

Efecto de los hábitos actuales sobre la expresión o silenciamiento de genes de regulación celular.

Abraham Azael Morales Juárez

4 de junio de 2019

Resumen

Este proyecto tiene como finalidad evidenciar la relación que existe entre factores externos o medioambientales en la expresión o represión de genes que regulan las funciones celulares, lo que se conoce como epigenética. Estas modificaciones ocurren mediante varios mecanismos que son considerados epigenéticos entre estas incluyen la metilación y acetilación de las histonas, modificaciones postraduccionales de las mismas, modificación de la cromatina dependiente de ATP y ARN no codificantes, entre otros. Aunque en la actualidad se conoce poco el cómo ocurren estas modificaciones que pueden apagar o encender la expresión genética, debido a que los múltiples tipos de modificaciones epigenéticas existentes conducen a un nivel complejo y dinámico los cuales pueden afectar la expresión a corto y a largo plazo.

Palabras clave: Epigenética, Expresión genética, Represión Genética, Software R, Hábitos.

1. Introducción

1.1. Epigenética, un diálogo entre el genoma y el medioambiente.

Darwin en su obra el origen de las especies nos da a entender en pocas palabras que los organismos tienen la capacidad de interactuar y responder adecuadamente a los cambios constantes del ambiente que condiciona las posibilidades de un organismo de transmitir sus genes más que las propiedades intrínsecas de los genes. El doctor Conrad Waddington fue el que inicialmente designó esta definición como, la capacidad del medioambiente de moldear el fenotipo como epigenética [4]. Actualmente este término no tiene una definición definitiva pero lo que se considera una definición amplia y bien aplicada es la siguiente son mecanismos modificadores de cromosomas que cambian la plasticidad fenotípica de una célula u organismo [4].

En la actualidad existen cada vez una mayor cantidad de trabajos que evidencian cómo modificaciones en los patrones epigenéticos durante los primeros años de vida condicionan el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no heredables. En las células eucariontes el ADN se encuentra en el núcleo aislado, condensado y en ocasiones plegado para permitir la expresión de genes. La información genética está confinada en un complejo proteico denominado nucleosoma que está constituida por 2 copias de 4 proteínas llamadas histonas [2], figura 1.

La expresión genética puede ser regulada a mediano y largo plazo modificando los sitios de unión de factores de transcripción (FT) y de la polimerasa de ARN (Pol II) sin mutar la secuencia de ADN, así como en el patrón de unión que tienen las proteínas de las histonas (figuras verdes y rojas). Las proteínas verdes representan histonas metiladas, acetiladas en regiones que permiten el correcto acceso a la polimerasa para la expresión de genes. En cambio, las proteínas rojas corresponden a histonas, metiladas, acetiladas de manera incorrecta y con otras modificaciones que evitan la accesibilidad a los factores de transcripción y a la polimerasa.

Las modificaciones de este ADN pueden ocurrir a nivel de las histonas generando nuevos sitios de replicación para la maquinaria molecular presente, lo cual conducen a un nivel complejo de interacción entre factores externos y proteínas de estructura. Las modificaciones que se consideran epigenéticas incluyen metilación del ADN, modificaciones postraduccionales de histonas, modificación de cromatinas dependiente de ATP y ARN no codificantes.

En general, en el ADN la metilación en las regiones promotoras de genes se asocia con el silenciamiento de estos, mientras que una mayor metilación en la región codificante de los genes estaría asociada con la expresión activa. Además, varios estudios que examinan la relación sitio-específica de metilación del ADN, por ejemplo, se han centrado en una serie de genes candidatos implicados en la obesidad, control del apetito, metabolismo, señalización de insulina, inmunidad, crecimiento, regulación, del ciclo

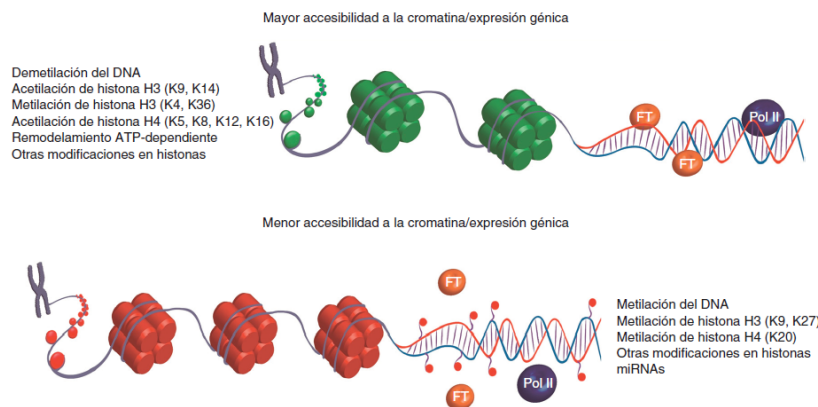


Figura 1: Mecanismos epigenéticos y sus efectos sobre la expresión génica.

