

Daño y reparación del ADN

Día con día estamos expuestos a una infinidad de agentes que dañan nuestras células. La sobrevivencia de una especie depende, entre otros factores, de su capacidad para reparar de manera adecuada y eficiente esos daños. Así, los mecanismos de reparación del ADN son primordiales para garantizar la adecuada función de las células.

A lo largo de la vida estamos expuestos a muchos agentes que dañan de manera importante a nuestras células. No obstante, éstas son capaces de responder y autorrepararse en la mayoría de las ocasiones sin ninguna repercusión. El **ADN** (véase la Figura 1) es una molécula vital para la viabilidad y funcionalidad de las células, y por lo tanto cualquier daño en su estructura necesita ser inmediatamente corregido. Cada día ocurren miles de accidentes que afectan al ADN, ya sea por el propio metabolismo, el contacto con fuentes de radiación o la exposición a sustancias tóxicas; pero sólo una mínima cantidad (menos de 0.02%) se acumula como daños permanentes, mientras que el resto es reparado cabalmente.

En las células existen diferentes maneras de reparar el ADN, dependiendo del tipo de daño y de los componentes que se encuentren cercanos o sean más asequibles. De manera general, a los procesos encargados de resguardar la integridad del ADN se les denomina mecanismos de reparación; éstos se pueden agrupar en aquellos que actúan cuando existe algún daño en una sola cadena y aquellos que participan cuando se dañan ambas cadenas. Mientras que algunas lesiones se reparan de forma directa, la gran mayoría se repara tras una serie de eventos en los que participan múltiples proteínas. Así, las vías más importantes para reparar los daños en una sola cadena del ADN son la reparación por **escisión** de bases (BER), la reparación por escisión de nucleótidos (NER) y la reparación por mal **apareamiento de las bases** (MMR); mientras que la reparación por unión de extremos no homólogos (NHEJ) y la reparación por recombinación homóloga (HR) son más comunes para los daños en ambas cadenas.

ADN

Material biológico que contiene la información necesaria para construir otros componentes de las células. Son dos cadenas complementarias de nucleótidos que se enrollan entre sí y forman una doble hélice.

Escisión

Corte o separación.

Apareamiento de las bases

Interacción entre las bases nitrogenadas de dos nucleótidos; ocurre por lo general entre guanina (G) y citosina (C), así como adenina (A) y timina (T).

