

EPIGENÉTICA Y METILACIÓN: MEDIADORES DE ADAPTACIÓN EN PLANTAS

Epigenetics and methylation: adaptation mediators in plants

Mariela Martínez Reséndiz¹ *

¹Universidad Autónoma de Querétaro

*Autor de correspondencia:
mariela.mtz.rdz@gmail.com

RESUMEN

Los organismos vivos generan continuamente nuevos fenotipos en respuesta al ambiente y a su vez nuevas expresiones que se manifiestan tanto a nivel molecular como morfológico, lo que puede proporcionar un segundo sistema de herencia, muy similar a la herencia genética, que permite la evolución por selección natural. La epigenética se ha presentado como una nueva dimensión que ayuda a explicar cómo las poblaciones biológicas pueden alcanzar una alta diversidad y cómo pueden adaptarse a cambios inesperados, profundos y variables en su hábitat natural.

Palabras clave: epigenética, metilación, histonas, ADN, RNAs.

ABSTRACT

Living organisms continuously generate new phenotypes in response to the environment and, in turn, new expressions that manifest both at the molecular and morphological levels, which can provide a second inheritance system, very similar to genetic inheritance, which allows evolution by natural selection. Epigenetics has been presented as a new dimension that helps explain how biological populations can achieve high diversity and how they can adapt to unexpected, profound and variable changes in their natural habitat.

Keywords: epigenetics, methylation, histone, DNA, RNAs.

INTRODUCCIÓN

La integridad biológica de un organismo está determinada no sólo por la herencia genética recibida, sino también por los cambios que se producen posteriores a la fecundación como consecuencia de la interacción con el medio ambiente, es decir, la regula-

ción de la expresión de genes está mediada por la adaptación al medio ambiente a partir de la adaptación del genoma y genera así distintos fenotipos ante las diferentes condiciones a las que se enfrenta el organismo [1]. En 1942 Waddington utiliza el término "epigenética" (por encima de los genes), que definió como cambios en el fenotipo, sin cambios en el genotipo [2]. Este término se usó para explicar los aspectos del desarrollo y la influencia entre el medio ambiente y el genotipo llevando a la constitución de un "epigenotipo" [3]. Ahora se conoce más acerca del tema, de cómo estos mecanismos epigenéticos transducen la herencia de los patrones de expresión génica sin alterar la secuencia de ADN, pero al adaptar la cromatina y el ADN, que es la forma fisiológica de la información genética.

Una respuesta rápida de los organismos para lograr la adaptación a su entorno no se puede dar por mutaciones en la secuencia de ADN de los genes, pues este proceso evolutivo puede tardar muchas generaciones [4]. En cambio, existen otra forma en que se activan los genes al cambiar la manera en que se empaqueta el ADN en las células, lo que puede permitir que los organismos se adapten dentro y entre generaciones de manera más rápida y eficiente [5]. En plantas, las modificaciones epigenéticas son de suma importancia, ya que, al llevar una vida sésil, no pueden moverse en busca de nutrientes o mejores condiciones ambientales. Las plantas tienen que ajustar continuamente su fisiología y crecimiento a condiciones medioambientales cambiantes, lo que implica redes de señalización cuyo efecto final es la activación o represión de genes necesarios para adaptarse a los cambios en el ambiente [6].

La cromatina altamente condensada llamada heterocromatina impide el acceso de los factores de transcripción (FT) y determina el silenciamiento génico de esta zona,



mientras que las regiones más escasas de cromatina llamada eucromatina permiten el acceso de activadores que se acoplan con las regiones promotoras de los genes, dando lugar al proceso de transcripción [7]. De esta manera las marcas epigenéticas regulan el estado “abierto” o “cerrado” de las regiones del genoma, indicando qué genes se expresarán o no y por lo tanto controlan el estado activado o inactivado de los genes [8]. Los mecanismos tradicionales de regulación epigenética incluyen metilación del ADN, modificaciones de histonas, al entender a estas proteínas como las encargadas de empaquetar el ADN [9] y más recientemente se han encontrado pequeños ARN no codificantes [10].

