

Premio Nobel de química 2015

Beatriz S. Méndez

Departamento de Química Biológica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. IQUIBICEN.CONICET. Buenos Aires. Argentina

bea@qb.fcen.uba.ar

Introducción

La replicación del DNA es un proceso de alta precisión sujeto a revisiones que aseguran la lectura correcta del mensaje genético. Una labor de edición tiene lugar durante la replicación de manera de remover nucleótidos que se incorporan incorrectamente ya sea en el inicio o durante la replicación. A pesar de la primera lectura correctora persisten errores, a baja frecuencia, debidos a un apareamiento erróneo de las bases. Por el descubrimiento de los mecanismos de reparación de dichos errores, en las séptima y octava décadas del siglo XX, es que se hicieron acreedores al Premio Nobel de Química 2015 Tomas Lindahl, Paul Modrich, y Aziz Sancar. Además de su valor científico estos hallazgos tienen importancia para la salud humana, ya que los errores en la replicación conducen a mutaciones que son la causa principal de las enfermedades genéticas, el cáncer y el envejecimiento.

Reparación de apareamiento erróneo dirigida por grupos metilos (Methyl directed mismatch repair)

En el laboratorio de Paul Moldrich se realizaron estudios seminales sobre este tema. El microorganismo elegido fue *Escherichia coli*. La enzima responsable de la replicación de su cromosoma, la DNA polimerasa III, se caracteriza por una apreciable exactitud dada por un error de 10^{-9} por cada nucleótido incorporado. La existencia de cepas mutantes con una alta tasa de mutación espontánea puso en evidencia un sistema corrector esencial para la estabilidad genética del microorganismo, que ahora conocemos como *methyl directed mismatch repair*, MDMR, que permite distinguir una base erróneamente incorporada en la cadena sintetizada *de novo*. Este reconocimiento se realiza en base a grupos metilo que se unen a la adenina presente en las secuencias GATC. La cadena naciente, no metilada aun y portadora de una eventual mutación es reconocida por el sistema MDMR, compuesto por el producto de tres genes: *mutS*, *mutL* y *mutH*. Las proteínas MutS, MutL y MutH se unen se unen cercanas al sitio donde está la base errónea y es MutH la que eliminará la región que la contiene en la cadena no metilada. Posteriores funciones de replicación y ligado generan la secuencia correcta. En este sistema de corrección la metilación permite eliminar el nucleótido incorrecto sin afectar el templado [1]. Sistemas similares de reparación se encontraron en organismos superiores. Modrich demostró que en células humanas se da por un mecanismo similar al de *E. coli*. Esta similitud está basada en la existencia de proteínas homólogas a MutS

y MutL en levaduras, en *Drosophila*, y en humanos. En organismos superiores la metilación no juega un rol. La puesta en marcha del sistema de reparación se da por el reconocimiento de un corte o una deleción introducidos por una base equivocada. En el laboratorio de Modrich se demostró, por experimentos *in vitro* que en células humanas existe un mecanismo similar al de *E. coli* [2]. En humanos, la inactivación del sistema produce un aumento en la mutabilidad espontánea y una fuerte predisposición al desarrollo de tumores. Un ejemplo paradigmático es el cáncer hereditario nopolyposis, o sea que no produce pólipos, en el cual se detectan mutaciones en al menos seis proteínas homólogas a MutS y Mut L [3]

Reparación por escisión de nucleótidos

Otro sistema de reparación que se encuentra tanto en bacterias como en humanos es el de escisión de nucleótidos y fue estudiado en el laboratorio de Aziz Sanchar. Así, como en el caso de MDMR, este sistema reconoce alteraciones en la estructura de la cadena más que la naturaleza química de una base errónea. El tipo de lesiones pueden ser ocasionadas, entre otros agentes, por la luz ultravioleta (UV) o sustancias alquilantes. La reparación tiene lugar mediante un sistema enzimático que introduce cortes en uniones fosfodiéster a ambos lados de la lesión eliminando oligonucleótidos de diferente tamaño según se trate de un organismo eucariota o procariota. El fragmento monocatenario es reparado por una polimerasa y una ligasa que completan la reacción [4]. El sistema remueve oligómeros de 12 a 13 nucleótidos en procariotas y de 27 a 29 nucleótidos en eucariotas. Una diferencia sustancial con el MDMR es que no reconoce la cadena naciente que lleva el nucleótido equivocado y por consiguiente puede eliminar un segmento de la cadena correcta de manera de fijar más que de eliminar la mutación. En compensación el sistema de escisión de nucleótidos es menos eficiente. En *E. coli* y en bacterias en general los productos de los genes *uvrA*, *uvrB* y *uvrC* que lo componen interactúan para formar lo que se conoce como la UvrABC endonucleasa que remueve la mutación (¡o no si se equivoca de cadena!). En eucariotas, especialmente en humanos, los complejos de escisión pueden estar compuestos por varias proteínas, alrededor de 17 [5]. Mutaciones en humanos que afectan estos sistemas producen enfermedades como el xeroderma pigmentoso y el síndrome de Cockayne [6]

Reparación por escisión de base

Otra forma de corrección de errores de replicación fue puesta en evidencia por Tomas Lindahl: la reparación por escisión de base [7]. En este caso una DNA glicosidasa remueve la base equivocada y se genera así un sitioapurínico/apirimidimico (AP), caracterizado ya sea por la falta de una base púrica o pirimidimica, que se remueve por una endonucleasa específica. Luego el fragmento monocatenario sirve de templado para una síntesis parcial por una DNA polimerasa y sellado por ligasa. Si bien la reparación por escisión de base está difundida en eucariotas y procariotas tiene un rol más limitado ya que tiende a reconocer una base generalmente modificada por acción de un agente externo. Es así como este sistema de

reparación corrige fundamentalmente las modificaciones producidas en el DNA por la acción de sustancias presentes en el ambiente *i.e* oxidantes o alquilantes que modifican ya sea las bases o el esqueleto azúcar –fosfato [8]. La investigación actual está centrada en la protección que brindan estos procesos a las células humanas frente a la acción de los mutágenos ambientales y de los carcinógenos. Pero, cual paradoja, dado que los sistemas de corrección contrarrestan los efectos de la radiación y de agentes que dañan el DNA también impiden la acción de las drogas anticancerígenas y de la terapia de radiación.

Conclusión

La inestabilidad del DNA es tanto una ventaja como una amenaza. Produce mutaciones que nos han conducido a nuestra actual evolución como también a desampararnos frente a enfermedades y a agentes que nos dañan. Gracias a los laureados con el Premio Nobel 2015 ahora comprendemos los mecanismos que nos han permitido llegar hasta acá en nuestra historia humana y es de esperar que a la larga nos mantengan sanos mientras la proseguimos.

Referencias

1. **Modrich P** (1994) Mismatch repair, genetic stability and cancer *Science* 266: 1958-1960
2. **Modrich P** (2006) Mechanisms in eukaryotic mismatch repair *Journal of Biological Chemistry* 281: 30305-30309
3. **Peltomäki P** (2003) Role of DNA mismatch repair defects in the pathogenesis of human cancer *Journal of Clinical Oncology* 21: 1174-1179
4. **Sancar A** (1994) Mechanisms of DNA excision repair *Science* 266: 1954-1956
5. **Petit C, Sancar A** (1999) Nucleotide excision repair: from *E. coli* to man *Biochimie* 81: 15-25
6. **Sancar A** (1995) Excision repair in mammalian cells *Journal of Biological Chemistry* 270: 15915-15918
7. **Lindahl T** (1976) The new class of enzymes acting on damaged DNA *Nature* 259: 64-66
8. **Lindahl T** (2012) My journey to DNA repair *Genomics, Proteomics and Bioinformatics*
<http://dx.doi.org/10.1016/j.gpb.2012.12.001>

La autora es directora de Química Viva, profesora consulta e investigadora de CONICET



ISSN 1666-7948

www.quimicaviva.qb.fcen.uba.ar

Revista **QuímicaViva**

Número 3, año 14, Diciembre 2015

quimicaviva@qb.fcen.uba.ar