

CONTRIBUCIÓN DE LA EPIGENÉTICA A LA REGULACIÓN DIFERENCIAL DE LA EXPRESIÓN DE GENES

Recillas Targa F, Rincón-Arano H., Escamilla-Del-Arenal M, Guerrero G, Furlan-Magaril M y Rebollar E.

Instituto de Fisiología Celular. Departamento de Genética Molecular, UNAM.

Apt. Post. 70-242. Circuito Exterior s/n Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C.P. 04510, México DF. Correo electrónico: frecilla@ifc.unam.mx

En la actualidad, la regulación de la expresión génica en una célula eucariota debe ser entendida tomando en cuenta su contexto natural e interdependencia estricta entre información genética y epigenética. En el centro de la regulación epigenética se encuentra la estructura de la cromatina la cual modula una gran variedad de procesos tales como la transcripción, duplicación, reparación del ADN, segregación de cromosomas, programas tempranos de expresión en células troncales, entre otros. La regulación epigenética tiene que ver con los procesos heredables que modulan la expresión génica sin que ocurran cambios en la secuencia del ADN. Los procesos epigenéticos involucrados en la regulación de la expresión génica son: la metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de las histonas, los complejos ATP-dependientes, los ARNs no-codificantes, la familia de proteínas represoras Polycomb y activadores Trithorax y la dinámica y topología del epigenoma al interior del núcleo.

En nuestro laboratorio hemos adoptado a las familias multigénicas α - y β -globina de pollo como sistemas biológicos de estudio. Estos loci genómicos han permitido confirmar la hipótesis de la organización del genoma en dominios transcripcionalmente activos. En estos dominios, secuencias llamadas “insulators” parecen contribuir a su formación y mantenimiento. Planteamos la formación de estos dominios como uno de los niveles primarios dentro de la regulación epigenética.

El siguiente nivel está dado por un amplia gama de elementos de regulación localizados en regiones intergénicas como los enhancers y los promotores. En el dominio α -globina de pollo hemos estudiado al enhancer 3' tratando de conservar al máximo su entorno cromatínico. Los resultados muestran que este elemento de regulación requiere de interacciones a distancia con los promotores de cada gen y que el posicionamiento nucleosomal y factores nucleares asociados modulan su actividad. Por si esto fuera poco, la metilación del ADN y modificaciones en las histonas participan en el encendido y apagado de los genes embrionarias y adultos a escala del dominio durante el desarrollo y diferenciación eritroide.

En resumen, la regulación de la expresión génica constituye un proceso sumamente complejo si tomamos en consideración el contexto epigenómico en el que se encuentran. Publicaciones recientes, muestran que el epigenoma permite adoptar una topología muy específica que le confiere a un dominio una citolocalización y movimiento específico, hacia sitios en el núcleo enriquecidos en factores transcripcionales que favorecen incluso contactos inter- e intra-cromosomales. Es necesario lograr interpretar e integrar todos estos procesos desde una perspectiva epigenética sin olvidar la esencia de la información genética.

Proyecto apoyado por: DGAPA-UNAM (IN2030200, IX230104 y IN209403), CONACyT (33863-N y 42653-Q), Third World Academy of Science (01-055RG/BIO/LA) y Fundación Miguel Alemán.