

A photograph of two men in a dance studio. The man on the left is in a dynamic pose, leaning back with one leg raised and arms extended. He is wearing a white tank top and light-colored trousers. The man on the right is partially visible, also in a similar pose, wearing a white tank top. They are holding hands, creating a sense of connection and balance. The background features large windows with a grid pattern, and the floor is made of polished wood.

Inguruneak  
desberdin  
egin dezake  
berdina dena



## EPIGENETIKAK GENEEN ESPRESIOAN ERAGITEN DU, BAINA HAIEK ALDATU GABE

OIHANE LAKAR IRAIZOZ  
Elhuyar Zientziaren Komunikazioa

# ez da DNA DNA

Bi ur-tanta berdin ez dauden bezala, biki monozigotikoek ere izaten dituzte bata bestetik bereizten dituzten ezaugarriak. Desberdintasun horiek, ordea, ez dituzte geneetan gordeta izaten; genetikoki berdin-berdinak izaten dira anaia edo ahizpa bikiak. Gauza bera gertatzen da norbanako bakoitzaren zelulekin: zelula guztiek dute informazio genetiko bera. Kristalinoko zelulek, ordea, antz txikia dute urdaileko zelulekin, edo giharretako zelulekin. Desberdintasuna, kasu guztietan, informazio genetikokoaren espresioan dago.

“Geneak gure osaeraren hitzak balira, epigenetika hitz-segida horiek ulergarri egiten dituzten zeinuak lirateke; alegia, ortografia eta gramatika. Horren eraginez, gene-aldaera berak kanpo-itxura desberdina eman diezaieke bi pertsonari”. Manel Esteller ikertzaileak eman du azalpen hori. Bellvitgeko Ikerketa Biomedikoko Institutuko ikertzailea da Esteller; zehazki, minbizia-ren epigenetikaren eta biologiarene programaren zuzendaria.

Definizioz, faktore epigenetikoak dira DNAREN sekuentzia aldatu gabe fenotipoan aldaerak agertzea eragiten duten faktoreak, geneen espresioan eragiten dutelako. Haien eraginez dituzte, besteak beste, gibleko zelulek eta bihotzekoek itxura eta funtzionamendu desberdina, eta, orobat, bikiak bata bestetik bereizten dituzten ezaugarriak. “Biki monozigotikoek ezin ho-

beki uzten dute agerian nola genetikoki berdin-berdinak diren banakoek ezaugarri desberdinak izan ditzaketen. Horrenbestez, eredu paregabeak dira aldaketa epigenetikoek fenotipoan duten eragina edo zeregina aztertzeke”, dio Estellerrek.

Faktore epigenetikoak geneak berak bezain garantzitsutzat jotzen ditu Estellerrek. Geneak, eta genetika, oro har, askoz ezagunagoak dira, ordea, epigenetika baino. “Hainbat arrazoi daude horretarako —uste du Estellerrek—. Nagusia da genetika-azterketak askoz lehenago hasi zirela; Mendelek egin zituen lehenengoak, XIX. mendearen bukaeran. Epigenetika modernoa, berriz, 1980ko hamarkadan sortu zen. Susmoa egon, bazegoen, inguruneak nolabait geneekin hitz egiten zuela, eta ikusten zen gene berdinak zituzten pertsonen portaera eta gaixotasun desberdinak zituz-

tela. Baina ez zegoen azalpen biologikorik. Epi-genetikak eman du azalpen biologikoa”.

### **DNAn ETA HAREN INGURUAN TXERTATZEN DIREN MARKAK**

Geneen espresioan eragina izatea da gene batzuk espresatzea eta beste batzuk isiltzea. Horretarako, ez dago DNaren sekuentzia aldatu beharrik, hau da, mutaziorik egin beharrik. Nahikoa da sekuentzian bertan, edo harengandik hurbil, espresioa bultzatuko edo etengo duten markak jartzea. Bi dira mekanismo epigenetiko nagusiak: metilazioa eta histonen azetilazioa.

