

Regulación epigenética: conceptos generales

Algunos paradigmas en torno a preguntas fundamentales de la biología están cambiando. En el epicentro de esto, una nueva ciencia, la epigenética, ofrece respuestas y herramientas que revolucionan el entendimiento de los seres vivos. En este artículo desgranamos los procesos moleculares epigenéticos conocidos para abrir un pasaje hacia la comprensión de la epigenética y su efecto sobre la vida.

Una de las preguntas recurrentes en biología es: ¿cómo, a partir de la fertilización de un huevo, se da origen a todo un organismo formado por centenas de tipos celulares con funciones altamente especializadas? Los descubrimientos pioneros de Alexander Fleming en 1879 y de Walter Sutton y Theodor Boveri en 1903 demostraron que el material y los programas genéticos necesarios para el desarrollo y la formación de un organismo residen en los cromosomas. Sabemos también de la asociación entre el tamaño del genoma y la complejidad de los organismos: a mayor complejidad, el organismo aparentemente necesita más genoma (aunque existen claras excepciones).

Para contener y organizar este largo genoma al interior del núcleo celular, que tiene tan sólo 10 nm de diámetro (véase la Figura 1), se establecen interacciones entre proteínas (histonas) que se asocian al ADN y se compactan entre sí formando el nucleosoma, la unidad básica de compactación del genoma. El ADN asociado a nucleosomas (cromatina) está sujeto a diferentes niveles de compactación, que incluyen al solenoide o fibra de 30 nm, las asas cromatínicas y el nivel máximo de compactación del genoma: el cromosoma metafásico (véase la Figura 1). Ya que la molécula de ADN, portadora de la información genética, no está “desnuda” al interior del núcleo, sino altamente organizada para poder leer y transcribir la información genética codificada en la molécula de ADN, es necesario relajar la estructura de la cromatina.

De manera histórica, por otra parte, surgió la necesidad de entender los fenotipos que no podían ser explicados exclusivamente a partir de la información genética. Dicho de otra forma, existían cambios en los organismos que no se podían explicar por las modificaciones en la secuencia del ADN y que, además, no se heredaban según los aceptados patrones mendelianos de la herencia. Fue entonces



