

## Científics descobreixen estructures ocultes a l'ADN bacterià

- Investigadors del Centre de Regulació Genòmica (CRG) a Barcelona han descobert formes d'organització de l'ADN fins ara desconegudes en bacteris de dimensions molt reduïdes. L'estudi s'ha publicat a la revista *Nature Communications*.
- Les mateixes estructures també s'han trobat en cèl·lules més grans, fet que suggereix que aquest tipus d'organització és una característica universal dels organismes vius.
- La descripció de l'estructura 3D del genoma en aquests diminuts bacteris, denominats *Mycoplasma pneumoniae*, contribueix a la comprensió de la seva organització i de la regulació gènica, fet que, gràcies a l'enginyeria genètica i la biotecnologia, podria resultar d'utilitat en aplicacions mèdiques i industrials.

L'ADN conté les instruccions de la vida, que estan codificades en els gens. Dins de totes les cèl·lules, l'ADN s'organitza en estructures conegudes com a cromosomes. En totes les cèl·lules animals i vegetals les terminacions dels cromosomes es desdoblen, com els fils d'un cordill o del cordó d'una sabata, però en els bacteris són circulars. Tant si són com fils o circulars, aquests llargs cromosomes han d'organitzar-se i empaquetar-se dins la cèl·lula, de manera que els gens puguin activar-se o desactivar-se quan sigui necessari.

En un treball conjunt amb científics a Espanya, Japó i Austràlia, investigadors liderats per en Luis Serrano, professor d'investigació ICREA i cap del grup de recerca Disseny de Sistemes Biològics al Centre de Regulació Genòmica, centraren la seva atenció en l'organització de l'ADN a dins d'un organisme amb un genoma extremadament reduït: el patògen de la pneumònia, *Mycoplasma pneumoniae*. El seu cromosoma circular és cinc vegades més petit que el de bacteris més grans, com ara el de l'*Escherichia coli*.

Mitjançant una tècnica anomenada Hi-C\*, que mostra les interaccions entre diferents parts de l'ADN, els investigadors van crear un 'mapa' tridimensional del cromosoma de *Mycoplasma*. A continuació van emprar la microscòpia de superresolució per demostrar que aquest mapa generat a l'ordinador coincidia amb l'organització real del cromosoma dins les cèl·lules bacterianes.

En particular, l'equip del CRG que comptava amb l'experiència en *Mycoplasma* el grup liderat per Luis Serrano i la col·laboració del grup del també professor d'investigació ICREA Marc Martí-Renom al CRG-CNAG, van descobrir que el cromosoma circular de *Mycoplasma* està organitzat regularment de la mateixa manera en totes les cèl·lules, amb una regió anomenada l'Origen (on comença la còpia de l'ADN) en un dels extrems de l'estructura i el Punt Mitjà del cromosoma ubicat a l'extrem contrari. Aquesta estructura és similar a l'observada en altres espècies de bacteris més grans.

Els científics també van utilitzar la tècnica Hi-C per estudiar patrons més detallats d'organització dins el genoma de *Mycoplasma*. En els darrers anys, científics de tot el

món han investigat l'organització dels cromosomes dins de les cèl·lules d'espècies que van des de grans bacteris fins a humans. La seqüenciació d'última generació ha permès els científics 'llegir' la seqüència d'ADN de qualsevol genoma, però això no mostra com la informació genètica es gestiona i s'organitza a l'interior d'una cèl·lula. Ara existeixen noves eines que han permès descobrir estructures complexes d'organització als genomes d'organismes més grans, amb algunes regions de cromosomes agrupats per formar dominis que contenen gens que s'activen i desactiven en conjunt.

Tanmateix, es creia que aquests dominis no es trobarien a *Mycoplasma* perquè el seu genoma és molt petit i tan sols produeix al voltant de 20 proteïnes d'unió de l'ADN diferents responsables d'organitzar el cromosoma, en comparació amb els centenars de proteïnes produïdes per d'altres espècies bacterianes.

Curiosament, l'equip del CRG descobrí que, tot i que el diminut cromosoma de *Mycoplasma* s'organitza en diferents dominis estructurals, cadascun conté gens que també s'activen i desactiven de manera coordinada.

