

Epigenética de la realeza

Traducción de Nicole O'Dwyer del artículo de Alexandra Chittka* y Lars Chittka* «*Epigenetic of royalty*». PLoS Biology, 2011, Vol. 8, Num. 11, pp. 1-8.

*Instituto Wolfson para la Investigación Biomédica, University College of London, Londres, Reino Unido, *Queen Mary Universidad de Londres, Centro de Investigación de Psicología, Facultad de Ciencias Químicas y Biológicas, Londres, Reino Unido.

Imagínese, recién ha nacido y su futuro se ve sombrío. Luego de una infancia demasiado breve en la cual lo cuidarán y alimentarán, se convertirá en un menor forzado a trabajar, deberá limpiar un hogar oscuro y atestado y cuidar a sus hermanos. Luego deberá cumplir con los turnos de guardia para defender el hogar de intrusos despiadados. Si sobrevive, pasará el resto de sus días buscando pequeños pedazos de comida de fuentes efímeras, gran parte de lo cual no será para usted, sino para la despensa común. ¿Fines de semana? ¿Vacaciones? Olvídelo. En pocas semanas habrá trabajado hasta el cansancio. Además, nunca experimentará el amor.

Su hermana, por otro lado, comenzará su carrera con el asesinato de su competencia, luego se acostará con todos los que pasen a su lado. Durante una seguidilla de orgías con miles de participantes, llegará a fornicar con veinte machos, quienes estarán preparados (literalmente) para morir luego de recibir este privilegio. Cuando vuelva a casa luego de semejante libertinaje, será tratada como de la realeza; efectivamente, durante el resto de su vida se verá rodeada de personal leal que la alimentará, la limpiará y atenderá todas sus necesidades. Si alguna vez se ve obligada a abandonar el hogar (lo cual rara vez sucede) irá acompañada de miles de subordinados que se esforzarán para encontrar un hogar nuevo y adecuado. Su hermana vivirá veinte veces más que usted y algún día será una madre orgullosa de miles y miles de crías, mientras usted morirá solterón. ¿Injusto? ¡Seguramente! Pero es que usted es simplemente una abeja melífera obrera. Para su hermana, en cambio, es bueno ser la reina.

Dos destinos a partir de un mismo genoma

Aunque tradicionalmente la realeza es hereditaria en los humanos y en algunos insectos sociales, no es lo que sucede con las abejas melíferas. Las abejas melíferas reinas y las obreras pueden tener una genética idéntica, pero lo que marca sus respectivos destinos es la dieta especial (jalea real) que recibe la larva reina en grandes cantidades y durante largos períodos. La composición química de esta sustancia realmente nutritiva sólo se comprende de manera parcial y está producida por las glándulas que se encuentran en la boca de las abejas nodrizas jóvenes. Todas las larvas se alimentan en un comienzo con jalea real, aunque pronto se «desteta» a las larvas obreras y se las cambia a una dieta de polen y néctar. A las larvas reina, en cambio, se las baña de jalea real durante el desarrollo larval e incluso la reciben como alimento cuando son adultas. Este proceso de crianza diferenciada provoca sorprendentes diferencias fisiológicas, morfológicas y de comportamiento entre las diferentes castas (ver Figura y Tabla). Las reinas viven muchos años, producen hasta 2000 huevos en un día de verano y nunca visitan las flores (ni se dedican a ninguna actividad que se parezca al «trabajo»), mientras que las obreras estériles generalmente viven sólo



Figura: Una abeja mielera reina rodeada por su séquito. Hay numerosas diferencias fisiológicas, anatómicas y en el comportamiento de las distintas reinas (que pueden poner hasta 2000 huevos por día) y obreras estériles, aunque sean idénticas a nivel genético. Cuando emergen de la pupa, las reinas nuevas participan en una serie de duelos contra las reinas rivales. La única sobreviviente abandonará el panal para realizar de 1 a 5 vuelos de fecundación durante los que visita áreas muy bien definidas con congregaciones de cortejo que se utilizan sólo para la fecundación y pueden estar a varios kilómetros del panal. Allí normalmente la esperan miles de zánganos. Las reinas se aparean con 12 zánganos en promedio; éstos mueren al poco tiempo ya que la eyaculación explosiva rompe los genitales evertidos. Una reina apareada luego regresa al panal natal, comienza a poner huevos enseguida y normalmente no vuelve a dejar la colonia a menos que se críe una reina nueva el año posterior, en cuyo caso la reina vieja abandona la colmena con un gran enjambre de obreras para trasladarse a un nuevo hogar. Las obreras especializadas que conforman el séquito de la reina la alimentan, y la acicalan y laman constantemente, a través de cuyo proceso toman feromonas mandibulares de la reina que suprimen el desarrollo del ovario en las obreras. Foto: Helga Heilmann, BeeGroup Wurzburg.

unas semanas, durante las que se dedican a una serie de especialidades que incluyen la limpieza de las celdas del panal, el cuidado de la cría, la construcción de panales de cera, la vigilancia de la entrada de la colmena y, por último, la búsqueda de diversas materias primas como el néctar, el polen, agua y resina.