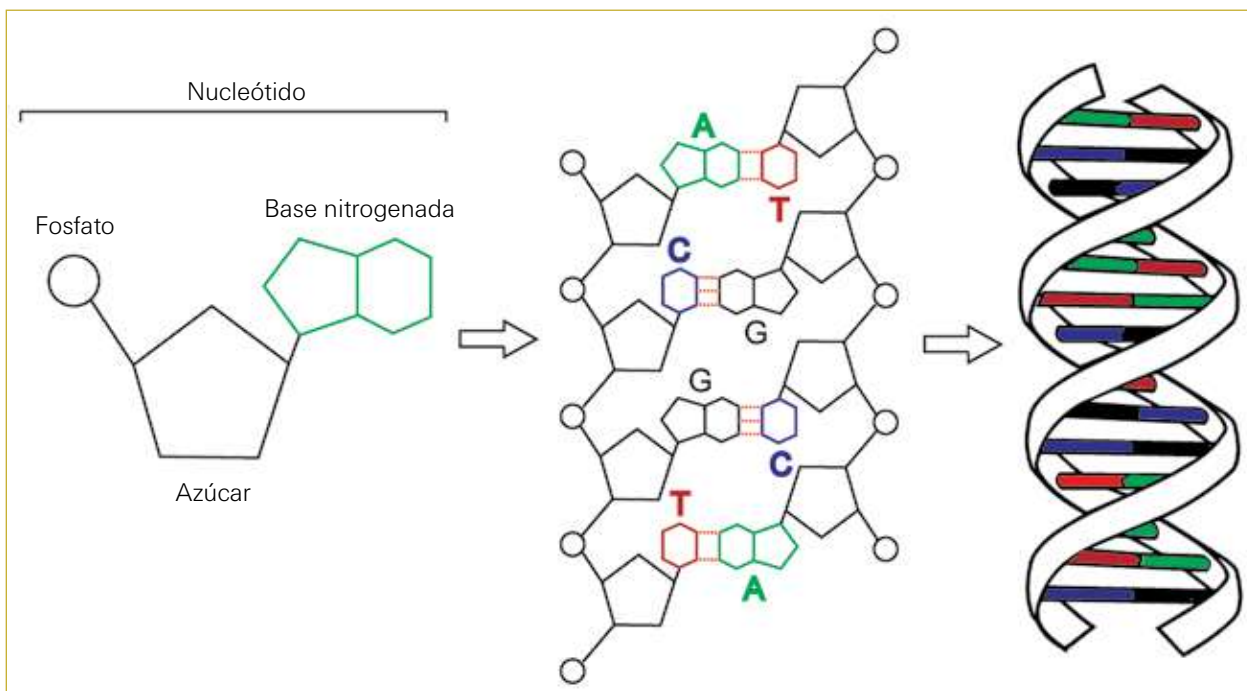


Figura 1. Estructura del ADN, formada por una doble cadena de nucleótidos con secuencias complementarias. Cada nucleótido tiene un azúcar (desoxirribosa), una base nitrogenada –que puede ser adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G)– y un fosfato. La disposición secuencial de las cuatro bases a lo largo de la cadena es la que codifica la información genética.

■ **Reparación de una sola cadena de ADN**

■ Los tipos más frecuentes de daños en el ADN corresponden a rupturas en una sola cadena. Si bien pueden tener muchas consecuencias cuando no son adecuadamente reparadas, su principal ventaja es que siempre dejarán la cadena complementaria intacta para que sea utilizada como guía en la reparación. La estructura de doble hélice del ADN es ideal para que este proceso se lleve a cabo.

Reparación por escisión de bases

La reparación por escisión de bases (BER) es el mecanismo responsable de eliminar los nucleótidos dañados en el ADN que podrían causar **mutaciones** por un mal apareamiento, o bien por la ruptura del ADN durante su replicación (véase la Figura 2A). Este proceso involucra a un grupo de **enzimas** conocidas como ADN glicosilasas, las cuales reconocen el daño y recortan la base dañada; también participa otra enzima conocida como AP endonucleasa, que hace un segundo corte, pero ahora entre los azúcares, para permitir que el nucleótido completo sea eliminado y

posteriormente sustituido. La sustitución puede ser de un único nucleótido o junto con otros aledaños (de 2 a 10 nucleótidos).

Reparación por escisión de nucleótidos

La reparación por escisión de nucleótidos (NER) es particularmente importante para remediar el daño en el ADN que ocurre por la exposición a la radiación solar por un tiempo prolongado; una hora bajo el sol intenso puede producir hasta 100 000 lesiones en el ADN por cada célula. No obstante, ésta no es la única fuente de daño, pues existen otros agentes que provocan fenómenos similares.

Así, durante el proceso se produce una distorsión de la doble cadena del ADN, lo que ocasiona problemas para expresar y replicar su información. Esta distorsión permite que un complejo enzimático reconozca el daño y corte los azúcares que lo delimitan; una helicasa empuja esta región lejos y una ADN polimerasa repara el hueco formado al agregar los nucleótidos faltantes; finalmente, una ADN ligasa pega los extremos (véase la Figura 2B).

Mutación

Cambio en la secuencia del ADN.

Enzima

Moléculas de naturaleza proteica que aceleran la velocidad de ciertas reacciones químicas.

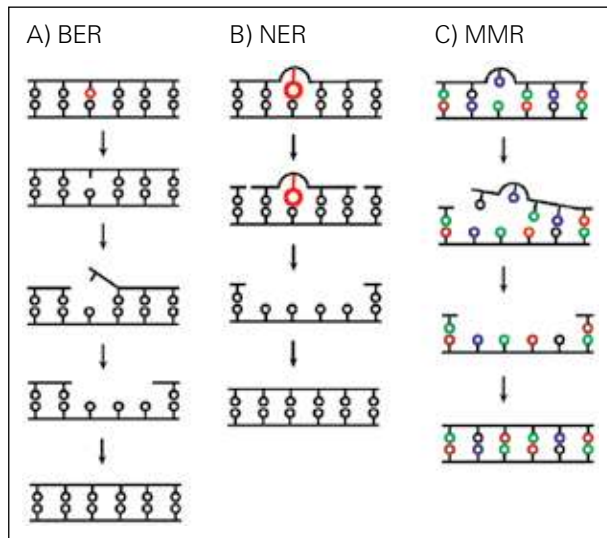


Figura 2. Mecanismos involucrados en la reparación de rupturas de una sola cadena: reparación por escisión de bases (BER), reparación por escisión de nucleótidos (NER) y reparación por mal apareamiento de las bases (MMR). En cada paso intervienen enzimas específicas que colaboran de manera secuencial para reparar el daño.

