

LA MEMÒRIA CEL·LULAR

Escrit per:

Montserrat Corominas i Guiu

Departament de Genètica
Universitat de Barcelona



© *Season's greetings* (1965). Ken Josephson

La frase “té una memòria d’elefant” és una expressió comuna que fa referència a un individu que gaudeix d’una formidable capacitat per recordar. La memòria és una part fonamental de les nostres vides sense la qual la nostra experiència quotidiana no tindria continuïtat. La pèrdua d’aquesta capacitat, sovint relacionada amb el pas del temps, pot arribar a extrems terribles si ens impedeix reconèixer, per exemple, on som o les persones que ens són més properes. El concepte de memòria o facultat per recordar es pot aplicar també al cas de les cèl·lules i s’anomena “memòria cel·lular”. A l’inici del desenvolupament els organismes pluricel·lulars, amb teixits diferenciats, han d’establir patrons d’expressió gènica específics de teixit i aquests patrons s’han

de mantenir al llarg de la vida tant de l’organisme com de la pròpia cèl·lula. La pèrdua de la capacitat cel·lular per “recordar” quin tipus de cèl·lula és pot tenir conseqüències desastroses, des de defectes durant el desenvolupament fins a malalties com el càncer.

Moltes decisions encaminades a establir el destí cel·lular es prenen, doncs, a nivell transcripcional en resposta a senyals del desenvolupament. Alguns factors reguladors essencials s’expressen a l’inici de la vida i de forma transitòria, però els patrons d’expressió gènica que estableixen aquests factors s’han de mantenir cada vegada que la cèl·lula es divideix. Així, per exemple, la cèl·lula intestinal “recorda” quins gens ha d’expressar

i quins no per continuar essent una cèl·lula intestinal. El manteniment dels estats transcripcionals s’aconsegueix per diferents factors que estableixen una forma de memòria cel·lular, tot regulant l’expressió gènica a nivell de la cromatina de manera heretable i fidel en cada divisió de la cèl·lula.

Des de fa ja força anys se sap que la cromatina es remodela contínuament, és a dir, no és una estructura repressiva inerta com es va suposar inicialment. Les seves subunitats fonamentals són el nucleosoma (histones H2A, H2b, H3 i H4 envoltant el DNA) i la fibra de cromatina (formada en afegir-se la histona H1 entre els nucleosomes adjacents). La modificació d’aquests components de

la cromatina no només determina el control transcripcional, sinó que també té funcions reguladores en la segregació cromosomal, replicació, recombinació i reparació. Els estudis sobre la funció de la cromatina en el control transcripcional han posat de manifest que l'activació d'un gen eucariota depèn de l'acció coordinada de factors remodeladors de la cromatina, enzims que modifiquen les histones, factors de transcripció generals i específics de gen i la RNA polimerasa. Una vegada presa una decisió inicial d'expressar un gen, els complexos remodeladors de la cromatina i els enzims modificadors d'histones s'utilitzen per mantenir la transcripció activa o inactiva, estats que podríem anomenar "on" o "off". Entre els diferents factors involucrats en el manteniment dels estats transcripcionals, s'hi troben els productes dels gens *Polycomb* i *Trithorax*. Aquests gens estableixen una forma de memòria cel·lular, regulant l'expressió gènica a nivell de la cromatina.

Els membres de les famílies *Polycomb* (PcG) i *Trithorax* (TrxG) s'identificaren per primera vegada a *Drosophila* a partir de

fenotips mutants, però aquest sistema de manteniment es conserva al llarg de l'evolució, i és present de *Drosophila* fins a mamífers. Els gens del grup PcG de repressors transcripcionals juntament amb els del grup TrxG d'activadors mantenen l'estat transcripcional, iniciat per factors reguladors transitoris, durant les divisions cel·lulars posteriors i també durant la meiosi. L'exemple més ben conegut és el del manteniment al llarg del temps dels patrons d'expressió dels gens homeòtics, tot i que també mantenen els patrons establerts per molts altres tipus de gens. Estudis recents han identificat i caracteritzat diferents complexos mutiproteics que contenen aquests reguladors transcripcionals i han evidenciat que el control de la transcripció s'exerceix a través de diversos mecanismes seqüencials. Aquests mecanismes inclouen la modificació del nucleosoma, la remodelació de l'estructura de la cromatina i la interacció amb factors generals de la transcripció. A la taula 1 es poden veure alguns exemples de les funcions bioquímiques proposades per a alguns membres de la família PcG i TrxG.

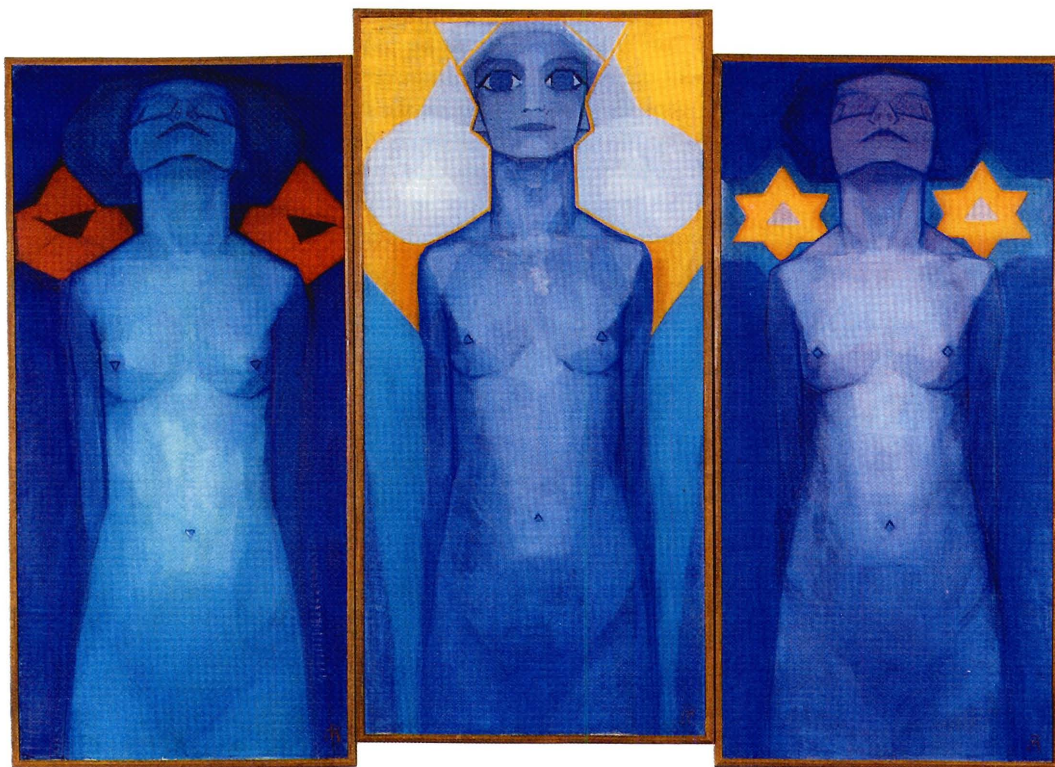
Taula 1		
Complex	subunitats	activitat bioquímica demostrada o proposada
<i>Polycomb</i>		
PRC1	PC PH PSC	inhíbeix la remodelació de la cromatina restringeix l'accés al DNA interacció amb factors generals
ESC-E(Z)	ESC E(Z)	desacetilasa d'histones metilació lys 9 i 27 histona H3
<i>Trithorax</i>		
TAC1	TRX	histona acetiltransferasa coactivador transcripcional
BRM	BRM (ATPasa) MOR SNR1 OSA	remodelació de la cromatina dependent d'ATP ? ?
ASH1	ASH1	metilació lys 4 i 9 histona H3 metilació lys 20 histona H4

En fer una ullada ràpida a aquesta taula ja es pot apreciar la complexitat del sistema, no només perquè totes aquestes proteïnes formen part de complexos multiproteïcs (tenen diferents dominis d'unió) i per tant poden canviar de parella segons el context, sinó també perquè una mateixa activitat bioquímica (la metilació, per exemple) té efectes contraris en funció

gens causen transformacions similars a través de la pèrdua del manteniment de l'expressió dels gens Hox. Però en aquests eucariotes superiors la pèrdua de funció del gens PcG/TrxG pot portar, a més, a una desregulació de la proliferació i finalment al càncer. Una àmplia varietat de vies moleculars regulen la resposta cel·lular a estímuls interns

en activitats enzimàtiques (metilació, acetilació,...), cosa que obre noves perspectives a dissenys farmacèutics que poden suposar un nou tipus de teràpia.

Cal tenir en compte també que a part dels gens Hox els complexos PcG/TrxG regulen molts altres gens, cosa que es posa de manifest en observar l'àmplia



Evolució (1911). Piet Mondrian.

del residu aminoacídic que modifica. Les diferents posicions modificades de les histones proporcionen senyals d'unió per diferents factors reguladors, cosa que ha permès la formulació de l'anomenat "codi de les histones". Malgrat les múltiples qüestions que queden, doncs, per resoldre sobre com funcionen els gens PcG/TrxG queda clar que són sistemes versàtils i que han d'estar molt finament regulats per poder respondre a les diferents necessitats transcripcionals dels diferents tipus cel·lulars.

Els mutants *Polycomb* i *Trithorax* de *Drosophila* mostren, entre altres fenotips, severes transformacions dels segments al llarg de l'eix anteroposterior degut a la desregulació dels gens homeòtics. Als mamífers, mutacions d'aquests

i externs, tot causant la diferenciació, migració, proliferació, aturada o mort cel·lulars. El càncer és el resultat de defectes en aquestes vies que generen un comportament no apropiat de les cèl·lules i la seva proliferació. Des de fa ja molts anys se sap que aquesta malaltia, complexa i multifactorial, es correlaciona amb una desregulació de l'expressió gènica de factors mitogènics i apoptòtics. Entre els diferents mecanismes que controlen aquesta expressió gènica, la regulació independent de la seqüència de DNA, però dependent dels components de la cromatina sembla, doncs, ser important per comprendre la biologia dels tumors. L'aspecte més significatiu de la connexió càncer- cromatina és el reconeixement que l'expressió de gens clau per convertir una cèl·lula normal en cancerosa recau

col·lecció de fenotips que apareixen en mosques i ratolins mutants (no explicables tan sols per mutacions en gens homeòtics). Només a tall d'exemple, cal esmentar el gen *bmi-1*, homòleg d'un membre de la família PcG de *Drosophila*, que estableix un lligam amb la regulació del cicle cel·lular. Entre els gens diana de *bmi-1* hi ha el locus INK4, que inclou els dos gens supressors de tumors $p16^{ink4a}$ i $p19^{ARF}$. $p16^{ink4a}$ evita la inactivació d'un altre gen supressor de tumors, el pRb i $p19^{ARF}$ majoritàriament impedeix la degradació i inactivació de la proteïna supressora de tumors p53. *Bmi-1* regula negativament l'expressió d'INK4 i per tant es pot considerar un oncogen quan se sobreexpressa. En canvi, la deleció de *bmi-1* provoca un augment de l'expressió de les dues proteïnes del locus INK4 i

per tant una aturada de la proliferació i entrada en senescència. Un altre exemple és el gen humà MLL, implicat en translocacions amb molts gens diferents i que es troba alterat en alguns tipus de leucèmies limfoblàstiques agudes (ALL) i leucèmies mieloides agudes (AML). MLL és precisament l'homòleg en mamífers del gen *Trithorax* de *Drosophila*. És possible que els productes de la translocació actuïn de manera dominant i interfereixin en la funció del MLL normal, tot interactuant amb altres proteïnes o reconeixent unes seqüències diana diferents.

Tot i que la informació sobre les famílies PcG/TrxG ha augmentat considerablement durant els darrers anys, és clar que per arribar a entendre la seva funció, tant durant el desenvolupament com en processos cancerosos, és necessari conèixer a nivell molecular en quins complexos participen i sobretot identificar el seus gens diana. En qualsevol cas, és probable que la combinació de la genètica (generació i caracterització de mutants) amb aproximacions bioquímiques (assaigs de retardament en gel, immunoprecipitacions,...) i tècniques d'anàlisi a gran escala (microarrays d'expressió,...) acabi desvetllant els mecanismes de control de l'expressió gènica mediatitzats per la cromatina. Només aleshores serem més a prop d'entendre un dels problemes més fascinants de la biologia actual: quins són els factors que governen la memòria cel·lular.

Referències

- Francis, N.J i Kingston, R.E. (2001). Mechanisms of transcriptional memory. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **2**, 409- 421.
- Simon, J.A. i Tamkun, J.W. (2002). Programming off and on states in chromatin: mechanisms of Polycomb and Trithorax group complexes. *Curr. Opin. Genet. & Dev.* **12**, 210- 218.
- Wolffe, A.P. (2001). Chromatin remodeling: why it is important in cancer. *Oncogene* **20**, 2988- 2990.



Montserrat Corominas i Guiu és doctora en Biologia i professora titular del Departament de Genètica de la Universitat de Barcelona. Després de fer diverses estades d'investigació a l'estranger actualment codirigeix el grup de desenvolupament de *Drosophila* de l'esmentat departament de Genètica. La seva trajectòria, tant en l'àmbit acadèmic com en la recerca, està encaminada a entendre mecanismes bàsics que participen en processos del desenvolupament i en determinades patologies com el càncer. És membre de diverses societats científiques i acadèmiques, com la Societat Catalana de Biologia, entre d'altres.