

LAS MOLÉCULAS DE LA HERENCIA
BIOLÓGICA.
DE LAS PROTEÍNAS AL DNA... Y VUELTA

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE LA
COMUNIDAD VALENCIANA

Valencia,
27 de febrero de 2014

Luis Franco Vera



LAS MOLÉCULAS DE LA HERENCIA BIOLÓGICA. DE LAS PROTEÍNAS AL DNA... Y VUELTA

- Un poco de historia
- De las proteínas al DNA
- ...Y vuelta. La Epigenética
- El ejemplo del gen *Egr1*
- Epigenética y enfermedad



LAS MOLÉCULAS DE LA HERENCIA BIOLÓGICA. DE LAS PROTEÍNAS AL DNA... Y VUELTA

- Un poco de historia
 - De las proteínas al DNA
 - ...Y vuelta. La Epigenética
 - El ejemplo del gen *Egr1*
 - Epigenética y enfermedad



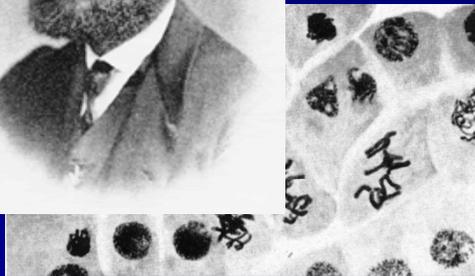
“Línea celular”

1879 Flemming: Núcleos



Flemming,
mitosis

18



1903 Sutton y Boveri: Teoría cromosómica de la herencia

Cromatina

Acromatina o linina

“Línea molecular”

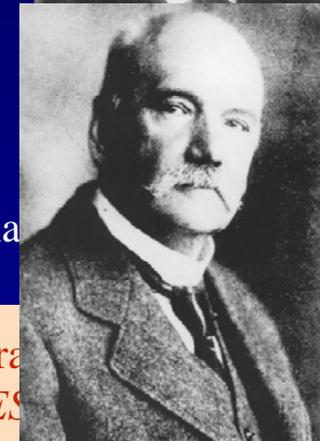
1868-1871 Miescher: Nucleína

1872-1874 Miescher: Protamina



1884 Kossel: **Histona**

1896 Kossel: Composición de la



1941: Cold Spring Harbor Laboratory
GENES AND CHROMOSOMES
Organization

Cromosomas:

- Formados por DNA e histonas
- Constituyen la base molecular de los genes
- Histonas como portadores de la información



LAS MOLÉCULAS DE LA HERENCIA BIOLÓGICA. DE LAS PROTEÍNAS AL DNA... Y VUELTA

- Un poco de historia
- De las proteínas al DNA
- ...Y vuelta. La Epigenética
- El ejemplo del gen *Egr1*
- Epigenética y enfermedad



1944 Avery, McLeod y McCarty: DNA como portador de la información genética



1944 Avery, McLeod y McCarty: DNA como portador de la información genética

1950 Stedman y Stedman: Histonas como represores

“Las proteínas básicas del núcleo celular son inhibidores de los genes, de forma que cada histona o protamina es capaz de bloquear la actividad de un cierto grupo de genes”

E. Stedman y E. Stedman (1950)

Nature **166**, 780-781.



1944 Avery, McLeod y McCarty: DNA como portador de la información genética

1950 Stedman y Stedman: Histonas como represores

1953 Watson y Crick: Estructura del DNA

1954 Cruft: Inicio del fraccionamiento de histonas



James Bonner (CalTech, Pasadena, USA)

Ernst W. Johns (Chester Beatty Research Institute
Royal Cancer Hospital, London)

5 clases de histonas en prácticamente todas las células eucarióticas:

H1

H2A

H2B

H3

H4



1944 Avery, McLeod y McCarty: DNA como portador de la información genética

1950 Stedman y Stedman: Histonas como represores

1953 Watson y Crick: Estructura del DNA

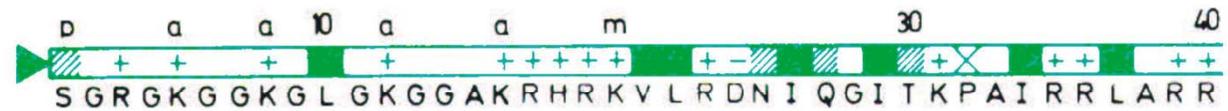
1954 Cruft: Inicio del fraccionamiento de histonas

1968 Bonner: Primera secuencia de una histona

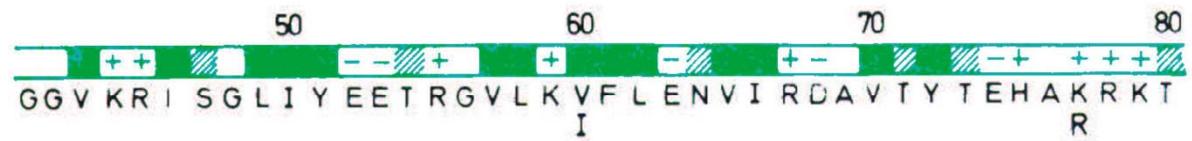


H4

Timo de ternera
Embrión de guisante



T. ternera
E. guisante



T. ternera
E. guisante



1970s

Las histonas tienen un
papel meramente
estructural



H4

Timo de ternera
Embrión de guisante



T. ternera
E. guisante



T. ternera
E. guisante



| básica + | ácida - | polar, no iónica ▨ | hidrofóbica ■ | individual |
|----------------------------|------------------|--------------------------------------|--|--|
| Arg. R Lys, K His, H | Asp, D Glu, E | Ser, S Thr, T Asn, N Gln, Q | Val, V Leu, L Ile, I Phe, F Tyr, Y | Gly, G □ Ala, A □ Pro, P ⊠ Met, M ▤ Cys, C ▤ |



H2A  25-129

H2B  25-132

H3  40-135

H4  32-102



1944 Avery, McLeod y McCarty: DNA como portador de la información genética

1950 Stedman y Stedman: Histonas como represores

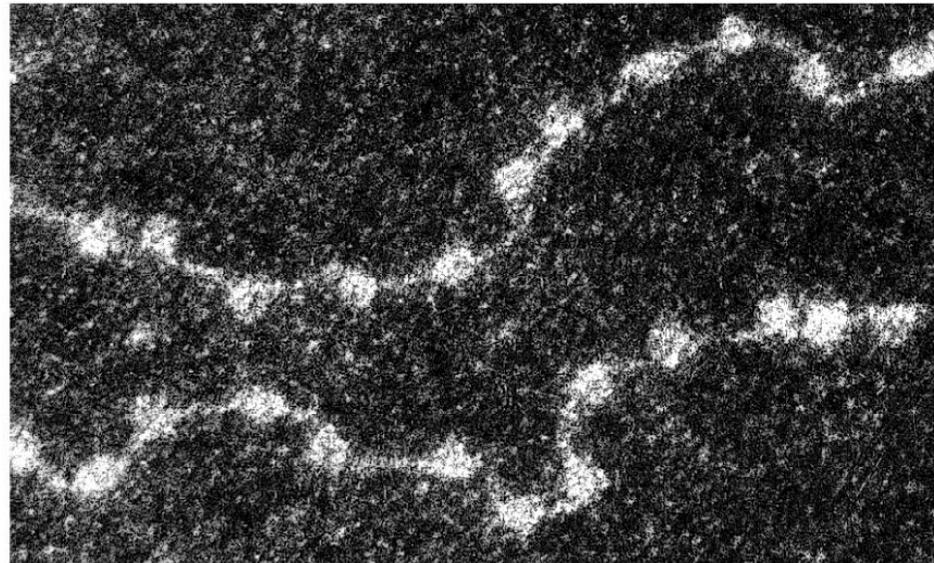
1953 Watson y Crick: Estructura del DNA

1954 Cruft: Inicio del fraccionamiento de histonas

1968 Bonner: Primera secuencia de una histona

1973 Olins & Olins: Descubrimiento del nucleosoma





50 nm

1944 Avery, McLeod y McCarty: DNA como portador de la información genética

1950 Stedman y Stedman: Histonas como represores

1953 Watson y Crick: Estructura del DNA

1954 Cruft: Inicio del fraccionamiento de histonas

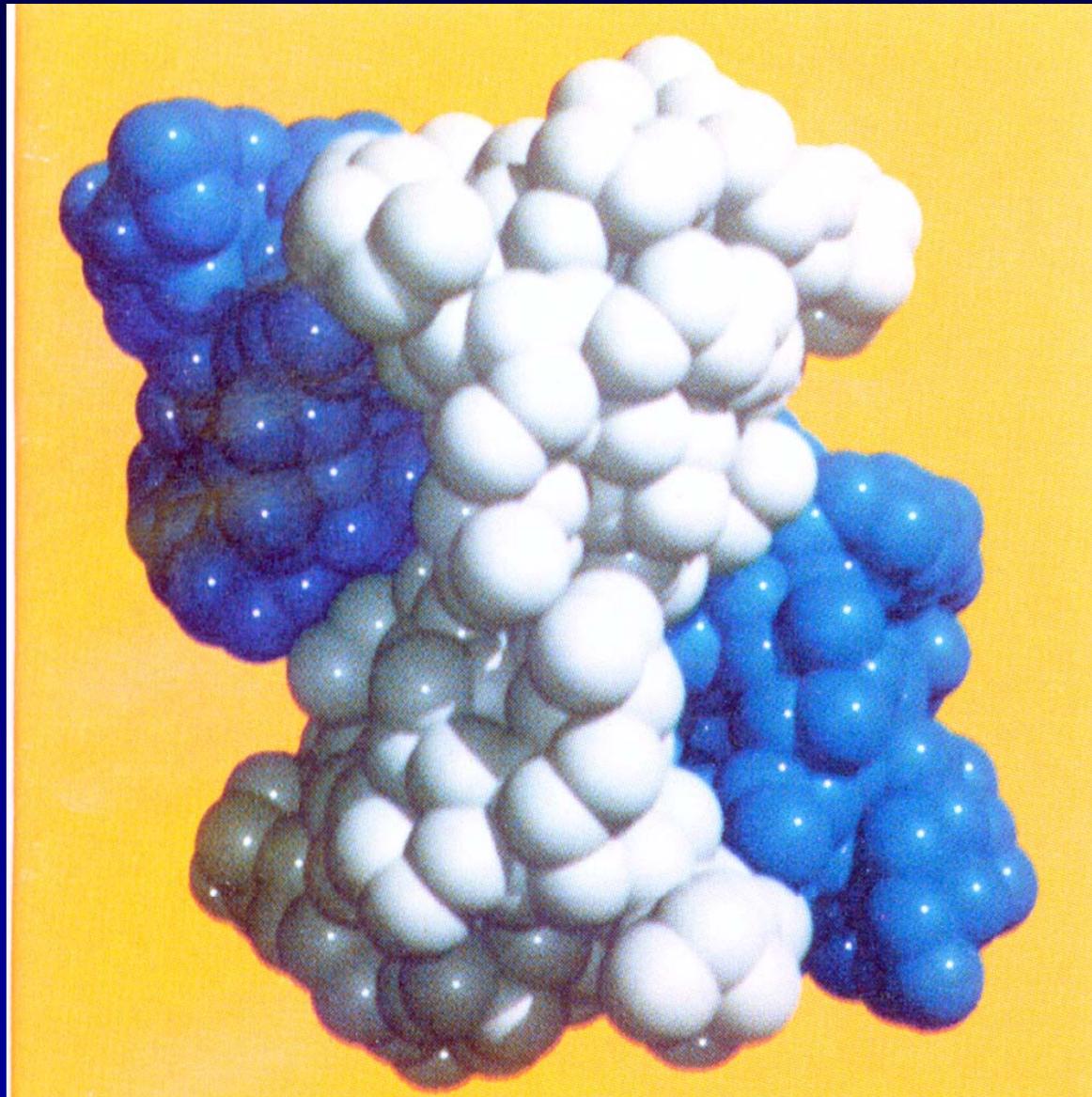
1968 Bonner: Primera secuencia de una histona

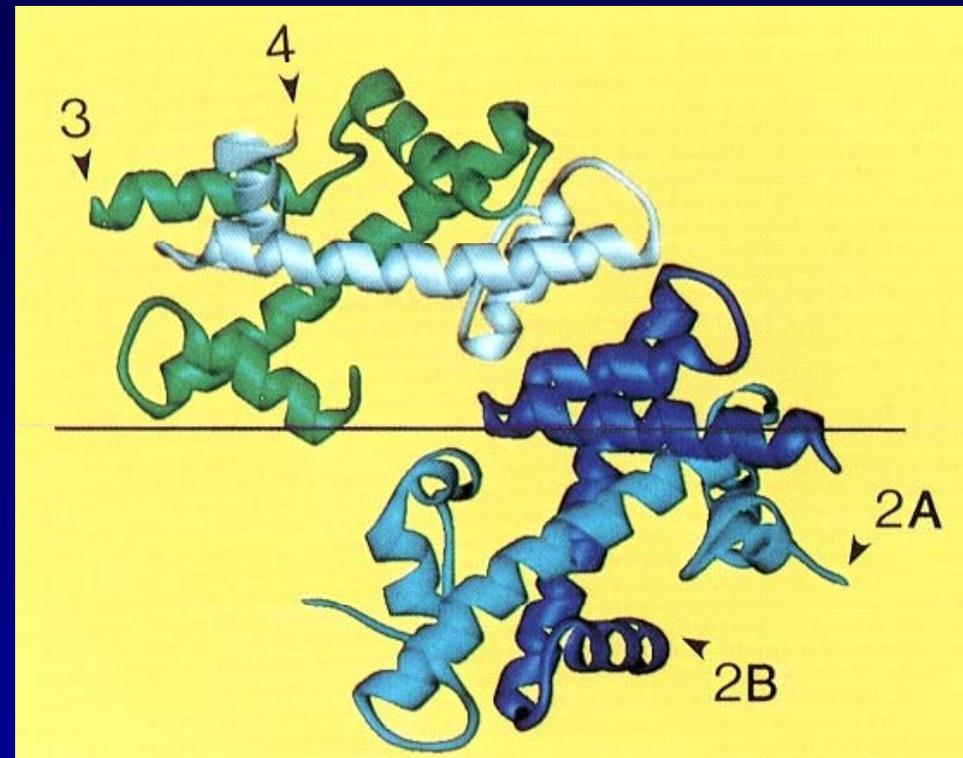
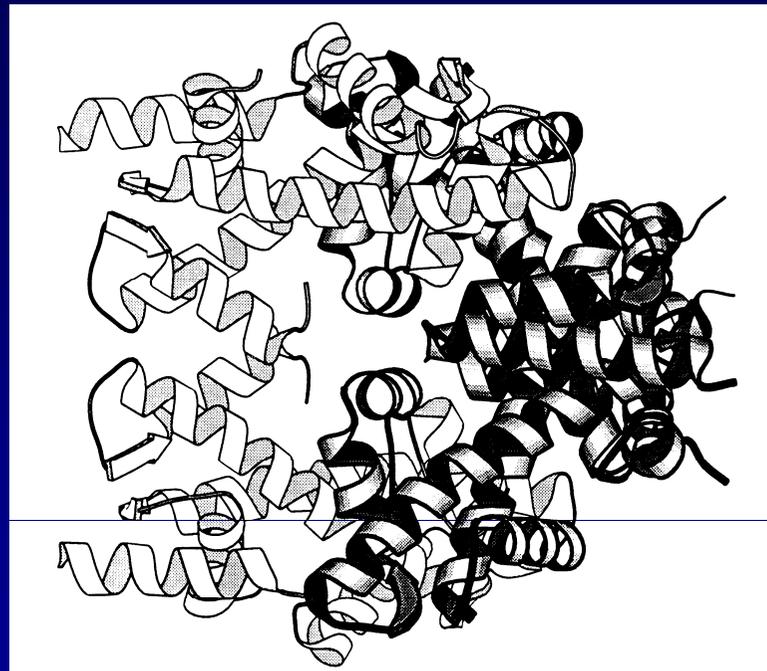
1973 Olins & Olins: Descubrimiento del nucleosoma

1991 Moudrianakis: Estructura del octámero de histonas



*Arents et al. (1991) Proc.
Natl. Acad. Sci. U.S.A. 88,
10148-10152*





Arents *et al.* (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **88**, 10148-10152

1944 Avery, McLeod y McCarty: DNA como portador de la información genética

1950 Stedman y Stedman: Histonas como represores

1953 Watson y Crick: Estructura del DNA

1954 Cruft: Inicio del fraccionamiento de histonas

1968 Bonner: Primera secuencia de una histona

1973 Olins & Olins: Descubrimiento del nucleosoma

1991 Moudrianakis: Estructura del octámero de histonas

1997 Richmond: Estructura del nucleosoma

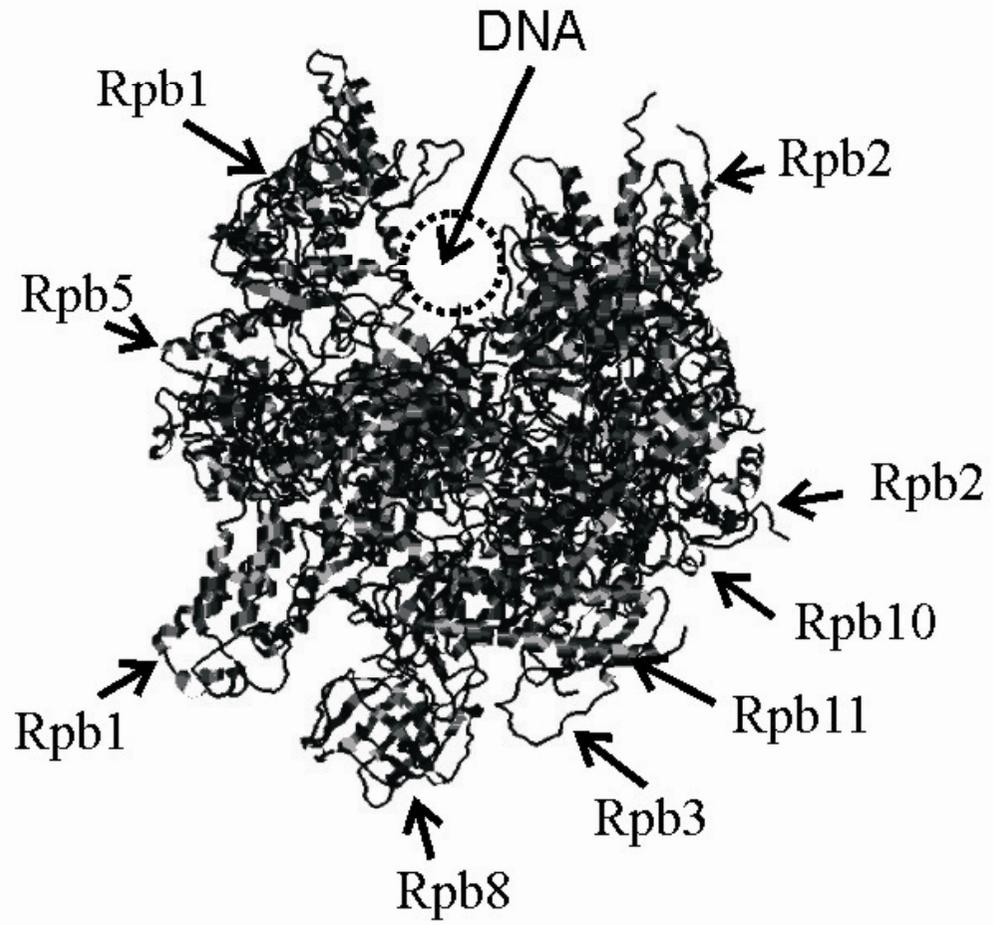




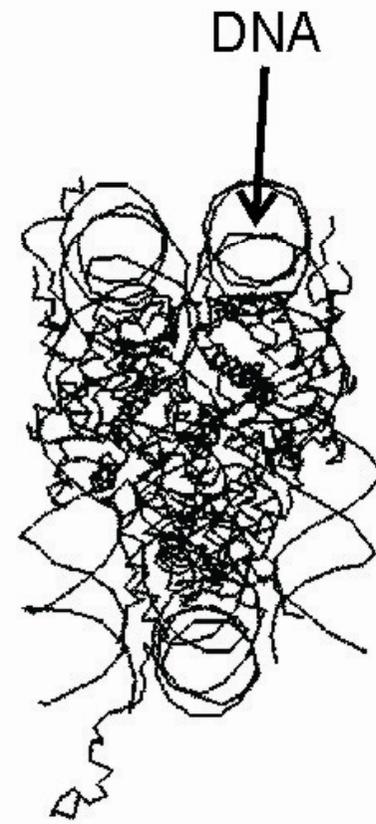
Luger *et al.* (1997) *Nature* **389**, 251-260

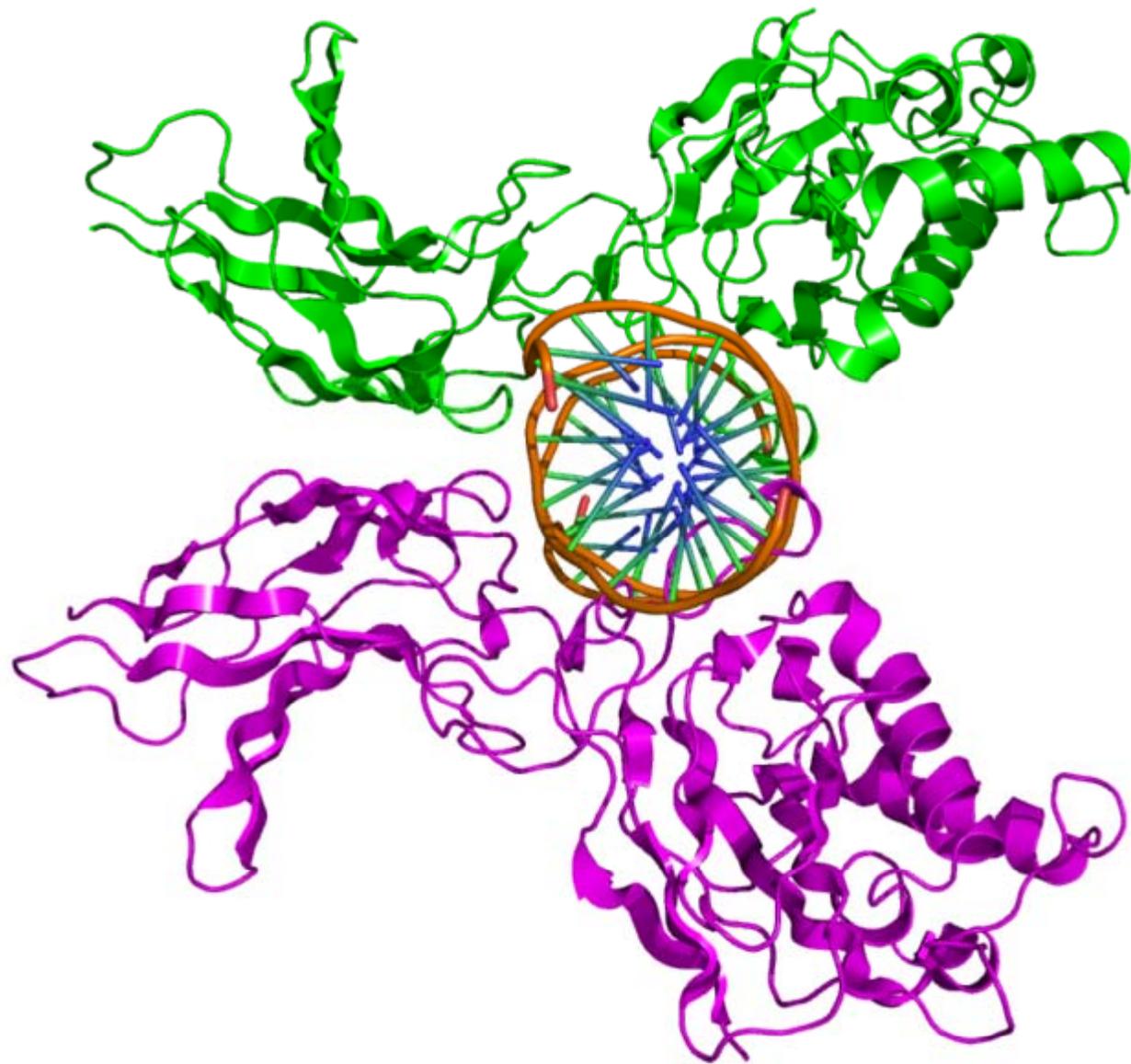


RNApolIII

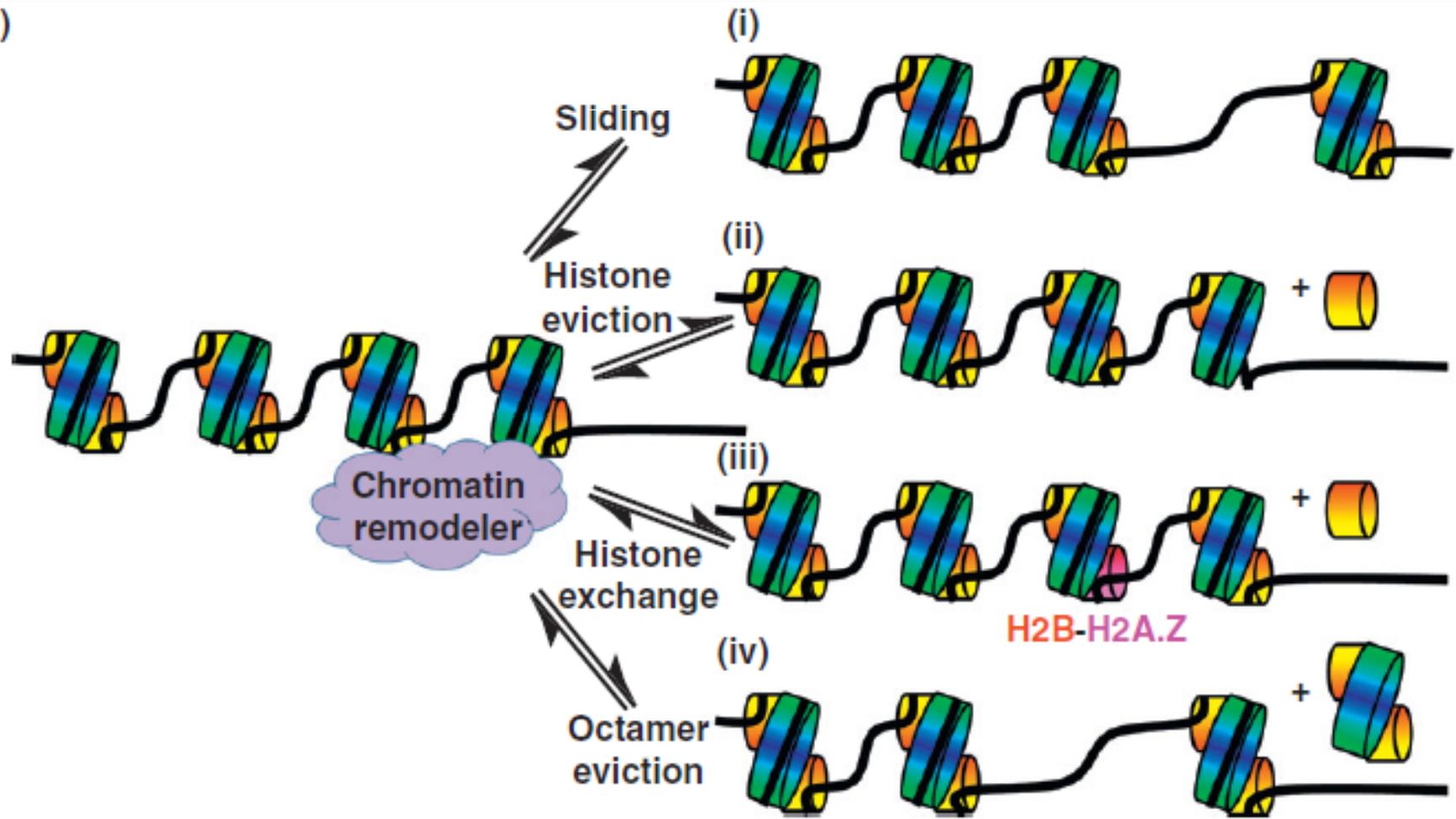


Nucleosoma





(c)



LAS MOLÉCULAS DE LA HERENCIA BIOLÓGICA. DE LAS PROTEÍNAS AL DNA... Y VUELTA

- Un poco de historia
- De las proteínas al DNA
- ...Y vuelta. La Epigenética
- El ejemplo del gen *Egr1*
- Epigenética y enfermedad



Griego ἐπί encima de, sobre, además de; añadido a

EPIGENÉTICA

(Conrad Waddington, 1942)

Estudio de los cambios en la expresión génica, hereditarios por medio de la mitosis y/o de la meiosis, que tienen lugar sin cambios en la secuencia del DNA.

Rodríguez-Paredes y Esteller (2011) *Nature Medicine* **17**, 330-339.



• Factores epigenéticos

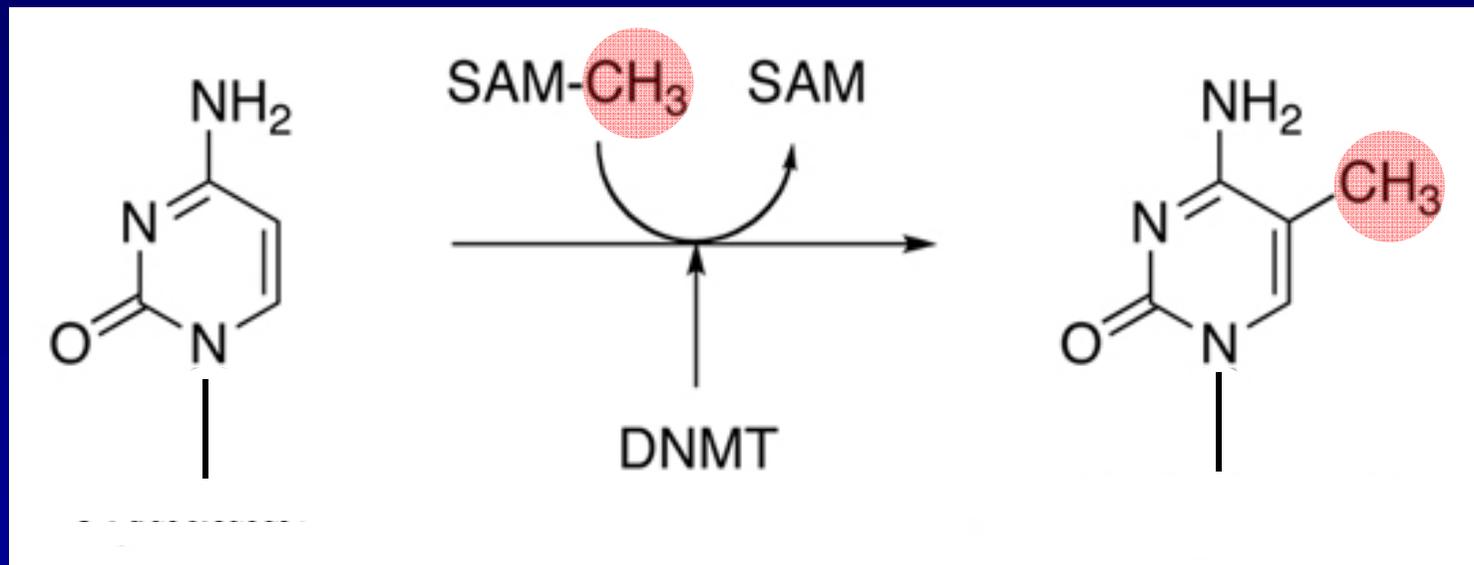
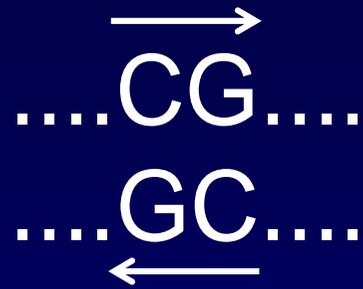
- Metilación del DNA
- Modificaciones de las histonas
- miRNA
- Remodelación de la cromatina

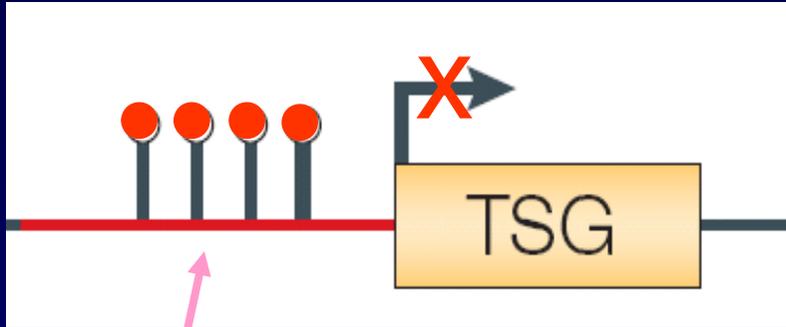


• Factores epigenéticos

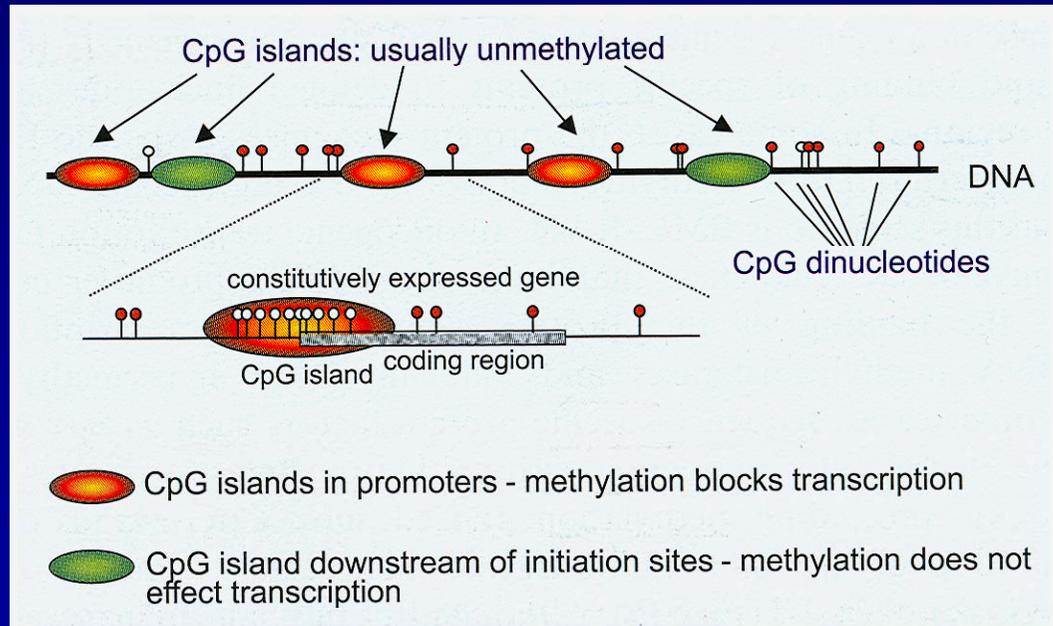
- Metilación del DNA
- Modificaciones de las histonas
- miRNA
- Remodelación de la cromatina







“Isla CpG”



• Factores epigenéticos

- Metilación del DNA
- **Modificaciones de las histonas**
- miRNA
- Remodelación de la cromatina



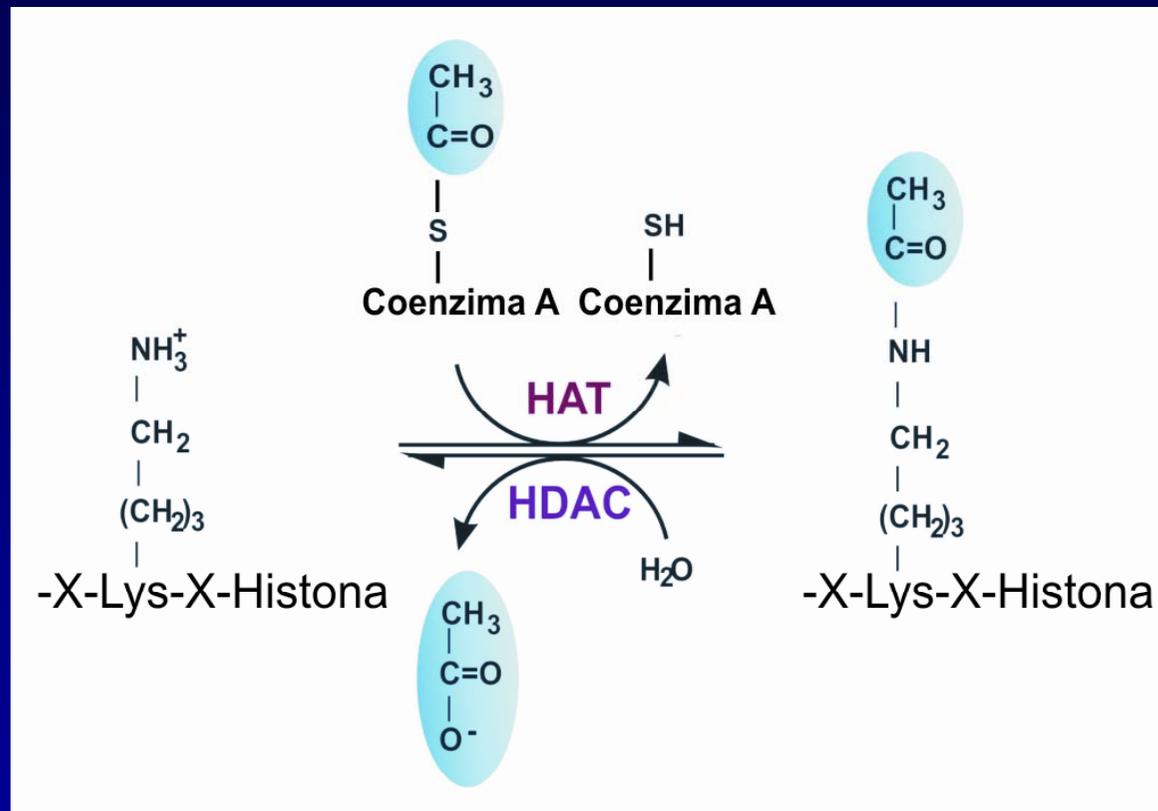
*ACETYLATION AND METHYLATION OF HISTONES AND THEIR
POSSIBLE ROLE IN THE REGULATION OF RNA SYNTHESIS**

BY V. G. ALLFREY, R. FAULKNER, AND A. E. MIRSKY

THE ROCKEFELLER INSTITUTE

Communicated February 28, 1964





The signalling hypothesis

“a distinct signal for induction or maintenance of certain structural features of chromatin, although the molecular mechanism by which acetylation acts is still unknown”

Loidl, 1988



Yeast Contains Multiple Forms of Histone Acetyltransferase*

(Received for publication, June 5, 1989)

Gerardo López-Rodas, Vicente Tordera, M. Mateo Sánchez del Pino, and Luis Franco

From the Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculties of Sciences, University of Valencia,
E46100 Burjassot, Valencia, Spain

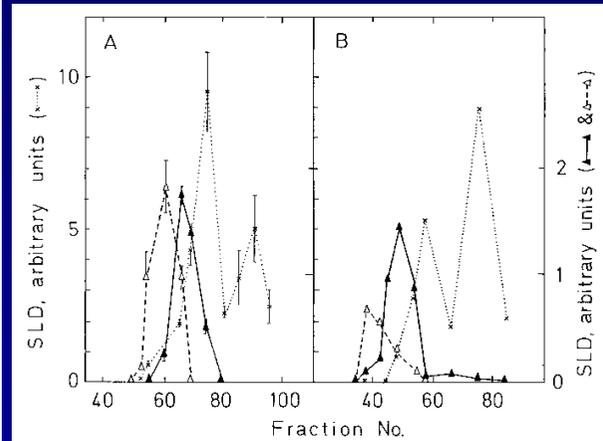
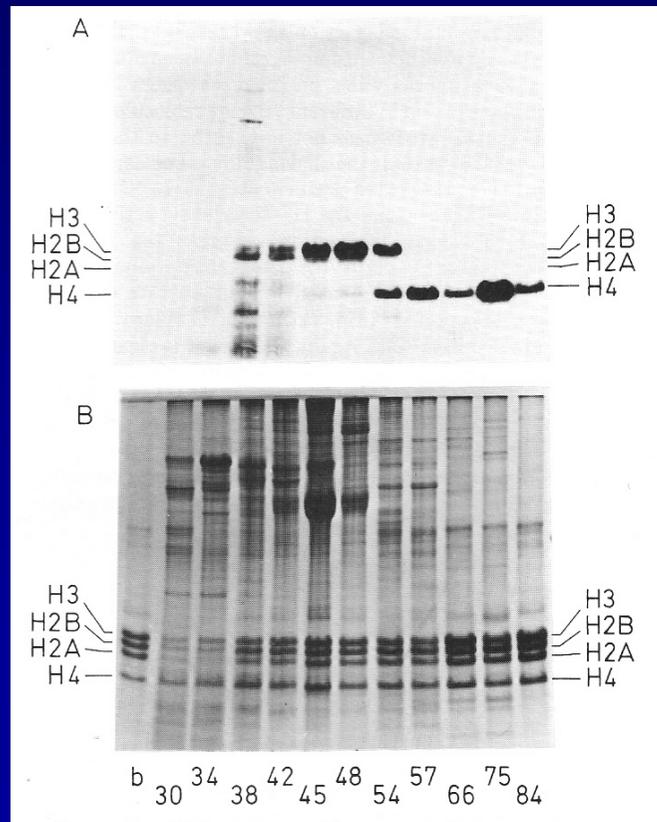
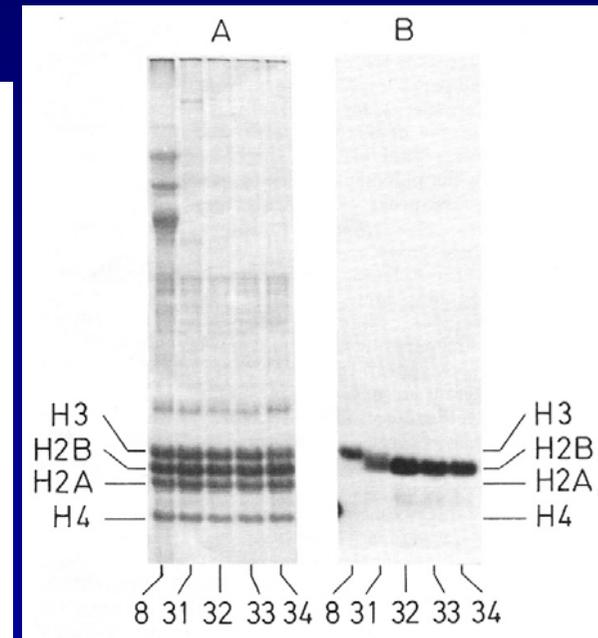
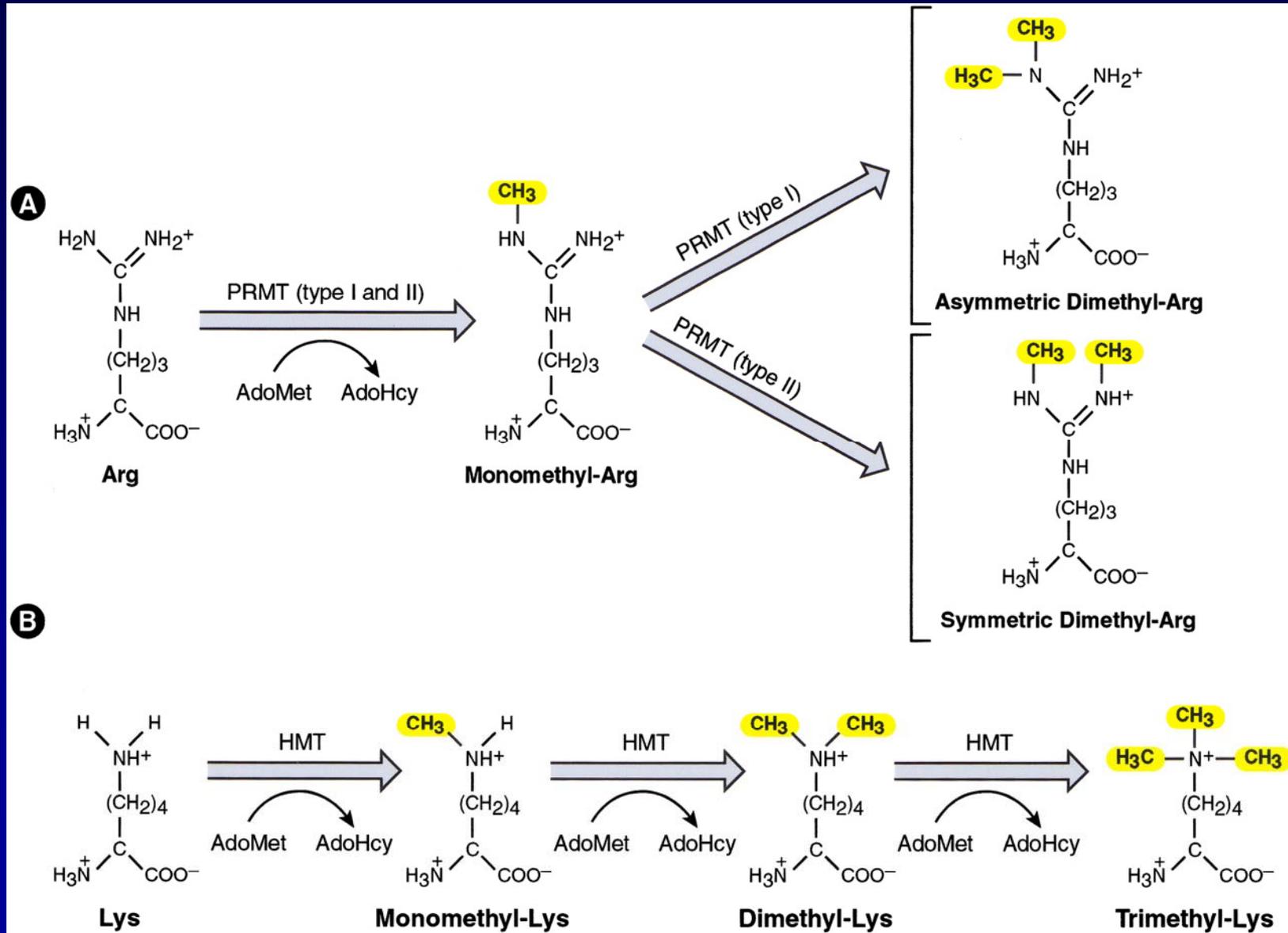
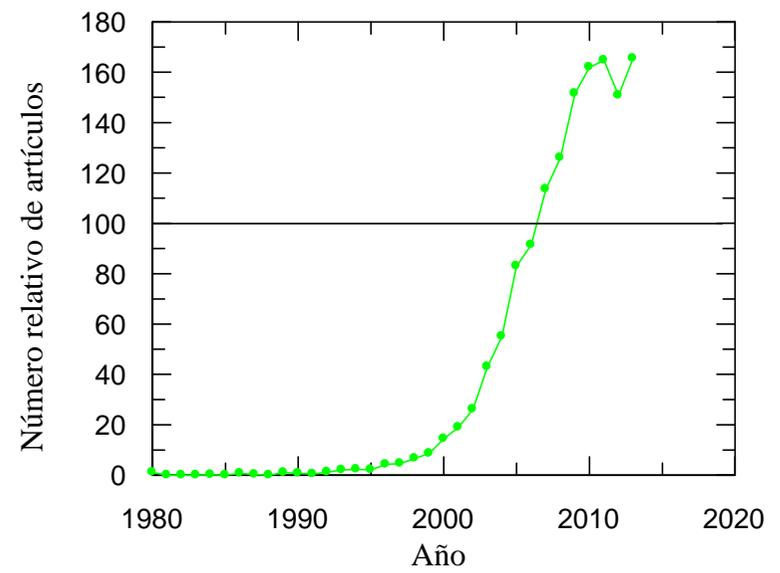
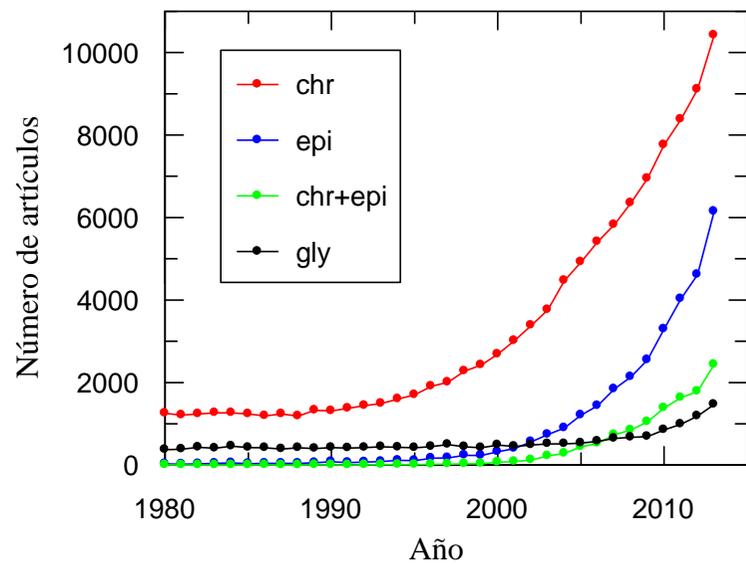


