

UNA ULLADA A LES TRANSFORMACIONS EPIGENÈTIQUES DEL DNA EN LA REPRODUCCIÓ

JUAN ANTONIO SUBIRANA

Universitat Politècnica de Catalunya.

Adreça per a la correspondència: Juan Antonio Subirana. Universitat Politècnica de Catalunya. ETSEIB, Pavelló G. Av. Diagonal, 647. 08028 Barcelona.
Adreça electrònica: juan.a.subirana@upc.edu.

RESUM

Es presenta un resum de les transformacions epigenètiques que experimenta el DNA en el procés de diferenciació dels gàmetes i en el desenvolupament de l'embrió.

Paraules clau: epigenètica, metilació del DNA, espermatozoide, oòcit, gàmeta.

OVERVIEW OF DNA EPIGENETIC CHANGES IN REPRODUCTION

SUMMARY

The epigenetic transformations of DNA during the differentiation of gametes and the development of the embryo are briefly presented.

Key words: epigenetics, DNA methylation, sperm, oocyte, gamete.

Una visió de la transmissió del DNA de pares a fills és que es tracta d'un simple procés de duplicació del DNA des de les cèl·lules primordials de les gònades passant pels gàmetes, la fecundació i el desenvolupament embrionari. L'espermatozoide seria un simple vehicle de transport del genoma haploide del pare. En l'embrió aviat se separen les cèl·lules primordials que donen lloc a la gònada, la qual entra en un procés de diferenciació marcat en arribar a la madu-

resa sexual (pubertat en humans), moment en el qual comencen a formar-se gàmetes madurs en quantitats variables segons l'espècie. Aquest procés es veu influït aleatòriament per mutacions, delecions locals i duplicacions espontànies, que poden modificar la seqüència del DNA. En realitat el procés és més complex, ja que el DNA està subjecte a canvis més subtils, de tipus epigenètic, és a dir, canvis que no modifiquen la seqüència de bases del DNA. Els últims

anys s'ha demostrat que aquests canvis tenen una gran importància en molts àmbits de la biologia (Allis *et al.*, 2007). Per exemple algunes bases del DNA poden ser modificades, més o menys transitòriament, i marquen el DNA en el procés de diferenciació cel·lular (*imprinting*). El canvi més estudiat és la metil·lació de la citosina en algunes zones que tenen seqüències CG, però altres modificacions són possibles. Una modificació molt diferent són els canvis que es poden produir en zones repetitives que originin una inestabilitat del genoma (Somers, 2006; Lees-Murdock i Walsh, 2008).

Un altre fenomen paral·lel és el canvi no-

table que experimenten les altres molècules associades amb el DNA al llarg de tot aquest procés, com descriuen Kurtz *et al.* en un article d'aquest volum. Els canvis en les proteïnes bàsiques són notables, però també hi ha canvis importants en altres proteïnes i en les molècules de RNA nuclear, que es troben en grans quantitats en els oòcits i en quantitats minúscules en els espermatozoides. En aquests últims no és clar quin és el paper d'aquest RNA (Costa, 2008; Carrel, 2008).

En els organismes adults alguns gens estan marcats, de manera que tenen una expressió diferencial segons estiguin en un

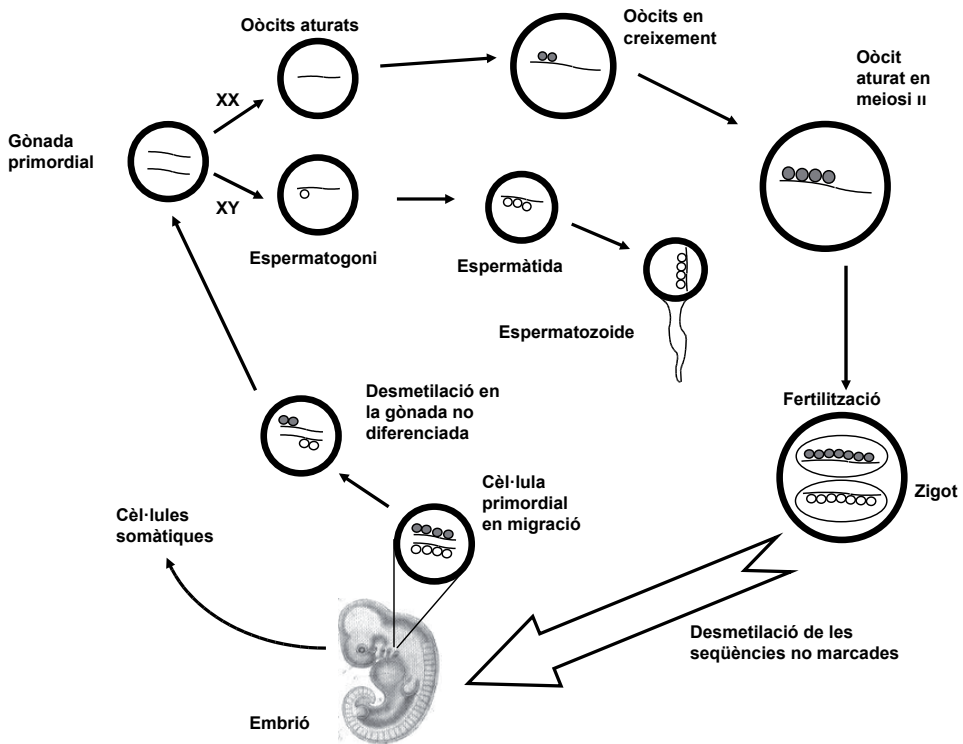


FIGURA 1. Procés de marcatge (*imprinting*) del DNA en els gàmetes. Quan les cèl·lules germinals primordials emigren a la gònada són desmetil·lades. Així els oòcits aturats en la meiosi I no presenten senyals de metil·lació. Més tard les cèl·lules germinals es tornen a metilar d'una manera específica segons el sexe de l'embrió. Les marques de metil·lació s'indiquen simbòlicament com rodones blanques en els mascles i negres en les femelles. El nombre real de marques de metil·lació és molt més gran; les rodones solament indiquen el seu nombre relatiu (Lawrence i Moley, 2008).