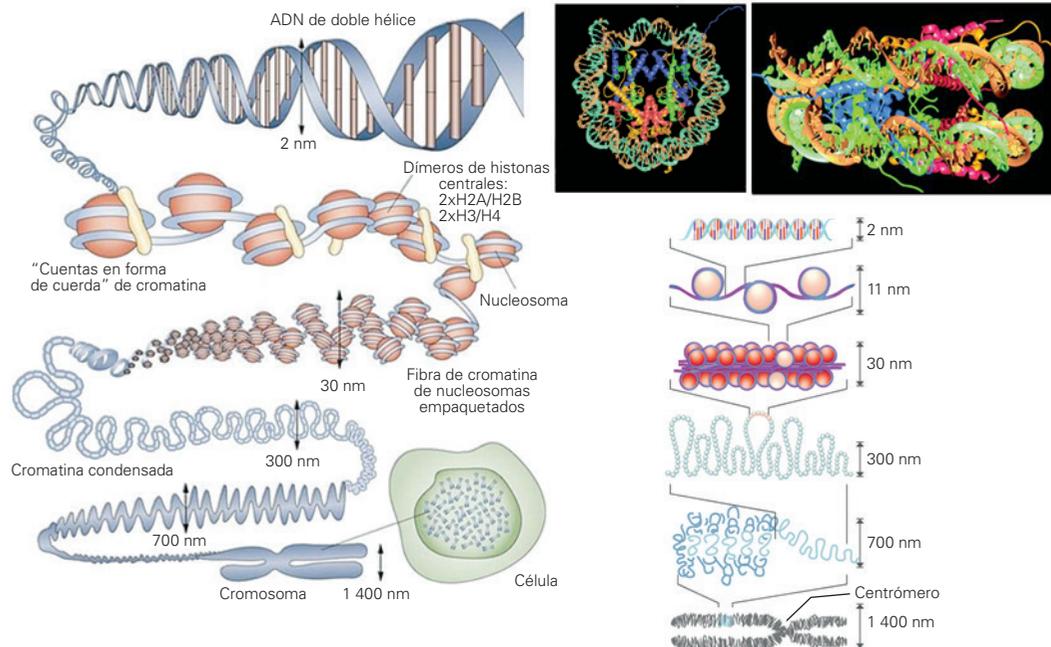


Figura 1. Grados de compactación de la cromatina. El genoma eucariota se organiza y compacta en múltiples niveles. El nivel básico de organización está dado por el nucleosoma, conocido como el octámero de histonas, compuesto por dos pares de histonas H3 y H4 (azul y verde, respectivamente) y dos pares de histonas H2A y H2B (amarillo y rojo, respectivamente). Al nucleosoma se le asocian 147 pares de base de ADN, lo que representa la unidad mínima de compactación del genoma. Con la incorporación de la histona *linker* o H1 se alcanza el siguiente nivel de compactación, que es la fibra de 30 nanómetros o solenoide. Posteriormente, se forman asas de cromatina (a partir del solenoide) de cientos o incluso miles de kilobases de ADN, hasta llegar al nivel máximo de compactación: el cromosoma metafásico, estructura necesaria para la división celular.

cuando Conrad Hal Waddington, en 1942, propuso el término *epigenética* (del griego “por encima” o “arriba” de la genética), con base en el argumento de que existe otro nivel de regulación y programación en el desarrollo de un organismo que va más allá de la información genética.

En la actualidad, la epigenética se define como el estudio de los cambios heredables en la expresión de los genes que no afectan la secuencia del ADN. Cabe mencionar que, aquí, *herencia* no se refiere a cambios heredables de padres a hijos, sino a mantener la memoria epigenética y la integridad del genoma en cada división para preservar la identidad celular. Por lo tanto, el desarrollo de un organismo surge de la combinación de información genética y epigenética; en este proceso, la molécula del ADN y su organización en cromatina tienen un papel fundamental.

La organización del genoma eucariota en cromatina

En la cromatina eucariota las proteínas histonas se asocian formando un octámero, conocido como nucleosoma, al cual se enrollan 147 pares de bases

de ADN (véase la Figura 1). Los extremos aminoterminales de las histonas son sitios donde, mediante cambios químicos, la estructura nucleosomal y, por ende, la cromatina, puede ser estabilizada en un estado abierto o relajado, o bien en un estado cerrado o compacto. Esta organización estructural es la base de los procesos asociados a la regulación epigenética, por lo que los defectos en esta organización contribuyen al desarrollo de patologías, como el cáncer y enfermedades cognitivas, entre otras.

Procesos nucleares asociados a la regulación epigenética

El principio regulatorio es relativamente sencillo: la regulación epigenética busca relajar o compactar la cromatina con el objetivo de permitir o impedir el acceso a los factores de transcripción y enzimas a sus secuencias blanco. Esto debe ocurrir en tiempo y en espacio, pero sobre todo en los sitios adecuados a lo largo del genoma.

Se han definido seis procesos interdependientes asociados a la regulación epigenética: 1) modificacio-

nes postraduccionales de las histonas; 2) metilación y desmetilación del ADN; 3) complejos de remodelaje dependientes de ATP; 4) complejos represores Polycomb y complejos activadores Trithorax; 5) los ARN que no codifican para proteínas, y 6) más recientemente, la dinámica nuclear y organización tridimensional del genoma. Describiré de forma breve los procesos más conocidos, su vínculo con la regulación epigenética y el mecanismo mediante el cual los remodeladores son reclutados a regiones definidas del genoma.