Marie Trussart, primera autora de l'estudi, comentava: "L'estudi d'un bacteri amb un genoma tan reduït suposà un gran repte tècnic, especialment perquè empràvem microscòpia de superresolució, i vam trigar cinc anys a completar el projecte. Sospitàvem que el genoma de *Mycoplasma* podia tenir una organització similar a d'altres bacteris, però ens sorprengué molt descobrir que també estava organitzat en dominis, que poden considerar-se unitats reguladores de l'organització de la cromatina, i que haguéssim identificat una capa de la regulació gènica que fins llavors es desconeixia". I afegeix: "Aquest estudi mostra que l'organització i el control dels gens no es pot comprendre només mirant la seqüència lineal de l'ADN al genoma. De fet, per disposar de la foto completa de la regulació gènica necessitem fer un cop d'ull a l'organització tridimensional de la cromatina, que també coordina l'activitat dels gens."

El descobriment suggereix que aquest nivell d'organització i control genètic és comú a tots els organismes vius, des del més gran al més petit, i que s'aconsegueix amb poc més que un grapat de proteïnes d'unió de l'ADN i les propietats estructurals del propi ADN.

L'equip del CRG ha estat treballant durant molt temps per aconseguir anàlisis quantitius detallats de *Mycoplasma pneumoniae* a tots els nivells: des de genètics a metabòlics, inclosos els patrons d'activitat gènica i composició de proteïnes, i més. Pensen emprar aquest descobriment per complementar la recerca centrada en controlar i manipular l'activitat dels gens en bacteris modificats genèticament, que té moltes i importants aplicacions mèdiques i industrials.

#### **Notes a l'editor:**

---

\*Hi-C és un mètode per estudiar l'organització de l'ADN a l'interior de les cèl·lules. Els científics usen químics per 'enganxar' regions del cromosoma que estan en contacte les unes amb les altres, per després purificar l'ADN i 'llegir-lo' amb tecnologies de seqüenciació de l'ADN. Observant quines regions apareixen 'enganxades' de manera regular, els investigadors poden construir models tridimensionals sobre com està organitzat el cromosoma.

#### **Informació sobre les fonts de finançament:**

La recerca que ha conduït a aquests resultats ha estat finançada pel 7è Programa Marc de la Unió Europea (FP7/2007-2013), a través del Consell Europeu de Recerca (ERC) i el programa de recerca i innovació EU H2020, la Fundació Botín, el Ministeri

d'Economia i Competitivitat, el Pla Nacional d'R+D+i, l'ISCI III – Sub-direcció General de Evaluación y Fomento de la Investigación, el Human Frontiers Science Program, l'ajut ERASynBio/MINECO, i el Fons Europeu de Desenvolupament Regional (FEDER). Agraïm el suport del Ministeri d'Economia i Competitivitat, 'Centro de Excelencia Severo Ochoa 2013-2017', i el Programa CERCA / Generalitat de Catalunya.

#### **Imatges i vídeos disponibles:**

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

- Mycoplasma pneumoniae\_1.jpg  
Peu de foto: Imatge del bacteri unicel·lular *Mycoplasma pneumoniae* vista al microscopi electrònic de transmissió. Autor: Yuhei O. Tahara.
- Mycoplasma pneumoniae\_2.jpg  
Peu de foto: Imatge del bacteri unicel·lular *Mycoplasma pneumoniae* vista al microscopi electrònic de transmissió. Autor: Yuhei O. Tahara.
- M pneumoniae 3D chromosome.png => Reconstrucció 3D del cromosoma de *M. pneumoniae*. Autor: Michael Widjaja.
- Chromosome\_model.ai => Representació d'un mapa de densitat 3D del cromosoma de *M. pneumoniae* indicant l'origen i el punt mitjà. Autor: Marc A. Marti-Renom.
- Movie\_1.mov => Model 3D del primer cluster de models del genoma de *M. pneumoniae*. Autor: Marc A. Marti-Renom.
- Movie\_2.mov => Reconstrucció 3D d'una cèl·lula de *M. pneumoniae* a partir d'imatges de microscopia electrònica de transmissió. Autors: Jim Swoger and Yuhei O. Tahara.
- Movie\_3.mov => Reconstrucció 3D del cromosoma de *M. pneumoniae* a partir d'imatges 3D-SIM. Autor: Michael Widjaja.

**Referència:** 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).

#### **Per més informació i entrevistes:**

Laia Cendrós, Oficina de premsa, Centre de Regulació Genòmica (CRG)  
Tel.+34 93 316 02 37 – Mòbil +34 607 611 798 – E-correu: [laia.cendros@crg.eu](mailto:laia.cendros@crg.eu)