Se considera que estos tres tipos de mecanismos epigenéticos participan en la regulación de los complejos remodeladores de la cromatina, son de gran importancia ya que establecen los patrones de expresión génica y conllevan modificaciones covalentes en el ADN o en la cromatina asociada al ADN, que no implican alteraciones en la secuencia del ADN, sin embargo, tienen gran influencia sobre la regulación de la expresión génica [11]. Las modificaciones epigenéticas en las plantas pueden ser transmisibles a la progenie y ser heredadas transgeneracionalmente [12].

METILACIÓN DEL ADN

La cadena ADN está compuesto por cuatro bases nitrogenadas (nucleótidos): adenina, citosina, guanina y timina, los cuales proporcionan la información genética, ya que se organizan de diferentes formas para generar una gran variedad de secuencias de ADN [13]. En ocasiones un grupo metilo se añade a una base, lo que agrega un nivel extra de información [14]. En organismos superiores se ha observado que la metilación está principalmente restringida a la base citosina. La

citosina metilada se asocia a la formación de cromatina “cerrada” y por tanto con la desactivación de genes [15]. La metilación puede estar sujeta a la acción de agentes ambientales, es decir, la planta al encontrarse frente a ambientes adversos o diversos puede encontrarse hiper o hipometilación [16]. La metilación de citosinas, en las secuencias de “islas” CpG, dentro de la región promotora de un gen, puede silenciar su expresión [14].

Entre las modificaciones epigenéticas descritas en plantas está la metilación de citosinas del ADN, que en plantas se puede presentar en tres contextos diferentes: el clásico contexto CG o CpG y también en contextos CNG y CNN (asimétrica, siendo N cualquier nucleótido, C el nucleótido citosina y G guanidina), que son exclusivos de plantas [17]. Las enzimas involucradas en la metilación de la cadena son las ADN metiltransferasas (DNMT, por sus siglas en inglés), que catalizan la formación de 5 metilcitosina (5-mC) y realizan la transferencia del grupo metilo de la adenosil metionina a los nucleótidos citosinas de la cadena de ADN (véase Figura 1) [18]. Se conoce que aproximadamente el 30% de los residuos de citosinas en el genoma vegetal se encuentra metilado [19]. En muchos casos los dinucleótidos CpG que se metilan o desmetilan se encuentran regularmente concentrados cerca de las regiones promotoras de algún gen, que son sitios de inicio y de regulación de la transcripción de genes [20].

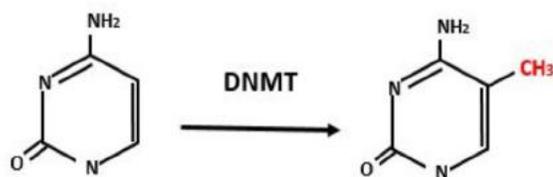


Figura 1. Metilación de citosina.
Adición del grupo metilo

Se ha observado proteínas de unión a ADN metilado y las proteínas MeCP2 (proteína de

unión a metil-CpG 2, por sus siglas en inglés). Éstas pueden distinguir el ADN metilado y no metilado, formando complejos con distintas secuencias de ADN no relacionadas entre sí, cuando están metiladas en CpG, de esta manera se relaciona con el silenciamiento de genes [21]. Existen dos DNMT encargadas de la metilación del ADN en los sitios Cp. Durante el desarrollo temprano la metiltransferasa de novo DNMT3 cataliza la metilación del ADN, la metilación en los sitios CpG hemimetilados se mantiene específicamente por la metiltransferasa de mantenimiento DNMT1. La metilación del ADN en cada sitio está determinada por la actividad local de DNMT, las desmetilasas del ADN y la tasa de replicación del ADN [22].

En las plantas se ha observado diferentes factores que provocan cambios en los patrones de metilación del ADN. Uno de ellos es la edad del cultivo [23]. En las semillas jóvenes se presentan menores niveles de ADN metilado que en los tejidos ya maduros como las hojas o yemas [24]. Se ha observado que el ADN está metilado a un nivel más alto en tejidos de plantas adultas que en tejidos juvenil [25]. Por otro lado, también hay datos que informan un menor nivel de metilación del ADN en tejidos vegetales adultos que en los juveniles [26]. Recientes evidencias sugieren que la metilación del ADN está implicada en la regulación expresión génica a través del desarrollo de la planta y en respuesta al estrés ambiental [27], es decir, la metilación puede variar dependiendo de las condiciones ambientales y del organismo en cuestión. En conjunto, los datos sugieren que el estado de metilación del ADN genómico puede variar durante el envejecimiento y la senescencia de las plantas, lo que resulta en cambios en la transcripción de genes responsables del deterioro de las plantas relacionado con la edad. El nivel y el patrón de metilación de la citosina están determinados por la maquinaria de metilación del ADN y la

maquinaria de desmetilación del ADN. Estos mecanismos epigenéticos permiten que los estados cambiados persistan a través de las divisiones celulares, incluso en ausencia del estímulo inductor, y proporcionan una memoria molecular, dando lugar a una marca epigenética (véase Figura 2) que sustenta la fase de mantenimiento de estas respuestas [28]. Aún no se conoce a profundidad cómo es que operan estos procesos epigenéticos, sin embargo, a diferencia de los procesos genéticos los epigenéticos pueden en algunos casos ser inducidos por el ambiente (véase Figura 2) [29].

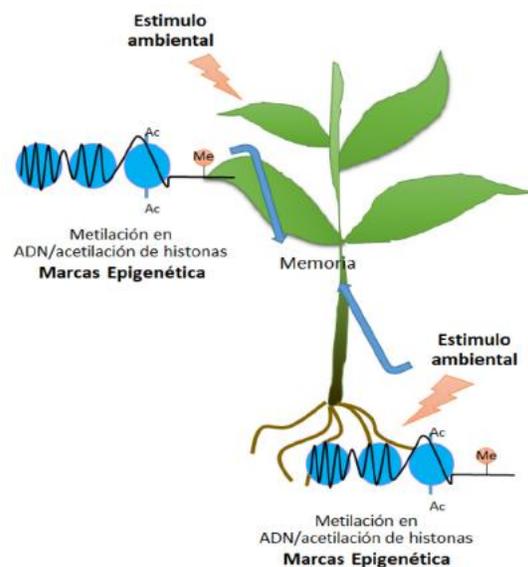


Figura 2. Inducción de memoria epigenética en plantas mediante reacciones a estímulos del ambiente.

MODIFICACIÓN DE HISTONAS

La información genética en forma de ADN en una célula se encuentra en el núcleo y algunos organelos, los que se encuentran asociados a proteínas llamadas histonas, formando la cromatina. Compactando y protegiendo al ADN, se regula la expresión de genes. El nucleosoma es la unidad básica de repetición de



la cromatina, consiste en 147 pares de bases de ADN enrolladas en un octámero de histonas, conformado por dos copias de las histonas H2A, H2B, H3 y H4 ligadas por la histona H1 en asociación con proteínas no histónicas [30]. Existen modificaciones postraduccionales que pueden cambiar la conformación de la cromatina e incluyen principalmente: acetilación, fosforilación, metilación, deaminación, ubiquitinación, ADP-ribosilación e isomerización de prolinas histónicas [31]. De esta manera es como se puede encontrar una gran diversidad en la estructura de histonas y nucleosoma generada por estos cambios. Estudios señalan que combinaciones específicas de modificaciones de las histonas pueden ser como un código [32], que determina si el gen asociado debería estar activado o inactivado, creando así una nueva vía de señalización para la activación o represión génica [34]. Uno de los primeros estudios sobre las modificaciones postraduccionales de las histonas [33] en particular la acetilación condujo a la hipótesis de que la acetilación está estrechamente relacionada con la actividad de los genes [35].

La organización de la cromatina es diferente en cada célula, si se encuentra muy compactada impide que el ADN interactúe con los FT y la ARN Polimerasa, y por lo tanto no se expresa el gen. La descompactación de la cromatina y del ADN es generada por la acetilación de histonas llevada a cabo por las histonas acetiltransferasas (HAT), dando lugar a la descompactación local. De esta manera existe una mayor transcripción mientras que las histonas desacetilasas (HDAC) tienen un efecto contrario, al quitar la acetilación de las histonas y promover la compactación de la cromatina [36]. Por otra parte, la metilación de las histonas provoca una mayor afinidad a la molécula del ADN, obstruyendo el acceso de la maquinaria transcripcional e inhibiendo la transcripción de los genes situados en la región [37].

PEQUEÑOS ARN NO CODIFICANTES

Dentro de los mecanismos epigenéticos se encuentran secuencias de ADN de un gen que no se traduce en proteína, si no que llegan a ser un ARN funcional. En plantas, diversas clases de ARN como el ARN pequeño de interferencia (ARNip), microARN (miARN) y ARN largo no codificante (ARN lnc) son descritos como reguladores clave de la expresión génica junto con varias proteínas accesorias [38]. Estas secuencias de ARN interfieren por complementariedad con secuencias de ADN o ARN codificantes. Los miRNAs son ácidos nucleicos de aproximadamente 22 nucleótidos, al interactuar por apareamiento por complementariedad con los ARN mensajeros (mRNA) que se traducirán en proteínas. Como consecuencia el mRNA es degradado o se impide la traducción y el resultado es una menor síntesis proteica (véase Figura 3) [40].

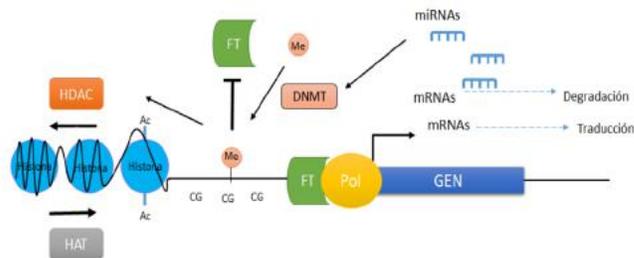


Figura 3. Los cambios epigenéticos implican una serie de mecanismos tales como la metilación de citosinas que es llevada a cabo por ADN metiltransferasas (DNMT), la metilación del ADN impide que se unan factores de transcripción (FT). El empaquetamiento del ADN a través de las modificaciones postraduccionales de las histonas como la acetilación por histonas acetiltransferasas (HAT) y desacetilación por histonas desacetilasas (HDAC) y los microRNAs (miRNAs) que se aparean con el RNA mensajero (mRNA) impiden su traducción.

CONCLUSIONES

Los organismos continuamente generan nuevos fenotipos con sus respectivas expresio-

nes que se presentan tanto a nivel molecular como morfológico [41], lo que da lugar a un segundo sistema de herencia, similar a la herencia genética, que permite la evolución por selección natural. La epigenética ha dilucidado un campo emergente que explica cómo es que las poblaciones pueden alcanzar una alta diversidad sin verse afectada la información genética y en algunos casos cómo pueden adaptarse a inesperados y vastos cambios en su hábitat natural. En el caso de las plantas pocas especies han sido estudiadas por su variabilidad epigenética, sin embargo, existen especies de plantas, cuyos estudios epigenéticos podrían contribuir a la comprensión del papel del ambiente en la generación de nuevos atributos que contribuyen en la direccionalidad de los procesos evolutivos. Por ejemplo, estudios recientes indican que factores como la elicitación induce cambios diferenciales de metilación en algunas plantas y, por ende, cambios en la forma de responder al ambiente al que se enfrenta [42, 43]. La comprensión de estos fenómenos epigenéticos puede dar lugar una nueva herramienta para el manejo de la agricultura convencional, ya que la agricultura requiere una segunda revolución verde para la reproducción de nuevas variedades resistentes al clima que satisfagan la creciente demanda de alimentos de calidad.

REFERENCIAS

[1] Juvenal GJ. (2014). Epigenética: vieja palabra, nuevos conceptos. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 51 (2):66-74.

[2] Waddington, C. H. (1939). *An introduction to modern genetics.* George Allen And Unwin Ltd Museum Street; London.

[3] Waddington, CH. (1942). The epigenotype, *Endeavor* 1, 18-20.

[4] Domínguez, A. (2018). Herencia, adaptación y evolución: nuevas propuestas teóri-

cas y su aporte a la Teoría de los Sistemas de Desarrollo. *Acta Zoológica Lilloana*, 57-69.

[5] Dubin, M. J., Zhang, P., Meng, D., Remigereau, M. S., Osborne, E. J., Casale, F. P., & Jagoda, J. (2015). DNA methylation in *Arabidopsis* has a genetic basis and shows evidence of local adaptation. *Elife*, 4, e05255.

[6] Richards, C. L., Alonso, C., Becker, C., Bossdorf, O., Bucher, E., Colomé-Tatché, M. & Grosse, I. (2017). Ecological plant epigenetics: Evidence from model and non-model species, and the way forward. *Ecology Letters.* 20(12), 1576-1590.

[7] Cavagnari, B. M. (2012). Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos. *Archivos argentinos de pediatría*, 110(2), 132-136.

[8] Allis, C. D., & Jenuwein, T. (2016). The molecular hallmarks of epigenetic control. *Nature Reviews Genetics.* 17(8), 487.

[9] Hernández, B., Salím, J., & Suárez Formigo, G. M. (2018). Mecanismos epigenéticos en la plasticidad y flexibilidad de los linfocitos T CD4. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia.* 34(1), 42-50.

[10] Holoch, D., & Moazed, D. (2015). RNA-mediated epigenetic regulation of gene expression. *Nature Reviews Genetics.* 16(2), 71.

[11] Morgan, D. K., Whitelaw E. (2008). The case for transgenerational epigenetic inheritance in humans. *Mammalian Genome.* 19: 394-7.

[12] Takeda, S., Paszkowski, J. (2006). DNA methylation and epigenetic inheritance during plant gametogenesis. *Chromosoma.* 115: 27-35.

[13] Travers, A., & Muskhelishvili, G. (2015). DNA structure and function. *The FEBS journal.* 282(12), 2279-2295.

[14] Razin, A., & Riggs, A. D. (1980). DNA methylation and gene function. *Science.* 210(4470), 604-610.

[15] Dubin, M. J., Zhang, P., Meng, D., Remigereau, M. S., Osborne, E. J., Casale, F. P.,



