

PRINCIPALES MECANISMOS DE REPARACION DE DAÑOS EN LA MOLECULA DE ADN

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

Alumna: Axel Guadalupe Ceballos Salas

Docente: Jorge Miguel Culebro Ricaldi

Materia: Biología molecular clínica

Octavo semestre

Periodo: Agosto- Diciembre

Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN

Los daños en el ADN pueden generar cambios en la expresión de genes, crecimiento celular e incluso tumores . Estos daños pueden ser atribuidos a diversos procesos metabólicos endógenos, que producen radicales libres de oxígeno (RLO) y nitrógeno (RLN) altamente reactivos, que alteran bases y atacan directamente el ADN . Además de estos agentes generados endógenamente encontramos los agentes genotóxicos exógenos, tales como la luz ultravioleta y otros tipos de radiación (X, γ , rayos cósmicos), aminas aromáticas, hidrocarburo de arilo, cloruro de vinilo y ciertos metales que generan, directamente o indirectamente, daños en la molécula de ADN (. Se ha estimado que cada célula puede experimentar hasta 105 lesiones espontáneas en un día, lo cual indica que la molécula de ADN es constantemente agredida y alterada por distintos factores.

MECANISMO POR REVERSIÓN DE LA LESIÓN: REPARACIÓN DIRECTA

La reparación directa es realizada por la acción de una única enzima capaz de reparar la lesión, sin necesidad de substituir la base dañada. Así, la estructura original de la molécula del ADN revierte la lesión. Existen tres mecanismos en la reparación directa: fotorreactivación, alquiltransferencia y desmetilación oxidativa.

a) Fotorreactivación

La radiación UV (longitud de onda entre 250 y 320 nm), puede ocasionar alteraciones químicas en las bases del ADN. Los fotoproductos de estas reacciones originan los dímeros de pirimidinas ciclobutano (CPD), pirimidina y pirimidonina (6,4 PP) que causan efectos deletéreos como la inhibición de la replicación y de la transcripción, el aumento en la aparición de mutaciones, la detención del ciclo celular y la muerte celular . Los efectos mutagénicos generados por la radiación UV son invertidos por un proceso llamado fotorreactivación.

El genoma humano tiene dos genes CRY (genes que codifican para la proteína cryptochroma) homólogos a las fotoliasas, los cuales codifican fotorreceptores de luz en la regulación del ritmo circadiano, pero no en la fotorreactivación de daños al DNA.

b) Alquiltransferencia

Este mecanismo es reconocido por la remoción de aductos alquilo en las bases del ADN. Generalmente estos grupos son incorporados al ADN como agentes químicos alquilantes (compuestos electrofílicos altamente reactivos con afinidad por centros nucleofílicos en macromoléculas orgánicas) como el metil-metano-sulfonato (MMS) o enzimáticos (metilasas) . Una de las alteraciones más conocidas en el ADN es la metilación de restos de guanina para formar O6 -metilguanina para lo cual la célula utiliza enzimas “suicidas” llamadas alquiltransferasas, que desplazan el grupo metilo desde la guanina al centro activo de la cisteína, llevando a la inactivación irreversible de la proteína O6 -metilguanina-ADN metiltransferasa (MGMT).

b) Desmetilación oxidativa

Este tipo de reparación remueve daños por metilaciones en el ADN que pueden ser citotóxicas y con frecuencia presentan acción mutagénica, causada por compuestos nocivos que se producen de forma endógena como estrés oxidativo, inflamación, peroxidación de lípidos, infecciones y otros procesos metabólicos naturales como la alteración de la microbiota intestinal. Todos los organismos tienen múltiples estrategias de reparación para contrarrestar daños al ADN, como por ejemplo las alquilaciones, esta respuesta ha sido ampliamente estudiada en *E. coli*, específicamente la proteína AlkB, la cual se encarga de desmetilar oxidativamente las bases lesionadas, revertiéndolas para adenina y citosina respectivamente, liberando el grupo metilo en formaldehído. Esta forma de reparación ha sido conservada desde las bacterias hasta el hombre, en el que han sido identificados homólogos de AlkB, como ABH1, ABH2 y ABH3.

MECANISMO POR SISTEMAS DE REPARACIÓN INDIRECTA

Los sistemas de reparación indirecta son aquellos que intervienen sobre el ADN, durante la replicación (fase S del ciclo celular), transcripción o sobre hebras de ADN fragmentadas. La ADN polimerasa y algunos de los componentes moleculares del mecanismo de replicación, llevan a cabo la supervisión de la copia recién sintetizada. Puesto que el ADN se replica de una forma semi-conservativa, cada hebra de esta molécula genera una nueva, lo cual permite que los errores introducidos durante la replicación puedan ser corregidos por los mecanismos de reparación por escisión de la lesión. Por lo tanto, si los nucleótidos en una hebra presentan un daño, pueden ser eliminados utilizando como molde a la cadena complementaria para la síntesis de la reparación. Existen tres mecanismos en la reparación indirecta: reparación por escisión de bases o BER (Base Excision Repair), reparación por escisión de nucleótidos o NER (Nucleotide Excision Repair) y reparación por apareamiento erróneo (Mismatch Repair). El principio de los tres mecanismos de reparación implica: corte, empalme de la región dañada e inserción de nuevas bases, seguido por la ligación de la cadena.

a) Reparación por escisión de bases - BER (Base Excision Repair)

Es una vía de reparación del ADN que corrige daños oxidativos, derivados de la alquilación celular y despurinizaciones espontáneas. Es utilizada por la célula para la protección contra daños y pérdidas de bases generando sitios apurínicos o apirimidínicos, más conocidos como sitios AP, los cuales pueden ser mutagénicos y citotóxicos si no son reparados correctamente, tornándose una amenaza para la viabilidad celular e integridad genómica puesto que pueden bloquear la replicación o la transcripción.

c) Reparación por escisión de nucleótidos - NER (Nucleotide Excision Repair)

El complejo de polipéptidos (UvrABC) actúa como endonucleasa, localizando la lesión y removiendo los nucleótidos con daño. El proceso inicia con la proteína UvrA que es la primera en unirse y reconocer el daño en el ADN el cual no es específico, debido a que identifica una distorsión en la molécula de ADN y no la secuencia errónea de nucleótidos, lo que permite corregir una amplia variedad de daños. Por lo tanto, la lesión es reconocida por un complejo de heterodímeros compuesto por dos moléculas UvrB con un dímero de UvrA2 (complejo UvrA2+UvrB2) que causa la desnaturalización local de la lesión. Posteriormente, UvrB se adhiere al sitio de la

lesión y se disocia de UvrA2 . UvrC se une a la cadena con daño, promoviendo dos escisiones en la misma.

Finalmente, UvrD (helicasa II) remueve el segmento de oligonucleótidos lesionados y la ADN polimerasa I sintetiza los correctos que son unidos por la ligasa.

c) Reparación por apareamiento erróneo - MMR (Mismatch Repair)

El mecanismo de reparación de errores de apareamiento (MMR), es responsable de remover las bases desapareadas, causadas por daños espontáneos, desaminación de bases, oxidación, metilación y daños en los procesos de replicación o recombinación. La importancia del MMR radica en mantener la estabilidad genómica y reducir las mutaciones durante la replicación, puesto que individuos con mutaciones relacionadas al MMR, presentan una alta predisposición de tumores, síndromes y cáncer.

MECANISMO DE REPARACIÓN DE QUIEBRES EN DOBLE CADENA DSB (DOUBLE-STRAND BREAKS)

Uno de los daños más severos al ADN, son los cortes en cadena doble (DSB), los cuales surgen por múltiples causas, tanto endógenas como exógenas . Los DSB pueden inducir inestabilidad genómica por translocaciones y pérdida de material genético, entre otros . En eucariotas un DSB no reparado puede provocar la inactivación de un gen esencial, lo cual es suficiente para inducir muerte celular por apoptosis . Las células contienen toda una maquinaria enzimática encargada de realizar con alta efectividad la reparación de DSB . Sin embargo, cuando este sistema falla o alguna proteína esencial no está presente, el corte puede persistir y provocar alteraciones importantes en el genoma.

a) Reparación por recombinación homóloga - HR (Homologous Recombination)

Este sistema detecta y repara daños generados por agentes químicos, físicos y radicales libres derivados de un DSB especialmente en la fase G2 del ciclo celular . La eficiencia de los reparos se debe a la proximidad entre las cromátidas hermanas que tienen información idéntica, de esta forma es activada una cascada de reacciones junto con las proteínas de reparo que bloquean el ciclo celular

b) Reparación por extremos no homólogos - NHEJ (Non-Homologous End-Joining)

La reparación de quiebres de doble cadena en organismos superiores se da por extremos no homólogos, este tipo de reparación permite la unión de cadenas por sus extremos, y no necesita de secuencia complementaria u homóloga para su unión . El sitio de corte es reconocido por un complejo heterodímero de dos proteínas KU70 y KU80, que protegen el ADN de la acción de exonucleasas y mantienen unidas las cadenas. Posteriormente, el heterodímero es asociado por acción catalítica a la quinasa (DNA-Pkcs) que se activa por la interacción de la cadena sencilla con el DSB , la ligasa IV (enzima que une extremos de ADN) y XRCC4 llevan a cabo la unión de las cadenas. Finalmente, el procesamiento de los DSB es realizado por el complejo MRE11-Rad50-NBS1, que tiene actividad de exonucleasa, endonucleasa y helicasa