Metilazioa zuzenean DNA-sekuentzian gertatzen da: zitosina baseari metilo talde bat erantsen zaio. Oro har, ondoan guanina basea duten zitosina asko dauden eskualdeetan gertatzen da metilazioa; eta base-konbinazio hori geneen eskualde promotorean egoten da. Bada, “metilazioa etengailu baten modukoa da: zitosinari lotzen zaionean, itzali egiten du gene horren espresioa”, argitu du Estellerrek.

Histonen azetilazioak, berriz, berez isilduta egon beharko luketen geneak espresatzea dakar. Aldaketa hori, izenak berak adierazten duen bezala, histonetan gertatzen da. Histonak proteina-multzo batzuk dira, DNari paketatzen laguntzen diotenak. Izan ere, DNAk bi metroko luzera du, eta oso trinkotuta egon behar du zelulen nukleoan sartzeko. Bada, paketatze horretan, histonen inguruan kiribiltzen da DNA-harizpia (perlazko lepoko baten antza hartzen dute). Harizpia estuago edo lasaiago lot dakieke histonei, histonek duten azetilazio-mailaren arabera: azetilo taldeak lotzen badira histonetan, DNA lasaiago garatzen da.

DNaren paketatze-maila hango geneen espresio-mailarekin lotuta dago: zenbat eta trinkoago egon, zailagoa da geneak espresatzea, trans-

kripzioaz arduratzen diren elementuak ezin zaizkiolako lotu DNA-sekuentziari. Aitzitik, lasaiago baldin badago, transkripzioaren aktibatzaileak lotu, eta geneen transkripzioa gerta daiteke.

### **EZINBESTEKOAK, ETA ALDAKORRAK**

Metilazioak eta histonen azetilazioak eragindako gene-aktibazio eta -desaktibazioak “ezinbestekoak dira —Estellerren esanean— bizirik irauteko; haiek gabe, garapenaren fase goiztiarretan hilko ginateke. Zelulen desberdintzapenean eragina izateaz gain, emakumezkoetan X kromosometako bat inaktibatzea ere mekanismo epigenetiko bidez egiten den zerbait da, adibidez”. Izatez, emakumezkoek X kromosomako geneen bi kopia dituzte, eta, gizonezkoek, berriz, bakarra. Bada, bi sexuetakoa banakoetan gene horien produktuen dosiak berak izan daitezten inaktibatzen da bi kromosometako bat emakumezkoetan.

**“Susmoa egon, bazegoen,  
inguruneak nolabait geneekin  
hitz egiten zuela”**

Bizidun bakoitzak patroi epigenetiko jakin bat du. “Espezie gisa patroi jakin bat dugu, *Homo sapiens* izatea ahalbidetzen diguna”, adierazi du Estellerrek. Eta patroi hori aldatuz joaten da adinean aurrera egin ahala: “Jaiotzean, epigenoma bat dugu; nerabezaroan, beste bat; eta helduaroan eta zahartzaroan, beste bat”, dio iker-tzaileak.

Gizakiok bakarrik ez; animalia askotan ikusi dira garapenarekin batera gertatzen diren aldaketa epigenetiko horiek. Har dezagun kontuan tximeleta bat. Tximeleta horrek jaiotzetik genoma jakin bat du, baina itxura erabat desberdina du metamorfosia gertatu baino lehen eta ondoren. “Patroi epigenetikoa aldatuz doalako gertatzen da hori —dio Estellerrek—. Gauza bera ikus daiteke, adibidez, erleetan: Erle erreginak eta langileek genoma berdina dute; bakoitzaren patroi epigenetikoak eragiten du batzuen eta besteen itxura eta portaera hain desberdinak izatea”.

