

# Epigenética nutricional: una pieza clave en el rompecabezas de la obesidad

**Paúl Cordero Sánchez, Fermín Ignacio Milagro Yoldi,  
Javier Campión Zabalza, José Alfredo Martínez Hernández**

*Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología.  
Universidad de Navarra. Pamplona*

**Correspondencia:**

Prof. José Alfredo Martínez Hernández  
Departamento de Ciencias de la Alimentación, Fisiología y Toxicología  
Universidad de Navarra  
c/ Irunlarrea, s/n. 31008 Pamplona

**Correo electrónico:** jalfmtz@unav.es

**Fecha de recepción:** xx/xx/09

La obesidad es el resultado de la interacción de la genética con factores dietéticos y estilos de vida. La nutrigenómica estudia la influencia de la nutrición y los nutrientes en la expresión génica. Actualmente, como punto de vista complementario, surge la epigenética, centrada en los mecanismos que regulan la expresión del ADN sin alterar su secuencia de nucleótidos.

Los principales mecanismos de regulación epigenética son la metilación del ADN en sitios CpG y modificaciones de la cadena de aminoácidos terminales de las histonas, como la metilación, acetilación y otras reacciones. La susceptibilidad a estas reacciones varía a lo largo de la vida. Durante el embarazo se produce un borrado del código epigenético, que es reescrito de nuevo siguiendo el patrón aportado por los progenitores. En esta etapa existe una mayor susceptibilidad a cambios, muchos de ellos dependientes de la nutrición materna. Por tanto, la dieta materna durante el embarazo y la lactancia repercutirá en la descendencia. De esta forma, muchos estudios animales se han centrado en los cambios producidos durante los periodos o ventanas epigenéticas perinatales. De hecho, se han descrito distintos modelos de transmisión de cambios fenotípicos asociados a obesidad, control insulínico, crecimiento o enfermedades cardiovasculares afectados por mecanismos epigenéti-

cos. Otras investigaciones se han centrado en la nutrición durante la pubertad y la etapa adulta o en estados fisiopatológicos como la hipoxia o el estrés.

En conclusión, la epigenética permite explicar cómo fenómenos/procesos no dependientes de la secuencia de nucleótidos, incluyendo la dieta, la inflamación, el estrés o la edad, pueden regular la expresión génica. De esta manera, se espera en un futuro próximo la integración del conocimiento sobre epigenética y nutrición para llevar a cabo una intervención nutricional personalizada.

**Palabras clave:** *Epigenética. Nutrición. Metilación. Acetilación. Histonas. Modelos animales.*

## **Nutricional epigenetic: a key piece in the puzzle of obesity**

Obesity is the result of the interaction of genetics with dietary factors and lifestyles. Nutrigenomics involves the study of the impact of nutrition and nutrients on gene expression. Nowadays, as a complementary view, epigenetics is emerging, and is focused in investigating the mechanisms that regulate DNA expression without underlying changes in nucleotide sequences.

Main epigenetic regulatory mechanisms are DNA methylation in CpG sites and the modification on the terminal amino acid tails of histones, involving methylation, acetylation

and other reactions. The susceptibility to these reactions changes along lifetime. During pregnancy the epigenetic code is erased and it is rewritten again with the same sequence provided by the parents. In this state it is more prone to suffer variations, many of them may be dependent on maternal nutrition. Therefore, mother's diet during pregnancy and lactation will influence in the development of the offspring. In this way, many animal studies have been centered on changes produced during specific perinatal states or epigenetic windows. Indeed different dietary models for the transfer of phenotypic changes concerning obesity, insulin control, growth or cardiovascular diseases are known to be affected by epigenetic mechanisms. Other researches are focused on puberty and adulthood nutrition or associated with physiopathological states, such as hypoxia or stress.

In conclusion, epigenetics allows to explain some phenomenon/process non dependent on nucleotide sequence that can regulate gene expression including diet, inflammation, stress or ageing. In this way, it is expected in the near future to integrate the epigenetic and nutritional knowledge in personalized nutritional interventions.

**Key words:** *Epigenetic. Nutrition. Methylation. Acetylation. Histone. Animal models*

## INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica caracterizada por un incremento de peso acompañado de un aumento de tejido adiposo<sup>(1)</sup>, cuyo origen es multifactorial, ya que influyen tanto la herencia genética como factores ambientales relacionados con la nutrición y hábitos de vida<sup>(2)</sup>. El desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético es responsable de que el exceso calórico ingerido se almacene como depósito de grasa.

En este contexto, entre el 40 y el 70% de la variabilidad del peso corporal se ha atribuido a la herencia genética<sup>(3)</sup>, habiéndose descrito más de 600 regiones cromosómicas que pueden afectar a la regulación del peso corporal<sup>(4)</sup>. Entre ellas, unos 20-30 genes se han implicado de forma directa en la homeostasis energética, aunque este número está en continuo aumento debido a la mejora de técnicas genómicas como las *genome wide association scan* o GWAS<sup>(5)</sup>.

En este contexto, la epigenética estudia el papel de algunas modificaciones covalentes en el ADN que, sin variar la disposición de sus nucleótidos, afectan a la expresión de los genes<sup>(6)</sup>. Así, una misma secuencia de nucleótidos en dos individuos puede expresarse o no dependiendo de marcas epigenéticas específicas<sup>(7)</sup>. De esta forma, la epigenética contribuye a explicar parte de lo que no ha sido aclarado por el Proyecto Genoma Humano y que pretende ser explicado por Proyecto Epigenoma Humano<sup>(8)</sup>.

Las principales modificaciones de control epigenético son la metilación de la cadena de ADN y los cambios en las colas terminales de las histonas, principalmente metilaciones y acetilaciones<sup>(9)</sup>. Estas marcas epigenéticas no son permanentes a lo largo del tiempo. Así, diversos factores, como la nutrición<sup>(10)</sup>, el estrés oxidativo<sup>(11)</sup>, la hipoxia<sup>(12)</sup>, la inflamación<sup>(13)</sup> o la edad<sup>(14)</sup>, entre otros, afectan a las modificaciones en el epigenoma, contribuyendo a su plasticidad a lo largo de la vida. Por otra parte, la susceptibilidad a cambios en el epigenoma varía en las distintas etapas del ciclo vital, ya que existen ventanas epigenéticas en las que la predisposición a los cambios es específicamente influenciado. Así, durante el embarazo se produce un borrado de las marcas epigenéticas y una posterior reestructuración en el código de metilación del ADN<sup>(15,16)</sup>. Otras etapas susceptibles a cambios son la lactancia<sup>(17)</sup>, la pubertad<sup>(18)</sup> y determinados estadios de la diferenciación celular de los distintos tejidos<sup>(19)</sup>.

