



Centro
Universitario
Rivera



CENUR
NORESTE



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

3a Clase

EPIGENÉTICA

Yasser V. Vega Requena

yassve2@gmail.com

Yasser.vega@cut.edu.uy

Prof. Adjunto

CENUR Noreste

UdelaR



Centro
Universitario
Rivera



SEDE TACUAREMBÓ

CENUR
NORESTE



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

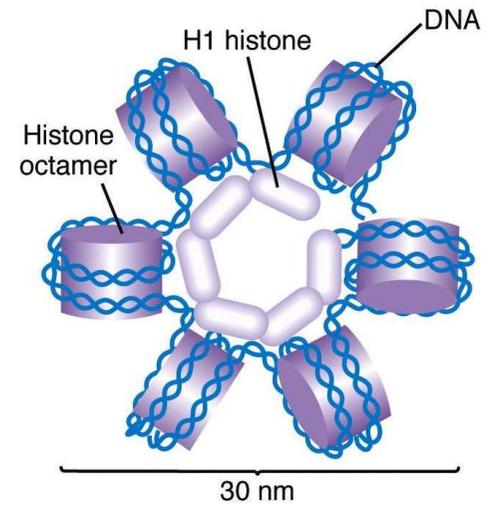
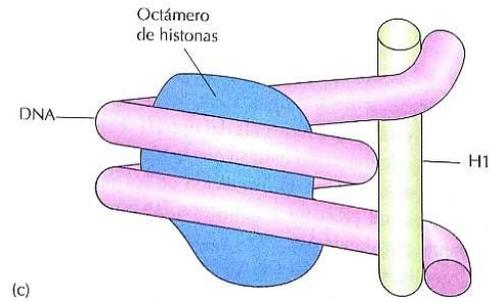
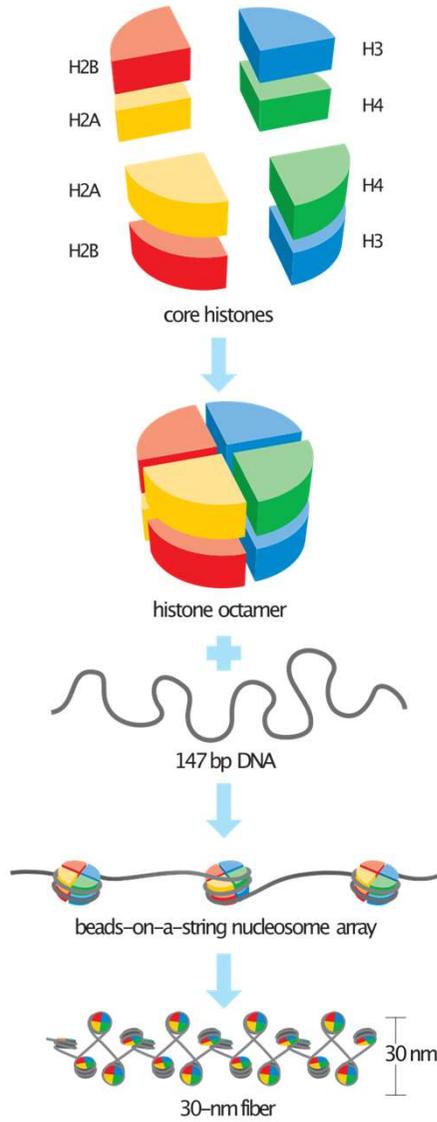
CONTENIDO

- Modificaciones postraduccionales de las Histonas
- Variantes de las Histonas
- Mecanismos de remodelación de la cromatina ATP dependientes

HISTONAS

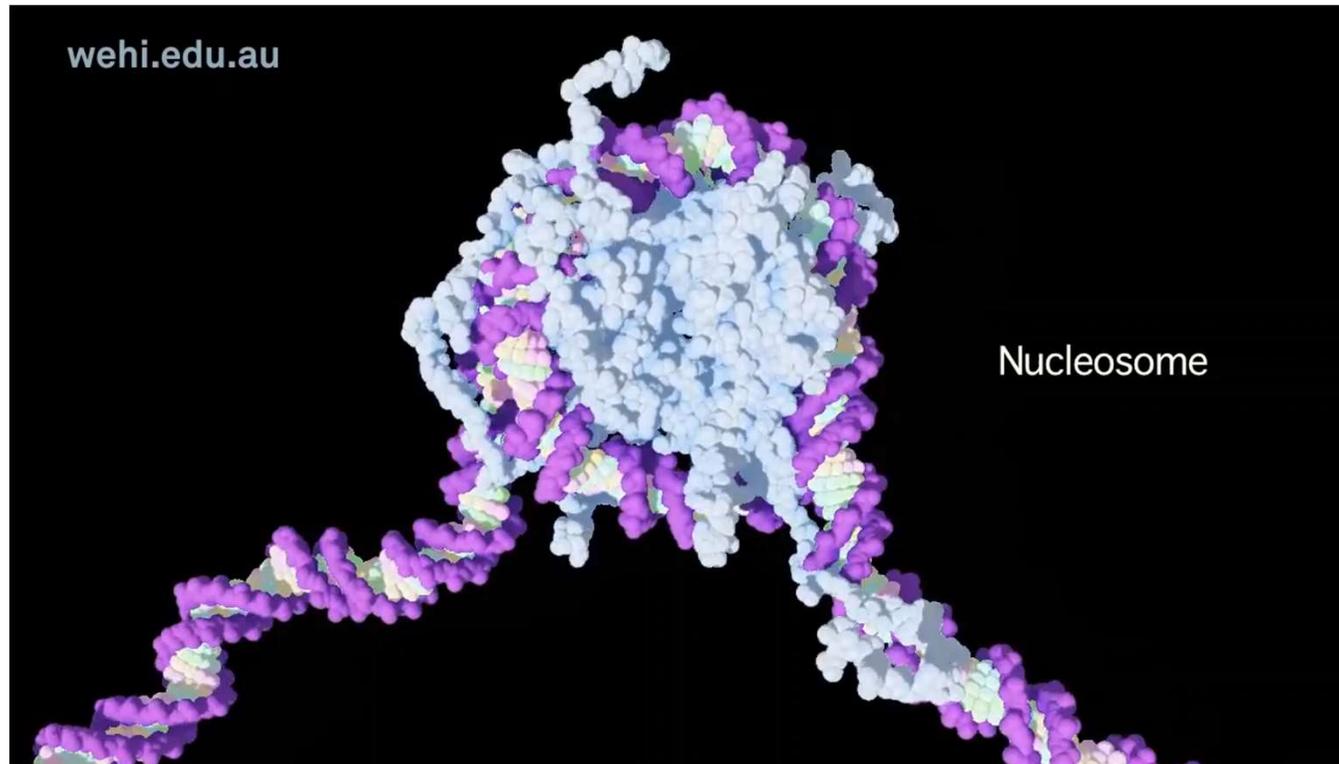
✓ 11-12 Kd

✓ 20%, de lisina (K) y arginina (R)



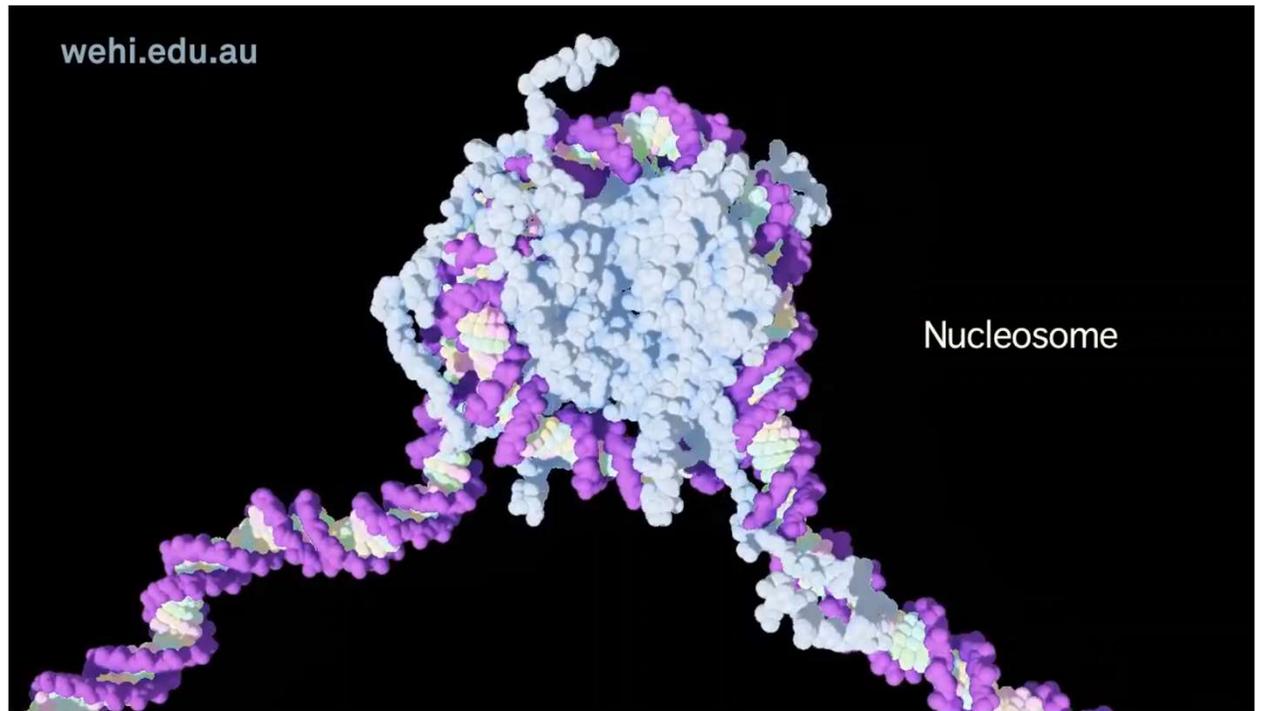
MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