Reparación por mal apareamiento de las bases

La forma de doble hélice es consecuencia directa del apareamiento específico de las bases nitrogenadas en los nucleótidos que forman el ADN; la adenina (A) se une a la timina (T) y la citosina (C) se une a la guanina (G). Sin embargo, durante la replicación del ADN es posible que se inserten bases que no corresponden, y por lo tanto ocurran errores; por ejemplo, una guanina se aparea con una timina (G/T) o una adenina se une a una citosina (A/C). Así, la reparación por mal apareamiento de las bases (MMR) es el sistema encargado de reconocer y arreglar este tipo de errores, con el fin de evitar cambios (mutaciones) en el ARN y las proteínas codificadas (véase la Figura 2C).

Al igual que para el mecanismo anterior, resulta necesaria la presencia de un complejo enzimático que reconozca el daño en el ADN y al mismo tiempo determine cuál de las dos cadenas se debe reparar y cuál se usará como molde. Existe además un grupo de proteínas que, sin ser centrales en el proceso de reparación, colaboran para hacer más eficiente el proceso. De manera general, el mecanismo detecta los cambios en la estructura de la doble cadena del ADN y recorta un fragmento de tamaño variable que

deja en el centro a la base mal apareada. Después, una enzima denominada exonucleasa degrada el fragmento y permite que se vuelva a sintetizar, pero ahora de manera adecuada, para que finalmente una ligasa selle los extremos.

Reparación de ambas cadenas del ADN

Un tipo especialmente peligroso de daño en el ADN ocurre cuando ambas cadenas se rompen y no queda alguna que pueda servir como molde para la reparación; esto abre la posibilidad de que se produzcan daños importantes para la célula; por ejemplo, que se pierda información.

Reparación por unión de extremos no homólogos

La unión de extremos no homólogos (NHEJ) es el mecanismo más simple para reparar este tipo de daños: los extremos de las cadenas se colocan juntas y se pegan (véase la Figura 3A). Puede considerarse una manera de reparación rápida pero “sucía”, ya que no se asegura de que se restaure la secuencia o que los extremos unidos realmente estuvieran cercanos antes del daño. Sin embargo, resulta vital para la célula, pues el tiempo es una prioridad; además, este mecanismo puede actuar en cualquier momento del ciclo celular.

Reparación por recombinación homóloga

Una forma más precisa de reparar las rupturas en ambas cadenas del ADN es la recombinación homóloga (HR). Los humanos y muchos otros seres vivos poseemos dos copias de cada cromosoma; así, este mecanismo utiliza la copia del ADN en el cromosoma hermano como molde para reparar los daños. En este proceso, un complejo enzimático se une al ADN y recorta los extremos de una de las cadenas; así, la otra cadena queda más larga, y a ella se une una enzima denominada recombinasa, que ayuda para que invada al ADN del cromosoma hermano en el punto homólogo a su secuencia; de esta manera, lo utiliza como molde para complementar su secuencia y reparar el daño (véase la Figura 3B).

Si bien es una manera más “limpia” y precisa de reparación, este mecanismo solamente lo utiliza la

Ciclo celular

Conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y su división en dos células hijas.

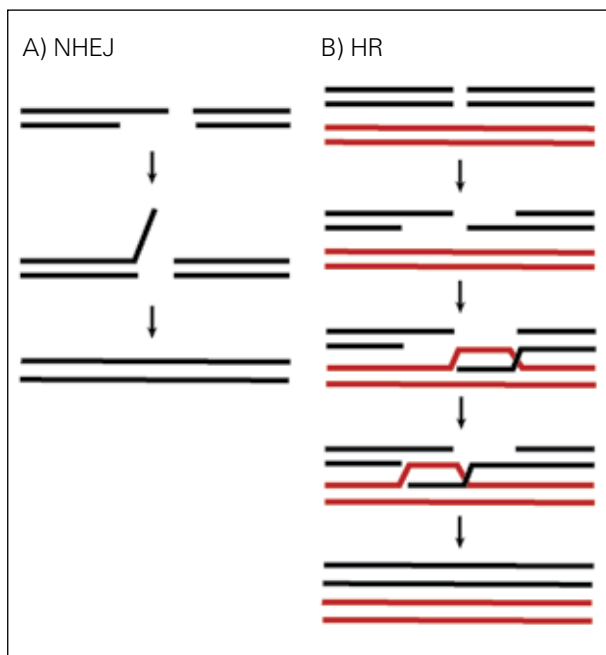


Figura 3. Mecanismos involucrados en la reparación de rupturas de doble cadena: la unión de extremos no homólogos (NHEJ) y la recombinación homóloga (HR). De manera similar a la reparación de una sola cadena, en cada paso intervienen múltiples complejos enzimáticos. Mientras la NHEJ únicamente junta y pega los extremos, la HR toma como guía a la secuencia del cromosoma hermano (líneas rojas).

célula durante un breve periodo después de la replicación del ADN, cuando los cromosomas se encuentran todavía alineados y cerca uno de otro.

Los mecanismos de reparación y las enfermedades

Los mecanismos de reparación del ADN están involucrados en una diversidad de procesos que se llevan a cabo día con día. Debido a esto, las células que presentan defectos en su función son más susceptibles de presentar daños irreparables y, en consecuencia, favorecer el desarrollo de algunas enfermedades.

Cáncer

Los mecanismos de reparación del ADN son clave para el desarrollo de una de las enfermedades que más afligen a la humanidad: el cáncer. En primera instancia, los defectos en alguno de los procesos descritos anteriormente permiten que se acumulen daños que poco a poco van alterando el compor-

tamiento de la célula, que ahora se multiplica más rápidamente y se desprende del tejido de origen para diseminarse hacia otras partes del cuerpo. Por otro lado, muchas de las enzimas involucradas en la reparación del ADN están presentes en grandes cantidades en las células con cáncer, lo cual les permite sobrevivir a los daños ocasionados con el tratamiento (quimioterapia o radioterapia), a pesar de que vayan acumulando más daños que vuelven más agresiva a la enfermedad.