En relación con el metabolismo energético, el estudio del patrón epigenético de un sujeto con excesivo peso podría ser una herramienta efectiva para evaluar el riesgo de padecer obesidad y comorbilidades asociadas<sup>(20)</sup>, así como un predictor de respuesta a un tratamiento dietético<sup>(21)</sup> y un

instrumento para la prescripción de una dieta personalizada efectiva<sup>(22)</sup>. Además, podría emplearse la nutrición para cambiar el patrón epigenético y poder modular por esta vía la expresión de algunos genes implicados en la regulación del peso corporal<sup>(10)</sup>.

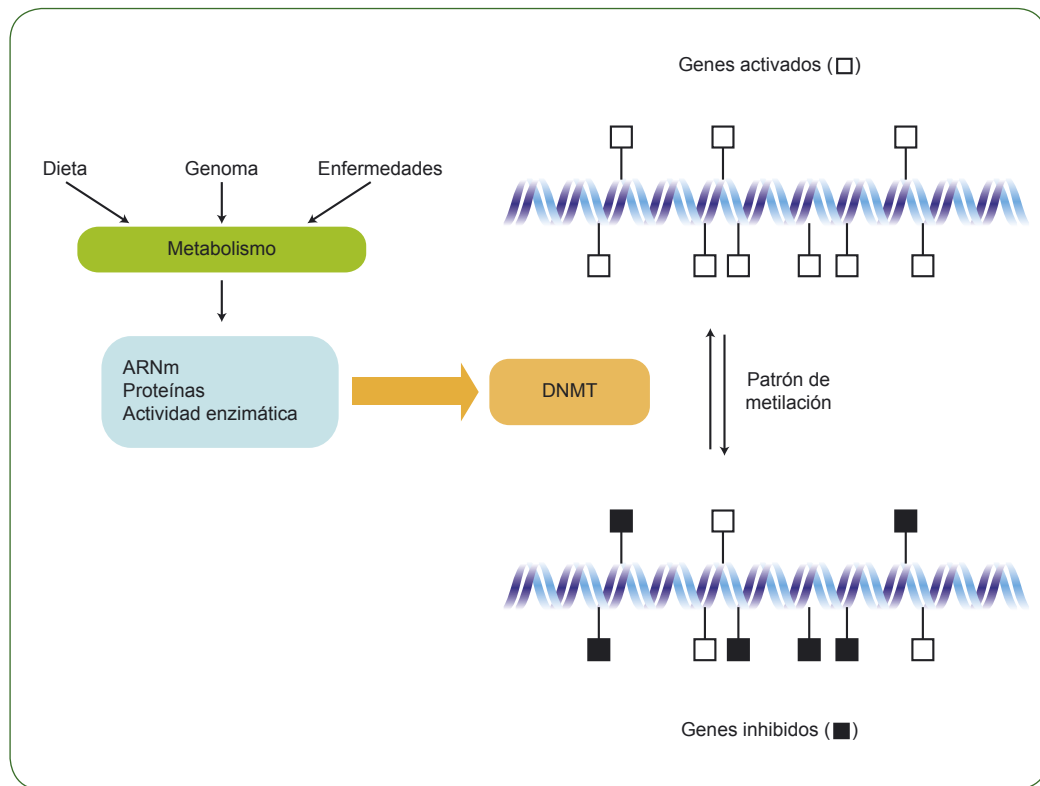
## METILACIÓN DEL ADN

La adición de un grupo metilo mediante enlace covalente a la cadena de ADN está normalmente asociada a una represión en la expresión génica de esa región. La reacción está catalizada por las enzimas ADN metiltransferasas (DNMT): DNMT1 para el mantenimiento de la metilación, y DNMT3a y DNMT3b para la metilación *de novo* en regiones no metiladas<sup>(23)</sup>.

La metilación se produce en citosinas seguidas de una guanina, llamados *sitios CpG*. Las regiones con una alta densidad de sitios CpG se denominan *islas CpG* y son características en regiones promotoras de muchos genes<sup>(22)</sup>. La incorporación de grupos metilo en estas zonas puede generar un impedimento estérico para la unión de factores de transcripción (**Figura 1**), lo que explica el bloqueo o inhibición de la expresión en genes altamente metilados<sup>(24)</sup>.

La dieta puede ejercer un efecto directo sobre las DNMT o sobre la disponibilidad de moléculas donantes de grupos metilo o implicadas en su metabolismo (**Figura 2**). Algunos nutrientes, como el ácido fólico, la betaína, la colina o la vitamina B<sub>12</sub>, promueven el paso de homocisteína a metionina, transformándose posteriormente en S-adenosilmetionina (SAM), molécula dadora final del grupo metilo a la cadena de ADN<sup>(25)</sup>.

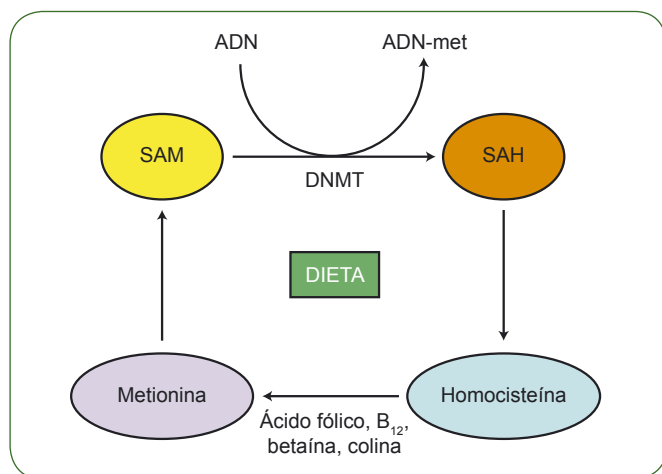
En el embarazo, durante la embriogénesis, se produce un borrado del patrón de metilación del ADN<sup>(16)</sup>. A medida que se desarrolla el embrión, los niveles de metilación se incrementan, heredándose además el patrón de los progenitores<sup>(15)</sup>. Esta etapa es una importante ventana epigenética en la que los cambios/marcas se producen más fácilmente. Los factores ambientales y, sobre todo, la nutrición de la madre pueden influir en la programación fetal, siendo los cambios originados posibles desencadenantes de enfermedades metabólicas que se desarrollarán en la edad adulta, como eventos cardiovasculares, resistencia a la insulina o incremento excesivo de peso durante futuras etapas de la vida<sup>(26)</sup>. Los primeros estudios que asociaron estas enfermedades con la nutrición perinatal fueron de tipo epidemiológico, centrados en las hambrunas acaecidas en Holanda al término de la segunda guerra mundial<sup>(27)</sup>. Las mujeres embarazadas con déficit calórico intenso dieron a luz bebés con bajo peso que posteriormente presen-



**Figura 1.** Mecanismos que regulan el estado de metilación del ADN.

taron un mayor riesgo de resistencia insulínica en su edad adulta<sup>(28)</sup>.

