

Ricardo Orozco Solís, Lucía Mendoza Viveros y Lorena Aguilar Arnal

Metabolismo: cómo los nutrientes modulan la expresión génica

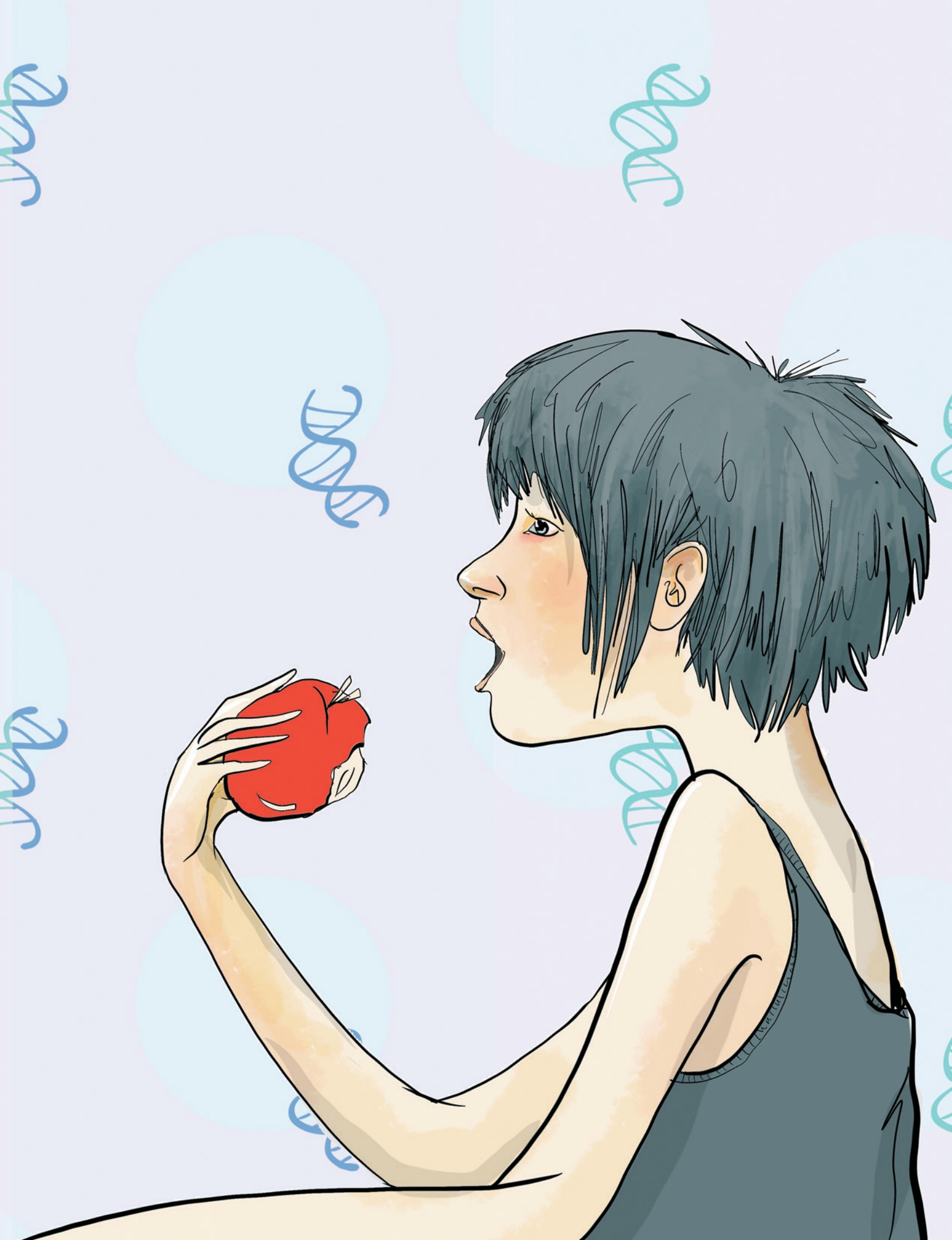
La dieta tiene un notorio efecto en el paisaje epigenético y determina la expresión adaptativa de genes específicos. Ciertos metabolitos de la dieta modifican la actividad de las proteínas que regulan el epigenoma, lo que da forma a la expresión génica. La herencia transgeneracional del paisaje epigenético moldeado por nutrientes puede predisponer o proteger de enfermedades a la descendencia.

