



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

MEDICINA HUMANA

MATERIA: BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA

ACTIVIDAD: RESUMEN

DOCENTE: DR. JOSE MIGUEL CULEBRO RICARDI

ALUMNO: MARCO ANTONIO DOMÍNGUEZ MORALES

8 SEMESTRE

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 y nitrógeno 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 10 lesiones espontáneas en un día, lo cual indica que la molécula de ADN es constantemente agredida y alterada por distintos factores.

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 procesos de reparación del ADN reconocen, remueven y reparan errores en la molécula, constituyendo los principales mecanismos celulares que garantizan la estabilidad genética y, consecuentemente, la propia supervivencia de la célula.

La reparación directa es realizada por la acción de una única enzima capaz de reparar la lesión, sin necesidad de substituir la base dañada.

Existen tres mecanismos en la reparación directa: fotorreactivación, alquiltransferencia y desmetilación oxidativa.

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.

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 (48). 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. 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.

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 procariotas 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.

BIBLIOGRAFÍA

Tafurt Y, Marin MA. Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. Revista Biosalud 2014; 13(2): 95-110.