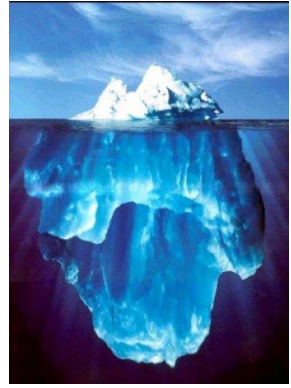


7. Epigenètica:

A. Què és l'epigenètica?

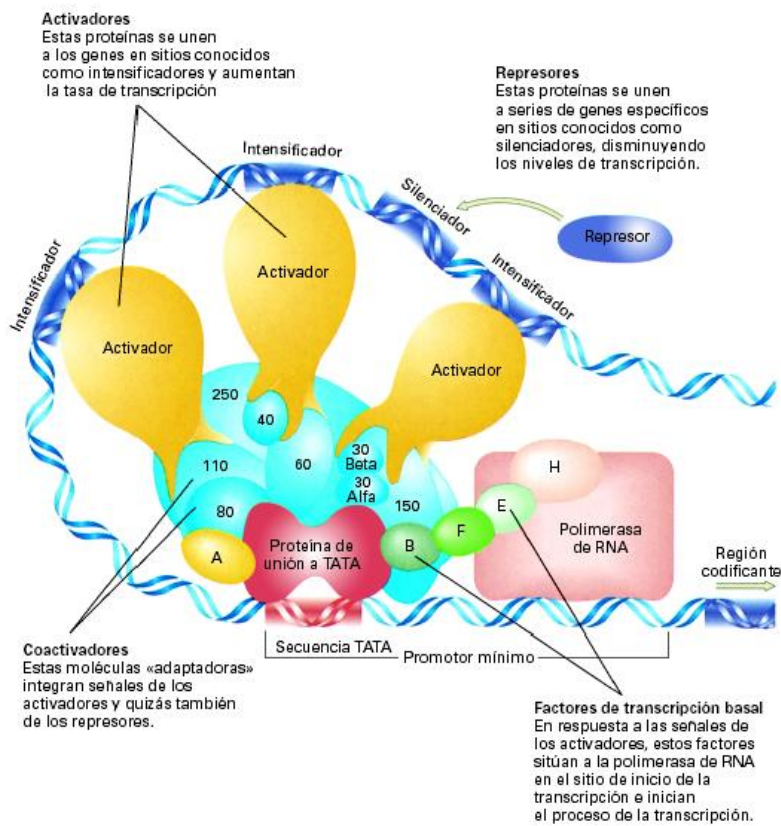
Epi= a sobre: totes les "etiquetes" que hi ha sobre els gens que fan que s'expressin o no s'expressin, que modifiquen la seva taxa d'expressió i que determinen quant de temps i en quantes cèl·lules descendents es mantindran aquestes etiquetes.



B. Quina importància té l'epigenètica?

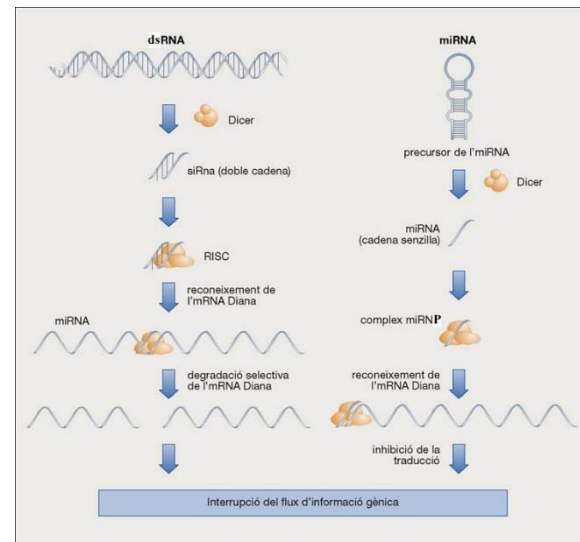
El genoma, que ja hem seqüenciat en humans, és només la punta de l'iceberg. Per entendre bé què és el que determina com som (trets físics, psicològics, malalties, predisposicions, desenvolupament embrionari, especialització cel·lular, etc) no hi ha prou amb saber quins gens (en realitat al·lels) tenim cadascun de nosaltres. Igual, o més important, és saber com es modula la seva expressió, i això és l'epigenètica.

C. Com es regula l'expressió gènica?



Ja comentat en altres temes. D'una banda: factors de transcripció, enhancers, silenciadors, etc (veure imatge).

D'altra banda estem descobrint infinitat de ncRNAs (nc= no codificants) que surten de la transcripció de gens que no codifiquen proteïnes i que tenen com a funció modular l'expressió de molts gens estructurals (estructurals= codificants de proteïnes). Aquesta funció la fan bàsicament afectant al mRNA.



https://en.wikipedia.org/wiki/Non-coding_RNA

D. El projecte ENCODE:

El projecte ENCODE (ENCyclopedia Of DNA Elements) tracta de trobar tots els elements funcionals codificats en el genoma humà. S'entén per element funcional tota regió de DNA que no codifiqui proteïna però o bé tingui un paper regulador o bé codifiqui diferents RNAs.