- & Jagoda, J. (2015). DNA methylation in *Arabidopsis* has a genetic basis and shows evidence of local adaptation. *elife*, 4, e05255.
- [16] Feil, R. (2006). Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutat Res.* 600(1-2):46-57.
- [17] Gouil, Q., & Baulcombe, D. C. (2016). DNA methylation signatures of the plant chromomethyltransferases. *PLoS genetics.* 12(12), e1006526.
- [18] Li, E., & Zhang, Y. (2014). DNA methylation in mammals. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(5), a019133.
- [19] Ashapkin, V. V., Kutueva, L. I., & Van-yushin, B. F. (2016). Plant DNA methyltransferase genes: multiplicity, expression, methylation patterns. *Biochemistry (Moscow)*. 81(2), 141-151.
- [20] Lyko, F. (2018). The DNA methyltransferase family: a versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nature Reviews Genetics.* 19(2), 81.
- [21] Meehan, R. R., Lewis, J. D., McKay, S., Kleiner, E. L., & Bird, A. P. (1989). Identification of a mammalian protein that binds specifically to DNA containing methylated CpGs. *Cell.* 58(3), 499-507.
- [22] Jeltsch, A., & Jurkowska, R. Z. (2014). New concepts in DNA methylation. *Trends in biochemical sciences.* 39(7), 310-318.
- [23] Idro, S. Á. B. (2012). Determinación del grado de metilación del ADN como marcador de la edad fisiológica de setos de *pinus radiata*.
- [24] Holliday, R. & Pugh, J. E. (1975). DNA modification mechanisms and gene activity during development. *Science.* 187, 226–232.
- [25] Dubrovina, A. S., & Kiselev, K. V. (2016). Age-associated alterations in the somatic mutation and DNA methylation levels in plants. *Plant Biology*, 18(2), 185-196.
- [26] Monteuis, O., Doulebeau, S., Verdeil J.L. (2008) DNA methylation in different origin clonal offspring from a mature *Sequoia-dendron giganteum* genotype. *Trees – Structure and Function*, 22, 779–784..
- [27] Jirtle RL, Skinner MK. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 8(4):253-62
- [28] Lira-Medeiros, C. F., Parisod, C., Fernandes, R. A., Mata, C. S., Cardoso, M. A., & Ferreira, P. C. G. (2010). Epigenetic variation in mangrove plants occurring in contrasting natural environment. *PloS one.* 5(4), e10326.
- [29] Jaenisch R, & Bird A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.*33.
- [30] Cutter, A. R., & Hayes, J. J. (2015). A brief review of nucleosome structure. *FEBS letters.* 589(20), 2914-2922.
- [31] Fan, J., Krautkramer, K. A., Feldman, J. L., & Denu, J. M. (2015). Metabolic regulation of histone post-translational modifications. *ACS chemical biology.* 10(1), 95-108.
- [32] Nightingale, K. P., O'Neill, L. P., & Turner, B. M. (2006). Histone modifications: signalling receptors and potential elements of a heritable epigenetic code. *Current opinion in genetics & development*, 16(2), 125-136.
- [33] Jirtle RL, Skinner MK. (2007). Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet.* 8(4):253-62.
- [34] Allfrey, V. G., Faulkner, R. & Mirsky, A. E. (1964). Acetylation and methylation of histones and their possible role in the regulation of RNA synthesis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 51, 786–794.
- [35] Verdin, E. & Ott, M. (2015). 50 years of protein acetylation: from gene regulation to epigenetics, metabolism and beyond. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 16, 258–264.
- [36] Bannister AJ, Kouzarides T. (2011). Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res.* 21:381-95.
- [37] Du, J., Johnson, L. M., Jacobsen, S. E., & Patel, D. J. (2015). DNA methylation pathways and their crosstalk with histone methylation. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 16(9), 519–532. doi:10.1038/nrm4043

[38] Rajeev Kumar S., Safia, Sathishkumar R. (2017) Small RNAs: Master Regulators of Epigenetic Silencing in Plants. In: Rajewsky N., Jurga S., Barciszewski J. (eds) Plant Epigenetics. RNA Technologies. Springer. (4):253-62 .

[39] Ameres SL, Zamore P. D. (2013). Diversifying microRNA sequence and function. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 14:475-88.

[40] O'Driscoll L. (2006). The emerging world of microRNAs. *Anticancer Res.* 26(6B):4271-8.

[41] Großkinsky, D. K., Svensgaard, J., Christensen, S., & Roitsch, T. (2015). Plant phenomics and the need for physiological phenotyping across scales to narrow the genotype-to-phenotype knowledge gap. *Journal of experimental botany*, 66(18), 5429-5440.

[42] Vega-Muñoz, I., Feregrino-Pérez, A. A., Torres-Pacheco, I., & Guevara-González, R. G. (2018). Exogenous fragmented DNA acts as a damage-associated molecular pattern (DAMP) inducing changes in CpG DNA methylation and defence-related responses in *Lactuca sativa*. *Functional Plant Biology*.

[43] González-Chavira, M. M., Estefanía-Ojeda, S., Pons-Hernández, J. L., Guevara-González, R. G., Maldonado, S. H. G. (2018). Cambios en el contenido de compuestos fenólicos , esteviosidos y nivel de metilación en *Stevia rebaudiana* elicitada. *Revista Mexicana de Ciencias Agrícolas.* 9(7), 1435-1446.