Zelulak bikoizten direnean, patroi epigenetiko eta guzti bikoizten dira. Hala, ehun horretako gainerako zelulen itxura hartzen dute. Bikoizketa-prozesuan, dena den, tarteka aldaketak gertatzen dira, eta ondorengo zelulek ez dute



**Manel Esteller**

Bellvitgeko Ikerketa Biomedikoko Institutuko ikertzailea da. Minbiziaren epigenetikaren eta biologiaren programaren zuzendaria. Nazioarteko erreferentia da epigenetikaren alorrean.

ARG.: MANEL ESTELLER.

## **Aztartzeko, sekuentziazioaren antzeko zerbait**

Marka epigenomikoak aztertzeo eta desberdinen bat ote dagoen begiratzeko, sekuentziazioaren antzeko zerbait egiten dute, “baina neketsuagoa”, zehaztu du Manel Esteller Bellvitgeko Ikerketa Biomedikoko Institutuko ikertzaileak. Metilazioa da bi marka epigenetikoaren artean aztertue-na, “aztertzeo ere errazena delako”, azaldu du Estellerrek. DNAn gene jakin baten sekuentzia irakurtzen den bezala, nukleotidoak banan-banan irakurtzen dira, metil-

zitosina bat aurkitu arte. Histonen kasuan, berriz, zelulen arteko konparazioa egiten da, eta ikusten da zeinek dituzten histonetan besteek ez dituzten azetilo taldeak.

Hala, pertsonen profil epigenetikoa ezagututa, azetilazio- eta metilazio-akatsak identifika daitezke, eta jakin daiteke, esate baterako, “zer eragin izango duten botika epigenetikoek (metilazioak edo azetilazioak jartzen eta kentzen dituzten botikek)”, argitu du ikertzaileak.

zehazki zelula “arbasoaren” patroia epigenetikoak. “Oso garbi ikusten da hori biki monozigotikotetan”, azaldu du Estellerrek. 2005ean bikiakin egindako ikerketa bat argitaratu zuen bere lankideekin batera PNAS aldizkarian. Han esaten zuten patroia epigenetikoak gero eta desberdinagoa dela bikietan zenbat eta gehiago zahartu.

Aldaketa horiek barneko zein kanpoko faktoreen eraginez gerta daitezkeela azaltzen du artikuluan: “Zelulen bikoizketan ere akats txikiak gerta daitezke zoriz, eta, horren eraginez, jatorrian berdin-berdinak ziren bi banako pixkanaka desberdindu joaten dira denborak aurrera egin ahala. Hala ere, bizi-ohiturek eta kanpofaktoreek, hala nola erretzeak, jarduera fisikoak edo dietak, epe luzean aldaketa epigenetikoak eragin ditzakete. Bikietan ikusi dugu desberdintasun epigenetiko gehiago zituztela zenbat eta zaharragoak izan, bizimodu desberdinagoak eraman, eta denbora gutxiago eman elkarrekin. Horrek agerian uzten du zer garrantzia duten ingurune faktoreek bi genotipo berdinetatik fenotipo desberdinak emateko”.

***Tximeletek genoma jakin bat dute jaiotzetik; patroia epigenetikoak da metamorfosian aldatzen dena.***

Kanpo-faktoreei dagokienez, “Oro har, ikusi dugu geneetan aldaketak eragiten dituzten faktore edo agente berek eragin ditzaketela aldaketa epigenetikoak. Hau da, geneetan mutazioak eragiten dituzten faktoreek, halaber, metilazioak eta histonen azetilazioak eragin ditzakete”, zehaztu du Estellerrek.

Edonola ere, askoz ugariagoak dira eta askoz azkarrago gertatzen dira aldaketa epigenetikoak genetikoak baino. “Zailagoa da aldaketa genetikoak gertatzea, milioika urteko eboluzioan ikasi egin baitugu genomako informazioa bere horretan gordetzen eta gertatzen diren akatsak zuzentzen —argitu du Estellerrek—. Aldiz, ez gara hain onak epigenoma zuzentzen. Izan ere, ez dute genomak bezain eragin handia bizirau-penean, eta zelulek ez dituzte garatu haiek zuzentzeko hainbeste mekanismo”.

