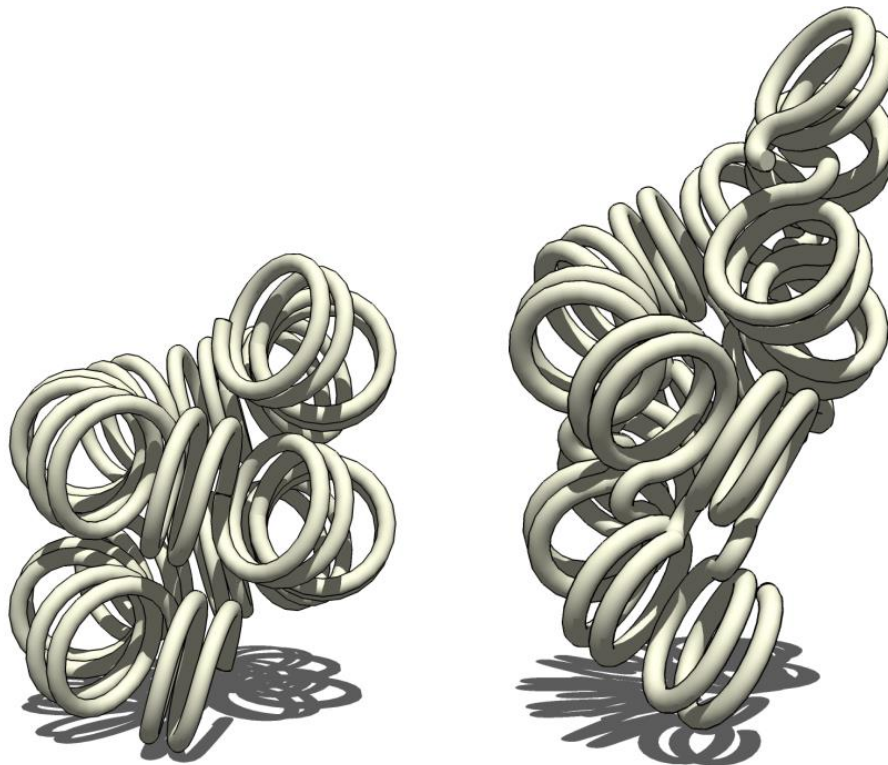




Barcelona / Madrid, martes 17 de noviembre de 2020

Desvelado el mecanismo que deshace los nudos de las moléculas de ADN

- Un equipo del CSIC muestra cómo se eliminan los nudos en las largas moléculas de ADN que forman los cromosomas
- Han identificado la actividad coordinada de dos enzimas: la condensina, que localiza y tensa los nudos de ADN, y la topoisomerasa tipo-2, que los disuelve mediante cortes



Recreación en 3D de filamentos de cromatina, en los que se empaquetan las moléculas de ADN con la información genética en las células. / Wikimedia Commons

Un equipo del laboratorio de Topología del ADN del Instituto de Biología Molecular de Barcelona del CSIC (IBMB-CSIC) ha descubierto cómo se eliminan los nudos en las largas moléculas de ADN que constituyen los cromosomas. El estudio, [publicado en *The Embo*](#)

[Journal](#), muestra que es la acción coordinada de dos enzimas la que localiza y disuelve los nudos mediante cortes transitorios.

Eliminar los nudos del ADN cuando se empaqueta en cromosomas es clave para garantizar la actividad y estabilidad genética. La presencia de nudos bloquea el avance de las polimerasas de ARN y, por tanto, impide la expresión de los genes. La presencia de nudos impide también que los cromosomas se separen correctamente una vez se ha replicado su ADN, lo que hace inviable la división celular.

La presencia de nudos es habitual en las larguísimas cadenas de ADN, que se empaquetan en cromosomas dentro de las células. Se ha calculado que, si se extendiera, el ADN de cada célula cubriría 2 metros de longitud. Estas cadenas contienen toda la información genética que regula la fisiología de los seres vivos. Por ello es crucial garantizar su estabilidad.

