

## INTRODUCCIÓN

- ⇒ Agentes que dañan el ADN → Condiciones metabólicas **normales** (la pérdida de bases purinas es muy frecuente)
- ⇒ Tipos de lesiones en el ADN
  - ⇒ Derivaciones químicas de las bases
  - ⇒ Apareamiento erróneo
  - ⇒ Roturas de hebras
  - ⇒ Uniones covalentes entre bases
- ⇒ Mecanismos de reparación
  - ⇒ Reversión directa
  - ⇒ Reparación por escisión de bases (**BER**)
  - ⇒ Reparación por escisión de nucleótidos (**NER**)
  - ⇒ Reparación de apareamientos

## AGENTES QUE DAÑAN EL ADN

- ⇒ En condiciones metabólicas **normales**
- ⇒ Ciertas longitudes de onda de radiaciones
  - ⇒ Radiaciones ionizantes: **Rayos-X, rayos gamma**, etc.
  - ⇒ Radiación **UV** (UV-C, UV-B...)
- ⇒ Radicales libres (especies radiactivas de oxígeno) con **electrones** desapareados **muy reactivos** (producen normalmente oxidaciones)
- ⇒ Sustancias químicas del ambiente
  - ⇒ **Hidrocarburos**: incluyendo el humo del tabaco
  - ⇒ **Productos naturales**: como la aflatoxinas, producidas por hongos, que contaminan la comida.

## TIPOS DE LESIONES EN EL ADN

- ⇒ Las cuatro bases (**A, C, T, G**) pueden sufrir **modificaciones químicas** como desaminaciones, metilaciones, oxidaciones, etc.
  - ⇒ Pérdida de bases, sobre todo de purinas (**A y T**). Cambio en la siguiente replicación de la base original por una base modificada.
- ⇒ **Mal apareamiento** de bases durante la replicación. Control directo en la replicación, pero que puede fallar.
- ⇒ **Roturas de hebras**
  - ⇒ Rotura de una de las hebras
  - ⇒ Rotura de las dos hebras
- ⇒ **Uniones covalentes** entre bases (*cross links*)

## MECANISMOS DE REPARACIÓN

- ⇒ Reversión directa
  - ⇒ **Metilaciones**: metilguanina, enlace muy fuerte.
    - ⇒ Agentes alquilantes modifican la guanina a metilguanina y produce un apareamiento incorrecto en la replicación introduciendo una timina con la metilguanina, introduciendo en la siguiente replicación una adenina en sustitución de la primera guanina modificada.
  - ⇒ **MECANISMO**
    - ⇒ Existe una **enzima** → metilguanina ADN-metiltransferasa que **retira el grupo metilo** de la metilguanina y se queda el grupo metilo.
    - ⇒ Después **se disocia** del ADN.
    - ⇒ La unión de la enzima con el metilo es irreversible y **se señala** con una sustancia (ubiquitina) para su **degradación** en el proteosoma (enzima suicida)
- ⇒ Reparación por escisión de bases (BER)
  - ⇒ Repara ADN con **bases modificadas**, bases desaminadas, oxidadas o metiladas y repara los sitios donde se pierden bases (P. Ej. Purinas)
  - ⇒ **ETAPAS**
    - ⇒ **Reconocimiento** de las bases dañadas por glicosilasas específicas diferentes.

- ⇒ **Corte y eliminación** del residuo desoxirribosfato de la hebra de ADN por la AF endonucleasa y la fosfodiesterasa.
- ⇒ **Sustitución** por el nucleótido correcto por medio de la ADN polimerasa  $\beta$ .
- ⇒ **Ligamiento de la hebra** por la ADN ligasa
- ⇒ Reparación por escisión de nucleótidos (NER)
  - ⇒ Este mecanismo se usa para **alteraciones más grandes**, que cambia la codificación de la molécula de ADN (radiaciones o hidrocarburos). Una de las variantes es el NER acoplado a la transcripción.
  - ⇒ ETAPAS
    - ⇒ **Reconocimiento** de la lesión en el ADN y se unen las nucleasas a la alteración en los extremos 5' y 3'.
    - ⇒ Incorporación al complejo proteínas con actividad ADN helicadas, **eliminando el fragmento alterado**.
    - ⇒ **Sustitución** por los nucleótidos correctos utilizando las ADN polimerasas  $\delta$  y  $\epsilon$ .
    - ⇒ **Ligamiento** de la hebra por la ADN ligasa.
  - ⇒ *Xeroderma pigmentosum* (NER)
    - ⇒ El XP es una **enfermedad hederitaria** y que predispone a tener **sensibilidad** a las **radiaciones** y son sensibles a las alteraciones genéticas.
    - ⇒ Aparecen **manchas**, en los niños y en edades más avanzadas, **en la piel**.
    - ⇒ Se produce en una **alteración de los genes** que sintetizan **proteínas reparadoras**, como los dímeros de pirimidina.
      - ⇒ Algunas de estas proteínas son
        - ⇒ XP-A y XP-C: reconocimiento del sitio de lesión (reclutan las proteínas necesarias para la NER)
        - ⇒ XP-B y XP-D: tienen actividad helicasa.
        - ⇒ XP-F y XP-G: cortan el extremo 5' o 3', respectivamente.
- ⇒ Reparación de apareamiento erróneo (Mismatch repair)
  - ⇒ Corrige los **errores** que se producen en la **replicación**.
  - ⇒ Bases que no son complementarias.
  - ⇒ ETAPAS
    - ⇒ **Reconocimiento** de la lesión en el ADN de un complejo proteico (MutS)
    - ⇒ Después se une el MutL. Al MutS y reconoce la base que es nueva, para **eliminar la incorrecta** y no la correcta.
    - ⇒ Se elimina los daños con una exonucleasa que corta y elimina el fragmento de ADN dañado. **Se coloca los nucleótidos correctos** con la ADN polimerasa  $\delta$ .
    - ⇒ **Se une la hebra** con la ADN ligasa.
- ⇒ Reparación de rotura de hebras
  - ⇒ El proceso **repara la rotura de las dos hebras** de ADN
    - ⇒ Mecanismo de reparación no homóloga de los extremos
      - ⇒ Une **directamente** los extremos que se han roto.
      - ⇒ Puede producir la pérdida de nucleótidos (**delecciones**)
    - ⇒ Mecanismo de reparación de unión homóloga de los extremos
      - ⇒ Si se produce la replicación, una vez rota la molécula, **se busca la información correcta en la cromátida hermana**, copiando otra cromátida y recuperando la **información original**.
      - ⇒ Si no se produce la replicación, el mecanismo busca el **cromosoma homólogo** con su información y **repara la hebra dañada**.