La confirmación de que la nutrición afecta a la metilación del ADN se ha alcanzado fundamentalmente por medio de modelos experimentales animales. Uno de los ejemplos más



**Figura 2.** Implicación de la dieta y aporte de micronutrientes en el metabolismo de metilación del ADN.

ilustrativos de la influencia de la dieta en la metilación del ADN es el estudiado por Kucharski<sup>(29)</sup> en relación a la alimentación de las larvas de abeja. Este modelo describe el efecto de la ingesta de jalea real en esta fase de su vida, en la que queda determinado su futuro desarrollo y diferenciación, como obrera o como reina, por cambios producidos en su epigenoma.

Sin embargo, por su similitud con el ser humano y ser accesible su manipulación, la mayor parte de los estudios en animales de experimentación se han desarrollado en roedores (Tabla 1). En ratones, la administración durante el embarazo de dietas obesigénicas<sup>(30)</sup> e hipoprotei-

cas<sup>(31)</sup> induce cambios en el metabolismo de las DNMT, así como en la expresión y metilación de promotores de genes involucrados en el metabolismo lipídico celular. En ratones adultos, las dietas obesigénicas<sup>(32)</sup> también afectan a la expresión y metilación del ADN, pudiendo producir esteatosis cuando son deficientes en grupos metilo<sup>(33)</sup>. Por otra parte, dietas normocalóricas deficientes en grupos metilo<sup>(34,35)</sup> están relacionadas con hipometilación y alteraciones en el control del gen *Igf2-H19*.

Los ratones agutí se caracterizan por la presencia en su genoma de un transposón que los predispone a padecer obesidad y cuya expresión se refleja en un fenotipo característico de coloración de su pelaje. El grupo de Waterland<sup>(17,36-38)</sup> ha empleado este modelo animal para estudiar el efecto de la suplementación dietética de grupos donantes de metilos como colina, betaína, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> durante la vida adulta, embarazo y lactancia. Los resultados mostraron un incremento en la metilación del ADN, así como cambios fenotípicos de las características propias de los ratones agutí y su transmisión transgeneracional.

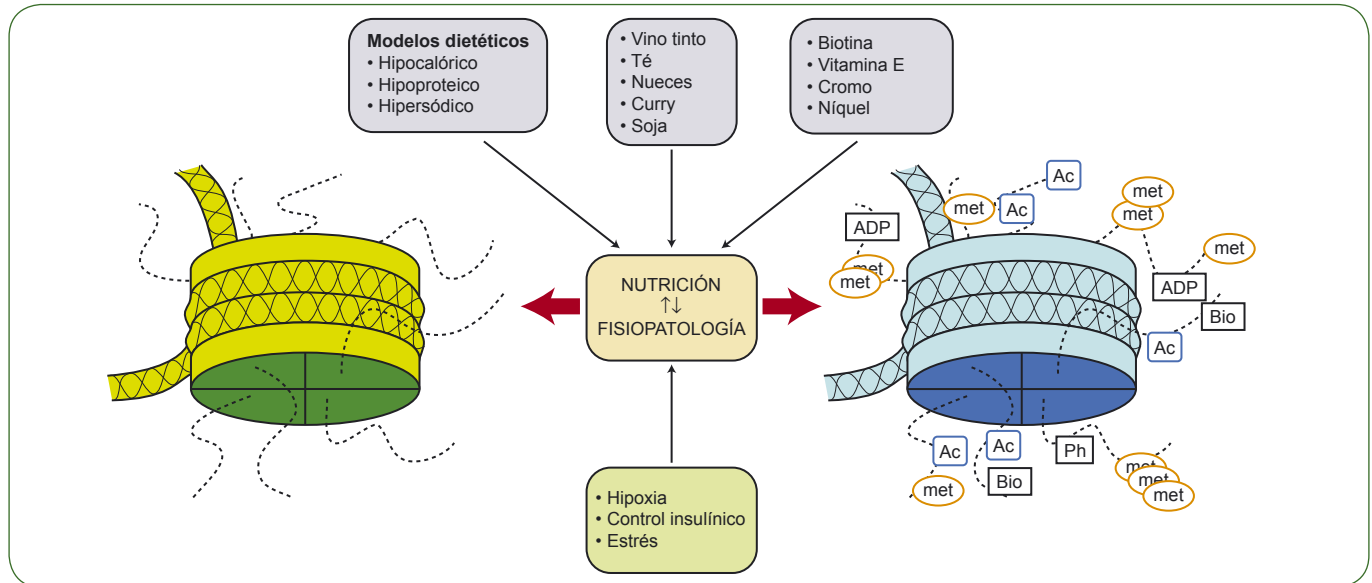
Por otra parte, una alimentación hipoproteica en ratas durante el embarazo puede provocar cambios en la expresión de

Tabla 1. METILACIÓN DEL ADN EN MODELOS EXPERIMENTALES ANIMALES

Modelo animal	Estadio/ventana epigenética	Tratamiento/Modelo dietético	Cambios	Autor
Abeja	Fase larvaria	Jalea real	Estado reproductivo, cambios en DNMT3	Kucharski R, et al. (2008)
Ratón	Adulto, embarazo y lactancia	Obesigénico	DNMT y miARN	Zhang J, et al. (2009)
Ratón	Embarazo	Hipoproteico	Metilación, expresión Lxr, obesidad	Van Straten E, et al. (2009)
Ratón	Embarazo y descendencia	Obesigénico	Expresión y longitud corporal	Dunn GA, et al. (2009)
Ratón	Adulto	Obesigénico	Metilación, expresión de MEST	Koza RA, et al. (2009)
Ratón	Adulto	Obesigénico y metil-deficiente	Metilación, esteohepatitis	Pogribny IP, et al. (2009)
Ratón	Adulto	Metil-deficiente	Hipometilación y cambios de histona de Igf2-H19	Dobosy JP, et al. (2008) Linhart HG, et al. (2009)
Ratón agutí	Adulto, embarazo y lactancia	Dadores de grupos metilo	Hipermetilación, cambios fenotípicos	Waterland RA, et al. (2003, 2006a, 2006b, 2008)
Rata	Embarazo	Hipoproteico	Obesidad, cambios de expresión del DNMT1, metilación de GR, PPAR, PEPCCK	Lillicrop KA, et al. (2005, 2007), Langley-Evans SC, et al. (2006), Burdge GC, et al. (2007)
Rata	Embarazo	Hipoproteico y suplementación de fólico	Expresión y metilación de PPAR y GR	Lillicrop KA, et al. (2005)
Rata	Embarazo y pubertad	Hipoproteico	Expresión y metilación de PPAR y PEPCCK	Burdge GC, et al. (2009)
Rata	Embarazo	Distinta dosis de fólico	Metilación y cambios del metabolismo DNMT	Davison JM, et al. (2009), Kim JM, et al. (2008)
Rata	Embarazo	Obesigénico	Hiperinsulinemia y adiposidad alterada	Khan IY, et al. (2005)
Rata	Embarazo y lactancia	Bisfenol A	Obesidad y metilación	Rubins BS, et al. (2001)
Rata	Lactancia	Obesigénico y suplementado con leptina	Protección a obesidad	Pico C, et al. (2007)
Rata	Lactancia	Hipoproteica	Hipometilación de angiotensina	Bogdarina I, et al. (2007)
Rata	Adulto	Obesigénico	Hipermetilación de leptina	Milagro FI, et al. (2009)
Rata	Adulto	Déficit de colina	Hipermetilación, DNMT1 e Igf2	Kovacheva VP, et al. (2007)
Rata	Adulto	Déficit de selenio	Hipometilación	Davis CD, et al. (2000)
Rata	Adulto	Suplementación de selenio y fólico	Hipometilación, menor actividad DNMT	Uthus EO, et al. (2006)
Rata	Adulto	Tamoxifeno	Hipometilación de Igf2-H19	Pathak S, et al. (2009)
Primates	Embarazo	Hipocalórico	Metilación	Unterberger A, et al. (2009)
Aves	Adulto	Obesigénico y betaína	Esteatosis, metilación y expresión S14	Su SY, et al. (2009)

