

# Conceptos

\* Por Mariano Alló y Paola Bertucci

La información genética parecía ser todo.

Parecía ser la diferencia más destacada entre distintas especies.

Parecía ser la causa de todas las enfermedades congénitas.

Parecía ser la única responsable de nuestros males.

Así fue la era post-genómica. Después de haber logrado un hito tecnológico y científico como el desciframiento del genoma humano, el mundo se rindió a sus pies. ¡La información genética!

En la ciencia, al igual que en cualquier otra disciplina, las novedades están a la orden del día. Además, ya hemos contado muchas veces del camino sinuoso que recorre el aprendizaje con idas y venidas, con re-interpretaciones, agregados, etc. La nueva era molecular no debería estar exenta.

*Epigenética.  
Tapa de la  
prestigiosa revista  
científica Science  
mostrando la  
importancia del  
nuevo mundo  
de la epigenética.*

En poco tiempo un diluvio de trabajos científicos comenzó a dibujar un nuevo trayecto para la era post-genómica, el camino de la **epigenética**. Este reluciente sendero aportaba un nuevo reto, la información genética no tenía ya el único papel principal en la película de la vida, se encontraba acompañada por otro tipo de información, extremadamente compleja pero, cuya importancia no habíamos sido capaces de revelar hasta ese momento.



Las células que forman nuestro hígado y las neuronas que se estimulan durante el ejercicio del pensamiento (la lectura o escritura en este caso) contienen la misma (LA MISMA) información genética, sin embargo, son células completamente diferentes. Pero no lo son únicamente por su función, además difieren en su estructura, bioquímica, morfología y muchas otras propiedades.

Primera pregunta:

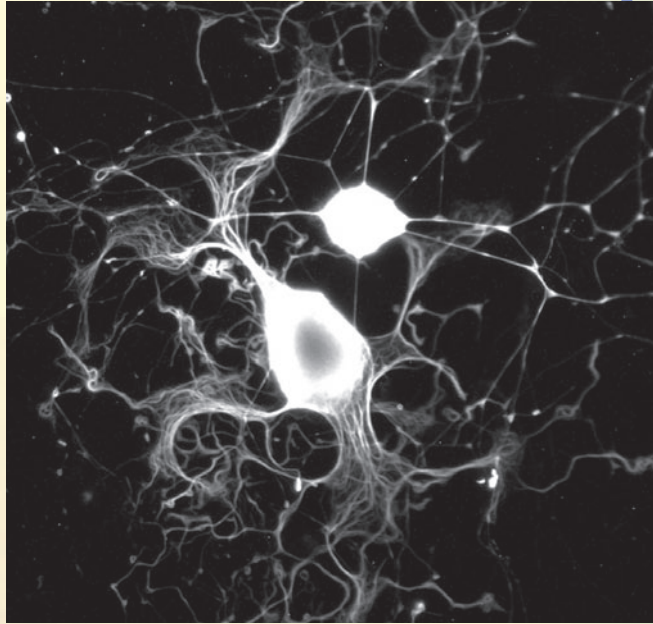
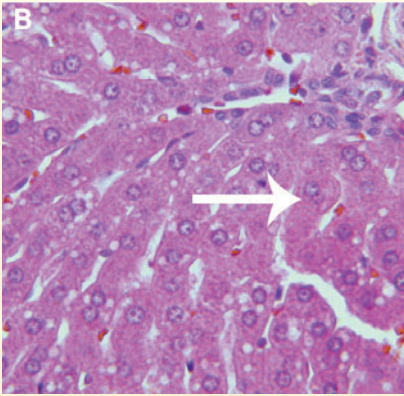
**¿cómo explicamos estas diferencias si el genoma es el mismo?**

Vamos a intentar responderla al finalizar este capítulo.

Hablemos, entonces, de epigenética.

Segunda pregunta:

**¿qué es la epigenética?**



*Hepatocitos y neuronas. En nuestro propio cuerpo tenemos cientos de células diferentes, como nuestros hepatocitos y neuronas. Sin embargo, ambas comparten la misma información genética pero lucen diferentes, y realmente lo son. ¿Qué las hace ser tan diferentes?*

Empecemos por una definición clásica, de diccionario, para luego poder ampliarla y desarrollarla.

**Epigenética:** definimos por epigenética a todas las modificaciones que afectan la función y expresión de los genes, que no alteran secuencia de bases del ADN y pueden ser heredables.

Vamos por partes. Afectan la expresión y función de genes, esto quiere decir que pueden encenderlos, apagarlos, aumentar o disminuir su actividad. Es quizás la única parte que se entiende de la definición. Pero sigamos, “modificaciones heredables”, que “no son realizadas sobre la molécula de ADN”. Pero... si no están hechas sobre la molécula de ADN...

