

El papel clave de las histonas

Rodrigo González Romero, Juan Ausió,
Josefina Méndez y José M. Eirín López

Publicado en

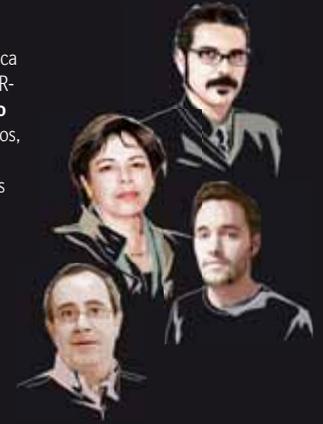
INVESTIGACIÓN
Y CIENCIA

Diciembre 2011

Copyright © 2011 Prensa Científica S.A. Muntaner, 339 pral. 1.º 08021 Barcelona (España)

Reservados todos los derechos. Prohibida la reproducción en todo o en parte por ningún medio mecánico, fotográfico o electrónico, así como cualquier clase de copia, reproducción, registro o transmisión para uso público o privado, sin la previa autorización escrita del editor de la revista.

José M. Eirín López y Josefina Méndez son profesores de genética en la Universidad de La Coruña y directores del grupo XENOMAR-CHROMEVOL. Investigan junto con **Rodrigo González Romero** la evolución de la fibra de cromatina. Durante los últimos diez años, y en colaboración con **Juan Ausió**, profesor de bioquímica en la Universidad de Victoria (Canadá), han descifrado los mecanismos moleculares que rigen la evolución de los genes de las histonas. El pasado mes de noviembre, José M. Eirín fue galardonado por la Sociedad Española de Biología Evolutiva con el premio al Mejor Investigador Joven en Biología Evolutiva 2011.



GENÉTICA

El papel clave de las histonas

La evolución de esta familia de proteínas ha permitido organizar el material hereditario y regular su metabolismo de una forma cada vez más precisa y coordinada

Rodrigo González Romero, Juan Ausió, Josefina Méndez y José M. Eirín López

AUNQUE LA DIVERSIDAD BIOLÓGICA EXISTENTE EN LA NATURALEZA es inmensa y aún no entendemos bien muchos de sus aspectos, todas las formas de vida comparten una característica: su información genética hereditaria se encuentra codificada en moléculas de ácidos nucleicos (ADN en la mayoría de los casos, con la única excepción de ciertos virus, cuyo material hereditario se compone de ARN). A lo largo de la evolución, el aumento en la complejidad de los seres vivos ha quedado supeditado a la capacidad de almacenar una cantidad de información genética cada vez mayor. Considere, por ejemplo, las células de su cuerpo. Cada una de ellas posee una molécula de ADN de unos dos metros de

longitud, la cual debe acomodarse en el interior de un núcleo cuyo diámetro es 300.000 veces menor. Este dato refleja con claridad uno de los problemas evolutivos de mayor importancia: cómo empaquetar la máxima cantidad posible de ADN en el interior del núcleo celular.

Con la aparición de la célula eucariota, hace más de 2000 millones de años, llegó la solución: incorporar elementos estructurales proteicos sobre los que la doble hélice de ADN pudiera enrollarse de forma ordenada, progresiva y eficiente. Sin dichas proteínas estructurales, las histonas, el ADN sería poco más que una maraña desorganizada de compuestos químicos.

EN SÍNTESIS

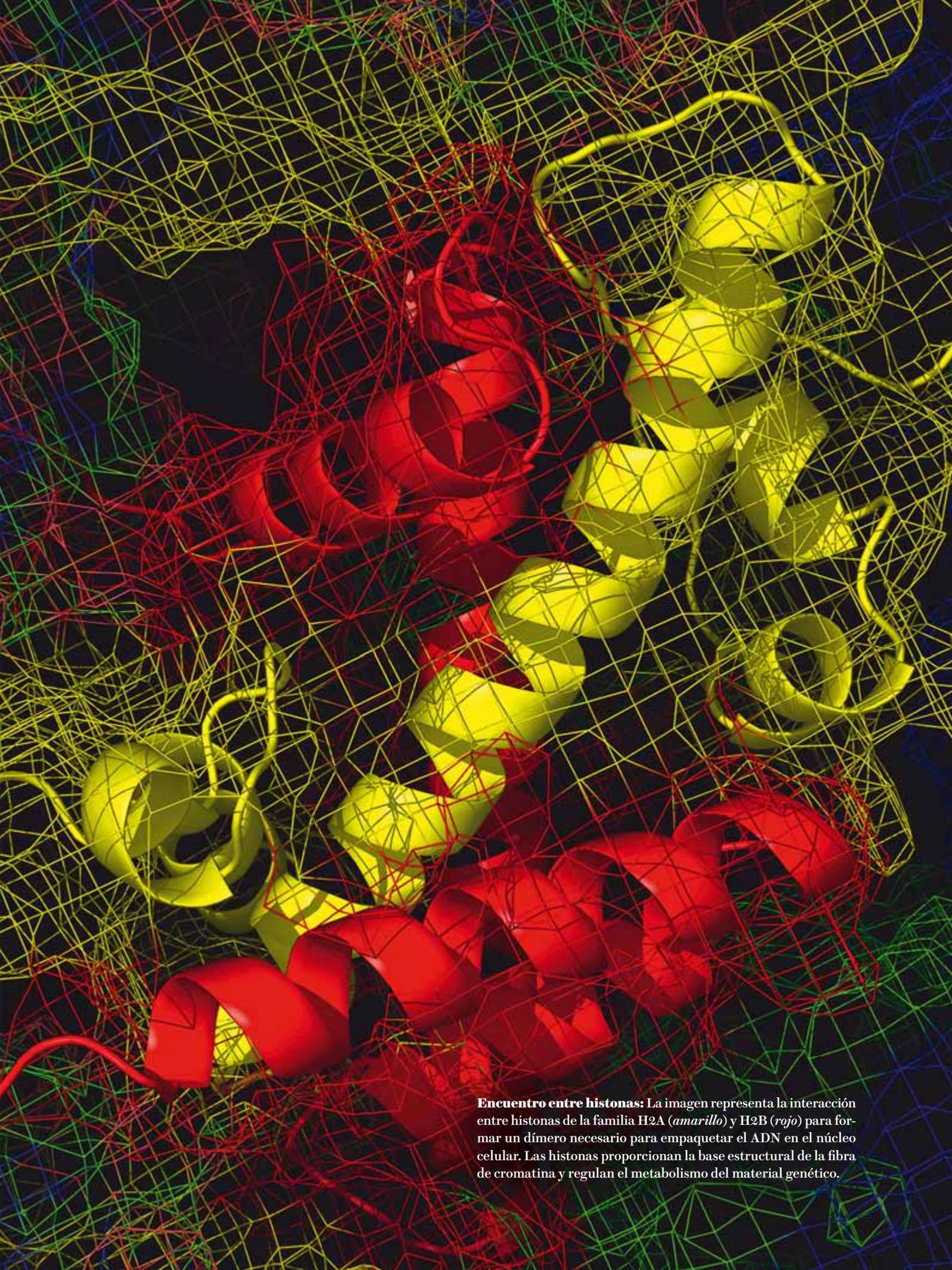
Sin las histonas, el ADN sería una maraña desorganizada de nucleótidos. Estas proteínas permiten el empaquetamiento eficiente del material hereditario en el núcleo celular.

