

Regulación de la expresión génica: cómo operan los mecanismos epigenéticos

Regulation of gene expression: how do epigenetic mechanisms work

Dr. Brian M. Cavagnari^a

RESUMEN

El fenotipo de cada célula no sólo depende de la secuencia de nucleótidos del ácido desoxirribonucleico (ADN), sino que está determinado por los genes que son expresados y aquellos que no lo son. Una forma de regular este patrón de expresión génica es modificar la estructura de la cromatina a través de diversos mecanismos epigenéticos. En el presente artículo se revisan los mecanismos epigenéticos más importantes: metilación del ADN, modificación post-traduccional de las histonas, silenciamiento génico mediado por ácidos ribonucleicos no codificantes, remodelado de cromatina dependiente de adenosín trifosfato y proteínas del grupo Polycomb y Trithorax.

Palabras clave: epigenética, mecanismos epigenéticos, regulación génica, expresión génica.

SUMMARY

Cell phenotype does not only depend on the nucleotide sequence, but is determined by those genes that are expressed and those that are not. One way to regulate this gene expression pattern is by modifying the chromatin structure via diverse epigenetic mechanisms. In the present article we present the most important epigenetic mechanisms: deoxyribonucleic acid methylation, histone post-translational modifications, non-coding ribonucleic acid mediated gene-silencing, ATP-dependent chromatin remodeling, and Polycomb and Trithorax group proteins.

Key words: epigenetics, epigenetic mechanisms, gene regulation, gene expression.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.132>

INTRODUCCIÓN

En líneas generales, todas las células somáticas del organismo presentan la misma carga genética. Por otra parte, los diferentes tipos celulares expresan proteínas distintas y tienen diferentes fenotipos. De esto se desprende que el fenotipo celular no depende solamente de la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN) presente en su genoma, sino que está determinado por los diferentes grados de expresión de estos genes dentro de cada célula. En otras palabras, un mismo

ADN puede ser utilizado de diferente forma en distintos tipos celulares (expresión selectiva de genes).

Existen varios niveles de regulación de la expresión génica. El más común se da a nivel de la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) a partir de ADN (transcripción), aunque también existe una regulación a nivel post-transcripcional (corte y empalme), traduccional (síntesis de proteínas a partir de un ARN mensajero) y post-traduccional (modificaciones post-traduccionales). Pero sin lugar a dudas, la forma de regular la expresión génica que ha revolucionado el modo de interpretar la relación de los genes con el medio ambiente, está a cargo de los distintos mecanismos epigenéticos.

Existen muchas formas de definir a la epigenética. Una de las más actuales la considera el estudio de los cambios heredables en la expresión de los genes, que no pueden ser atribuidos a cambios en la secuencia del ADN.^{1,2}

Hasta el momento, se han identificado más de veinte mecanismos epigenéticos,³ los cuales juegan un rol importantísimo en la regulación de la transcripción y, por lo tanto, en la expresión génica. Estos mecanismos incluyen la metilación del ADN, las modificaciones post-traduccionales de las histonas, el silenciamiento génico mediado por ARN no codificantes, los complejos de remodelado de cromatina basados en adenosín trifosfato (ATP) y los complejos proteicos Polycomb y Trithorax, entre otros,⁴ pero aún estamos lejos de entender todas las implicancias de esta regulación. De hecho, si bien hay mecanismos epigenéticos mucho más estudiados que otros, realmente se desconoce si ellos son los más relevantes, e incluso es di-

a. Departamento de Pediatría.
Hospital Alemán.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Brian M. Cavagnari:
bcavagna@gmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 14-11-2011
Aceptado: 15-11-2011

fácil inferir cuántos mecanismos epigenéticos quedan aún por descubrir.

Un punto fundamental de la regulación epigenética es la modulación de la estructura de la cromatina, ya que los mecanismos epigenéticos impactan directamente en su organización y mantenimiento. Por lo tanto, se torna imprescindible comprender cómo se estructura la cromatina.