<https://www.youtube.com/watch?v=0PhxskuTivs>

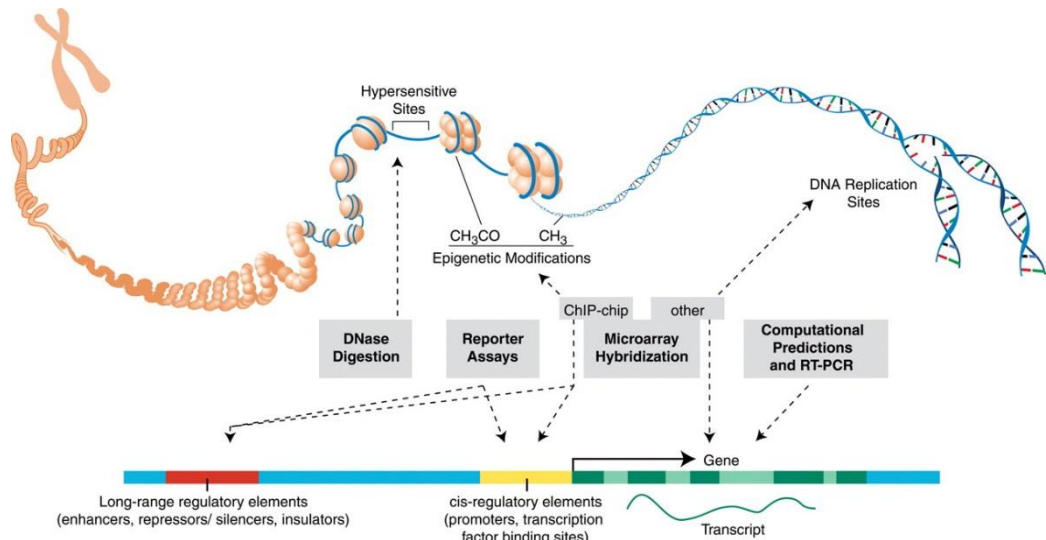
Abans del projecte ENCODE:

- 1,1% del genoma eren exons
- 24% del genoma eren introns

- 75% restant no tenia funció coneguda - “ADN escombraria” (junk DNA) ????

Resultats 2012 del projecte ENCODE:

- 80% del genoma té una funció
- 2,9% del genoma són exons
- 20% del genoma són introns
- 20% del genoma són promotors i intensificadors
- I la resta, regions implicades en la topologia del DNA, miRNAs i zones per modificacions epigenètiques.



En resum, podríem dir que el projecte ENCODE està trobant que moltes regions del DNA no codificants en realitat són regions reguladores de l'expressió dels gens: activadors, enhancers...

D'altra banda s'ha trobat que gran part del DNA que no codifica ni per mRNA (i per tant proteïnes) ni per rRNA ni per tRNA en realitat sí que es transcriu (això sí, a una taxa molt més baixa) originant tota una colla de RNAs que no es traduiran mai però que semblen jugar un paper fonamental en modificar l'expressió dels gens, sobretot a nivell de regular les modificacions dels mRNAs que viatgen pel nucli (splicing i molts altres processos). Així, hem descobert que molts “gens” es transcriuen originant iRNA, sn RNA, long ncRNAs, si RNA... i molts altres destinats justament a regular l'expressió postranscripcional dels gens.

Lògicament tots aquests elements reguladors s'expressen de maneres diferents en els diferents tipus cel·lulars això fa que la complexitat del projecte ENCODE sigui enorme.

El projecte ENCODE està atorgant funció al DNA escombraries, canviant la definició tradicional de gen i atorgant una gran importància a l'RNA.

