

BIOLOGÍA MOLECULAR EN LA CLÍNICA

DR: JOSÉ MIGUEL CULEBRO RICALDI

ALUMNO(A): ITZEL VALERIA ESPINOSA SARAUS

MEDICINA HUMANA

8vo SEMESTRE

18-OCTUBRE -2020

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.

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) (15) como el metil-metano-sulfonato (MMS) o enzimáticos (metilasas) (10). 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)

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.

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 sitiosapurínicos o apirimidínicos, más conocidos como sitios AP (27), 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 (36). En este mecanismo de reparación participan diferentes proteínas, 4 en procariontes (UvrA, UvrB, UvrC y UvrD) (37) y más de 30 en mamíferos (36).

El complejo de polipéptidos (UvrABC) actúa como endonucleasa, localizando la lesión y removiendo los nucleótidos con daño (2). 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.

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 (41). 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.