las metiltransferasas de ADN, así como en la metilación de promotores y expresión de genes implicados en obesidad como PPAR $\alpha$ , receptor de glucocorticoides (GR) o PEPCCK<sup>(39-42)</sup>.

Este efecto también se ha observado tras la suplementación con ácido fólico<sup>(18,39)</sup>, colina<sup>(43)</sup> u homocisteína<sup>(44)</sup>. Otros modelos dietéticos aplicados durante el embarazo, como una



**Figura 3.** Modificaciones epigenéticas en las colas aminoacídicas de las histonas mediadas por la nutrición y condiciones fisiopatológicas. Ac: acetilación; ADP: ADP-ribosilación; Bio: biotinización; met: metilación; Ph: fosforilación.

dieta obesigénica<sup>(45,46)</sup> o hipocalórica también han provocado cambios fenotípicos y de expresión, así como estados de insulinemia y adiposidad alterados. También se aprecian alteraciones similares durante la lactancia con suplementación de bisfenol A<sup>(47)</sup>, administración de leptina durante una dieta obesigénica<sup>(48)</sup> o con una dieta hipoproteica<sup>(49)</sup>, caracterizada por una hipometilación del precursor de la angiotensina.

En ratas adultas sometidas a una dieta obesigénica<sup>(50)</sup> se observó una hipermetilación en el gen de la leptina. En el marco de esta ventana epigenética se ha relacionado un déficit de colina<sup>(51)</sup> con hipermetilación de Igf2 e incremento de DNMT1 y cambios de ingesta de selenio y ácido fólico<sup>(52,53)</sup> con variación de la metilación total de ADN. Por último, estudios con fármacos antineoplásicos como el tamoxifeno<sup>(54)</sup> se han relacionado con hipometilación de Igf2-H19 y alteraciones en su mecanismo de acción.

Además de los estudios realizados en roedores, también se han empleado otros sistemas experimentales, como primates<sup>(55)</sup> y aves<sup>(56)</sup> para el estudio de la influencia de la nutrición sobre el patrón de metilación del ADN, confirmando su papel en la homeostasis energética.

### HISTONAS

La cromatina está conformada por ADN, ARN y proteínas, que constituyen los cromosomas. Esta estructura puede disponerse

como heterocromatina o como eucromatina; que son formas condensada o extendida, respectivamente, y que condicionan una diferente capacidad de expresión<sup>(57,58)</sup>. La organización estructural de la cromatina es crucial tanto para la compactación del ADN del núcleo como para las funciones de transcripción, replicación, reparación y recombinación<sup>(58)</sup>.

La unidad estructural básica de la cromatina es el nucleosoma, el cual consta de 146 pares de bases de ADN helicoidal enrollado dos veces alrededor de un octámero de proteínas. Estas proteínas son las histonas. Cada octámero está compuesto de dos copias de cada una de las histonas (H2A, H2B, H3 y H4) y queda compactado por la histona H1 en su exterior. Las histonas mantienen contacto entre ellas y el ADN, quedando su cola terminal de aminoácidos, en la que se producen la mayor parte de sus modificaciones epigenéticas, en la zona externa.

Hasta ahora se han descrito más de 100 tipos de modificaciones en las colas terminales de las histonas. Las transformaciones más destacadas son su metilación (mono-, di- o trimetilación)<sup>(59,60)</sup> y acetilación<sup>(61)</sup>, aunque pueden darse otras, como fosforilación<sup>(62)</sup>, ubiquitinización<sup>(63)</sup>, biotinización<sup>(64)</sup> o la ADP-ribosilación<sup>(65)</sup>, entre otras (**Figura 3**). La principal hipótesis para la explicación del efecto de estas alteraciones sobre la transcripción propone que las modificaciones de las histonas alteran el empaquetamiento de la cromatina favoreciendo o dificultando el acceso al ADN por parte de los factores de transcripción.

Tabla 2. CAMBIOS EN LA METILACIÓN DE HISTONAS EN DISTINTOS MODELOS EXPERIMENTALES

Modelo experimental	HIPERMETILACIÓN DE HISTONAS						HIPOMETILACIÓN DE HISTONAS						Autor
Déficit de grupos metilo		+							+				Pogribny IP, et al. (2009)
Déficit de colina	+	+	+										Davidson JM, et al. (2009)
Hipocalórico		+	+				+					+	Sharif J, et al. (2007)
Hipoproteico		+						+					Lillicrop KA, et al. (2007)
Cromo	+	+							+		+		Sun H, et al. (2009)
Níquel		+											Chen H, et al. (2006)
Hipoglucemia		+											Murayama A, et al. (2008)
Hiperinsulinemia											+		Hall RK, et al. (2007)
Hiperglucemia							+	+					Miao F, et al. (2008)
Suplementación de SAM	+												Ara AI, et al. (2008)
Hipoxia	+	+			+								Xia X, et al. (2009)
Hipoxia	+		+			+	+			+			Johnson AB, et al. (2008)

## Metilación de histonas

La agregación de grupos metilo en la cola aminoacídica libre se produce en los residuos de lisina y arginina<sup>(66)</sup>. La complejidad de este tipo de reacción radica en la posibilidad de agregación de más de un residuo metilo; mono-, di- o trimetilación de lisinas, asociadas a activación o inhibición de la transcripción y mono- o dimetilación de argininas, asociado a activación de la transcripción<sup>(59,60)</sup>.

La disponibilidad de grupos metilo está influenciada directamente por la alimentación. Así, distintos modelos experimentales dietéticos han sido empleados para el estudio de los efectos tanto sobre las metilaciones de las histonas como de las enzimas responsables, observándose que dietas deficientes en grupos metilo disminuyen los niveles de proteínas metiltransferasa de lisinas y argininas y afectando a los niveles de metilación de histonas en ratones<sup>(33,67)</sup>, mientras que la suplementación de colina en el embarazo las incrementa<sup>(43)</sup> (Tabla 2). Además, tanto la restricción calórica<sup>(68)</sup> como la proteica<sup>(42)</sup> producen cambios de metilación en H3 relacionados con alteraciones de niveles de expresión del GR y del factor de crecimiento semejante a la insulina 2 (IGF2). También afecta a los niveles de metilación de las mismas la ingesta de minerales como el cromo<sup>(69)</sup> o el níquel<sup>(70)</sup>.