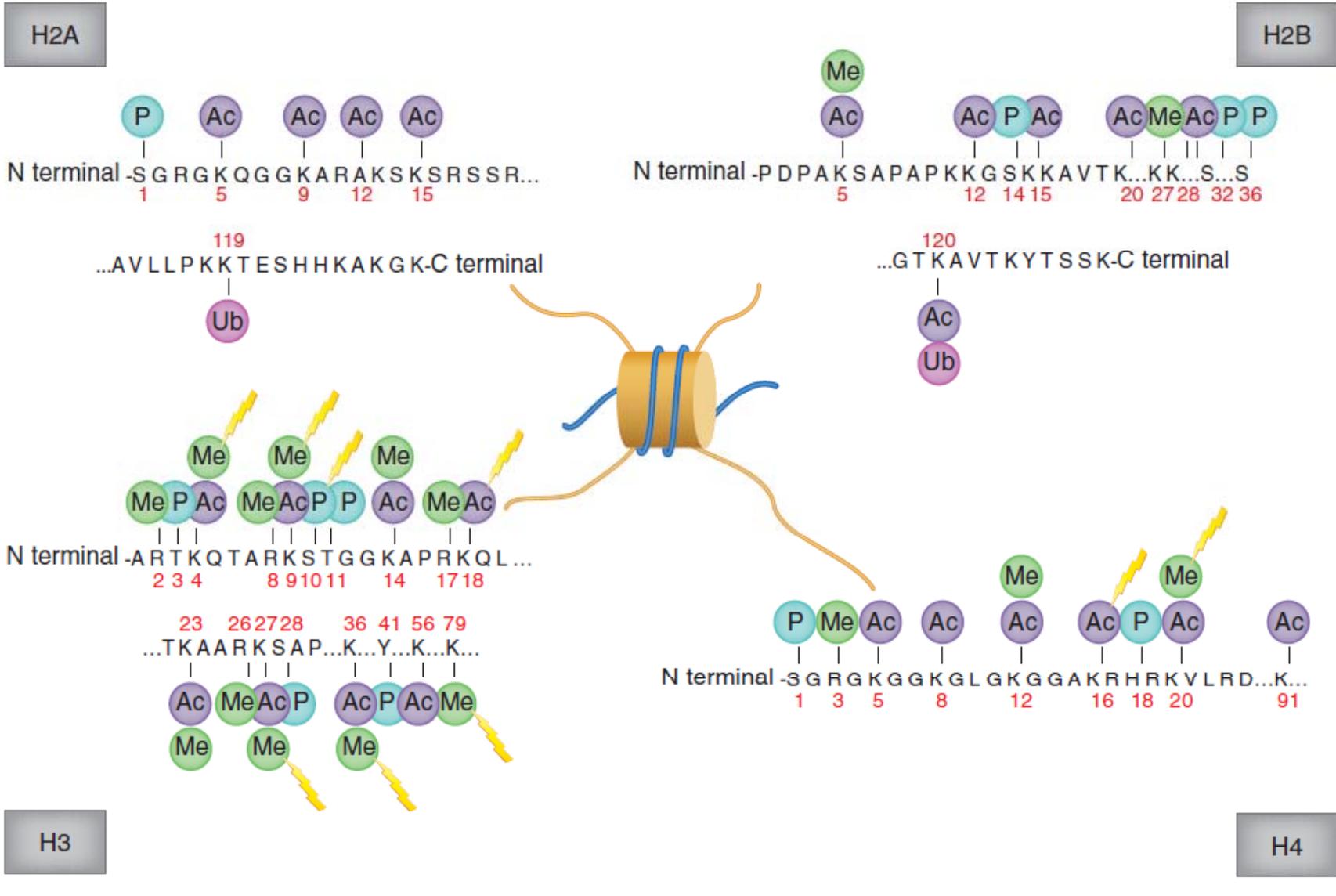
FIG. 4. Scanning of acetylating activity toward individual yeast histones on DEAE-Sepharose chromatography. The activity scanning method (see the text) was applied to the chromatographic fractions of the experiments of Fig. 1 (B) and Fig. 2 (A). SLD values for H2B (Δ), H3 (\blacktriangle), and H4 (\times) are plotted against the fraction numbers, which refer to those on Figs. 1 and 2. Note that the ordinate scales for H4 and for H2B and H3 are different. The bars in A represent the standard deviation of 10 independent measurements of the Coomassie Blue-stained gel and of the fluorogram.



METILACIÓN DE HISTONAS







Rodríguez-Paredes y Esteller (2011) *Nature Medicine* 17, 330-339.



Histona acetiltransferasas humanas

| Familia | HAT | Especificidad |
|-----------|--------------|---------------|
| GCN5/PCAF | HAT1 | H4 |
| | Gcn5 | H3/H4 |
| | PCAF | H3/H4 |
| MYST | MOF (MYST1) | H4K16 |
| | HBO1 (MYST2) | H4>H3 |
| | MOZ (MYST3) | H3 |
| | MORF (MYST4) | H3 |
| | Tip60 | H4/H2A |
| p300/CBP | p300 | Todas |
| | CBP | Todas |



Histona desacetilasas humanas

| Clase | Miembros |
|--------------------|----------------------------|
| I | HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8 |
| IIA | HDAC4, HDAC5, HDAC7, HDAC9 |
| IIB | HDAC6, HDAC10 |
| IV | HDAC11 |
| Sirtuina clase I | SIRT1, SIRT2, SIRT3 |
| Sirtuina clase II | SIRT4 |
| Sirtuina clase III | SIRT5 |
| Sirtuina clase IV | SIRT6, SIRT7 |



Enzimas implicadas en la metilación de histonas

1. Histona lisina metiltransferasas

- Al menos, 29 diferentes
- Específicas de histona, de sitio y de nivel de metilación

2. Histona lisina desmetilasas

- Al menos, 19 diferentes (5 familias)
- Específicas de histona, de sitio y de nivel de metilación

3. Arginina metiltransferasas

- Al menos 11 diferentes (3 familias) para H4
- Específicas de dimetilación simétrica o asimétrica



The language of covalent histone modifications

Brian D. Strahl & C. David Allis

Department of Biochemistry and Molecular Genetics, University of Virginia Health Science Center, Charlottesville, Virginia 22908, USA

The histone code hypothesis

“multiple histone modification, acting in a combinatorial or sequential fashion on one or multiple histone tails, specify unique downstream functions”



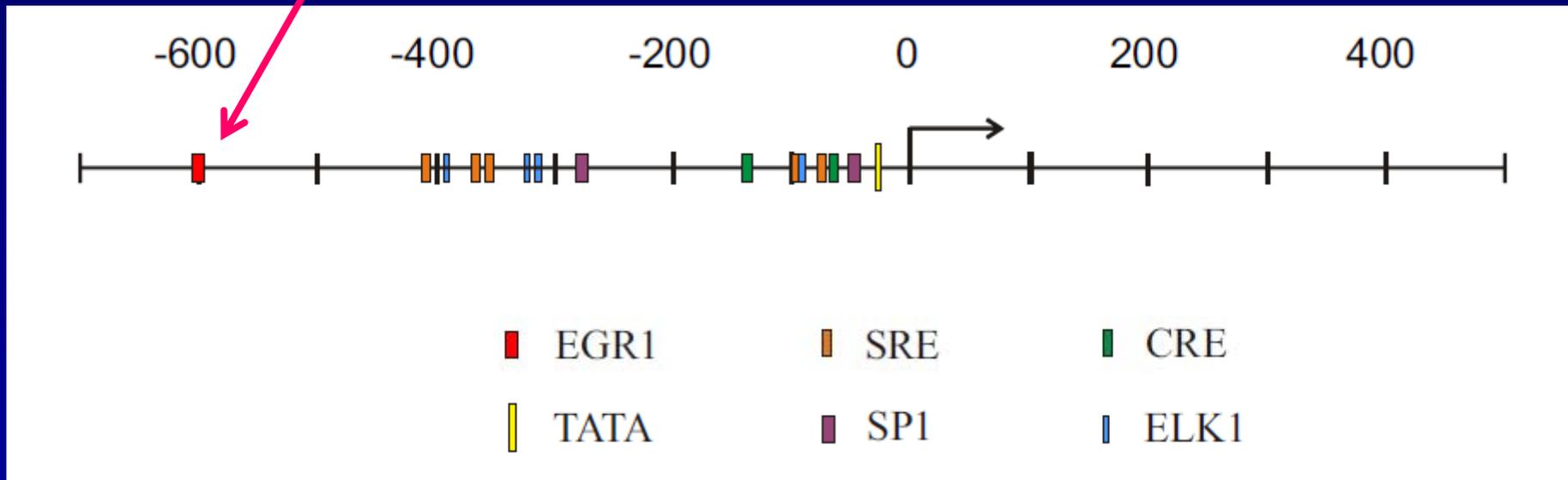
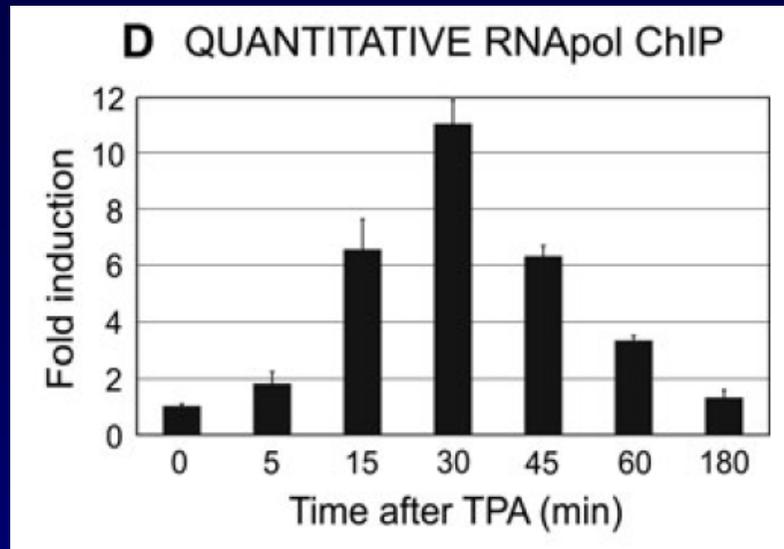
LAS MOLÉCULAS DE LA HERENCIA BIOLÓGICA. DE LAS PROTEÍNAS AL DNA... Y VUELTA

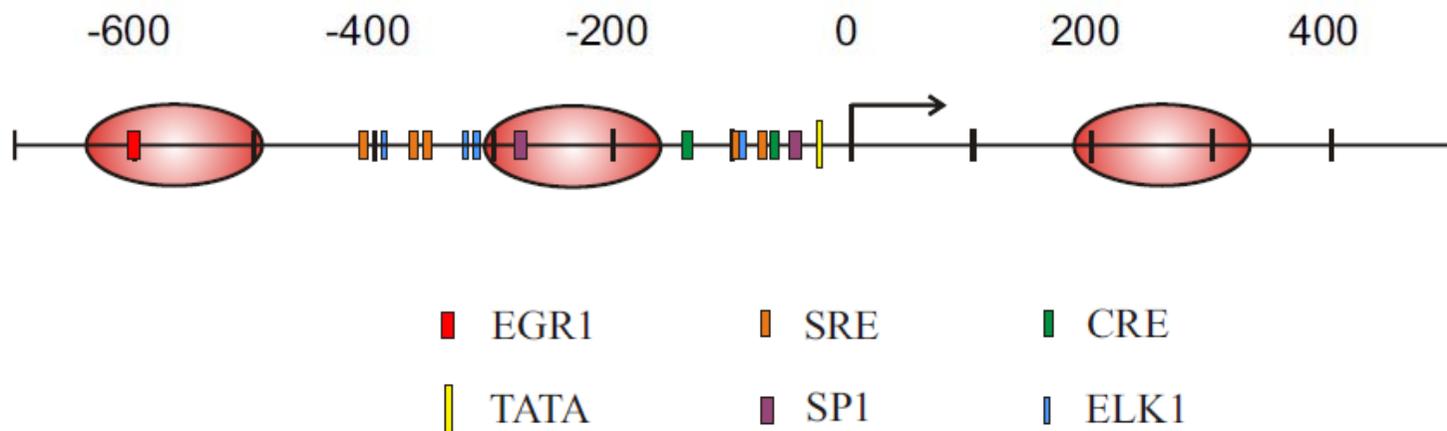
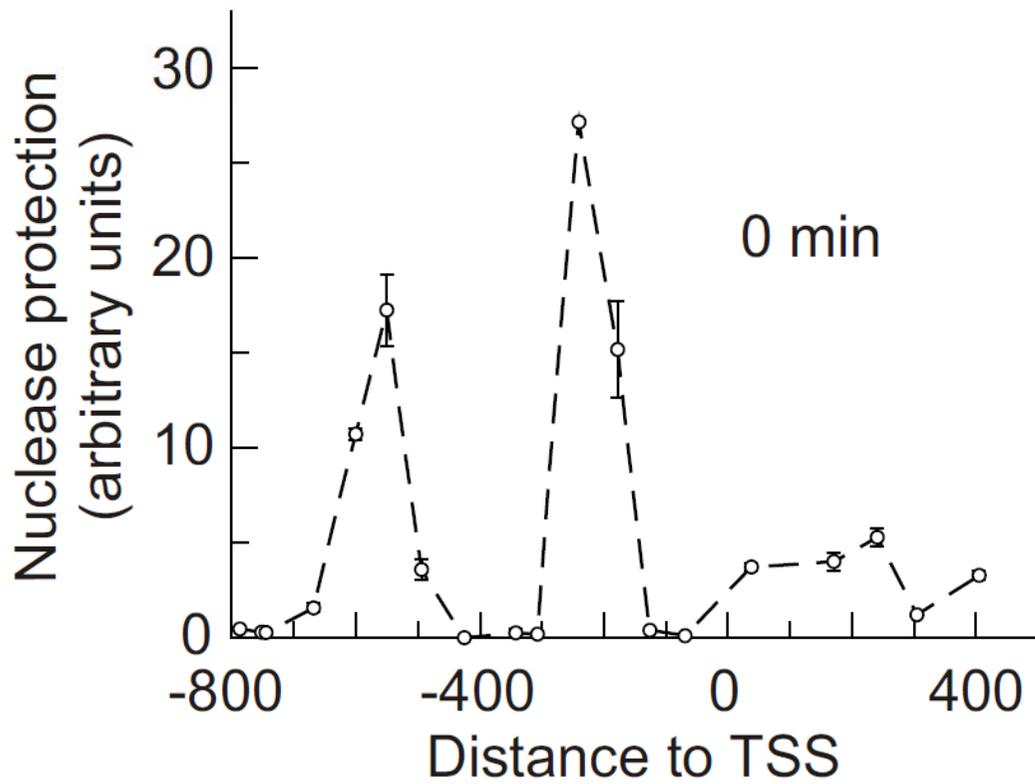
- Un poco de historia
- De las proteínas al DNA
- ...Y vuelta. La Epigenética
- El ejemplo del gen *Egr1*
- Epigenética y enfermedad

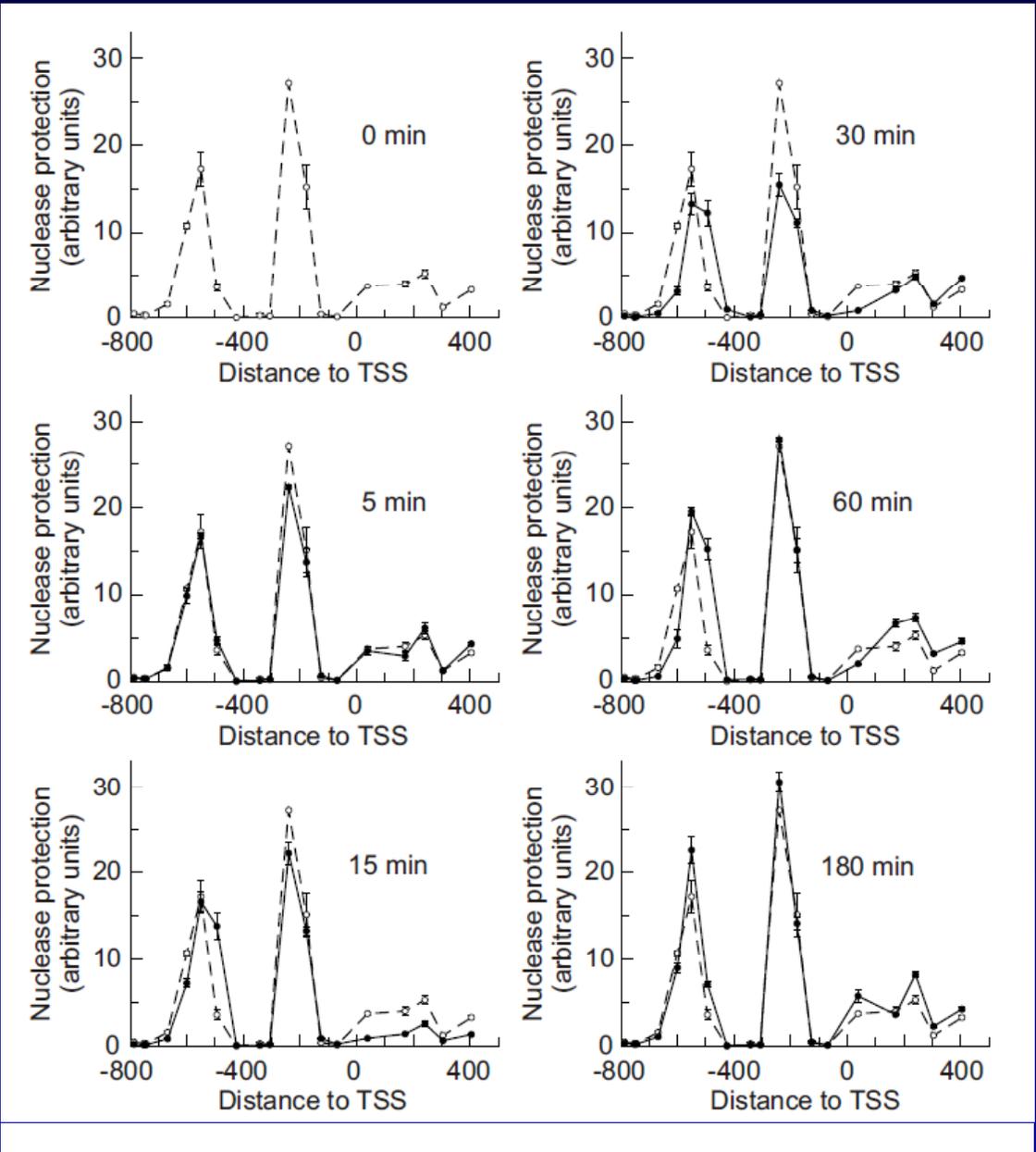
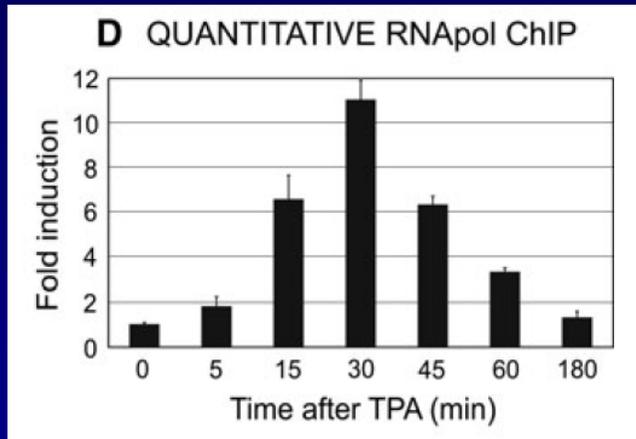


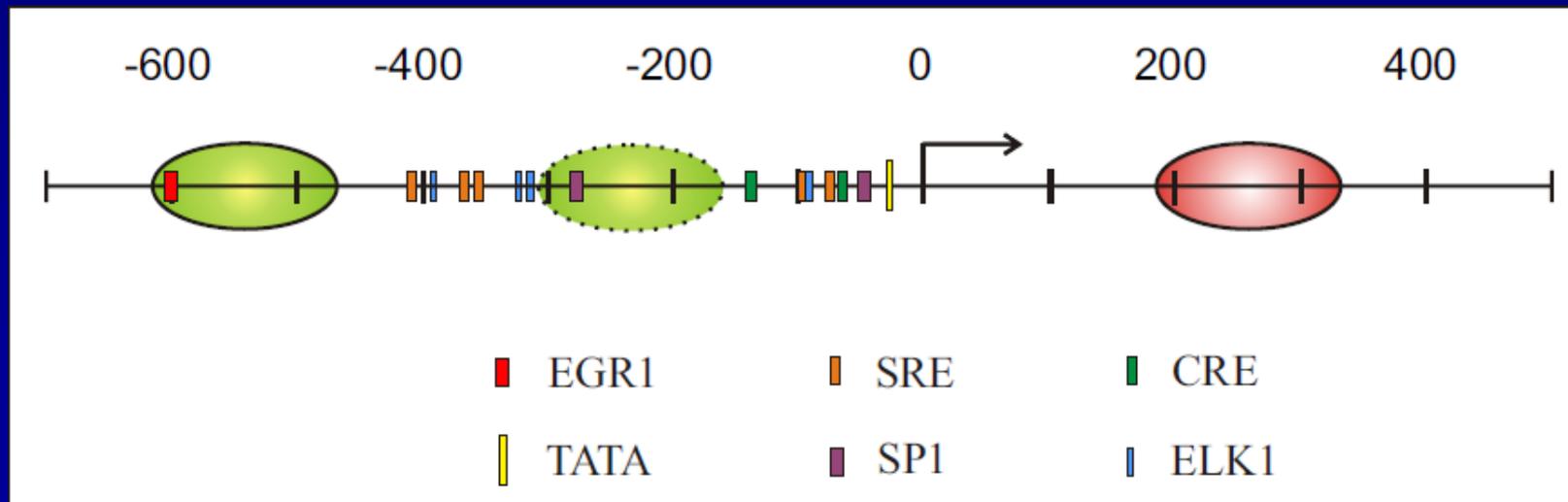
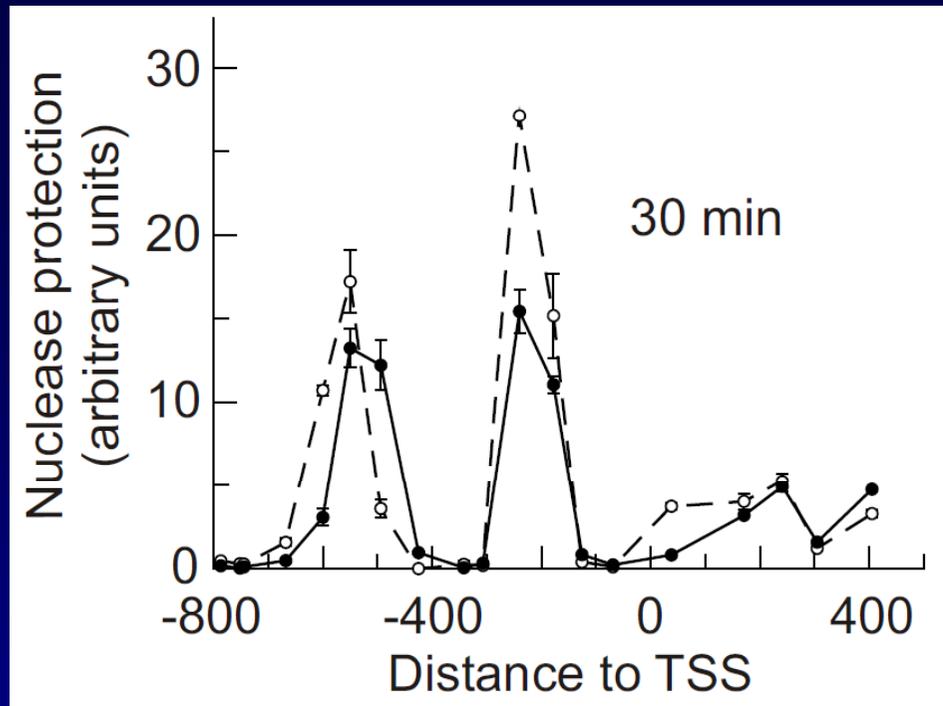
Egr1: Early