Remodeladores de la cromatina y su reclutamiento específico

La gran mayoría de los procesos asociados a la regulación epigenética requiere de la acción de enzimas y complejos enzimáticos que no tienen la capacidad de saber dónde actuar; por ende, deben ser atraídos a los sitios del genoma donde tienen que remodelar la estructura de la cromatina. Estos remodeladores se obtienen por vías metabólicas tras la absorción de nutrientes celulares básicos y requieren de metabolitos secundarios para catalizar sus reacciones (Dai y cols., 2020). Para lograr atraer a los remodeladores existen los llamados factores de transcripción pioneros, cuya función es la de reclutar, vía interacciones proteína-proteína, a coactivadores o correpresores, que a su vez atraen a los remodeladores de la cromatina. Comienza entonces una serie de procesos de remodelaje que culminan con la atracción del complejo de inicio de la transcripción y la transcripción del gen. Así, es posible dirigir de manera específica y regulada las señales moleculares a las regiones genómicas que contienen a los genes que deben ser expresados en tiempo y en espacio.

Modificaciones postraduccionales de histonas

Las histonas, en sus extremos aminoterminales, son el blanco de modificaciones químicas que relajan o compactan la estructura de la cromatina y funcionan como señales moleculares de regulación epigenética. La acetilación (adición de un grupo acetilo) favorece una interacción débil (relaja la cromatina); en

tanto que la desacetilación (eliminación del grupo acetilo) causa una atracción del ADN al nucleosoma (compactación de la cromatina). Por su parte, la metilación (adición de un grupo metilo) de las histonas es una señal molecular de reconocimiento para otras proteínas, tanto estructurales como regulatorias.

Del conjunto de modificaciones surge el concepto de la existencia de un código de histonas cuya finalidad es marcar o identificar zonas del genoma y favorecer su apertura o compactación para posibilitar o no el acceso a la información genética. Así, el genoma puede ser visto como un código de barras, en que cada barra representa una combinatoria de modificaciones postraduccionales en las histonas, lo que acota una región del genoma con funciones específicas.

Metilación y desmetilación del ADN

La metilación del ADN es sinónimo de un estado compacto de la cromatina transcripcionalmente inactivo. Involucra la incorporación de un grupo metilo (CH_3) en la citosina (C), siempre y cuando se encuentre junto a una guanina (G) formando el llamado dinucleótido CpG (Meier y Recillas-Targa, 2017). Las secuencias CpG son metiladas por una familia de enzimas conocidas como metiltransferasas de ADN, que establecen los patrones de metilación en las etapas más tempranas del desarrollo o actúan en la horquilla de duplicación copiando patrones preexistentes de metilación. Una vez metiladas las C^mpG son reconocidas por factores de transcripción especializados que se unen al ADN metilado para reclutar correpresores y atraer de manera específica compactadores de la cromatina.

Eventos tan importantes como la diferenciación celular, el desarrollo y la estabilidad del genoma dependen del proceso de metilación del ADN. Existen defectos de ganancia o pérdida en la metilación del ADN causantes de diversas patologías, entre ellas el cáncer. Por una parte, la metilación del ADN debe mantener en un estado altamente compacto una gran proporción del genoma (> 60%) para evitar inestabilidades cromosómicas (fenómeno característico de los procesos tumorales). Pero también hay regiones de control, como los promotores de genes

que regulan diferentes aspectos del ciclo celular, que pueden ser hipermetilados (ganancia anormal de metilación en el ADN) y contribuir al desarrollo de otras patologías.

Otro aspecto relevante asociado a la metilación del ADN es su borrado. En etapas posteriores a la fecundación debe desencadenarse un borrado masivo de la metilación del ADN que concluye en la etapa de blastocisto cuando las metilasas establecen *de novo* los patrones de metilación del ADN necesarios para el correcto desarrollo del organismo. Por muchos años se intentó sin éxito demostrar la existencia de una enzima que desmetilara el ADN y que permitiera borrar patrones de metilación para su posterior restablecimiento, y a finales de 2011 se describió una cascada de reacciones enzimáticas iniciada por la familia de enzimas Tet que lleva a la desmetilación del ADN (Ma y cols., 2021). Esto demostró y confirmó que el ADN, en ciertas circunstancias, puede ser desmetilado de manera regulada; es decir, se confirmó el aspecto reversible de la metilación del ADN.