circadiano y genes impresos, todos relacionados con marcadores genéticos de obesidad [2], figura 2. Estos y muchos estudios más se han realizado para determinar la importancia de los factores epigenéticos. En conjunto, estos estudios proporcionan evidencia de que la obesidad está asociada con alteraciones de la regulación epigenética de un número importante de genes para el metabolismo.



Figura 2: Hipermetilación del ADN y su asociación con la obesidad. Además, como se relaciona con la regulación de expresión de otros genes.

La atención de la comunidad científica se ha centrado en el potencial de estas modificaciones epigenéticas en la patogenia del desarrollo de la obesidad. Aunque pocos trabajos se han realizado en humanos, la evidencia que nos aportan las investigaciones realizadas en animales han mostrado tener un impacto importante debido a que apoya el rol de la epigenética en la programación del desarrollo de enfermedades en etapas adultas [2].

Los cambios epigenéticos a diferencia de las enfermedades genéticas que se encuentran ligadas a secuencias de ADN específicas, estos son potencialmente reversibles y se refieren a modificaciones de las histonas y en ADN mismo, y sin cambiar la secuencia de este.

En la actualidad la obesidad es un factor de riesgo muy preponderante que causa muchas enfermedades como, diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedades coronarias y cardiovasculares. Además otros estudios han determinado que

genes son candidatos y que se encuentren implicados en la obesidad, control apetito o metabolismo, señalización insulina, inmunidad, crecimiento y ciclo circadiano, todos relacionados con marcadores de obesidad, ver figura 2 donde se observan los genes están involucrados.

Todos estos estudios se han identificado con una baja metilación de factores de necrosis tumoral alfa (TNF α) en PBMC. A su vez se ha encontrado un aumento de metilación de leucocitos, en el gen receptor de aril hidrocarburos nucleares translocadoras y el coactivador de PPAR alfa tipo 1 en el músculo en obesos en comparación con las personas delgadas. Cabe destacar que en una subpoblación de la cohorte Early Bird Diabetes Study, el grado de metilación del promotor para el coactivador de PPAR alfa tipo 1 durante la infancia ha demostrado ser un predictor del nivel de adiposidad durante la pubertad [4].

2. Objetivos

Generar un código en R que permita realizar el análisis de los efectos de hábitos sobre la expresión genética, que a su vez ocasiona trastornos en la salud, el código contendrá las siguientes funciones:

Represente un factor que genere un valor que perjudique o fortalezca la calidad de vida del individuo y/o población.

Establecer de manera numérica el valor de vida.

Establecer un comportamiento según estadísticas reales y modificadas.

Proporcionar resultados interpretables que se puedan observar por periodos de tiempo determinados.

Análisis de comparación de eficiencia del código.

Se definen parámetros de iteraciones, tales como, rangos de selección de funciones, número de replicas, duración, muestras y valor de influencia sobre el individuo.

3. Metodología

El código generado se puede encontrar en el repositorio [6] el cual nos permite realizar un análisis de como los hábitos afectan la salud del individuo interpretando que los genes se ven afectados por está acción. Además, observando como la calidad de vida disminuye debido a los hábitos que ha desarrollado. También, se le proporcionó capacidad para recuperar con la misma intensidad que con la que se ve afectado.

En este caso en específico se consideraron solo 4 factores, mala alimentación, depresión, falta de descanso y sedentarismo, a cada factor se le otorgó un porcentaje de importancia para la vida del individuo, y se produce el comportamiento de la población o persona para así observar como se desarrolla el proceso. En el desarrollo de este proyecto en no se tomaron en cuenta otros factores.

Las funciones creadas permitieron cuantificar las decisiones tomadas por las individuos o de la misma forma cuantificar las situaciones en las cuales un individuo es afectado por su entorno. En base a estos datos se realizaron los cálculos necesarios para poder definir cuantos puntos del total que representa cada gen son sumados o restados del porcentaje de vida.