- Acetilación
- Metilación
- Fosforilación
- Ubiquitinación
- Sumoilación
- Glicosilación



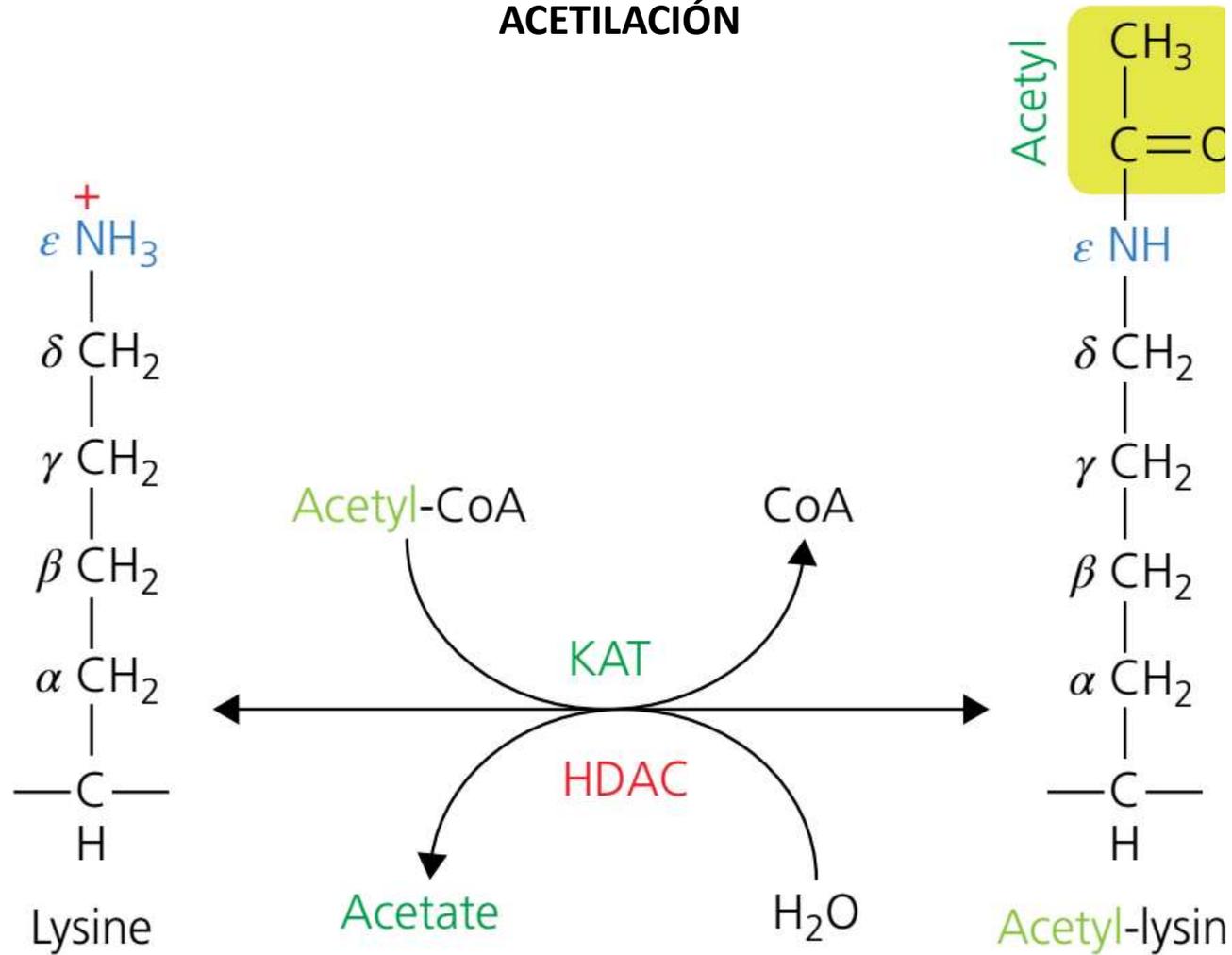
MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

- ✓ Ocurren predominantemente en H2 y H3.
- ✓ > 50 sitios que pueden ser modificados.
- ✓ Se asocian con > transcripción, > condensación y con reparación del ADN.

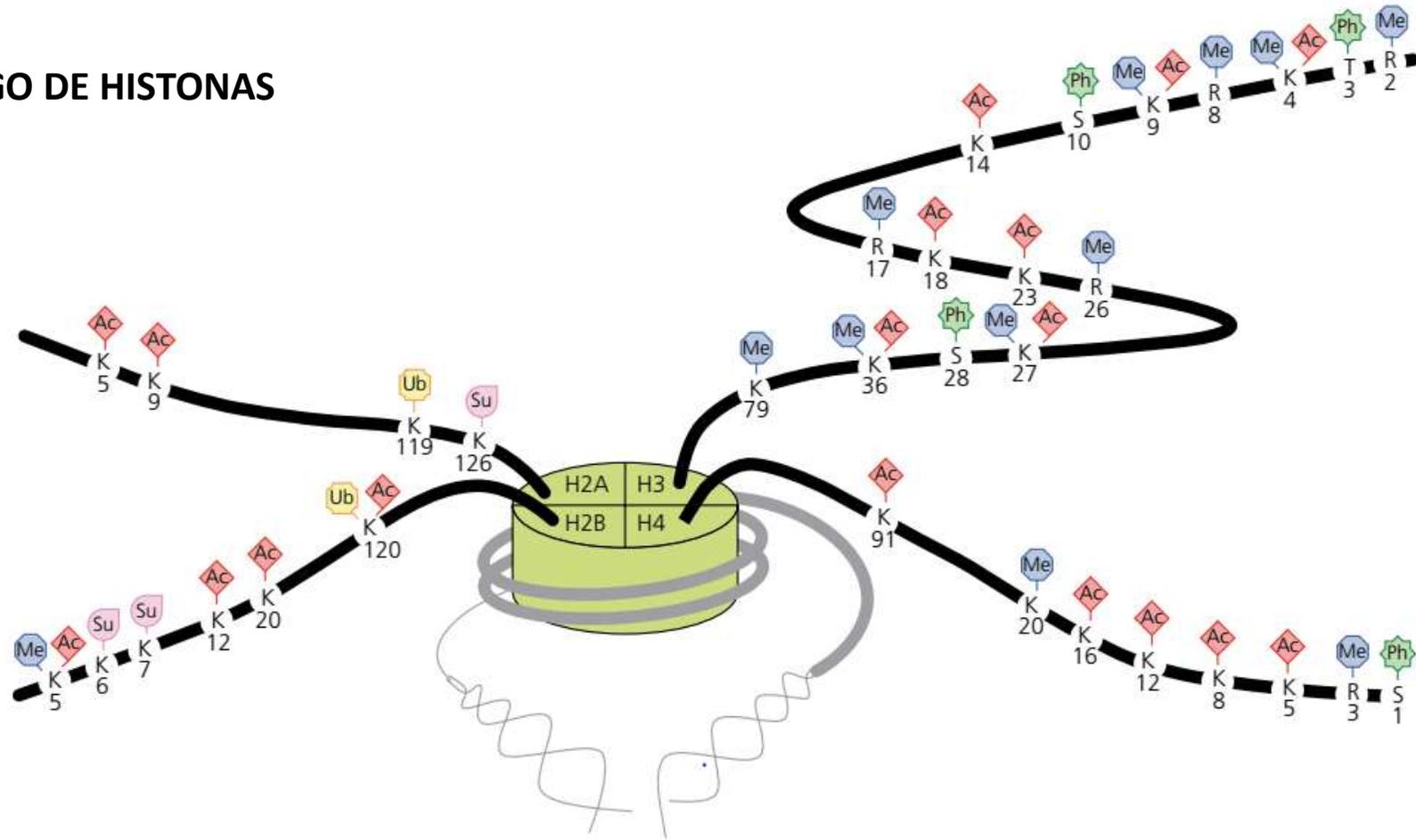


MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

ACETILACIÓN



CÓDIGO DE HISTONAS



Me	Methylation	Ph	Phosphorylation
Ac	Acetylation	Su	Sumoylation
Ub	Ubiquitination		

