

¿Cómo pueden realizar distintas funciones células con el mismo ADN?

Juan Segurola · Todos los derechos reservados

QUE · Artículo 030 · Preguntas sencillas, respuestas profundas · Versión 0.1 ES

Una célula muscular y una célula nerviosa pueden diferir enormemente sin que cada una haya adquirido un genoma completamente distinto. Gran parte de su diferencia se refiere a qué partes de un repertorio genético compartido utilizan, cuándo las utilizan y cómo interactúan sus productos con la organización existente de la célula. La secuencia de ADN importa, pero no describe por sí sola el estado actual completo de una célula.

La expresión «el mismo ADN» es una aproximación. Las mutaciones somáticas, los reordenamientos especializados del ADN y las diferencias de contenido cromosómico pueden crear excepciones reales. Algunas células diferenciadas incluso pierden el núcleo. Esas excepciones no deben ocultar la pregunta principal: ¿cómo pueden células que conservan, a grandes rasgos, el mismo genoma sostener patrones de actividad distintos?

1. Poseer es distinto de expresar

Un gen puede estar presente sin transcribirse a la misma tasa en todas las células. Un ARN puede producirse, procesarse, degradarse o traducirse a tasas distintas, y una proteína puede modificarse, desplazarse o eliminarse después de sintetizarse. La explicación de OpenStax sobre regulación eucariota distingue estos puntos de control. [1] La función de una célula depende de las moléculas e interacciones resultantes, no simplemente de un inventario de secuencias posibles.

Esto va más allá de encender y apagar unos pocos genes concretos. Dos células pueden expresar muchos de los mismos genes a niveles distintos y diferir mucho en un conjunto menor de componentes reguladores o funcionales. Una etiqueta categórica como «músculo» condensa un patrón, y los límites entre estados pueden depender de la pregunta que se esté midiendo.

La analogía útil es un repertorio compartido que se utiliza de distintas maneras. Se vuelve engañosa si sugiere un lector independiente situado fuera de la célula que elige instrucciones. Las moléculas que regulan la expresión son partes físicas de la propia célula, afectadas por su historia y su entorno.

2. Cómo se observa la diferencia

Las mediciones de ARN de células individuales proporcionan una forma de comparar estados celulares. El estudio Tabula Sapiens de 2022 reunió un atlas de referencia de casi 500 000 células de 24 tejidos y órganos humanos y caracterizó más de 400 tipos celulares. Examinó las distribuciones tisulares y la variación de la expresión génica, en lugar de suponer que una célula genérica representaba un órgano entero. [2]

Un perfil de ARN no es una medida completa de la función. Muestra moléculas en un momento y mediante un proceso de medición. Una señal baja o ausente puede reflejar ausencia biológica, baja abundancia o detección imperfecta. La actividad y localización de las proteínas, las propiedades mecánicas y las interacciones con células vecinas pueden requerir otras mediciones.

Por tanto, la inferencia tiene varios niveles. Perfiles reproduciblemente distintos establecen diferencias organizadas de estado molecular. Por sí solos no establecen qué

diferencia causó que la célula adoptara ese estado ni cuál es necesaria para mantenerlo. Un mapa de estados y una explicación de las transiciones son productos complementarios.

3. Un modelo mínimo de memoria celular

Supongamos, como modelo explícitamente hipotético, que una proteína reguladora promueve su propia producción. Sea x su concentración, y escribamos la tasa de cambio como producción basal más producción dependiente de la retroalimentación menos eliminación: $dx/dt = b + a x^2/(K^2 + x^2) - d x$. Aquí b , a , K y d son parámetros positivos que describen las tasas propuestas y la escala de respuesta.

Para algunas elecciones de parámetros, la ecuación puede admitir más de un estado estacionario estable. Una entrada transitoria puede entonces llevar el sistema a un estado que persiste después de que desaparezca la entrada. Para otras elecciones, solo existe un estado estable. La ecuación no demuestra que un tipo celular concreto utilice este circuito exacto; muestra qué requeriría un mecanismo de persistencia que pudiera ponerse a prueba.