Tercera pregunta:

**¿sobre qué están hechas esas modificaciones?**

Si pudiéramos tomar los 46 cromosomas que se encuentran en una de nuestras células, los estiráramos desde las puntas con nuestros dedos y los colocáramos uno unido al extremo del otro, formando una fila,

**¿cuánto mediría esa fila?, ¿unos milímetros quizás?**

Sorprendentemente no alcanzaría ni con una regla para poder medirla, deberíamos utilizar un metro. Mediría, aproximadamente, 2 metros, como un jugador de básquetbol pero, a su vez, sería tan finita que no podríamos verla. Juguemos un poco para entender mejor. Si estiráramos esta fila extremadamente finita de moléculas de ADN, con todos sus cromosomas pegados uno al lado del otro, hasta lograr que alcance el ancho de un cordón de zapatillas, entonces, el largo sería de 2.000 Km. Un cordón que iría desde Capital Federal hasta Esquel.



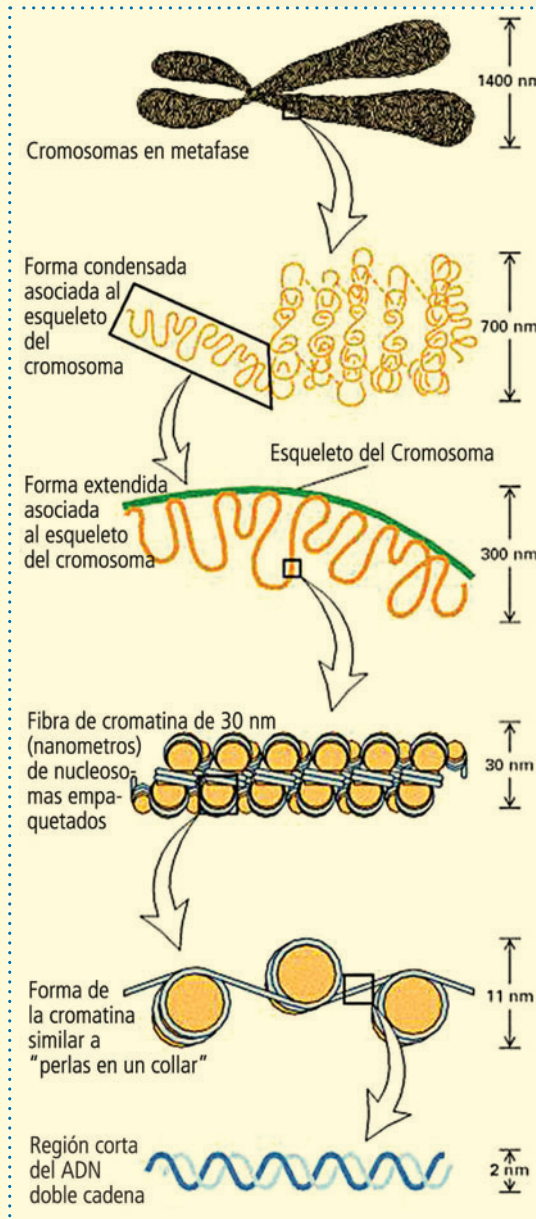
## ¿Cómo es posible que 2 metros de ADN sean confinados dentro de un núcleo celular microscópico cuyo diámetro es cien mil veces más pequeño?

Aquí comenzamos a adentrarnos en un nuevo terreno: el de la cromatina. Caminemos con cuidado.

El ADN no se encuentra suelto dentro del núcleo (ya lo dijimos varias veces) sino que está unido a un grupo de proteínas denominadas histonas. Las histonas se agrupan de a ocho formando una bolita más grande denominada octámero (esto, justamente,

hace referencia a que son OCHO) de histonas. A su vez, cada histona tiene una colita que sale por fuera de este octámero y esa colita tiene la particularidad de que puede ser modificada, químicamente, de varias maneras. En realidad esa colita es parte de la proteína y, por lo tanto, está formada por una sucesión de aminoácidos. La molécula de ADN tiene una pequeña carga eléctrica negativa, en términos más precisos diríamos que tiene una densidad de carga negativa. Por su parte, las colitas de las histonas tienen aminoácidos que poseen una densidad de carga positiva. Entonces esto funciona como una especie de imán, cargas opuestas se atraen y cargas iguales se repelen. El ADN se une, fuertemente, a las histonas y la carga "positiva" de sus colitas favorece un mayor grado de enrollamiento gracias a la carga "negativa" del ADN.

Esta nueva estructura que se forma con la molécula de ADN unida a las histonas, se denomina **cromatina**. A su vez, la cromatina cambia constantemente de estructura, a veces se encuentra más abierta, otras veces se encuentra más cerrada. La definición de libro dice: "Es una plataforma dinámica (cambia todo el tiempo) capaz de controlar los procesos involucrados en el flujo de la información genética".



*Histonas y Empaquetamiento. De abajo hacia arriba podemos ver cómo el ADN se va empaquetando a medida que se une a las histonas (círculos amarillos), hasta formar el cromosoma mitótico (el máximo grado de compactación).*

Así, la molécula de ADN se enrolla dando un poco más de dos vueltas sobre el octámero de histonas, más adelante ocurre lo mismo una y otra vez formándose una estructura similar a un collar de perlas.

Nos preguntamos:

**“¿pero qué tiene que ver esto con que no puedo tener un *Carnotaurus* de mascota?”**

Recordemos que nuestra pregunta central fue:

**¿dónde se realizan las marcas heredables que afectan la expresión de los genes y que no son hechas sobre la secuencia de letras del ADN?**

Como aprendimos en los capítulos anteriores, la síntesis de una proteína requiere, como primer paso, que la ARN PolIII reconozca la caja TATA de un gen (el promotor o sitio de inicio), se una a ella, se recluten muchas otras proteínas y se forme el ARN mensajero. Dijimos que la caja TATA es una secuencia de ADN que se encuentra cerca del gen, pero . . . si el ADN está tan enrollado

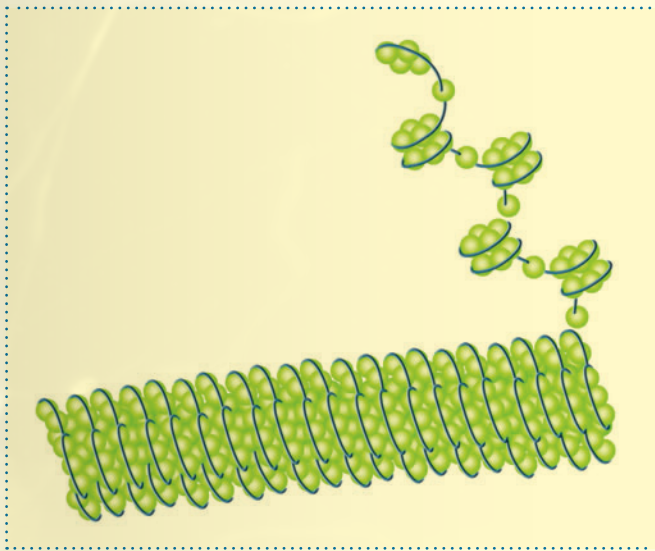
**¿cómo llega la ARN PolIII a “reconocerla”, unirse y sintetizar un ARN mensajero?**

De alguna manera, esto va a depender del contexto en que se encuentre la caja TATA, o sea del estado de las histonas y de cuántas “bolitas de histonas” estén cerca, entre otras cosas.

Existen varias modificaciones químicas que pueden realizarse (las banderitas y sus colores):

acetilación (se le agrega un grupo químico llamado acetilo a un aminoácido); metilación (en este caso el grupo químico que se agrega es un metilo); fosforilación (se agrega un grupo fosfato); y algunas más. Estas modificaciones químicas sirven como “banderitas” que almacenan alguna información sobre el estado cromatínico o funcional de ese gen o región particular. No son realizadas sobre la secuencia de bases del ADN, pero afectan la expresión de los genes. Cada colita puede ser modificada en

Podemos hacer algo para visualizarlo mejor, tomemos el cordón de tu zapatilla o un hilo cualquiera y agarremos unos tomates, ciruelas, pelotitas de tenis o lo que tengamos a mano. Con el material listo empezamos por dar dos vueltas con el cordón alrededor de la pelota de tenis o lo que hayas elegido; agarramos otra y damos otras dos vueltas y, así, hasta que se nos acabe el cordón suelto. Podemos ver que la longitud del cordón enrollado en las pelotas es menor que la del cordón solo ¿no? Bueno, pero con eso no alcanza para que el ADN quepa dentro del núcleo. Ahora tratemos de que las pelotas se toquen unas con otras, e incluso, que la primera esté en contacto con la última (vas a tener que formar una estructura muy compacta y enrollada). Bueno, algo así es lo que ocurre con el ADN que se enrolla y enrolla una y otra vez hasta que ocupa un espacio microscópico dentro del núcleo celular.



*Jugando a compactar. A medida que el ADN da dos vueltas sobre cada octámero de histonas, su compactación aumenta. Pero aumenta más aún si juntamos y acercamos a las histonas entre sí.*

varios lugares y, además, tenemos ocho colitas por cada octámero, de manera que la combinación de marcas realizadas sobre las ocho colitas de los octámeros afecta el estado de la cromatina y la expresión de los genes entre muchos otros procesos. No vamos a dar más detalle sobre estas marcas, pero sí vamos a resaltar que, al menos, pueden tener dos funciones:

1. (Estructural) Servir de plataforma para que se unan otras proteínas que, a su vez, modifiquen la estructura de la cromatina (abriéndola o cerrándola). Algo así como quitar pelotas de tenis o tomates del cordón de los zapatos y estirar el hilo para que quede más expuesto, o lo contrario, aumentar el número de tomates sobre las cuales se enrosca el ADN e incrementar su compactación.
2. (Funcional) Durante alguno de los procesos moleculares involucrados (como la transcripción, por ejemplo) alguna proteína realiza una marca de este tipo lo que recluta o atrae a otras proteínas que, a su vez, favorezcan ese mismo proceso. Durante el inicio de la transcripción, determinado grupo de modificaciones facilita el reclutamiento de proteínas que ayudan a que comience la transcripción del gen.

Pero, además, existe otro tipo de modificación epigenética que en este caso es realizada sobre el ADN y no sobre las histonas, aunque generalmente se regula en forma conjunta y coordinada. Esta modificación no altera la secuencia del ADN, se trata de una modificación, más precisamente una metilación, que ocurre sobre la base nitrogenada Citosina. El ADN, ya lo sabemos de memoria a esta altura, está formado por la sucesión de cuatro “bases o letras” diferentes que forman parte de los nucleótidos (el ladrillo fundamental del ADN). La Citosina es una de esas cuatro letras y puede ser modificada, químicamente, de esta manera. Este tipo de modificación es, en general, más estable que aquellas realizadas sobre las colitas de las histonas y perdura más durante las sucesivas divisiones celulares.

Una característica muy interesante de todas estas marcas es que son reversibles, digamos que pueden agregarse o quitarse de acuerdo al contexto celular que, por su parte, nunca escapa al contexto extracelular. Pensemos, ahora, en un gen *k* que tiene la información para sintetizar la proteína *K* que se va a acumular en el citoplasma y que protege a la célula ante un shock térmico (aumento repentino de la temperatura). En condiciones normales de temperatura, este gen se encuentra muy “escondido” dentro de esa maraña de bolitas de histonas y, por lo tanto, no es reconocido por la ARN Polimerasa, no es transcrito y, en consecuencia, la proteína *K* nunca se forma en esta célula. Sin embargo, ante un fuerte incremento de la temperatura se produce la pérdida y el agregado de algunas marcas en las histonas sobre las que se enrolla este gen. Como consecuencia, el estado de la cromatina en cercanías al gen cambia, se “desenrolla”, quedando más expuesto a la ARN Polimerasa II que ahora logra localizarlo y comienza a transcribirlo sintetizando el ARN mensajero que, una vez en el citoplasma, dará lugar a la formación de la proteína *K*. A su vez, esta proteína *K* ayudará a proteger a la célula de ese aumento de temperatura.

Hay una gran variedad de estímulos externos que regulan la presencia o ausencia de estas modificaciones epigenéticas promoviendo que los genes estén más o menos expuestos y que, por lo tanto, haya más o menos cantidad de las diversas proteínas.



Existen combinaciones de marcas asociadas a muchos procesos celulares diferentes, desde reparación del ADN, Mitosis, Meiosis, espermatogénesis, ensamblado cromatínico, muerte celular programada o “suicidio” celular, etc.

Es así como estas modificaciones también contienen información muy valiosa sobre qué ocurre y cómo en cada lugar del genoma.

Imaginemos que observamos, en detalle, una célula indiferenciada que va a dividirse por Mitosis originando dos células nuevas. Esa célula madre tiene determinadas marcas epigenéticas en todo su genoma, y tiene una cantidad determinada de diferentes proteínas ya sintetizadas. Durante la Citocinesis se produce un desbalance en la cantidad y calidad de las proteínas que van a cada célula hija y, en simultáneo, algunas marcas epigenéticas de algunos genes comienzan a cambiar. Estas marcas nuevas comienzan a modificar en forma diferencial la cromatina de cada célula hija alternando los patrones de expresión de los genes. Como consecuencia, comienzan a prenderse y apagarse distintos grupos de genes mientras que otros aumentan o disminuyen su actividad. Esa interacción dinámica entre todos estos genes suma funciones muy variadas que terminan originando células estructural y funcionalmente muy diferentes a pesar de que, ambas, poseen exactamente la misma información genética.

### **¿Alcanza, entonces, el ADN del Carnotaurus o del Mamut para generar un organismo nuevo?**

Ahora tenemos más conocimiento de Biología Molecular y estamos en condiciones de contestar esta pregunta.

No, no alcanza.