Introducción

Hay variaciones ambientales, por ejemplo, de temperatura, disponibilidad de nutrientes, estrés, procesos infecciosos, etcétera, que le exigen al organismo adaptarse para superar o aprovechar las nuevas condiciones. El mecanismo a nivel celular por excelencia que permite una rápida y eficiente adaptación está en la coordinación de nuevos programas de expresión génica. La regulación de la expresión génica es un proceso altamente complejo, con múltiples capas regulatorias que le confieren gran precisión para determinar cuánto, cuándo y qué genes se expresan.

De manera intuitiva surge la idea de que si bien la secuencia genómica es estable y no varía, debe recaer sobre sus capas regulatorias la responsabilidad de detectar, cuantificar e integrar la información externa para coordinar la maquinaria molecular que permitirá la expresión de nuevos genes. En este escenario, los mecanismos epigenéticos cobran gran importancia, pues precisamente son los que comparten dicha responsabilidad. En consecuencia, los hábitos de vida de una persona tendrán un efecto en su fenotipo por medio de los mecanismos epigenéticos que controlan la transcripción del genoma. Incluso, este efecto se puede llegar a extender más allá gracias a la herencia transgeneracional de marcas epigenéticas, que puede condicionar la predisposición de la descendencia de un individuo a la inflexibilidad para adaptarse a condiciones ambientales específicas.

Uno de los aspectos más estudiados con respecto a la modulación de los mecanismos epigenéticos es la nutrición. El interés creciente por entender la relación



entre los nutrientes y la regulación epigenética está impulsado por los cambios en los hábitos de vida que se han dado con la evolución de las sociedades modernas en las últimas décadas, pues la creciente ingesta de alimentos procesados, junto con el aumento del sedentarismo, ha derivado en una epidemia de sobrepeso y obesidad que ya es observable en todo el mundo. Así, para la comunidad científica se ha vuelto primordial descifrar cómo los compuestos dietéticos afectan nuestro epigenoma. En este artículo se abordarán las bases de la disciplina conocida como epigenética nutricional y se relatará cómo ciertos metabolitos de la dieta son capaces de modificar de manera directa la función de las enzimas y los remodeladores epigenéticos.

■ Bases de la interacción entre metabolismo y epigenética

■ Las investigaciones recientes en el campo han revelado de manera muy precisa la existencia de mecanismos moleculares que construyen la relación entre el metabolismo de grasas y carbohidratos con la expresión de los genes; es decir, hay evidencia de que los metabolitos tienen una gran influencia en el paisaje epigenético. Además, múltiples estudios clínicos y epidemiológicos indican que las alteraciones persistentes en el metabolismo resultan en cambios en la expresión de los genes que dan fenotipos de enfermedades metabólicas, como dislipidemias o diabetes.

De manera conjunta, la herencia transgeneracional de fenotipos metabólicos en mamíferos se ha reportado con amplitud. Por ejemplo, se ha visto que cuando se alimenta a un ratón macho con una dieta deficiente en proteínas, sus crías manifiestan alteraciones en la homeostasis del colesterol, las cuales surgen de una expresión diferencial de genes que controlan la biosíntesis del colesterol. Esta respuesta transcripcional está mediada por cambios en la metilación del ADN de los factores de transcripción que regulan dicho grupo de genes (Carone y cols., 2010).

En humanos se han hecho estudios retrospectivos de cohortes expuestas a desnutrición durante su vida prenatal que muestran conclusiones similares. Por ejemplo, la hambruna holandesa del invierno de

1944 constituyó un periodo de severa restricción de acceso al alimento durante el bloqueo alemán sobre Holanda al final de la Segunda Guerra Mundial. Muchas mujeres embarazadas fueron abruptamente expuestas durante varios meses a esta escasez de nutrientes, y se ha comprobado que su progenie es proclive al incremento del peso y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, entre otras (Lumey y cols., 2007). Al igual que en los ratones, la herencia intergeneracional de estos fenotipos metabólicos en humanos está mediada por mecanismos epigenéticos, como la metilación del ADN (Tobi y cols., 2014). Estas evidencias ilustran que los nutrientes de la dieta, metabolizados por diversas e intrincadas rutas metabólicas en el organismo, modulan la expresión génica mediante mecanismos epigenéticos (véase la Figura 1).