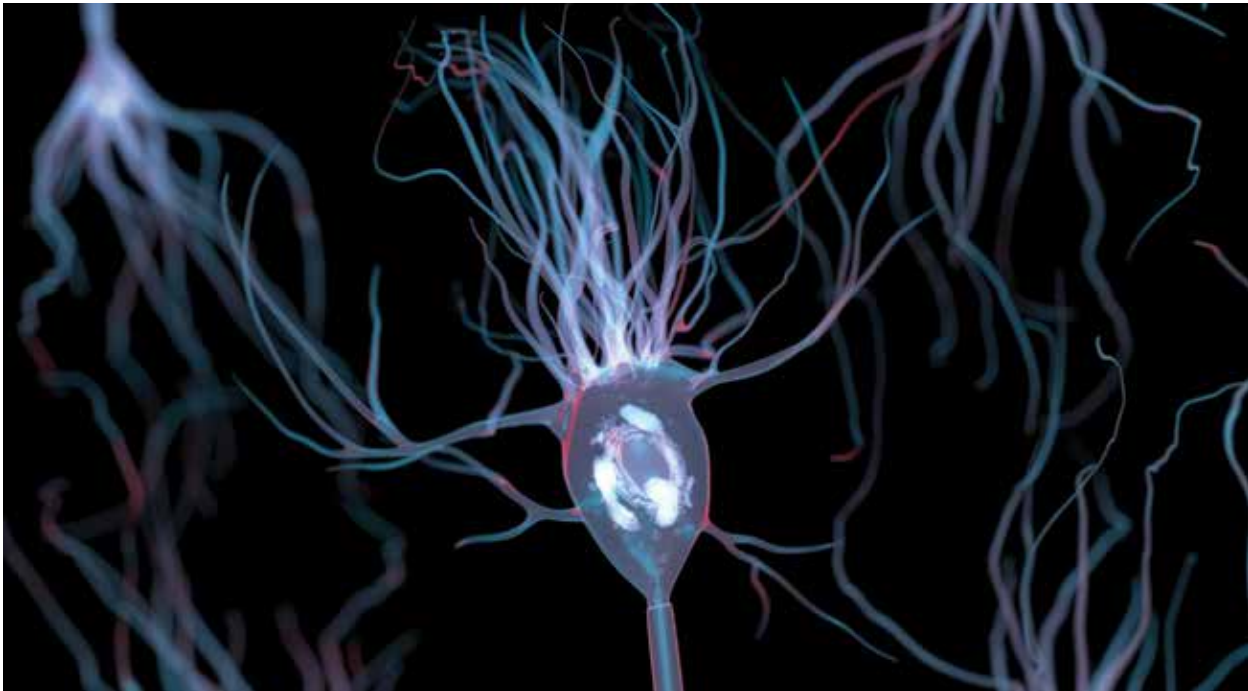
Envejecimiento prematuro

De manera natural, la edad nos hace más susceptibles a que nuestros sistemas de reparación cometan errores. De hecho, se piensa que el envejecimiento es resultado de la acumulación de daños no reparados. Por tal motivo, si los defectos en los sistemas de reparación ocurren temprano en una persona, esto se verá reflejado como un envejecimiento prematuro. Existen diferentes enfermedades que se manifiestan así, tales como los síndromes de Hutchinson-Gilford, de Werner, de Cockayne, y la enfermedad conocida como xeroderma pigmentosum. Aunque son entidades clínicamente diferentes, comparten la particularidad de deberse a defectos en los sistemas de reparación del ADN.

Neurodegeneración

Debido a que algunos de los defectos en los sistemas de reparación del ADN son congénitos —es decir, hereditarios—, pueden tener repercusiones observables en etapas tempranas. Durante los primeros meses de desarrollo del feto, cuando existe una gran proliferación, diferenciación y migración, las células son más susceptibles de presentar daños en el ADN y ocasionar enfermedades, lo cual es especialmente importante en las células del sistema nervioso.

Uno de los primeros hallazgos que relacionaron la reparación del ADN con la neurodegeneración fue la enfermedad conocida como ataxia telangiectasia, la cual se caracteriza clínicamente por un gran deterioro en la parte del cerebro que controla el movimiento y el habla. Ahora se sabe que las células en esta región son más sensibles al daño y mueren debido a los defectos en la estructura y función de la proteína



ATM, la cual tiene un papel importante durante los rompimientos de doble cadena del ADN.

diferentes vías de reparación, así como para mejorar y prolongar su eficiencia a lo largo de nuestras vidas.

■ Conclusiones

■ El ADN es vital para el desarrollo y el funcionamiento de todas las células. En su secuencia de nucleótidos se encuentran las instrucciones necesarias para construir otros componentes de las células, como las proteínas y las moléculas de ARN, así como para la transmisión hereditaria. Por tal motivo, la reparación del ADN es de suma importancia en nuestra vida diaria, pues constantemente nos enfrentamos a agentes que ocasionan daños, y de no ser adecuadamente reparados, éstos provocan una infinidad de problemas. Un simple cambio en la secuencia del ADN es capaz de ocasionar enfermedades como cáncer, envejecimiento prematuro y neurodegeneración, entre otras.

Actualmente se realizan diversas investigaciones con el fin de entender mejor los mecanismos de las

Francisco Alejandro Lagunas Rangel

Departamento de Genética y Biología Molecular del Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional.

francisco.lagunas@cinvestav.mx

Lecturas recomendadas

Alberts, B. *et al.* (2008), "ADN Replication, Repair, and Recombination", en *Molecular Biology of the Cell*, Nueva York, Garland Science, Taylor & Francis Group, pp. 237-368.

Cline, S. D. y P. C. Hanawalt (2003), "Who's on first in the cellular response to ADN damage?", *Nat Rev Mol Cell Biol*, 4:361-373.

Jackson, S. P. y J. Bartek (2009), "The ADN-damage response in human biology and disease", *Nature*, 461:1071-1078.