

LA SÍNTESIS NUCLEAR DE ATP A PARTIR DE ADP-RIBOSA POR NUDIX5 ES NECESARIA PARA EL REMODELADO DE LA CROMATINA

Nuestras células cambian su programa de expresión génica en respuesta a diferentes señales, como las hormonas. Las células de cáncer de mama responden en menos de una hora a concentraciones muy bajas de progestágenos o estrógenos con cambios en la expresión de miles de genes, que conducen a una estimulación de la proliferación celular. Estos cambios se producen a través de la activación del receptor de progesterona, un factor de transcripción que en respuesta a hormona accede a secuencias específicas del DNA y promueve el remodelado de millones de nucleosomas necesario para modificar la transcripción génica. El remodelado de cromatina lo llevan a cabo complejos enzimáticos que incluyen



Atrasas y consumen enormes cantidades de ATP. Sorprendentemente este ATP no procede directamente de las mitocondrias ni de la glicólisis citoplasmática, sino que se sintetiza

en el núcleo celular a partir de la activación transitoria de la síntesis de poli-(ADP-ribosa) que es hidrolizado a ADP-ribosa y usado junto a pirofosfato por el encima NUDIX5

para sintetizar ATP y ribosa-5-fosfato. Si se elimina NUDIX5, las células no responden a progesterona ni tampoco a estrógenos en términos de regulación génica y no proliferan. Dado que NUDIX5 se sobreexpresa en cánceres de mama y otros tumores, representa una prometedora nueva diana para el tratamiento de estos cánceres. Queda por explorar la estructura del complejo enzimático que se asocia a NUDIX5, incluyendo NMNAT1, PARP1 y PARG, y si la síntesis nuclear de ATP es también necesaria para otros procesos que requieren remodelado masivo de la cromatina, entre otras la respuesta al daño en el DNA, la reprogramación a células pluripotentes o la transdiferenciación celular. ■

Wright RH, Lioutas A, Le Dily F, Soronellas D, Pohl A, Bonet J, Nacht AS, Samino S, Font-Mateu J, Vicent GP, Wierer M, Trabado MA, Schelhorn C, Carolis C, Macías MJ, Yanes O, Oliva B, Beato M. 2016. ADP-ribose-derived nuclear ATP synthesis by NUDIX5 is required for chromatin remodeling. *Science*. 2016. 352(6290):1221-25.

EL BALANCE DE HISTONAS REVELA EL POTENCIAL PROLIFERATIVO DE LAS CÉLULAS

La unidad estructural de la cromatina es el nucleosoma, formado por 2 moléculas de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. La presencia de modificaciones epigenéticas de las histonas y la incorporación de variantes de histonas confieren una enorme versatilidad a la cromatina. Una investigación realizada en el laboratorio de Crisanto Gutierrez, del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CSIC-UAM), ha destacado la relevancia de la dinámica de histonas durante el ciclo celular y su influencia en las transiciones asociadas al desarrollo. Su equipo ha demostrado que la composición de

histonas H3 es un identificador del potencial proliferativo de las células. Así, la visualización de la dinámica de la histona canónica H3.1 y la variante H3.3 demuestra que las células más proliferantes mantienen

La dinámica de la histona H3 identifica regiones con distinto potencial proliferativo durante la organogénesis y la diferenciación celular en *Arabidopsis*.

la H3.1 durante gran parte del ciclo mientras que las que desarrollan su último ciclo de división antes de diferenciarse tienden a eliminarla. Este proceso ocurre durante el período G2, que es más largo que el

de las células en proliferación activa, y parece tratarse de una propiedad general ya que ocurre en distintos tipos celulares. De manera similar, la relación H3.1/H3.3 decrece en células que realizan una fase de endoreplicación antes de la diferenciación. En ambos casos, la regulación del balance H3.1/H3.3 parece depender de factores asociados al desarrollo del órgano. Dicha investigación, realizada en *Arabidopsis*, ha revelado que la dinámica de histonas H3 identifica el potencial proliferativo y sugiere que podría ocurrir de manera similar durante la diferenciación celular en animales. ■

Otero S*, Desvoves B*, Peiró R, Gutierrez C. 2016. Histone H3 dynamics reveal domains with distinct proliferation potential in the *Arabidopsis* root. *Plant Cell*. DOI: 10.1105/tpc.15.01003. *Igual contribución.
Hofmann NR. Last exit to differentiation: histone variants as signposts. *Plant Cell* (2016) DOI: 10.1105/tpc.16.00445 (*In Brief Editor's highlight*).