Se ha observado que diferentes organismos pueden generarse de genomas idénticos, lo cual significa que la expresión genética diferenciada moldea diversos resultados del mismo material genético. Las abejas melíferas son únicas, ya que ocasionan distintas formas de vida a través de la dieta. La disponibilidad de la secuencia del genoma también las convierte en un sistema único que permite estudiar cómo el estímulo del ambiente regula la expresión genética. De hecho, más de un quinto del total de los genes de las abejas melíferas (10.157) se expresan de manera diferenciada en el cerebro de las reinas y de las obreras. Una serie de estudios recientes se enfoca en un tipo particular de regulación genética: **el control epigenético de la expresión del gen en los dos fenotipos posibles presentes en las abejas melíferas reinas y obreras**. En este caso, la epigenética se refiere a «*la adaptación estructural de las regiones cromosómicas para registrar, señalar o perpetuar las modificaciones en los estados de actividad*», es decir, se aleja de la definición más tradicional que se refería a la heredabilidad de dichos cambios o a la retención de ellos a través de la división de células.

«Las abejas melíferas son únicas, ya que ocasionan distintas formas de vida a través de la dieta.»

«En este caso, la **epigenética** se refiere a «*la adaptación estructural de las regiones cromosómicas para registrar, señalar o perpetuar las modificaciones en los estados de actividad*», es decir, se aleja de la definición más tradicional que se refería a la heredabilidad de dichos cambios o a la retención de ellos a través de la división de células.»

Los cambios en la estructura de la cromatina que afectan a la transcripción se logran principalmente a través de las modificaciones de la histona y de la metilación de ADN, en la cual los grupos metilos están unidos de manera covalente a citosina. Esto sucede normalmente en los sitios CpG, donde el nucleótido de citosina aparece junto al nucleótido de guanina en la misma cadena de ADN. Se cree que la metilación de ADN atenúa la expresión de los genes. La estructura de la cromatina definida por las modificaciones de la histona y la metilación del ADN es reversible y permite un ajuste en el resultado transcripcional según las diferentes señales o condiciones del ambiente.

Jalea real, fundamental en la evolución de la dieta

Puesto que la función reproductiva se reprime en las obreras y no en las reinas, parece posible que la metilación del ADN provoque la represión de la expresión del gen en las obreras. La metilación del ADN requiere la presencia de la enzima ADN metiltransferasa DNMT3. Recientemente se demostró que al silenciar la expresión de la DNMT3 en las larvas de las abejas melíferas recién nacidas se imita el efecto de la jalea real, es decir, las larvas destinadas a convertirse en obreras se convierten en reinas con ovarios desarrollados por completo. Ésta fue una demostración directa de que la jalea real brinda la información externa que interpreta la larva en desarrollo para crear y mantener el estado epigenético necesario y así generar una reina. Además de vitaminas, lípidos y aminoácidos, la jalea real contiene una familia de proteínas llamada *Principales Proteínas de la Jalea Real*, que se cree son cruciales para la maduración reproductiva. Es interesante ver que uno de los componentes de la jalea real es el fenil butirato, un inhibidor conocido de la histona deacetilasa (HDAC). La histona deacetilasa cataliza la eliminación de los grupos acetilo de las histonas, lo cual puede permitir que la cromatina se compacte más y así reprima la transcripción. Se ha demostrado que estas enzimas actúan en conjunto con la ADN metiltransferasa. Sin embargo, las obreras no son simplemente reinas con la parte reproductiva reprimida. Tienen un repertorio de comportamiento muy diferenciado, que incluye rutinas de comportamiento y hazañas cognitivas que no se ven en las reinas; es más, la expresión de muchos genes se ve favorecida en los cerebros de las obreras en comparación con los de las reinas. Esto plantea la duda de cómo se genera la especificidad con el uso de las marcas epigenéticas en la regulación génica.

