

# Entrevista a José María Eirin López.

Premio SESBE al Joven Investigador en Biología Evolutiva 2011.

por Santiago Merino

Museo Nacional de Ciencias Naturales-CSIC

*<< La epigenética no es incompatible con la Teoría de la Evolución de Darwin >>*



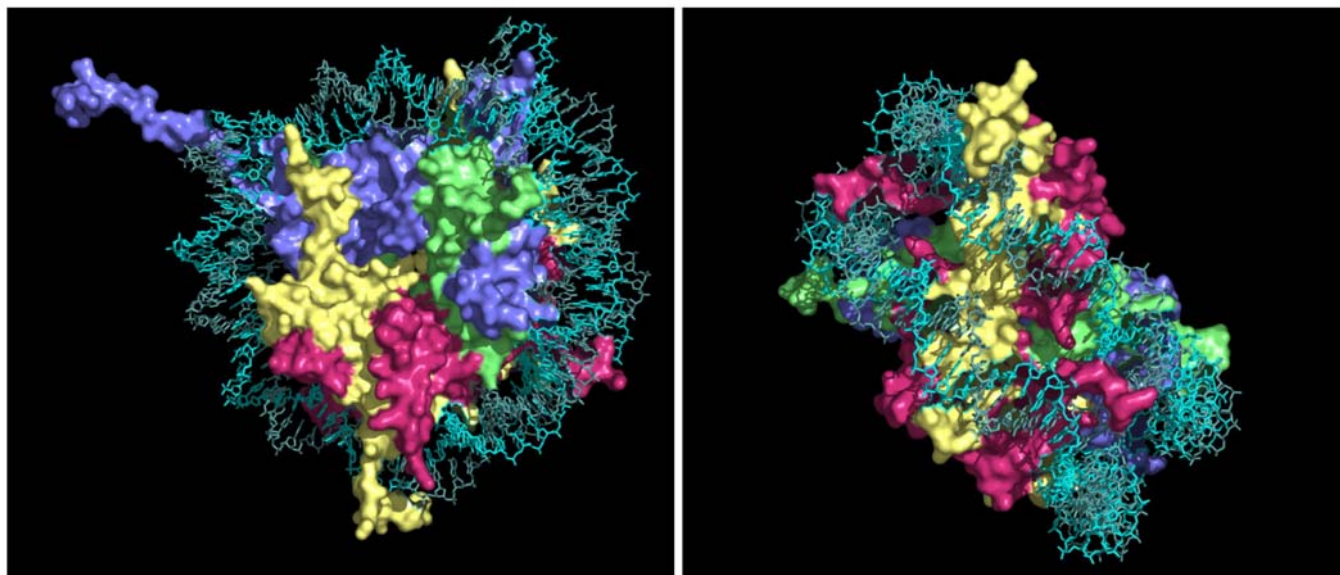
**Jose María Eirin es Investigador "Ramón y Cajal" y dirige el grupo de investigación CHROMEVOL-XENOMAR en el Departamento de Biología Celular y Molecular de la Universidade da Coruña, en el que además imparte docencia en el Grado en Biología así como en los programas de Máster de Biología Molecular, Celular y Genética, Máster en Biotecnología Avanzada y Máster en Biología Marina.**

Licenciado en Biología en el año 1999 (Grado en 2000), ambas en la Universidade da Coruña. Entre los años 2001 y 2005 desarrollo su Tesis Doctoral en el Área de Genética de dicha Universidad, analizando la familia génica de las histonas en moluscos bivalvos, con especial énfasis en la caracterización de la evolución a largo plazo de la familia de histonas H1. Entre los años 2005 y 2007 llevo a cabo su formación postdoctoral en el Department of Biochemistry and Microbiology de la University of Victoria (Canadá) bajo la supervisión del Dr. J. Ausio, en el marco de un Proyecto Marie Curie en el 6

Programa Marco de la Unión Europea. Fue en ese período cuando inicio la línea de investigación "Estructura, Función y Evolución de la Cromatina" que actualmente dirige en la Universidade da Coruña.

**SM - Las histonas son unas proteínas fundamentales para el empaquetamiento del ADN en los cromosomas así como para el funcionamiento del genoma de los seres eucariotas. ¿De donde proceden evolutivamente estas proteínas?**

JME - Las histonas juegan un papel estructural fundamental pero además cumplen también una función reguladora primordial el núcleo de la célula eucariota. Sin embargo, su origen evolutivo se remonta a arqueobacterias hace más de 2000 millones de años. Estos procariontes unicelulares empaquetan su material hereditario mediante proteínas similares a histonas (pseudohistonas o proteínas histone-like). El origen arqueobacteriano de las histonas eucariotas fue sugerido en 1998 por los propios K. Sandman y J. N. Reeve, al hilo de la publicación de una nueva hipótesis para explicar el origen del primer eucariota, publicada en la revista Science por W. Martin y M. Müller ese mismo año. Esta hipótesis sugiere que el núcleo de la célula eucariota se originó a partir de una arqueobacteria ancestral, heredando así un mecanismo de organización del material hereditario basado en la asociación entre histonas y ADN. Consecuentemente, el origen evolutivo de las diferentes familias de histonas parece haber acontecido en el ancestro común de arqueobacterias y eucariotas, facilitando el incremento del tamaño del genoma y el desarrollo de la complejidad propia de la célula eucariota. La diferenciación de cinco familias de histonas representó un hito para el empaquetamiento eficiente de una gran cantidad de material genético en el interior



Representación estructural del nucleosoma desde una vista frontal y lateral (parte izquierda y derecha de la figura, respectivamente).

del núcleo celular. Sin embargo, fue la posterior diferenciación de histonas variantes especializadas en funciones concretas la que conllevó una importancia decisiva para la regulación funcional del metabolismo del ADN.

**SM - Dado el papel fundamental de las histonas en el empaquetamiento del ADN, podríamos quizá esperar que fueran proteínas muy conservadas evolutivamente. Sin embargo, existen distintos tipos de histonas con funciones diferentes. ¿Cómo han surgido evolutivamente?**

JME - Las histonas constituyen proteínas pequeñas, simples y con una elevada carga positiva, la cuál facilita su interacción con el ADN. El descubrimiento de su extraordinario papel funcional en la regulación del metabolismo del ADN planteó una importante paradoja: ¿cómo unas proteínas genéticamente homogéneas pueden desempeñar un abanico tan amplio de funciones? La solución a esta pregunta vino de la mano del nacimiento de la Genómica en los años 90, evidenciando extraordinaria diversidad génica en la familia de las histonas en la que caben desde variantes prácticamente idénticas entre sí hasta histonas muy divergentes. La incorporación de histonas variantes en segmentos específicos de la cromatina implica una especialización estructural y funcional. Valgan como ejemplos los casos de las variantes H2A.X y CENPA, involucradas en la reparación de roturas de ADN y en la organización de la cromatina en los centrómeros de los cromosomas.

Contrariamente a la idea tradicional de la evolución concertada (homogeneizadora) de la familia de las histonas, nuestros estudios han demostrado que los miembros de dicha familia están sometidos a un proceso de diversificación génica basado en duplicaciones génicas recurrentes. La especialización funcional de las histonas variantes viene determinada por el efecto de la selección sobre esta variación genética. Este mecanismo de evolución molecular es conocido como evolución mediante nacimiento y muerte ("birth-and-death"), y fue propuesto por primera vez por M. Nei y A. Hughes en 1992. En la actualidad, el modelo de birth-and-death representa el modelo principal de evolución de la mayoría de las familias génicas presentes en eucariotas.

**SM - Inicialmente se consideraba que las histonas eran unas proteínas estructurales cuyo papel se restringía a servir de base para el plegamiento del ADN. Sin embargo, por lo que parece son mucho más que eso. ¿Puedes explicarnos un poco las funciones que desempeñan las histonas? ¿Cómo se activan unas u otras funciones?**

JME - Las histonas fueron inicialmente consideradas como un mero soporte para la organización del DNA, careciendo de un papel funcional relevante. Esta visión simplista, junto con el desarrollo de la biología molecular y el estudio funcional del DNA (gen-función) a lo largo de la segunda mitad del siglo XX, propició una pérdida progresiva del interés en el estudio de histonas y cromatina, quedando relegado a

aspectos puramente ultraestructurales. No fue hasta mitad de los años 90 cuando dicho interés resurgió nuevamente, gracias a los estudios pioneros del Dr. C. D. Allis demostrando que las histonas regulan el empaquetamiento y desempaquetamiento selectivo de diferentes regiones del genoma en respuesta a señales celulares específicas. Este proceso de "respiración" de la cromatina (chromatin breathing) es crucial, por ejemplo, para la regulación de la expresión o represión de distintos genes. En otras palabras, las histonas representan la última barrera física que separa el ADN de los complejos con los que esta molécula debe interactuar para desempeñar todas sus funciones. Existen tres mecanismos genéricos mediante los cuáles las histonas pueden modificar dinámicamente la estructura de la cromatina: la incorporación de histonas variantes especializadas, la modificación post-traducciona de diferentes aminoácidos en las histonas (acetilación, fosforilación, metilación ...) y la remodelación de la cromatina mediante complejos especializados. Dichos mecanismos actúan de modo combinado constituyendo el denominado "código de las histonas", determinando diferentes estados estructurales y funcionales en la cromatina en función de diferentes factores celulares.

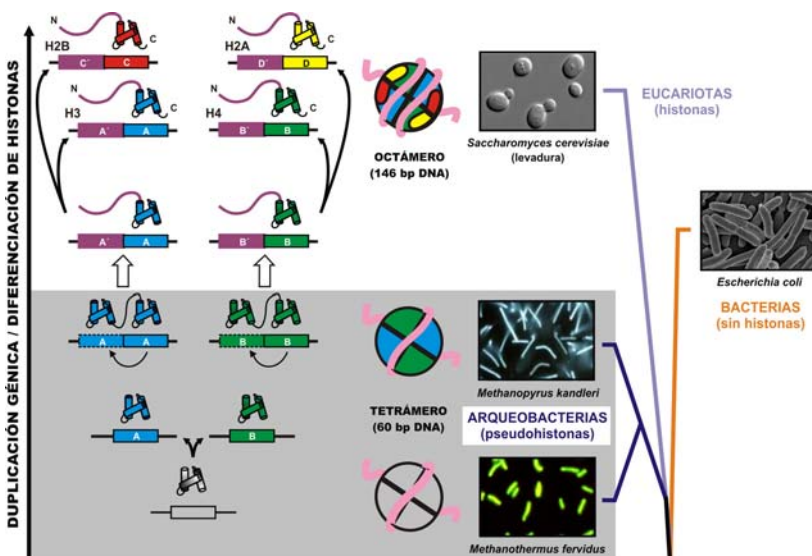
**SM** - Parece que incluso la secuencia del ADN está también involucrada en la dinámica de la propia cromatina. ¿Supone esto una fuerza selectiva en la evolución de las histonas o es simplemente un

**mecanismo que facilita o dificulta la expresión de ciertas partes del genoma?**

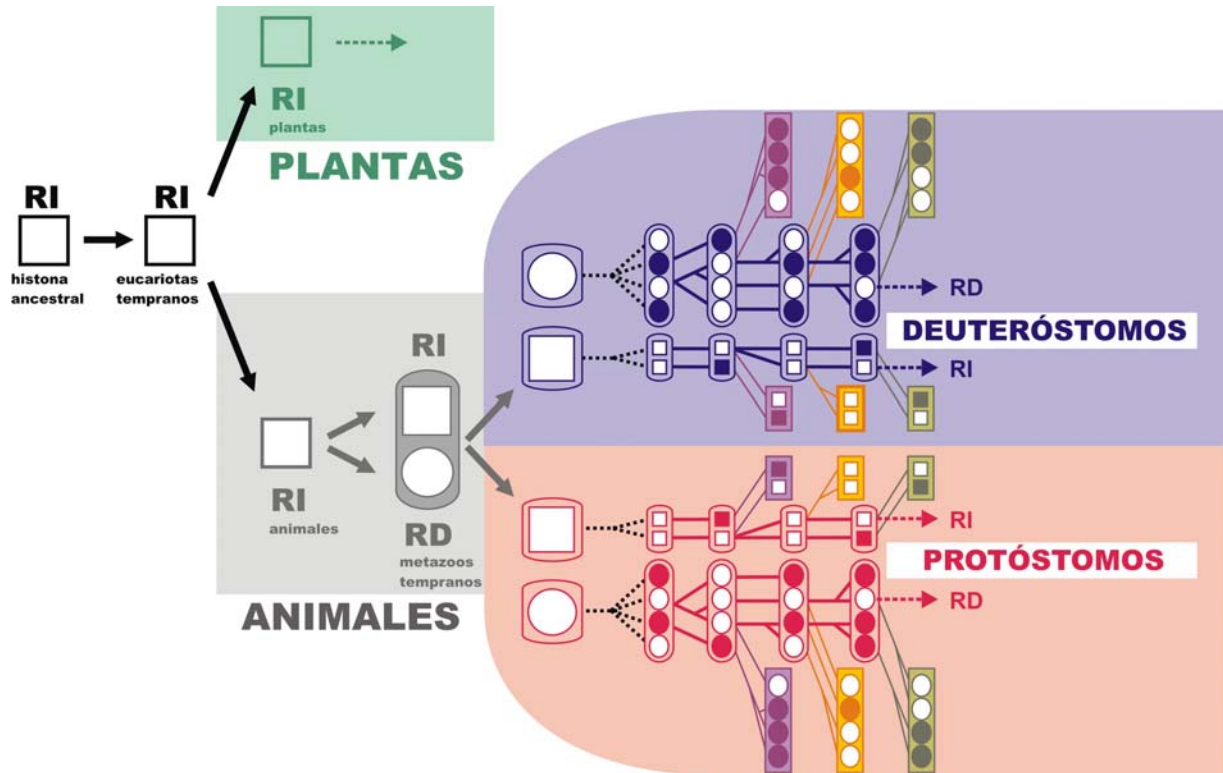
**JME** - Efectivamente, la propia secuencia del ADN parece jugar también un papel fundamental en el establecimiento de diferentes regiones funcionales en la cromatina. La interacción entre señales residentes en la secuencia del ADN (genéticas) y aquellas dependientes de modificaciones en los componentes estructurales de la cromatina (epigenéticas), añaden un nivel de complejidad superior al mecanismo de regulación de la información contenida en el material hereditario. En un contexto evolutivo tenemos, por una parte, que los residuos identificados como dianas de modificaciones post-traduccionales (con valor epigenético) están preservados en las histonas por el efecto de la selección. Por otra parte, el análisis de regiones de ADN no codificantes muestran del mismo modo huellas de selección activa. Estos resultados sugieren que los diferentes niveles controladores de los mecanismos moleculares que gobiernan la dinámica de la fibra de cromatina están sometidos a fuertes constricciones funcionales. Aún más, parecen indicar un proceso de evolución exquisitamente coordinado entre ellos.

**SM** - Quizá uno de los campos de mayor interés en la actualidad tiene que ver precisamente con las modificaciones epigenéticas de las histonas, su efecto sobre la estructura cromatínica y sus consecuencias funcionales en la regulación de la expresión génica. ¿Que futuro nos espera de manos de la epigenética? ¿Es este un mecanismo alternativo a la evolución por selección natural o sólo una nueva vía de funcionamiento de la selección natural todavía por explorar?

**JME** - Si bien no existe duda acerca del valor epigenético de las modificaciones de las histonas, sí existen en la actualidad muchos interrogantes acerca de su papel específico en este proceso. Por ejemplo, ¿cómo se transmiten dichas modificaciones al nuevo ADN tras la replicación?, ¿es posible que la estructura cromatínica del genoma sea perpetuada únicamente a través de unas cuantas modificaciones en las histonas?, ¿existen otros factores capaces de determinar estados cromatínicos complejos? Una hipótesis que ha suscitado gran expectación sugiere que



Mecanismo de duplicación génica responsable de la diversificación de histonas a lo largo de la evolución.



Genealogía de los linajes de histonas canónicas (RD) y variantes (RI) a lo largo de la evolución mediante evolución "birth-and-death" (los cuadrados y círculos blancos representan genes activos, los coloreados representan pseudogenes). Mecanismo de duplicación génica responsable de la diversificación de histonas a lo largo de la evolución.

uno de estos determinantes es el ARN. Al menos en el caso de levaduras, se ha demostrado que pequeños segmentos de ARN pueden dirigir enzimas modificadoras de histonas a regiones específicas de la cromatina, guiados de una manera extremadamente precisa por su homología con el ADN. De este modo, las modificaciones de histonas ejecutarían la memoria epigenética mantenida en estos small RNAs. Como biólogos evolutivos, no deja de ser irónico el enfrentarnos al estudio de rasgos epigenéticos, es decir, cambios fenotípicos heredables que no implican alteraciones en el ADN. Es inevitable pensar en el cuello de las jirafas y la herencia de los caracteres adquiridos de Lamarck. Sin embargo, una definición más actual de epigenética es la información contenida en el genoma (p.ej., en la cromatina) que no está codificada por el ADN. Huelga decir que la epigenética no es incompatible con la Teoría de la Evolución de Darwin. Esta disciplina constituye un campo nuevo y excitante que amplía

nuestra visión acerca de la función de los genes, revelando una extraordinaria complejidad y un modo de funcionamiento incierto. Sin duda, su análisis evolutivo constituirá uno de los retos más importantes en la Biología del siglo XXI.

Muchísimas gracias por vuestras preguntas, no quiero finalizar sin dar de nuevo las gracias a la SESBE por este premio así como por su labor divulgativa e investigadora, y del mismo modo referiros a nuestro último trabajo "El papel clave de las histonas" publicado en la revista Investigación y Ciencia (Diciembre 2011) para más información sobre la evolución de estas proteínas.

Más información en:

[www.udc.es/grupos/xenomar/chromevol/intro.html](http://www.udc.es/grupos/xenomar/chromevol/intro.html)