

Regulació de l'expressió gènica, clau per a la identitat cel·lular

Discurs de presentació de Montserrat Corominas Guiu
com a membre numerària de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 17 d'abril de 2023



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Regulació de l'expressió gènica,
clau per a la identitat cel·lular

Regulació de l'expressió gènica, clau per a la identitat cel·lular

Discurs de presentació de Montserrat Corominas Guiu
com a membre numerària de la Secció de Ciències
Biològiques, llegit el dia 17 d'abril de 2023

Barcelona, 2023



Institut
d'Estudis
Catalans

SECCIÓ
DE CIÈNCIES
BIOLÒGIQUES

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP

Corominas, Montserrat (Corominas Guiu), autor

Regulació de l'expressió gènica, clau per a la identitat cel·lular. — Primera edició

Bibliografia

ISBN 9788499657059

I. Institut d'Estudis Catalans. Secció de Ciències Biològiques. II. Títol

1. Expressió gènica 2. Genòmica — Innovacions tecnològiques

577.217

575.113:005.591.6

© Montserrat Corominas Guiu

© 2023, Institut d'Estudis Catalans, per a aquesta edició

Carrer del Carme, 47. 08001 Barcelona

Primera edició: abril del 2023

Text revisat lingüísticament per la Unitat d'Edició del Servei Editorial de l'IEC

Disseny de la coberta: Azcunce | Ventura

Compost per la Unitat de Producció del Servei Editorial de l'IEC

Imprès a Service Point, FMI, SA

ISBN: 978-84-9965-705-9

Dipòsit Legal: B 6312-2023

DOI: 10.2436/10.1500.12.1



Aquesta obra és d'ús lliure, però està sotmesa a les condicions de la llicència pública de Creative Commons. Es pot reproduir, distribuir i comunicar l'obra sempre que se'n reconegui l'autoria i l'entitat que la publica i no se'n faci un ús comercial ni cap obra derivada. Es pot trobar una còpia completa dels termes d'aquesta llicència a l'adreça: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.ca>.

Progress in science depends on new techniques,
new discoveries and new ideas, probably in that order.

Sydney BRENNER

Entre les diferents definicions de la paraula *identitat* que es poden trobar al *Diccionari de la llengua catalana* de l'Institut d'Estudis Catalans (DIEC) hi ha: «Conjunt de característiques que fan que una persona o una comunitat sigui ella mateixa» i «Propietat de l'individu humà de mantenir constantment la pròpia personalitat». Només substituint les paraules que fan referència a les persones per la paraula *cèl·lula* podem intentar definir què és la identitat cel·lular i com es pot mantenir aquesta identitat: «Conjunt de característiques que fan que una cèl·lula sigui ella mateixa» i «Propietat de la cèl·lula de mantenir constantment la pròpia individualitat». La naturalesa de la identitat cel·lular és un problema central en biologia, i la identificació precisa dels tipus de cèl·lules que formen els diferents organismes mereix una atenció especial, tant pel seu impacte en moltes àrees de recerca bàsica com per les seves possibles implicacions pràctiques.

INTRODUCCIÓ

Tots els sistemes vius, des de poblacions bacterianes fins a organismes multicel·lulars complexos, estan formats per comunitats de cèl·lules individuals. La cèl·lula és, per tant, una unitat fonamental de la vida. L'augment de la complexitat biològica és possible gràcies a la capacitat de les cèl·lules de diferenciar-se i assolir identitats diferents dins d'un sistema, reflectint una divergència en la forma o funció de les cèl·lules precursors. Durant el desenvolupament dels organismes pluricel·lulars, els gàmetes es fusionen per formar un zigot totipotent. Aleshores, aquesta cèl·lula única passa per rondes de divisió i diferenciació per donar lloc a tots els ti-

pus de cèl·lules de l'organisme adult, inclosos els mateixos gàmetes. Per tant, durant el desenvolupament i al llarg de la vida, es generen una varietat de tipus cel·lulars especialitzats que garanteixen el bon funcionament de cada teixit i òrgan (figura 1). L'establiment d'aquest tipus de taxonomia cel·lular permet estandarditzar l'associació entre una morfologia determinada i una funció específica. Tot i que actualment hi ha classificacions de tipus cel·lulars més precises, històricament, les cèl·lules s'han classificat per característiques com la morfologia, la ubicació, l'ontogènia i les interaccions amb altres tipus de cèl·lules.

L'adquisició d'una identitat cel·lular específica requereix la restricció progressiva dels destins cel·lulars, això vol dir que una cèl·lula passa d'un estat a un altre, sovint més restringit. L'especificació del destí cel·lular i, en última instància, les característiques que donen a una cèl·lula la seva identitat, es regeixen per uns perfils d'expressió gènica específics del llinatge. Així, el fenotip d'una cèl·lula i les seves característiques funcionals, és a dir, la seva identitat, representen, en última instància, la lectura d'un programa específic d'expressió gènica. La cromatina, complex de DNA i proteïnes que es troba al nucli de les cèl·lules eucariotes, té un paper clau en la regulació de l'expressió gènica i, per tant, en la diferenciació dels diversos tipus cel·lulars (Furlong, 2010; Yadav, Quivi i Almouzni, 2018).

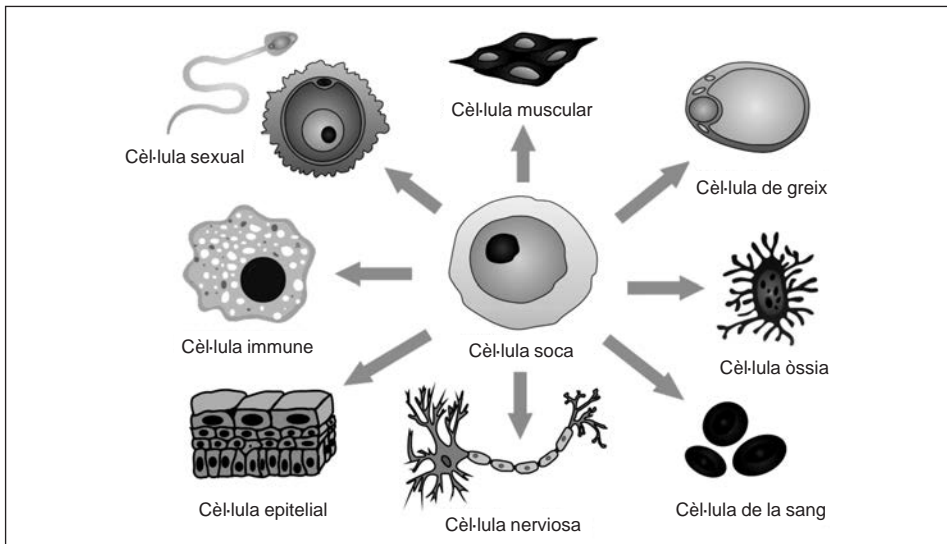


FIGURA 1. Les cèl·lules sòca o cèl·lules mare (*stem cells*) són capaces de transformar-se en altres tipus de cèl·lules que tenen una identitat pròpia. Aquest procés és la diferenciació cel·lular i s'encarrega de la formació de totes les cèl·lules d'un organisme.

FONT: Adaptat de Haileyfournier, 2019, «Stem cell differentiation into various tissue types», [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Final_stem_cell_differentiation_\(1\).svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Final_stem_cell_differentiation_(1).svg), sota llicència CC BY-SA 4.0.

