



## Integração epigenômica e transcriptômica de genes candidatos à inativação do cromossomo X em humanos

*Douglas Terra Machado, Cristina dos Santos Ferreira, Ana Beatriz Garcia, 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 8 a 16 células 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 do processo de inativação contribui para estudar diferenças de graus patológicos e da expressão gênica entre homens e mulheres e na compreensão de síndromes associadas aos cromossomos como Turner e Klinefelter. O nível de metilação do DNA na região promotora dos genes que não escapam da ICX é intermediário, mas hipometilado nos que escapam. Contudo, a designação de escape *versus* não escape para 738 genes (56,7%) mapeados no cromossomo X ainda não foi elucidada. A aclaração de quantos genes alvos escapam e não escapam da ICX utilizando estratégias computacionais epigenômicas e transcriptômicas facilita obter o repertório completo de escape. Neste estudo, para cada gene alvo foram integrados, computacionalmente, dados públicos de metilação nas ilhas CpG das regiões promotoras, com os dados de expressão alelo-específica ao longo do desenvolvimento embrionário humano. Foram selecionados metilomas públicos de oócito, espermatozoide, blastocisto e tecidos somáticos de doadoras. Para dados de expressão foram utilizados dados públicos de experimentos RNA-Seq em células femininas únicas nos estágios de zigoto, 2-4-8-células, mórula e blastocisto. O estado de metilação indicou que 29 genes escapam da ICX (médias entre 0 e 0,20) enquanto que 67 não escapam (médias entre 0,21 e 0,80). Destes 96 genes, 10 tiveram pelo menos um SNP com expressão monoalélica a partir do estado de mórula (*EDA2R*, *REPS2*, *ITM2A*, *PIN4*, *TBL1X*, *FMR1NB*, *FTHL17*, *TTC3P1*, *RPL10* e *MAGEB2*), consistente com a designação de não escape. O gene *REPS2* apresentou transição do estado de expressão bialélica para monoalélica em blastocisto. Integrado às análises de metilação (média entre os tecidos = 0,21), esse gene não escapa da inativação. A análise integrativa permitiu diferenciar os estados de escape e não escape de genes ainda não classificados.

Palavras-chave: metilação, scRNA-Seq, inativação do cromossomo X.

Instituição de fomento: UENF/PIBIC, CNPq.