Así, surge la pregunta: ¿cuál es el enlace entre los metabolitos y la maquinaria de regulación epigenética? Para poder responderla, primero recordemos qué entendemos por maquinaria epigenética. El ADN al interior del núcleo de las células se organiza en una estructura denominada cromatina, consistente en la asociación de ADN y proteínas. Esta estructura es dinámica y puede presentar distintos grados de compactación, que determinan la accesibilidad de la maquinaria de expresión génica y, por ende, si un determinado *locus* (o gen) está expresado o silenciado.

Tanto el grado de compactación como el reclutamiento de la maquinaria de expresión génica son eventos altamente regulados por los mecanismos epigenéticos, los cuales están conformados por una serie de complejos proteicos con distintas actividades modificadoras de la cromatina; esto es, que muestran actividad enzimática. La actividad enzimática de los complejos modificadores de la cromatina requiere sustratos metabólicos que se utilizan para permitir las reacciones (véase la Figura 1). Por ejemplo, enzimas que catalizan reacciones de metilación del ADN o de las histonas requieren del sustrato S-adenosilmetionina (SAM), que es el donador universal de grupos metilo. Para mantener la disponibilidad de SAM, el organismo requiere de la ingesta de folatos. De manera análoga, para producir la marca epigenética conocida como acetilación de histonas, las enzimas

modificadoras introducen en las histonas el pequeño grupo químico acetilo que obtienen del compuesto acetil-coenzima A (acetil-CoA). Éste a su vez surge al interior de la célula tras la metabolización de ácidos grasos y glucosa, provenientes de la dieta.

Adicionalmente, estas relaciones metabólicas-epigenéticas son también relevantes para el aspecto reversible de las marcas epigenéticas, ya que las enzimas que remueven las marcas epigenéticas también utilizan metabolitos en sus reacciones. Por ejemplo, las enzimas que remueven grupos metilo del ADN o de las histonas, llamadas desmetilasas, utilizan en su reacción el metabolito conocido como α -cetoglutarato. Éste a su vez es un importante intermediario del ciclo de Krebs, una ruta metabólica implicada en la respiración celular. De este modo, la relación nutrición-metabolismo-regulación epigenética está muy bien caracterizada a nivel molecular, y sugiere que ciertas intervenciones nutricionales pueden alterar o modificar el paisaje epigenético y, con ello, las respuestas transcripcionales.

El metabolismo del ácido fólico modula la metilación del ADN y de las histonas

En los seres humanos, la deficiencia de folatos causa anemia; pero si ocurre durante el desarrollo embrionario, se eleva el riesgo de problemas para el feto que incluyen defectos en el cierre del tubo neural, e incluso significan la pérdida del embarazo. Por ello, desde la década de 1990, numerosos países han desarrollado políticas públicas que exigen, por ejemplo, el enriquecimiento de ciertos productos procesados, como cereales, con ácido fólico. El metabolismo del folato forma parte de un conjunto de procesos que transfieren restos monocarbonados (1 carbono, 1C) para que sirvan a las rutas de biosíntesis de macromoléculas del organismo, incluido el ADN. Estos procesos requieren de la ingesta de algunos de sus componentes, como el ácido fólico, pero también se surten de metionina, vitamina B12 o colina, además de elementos traza como zinc o cobalto.

El metabolismo de 1C mantiene la biosíntesis de SAM, que a su vez es el único donador de los grupos metilo que requieren las enzimas metiltransferasas pa-