E. Genoma i epigenoma:

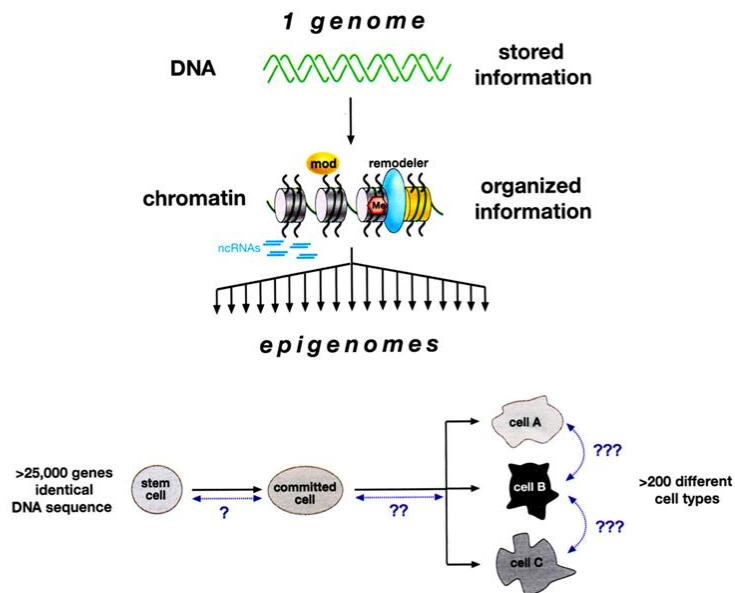
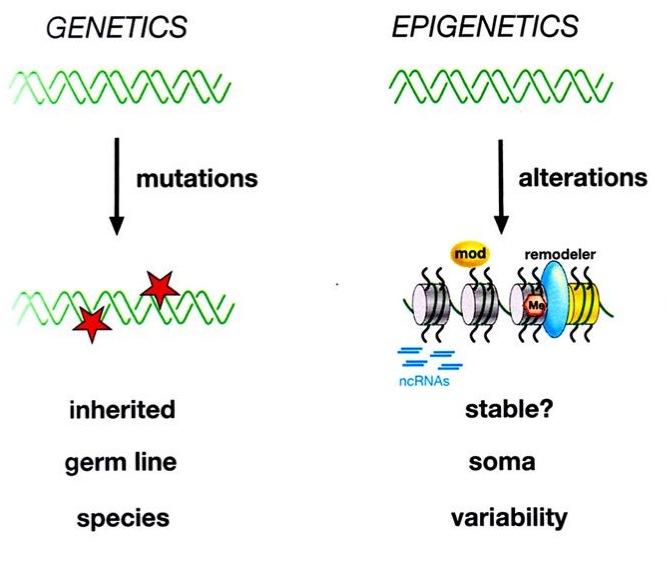
El genoma és el conjunt de gens, l'epigenoma és el conjunt de seqüències de DNA i mecanismes de control de l'expressió dels gens.

Així el genoma seria com una carretera (cadascú té la seva, amb més o menys carrils i amb més o menys corbes) i l'epigenoma serien les senyals que es van posant en aquesta carretera (les posa l'ambient).

A partir d'un únic genoma, segons com es reguli la seva expressió, podem tenir varis epigenomes.



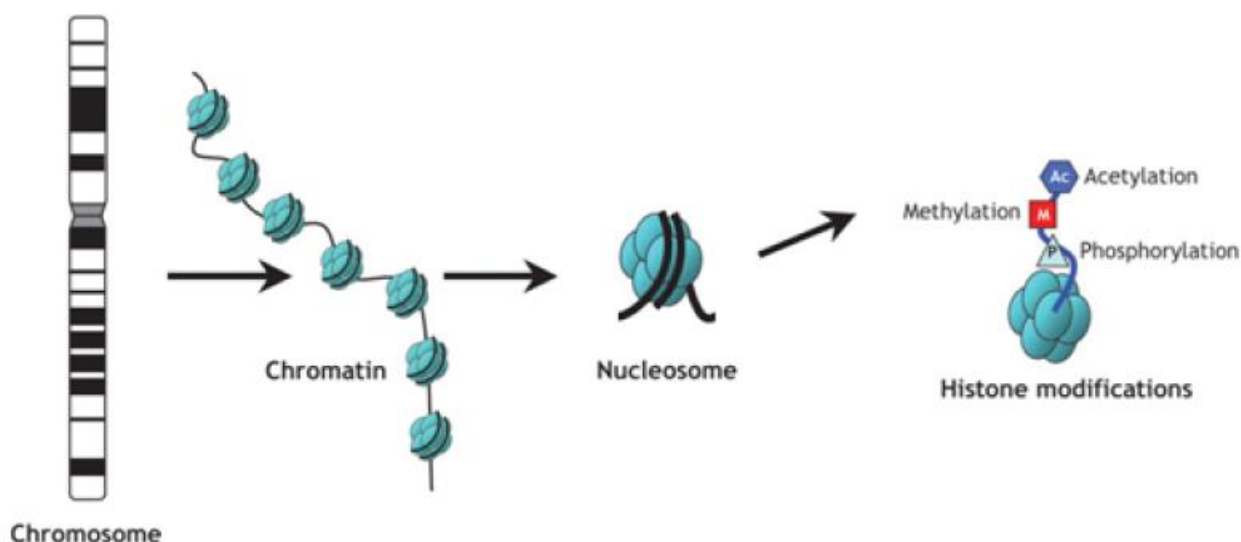
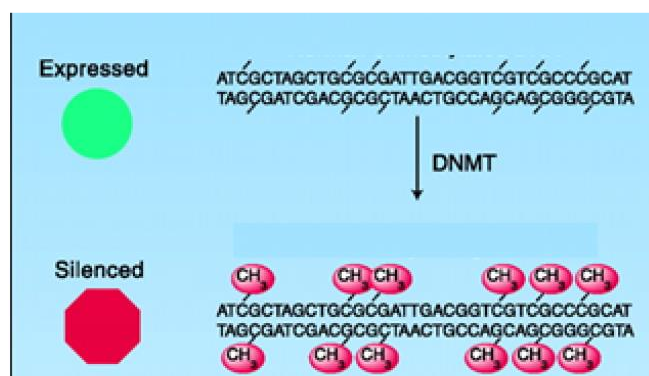
Genoma	Epigenoma
Estable	Variable
Només es modifica per atzar via mutacions	Es modifica per l'ambient via metilacions de citosines, canvis en histones i altres mecanismes.
Està en totes les cèl·lules del cos i per tant també a les de la línia germinal.	És diferent segons el tipus cel·lular. Afecta a cèl·lules somàtiques. No està clar encara fins a quin punt a les de la línia germinal
És allò que heretem dels progenitors	És heretable? Quina part? Durant quantes generacions?



F. Els "jugadors" de l'epigenoma:

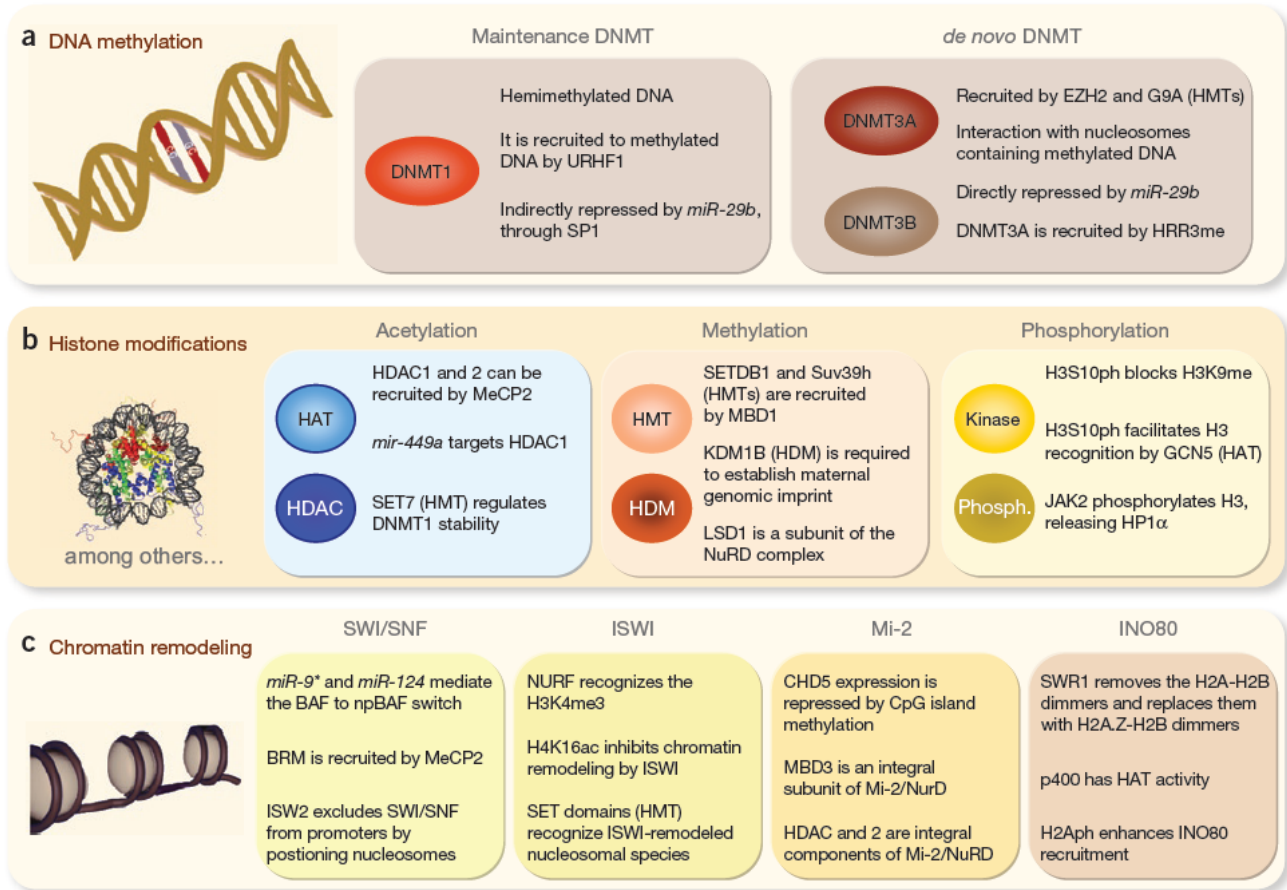
Com silenciar o activar un gen?