Durant el desenvolupament, els programes d'expressió gènica s'inicien per factors de transcripció (FT), proteïnes que s'uneixen a seqüències específiques de DNA per activar o reprimir la transcripció dels gens específics del llinatge cel·lular, que són controlats per vies de transducció del senyal (Holmberg i Perlmann, 2012; Almeida *et al.*, 2021). En general, un nombre petit de FT, que mostren uns patrons d'expressió restringits als llinatges, són suficients per definir la identitat cel·lular. Alguns d'aquests FT s'anomenen *pioners* (*pioneer factors*), perquè tenen l'habilitat d'obrir la cromatina tancada per activar l'expressió gènica. Aquest és un procés important per al desenvolupament d'organismes complexos perquè permet l'accés de FT específics a diferents parts del genoma (Balsalobre i Drouin, 2022; Zaret, 2020). Juntament amb els FT, alguns factors modificadors de la cromatina contribueixen a definir diferents territoris durant les etapes de diferenciació cel·lular i el desenvolupament global de l'organisme (Chen i Dent, 2014).

En un article recent, Almeida i col·laboradors revisen els circuits reguladors bàsics que defineixen la identitat cel·lular durant el desenvolupament (Almeida *et al.*, 2021). El concepte que la identitat cel·lular diferenciada s'estableix i es manté contínuament per un conjunt de FT es va proposar ja fa diverses dècades (Blau i Baltimore, 1991) i es va recolzar en diferents evidències experimentals. L'any 2008, Hobert va suggerir el terme *gens selectors terminals* (GST) o *terminal selector genes* per definir gens que especifiquen identitats individuals controlant directament l'expressió d'un conjunt de gens de diferenciació, coneguts com a *gens efectors*, mitjançant elements *cis*-reguladors que es troben a la seqüència de DNA (Hobert, 2008). Els elements reguladors en *cis*, com els promotors, els potenciadors (*enhancers*) i els silenciadors, són seqüències de DNA no codificant que regulen la transcripció dels gens propers. Tot i que es van descriure per primera vegada en el context de la determinació i el manteniment del llinatge neuronal a *C. elegans* (Etchberger *et al.*, 2007), l'existència de GST s'ha confirmat en molts altres tipus i sistemes cel·lulars. En espècies de vertebrats superiors, l'adquisició d'una identitat cel·lular diferenciada sembla requerir circuits més complexos, per la qual cosa s'utilitza un nombre més gran de FT que actuen de manera combinatòria. Així, només quan el conjunt complet de FT s'expressa conjuntament en una cèl·lula, s'indueix i es manté l'expressió del repertori complet de gens de diferenciació. Davidson i Erwin van proposar que existeixen xarxes gèniques reguladores que regeixen el desenvolupament del pla corporal i la formació d'òrgans a l'embrió (Davidson i Erwin, 2006). Els FT i altres reguladors transcripcionals són components d'aquestes xarxes, i els seus llocs diana, és a dir les regions d'unió al DNA, són les seqüències reguladores en *cis* (Almeida *et al.*, 2021).

El manteniment estable del destí cel·lular adquirit és el segell distintiu de la diferenciació cel·lular. La fase de manteniment sovint implica una gran quantitat de factors no específics de seqüència del DNA que configuren i mantenen dife-

rents estats de la cromatina a través de la divisió cel·lular i durant llargs períodes de temps, a vegades en absència dels factors de transcripció inicials. Entre aquests altres factors, hi ha les proteïnes dels grups Polycomb (PcG) i Trithorax (TrxG), que van ser identificades com dos grups antagònics que mantenen la memòria dels patrons d'expressió dels gens homeòtics al llarg del desenvolupament, la metilació del DNA o els RNA no codificants (ncRNAs, *non coding RNA*) (Cavalli i Heard, 2019). L'establiment i el manteniment de programes d'expressió gènica específica del tipus cel·lular es dirigeix, doncs, a través de la interacció entre els FT específics del llinatge i l'arquitectura de la cromatina.

La idea que les cèl·lules segueixen una trajectòria unidireccional fins a la maduresa estàtica s'ha vist desafiada per estudis més recents que mostren que la identitat cel·lular és, de fet, fluida. Mitjançant els processos de desdiferenciació i transdeterminació, les cèl·lules madures poden tornar a un estat similar al de les cèl·lules mare o convertir-se en un altre tipus de cèl·lules madures. Aquest fenomen, anomenat *plasticitat cel·lular*, permet que les cèl·lules responguin a senyals intrínsecs i extrínsecs tant en condicions homeostàtiques com patològiques (Yadav, Quivi i Almouzni, 2018). De gran importància en la reparació dels teixits després d'una lesió, la plasticitat cel·lular també és freqüent a les cèl·lules canceroses, on contribueix, per exemple, a l'heterogeneïtat del tumor i la resistència als medicaments (Merrel i Stanger, 2016).

El tema central d'aquest discurs és la regulació de l'expressió gènica en el context de la cromatina com a element clau en la definició i manteniment de la identitat cel·lular durant el desenvolupament i la regeneració de teixits, i utilitzant *Drosophila* com a sistema model.

CROMATINA I CONTROL DE L'EXPRESSIÓ GÈNICA

La regulació de la transcripció és el principal mecanisme subjacent a l'activitat gènica diferencial durant el desenvolupament. Per tant, el primer nivell per tal d'entendre com s'estableix i es manté la identitat cel·lular és entendre com es regula la transcripció, cosa que, en eucariotes, requereix una comprensió de l'estructura de la cromatina. A les cèl·lules eucariotes el DNA s'enrotlla gairebé dues vegades al voltant de l'octàmer de quatre proteïnes centrals, les histones H2A, H2B, H3 i H4, que interaccionen pel seus dominis globulars, i formen el nucleosoma (Kornberg i Lorch, 1999). La histona H1 s'uneix al nucleosoma per formar la següent unitat estructural, el cromatosoma, que pot ajudar la cromatina a plegar-se en estructures d'ordre superior (Fyodorov *et al.*, 2018) i restringeix l'acció dels remodeladors de nucleosomes. Els nucleosomes són estructures altament dinàmiques i el desenrotllament parcial del DNA de l'octàmer condueix a l'exposició de diferents regions, les quals, aleshores, poden ser reconegudes per proteïnes

d'unió al DNA com, per exemple, els FT. Clàssicament, la cromatina s'ha representat en funció del seu grau de compactació. En general s'associa una estructura oberta amb elements funcionals actius del genoma i, en contrast, el grau màxim d'empaquetament s'observa al cromosoma mitòtic (figura 2).

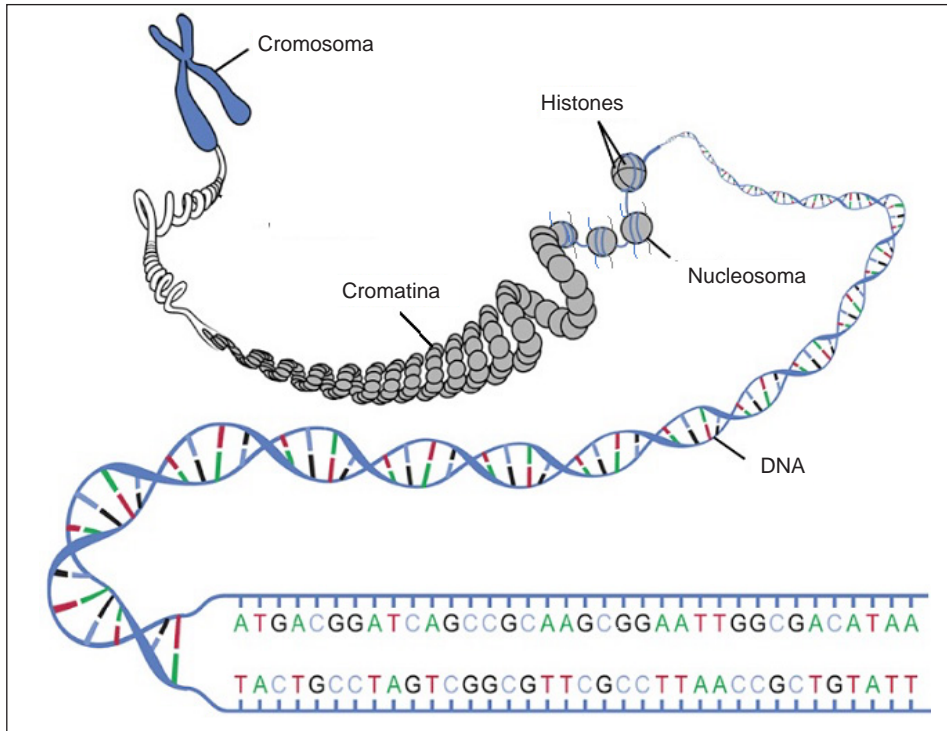


FIGURA 2. La unitat bàsica de l'organització de la cromatina és el nucleosoma, que consta de 147 pb de DNA embolicat al voltant d'un nucli de proteïnes histones. Els nucleosomes es poden organitzar en estructures d'ordre superior i adquirir diferents nivells d'empaquetament fins a arribar al màxim que s'observa al cromosoma mitòtic. El posicionament dels nucleosomes i la compactació de la cromatina es poden veure influenciats per una àmplia gamma de processos, inclosa la modificació tant de les histones com del DNA.