Los ARN no codificantes en la regulación epigenética

Con los avances en la secuenciación de genomas completos se ha confirmado que entre 60 y 70 % del genoma es transcrito a ARN y no codifica para una proteína. Los ARN no codificantes se clasifican en grandes (> 200 nucleótidos) o pequeños (< 200 nucleótidos) y tienen funciones que van más allá de la regulación epigenética. Al interior del núcleo, los ARN no codificantes regulan la estructura de la cromatina mediante el reclutamiento de complejos remodeladores. Éstos son transcritos como genes para ser posteriormente procesados y así generar estructuras tridimensionales muy complejas con una amplia gama de funciones regulatorias. Un campo de investigación emergente se enfoca en la relación de las estructuras tridimensionales de los ARN y los dominios de interacción específicos con proteínas regulatorias. Los ARN no codificantes constituyen un campo de la epigenética en plena expansión, donde hay mucho por investigar y descubrir, ya que son considerados moléculas reguladoras con un amplio margen de acción.

Organización tridimensional del genoma y dinámica nuclear

Los cromosomas ocupan espacios determinados al interior del núcleo, conocidos como territorios cromosómicos, y cada territorio está organizado en múltiples niveles de estructuración de la cromatina. Hoy sabemos que el genoma se organiza mediante conjuntos de asas cromatínicas que se forman de manera regulada por interacciones entre proteínas, e incluso los ARN no codificantes, y que incluyen a un gen o grupos de genes y sus regiones de control en el espacio tridimensional que es el núcleo (Szabo y cols., 2019; véase la Figura 2). La organización espacial al interior del núcleo le otorga una identidad a cada célula y facilita la expresión regulada de los genes necesarios para mantener dicha identidad. En la actualidad se llevan a cabo grandes esfuerzos para entender, con ayuda de la microscopía de súper alta resolución, la dinámica y los mecanismos por los cuales la cromatina se organiza en el espacio tridimensional del núcleo. De seguro, nuevos mecanismos y formas de organizar al genoma se describirán en los años venideros.

Conclusiones y futuro de la epigenética

La regulación epigenética ha revolucionado a la biología celular y molecular, además de tener una clara injerencia en la biomedicina. Sin embargo, en ocasiones la visión generalizada de la epigenética

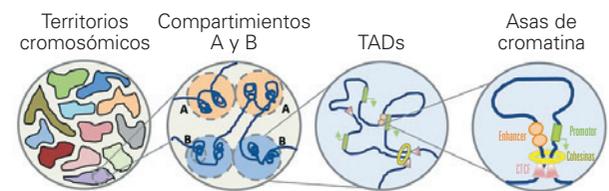


Figura 2. Organización tridimensional del genoma. El genoma eucariota y sus cromosomas se organizan en territorios cromosómicos que ocupan lugares determinados en el espacio tridimensional del núcleo celular. Cada territorio está compuesto por “compartimientos” llamados A (con una cromatina laxa y activa para la expresión de los genes) y B (con una cromatina compacta y represora para la expresión de los genes). Cada compartimiento está compuesto por conjuntos de asas de cromatina llamados territorios topológicos (TAD, del inglés *topologically associating domains*). Como unidad básica de organización tridimensional del genoma se encuentran las asas de cromatina en cuya base, y contribuyendo a su formación, se asocian las proteínas CTCF y cohesinas que estructuran al genoma o acercan físicamente distintos elementos regulatorios (como *enhancers* y promotores). Esta organización tiene efectos sobre una gran variedad de procesos celulares y nucleares; por ejemplo, la expresión y el silenciamiento de los genes.

puede ser superficial. La integración de la epigenética con el conocimiento generado por la secuenciación de todo tipo de genomas aporta una cantidad enorme de información que debemos aprender a interpretar y –lo más importante– explotar. ¿Pero hacia dónde se dirige el campo de la regulación epigenética?