- Metilacions (afegir un grup metil: $-CH_3$) de citosines en seqüències up-stream encarregades de controlar l'expressió d'un gen (illes CpG) silencien el gen.
- Modificacions en les histones (metilacions, acetilacions, fosforilacions i altres canvis químics en alguns dels seus aminoàcids). Algunes d'aquestes modificacions provoquen que el DNA cargolat al voltant d'aquestes histones modificades no s'hi pugui separar a l'hora de fer la transcripció i en conseqüència el gen no s'expressi. En canvi d'altres són a l'inrevés, la modificació de les histones provoca que el gen s'expressi més.



- Gens en regions d'eucromatina són susceptibles d'expressar-se, en canvi si la regió es passa a heterocromatina els gens presents en ella no es podran expressar.

Qui fa tots aquests canvis? Qui els manté? Enzims especialitzats (els pots veure a l'esquema que hi ha a continuació). I com es regula l'actuació d'aquests enzims? En darrera instància per senyals que provenen de l'ambient.



F. Es pot seqüenciar l'epigenoma?

El proper curs estudiareu com es va seqüenciar el DNA (com es va saber el nombre i ordre de bases de cada gen). Però l'epigenoma és molt més difícil de localitzar perquè no estem buscant "la carretera" sinó les "zones de la carretera on es posen senyals", les "senyals" que s'hi posen i quan, perquè i en quins tipus cel·lulars s'hi posen. Tot i aquesta dificultat, el projecte ENCODE va fent i tot i que encara falta molt, mica en mica es va traient l'entrallat del "manual d'utilització" dels gens.

<http://www.genboree.org/epigenomeatlas/index.rhtml>

E. Manteniment de les modificacions epigenètiques (d'una cèl·lula a una altra).

Quan una cèl·lula replica el seu DNA abans de dividir-se pot mantenir en la nova còpia de DNA les modificacions epigenètiques que tenia. Coneixem els mecanismes moleculars que fan això. Ara el que cal conèixer és allò que fa que una cèl·lula del cos, en replicar el DNA per després dividir-se, opti per mantenir, o no, les modificacions epigenètiques que tenia (i quines opta per mantenir).

És evident que un cop determinat un tipus cel·lular mantindrà les modificacions a les cèl·lules següents, però, com es van incorporant aquestes modificacions? es poden treure? es poden ficar a la línia germinal?

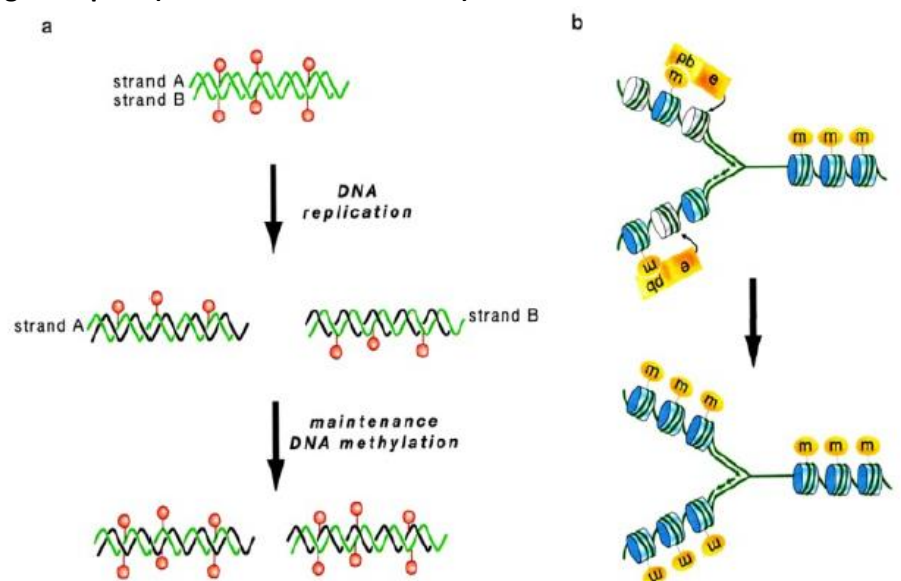


Figure 1. Mechanisms for Maintaining a Pattern of DNA Methylation and a Histone Modification during DNA Replication

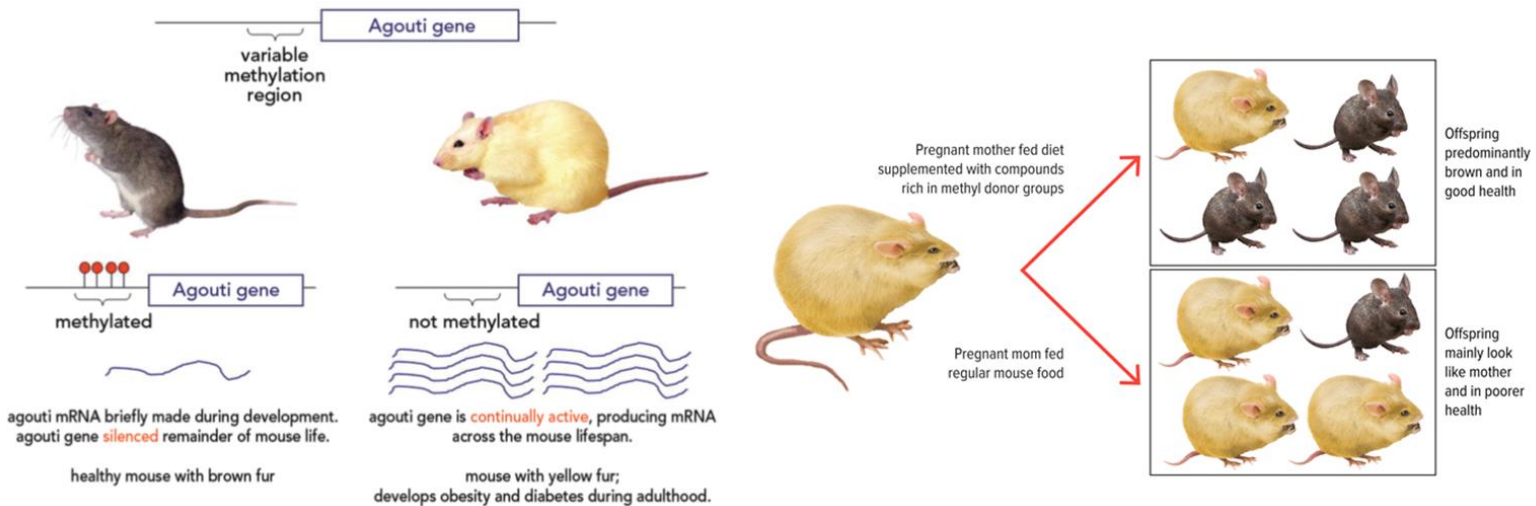
F. Efectes epigenètics:

Cal considerar que les modificacions epigenètiques són les que determinen la formació dels diferents tipus cel·lulars, les activacions o inhibicions de gens en resposta a l'ambient (i per ambient entenem tot allò que no siguin gens, inclòs el desenvolupament embrionari) i també les que determinen moltes malalties.

Per tant, una enorme part de les nostres característiques, físiques, psicològiques, de salut, són epigenètiques.

Alguns exemples més concrets serien:

- Els bessons idèntics provenen d'un embrió que s'ha trencat en dos, tenen per tant el mateix DNA, són clons, però les petites diferències en l'ambient (des de la posició que ocupen al ventre de la mare) produeixen modificacions epigenètiques que els van diferenciant.
- Les rates que tenen més cura de les seves cries produeixen en elles canvis epigenètics (en concret metilacions dels gens pels receptors dels glucocorticoides) que fan que en arribar a adultes aquestes rates tinguin menys estrès i també siguin igualment mares curoses. De fet aquest efecte s'ha pogut revertir modificant els nivells de metilació del DNA amb una dieta rica en metionina.
- Els ratolins agutí són grocs i obesos perquè expressen un gen anomenat justament "agutí". S'ha comprovat que la metilació d'aquest gen els fa perdre l'obesitat i el color groc. I el que és més interessant, una dieta rica en grups metil en una mare agutí embarassada fa que neixin menys fills agutí tot i tenir el gen.



- Durant l'ocupació nazi d'Holanda es va produir una etapa de fam terrible. Els fetus que van patir aquesta malnutrició al principi de l'embaràs van patir modificacions epigenètiques que van activar els "gens estalviadors" que fan que per poc aliment que li sobri a l'individu de seguida es guardi en forma de greix perquè no se sap quan es tornarà a menjar. Un cop adults, aquests individus tenen més tendència a l'obesitat que altres individus que no van patir aquesta malnutrició fetal.

De fet tots sabem que els esdeveniments ambientals modificaven el futur de l'individu (traumes, malnutrició, aprenentatges...) ara estem començant a entendre quin és el mecanisme molecular subjacent. L'epigenètica seria la corretja de transmissió entre l'ambient i els gens.

E. Epigenètica i malaltia:

Moltes malalties no hereditàries s'han relacionat amb modificacions del genoma causades per mutacions somàtiques al llarg de la vida de l'individu, en especial molts càncers.

Però en altres malalties, tot i que semblava clar que alguns gens devien estar alterats, l'observació de les seves seqüències no mostrava res estrany. Ara sabem que les modificacions que causaven aquests casos no estan en el gen directament sinó en l'epigenoma que controla aquests gens. Això afecta a molts càncers, malalties neurodegeneratives (Alzheimer, Huntington), autoimmunes, mentals, etc. Malalties de causes múltiples i variables segons malalts on està implicat genoma i epigenoma (i per tant ambient).