Por otra parte, el metabolismo de la glucosa influye también en el grado de metilación de las histonas. El déficit de

glucosa produce cambios de la metilación de varios residuos de H3<sup>(71)</sup>; la insulina puede reducir la metilación de esta misma histona<sup>(72)</sup>, así como revertir una situación de diabetes con altos niveles de glucosa<sup>(73)</sup>. En este contexto, niveles de TNF $\alpha$  elevados, como ocurre en modelos de obesidad, se relacionan con la metiltransferasa para H3K4 en promotores de genes involucrados en diabetes e inflamación<sup>(74)</sup>.

En experimentos *in vitro*<sup>(75)</sup> se ha comprobado el papel de la suplementación de SAM, dador final de grupos metilo, sobre el metabolismo de los polisacáridos mediante cambios en la metilación de la histona H3. Además de la dieta, otras situaciones, como la hipoxia, pueden alterar el equilibrio de la metilación de histonas<sup>(76,77)</sup>.

## Acetilación de histonas

Las histonas, en su cadena de aminoácidos terminal, sufren reacciones de acetilación y desacetilación, especialmente en sus residuos de lisina. Las enzimas catalizadoras de estas reacciones son las acetiltransferasas de histonas (HAT) y las desacetilasas de histonas (HDAC). El sustrato para la acetilación es la acetil coenzima A, mientras que el aceptor del residuo en la desacetilación es la coenzima A. Por lo tanto, cualquier factor que afecte a la disponibilidad de acetil-CoA por parte de

la célula puede tener influencia sobre la acetilación de las histonas<sup>(78)</sup>. La acetilación de las histonas confiere a la cromatina una conformación más laxa, accesible y, por tanto, transcripcionalmente más activa. Esta reacción puede darse tanto en el núcleo como en el citoplasma; con la histona ya conformada o mientras completa su estructura.

Por medio de la ingesta dietética pueden consumirse distintos activadores e inhibidores potenciales de la acción de las acetiltransferasas. Entre los primeros destacan la glucosa<sup>(79)</sup> y el etanol<sup>(80)</sup>, pudiendo éste relacionar su acción hepatotóxica con alteraciones sobre las histonas. Como inhibidores destacan el ácido anacárdico de las nueces<sup>(81)</sup>, el garcinol de la fruta *Garcinia indica*<sup>(82)</sup> y la curcumina del curry<sup>(83)</sup>.

La desacetilación de histonas confiere a la cromatina normalmente, aunque no siempre, una conformación más compacta, inaccesible y, por tanto, transcripcionalmente menos activa. Las desacetilasas se clasifican como desacetilasas dependientes de zinc y desacetilasas dependientes de NAD. Los niveles celulares de estas dos moléculas pueden tener gran importancia en el proceso de desacetilación de las histonas<sup>(84)</sup>.

La teofilina del té<sup>(85)</sup>, el resveratrol (polifenol del vino tinto con propiedades neuroprotectoras y antioxidantes<sup>(86)</sup>), las dietas ricas en sal<sup>(87)</sup> y una dieta hipocalórica<sup>(88)</sup> destacan como mediadores dietéticos de la activación de las desacetilasas de histonas. Por el contrario, son inhibidores los compuestos organosulfurados procedentes del ajo<sup>(89)</sup>, metabolitos derivados de la vitamina E<sup>(90)</sup>, sulforafanos de plantas de la familia de las crucíferas<sup>(91)</sup>, isoflavonas con actividad antiestrogénicas<sup>(92)</sup>, nicotinamida<sup>(86)</sup> y niveles elevados de glucosa<sup>(93)</sup>.

### Otras modificaciones de histonas

Además de la metilación y acetilación de histonas, se han descrito otras modificaciones epigenéticas influidas por la ingesta de nutrientes, entre las que destacan la ADP-ribosilación, sumoilación, fosforilación, citrulinación, isomerización de prolina y biotinización.

**ADP-ribosilación.** Las histonas son modificadas de forma covalente por la unión de un residuo de ADP-ribosa en situaciones de estrés, como ante un exceso de radicales libres o agentes alcalinos, aunque la ADP-ribosilación también varía según el estado celular, actividad o grado de diferenciación<sup>(65)</sup>. También puede darse poli-ADP-ribosilación, relacionada con la ruptura del ADN<sup>(94)</sup>.

**Sumoilación.** Estas reacciones postranscripcionales en la histona H4 de mamíferos<sup>(95)</sup> son importantes en el silenciamiento

de la expresión. Algunas sustancias provenientes de la dieta, como el ácido ginkgólico y el anacárdico<sup>(96)</sup>, pueden inhibir la sumoilación de proteínas.

**Fosforilación.** Esta reacción tiene lugar en residuos de los aminoácidos serina, treonina y tirosina. El efecto de esta modificación depende del estado celular y está asociada a la mitosis, muerte celular, replicación o recombinación<sup>(62)</sup> y puede inducirse mediante compuestos tóxicos, como derivados de benceno o bisfenol A<sup>(63)</sup>, así como mediante situaciones metabólicas alteradas, como hipoxia<sup>(97)</sup>.

**Citrulinación.** La conversión de una arginina en citrulina imposibilita la adición de grupos metilo en el residuo arginina, y la cromatina adopta un estado menos condensado<sup>(98)</sup>.

**Isomerización de prolina.** El aminoácido prolina puede presentarse en forma *cis* o *trans*. La isomerasa necesaria para la reacción de conversión precisa que la siguiente serina o treonina estén fosforiladas<sup>(99)</sup>. La isomerización está asociada a rutas metabólicas de proliferación celular y, por ello, está siendo estudiado como posible predictor precoz de riesgo de cáncer<sup>(100)</sup>.

**Biotinización.** Este proceso depende del aporte dietético de biotina<sup>(64)</sup> y está asociado a proliferación celular de linfocitos, y podría jugar un papel importante en la respuesta celular frente a daño en el ADN<sup>(101)</sup>.

### CONCLUSIÓN

La nutrigenómica<sup>(102)</sup> se ha centrado en investigar el efecto de la nutrición sobre la expresión génica. La nueva perspectiva aportada por la epigenética ayuda a explicar los mecanismos no dependientes de la secuencia de nucleótidos por los que los nutrientes pueden regular la expresión<sup>(10)</sup>, abriendo una nueva oportunidad para comprender y tratar enfermedades de origen genético, como la obesidad y sus comorbilidades<sup>(3)</sup>.