Sin embargo, su papel excede con mucho el de mero soporte estructural para el ADN: las histonas regulan también el metabolismo del material hereditario.

Investigaciones recientes han revelado sus mecanismos de evolución. Su principal característica reside en constituir una base estructural y funcional susceptible de continuas mejoras.

La gran diversificación y especialización de las histonas ha permitido que las diferentes formas de vida alcancen la complejidad celular que observamos hoy en la naturaleza.

CORTESÍA DE LOS AUTORES



Encuentro entre histonas: La imagen representa la interacción entre histonas de la familia H2A (*amarillo*) y H2B (*rojo*) para formar un dímero necesario para empaquetar el ADN en el núcleo celular. Las histonas proporcionan la base estructural de la fibra de cromatina y regulan el metabolismo del material genético.

Regulación del empaquetamiento del ADN

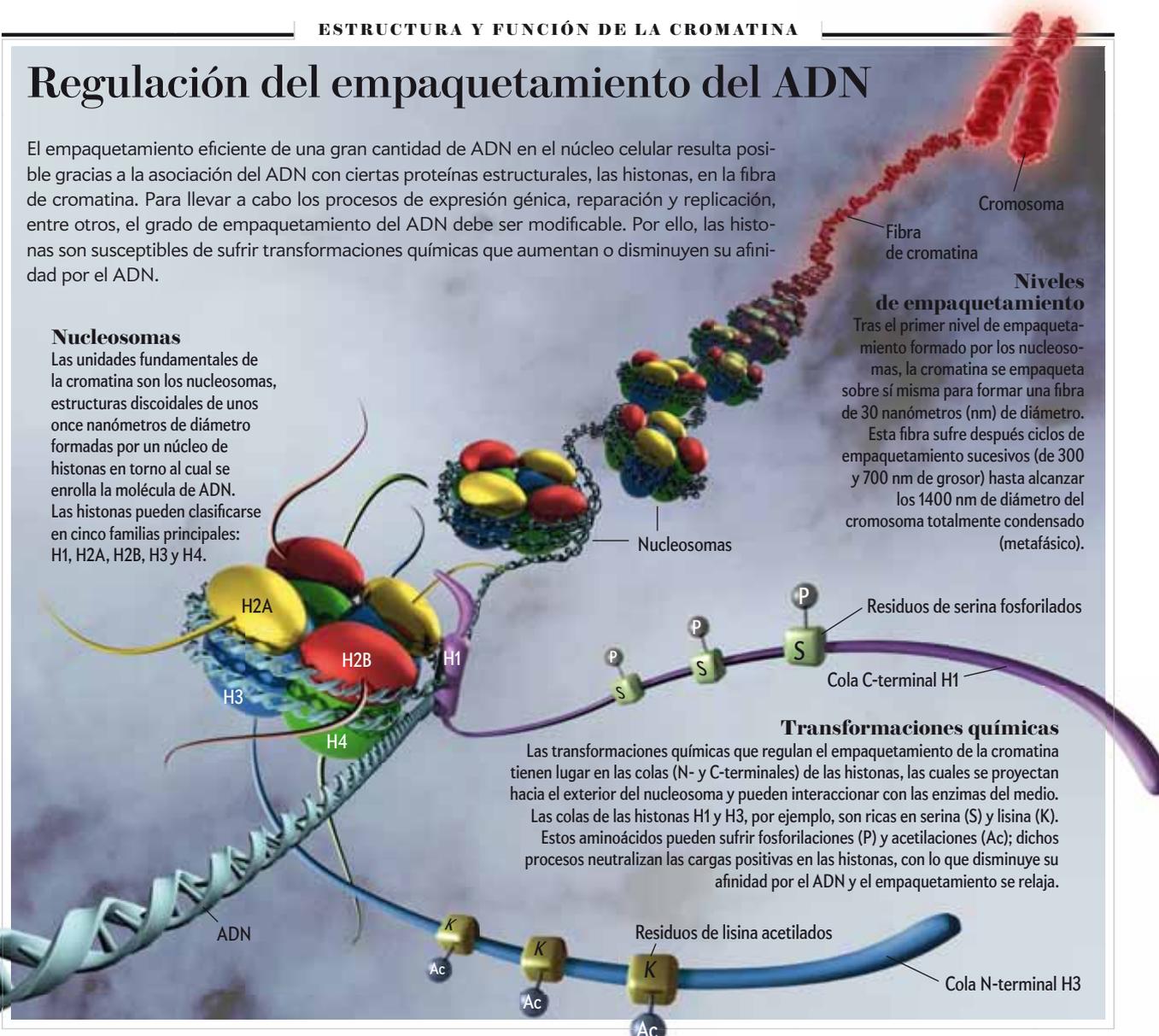
El empaquetamiento eficiente de una gran cantidad de ADN en el núcleo celular resulta posible gracias a la asociación del ADN con ciertas proteínas estructurales, las histonas, en la fibra de cromatina. Para llevar a cabo los procesos de expresión génica, reparación y replicación, entre otros, el grado de empaquetamiento del ADN debe ser modificable. Por ello, las histonas son susceptibles de sufrir transformaciones químicas que aumentan o disminuyen su afinidad por el ADN.

Nucleosomas

Las unidades fundamentales de la cromatina son los nucleosomas, estructuras discoidales de unos once nanómetros de diámetro formadas por un núcleo de histonas en torno al cual se enrolla la molécula de ADN. Las histonas pueden clasificarse en cinco familias principales: H1, H2A, H2B, H3 y H4.

Niveles de empaquetamiento

Tras el primer nivel de empaquetamiento formado por los nucleosomas, la cromatina se empaqueta sobre sí misma para formar una fibra de 30 nanómetros (nm) de diámetro. Esta fibra sufre después ciclos de empaquetamiento sucesivos (de 300 y 700 nm de grosor) hasta alcanzar los 1400 nm de diámetro del cromosoma totalmente condensado (metafásico).



Transformaciones químicas

Las transformaciones químicas que regulan el empaquetamiento de la cromatina tienen lugar en las colas (N- y C-terminales) de las histonas, las cuales se proyectan hacia el exterior del nucleosoma y pueden interactuar con las enzimas del medio. Las colas de las histonas H1 y H3, por ejemplo, son ricas en serina (S) y lisina (K). Estos aminoácidos pueden sufrir fosforilaciones (P) y acetilaciones (Ac); dichos procesos neutralizan las cargas positivas en las histonas, con lo que disminuye su afinidad por el ADN y el empaquetamiento se relaja.

Sin embargo, las histonas ocultaron hasta el último decenio del siglo pasado un papel, si cabe, aún más importante. Estas proteínas representan la llave de acceso a toda la información contenida en el material genético; es decir, desempeñan una función clave como reguladoras del metabolismo del ADN. En respuesta a las necesidades de la célula, las histonas controlan el grado de empaquetamiento del ADN durante los procesos de expresión génica, replicación o reparación del material hereditario, entre otros muchos. Desde un punto de vista evolutivo, la constante diversificación y especialización de esta familia de proteínas resulta fundamental para explicar el origen de la diversidad celular y biológica existente hoy en día en la naturaleza.

LA ARQUITECTURA FUNCIONAL DEL ADN

Las histonas fueron identificadas por Albrecht Kossel en 1884 en glóbulos rojos de oca (a diferencia de los mamíferos, los hematíes de las aves y de numerosos reptiles sí poseen núcleo). Más tarde, se demostró su presencia en el núcleo de todas las células eucariotas. Se trata de proteínas simples, de pequeño ta-

maño y dotadas de carga eléctrica positiva, lo que facilita su interacción con el ADN, de carga negativa.

Esa asociación de ADN e histonas da lugar a un complejo nucleoproteico denominado fibra de cromatina. Dicha fibra presenta varios niveles de organización sucesivos [véase «Evolución de la cromatina», por G. A. Babbitt; INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, mayo de 2011], el mayor de los cuales se corresponde con el cromosoma totalmente condensado (metafásico), de unos 1400 nanómetros de diámetro. Al analizar el cromosoma con más y más detalle, aparecen estructuras de empaquetamiento cada vez menores. Las unidades fundamentales de la fibra de cromatina son los nucleosomas, pequeñas «perlas» compuestas de histonas y ADN, de geometría discoidal y con unos 11 nanómetros de diámetro.

Según las características estructurales y funcionales que las histonas desempeñan en el nucleosoma, podemos distinguir entre las histonas del cuerpo central (*core*) y las de enlace (*linker*). A las primeras pertenecen las familias H2A, H2B, H3 y H4. Estas se agrupan en octámeros formados por dos copias de cada familia. Cada una de estas asociaciones de ocho histonas con-

forma el cuerpo central de un nucleosoma, en torno al cual la molécula de ADN se enrolla dos veces, lo que comprende entre 146 y 200 pares de bases. Las histonas de enlace, pertenecientes a la familia H1, se encargan de sellar los dos giros del ADN alrededor de la estructura central. Ello permite una compactación adicional de la cromatina y facilita su organización en estructuras de orden superior.

Los genes que codifican las histonas se encuentran presentes en el genoma de todos los organismos eucariotas: animales, plantas y hongos. Durante los últimos cuarenta años, numerosos estudios han puesto de manifiesto que dichos genes comparten una serie de características. Entre ellas destacan la ausencia de intrones (segmentos de ADN intermedios no codificantes), una expresión coordinada con la división celular, así como la presencia de múltiples copias relativamente homogéneas (repetidas entre decenas y cientos de veces) agrupadas en determinadas regiones del genoma. Esta organización favorece una expresión muy rápida de las histonas, cualidad necesaria durante los procesos de división celular debido a la gran demanda de estas proteínas cuando el material hereditario se duplica.

En un principio, las histonas fueron consideradas un mero soporte para la organización del ADN, carente de toda función relevante. Durante la segunda mitad del siglo XX, esta visión simplista coincidió con el desarrollo de la biología molecular y el estudio funcional del ADN, lo que acentuó la pérdida progresiva del interés por el estudio de las histonas y la cromatina. Por otro lado, la aparente ausencia de diversidad génica entre los miembros

de esta familia reforzó la idea de su función meramente estructural.

Todo cambió cuando, en la década de los noventa, David Allis, de la Universidad Rockefeller de Nueva York, demostró que las histonas regulaban el empaquetamiento y desempaquetamiento de diferentes regiones del genoma en respuesta a señales celulares específicas. Ello implicaba que estas proteínas «simples» controlaban la expresión o represión selectiva de los genes mediante la reorganización de la cromatina. En otras palabras, las histonas proporcionan el soporte físico en el que tiene lugar la mayoría de los procesos metabólicos inherentes al material hereditario, por lo que constituyen también la última barrera física que separa el ADN de los complejos con los que este debe interactuar para desempeñar todas sus funciones.

UNA DIVERSIDAD SORPRENDENTE

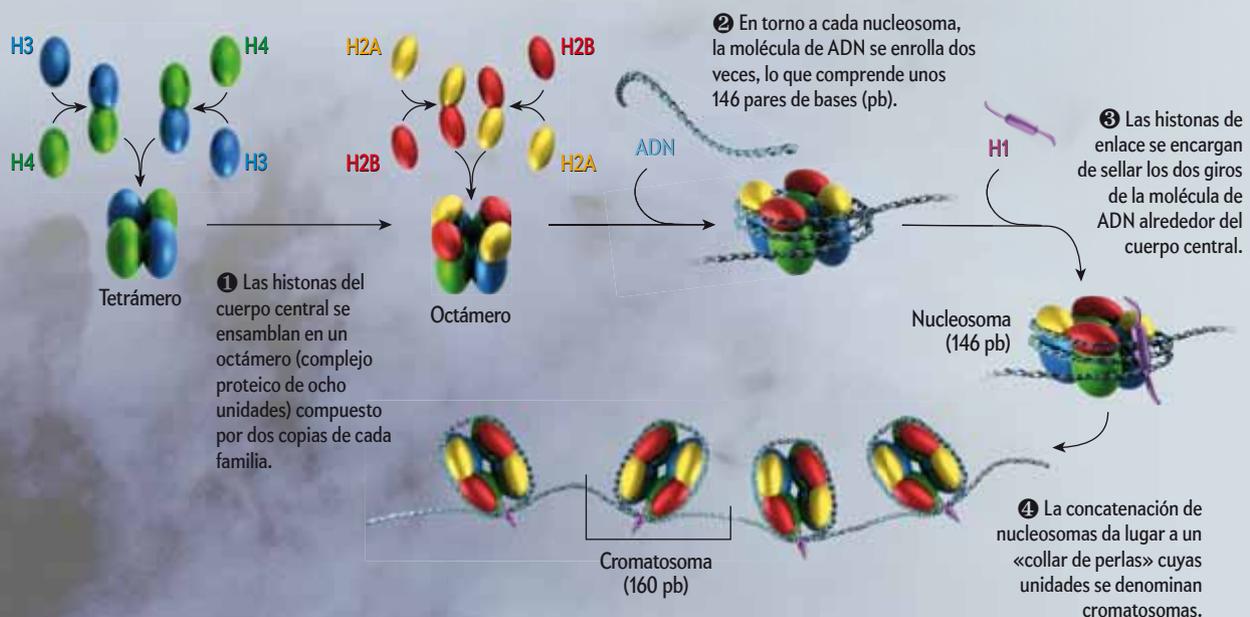
El descubrimiento del papel regulador de las histonas en el metabolismo del ADN abrió la puerta al estudio integrado de la estructura y función del material hereditario. Sin embargo, la aparente homogeneidad de los genes asociados a estas proteínas continuaba siendo irreconciliable con su gran diversidad funcional.

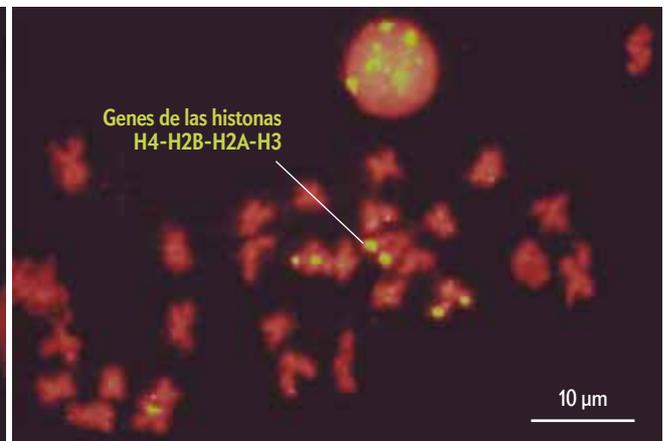
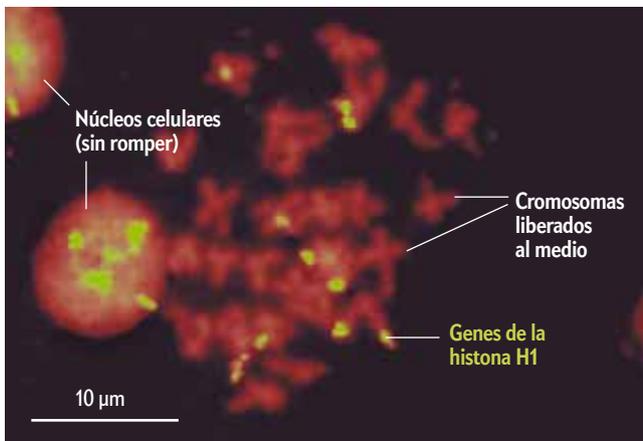
La solución a dicha paradoja habría de esperar hasta el desarrollo de las técnicas de secuenciación masiva del ADN. El resultado puso de manifiesto lo que muchos investigadores intuían: la familia de las histonas abarcaba, en realidad, una diversidad génica extraordinaria. Se descubrió así la existencia de una gran variedad de histonas, desde algunas casi idénticas entre sí hasta

FAMILIAS DE HISTONAS

Un collar de perlas

Las histonas sustentan el empaquetamiento del ADN en la fibra de cromatina. Las unidades fundamentales de esta compleja estructura son los nucleosomas, resultantes del ensamblaje de histonas y ADN, los cuales se concatenan en una suerte de «collar de perlas». En función de su disposición en el nucleosoma, las histonas se clasifican en cinco familias principales: las que forman el cuerpo central (H2A, H2B, H3 y H4) y las que se encargan de sellar los dos giros de ADN en torno a este (H1). El esquema muestra el ensamblaje de un nucleosoma.





Las histonas en el genoma: Los genes que codifican las histonas se encuentran presentes en múltiples regiones del genoma. Gracias al empleo de sondas moleculares específicas para el mejillón *Mytilus galloprovincialis*, la detección de dichos genes (fluorescencias) mediante la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) pone de manifiesto las repeticiones de los genes de la histona H1 (izquierda) y los de las histonas del cuerpo central del nucleosoma (derecha). Estas últimas se organizan en unidades de repetición. En el caso de *Mytilus galloprovincialis*, la organización de dicha unidad es H4-H2B-H2A-H3.

ta otras muy divergentes, pasando por un amplio abanico de formas intermedias. Fue precisamente el grupo de histonas divergentes, o histonas variantes, el que más llamó la atención de los investigadores debido a sus grandes diferencias con las histonas típicas o «canónicas».

De todas ellas, la familia de la histona de enlace H1 reúne el mayor elenco de variantes, con funciones específicas en diferentes tejidos y etapas del desarrollo. Aunque en menor medida, también las histonas del cuerpo central del nucleosoma exhiben variantes, entre las que se encuentran las que quizá sean las más estudiadas hasta la fecha, las histonas H2A.X y H2A.Z, involucradas en la reparación del ADN y en la regulación de la expresión génica, respectivamente. También se han identificado variantes en la familia H3, como H3.3 (que interviene en la reorganización de la cromatina espermática de los mamíferos) y CENPA (responsable de la organización de la cromatina en los centrómeros de los cromosomas), así como diferentes variantes exclusivas de la línea germinal masculina en el caso de H2B (TH2B, H2BFW y subH2Bv).

Las histonas variantes desempeñan un papel fundamental en los procesos de condensación y descondensación de la cromatina. Dichas transformaciones dinámicas se deben a la combinación de tres mecanismos: el reemplazamiento de histonas canónicas por histonas variantes (especializadas), modificaciones químicas en la estructura de las histonas (modificaciones postraduccionales) y la asociación con complejos capaces de remodelar la estructura de la cromatina. La combinación adecuada de estos tres mecanismos activa y regula procesos concretos en el material hereditario. Por ejemplo, la sustitución de la histona H2A por la variante H2A.X, seguida de un proceso de fosforilación de la proteína, propicia la reparación del ADN. La correcta coordinación de estos mecanismos para lograr un resultado u otro se conoce como *código de histonas*. Sin embargo, se ignora si dicho código queda determinado por las propias histonas o si, por el contrario, existe algún mecanismo superior que «ordena» tales modificaciones. Hoy en día, descifrar este código representa la última frontera del conocimiento acerca del metabolismo del material hereditario en el núcleo celular.

EVOLUCIÓN CONCERTADA

Dada la gran diversidad de esta familia de proteínas, cabe preguntarse por su origen y por los mecanismos evolutivos que han posibilitado la aparición de todas sus variantes. La organización del material hereditario en la fibra de cromatina resulta exclusiva de los organismos eucariotas. El origen de las histonas, sin embargo, parece remontarse a las arqueobacterias, un grupo de microorganismos unicelulares que empaquetan su material hereditario mediante pseudohistonas, una clase de proteínas similares a las histonas. Durante las dos últimas décadas, Kathleen Sandman y John N. Reeve, de la Universidad estatal de Ohio, han caracterizado las pseudohistonas y su relación con la organización del material hereditario en esta clase de microorganismos. A pesar de ser más simples que las histonas eucariotas, también las pseudohistonas forman estructuras alrededor de las cuales se enrollan unos 60 pares de bases de ADN.

El origen arqueobacteriano de las histonas eucariotas fue sugerido en 1998 por Sandman y Reeve al hilo de una hipótesis novedosa para explicar el origen del primer eucariota, publicada ese mismo año en la revista *Nature* por William Martin, por entonces en la Universidad Técnica de Braunschweig, y Miklós Müller, de la Universidad Rockefeller. Dicha hipótesis postulaba que el núcleo de la célula eucariota se originó a partir de una arqueobacteria ancestral. De ella habría adquirido una organización del material hereditario basada en la asociación de proteínas y ADN.

Las histonas y el mecanismo de empaquetamiento del ADN se habrían originado, por tanto, hace más de 2000 millones de años en el ancestro común de arqueobacterias y eucariotas. Ello facilitó el incremento del tamaño del genoma y el desarrollo de la complejidad característica de las células eucariotas. A lo largo de la evolución, la diferenciación entre las cinco familias de histonas representó un hito en el empaquetamiento eficiente del material genético.

En un principio, ese proceso evolutivo se atribuyó a un mecanismo molecular conocido como evolución concertada. Este consiste en la recombinación de material genético entre diferentes copias de un único tipo de genes en diversas regiones del genoma, lo que conduce a una homogeneización extensiva de

dichos genes como un único bloque de información e impide la alteración de sus secuencias de ADN.

La relevancia de ese mecanismo se debe a que, por lo general, todas las copias de genes de una familia deben hallarse operativas, por lo que han de evitarse mutaciones perniciosas. Cuando un gen sufre una mutación y se inactiva, el mecanismo de evolución concertada toma como molde alguna de las copias no mutadas (funcionales) para reparar el gen alterado. Podemos comparar el proceso con el funcionamiento de una cooperativa: cuando uno de sus miembros se ve en problemas, los demás lo ayudan a recuperarse para que toda la familia de genes continúe funcionando. Durante más de 30 años, la comunidad científica dio por sentado que la evolución concertada daba cuenta de la evolución de casi todas las familias de genes. De hecho, la familia génica de las histonas constituyó durante decenios uno de los ejemplos más utilizados para ilustrar este mecanismo.

Sin embargo, la gran cantidad de variantes de histonas descubiertas a finales del siglo xx se antojaba demasiado elevada como para que su evolución pudiera explicarse mediante un mecanismo que promovía tal grado de homogeneidad génica. Para entender por qué, imaginemos que un gen sufre una mutación que, si bien lo inhabilita para desempeñar la misma función que el resto de sus compañeros, le permite llevar a cabo una nueva tarea, casi idéntica, pero que complementa y mejora el funcio-

namiento del bloque. El problema con el mecanismo de evolución concertada reside en que este es ciego a la hora de evaluar si esa nueva función supone una mejora o no: el gen «díscolo» se repara y todo vuelve al estado original. Como resultado, toda la familia debe evolucionar como un bloque.

¿Puede ese mecanismo de evolución por bloques derivar en la gran variedad de histonas que han aparecido en el curso de la evolución? Un protozoo posee solo un tipo de histona H1. Pero, si nos adelantamos unos millones de años y consideramos un mejillón, veremos que este presenta dos tipos de histonas H1. Un reptil cuenta con tres variantes, y un mamífero, con más de diez. Fue esta diferenciación en histonas variantes, especializadas en funciones concretas, lo que desempeñó un papel clave en la regulación del metabolismo del ADN. Sin embargo, los mecanismos de evolución conocidos a finales del siglo pasado no permitían explicar el origen de dicha diversidad.

NACER Y MORIR

Con el objetivo de buscar una solución a dicha pregunta, nuestro grupo de investigación se propuso analizar el mecanismo de evolución molecular de las histonas en organismos eucariotas. Nuestros resultados, publicados entre los años 2004 y 2011, pusieron de manifiesto que la evolución de las histonas obedecía a un patrón molecular distinto. En primer lugar, acontece una duplicación de genes (generación fortuita de una copia de un

MECANISMOS DE EVOLUCIÓN MOLECULAR

Nacer y morir

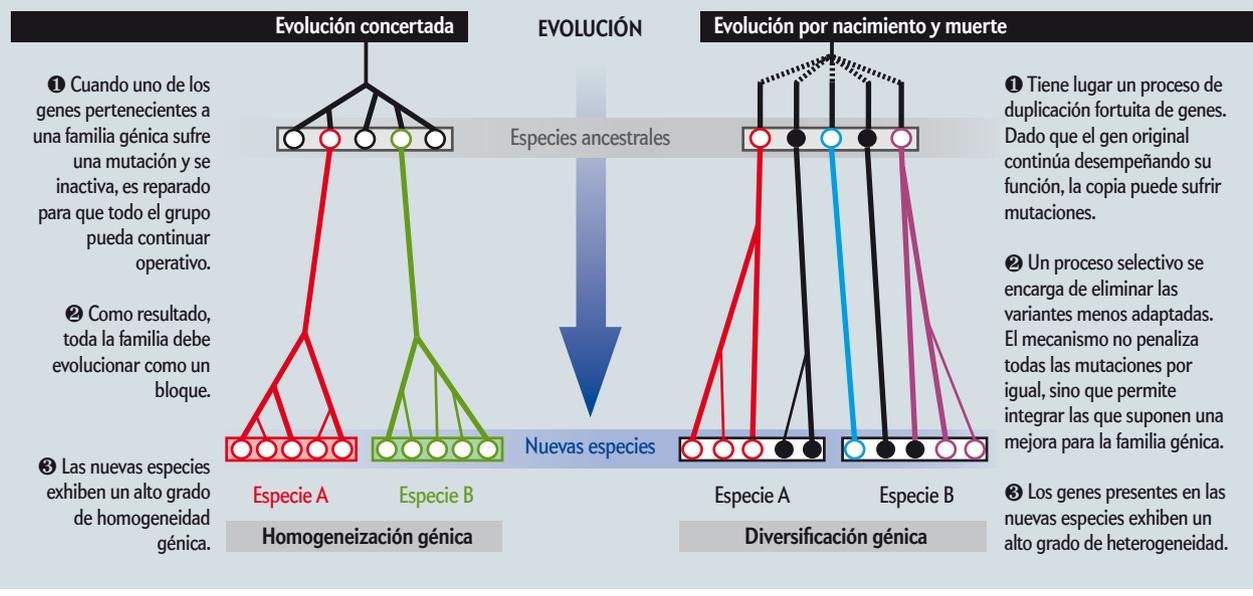
Hasta hace unos años, se creía que la evolución de casi todas las familias de genes podía explicarse mediante el mecanismo de *evolución concertada*, según el cual todos los genes de una misma familia génica evolucionan de manera homogénea, como un bloque. Sin embargo, dicho mecanismo resultaba difícil de reconciliar con la gran

variedad de histonas descubiertas a finales del siglo xx.

A lo largo de los últimos años, nuestro grupo de investigación, en colaboración con *Ciro Rivera Casas*, también en la Universidad de La Coruña, ha demostrado que la gran diversidad de esta familia de proteínas se debe a que estas siguieron un meca-

nismo evolutivo mucho más versátil, denominado *evolución por nacimiento y muerte*. Ello aumentó el grado de especialización de la fibra de cromatina, lo que permitió a la célula atender el abanico de necesidades vinculadas al empaquetamiento del ADN en diferentes tejidos y estadios de desarrollo.

○ Gen activo ● Gen inactivo (pseudogén) ● Genes variantes



segmento de ADN que contiene un gen). Después, dado que el gen original continúa desempeñando su función, la copia es libre de sufrir mutaciones con mayor rapidez y puede desarrollar funciones complementarias. Por último, un proceso selectivo se encarga de eliminar las variantes menos adaptadas («deletéreas»). Este mecanismo de evolución molecular se conoce como evolución mediante nacimiento y muerte, y fue propuesto en 1992 por Mastoshi Nei, de la Universidad estatal de Pensilvania, y Austin L. Hughes, de la Universidad de Indiana.

Si retomamos el ejemplo de la cooperativa, el mecanismo de nacimiento y muerte equivaldría a la instauración de un comité evaluador. Cuando aparece una mutación, el comité examina durante un tiempo la nueva función del gen mutado.

Si esta resulta beneficiosa para el grupo, se incorpora a la cooperativa; en caso contrario, el gen se inactiva o se devuelve a su estado original. En términos biológicos, el papel del comité evaluador lo desempeña la selección natural. Este proceso conduce a un incremento del número de genes en el genoma, así como a la diversificación y especialización de sus funciones. En la actualidad, el mecanismo de nacimiento y muerte se ha convertido en el modelo principal para dar cuenta de la evolución de la mayoría de las familias génicas presentes en eucariotas.

Es interesante reseñar que, a pesar de que dicho mecanismo ha determinado la evolución de las cinco familias de histonas, las tasas de nacimiento y muerte de los genes asociados no son

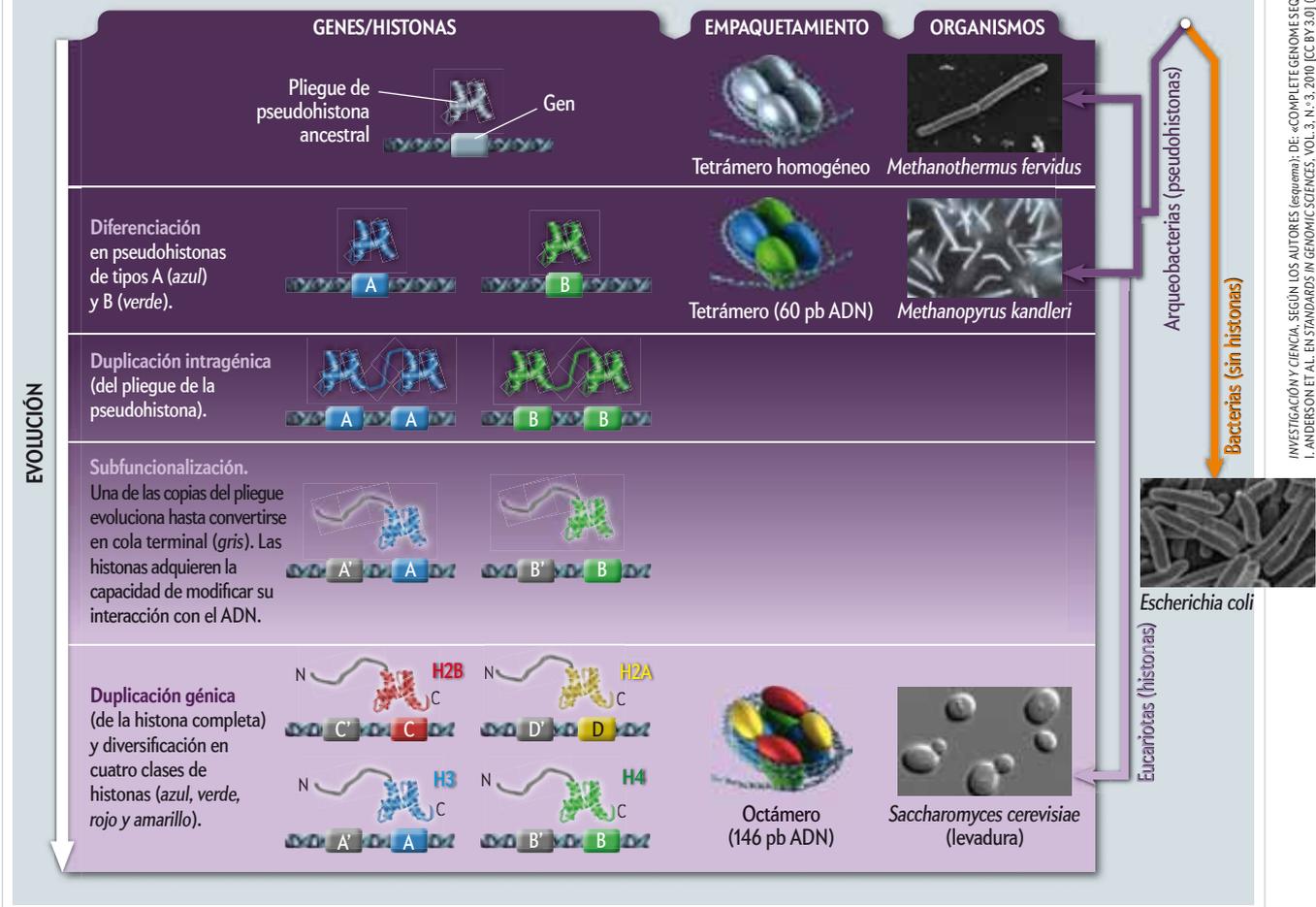
EVOLUCIÓN DE LAS HISTONAS

De los primeros nucleosomas a los actuales

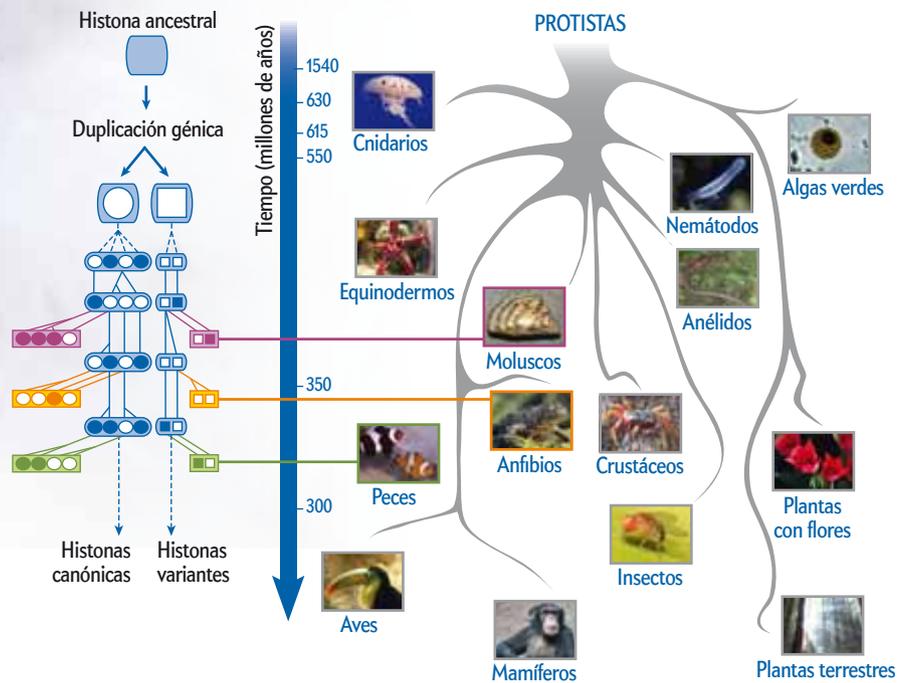
Según los estudios de Harmit S. Malik y Steven Henikoff, del Centro de Investigación sobre el Cáncer Fred Hutchinson de Seattle, la evolución de las histonas procedió en tres etapas. Durante la primera se habrían diferenciado dos tipos de pseudohistonas, cuya asociación en un tetrámero podía compactar el ADN. En una segunda fase habrían aparecido cuatro clases de histonas, las cuales podían formar un octámero y empaquetar una gran cantidad de material genético. Por último, la duplicación recurrente de los genes de histonas habría permitido el incremento de su número de copias en el genoma. Ello hizo posible la expresión de una gran

cantidad de histonas y trajo consigo la capacidad para empaquetar el ADN con enorme rapidez.

En esta figura se detallan los pasos evolutivos que condujeron a la aparición de histonas especializadas. El proceso se describe en términos de la evolución del pliegue de la histona (*histone fold*), una región de la proteína cuya estructura espacial facilita la unión de las histonas en el nucleosoma (*estructura con forma de H*). Gracias a la duplicación génica de este pliegue y su posterior subfuncionalización en cola terminal, las histonas adquirieron la capacidad clave de regular su interacción con el ADN.



INVESTIGACIÓN Y CIENCIA, SEGÚN LOS AUTORES (esquema); DE: «COMPLETE GENOME SEQUENCE OF METHANOTHERMUS FERVIDUS TYPE STRAIN (V245)TM», POR L. ANDERSON ET AL. EN STANDARDS IN GENOMIC SCIENCES, VOL. 3, N.º 3, 2010 [CC BY 3.0] ([Methanothermus fervidus](http://methanothermus.fervidus)); MASUR/USER:PM MOON/WIKIMEDIA COMMONS [CC BY-SA 3.0] ([Methanopyrus kandleri](http://methanopyrus.kandleri)); MASUR/WIKIMEDIA COMMONS ([Saccharomyces cerevisiae](http://saccharomyces.cerevisiae)); ROCKY MOUNTAIN LABORATORIES/NIH/NIH ([Escherichia coli](http://Escherichia.coli))



El mecanismo evolutivo de nacimiento y muerte permitió la diferenciación y evolución independiente de las histonas canónicas (*círculos*) y variantes (*cuadrados*). Estas fueron asumiendo funciones específicas y propiciaron el aumento de la complejidad de las células y de los seres vivos. A lo largo de la evolución, los distintos linajes de histonas derivaron en los de especies concretas (*colores*).

homogéneas entre ellas ni entre los tejidos donde estos se expresan. La gran diversidad de variantes presentes en la familia H1, por ejemplo, contrasta con el moderado número de variantes de H2A y H3, así como con el bajo número de variantes de H2B y H4. Del mismo modo, el tejido germinal tiende a mostrar una diversidad de variantes mucho mayor que la línea celular somática.

COMPLEJIDAD CELULAR

La evolución mediante nacimiento y muerte queda representada de manera muy clara en el caso de la familia H1: su multitud de variantes se debe a una tasa elevada de nacimientos de genes, mientras que su especialización funcional en segmentos locales de la cromatina obedece a la selección de dicha diversidad.

Durante los últimos diez años, nuestro grupo ha abordado el estudio de las proteínas nucleares básicas del esperma (SNBP, por sus siglas en inglés), pertenecientes a la familia H1. Estas se encargan de facilitar el empaquetamiento organizado del ADN en el núcleo del espermatozoide, seis veces menor que el de una célula somática. Dichas proteínas surgieron hace unos 1000 millones de años. Si bien fueron identificadas en el núcleo de los espermatozoides a finales del siglo XIX, su origen evolutivo continuaba siendo un misterio. Nuestros resultados publicados en 2006 revelaron que las proteínas SNBP del esperma y las histonas H1 de las células somáticas compartían un origen evolutivo común a partir de una proteína H1 ancestral. Ello habría facilitado la aparición de la línea celular germinal y, con ello, la de la reproducción sexual.

Trabajos posteriores de nuestro grupo, realizados en 2008 y 2009, revelaron que las proteínas SNBP de la línea germinal siguieron un proceso evolutivo que propició la reducción progresiva de su tamaño y el incremento de su afinidad por el ADN, lo que permitió un empaquetamiento aún mayor en el núcleo de las células espermáticas. Nuestros estudios más recientes, publicados este mismo año, han demostrado que las proteínas SNBP y la familia de histonas H1 no solo comparten un origen

evolutivo común, sino que, en ambos casos, su evolución ha estado gobernada por el mecanismo de nacimiento y muerte.

El origen del empaquetamiento del ADN en la cromatina del núcleo celular eucariota se remonta a hace más de 2000 millones de años. Esta estrategia de empaquetamiento ha demostrado ser una elección óptima para solucionar el problema evolutivo de la acumulación de material genético. Parece probable que otros mecanismos alternativos, menos eficientes, hayan sido eliminados por medio de la selección natural. Quizá la mayor ventaja de la cromatina se deba a su versatilidad y dinamismo, pues no solo constituye una solución arquitectónica de enorme eficiencia para organizar el material hereditario, sino también una base estructural y funcional susceptible de un sin número de mejoras progresivas. La diversificación de los genes de histonas representa la base a partir de la cual se ha diferenciado un lienzo repleto de variantes funcionales especializadas. Ello ha permitido configurar mecanismos de empaquetamiento y regulación del ADN extremadamente precisos y coordinados. De este modo, la aparición y el progresivo refinamiento de dichos mecanismos moleculares han posibilitado la evolución de la complejidad celular y, en última instancia, la propia evolución de las especies.

PARA SABER MÁS

The language of covalent histone modifications. B. Strahl y C. D. Allis en *Nature*, vol. 403, págs. 41-45, 2000.
 Concerted and birth-and-death evolution in multigene families. M. Nei y A. P. Rooney en *Annual Review of Genetics*, vol. 39, págs. 121-152, 2006.
 Long-term evolution of histone families: Old notions and new insights into their diversification mechanisms across eukaryotes. J. M. Eirín López, R. González Romero, D. Dryhurst, J. Méndez y J. Ausió en *Evolutionary Biology: Concept, Modeling, and Application*, dirigido por P. Pontarotti, págs. 139-162. Springer Verlag, 2009.
 Origin and evolution of chromosomal sperm proteins. J. M. Eirín López y J. Ausió en *BioEssays*, vol. 31, págs. 1062-1070, 2009.
 The nucleosome family: Dynamic and growing. J. Zlatanova, T. C. Bishop, J. M. Victor, V. Jackson y K. E. van Holde en *Structure*, vol. 17, págs. 160-171, 2009.
 Xenomar-Chromevol. Grupo de investigación de la estructura y evolución de la cromatina de la Universidad de La Coruña: chromevol.udc.es