F. Es poden heretar els canvis epigenètics?

Què passaria si les modificacions epigenètiques que l'ambient desencadena fossin heretables? En principi quan els individus fabriquen gàmetes retiren totes les marques epigenètiques del DNA per tant s'hereta el genoma i no l'epigenoma, però comencen a sortir estudis que semblen indicar que això no està tan clar.

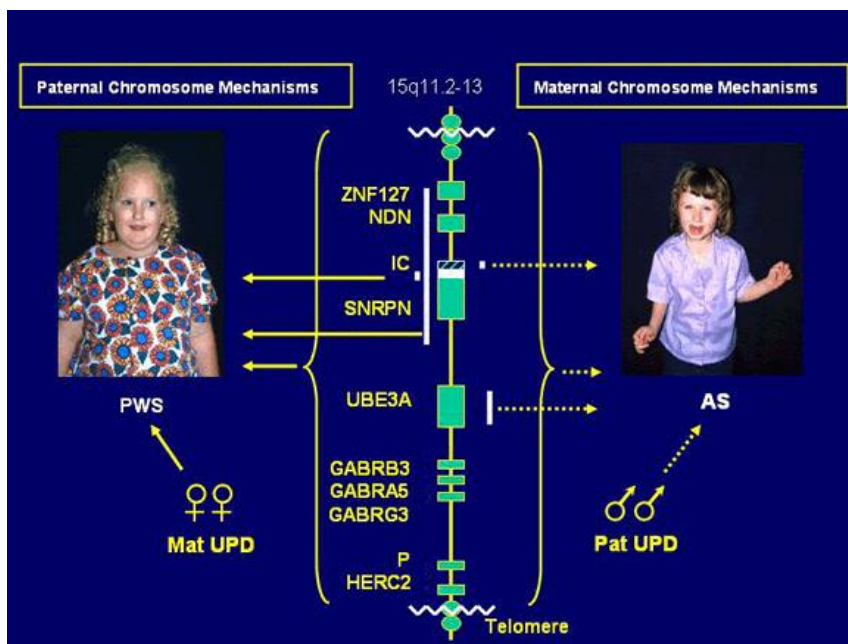
a) La impronta genètica (l'etiquetatge patern o matern):

Sabem ja des dels anys 90 que els animals marquem els gens segons provinguin del pare o de la mare en el procés de fabricació d'espermatozoides o òvuls. Així per exemple el cr 1 que ve del pare té determinades marques epigenètiques que el cataloguen com "patern" fent que alguns dels seus gens s'expressin més i d'altres menys. Igualment el cr. 1' que ve de la mare està etiquetat com a "matern" fent que puguin ser uns altres els gens que s'expressen i els que es silencien.

El millor de tot és que quan una dona fabrica òvuls des etiqueta el seu cr.1 com "patern" i el torna a etiquetar com "matern". Igualment quan un home fabrica espermatozoides des etiqueta el seu cr. 1' com "matern" i el re etiqueta com "patern".

Tot i això cal tenir en compte que la majoria de gens no veuen afectada la seva expressió en funció de si provenen del cromosoma patern o matern. Però d'altres no, veiem-ne alguns exemples:

- Si un individu rep un dels seus dos cromosomes 15 amb una deleció en una regió concreta, patirà una greu malaltia genètica. El curiós és que la malaltia genètica serà molt diferent depenent de si el cromosoma 15 amb la deleció l'ha rebut del pare o de la mare. Si el cr.15 incorrecte ve del pare patirà la síndrome de Prader-Willi que origina individus amb retard mental, de moviments laxes i amb tendència a l'obesitat. En canvi si el cr.15 incorrecte ve de la mare l'individu patirà la síndrome d'Angelman que també dona retard mental però en la resta és força diferent, els Angelman ("nens marioneta") són prims i de moviments rígids.



- Amb ratolins es pot fabricar in vitro un zigot amb el DNA provinent de 2 òvuls, en teoria hauria de donar un embrió perfectament viable ja que té el nombre correcte de cromosomes i en parells. Ara bé, sorprenentment quan s'implanta aquest embrió en una mare de lloguer, l'embrió no desenvolupa les estructures necessàries per "parasitar" la mare (el trofoblast, el còrion, la placenta) i no s'implanta bé a l'úter morint. Igualment si fem in vitro un zigot amb DNA de 2 espermatozoides hauria de ser igualment viable (sempre que coma mínim un dels dos espermatozoides portes l'X) però quan s'implanta a la mare de lloguer fa perfectament les estructures per implantar-se i "parasitar" però en canvi les estructures pròpies de l'embrió no es formen bé. Seria com si els gens responsables de la implantació a l'úter i atracció de vasos sanguinis per alimentar-se vinguessin etiquetats com "paterns" i els responsables de la formació de l'embrió