La cromatina nuclear consiste en complejos formados por ADN y unas proteínas denominadas histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4). Alrededor de 146 pares de bases se enrollan sobre un octámero de histonas (dos H2A, dos H2B, dos H3 y dos H4) formando el centro de un nucleosoma. Los nucleosomas están separados, como si fueran las cuentas de un collar, por la histona H1 y se van plegando para formar finalmente la cromatina. A su vez, otras proteínas no histónicas aportan una mayor condensación para formar un cromosoma.⁵ Con técnicas especiales de tinción, la cromatina puede verse al microscopio óptico como heterocromatina (intensamente teñida y compacta) o como eucromatina (menos teñida y laxa).

Al inicio de la transcripción, la ARN polimerasa es reclutada hasta la región promotora del gen por varias proteínas específicas denominadas factores de transcripción. Para que la transcripción ocurra es necesario que las mencionadas proteínas tengan acceso al promotor del gen a expresar, por lo que su relación con la estructura de la cromatina juega un rol preponderante. La heterocromatina se corresponde con ADN transcripcionalmente inactivo, ya que, al ser tan compacta, ni la ARN polimerasa ni los factores de transcripción tienen un fácil acceso al promotor. La eucromatina, por su parte, sí es accesible a estas proteínas, por lo que es transcripcionalmente activa. Es entonces el estado de la cromatina, activa o inactiva, el que regula en parte la accesibilidad de los factores necesarios para una correcta transcripción y consecuente expresión génica. Una cromatina compacta, no permisiva, llevará al silenciamiento génico. Una cromatina relajada y permisiva (con promotores accesibles a la maquinaria de transcripción) llevará a la expresión del gen.⁶

El objetivo del presente artículo es comprender cómo actúan los mecanismos epigenéticos más conocidos, para modificar el estado de la cromatina y finalmente regular la expresión génica.

Metilación del ADN

Consiste en la unión covalente de un grupo metilo (-CH₃) en la posición 5 de una citosina. Esta metilación inhibiría la expresión génica de

forma directa, desplazando la unión habitual al ADN de los factores activadores de la transcripción y de forma indirecta, atrayendo a unas proteínas de unión a citosinas metiladas que actuarían reprimiendo la transcripción; ambos mecanismos tienden al silenciamiento génico.^{7,8}

La metilación del ADN ocurre en citosinas seguidas por guaninas (dinucleótidos CpG). Algunos dinucleótidos están concentrados en regiones llamadas islas CpG (localizadas en las regiones promotoras y sin la presencia habitual de 5-metilcitosinas). Otros dinucleótidos CpG –que no forman parte de las islas– son los que generalmente se encuentran metilados.

Ahora bien, ¿cómo se hereda este estado de metilación? Por un lado, desde el punto de vista estructural, las citosinas se hallan en una secuencia de dinucleótidos 5' CpG 3' (cadena complementaria 5' GpC 3'), por lo que ambas cadenas podrían metilarse de una forma tal que durante la replicación cada una de las hebras hijas conserve una cadena metilada original. Por otra parte, desde el punto de vista funcional, las ADN-metil-transferasas (enzimas encargadas de la metilación del ADN en mamíferos) pueden reconocer la secuencia 5' metil-CpG 3' y metilar el residuo de citosina de la cadena complementaria, permitiendo así la herencia del estado de metilación de los dinucleótidos CpG.⁹ Estas enzimas no solo median la metilación *de novo* (metil-transferasas *de novo*), sino también el mantenimiento del patrón de metilación durante la replicación (metil-transferasas de mantenimiento).¹⁰

Si existe un mecanismo de metilación del ADN claramente establecido y heredable es evidente que debe tener alguna razón de ser. De hecho, muchos procesos fisiológicos requieren esta metilación, como ser la inactivación del cromosoma X en las mujeres y el silenciamiento de genes "imprintados".^{11,12} La metilación del ADN también tiene una gran trascendencia en la regulación de la transcripción,^{13,14} en la diferenciación celular,¹⁵ en la estabilidad del genoma¹⁶ y en la defensa contra virus y parásitos que potencialmente podrían dañar al ADN, a través del silenciamiento de sus secuencias.³ Finalmente, el estado de metilación influye en la remodelación de la cromatina: la heterocromatina se encuentra mucho más metilada que la eucromatina.

Se observa entonces cómo un cambio en el patrón de metilación del ADN puede producir un silenciamiento génico en estado de salud. De esto se desprende que alguna modificación del estado de metilación fisiológico podría también

estar involucrada en algún proceso de enfermedad.¹⁷ De hecho, tanto la hipometilación como la hipermetilación se han asociado con el cáncer. Es fácil razonar que si la metilación genera estabilidad y silenciamiento génico, una hipometilación del ADN podría acarrear no solo mayor inestabilidad con riesgo aumentado de mutación, sino también una activación transcripcional de oncogenes. Es así como se ha descrito una hipometilación global en el ADN de células cancerígenas y se ha señalado a la hipometilación como un proceso capaz de iniciar la oncogénesis.^{18,19} Por su parte, una hipermetilación de la región promotora de un gen supresor de tumores, llevará a silenciar su expresión, tal lo que ocurre con el retinoblastoma.²⁰

Más allá del cáncer, estas alteraciones epigenéticas también se han hallado en patologías tan distintas como la arteriosclerosis y algunos trastornos mentales.^{17,21}

Actualmente existen métodos que permiten detectar estos cambios en la metilación del ADN. Algunos se basan en la sensibilidad diferencial de los nucleótidos no metilados al corte por parte de enzimas de restricción,²² otros se basan en la modificación química del ADN con bisulfito de sodio (si la citosina no está metilada, se convierte en uracilo), seguida de secuenciación²³ y otros están basados en la inmunoprecipitación del complejo ADN-anticuerpo anti-metil-citosina.²⁴

Con respecto a las posibilidades terapéuticas que surgen frente a la comprensión de este mecanismo epigenético, vale la pena destacar que ya se están ensayando algunos fármacos que desmetilan al ADN, con el objeto de activar genes supresores de tumores que hubieran sido previamente silenciados por metilación. Uno de estos fármacos es la azacitidina, que se está evaluando para el tratamiento de algunos síndromes mielodisplásicos.²⁵

Modificación post-traducciona de las histonas

Al igual que muchas otras proteínas, las histonas que forman parte del nucleosoma pueden sufrir modificaciones post-traduccionales, como acetilación, fosforilación, metilación, glucosilación, ADP-ribosilación, etc.²⁶ Estas modificaciones, a su vez, se pueden combinar de manera diferente para determinar el acceso de la maquinaria de transcripción al ADN involucrado. Así, estas señales actuarían como un código que indicaría si la cromatina está activa (nucleosoma relajado y gen con capacidad de expresarse) o inactiva (nucleosoma condensado y gen silencia-

do). Este código no sólo contemplaría la secuencia nucleotídica del ADN (código genético), sino también las modificaciones de su entorno (código de histonas).²⁷

Por supuesto, al ser varias las modificaciones post-traduccionales, también son diversas las enzimas involucradas en este proceso. Las más estudiadas son las acetiltransferasas (hiperacetilan las histonas, relajan al nucleosoma y activan la expresión del gen) y las desacetilasas de histonas (desacetilan las lisinas de las histonas, condensan el nucleosoma y silencian el gen).²⁸ A modo de ejemplo, la hiperacetilación y la hipometilación de la lisina 20 de la histona 4, se asocian a regiones transcripcionalmente activas del genoma.^{6,29} En líneas generales, la eucromatina tiene sus histonas con lisinas hiperacetiladas, mientras que la heterocromatina tiene sus histonas hipacetiladas.

Por su parte, la metilación de histonas envía señales más complejas, ya que pueden tanto favorecer la expresión génica como reprimirla,³ en función de cuáles sean los residuos proteicos metilados, pero el desarrollo del tema excede el propósito de este texto.

Al igual que lo señalado para la metilación del ADN, las modificaciones en las histonas no solo están presentes en procesos fisiológicos (diferenciación celular, regulación de la transcripción, etc.),³⁰ sino que también se han asociado al silenciamiento génico hallado en algunos tumores sólidos y linfomas.³¹

Las distintas modificaciones post-traduccionales de las histonas pueden ser detectadas mediante la inmunoprecipitación de la cromatina con anticuerpos específicos anti-histonas modificadas.³²

A nivel de desarrollo terapéutico, existen varios estudios tendientes a modificar este mecanismo epigenético para beneficio de la salud. A modo de ejemplo, se están estudiando inhibidores de la enzima histona desacetilasa para el tratamiento de la esclerosis múltiple.³³