La distinción importa porque una señal iniciadora breve y un proceso de mantenimiento continuado no son la misma causa. Si retirar una señal después de la diferenciación deja intacto el estado, la señal no era necesariamente irrelevante. Puede haber activado un sistema que ahora se mantiene mediante interacciones distintas.

4. La cromatina forma parte de la regulación, no es una explicación universal

El ADN se empaqueta con proteínas, y su accesibilidad puede influir en la expresión. Los cambios reguladores que implican a la cromatina se encuentran entre los mecanismos de control génico eucariota. [1] Pero llamar «epigenética» a una diferencia no especifica qué modificación ocurrió, cómo se estableció, si se hereda mediante la división ni si causa la función observada.

Esas preguntas necesitan pruebas separadas. Si una marca de cromatina aparece después de que una célula cambie de estado, podría ayudar a estabilizarlo, reflejar un cambio anterior o hacer ambas cosas. Limitarse a medir y nombrar la marca no determina la dirección de la causalidad. Eliminarla o alterarla puede aclarar su función, siempre que se consideren los demás efectos de la intervención.

La memoria celular tampoco tiene por qué significar inmutabilidad perfecta. Un estado mantenido puede responder a perturbaciones intensas, cambiar gradualmente o fallar en condiciones modificadas. La estabilidad describe resistencia a perturbaciones especificadas durante un tiempo especificado, no una garantía de que una célula nunca pueda cambiar.

5. Una comparación causal más sólida

Imaginemos dos poblaciones celulares comparables en los demás aspectos y con el mismo estado inicial. En una se perturba un regulador propuesto; en la otra se aplica un control equivalente. Medir solo un marcador dejaría abierta la posibilidad de que el regulador alterara una etiqueta y dejara intacta la función más amplia. Medir varias características moleculares y la actividad pertinente haría la prueba más informativa.

El momento introduce otra distinción. Un regulador necesario para establecer un estado podría no serlo para mantenerlo. A la inversa, un componente con poco efecto en la diferenciación inicial podría ser necesario para la estabilidad a largo plazo. El experimento debe intervenir en la etapa correspondiente a la afirmación.

Un experimento de rescate puede reforzar la inferencia cuando restaurar el componente restaura el comportamiento afectado. Incluso entonces, el resultado sigue limitado al sistema y las condiciones. No establece que el mismo regulador controle todos los tipos celulares ni que una red concreta baste para construir un tejido entero.

6. Qué deja abierto la respuesta

Las células con un ADN similar en términos generales pueden realizar funciones distintas porque difieren la actividad reguladora, la abundancia molecular y el contexto celular. Los atlas de expresión hacen observables estas diferencias, mientras que hacen falta intervenciones para distinguir sus causas de sus consecuencias. [1,2]

Los problemas restantes se refieren a cómo se establecen, estabilizan y cambian los estados concretos, y a la exactitud con que los captan las mediciones. Ni una secuencia genómica ni una etiqueta epigenética resuelven esas preguntas. El error conceptual es confundir un conjunto compartido de posibilidades con un estado actual compartido.

Lectura relacionada

El artículo 029, «¿Por qué son diferentes los hermanos?», trata las diferencias heredadas entre individuos. El artículo 031, «¿Cómo adquiere su forma un organismo en desarrollo?», trata la geometría que se produce cuando las células actúan juntas. Ambas asociaciones son opcionales y recíprocas.

Referencias

[1] OpenStax. Biology 2e, apartado 16.1: Regulation of Gene Expression.

<https://openstax.org/books/biology-2e/pages/16-1-regulation-of-gene-expression>

[2] The Tabula Sapiens Consortium. The Tabula Sapiens: A multiple-organ, single-cell transcriptomic atlas of humans. Science 376, eabl4896 (2022). <https://doi.org/10.1126/science.abl4896>