

## Científicos descubren estructuras ocultas en el ADN bacteriano

- Investigadores del Centro de Regulación Genómica (CRG) en Barcelona han descubierto formas de organización del ADN hasta ahora desconocidas en bacterias de tamaño muy reducido. El estudio se ha publicado en la revista *Nature Communications*.
- Las mismas estructuras también se han encontrado en células más grandes, lo que sugiere que este tipo de organización es una característica universal de los organismos vivos.
- La descripción de la estructura 3D del genoma en estas diminutas bacterias, denominadas *Mycoplasma pneumoniae*, contribuye a la comprensión de su organización y de la regulación génica, lo que, gracias a la ingeniería genética y la biotecnología, podría resultar útil en aplicaciones médicas e industriales.

El ADN contiene las instrucciones de la vida, que están codificadas en los genes. Dentro de todas las células, el ADN se organiza en unas estructuras conocidas como cromosomas. En las células animales y vegetales las terminaciones de los cromosomas se desdoblán, como las hebras de una cuerda o del cordón de un zapato, pero en las bacterias los cromosomas son circulares. Tanto si son como hebras o circulares, estos largos cromosomas deben organizarse y empaquetarse dentro de la célula, de manera que los genes puedan activarse o desactivarse cuando sea necesario.

En un trabajo conjunto con científicos en España, Japón y Australia, investigadores liderados por Luis Serrano, profesor de investigación ICREA y jefe del grupo de investigación Diseño de Sistemas Biológicos en el Centro de Regulación Genómica, centraron su atención en la organización del ADN en un organismo con un genoma extremadamente reducido: el patógeno de la neumonía, *Mycoplasma pneumoniae*. Su cromosoma circular es cinco veces más pequeño que el de bacterias más grandes, como por ejemplo el de la *Escherichia coli*.

Mediante una técnica denominada Hi-C\*, que muestra las interacciones entre diferentes partes del ADN, los investigadores crearon un 'mapa' tridimensional del cromosoma de *Mycoplasma*. A continuación, usaron microscopía de súper-resolución para demostrar que este mapa generado por ordenador coincidía con la organización real del cromosoma dentro de células bacterianas.

En particular, el equipo del CRG que contaba con la experiencia en *Mycoplasma* del grupo liderado por Luis Serrano y con la colaboración del también profesor de investigación ICREA Marc Martí-Renom en el CRG-CNAG, descubrieron que el cromosoma circular de *Mycoplasma* está organizado uniformemente de la misma forma en todas las células, con una región llamada Origen (donde comienza la copia del ADN) en uno de los extremos de la estructura y el Punto Medio del cromosoma ubicado en el extremo contrario. Esta estructura es similar a la observada en otras especies de bacterias más grandes.

Los científicos también usaron la técnica Hi-C para estudiar patrones más detallados de la organización dentro del genoma de *Mycoplasma*. En los últimos años, científicos de todo el mundo han investigado la organización de los cromosomas dentro de las células de especies que van desde grandes bacterias hasta humanos. La secuenciación de última generación ha permitido a los científicos 'leer' la secuencia de ADN de cualquier genoma, pero esto no muestra cómo la información genética se gestiona y organiza en el interior de una célula. Ahora existen nuevas herramientas que han permitido descubrir estructuras complejas de organización en los genomas de organismos más grandes, con algunas regiones de cromosomas agrupados para formar dominios que contienen genes que se activan y desactivan en conjunto.

Sin embargo, se creía que estos dominios no se encontrarían en *Mycoplasma* porque su genoma es muy pequeño y tan solo produce alrededor de 20 proteínas diferentes responsables de organizar el cromosoma, en comparación con los cientos de proteínas que producen otras especies bacterianas.

Curiosamente, el equipo del CRG descubrió que a pesar de que el diminuto cromosoma de *Mycoplasma* se organiza en diferentes dominios estructurales, cada uno contiene genes que también se activan y desactivan de manera coordinada.

Marie Trussart, primera autora del estudio, comenta: "El estudio de una bacteria con un genoma tan reducido supuso un gran reto técnico, especialmente porque usábamos microscopía de súper-resolución, y nos llevó cinco años completar el proyecto. Sospechábamos que el genoma de *Mycoplasma* podía tener una organización general similar a otras bacterias, pero nos sorprendió muchísimo descubrir que también estaba organizado en dominios, que pueden considerarse unidades reguladoras de la organización de la cromatina, y que hubiéramos identificado una capa de la regulación génica hasta entonces desconocida". Y añade: "Este estudio muestra que la organización y el control de los genes no se puede entender sólo mirando la secuencia lineal del ADN en el genoma. De hecho, para disponer de la foto completa de la regulación génica necesitamos echar un vistazo a la organización tridimensional de la cromatina, que también coordina la actividad de los genes."

El descubrimiento sugiere que este nivel de organización y control genético es común a todos los organismos vivos, desde el más grande al más pequeño, y que se consigue con poco más de un puñado de proteínas de unión del ADN y las propiedades estructurales del propio ADN.

El equipo del CRG ha estado trabajando durante mucho tiempo para conseguir análisis cuantitativos detallados de *Mycoplasma pneumoniae* a todos los niveles: desde genéticos a metabólicos, incluidos los patrones de actividad génica y composición de proteínas, y más. Planean usar este descubrimiento para complementar la investigación centrada en controlar y manipular la actividad de los genes en bacterias modificadas genéticamente, lo que tiene muchas e importantes aplicaciones médicas e industriales.

#### **Notas al editor:**

\*Hi-C es un método para estudiar la organización del ADN en el interior de las células. Los científicos usan químicos para 'pegar' regiones del cromosoma que están en contacto unas con otras, para luego purificar el ADN y 'leerlo' con tecnologías de secuenciación del ADN. Observando qué regiones aparecen 'pegadas' de forma regular,

los investigadores pueden construir modelos tridimensionales de cómo está organizado el cromosoma.

#### **Información sobre las fuentes de financiación:**

La investigación que ha conducido a estos resultados ha sido financiada por el 7º Programa Marco de la Unión Europea (FP7/2007-2013), a través del Consejo Europeo de Investigación (ERC) y el programa de investigación e innovación EU H2020, la Fundación Botín, el Ministerio de Economía y Competitividad, el Plan Nacional de I+D+i, el ISCIII – Sub-dirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, el Human Frontiers Science Program, la ayuda ERASynBio/MINECO, y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER). Agradecemos el apoyo del Ministerio de Economía y Competitividad, 'Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013-2017', y el Programa CERCA / Generalitat de Catalunya.

#### **Imágenes y videos disponibles**

<https://www.dropbox.com/sh/wrl2z9kj6foag1d/AAAWs1joApyOAUOkVhKAZbLGa?dl=0>

- Mycoplasma pneumoniae\_1.jpg  
Pie de foto: Imagen de la bacteria unicelular Mycoplasma pneumoniae vista al microscopio electrónico de transmisión. Autor: Yuhei O. Tahara
- Mycoplasma pneumoniae\_2.jpg  
Pie de foto: Imagen de la bacteria unicelular Mycoplasma pneumoniae vista al microscopio electrónico de transmisión. Autor: Yuhei O. Tahara
- M pneumoniae 3D chromosome.png => Reconstrucción 3D del cromosoma de M. pneumoniae. Autor: Michael Widjaja.
- Chromosome\_model.ai => Representación de un mapa de densidad 3D del cromosoma de M pneumoniae indicando el origen y el punto medio. Autor: Marc A. Marti-Renom.
- Movie\_1.mov => Modelo 3D del primer cluster de modelos del genoma de M. pneumoniae. Autor: Marc A. Marti-Renom.
- Movie\_2.mov => Reconstrucción 3D de una célula de M. pneumoniae a partir de imágenes de microscopía electrónica de transmisión. Autores: Jim Swoger and Yuhei O. Tahara.
- Movie\_3.mov => Reconstrucción 3D del cromosoma de M. pneumoniae a partir d'imatges 3D-SIM. Autor: Michael Widjaja.

**Referencia:** Trussart, M. *et al.* Defined chromosome structure in the genome-reduced bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Nat. Commun.* **8**, 14665 doi: [10.1038/ncomms14665](https://doi.org/10.1038/ncomms14665) (2017).

#### **Para más información y entrevistas:**

Laia Cendrós, Oficina de prensa, Centro de Regulación Genómica (CRG)  
Tel.+34 93 316 02 37 – Móvil +34 607 611 798 – E-mail: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu)