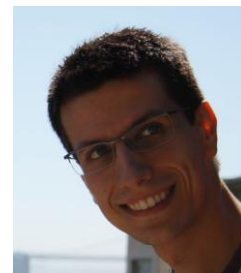


# SEBBM DIVULGACIÓN

## LA CIENCIA AL ALCANCE DE LA MANO



### Epigenética, no todo está en los genes

Emilio Lecona

Lab. of Doctor Danny Reinberg, New York University School of Medicine

#### Biografía

Emilio Lecona (Madrid, 1978) cursó la Licenciatura en Bioquímica en la Universidad Complutense de Madrid. Obtuvo su doctorado en Bioquímica y Biología Molecular en la misma Universidad bajo la dirección de María Antonia Lizarbe y Nieves Olmo. Durante este tiempo estudió la estructura de las anexinas y los mecanismos moleculares de acción del butirato sobre las células de adenocarcinoma de colon. En 2007 se incorporó como investigador postdoctoral al laboratorio de Danny Reinberg. Desde entonces, ha desarrollado diversos proyectos relacionados con proteínas implicadas en fenómenos epigenéticos. En concreto, sus investigaciones se centran en los mecanismos de actuación de proteínas de la familia Polycomb, esenciales para el desarrollo de los organismos superiores.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion\\_29](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/la-ciencia-al-alcance-de-la-mano-articulos-de-divulgacion_29)

SEBBM  
SEBBM

Sociedad Española  
de Bioquímica y  
Biología Molecular

#### Resumen

**Si la información genética contenida en el ADN se transmite fielmente en cada división celular, ¿cómo se consigue que una célula muscular sea distinta de una neurona? ¿Qué diferencia a gemelos con el mismo ADN? La epigenética es la disciplina que estudia cómo se puede alterar el comportamiento de las células sin alterar su ADN.**

#### Summary

**If the genetic information in the DNA is accurately transmitted through the cell division, what makes a muscular cell different from a neuron? What makes identical twins different? Epigenetics is the science that studies how cell behaviour can be altered without changing their DNA.**

El descubrimiento de la estructura del ADN por Watson y Crick revolucionó la biología en el siglo XX, ya que permitió comprender cómo se transmite la información de una célula madre a las células hijas. La información del ADN se organiza en forma de genes, unidades funcionales que permiten la síntesis de ARN, que a su vez son leídos en el ribosoma para generar las proteínas celulares. Antes de cada mitosis, el ADN ha de ser duplicado, para lo cual la doble hélice de ADN es separada, y cada hebra es replicada (Figura 1A). Así, cada célula hija recibe una copia de la información genética de la célula madre. Dentro de la célula, el ADN no se encuentra aislado sino que se asocia con diversas proteínas para formar la cromatina. La estructura

básica de la cromatina consiste en octámeros de proteínas llamadas histonas alrededor de los cuales se enrolla el ADN dando lugar a un nucleosoma. El empaquetamiento de los nucleosomas en estructuras de orden superior dan lugar a los cromosomas visibles durante la mitosis (Figura 1B) (1).

Estos avances han permitido explicar cómo se heredan los rasgos de padres a hijos (como el color de ojos), de acuerdo a los principios de genética mendeliana (2). Sin embargo, diferentes observaciones en otros sistemas no siguen estas reglas básicas, lo que llevó a pensar que no toda la información está recogida en los genes. Estas reglas tampoco explican el proceso de desarrollo de los organismos multicelulares. ¿Cómo una célula es capaz de dar lugar a diferentes tipos de células si todas contienen el mismo ADN? Tras la fecundación, una única célula, denominada precisamente como totipotente, origina células de diferentes tipos, y aunque todas ellas comparten el mismo genotipo, sus características fenotípicas son distintas. Por lo tanto, durante el desarrollo han de existir señales que permiten el establecimiento de estas diferencias. Adicionalmente, esta identidad celular ha de mantenerse y ser transmitida a las células hijas, de forma que una célula muscular sólo dé lugar a células musculares y no pueda generar neuronas. Un fenómeno similar se observa cuando comparamos gemelos que, a pesar de compartir el mismo ADN, presentan diferencias fenotípicas (3). En conjunto, estas observaciones llevaron a definir el término de epigenética como el estudio de las variaciones fenotípicas heredables