La epigenética es fundamental en las etapas tempranas del desarrollo y en procesos como la diferenciación y reprogramación celular. A partir del estudio epigenético de las células troncales se han empezado a entender procesos tempranos asociados al desarrollo de los organismos más allá del encendido y apagado de genes; esto incluye el proceso de diferenciación celular, que permite determinar cada uno de los más de 200 tipos distintos de células que forman al ser humano (Fiorentino y cols., 2020). Además, se ha empezado a entender cómo, por cada división celular, el genoma se organiza al interior del núcleo para recordar y mantener la identidad de cada una de las células y permitir, de manera selectiva, expresar los genes específicos de cada tipo celular.

Otra área emergente evalúa si ciertos rasgos epigenéticos pueden ser transmitidos de padres a hijos. Sabemos que hay rasgos genéticos transmitidos a las nuevas generaciones según las reglas mendelianas; sin embargo, aún no confirmamos si existe alguna frecuencia detectable en la segregación de los rasgos epigenéticos. Esto es relevante porque en el transcurso de la vida se adquieren cambios epigenéticos. Un ejemplo claro es el de los gemelos idénticos, que poseen exactamente el mismo genoma, pero un individuo puede tener la enfermedad de Alzheimer y el otro no, lo que sugiere que los factores epigenéticos son clave en esta diferencia.

Por último, los defectos genéticos y epigenéticos en combinación son causantes de muchas enfermedades, por lo que su estudio es una prioridad para un gran número de investigadores. Un aspecto prometedor es el carácter reversible de la regulación epigenética (algo que no posee la genética). Si a esto le sumamos la posibilidad de manipular nuestro epigenoma mediante el sistema de edición genética CRISPR-dCas, podremos prever, para un futuro no muy lejano, terapias correctivas de defectos epigenéticos altamente específicas.

Las investigaciones clínicas toman cada vez más en cuenta la interdependencia entre genética y epigenética para entender el origen y desarrollo de la gran mayoría de las enfermedades. Un campo que está emergiendo es el de las neurociencias, donde son de particular interés las enfermedades cognitivas, como el Alzheimer, cuyo origen, con frecuencia, no es genético. Estas patologías podrían ser causadas por factores del ambiente, como el tipo de vida, el estrés, la alimentación, entre muchos otros.

Nos encontramos en un momento histórico y de clara evolución en el conocimiento biológico. Estamos atestiguando varios cambios de paradigmas y, por lo tanto, debemos adaptarnos e ir cambiando la forma en la cual se desarrolla la biología moderna para aplicar los nuevos conocimientos y mejorar el diagnóstico, entendimiento y tratamiento de las enfermedades.

Agradecimientos

El autor agradece a Rocío García Flores por la lectura crítica de este artículo; al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt 220503 y A1-S-11844); al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica de la Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-PAPIIT, IN201114 y IN203620), y a la Fundación Miguel Alemán.

Félix Recillas Targa

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.
frecilla@ifc.unam.mx

Referencias específicas

- Dai, Z., V. Ramish y J. W. Locasale (2020), “The evolving metabolic landscape of chromatin biology and epigenetics”, *Nat. Rev. Genet.*, 21:737-753.
- Fiorentino, J., M. A. Torres-Padilla y A. Scialdone (2020), “Measuring and modeling single-cell heterogeneity and fate decision in mouse embryo”, *Annu. Rev. Genet.*, 54:167-187.
- Ma, C. et al. (2021), “Ten-eleven translocation proteíns (TETs): tumor suppressors or tumor enhancers?”, *Front. Biosc.*, 26:895-915.
- Meier, K. y F. Recillas-Targa (2017), “New insights on the role of DNA methylation from a global view”, *Front. Biosc.*, 22:644-668.
- Szabo, Q., F. Bantignies y G. Cavalli (2019), “Principles of genoms flodings into topologically associating domains”, *Sci. Adv.*, 5: eaaw1668.