

EXD2 ES UN REGULADOR DE LA TRADUCCIÓN MITOCONDRIAL Y DE LA HOMEOSTASIS DE CÉLULAS GERMINALES

Las mitocondrias mantienen su propio genoma que codifica tRNAs, rRNAs y 13 marcos de lectura abiertos que codifican componentes de la cadena de transporte de electrones. La traducción de los ARNm mitocondriales y el ensamblaje coordinado de las proteínas resultantes son cruciales para la generación mitocondrial de ATP. En este trabajo, el grupo de Travis Stracker en el IRB Barcelona identificó un papel clave para la exonucleasa EXD2 en la traducción mitocondrial. Un déficit de EXD2, previamente implicado en la reparación del ADN nuclear, conduce a anomalías metabólicas que incluyen un aumento de especies reactivas de oxí-

geno y niveles reducidos de ATP. El grupo demuestra que EXD2 se localiza en la mitocondria y que interactúa con el pequeño mitorribosoma. Asimismo, las células con déficit de EXD2 muestran defectos en la traducción mitocondrial que de-

cida de EXD2 aumenta la esperanza de vida y se correlaciona con una pérdida prematura de células madre de la línea germinal. En resumen, los resultados demuestran que EXD2 es una RNAsa necesaria para una traducción mitocondrial eficiente y sugieren que su actividad promueve la integridad de mitorribosoma mediante la prevención de las interacciones prematuras entre el pequeño mitorribosoma y los mRNA.

La proteína EXD2 tiene un papel clave en la traducción mitocondrial y su déficit conduce a anomalías metabólicas.

penden de su actividad nucleasa. El análisis bioquímico demuestra que EXD2 actúa como una RNAsa de ARN monocatenario como sustrato preferente. El análisis en *Drosophila* con una inserción de transposon en EXD2 reveló que la expresión redu-

Dado que la carencia de la región cromosómica que contiene EXD2 se ha asociado a deficiencias intelectuales y defectos de desarrollo, será interesante investigar si las mutaciones de EXD2 pueden contribuir a los trastornos metabólicos humanos. ■

Silva J, Aivio S, Knobel PA, Bailey LJ, Casali A, Vinaixa M, Garcia-Cao I, Coyaud É, Jourdain AA, Pérez-Ferreros P, Rojas AM, Antolin-Fontes A, Samino-Gené S, Raught B, González-Reyes A, Ribas de Pouplana L, Doherty AJ, Yanes O, Stracker TH. 2018. EXD2 governs germ stem cell homeostasis and lifespan by promoting mitorribosome integrity and translation. *Nat Cell Biol*. doi: 10.1038/s41556-017-0016-9.

EL "CORRECTOR DEL ADN" ES MÁS EFICIENTE EN LAS REGIONES MÁS RELEVANTES DEL GENOMA

Estudios recientes muestran que las mutaciones se distribuyen de forma desigual a lo largo del genoma ya que tanto la generación de lesiones del ADN como su reparación están influidas por las características de la cromatina. Aunque se sabe que los exones acumulan menos mutaciones que los intrones, tradicionalmente se ha asumido que estas se generan de forma homogénea en ambas regiones y que es la selección negativa debida al mayor impacto funcional de las mutaciones exónicas la responsable de la baja tasa de mutaciones exónicas. En este artículo publicado en *Nature Genetics* por el grupo liderado por N. López-Bigas del IRB Barcelona, muestran que en genomas de tumores de colon se observa

una reducción en el número de mutaciones exónicas de más del 37% con respecto a lo esperado en base a su composición nucleotídica. Esta reducción se observó tanto en mutaciones sinónimas como no sinónimas, descartando así que su causa

rencia entre las tasas de mutaciones observadas y esperadas en los exones se debe a su mayor reparación. Dicho mecanismo de reparación es reclutado por una marca histónica, H3K36me3, enriquecida en exones y que desempeña un papel importante en la definición de sus límites. Los resultados obtenidos también sugieren que puede ser importante para mantener su baja tasa de mutaciones. Esta hipótesis está apoyada por el hecho de que la reducción del número de mutaciones exónicas correlaciona con su enriquecimiento de H3K36me3. Este estudio tiene implicaciones en la forma de entender los procesos de reparación del ADN y la evolución de los genes, y es relevante para el estudio de la evolución tanto de los tumores como de las especies. ■

La marca histónica H3K36me3 define una nueva forma de entender la reparación del ADN.

sea la selección negativa. Por el contrario, en tumores de cerebro pediátricos causados por una inactivación bialélica del mecanismo de corrección de los errores que introduce la polimerasa del ADN durante su replicación, la tasa de mutaciones exónicas era exactamente la esperada. Los autores concluyen que la dife-

Frigola J, Sabarinathan R, Mularoni L, Muiños F, González-Pérez A, López-Bigas N. 2017. Reduced mutation rate in exons due to differential mismatch repair. *Nat Genet*. 49:1684-1692. doi: 10.1038/ng.3991.