

## LA APARICIÓN DE APÉNDICES EN VERTEBRADOS FUE POSIBLE POR UN CAMBIO EN LA ORGANIZACIÓN 3D DEL GENOMA

Las enormes moléculas de ADN de nuestro genoma están altamente plegadas. Y no sólo para ajustarse al reducido espacio del núcleo celular: hoy sabemos que este plegamiento está finamente regulado y es crucial para la correcta activación de los genes. Científicos del CSIC y la Universidad Pablo de Olavide, junto a un grupo francés, demuestran ahora que cambios en la organización 3D en la región genómica de los genes Hox de vertebrados fueron fundamentales para la evolución de innovaciones anatómicas como las extremidades.

En gran medida, los animales se construyen con el mismo conjunto de genes; genes como los Hox que además ocupan menos del 5% de sus genomas. Lo que diferencia a las distintas especies reside en el 95% restante, que alberga una ingente cantidad de regiones reguladoras o “interruptores” para controlar de modo preciso cuándo, cuán-



to y dónde se encienden los genes. Estos interruptores son tan numerosos y están a veces tan alejados de los genes que regulan, que el ADN tiene que organizarse en

compartimentos 3D, en forma de pequeños ovillos que acerquen o separen, según corresponda, genes e interruptores.

Los genes Hox son esenciales para establecer el eje desde la cabeza a la cola de los animales. En vertebrados además controlan la formación de extremidades. Para ello es esencial la alternancia entre dos compartimentos u “ovillos” con elementos reguladores situados a ambos lados de los genes Hox. Los resultados de estos investigadores muestran que en el anfibio, un cordado marino cercano a los vertebrados pero carente de extremidades, los Hox no están divididos en dos compartimentos, sino que están incluidos en un solo dominio 3D. Esto sugiere que la estructura bipartita de los Hox de vertebrados es una novedad evolutiva, y resalta la importancia de la estructura 3D del ADN en el correcto funcionamiento de células y organismos a lo largo de la evolución.

Acemel RD, Tena JJ, Irastorza-Azcárate I, Marlétaz F, Gómez-Marín C, de la Calle-Mustienes E, Bertrand S, Díaz SG, Aldea D, Aury JM, Mangenot S, Holland PW, Devos DP, Maeso I, Escrivá H, Gómez-Skarmeta JL. *Nature Genetics* 2016. Feb 1. doi: 10.1038/ng.3497.

## LAS MOLÉCULAS DE AGUA MEDIAN EL RECONOCIMIENTO ENTRE POFUT2 Y LOS DOMINIOS TSR

“Las enzimas O-fucosiltransferasas catalizan la reacción de O-fucosilación, una modificación post-traduccional de las proteínas poco frecuente que resulta esencial en algunas rutas de señalización de los organismos eucariotas para mantener las funciones básicas de las células. En particular, la enzima O-fucosiltransferasa 2 (POFUT2) en humanos se encarga de fucosilar dominios en tándem, conocidos como TSR, que contienen una secuencia consenso tipo C-X-X-S/T- y se encuentran en un gran número de proteínas de nuestro cuerpo. La O-fucosilación de los dominios TSR es un proceso esencial para su correcto plegamiento y estabilidad. Hasta la fecha no se conocía cómo las O-fucosiltransfera-

sas reconocen y fucosilan a un gran número de sustratos TSR con identidades de secuencia tan variables, que oscilan entre el 17 y el 35% de identidad.

Los estudios del grupo de Ramón Hurtado-Guerrero, investigador ARAID en el Instituto de Biocomputación y Física

Los estudios del grupo de Ramón Hurtado-Guerrero han demostrado que las moléculas de agua tienen un papel esencial en el proceso de O-fucosilación en dominios TSR

de Sistemas Complejos (BIFI-Universidad de Zaragoza), en colaboración con varios grupos nacionales (Universidad de La Rioja, Universidad de Zaragoza/INA, CSIC/Estación experimental del

Aula Dei-Zaragoza) e internacionales (University of Georgia/Stony Brook) han demostrado que las moléculas de agua tienen un papel esencial en este proceso. Facilitan el reconocimiento molecular entre POFUT2 y las regiones TSR y permiten la dinámica y flexibilidad necesaria para que POFUT2 sea una enzima eficiente. De esta manera un conjunto de moléculas de agua ordenadas y relativamente flexibles permiten a estas enzimas reconocer sin errores sus sustratos proteicos. Es decir, estos datos muestran que existen enzimas multiespecíficas en las cuales el reconocimiento molecular de secuencias se produce por interacciones proteína-proteína no específicas mediadas por moléculas de agua.

Valero-González J, Leonhard-Melief C, Lira-Navarrete E, Jiménez-Osés G, Hernández-Ruiz C, Pallarés MC, Yruela I, Vasudevan D, Lostao A, Corzana F, Takeuchi H, Haltiwanger RS, Hurtado-Guerrero R. A proactive role of water molecules in acceptor recognition by protein O-fucosyltransferase 2. *Nature Chemical Biology* 2016; February 8. DOI:10.1038/nchembio.2019.