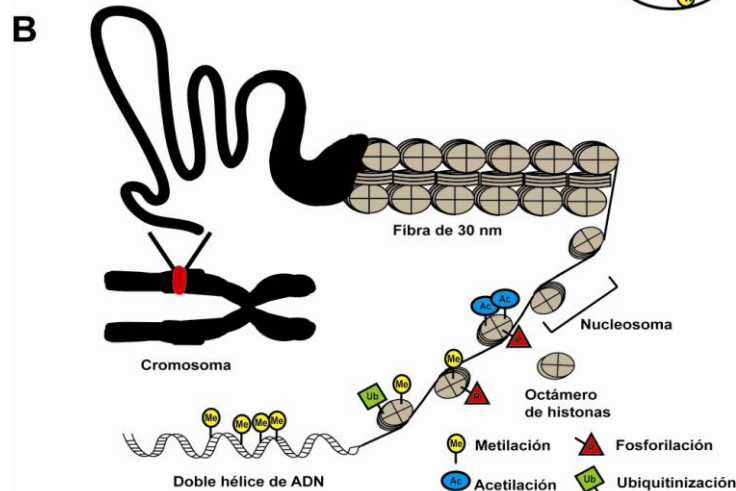
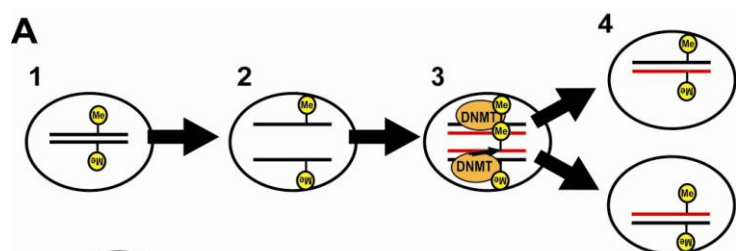
que no implican una alteración de la secuencia de ADN de las células (4). En principio, sólo las alteraciones heredables de una generación a otra se consideraban como verdaderos fenómenos epigenéticos. Esta definición excluiría todas las modificaciones que se heredan de una célula a otra, pero que no necesariamente se transmiten de generación en generación a través de la línea germinal, lo que se conoce como "memoria celular". Recientemente, se ha propuesto la distinción de dos tipos de fenómenos epigenéticos: fenómenos meióticos, que se transmiten por la línea germinal a la siguiente generación como, por ejemplo, los efectos de la dieta del padre sobre el metabolismo de los hijos; y fenómenos mitóticos, que se transmiten de una célula a las células hijas (memoria celular), lo que explica por qué una célula muscular puede dar lugar a células musculares pero no a neuronas (5). Dos ejemplos de mecanismos epigenéticos son la metilación en el ADN en residuos de citosina y las modificaciones post-traduccionales de las histonas (Figura 1B). La metilación establecida en una región de ADN se relaciona con bajos niveles de expresión y se transmite a las células hijas gracias a ADN metiltransferasas (DNMT). Después de la replicación del ADN, las DNMT reconocen las regiones de ADN en las que sólo una de las cadenas está modificada y metilan la otra hebra, recién sintetizada (Figura 1A) (6).

En cuanto a las modificaciones post-traduccionales de las histonas, se ha propuesto la existencia de un código de histonas, de manera que la combinación de diferentes modificaciones "codifica" diferentes funciones (7). Dos mecanismos permiten explicar cómo funcionan estas modificaciones: por un lado pueden alterar directamente la estructura de la cromatina; por otro lado, las modificaciones pueden servir de señal para reclutar otras proteínas. Entre estas proteínas, la familia Polycomb es esencial para la represión de genes específicos durante el desarrollo embrionario. En *Drosophila*, los embriones se dividen en segmentos en el eje antero-posterior (desde la cabeza al abdomen) que darán lugar a las diferentes partes del organismo. En ausencia de las proteínas Polycomb, los segmentos anteriores se transforman en segmentos más posteriores, y el embrión no se puede desarrollar (8). El mecanismo de establecimiento y transmisión de estas modificaciones es objeto de un intenso debate en la actualidad. La metilación del ADN y la modificación post-traduccional de las histonas son sólo dos ejemplos de los fenómenos epigenéticos que, junto con otros mecanismos (ARN de interferencia, factores de transcripción...), contribuyen a generar un sistema muy versátil que permite, a partir de un mismo genoma, establecer diferentes identidades celulares.

Los rápidos avances en este área prometen apasionantes descubrimientos en los próximos años.

## Referencias

1. Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Walter, P. (2007). "Biología Molecular de la Célula" Ed. Omega (5ª Edición).
2. <http://en.wikipedia.org/wiki/Genetics>
3. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setien F, Ballestar ML et al. (2005). "Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins" PNAS USA, 102 (30): 10604-9.
4. Allis, C.D., Reinberg, D. and Jenuwein, T. (2007) "Epigenetics" Cold Spring Harbor Laboratory Press.
5. Bonasio, R., Tu, S. and Reinberg, D. (2010) "Molecular signals of epigenetic states" Science 330 (6004): 612-6.
6. Szyf, M. (2001) "DNA Methylation: Enzymology" Encyclopedia of Life Sciences.
7. Lee, J.S., Smith, E. and Shilatifard, A. (2010) "The language of histone crosstalk" Cell 142 (5): 682-5.
8. Ringrose, L. and Paro, R. (2007). "Polycomb/Trithorax response elements and epigenetic memory of cell identity" Development 134 (2): 223-32.



**Figura- (A) Esquema de la replicación del ADN.** La doble hebra de ADN (1, negro) se separa (2) y la nueva copia es sintetizada (3, rojo). Las DNMT reconocen la metilación en una de las hebras y metilan la cadena recién sintetizada. Las células hijas heredan la misma información que la célula madre (4). **(B) Esquema de la estructura de la cromatina.** La doble cadena de ADN se enrolla alrededor de los octámeros de histonas. Estos octámeros se empaquetan en la fibra de 30 nm, que a su vez se condensa en estructuras más complejas para formar los cromosomas. Se muestra la metilación en el ADN y las modificaciones que pueden sufrir las histonas.