

## LA CROMATINA DE LOS CROMOSOMAS MITÓTICOS ES MULTILAMINAR

La cromatina multilaminar interdigitada, estabilizada por interacciones laterales entre nucleosomas, es muy compacta y puede proteger la integridad del DNA genómico durante la división celular. En el Laboratorio de Cromatina del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la UAB, dirigido por el profesor JR. Daban, se descubrió hace años que la cromatina de los cromosomas mitóticos forma placas multilaminares. No se esperaba que las fibras lineales de cromatina pudieran generar estructuras planas, y estos resultados fueron criticados porque estaban basados en técnicas de microscopía electrónica y de fuerza atómica que requieren adsorber la muestra sobre superficies de carbono o mica. La ventaja de las técnicas de

criomicroscopía electrónica utilizadas en el trabajo es que la muestra (sin fijación química ni agentes de contraste) está en suspensión en una disolución acuosa congelada. Las criotomografías se obtuvieron en la plataforma Instruct (EU) del Max Planck Institute of Biochemistry de Martinsried, y las

de grosor obtenidas (una lámina 7,5 nm; dos láminas en contacto 13 nm) indican que las placas están formadas por capas mononucleosomales, que están interdigitadas entre ellas. Los experimentos complementarios de dispersión de rayos-X, realizados con cromosomas mitóticos en el Sincrotrón ALBA, muestran un pico dominante correspondiente a 6 nm, que se puede correlacionar con la distancia entre láminas y entre nucleosomas asociados a través de sus caras laterales. Se han observado placas multilaminares de dimensiones equivalentes al diámetro de un cromosoma humano (600 nm), lo cual permite proponer que los cromosomas están formados por muchas láminas apiladas de cromatina, orientadas perpendicularmente respecto al eje del cromosoma. ■

Se han observado placas multilaminares de dimensiones equivalentes al diámetro de un cromosoma humano.

reconstrucciones tridimensionales se hicieron con la colaboración de la plataforma Instruct del Centro Nacional de Biotecnología de Madrid. Las estructuras 3D reconstruidas muestran que la cromatina emanada de cromosomas humanos es plana y forma placas multilaminares. Las medidas

Chicano A, Crosas E, Otón J, Melero R, Engel BD, Daban JR. 2019. Frozen-hydrated chromatin from metaphase chromosomes has an interdigitated multilayer structure. *EMBO J.* 38:e99769.

## NUEVA ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA ENFERMEDADES CAUSADAS POR DEFICIENCIAS DE CoQ.

Las enfermedades mitocondriales cuyo origen es debido a la deficiencia de Coenzima Q, afectan al sistema OXPHOS. El equipo liderado por Luis C. López de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, ha generado un ratón modelo de encefalopatía mitocondrial debida a la deficiencia de CoQ (Coq9R239X), basándose en mutaciones observadas en pacientes con dicha enfermedad. La proteína resultante es disfuncional y conduce a niveles deficitarios de COQ7 debido a la disrupción del complejo proteico encargado de la síntesis de CoQ. Como consecuencia se produce una acumulación de demetoxiubiquinona (DMQ9), disfunción mitocondrial, daño oxidativo, astrogliosis reactiva, degeneración

espongiforme y muerte prematura. A partir del modelo desarrollado por el equipo y teniendo en cuenta que no existe una terapia efectiva para dicha enfermedad, se ha propuesto la utilización de  $\beta$ -RA (ácido beta-resorcílico), que es un análogo estructural del

los autores atribuyen a la disminución de DMQ9. Sin embargo, aun cuando se produce un aumento de la supervivencia, una disminución de la astrogliosis y de otras manifestaciones neurodegenerativas, estas no se deben a una síntesis aumentada de CoQ sino a una disminución de la relación DMQ9/CoQ, crucial para explicar estos efectos beneficiosos obtenidos. Según los autores, estos hallazgos abren una nueva estrategia para la terapia de fácil aplicación a la encefalopatía mitocondrial puesto que i)  $\beta$ -RA no produce ninguna alteración en animales de experimentación incluso a altas dosis y ii) puede ser aplicable a otras enfermedades con deficiencias de CoQ en las que se han observado niveles elevados de DMQ9. ■

Los hallazgos abren una nueva estrategia para la terapia de fácil aplicación a la encefalopatía mitocondrial.

precursor de CoQ (ácido 4-hidroxibenzoico), como una terapia innovadora ya que intentos preliminares de otros grupos con ubiquinona10, no resultaron efectivos. Los resultados publicados en *EMBO Mol. Med.*, demuestran una mejoría clara en la sintomatología de los ratones que

Hidalgo Gutiérrez A, Barriocanal Casado E, Bakkali M, Díaz Casado ME, Sánchez Maldonado L, Romero M, Sayed RK, Prehn C, Escames G, Duarte J, Acuña Castroviejo D, López LC. 2019.  $\beta$ RA reduces DMQ/CoQ ratio and rescues the encephalopathic phenotype in Coq9 R239X mice. *EMBO Mol Med.* 11(1). pii: e9466.