## **EPIGENETIKA, GAIXOTASUNEI LOTUTA**

Epigenomaren aldaketek gaixotasunak ere eragin ditzakete. Adibidez, minbizia. Hori da, hain zuzen, Manel Estellerren aztergaietako bat Bellvitge institutuan: “Minbizia da epigenetikari lotutako gaixotasun ezagunena, eta aitzinarazlea. Oso gaixotasun ohikoa delako izan daiteke hori, eta erraza delako aztertzekeo laginak lortzea. 1995ean aurkitu zen lehen aldiz epigenetikoki aldatutako gene batek minbizia eragin zezakeela”.

Zelulak neurritz gain bikoiztea ekiditen duten geneak (tumore-ezabatzaile deritze) behar ez bezala metilatzen badira, esate baterako, gene horiek isilduta gelditzen dira, eta ez dute beren funtzioa betetzen. Histonetan aldaketak gertatzea ere lotuta dago zelulen neurritz gaineko ugaritzearekin, eta, horrenbestez, baita minbiziarekin ere. Marka epigenetiko desberdinen eraginez gertatzen da, bestalde, mutazio genetiko jakin baten eraginez minbizia izateko alde

Erdialdeko zitosinak metilatuta dituen DNA-zatibaten ilustrazioa. Metilotaldeak itzalgailuak dira geneentzat, eta haien espresioa isiltzen dute. ARG.: CHRISTOPH BOCK/MAX PLANCK INSTITUTE FOR INFORMATICS/© ESKUBIDE BATZUK ERRESERBATUTA

aurretiko joera bera duten bi pertsonari une desberdinetan agertzea minbizia, edo bati agertzea eta besteari ez.

Minbizia alde batera utzita, “azkenaldian epigenetikak eragindako beste gaixotasun batzuen azterketak ari dira aurrera egiten —dio Estellerrek—. Adibidez, gaixotasun autoimmunenak. Gaixotasun horietan, gorpuzak bere proteinen kontrako antigorputzak sortzen ditu, proteina horiek sintetizatzen dituzten geneetan marka epigenetikoak ez direlako behar bezala kokatu. Halaber, neuroendekapenezko gaixotasunekin azterketa epigenetikoak egiten hasi dira berriki, bai eta gaixotasun kardiobaskularrekin ere”.

Aldaketa epigenetikoek gaixotasunekin duten lotura argituz joan ahala, agertuz doaz gaixotasun horien kontra egiteko botikak. Izan ere, aldaketa epigenetikoak itzulgarriak izan daitezke, kanpotik metilazio edo azetilazio aldrebesa zuzentzen baldin badira. Estellerrek adierazi duenez, gaur egun “bost botika epigenetiko daude onartuta Europan erabiltzeko, leuzemia eta limfoma-mota batzuk tratatzeko. Medikamentuok DNaren metilazioa eta histonen desazetilazioa inhibitzen dute”.

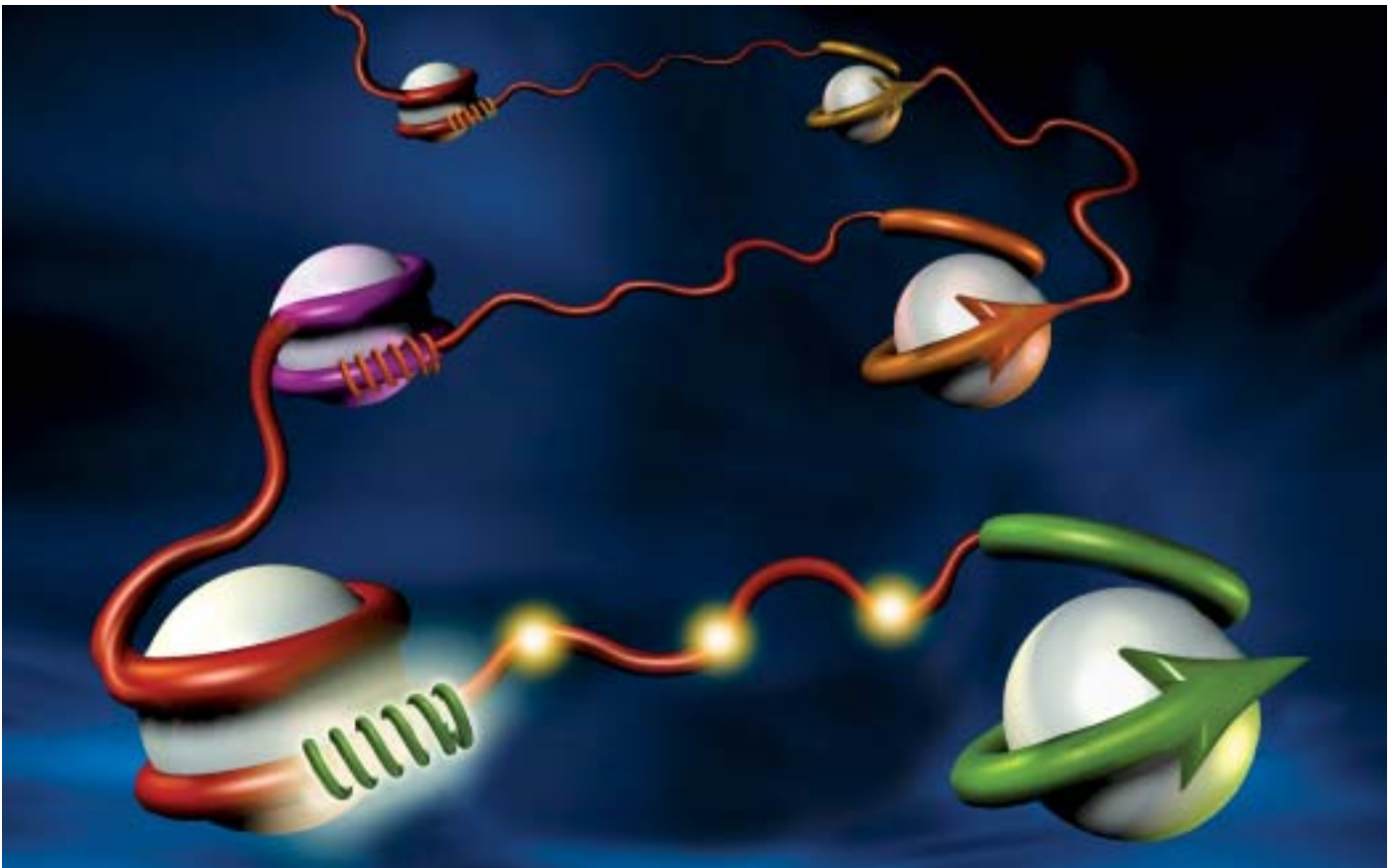
Botikez gainera, aldaketa epigenetikoak gaixotasunen adierazle gisa erabiltzen hasi dira dagoeneko ikertzaileak. “Kasu batzuetan aurkitu dugu metilatuta egon behar ez lukeen gene jakin bat metilatuta agertzeak pertsona horrek minbizia duela adierazten duela; edo gene bat metilatuta egoteak pertsona horrek kimioterapiaren aurrean erantzun ona izango duela.

**Aldaketa epigenetikoek gaixotasunekin duten lotura argituz joan ahala, agertuz doaz gaixotasun horien kontra egiteko botikak.**

Aplikazio horiek guztiek oinarritzko ikerketa dute abiapuntu. “Oinarritzko ikerketan, aurkitu nahian gabea zer mekanismok eragiten dituzten aldaketak, eta gizakion epigenoma-patroi guztiak deszifratu nahi ditugu”. Azkeneko helburu horretarako, Giza Epigenoma deritzon proiektua dago martxan, eta “gu haren kide

DNA-harizpia histona proteina-multzoetan kiribiltzen da (bola zuriak) behar adina paketatzeko. Oso estu lotzen den zatietan ez da gene-espresiorik gertatzen, eta lasaiago dagoen zatietan, berriz, bai.

IRUDIA: CHRISTINA ULLMAN/PENN STATE UNIVERSITY.



Astearteetan, 21:00etan

Eta Interneten:

<http://norteko.elhuyar.org/>

## Posible al da aldaketa epigenetikoak heregadarriak izatea?

Erantzun azkarra da ez dakigula baina baztertu ere ez dela baztertu hala izateko aukera: “Orain, puntako ikerketa-gaietako bat da ea posible den banako batek bizitzan izan dituen aldaketa epigenetikoak bere ondorengoei transmititzea —dio Bellvitgeko Ikerketa Biomedikoko Institutuko Marnel Esteller ikertzaileak—. Horretarako, aldaketek zelula germinaletan gertatu beharko lukete (espermatoozoo eta oozitoetan)”.

Aukera horrek —hau da, belaunaldiz belaunaldi pasatzen diren aldaketak geneetatik harago egoteak— Lamarckek proposatutako ideia berpiztu du, hein batean, ikertzaile askoren buruetan eta testuetan. Izan ere, hartutako ezaugarriak hurrengo belaunaldietara pasa daitezkeela uste zuen Lamarckek, eta hori zela eboluzioaren motorra. “Bizitzan hartutako marka epigenetikoak gurasoengandik seme-alabengana pasatzea posible izateak hain du kutsu lamarckar erakargarria, zaila baita determinismo genetikoaren balizko antidoto gisa ez hartzea”, dio Edinburgheko Unibertsitateko Adrian Bird ikertzaileak, *Nature* aldizkarian argitaratutako “Perceptions of epigenetics” artikuluan.

Alabaina, landare eta onddoetan ez bezala, ugaztunekin egindako ikerketetako datuak oso urriak direla ere azpimarratzen du artikulua berean: “Laborategian sortutako landare-barietate gehienak ohiko mutazioei zor bazezkie ere —aldaketa epigenetikoei baino gehiago—, existitzen dira belaunaldietan zeharreko epigenetikaren adibide ondo dokumentatuak landare eta onddoen artean. Animalietan, aldiz, ezaugarri epigenetikoaren belaunaldietan zeharreko arteko transmisioa analisi genetiko oso sentikorrek erabiltzaileak bakarrik detektatu ahal izan da orain arte”. Ugaztunekin egindako ikerketetako datuak urriak izanagatik, epigenetika-mota honek jendearen irudimena harrapatu duela nabarmentzen du Bird, ingurunearen eraginpean egon daitezkeen aldaketa printzipioz iraunkorreki buruz ari baikara hizketan, eta, horren ondorioz, inguruneak fisiologia eta portaeran duen epe luzeko eragina azaltzeko balizko mekanismo bat ikusi dute askok hor.

gara. Gizakion zelula-mota bakoitzaren epigenoma zein den zehaztea da azkeneko helburua. Izan ere, pertsona bakoitzak genoma bakarra du, baina, epigenomak, 150 inguru. Zelula-mota bakoitzeko bat”.

Dagoeneko zenbait zelula-motaren metiloma (metilazio-patroia) dago definituta, hala nola linfoblastoena, kolonko zelulena eta zelula amabazua. “Beraz, oraindik beste zelula batzuen metiloma argitzeke dugu, bai eta histonen aldaketa-patroi orokorra ere”, argitu du Estellerrek. ●

## Zientzia eta teknologia Euskadi Irratiaren sintonian, Guillermo Roaren eskutik



# NORTEKO FERROKARRILLA

eitb



zientziaren  
ELHUYAR  
komunikazioa