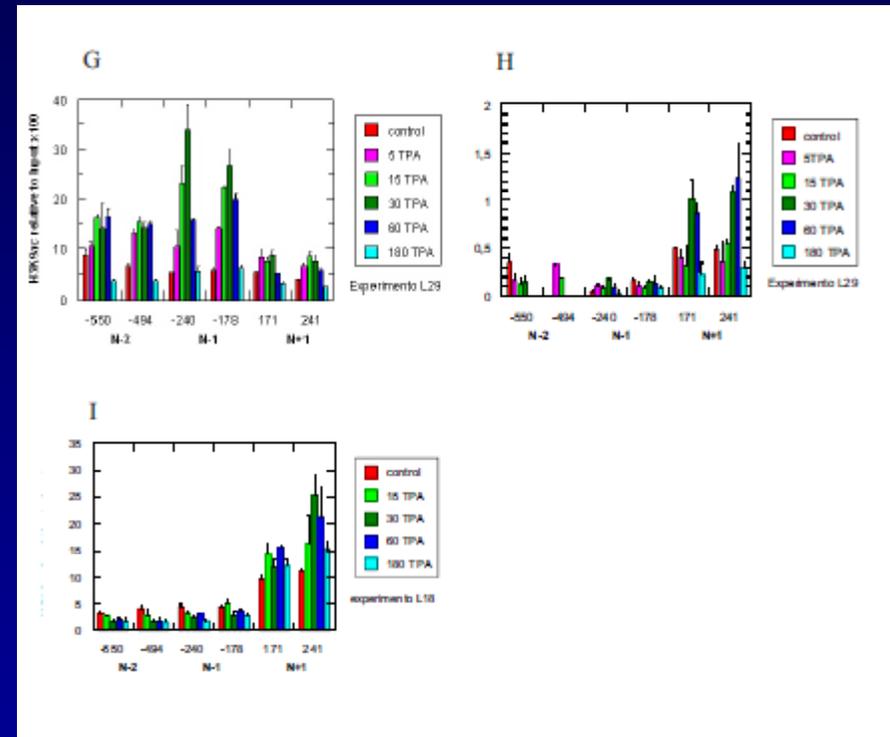
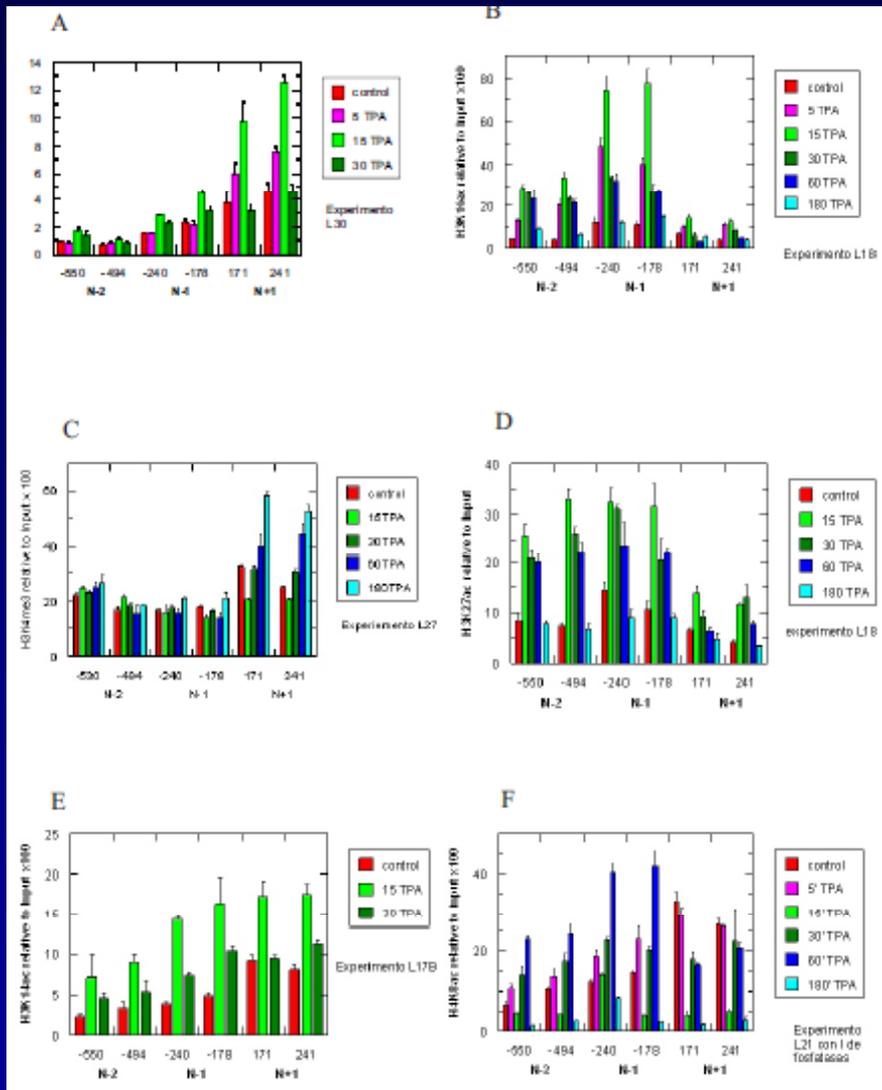
EGR1 ← NAB1
NAB2

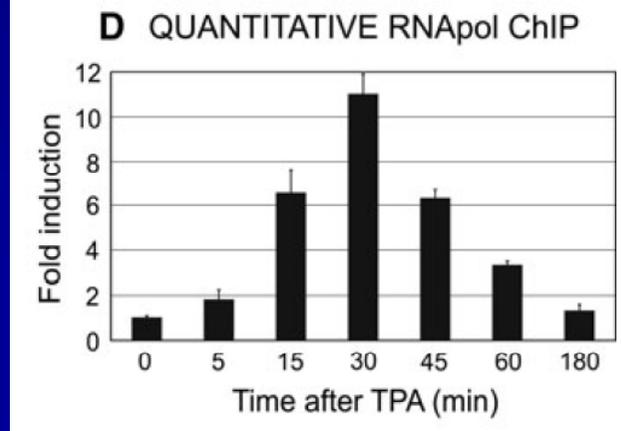
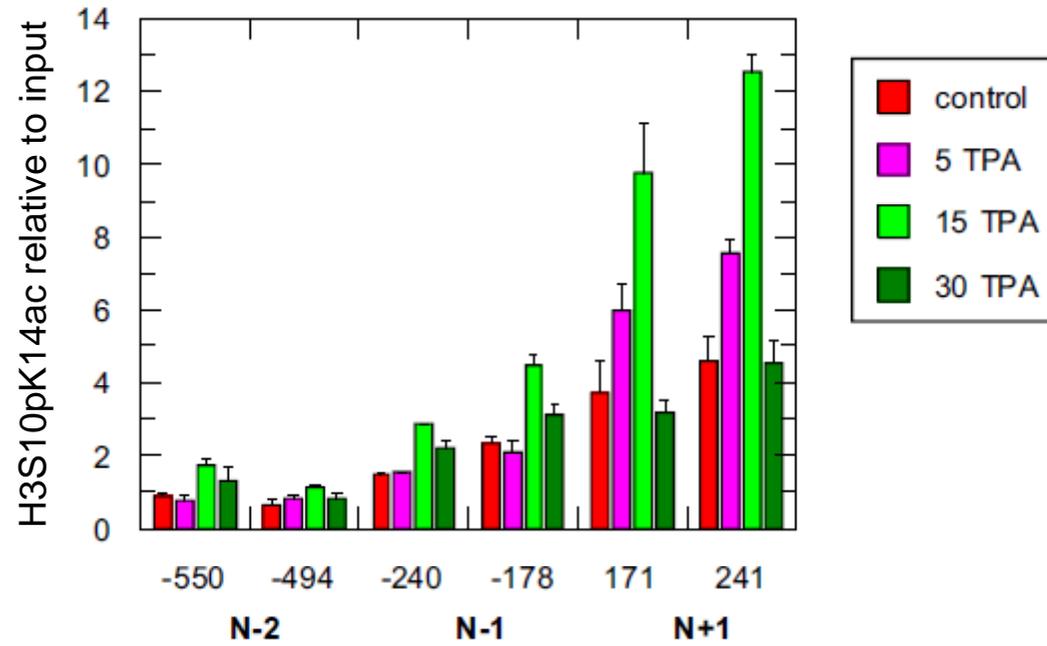


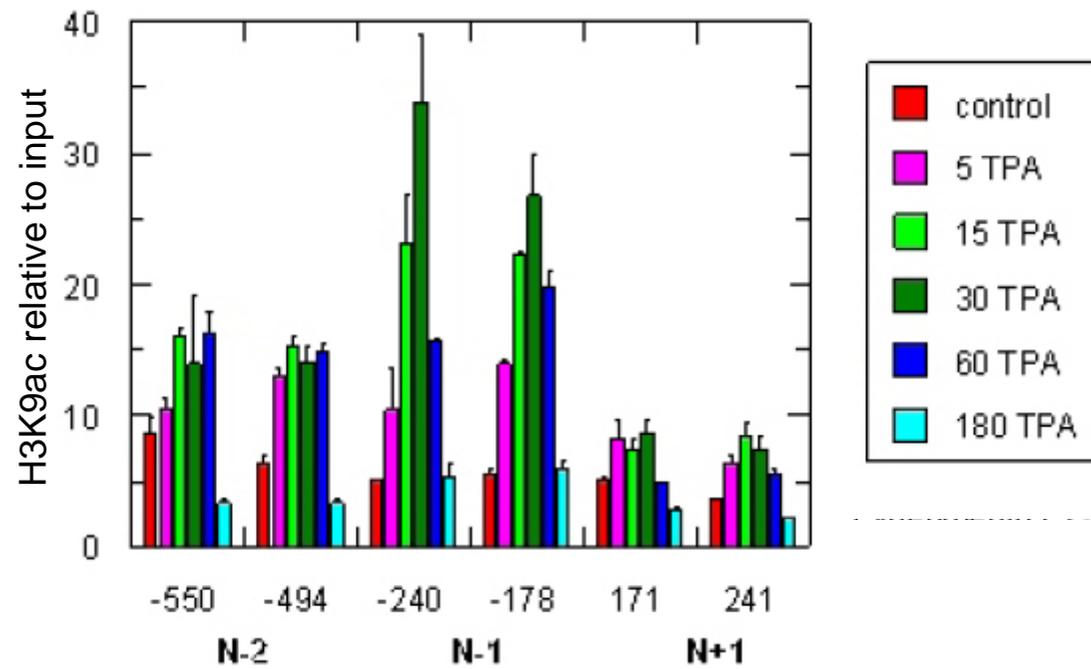














Ángela Riffo-Campos Luis Franco Pepa Castillo

Maribel Rodrigo Gerardo López-Rodas



LAS MOLÉCULAS DE LA HERENCIA BIOLÓGICA. DE LAS PROTEÍNAS AL DNA... Y VUELTA

- Un poco de historia
- De las proteínas al DNA
- ...Y vuelta. La Epigenética
- El ejemplo del gen *Egr1*
- Epigenética y enfermedad



1 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme,
no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...