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

ACETILACIÓN

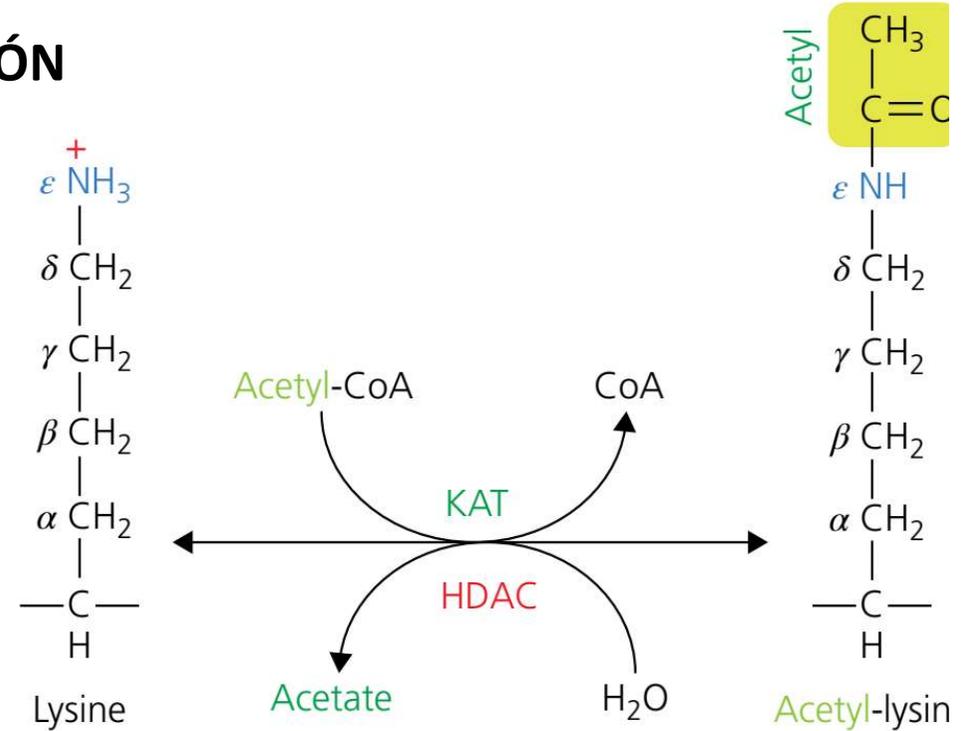
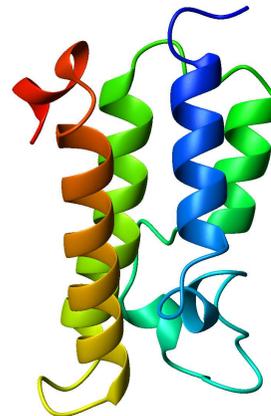
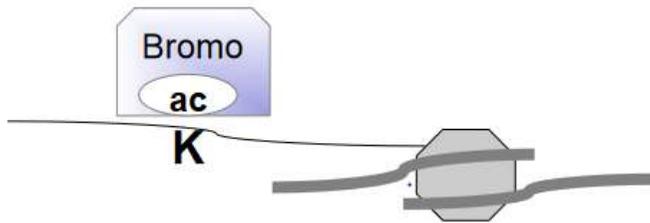
CORRELACIONADA CON ELEVADA EXPRESIÓN GÉNICA

- ✓ Reduce la carga positiva de la Lisina (K)



Disminuye la atracción de la histona por el ADN

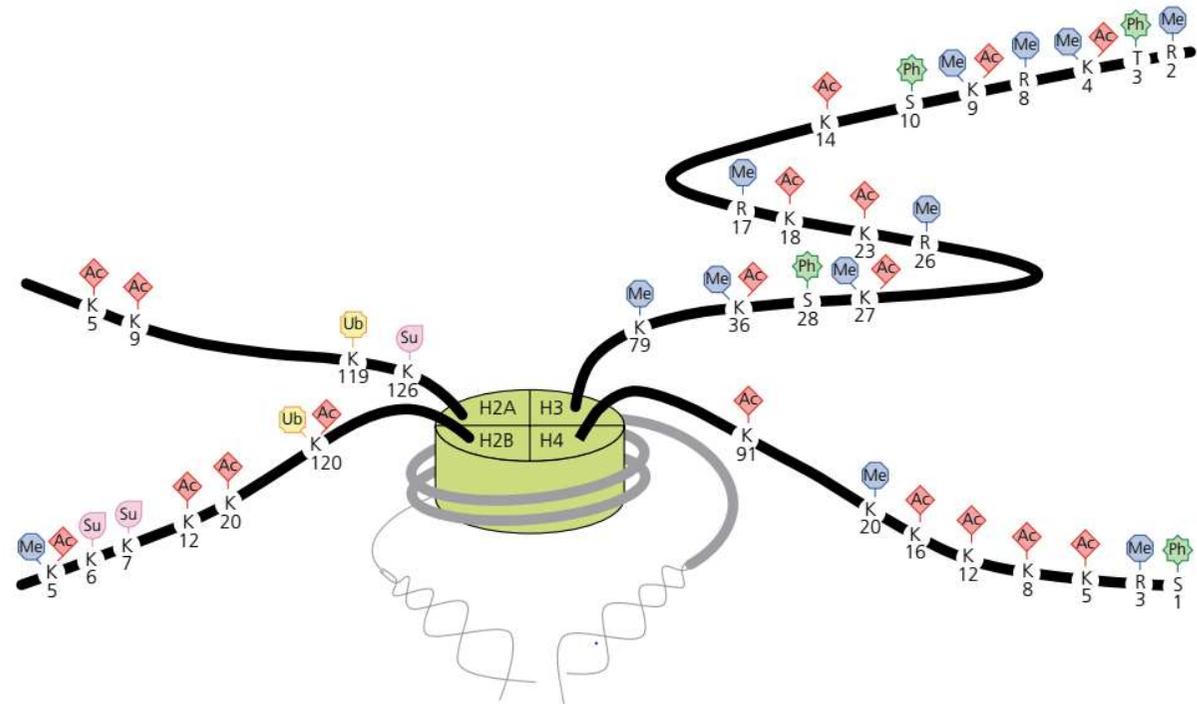
- ✓ Favorece de unión de Bromodominios



MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

ACETILACIÓN

- ✓ Puede cambiar con el ritmo circadiano.
- ✓ No se conoce como es heredado.

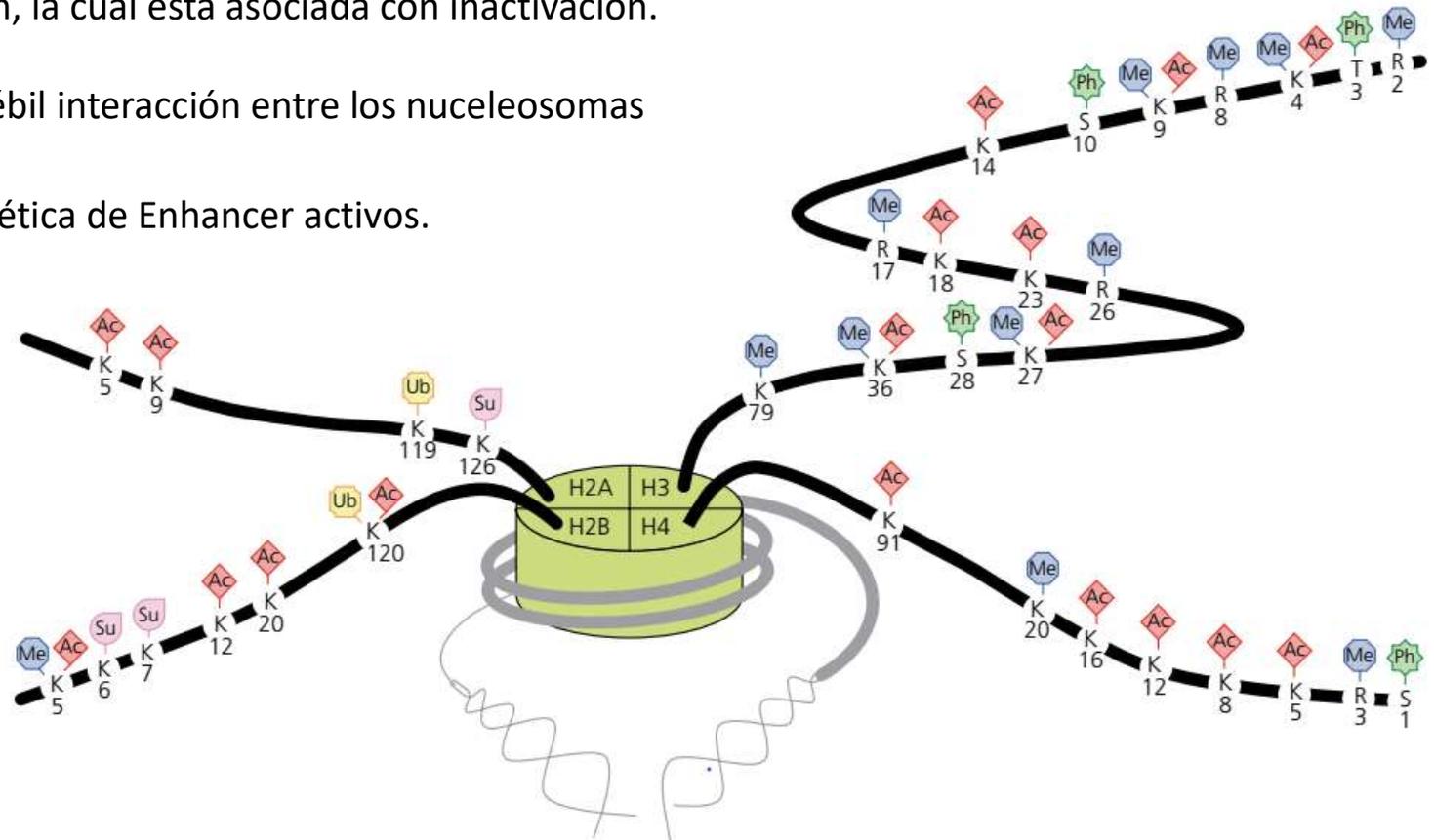


Me	Methylation	Ph	Phosphorylation
Ac	Acetylation	Su	Sumoylation
Ub	Ubiquitination		

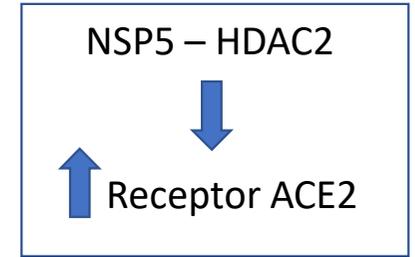
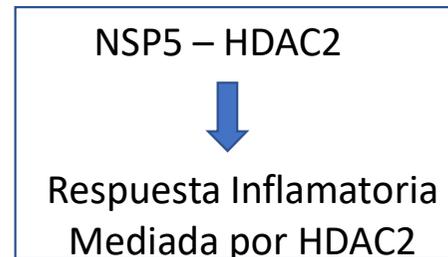
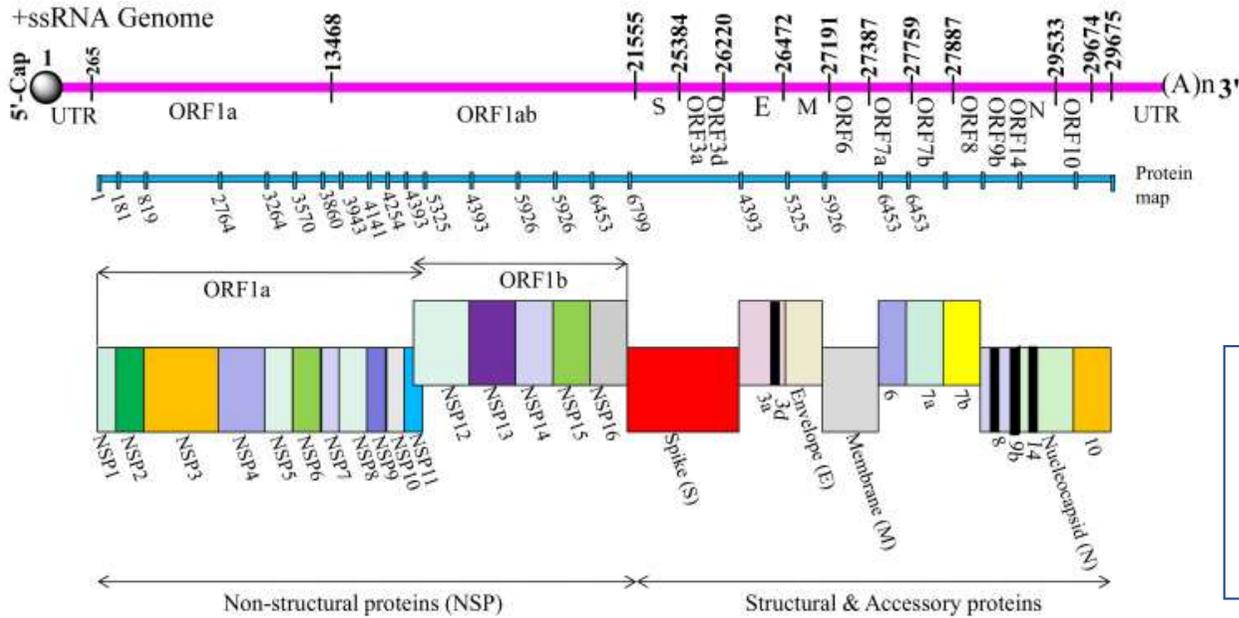
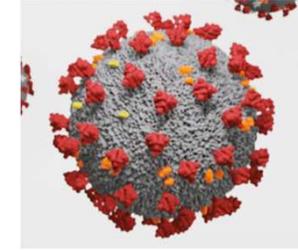
MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

ACETILACIÓN

- ✓ **H3K9ac** previene la metilación, la cual está asociada con inactivación.
- ✓ **H4K16ac** se asocia con una débil interacción entre los nucleosomas
- ✓ **H3K27ac** es una marca epigenética de Enhancer activos.



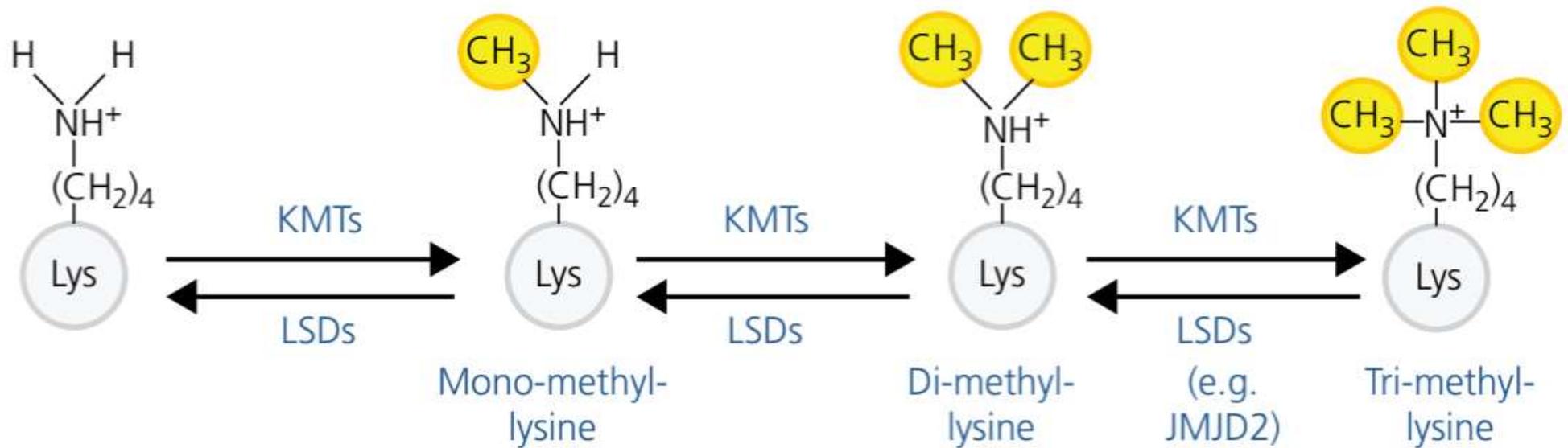
COVID-19 Y LAS HISTONAS



ACE2 es regulado por H3K4me1 y H3K4me3 y H3K27ac

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

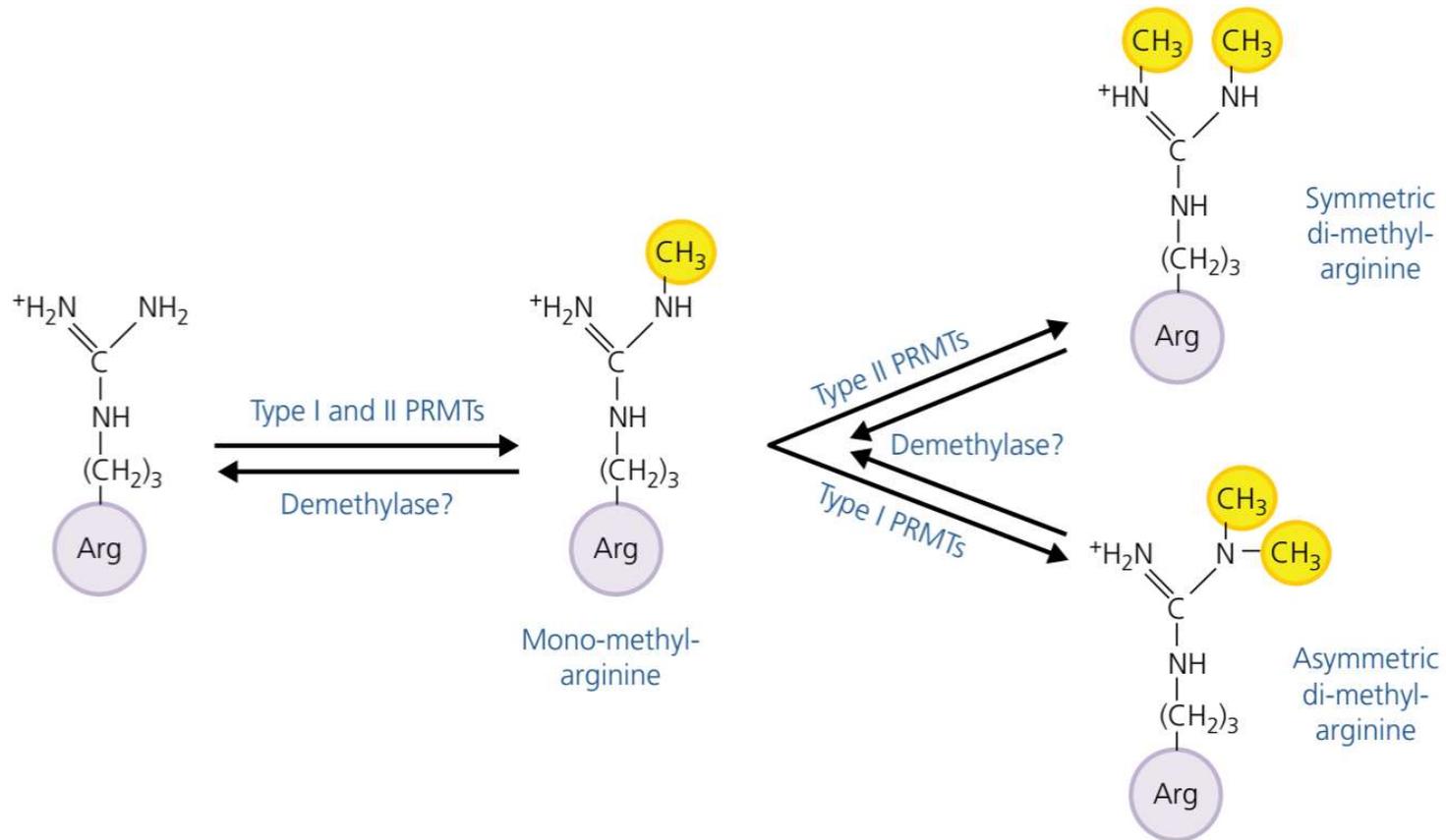
METILACIÓN



SAM (S-adenosilmetionina)

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

METILACIÓN



MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

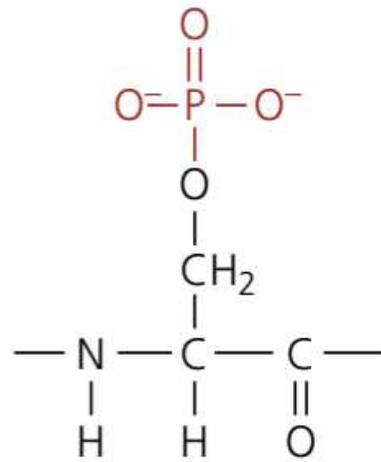
METILACIÓN

- ✓ La metilación de las histonas no altera su carga.
- ✓ Su rol es cumplido por el reclutamiento de otras proteínas y complejos.
- ✓ Puede estar relacionada con activación o represión.

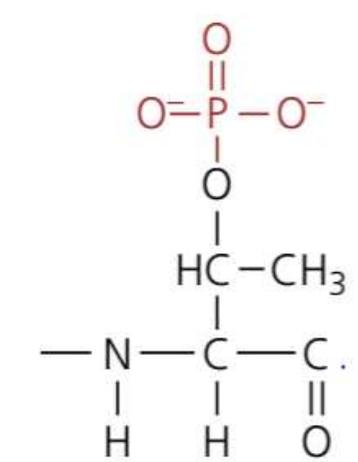
MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

FOSFORILACIÓN

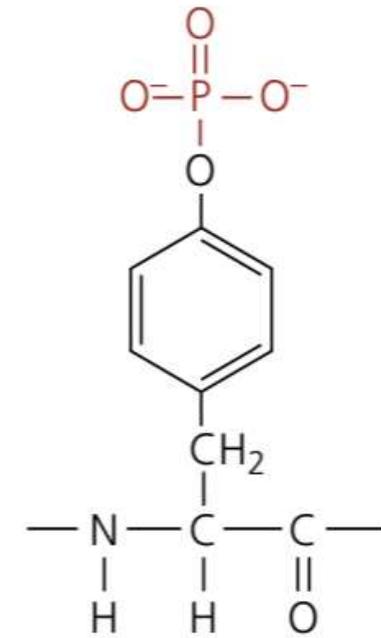
- ✓ Puede ocurrir en las Serinas (S), Treoninas (T) o Tirosinas (Y).
- ✓ Quinasas, usan ATP.
- ✓ Reducen la carga positiva de las Histonas.
- ✓ Interfase.



Phosphoserine



Phosphothreonine



Phosphotyrosine

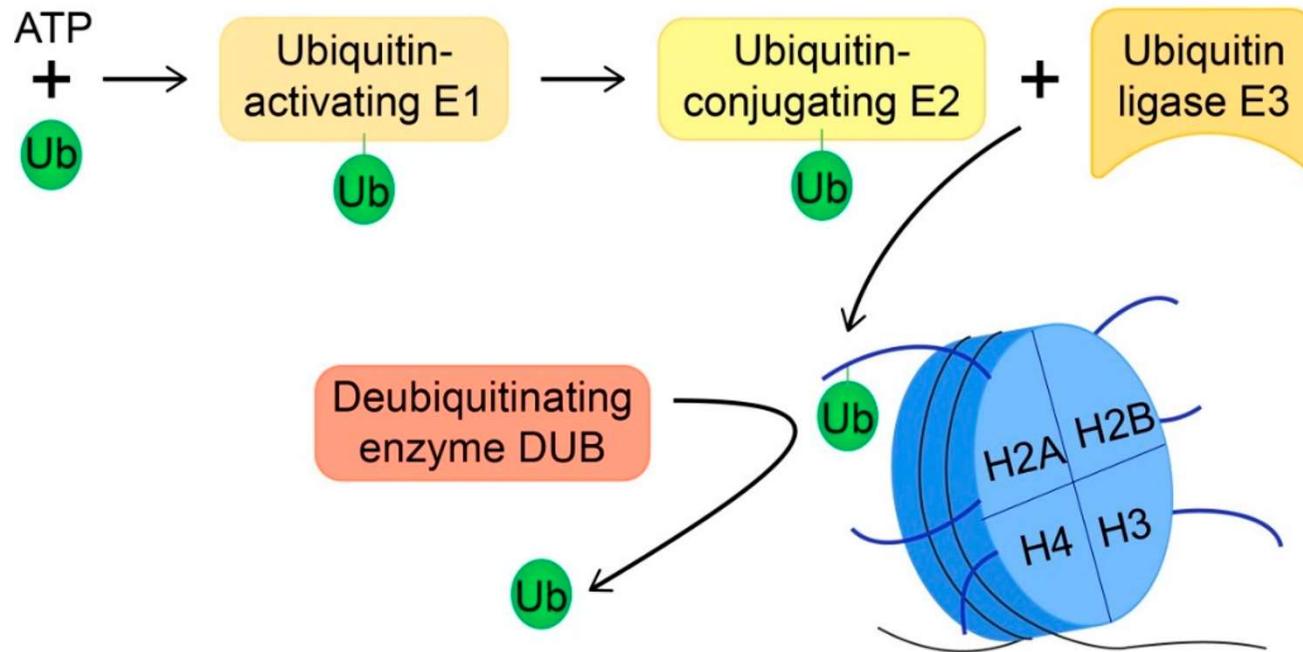
MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

FOSFORILACIÓN

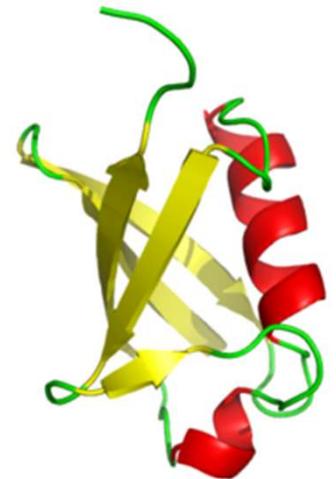
- ✓ **H3S10ph** en conjunto con **H3K14ac** o **H3K9ac** es necesaria para la activación transcripcional. (Sawicka and Seiser, 2012).
- ✓ **H3S28ph** y **H3K27ac** también activan positivamente la transcripción.
- ✓ **H3S10ph** y **H3S28ph** previene en la eucromatina la union de silenciadores **H3K9me3** and **H3K27me3** conllevando a desmestilación and acetilación.
- ✓ **H3S10ph** and **H3K9me2** son marcas epigenéticas de la heterocromatina constitutiva.

MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

UBIQUITINACIÓN

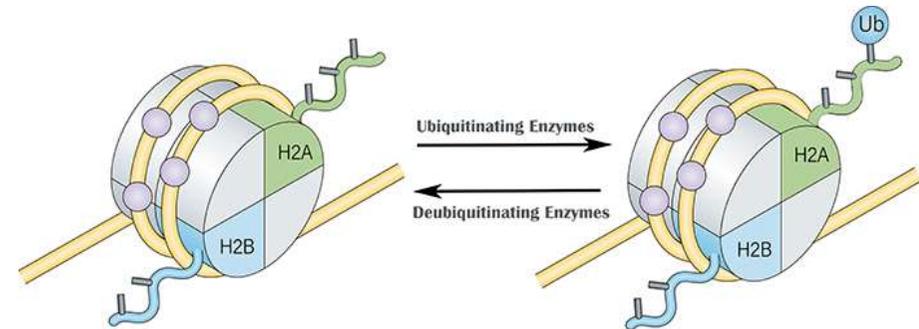
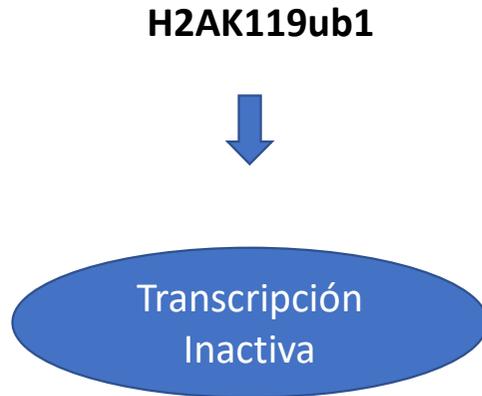
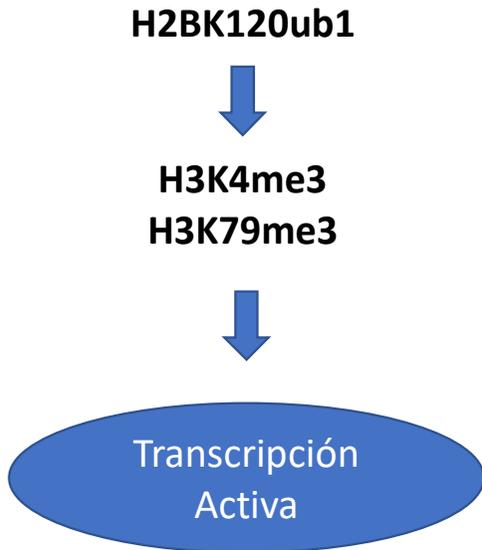


76 a.a



MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

UBIQUITINACIÓN



MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

SUMOILACIÓN

SUMO = Small Ubiquitin – Related Modifier

Péptido de 100 a.a

Está asociada con represión transcripcional por el reclutamiento de HP1 y complejos represores como HKDACs.

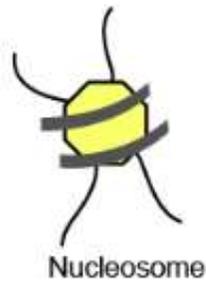
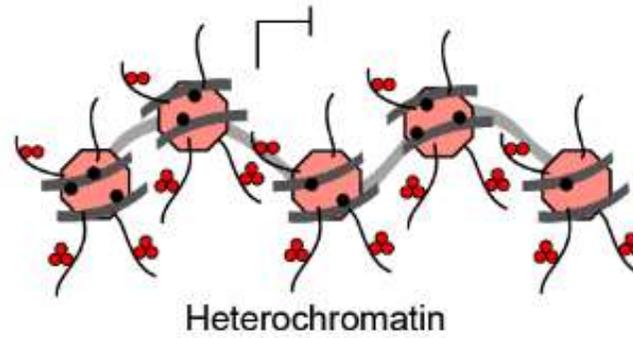
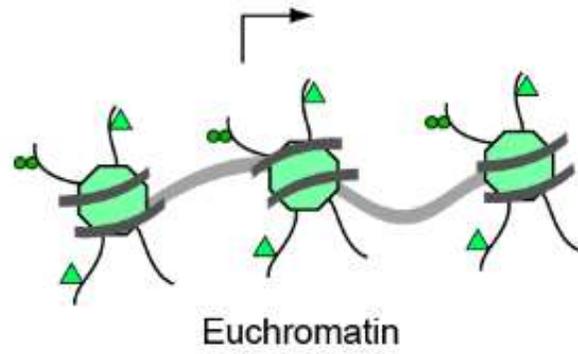
Puede ocurrir en las 4 histonas.



MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE LAS HISTONAS

Glicosilación

- ✓ β -N-acetyl-glucosamine residues (O-GlcNAc)
- ✓ Serina y Treonina de H3 principalmente.
- ✓ La Glicosilación en H2A y H2B facilita su dimerización con H3 y H4
- ✓ H3S10gly junto a H3K4me3 se asocia con la transcripción activa y con H3K9me3 con represión (Zhang et al., 2011).
- ✓ La ubiquitination de H2B en la Lisina 120 es potenciada por la glicosilación de la Serina 112 (Fujiki et al., 2011).

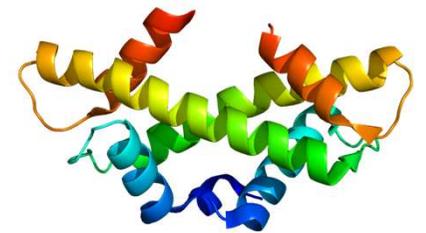
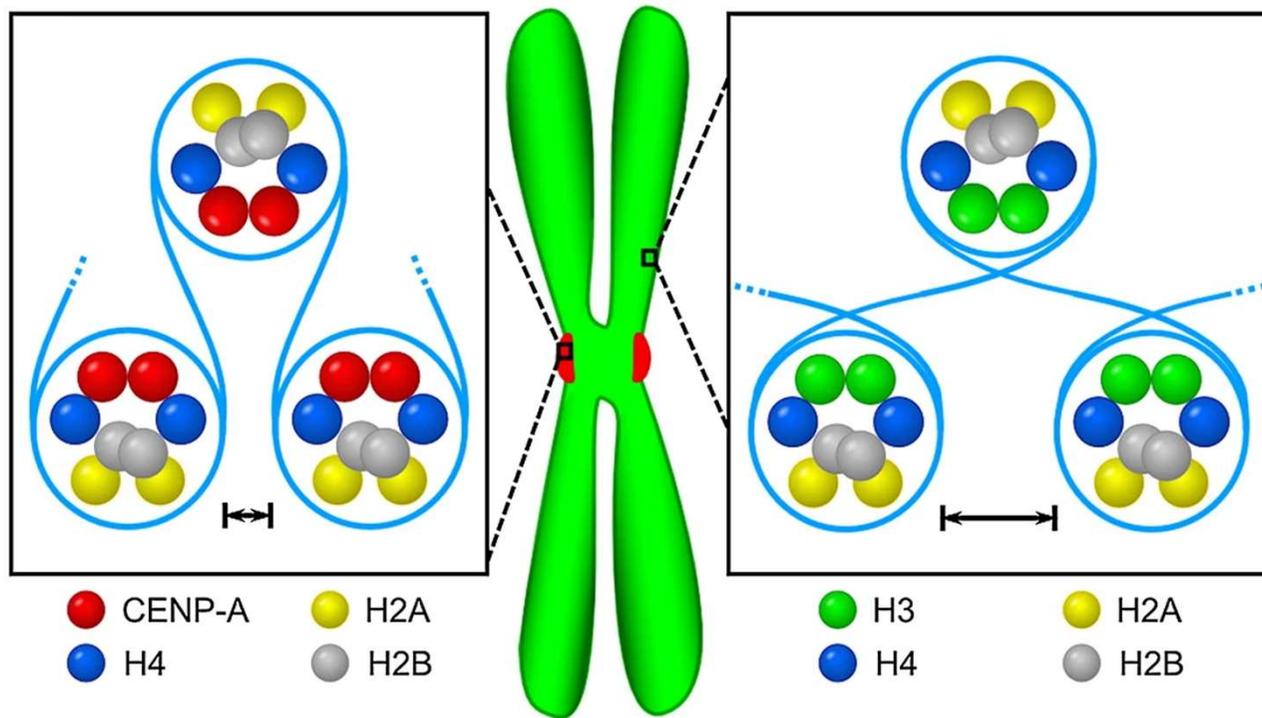


- ▲ Histone acetylation
- Histone methylation
- DNA methylation

VARIANTES DE LAS HISTONAS

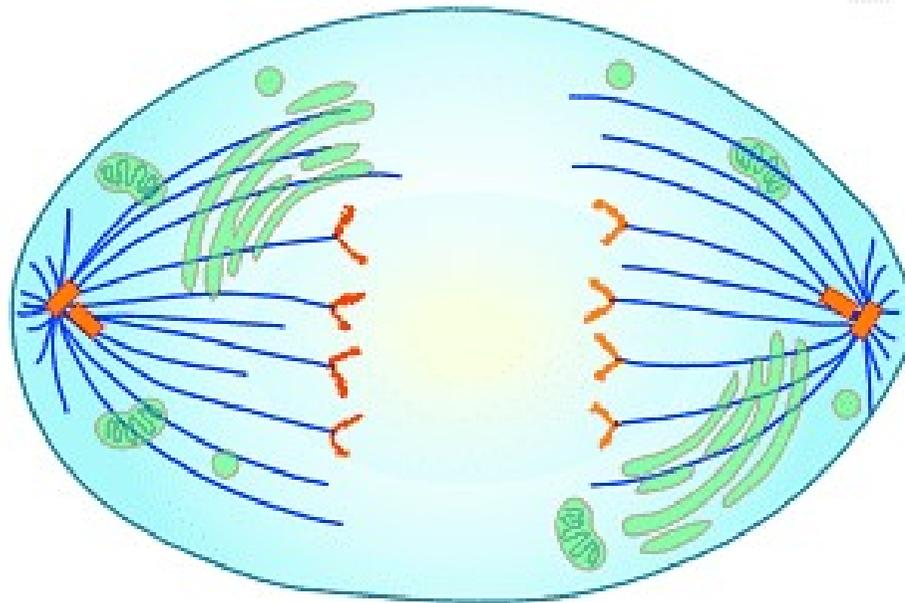
Histonas con dominios especializados que alteran la función del nucleosoma, variando la estabilidad de la cromatina.

CENP-A (Centromere Protein A)



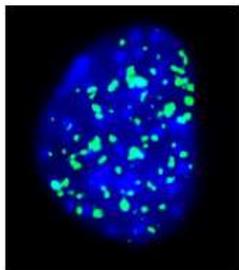
VARIANTES DE LAS HISTONAS

CENP-A (Centromere Protein A)

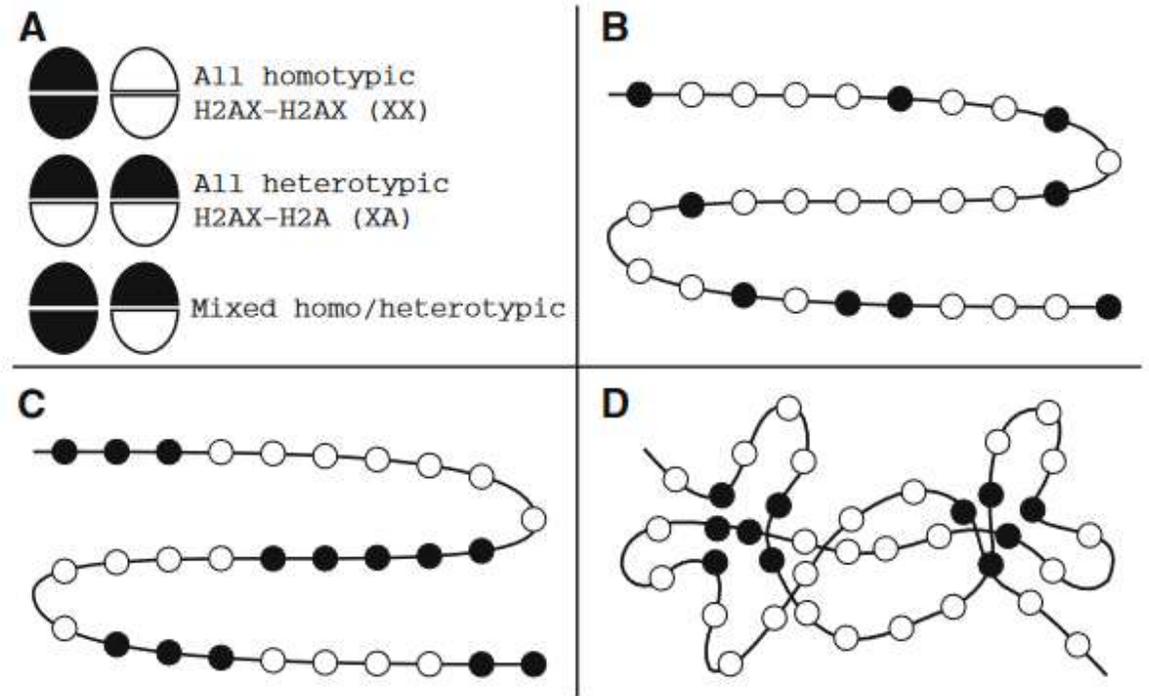


VARIANTES DE LAS HISTONAS H2A.X

- ✓ Variante del extremo C-terminal, de H2A
- ✓ Está asociada al reclutamiento de proteínas reparadoras del ADN.
- ✓ Serina 139 es fosforilada cuando ocurren rupturas en el ADN.



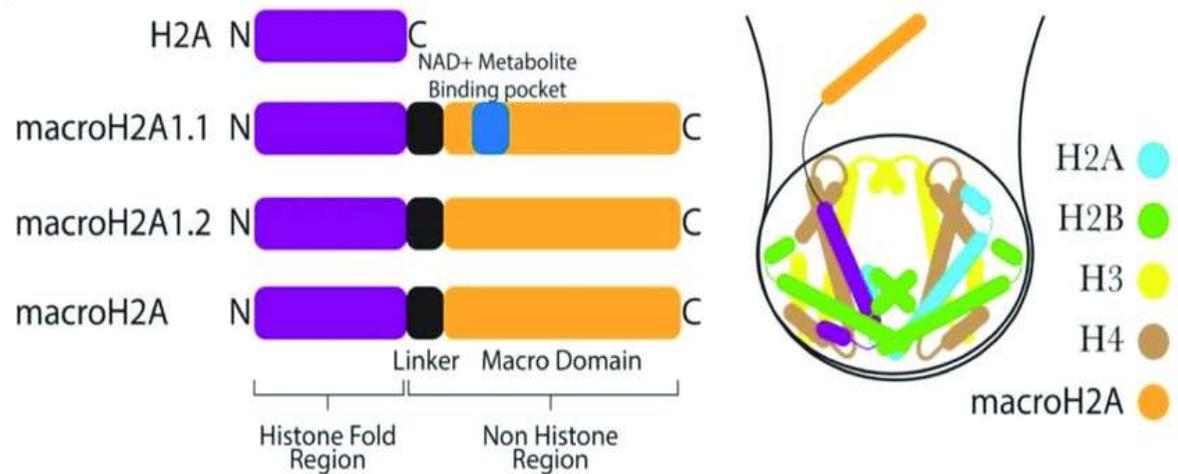
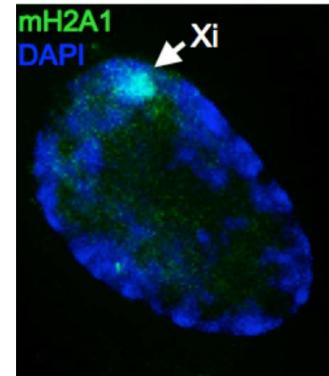
DNA stained blue
 γ -H2A.X green, marks DSB
post irradiation



VARIANTES DE LAS HISTONAS

Macro H2A

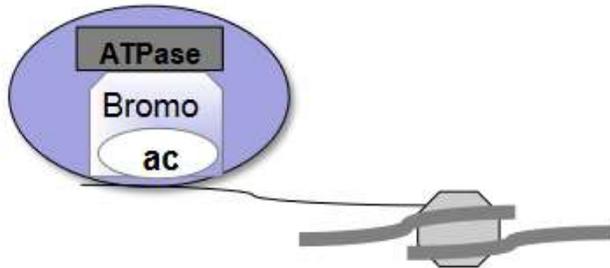
- ✓ Variante del extremo C-terminal, de H2A
- ✓ Encontrada sólo en vertebrados.
- ✓ Contiene un dominio de 200 a.a. (macrodominio).
- ✓ Encontrada en el cromosoma X inactivo.



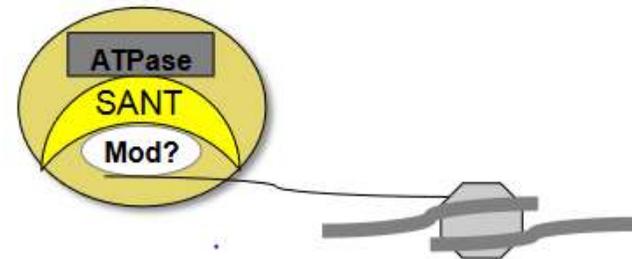
MECANISMOS DE REMODELACIÓN DE LA CROMATINA ATP DEPENDIENTES

- ✓ Factores epigenéticos que usan la hidrólisis del ATP para remodelar la cromatina.
- ✓ Generan mayor o menor compactación de la cromatina.