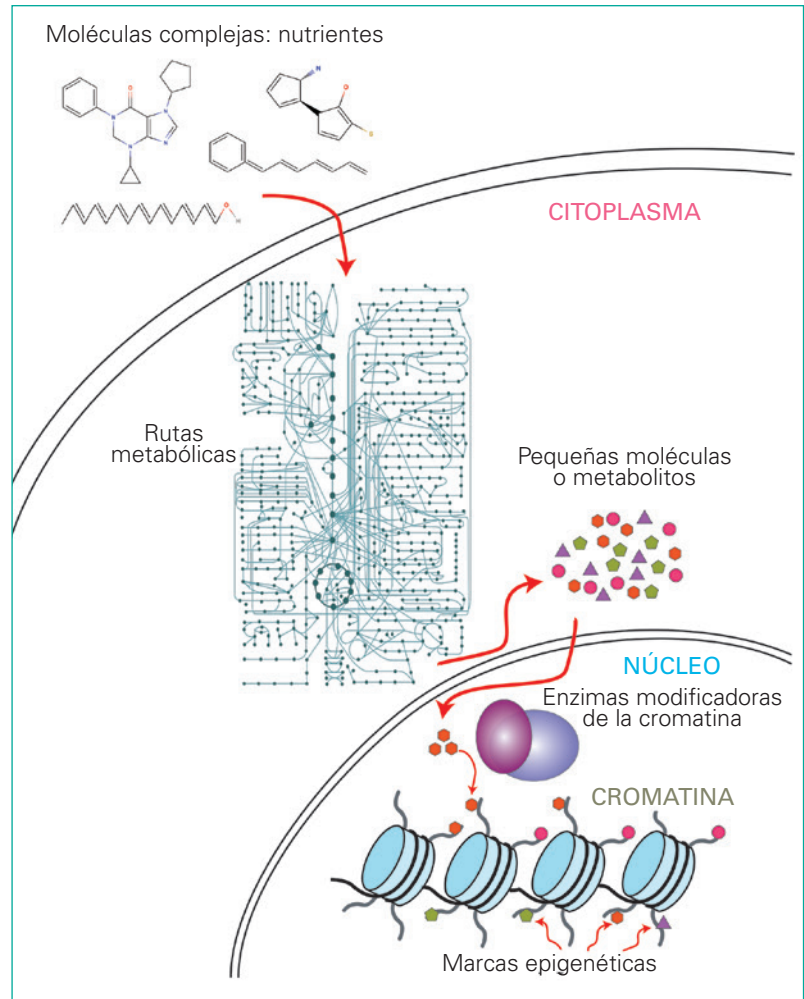


Figura 1. Los nutrientes de la dieta, tras ser metabolizados, pueden originar pequeñas moléculas bioactivas que utilizan un grupo de proteínas para escribir o borrar las marcas epigenéticas.

ra regular los estados epigenéticos que involucran metilaciones de ADN o histonas. Numerosas investigaciones apoyan la noción de que la disponibilidad de intermediarios del metabolismo de 1C es esencial para mantener el equilibrio de estas marcas epigenéticas. Por ejemplo, intervenciones dietéticas que restringen la disponibilidad de metionina en los ratones disminuyen los niveles de metilación de la lisina 4 de la histona H3 y alteran la expresión de genes en el hígado (Mentch y cols., 2015). En humanos, la deficiencia de metionina compromete la viabilidad de las células troncales embrionarias mediante un mecanismo epigenético similar (Shiraki y cols., 2014).

La metilación del ADN consiste en una adición de grupos metilo a las islas CpG (citocinas que preceden a guaninas) y por lo general funciona para el

silenciamiento de genes. A lo largo del desarrollo embrionario, las transiciones epigenéticas de esta marca que se dan en los distintos tipos celulares son cruciales y altamente dinámicas. La metilación del ADN en distintas etapas del desarrollo da forma a los programas de expresión génica que determinarán cada tipo celular. En este escenario, se ha observado que las deficiencias nutricionales de intermediarios del metabolismo de IC durante el periodo perinatal pueden alterar el epigenoma y resultar en cambios; por ejemplo, en la capacidad metabólica, que durante la vida adulta se pueden manifestar en una mayor susceptibilidad al desarrollo de la obesidad.

Metabolismo energético y epigenética

El estado energético celular da información valiosa sobre las condiciones ambientales, pues integra factores como la disponibilidad nutricional, condicio-

nes de estrés o incluso sobre la hora del día. Los niveles de muchos metabolitos que regulan los complejos modificadores de la cromatina están controlados por el estado energético celular. En palabras simples, el paisaje epigenético de nuestras células puede reflejar cuánto comemos o cuánto ejercicio hacemos.