cromosoma d'origen patern o matern. Els canvis en l'expressió maternopaterna estan associats a diverses malalties i a una viabilitat menor (Carrel 2006; Lawrence i Moley, 2008; Lees-Murdock i Walsh, 2008). Aquest marcatge s'està estudiant en detall tant en humans com en ratolins, les dues espècies que han servit per aclarir la complexitat d'aquest procés, que es presenta de manera simplificada a la figura 1. La metilació del DNA varia segons els teixits i l'estadi metabòlic de les cèl·lules. Moltes regions del genoma són metilades en algun moment, però només en alguns gens l'estat de metilació és transmès dels gàmetes a l'embrió. Com pot veure's a la figura 1, el procés és diferent en els gàmetes masculins i femenins. Tant en els espermatozoides fetals com en els oòcits en repòs totes les marques de metilació han estat esborrades. Només quan s'activa el procés de diferenciació dels gàmetes el DNA és metilat d'una manera massiva. El procés es completa més aviat en els espermatozoides que en els oòcits. Com a resultat, en el zigot ens trobem amb un DNA metilat extensivament, però ràpidament el genoma és desmetilat en les primeres divisions cel·lulars. Només les zones que quedaran marcades en l'adult es mantenen metilades, i són les que generen el marcatge paternal o maternal. A mesura que l'embrió creix, torna a posar-se en marxa el procés de metilació del DNA que acompanya la diferenciació cel·lular. En canvi, en les cèl·lules que donaran lloc a la gònada primordial s'esborren totes les marques de DNA.

Ens trobem doncs, en els zigots, un DNA que té un marcatge diferent del de qualsevol cèl·lula somàtica. Com és, doncs, possible, el procés de trasplantament nuclear? Eliminant el nucli d'un oòcit madur i introduint-li un nucli somàtic és possible obtenir un organisme adult clonat. Evidentment, el zigot pot, d'alguna manera, recuperar-se d'aquest marcatge diferencial i donar lloc

a un adult viable. Però aquesta recuperació no és completa i els organismes clonats d'aquesta manera presenten molts problemes: una mida sovint més gran, una mortalitat elevada, susceptibilitat a moltes malalties, activació defectuosa d'alguns gens, etc.

Com a conclusió podem destacar que, a més dels grans canvis que experimenten els gàmetes en la seva composició proteica i en la seva morfologia, el DNA sofreix modificacions epigenètiques que influeixen d'una manera subtil en el desenvolupament de l'embrió. Aquests canvis poden influir en l'aparició de diverses malalties (Lawrence i Moley, 2008; Perrin *et al.*, 2007). S'ha de tenir també en compte la presència de proteïnes minoritàries (Oliva *et al.*, 2008) i de RNA (Costa, 2008) en els espermatozoides, el paper dels quals és desconegut. La presència d'histones minoritàries podria també influir en la funció dels espermatozoides (Kurtz *et al.*, 2008).

BIBLIOGRAFIA

- ALLIS, C. D.; JENUWEIN, T.; REINBERG, D.; CAPARROS, M. L. (2007). *Epigenetics*. Nova York: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- CARRELL, D. (2008). «Contributions of spermatozoa to embryogenesis: assays to evaluate their genetic and epigenetic fitness». *Reproductive BioMedicine Online*, 16: 474-484.
- COSTA, F. F. (2008). «Non-coding RNAs, epigenetics and complexity». *Gene*, 410: 9-17.
- KURTZ, K.; MARTÍNEZ-SOLER, F.; AUSIÓ, J.; CHIVA, M. (2008). «Histones and nucleosomes in Cancer sperm (Decapod: Crustacea) Previously described as lacking basic DNA-associated proteins: A new model of sperm chromatin». *Journal of Cellular Biochemistry*. [En premsa]
- LAWRENCE, L. T.; MOLEY, K. H. (2008). «Epigenetics and assisted reproductive technologies: human imprinting syndromes». *Seminars in Reproductive Medicine*, 26: 143-152.
- LEES-MURDOCK, D.; WALSH, C. P. (2008). «DNA methylation reprogramming in the germ line». A:

- WILKINS, J. [ed.]. *Genomic imprinting*. Berlin: Springer, 1-15.
- OLIVA, R.; MARTINEZ-HEREDIA, J.; ESTANYOL, J. M. ANY «Proteomics in the study of the sperm cell composition, differentiation and function». *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 54: 23-36.
- PERRIN, M. C.; BROWN, A. S.; MALASPINA, D. (2007). «Aberrant epigenetic regulation could explain the relationship of paternal age to schizophrenia». *Schizophrenia Bulletin*, 33: 1270-1273.
- SOMERS, C. M. (2006). «Expanded simple tandem repeat (ESTR) mutation induction in the male germline: lessons learned from lab mice». *Mutation Research*, 598: 35-39.