

Centrómeros mosaico: una novedosa organización de la cromatina centromérica en hongos que han perdido CENP-A

María Isabel Navarro Mendoza, Carlos Pérez Arques, Francisco E. Nicolás, Victoriano Garre Mula

Departamento de Genética y Microbiología, Facultad de Biología, Universidad de Murcia, 30100 Murcia

RESOLUCIÓN DEL PREMIO “FLEMING 2020”

El grupo especializado de Hongos Filamentosos y Levaduras concede bianualmente el “Premio Fleming” al mejor trabajo de investigación presentado a concurso, en el ámbito de la Micología y realizado en un laboratorio de España en los dos años previos. En la presente edición, y entre las diez magníficas publicaciones presentadas a concurso, la comisión compuesta por la Junta Directiva del grupo especializado ha otorgado el premio “Fleming 2020” al trabajo titulado “Early Diverging Fungus *Mucor circinelloides* Lacks Centromeric Histone CENP-A and Displays a Mosaic of Point and Regional Centromeres”, cuyos autores son María Isabel Navarro-Mendoza, Carlos Pérez-Arques, Shweta Panchal, Francisco E. Nicolás, Stephen J. Mondo, Promit Ganguly, Jasmyn Pangilinan, Igor V. Grigoriev, Joseph Heitman, Kaustuv Sanyal y Victoriano Garre, publicado en *Current Biology*. 2019. 29(22):3791-3802.e6. A continuación podéis disfrutar de un resumen de este trabajo elaborado por sus autores.

Los centrómeros son regiones cromosómicas de los eucariotas que aseguran un reparto preciso del material genético durante la división celular, evitando la aparición de alteraciones en el número de cromosomas que recibe cada célula hija. A pesar de que su función está conservada, existe una gran diversidad de centrómeros que muestran diferencias en su secuencia, estructura y organización; un hecho que se conoce como la paradoja del centrómero. A los centrómeros se une el cinetocoro, un macrocomplejo proteico que ancla el huso acromático a los cromosomas haciendo posible su movimiento. CENP-A es la proteína clave del cinetocoro en la unión directa con el DNA para formar los nucleosomas centroméricos que determinan la identidad del centrómero. El Reino Fungi es un modelo excelente de diversidad de centrómeros para el estudio de la dinámica del complejo centrómero-cinetocoro. En este reino, el tamaño de los centrómeros oscila desde los pequeños centrómeros puntuales de *Saccharomyces cerevisiae*, de unos 100 pares de bases, hasta los enormes centrómeros regionales de algunos hongos filamentosos, como *Neurospora crassa*, que abarcan hasta 300 kilobases. Sin embargo, toda esta diversidad está caracterizada en los hongos más evolucionados del subreino Dikarya, mientras que el complejo cinetocoro-centrómero permanecía inexplorado en los linajes de hongos basales.

Nuestro trabajo ha caracterizado por primera vez los centrómeros de un hongo basal,

Mucor circinelloides, y ha demostrado que las especies pertenecientes al orden Mucorales carecen de la proteína CENP-A. La ausencia de CENP-A se ha descrito en unos pocos eucariotas, donde ocasiona una drástica reorganización del complejo cinetocoro-centrómero. En algunos insectos, la ausencia de CENP-A ha provocado una transición a cromosomas holocéntricos, sin un centrómero definido. En contraste, los tripanosomas que carecen de CENP-A han adquirido un nuevo y exclusivo grupo de proteínas del cinetocoro para compensar esta pérdida evolutiva. En *M. circinelloides*, el marcaje fluorescente de tres proteínas conservadas del cinetocoro (Mis12, Dsn1 y CENP-T) ha revelado que sus cromosomas son monocéntricos y con una estructura novedosa, probablemente como consecuencia de la pérdida de CENP-A. Los nueve centrómeros identificados comparten características híbridas de centrómeros puntuales y regionales, lo que nos ha llevado a denominarlos como centrómeros mosaico. En estos centrómeros, el cinetocoro se une a una pequeña región de unos 200 pares de bases rica en AT, seguida de una secuencia específica que está conservada en todos los centrómeros y que sugiere la existencia de una proteína que se une a esta región sustituyendo funcionalmente a CENP-A. Esta característica se asemeja a los centrómeros puntuales de *S. cerevisiae*, donde la identidad del centrómero está determinada de manera genética por la secuencia de DNA. Sin embargo, los centrómeros de *M. circinelloides* se

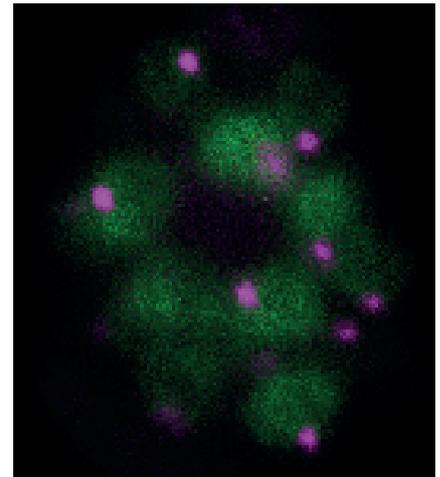


Figura. Espora multinucleada de *M. circinelloides*.

En color verde se muestran los núcleos debido a que esta estirpe expresa la histona H3 marcada con eGFP. En cada núcleo se observa un punto magenta que corresponde al cinetocoro monocéntrico visualizado por la proteína del cinetocoro Dsn1 marcada con mCherry. En este hongo, todos los centrómeros se localizan en un solo punto del núcleo a lo largo de todo el ciclo celular.

encuentran embebidos en grandes regiones pericentroméricas plagadas de Grem-LINE1s, una nueva familia de retrotransposones, similares a los elementos LINE1, específicos de hongos basales que carecen de CENP-A. Estos elementos móviles están fuertemente regulados por silenciamiento génico (RNAi), lo que recuerda a la regulación epigenética de los centrómeros regionales de otros organismos. Por tanto, la estructura en mosaico de los centrómeros de *M. circinelloides* sugiere que su identidad está determinada tanto por mecanismos genéticos como epigenéticos.

Nuestro trabajo pone de manifiesto la enorme diversidad de centrómeros de los eucariotas y subraya la importancia de estudiar los linajes de hongos basales para tener una visión global de esa diversidad y de los mecanismos de regulación de la cromatina centromérica, permitiendo entender de forma más precisa la evolución de estos elementos esenciales de los cromosomas.