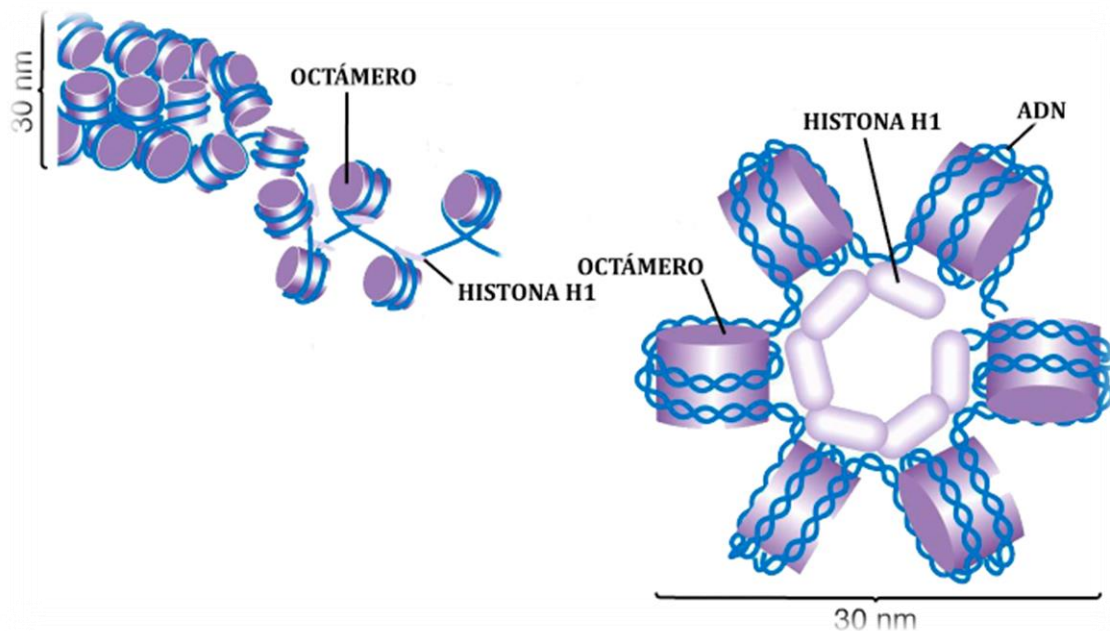


# HISTONAS

---



Es imposible saber cuántas células hay en un hombre promedio (170 cm de altura y 70 Kg de peso). ¿30.000 millones? En cualquier caso, una cifra difícilmente imaginable. La mayoría de estas «células» son hematíes (glóbulos rojos) que no se deben considerar como tales *sensu stricto*, al carecer de núcleo. En las demás células, el núcleo contiene 46 cromosomas (23 cromosomas duplicados). Cada cromosoma está formado por una hebra de ADN asociada a proteínas (histonas). Si cada hebra de ADN se «estirase» por completo, ocuparía aproximadamente 1 metro de longitud Sin embargo, las hebras de ADN se mantienen constreñidas en el minúsculo espacio del núcleo celular, ocupando la mil millonésima parte su la longitud si estuviera «estirada».

Este extraordinario empaquetamiento del ADN (ácido desoxirribonucleico) corresponde a las histonas, una familia de cinco clases de proteínas que se asocian al ADN y lo condensan optimizando el escaso espacio disponible. Cuando se descubrieron las histonas,

nadie vio en ellas otra función que la de eficaces «empaquetadoras» del ácido desoxirribonucleico.

Con el paso de los años, los científicos han demostrado que las histonas tienen otras funciones más allá de condensar el ADN. Brillantes investigaciones publicadas en diversas revistas ([Cell](#), [Science](#), [Journal of Biological Chemistry](#), y otras) han descubierto que las histonas se hallan involucradas en la activación y desactivación controlada de las moléculas de ADN (soporte químico de los genes)

La secuencia de aminoácidos de las histonas se ha conservado relativamente invariante a lo largo de la evolución. Ello es indicativo de que su función va más allá que la de simples «bobinas» con carga positiva neta alrededor de las que se enrollan las moléculas de ADN (moléculas con carga negativa neta).

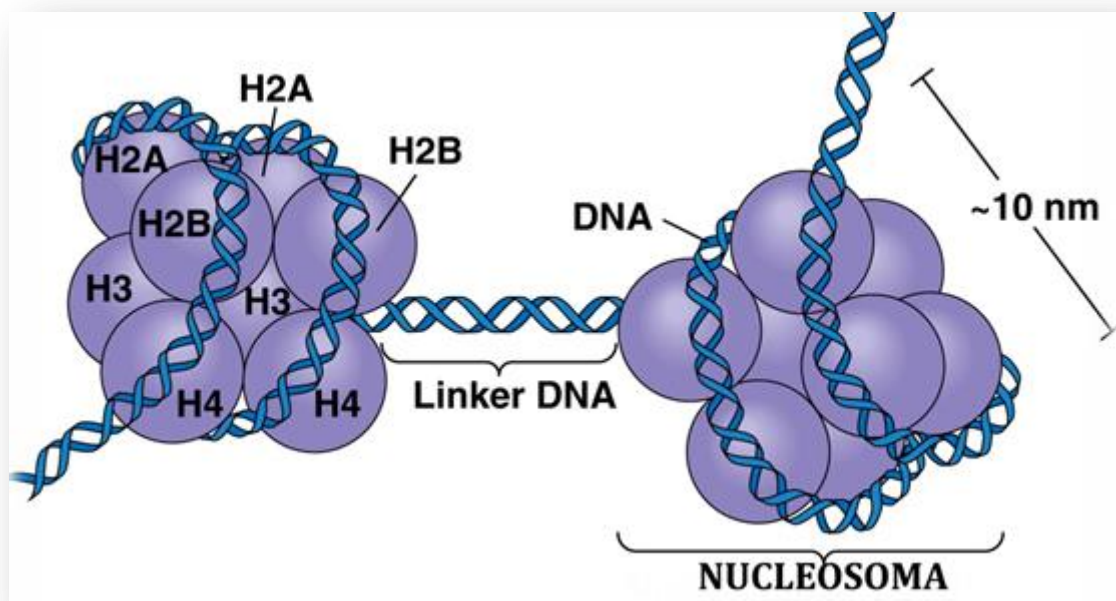
El ADN tiene secuencias codificadoras (aquellas que se transcriben en ARN mensajero, que constituye el molde para la construcción de proteínas en los ribosomas); pero también secuencias promotoras y secuencias reguladoras. La activación de la secuencia promotora pone en marcha el *mecanismo de transcripción*; mientras la secuencia reguladora determina el *número de copias del gen codificador* que se han de transcribir.

Las histonas parecen ser críticas para mantener los genes desactivados, un proceso que no es meramente pasivo (ausencia de activación) De lo contrario tendría lugar, aunque a una escala basal, la expresión de genes que debieran permanecer reprimidos. Es bien sabido que la expresión descontrolada de genes es letal para la célula.

Tan importante como la expresión génica (transcripción de ADN hasta ARN, y su ulterior traducción a proteínas) es la regulación del proceso, esto es, cuándo se deben activar o permanecer reprimidos determinados genes.

La disfunción de las histonas puede jugar un trascendente papel en el cáncer. Las histonas no pueden ser ajenas al descontrol de la replicación génica que subyace en los procesos neoplásicos. Un medicamento, *Vorinostat*, un inhibidor de la actividad enzimática *histona-desacetilasa*, está autorizado para el tratamiento del [linfoma cutáneo de células T](#). Se está evaluando la extensión de sus indicaciones al [mieloma múltiple](#) y el [mesotelioma](#).

El hecho de que se considerase a las histonas proteínas inertes de empaquetamiento del ADN nuclear procede de un experimento reduccionista en el que se expuso ADN desnudo (no asociado a histonas) a extractos celulares que contenían proteínas reguladoras seleccionadas (**no confundir proteínas reguladoras con secuencias de pares de bases de nucleótidos reguladoras de la transcripción génica**). Como el ADN se transcribió, sin la presencia de histonas, se infirió que su presencia o ausencia era indiferente para la transcripción génica. Esto creo un prejuicio. Y ya se sabe cuánto cuesta desmontar un prejuicio, sobre todo en el ámbito científico.



El enfoque reduccionista (en este caso, estudiar el ADN libre de histonas) es útil para pergeñar un cuadro general de los mecanismos que subyacen en la expresión génica. Sin embargo, la realidad es mucho más compleja. Las histonas no eran meros «figurantes», sino «actores de reparto», sin los que la función génica no sería posible.

Los cinco tipos de histonas se designan como H1, H2A, H2B, H3 y H4. Las «bobinas» donde se enrolla el ADN son *octámeros* formados por dos histonas de cada una de los siguientes tipos: H4, H3, H2A y H2B. Una hebra de 146 nucleótidos da dos vueltas casi enteras alrededor del *octámero*. Todo el conjunto se denomina *nucleosoma*. En la mayoría de las células eucariotas el ADN queda aún más fijado por medio de la histona H1 (no representada en la figura). Esta histona (H1) actúa como puente (*linker*) entre dos *nucleosomas* contiguos. Diversos experimentos han demostrado que la histona H1 no es necesaria para la formación de *nucleosomas* estables. Para que el ADN se haga accesible a la maquinaria de transcripción (conjunto de enzimas lideradas por la *ARN-polimerasa*) ha de desenrollarse parcialmente (alrededor de 10mcm).

No se sabe por qué en algunos lugares la histona es fácilmente desplazada por los «factores de transcripción», mientras en otras posiciones histona y ADN están firmemente asociados, y lo más que consiguen los «factores de transcripción» es desplazar ligeramente a la histona de su ubicación. Esta última situación parece subyacer en una patología habitual de los pueblos mediterráneos que antaño les protegía frente a la infección por el parásito de la malaria. Se trata de la talasemia- $\beta$ , una condición clínica que altera la forma de los hematíes dificultando la invasión por los plasmodios (las formas hemáticas del paludismo). La anemia de los afectados no deriva de un defecto del gen que codifica la hemoglobina, sino de la incapacidad del gen de

desligarse de la histona a la que se halla asociado para que pueda transcribirse.

Las histonas, largo tiempo relegadas como simples «bobinas» alrededor de las que se enrollaba el ADN en el núcleo celular, han demostrado ser trascendentes en la regulación génica.

Zaragoza, a 25 de septiembre de 2018

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza