

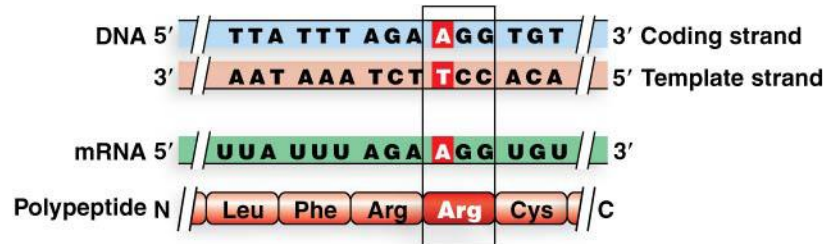
**(a) Wild-type sequence**



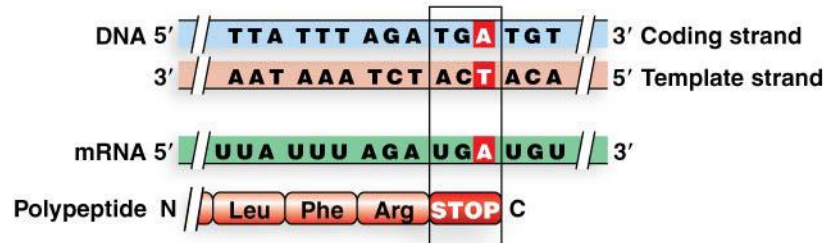
**(b) Silent mutation**



**(c) Missense mutation**



**(d) Nonsense mutation**



**MUTACIONES**

## Objetivos

Distinguir los diferentes tipos de mutaciones de punto (transición, transversión, mutación neutral, mutación sin sentido, mutación equívoca, mutación de desplazamiento -delección y adición-), sus efectos y consecuencias.

Explicar en qué forma los cambios tautoméricos de las bases pueden ser responsables de mutaciones espontáneas.

Describir el efecto de las repeticiones de tripletes.

Explicar el efecto de dimerización por la luz ultravioleta en las pirimidinas, su efecto mutacional y los mecanismos de reparación involucrados.

## Objetivos

Describir los efectos de diferentes categorías de compuestos químicos en la estructura de los ácidos nucleicos.

Explicar los diferentes mecanismos de reparación del ADN: fotoreactivación, reparación por escisión y reparación post-replicacional.

## Introducción

Las tasas de mutación son bajas en cualquier genoma, pero constituyen una contribución lenta, e importante, a la diversidad genética heredable.

Las mutaciones son aleatorias y usualmente deletéreas, al impedir la función del gen o del producto génico que se han afectado.

Las mutaciones producen cambios genéticos y constituyen una de las bases para el cambio evolutivo.

Las tasas de mutación varían entre las especies y entre genes de la misma especie.

## Tasas de mutación

En bacterias y otros organismos haploides, la tasa de mutación es medida como el número de veces que una mutación altera un gen particular por ciclo de replicación o generación.

En organismos diploides, la tasa de mutación se define como el número de eventos mutacionales en un gen por generación.

Las mutaciones dominantes son más fáciles de detectar que las recesivas ya que la presencia de una sola copia es suficiente para que se manifieste en el fenotipo.

Las tasas de mutación promedio pueden variar de  $1 \times 10^{-9}$  a  $1 \times 10^{-4}$ . Factores como el tamaño del genoma y el ciclo de vida de los organismos afectan las tasas de mutación.

**Table 12.1****Mutation Rate Ranges for Selected Taxonomic Groups**

Organism	Range
Bacteria ( <i>Escherichia coli</i> )	$1 \times 10^{-7}$ to $1 \times 10^{-9}$
Algae ( <i>Chlamydomonas reinhardtii</i> )	$1 \times 10^{-7}$ to $1 \times 10^{-8}$
Fungi ( <i>Neurospora crassa</i> )	$1 \times 10^{-7}$ to $1 \times 10^{-8}$
Plant ( <i>Zea mays</i> )	$1 \times 10^{-6}$ to $1 \times 10^{-7}$
Insect ( <i>Drosophila melanogaster</i> )	$1 \times 10^{-5}$ to $1 \times 10^{-6}$
Mammal ( <i>Homo sapiens</i> )	$1 \times 10^{-4}$ to $1 \times 10^{-6}$

## Variación en la tasa de mutación

Cada especie tiene una tasa promedio de mutación, las especies con genomas grandes tienen, como promedio, tasas de mutación más altas.

En un genoma particular, la tasa de mutación de algunos genes es considerablemente mayor que en otros. Los genes que tienen una tasa elevada de mutación se conocen como **puntos calientes de mutación (hotspots of mutation)**.

Los genes más grandes tienen más probabilidad de constituir hotspots mutacionales.

La secuenciación de los genomas completos ha permitido evaluar las tasas de mutación de una manera más precisa.

## **Mutaciones y la modificación en la secuencia del ADN**

Las mutaciones genéticas consisten en la delección, sustitución o adición de uno o más pares de bases en el ADN.

Las mutaciones localizadas, o mutaciones puntuales, ocurren en posiciones específicas e identificables de los genes.

Las consecuencias de las mutaciones varían en correspondencia con el tipo de cambio y la localización de la parte afectada en el gen.



**Table 12.3****Point Mutations**

Type	Consequence
<i>Coding-Sequence Mutations</i>	
Silent	No amino acid sequence change
Missense	Changes one amino acid
Nonsense	Creates stop codon and terminates translation
Frameshift	Wrong sequence of amino acids
<i>Regulatory Mutations</i>	
Promoter	Changes timing or amount of transcription
Polyadenylation	Alters sequence of mRNA
Splice site	Improperly retains an intron or excludes exon
DNA replication mutation, e.g., triplet-repeat expansion	Increases (or less often, decreases) number of short repeats of DNA

## **Mutaciones por sustitución de bases o Mutaciones de punto**

**Mutaciones por sustitución de pares de bases:** es el remplazo de un par de nucleótidos por otro.

**Mutaciones de transición:** ocurren cuando una purina reemplaza a otra purina o cuando una pirimidina reemplaza a otra pirimidina.

**Mutaciones de transversión:** ocurre cuando una purina es reemplazada por una pirimidina o viceversa.

## Tres tipos de mutaciones por sustitución de pares de bases

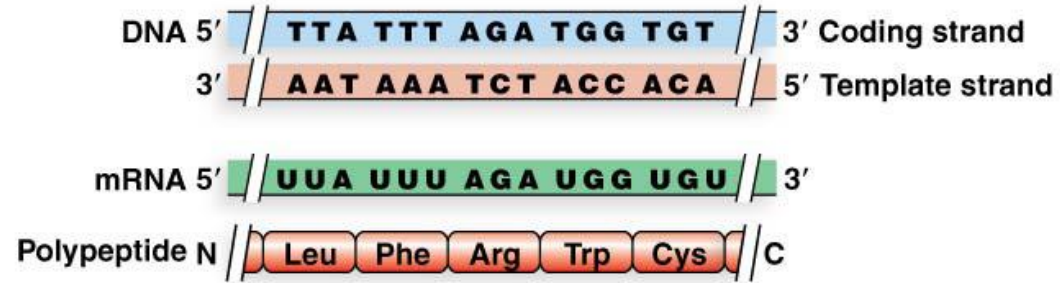
**Mutación silente:** es el cambio de un par de bases que no resulta en un cambio de aminoácido debido a la redundancia del código genético.

**Mutación de cambio de sentido (missense):** es el cambio de un par de bases que resulta en un cambio de aminoácido en el polipéptido.

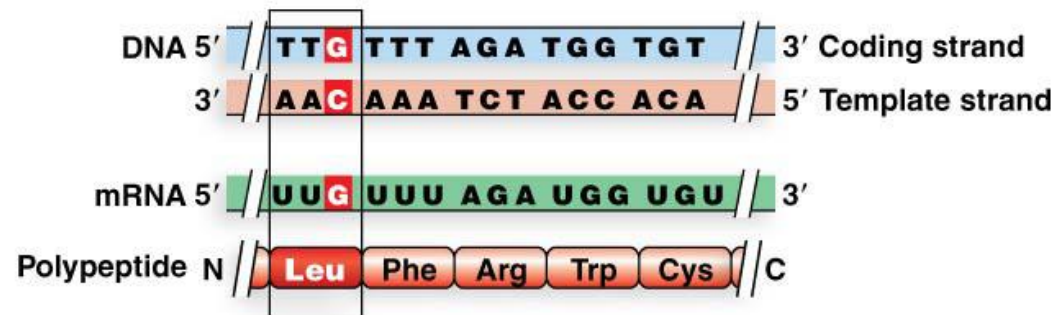
**Mutación sin sentido (nonsense):** es el cambio de un par de bases que genera un codón de terminación en lugar de un codón que especifica un aminoácido.

# Tres tipos de mutaciones por sustitución de pares de bases

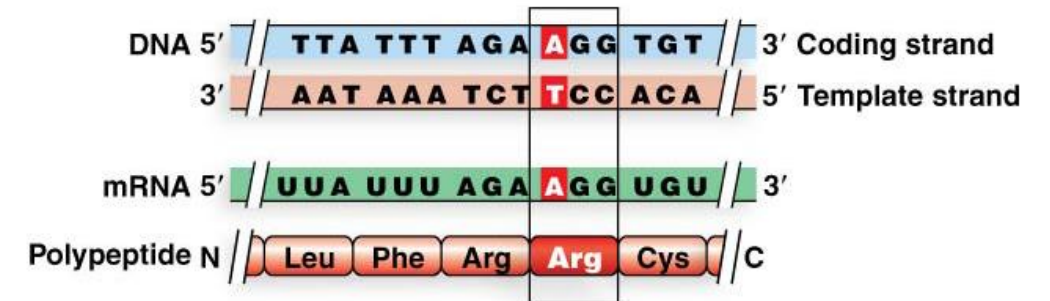
## (a) Wild-type sequence



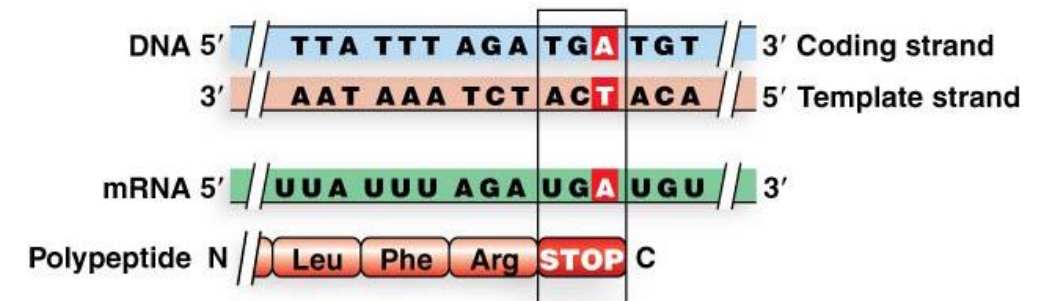
## (b) Silent mutation



## (c) Missense mutation



## (d) Nonsense mutation



## **Mutaciones por cambio del marco de lectura**

Las mutaciones por cambios en el marco de lectura, son inserciones o deleciones de uno o más pares de bases que resultan en la adición o deleción de nucleótidos en el mRNA alterando el marco de lectura del mensaje.

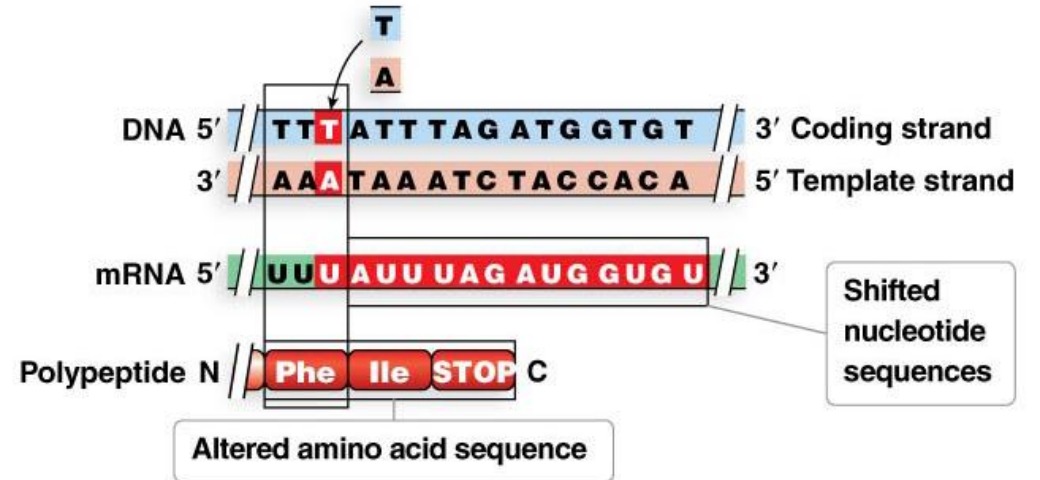
A partir del punto de mutación, la secuencia de aminoácidos que se produce es incorrecta. También pueden producirse codones de terminación prematuros.

# Mutaciones por cambio del marco de lectura

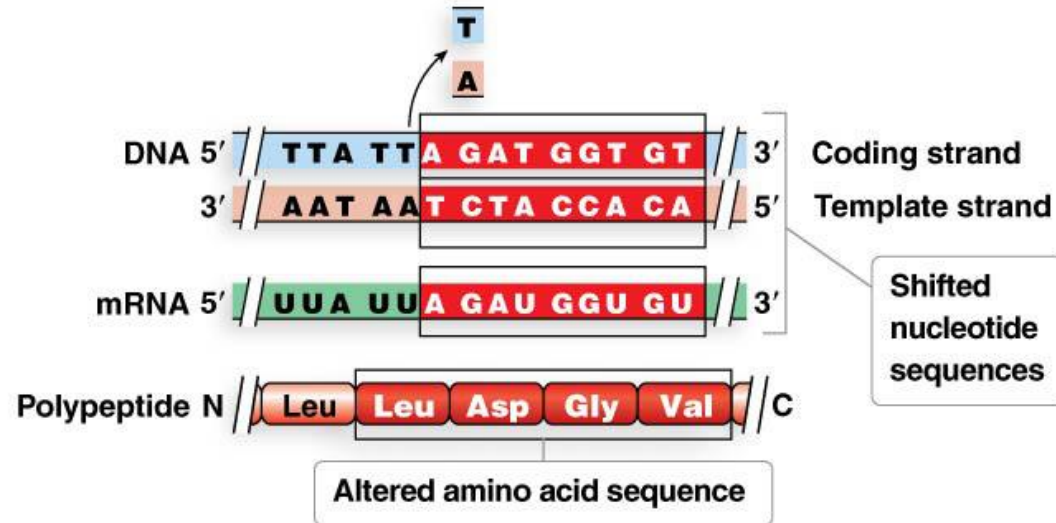
**(a) Wild-type sequence**



**(b) Frameshift mutation: Insertion of single base pair**



**(c) Frameshift mutation: Deletion of single base pair**



## **Mutaciones reguladoras**

Algunas mutaciones puntuales alteran la cantidad, no la secuencia, del polipéptido producido por un gen.

Estas mutaciones reguladoras afectan regiones como promotores, intrones y las regiones que codifican para los segmentos 5'-UTR y 3'-UTR.

Se reconocen tres tipos de mutaciones: mutación en el promotor, mutación en el splicing y generación de sitios críticos de splicing.

## **Mutación en el promotor**

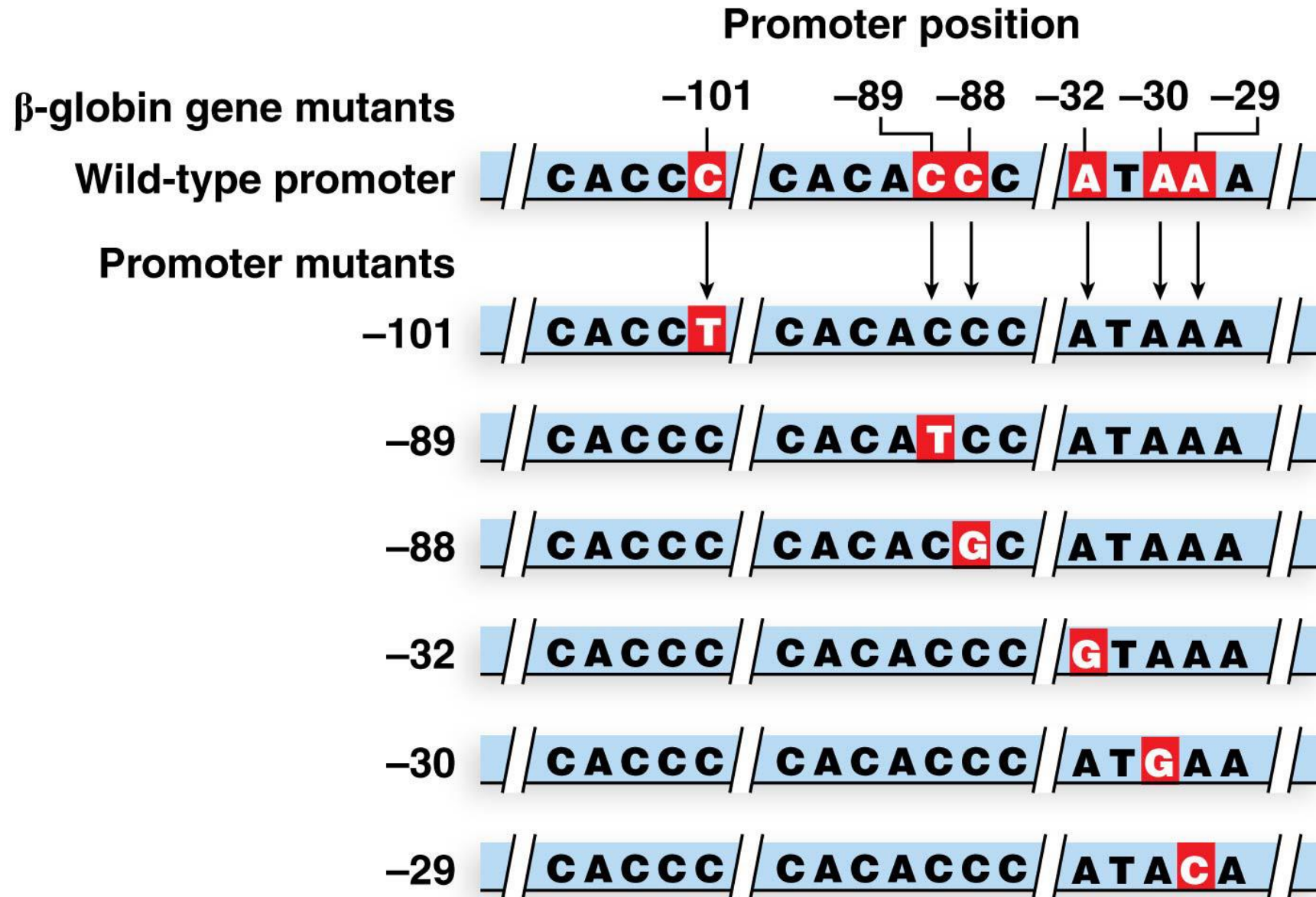
Son mutaciones que alteran los nucleótidos en la secuencia de consenso de los promotores.

Estas mutaciones interfieren con la eficiencia de la iniciación de la transcripción.

Algunas mutaciones en el promotor causan una reducción de ligera a moderada de los niveles de transcripción, mientras que otras eliminan la transcripción por completo.



**(a) Mutations in promoter**



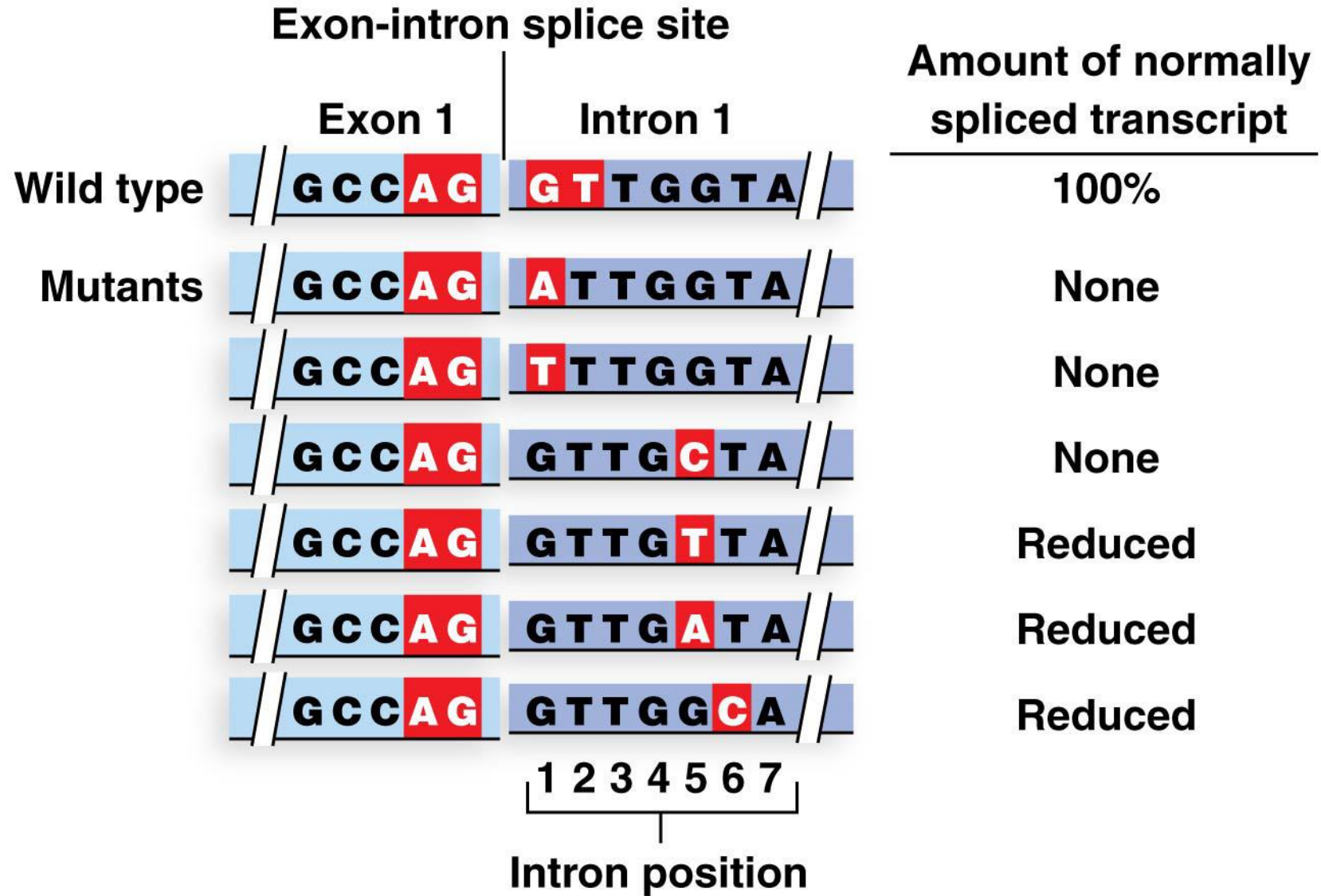
## **Mutación en el splicing**

Para que el splicing de los intrones del mRNA sea eficiente, se requiere de la presencia de secuencias específicas en los flancos de cada intrón.

Las mutaciones que alteran los nucleótidos de estas secuencias se llaman mutaciones en el splicing.

Éstas pueden resultar en errores en el splicing y en la producción de polipéptidos mutantes debido a la retención de secuencias de intrones en el mRNA.

**(b) Mutations in intron 1**

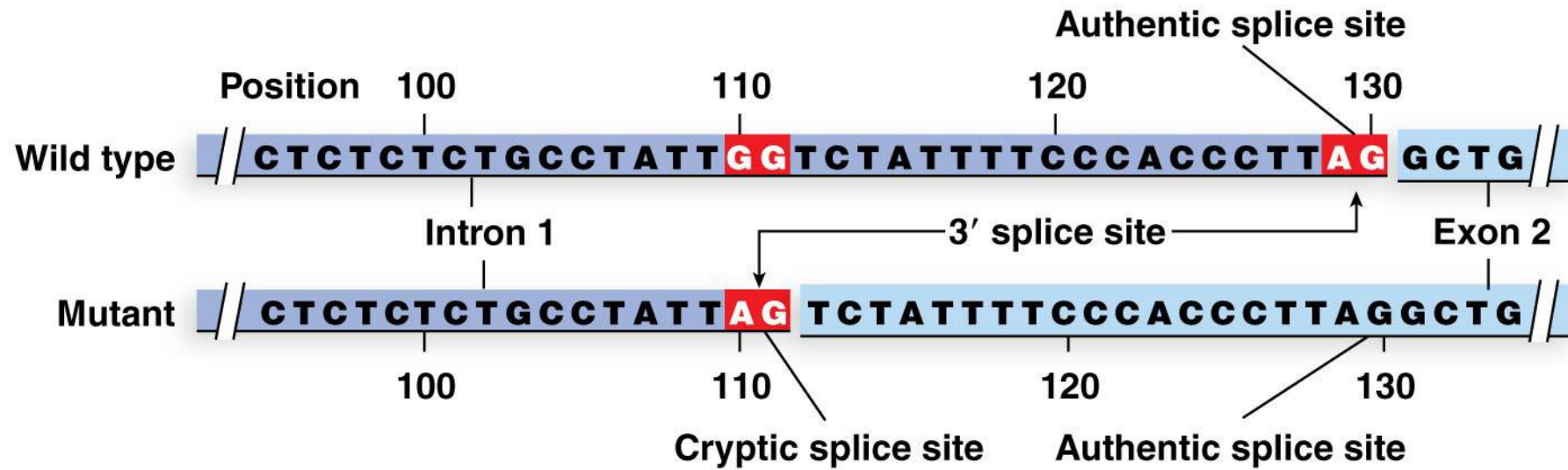


## Sitios crípticos de splicing

Algunas sustituciones de pares de bases generan nuevos sitios (crípticos) de corte y empalme que remplazan o compiten con los sitios auténticos durante el procesamiento del mRNA.

En el intrón 1 de la  $\beta$ -globina humana, una sustitución que cambia G a A en la posición 110 genera un sitio críptico AG de corte y empalme, lo que resulta en 19 nucleótidos adicionales en el mRNA maduro.

# Sitios críticos de splicing



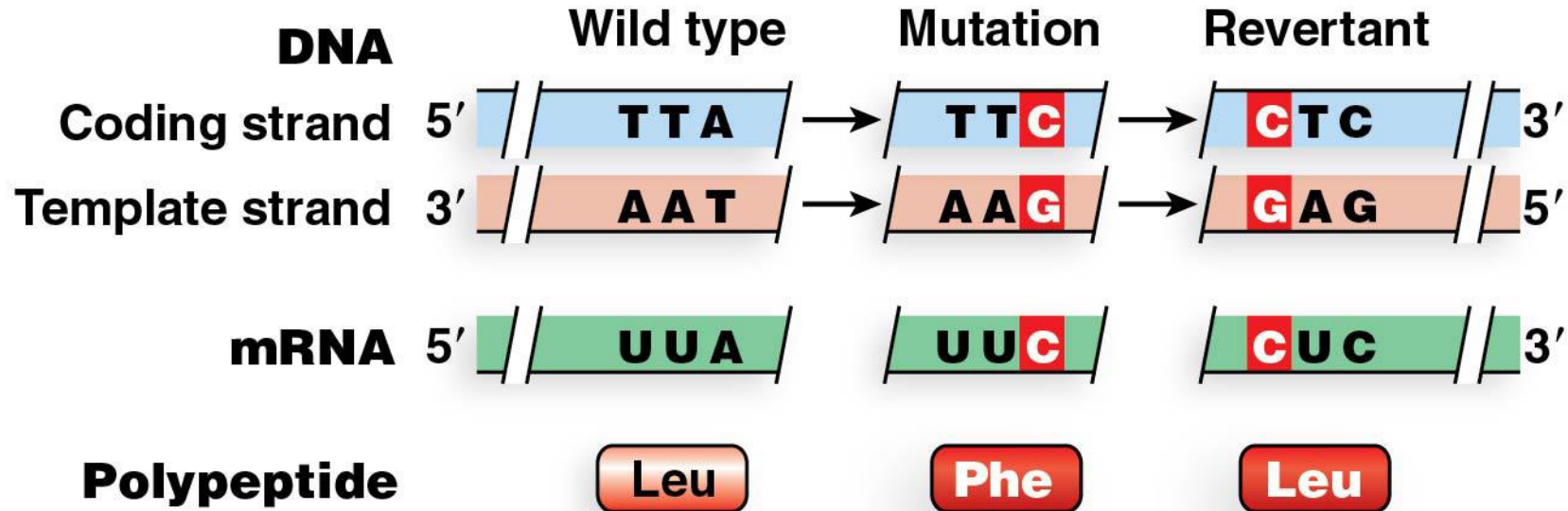
## **Mutaciones hacia adelante (forward) y reversiones**

**Mutación hacia adelante (forward mutation):** convierte un alelo tipo silvestre en un alelo mutante.

**Reversión (reverse mutation o reversion):** convierte un alelo mutante en un alelo tipo silvestre o muy parecido al tipo silvestre.

**Reversión verdadera:** la secuencia de ADN tipo silvestre es restaurada por una segunda mutación dentro del mismo codón.

**(a) True reversion**



Base-pair substitution creates a missense mutation.

Base-pair substitution reverts the mutated codon to encode the wild-type (Leu) amino acid.

## **Tipos de reversiones**

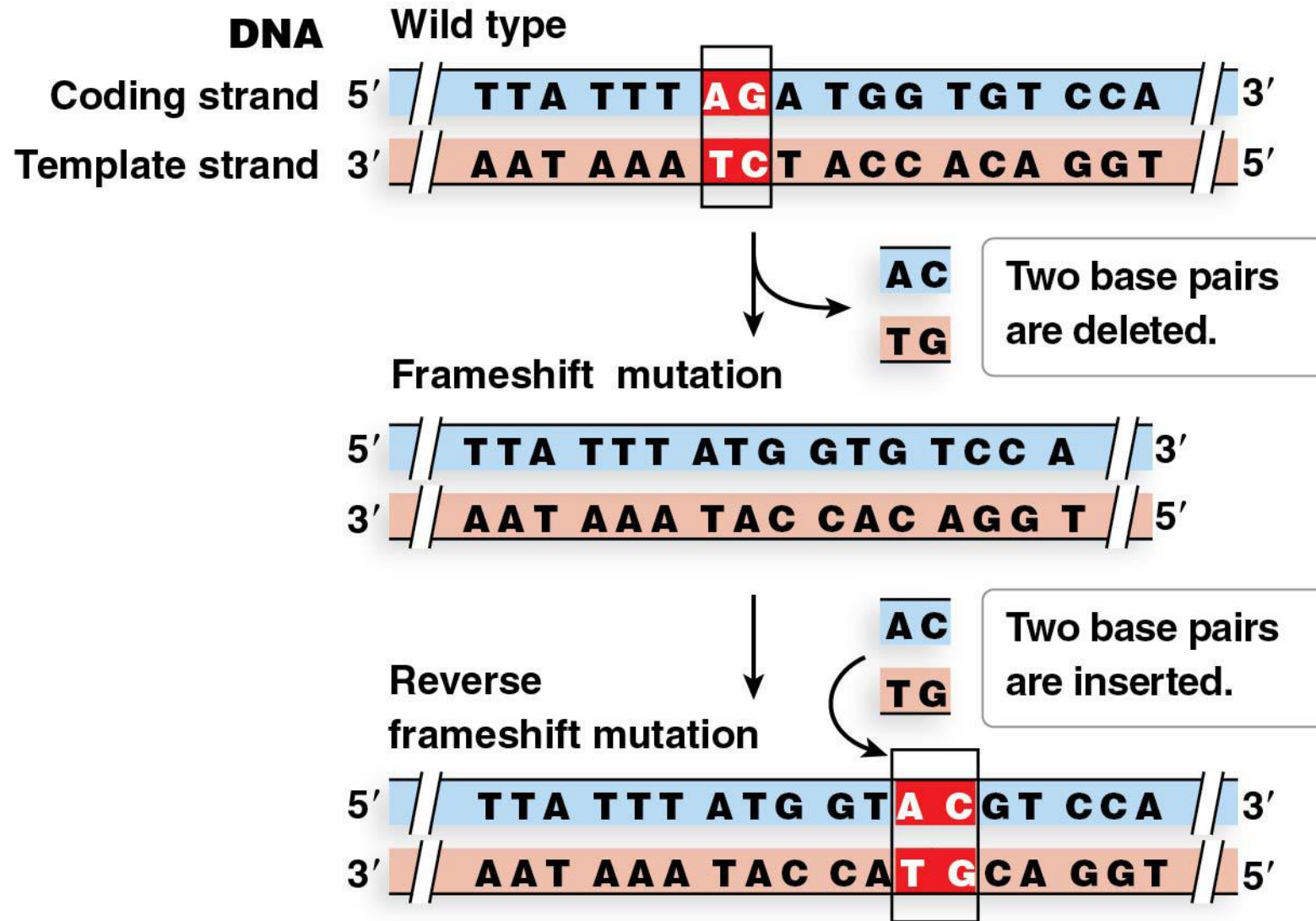
**Reversión intragénica:** se produce cuando la mutación está localizada en cualquier lugar dentro del gen.

**Reversión del segundo sitio (second-site):** se produce cuando la mutación ocurre en otro gen y compensa la mutación original restaurando el fenotipo silvestre.

Las reversiones del segundo sitio también se conocen como **mutaciones supresoras** porque suprimen el fenotipo mutante causado por la mutación original.

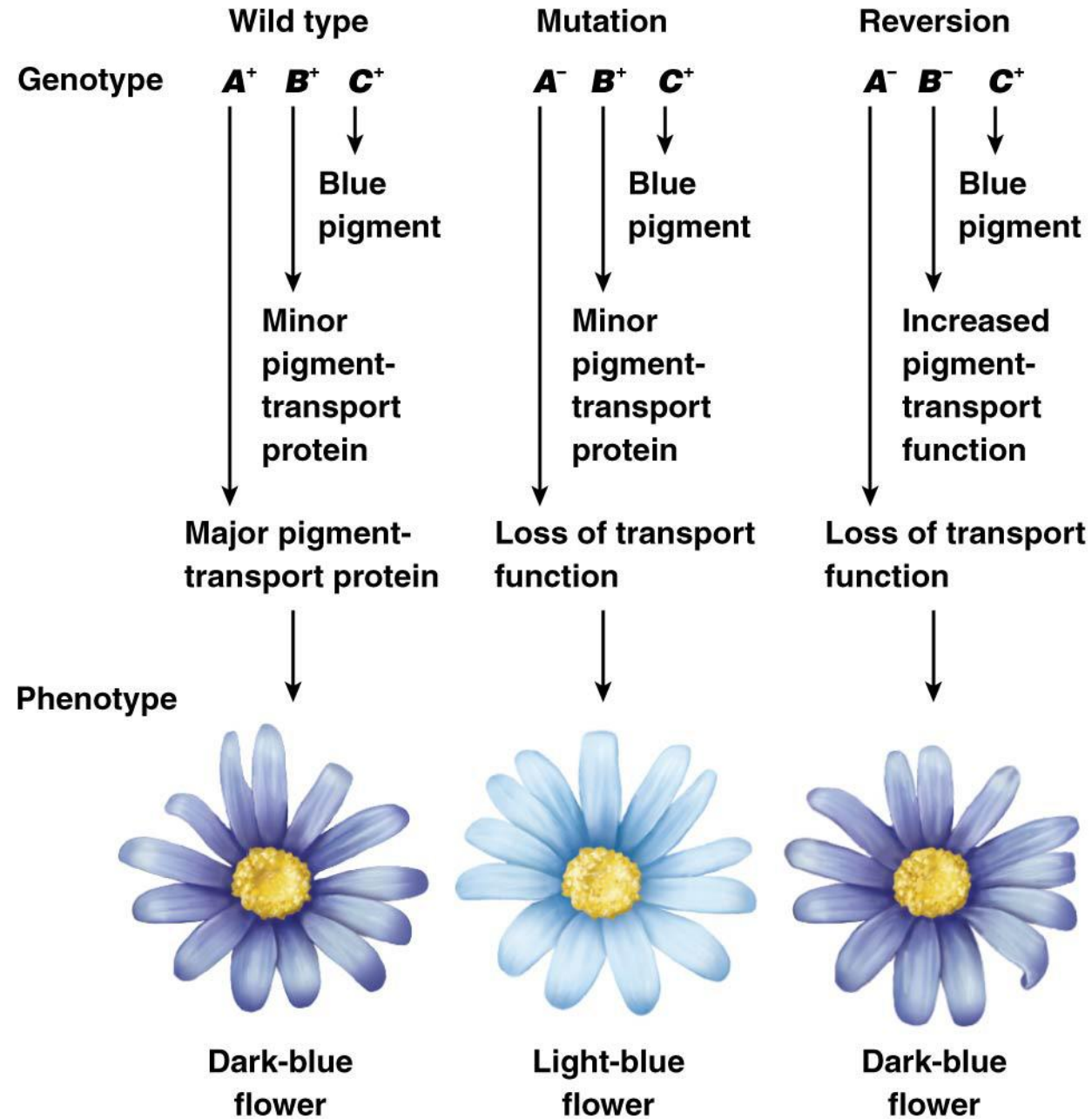


## (b) Intragenic reversion



The additional mutation in a second location restores the reading frame.

**(c) Second-site reversion**



## **Mutaciones espontáneas: errores en la replicación del ADN**

La replicación del ADN exhibe una alta fidelidad debido a la acción correctora de las polimerasas y a la reparación de las disparidades.

Las regiones del genoma que contienen secuencias repetitivas experimentan un grado mayor de errores durante la replicación.

Estos errores resultan en cambios en el número de pares de bases en las secuencias repetitivas y son considerados hotspots de mutación.

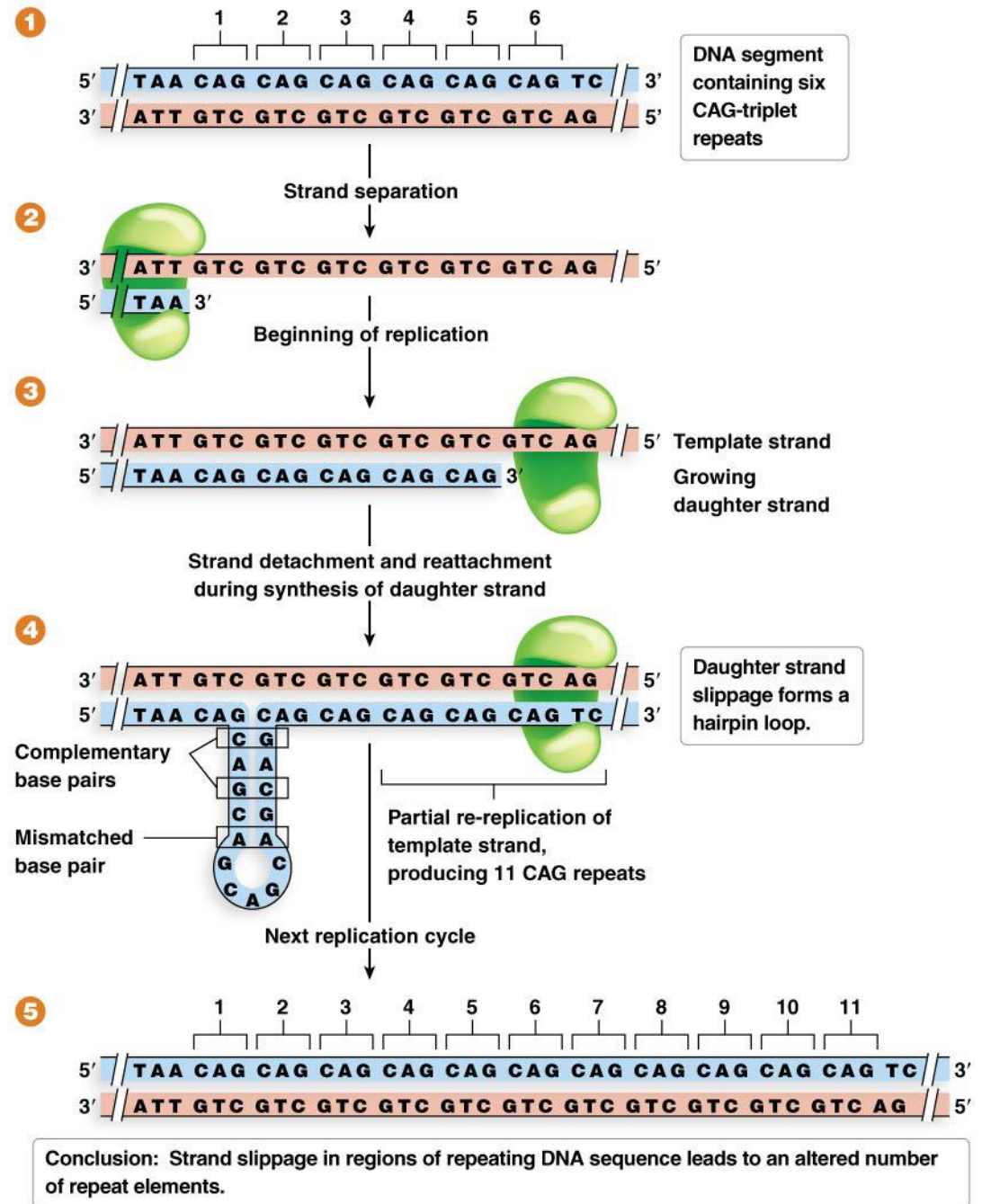
## **Mutaciones asociadas a repeticiones en el ADN (DNA repeats)**

Las alteraciones en el número de repeticiones en el ADN ocurren a través de los resbalones en las hebras (strand slippage).

Cuando la polimerasa del replisoma se desasocia temporalmente de la plantilla, una porción del ADN recién replicado forma, temporalmente, una horquilla.

Al reanudarse la replicación, se produce una re-replicación de algunas de las secuencias y el número total de repeticiones aumenta en la hebra hija.

# “Resbalón” durante la replicación del ADN



## **Desórdenes asociados a la repetición de trinucleótidos**

La repetición de trinucleótidos es un tipo especial de mutación que causa algunas enfermedades hereditarias en humanos y otros organismos.

Los alelos tipo silvestre normalmente poseen un número variable de repeticiones de trinucleótidos.

Un incremento en el número de repeticiones de trinucleótidos en el gen, por encima de un nivel umbral, causa las enfermedades.

**Table 12.4****Human Trinucleotide Repeat Disorders**

Disease	OMIM Number	Repeat Sequence	Repeat Range		Principal Disease Phenotype
			Normal	Disease	
Fragile X syndrome	309550	CGG	6–50	200–2000	Mental retardation
Friedreich ataxia	229300	GAA	6–29	200–900	Loss of coordination
Huntington disease	143100	CAG	10–34	40–200	Uncontrolled movement
Jacobsen syndrome	147791	CGG	11	100–1000	Growth retardation
Myotonic dystrophy (type I)	160900	CTG	5–37	80–1000	Muscle weakness
Spinal and bulbar muscular atrophy	313200	CAG	14–32	40–55	Muscle wasting
Spinocerebellar ataxia (multiple forms)	271245	CAG	4–44	45–140	Loss of coordination

## **Cambios espontáneos de bases**

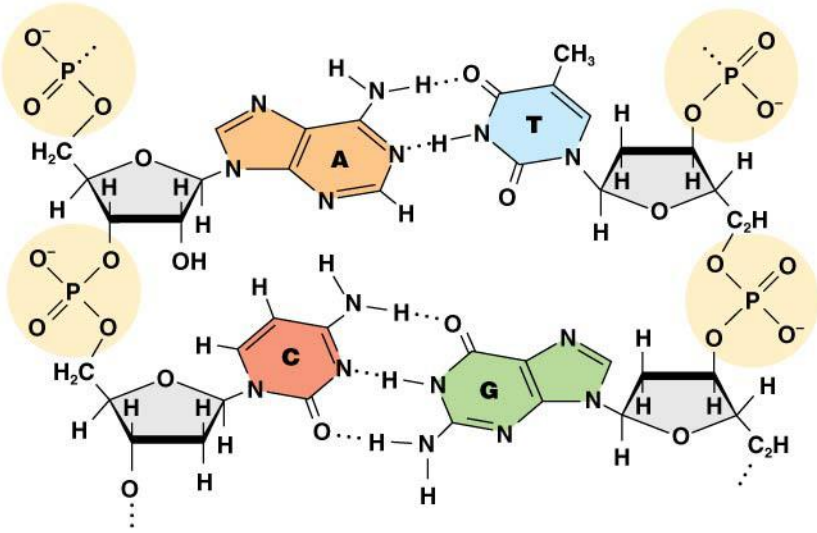
Las bases del ADN ocasionalmente cambian a estructuras alternativas llamadas tautómeros, que poseen pequeñas diferencias en la localización y enlace de los hidrógenos.

Los cambios tautoméricos pueden conducir a una disparidad en los pares de bases y a la incorporación de bases incorrectas durante la replicación.

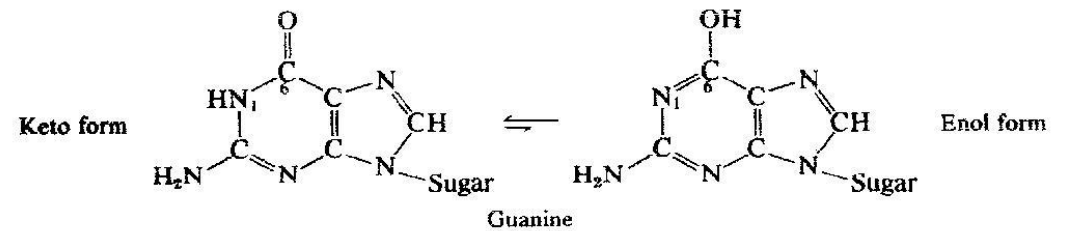
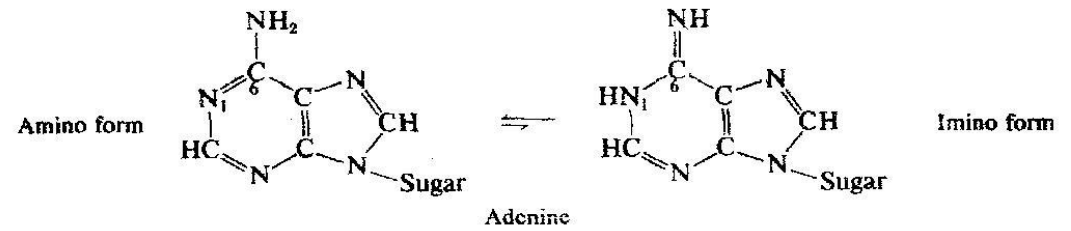
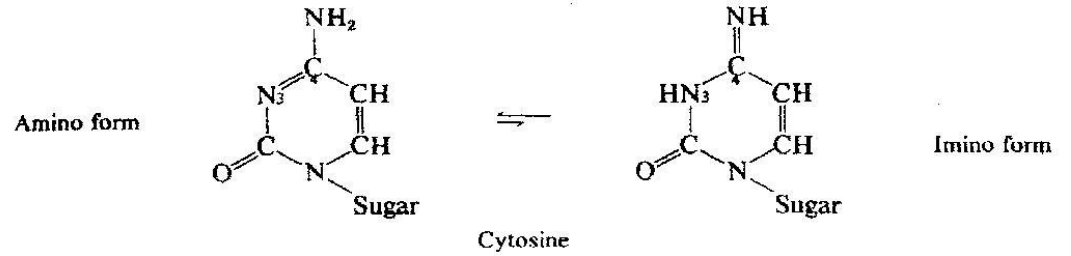
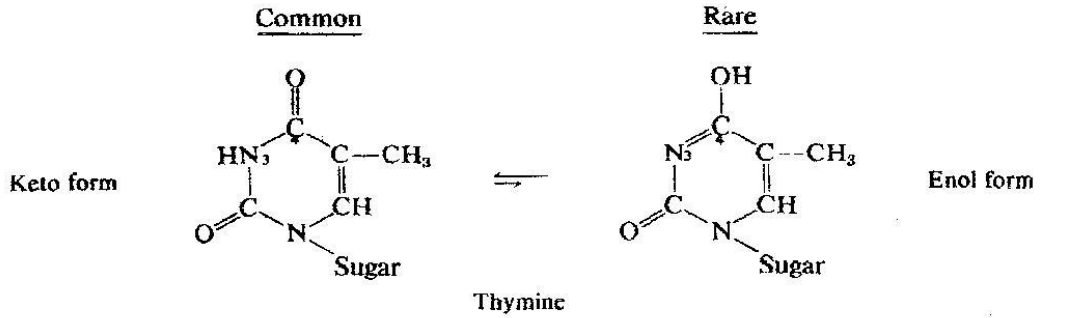
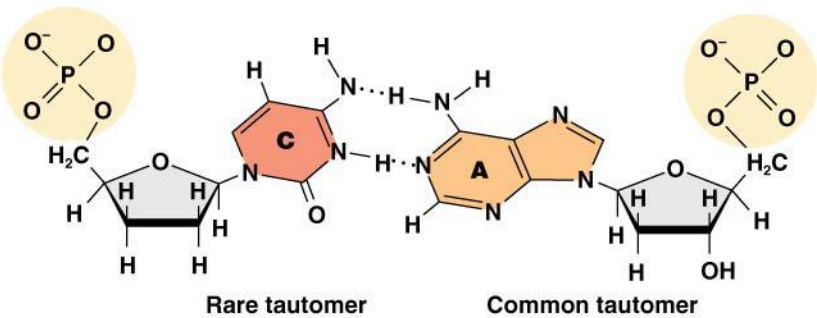
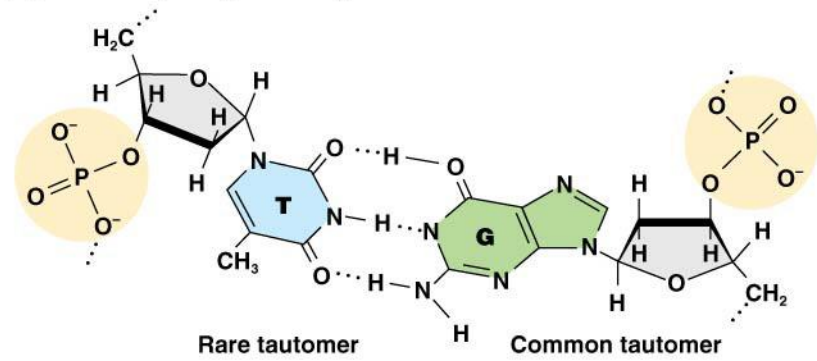
Esta es la forma más común de errores de replicación.



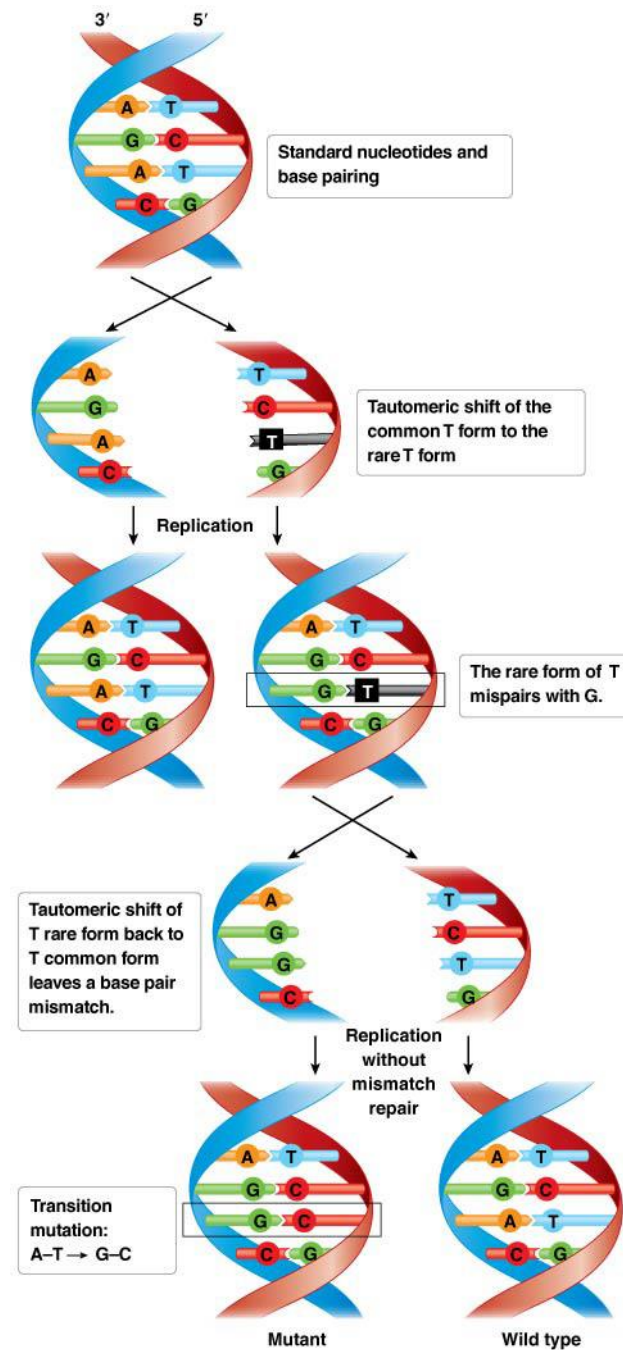
**(a) Standard base pairing of common tautomers**



**(b) Base mispairing involving rare tautomers**



**Mutación de transición que surge del cambio tautomérico de la forma común de la timina por una forma rara.**



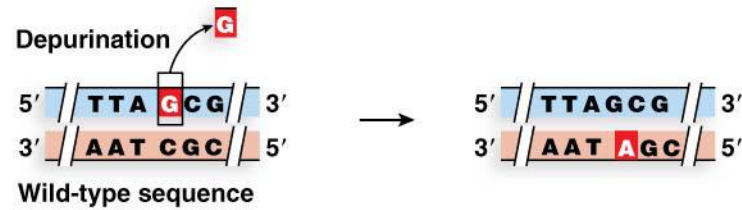
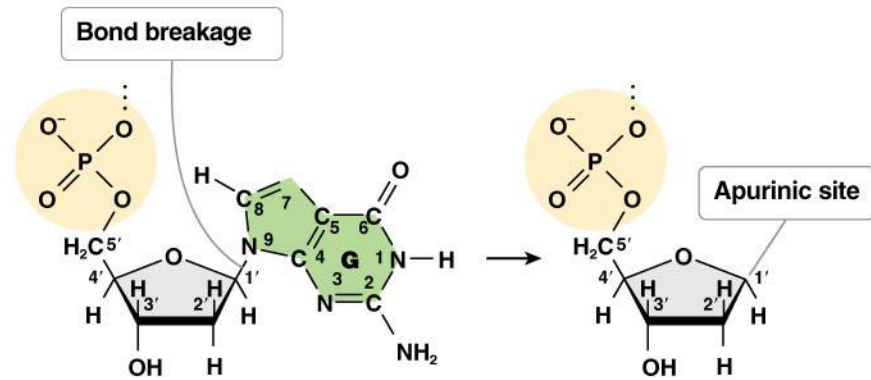
## Lesiones de nucleótidos en el ADN

La **depurinación** es la pérdida de una purina de un nucleótido debido al rompimiento del enlace covalente que une a la base con el azúcar.

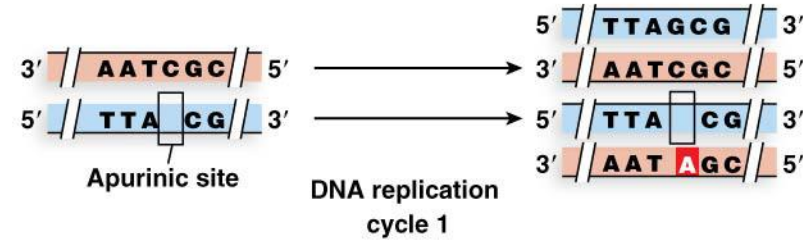
La lesión de este tipo no reparada se llama **sitio apurínico**.

La ADN polimerasa usualmente compensa la lesión colocando una adenina en el sitio durante la replicación.

**(a) Depurination**



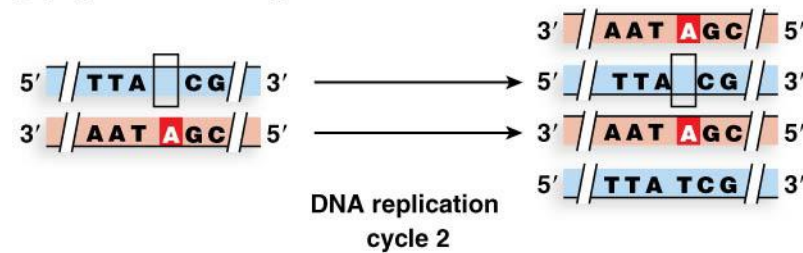
**(b) DNA replication cycle 1**



No DNA sequence change

Daughter strand filled opposite the apurinic site with a nucleotide, most commonly adenine

**(c) Apurinic site filling and mutation**



Daughter strand filled opposite apurinic site

Mutation by DNA base substitution  
G-C → T-A

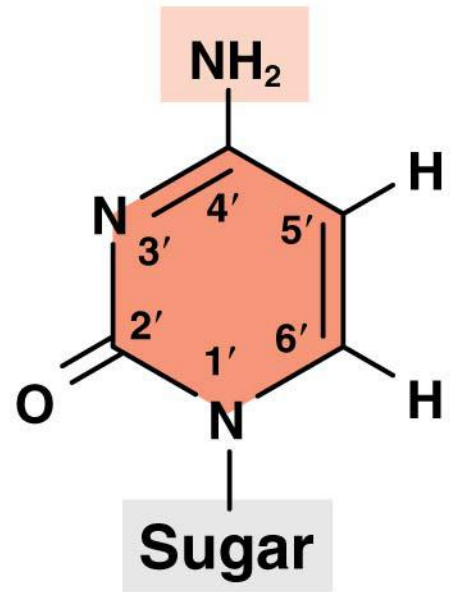
## Deaminación

La **deaminación** es la pérdida de un grupo amino ( $\text{NH}_2$ ) de un nucleótido.

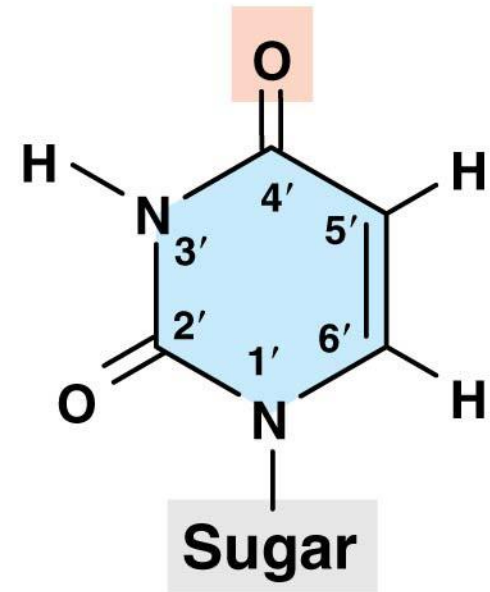
Por ejemplo, cuando una citosina es deaminada, un átomo de oxígeno ocupa el lugar del grupo amino, convirtiendo la citosina en un uracilo.

Mediante el proceso de reparación de las disparidades, el uracilo es removido y remplazado por una citosina restaurando el tipo silvestre.

**(a)**



**Cytosine (C)**



**Uracil (U)**

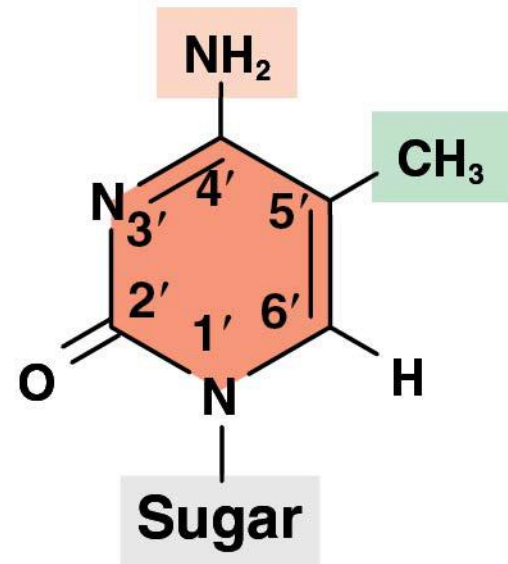
## **Deaminación de una citosina metilada**

Cuando una citosina metilada es deaminada, se produce una timina que va a quedar pareada con una guanina.

El sistema de reparación puede restaurar el tipo silvestre G-C o puede remplazarlo con un par mutante A-T.

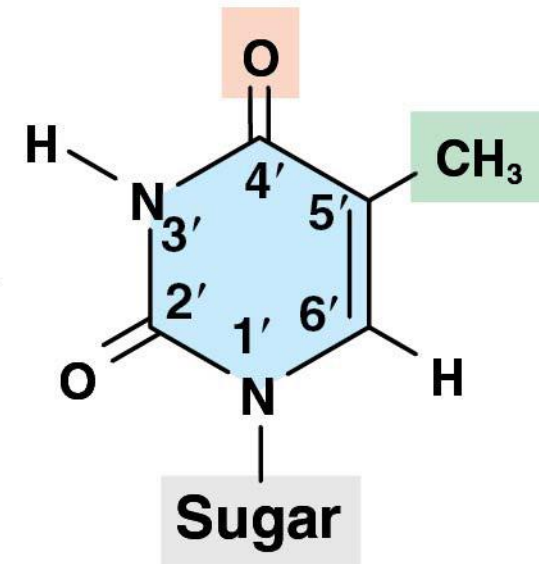
Si la reparación no ocurre, la replicación producirá dos cromátidas hermanas, una mutante y una tipo silvestre.

**(b)**



**5-Methylcytosine  
(5-meC)**

Deamination  
→

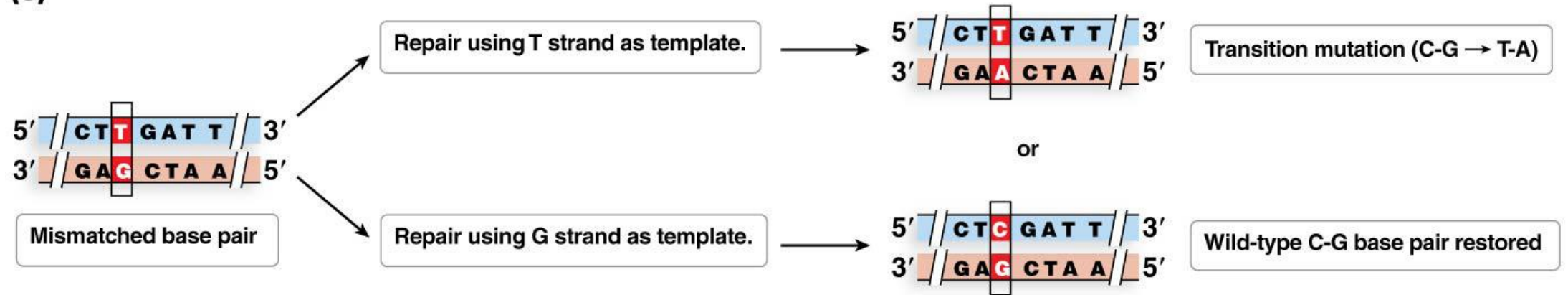


**Thymine (T)**

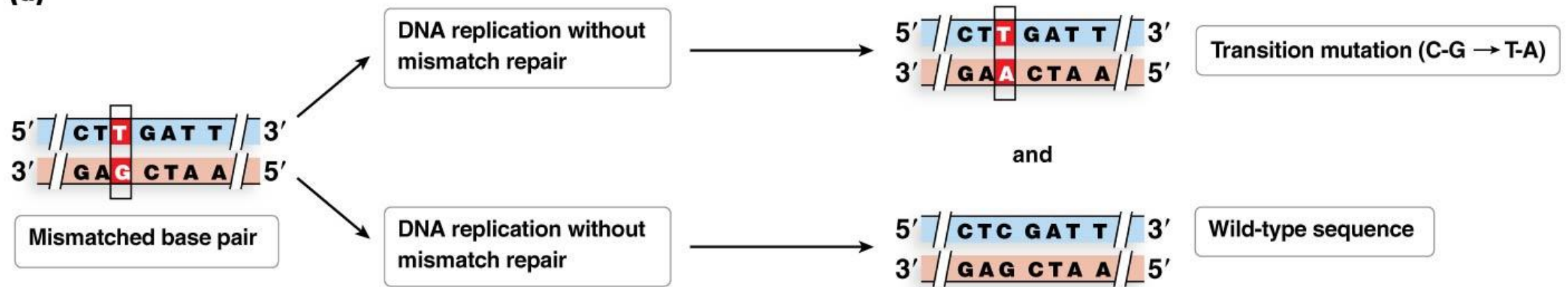


# Reparación después de la deaminación de una citosina metilada

(c)



(d)



## **Mutaciones inducidas por agentes químicos o por radiación ionizante**

Las **mutaciones inducidas** son el resultado de la interacción entre el ADN y agentes físicos, químicos o biológicos que generan mutaciones (agentes mutagénicos o mutágenos).

### **Mutágenos químicos**

Estos compuestos son clasificados de acuerdo al modo de acción sobre el ADN:

1. Análogos de bases
2. Agentes deaminantes
3. Agentes alquilantes
4. Agentes oxidantes
5. Agentes hidroxilantes
6. Agentes intercalantes

**Table 12.5****Examples of Mutagenic Agents and Their Consequences**

<b>Mutagen</b>	<b>Type of Agent</b>	<b>Mutagenic Event</b>
2-Aminopurine	Nucleotide base analog	Transition mutation (A - T to G - C or G - C to A - T)
5-Bromodeoxyuridine	Nucleotide base analog	Transition mutation (T - A to C - G)
Ethyl methanesulfonate	Alkylating agent	Transition mutation (G - C to A - T and A - T to G - C)
Hydroxylamine	Hydroxylating agent	Transition mutation (C - G to T - A)
Nitrous oxide	Deaminating agent	Transition mutation (G - C to A - T and A - T to G - C)
Oxygen radicals	Oxidizing agent	Transversion mutation (G - C to T - A)
Acridine orange	Intercalating agent	Frameshift mutation
Proflavin	Intercalating agent	Frameshift mutation

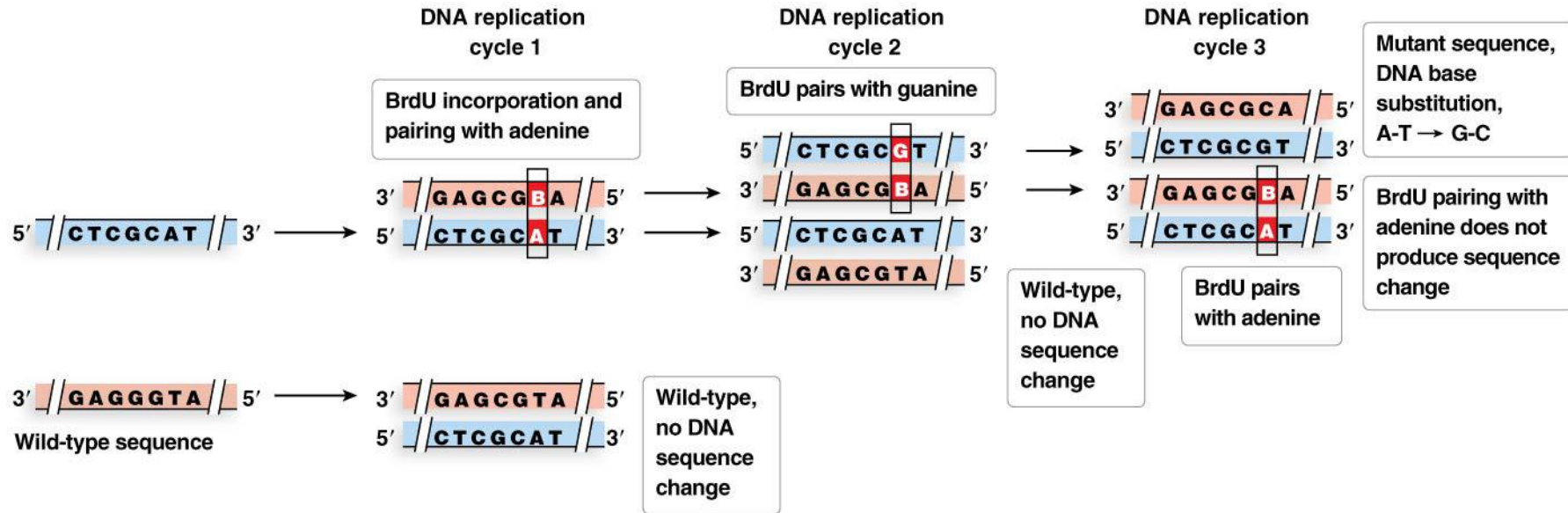
## **Nucleótidos análogos de bases**

Un análogo de base es un compuesto químico con una estructura similar a una base, nucleótido de ADN.

Estos compuestos pueden parearse con nucleótidos normales y la ADN polimerasa no puede distinguir entre el análogo y el normal.

Por ejemplo, la 5-bromodeoxiuridina actúa como análoga de la timina.

# Mutación por la incorporación de 5-bromodeoxiuridina



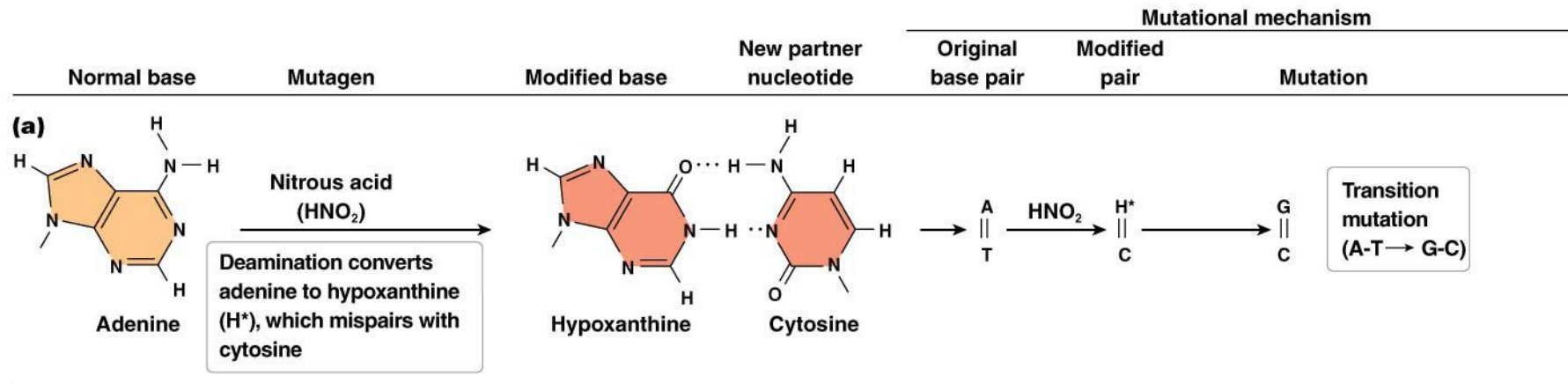
## **Agentes deaminantes**

Un agente deaminante remueve grupos aminos de los nucleótidos.

La deaminación de la 5-metilcitosina conduce a la sustitución de G-C por A-T.

La deaminación de la adenina produce hipoxantina que produce una disparidad y conduce a la sustitución de A-T por G-C.

# Acción de un agente deaminante sobre la adenina





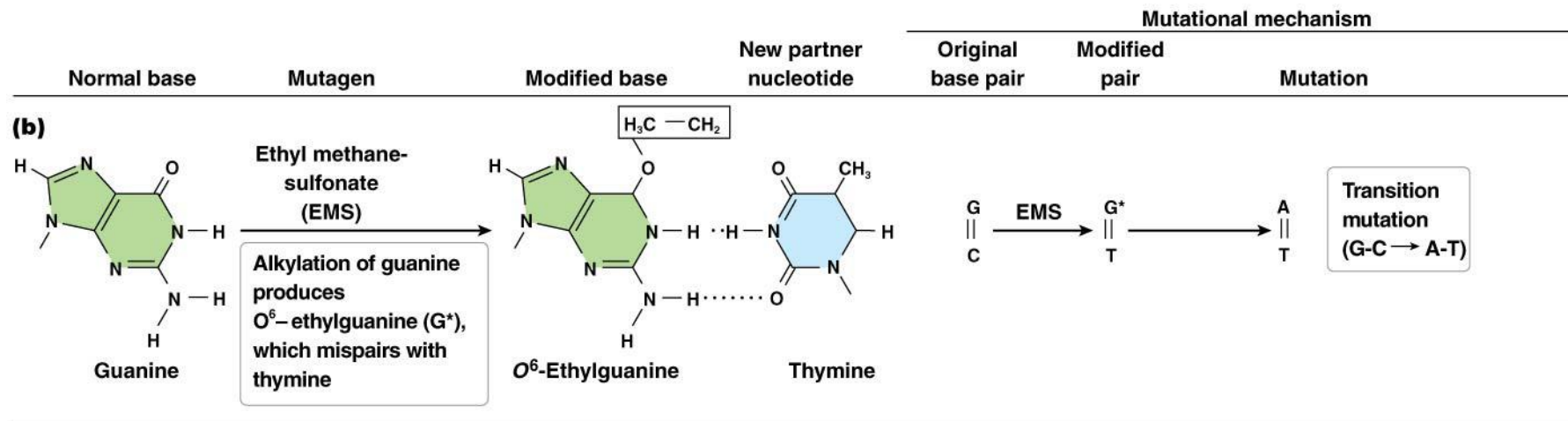
## Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes añaden grupos voluminosos, laterales, como el metilo ( $\text{CH}_3$ ) o el etilo ( $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ) a las bases. Estos grupos son llamados **bulky adducts**.

El etil-metanosulfonato (EMS) es un poderoso agente alquilante.

Los grupos voluminosos interfieren en el pareo de las bases del ADN y pueden distorsionar la doble hélice.

# Acción de un agente alquilante sobre la guanina



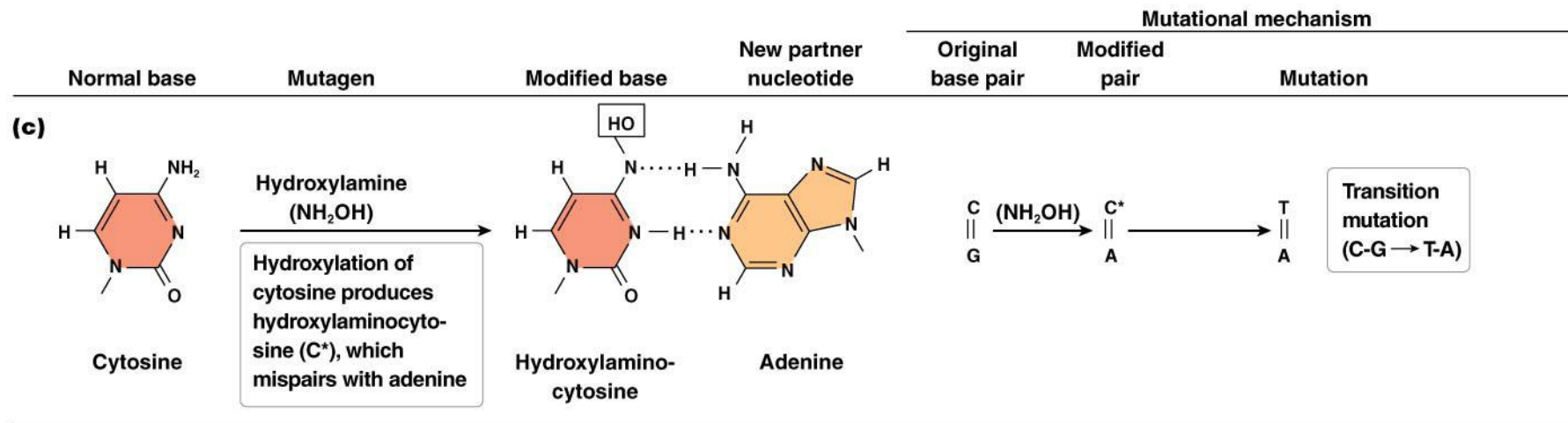
## **Agentes hidroxilantes**

Los agentes hidroxilantes añaden grupos hidroxilos a un compuesto receptor.

La hidroxilamina añade un grupo hidroxilo a una citosina, creando la hidroxilaminocitosina.

La base modificada se parea de manera incorrecta con la adenina originando una mutación de transición de C-G a T-A.

# Acción de un agente hidroxilante sobre la citosina



## Reacciones oxidativas

La oxidación es el proceso químico de transferencia de un electrón por la adición de un átomo de oxígeno o la remoción de un átomo de hidrógeno.

Los agentes oxidantes, como los blanqueadores y el peróxido de hidrógeno, causan reacciones oxidativas que conducen a mutaciones.

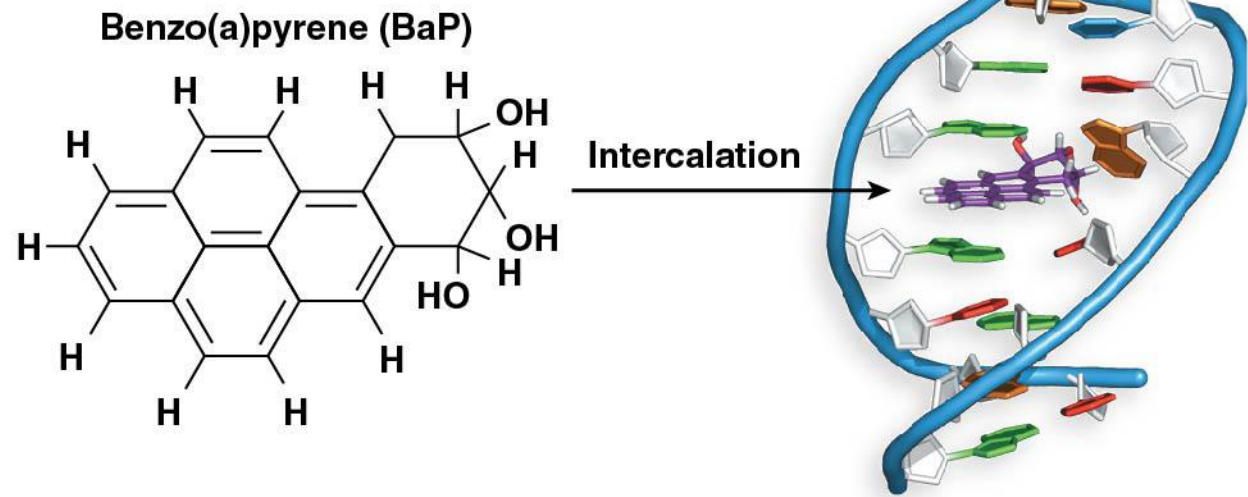
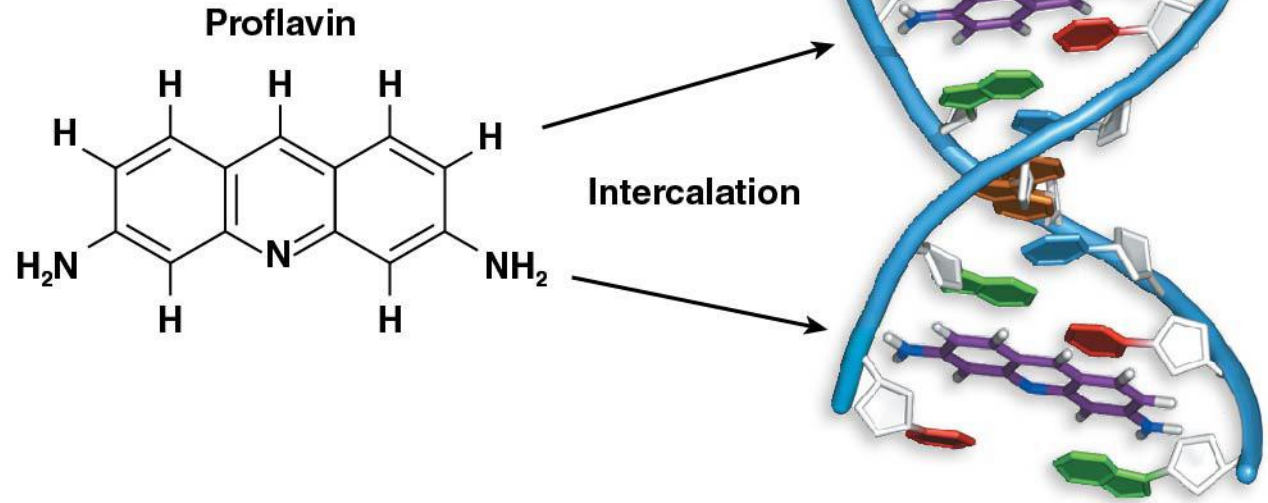
Por ejemplo, una guanina oxidada se pareaa de manera incorrecta con una adenina, originando una transversión (G-C a T-A).

## **Agentes intercalantes en el ADN**

Algunas moléculas pueden colocarse entre los pares de bases del ADN, estos agentes intercalantes distorsionan la doble hélice.

Estas distorsiones pueden producir melladuras en el ADN que no son reparadas de forma eficiente. El efecto final es una mutación en el marco de lectura por la pérdida o adición de nucleótidos.

## Acción de un agente intercalante



## Daños en la molécula de ADN inducidos por radiaciones

Los **fotoproductos** son estructuras aberradas con enlaces adicionales entre nucleótidos causados por la exposición a la radiación UV.

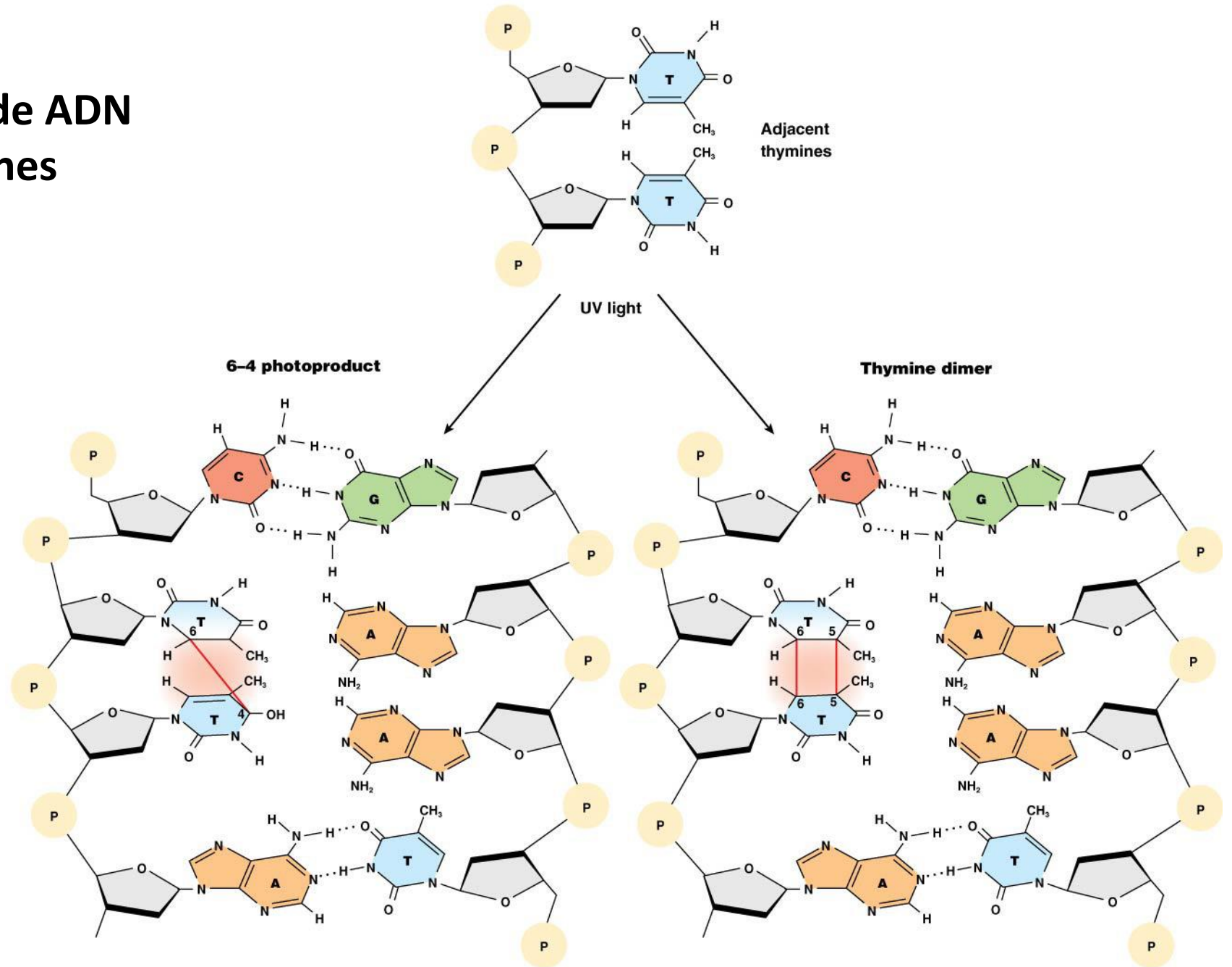
Los **dímeros de pirimidina** son productos de la formación de uno o dos enlaces covalentes entre pirimidinas adyacentes en el ADN.

El dímero de timina es un fotoproducto común, formado por un enlace entre los carbonos 5 y 6 de timinas adyacentes.

Otro producto común es el fotoproducto 6-4 formado por un enlace entre el carbono 6 de una timina y el carbono 4 de la otra.



# Daños en la molécula de ADN inducidos por radiaciones



## **Consecuencias de los fotoproductos**

Los sistemas de reparación de ADN de la mayoría de los organismos puede identificar y corregir los dímeros de pirimidinas.

Los dímeros que no son reparados causan interrupciones de la replicación porque las adeninas complementarias de la nueva hebra no pueden formar enlaces de hidrógeno con las timinas dimerizadas.

La replicación se detiene en estos puntos y se reinicia en el primer de ARN (cebador) adyacente dejando una brecha en la molécula.

## **Superación de los problemas causados por los fotoproductos**

Las brechas dejadas por la detención de la síntesis son llenadas por síntesis de ADN de translesión, que es ejecutada por una polimerasa especializada que actúa a través de las brechas.

Estas polimerasas carecen de acción correctora y son propensas a dejar errores.

## Otros tipos de radiaciones

Los rayos X y los productos radioactivos tienen niveles de energía superior a la luz UV.

Estas radiaciones pueden causar daños de múltiples maneras, los más serios son el rompimiento de una hebra o de las dos hebras de ADN.

Las rupturas pueden bloquear la replicación y son atendidas por sistemas especializados de reparación.

## **Los sistemas de reparación corrigen algunos daños del ADN**

La integridad del ADN está bajo continuo ataque debido a cambios espontáneos o a la acción de los mutágenos.

Los organismos preservan la fidelidad del ADN utilizando múltiples sistemas de reparación.

Estos sistemas o reparan directamente el ADN dañado o permiten a los organismos evadir los problemas causados por los daños no reparados.

## **Reparación directa de los daños en el ADN**

La forma más directa de reparar los daños en el ADN es mediante la identificación y la reversión de los mismos.

Un mecanismo directo es mediante la actividad correctora de la ADN polimerasa.

Muchos otros sistemas de reparación también ejecutan un arreglo directo de los daños en el ADN.

## Reparación de las disparidades

Los nucleótidos apareados incorrectamente, que escapan la corrección de la polimerasa o son tautoméricos, pueden ser detectados y reparados mediante la **reparación de las disparidades**.

Las enzimas de reparación distinguen entre el nucleótido original, correcto y el nucleótido nuevo, dispar usando la presencia de metilación en la hebra original.

