

18 DE DICIEMBRE DE 05

## Nuevos descubrimientos dicen mucho sobre cómo se silencian los genes

En dos artículos de investigación recientemente publicados, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes han descubierto nueva información que muestra la forma en la que las histonas se modifican químicamente para controlar la expresión génica durante el desarrollo.

Las proteínas histonas componen el “relleno inteligente” de los cromosomas -forman un núcleo de proteínas alrededor del cual se enrolla el ADN para que se empaquete compactadamente-. Sin embargo, las histonas son más que material de empaquetado de ADN inerte - también están involucradas en la regulación de genes-. Por ejemplo, las modificaciones químicas de las histonas constituyen un mecanismo epigenético importante por el cual los genes se activan o se reprimen. Estos mecanismos epigenéticos de control son distintos del elemento de ADN regulador que está embebido en las secuencias de los genes mismos.

En los artículos publicados en *Nature* y *Molecular Cell*, el investigador del HHMI Yi Zhang y sus colegas revelaron nuevos detalles sobre los mecanismos moleculares que subyacen a las modificaciones moleculares de dos histonas del núcleo, H2A y H3. Zhang se encuentra en la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill (UNC).

---

"Aunque mostramos que esta familia de proteínas demetiliza a las histonas por un nuevo mecanismo bioquímico, no tengo ninguna duda que otros miembros de esta familia también demetilizarán a otras proteínas."

- Yi Zhang

---

En el artículo de *Nature*, que fue publicado en Internet el 18 de diciembre de 2005, Zhang, sus colegas de UNC e investigadores del Centro del Cáncer

Memorial Sloan-Kettering, informaron sobre el descubrimiento de una familia de enzimas que pueden quitar grupos metílicos de las histonas. Los grupos metílicos son “marcas” químicas que regulan la expresión de genes específicos durante el desarrollo.

Aunque se sabía que la unión de grupos metílicos a las histonas puede activar o reprimir genes, el nuevo descubrimiento es importante porque agrega evidencia convincente de que la metilación es reversible.

“Hasta hace muy poco, se pensaba que el proceso no era reversible”, dijo Zhang. “Estudios anteriores habían mostrado que el índice de recambio de los grupos metílicos de las histonas era casi el mismo que las vidas de las histonas mismas”. Y a pesar de que otros investigadores habían identificado una enzima que puede catalizar la remoción de grupos metílicos simples o dobles de las histonas, nadie había identificado una enzima que utilizara un mecanismo compatible con la remoción de tres grupos metílicos. Los grupos dimetilos y trimetilos se encuentran mucho en las histonas, por lo tanto es probable que su remoción sea importante en la regulación epigenética de genes.

En estudios en los que se ha utilizado cultivos de células humanas, Zhang y sus colegas emplearon un ensayo bioquímico que habían desarrollado para detectar una enzima que podía quitar grupos dimetilo y trimetilo de la histona H3. Descubrieron que esta enzima contenía una estructura catalítica particular llamada dominio JmjC que se sabía regulaba la función de la cromatina. Por lo tanto, llamaron a la nueva enzima demetilasa de histona 1A que contiene el dominio JmjC (JHDM1A, por sus siglas en inglés). Zhang dijo que el mecanismo de catálisis de la JHDM1A sugiere que otros miembros de la familia de enzimas recientemente descubiertas también pueden remover grupos trimetilos de las histonas.

La gran importancia de la JHDM1 fue revelada por estudios en los cuales los investigadores encontraron versiones homólogas de la JHDM1 en una amplia gama de otros organismos -entre los que se encuentran sapos, moscas de la fruta, gusanos redondos y dos especies de levadura-.

“Aunque mostramos que esta familia de proteínas demetiliza a las histonas por un nuevo mecanismo bioquímico, no tengo ninguna duda que otros miembros de esta familia también demetilizarán a otras proteínas”, dijo Zhang. Por lo tanto, dijo, es probable que las proteínas de familia que contienen el dominio JmjC tengan otras funciones biológicas importantes.

Otros estudios de su laboratorio están intentando determinar la forma en la que se regulan las enzimas de tipo JHDM1; cómo se determina su especificidad y su función biológica, dijo.

En el artículo de *Molecular Cell*, que se publicó en Internet el 15 de diciembre de 2005, Zhang y sus colegas de UNC investigaron otra

modificación de las histonas, llamada ubiquitinación. Este proceso, que involucra el agregado de una proteína corta llamada ubiquitina a un histona -también regula genes al apagarlos o “silenciarlos” -.

En estos estudios, los investigadores estudiaron la maquinaria enzimática que subyace a la ubiquitinación de la histona H2A. Exploraron específicamente las subunidades de proteínas que componen un complejo llamado PRC1, que los investigadores habían descubierto previamente que une a la ubiquitina a un punto particular de la H2A.

PRC1 pertenece a un grupo de proteínas que son de importancia biológica considerable porque silencian la expresión de genes *Hox*. Estos genes cumplen una función central en la morfogénesis del embrión en desarrollo -ya que determina dónde van a crecer los miembros y otros segmentos del cuerpo-. El silenciamiento de la expresión génica es importante para la coordinación normal del desarrollo embrionario.

En sus experimentos, Zhang y sus colegas identificaron dos subunidades de PRC1 -llamadas Bmi-1 y Ring1A- que desempeñan una función central en la habilidad de PRC1 de ubiquitinar a la H2A. Mediante sus experimentos también encontraron que Bmi-1 y Ring1A desempeñan una función importante en el silenciamiento de los genes *Hox* a través de su participación en la ubiquitinación de la histona H2A.

Tales descubrimientos sobre las funciones de Bmi-1 y de Ring1A podrían tener implicaciones clínicas importantes, dijo Zhang. Por ejemplo, se sabe que Bmi-1 está involucrada en el silenciamiento de genes que controlan la proliferación celular. Mediante estas funciones de silenciamiento, se ha relacionado a Bmi-1 con el cáncer así como a la capacidad de las células troncales de autorrenovarse.

Estudios adicionales del laboratorio de Zhang intentarán comprender la forma en la que la ubiquitinación de la H2A puede llevar al silenciamiento génico y a la forma en la que múltiples subunidades de PRC1, tales como Ring1A, contribuyen a la ubiquitinación.

“Estos dos artículos reflejan nuestra estrategia global de utilizar análisis bioquímicos *in vitro* para identificar enzimas nuevas que desempeñan una función en las modificaciones de las histonas”, comentó Zhang. “Entonces, una vez que identificamos una enzima, la estudiamos *in vivo* para poner su función en un contexto biológico. Por lo tanto, esperamos lograr descubrimientos significativos sobre los procesos de modificación epigenética de la expresión génica y la forma en la que determinan el destino de la célula durante el desarrollo”.