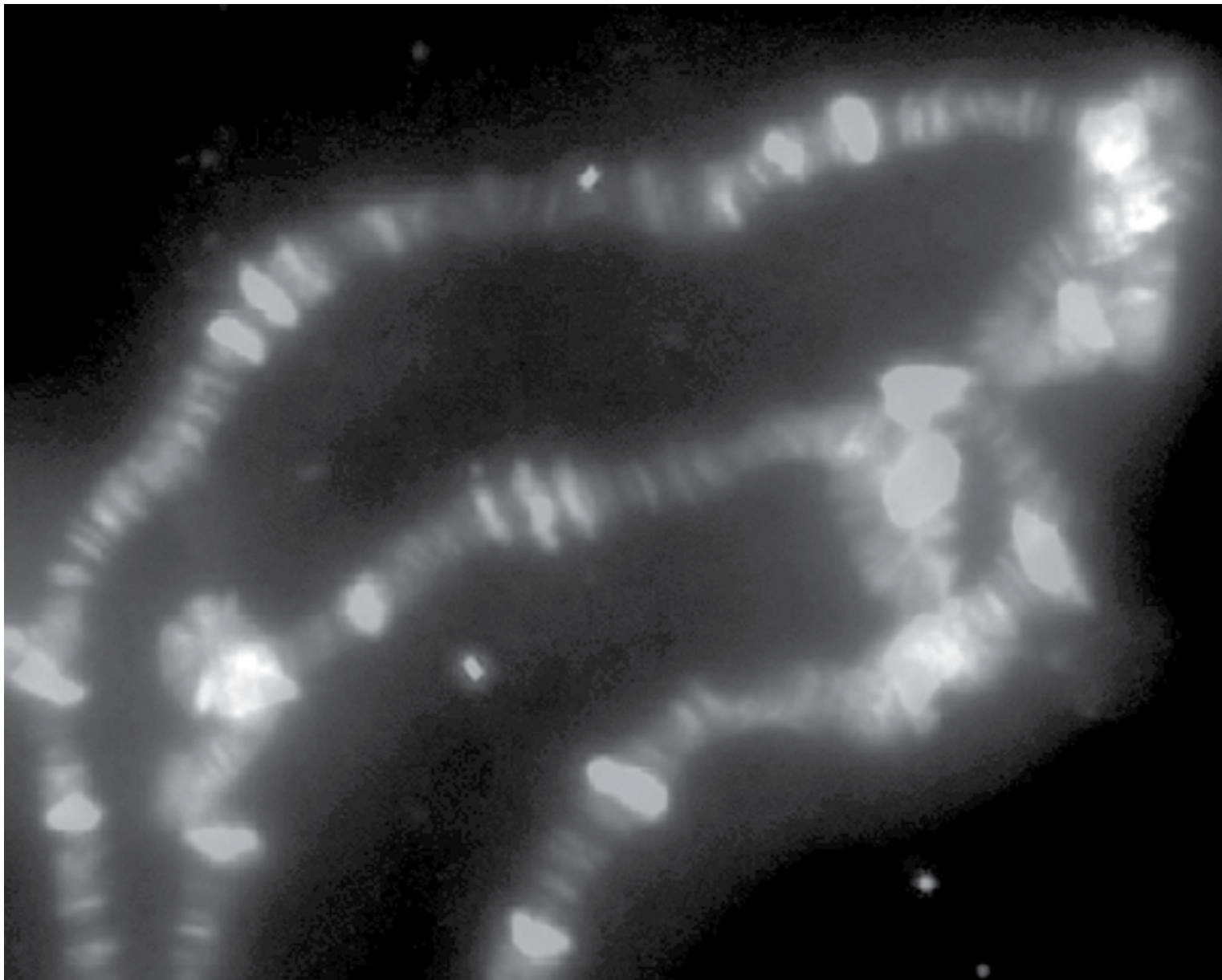


Sobre-la-genética, o sea Epigenética



Mario Zurita

Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular
Instituto de Biotecnología, UNAM
Academia de Ciencias de Morelos

En los últimos años el término *Epigenética* ha aumentado su popularidad en el ambiente de las Ciencias Biológicas. Sin embargo *Epigenética* (*Epi-Genética* = sobre-la-Genética) no es un término nuevo y fue inicialmente propuesto en 1942 por Conrad Hal Waddington, para designar cómo los genes podían ser controlados por el medio ambiente, es decir cómo los caracteres de un individuo durante su formación (desarrollo) podían depender del medio ambiente en el que se encuentra. En la actualidad, de acuerdo a la mejor definición que tenemos de *Epigenética*, consiste en aquellos procesos en los que ocurren caracteres que son heredables, ya sea a nivel celular o de un organismo a su descendencia sin que ocurran cambios en la

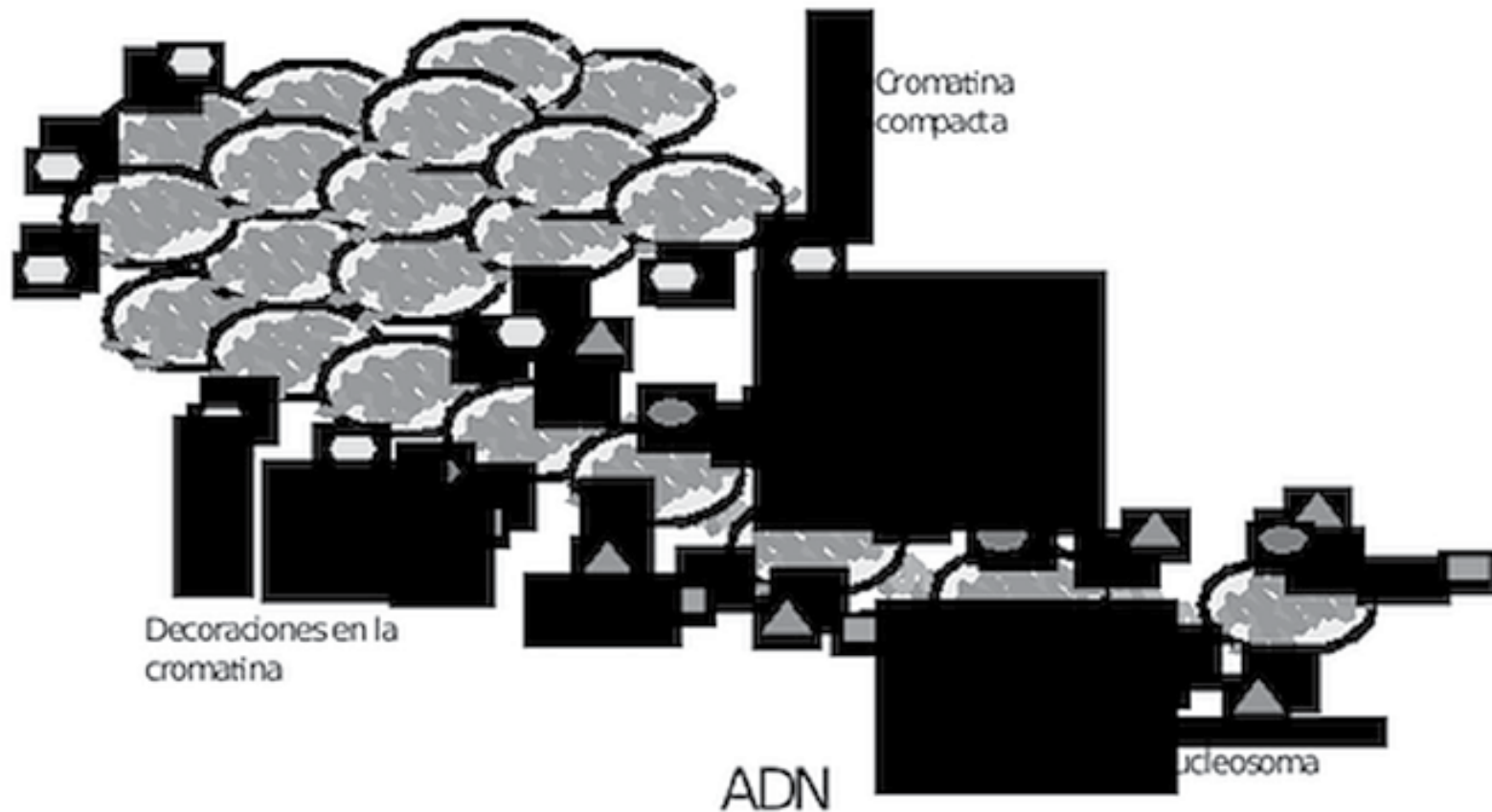
información codificada en el ADN (ácido desoxirribonucleico). Para entender esto mejor, recordemos cómo nuestros caracteres codificados en nuestros cromosomas llevan la *información Genética*. Es bien conocido que nuestros genes están contenidos en las moléculas de ADN dentro de los núcleos de nuestras células, en las cuales hay un código específico para cada uno de ellos. Por ejemplo un gen codifica para una función específica que puede ser una proteína o una molécula de ARN. Ambas moléculas codificadas en nuestros genes determinan una función en la célula, la cual sola o en compañía de otras proteínas o ARNs determina un carácter o fenotipo. Esta información determina que somos humanos y no perros, así como muchos otros caracteres como el color de nuestros ojos, el color de la piel, tipo de sangre, etc. Sin embargo para llegar a tener un humano completo que tiene una gran cantidad de diferentes tejidos y órganos, que a su vez están determinados por diferentes tipos de células, se tienen que realizar un número enorme de

eventos, que aun entendemos muy poco y que tienen un alto grado de complejidad a nivel molecular y celular y es ahí donde además de la Genética entra la *Epigenética*.

Como sabemos, un humano inicia su desarrollo con la fecundación del óvulo por un espermatozoide. Cada una de estas dos células lleva una copia de cada uno de los 23 cromosomas que tenemos para formar una célula con 23 pares de cromosomas. A partir de este momento se desencadena una serie de eventos que hacen que esta célula se empiece a dividir y en determinado momento las células que se han generado se empiecen a diferenciar en diferentes tipos celulares. Es decir a partir de una célula, eventualmente se van a formar muchas células que van a tener características diferentes durante el desarrollo embrionario de este individuo. El punto aquí, es que todas estas células que se diferenciaron a partir de una sola célula progenitora *tienen la misma información genética*, ésta no ha cambiado en el transcurso de la diferenciación celular; una neurona tie-

ne el mismo genoma que una célula del riñón. ¿cómo ocurre esto? Una manera muy simple para explicarlo, es que durante la diferenciación celular se activan genes en una célula y otros distintos en otra célula diferente, los que determinan las características específicas de cada una de ellas. El mecanismo que permite activar diferentes genes en células distintas corresponde a señales intra y extracelulares que modulan la expresión de los genes que se dan en territorios diferentes del embrión y en momentos específicos de su desarrollo. Todo esto se puede explicar con la genética, pero la cosa no es tan simple (de hecho, a nivel genético es muy complicado) y es donde se manifiestan los mecanismos epigenéticos. Por ejemplo, una señal del medio ambiente o generada por células del embrión hace que en un momento específico se activen una serie de genes en cierta célula que determinan sus características específicas. Sin embargo, cuando esta célula se divide sus células hijas deben mantener estas mismas características, *aunque ya no*

esté presente el estímulo inicial. Para ello se establece una *memoria molecular*, que dice a estos genes que se deben seguir expresando y a otros que no lo hagan, para que estas células mantengan sus características específicas. Esto ocurre sin que la información contenida en estos genes cambie, es decir es un proceso epigenético. Cómo ocurren estos mecanismos epigenéticos forma el tema de investigación actual de muchos grupos en el mundo, abordándose con las técnicas más sofisticadas de Biología Molecular. En general, estos mecanismos corresponden a cambios en las *decoraciones y/o* en la estructura de diferentes partes de nuestros cromosomas para que unos genes se mantengan activos y otros no en una célula determinada. ¿Pero, qué son estas decoraciones? ¿Cómo ocurren? ¿Qué las controla? Para entender el por qué de estas preguntas es importante saber que a diferencia de las bacterias que son *procariotes* y no tiene núcleo, nosotros y todos los demás organismos *eucariotes* tenemos a nuestros cromosomas almacenados en nuestras células dentro del núcleo celular. Esto implica en el caso del humano que un ADN de aproximadamente 2 metros de longitud se aloja en un núcleo que sólo tiene 10 micras o menos de diámetro. Para poder empaquetar el ADN de manera organizada, éste se enrolla alrededor de complejos de proteínas llamadas *histonas*, formando lo que conocemos como *nucleosomas*. Estos nucleosomas y otros factores que se unen al ADN son decorados o su estructura modificada por una serie de complejos de proteína y ARNs que le dan una estructura particular a sus diferentes regiones, en lo que conocemos como cromatina. La cromatina correspondiente a un gen activo difiere respecto a la de un gen inactivo y a su vez, ambas difieren de regiones que no llevan genes, pero que tienen un papel en la organización de los cromosomas. La composición y estructura de la cromatina de una serie de genes que son activados por una señal específica cambia cuando ocurre el estímulo, permitiendo que el gen se exprese. Sin embargo en las siguientes generaciones celulares, aunque ya no exista el estímulo inicial, estos genes mantienen su estado activo, porque la estructura de la cromatina que permite que esto ocurra se mantiene; esto es epigenético. La investigación sobre mecanismos correspondientes a estos procesos es uno de los campos más activos para entender cómo se regulan



los genes durante la formación de un individuo.

Sin embargo la epigenética no sólo opera en la transmisión de un carácter de una célula a otra durante el desarrollo; también opera en la transmisión de caracteres de una generación a la siguiente. Un ejemplo reciente y muy interesante nos muestra cómo por medio de mecanismos epigenéticos mediados por las decoraciones en la cromatina, se pueden transmitir a la siguiente generación condiciones que favorecen un estado propicio para la obesidad. En este trabajo se usó a la mosca de la fruta *Drosophila melanogaster*, que es el mejor modelo para hacer experimentos genéticos en animales. Él experimento consistió en darle de comer a machos adultos una dieta rica en azúcar por varios días. Después cruzaron a estos machos con hembras vírgenes. Se encontró que sus hijos tenían una predisposición a engordar y a generar síndrome metabólico (sí, a las moscas les

pueda dar síndrome metabólico y diabetes), a pesar de que su dieta era baja en calorías. Se encontró que esto se debe a que las decoraciones en la cromatina de genes que participan en el metabolismo están alteradas y modifican su expresión, lo que favorece la condición de desarrollar obesidad. Lo más espectacular es que las decoraciones de estos genes ocurren en los progenitores que fueron alimentados con altas cantidades de azúcar y esto también se establece en la línea germinal, es decir los cromosomas de los espermatozoides producidos por estos machos llevan estas decoraciones que se mantienen epigenéticamente en las células de sus futuros hijos e incluso en las de sus nietos (1). Suena a la teoría de la evolución de Lamarck, pero aunque no es tan dramático como lo proponía este gran naturalista de finales del XVIII y principios del siglo XIX, muestra que no estaba del todo equivocado. Hay otros ejemplos en animales y plantas de este tipo de

trasmisión de caracteres por mecanismos epigenéticos (2). Por otro lado este tipo de condiciones epigenéticas están altamente relacionadas con una gran cantidad de patologías, como el cáncer, la diabetes y enfermedades neurodegenerativas entre otras y por lo tanto estos mecanismos epigenéticos pueden ser el blanco de futuras terapias (3). En conclusión, entender cómo ocurren estos cambios controlados epigenéticamente no sólo tendrá implicaciones en el conocimiento de cómo se regulan los genes durante el desarrollo, ya que la Epigenética también tiene un impacto importante en medicina y otras áreas de interés social.

Referencias.

1.- Öst A¹, Lempradl A², Casas E³, Weigert M², Tiko T², Deniz M², Pantano L⁴, Boenisch U², Itskov PM⁵, Stoeckius M⁶, Ruf M², Rajewsky N⁶, Reuter G⁷, Iovino N², Ribeiro C⁵, Alenius M⁸, Heyne S², Vavouri T³, Pospisilik JA⁹. *Cell*. 2014 Dec

4;159(6):1352-64. Paternal diet defines offspring chromatin state and intergenerational obesity.

2.- Jia H¹, Morris CD¹, Williams RM², Loring JF², Thomas EA³. HDAC inhibition imparts beneficial transgenerational effects in Huntington's disease mice via altered DNA and histone methylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015 Jan 6;112(1):E56-64.

3.- Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, Tsai MC, Hung T, Argani P, Rinn JL, Wang Y, Brzoska P, Kong B, Li R, West RB, van de Vijver MJ, Sukumar S, Chang HY Long non-coding RNA HOTAIR reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*. 2010 Apr 15;464(7291):1071-6

Pies de figura

Figura 1.- Cromosomas de *Drosophila melanogaster*. En azul se pueden apreciar regiones en las que la cromatina está más compacta, teñidas con un colorante fluorescente que se intercala en el ADN, En rosa se ven regiones en las que

la cromatina está relajada, identificadas con un anticuerpo que reconoce a una proteína que se pega a los genes que son activos. Para visualizar estos cromosomas se usa microscopía de fluorescencia (fotografía tomada en el laboratorio del autor).

Figura 2. Caricatura que ejemplifica una región de un cromosoma en el que se observa la doble hélice del ADN (en color rosa y naranja) enrollada alrededor de un complejo de 8 proteínas (esferas grises), conocidas como histonas, formando un nucleosoma. Los nucleosomas sufren diferentes tipos de modificaciones covalentes (decoraciones), dependiendo de si un gen se expresa o no. Cuando un gen se expresa la cromatina está relajada y cuando no lo hace su cromatina está compacta. Cada figura geométrica representa una modificación diferente. Las posibles combinatorias de las diferentes modificaciones de las histonas descritas hasta la fecha puede llegar al orden de miles. (Dibujo realizado por el autor).