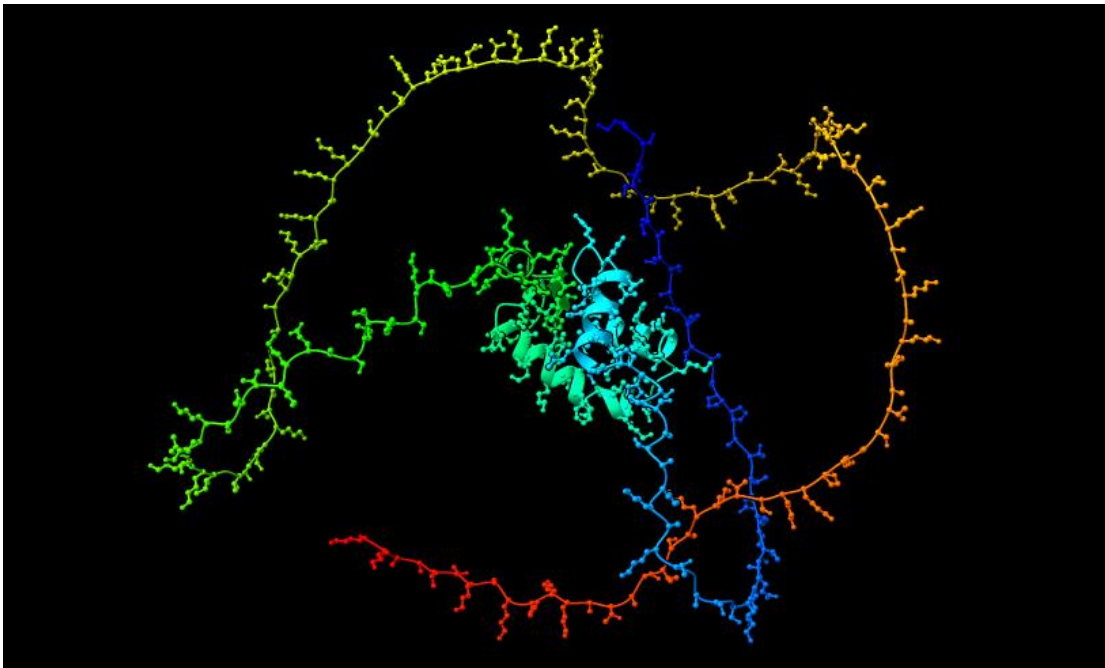




Barcelona, viernes 7 de junio de 2024

Una investigación arroja más luz sobre la proteína H1, el guardián de la estabilidad del genoma

- Personal investigador del Instituto de Biología Molecular de Barcelona del CSIC describe la vinculación de la histona H1 con el RNA de la cromatina y con dos proteínas que lo transportan y protegen
- La supresión de H1 conlleva la desaparición de las proteínas hrp36 y hrp48 del RNA de la cromatina
- Este hallazgo ayudará a entender cómo se controla la expresión génica y su implicación en el desarrollo de procesos cancerosos



Estructura de la histona H1 de Drosophila (predicción del programa de IA, AlphaFold). / IBMB

Las histonas son proteínas que regulan la organización del DNA a lo largo del ciclo celular y sus modificaciones determinan el grado de compactación del material genético y la expresión de sus genes, en lo que se conoce como epigenética. A la proteína histona H1

se la considera el guardián de la estabilidad del genoma porque garantiza que se mantengan silenciadas regiones del genoma que no deben expresarse. Hace 7 años, un equipo del Instituto de Biología Molecular de Barcelona (IBMB-CSIC), descubrió este papel regulador de la H1 en la heterocromatina, que se halla en el núcleo de las células. Lo que no sabían era cómo se desarrollaba ese mecanismo regulador.