- 1 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 2 En un lugar de la Npbxgp, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...



- 1 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 2 En un lugar de la Npbxgp, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 3 En un lagar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...



- 1 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 2 En un lugar de la Npbxgp, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 3 En un lagar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 4 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...

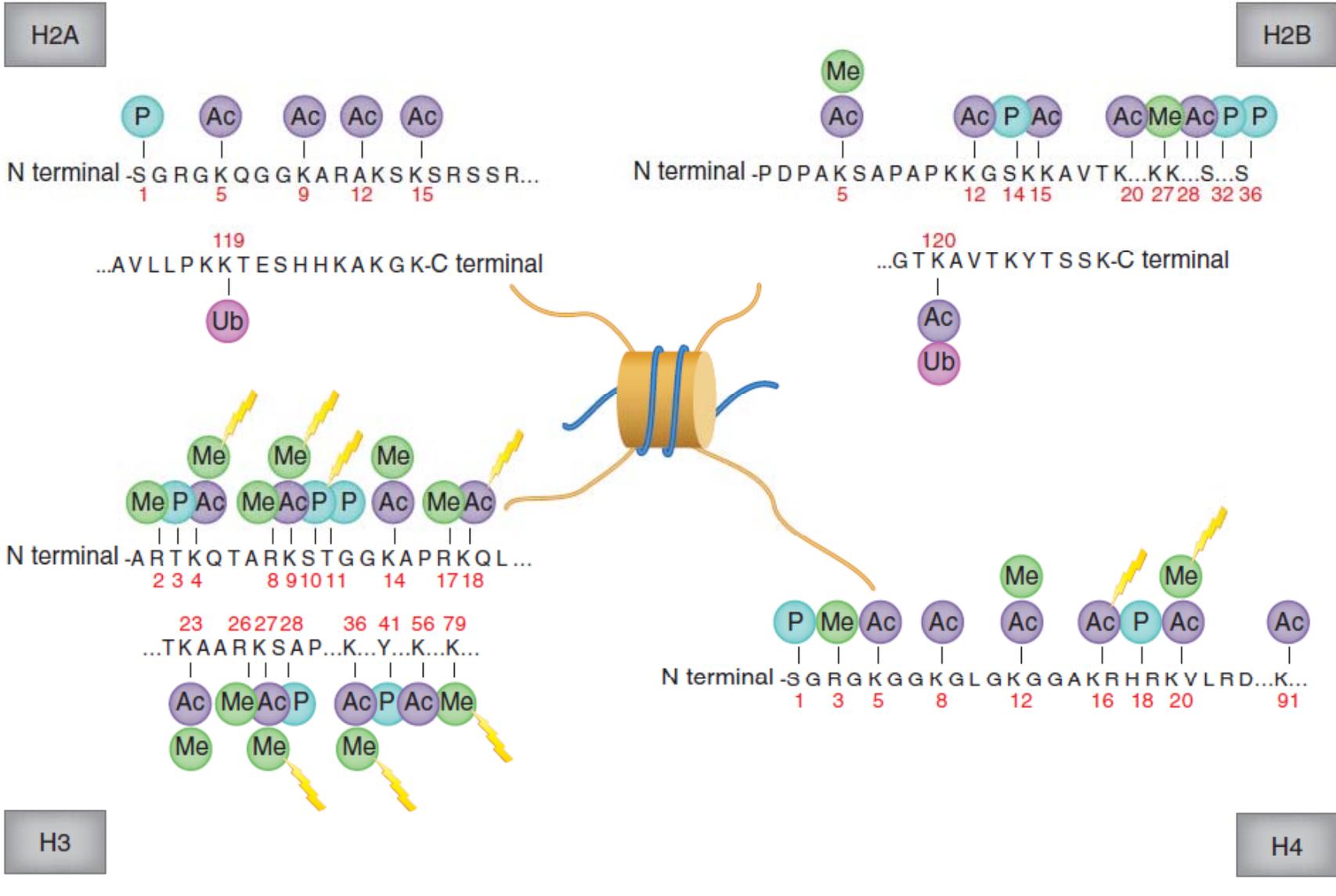


- 1 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 2 En un lugar de la Npbxgp, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 3 En un lagar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 4 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 5 **En un lugar de la Mancha**, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que **vivía un hidalgo...**



- 1 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 2 En un lugar de la Npbxgp, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 3 En un lagar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 4 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...
- 5 **En un lugar de la Mancha**, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que **vivía un hidalgo...**
- 6 En un lugar de la Mancha, de cuyo nombre no quiero acordarme, no ha mucho tiempo que vivía un hidalgo...



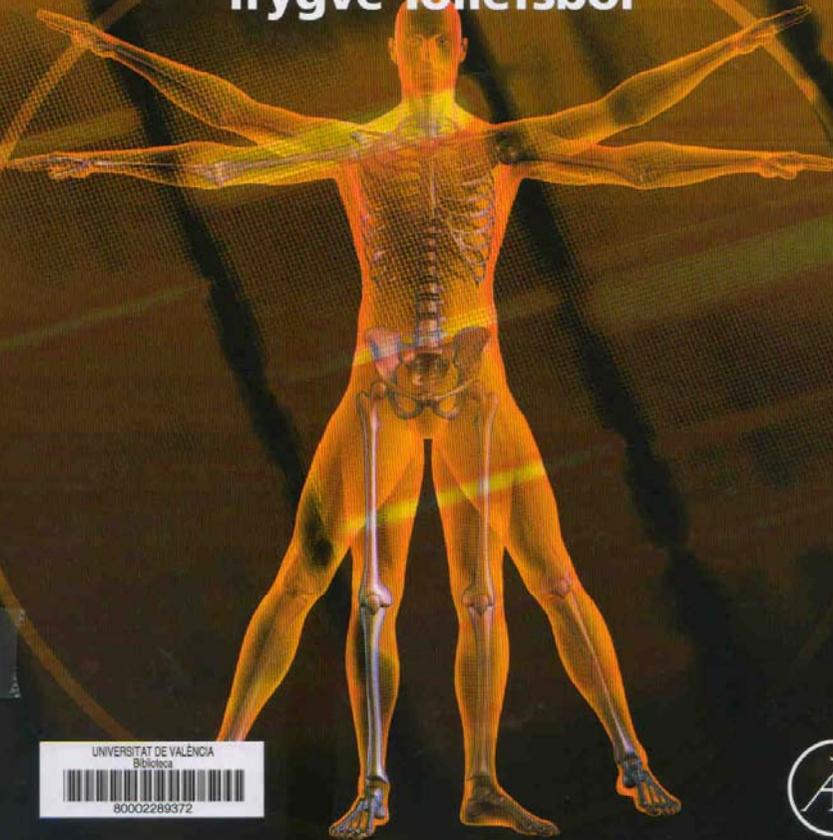


Rodríguez-Paredes y Esteller (2011) *Nature Medicine* 17, 330-339.



Epigenetics in Human Disease

Edited by
Trygve Tollefsbol



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Biblioteca

80002285372



| | |
|--|-----|
| REFACE | vii |
| CONTRIBUTORS..... | ix |
| CHAPTER 1 Epigenetics of Human Disease | 1 |
| <i>Trygve O. Tollefsbol</i> | |
| CHAPTER 2 Methods and Strategies to Determine Epigenetic Variation in Human Disease..... | 7 |
| <i>Yoshihisa Watanabe and Masato Maekawa</i> | |
| CHAPTER 3 DNA Methylation Alterations in Human Cancers | 29 |
| <i>Yae Kanai and Eri Arai</i> | |
| CHAPTER 4 Alterations of Histone Modifications in Cancer..... | 53 |
| <i>Ciro Mercurio, Simon Plyte and Saverio Minucci</i> | |
| CHAPTER 5 MicroRNA in Oncogenesis | 89 |
| <i>Niamh Lynam-Lennon, Steven G. Gray and Stephen G. Maher</i> | |
| CHAPTER 6 Epigenetic Approaches to Cancer Therapy | 111 |
| <i>Sabita N. Saldanha and Trygve O. Tollefsbol</i> | |
| CHAPTER 7 Epigenomics in Neurobehavioral Diseases..... | 127 |
| <i>Cassandra L. Smith and Kai Huang</i> | |
| CHAPTER 8 Emerging Role of Epigenetics in Human Neurodevelopmental Disorders | 153 |
| <i>K. Naga Mohan and J. Richard Chaillet</i> | |
| CHAPTER 9 The Epigenetics of Alzheimer's Disease | 175 |
| <i>Fabio Coppedè</i> | |
| CHAPTER 10 Epigenetic Modulation of Human Neurobiological Disorders | 193 |
| <i>Takeo Kubota, Kunio Miyake, Takae Hirasawa, Tatsushi Onaka and Hidenori Yamasue</i> | |
| CHAPTER 11 Epigenetic Basis of Autoimmune Disorders in Humans..... | 205 |
| <i>Biola M. Javierre, Lorenzo De La Rica and Esteban Ballestar</i> | |
| CHAPTER 12 Approaches to Autoimmune Diseases Using Epigenetic Therapy | 225 |
| <i>Christopher Chang</i> | |
| CHAPTER 13 Epigenetic Mechanisms of Human Imprinting Disorders..... | 253 |
| <i>Richard H. Scott and Gudrun E. Moore</i> | |



CONTENTS

METHODS

| | |
|---|-----|
| CHAPTER 14 Epigenomic Factors in Human Obesity 273 <i>Christopher G. Bell</i> | 273 |
| CHAPTER 15 Epigenetic Approaches to Control of Obesity 297 <i>Abigail S. Lapham, Karen A. Lillycrop, Graham C. Burdge, Peter D. Gluckman, Mark A. Hanson and Keith M. Godfrey</i> | 297 |
| CHAPTER 16 Epigenetics of Diabetes in Humans 321 <i>Charlotte Ling and Tina Rönn</i> | 321 |
| CHAPTER 17 The Potential of Epigenetic Compounds in Treating Diabetes 331 <i>Steven G. Gray</i> | 331 |
| CHAPTER 18 Epigenetic Aberrations in Human Allergic Diseases 369 <i>Manori Amarasekera, David Martino, Mari K. Tulic, Richard Saffery and Susan Prescott</i> | 369 |
| CHAPTER 19 Therapy of Airway Disease: Epigenetic Potential 387 <i>Peter J. Barnes</i> | 387 |
| CHAPTER 20 The Role of Epigenetics in Cardiovascular Disease 395 <i>Boda Zhou, Andriana Margariti and Jingbo Xu</i> | 395 |
| CHAPTER 21 Epigenetics and Human Infectious Diseases 415 <i>Hans Helmut Niller and Janos Mircsevits</i> | 415 |
| CHAPTER 22 The Epigenetics of Endometriosis 443 <i>Sun-Wei Guo</i> | 443 |
| CHAPTER 23 Aberrant DNA Methylation in Endometrial Cancer 471 <i>Kenta Masuda, Kouji Banno, Megumi Yanokura, Kosuke Tsuji, Iori Kisu, Arisa Ueki, Yusuke Kobayashi, Hiroyuki Nomura, Akira Hirasawa, Nobuyuki Susumu and Daisuke Aoki</i> | 471 |
| CHAPTER 24 Stem Cell Epigenetics and Human Disease 481 <i>Mehdi Shafa and Derrick E. Rancourt</i> | 481 |
| CHAPTER 25 Non-Coding RNA Regulatory Networks, Epigenetics, and Programming Stem Cell Renewal and Differentiation: Implications for Stem Cell Therapy 503 <i>Rajesh C. Miranda</i> | 503 |
| CHAPTER 26 Aging and Disease: The Epigenetic Bridge 519 <i>Andrea Fusco</i> | 519 |
| CHAPTER 27 Early-Life Epigenetic Programming of Human Disease and Aging 545 <i>Alexander M. Vaiserman</i> | 545 |
| INDEX 569 | 569 |



LAS MOLÉCULAS DE LA HERENCIA BIOLÓGICA. DE LAS PROTEÍNAS AL DNA... Y VUELTA

Valencia,
27 de febrero de 2014

Luis Franco Vera



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA