NÚMERO 23

BIOMAX

CURIOSOS POR LAS CIENCIAS

MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT

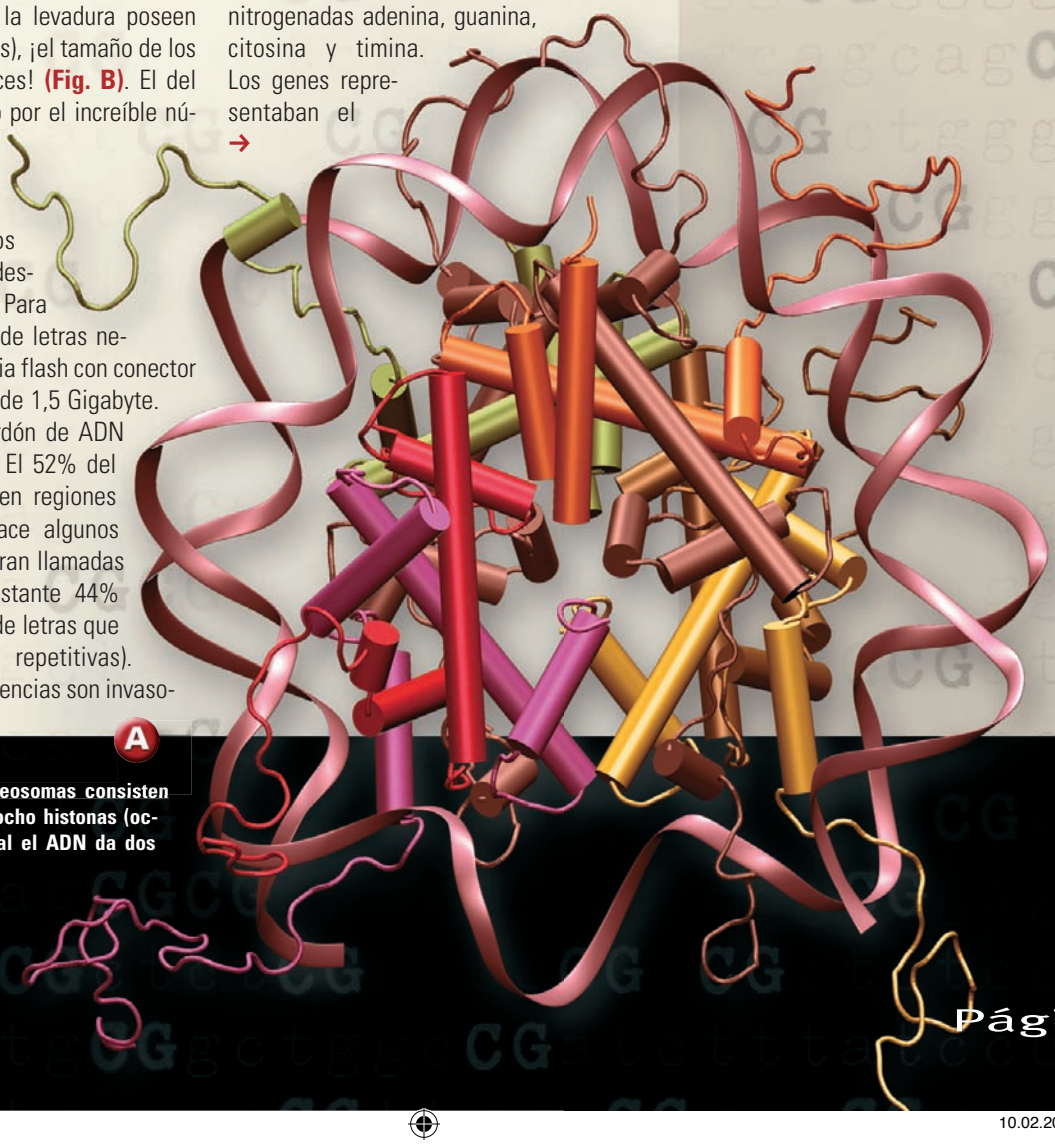
Epigenética

La herencia es más que la suma de los genes

"Menos genes de lo que se presumía". Así el titular de una revista de noticias publicada en febrero de 2001, después de que los científicos dieron a conocer la secuencia completa del genoma humano. El artículo revelaba que "en contra de lo que se presumía, el genoma humano no posee entre 60.000 y 100.000 genes, sino apenas el doble de los que tiene la pequeña mosca de la fruta *Drosophila*". En ella los científicos contaron 13.000 genes, en tanto que en el humano, al igual que en el ratón, encontraron 25.000.

Nadie esperaba semejante revelación: durante más de cuatro décadas, los genes que codifican para proteínas eran considerados los verdaderos guardianes de la información genética. No en vano, el genoma ha sido llamado el "Libro de la Vida", escrito con un alfabeto de cuatro letras: las cuatro bases nitrogenadas adenina, guanina, citosina y timina. Los genes representaban el →

Mientras que, como vemos, durante la evolución de organismos simples en otros más complejos, el número de genes sólo se incrementó de manera moderada (ya los organismos unicelulares como la levadura poseen entre 5.000 y 6.000 genes), ¡el tamaño de los genomas creció 300 veces! **(Fig. B)**. El del humano está compuesto por el increíble número de 3.000 millones de letras (nucleótidos) que forman un largo cordón de dos metros compuesto por ácido desoxirribonucleico (ADN). Para guardar esta secuencia de letras necesitaríamos una memoria flash con conector *USB* con una capacidad de 1,5 Gigabyte. Pero sólo el 4% del cordón de ADN codifica para proteínas. El 52% del ADN humano consiste en regiones no codificantes (que hace algunos años despectivamente eran llamadas `ADN basura´), y el restante 44% consiste en secuencias de letras que se repiten (secuencias repetitivas). Gran parte de estas secuencias son invasores genéticos: genes o parte de genes que provienen de virus que en el transcurso de la evolución ingresaron sigilosamente en nuestro genoma. Además, los científicos han detectado recientemente, que algunos tramos de ADN también codifican para pequeñas moléculas de ARN que ejecutan funciones de regulación en la célula.

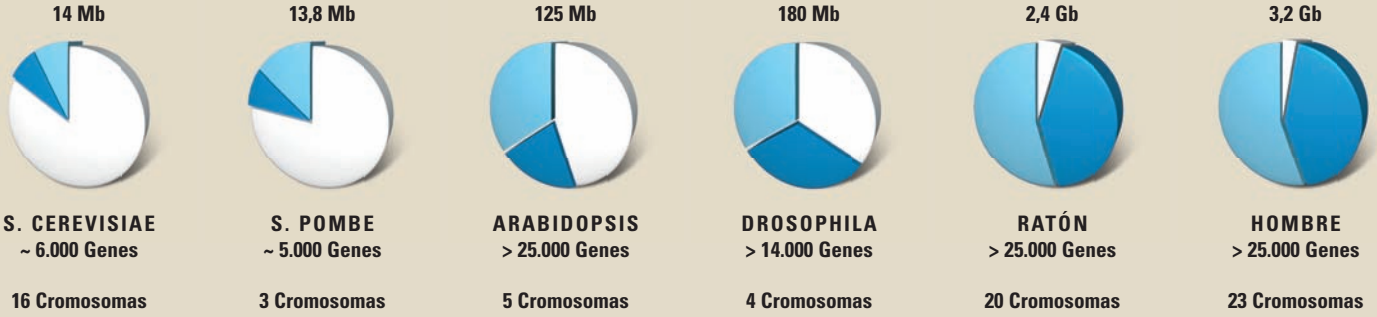


A

► **Las "bobinas" de nucleosomas consisten en un núcleo proteico de ocho histonas (octámeros) alrededor del cual el ADN da dos vueltas.**

© Instituto Max Planck de Informática

Biomax_23_esp_ar_05.indd 1 10.02.2010 16:19:08 Uhr



▲ **Los gráficos de tortas muestran la organización del genoma en diferentes organismos. El incremento en el tamaño del genoma (de 14 megabases en la levadura a 3,2 gigabases en el humano) se correlaciona con el formidable aumento de secuencias de ADN no codificantes y repetitivas en organismos pluricelulares complejos.**

© Adaptado de: Allis, Jenuwein, Reinberg, Epigenetics, Cold Spring Harbor Laboratory Press 2007

B

destino, porque se afirmaba que determinaban el aspecto, la personalidad y los riesgos de contraer enfermedades. Pero, evidentemente, los capítulos del "Libro de la Vida" pueden ser interpretados de diferente manera, porque la información guardada en el ADN no representa un plano exacto del organismo. Más bien se requiere de unos pequeños marcadores químicos que indican qué tramos genéticos deben ser leídos (como si fueran señaladores), que establecen nuevas relaciones con tramos más alejados mediante referencias, y vedan el acceso al mecanismo de traducción (aplicando una especie de "clave de acceso").

Lo descrito bien puede ser considerado gestión de la información. Esto es absolutamente necesario, en virtud del inmenso tamaño y complejidad del genoma de los organismos superiores y, al mismo tiempo, es la base para el proceso evolutivo. Finalmente, en los organismos más desarrollados deben ser coordinados y preservados innumerables tipos de células diferentes. En estos momentos, los investigadores trabajan arduamente en develar las bases bioquímicas de este control epigenético. Han detectado que uno de los procesos de regulación se da en el "material de empaque" del ADN. Únicamente mediante un buen empaquetado es posible alojar al cordón de ADN de dos metros de longitud dentro del núcleo celular. Para lograrlo, se lo enrolla alrededor de millones de proteínas, las **histonas**, como si fuera una bobina, para luego alinearlas, asemejando un collar de perlas **(Fig. C)**. De este modo, el ADN se comprime unas 10.000 veces. Las "perlas", llamadas **nucleosomas**, consisten, cada una, en un complejo de ocho histonas (octámero) y un tramo de ADN bicatenario con una longitud de 147 pares de bases. Debido a su función básica en el empaquetado del ADN, las histonas forman parte de las proteínas mejor preservadas manteniéndose inalteradas durante extensos períodos evolutivos. Por eso, la histona H4 del guisante y la de la vaca difieren en sólo dos posiciones de aminoácidos entre un total de 102.

Los pequeños marcadores químicos mencionados anteriormente, se emplazan en las colas proteicas de la histona sobresaliendo de las "bobinas de nucleosomas". Ellas controlan numerosas características de la **cromatina**, el complejo proteínico de ADN del que se componen los cromosomas. Para que las enzimas puedan leer y copiar la información genética, la respectiva región de ADN debe ser accesible para ellas. Pero solo tendrán acceso cuando el ADN, por ejemplo, por acetilación de estas colas de la histona, esté disponible en forma menos compacta en la llamada **eucromatina**. Esto es así, porque los grupos acetilo que se agregan en forma adicional anulan las cargas positivas de las colas de la histona. De éste modo, las moléculas de ADN cargadas negativamente ya no pueden ser neutralizadas adecuadamente y se produce una desestabilización de la estructura de la cromatina. Una fosforilización de las colas de la histona también modifica el estado del paquete de cromatina mediante cargas negativas adicionales y facilita la lectura de determinadas regiones de ADN.

Por el contrario, por reducción de los grupos acetilo o por metilación de la histona se incrementa el "empaquetamiento" de la cromatina. Con lo cual, hay menos probabilidades de que una secuencia de ADN sea leída y cumpla su función. Los investigadores llaman a estas regiones **heterocromatina**. En una célula de mamífero típica, aproximadamente el 10% del genoma se presenta permanentemente como heterocromatina (heterocromatina constitutiva). Se la encuentra de manera particularmente concentrada en la zona de los telómeros (los capuchones de las extremidades del cromosoma) y de los centrómeros, donde juega un papel importante en la migración de los cromosomas durante la división celular. Al empaquetar determinados tramos genéticos en la heterocromatina la célula puede "desactivarlos" y de este modo proteger su genoma de, por ejemplo, la acción de elementos móviles "parásitos" (**transposones**). Pero de este modo también logra desconectar de forma epigenética genes innecesarios que bien pueden estar activos en otro tipo de células.

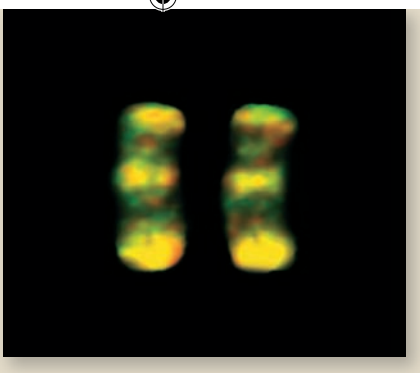
UN CÓDIGO MÁS ALLÁ DEL ADN

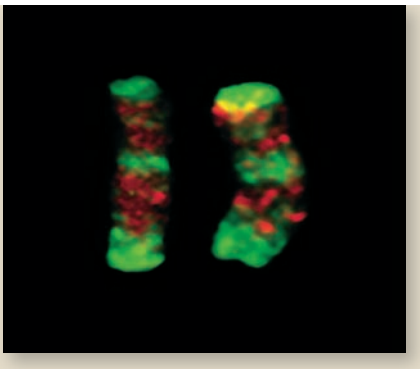
El repertorio de posibilidades para modificar histonas es muy amplio. Pero, aparentemente, sólo son efectivas en combinación. Así lo han comprobado los científicos que rodean a Silke Sperling en el Instituto Max Planck de Genética Molecular de Berlín. Estudiaron las posibles combinaciones de cuatro modificaciones de histonas diferentes en posiciones específicas del genoma de células cardiacas y músculo-esqueléticas: "Lo que hemos descubierto es que la combinación de modificaciones decide cuándo y con qué intensidad es leído un gen", afirma la bióloga molecular. Efectivamente, la influencia de ciertas combinaciones sobre la tasa de transcripción de un gen es mayor que la suma de los efectos de cambios individuales. Entonces, los marcadores químicos en el "empaquetado histónico" probablemente sean una especie de código que se lee de acuerdo al contexto y que controla la implementación de la información hereditaria. De este modo, en definitiva, se amplía el "código genético básico", ya que aumenta la variedad de patrones de expresión génica.

Biomax_23_esp_ar_05.indd 2 10.02.2010 16:19:14 Uhr

Como las signaturas epigenéticas pueden modificarse mucho más fácilmente que la secuencia subyacente del ADN, se abre una vía para reaccionar a los cambios e influencias ambientales. Diversos estudios le han dado la pauta a los científicos de que el entorno también es capaz de generar cambios epigenéticos. Por eso, los seres humanos frecuentemente también se diferencian en los patrones de actividad génica y, por ende, en sus características incluso cuando disponen exactamente de los mismos genes, como es el caso de, por ejemplo, los gemelos univitelinos. Los estudios realizados en gemelos ofrecen a los científicos una oportunidad única de explorar un tema candente: ¿quién ejerce una mayor influencia: los genes o el ambiente? Como tantas veces en la vida, el mundo no es blanco o negro, sino que se presenta en una variada gama de grises. Esto significa que los genes y el medioambiente actúan en conjunto.

Los científicos del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid, España, analizaron los patrones de metilación del ADN de gemelos univitelinos con edades de entre 3 y 74 años. La metilación de los bloques de citosina del ADN **(Recuadro, página 4)** pareciera ser un mecanismo epigenético importante para diferenciar los genes activos de los inactivos entre los vertebrados. Cuando el ADN está metilado se hace posible el enlace de determinadas proteínas que, mediante otra modificación en la estructura de la cromatina, logran silenciar genes por completo. En el estudio de los científicos españoles, aproximadamente un tercio de las parejas de gemelos estudiadas mostraron claras diferencias en el patrón de metilación del ADN, que se correlacionan con diferentes factores del ambiente (alimentación, actividad física, etc.) **(Fig. D)**. Mientras que en los más jóvenes los genes todavía funcionaban al mismo "ritmo", a medida que la edad aumentaba, las diferencias eran mayores. En los gemelos de mayor edad, las diferencias epigenéticas se presentaban con una frecuencia casi cuatro veces mayor. Aquellos gemelos que desde temprana edad hicieron vidas separadas se diferenciaron más.





© National Academy of Sciences, 2005

▲ **En el transcurso de la vida, diversos genes de un cromosoma pueden silenciarse por metilación. Por eso, en una pareja de gemelos de 50 años (derecha) se presentan claros cambios en el patrón de metilación del ADN del cromosoma 12. Esto puede reconocerse en las señales verdes y rojas que indican la híper- o hipometilación. Por el contrario, el patrón de metilación de gemelos de tres años (izquierda) todavía es muy parecido, como puede observarse en la coloración amarilla que se produce por presencia de la misma proporción de señales verdes y rojas.**

D

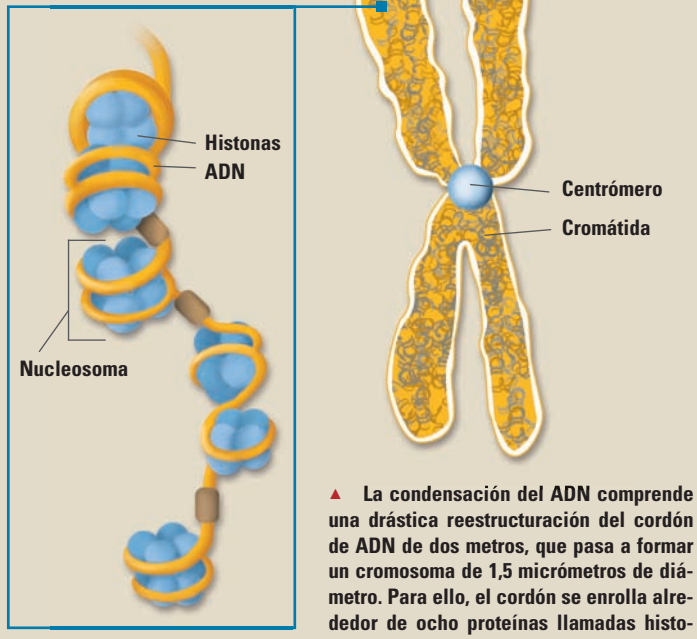
En primer lugar, la metilación del ADN es otro mecanismo de protección del genoma, porque con ella es posible "desactivar" invasores genéticos. Cuando, por ejemplo, en células madres embrionarias de forma experimental se destruye la metilación mediante el silenciamiento de una enzima específica, vuelven a activarse numerosos elementos invasivos y la tasa de mutaciones de las células aumenta rápidamente. Este tipo de experimentos plantean el interrogante acerca de si las modificaciones epigenéticas aceleran el caos genético que se asocia con enfermedades oncológicas o incluso lo generan.

MAPAS DEL GENOMA

Puesto que, frecuentemente las células tumorales no poseen los suficientes grupos metilo en la *totalidad* del genoma, aunque demasiadas en *determinadas* posiciones específicas. De este modo, los genes que codifican para importantes enzimas reparadoras o mecanismos de protección son "eliminados" epigenéticamente. Por otro lado, es posible que justamente de ello se deriven nuevos enfoques en lo que respecta a terapia oncológica. Mientras las células protegen con mucho esfuerzo a su ADN de las mutaciones, los marcadores epigenéticos se vuelven a colocar o quitar permanentemente. Por eso, en principio, podrían desarrollarse drogas que activen o silencien grupos enteros de genes por medio de efectos epigenéticos.

Pero para lograrlo, los investigadores necesitan un "mapa epigenético" del genoma humano. Por eso, los científicos que trabajan junto a Christoph Bock en el Instituto Max Planck de Informática de Saarbrücken han desarrollado un software, con el que son capaces de predecir la distribución de los grupos metilo en el genoma de las células. Les es de gran ayuda, el hecho de que en los animales vertebrados, la metilación de ADN esté restringida a los bloques de citosina dentro de áreas con una mayor proporción de secuencias citosina-guanina. Estas secuencias se distribuyen de manera muy dispar en el genoma, ya que se concentran en determinados tramos de 1.000 a →

C

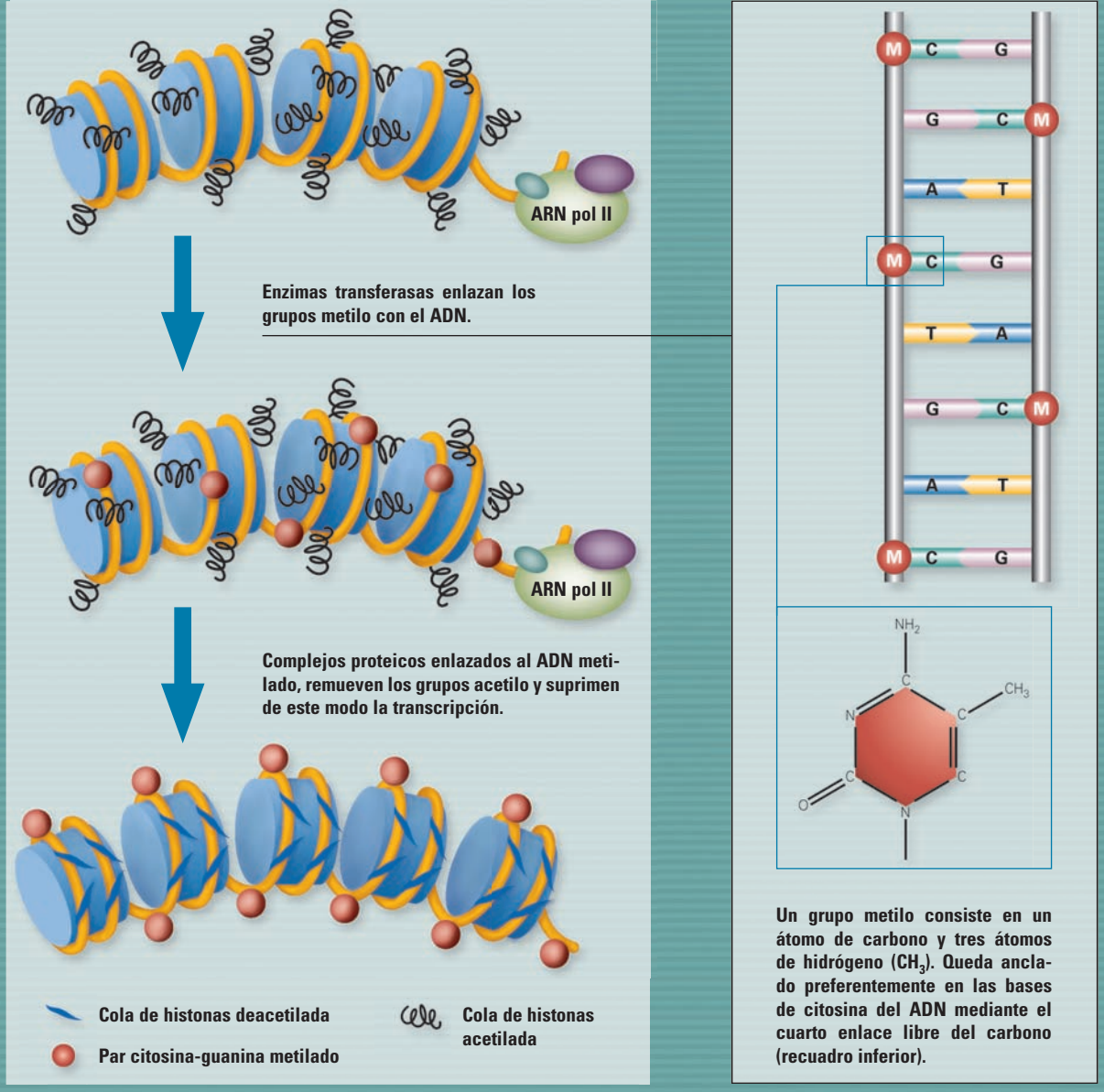


© Sociedad Max Planck

▲ **La condensación del ADN comprende una drástica reestructuración del cordón de ADN de dos metros, que pasa a formar un cromosoma de 1,5 micrómetros de diámetro. Para ello, el cordón se enrolla alrededor de ocho proteínas llamadas histonas. Luego, estos nucleosomas se alinean uno junto al otro como un collar de perlas.**

Biomax_23_esp_ar_05.indd 3 10.02.2010 16:19:18 Uhr

UN MECANISMO GENÉTICO PARA EL SILENCIAMIENTO DE LA TRANSCRIPCION



© Adaptado de: Environmental Health Perspectives. 2006

Un grupo metilo consiste en un átomo de carbono y tres átomos de hidrógeno (CH_3). Queda anclado preferentemente en las bases de citosina del ADN mediante el cuarto enlace libre del carbono (recuadro inferior).

→ 2.000 nucleótidos con una densidad que supera entre diez y veinte veces el promedio. Estas regiones son llamadas islas CpG. Más de tres cuartas partes de los genes humanos poseen islas CpG en sus regiones codificantes. Una modificación en estas islas puede desembocar en que el gen correspondiente ya no pueda ser leído. Comparando los patrones de metilación del ADN de células sanas con los de células cancerosas, los informáticos del Instituto Max Planck pueden identificar los patrones típicos de éstas últimas. Con esto no sólo ayudan a los médicos en sus diagnósticos, sino que posiblemente también puedan descubrir nuevos puntos de reacción para los medicamentos.

Otro aspecto importante de la metilación del ADN es que puede ser fielmente copiada durante la replicación de ADN, es decir, cuando se duplican los cromosomas en la célula antes de dividirse. Por lo tanto, la información epigenética puede ser transmitida de una generación de células a la próxima. Pero ¿qué significa esto? En un resumen del canal de televisión BBC se comentó: "El corazón de este nuevo campo de investigación entraña una idea simple pero controvertida: los genes tienen "memoria". La vida de tus abuelos - el aire que respiraron, la comida que comieron - influye en ti directamente, incluso décadas después, a pesar de que tú nunca hayas experimentado esas cosas". ¡Esto es realmente un cambio de paradigma!

Página

PIE DE IMPRENTA

Sociedad Max-Planck, Departamento de Información y Relaciones Públicas, Hofgartenstraße 8, 80539 München / e-mail: presse@gv.mpg.de
Redacción y texto: Dra. Christina Beck
Traducción: Astrid Wenzel
Diseño: www.haak-nakat.de
La versión en español se hizo con el apoyo del DAAD y con fondos del Ministerio de Relaciones Exteriores de Alemania.

BICENTENARIO LATINO ALEMÁN
SIEMENS
DAAD Deutscher Akademischer Austausch Dienst Servicio Alemán de Intercambio Académico
BASF The Chemical Company
200 AÑOS BICENTENARIO ARGENTINO
Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva
Presidencia de la Nación