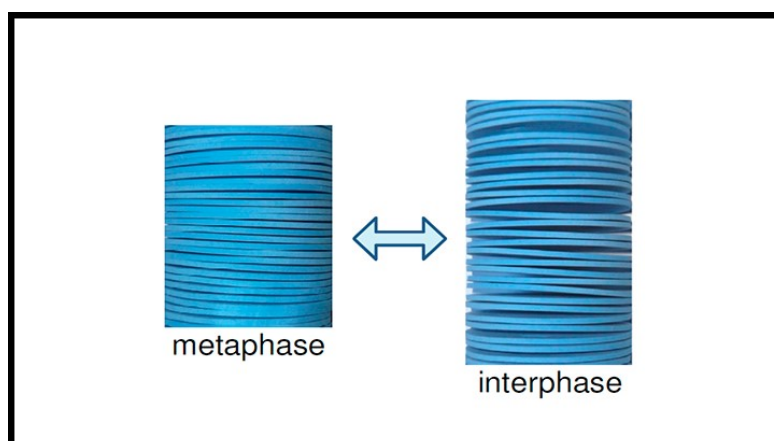


26/05/2020

## Expressió gènica, replicació i reparació del DNA en cromosomes multilaminars



Estudis previs a aquest i també elaborats pel Laboratori de Cromatina del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UAB indiquen que el filament de cromatina en els cromosomes es plega de manera que forma plaques amb moltes capes planes i exposen que les propietats dinàmiques d'aquesta estructura permeten proposar mecanismes per a les múltiples funcions de la cromatina. Ara, l'estudi present suggereix una hipòtesi en la qual la cromatina té dos estats: inactiva quan les capes estan apilades en els cromosomes mitòtics i activa quan les capes no estan apilades durant la interfase. A més, l'estudi indica que la cromatina plana podria facilitar la replicació del DNA sense entrecreuaments topològics i la reparació del DNA per recombinació homòloga.

Representació simplificada de part d'un cromosoma que mostra dos estats de la cromatina: inactiva quan les capes estan estretament apilades i activa quan les capes no estan fortament apilades.

La condensació dels cromosomes i la divisió cel·lular tenen lloc durant la mitosi, l'última fase del cicle cel·lular. La transcripció es produeix en totes les etapes (G1, S i G2) de la interfase, i la replicació del DNA s'esdevé només durant la fase S. Coneixent aquests tres processos, els

primers estudis de microscòpia electrònica van mostrar l'emanació de fibres de cromatina de cromosomes mitòtics i de nuclis interfàsics tractats amb aigua sense cations. Des de llavors, la majoria dels models cromosòmics proposats tenen una relació directa amb la geometria lineal de les fibres de cromatina. Malgrat això, en presència de concentracions de cations corresponents a la mitosi, els estudis de microscòpia electrònica de transmissió, de microscòpia de força atòmica i de crio-tomografia electrònica, realitzats per investigadors del Laboratori de Cromatina del Departament de Bioquímica i Biologia Molecular de la UAB, van mostrar que la cromatina emanada dels cromosomes mitòtics té una estructura plana que forma plaques multilaminars compostes de capes mononucleosomals.

Aquests resultats van portar a proposar el model de les plaques primes, en el qual es considera que els cromosomes mitòtics condensats estan formats per moltes capes de cromatina apilades al llarg de l'eix del cromosoma. Cada capa conté aproximadament 0.5 Mb de DNA en els cromosomes humans. En tampons que contenen concentracions de cations corresponents a la interfase, la cromatina emanada dels nuclis G1, S i G2 també té una morfologia plana, però les plaques dels nuclis interfàsics tenen una baixa tendència a formar les estructures multicapa observades en els cromosomes mitòtics.

En un [article](#) de revisió i hipòtesis publicat recentment a FEBS Letters, es suggereix que durant la mitosi les capes de cromatina fortament apilades inhibeixen la transcripció. Per contra, l'accessibilitat a la cromatina augmenta enormement quan les capes no estan tan densament apilades en la interfase, i el DNA pot interaccionar (pels dos costats de cada capa de cromatina) amb les proteïnes de la maquinària de transcripció.

Els estudis de Captura de la Conformació dels Cromosomes a nivell del genoma complet ([Hi-C](#)) han demostrat que en la interfase s'estableixen molts contactes entre les seqüències de DNA corresponents a Dominis Associats Topològicament ([TADs](#)), que són considerats com subunitats funcionals de la cromatina. Atès que la mida dels TADs detectats en les anàlisis Hi-C de les cèl·lules en interfase és similar a la quantitat de DNA en una capa de cromatina, es proposa que cada capa correspongui a un TAD. Les llaçades del filament de cromatina proposades a partir dels resultats obtinguts en els estudis de Hi-C, poden interpretar-se com contactes produïts pel plegament del filament dins les capes. En particular, els llaços *enhancer-promotor* requerits per a l'expressió gènica podrien ser preexistents dins les capes. Durant la mitosi, els TADs aparentment desapareixen perquè les capes s'apilen estretament i, en conseqüència, els contactes observats en els experiments de Hi-C involucren seqüències més distants en el genoma.

D'acord amb estudis anteriors, en primer lloc, és probable que la cromatina plana dins els cromosomes formi un helicoide continu. L'absència d'entrecreuaments topològics entre les capes successives d'aquest helicoide pot facilitar la replicació del DNA. En segon lloc, la cromatina plana ha de ser localment desestructurada per formar bombolles de replicació actives, i presumiblement la replicació completa del cromosoma original donaria lloc a un doble helicoide sense entrecreuaments topològics. Aquesta estructura conté dues còpies de totes les seqüències de DNA originals en estreta proximitat entre elles, la qual cosa pot facilitar la reparació de trencaments de doble cadena per recombinació homòloga en qualsevol regió del genoma. A més, si es produeixen trencaments de doble cadena, la xarxa formada per la cromatina plana pot mantenir els dos extrems del DNA en el seu lloc, evitant així les translocacions cromosòmiques, d'una manera millor que els filaments de cromatina poc

estructurats que normalment es consideren en les publicacions científiques actuals.

Finalment, la separació dels dos helicoides, per un mecanisme desconegut que presumiblement requereix topoisomerasa II, produirà dues cromàtides germanes compactes que poden transferir de manera segura el DNA genòmic a les cèl·lules filles.

### **Joan-Ramon Daban**

Departament de Bioquímica i Biologia Molecular

Facultat de Biociències

Universitat Autònoma de Barcelona

[joanramon.daban@uab.cat](mailto:joanramon.daban@uab.cat)

### **Referències**

JR. Daban. **Supramolecular multilayer organization of chromosomes: possible functional roles of planar chromatin in gene expression and DNA replication and repair.** *FEBS Letters* 594 (2020) 395-411. <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1873-3468.13724>

[View low-bandwidth version](#)