qual tantos complexos multiproteicos (NuA4, PRC2, Ino80) e reguladores de RNA (SFPQ, APOBEC) são as ferramentas que permitem essa expansão de complexidade sem precisar expandir o genoma.

A Solução do Paradoxo: Complexidade Relacional (Epigenética)

Então, como mamíferos constroem organismos complexos com o mesmo número de genes de um verme? A resposta está na regulação e no uso dos genes, não na quantidade. Os principais mecanismos que resolvem esse paradoxo e aumentam a complexidade sem aumentar o número de genes incluem: A) Redes Epigenéticas (objeto de estudo do presente artigo), onde, ao invés de criar novos genes para cada função, mamíferos desenvolveram sistemas complexos (como os complexos PRC2, NuA4 e a família DNMT) para ligar e desligar os mesmos genes em padrões extremamente precisos no tempo e no espaço. Isso permite que um único genoma gere centenas de tipos celulares diferentes. B) Splicing Alternativo: Um único gene pode ser "cortado e colado" de formas diferentes para gerar múltiplas proteínas. Em humanos, mais de 90% dos genes sofrem splicing alternativo. O gene SFPQ e a família APOBEC são exemplos de reguladores que atuam nessa diversidade de RNA[5,6]. O verme C. elegans usa esse recurso muito menos do que nós. C) DNA Não-Codificante e RNA Regulatório no qual grande parte do genoma humano não codifica proteínas, mas cria RNAs regulatórios que controlam a estrutura da cromatina.

Diante disso, podemos afirmar que a complexidade dos mamíferos reside no "software" (epigenética/regulação), e não no "hardware" (contagem de genes). É por isso que afirmar que "mamíferos apresentam estrutura relacional mais complexa" é cientificamente factível.

Complexidade Relacional: uma rede de interações

Essa "estrutura relacional" é chave em sistemas biológicos complexos, no caso, mamíferos, onde uma proteína raramente age sozinha; ela funciona através de interdependência com outros complexos. A complexidade combinatorial aumenta exponencialmente as possibilidades regulatórias.

A Evidência desta complexidade no dados analisados pode ser exemplificada com o gene SFPQ que é listado não apenas como fator de splicing, mas como um interator do complexo repressor Sin3a e da Topoisomerase I. Isso mostra que, em sistemas complexos, uma proteína assume múltiplas funções dependendo de com quem ela se "relaciona" no momento (contexto dependente). Outra evidência está análise do gene ACTR3B ao destacar que ele serve de ponte entre a estrutura da cromatina e o complexo enzimático NuA4. Em

sistemas mais simples, a acessibilidade pode ser binária (aberto/fechado), mas em mamíferos, essa "ponte" permite uma sintonia fina (fine-tuning) da expressão gênica necessária para respostas sutis a hormônios ou estresse.

A necessidade da identidade celular (Multicelularidade)

Mamíferos possuem centenas de tipos celulares especializados (neurônios, hepatócitos, linfócitos etc.), todos contendo o mesmo DNA. A estrutura epigenética precisa ser robusta o suficiente para "bloquear" permanentemente certas regiões e manter outras acessíveis. A presença marcante do PRC2 (e seus componentes EZH2, PHF19) na sua base de dados é um indicador de alta complexidade. O sistema Polycomb é o "guardião" da identidade celular, mantendo genes de desenvolvimento silenciados em células adultas. A falha nesse sistema leva à perda de identidade celular, característica de sistemas complexos que colapsam, por exemplo, no desenvolvimento de câncer colorretal[9].

Em mamíferos, a evolução não investiu apenas em "mais genes", mas em um "software" de operação (epigenética) mais sofisticado. A estrutura relacional (como as proteínas interagem em complexos como NuA4, Ino80 e eNoSc) permite que o mesmo genoma execute programas biológicos radicalmente diferentes no mesmo organismo.

DISCUSSÃO

A análise funcional dos dados permite categorizar a maquinaria epigenética em sistemas interdependentes, conforme detalhado a seguir.

Modificação de Histonas: escrita e leitura do código

Trata-se da categoria mais representativa que compreende os modificadores de histonas. Os dados evidenciam que estas proteínas raramente atuam sozinhas.