SWI –SNF (SWItch/Sucrose Non Fermentable)



ISWI (Imitation of SWI)



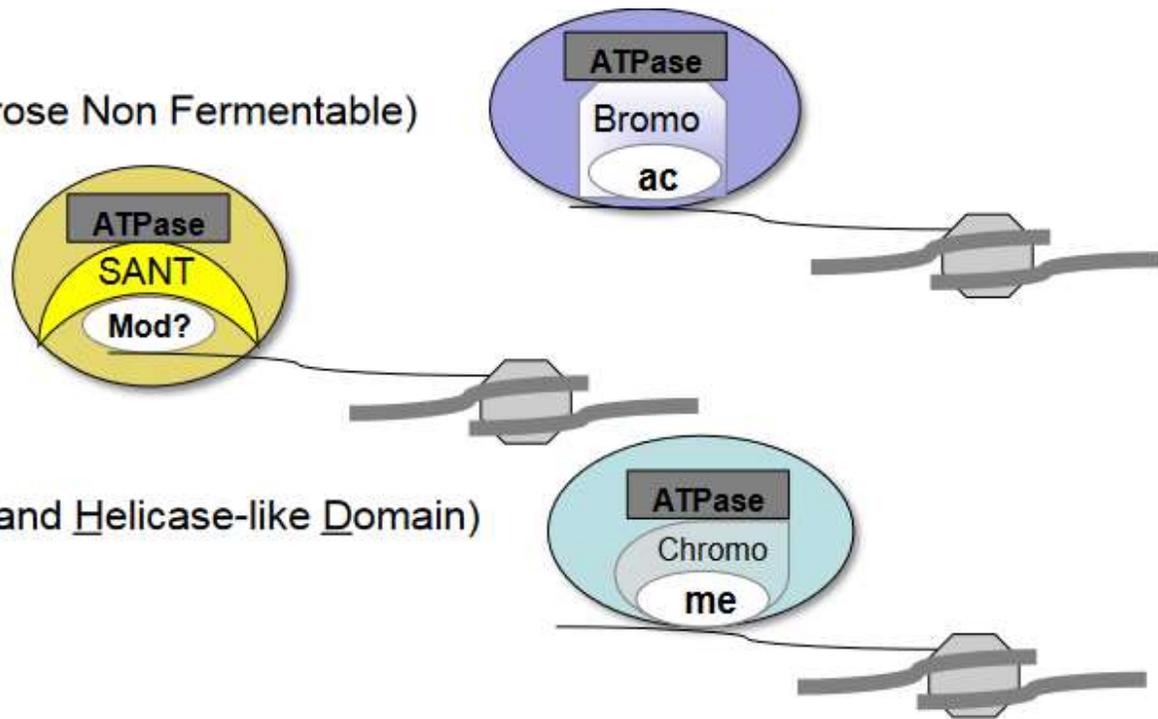
Restaura el espaciado de los nucleosomas

MECANISMOS DE REMODELACIÓN DE LA CROMATINA ATP DEPENDIENTES

– **SWI-SNF** (SWItch/Sucrose Non Fermentable)

– **ISWI** (Imitation SWI)

– **CHD** (Chromo domain and Helicase-like Domain)

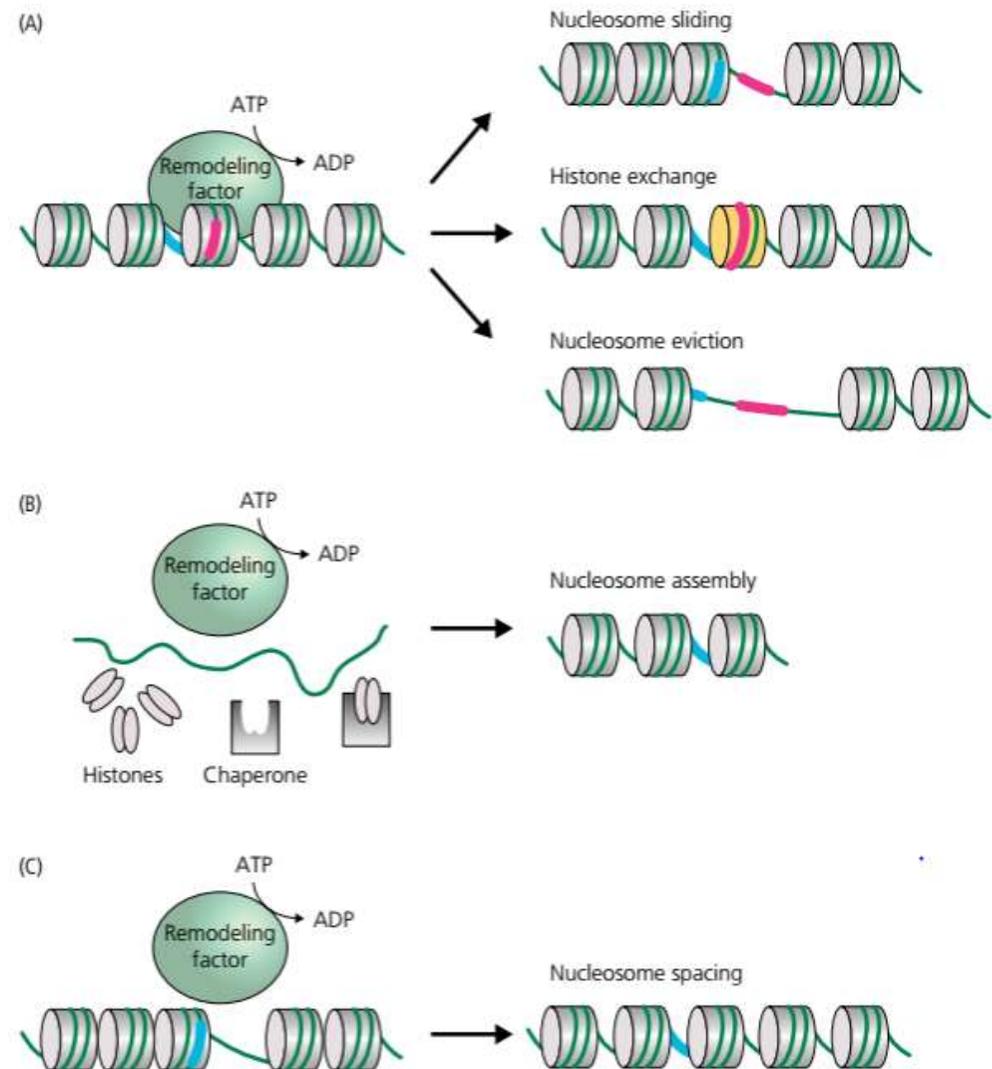


MECANISMOS DE REMODELACIÓN DE LA CROMATINA ATP DEPENDIENTES

Modelos **Knockout**:

Estos mecanismos son esenciales para la viabilidad.

Cumplen importantes funciones en la diferenciación de los tejidos.





Role of Histone Post-Translational Modifications in Inflammatory Diseases

Yingying Lin^{1,2†}, Ting Qiu^{1,2†}, Guifeng Wei^{1,2}, Yueyue Que^{1,2}, Wenxin Wang^{1,3}, Yichao Kong^{1,2}, Tian Xie^{1,2*} and Xiabin Chen^{1,2*}

¹ School of Pharmacy, Hangzhou Normal University, Hangzhou, China, ² Key Laboratory of Elemene Class Anti-Cancer Chinese Medicines, Engineering Laboratory of Development and Application of Traditional Chinese Medicines, Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicines of Zhejiang Province, Hangzhou Normal University, Hangzhou, China, ³ Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China

OPEN ACCESS

Edited by:
Guan-Jun Yang,
Ningbo University, China

Reviewed by:
Jessie Song,
University of Macau, China
Barbara Monti,
University of Bologna, Italy

Inflammation is a defensive reaction for external stimuli to the human body and generally accompanied by immune responses, which is associated with multiple diseases such as atherosclerosis, type 2 diabetes, Alzheimer's disease, psoriasis, asthma, chronic lung diseases, inflammatory bowel disease, and multiple virus-associated diseases. Epigenetic mechanisms have been demonstrated to play a key role in the regulation of inflammation. Common epigenetic regulations are DNA methylation, histone modifications, and non-coding RNA expression; among these, histone modifications embrace various post-modifications including acetylation, methylation, phosphorylation, ubiquitination, and ADP

RESUMEN

- ✓ Modificaciones postraduccionales de las Histonas: Acetilación, Metilación, Fosforilación, Ubiquitinación y Sumoilación.
- ✓ La acetilación en general se correlaciona con una elevada expresión génica.
- ✓ La metilación de las histonas no cambian la carga y se relaciona con reclutamiento de otras proteínas.
- ✓ Tres tipos de variantes de las histonas: CEP-A, macroH2A y H2A.X, cumplen funciones específicas.
- ✓ Los mecanismos de remodelación de la cromatina generan mayor o menor compactación de la cromatina y son esenciales para la viabilidad.



CENUR
NORESTE



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

3a Clase

EPIGENÉTICA

Yasser V. Vega Requena

yassve2@gmail.com

Yasser.vega@cut.edu.uy

Prof. Adjunto
CENUR Noreste
UdelaR