FONT: Adaptat de Sulai, 2009, https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/3/36/DNA_transcription.svg, sota llicència CC BY-SA 4.0.

La dinàmica dels nucleosomes i la compactació de la cromatina estan controlades per una cooperació complexa entre l'ocupació i el posicionament dels nucleosomes, diferents histones i les seves modificacions posttraduccionals (Kouzarides, 2007; Lai i Pugh, 2017; Poirier *et al.*, 2009; Zhou, Gaullier i Luger, 2019). Aquestes modificacions covalents ocorren en aminoàcids específics de l'extrem aminotermini-

nal de les histones (anomenades *cues d'histones*), o en regions internes d'aquestes proteïnes. La majoria de les modificacions de les histones són dinàmiques i s'han identificat enzims que dipositen o eliminen aquestes modificacions (Marmorstein i Trievel, 2009). Des d'un punt de vista operacional, les modificacions funcionen ja sigui alterant els contactes de la cromatina o bé afectant la unió de proteïnes no histones a la cromatina. Per tant, la seva presència a les histones pot dictar l'estructura de cromatina d'ordre superior en què s'empaqueta el DNA i pot orquestrar el reclutament ordenat de complexos enzimàtics per manipular el DNA (Kouzarides, 2007).

Els avenços tecnològics dels darrers anys han permès interrogar detalladament l'estructura i funció de la cromatina durant els diferents processos biològics que tenen el DNA com a motllo, cosa que ha fet avançar el coneixement de com funcionen els elements reguladors en un context determinat de la cromatina. Entre aquests avenços, la genòmica funcional se centra en l'expressió dinàmica de productes gènics en un context específic, per exemple, en una etapa específica de desenvolupament o durant una malaltia, i aquesta informació s'utilitza per desenvolupar models que vinculin el genotip amb el fenotip. Una col·lecció de metodologies que bàsicament utilitzen seqüenciació massiva (*high-throughput sequencing*), les tècniques multiòmiques, han permès establir un conjunt d'associacions entre diferents modificacions de la cromatina (DNA i histones) i diferents estats de compactació, caracteritzar regions accessibles d'aquesta cromatina i determinar la seva conformació tridimensional dins el nucli de la cèl·lula.

Així, l'RNA-seq (*RNA sequencing*) utilitza la seqüenciació massiva per determinar la presència i quantitat d'RNA en una mostra biològica en un moment donat (Wang, Gerstein i Snyder, 2009); el ChIP-seq (*chromatin immunoprecipitation sequencing*) combina la immunoprecipitació de cromatina mitjançant anticossos específics amb tècniques de seqüenciació massiva de DNA. És un mètode potent per identificar llocs d'unió de DNA per a FT i altres proteïnes, i per posicionar les modificacions de les histones a tot el genoma (Mundade *et al.*, 2014); amb l'ATAC-seq (*assay for transposase-accessible chromatin with high-throughput sequencing*, 'assaig per a la cromatina accessible a la transposasa amb seqüenciació d'alt rendiment') es pot avaluar l'accessibilitat del genoma, cosa que permet determinar elements reguladors (Buenrostro *et al.*, 2015a); les tècniques de captura de conformació cromosòmica (3C, *chromosome conformation capture*) utilitzen la lligadura de proximitat de *loci* genòmics per estimar les freqüències de contacte entre aquests *loci*, i han revolucionat l'anàlisi estructural del plegament cromosòmic (Wit i Laat, 2012; Dekker, Marti-Renom i Mirny, 2013). Un dels seus derivats, l'Hi-C, fa possible l'anàlisi de l'arquitectura tridimensional dels genomes (Rowley i Corces 2018).

Gràcies a aquestes tècniques, s'ha trobat, per exemple, que l'acetilació de les

potenciadors, mentre que la trimetilació del mateix residu de l'H3, H3K4me3, es troba associada a l'origen de transcripció de gens actius (Bannister i Kouzarides, 2011; Zhou, Goren i Bernstein, 2011).

Algunes de les proteïnes efectores i els enzims que catalitzen o eliminen aquestes modificacions formen part dels grups PcG o TrxG, factors modificadors de la cromatina conservats evolutivament. Tot i que van ser identificats com a part d'un sistema de memòria cel·lular que manté estats d'expressió gènica reprimits o actius durant el desenvolupament, recentment s'ha demostrat que controlen globalment una gran quantitat de processos cel·lulars. Aquesta diversitat funcional s'aconsegueix per la seva capacitat per regular la cromatina a múltiples nivells, que van des de modificar l'estructura local de la cromatina fins a orquestrar l'organització tridimensional del genoma (Schuettengruber *et al.*, 2017; Kim i Kingston, 2022).

Més enllà d'una classificació binària en una cromatina oberta, i per tant accessible a la maquinària de transcripció, i una cromatina tancada, i per tant inaccessible, actualment es proposa que la cromatina es pot trobar en diferents estats transcripcionals d'acord amb una combinatòria de proteïnes d'unió amb modificacions d'histones i anàlisis integradores amb altres dades. A *Drosophila*, per exemple, s'ha proposat una classificació de la cromatina en cinc estats diferents (Filion *et al.*, 2010) (figura 4) o en nou estats segons les modificacions de les histones (Kharchenko *et al.*, 2011).

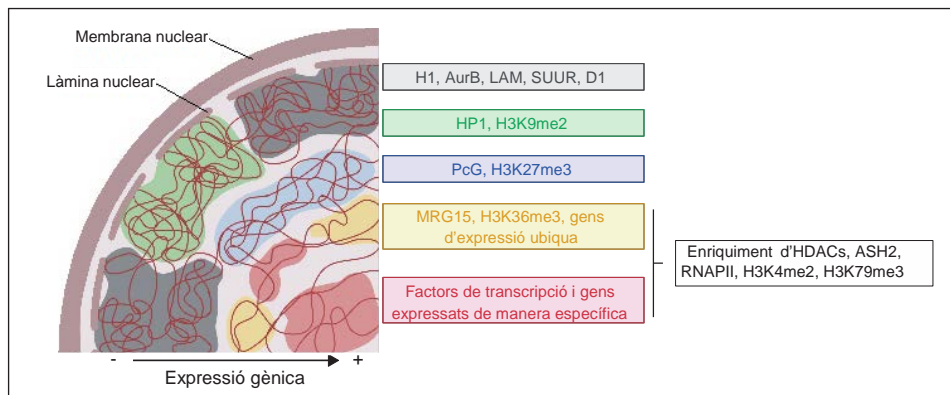


FIGURA 4. Segmentació de la cromatina en cinc tipus segons la unió combinatòria de proteïnes. Els tipus de cromatina negra, verd i blau corresponen a dominis reprimits i silenciats, mentre que els tipus de cromatina groc i vermell representen regions actives. Les regions més reprimides tendeixen a localitzar-se a la perifèria del nucli, amb la cromatina negra i verda interactuant amb la làmina nuclear. Només s'indiquen els components característics de cada tipus de cromatina. Basat en Filion *et al.*, 2010.