Los epigenomas de las abejas melíferas

En el artículo *Los epigenomas de la abeja melífera: Metilación diferencial del ADN en el cerebro de la reina y las obreras* («*The honey bee epigenomes: Differential methylation of brain DNA in queens and workers*») aparecido en PLoS Biology en noviembre de 2010, Lyko y colaboradores revelan metilomas completos de los cerebros de las abejas melíferas reinas y obreras para poder obtener una idea más completa de los programas de transcripción determinados por la metilación diferenciada del ADN. Lyko y sus colaboradores, descubrieron que la mayor parte de la metilación del ADN en el genoma de las abejas melíferas sucede en los dinucleótidos CpG en los exones codificadores de 5.854 genes y sólo algunas veces en las regiones intrónicas no codificantes. El genoma de la abeja melífera contiene más de 10 millones de sitios CpG y sólo se metilan 70.000 citosinas. En concordancia con otros estudios, la metilación de los CpG demostró ser común en las partes del ADN donde los CpG están menos omnipresentes; en cambio, en los segmentos de ADN con muchos CpG (llamados islas CpG, que a menudo se encuentran en las regiones promotoras de los genes) suele no haber metilación. Es interesante ver que los genes metilados suelen no

Tabla 1. Visión general de las diferencias entre las abejas mieleras reinas y obreras.

	Obrera	Reina
Masa al emerger	151 mg	292 mg
Desarrollo de huevo a adulto	24 días	17 días
Edad	38 días (abejas de verano)	3 años normalmente
	140 días (abejas de invierno)	(hasta 8 años en algunos casos)
Facetas en los ojos compuestos	6.000	3.500
Sensilas olfatorias placoides	2.700	1.600
Corbícula	Sí	No
Glándulas de cera	Sí	No
Espermateca	Rudimentaria	Grande
Ovariolas	12	180
Ápice de aguijón	Sí	Rudimentario
Glándulas mandibulares	Grande	Muy grande
Glándulas de Nasonov	Sí	No
Comunicación a través de la danza	Sí	No

Nota: no se intenta dar un panorama completo, hay muchas más diferencias anatómicas.

ser aquellos que son específicos de las *Apis*, sino que se conservan en todas las especies y, efectivamente, en todas las phyla. Estos genes se expresan de manera omnipresente en muchos tejidos y parecen estar involucrados en los procesos metabólicos básicos, cuyas actividades son esenciales para la supervivencia y no pueden desconectarse por completo. Parece que el ajuste de los niveles de expresión de estos genes en el cerebro puede contribuir con la aparición de diferencias dramáticas en el fenotipo, aunque sería interesante también explorar los patrones de metilación en otras partes del cuerpo. Respecto de la diferenciación de la casta reproductiva, los patrones de metilación de más de 550 genes fueron distintos en las reinas que en las obreras. Se ha demostrado que muchos de ellos están involucrados en la actividad o el desarrollo del cerebro en otras especies y, efectivamente, hay diferencias profundas entre los cerebros de las abejas mieleras reinas y obreras, tanto respecto de la anatomía como del desarrollo de los adultos. Nuevamente, estos genes nunca se desconectan en ninguna de las dos castas. En cambio, se expresan con niveles bajos a moderados, pero de manera diferenciada entre las castas. Esto fortalece la idea que asegura que la regulación sutil de las vías metabólicas y de los genes de diferenciación que promueven tasas de crecimiento mayores en las abejas reina eventualmente afecta la capacidad reproductiva y provoca los diferentes patrones de comportamiento presentes en las abejas reinas y en las obreras.

Metilación del ADN y empalme alternativo

Es interesante observar el descubrimiento de los autores que presenta una fuerte correlación entre los patrones de metilación y los sitios de empalme, incluso aquellos que pueden generar exones alternativos. Esta correlación se investigó luego con mayor profundidad sobre un gen seleccionado para demostrar que hay dos variantes diferentes de empalme que se generan en niveles diferentes en las reinas que en las obreras. Tanto las reinas como las obreras presentan niveles similares de expresión de una variante larga común en el gen, a pesar de que el gen está muy metilado en las obreras y no en las reinas. Sin embargo, sólo las reinas generan una cantidad considerablemente mayor de la isoforma corta. La diferencia en la abundancia de la isoforma corta está correlacionada con la metilación diferenciada de los CpG en las reinas y en las obreras que se encuentra en la región donde se produce el exón adicional en la isoforma corta; las regiones cercanas a los sitios de empalme recibieron una metilación notablemente diferenciada en las reinas y en las obreras. Sin embargo, los mecanismos moleculares que permiten esto todavía no son claros. La observación que demuestra que la isoforma larga se produce en niveles comparables tanto en las obreras como en las reinas sin importar el gran nivel de metilación en las obreras coincidió con las observaciones recientes sobre humanos que arrojaron que los niveles altos de metilación del cuerpo del gen también pueden ocurrir en genes con expresiones altas. Entonces, la metilación de ADN no actúa necesariamente como mediadora para promover la represión del gen, lo cual genera la duda de si es la extensión completa de la metilación lo que importa para los niveles de transcripción o en realidad el patrón espacial particular en el paisaje de la metilación además de los distintos factores contextuales. La interesante observación sobre la distribución no aleatoria de los CpG metilados que se encontraron cercanos a los exones empalmados de manera diferenciada en ADN del cerebro pone de manifiesto la importancia de estas modificaciones para generar diversidad en los productos genéticos del mismo molde, lo cual conduce en última instancia a los distintos resultados fisiológicos y de comportamiento.