## ÁCIDOS GRASOS NITRADOS: NUEVOS COMPONENTES DEL METABOLISMO DEL ÓXIDO NÍTRICO EN PLANTAS

En los últimos años los estudios sobre el óxido nítrico (NO) en plantas a nivel molecular se han centrado fundamentalmente en la identificación y caracterización de modificaciones post-traduccionales (PTMs) de proteínas mediadas por NO, tales como la nitración y la S-nitrosilación y el efecto que ejercen sobre la actividad biológica. No obstante, estudios recientes en sistemas animales han demostrado que el NO puede afectar también a otras biomoléculas como los lípidos, generando los denominados ácidos grasos nitrados, nitrolípidos o nitroalquenos (NO<sub>2</sub>-FA). De hecho, en organismos animales, los NO<sub>2</sub>-FA se consideran novedosos mediadores de señalización celular que abarcan un amplio conjunto de

respuestas celulares. Sin embargo, en sistemas vegetales no existía información relacionada con la presencia y función de estas moléculas. En este sentido, un reciente artículo firmado por investigadores de la Universidad

de Jaén y de la Estación Experimental del Zaidín (CSIC), ha permitido la caracterización funcional de estos derivados lipídicos del óxido nítrico en organismos vegetales. El estudio pone de manifiesto la presencia de ácido nitro-linolénico (NO<sub>2</sub>-Ln), su modulación a lo largo del desarrollo de *Arabidopsis thaliana* y el papel señalizador en la inducción de la respuesta antioxidante frente a diferentes situaciones de estrés abiótico. En este sentido, los estudios de transcriptómica funcional efectivamente indicaron que el NO<sub>2</sub>-Ln está implicado fundamentalmente en la respuesta de defensa frente a diferentes situaciones que cursan con estrés oxidativo, a través de la modulación de proteínas de choque térmico (HSPs), poniendo además de manifiesto un mecanismo de actuación conservado en sistemas animales y vegetales. La capacidad de señalización de estas moléculas establece un nuevo contexto de investigación en el campo del NO en plantas.

Estudios recientes en sistemas animales han demostrado que el NO puede afectar también a otras biomoléculas como los lípidos, generando ácidos grasos nitrados, nitrolípidos o nitroalquenos.

Mata-Pérez C, Sánchez-Calvo B, Padilla MN, Begara-Morales JC, Luque F, Melguizo M, Jiménez-Ruiz J, Fierro-Risco J, Peñas-Sanjuán A, Valderrama R, Corpas FJ, Barroso JB. Nitro-Fatty Acids in Plant Signaling: Nitro-Linolenic Acid Induces the Molecular Chaperone Network in Arabidopsis. *Plant Physiology* 2016 Feb;170(2):686-701.

## FORMACIÓN DE LINAJES BACTERIANOS MEDIANTE METILACIÓN DIFERENCIAL DEL ADN

Tradicionalmente se ha considerado que las bacterias eran clones de células idénticas, y que los programas bacterianos de desarrollo eran casos excepcionales. Sin embargo, las tecnologías de análisis de células individuales han revelado que la formación de subpoblaciones bacterianas es un fenómeno común. En este artículo, el grupo liderado por J. Casadesús de la Facultad de Biología de la Universidad de Sevilla, describe un ejemplo de formación de linajes en el patógeno humano *Salmonella enterica*: la expresión de un operón llamado *opvAB* está sujeta a variación de fase (biestabilidad reversible), generando dos subpoblaciones de células que difieren en la longitud del antígeno

O del lipopolisacárido. La subpoblación *OpvABON* es resistente a fagos y avirulenta, mientras que la subpoblación *OpvABOFF* es sensible a fagos y virulenta. La variación de fase genera continuamente células de ambos tipos, y el fenómeno puede entenderse como una respuesta anti-

lación del operón *opvAB* es transcripcional, y el promotor está activo o inactivo dependiendo del patrón de unión de un factor de transcripción llamado *OxyR*. A su vez, el patrón de unión de *OxyR* determina el patrón de metilación del DNA en el promotor. Como consecuencia, los linajes *OpvABOFF* y *OpvABON* de *Salmonella* difieren en el patrón de metilación del promotor *opvAB*, de un modo que recuerda a los patrones de metilación de los genomas eucarióticos (con la diferencia de que en las bacterias la base metilada es N6-metiladenina). Los autores concluyen que esta estrategia de supervivencia puede ser relevante en la interacción huésped-patógeno.

En este artículo liderado por J. Casadesús de la Facultad de Biología de la Universidad de Sevilla, se describe un ejemplo de formación de linajes en el patógeno humano *Salmonella enterica*.

cipatoria que permite la supervivencia de una fracción de la población tras el encuentro con un bacteriófago (un suceso probable dada la abundancia de fagos en la naturaleza). La regu-

Cota I, Bunk B, Spröer C, Overmann J, König C, Casadesús J. OxyR-dependent formation of DNA methylation patterns in *OpvABOFF* and *OpvABON* cell lineages of *Salmonella enterica*. *Nucleic Acids Research* 2015; Dec 19. pii: gkv1483.