Por ejemplo, el metabolito dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD) puede existir en su forma oxidada (NAD⁺) o reducida (NADH). La relación NAD⁺/NADH es un reflejo de lo que denominamos estado redox de la célula, y es inversamente proporcional al estado energético. Así, durante periodos de ayuno, el NAD⁺ intracelular se eleva; mientras que en un estado de sobrenutrición, prevalece el NADH sobre el NAD⁺. El NAD⁺ es utilizado por una clase de enzimas que tienen actividad desacetilasa de histonas, denominadas sirtuínas (véase la Figura 2).

En particular, la actividad desacetilasa de sirtuína 1 (SIRT1) actúa en la reprogramación transcripcional

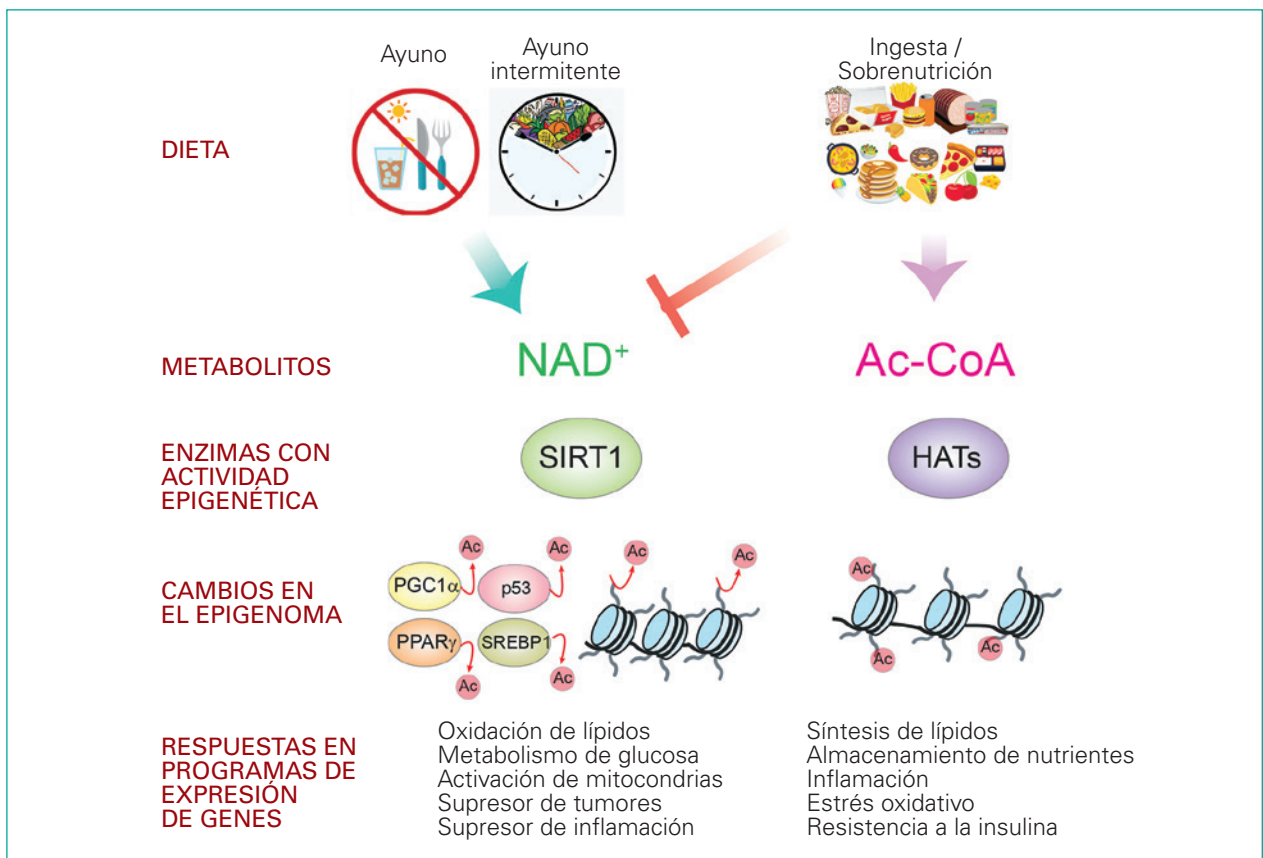


Figura 2. Los patrones de ingesta determinan la disponibilidad de metabolitos. El NAD⁺, que aumenta en restricción alimenticia, activa a la enzima SIRT1, una desacetilasa de histonas y otras proteínas que promueven respuestas de expresión génica asociadas a un metabolismo saludable. La acetil coenzima A (Ac-CoA) es el sustrato para que las acetiltransferasas de histonas (HAT) actúen sobre el epigenoma para favorecer programas de expresión de genes asociados a la acumulación de nutrientes.

y del paisaje epigenético que se asocia a intervenciones nutricionales como la restricción calórica o el ayuno intermitente. Los estudios apuntan a que estas intervenciones nutricionales son benéficas para mantener la salud metabólica y el envejecimiento saludable, por lo que se han dedicado muchos esfuerzos para generar fármacos orientados a activar SIRT1, mientras que los ensayos clínicos con precursores del NAD⁺ como tratamiento para las fisiopatologías asociadas a la obesidad de origen dietético comienzan a resultar exitosos (Yoshino y cols., 2021). Otro metabolito que se eleva varios órdenes de magnitud durante el ayuno prolongado es el b-hidroxibutirato, que a su vez es un inhibidor de otras subclases de desacetilasas de histonas, por lo que se favorece la acetilación de histonas en el epigenoma.

De manera análoga, la ingesta de alimentos promueve rutas metabólicas del metabolismo intermedio para la producción de acetil-CoA, que sirve como sustrato para las reacciones de acetilación de histonas (véase la Figura 2). Esta marca epigenética tiene un efecto de relajación del empaquetamiento de la cromatina, lo que la hace más accesible a factores de transcripción e impulsa la expresión génica. De esta manera, muchos genes involucrados en el metabolismo de lípidos y de glucosa se expresan para favorecer el procesamiento de los nutrientes en las células. En situaciones de sobrenutrición persistentes, el balance epigenético se ve alterado y las respuestas transcripcionales no pueden contender con el reto nutricional, lo que origina un desbalance metabólico en el organismo.

Conclusiones

Los nutrientes, los compuestos bioactivos y los suplementos dietéticos repercuten en la organización de la cromatina y afectan el paisaje epigenético. Múltiples complejos de proteínas con capacidad de modificar la cromatina requieren pequeños metabolitos para llevar a cabo su función y, así, se activan según su disponibilidad. La fuente original de estos metabolitos es la dieta, por lo que tanto el exceso como la carencia pueden causar alteraciones en el epigenoma y, por ende, en los programas de expresi-

ón de genes, lo que da lugar a estados patológicos. Asimismo, la herencia transgeneracional de estados epigenéticos puede predisponer a la descendencia a desarrollar ciertas patologías. Aunque se requieren más estudios para aplicar intervenciones nutricionales específicas que, por ejemplo, corrijan un paisaje epigenético alterado, es importante llevar un estilo de vida saludable para prevenir enfermedades y promover un envejecimiento saludable.

Ricardo Orozco Solís

Instituto Nacional de Medicina Genómica.
drorozcos@inmegen.gob.mx

Lucía Mendoza Viveros

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
lucia.mendoza@iibiomedicas.unam.mx

Lorena Aguilar Arnal

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
loreaguilararnal@iibiomedicas.unam.mx

Referencias específicas

- Carone, B. R. *et al.* (2010), "Paternaly Induced Transgenerational Environmental Reprogramming of Metabolic Gene Expression in Mammals", *Cell*, 143: 1084-1096.
- Lumey, L. *et al.* (2007), "Cohort Profile: The Dutch Hunger Winter Families Study", *International Journal of Epidemiology*, 36:1196-1204.
- Mentch, S. J. *et al.* (2015), "Histone Methylation Dynamics and Gene Regulation Occur through the Sensing of One-Carbon Metabolism", *Cell Metabolism*, 22:861-873.
- Shiraki, N. *et al.* (2014), "Methionine Metabolism Regulates Maintenance and Differentiation of Human Pluripotent Stem Cells", *Cell Metabolism*, 19:780-794.
- Tobi, E.W. *et al.* (2014), "DNA methylation signatures link prenatal famine exposure to growth and metabolism", *Nature Communications*, 5:5592.
- Yoshino, M. *et al.* (2021), "Nicotinamide mononucleotide increases muscle insulin sensitivity in prediabetic women", *Science*, 372:1224-1229.