

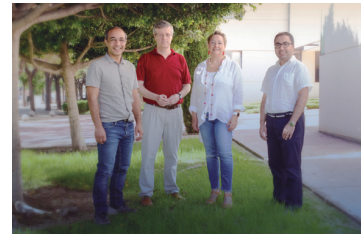
LA LATERALIDAD DEL CORAZÓN

La mayoría de los animales muestran una simetría bilateral externa, que contrasta con múltiples asimetrías internas izquierda-derecha (I/D) que son fundamentales para colocación y la función de un órgano como, por ejemplo, el corazón. Aunque en el embrión este órgano aparece en un primer momento en la línea media, termina situándose en la parte izquierda, algo fundamental para que haya una concordancia correcta con las arterias y las venas. Si ese movimiento no se produce, se ocasiona uno de los defectos cardíacos más importantes: la mesocardia, por la que el corazón no llega a moverse y se queda en el centro del cuerpo humano. En vertebrados, la identidad de la lateralidad izquierda está gobernada por Nodal a través

de su diana, Pitx2. Este eje Nodal-Pitx2 está reprimido en la parte derecha por Snail1, un inductor de la transición epitelio-mesénquima (EMT). Un estudio publicado en *Nature*, y liderado por Ángela Nie-

Una disminución de los niveles de las dianas de BMP e inductores de la EMT conduce a la mesocardia en embriones de pez cebra, pollo y ratón, confirmando que el mecanismo está conservado en los distintos vertebrados.

to del Instituto de Neurociencias de Alicante (CSIC-UMH), en colaboración con investigadores de la Universidad de Málaga, del Instituto de Biología Molecular de Barcelona y de la Universidad de Dresden (Alemania), muestra que existe también una cascada génica predominante a la derecha del embrión que determina la lateralidad del corazón.



OH Ocaña, J Galceran, MA Nieto y H Coskun.

Inducida por BMP, esta ruta de señalización media un proceso de EMT que genera movimientos celulares hacia la línea media, produciendo un desplazamiento hacia la izquierda del polo posterior cardíaco a través de un mecanismo dependiente de actomiosina. Una disminución de los niveles de las dianas de BMP e inductores de la EMT (Prrx1 o Snail1 dependiendo de la especie) conduce a la mesocardia en embriones de pez cebra, pollo y ratón, confirmando también que el mecanismo está conservado en los distintos vertebrados. ■

Ocaña OH, Coskun H, Minguillón C, Murawala P, Tanaka EM, Galcerán J, Muñoz-Chapuli R. & Nieto MA, 2017. A right-handed signalling pathway drives heart looping in vertebrates. *Nature* 549: 86-90.

LA MODIFICACIÓN DE COHESINA Y LA ESTABILIDAD DE LAS HORQUILLAS DE REPLICACIÓN

Durante la síntesis del ADN, la doble hélice se abre en unas estructuras conocidas como horquillas de replicación. Puesto que las horquillas presentan una fragilidad intrínseca, las células cuentan con mecanismos para su protección. Estos mecanismos son particularmente importantes en condiciones de estrés replicativo y actúan como barreras contra la pérdida de estabilidad genómica durante el proceso de transformación maligna. Tras la horquilla de replicación, las cromátidas hermanas nacientes quedan unidas (cohesionadas) entre sí a través de la acetilación de un complejo proteico conocido como cohesina. La cohesina juega también un papel

importante en la estabilización estructural de las horquillas, si bien actualmente se desconoce cómo ejerce esta función.

El grupo liderado por R. Bermejo (CIB, CSIC) ha descubierto un

La coordinación entre factores que promueven la ubiquitinación de la cohesina y la cohesión entre cromátidas nacientes son esenciales para estabilizar las horquillas en condiciones de estrés replicativo.

nuevo mecanismo para proteger la integridad de las horquillas, basado en la ubiquitinación de la cohesina a través de la ligasa Rsp5Bul2. Una combinación elegante de ensayos genéticos, de biología molecular y

genómicos reveló que la ubiquitinación de la cohesina por Rsp5Bul2 favorece su extracción desde cromatina y su transferencia a regiones recién sintetizadas a través de la segregadora Cdc48/p97. Este mecanismo requiere además de la acetilación de la cohesina. Los autores proponen que la coordinación entre los factores que promueven la ubiquitinación de la cohesina, su movilización a cromatina recién sintetizada, y la cohesión entre cromátidas nacientes son esenciales para estabilizar estructuralmente las horquillas en condiciones de estrés replicativo. El estudio podría ayudar a explicar la asociación de mutaciones en los genes de cohesina con varios tipos de cáncer. ■

Frattini C, Villa-Hernández S, Pellicanò G, Jossen R, Katou Y, Shirahige K, Bermejo R. 2017. Cohesin Ubiquitylation and Mobilization Facilitate Stalled Replication Fork Dynamics. *Mol. Cell* 68:758-772.