Un punto importante para remarcar es que la modificación post-traducciona de las histonas parece desarrollarse de forma coordinada con la metilación del ADN, ya que existen proteínas de unión a metil-CpG que acarrear a las desacetilasas de histonas hacia regiones de ADN metilado.⁶ De hecho, varios mecanismos epigenéticos parecerían actuar en conjunto, pues los dos mecanismos presentados también se asocian con un tercer mecanismo epigenético: el silenciamiento génico mediado por ARN no codificante.³⁴

Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante

Los microARN son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de ARN mensajeros específicos (aquellos poseedores de una secuencia complementaria al microARN).^{35,36}

Fisiológicamente, los microARN ejercen varias funciones. Desde el punto de vista epigenético, no solo tienen la capacidad de regular la expresión génica por los mecanismos expuestos anteriormente, sino que también pueden remodelar la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica,³⁷ viéndose particularmente involucrados en la formación de heterocromatina.³⁸ También se han visto implicados en la corrección selectiva de errores en la metilación del ADN, lo que protegería al organismo contra una eventual pérdida transgeneracional del patrón de metilación.³⁹

En relación a la patología, los microARN pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes.⁴⁰ A modo de ejemplo, se ha encontrado una familia de microARN que actuaría como supresora de la oncogénesis y de las metástasis en el cáncer de mama.^{41,42}

Existen muchas aplicaciones terapéuticas para los microARN; la más conocida es el uso de ARN de interferencia contra patología oncológica.^{43,44}

Remodelado de cromatina dependiente de ATP

Como se comentó previamente, para expresar un gen se requiere que la maquinaria transcripcional tenga acceso al ADN blanco y se una a él. En la célula existen complejos peptídicos capaces de desplazar los nucleosomas para otorgar dicha accesibilidad. Esta actividad requiere la energía proveniente de la hidrólisis de ATP para debilitar el contacto nucleosoma-ADN.⁴⁵ Los nucleosomas solo se reposicionan –deslizándose sobre el ADN mediante un giro⁴⁶ o por un cambio conformacional transitorio–⁴⁷ sin disociarse. En resumen, se trataría de complejos proteicos ATP-dependientes que expondrían secuencias de ADN ocultas por la estructura de la cromatina.

Mediante estos mismos mecanismos, también se podrían ocultar regiones previamente expuestas (silenciando al gen), por lo que estos complejos proteicos dependientes de ATP tendrían la capacidad de regular la expresión de los genes tanto positivamente como negativamente.⁴⁵

Este mecanismo epigenético –que como tal, modifica la estructura de la cromatina– también actúa en conjunto con la acetilación de histonas.⁴⁶⁻⁴⁸

Al igual que los otros mecanismos, el remodelado de cromatina dependiente de ATP actúa en procesos fisiológicos y su desregulación también se asocia al inicio y progresión del cáncer.⁴⁵

Complejos proteicos Polycomb y Trithorax

Los complejos multiproteicos Polycomb y Trithorax también controlan la transcripción mediante la modificación de la estructura de la cromatina de una conformación “cerrada” a otra “abierta” y viceversa.⁴⁹

Las proteínas del grupo Polycomb (represor), descritas inicialmente en *Drosophila melanogaster*, actúan modulando la cromatina hacia una forma menos accesible, por lo que silencian los genes a expensas del no reconocimiento del ADN blanco por parte de la maquinaria de transcripción.⁴⁹⁻⁵¹ En los seres humanos se han descrito proteínas homólogas^{49,52} que actúan fisiológicamente en la regulación del ciclo celular.⁵³ Su desregulación está implicada en patologías como el cáncer de próstata.⁵⁴

Por su parte, el grupo proteico Trithorax (activador) –también descrito en *Drosophila* y con su homólogo en seres humanos– regula positivamente la expresión génica haciendo que la cromatina sea más accesible a la maquinaria transcripcional.⁴⁹⁻⁵¹ La alteración de este grupo también se asoció con patología tumoral.^{49,52}

CONCLUSIÓN

Tan importante como la composición de la doble hélice (tener o no mutado un determinado gen) es saber qué genes se expresan y qué genes están silenciados. Esta expresión génica puede ser regulada por mecanismos epigenéticos como la metilación del ADN, la modificación post-traducciona de las histonas, el silenciamiento génico mediado por ARN no codificante, el remodelado de cromatina dependiente de ATP y las proteínas del grupo Polycomb y Trithorax. El actual posicionamiento de la epigenética como una de las áreas de mayor desarrollo dentro de las biociencias, transforma en relevante para el médico no especialista, conocer cómo funcionan estos mecanismos tendientes a la regulación de la expresión génica. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Holliday R. Epigenetics comes of age in the twentyfirst century. *J. Genet* 2002;81(1):1-4.