El estudio de los distintos estadios de predisposición o ventanas epigenéticas, la susceptibilidad a modificaciones en cada una de ellas y la posibilidad de regulación mediante nutrientes específicos son los principales retos asociados al futuro cercano de la nutriepigenética<sup>(22)</sup>. En los próximos años, la mejora de técnicas analíticas en esta área logrará despejar muchas de estas incógnitas, pudiéndose entonces integrar la epigenética y la nutrición mediante una intervención dietética personalizada<sup>(1)</sup>. Además, podría emplearse como una nueva herramienta para predecir el efecto o respuesta de un tratamiento dietético, dependiendo del patrón epigenético previo<sup>(21)</sup>.

## AGRADECIMIENTOS

*Este trabajo ha sido realizado gracias al apoyo del Departamento de Educación del Gobierno de Navarra y de la Línea Especial de Nutrición, Obesidad y Salud de la Universidad de Navarra (LE/97).*

## BIBLIOGRAFÍA

- Martínez JA, Parra MD, Santos JL, Moreno-Aliaga MJ, Martí A, Martínez-González MA. Genotype-dependent response to energy-restricted diets in obese subjects: towards personalized nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17 (Suppl 1): 119-22.
- Martí A, Martínez-González MA, Martínez JA. Interaction between genes and lifestyle factors on obesity. *Proc Nutr Soc* 2008; 67: 1-8.
- Walley AJ, Blakemore AI, Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet* 2006; 15 (Spec No 2): R124-30.
- Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 529-644.
- Lindgren CM, Heid IM, Randall JC, Lamina C, Steinthorsdottir V, Qi L, et al. Genome-wide association scan meta-analysis identifies three Loci influencing adiposity and fat distribution. *PLoS Genet* 2009; 5: e1000508.
- Junien C, Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes Rev* 2007; 8: 487-502.
- Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, Ropero S, Setién F, Ballestar ML, et al. Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 10604-9.
- Jones PA, Martienssen R. A blueprint for a Human Epigenome Project: the AACR Human Epigenome Workshop. *Cancer Res* 2005; 65: 11241-6.
- Dolinoy DC, Jirtle RL. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environ Mol Mutagen* 2008; 49: 4-8.
- Thaler R, Karlic H, Rust P, Haslberger AG. Epigenetic regulation of human buccal mucosa mitochondrial superoxide dismutase gene expression by diet. *Br J Nutr* 2009; 101: 743-9.
- Franco R, Schoneveld O, Georgakilas AG, Panayiotidis MI. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. *Cancer Lett* 2008; 266: 6-11.
- Shahzad S, Bertrand K, Minhas K, Coomber BL. Induction of DNA hypomethylation by tumor hypoxia. *Epigenetics* 2007; 2: 119-25.
- Stenvinkel P, Karimi M, Johansson S, Axelsson J, Suliman M, Lindholm B, et al. Impact of inflammation on epigenetic DNA methylation – a novel risk factor for cardiovascular disease? *J Intern Med* 2007; 261: 488-99.
- Jiang MH, Fei J, Lan MS, Lu ZP, Liu M, Fan WW, et al. Hypermethylation of hepatic Gck promoter in ageing rats contributes to diabetogenic potential. *Diabetologia* 2008; 51: 1525-33.
- Morgan HD, Santos F, Green K, Dean W, Reik W. Epigenetic reprogramming in mammals. *Hum Mol Genet* 2005; 14 (Spec No 1): R47-58.
- Nafee TM, Farrell WE, Carroll WD, Fryer AA, Ismail KM. Epigenetic control of fetal gene expression. *Bjog* 2008; 115: 158-68.
- Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003; 23: 5293-300.
- Burdge GC, Lillycrop KA, Phillips ES, Slater-Jefferies JL, Jackson AA, Hanson MA. Folic acid supplementation during the juvenile-pubertal period in rats modifies the phenotype and epigenotype induced by prenatal nutrition. *J Nutr* 2009; 139: 1054-60.
- Weber M, Davies JJ, Wittig D, Oakeley EJ, Haase M, Lam WL, et al. Chromosome-wide and promoter-specific analyses identify sites of differential DNA methylation in normal and transformed human cells. *Nat Genet* 2005; 37: 853-62.
- Brown WR, Xu ZY. The 'kinetochore maintenance loop': the mark of regulation? *Bioessays* 2009; 31: 228-36.
- Campion J, Milagro FI, Goyenechea E, Martínez JA. TNF-alpha promoter methylation as a predictive biomarker for weight-loss response. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 1293-7.
- Campion J, Milagro FI, Martínez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev* 2009; 10: 383-92.
- Jeltsch A. Beyond Watson and Crick: DNA methylation and molecular enzymology of DNA methyltransferases. *Chem-biochem* 2002; 3: 274-93.
- Esteller M. Epigenetics in cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 1148-59.
- Davis CD, Uthus EO. DNA methylation, cancer susceptibility, and nutrient interactions. *Exp Biol Med (Maywood)* 2004; 229: 988-95.
- Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-209.
- Kyle UG, Pichard C. The Dutch Famine of 1944-1945: a pathophysiological model of long-term consequences of wasting disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 388-94.



28. Roseboom T, De Rooij S, Painter R. The Dutch famine and its long-term consequences for adult health. *Early Hum Dev* 2006; 82: 485-91.
29. Kucharski R, Maleszka J, Foret S, Maleszka R. Nutritional control of reproductive status in honeybees via DNA methylation. *Science* 2008; 319: 1827-30.
30. Zhang J, Zhang F, Didelot X, Bruce KD, Cagampang FR, Vattish M, et al. Maternal high fat diet during pregnancy and lactation alters hepatic expression of insulin like growth factor-2 and key microRNAs in the adult offspring. *BMC Genomics* 2009; 10: 478.
31. Van Straten EM, Bloks VW, Huijkman NC, Baller JF, Van Meer H, Lutjohann D, et al. The Liver X-Receptor (LXR) gene promoter is hypermethylated in a mouse model of prenatal protein restriction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298 (2): R275-82. Epub 2009 Nov 4.
32. Koza RA, Rogers P, Kozak LP. Inter-individual variation of dietary fat-induced mesoderm specific transcript in adipose tissue within inbred mice is not caused by altered promoter methylation. *Epigenetics* 2009; 4.
33. Pogribny IP, Tryndyak VP, Bagnyukova TV, Melnyk S, Montgomery B, Ross SA, et al. Hepatic epigenetic phenotype pre-determines individual susceptibility to hepatic steatosis in mice fed a lipogenic methyl-deficient diet. *J Hepatol* 2009; 51: 176-86.
34. Linhart HG, Troen A, Bell GW, Cantu E, Chao WH, Moran E, et al. Folate deficiency induces genomic uracil misincorporation and hypomethylation but does not increase DNA point mutations. *Gastroenterology* 2009; 136: 227-35.
35. Dobosy JR, Fu VX, Desotelle JA, Srinivasan R, Kenowski ML, Almassi N, et al. A methyl-deficient diet modifies histone methylation and alters Igf2 and H19 repression in the prostate. *Prostate* 2008; 68: 1187-95.
36. Waterland RA. Assessing the effects of high methionine intake on DNA methylation. *J Nutr* 2006; 136 (6 Suppl): 1706S-10S.
37. Waterland RA, Dolinoy DC, Lin JR, Smith CA, Shi X, Tahiliani KG. Maternal methyl supplements increase offspring DNA methylation at Axin Fused. *Genesis* 2006; 44: 401-6.
38. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG, Rached MT, Mirza S. Methyl donor supplementation prevents transgenerational amplification of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32: 1373-9.
39. Lillycrop KA, Phillips ES, Jackson AA, Hanson MA, Burdge GC. Dietary protein restriction of pregnant rats induces and folic acid supplementation prevents epigenetic modification of hepatic gene expression in the offspring. *J Nutr* 2005; 135: 1382-6.
40. Langley-Evans SC, Sculley DV. The association between birthweight and longevity in the rat is complex and modulated by maternal protein intake during fetal life. *FEBS Lett* 2006; 580: 4150-3.
41. Burdge GC, Slater-Jefferies J, Torrens C, Phillips ES, Hanson MA, Lillycrop KA. Dietary protein restriction of pregnant rats in the F0 generation induces altered methylation of hepatic gene promoters in the adult male offspring in the F1 and F2 generations. *Br J Nutr* 2007; 97: 435-9.
42. Lillycrop KA, Slater-Jefferies JL, Hanson MA, Godfrey KM, Jackson AA, Burdge GC. Induction of altered epigenetic regulation of the hepatic glucocorticoid receptor in the offspring of rats fed a protein-restricted diet during pregnancy suggests that reduced DNA methyltransferase-1 expression is involved in impaired DNA methylation and changes in histone modifications. *Br J Nutr* 2007; 97: 1064-73.
43. Davidson JM MT, Kovacheva VP, Blusztajn JK. Gestational choline supply regulates methylation of histone H3, expression of histone methyltransferases G9a (Kmt1c) and Suv39h1 (Kmt1a), and DNA methylation of their genes in rat liver and brain. *J Biol Chem* 2009; 284: 1982-9.
44. Kim JM, Hong K, Lee JH, Lee S, Chang N. Effect of folate deficiency on placental DNA methylation in hyperhomocysteinemic rats. *J Nutr Biochem* 2009; 20: 172-6.
45. Dunn GA, Bale TL. Maternal high-fat diet promotes body length increases and insulin insensitivity in second-generation mice. *Endocrinology* 2009; 150: 4999-5009.
46. Khan IY, Dekou V, Douglas G, Jensen R, Hanson MA, Poston L, et al. A high-fat diet during rat pregnancy or suckling induces cardiovascular dysfunction in adult offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 288: R127-33.
47. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 675-80.
48. Pico C, Oliver P, Sánchez J, Miralles O, Caimari A, Priego T, et al. The intake of physiological doses of leptin during lactation in rats prevents obesity in later life. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1199-209.
49. Bogdarina I, Welham S, King PJ, Burns SP, Clark AJ. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res* 2007; 100: 520-6.
50. Milagro FI, Campion J, García-Díaz DF, Goyenechea E, Paternain L, Martínez JA. High fat diet-induced obesity modifies the methylation pattern of leptin promoter in rats. *J Physiol Biochem* 2009; 65: 1-9.
51. Kovacheva VP, Mellott TJ, Davison JM, Wagner N, López-Coviella I, Schnitzler AC, et al. Gestational choline deficiency

- cy causes global and Igf2 gene DNA hypermethylation by up-regulation of Dnmt1 expression. *J Biol Chem* 2007; 282: 31777-88.
52. Uthus EO, Ross SA, Davis CD. Differential effects of dietary selenium (se) and folate on methyl metabolism in liver and colon of rats. *Biol Trace Elem Res* 2006; 109: 201-14.
  53. Davis CD, Uthus EO, Finley JW. Dietary selenium and arsenic affect DNA methylation in vitro in Caco-2 cells and in vivo in rat liver and colon. *J Nutr* 2000; 130: 2903-9.
  54. Pathak S, Kedia-Mokashi N, Saxena M, D'Souza R, Maitra A, Parte P, et al. Effect of tamoxifen treatment on global and insulin-like growth factor 2-H19 locus-specific DNA methylation in rat spermatozoa and its association with embryo loss. *Fertil Steril* 2009; 91 (5 Suppl): 2253-63.
  55. Unterberger A, Szyf M, Nathanielsz PW, Cox LA. Organ and gestational age effects of maternal nutrient restriction on global methylation in fetal baboons. *J Med Primatol* 2009; 38: 219-27.
  56. Su SY, Dodson MV, Li XB, Li QF, Wang HW, Xie Z. The effects of dietary betaine supplementation on fatty liver performance, serum parameters, histological changes, methylation status and the mRNA expression level of Spot14alpha in Landes goose fatty liver. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2009; 154: 308-14.
  57. Quivy V, Calomme C, Dekoninck A, Demonte D, Bex F, Lam-soul I, et al. Gene activation and gene silencing: a subtle equilibrium. *Cloning Stem Cells* 2004; 6: 140-9.
  58. Dillon N. Heterochromatin structure and function. *Biol Cell* 2004; 96: 631-7.
  59. Bedford MT, Clarke SG. Protein arginine methylation in mammals: who, what, and why. *Mol Cell* 2009; 33: 1-13.
  60. Nottke A, Colaiacovo MP, Shi Y. Developmental roles of the histone lysine demethylases. *Development* 2009; 136: 879-89.
  61. Takahashi H, McCaffery JM, Irizarry RA, Boeke JD. Nucleocytosolic acetyl-coenzyme a synthetase is required for histone acetylation and global transcription. *Mol Cell* 2006; 23: 207-17.
  62. Prigent C, Dimitrov S. Phosphorylation of serine 10 in histone H3, what for? *J Cell Sci* 2003; 116: 3677-85.
  63. Toyooka T, Ibuki Y. Co-exposure to benzo[a]pyrene and UVA induces phosphorylation of histone H2AX. *FEBS Lett* 2005; 579: 6338-42.
  64. Hassan YI, Zempleni J. Epigenetic regulation of chromatin structure and gene function by biotin. *J Nutr* 2006; 136: 1763-5.
  65. Hassa PO, Haenni SS, Elser M, Hottiger MO. Nuclear ADP-ribosylation reactions in mammalian cells: where are we today and where are we going? *Microbiol Mol Biol Rev* 2006; 70: 789-829.
  66. Ng SS, Yue WW, Oppermann U, Klose RJ. Dynamic protein methylation in chromatin biology. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66: 407-22.
  67. Horiguchi K, Yamada M, Satoh T, Hashimoto K, Hirato J, Tosaka M, et al. Transcriptional activation of the mixed lineage leukemia-p27Kip1 pathway by a somatostatin analogue. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2620-9.
  68. Sharif J, Nakamura M, Ito T, Kimura Y, Nagamune T, Mitsuya K, et al. Food restriction in pregnant mice can induce changes in histone modifications and suppress gene expression in fetus. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)* 2007: 125-6.
  69. Sun H, Zhou X, Chen H, Li Q, Costa M. Modulation of histone methylation and MLH1 gene silencing by hexavalent chromium. *Toxicol Appl Pharmacol* 2009; 237: 258-66.
  70. Chen H, Ke Q, Kluz T, Yan Y, Costa M. Nickel ions increase histone H3 lysine 9 dimethylation and induce transgene silencing. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 3728-37.
  71. Murayama A, Ohmori K, Fujimura A, Minami H, Yasuzawa-Tanaka K, Kuroda T, et al. Epigenetic control of rDNA loci in response to intracellular energy status. *Cell* 2008; 133: 627-39.
  72. Hall RK, Wang XL, George L, Koch SR, Granner DK. Insulin represses phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription by causing the rapid disruption of an active transcription complex: a potential epigenetic effect. *Mol Endocrinol* 2007; 21: 550-63.
  73. Miao F, Smith DD, Zhang L, Min A, Feng W, Natarajan R. Lymphocytes from patients with type 1 diabetes display a distinct profile of chromatin histone H3 lysine 9 dimethylation: an epigenetic study in diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 3189-98.
  74. Li Y, Reddy MA, Miao F, Shanmugam N, Yee JK, Hawkins D, et al. Role of the histone H3 lysine 4 methyltransferase, SET7/9, in the regulation of NF-kappaB-dependent inflammatory genes. Relevance to diabetes and inflammation. *J Biol Chem* 2008; 283: 26771-81.
  75. Ara AI, Xia M, Ramani K, Mato JM, Lu SC. S-adenosylmethionine inhibits lipopolysaccharide-induced gene expression via modulation of histone methylation. *Hepatology* 2008; 47: 1655-66.
  76. Xia X, Lemieux ME, Li W, Carroll JS, Brown M, Liu XS, et al. Integrative analysis of HIF binding and transactivation reveals its role in maintaining histone methylation homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 4260-5.
  77. Johnson AB, Denko N, Barton MC. Hypoxia induces a novel signature of chromatin modifications and global repression of transcription. *Mutat Res* 2008; 640: 174-9.

78. Selvi RB, Kundu TK. Reversible acetylation of chromatin: implication in regulation of gene expression, disease and therapeutics. *Biotechnol J* 2009; 4: 375-90.
79. Friis RM, Wu BP, Reinke SN, Hockman DJ, Sykes BD, Schultz MC. A glycolytic burst drives glucose induction of global histone acetylation by picNuA4 and SAGA. *Nucleic Acids Res* 2009; 37: 3969-80.
80. Shepard BD, Tuma PL. Alcohol-induced protein hyperacetylation: mechanisms and consequences. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 1219-30.
81. Balasubramanyam K, Swaminathan V, Ranganathan A, Kundu TK. Small molecule modulators of histone acetyltransferase p300. *J Biol Chem* 2003; 278: 19134-40.
82. Balasubramanyam K, Altaf M, Varier RA, Swaminathan V, Ravindran A, Sadhale PP, et al. Polyisoprenylated benzophenone, garcinol, a natural histone acetyltransferase inhibitor, represses chromatin transcription and alters global gene expression. *J Biol Chem* 2004; 279: 33716-26.
83. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J Clin Invest* 2008; 118: 868-78.
84. Adcock IM, Lee KY. Abnormal histone acetylase and deacetylase expression and function in lung inflammation. *Inflamm Res* 2006; 55: 311-21.
85. Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8921-6.
86. Pallas M, Verdaguer E, Tajés M, Gutiérrez-Cuesta J, Camins A. Modulation of sirtuins: new targets for antiageing. *Recent Pat CNS Drug Discov* 2008; 3: 61-9.
87. Yang XJ, Seto E. HATs and HDACs: from structure, function and regulation to novel strategies for therapy and prevention. *Oncogene* 2007; 26: 5310-8.
88. Crujeiras AB, Parra D, Goyenechea E, Martínez JA. Sirtuin gene expression in human mononuclear cells is modulated by caloric restriction. *Eur J Clin Invest* 2008; 38: 672-8.
89. Druesne-Pecollo N, Chaumontet C, Pagniez A, Vaugelade P, Bruneau A, Thomas M, et al. In vivo treatment by diallyl disulfide increases histone acetylation in rat colonocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 354: 140-7.
90. Myzak MC, Dashwood RH. Histone deacetylases as targets for dietary cancer preventive agents: lessons learned with butyrate, diallyl disulfide, and sulforaphane. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 443-52.
91. Myzak MC, Dashwood WM, Orner GA, Ho E, Dashwood RH. Sulforaphane inhibits histone deacetylase in vivo and suppresses tumorigenesis in Apc-minus mice. *Faseb J* 2006; 20: 506-8.
92. Basak S, Pookot D, Noonan EJ, Dahiya R. Genistein downregulates androgen receptor by modulating HDAC6-Hsp90 chaperone function. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 3195-202.
93. Balestrieri ML, Rienzo M, Felice F, Rossiello R, Grimaldi V, Milone L, et al. High glucose downregulates endothelial progenitor cell number via SIRT1. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1784: 936-45.
94. Oommen AM, Griffin JB, Sarath G, Zemleni J. Roles for nutrients in epigenetic events. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 74-7.
95. Shio Y, Eisenman RN. Histone sumoylation is associated with transcriptional repression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13225-30.
96. Fukuda I, Ito A, Hirai G, Nishimura S, Kawasaki H, Saitoh H, et al. Ginkgolic acid inhibits protein SUMOylation by blocking formation of the E1-SUMO intermediate. *Chem Biol* 2009; 16: 133-40.
97. Economopoulou M, Langer HF, Celeste A, Orlova VV, Choi EY, Ma M, et al. Histone H2AX is integral to hypoxia-driven neovascularization. *Nat Med* 2009; 15: 553-8.
98. Cuthbert GL, Daujat S, Snowden AW, Erdjument-Bromage H, Hagiwara T, Yamada M, et al. Histone deimination antagonizes arginine methylation. *Cell* 2004; 118: 545-53.
99. Lu KP, Finn G, Lee TH, Nicholson LK. Prolyl cis-trans isomerization as a molecular timer. *Nat Chem Biol* 2007; 3: 619-29.
100. Finn G, Lu KP. Phosphorylation-specific prolyl isomerase Pin1 as a new diagnostic and therapeutic target for cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2008; 8: 223-9.
101. Kothapalli N, Camporeale G, Kueh A, Chew YC, Oommen AM, Griffin JB, et al. Biological functions of biotinylated histones. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 446-8.
102. Marti A, Moreno-Aliaga MJ, Zulet A, Martínez JA. [Advances in molecular nutrition: nutrigenomics and/or nutrigenetics]. *Nutr Hosp* 2005; 20: 157-64.