EXEMPLO 1: Acetilação e Reparo, onde o gene EP400, componente do complexo NuA4, exemplifica a multifuncionalidade. A proteína p400 não se limita a alterar a estrutura do nucleossomo; ela promove a ubiquitinação da cromatina em sítios de dano ao DNA. Esse processo é crucial para o recrutamento de fatores de reparo, como o BRCA1, demonstrando a convergência entre regulação epigenética e manutenção da integridade genômica[10].

Exemplo 2: Metilação e Sinalização, onde o gene SETD6 ilustra a regulação de vias de sinalização. Ao monometilar a subunidade RelA do NF-κB, o SETD6 induz um estado de cromatina silenciosa nos genes alvo, conectando diretamente a maquinaria de metilação à supressão de processos inflamatórios e tumorais[11].

Exemplo 3: Desacetilação (Erasers) onde a SIRT1, atuando no complexo eNoSc, remove grupos acetil de H4K16 e H3K9. Esse mecanismo dependente de NAD+ liga o estado metabólico da célula ao silenciamento gênico[12].

Remodelagem de cromatina e acessibilidade

No contexto da arquitetura nuclear, os complexos de remodelagem dependentes de ATP assumem um papel preponderante como reguladores da acessibilidade genômica. Estas máquinas moleculares atuam modulando dinamicamente a posição dos nucleossomas, alterando fisicamente a estrutura da cromatina para permitir ou restringir o acesso ao DNA.

A análise dos dados evidencia mecanismos críticos de interação estrutural, onde a proteína ACTR3B[13] (Arp4) se destaca pela sua função de "ponte molecular". Ao estabelecer interações diretas com as caudas N-terminais das histonas H3, H4 e H2A, a ACTR3B facilita a ancoragem do complexo NuA4 à fibra de cromatina. Esta estabilização é um pré-requisito funcional para que a subunidade catalítica, Esa1, possa executar eficazmente a acetilação das histonas, promovendo a descompactação local. Paralelamente, em regiões de heterocromatina, observa-se uma cooperação sofisticada entre sistemas regulatórios distintos. O gene ATRX, integrante da família de remodeladores SNF2/SWI, demonstra uma interação específica com a EZH2, a subunidade catalítica do complexo repressivo PRC2. Estes achados sugerem um mecanismo sinérgico, no qual o remodelador de cromatina não apenas altera a topologia do DNA, mas auxilia ativamente na propagação e manutenção da marca repressiva H3K27me3, assegurando a estabilidade do silenciamento gênico[13].

Dinâmica da metilação do DNA

A regulação da metilação do DNA envolve um equilíbrio entre manutenção e remoção ativa de marcas. No banco de dados utilizado esta dinâmica se dá através dos mecanismos de manutenção e desmetilação ativa.

Na Manutenção o DNMT1 utiliza seu domínio CXXC para reconhecer especificamente CpGs não metilados, garantindo a fidelidade da metilação após a replicação[14]. Paralelamente, a proteína CENPC recruta metiltransferases (DNMT3B) para regiões centroméricas, estabilizando essas estruturas cromossômicas essenciais[15].

Na Desmetilação ativa o processo de "apagamento" é complexo e envolve o gene AICDA (AID). No contexto de promotores de genes de pluripotência, a desmetilação não é direta: a 5-metilcitosina é oxidada a 5-hidroximetilcitosina pelas proteínas TET, desaminada pela AID e, finalmente, processada pela via de reparo BER para restaurar uma citosina não metilada.

Regulação de RNA (Epitranscriptômica)

Os dados analisados reforçam o papel emergente do RNA como camada regulatória, caracterizado pelos mecanismos de edição e defesa; splicing e topologia. Na Edição e Defesa a família APOBEC[16] (1, 3A, 3B) apresenta atividade de desaminação em ácidos nucleicos, funcionando como uma barreira inata contra elementos retrovirais e vírus de DNA, além de diversificar o transcriptoma.

No Splicing e Topologia: O fator SFPQ exemplifica a dualidade funcional: além de operar no splicing de pré-mRNA, interage com complexos repressores e estimula a Topoisomerase I, sugerindo que o processamento do RNA ocorre de maneira acoplada ao relaxamento da tensão do DNA.

CONCLUSÃO

A organização dos dados epigenéticos demonstra inequivocamente que a maquinaria celular não opera em compartimentos isolados. Existe uma interdependência funcional robusta onde remodeladores de cromatina (como Ino80 e NuA4) são pré-requisitos para a ação de acetiltransferases; a estabilidade da metilação do DNA depende da leitura correta das histonas; e a integridade do genoma é vigiada por complexos que transitam entre o reparo de DNA e a regulação transcricional. Esta visão integrada é fundamental para o avanço das pesquisas em terapias epigenéticas e compreensão de patologias complexas.

REFERÊNCIAS

1.Epifactors autosome database. Disponível em https://epifactors.autosome.org/
2-Daria Marakulina, Ilya E Vorontsov, Ivan V Kulakovskiy, Andreas Lennartsson, Finn Drabløs, Yulia A Medvedeva, EpiFactors 2022: expansion and enhancement of a curated database of human epigenetic factors and complexes, Nucleic Acids Research, Volume 51, Issue D1, 6 January 2023, Pages D564–D570, https://doi.org/10.1093/nar/gkac989
3-Lakhotia, S. C. (2023). C-value paradox: Genesis in misconception that natural selection follows anthropocentric parameters of 'economy'and 'optimum'. BBA advances, 4, 100107.
4-Narayan, S., & Kumar, S. (2026). Genome complexity and genome organization. In Genome Analysis (pp. 45-72). Academic Press.
5-Wang, N., Hu, Y., & Wang, Z. (2024). Regulation of alternative splicing: Functional interplay with epigenetic modifications and its implication to cancer. Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA, 15(1), e1815.
6-Pandkar, M. R., & Shukla, S. (2024). Epigenetics and alternative splicing in cancer: old enemies, new perspectives. Biochemical Journal, 481(21), 1497-1518.
7-Suleiman, F. M. S. (2025). The role of epigenetics in disease mechanisms: understanding gene-environment interactions. Eurasian Journal of Theoretical and Applied Sciences (EJTAS), 57-71.
8-Cui, Y., Deng, J., Zhang, Y., Du, L., Jiang, F., Li, C., ... & He, Z. (2025). Epigenetic regulation by DNA methylation, histone modifications and chromatin remodeling complexes in controlling spermatogenesis and their dysfunction with male infertility. Cellular and Molecular Life Sciences, 82(1), 343.
9-Kwon, M. K., Park, G., Go, D., Park, D., Hannenhalli, S., & Choi, S. S. (2025). A subset of Polycomb-targeted transcription factor genes become hypermethylated yet upregulated in colorectal cancer. Computational and Structural Biotechnology Journal, 27, 3556-3564.
10-Yang, Z., Mameri, A., Cattoglio, C., Lachance, C., Florez Ariza, A. J., Luo, J., ... & Nogales, E. (2024). Structural insights into the human NuA4/TIP60 acetyltransferase and chromatin remodeling complex. Science, 385(6711), eadl5816.
11-Papoutsopoulou, S., & Campbell, B. J. (2021). Epigenetic modifications of the nuclear factor kappa B signalling pathway and its impact on inflammatory bowel disease. Current Pharmaceutical Design, 27(35), 3702-3713.
12-Sipos, F., & Műzes, G. (2024). Sirtuins affect cancer stem cells via epigenetic regulation of autophagy. Biomedicines, 12(2), 386.
13-Baumann, C., Zhang, X., Kandasamy, M. K., Mei, X., Chen, S., Tehrani, K. F., ... & De La Fuente, R. (2023). Acute irradiation induces a senescence-like chromatin structure in mammalian oocytes. Communications Biology, 6(1), 1258.
14-Martino, S. (2025). Evaluation of DNA methylation role in regulating cell cycle progression and chromosome segregation.
15-Onodera, A., Kiuchi, M., Kokubo, K., & Nakayama, T. (2022). Epigenetic regulation of inflammation by CxxC domain-containing proteins. Immunological reviews, 305(1), 137-151.
16-Lorenzo, J. P., Molla, L., Amro, E. M., Ibarra, I. L., Ruf, S., Neber, C., ... & Papavasiliou, F. N. (2024). APOBEC2 safeguards skeletal muscle cell fate through binding chromatin and regulating transcription of non-muscle genes during myoblast differentiation. Proceedings of the National Academy of Sciences, 121(17), e2312330121.

Observação: os/(as) autores/(as) declaram não existir conflitos de interesses de qualquer natureza.