2. Holliday R. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics* 2006;1(2):76-80.
3. Mohtat D, Susztak K. Fine tuning gene expression: the epigenome. *Semin Nephrol* 2010;30(5):468-76.
4. Bell JT, Spector TD. A twin approach to unraveling epigenetics. *Trends Genet* 2011;27(3):116-25.
5. Sinclair J. ADN, ARN y proteínas. En: Cox T, Sinclair J. *Biología molecular en medicina*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 1998. Págs.25-41.
6. Berger SL. The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature* 2007;447(7143):407-12.
7. Fazzari MJ, Grealley JM. Epigenomics: beyond CpG islands. *Nat Rev Genet* 2004;5(6):446-55.
8. Lister R, Pelizzola M, Dowen RH, Hawkins RD, et al. Human DNA methylomes at base resolution show widespread epigenomic differences. *Nature* 2009;462(7271):315-22.
9. Solomon WB. Control transcripcional de la expresión génica humana. En: Cox T, Sinclair J. *Biología molecular en medicina*. Madrid: Ed. Médica Panamericana; 1998. Págs.3-81.
10. Goll MG, Bestor TH. Eukaryotic cytosine methyltransferases. *Annu Rev Biochem* 2005;74:481-514.
11. Reik W, Dean W, Walter J. Epigenetic reprogramming in mammalian development. *Science* 2001;293(5532):1089-93.
12. Chow J, Heard E. X inactivation and the complexities of silencing a sex chromosome. *Curr Opin Cell Biol* 2009;21(3):359-66.
13. Fuks F. DNA methylation and histone modifications: teaming up to silence genes. *Curr Opin Genet Dev* 2005; 15(5):490-5.
14. Klose RJ, Bird AP. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci* 2006;31(2):89-97.
15. Reik W. Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature* 2007;447(7143):425-32.
16. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science* 2001;293(5532):1068-70.
17. Feinberg AP. Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature* 2007;447(7143):433-40.
18. Feinberg AP, Vogelstein B. Hypomethylation distinguishes genes of some human cancers from their normal counterparts. *Nature* 1983;301(5895):89-92.
19. Ehrlich M. DNA methylation in cancer: too much, but also too little. *Oncogene* 2002;21(35):5400-13.
20. Greger V, Passarge E, Hopping W, Messmer E, et al. Epigenetic changes may contribute to the formation and spontaneous regression of retinoblastoma. *Hum Genet* 1989;83(2):155-8.
21. Lund G, Andersson L, Lauria M, Lindholm M, et al. DNA methylation polymorphisms precede any histological sign of atherosclerosis in mice lacking apolipoprotein E. *J Biol Chem* 2004;279(28):29147-54.
22. Khulan B, Thompson RF, Ye K, Fazzari MJ, et al. Comparative isoschizomer profiling of cytosine methylation: the HELP assay. *Genome Res* 2006;16(8):1046-55.
23. Frommer M, McDonald LE, Millar DS, Collis CM, et al. A genomic sequencing protocol which yield a positive display of 5-methyl cytosine residues in individual strands. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992;89(5):1827-31.
24. Weber M, Davies JJ, Wittig D, Oakeley EJ, et al. Chromosome-wide and promoter-specific analyses identify sites of differential DNA methylation in normal and transformed human cells. *Nat Genet* 2005;37(8):853-62.
25. Issa JP, Kantarijian HM. Targeting DNA methylation. *Clin Cancer Res* 2009;15(12):3938-46.
26. Marmorstein R, Trievel RC. Histone modifying enzymes: structures, mechanisms, and specificities. *Biochim Biophys Acta* 2009;1789(1):58-68.
27. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001;293(5532):1074-80.
28. Razin A. CpG methylation, chromatin structure and gene silencing-a three-way connection. *EMBO J* 1998; 17(17):4905-8.
29. Heintzman ND, Stuart RK, Hon G, Fu Y, et al. Distinct and predictive chromatin signatures of transcriptional promoters and enhancers in the human genome. *Nat Genet* 2007;39(3):311-8.
30. Heyse KS, Weber SE, Lipps HJ. Histone modifications are specifically relocated during gene activation and nuclear differentiation. *BMC Genomics* 2009;10:554.
31. Fraga MF, Ballestar E, Villar-Garea A, Boix-Chornet M, et al. Loss of acetylation at Lys16 and trimethylation at Lys20 of histone H4 is a common hallmark of human cancer. *Nat Genet* 2005;37(4):391-400.
32. Downs JA, Nussenzweig MC, Nussenzweig A. Chromatin dynamics and the preservation of genetic information. *Nature* 2007;447(7147):951-8.
33. Gray SG, Dangond F. Rationale for the use of histone deacetylase inhibitors as a dual therapeutic modality in multiple sclerosis. *Epigenetics* 2006;1(2):67-75.
34. Guil S, Esteller M. DNA methylomes, histone codes and miRNAs: tying it all together. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41(1):87-95.
35. Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, Bartel DP, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans*. *Science* 2001;294(5543):858-62.
36. Fabbri M, Croce CM, Calin GA. MicroRNAs. *Cancer J* 2008;14(1):1-6.
37. Wu L, Zhou H, Zhang Q, Zhang J, et al. DNA methylation mediated by a microRNA pathway. *Mol Cell* 2010; 38(3):465-75.
38. Verdel A, Vavasseur A, Le Gorrec M, Touat-Todeschini L. Common themes in siRNA-mediated epigenetic silencing pathways. *Int J Dev Biol* 2009;53(2-3):245-57.
39. Teixeira FK, Heredia F, Sarazin A, Roudier F, et al. A role for RNAi in the selective correction of DNA methylation defects. *Science* 2009;323(5921):1600-4.
40. Esquela-Kerscher A, Slack FJ. Oncomirs - microRNAs with a role in cancer. *Nat Rev Cancer* 2006;6(4):259-69.
41. Verghese ET, Hanby AM, Speirs V, Hughes TA. Small is beautiful: microRNAs and breast cancer-where are we now? *J Pathol* 2008;215(3):214-21.
42. Boyerinas B, Park SM, Hau A, Murmann AE, et al. The role of let-7 in cell differentiation and cancer. *Endocr Relat Cancer* 2010;17(1):F19-36.
43. Tomar RS, Matta H, Chaudhary PM. Use of adeno-associated viral vector for delivery of small interfering RNA. *Oncogene* 2003;22(36):5712-5.
44. Tonkinson JL, Stein CA. Antisense oligodeoxynucleotides as clinical therapeutic agents. *Cancer Invest* 1996;14(1):54-65.
45. Hargreaves DC, Crabtree GR. ATP-dependent chromatin remodeling: genetics, genomics and mechanisms. *Cell Res* 2011;21(3):396-420.
46. Narlikar GJ, Fan HY, Kingston RE. Cooperation between complexes that regulate chromatin structure and transcription. *Cell* 2002;108(4):475-87.
47. Hota SK, Bartholomew B. Diversity of operation in ATP-dependent chromatin remodelers. *Biochim Biophys Acta* 2011;1809(9):476-87.
48. Fry CJ, Peterson CL. Transcription. Unlocking the gates to gene expression. *Science* 2002;295(5561):1847-8.
49. Mahmoudi T, Verrijzer CP. Chromatin silencing and activation by Polycomb and trithorax group proteins. *Oncogene* 2001;20(24):3055-66.
50. Pirrotta V. Polycomb the genome: PcG, TrxG and chromatin silencing. *Cell* 1998;93(3):333-6.
51. Orlando V. Polycomb, epigenomes and control of cell identity. *Cell* 2003;112(5):599-606.
52. Roberts CW, Orkin SH. The SWI/SNF complex-chromatin and cancer. *Nat Rev Cancer* 2004;4(2):133-42.
53. Dahiya A, Wong S, Gonzalo S, Gavin M, et al. Linking the Rb and Polycomb pathways. *Mol Cell* 2001;8(3):557-69.
54. Varambally S, Dhanasekaran SM, Zhou M, Barrette TR, et al. The polycomb group protein EZH2 is involved in progression of prostate cancer. *Nature* 2002;419(6907):624-9.