## LA DINÁMICA MOLECULAR APLICADA AL RECEPTOR DE LAS LDL

La Hipercolesterolemia Familiar (FH) es una enfermedad genética, con prevalencia del 0.2 %, que aumenta el riesgo de sufrir enfermedades cardio y cerebrovasculares. En su mayoría, las mutaciones FH afectan al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL-r), responsable de retirar el colesterol de la circulación sanguínea. Para entender la relación entre mutación y fenotipo en FH el equipo liderado por Javier Sancho de la Universidad de Zaragoza, ha desarrollado un método que analiza las cinéticas de relajación que se observan en simulaciones de Dinámica Molecular de la estructura silvestre al introducir una mutación. Con este método han podido explorar y analizar el espacio mutacional completo del módulo

quinto del receptor (227 mutaciones no sinónimas). Por otro lado, integrando información disponible, se ha delineado el sitio de unión del módulo a sus distintas parejas. De las 50 mutaciones FH conocidas, 33 son mutaciones desestabilizantes y otras

El equipo de la Universidad de Zaragoza ha desarrollado un método que analiza las cinéticas de relajación en simulaciones de Dinámica Molecular de la estructura silvestre al introducir una mutación.

16 tienen lugar en el sitio de unión. La mutación FH restante podría afectar a la reacción de plegamiento y no ser detectable por el método propuesto. La conclusión es que la FH (en la parte correspondiente al

módulo quinto del LDL-r) se debe a mutaciones que causan o pérdida de estabilidad o pérdida de afinidad por parejas fisiológicas. En base a ello el equipo propone el fenotipo probable de cada uno de los 227 SNP del módulo y además, con suficiente poder de cálculo, será posible hacer un diagnóstico computacional anticipado de la Hipercolesterolemia Familiar a partir de simulaciones del receptor de LDL y de las proteínas con las que interactúa. Así mismo, se puede imaginar la extensión del método al análisis de otras proteínas pequeñas implicadas en otras patologías y, en su momento, a proteínas de mayor tamaño. El método desarrollado es puramente estructural y no utiliza aproximaciones evolutivas.

Angarica VE, Orozco M, Sancho J. Exploring the Complete Mutational Space of the LDL receptor LA5 Domain Using Molecular Dynamics: Linking SNPs with Disease Phenotypes in Familial Hypercholesterolemia. *Human Molecular Genetics* 2016, 25(6):1233-46.

## NUEVOS HALLAZGOS EN LA NEUROPATÍA AXONAL CHARCOT-MARIE-TOOTH

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es el trastorno neurológico hereditario más frecuente y, aun así, es una enfermedad rara. Es una neuropatía que afecta primariamente a la mielina o a los axones de los nervios motores y sensitivos, y presenta la complejidad biológica de una gran heterogeneidad genética, con más de 80 genes descritos que ejercen funciones muy diversas. Se ha encontrado el gen causante de la neuropatía en más del 90 por ciento de los pacientes y familias con formas CMT desmielinizantes, mientras que en número en el caso de las variantes clínicas axonales no se alcanza el 50 por ciento de los individuos afectados. En el seno del Con-

sorcio Español CMT ([www.treat-cmt.es](http://www.treat-cmt.es)), investigadores del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, el Centro de Investigación Príncipe Felipe, el Institut de Recerca Hospital Sant Joan de Déu, el CIBERER y otros hospitales universitarios, publican un trabajo en el que describen un

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es el trastorno neurológico hereditario más frecuente y, aun así, es una enfermedad rara.

nuevo gen asociado con una forma CMT axonal. Los pacientes pueden debutar en la infancia con debilidad generalizada, recordando a la atrofia muscular espinal, o en la edad adulta

con debilidad próxima y distal asimétrica y afectación sensitiva. MORC2 (Microorchidia CW-type zinc finger 2) es una proteína de la familia MORC. Se ha postulado que se trata de un supresor transcripcional en células cancerosas, especialmente de cáncer gástrico, aunque también se ha relacionado con la respuesta al daño del DNA. Mediante microscopía confocal los autores han observado que MORC2 se expresa tanto en los axones como en las células de Schwann de nervios murinos, lo cual induce a pensar que pueda jugar un papel en la interacción axón-mielina. Estos hallazgos expanden el espectro de las causas y mecanismos genéticos de la neuropatía CMT axonal.

Sevilla T, Lupo V, Martínez-Rubio D, Sancho P, Sivera R, Chumillas MJ, García-Romero M, Pascual-Pascual SI, Muelas N, Dopazo J, Vilchez JJ, Palau F, Espinós C. Mutations in the MORC2 gene cause axonal Charcot-Marie-Tooth disease. *Brain* 2016; 139 (Pt1): 62-72.