Parte de eso es lo que revelan en un nuevo trabajo, publicado en *Cell Reports* y dirigido por **Jordi Bernués** y **Fernando Azorín**, ambos científicos del IBMB-CSIC. Los resultados muestran que la supresión de la histona H1 conlleva varios efectos en la cromatina, entre los cuales destacan la mayor accesibilidad de la cromatina, un aumento en el RNA de la cromatina (cRNA) y la desaparición de dos proteínas, la hrp36 y la hrp48, que en condiciones normales cubren el cRNA y evitan la formación de híbridos RNA:DNA, llamados R-loops.

La H1 mantiene la estabilidad del genoma

La cromatina es la forma en la que se empaqueta el DNA en el interior del núcleo de las células y consta de dos partes: la eucromatina (accesible y que contiene los genes que se expresan normalmente) y la heterocromatina. “La heterocromatina”, explican los investigadores, “es la parte más compactada del DNA, la menos rica en genes y la más silenciada y menos accesible: en general, sus genes no se expresan ni está previsto que se expresen”.

Tal como revelaron en trabajos previos el mismo equipo del IBMB-CSIC, cuando reducían a la mitad el contenido de la H1, en la heterocromatina se desencadenaba un intenso daño genómico y la expresión de genes y retrotransposones (secuencias de DNA de origen vírico) que, en condiciones normales, no se deberían expresar.

Todo ello conducía a la inestabilidad genómica, y comprometía la supervivencia del organismo (los embriones de moscas *Drosophila* con el 50% de H1 en todas sus células no conseguían sobrevivir). Cuando la reducción de H1 sólo se daba en un órgano (en el ala), aparecían malformaciones y una degeneración general del órgano.

Tal como observaron entonces, el daño en el DNA, la inestabilidad genómica y la muerte celular inducidas por la ausencia de H1 estaban directamente relacionados con la formación de híbridos RNA:DNA, llamados R-loops. Se trata de estructuras que se forman cuando una cadena recién formada de RNA se vuelve a hibridar con la cadena de DNA molde, dejando la cadena de DNA no transcrita suelta, sin hibridar. Aunque se producen de forma natural en las células en condiciones normales, el exceso de R-loops resulta muy dañino.

Dos proteínas protectoras del RNA

Los resultados publicados ahora en *Cell Reports* revelan que la supresión de H1 conlleva un aumento de la accesibilidad de la cromatina, de la presencia de RNA polimerasa II y de la transcripción, así como la desaparición de, al menos, las dos proteínas mayoritarias, hrp36 y hrp48, que en condiciones normales cubren el RNA de la cromatina (cRNA).

Las proteínas hrp36 y hrp38, entre otras, son las encargadas de proteger y transportar el RNA naciente. Sin ellas, el RNA queda expuesto y accesible, lo que facilita la formación de híbridos RNA:DNA, desestabiliza la estructura de la heterocromatina e incrementa la expresión de secuencias que no deberían expresarse.

El hallazgo puede ayudar a entender los mecanismos implicados en la inestabilidad genómica y la hiperrecombinación de algunos tipos de cáncer. De hecho, ya hace años se había visto que en algunas líneas celulares cancerosas hay una disminución de la H1.

También ayudará a entender cómo se controla la expresión génica, en este caso, cómo la H1 reprime zonas no codificantes. Y es que hay una gran parte en el DNA de los seres vivos eucariotas, incluidos los humanos, que no codifica para ningún gen: casi todo ese DNA no codificante está en la heterocromatina, la parte más compactada y menos rica en genes pero que, paradójicamente, está altamente conservada, y cuya estabilidad depende en buena parte de la histona H1.

El trabajo cuenta con participación de investigadores del CRG (Centro de Regulación Genómica) Barcelona y del IRB (Instituto de Investigación Biomédica) Barcelona.

Paula Bujosa, Oscar Reina, Adrià Caballé, Anna Casas-Lamesa, Mònica Torras-Llort, Juan Pérez-Roldán, Ana Silvina Nacht, Guillermo P. Vicent, Jordi Bernués, and Fernando Azorín. **Linker histone H1 regulates homeostasis of heterochromatin-associated cRNAs.** *Cell Reports*. [doi: 10.1016/j.celrep.2024.114137](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2024.114137)

CSIC Comunicación Catalunya

comunicacion@csic.es