

## Descubren un nuevo mecanismo protector del telómero

- **Investigadores del CSIC descubren que la tensión que acumula el ADN durante la actividad génica podría relajarse mediante la rotación de los telómeros**
- **La estructura de los cromosomas es más flexible de lo que se creía hasta ahora**
- **Los telómeros no están fijados a la pared interna del núcleo celular y su rotación parece ser esencial para la protección del ADN**

**Barcelona, 2 de marzo de 2010.** El ADN es una molécula extremadamente larga, que para empaquetarse en los cromosomas, se enrolla, formando espirales y ovillos. Cualquier modificación sobre ese enrollamiento causa tensión en la cadena de ADN, de forma similar a como sucedería en un ovillo de alambre fino al desenrollar, tensar y volver a enrollar. De hecho, es algo que está sucediendo continuamente en los procesos de actividad génica, cuando hay una transcripción del ADN o cuando se replican los cromosomas durante la duplicación celular. Se cree, además, que un exceso de tensión helicoidal en el ADN podría conducir a daños genéticos, o bien alterar la regulación y ubicación de los genes. ¿Cómo se protege el ADN de esa tensión y evita esos daños?

Un equipo del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) dirigido por el profesor de investigación Joaquim Roca, ha observado que el exceso de tensión helicoidal que se acumula en el ADN durante los procesos de transcripción genética podría disiparse mediante la rotación de los telómeros, los extremos de los cromosomas que contienen ADN repetitivo no codificante. Hasta ahora se sabía que los telómeros dan estabilidad al genoma y que actúan como un reloj celular que controla el número de divisiones (dado que se acortan con cada división celular). Este trabajo, que se publica como artículo destacado en la revista *EMBO Journal*, revela un nuevo mecanismo protector del telómero: el de relajar la tensión helicoidal acumulada en el ADN.

La investigación se ha realizado íntegramente en el Instituto de Biología Molecular de Barcelona del CSIC, centro ubicado en el Parc Científic de Barcelona, y ha contado con la participación de Ricky Joshi, actualmente investigador de Oryzon Genomics, spin-off del CSIC, y Benjamín Piña, que actualmente dirige un nuevo departamento de investigación en el Instituto de Diagnóstico Ambiental y Estudios del Agua del CSIC.

### **PAPEL PROTECTOR DEL TELÓMERO**

Desde hace unos años se sabe que la expresión génica puede variar en función de la posición que ocupan los genes a lo largo de los cromosomas. Un mismo gen puede expresarse normalmente en unas regiones del genoma y quedar inactivado si es trasladado a otras regiones. También se sabe que uno de los parámetros que regulan la

actividad de los genes es la tensión helicoidal del ADN, la cual determina cómo la doble hélice se repliega sobre si misma, facilitando o impidiendo la separación de las dos hebras que forman la doble hélice del ADN. Tiene que existir algún mecanismo que controle la tensión helicoidal del ADN, ya que durante la reparación, transcripción y replicación del ADN, las dos cadenas se deben separar, de forma parcial o total.

Tal como explica el investigador del CSIC Joaquim Roca, un mecanismo de protección de la tensión helicoidal lo ejercen las topoisomerasas. Estas enzimas esenciales en todas las células provocan cortes transitorios en las hebras del ADN para relajar los excesos de torsión. Se cree que otro mecanismo de control de los excesos de tensión del ADN es su organización en una serie de dominios topológicos cerrados. Retomando la imagen del ovillo de alambre, sería como si el enrollamiento del alambre no fuera uniforme sino que, cada varios metros, hubieran pequeños enganches o topes que actúan como barreras protectoras, a través de los cuales no pueden pasar los efectos negativos del dominio vecino. Cada espacio delimitado por esos topes sería un dominio topológico cerrado. Así, en el cromosoma, cada dominio topológico de ADN tendría entonces su propia tensión helicoidal dando lugar a propiedades estructurales y funcionales que sólo afectarían a los genes que contiene. Finalmente, ilustra Joaquim Roca, “para que nuestro ovillo de alambre quede enrollado de manera estable, también es importante que sus dos extremos queden sujetos. En el caso de los cromosomas, se cree que los telómeros están firmemente anclados en la pared interna del núcleo celular”.