In *E. coli*, la metilación es común en la adenina de las secuencias 5'-GATC-3' y se utiliza en el sistema de reparación.

## **Reparación de disparidades en *E. coli***

La proteína MutS de *E. coli* reconoce y se une a las dispareas en el ADN.

Posteriormente MutS recluta a la proteína MutL a el sitio específico.

A continuación la proteína MutH es reclutada al mismo sitio. Esta rompe el enlace fosfodiester en el lado 5' de la guanina de la secuencia GATC en la hebra hija no metilada.



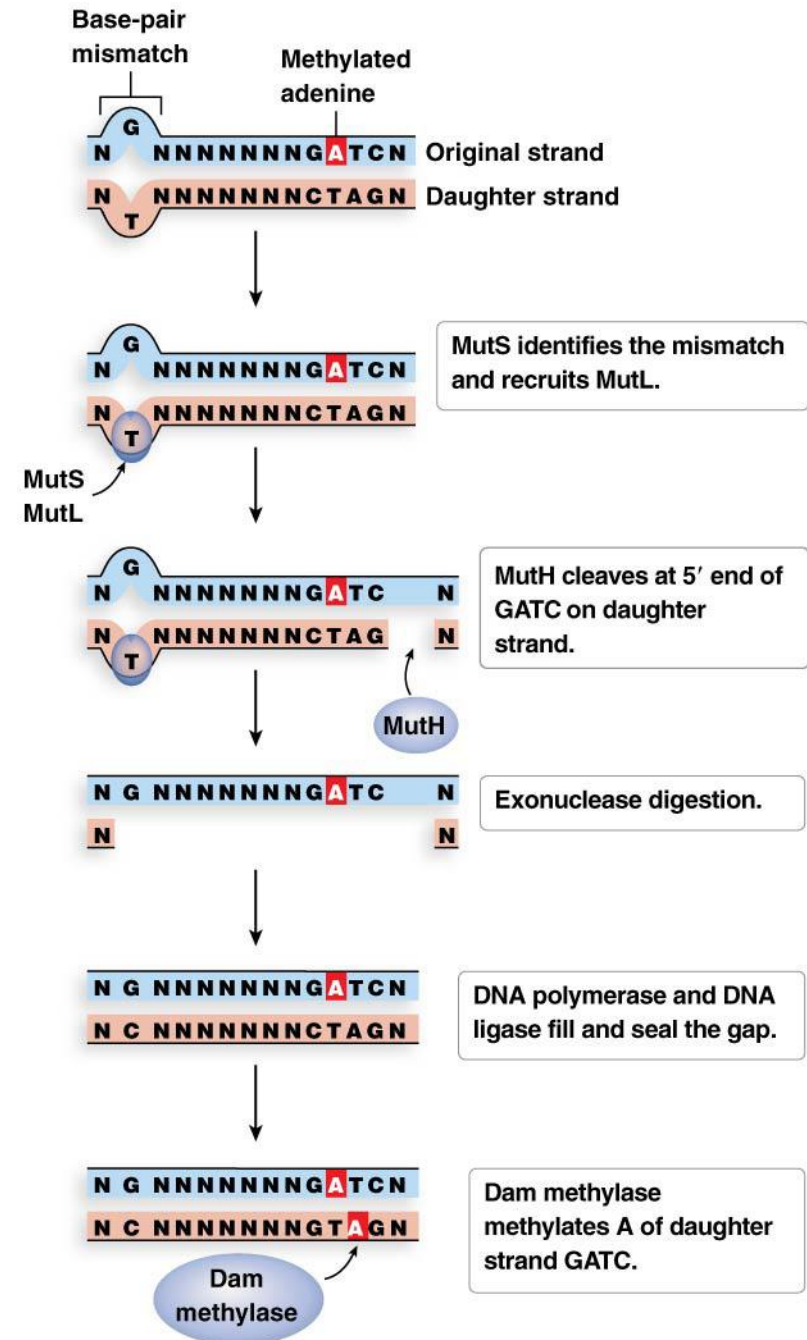
## **Reparación de disparidades en *E. coli* (cont.)**

Una exonucleasa digiere los nucleótidos de la avería y la ADN polimerasa llena la brecha en la hebra hija.

La ADN ligasa completa la reparación.

La Dam metilasa metila la adenina de la secuencia GATC en la hebra hija.

## Reparación de disparidades en *E. coli* por las proteínas MutS y MutH.



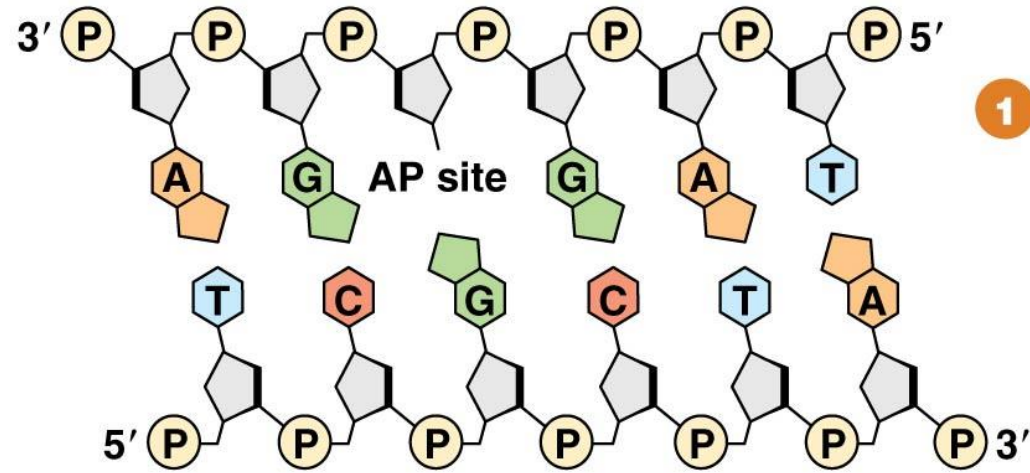
## **Reparación del daño por escisión de bases**

La reparación de los daños por escisión de bases es un proceso que ocurre en múltiples pasos.

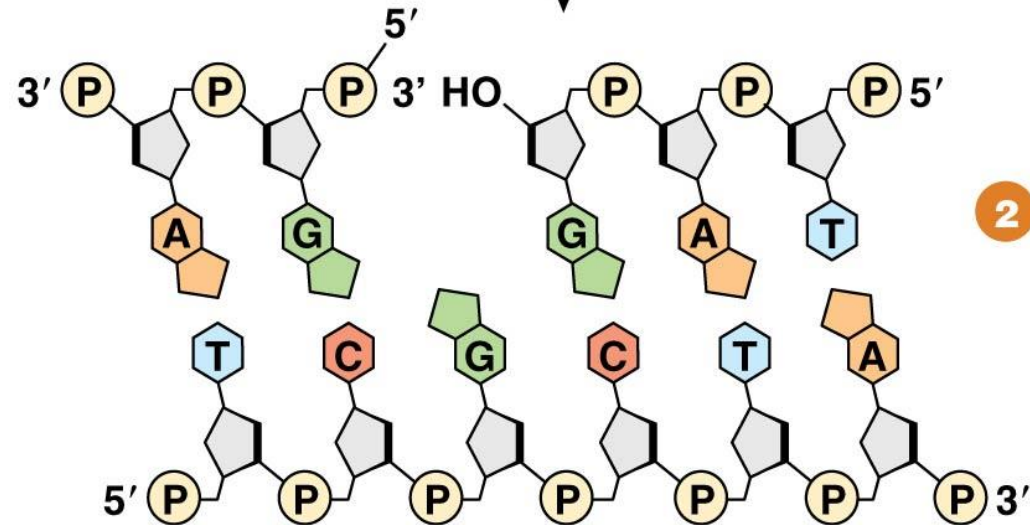
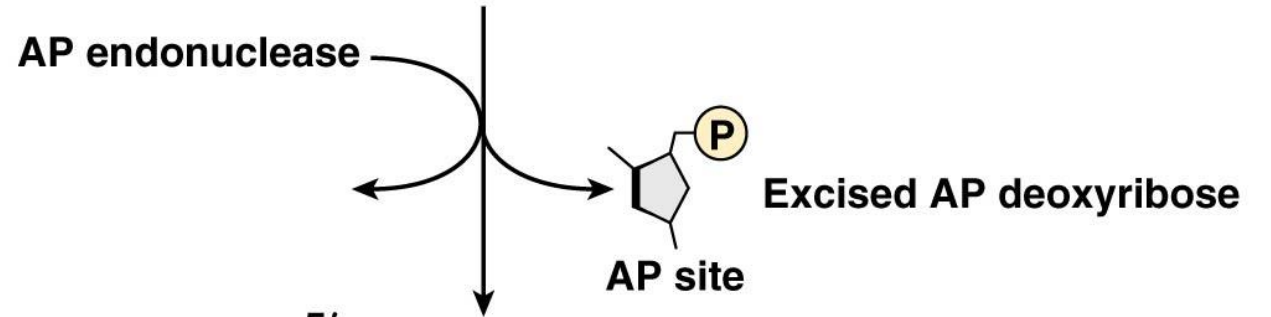
Las ADN glicolilasas reconocen y remueven las bases modificadas originando un sitio AP (apurínico o apirimidínico).

La AP endonucleasa remueve el resto del nucleótido. La ADN polimerasa y la ligasa llenan la brecha con los nucleótidos apropiados y sellan el esqueleto azúcar-fosfato.

## Reparación del daño por escisión de bases

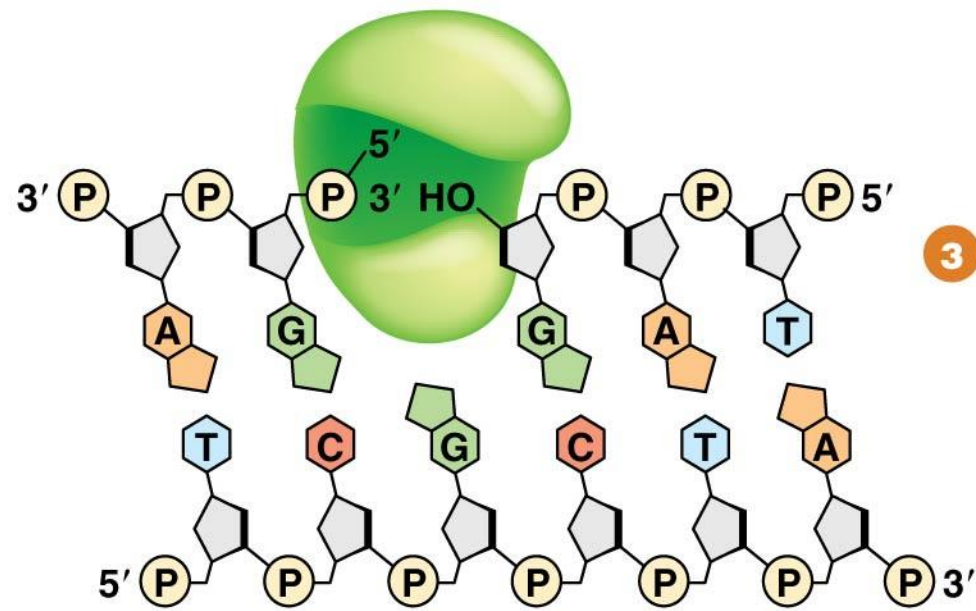


- 1 DNA glycosylase removes the modified nucleotide, leaving an AP site.



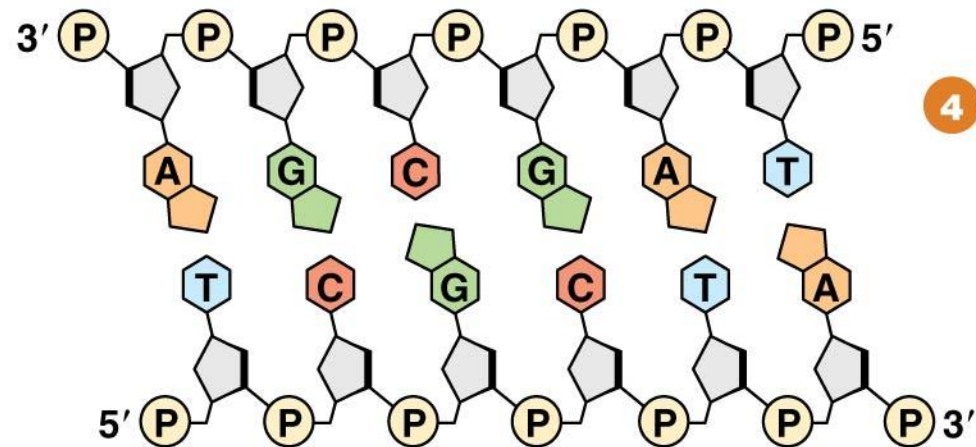
- 2 AP endonuclease excises the AP deoxyribose.

## Reparación del daño por escisión de bases



- 3** DNA polymerase synthesizes new DNA from the 3' OH site using the lower strand as a template.

DNA ligase



- 4** DNA ligase seals the single-stranded gap and reforms an intact duplex with the original sequence.

## **Reparación del daño por escisión de bases (cont.)**

La reparación de daño por escisión reconoce y remueve los elementos voluminosos, como los generados por daños de luz UV, que distorsionan la molécula de ADN.

Las enzimas reconocen y se unen a la región dañada, posteriormente remueven un segmento de nucleótidos de la hebra dañada.

La polimerasa llena la brecha y la ligasa sella el esqueleto azúcar-fosfato.

