

LOS NIVELES DE LA HISTONA CENP-A ESTÁN REGULADOS POR PROTEÓLISIS

CENP-A es una histona H3 que se deposita específicamente en los centrómeros en la fase G1 del ciclo celular para identificarlos y contribuir a la correcta segregación cromosómica. La sobreexpresión de CENP-A resulta en su depósito anómalo a lo largo de la cromatina y eventualmente en inestabilidad cromosómica y aneuploidías, de ahí que los niveles de esta proteína deban ser regulados de manera exquisita mediante ubiquitinación y proteólisis. Este trabajo del grupo de Fernando Azorín en el Instituto de Biología Molecular de Barcelona/IRBB demuestra que en *D. melanogaster* tales niveles de CENP-A están regulados por dos ubiquitina-

ligasas, SCF^{Ppa} y APC/C^{Cdh}. El depósito de CENP-A en los centrómeros requiere de la chaperona Cal1, y SCF^{Ppa} previene la sobreacumulación del complejo CENP-A/Cal1 a lo largo de la cromatina durante las fases G1 y

actividad de regiones promotoras y por tanto la expresión génica y la diferenciación celular. En resumen, el estudio confirma que la proteólisis es el principal mecanismo regulador de los niveles de CENP-A y su correcta deposición en la cromatina, y caracteriza a APC/C^{Cdh} como un actor principal en dicho proceso al modular la expresión tanto de las moléculas de la histona unidas a Cal1 como de las que no lo están. Puesto que la mayor agresividad de ciertos tipos de cáncer se correlaciona con mayores niveles de CENP-A el trabajo apunta a que alteraciones en la actividad de las ubiquitina-ligasas aquí estudiadas sean un factor oncogénico relevante. ■

El estudio apunta a que alteraciones en la actividad de las ubiquitinas-ligasas sean un factor oncogénico relevante.

S del ciclo celular. En contraste, APC/C^{Cdh} controla también la degradación de las subunidades de CENP-A aunque estén unidas a Cal1, pero exclusivamente en la fase G1. La deposición promiscua de la histona por defectos en Ppa o Cdh puede afectar también la

Moreno-Moreno O, Torras-Llort M, Azorín F. 2019. The E3-ligasas SCF^{Ppa} and APC/C^{Cdh} co-operate to regulate CENP-ACID expression across the cell cycle. *Nucleic Acids Res.* 47:3395-406.

EXPLICADA LA ESTABILIDAD DE LAS HÉLICES DE POLIGLUTAMINA

Comprender las conformaciones que adoptan las secuencias de poliglutamina es clave para aclarar el mecanismo molecular de 9 enfermedades raras asociadas a su expansión. En los últimos años, gracias al uso de la resonancia magnética nuclear, se ha descubierto que, por lo menos en dos proteínas, las regiones de poliglutamina tienen una marcada y sorprendente propensión a formar hélices alfa. En 2016 el laboratorio de Xavier Salvatella, investigador ICREA en el IRB Barcelona, ya describió este hecho en el receptor de andrógenos, cuya región de poliglutamina está asociada a una enfermedad neuromuscular llamada atrofia muscular es-

pinobulbar. Más adelante otros investigadores obtuvieron resultados equivalentes en la proteína huntingtina, cuya región de poliglutamina está asociada a la enfermedad de Huntington, la más frecuente de estas enfermedades.

peptídico. Estos enlaces complementan los enlaces convencionales descubiertos por Pauling para esta estructura secundaria, explicando su sorprendente estabilidad cuando está formada por una región de poliglutamina. Los resultados presentados en este trabajo dan una explicación estructural a por qué la función y la solubilidad de estas proteínas dependen tanto de su tamaño como del contexto de secuencia en el que se encuentran. Representan pues un importante avance en nuestra comprensión de la base molecular de las enfermedades asociadas a expansiones de poliglutamina que podría ser de gran utilidad para su abordaje terapéutico futuro. ■

Un importante avance en la comprensión de la base molecular de las enfermedades asociadas a expansiones de poliglutamina.

Ahora, en un artículo publicado en *Nature Communications*, el mismo laboratorio descubre que la estructura helicoidal que forman estas regiones se estabiliza por enlaces de hidrógeno entre las cadenas laterales de glutamina y los grupos carbonilo del esqueleto

Escobedo A, Topal B, Kunze MBA, Aranda J, Chiesa G, Mungianu D, Bernardo-Seisdedos G, Eftekhazadeh B, Gairí M, Pierattelli R, Felli IC, Diercks T, Millet O, García J, Orozco M, Crehuet R, Lindorff-Larsen K, Salvatella X. 2019. Side chain to main chain hydrogen bonds stabilize a polyglutamine helix in a transcription factor. *Nat Commun.* 10: 2034.