

## INHIBICIÓN DE LA CHAPERONA DE HISTONAS NRP1 DE *ARABIDOPSIS THALIANA* POR EL CITOCROMO C

Investigadores del Instituto de Investigaciones Químicas (IIQ), centro mixto de la Universidad de Sevilla y el CSIC en el Centro de Investigaciones Científicas Isla de la Cartuja (icCartuja), han demostrado que la proteína NRP1 de *Arabidopsis thaliana* tiene actividad de chaperona de histonas y que se une a la cromatina de las células de planta tratadas con camptotecina, un conocido agente que genera roturas en el ADN de doble cadena. Los autores también describen cómo el citocromo c impide, de manera específica, la unión de NRP1 a las histonas, inhibiendo así su capacidad para ensamblar nucleosomas mediante el bloqueo de los dominios de la chaperona que participan en la unión a histonas.

La maquinaria celular que se activa durante la reparación de las roturas en el ADN, fundamental para evitar mutaciones letales o inestabilidad genómica, es muy conocida en mamíferos y levaduras, pero se desconocía en plantas. Los autores del trabajo han revelado el papel

El estudio pone además de manifiesto que los mecanismos de regulación de la reparación de los daños al ADN están muy conservados en la evolución.

regulador del citocromo c en este proceso, viajando desde la mitocondria hasta el núcleo celular para bloquear la actividad chaperona de histonas ejercida por NRP1. En este estudio, publicado en *Nucleic Acids Research*, los autores confirman la hipótesis que propusieron

recientemente sobre el doble papel del citocromo c extra-mitocondrial y su implicación en el mecanismo común que controla la muerte celular en plantas y humanos. Dicha hipótesis se basa en la identificación de toda una red de proteínas en el citoplasma y en el núcleo de las células humanas y vegetales que interactúan con el citocromo c cuando se produce daño en el ADN.

De estos avances se deduce el papel clave del citocromo c en la muerte celular programada, inhibiendo las rutas de supervivencia o reparación del ADN, tanto en plantas como en humanos. Además, se pone de manifiesto que los mecanismos de regulación de la reparación de los daños al ADN están muy conservados en la evolución. ■

K. González-Arzola, A. Díaz-Quintana, F. Rivero-Rodríguez, A. Velázquez-Campoy, M.A. De la Rosa e I. Díaz-Moreno. 2016. "Histone chaperone activity of Arabidopsis thaliana NRP1 is blocked by cytochrome c". *Nucleic Acids Research*. (2016) gkw1215. doi.org/10.1093/nar/gkw1215

## EL RITMO CIRCADIANO Y LA UPR CONTROLAN CPEB4, QUE CONTRARRESTA LA ESTEATOSIS HEPÁTICA INDUCIDA POR UNA DIETA RICA EN GRASA

En este artículo, liderado por los investigadores Raul Méndez (IRB Barcelona) y Mercedes Fernández (IDIBAPS) se describe el papel de la proteína CPEB4 como necesaria para la adaptación al estrés de retículo (*ER stress*) inducido por una dieta rica en grasas o el envejecimiento y cómo media la respuesta traduccional para evitar la esteatosis hepática. CPEB4 pertenece a la familia de proteínas CPEB (*cytoplasmic polyadenylation element-binding*) que regulan el procesamiento y la traducción de pre-mRNAs mediante el reconocimiento de un elemento denominado CPE presente en los mRNA diana, que codifican chaperonas y otras proteínas implicadas en la homeostasis de retí-

culo. En hígado, el estrés de retículo activa la expresión de CPEB4, que es regulada de forma dual: i) la transcripción del mRNA de Cpeb4 está controlada por el ritmo circadiano y ii) su traducción está regulada por la UPR

La deficiencia de CPEB4 produce hígado graso no alcohólico cuando los ratones son alimentados con una dieta grasa o envejecen, como resultado de la acumulación de proteínas desplegadas.

(*unfolded protein response*). Por tanto, CPEB4 se sintetiza solo después de un estrés pero la amplitud de su inducción es circadiana. A su vez, CPEB4 activa una segunda ola de traducción de UPR necesaria para mantener la homeostasis mitocondrial y de retículo endoplasmático. Los autores sugie-

ren que la regulación transcripcional y traduccional de Cpeb4 genera un "mediador circadiano" que coordina la actividad UPR hepática con períodos de alta demanda de plegamiento proteico en retículo. La generación del ratón KO para CPEB4 (Cpeb4KO) ha permitido investigar las funciones de esta proteína y refuerza los resultados. De hecho, la deficiencia de CPEB4 produce hígado graso no alcohólico cuando los ratones son alimentados con una dieta grasa o envejecen, como resultado de la acumulación de proteínas desplegadas, subrayando la implicación en esta patología que puede progresar en esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y cáncer de hígado. ■

Maillo C, Martín J, Sebastián D, Hernández Álvarez M, García Rocha M, Reina O, Zorzano A, Fernández M, Méndez R. Circadian and UPR-dependent control of CPEB4 mediates a translational response to counteract hepatic steatosis under ER stress. *Nat Cell Biol*. 2017 Feb;19(2):94-105.