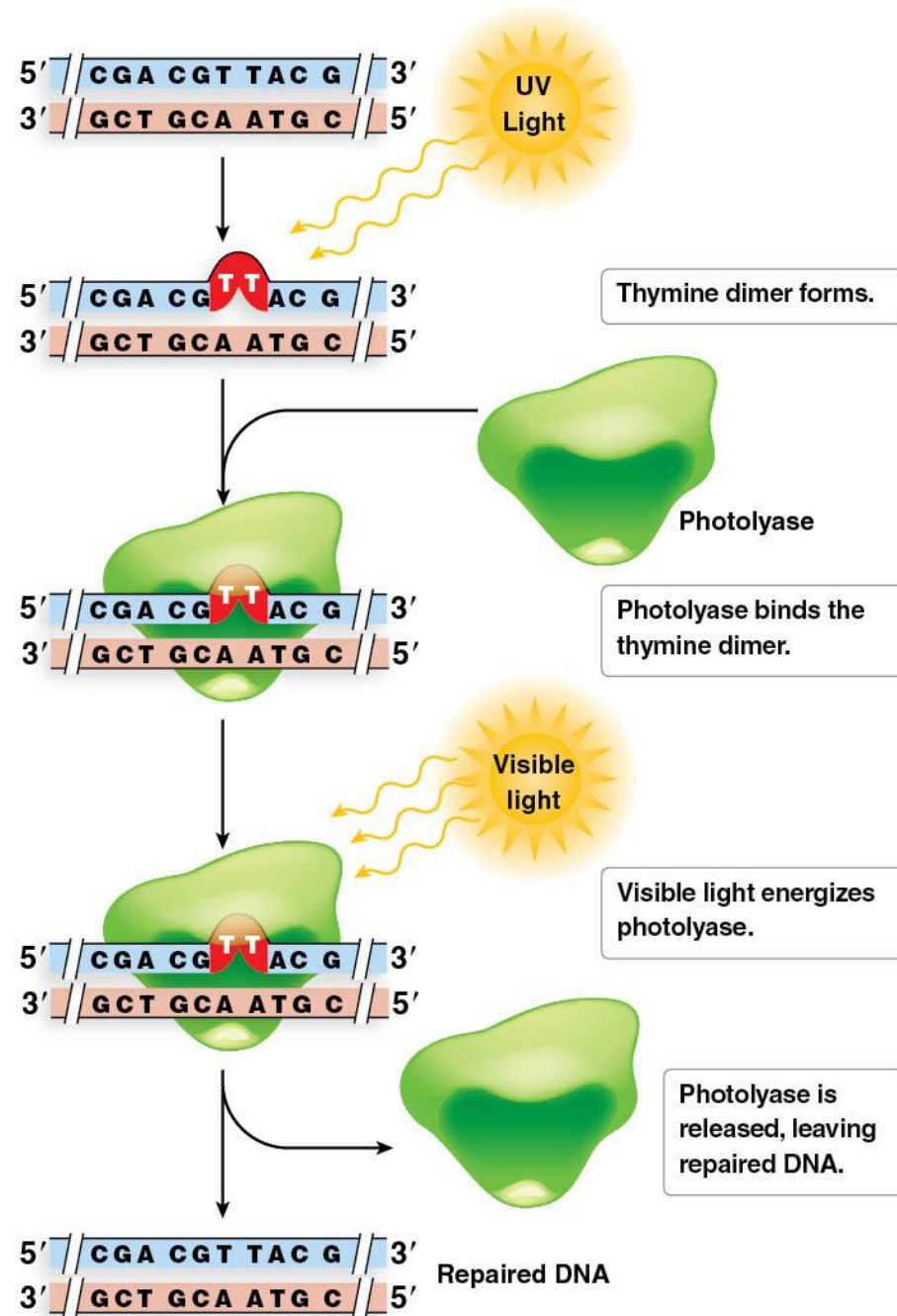
## Reparación directa de los fotoproductos inducidos por UV

La radiación UV es el mutágeno más común que afecta a los organismos. Sus efectos pueden ser atendidos por la **reparación fotoreactiva** o **reparación UV**.

Los dímeros de pirimidina pueden ser reparados directamente por reparación fotoreactiva en bacterias, eucariotas unicelulares, plantas y algunos animales (no en los humanos).

La enzima fotoliasa usa energía de la luz visible para romper los enlaces entre los dímeros de pirimidina. En *E. coli* la fotoliasa está codificada por el gen *E. coli phr* (reparación fotoreactiva).

# Reparación fotoreactiva





## Reparación UV

La reparación UV es una forma de reparación de daño por escisión de bases.

Algunas proteínas reconocen el daño en el ADN y otras proteínas escinden un segmento pequeño de ADN que contiene el fotoproducto.

A continuación se sintetiza nuevo ADN para reemplazar los nucleótidos removidos. En *E. coli* las enzimas responsables son codificadas por los genes *uvr-A*, *uvr-B*, *uvr-C* y *uvr-D*.

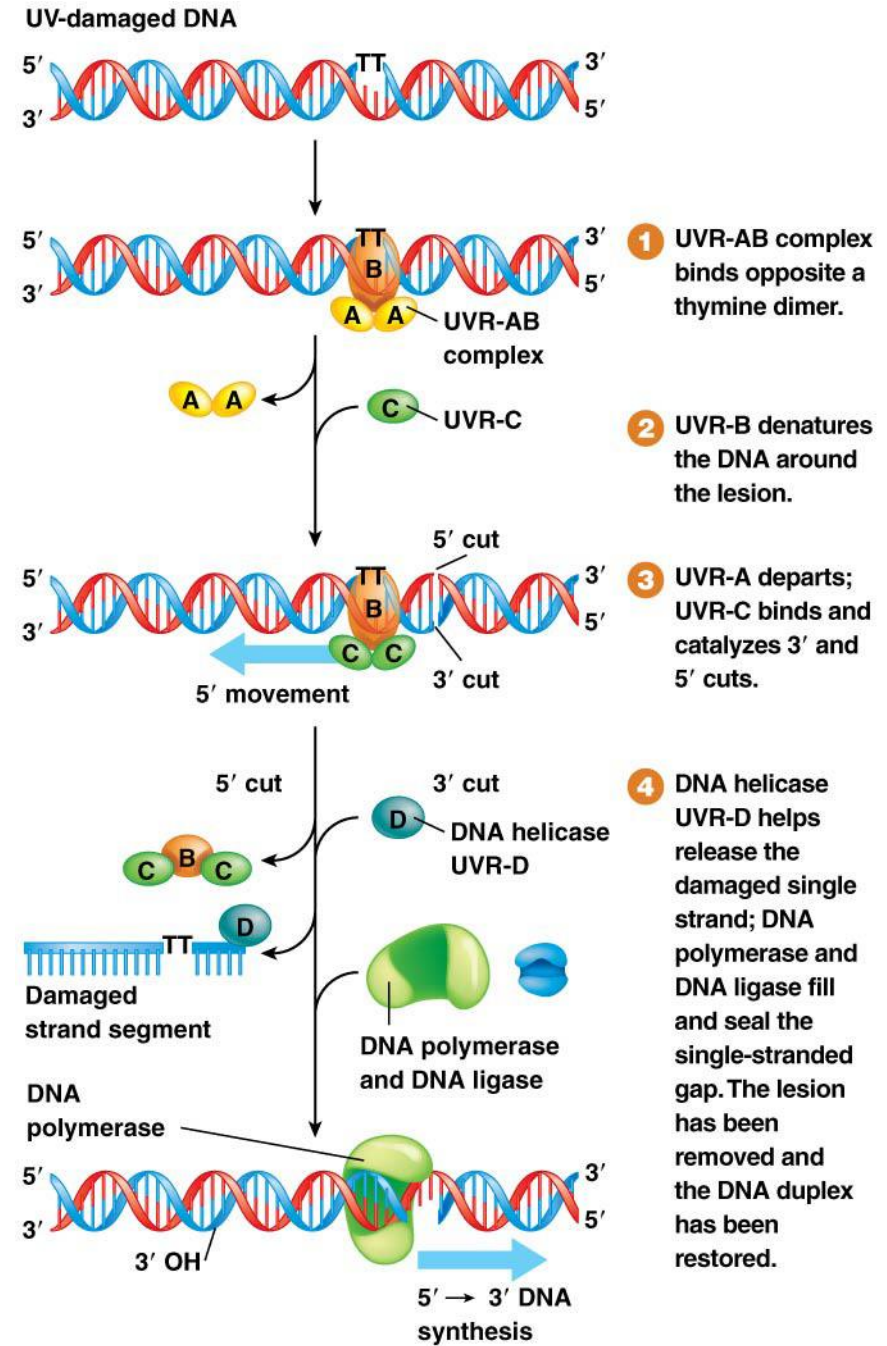
## **Proceso de reparación UV en *E. coli***

Dos moléculas de la proteína UVR-A y una UVR-B se unen a la hebra opuesta al sitio del fotoproducto, entonces una UVR-A se desasocia del complejo.

UVR-C se une a UVR-B para formar un complejo que escinde un par de enlaces fosfodiéster en la hebra dañada, a cada lado del fotoproducto.

UVR-D (una helicasa) desenrolla y libera el fragmento cortado, 12 nucleótidos aproximadamente. Posteriormente la polimerasa I se une y llena el espacio de los nucleótidos removidos. La ligasa sella el esqueleto de azúcar-fosfato.

## Ejemplo de reparación de daño por escisión de bases



## **Sistemas de señalización de daños en el ADN**

Los mecanismos bioquímicos para reconocer la presencia de un daño en el ADN e iniciar una respuesta de reparación forman parte de un proceso altamente regulado genéticamente.

En humanos y otros animales, un complejo multiproteínico actúa como un centinela genómico para identificar los daños.

Este proceso está en acción durante todo el ciclo celular.

## Moléculas claves en el mecanismo de señalización

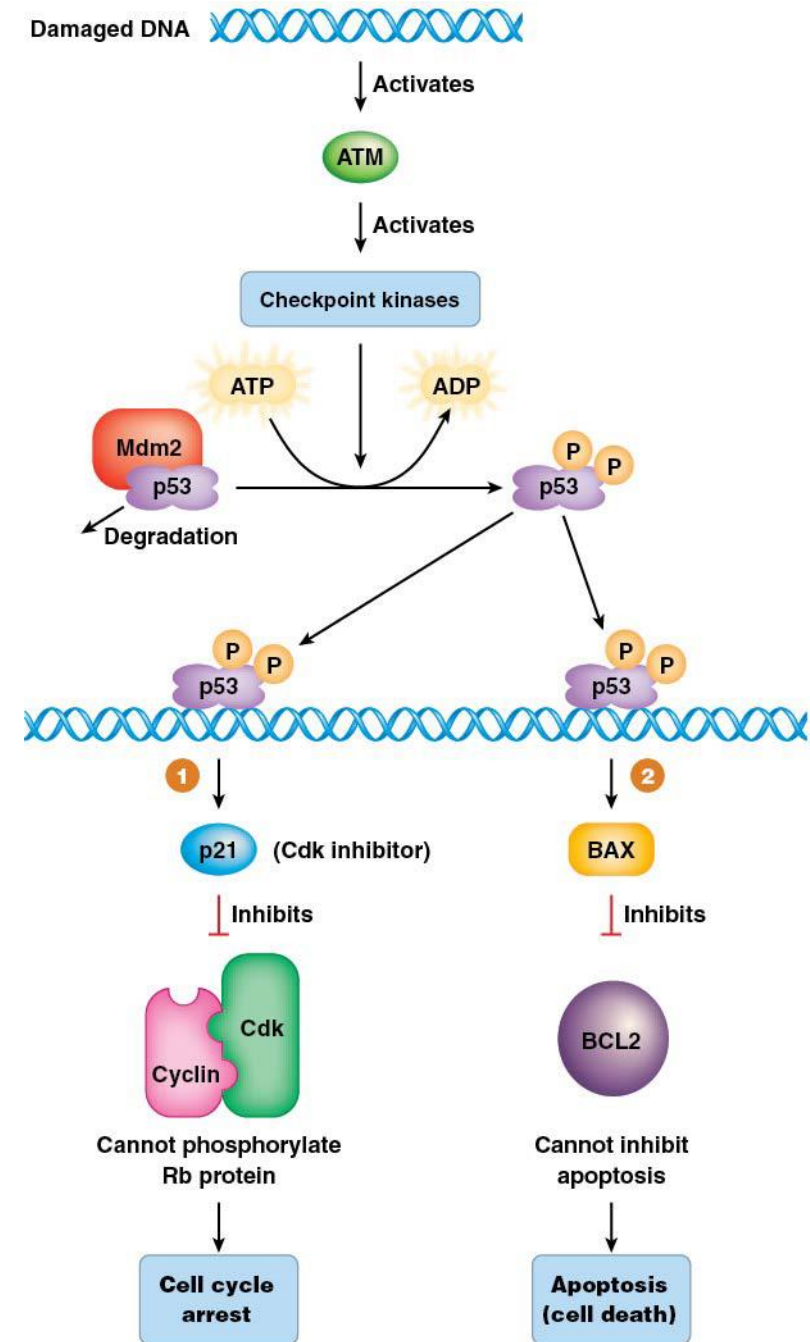
La quinasa ATM (ataxia telangiectasia mutada) desempeña un rol fundamental en la comunicación del daño en el ADN a través de la transducción de una señal para activar la transcripción del gen *p53*.

De esta forma ATM activa la ruta de reparación p53.

La ruta de reparación p53 controla la respuesta de la célula a la mutación mediante:

1. Una pausa en el ciclo celular en la transición  $G_1$  a S para dar tiempo a la reparación o
2. Dirige la célula a ejecutar una muerte celular programada.

## La ruta de reparación p53



## **La ruta de reparación p53 pausa el ciclo celular**

Normalmente los niveles de p53 son bajos en las células saludables pero ATM los incrementa en respuesta a un daño en el ADN.

p53 inicia la detención de  $G_1$  mediante la inducción de la síntesis de p21 que inhibe la formación del complejo Cdk-ciclina.

Esa acción permite que haya tiempo para reparar el ADN dañado. Cuando la reparación termina, se reducen los niveles de p53 y el ciclo celular continúa.

## **La ruta de reparación p53 induce la apoptosis**

p53 también activa la transcripción del gen *BAX* que codifica para el inhibidor de BCL2.

BCL2 reprime la apoptosis, en las células saludables la proteína BCL2 mantiene esta represión.

En las células dañadas, si la pausa inducida por p53 persiste durante mucho tiempo, la ruta hacia la apoptosis es inducida cuando BCL2 es inhibida.



## **Desórdenes asociados a problemas con la reparación del ADN**

Las mutaciones en los genes que participan en la reparación de los daños en el ADN causan que los organismos sean altamente sensibles a los mutágenos químicos y a las radiaciones.

Esas mutaciones también incrementan la susceptibilidad de los organismos a diferentes tipos de cáncer causados por exposición a mutágenos.

Por ejemplo, el síndrome de Li-Fraumeni es causado por una mutación en p53. Las personas con este síndrome tienen alto riesgo de padecer de cáncer.

**Table 12.6****Selected Human Mutation Repair Disorders**

<b>Disorder and OMIM Number</b>	<b>Description</b>
Ataxia telangiectasia (208900)	Mutation of the <i>ATM</i> gene and absence of ATM protein. Poor coordination (ataxia), red marks on the face (telangiectasia), increased sensitivity to X-rays and other radiation, high cancer risk.
Breast–ovarian cancer (604370)	Mutation of <i>BRCA1</i> . Defective DNA repair and increased susceptibility to breast and ovarian cancer.
Li-Fraumeni syndrome (151623)	Mutation of <i>p53</i> and defective p53 pathway. High cancer risk.
Nonpolyposis colon cancer (120435)	Defective base-pair mismatch repair caused by mutation of any one of seven different genes. High risk of colon cancer.
Trichothiodystrophy (601675)	Mutations of any one of five gene mutations causing increased sensitivity to oxidative damage. Mental retardation, dwarfism, skin and hair abnormalities, and increased cancer risk.
Xeroderma pigmentosum (278700)	Defective excision repair resulting from the mutation of any one of seven UV damage repair genes. Extreme sensitivity to UV-induced damage and high skin cancer risk.

**FIN**