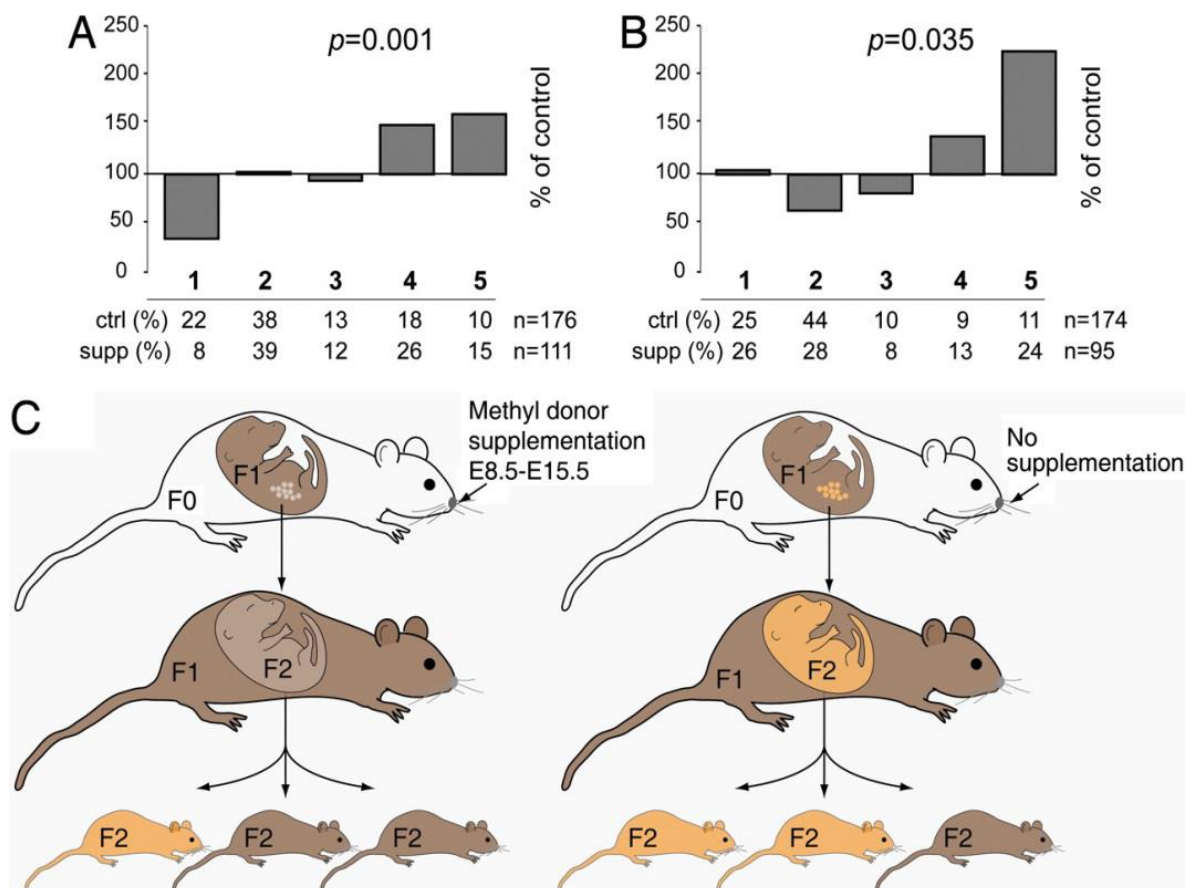
com “materns” i per n embaràs correcte calen tots dos: si es fa in vitro un zigot amb el nucli d’un espermatzoide i el d’un òvul, evidentment funciona.

- S’està començant a veure que el fenomen d’impronta també afecta a d’altres gens implicats en malalties com per exemple el càncer. Així per exemple, el gen H19 (codifica per un RNA no codificant, implicat en càncer) només s’expressa si s’hereta de la mare.
- També sembla que la impronta afecta a molts gens de funcionament cerebral. Podria ser que no fos igual rebre un gen que predisposa a un determinat comportament del pare que de la mare.

b) I si les marques epigenètiques condicionades per l’ambient també fossin heretables?

Trencaria un dels dogmes del darwinisme i de l’actual teoria de l’evolució: que els caràcters adquirits no s’hereten. Fins ara no hi gairebé res demostrat però sí que s’han fet alguns estudis, per exemple:

- La metilació del gen agutí de la qual hem parlat anteriorment sembla que podria inhibir el gen no només en el fetus, sinó en els fills del fetus!



- El 2011 es publicava a Nature un estudi amb *C.elegans* que semblava indicar que una major longevitat induïda mitjançant la metilació de determinades histones associades a un determinat gen incrementaven el temps de vida del cuc. El que és més interessant és que aquetes metilacions semblaven heretar-se donant 3 generacions de cucs amb major longevitat.

I si allò que fem en els nostres fills no només condicionarà la seva vida adulta sinó també la dels nostres nets i besnèts?