"Estos nudos pueden ser muy dañinos para la actividad y estabilidad genética, pero se sabe que existen mecanismos que minimizan el grado de anudamiento del ADN para permitir una correcta conformación y dinámica de los cromosomas", explica el investigador del CSIC **Joaquim Roca**, principal autor del estudio y director del laboratorio de Topología del ADN del IBMB-CSIC.

"Hemos descubierto que uno de estos mecanismos es la actividad coordinada de dos complejos macro-enzimáticos que están presentes en todo tipo de células y bacterias: la condensina y la topoisomerasa tipo-2", detalla.

"Se sabía desde hace años que la topoisomerasa tipo-2 puede hacer y deshacer nudos en el ADN. Sin embargo, se desconocía de qué forma esta enzima era capaz de encontrar y eliminar tales nudos, puesto que las moléculas de ADN son muy largas y se encuentran muy replegadas en el minúsculo espacio del núcleo celular", explica **Roca**, investigador principal del grupo.

Eso es lo que hace la condensina, que se desplaza a lo largo de las cadenas de ADN para localizar y tensar los nudos. Posteriormente, la enzima topoisomerasa tipo-2 disuelve esos nudos mediante cortes transitorios en las cadenas de ADN. Este mecanismo para desanudar el ADN es fundamental para la estabilidad estructural de los cromosomas y la correcta expresión de los genes. "Parece una misión imposible, pues es como manejar un fino hilo de varios kilómetros de longitud y deshacerle todos los nudos sin sacarlo de nuestro bolsillo", añade **Roca**.

"Hemos observado que, para eliminar los nudos de ADN en los cromosomas, la topoisomerasa necesita de la actividad de la condensina. En cambio, sin la condensina, la topoisomerasa produce aún más nudos y pone en riesgo la estabilidad del genoma", cuenta **Silvia Dyson**, primera autora del artículo.

La condensina, un motor molecular que produce lazos de ADN

La condensina es un macro-complejo formado por 5 proteínas necesario para condensar y segregarse correctamente los cromosomas durante la división celular. Sin embargo, la condensina se encuentra también en las células que no se dividen y su función aquí era

desconocida. Recientemente se ha observado que la condensina es capaz de desplazarse a lo largo del ADN a gran velocidad y hacerlo sin abandonar su punto de partida. Como resultado, la condensina forma lazos de ADN que crecen progresivamente de tamaño, lo que permite plegar el ADN de un modo ordenado. Pero esta formación de lazos también conlleva que la condensina empuje y comprima todos los nudos que encuentra en su camino.

La topoisomerasa tipo-2 disuelve los entrecruzamientos del ADN

La topoisomerasa tipo-2 es otra enzima fascinante, dicen los científicos, ya que tiene la capacidad de pasar un segmento de ADN a través del corte transitorio que produce en otro segmento. En consecuencia, este enzima disuelve los entrecruzamientos del ADN tal como haría un mago al separar dos aros de metal. La topoisomerasa puede así disolver rápidamente nudos de ADN.

Sin embargo, cuando consideramos las largas moléculas del ADN replegadas en el núcleo celular, la topoisomerasa no puede saber si está anudando o desanudando el ADN cuando pasa un segmento a través de otro. Necesita un mecanismo que le permita encontrar los nudos. Este mecanismo lo proporciona la condensina, que al comprimir los nudos los hace visibles para la topoisomerasa.

"La condensina y la topoisomerasa tipo-2 pueden considerarse como dos auténticos nano-robots que aparecieron muy pronto en la evolución de la vida, cuando la longitud de las moléculas del ADN aumentó significativamente. La correcta coordinación entre estas dos maquinarias para el desanudamiento del ADN sigue siendo hoy esencial y uno de los talones de Aquiles para la viabilidad de cualquier célula", concluye **Roca**.

Sílvia Dyson, Joana Segura, Belén Martínez-García, Antonio Valdés, and Joaquim Roca. **Condensin minimizes topoisomerase II-mediated entanglements of DNA in vivo.** *The EMBO Journal*. DOI [10.15252/embj.2020105393](https://doi.org/10.15252/embj.2020105393)

CSIC Comunicación