

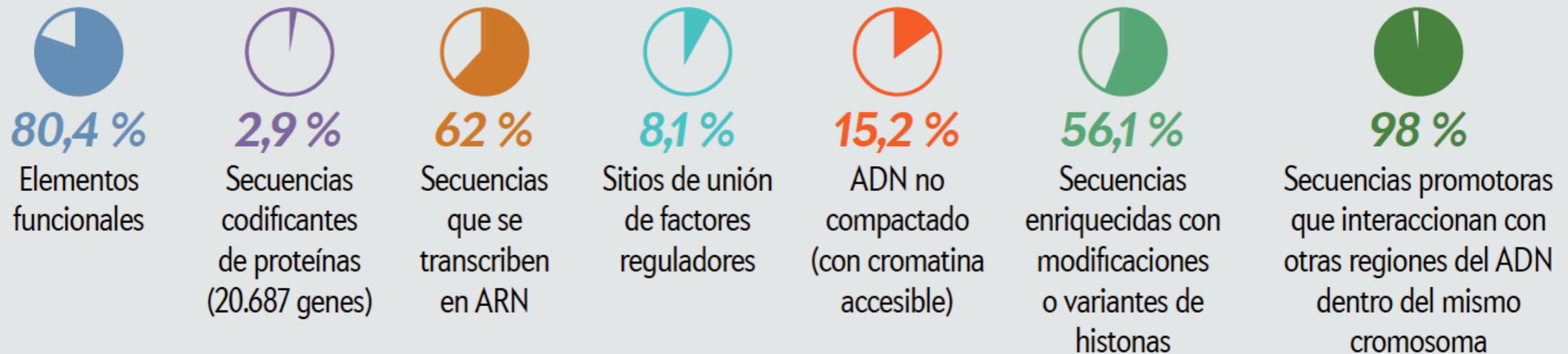
El Proyecto ENCODE


Con el objetivo de describir todos los elementos funcionales de nuestro genoma, el Instituto Nacional de Investigación del Genoma Humano de Estados Unidos lanzó en 2003 el proyecto ENCODE. Pretendía paliar el vacío en el conocimiento acerca del 98,5 por ciento de nuestro ADN, cuya función no se sabía interpretar después de haber finalizado su secuenciación en 2001.

La magnitud del proyecto, que finalizó en 2012, se refleja en los siguientes datos:



Los resultados han generado 30 artículos científicos que arrojan luz sobre la función del genoma no codificante. Vemos ahora que las secuencias que antes se consideraban irrelevantes desempeñan un importante papel regulador. Las conclusiones principales del estudio sobre los elementos funcionales del ADN y su proporción en el genoma se resumen aquí:





LOS GEMELOS IDÉNTICOS poseen idénticas secuencias de ADN. No obstante, en la mayoría de los casos en que uno de ellos adquiere una enfermedad de origen —esquizofrenia, trastorno bipolar o diabetes infantil—, su hermano se halla exento de la misma. Aunque podrían influir los factores ambientales, la investigación comienza a descubrir rasgos importantes que se transmiten por vía epigenética, a través de los cromosomas pero fuera del ADN.

LOS GEMELOS IDÉNTICOS poseen idénticas secuencias de ADN. No obstante, en la mayoría de los casos en que uno de ellos adquiere una enfermedad de origen —esquizofrenia, trastorno bipolar o diabetes infantil—, su hermano se halla exento de la misma. Aunque podrían influir los factores ambientales, la investigación comienza a descubrir rasgos importantes que se transmiten por vía epigenética, a través de los cromosomas pero fuera del ADN.

La mayoría de los caracteres se transmiten a través de los genes codificadores de proteínas. Pero existe otro código que ejerce también efectos importantes sobre la salud y el aspecto de los organismos. Se escribe con marcadores químicos y se encuentra fuera de la secuencia de ADN.

El código epigenético podría explicar por qué algunas enfermedades hereditarias saltan a través de generaciones o afectan solo a uno de dos gemelos. Los errores epigenéticos no serían ajenos a muchas enfermedades

EPIGENETICA

La **epigenética** es el estudio de **modificaciones** en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN y que son heredables.

Fuentes de **modificaciones** importantes de los genes son los factores ambientales, que pueden afectar a uno o varios genes con múltiples funciones.

Epigenoma es un término que se deriva de la palabra griega epi, que significa literalmente "por encima" del genoma.

El **epigenoma** se compone de compuestos químicos que modifican, o marcan, el genoma de manera que le **dice qué hacer, dónde hacerlo y cuándo hacerlo**. Células diferentes tienen diferentes marcas epigenéticas.

¿Qué es la epigenética?

“La gestión de la información dentro del núcleo se traduce en que parte de la información genética se encuentra apiñada dentro del **genoma**, mientras que, por otro lado, existe información que necesita estar disponible y activa de forma continua.

“Por tanto, la epigenética puede compararse a la gestión de los papeles en una casa: no es razonable almacenar en un lugar poco accesible aquello que se va a necesitar muy a menudo, pero los viejos documentos del colegio pueden quedarse guardados en cajas en el trastero.”
Peter Becker (Munich, Alemania)

Mecanismos que intervienen en la regulación epigenética

Algunos los mecanismos que intervienen en la regulación epigenética son:

- 1) La metilación del ADN.
- 2) Las modificaciones post-traduccionales de las histonas
- 3) La remodelación (o remodelaje) de la cromatina

METILACIÓN DEL ADN

La **metilación** es la adición de un grupo metilo ($-\text{CH}_3$) a una molécula.

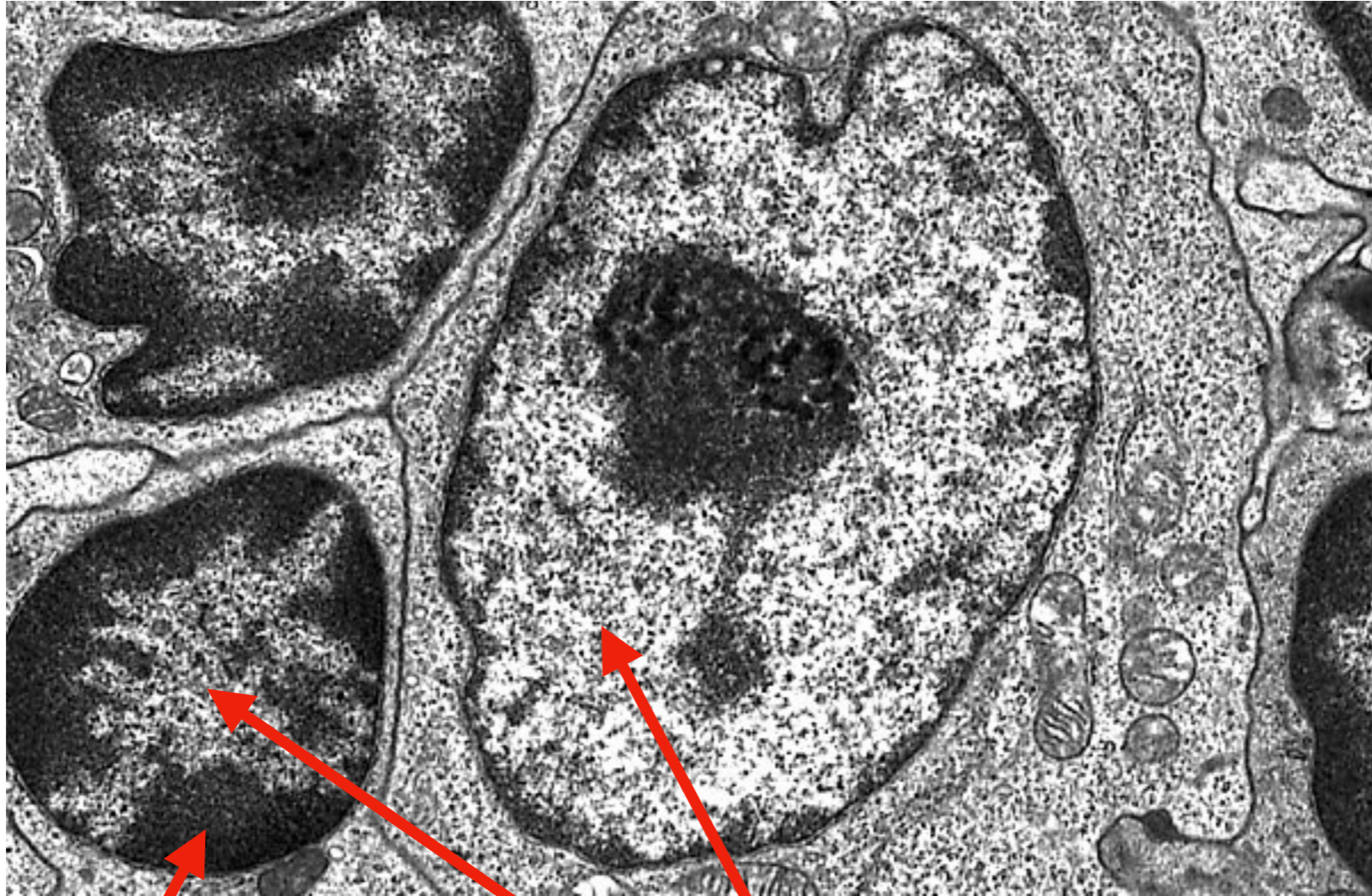
La **metilación** del ADN es uno de los mecanismos **epigenéticos** implicados en la regulación de la expresión génica en los mamíferos, es vital en el desarrollo embrionario y tiene un papel crítico en el silenciamiento de genes específicos durante la diferenciación celular

La **metilación** modifica la función del **ADN** cuando se encuentra en el gen promotor.

La **metilación del ADN** generalmente actúa para reprimir la transcripción génica.

También pueden ser metilados los productos de los genes, es decir, las proteínas, regulándose así también su función.

CROMATINA



Heterocromatina Alta captación de tinción de Feulgen. Genéticamente inactiva

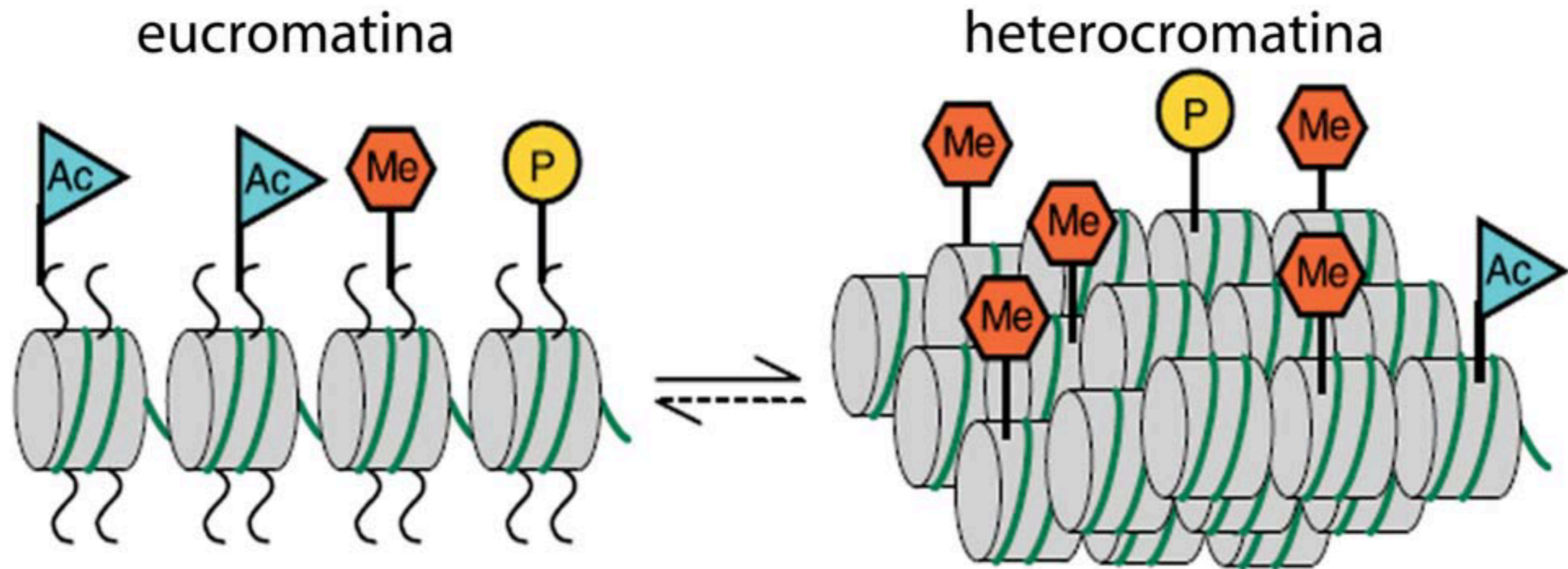
Eucromatina

Baja captación de tinción de Feulgen.
Material genético activo (genes expresados).

Metilacion

En el genoma normal, la metilación del ADN ocurre en secuencias repetidas y en sitios de secuencias de inserción virales y transposones. De esta forma, se mantiene estable el genoma y se evitan inestabilidades cromosómicas

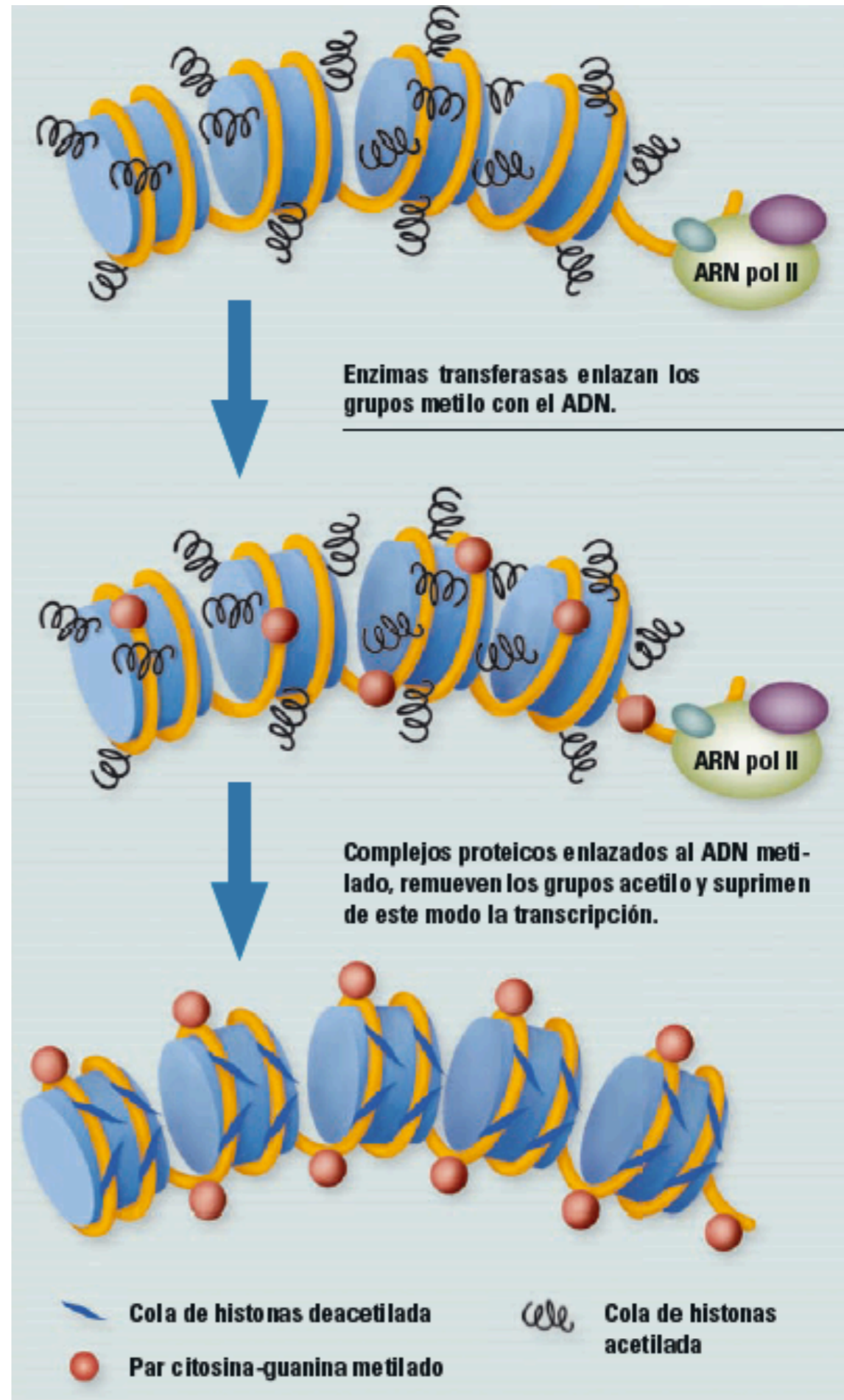
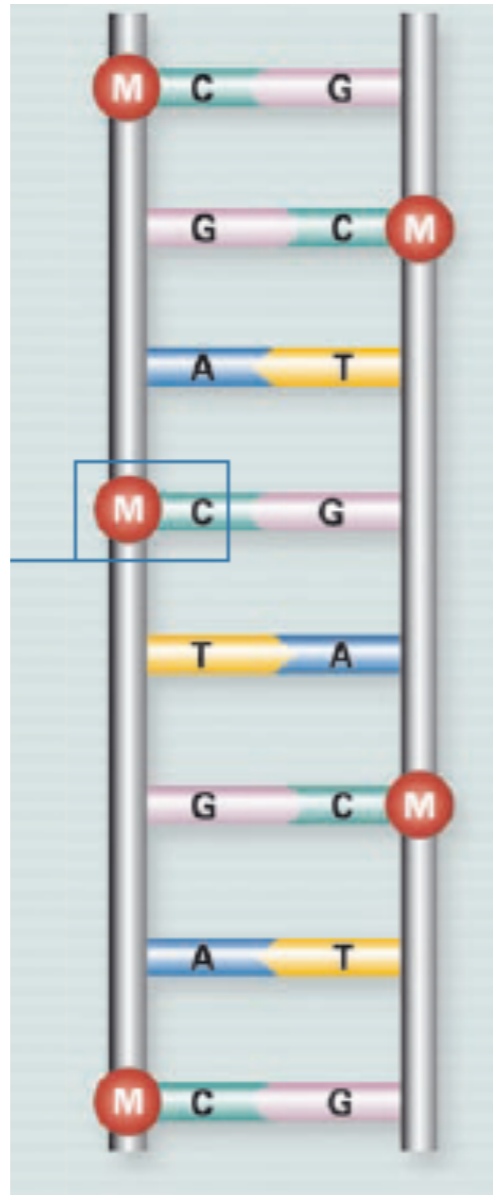
La metilación del ADN es fundamental para señalar qué genes deben encenderse o apagarse de manera definitiva en momentos específicos del desarrollo, o para procesos como la inactivación del cromosoma X, impronta genética, recombinación y mantenimiento de la estabilidad genómica.



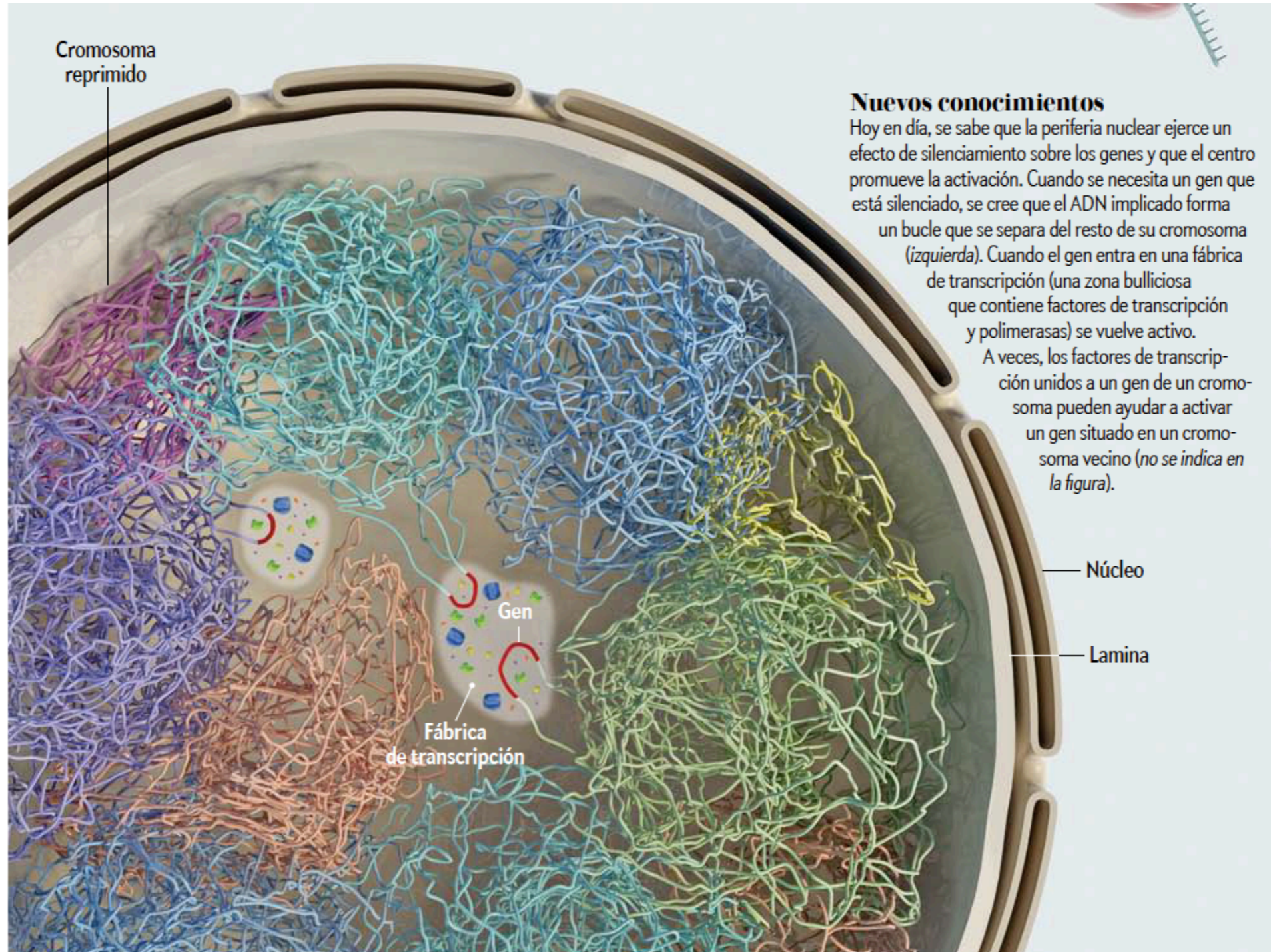
Modificaciones de histonas que confieren una conformación laxa (eucromatina) o compacta (heterocromatina).

Metilación y Desacetilación

Grupos Metilo
anclados en las
bases de
Citosina



Desde hace años se conoce bien la maquinaria molecular que activa los genes (arriba), las regiones de los cromosomas que codifican las proteínas y las moléculas de ARN que se producen en las células. Hoy, gracias a nuevas técnicas, se sabe que existe también un nivel superior de control: el que ejerce la arquitectura del núcleo (abajo).

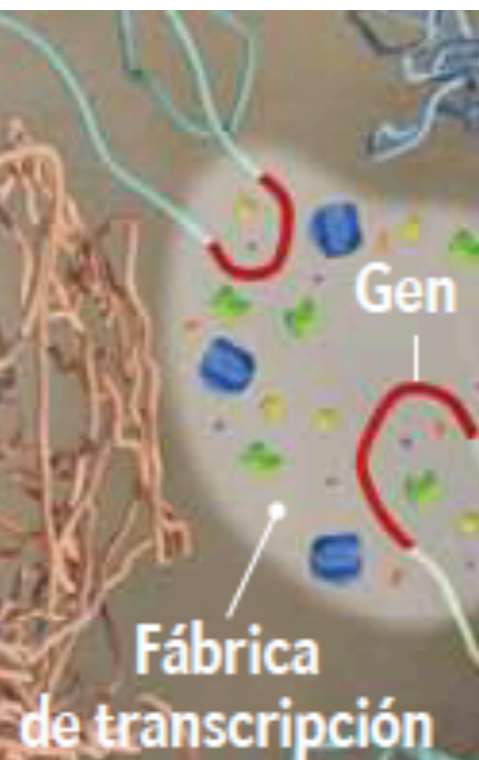


Los cromosomas se distribuyen de manera diferente en distintos tipos celulares y a lo largo del desarrollo.

El lugar que ocupa un cromosoma parece influir en la activación o desactivación de los genes que contiene

Hoy en día, se sabe que la periferia nuclear ejerce un efecto de silenciamiento sobre los genes y que el centro promueve la activación.

Cuando se necesita un gen que está silenciado, se cree que el ADN implicado forma un bucle que se separa del resto de su cromosoma. Cuando el gen entra en una fábrica de transcripción (una zona bulliciosa que contiene factores de transcripción y polimerasas) se vuelve activo.



A veces, los factores de transcripción unidos a un gen de un cromosoma pueden ayudar a activar un gen situado en un cromosoma vecino

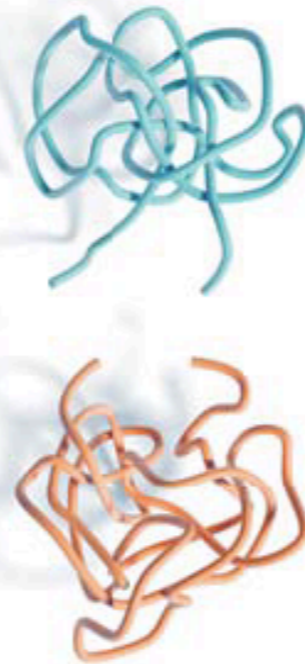
Uno de los avances más fascinantes ha sido darse cuenta de que el conocimiento de la posición habitual de los cromosomas en el núcleo podría contribuir a detectar tumores

Ciertos tipos de cáncer surgen cuando en una célula se rompen dos cromosomas (quizás a causa de radiaciones o de toxinas) y posteriormente se unen entre sí de manera inapropiada formando una combinación aberrante, o translocación. En el linfoma de Burkitt se ha identificado una translocación entre el gen *MYC* del cromosoma 8 y el gen *IGH* del cromosoma 14 de las células B del sistema inmunitario. Hasta hace poco no estaba claro por qué algunas translocaciones solo tenían lugar en determinados tipos celulares. Pero estudios recientes indican que la respuesta reside en la proximidad de los cromosomas: los cromosomas cercanos entre sí se combinan con mayor frecuencia que los que están separados. En las células B, los cromosomas 8 y 14 suelen ser vecinos.

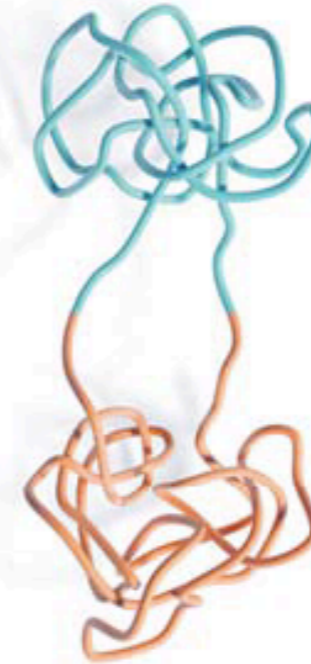
Cromosomas vecinos



Ruptura del ADN



Unión incorrecta de los extremos



Translocación causante de un cáncer



Regular la Condensación Cromatina

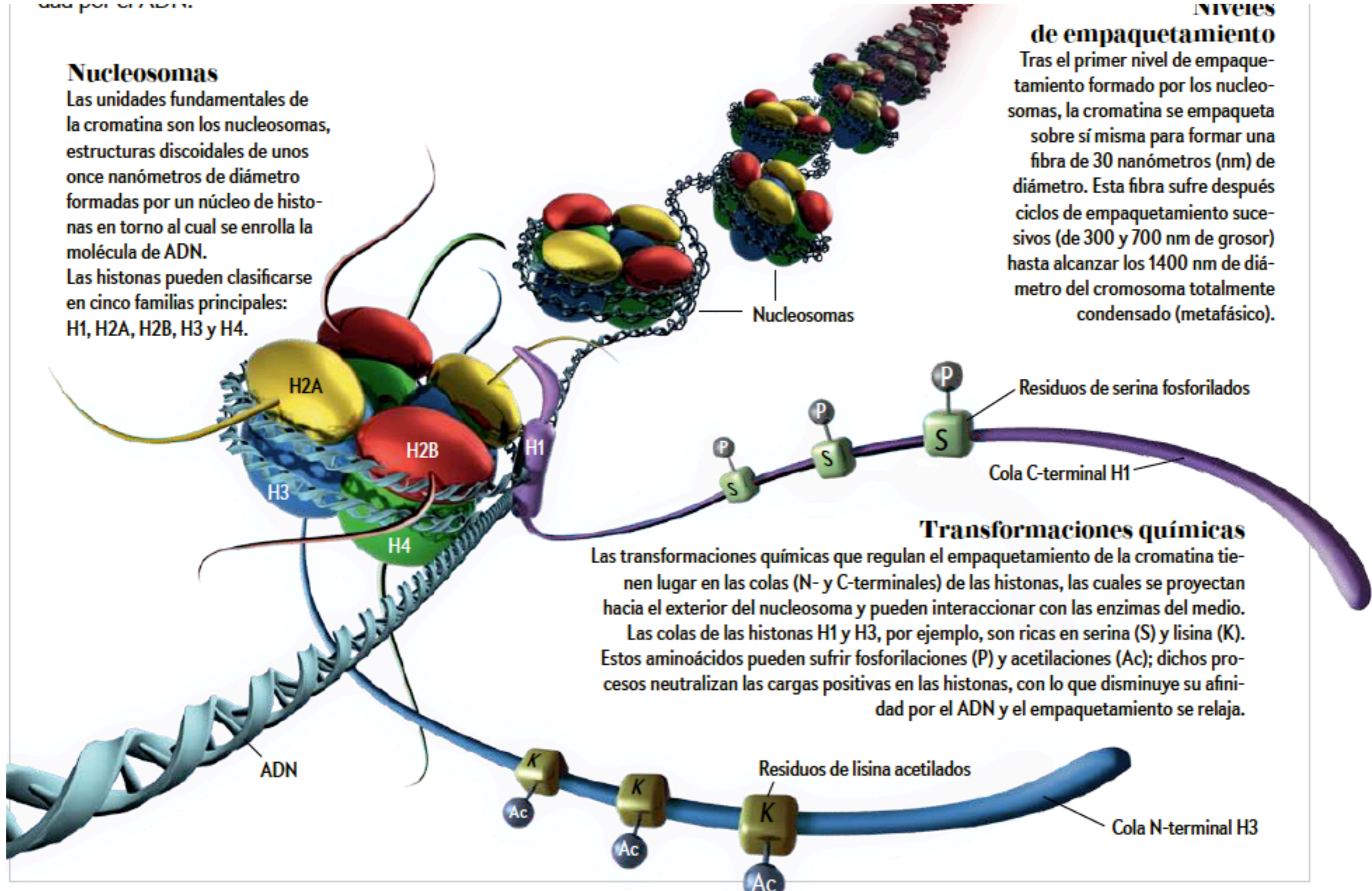
Existen varias herramientas moleculares que se usan para regular la condensación cromosómica. La **metilación** comporta la unión covalente de grupos metilo al ADN; la **fosforilación** y la **acetilación** unen otras pequeñas moléculas a las histonas,

La **metilación** y la **fosforilación** limitan el acceso a los genes al enrollar más prietamente ADN y las histonas,

mientras que la **acetilación** hace justo lo contrario. Amén de tales modificaciones químicas, hay también un puñado de proteínas no histónicas que se unen al ADN y regulan la actividad génica

Nucleosomas

Las unidades fundamentales de la cromatina son los nucleosomas, estructuras discoideas de unos once nanómetros de diámetro formadas por un núcleo de histonas en torno al cual se enrolla la molécula de ADN. Las histonas pueden clasificarse en cinco familias principales: H1, H2A, H2B, H3 y H4.



NIVELES

de empaquetamiento

Tras el primer nivel de empaquetamiento formado por los nucleosomas, la cromatina se empaqueta sobre sí misma para formar una fibra de 30 nanómetros (nm) de diámetro. Esta fibra sufre después ciclos de empaquetamiento sucesivos (de 300 y 700 nm de grosor) hasta alcanzar los 1400 nm de diámetro del cromosoma totalmente condensado (metafásico).

Transformaciones químicas

Las transformaciones químicas que regulan el empaquetamiento de la cromatina tienen lugar en las colas (N- y C-terminales) de las histonas, las cuales se proyectan hacia el exterior del nucleosoma y pueden interactuar con las enzimas del medio. Las colas de las histonas H1 y H3, por ejemplo, son ricas en serina (S) y lisina (K). Estos aminoácidos pueden sufrir fosforilaciones (P) y acetilaciones (Ac); dichos procesos neutralizan las cargas positivas en las histonas, con lo que disminuye su afinidad por el ADN y el empaquetamiento se relaja.

ADN

H2A

H2B

H1

H3

H4

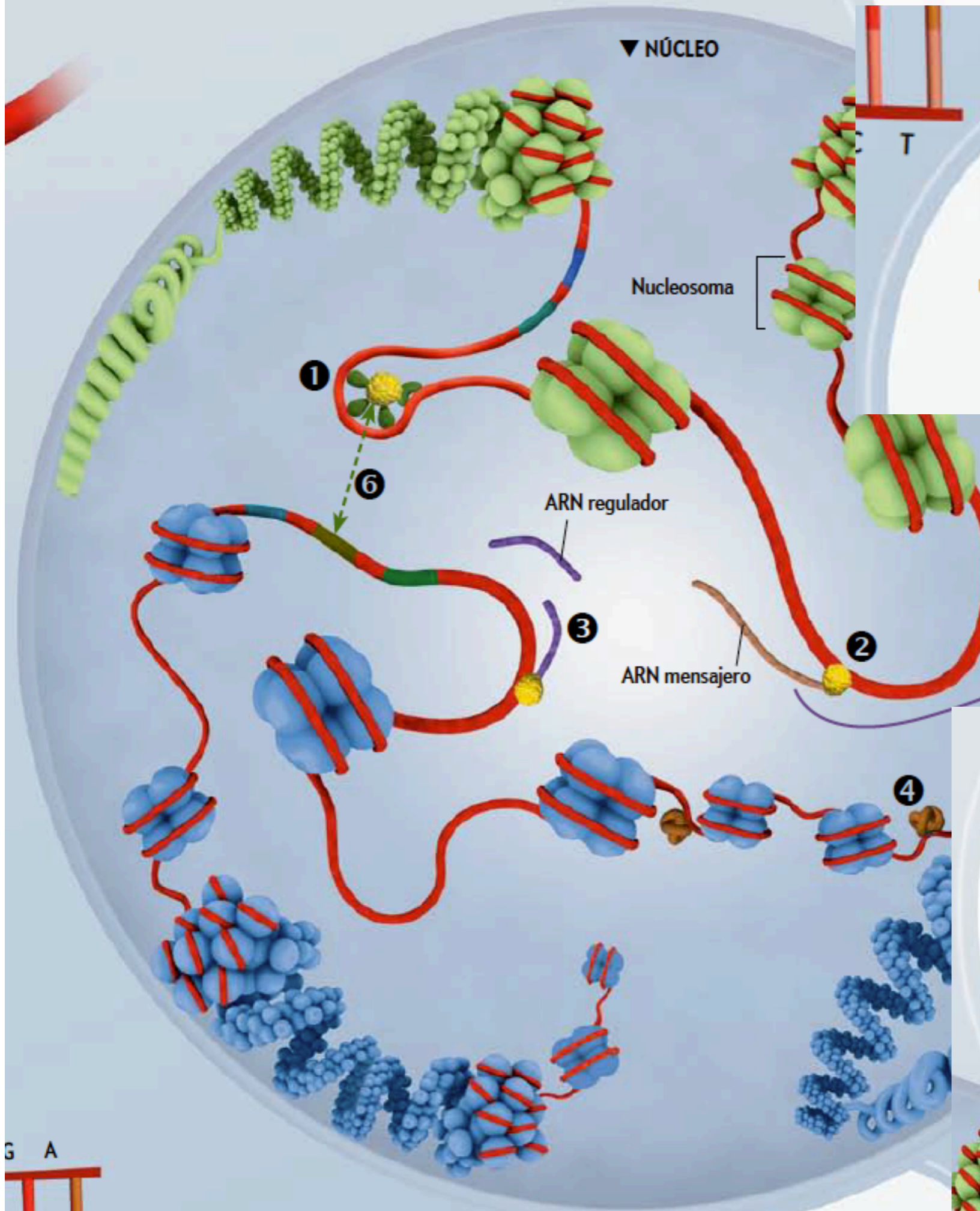
Nucleosomas

Residuos de serina fosforilados

Cola C-terminal H1

Residuos de lisina acetilados

Cola N-terminal H3



3 Acción del ARN regulador

Una parte del ADN se transcribe en moléculas de ARN que no codifican proteínas, sino que ejercen una función reguladora (ARN regulador). Al unirse a determinadas secuencias de ADN, activan o reprimen ciertos genes.

4 Metilación del ADN

La adición de grupos metilo (*nudos marrones*) a la cadena de ADN influye sobre el grado de empaquetamiento de la cromatina. Una mayor compactación hace menos accesible el ADN a los factores de transcripción, lo que limitará la expresión de un gen.

Regulación de la transcripción

* Regulación del inicio de la transcripción por factores transcripcionales

* Remodelación de la estructura cromatínica

Los factores remodeladores de la cromatina facilitan la unión de los factores de transcripción al ADN alterando la organización de los nucleosomas.

* Metilación del ADN:

En eucariotas, la metilación de los residuos de citosina está asociada a la inhibición de la transcripción génica.

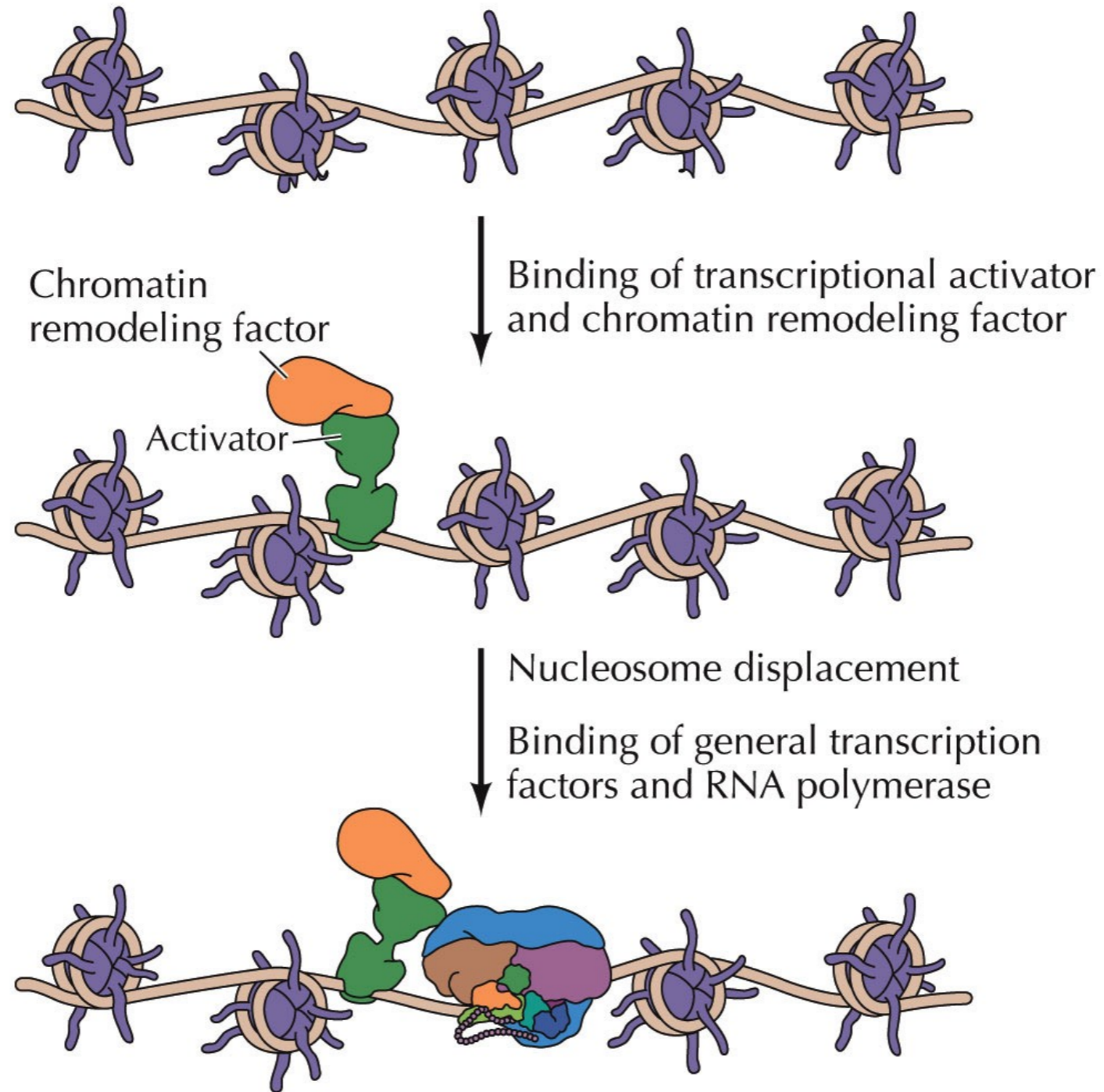
* Regulación de la transcripción por ARN no codificante

Moléculas de RNA de interferencia pueden reprimir la transcripción de genes homólogos mediante su asociación con un complejo proteico (RITS) que induce modificaciones en las histonas que resultan en la formación de heterocromatina.

* Regulación de la elongación

En algunos genes, las moléculas de RNA pol II que han comenzado a transcribirlos se detienen poco después del promotor. Estas polimerasas detenidas, reanudarán la transcripción tan pronto como reciban las señales extracelulares adecuadas.

(ii) Factores remodeladores de la cromatina



LA IMPRONTA GENETICA

El ser diploide presenta ventajas al tener 2 copias de toda su información genética las células diploides tienen un seguro contra los efectos de la mutación



Si un gen de un cromosoma presenta un error, queda otra copia disponible. Y para la mayoría de los genes, todo lo que se requiere es una copia en buen estado

Por ese motivo, los genetistas no dejan de manifestar su perplejidad ante el fenómeno de la **impronta**, en el que se silencian segmentos de ADN de uno de los dos cromosomas homólogos. Los genes que se encuentran en esas regiones resultan excluidos de la póliza de seguros.

La mayoría de los genes de los organismos diploides presentan dos copias, o alelos, funcionales.

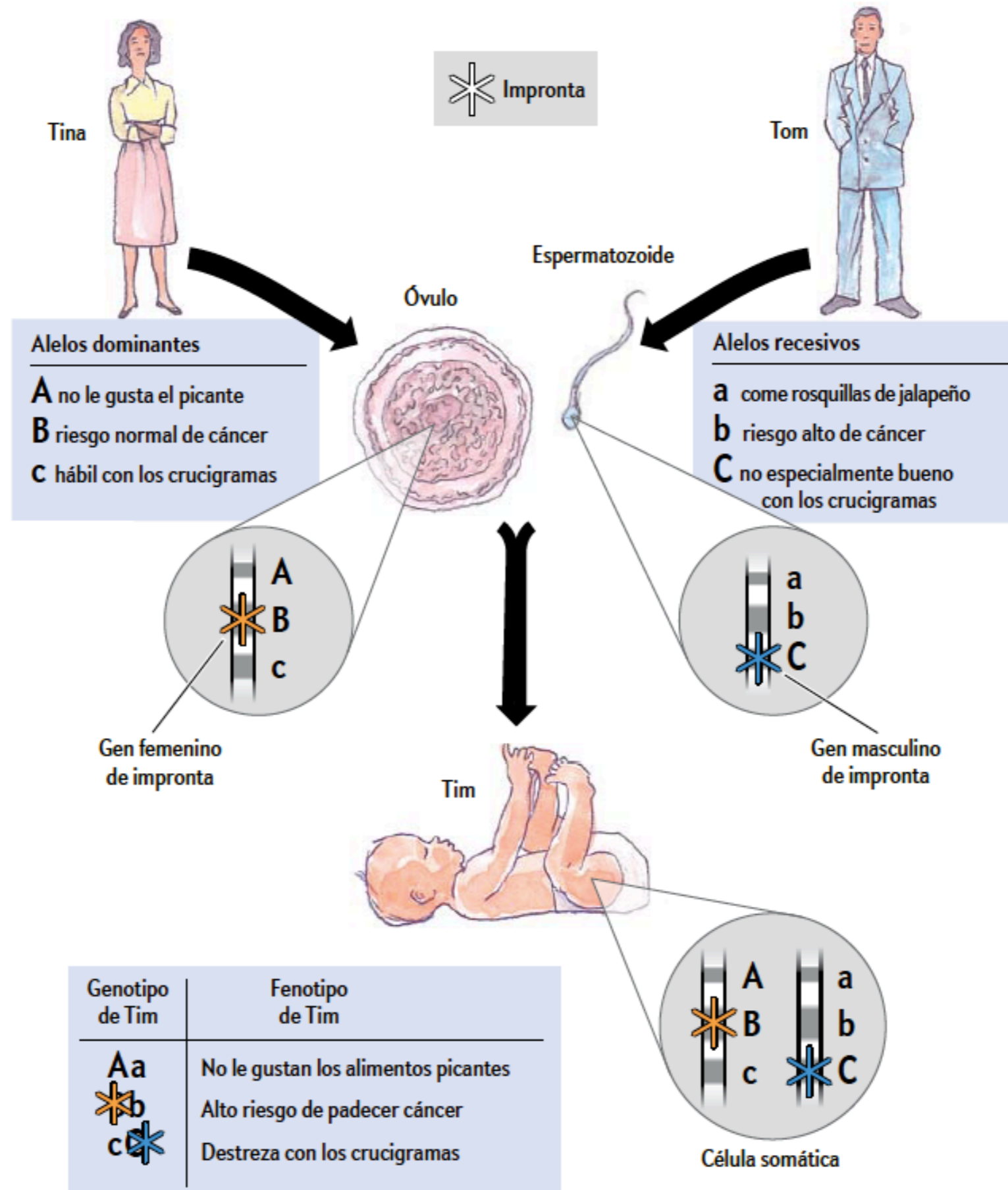
Pero en algunos genes se produce el fenómeno de la impronta: uno de los dos alelos, bien el de origen paterno o el materno, se halla silenciado mediante mecanismos epigenéticos, como la **condensación de la cromatina**.

TODOS LOS MAMIFEROS PLACENTARIOS ESTUDIADOS LA PRESENTAN

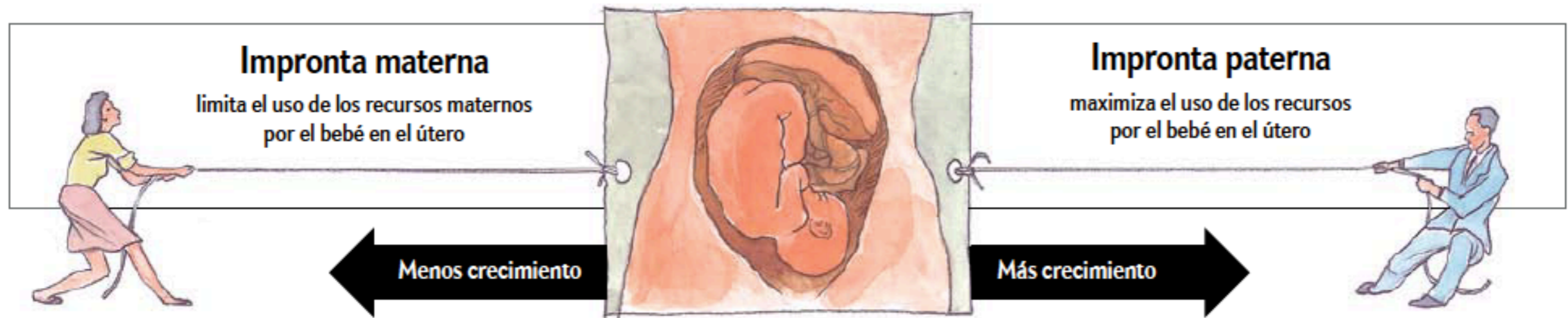
Si bien se cree que se trata de una característica adaptativa que ayuda a la especie a sobrevivir, no se sabe con exactitud cómo surgió y se han planteado varias hipótesis sobre su origen evolutivo.

Las regiones de impronta son haploides, lo que las hace vulnerables a mutaciones recesivas que pueden dar lugar a enfermedades

Un Ejemplo Hipotético de genes de Impronta



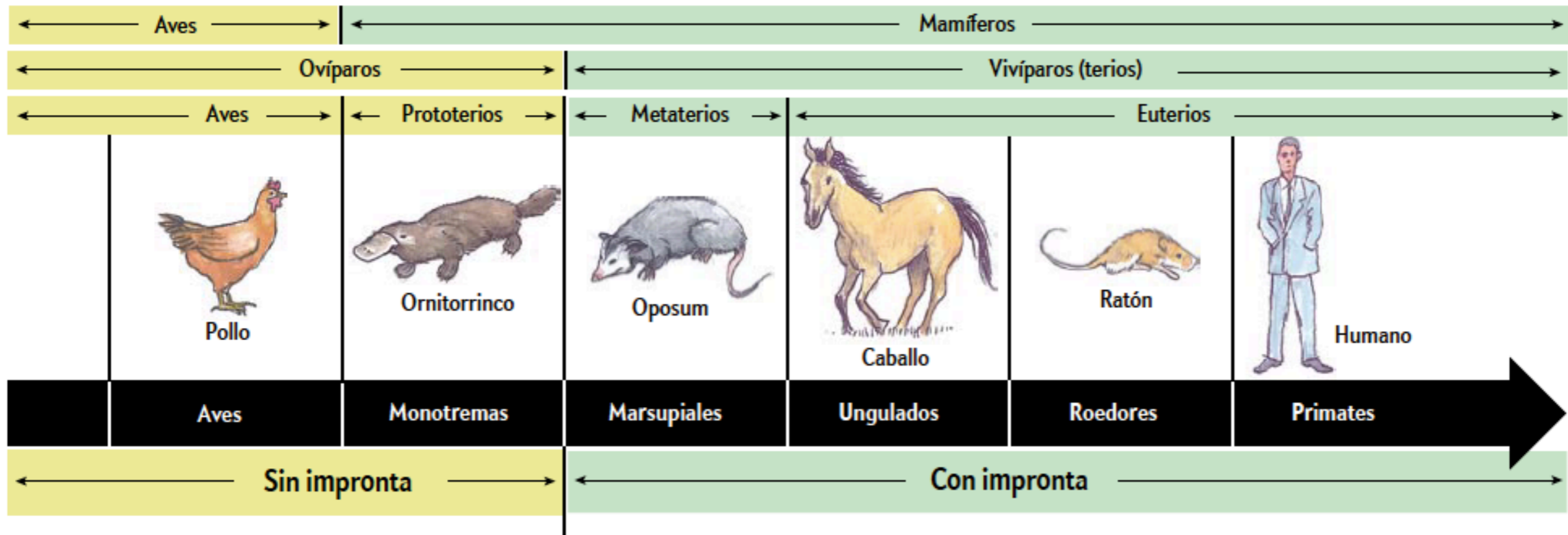
La Hipotesis de Conflicto como origen de los genes de impronta



En los mamíferos vivíparos, el éxito evolutivo del macho es máximo si su descendencia monopoliza las reservas de energía de la hembra durante la gestación.

La mejor estrategia para la hembra requiere no invertir todos sus recursos en un solo descendiente.

Propone que la impronta surgió como consecuencia de un tira y afloja genético entre madres y padres acerca del uso de los recursos maternos por parte del embrión



HACE UNOS 180 MILLONES DE AÑOS, la impronta genómica y el viviparismo evolucionaron en los mamíferos primitivos.
Los monotremas ovíparos tales como el ornitorrinco son el grupo más antiguo de mamíferos; carecen de genes de impronta.
Los primeros ejemplos de impronta aparecieron en un antepasado común, ahora extinguido, de los marsupiales y euterios.

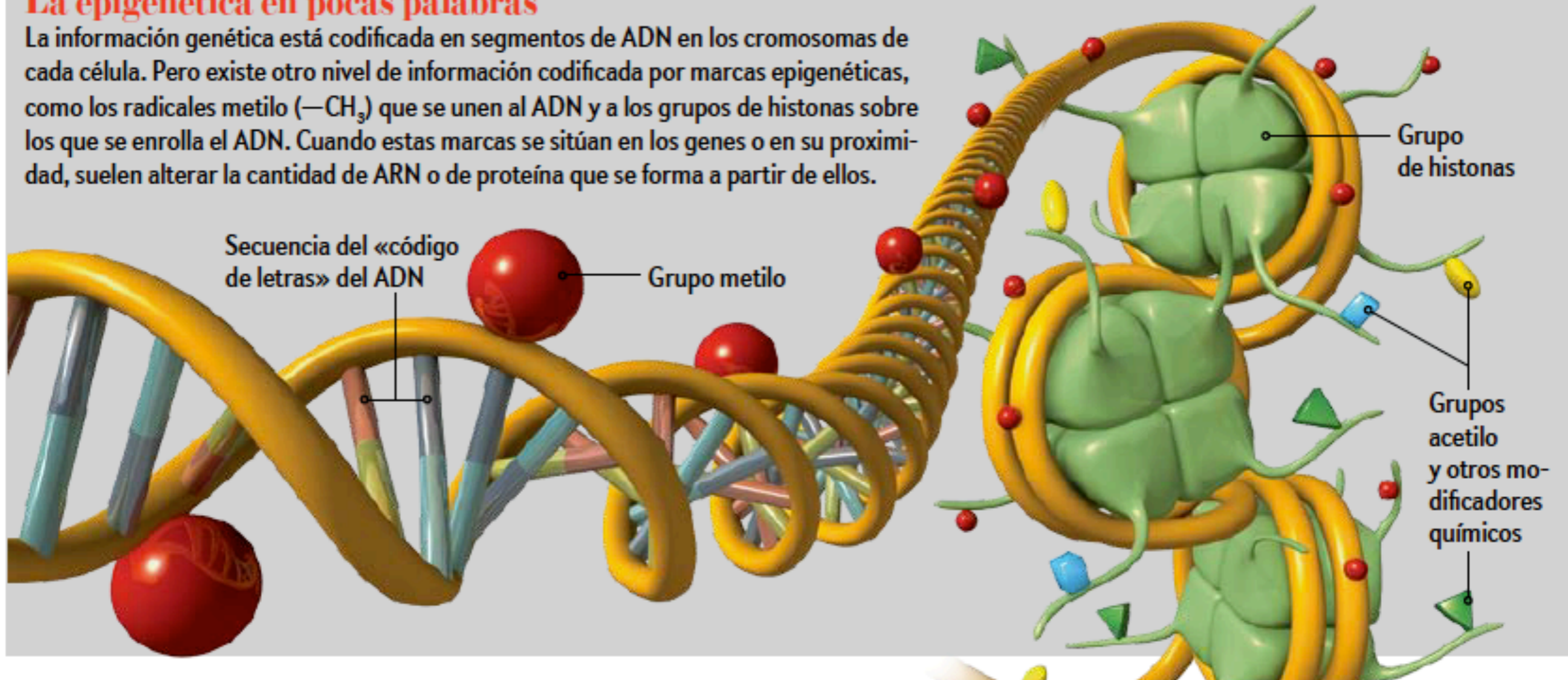
El Precio de La impronta

Las regiones de impronta son haploides, lo cual las hace vulnerables a mutaciones recesivas y a cambios epigenéticos. En el hombre, muchos trastornos del desarrollo y enfermedades se encuentran ligados a genes de impronta. Además, dado que estos genes suelen hallarse en cierta proximidad física mutua, y se controlan conjuntamente, basta un solo cambio epigenético o genético en la región para disgregar muchos genes.

Una mutación en el único alelo activo puede acarrear la pérdida completa de la función del gen. Si el gen codifica un supresor de tumores, por ejemplo —y muchos genes de impronta están implicados en el crecimiento celular y el desarrollo el resultado es negativo.

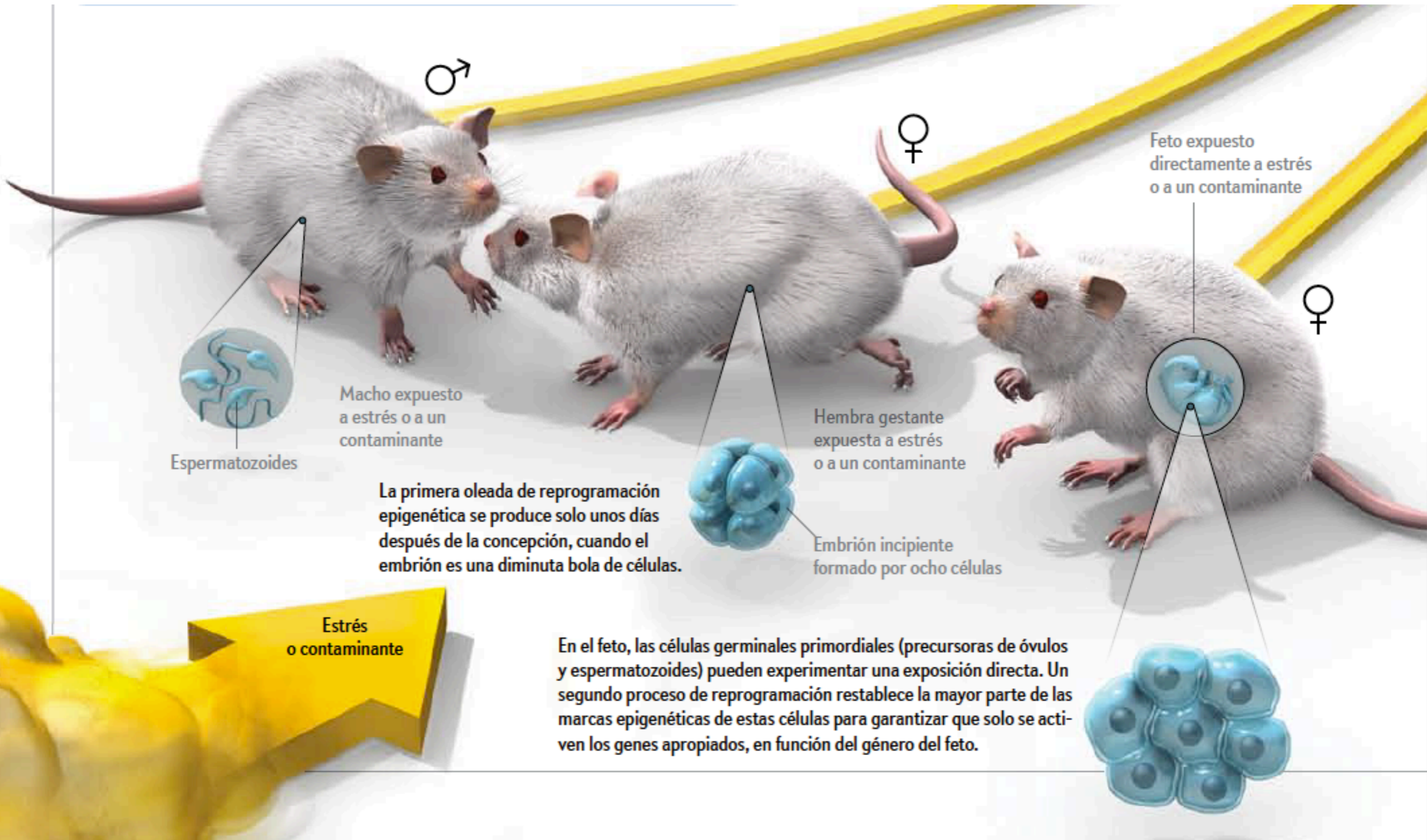
La epigenética en pocas palabras

La información genética está codificada en segmentos de ADN en los cromosomas de cada célula. Pero existe otro nivel de información codificada por marcas epigenéticas, como los radicales metilo ($-\text{CH}_3$) que se unen al ADN y a los grupos de histonas sobre los que se enrolla el ADN. Cuando estas marcas se sitúan en los genes o en su proximidad, suelen alterar la cantidad de ARN o de proteína que se forma a partir de ellos.



- **Rasgos epigenéticos que persisten durante varias generaciones**

Los efectos directos de la exposición a un contaminante o factor de estrés pueden dar lugar a rasgos multigeneracionales, aunque no heredables. Se transmiten a dos generaciones si la exposición afecta a un macho y a sus espermatozoides, o hasta a tres generaciones si la exposición afecta a una hembra durante cierta etapa del embarazo (azul en la página opuesta). Para que un rasgo epigenético se herede en las generaciones posteriores (rojo), las marcas alteradas deben sobrevivir a dos oleadas de reprogramación (abajo) después de la concepción. Ambas oleadas eliminan la mayoría de las marcas de los cromosomas para, después, volverlas a añadir de nuevo. Los estudios llevados a cabo en roedores indican que tal persistencia es posible.





Hijos

Los nuevos rasgos de los hijos podrían explicarse por la exposición directa que afectó a los espermatozoides del padre o a la madre cuando se hallaban en el útero. Si las células germinales primordiales de los hijos resultaron expuestas, sus óvulos o espermatozoides también podrían padecer los efectos directos y estos se transmitirían a los nietos. Estrictamente hablando, los efectos directos no se heredan.

Efecto directo multigeneracional si la exposición se produjo cuando la abuela estaba embarazada

Herencia transgeneracional

Nietos

Herencia transgeneracional a partir de un antepasado de cualquier sexo



de testosterona; en las hembras, ovarios anómalos o pubertad precoz

Exposición ancestral: combustible de aviones; DDT

Rasgo heredado: Elevadas tasas de obesidad; síndrome del ovario poliquístico

Tataranietos

Unos pocos estudios han llegado hasta la quinta generación y han descubierto que algunos efectos persisten

Exposición ancestral: Vinclozolina; DDT

Rasgo heredado: En machos, enfermedades de próstata, riñones y testículos; en hembras, enfermedades de ovarios



Rasgo heredado: Elevadas tasas de obesidad; síndrome del ovario poliquístico

Tataranietos

Unos pocos estudios han llegado hasta la quinta generación y han descubierto que algunos efectos persisten

Exposición ancestral: Vinclozolina; DDT

Rasgo heredado: En machos, enfermedades de próstata, riñones y testículos; en hembras, enfermedades de ovarios