



*Principales Mecanismos de Reparación de
Daños en la Molécula de ADN.*

Universidad Del Sureste

Biología Molecular en la Clínica

Docente: Dr. Jose Miguel Culebro Ricaldi

Alumna: Johary G. Ramos Aquino

8vo. Semestre

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.

Las células cuentan con mecanismos complejos que vigilan la integridad del ADN activando vías de reparación, básicamente cuando ocurren errores durante la replicación celular. Los principales mecanismos de reparación de la molécula de ADN en los seres vivos y su activación frente a agentes genotóxicos, que pueden tornarse mutagénicos si no son reparados correctamente.

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 (6,4) 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 revertidos por un proceso llamado fotorreactivación, catalizado por una fotoliasa, que posee dos cromóforos que captan un fotón, cuya energía es utilizada para revertir el dímero, es decir quiebra el enlace covalente entre las pirimidinas reparando el daño en el ADN.

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

c) 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.

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.

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 (Mitsmach 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

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

Es un mecanismo versátil que ha sido ampliamente estudiado en los seres humanos. Repara daños en el ADN causados por la radiación UV, agentes mutagénicos, quimioterapia, entre otros. En este mecanismo de reparación participan diferentes proteínas, 4 en procariontes (UvrA, UvrB, UvrC y UvrD) y más de 30 en mamíferos. El complejo de polipéptidos (UvrABC) actúa como endonucleasa, localizando la lesión y removiendo los nucleótidos con daño

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

El mecanismo de reparación de errores de apareamiento (MMR), es responsable de remover las bases despareadas, 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

Existen dos vías principales para la reparación de DSB, la recombinación homóloga y la recombinación de extremos no homólogos, las cuales son libres y propensas a errores respectivamente.

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.

En el humano esta vía es muy eficiente para reparar DSB; sin embargo, puede provocar rearrreglos cromosomales

MECANISMO POR REPARACIÓN INDUCIDA

Todos los organismos pueden sufrir ataques masivos en su material genético por diversos agentes que pueden alterar la estructura química básica del ADN, como la luz ultravioleta, metabolitos, especies reactivas de oxígeno, entre otras. Este tipo de daños dispara mecanismos de respuesta inmediata en el ADN que se caracterizan por tener niveles superiores de proteínas implicadas en reparación y recombinación. La inducción de la respuesta celular al daño implica la activación de los sistemas de puntos de control del ciclo celular, reparación del ADN, cambios en expresión génica, reconstrucción de la cromatina y apoptosis. En procariontes una de estas opciones es la respuesta SOS (por la señal internacional de auxilio "Save Our Souls") o sistema de emergencia celular, que ante la detección de agentes genotóxicos incrementa la expresión de un grupo de genes cuya función es la de reparar el daño en el ADN, y conferir a la célula más oportunidades de sobreponerse y sobrevivir en condiciones de estrés.