FONT: Adaptat de Llorens-Giralt *et al.*, 2021.

L'activació transcripcional al llarg del llinatge eucariota s'ha relacionat estretament amb la interrupció de l'organització dels nucleosomes en promotors, potenciadors, silenciadors i regions de control de *locus* a causa de la unió de FT. Així, el DNA regulador coincideix amb llocs genòmics oberts o accessibles de cromatina remodelada. Alguns FT s'uneixen a promotors prop del lloc d'inici de la transcripció i ajuden a formar el complex d'inici de la transcripció. Altres s'uneixen a seqüències reguladores, com ara les seqüències potenciadores. Els elements potenciadors, sovint situats a una distància considerable dels gens que regulen, interaccionen amb els promotors per controlar l'expressió gènica específica del tipus cel·lular i formen els anomenats *llaços* o *loops* de cromatina (Kadauke i Blobel, 2009; Levine, Cattoglio i Tijan, 2014; Rao *et al.*, 2014). Estudis recents centrats en la naturalesa quantitativa del senyal d'accessibilitat revelen diferències subtils entre els potenciadors actius i els seus diferents homòlegs inactius, que inclouen estats silenciats tancats i estats reprimits però que podran esdevenir accessibles (*primed*) (Bozek i Gompel, 2020).

Els mapes d'interacció de la cromatina generats per assajos Hi-C han revelat que el genoma eucariota s'empaqueta mitjançant una sèrie jeràrquica de passos de plegament que van des de nucleosomes individuals fins a territoris cromosòmics sencers (Gibcus i Dekker, 2013). Els nivells d'organització de la cromatina tridimensional (3D) són variats, i inclouen les interaccions reguladores en *cis* (com els llaços potenciador-promotor), les interaccions repressives (com les interaccions mediades per Polycomb o els dominis associats a la làmina nuclear), i les mediades per proteïnes arquitectòniques com la cohesina o el CTCF (Furlong i Levine, 2018; Schoenfelder i Fraser, 2019; Rowley i Corces, 2018). Al nivell superior de la topologia del genoma, la cromatina es divideix en dos compartiments, cadascun amb desenes de milions de bases (multimegabases), que presenten una activitat transcripcional diferent: un compartiment actiu (A) que és dens en gens expressats i es correlaciona amb modificacions d'histona generalment associades a la transcripció activa, i un compartiment inactiu (B) que és pobre en gens i està empaquetat (figura 5) (Bonev i Cavalli, 2016; Misteli, 2020; Sexton *et al.*, 2012). El genoma s'organitza encara en dominis més petits (escala d'una a dues megabases) anomenats *dominis d'associació topològica* (*topologically associating domains* o TAD) que es defineixen com a regions dins les quals les interaccions són més freqüents que a fora (Dixon *et al.*, 2012; Sexton *et al.*, 2012). Tot i que hi ha una quantitat creixent d'evidències que mostren que l'activitat transcripcional té un paper destacat en l'organització de la cromatina (Misteli i Finn, 2021; Rowley *et al.*, 2017; Steensel i Furlong, 2019), encara és força controvertit el lligam entre la topologia del genoma i la regulació de l'expressió gènica.

Diversos estudis recents han revelat que molts components generals de la transcripció, inclosos els FT específics de seqüència, la maquinària de transcrip-

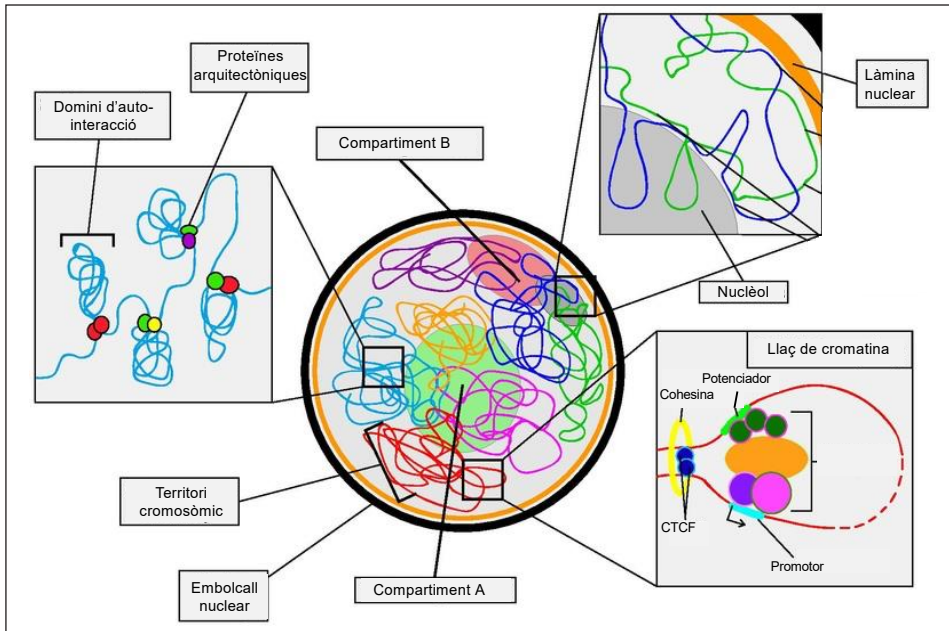


FIGURA 5. Exemples d'alguns nivells diferents d'organització nuclear, és a dir, de la distribució espacial de la cromatina dins del nucli cel·lular.

FONT: Adaptat de Wieser, 2016, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nuclear_Architecture.pdf, sota llicència CC BY-SA 4.0.

ció i la pròpia RNA polimerasa II, són capaços de formar condensats que separen aquests components de la fase aquosa dins el nucli (anomenat *separació de fase líquid-líquid*). Aquests compartiments sense membrana es formen com a resultat de diferents propietats bioquímiques que segreguen les macromolècules en una fase líquida concentrada i una fase diluïda (Banani *et al.*, 2017; Palacio i Taatjes, 2022; Strom i Brangwynne, 2019).

PROGRAMES GÈNICS REGULADORS DURANT LA REGENERACIÓ DE TEIXITS I ÒRGANS

En la majoria de circumstàncies, la identitat cel·lular és estable dins dels teixits i el manteniment d'aquesta identitat és crucial per a la seva funció normal. En alguns processos biològics, com la regeneració, les cèl·lules poden canviar la seva identitat sense canvis genètics i en resposta a senyals ambientals. Un canvi de la identitat cel·lular de cèl·lules diferenciades provocat per una lesió o condicions adverses proporciona una ruta essencial per a la recuperació de molts teixits (Jessen, Mirsky i Arthur-Farraj, 2015).

La capacitat de regeneració no és universal i varia molt, no només d'una espècie a una altra, sinó també entre teixits i òrgans o entre estadis de desenvolupament d'una mateixa espècie (Bely i Nyberg, 2010). El nombre i el tipus de cèl·lules per restaurar, així com l'origen de noves cèl·lules, poden ser també diferents (per exemple, cèl·lules mare o progenitores o substitució per proliferació de cèl·lules diferenciades restants) en diferents espècies (Jessen, Mirsky i Arthur-Farraj, 2015; Vizcaya-Molina *et al.*, 2020).

Entre els organismes model, els discs imaginals de *Drosophila* són un model per a l'estudi de la regeneració de teixits i òrgans, ja que experimenten una proliferació compensatòria induïda per un dany (Bergantiños *et al.*, 2010; Smith-Bolton *et al.*, 2009). Aquest dany pot ser induït físicament per microcirurgia, o per inducció genètica de mort cel·lular (Bergantiños *et al.*, 2010; Hariharan i Serras, 2017). De manera semblant al fetege dels mamífers, els discs imaginals de larva de mosca són teixits epitelials que poden regenerar-se a la seva mida original després de l'eliminació d'una part de la seva massa, la qual cosa implica que es conserva alguna forma de memòria en aquests òrgans (Hariharan i Serras, 2017; Serras, 2022). Aquest tipus de regeneració és un exemple de regeneració reparativa. En comparació amb la regeneració homeostàtica, que es refereix a la substitució natural de les cèl·lules perdudes en el dia a dia, la regeneració reparativa o induïda per una lesió fa referència a la substitució de teixit després d'un trauma substancial com l'amputació o l'ablació (Poss, 2010). Aquest tipus de regeneració implica la restauració ben coordinada de cèl·lules, teixits i òrgans que s'han perdut físicament o funcional.

Els diferents tipus de dany, d'una manera o altra, activen programes de regeneració de les cèl·lules vives que proliferen per tal de recuperar la zona lesionada (Vizcaya-Molina *et al.*, 2020). Aquests programes inclouen diverses vies de senyalització que són essencials per al desenvolupament normal. Tanmateix, existeixen diferències entre la regeneració i l'embriogènesi (Poss, 2010). Els senyals primerencs alliberats per les cèl·lules en procés de mort s'integren a la cromatina de les cèl·lules vives, les quals responen a les vies de senyalització (Jak-STAT, JNK, Wnt, EGFR/Ras/MAPK, Hippo) activant una resposta transcripcional per regular l'expressió de gens efectors que provocaran la resposta final (Vizcaya-Molina *et al.*, 2020). Després d'entrar al nucli, els senyals transmesos poden modular l'activitat dels factors de transcripció que, juntament amb els remodeladors de la cromatina i els enzims modificadors i altres vies, inclosos els RNA no codificants, influiran en l'estructura i l'activitat de la cromatina a les cèl·lules que contribueixen al procés de regeneració (figura 6). Per tant, la cromatina té un paper clau en la determinació del destí i la identitat cel·lular durant la regeneració, i els canvis en la seva dinàmica són la base de la plasticitat cel·lular després d'una lesió (Vizcaya-Molina *et al.*, 2020).

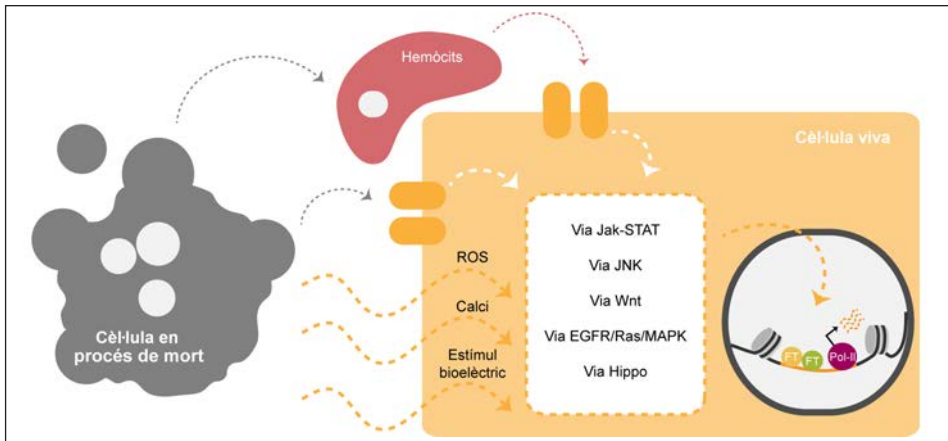


FIGURA 6. Representació de com una cèl·lula viva pot detectar diferents senyals (ROS, calci, estímuls bioelèctrics, senyals inflamatoris i presència de diferents lligands). Aquests senyals s'alliberen del teixit danyat (cèl·lula en procés de mort) per afavorir la regeneració. Com a conseqüència, s'activen diverses vies de senyalització. Aquestes vies s'integren al nucli de les cèl·lules vives i afavoreixen la transcripció dels gens de regeneració. FT: factor de transcripció; Pol-II: RNA polimerasa II.
 FONT: Adaptat de Vizcaya-Molina *et al.*, 2020.

La capacitat de regenerar s'ha estudiat recentment amb eines de genòmica funcional en sistemes model que utilitzen diferents estratègies regeneratives. S'ha vist que els programes de regeneració són el resultat combinat de l'activitat d'elements reguladors del DNA, FT i reguladors de la cromatina. Els FT són el vincle entre la senyalització i la cromatina durant la regeneració d'òrgans i teixits, i, tal com ocorre durant el desenvolupament, són els desencadenants de la resposta al dany. Aquests factors ajuden a modular l'activitat del genoma de les cèl·lules que participen en el procés regeneratiu mitjançant el reconeixement dels seus llocs d'unió, és a dir seqüències específiques, en els potenciadors. Els canvis en l'activitat de la cromatina, i per tant en la funció del genoma, permeten la proliferació i recuperació de la identitat del teixit regenerat.

Estudis en peix zebra i *Drosophila* han posat de manifest que hi ha un esclat de transcripció (un major nombre de gens que augmenten la seva expressió després del dany) que es produeix principalment durant l'etapa de regeneració primerenca i que desencadena un programa de regeneració impulsat per diferents tipus d'elements reguladors (Rodius *et al.*, 2016; Poss, 2010; Vizcaya-Molina *et al.*, 2018). L'augment de la transcripció es correlaciona amb diversos canvis associats a l'accessibilitat de la cromatina que inclouen major accessibilitat, augment dels nivells d'expressió de FT específics, formació de nous llaços de cromatina i pèrdua de mo-

dificacions d'histones repressores (figura 7) (Vizcaya-Molina *et al.*, 2020). A *Drosophila*, les regions que presenten una major accessibilitat en regeneració en comparació amb els discs control s'han anomenat DRRE, de l'anglès *damage response regulatory elements* ('elements reguladors de resposta a danys') (Vizcaya-Molina *et al.*, 2018) i al peix zebra, TREE, de l'anglès *tissue regeneration enhancer elements* ('elements potenciadors de la regeneració dels teixits') (Kang *et al.*, 2016). Les anàlisis d'aquests elements en la regeneració del cor del peix zebra han identificat alguns TREE que dirigeixen l'expressió gènica només després d'una lesió i que mantenen aquesta expressió durant setmanes al llarg del procés de regeneració (Goldman i Poss, 2020). També s'ha confirmat que alguns DRRE funcionen com a potenciadors després d'induir mort cel·lular o dany físic al disc imaginal de l'ala de mosca (Vizcaya-Molina *et al.*, 2018).

Pel que fa als potenciadors, s'han identificat potenciadors nous que actuen exclusivament dins del teixit danyat i cooperen amb potenciadors cooptats d'altres teixits i altres etapes de desenvolupament, així com amb potenciadors endògens que mostren una major activitat després de la lesió. En conjunt, aquests potenciadors tenen llocs d'unió per a proteïnes reguladores que inclouen un conjunt bàsic de FT que controlen la regeneració i que es troben conservats en els metazoous (Vizcaya-Molina *et al.*, 2018). Mitjançant la integració d'anàlisis de perfils d'expressió i modificacions i accessibilitat de la cromatina s'ha vist que, durant la regeneració de fetge de ratolí, els gens implicats en la proliferació resideixen en estats actius, però contenen H3K27me3 i es troben silenciats en fetges quiescents. En canvi, durant el procés de regeneració, l'H3K27me3 és eliminada dels seus promotors, cosa que facilita l'expressió dinàmica dels gens de regeneració (Zhang *et al.*, 2021).

Les proteïnes que pertanyen a les famílies PcG i TrxG també són crucials per al procés de regeneració, ja que participen en la integració de la senyalització a la cromatina i permeten l'estat de cromatina relaxat i actiu encarregat del transcriptoma de la regeneració. Així, estudis en ratolins o mosques mutants han posat de manifest que l'eliminació del silenciament mediat per proteïnes PcG ajuda a l'activació de gens que participen en la recuperació després d'una lesió (Lee *et al.*, 2005; Shaw i Martin, 2009). A *Drosophila*, s'ha trobat que els animals que són heterozigots per a una mutació en el gen *trx* són incapaços de mantenir l'activació d'un punt de control del desenvolupament que permet que es produeixi la regeneració (Skinner, Khan i Smith-Bolton, 2015). Respecte a l'organització tridimensional de la cromatina durant el procés de regeneració, encara no s'han publicat estudis d'Hi-C o similars que l'analitzin.

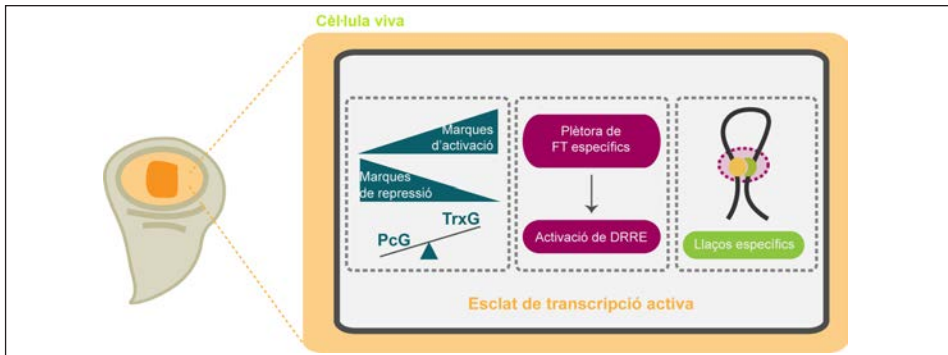


FIGURA 7. Canvis en la transcripció i la plasticitat de la cromatina després del dany. Un augment de la transcripció a les cèl·lules que responen al dany es correlaciona amb diversos canvis associats a la dinàmica de la cromatina i l'augment de la plasticitat cel·lular. Aquests canvis inclouen pèrdua de modificacions repressores de la cromatina, augment dels nivells d'expressió de factors de transcripció específics i formació de nous llaços de cromatina. DRRE: *damage response regulatory elements*. FONT: Adaptat de Vizcaya-Molina *et al.*, 2020.

EL CONCEPTE DE LA IDENTITAT CEL·LULAR A L'ERA DE LES ÒMIQUES DE CÈL·LULA ÚNICA (SINGLE CELL OMICS)

Els mètodes experimentals esmentats operen amb mostres que comprenen milers o milions de cèl·lules i proporcionen un únic senyal agregat o mitjà per a la població cel·lular. Per tant, tot i que informatius, no són adequats per resoldre les diferències de cèl·lula a cèl·lula en l'expressió gènica i les diferents modificacions de la cromatina. Les tècniques emergents de cèl·lula única, *single cell genomics*, permeten perfilar l'expressió gènica i diferents aspectes de la dinàmica de la cromatina, com la seva accessibilitat, el posicionament dels nucleosomes, la metilació del DNA o les modificacions posttraduccionals de les histones en una única cèl·lula (Carter i Zhao, 2021; Mincarelli *et al.*, 2018).

La seqüenciació d'una sola cèl·lula ha revelat una heterogeneïtat substancial en els nivells d'expressió entre cèl·lules morfològicament indistingibles. L'accessibilitat de la cromatina també sembla variar d'una cèl·lula a una altra i s'ha postulat que algunes d'aquestes variacions podrien ser el resultat d'una combinació d'asincronia en l'etapa del cicle cel·lular amb diferències en l'expressió o la unió del factor de transcripció (Buenrostro *et al.*, 2015*b*; Carter i Zhao, 2021).

Durant la regeneració hepàtica s'ha trobat una diversificació funcional dels hepatòcits gràcies a l'ús d'òmiques de cèl·lula única. Després d'una hepatectomia parcial a ratolí, els hepatòcits es diversifiquen de manera ràpida i transitòria en múltiples poblacions amb una bifurcació funcional diferent: alguns conserven

l'organització de la cromatina i els transcriptomes dels hepatòcits en fetges adults no danyats, mentre que altres han adquirit les característiques i els transcriptomes dels hepatòcits fetals (Chen *et al.*, 2020). A *Drosophila*, l'scRNA-seq (*single cell* RNA-seq) ha permès caracteritzar una heterogeneïtat cel·lular no apreciada abans dins del blastema dels discs en regeneració. En particular, s'han identificat dues poblacions específiques de regeneració (blastema 1 i blastema 2) i s'ha vist que el factor de transcripció Ets21C és fonamental per a una regeneració efectiva en mantenir un programa transcripcional progeneratiu en una subpoblació de cèl·lules de blastema (Worley *et al.*, 2022).

Els avenços en la biologia d'una única cèl·lula permeten la construcció d'atles cel·lulars quantitativs i d'alta resolució, però actualment no existeix cap mètode general per definir amb precisió la identitat cel·lular. Això representa una barrera per catalogar els tipus cel·lulars en organismes en què es desconeix el repertori complet d'identitats cel·lulars (Morris, 2019). Potser caldran noves paraules per anomenar noves identitats, però també és possible que determinades característiques es defineixin, simplement, com a transicions entre un estat cel·lular i un altre.

CONCLUSIÓ

El prestigiós biòleg Sydney Brenner, guardonat amb el Premi Nobel de Fisiologia o Medicina l'any 2002, deia que «el progrés de la ciència depèn de noves tècniques, nous descobriments i noves idees, probablement en aquest ordre». L'esclat de les tècniques de genòmica funcional al segle XXI ha generat una enorme quantitat de dades sobre la dinàmica de la cromatina i l'expressió gènica que representen, sobretot, associacions o correlacions. La majoria de les dades -òmiques esmentades aquí s'obtenen en un moment o condició determinats i es poden considerar com una espècie de «fotografia fixa» a partir de la qual es fan inferències sobre una possible funció. Calen nous mètodes i eines computacionals, com ara enfocaments d'aprenentatge automàtic (*machine learning*), i que integrin informació molt diversa, per poder fer aproximacions més precises o prediccions més acurades d'aquesta funció cel·lular. Però el descobriment que existeixen potenciadors (*enhancers*) específics de regeneració, la determinació de llocs d'unió d'un factor de transcripció en un context determinat durant el desenvolupament o la localització genòmica de diverses modificacions d'histones generen noves idees sobre com estudiar la identitat i les funcions cel·lulars. Així, les eines d'edició del genoma, com CRISPR-Cas9 en totes les seves modalitats, es poden utilitzar per estudiar si la pertorbació de potenciadors o seqüències del genoma que funcionen com a elements reguladors, per exemple, afecten la identitat cel·lular.

REFERÈNCIES

- ALMEIDA, N.; CHUNG, M. W. H.; DRUDI, E. M.; ENGQUIST, E. N.; HAMRUD, E.; ISAACSON, A.; TSANG, V. S. K.; WATT, F. M.; SPAGNOLI, F. M. (2021). «Employing core regulatory circuits to define cell identity». *EMBO J.*, 40 (10), e106785.
- BALSALOBRE, A.; DROUIN, J. (2022). «Pioneer factors as master regulators of the epigenome and cell fate». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 23 (7), p. 449-464.
- BANANI, S. F.; LEE, H. O.; HYMAN, A. A.; ROSEN, M. K. (2017). «Biomolecular condensates: Organizers of cellular biochemistry». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 18 (5), p. 285-298.
- BANNISTER, A. J.; KOUZARIDES, T. (2011). «Regulation of chromatin by histone modifications». *Cell Res.*, 21 (3), p. 381-395.
- BELY, A. E.; NYBERG, K. G. (2010). «Evolution of animal regeneration: re-emergence of a field». *Trends Ecol. Evol.*, 25 (3), p. 161-170.
- BERGANTIÑOS, C.; VILANA, X.; COROMINAS, M.; SERRAS, F. (2010). «Imaginal discs: Renaissance of a model for regenerative biology». *Bioessays*, 32 (3), p. 207-217.
- BLAU, H. M.; BALTIMORE, D. (1991). «Differentiation requires continuous regulation». *J. Cell Biol.*, 112 (5), p. 781-783.
- BONEV, B.; CAVALLI, G. (2016). «Organization and function of the 3D genome». *Nat. Rev. Genet.*, 17 (11), p. 661-678.
- BOZEK, M.; GOMPEL, N. (2020). «Developmental transcriptional enhancers: A subtle interplay between accessibility and activity». *Bioessays*, 42 (4), e1900188.
- BUENROSTRO, J. D.; WU, B.; CHANG, H. Y.; GREENLAF, W. J. (2015a). «ATAC-seq: A method for assaying chromatin accessibility genome-wide». *Curr. Protoc. Mol. Biol.*, 109, p. 21.29.1-21.29.9.
- BUENROSTRO, J. D.; WU, B.; LITZENBURGER, U.; RUFF, D.; GONZALES, M. L.; SNYDER, M. P.; CHANG, H. Y.; GREENLAF, W. J. (2015b). «Single-cell chromatin accessibility reveals principles of regulatory variation». *Nature*, 523 (7561), p. 486-490.
- CARTER, B.; ZHAO, K. (2021). «The epigenetic basis of cellular heterogeneity». *Nat. Rev. Genet.*, 22 (4), p. 235-250.
- CAVALLI, G.; HEARD, E. (2019). «Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease». *Nature*, 571 (7766), p. 489-499.
- CHEN, T.; DENT, S. Y. (2014). «Chromatin modifiers and remodellers: Regulators of cellular differentiation». *Nat. Rev. Genet.*, 15 (2), p. 93-106.
- CHEN, T.; OH, S.; GREGORY, S.; SHEN, X.; DIEHL, A. M. (2020). «Single-cell omics analysis reveals functional diversification of hepatocytes during liver regeneration». *JCI Insight*, 5 (22), e141024.
- DAVIDSON, E. H.; ERWIN, D. H. (2016). «Gene regulatory networks and the evolution of animal body plans». *Science*, 311 (5762), p. 796-800.
- DEATON, A. M.; BIRD, A. (2011). «CpG islands and the regulation of transcription». *Genes Dev.*, 25 (10), p. 1010-1022.
- DEKKER, J.; MARTI-RENOM, M. A.; MIRNY, L. A. (2013). «Exploring the three-dimensional organization of genomes: Interpreting chromatin interaction data». *Nat. Rev. Genet.* 14 (6), p. 390-403.

- DIXON, J. R.; SELVARAJ, S.; YUE, F.; KIM, A.; LI, Y.; SHEN, Y.; HU, M.; LIU, J. S.; REN, B. (2012). «Topological domains in mammalian genomes identified by analysis of chromatin interactions». *Nature*, 485 (7398), p. 376-380.
- ETCHBERGER, J. F.; LORCH, A.; SLEUMER, M. C.; ZAPF, R.; JONES, S. J.; MARRA, M. A.; HOLT, R. A.; MOERMAN, D. G.; HOBERT, O. (2007). «The molecular signature and cis-regulatory architecture of a *C. elegans* gustatory neuron». *Genes Dev.*, 21 (13), p. 1653-1674.
- FILION, G. J.; BEMMEL, J. G. van; BRAUNSCHWEIG, U.; TALHOUT, W.; KIND, J.; WARD, L. D.; BRUGMAN, W.; CASTRO, I. J. de; KERKHOVEN, R. M.; BUSSEMAKER, H. J.; STEENSEL, B. van (2010). «Systematic protein location mapping reveals five principal chromatin types in *Drosophila* cells». *Cell*, 143 (2), p. 212-224.
- FURLONG, E. E. M. (2010). «The importance of being specified: Cell fate decisions and their role in cell biology». *Mol. Biol. Cell*, 21 (22), p. 3797- 3798.
- FURLONG, E. E. M.; LEVINE, M. (2018). «Developmental enhancers and chromosome topology». *Science*, 361 (6409), p. 1341-1345.
- FYODOROV, D. V.; ZHOU, B. R.; SKOULTCHI, A.; BAI, Y. (2018). «Emerging roles of linker histones in regulating chromatin structure and function». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 19 (3), p. 192-206.
- GIBBUS, J. H.; DEKKER, J. (2013). «The hierarchy of the 3D genome». *Mol. Cell*, 49 (5), p. 773-782.
- GOLDMAN, J. A.; POSS, K. D. (2020). «Gene regulatory programmes of tissue regeneration». *Nat. Rev. Genet.*, 21 (9), p. 511-525.
- HARIHARAN, I. K.; SERRAS, F. (2017). «Imaginal discs regeneration takes flight». *Curr. Opin. Cell Biol.*, 48, p. 10-16.
- HOBERT, O. (2008). «Regulatory logic of neuronal diversity: Terminal selector genes and selector motifs». *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105 (51), p. 20067-20071.
- HOLMBERG, J.; PERLMANN, T. (2012). «Maintaining differentiated cellular identity». *Nat. Rev. Genet.*, 13 (6), p. 429-439.
- JESSEN, K. R.; MIRSKY, R.; ARTHUR-FARRAJ, P. (2015). «The role of cell plasticity in tissue repair: Adaptive cellular reprogramming». *Dev. Cell*, 34 (6), p. 613-620.
- KADAUKE, S.; BLOBEL, G. A. (2009). «Chromatin loops in gene regulation». *Biochimica et Biophysica Acta*, 1789 (1), p. 17-25.
- KANG, J.; HU, J.; KARRA, R.; DICKSON, A. M.; TORNINI, V. A.; NACHTRAB, G.; GEMBERLING, M.; GOLDMAN, J. A.; BLACK, B. L.; POSS, K. D. (2016). «Modulation of tissue repair by regeneration enhancer elements». *Nature*, 532 (7598), p. 201-206.
- KHARCHENKO, P. V.; ALEKSEYENKO, A. A.; SCHWARTZ, Y. B.; MINODA, A.; RIDDLE, N. C.; ERNST, J.; SABO, P. J.; LARSCHAN, E.; GORCHAKOV, A. A.; GU, T.; LINDER-BASSO, D.; PLACHETKA, A.; SHANOWER, G.; TOLSTORUKOV, M. Y.; LUQUETTE, L. J.; XI, R.; JUNG, Y. L.; PARK, R. W.; BISHOP, E. P.; CANFIELD, T. K.; SANDSTROM, R.; THURMAN, R. E.; MACALPINE, D. M.; STAMATOYANNOPOULOS, J. A.; KELLIS, M.; ELGIN, S. C.; KURODA, M. I.; PIRROTTA, V.; KARPEN, G. H.; PARK, P. J. (2011). «Comprehensive analysis of the chromatin landscape in *Drosophila melanogaster*». *Nature*, 471 (7339), p. 480-485.
- KIM, J. J.; KINGSTON, R. E. (2022). «Context-specific polycomb mechanisms in development». *Nat. Rev. Genet.*, 23 (11), p. 680-695.

- KORNBERG, R. D.; LORCH, Y. (1999). «Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome». *Cell*, 98 (3), p. 285-294.
- KOUZARIDES, T. (2007). «Chromatin modifications and their function». *Cell*, 128 (4), p. 693-705.
- LAI, W. K. M.; PUGH, B. F. (2017). «Understanding nucleosome dynamics and their links to gene expression and DNA replication». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 18 (9), p. 548-562.
- LEE, N.; MAURANGE, C.; RINGROSE, L.; PARO, R. (2005). «Suppression of polycomb group proteins by JNK signalling induces transdetermination in *Drosophila* imaginal discs». *Nature*, 438 (7065), p. 234-237.
- LEVINE, M.; CATTOLIO, C.; TIJAN, R. (2014). «Looping back to leap forward: Transcription enters a new era». *Cell*, 157 (1), p. 13-25.
- LLORENS-GIRALT, P.; CAMILLERI-ROBLES, C.; COROMINAS, M.; CLIMENT-CANTÓ, P. (2021). «Chromatin organization and function in *Drosophila*». *Cells*, 10 (9), p. 2362.
- MARMORSTEIN, R.; TRIEVEL, R. C. (2009). «Histone modifying enzymes: Structures, mechanisms, and specificities». *Biochimica et Biophysica Acta*, 1789 (1), p. 58-68.
- MERRELL, A.; STANGER, B. (2016). «Adult cell plasticity *in vivo*: De-differentiation and transdifferentiation are back in style». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 17 (7), p. 413-425.
- MINCARELLI, L.; LISTER, A.; LIPSCOMBE, J.; MACAULAY, I. C. (2018). «Defining cell identity with single-cell omics». *Proteomics*, 18 (18), e1700312.
- MISTELI, T. (2020). «The self-organizing genome: Principles of genome architecture and function». *Cell*, 183 (1), p. 28-45.
- MISTELI, T.; FINN, E. H. (2021). «Chromatin architecture is a flexible foundation for gene expression». *Nat. Genet.*, 53 (4), p. 426-427.
- MORRIS, S. A. (2019). «The evolving concept of cell identity in the single cell era». *Development*, 146 (12), dev169748.
- MUNDADE, R.; OZER, H. G.; WEI, H.; PRABHU, L.; LU, T. (2014). «Role of ChIP-seq in the discovery of transcription factor binding sites, differential gene regulation mechanism, epigenetic marks and beyond». *Cell Cycle*, 13 (18), p. 2847-2852.
- PALACIO, M.; TAATJES, D. J. (2022). «Merging established mechanisms with new insights: Condensates, hubs, and the regulation of RNA polymerase II transcription». *J. Mol. Biol.*, 434 (1), 167216.
- POIRIER, M. G.; OH, E.; TIMS, H. S.; WIDOM, J. (2009). «Dynamics and function of compact nucleosome arrays». *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 16 (9), p. 938-944.
- POSS, K. D. (2010). «Advances in understanding tissue reparative capacity and mechanisms in animals». *Nat. Rev. Genet.*, 11 (10), p. 710-722.
- RAO, S. S. P.; HUNTLEY, M. H.; DURAND, N. C.; STAMENOVA, E. K.; BOCHKOV, I. D.; ROBINSON, J. T.; SANBORN, A. L.; MACHOL, I.; OMER, A. D.; LANDER, E. S.; AIDEN, E. L. (2014). «A 3D map of the human genome at kilobase resolution reveals principles of chromatin looping». *Cell*, 159 (7), p. 1665-1680.
- RODIUS, S.; ANDROSOVA, G.; GÖTZ, L.; LIECHTI, R.; CRESPO, I.; MERZ, S.; NAZAROV, P. V.; KLEIN, N. de; JEANTY, C.; GONZÁLEZ-ROSA, J. M.; MULLER, A.; BERNARDIN, F.; NICLOU, S. P.; VALLAR, L.; MERCADER, N.; IBBERSON, M.; XENARIOS, I.; AZUAJE, F. (2016). «Analysis of the dynamic co-expression network of heart regeneration in the zebrafish». *Sci. Rep.*, 6, 26822.

- ROWLEY, M. J.; CORCES, V. G. (2018). «Organizational principles of 3D genome architecture». *Nat. Rev. Genet.*, 19 (12), p. 789-800.
- ROWLEY, M. J.; NICHOLS, M. H.; LYU, X.; ANDO-KURI, M.; RIVERA, I. S. M.; HERMETZ, K.; WANG, P.; RUAN, Y.; CORCES, V. G. (2017). «Evolutionarily conserved principles predict 3D chromatin organization». *Mol. Cell*, 67 (5), p. 837-852.
- SCHOENFELDER, S.; FRASER, P. (2019). «Long-range enhancer-promoter contacts in gene expression control». *Nat. Rev. Genet.*, 20 (8), p. 437-455.
- SCHUETTENGROBER, B.; BOURBON, H. M.; CROCE, L. di; CAVALLI, G. (2017). «Genome regulation by polycomb and trithorax: 70 years and counting». *Cell*, 171 (1), p. 34-57.
- SERRAS, F. (2022). «The sooner, the better: ROS, kinases and nutrients at the onset of the damage response in *Drosophila*». *Front. Cell Dev. Biol.*, 10, 1047823.
- SEXTON, T.; YAFFE, E.; KENIGSBERG, E.; BANTIGNIES, F.; LEBLANC, B.; HOICHMAN, M.; PARINELLO, H.; TANAY, A.; CAVALLI, G. (2012). «Three-dimensional folding and functional organization principles of the *Drosophila* genome». *Cell*, 148 (3), p. 458-472.
- SHAW, T.; MARTIN, P. (2009). «Epigenetic reprogramming during wound healing: Loss of polycomb-mediated silencing may enable upregulation of repair genes». *EMBO Rep.*, 10 (8), p. 881-886.
- SKINNER, A.; KHAN, S. J.; SMITH-BOLTON, R. K. (2015). «Trithorax regulates systemic signaling during *Drosophila* imaginal disc regeneration». *Development*, 142 (20), p. 3500-3511.
- SMITH-BOLTON, R. K.; WORLEY, M. I.; KANDA, H.; HARIHARAN, I. K. (2009). «Regenerative growth in *Drosophila* imaginal discs is regulated by Wingless and Myc». *Dev. Cell*, 16 (6), p. 797-809.
- STEENSEL, B. van; FURLONG, E. E. M. (2019). «The role of transcription in shaping the spatial organization of the genome». *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 20 (6), p. 327-337.
- STROM, A. R.; BRANGWYNNE, C. P. (2019). «The liquid nucleome - Phase transitions in the nucleus at a glance». *J. Cell Sci.*, 132 (22), jcs235093.
- VIZCAYA-MOLINA, E.; KLEIN, C. C.; SERRAS, F.; COROMINAS, M. (2020). «Chromatin dynamics in regeneration epithelia: Lessons from *Drosophila* imaginal discs». *Semin. Cell Dev. Biol.*, 97, p. 55-62.
- VIZCAYA-MOLINA, E.; KLEIN, C. C.; SERRAS, F.; MISHRA, R. K.; GUIGÓ, R.; COROMINAS, M. (2018). «Damage-responsive elements in *Drosophila* regeneration». *Genome Res.*, 28 (12), p. 1852-1866.
- WANG, Z.; GERSTEIN, M.; SNYDER, M. (2009). «RNA-Seq: A revolutionary tool for transcriptomics». *Nat. Rev. Genet.*, 10 (1), p. 57-63.
- WIT, E. de; LAAT, W. de (2012). «A decade of 3C technologies: Insights into nuclear organization». *Genes Dev.*, 26 (1), p. 11-24.
- WORLEY, M. I.; EVERETTS, N. J.; YASUTOMI, R.; CHANG, R. J.; SARETHA, S.; YOSEF, N.; HARIHARAN, I. K. (2022). «Ets21C sustains a pro-regenerative transcriptional program in blastema cells of *Drosophila* imaginal discs». *Current Biology*, 32 (15), p. 3350-3364.
- YADAV, T.; QUIVI, J. P.; ALMOUZNI, G. (2018). «Chromatin plasticity: A versatile landscape that underlies cell fate and identity». *Science*, 361 (6409), p. 1332-1336.
- ZARET, K. S. (2020). «Pioneer transcription factors initiating gene network changes». *Annu. Rev. Genet.*, 54, p. 367-385.

- ZHANG, C.; MACCHI, F.; MAGNANI, E.; SADLER, K. C. (2021). «Chromatin states shaped by an epigenetic code confer regenerative potential to the mouse liver». *Nat. Commun.*, 12 (1), 4110.
- ZHOU, K.; GAULLIER, G.; LUGER, K. (2019). «Nucleosome structure and dynamics are coming of age». *Nat. Struct. Mol. Biol.*, 26 (1), p. 3-13.
- ZHOU, V. W.; GOREN, A.; BERNSTEIN, B. E. (2011). «Charting histone modifications and the functional organization of mammalian genomes». *Nat. Rev. Genet.*, 12 (1), p. 7-18.