¿Es cierta esta hipótesis? Para comprobarlo, los investigadores del CSIC han utilizado una ingeniosa combinación de experimentos para deducir cómo se reparte la tensión helicoidal del ADN a lo largo de los cromosomas. Por un lado, han suprimido la actividad de las topoisomerasas para acumular tensión helicoidal en el ADN. A continuación, han examinado como esta tensión afecta la transcripción en todo el genoma. Los resultados han revelado un efecto posicional sorprendente e idéntico en todos los cromosomas: la alteración de la transcripción se correlaciona inversamente con la distancia al telómero más cercano.

### **UNA ESTRUCTURA FLEXIBLE**

Cuanto más cercano está el ADN al telómero, menor es su alteración en la transcripción. “Eso indica que la tensión acumulada en el ADN disminuye progresivamente en dirección a los telómeros”, explican los investigadores, “posiblemente porque los extremos de los cromosomas tienen libertad para rotar axialmente”, algo que parece contradecir la creencia, hasta ahora, de que los telómeros están fijados a la pared interna del núcleo celular.

Los investigadores también deducen de sus resultados que el ADN se organiza dentro del núcleo celular mediante anclajes fluidos y no en tantos dominios topológicos permanentemente cerrados, como hasta ahora se creía. “Si los dominios topológicos fueran efectivamente cerrados y abundantes, veríamos que los efectos del exceso de tensión en la transcripción se mostrarían a saltos, saltos debidos a la división en esos dominios”, explica Joaquim Roca. Pero los efectos posicionales descritos en el trabajo se observan de forma progresiva a lo largo de todo el cromosoma, y son idénticos en todos y cada uno de los 16 cromosomas del genoma de la levadura con la cual han hecho el experimento. “No había saltos, los efectos se difuminaban por igual hacia los extremos de todos los cromosomas.”

Estos resultados sugieren que los amarres que fijan el ADN dentro del núcleo celular a nivel de los telómeros y los que forman dominios topológicos son más laxos de lo que

hasta ahora se creía. Esta mayor flexibilidad en la estructura de los cromosomas puede ser un mecanismo esencial para evitar que excesos de torsión puedan abocar a roturas del ADN.

### Positional dependence of transcriptional inhibition by DNA torsional stress in yeast chromosomes.

Ricky S Joshi, Benjamin Piña and Joaquim Roca *EMBO Journal*  
(doi:10.1038/emboj.2009.391)

<http://www.nature.com/emboj/journal/vaop/ncurrent/abs/emboj2009391a.html>

#### RELAXATION OF DNA HELICAL TENSION BY TELOMERE ROTATION

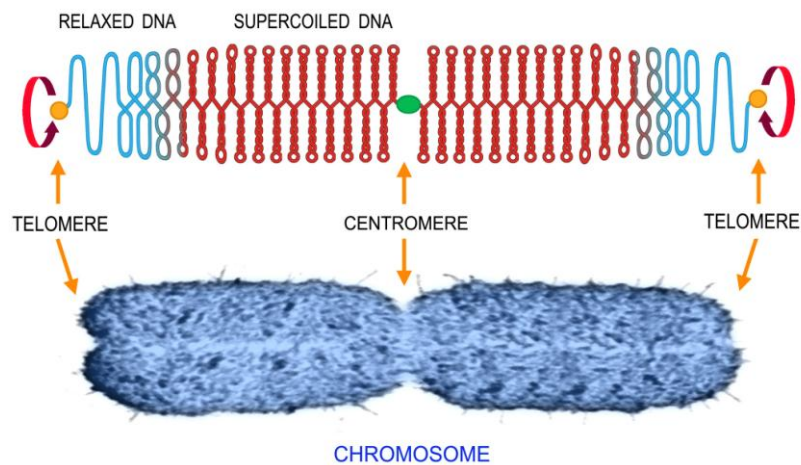


Imagen: los telómeros (punto naranja en los extremos del gráfico) tienen un movimiento de rotación que relaja la tensión de la cadena de ADN.