4. Resultados

La creación del código fue en base a lo reportado por Schaeffer [7] y para realizar las funciones e iteraciones se basó del mismo código.

```
1  muestra <- 50
2  replicas <- 30
3  duracion <- 24
4  vida <- 100
5  engordar <- (0.35)*vida
6  decaido <- (0.15)*vida
7  insomnio <- (0.30)*vida
8  flojo <- (0.20)*vida
9
10 puntos <- replicas*duracion
11 pgor <- engordar/puntos
12 pdep <- decaido/puntos
13 pin <- decaido/puntos
14 psen <- flojo/puntos
15
16 comer <- function(n){
17   fat <- runif(1, desde, hasta)
18   if (fat <= 0.29){
19     return(TRUE)
20   }
21   if (fat > 0.29){
22     return(FALSE)
23   }
24   return(TRUE)
25 }
26
27 depre <- function(n){
28   dep <- runif(1, desde1, hasta1)
29   if (dep <= 0.35){
30     return(TRUE)
31   }
```

```
32   if (dep > 0.35){
33     return(FALSE)
34   }
35   return(TRUE)
36 }
```

```
1  suppressMessages(library(doParallel))
2  registerDoParallel(makeCluster
3    (detectCores() - 1))
4
5  buffet <- numeric()
6  depression <- numeric()
7  dorm <- numeric()
8  cdntario <- numeric()
9
10 for (gente in 1:muestra) {
11   for (dias in 1:replicas) {
12     for (meses in 1:duracion) {
13       buffet <- c(buffet, foreach(n =
14         muestra, .combine=c) %dopar%
15         comer(n))
16       depression <- c(depression, foreach(n =
17         muestra, .combine=c) %dopar%
18         depre(n))
19       dorm <- c(dorm, foreach(n = muestra,
20         .combine=c) %dopar% no.dormir(n))
21       cdntario <- c(cdntario, foreach(n =
22         muestra, .combine=c) %dopar%
23         seden(n))
24     }
25   }
26   stopImplicitCluster()
27 }
28 }
```

Al momento de realizar las iteraciones se consideran los siguientes parámetros: la cantidad de muestra son la cantidad de individuos, las réplicas correspondían a los días que son treinta, y la duración representan los meses que en este caso son veinticuatro, es decir, se obtuvo casi 2 años de información, figura 3.

Además, como cada factor tiene su propio valor de influencia sobre expresión de genes y por ende sobre la salud, los puntos que se obtuvieron a favor y en contra se restan, los negativos se restan de los positivos, la cantidad resultante no es interpretable directamente sino que se tiene que multiplicar por el valor otorgado a cada gen para tener el valor real de influencia sobre la salud del individuo o la población, cada gen tiene su valor que se puede apreciar en el primer código de la sección (ejemplo: pgor, es el valor otorgado al gen que se encarga de regular el apetito y saciedad).

Además, de colocar una muestra de cincuenta individuos al que corresponden los parámetros antes encionados, se realizó otra iteración con un tamaño de muestra de solo un individuo con una duración de treinta y seis meses, figura 4.

Los parámetros con los cuales los genes iban a ser influenciados por el comportamiento de los individuos, no tomándose como referencia alguna estadística real de comportamiento, sino que son considerados dando cincuenta porciento de probabilidad para perjudicar o fortalecer.

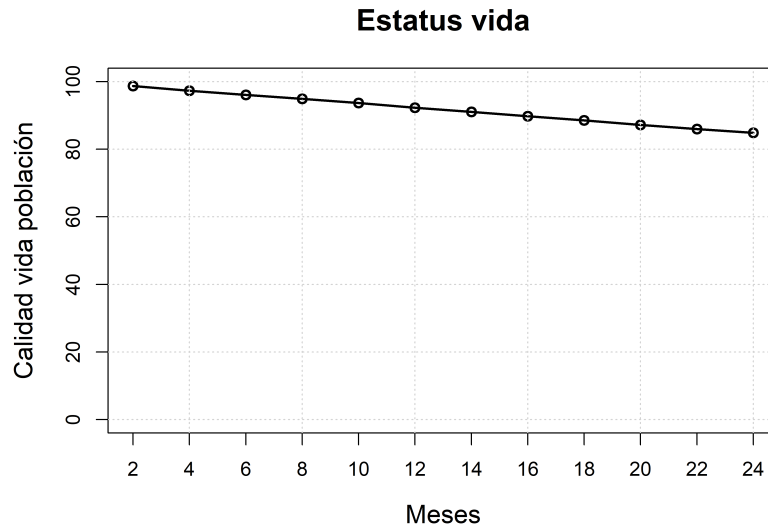


Figura 3: Resultados de simulación de una población con hábitos saludables y no saludables repartidos en misma medida, con una capacidad de regeneración. Tendencia de vida después de 2 años, con mediciones cada 2 meses.

```

1  desde <- 0 #mala alimentacion
2  hasta <- 0.45
3  desde1 <- 0.1 #depresion
4  hasta1 <- 0.6
5  desde2 <- 0.1 #falta de dormir
6  hasta2 <- 0.5
7  desde3 <- 0.4 #sedentarismo
8  hasta3 <- 0.8
9  no.dormir <- function(n){
10   desv <- runif(1, desde2, hasta2)
11   if (desv <= 0.3){
12     return(TRUE)
13   }
14   if (desv > 0.3){
15     return(FALSE)
16   }
17   return(TRUE)
18 }
19 seden <- function(n){
20   sed <- runif(1, desde3, hasta3)
21   if (sed <= 0.6){
22     return(TRUE)
23   }
24   if (sed > 0.6){
25     return(FALSE)
26   }
27   return(TRUE)
28 }

```

Se tiene que aclarar que solo se toman en cuenta estos factores, cuando en la realidad la expresión de los genes, del genoma y del epigenoma son complejos en todos los niveles [2].

Los resultados no son alentadores, a pesar de haber dado 50 de probabilidad para ambos factores, daño y regeneración, sobre todo a nivel poblacional se ve un efecto en declive de la salud, en tan solo veinticuatro meses decayó a un 84 por ciento. Esto sin tomar en cuenta como factor las edades de los individuos, además, que estos parámetros de costumbres representan a individuos que no se descui-

dan completamente, hacen ejercicio semanalmente en un promedio de 3a4 días por semana, comen bien la misma cantidad de días, descansan bien (tomando en cuenta el ritmo actual de vida) y por lo general se encuentran en estado anímico promedio, ver figura 3.

En contraste con la iteración que se hizo con un individuo con los mismos parámetros, figura 4, tienen un resultado similar pero este a los treinta y seis meses. Tomando como ejemplo de los genes, los cuales se han reportado que son determinantes y que se relacionan con la expresión de otros, el de obesidad, en México solo en los adultos se encuentra que el 73 por ciento [1] padecen obesidad, aunque esta cifra fue del 2016, no se descarta que haya aumentado. Por tal motivo se hizo otra iteración donde se colocaron cifras con un poco de realidad para observar el avance de estas enfermedades, figura 5.

En esta figura se observan resultados del actual ritmo de vida, aunque solo limitándose a la afectación de estos 4 genes y sin relacionar el efecto de uno sobre el otro.

Los malos hábitos se potencian y por ende la regeneración es menor, aunque en la misma intensidad su frecuencia disminuye. Para la obesidad se coloca un marcado valor de 77 por ciento de presencia en la población, depresión con un 70 por ciento, falta de descanso con un 62,5 por ciento y con un alto nivel de sedentarismo de un 75 por ciento. Aunque suenan valores muy marcados en la actualidad marcan una tendencia hacia al alza de estos valores [3] [5]. En tan solo 2 años la salud de la población disminuyó considerablemente de un 100 por ciento a tan solo un 60 por ciento, indicando que con las condiciones actuales y sin hábitos que nos puedan que nos ayuden a mejorar la salud, sumando que las costumbres que tomamos de nuestra familia, amigos, compañeros, etc., no siempre nos benefician ocasionando que se repriman o se expresen genes que

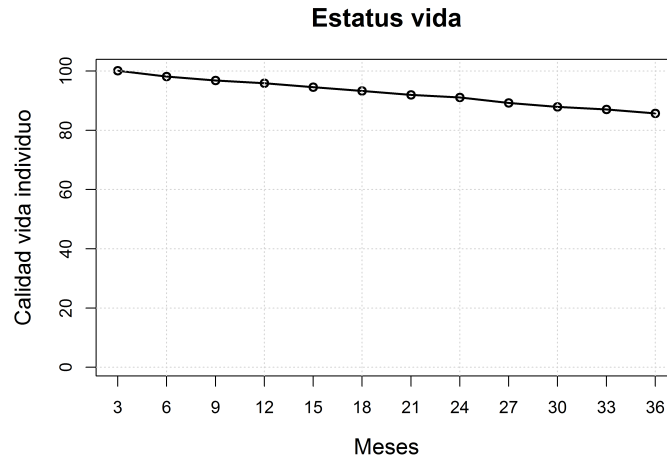


Figura 4: Resultados de la iteración de un solo individuo bajo los mismos parámetros de salud que la población anterior, solo que se realizó en un periodo de 3 años.

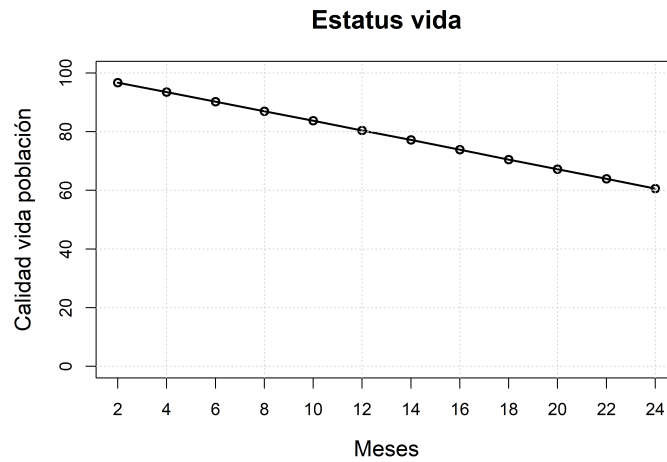


Figura 5: Resultados de una iteración con parámetros elevados y con cercanía a la realidad, en especialidad con la obesidad. Obteniendo cambios drásticos en la calidad de vida.

regulan el correcto funcionamiento celular [2] [4].

Al final del experimento se realizó una prueba para el código y poder saber si este tiene un diseño correcto. Para el cual se corrió en paralelo y posteriormente en secuencial, se midieron los tiempos y se compararon para observar si hubo mejora al momento de realizar la paralelización, figura 6.

5. Conclusiones

La programación epigenética puede ser un mecanismo esencial para la realización de procesos evolutivos importantes o de forma alterna es algo que coincide con el tiempo con los efectos tanto positivos como negativos. Se logró realizar un estudio de comportamiento de indivi-

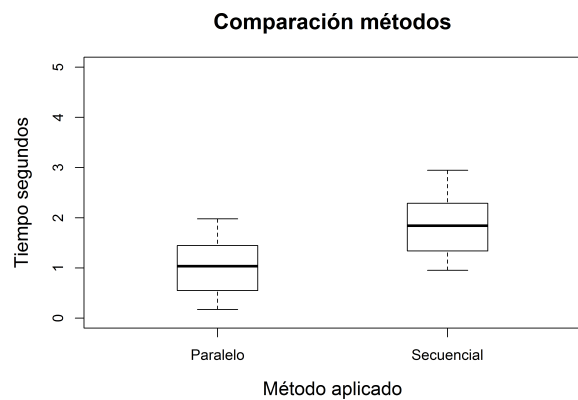


Figura 6: Comparación de métodos de análisis.

duos donde pierden calidad de vida correspondiendo a sus decisiones sin dejar a un lado la probabilidad de recuperarse.

Debido a los pocos factores que se tomaron en cuenta y a la complejidad de las interacciones entre factores que afectan la expresión genética, se debe de realizar un estudio con mayor profundidad y tomando en cuenta más factores. Se logró crear un código que puede simular lo que se buscaba.

Se comprobó la utilidad de este software para la aplicación de este tipo de análisis con el cual se pueden obtener información exacta, además de las aplicaciones que esta puede tener en el área de la epigenética son muy importantes.

Referencias

- [1] Ensanut Mc 2016. Encuesta nacional de salud y nutrición de medio camino 2016. *Instituto Nacional de Salud Pública*, 2016.
- [2] Casanello Paola et al. Epigenética y obesidad. *Revista chilena de pediatría*, 2016.
- [3] Cigarroa1 Igor et al. Efectos del sedentarismo y obesidad en el desarrollo psicomotor en niños y niñas: Una revisión de la actualidad latinoamericana. *Universidad y Salud*, 2016.
- [4] Krausea Bernardo et al. Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. *Revista chilena de pediatría*, 2016.
- [5] Rivera Juan et al. Obesidad en México recomendaciones para una política de estado”. *Universidad y Salud*, 2013.
- [6] Abraham Azael Morales Juárez. Código simulación epigenética, 2019. URL <https://github.com/ELAZA27/Simulaciones>.
- [7] Satu Elisa Schaeffer. Práctica 3: Teoría de colas, 2019. URL <https://elisa.dyndns-web.com/teaching/comp/par/p3.html>.