Conclusión y preguntas

Una observación clave que surge del estudio seminal de Lyko y de otros trabajos recientes es que los cambios relativamente moderados en la expresión de los genes individuales puede actuar de manera sinérgica sobre varios genes y así lograr resultados finales fisiológicos, morfológicos y de comportamiento muy distintos. La naturaleza sutil y continua de los aportes parece ser instrumental en el mantenimiento de la actividad celular que es necesario para que se produzcan fenotipos particulares. Sin embargo, continúa sin aclararse cómo la ADN metiltransferasa «sabe» cuáles de los alrededor de 10 mil CpG que se encuentran en el genoma de la abeja mielera debe marcar con «etiquetas» de metilo. Los mismos DNMT tienen un nivel de especificidad bajo para marcar segmentos particulares de ADN e histonas. Es por eso que una interacción complicada entre la maquinaria modificadora de ADN/histona (los modificadores de la cromatina) y los componentes celulares que reconocen la especificidad del ADN deben reclutar a las enzimas que modifican a la cromatina para que vayan a los lugares apropiados en el momento justo según las señales que reciben las células. También es interesante contemplar por qué, en algunos sistemas modelo como el de la *Drosophila*, se pueden generar y mantener formas de vida complejas y funcionales por completo en gran parte sin la ayuda de la metilación del ADN, si recalamos que frente a la ausencia de algunos modificadores epigenéticos, la regulación «tradicional» del gen puede adaptarse para realizar las funciones huérfanas por la pérdida de la maquinaria epigenética filogenéticamente antigua.

Por último, existe la importante duda de quién decide si un huevo será una reina o una obrera común, y cómo se toma esta decisión. A lo largo de la temporada, las trabajadoras construyen con cera «copas celda para reinas» especialmente grandes, pero a menudo éstas quedan vacías. Se crían reinas nuevas cuando muere la reina vieja o cuando se preparan para una división de la colonia. Las reinas con frecuencia ponen los huevos directamente dentro de las copas celda, en cuyo caso se supone que ha tomado la decisión que este huevo en particular deberá criarse como una reina. Sin embargo, las obreras también mueven los huevos de las celdas normales para obreras a las copas celda para reinas, y las obreras frecuentemente destruyen las larvas y las pupas. Entonces, las obreras pueden interferir de manera importante con el destino real y esto plantea la duda de si existe algo de nepotismo. Si bien la diferenciación de castas para convertirse en reina u obrera se realiza en gran parte según la nutrición en las abejas mieleras, parece también haber una influencia genética. A raíz de los hábitos promiscuos de la reina, es común que los panales de abejas mieleras contengan familias secundarias de obreras cada cual con un zángano diferente como padre, y algunas familias secundarias pueden contar con una representación muy importante en la producción de reinas, supuestamente mediada por el tratamiento preferencial de ciertas larvas y el aborto selectivo de otras. Esto agrega un nivel de complejidad a la interacción entre los factores genómicos y los ambientales: el suministro de factores epigenéticos a través de la nutrición de la larva puede a su vez estar controlado por factores genéticos que controlan el comportamiento del suministro.

Glosario

DNMT: enzima implicada en el establecimiento y regulación de patrones de metilación.

Histona deacetilasa (HDAC): enzima que elimina los grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas.

Metilación: transferencia de grupos metilos a bases citosina situadas al contiguamente a una guanina.

Metilomas: patrón de metilación del ADN de un genoma, característico de cada tipo celular y fase del desarrollo.

Sitios CpG: regiones donde existe una gran concentración de pares de citosina y guanina enlazados por fosfatos.

Recomendaciones Bibliográficas:

Lyko, F y otros. 2011. The Honey Bee Epigenomes: Differential Methylation of Brain DNA in Queens and Workers. *PLoS Biology*. Vol. 8, Num. 11, pp. 1-8. [fecha de consulta: noviembre 2010]. Disponible en: <http://www.plosbiology.org/article/info:doi/10.1371/journal.pbio.1000506>

Beck, Christina. 2010. Epigenética. La herencia es más que la suma de los genes. Serie Bio Curiosos por las ciencias. Número 23. [fecha de consulta: noviembre 2010]. Disponible en: http://www.tuneldelaciencia.mincyt.gob.ar/material_didactico/biomax/23_Epigenetica.pdf

VOLVER AL INDICE