



## PROFESORES AL DÍA

# Reparación del ADN: un asunto de vida... y de Premios Nobel



Jorge Vázquez-Ramos

Departamento de Bioquímica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Avenida Universidad y Copilco, Ciudad de México 04510, México

Recibido el 10 de enero de 2016; aceptado el 29 de enero de 2016  
Disponible en Internet el 7 de marzo de 2016

### PALABRAS CLAVE

Reparación de ADN;  
Premio Nobel de  
Química 2015;  
Lindahl;  
Modrich;  
Sancar

### KEYWORDS

DNA repair;  
2015 Chemistry Nobel  
Prize;  
Lindahl;  
Modrich;  
Sancar

**Resumen** Los estudios de reparación del ADN llevados a cabo en las últimas décadas por los investigadores Tomas Lindahl, Paul Modrich y Aziz Sancar los hicieron merecedores del Premio Nobel de Química 2015. Aquí se presenta brevemente el fundamento de dichas investigaciones. Derechos Reservados © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0.

### DNA repair: A matter of life... and Nobel Prizes

**Abstract** DNA repair studies conducted in recent decades by researchers Tomas Lindahl, Paul Modrich and Aziz Sancar were awarded with the 2015 Nobel Prize in Chemistry. Here briefly the basis of this research is presented.

All Rights Reserved © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

La molécula de ADN, esa repetición «al infinito» de fosfato, desoxirribosa y 4 tipos diferentes de bases nitrogenadas, adenina, guanina, citosina y timina, que en conjunto forman los nucleótidos, es la responsable de contener, y transmitir, la información genética de todo ser vivo (o casi todos porque los ARN también pueden conformar material genético). En realidad el ADN se compone de 2 hilos o cadenas

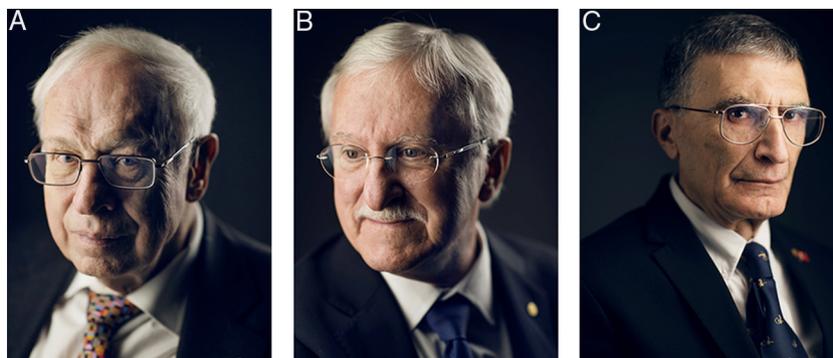
nucleotídicas apareadas intercatenariamente, con reglas muy específicas, las que conformarán los genomas. La transmisión de la información contenida en el ADN se da a partir de la síntesis de diferentes tipos de ARN, copias virtualmente idénticas de regiones del genoma, que formarán tanto la maquinaria para la producción de proteínas como los templados que dicha maquinaria traducirá como proteínas. En estos templados, o ARN mensajeros, la información es leída en grupos de tripletes que significan aminoácidos diferentes, los que formarán proteínas con tamaños que variarán dependiendo de la longitud y la información contenida en estos ARN mensajeros. Dicha codificación es muy precisa y para

Correo electrónico: [jorman@unam.mx](mailto:jorman@unam.mx)

La revisión por pares es responsabilidad de la Universidad Nacional Autónoma de México.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eq.2016.02.002>

0187-893X/Derechos Reservados © 2016 Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons CC BY-NC-ND 4.0.



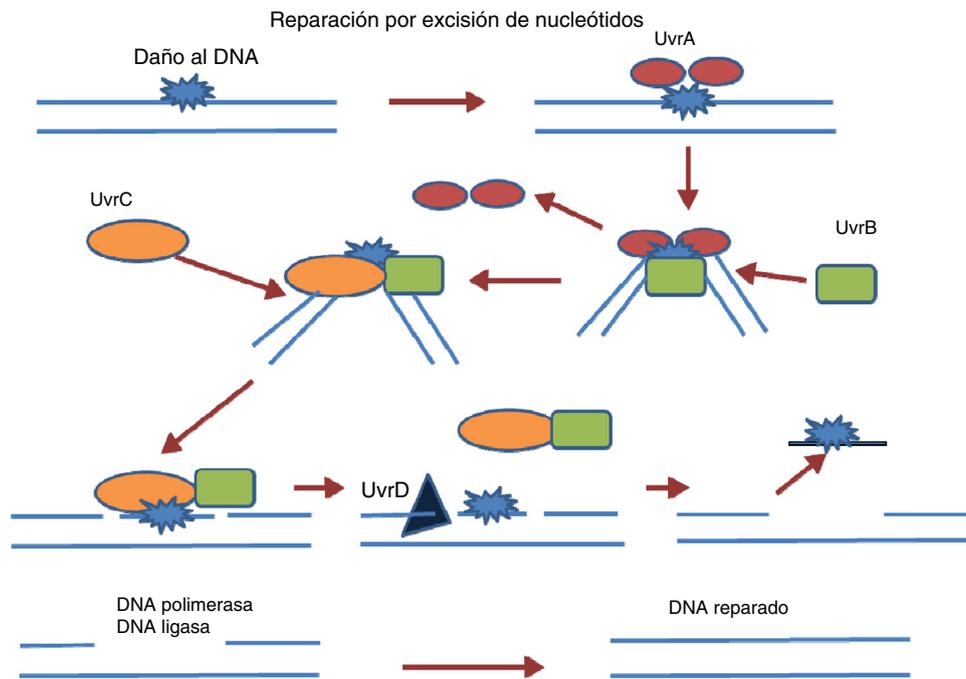
**Figura 1** A) Tomas Lindahl, 2015 Nobel Laureate in Chemistry. B) Paul Modrich, 2015 Nobel Laureate in Chemistry. C) Aziz Sançar, 2015 Nobel Laureate in Chemistry.

que un ARN mensajero y por lo tanto la proteína resultante siempre sean los mismos, el ADN del que provienen no puede variar. La naturaleza de las bases nitrogenadas que conforman el ADN es de moléculas en forma de anillos, planas, con dobles ligaduras alternadas y por algún tiempo se pensó que eran moléculas virtualmente inertes, lo que resultó ser absolutamente falso. De hecho, las bases nitrogenadas dada su aromaticidad pueden temporalmente cambiar a diferentes formas tautoméricas, las que alterarán la capacidad de apareamiento de las dobles cadenas que forman cada molécula de ADN, lo que por cierto ocurre de manera natural para cada base en cualquier momento, y esto puede exacerbarse si el ADN es irradiado con luz de diferente longitud de onda, por ejemplo luz ultravioleta, o como producto de exposición a cambios de temperatura o de pH. Más aun, muchos productos químicos, naturales o artificiales pueden interactuar con los nucleótidos y provocar deformaciones, o roturas de cadena, o adiciones de grupos químicos, impidiendo de esta manera la lectura correcta de la información contenida en el ADN, originando como consecuencia la fijación de mutaciones que pudieran alterar el tipo de información que un ADN contiene. Los pioneros en el descubrimiento de los mecanismos de reparación del ADN, que protegen de los daños que sufre a diario nuestro genoma y están involucrados en el cáncer y el envejecimiento, han sido reconocidos con el Premio Nobel de Química 2015: Tomas Lindahl, Paul Modrich y Aziz Sançar. Los 3 han identificado mecanismos complementarios de reparación del ADN que mantienen la integridad del genoma y que son esenciales para la salud humana (Gustafsson, 2015) (fig. 1).

Los estudios de Tomas Lindahl, nacido en 1938 e investigador emérito en el Instituto Francis Crick de Londres, llevaron a la observación de la acumulación de daños al ADN celular de manera aparentemente espontánea cada día, que podrían contarse en cientos o miles de cambios químicos. Estos cambios químicos no necesariamente se reflejaban en mutaciones, por lo que Lindahl dedujo que tenía que haber algún mecanismo de reparación natural de estos daños. La naturaleza química de estas irregularidades era la remoción de la base nitrogenada de un nucleótido, por la rotura de la unión base-azúcar, de tal forma que se mantenía la unión fosfoéster en el esqueleto del ADN, pero había ausencia de la base nitrogenada (la cual pudo haberse modificado en forma previa químicamente o no). Como es obvio, una molécula de ADN que para ser duplicada requiere mostrar todas y cada

una de sus bases a la ADN polimerasa, provocará la detención de la polimerasa en cualquier sitio abásico (nucleótido que ha perdido la base nitrogenada), o que la polimerasa se salte la zona no reconocible, provocando de cualquier forma la posibilidad de crear una mutación. No obstante que este tipo de daños se produce de manera espontánea, y por cientos o miles por célula por día, se ha demostrado que su impacto es mucho menor al que se hubiera esperado (catastrófico de otra manera). El sistema de reparación involucrado se llama reparación por escisión de bases (o, en inglés, base excision repair), y no es solo una enzima, sino diversos sistemas enzimáticos, redundantes, que reparan de maneras diferentes distintas manifestaciones químicas de los daños producidos a las bases del ADN. Solo así puede explicarse que las células mantengan la identidad genética, y por lo tanto su funcionalidad, a pesar de lo químicamente lábil que pueden resultar las bases nitrogenadas del ADN (Lindahl, 1979).

Paul Modrich, investigador de la Universidad Duke en Carolina del Norte y nacido en 1946, se centró en un tipo de reparación que ocurre como consecuencia de la acción de copiar el ADN (Kresge, Simoni y Hill, 2007). Cada vez que se divide una célula previamente se debe de duplicar su ADN y la enzima responsable, la ADN polimerasa, suele ser una enzima altamente fidedigna en el copiado; son muy raros los errores cometidos de manera espontánea por esta enzima, pero llegan a ocurrir. Dado el apareamiento fijo de las bases en el ADN, adenina con timina y guanina con citosina, el colocar una adenina enfrente de una citosina, digamos, provocará una deformación de la doble hélice debida al no apareamiento de las bases, que es el principio del sistema de reparación descubierto por Modrich: reparación de desapareamientos, o mismatch repair system. Si la polimerasa forma un par equivocado al copiar el ADN, en principio la misma polimerasa cuenta con un sistema para detectar dicho error y corregirlo, pero si no lo llegara a detectar, la deformación permanecerá. Si acaso terminara la duplicación del ADN y el desapareamiento no hubiera sido corregido, una nueva duplicación del genoma encontrará en ese sitio un par equivocado: A con C según el ejemplo, y la pregunta es ¿cuál es el nucleótido incorrecto, A o C? Una de las 2 cadenas habrá fijado una mutación. El sistema de reparación guiado por desapareamientos requiere actuar tan pronto la polimerasa replicativa haya cometido el error y se guiará por modificaciones, por ejemplo metilación, de las bases nitrogenadas. Algún nucleótido en secuencias específicas,



**Figura 2** En la reparación por escisión de nucleótidos participa una endonucleasa formada por las proteínas UvrB y UvrC que cortan a ambos lados de la zona de ADN dañada. Esta zona es previamente reconocida por la proteína UvrA. La proteína UvrD es una helicasa que remueve el oligonucleótido resultante del doble corte. La zona removida es reemplazada (reparada) por la acción de una ADN polimerasa y una ADN ligasa.

generalmente en pequeños palíndromos como GATC (CTAG), suele metilarse (la A en este caso) de tal forma que un ADN no duplicado está bimetilado, pero un ADN recién duplicado solo tiene una A, la paterna, metilada y la nueva estará no metilada. Esta secuencia hemimetilada será la señal que guiará al sistema de reparación de desapareamientos para determinar cuál de las 2 cadenas es la que tiene el nucleótido erróneo: la que tiene la A no metilada. La cadena del ADN será escindida desde el sitio donde se encuentra el GATC no metilado hasta el punto donde se encuentra el desapareamiento; la reparación involucrará el resintetizado de todo el ADN que fue previamente escindido, por una ADN polimerasa, más la acción de una ADN ligasa. En humanos existen diversas versiones de este tipo de reparación del ADN y fallas en el mismo están altamente relacionadas con cáncer, en particular de colon (Su y Modrich, 1986).

Aziz Sancar nació en Turquía en 1946 y vive en EE. UU. desde 1977; actualmente trabaja en la Universidad de Carolina del Norte (Zagorski, 2005). La investigación de Sancar se concentró particularmente en los daños causados en el ADN por factores externos como la radiación ultravioleta del sol e inclusive los residuos tóxicos derivados de fumar tabaco. La exposición de células bacterianas a luz ultravioleta provoca una caída importante de la viabilidad, la cual dependerá de tiempo y dosis de exposición. Fueron identificadas una serie de mutantes bacterianas, extremadamente sensibles a la luz ultravioleta en las que la mortalidad era mucho mayor. El trabajo sistemático de Sancar llevó a la identificación de una serie de proteínas que componen lo que ahora se conoce como reparación por escisión de nucleótidos (o nucleotide excision repair), que en realidad se trata de una endonucleasa sofisticada, formada por 3 proteínas diferentes que

tienen como función: a) identificar zonas dañadas en el ADN, que pueden ser pirimidinas contiguas que se entrelazan (dímeros de pirimidinas, mayoritariamente de timinas), o bien nucleótidos que se han modificado químicamente (por ejemplo, por procesos de alquilación), u otros daños puntuales, que provocan deformaciones de la doble hélice y rotura del apareo intercatenario; b) marcar la zona que contiene el daño, generalmente 12-13 nucleótidos incluidos aquellos dañados, mediante un doble corte endonucleolítico llevado a cabo, casi a la par, por la acción de 2 endonucleasas cortando en los extremos de esta zona, y c) permitir la llegada de una enzima con capacidad de helicasa, la que despegará el ADN «marcado» de la cadena dañada en la doble cadena, originando la aparición de una región de 12-13 nucleótidos de cadena sencilla correspondiente a la cadena no intervenida. Finalmente una ADN polimerasa repondrá con nucleótidos complementarios la cadena de ADN a repararse y una ADN ligasa unirá los extremos fosfato y azúcar resultantes del relleno. A esta reparación se la ha denominado «libre de errores» dada la fidelidad de la polimerasa participante y la pequeña cantidad de nucleótidos a reponerse (Orren y Sancar, 1989) (fig. 2).

En mamíferos, particularmente en humanos, el equivalente a este tipo de reparación se encuentra asociado, al menos parcialmente, al mecanismo de transcripción basal y su deterioro puede tener consecuencias de graves a fatales, ya que, por un lado, fallas continuas en los mecanismos reparativos pueden derivar en cáncer, como se observa en los pacientes con xeroderma pigmentosum, que desarrollan cáncer de piel, pero por otro, también y dado que puede afectar la eficiencia transcripcional, si esto llegara a ocurrir durante la gestación, provocaría un desarrollo deficitario

cerebral, que tendría una influencia negativa en el nuevo ser, causando un muy importante retardo mental y pobres expectativas de vida.

Los mecanismos de reparación de ADN descubiertos por estos 3 galardonados con el Premio Nobel son mecanismos universales, presentes en todos los seres vivos, son sistemas ubicuos y constitutivos y son parte de la base molecular que permite la preservación de la vida, al mantener al ADN estable. Pero no son los únicos, porque existen varios más que, en conjunto, se encargan de que ocurra una transmisión de la información contenida en el material hereditario, lo menos alterada posible, de generación en generación. Adicionalmente, este tipo de investigaciones ha permitido adentrarse en la manera en que funcionan las células, y su material genético, y por lo tanto, con el conocimiento acumulado, se puede saber cómo es que las células proliferan, cuándo deben detenerse y por qué, pero fundamentalmente, cómo se restringe la proliferación celular en aquellas condiciones en que no debe ocurrir, y que puede tener consecuencias fatales, como es el caso del cáncer. El desarrollo de fármacos que inhiben los mecanismos reparativos celulares, y que al hacerlo provocan que la célula se desregule y entre en un proceso degenerativo que causa muerte celular, es una excelente opción para atacar directamente procesos tumorigénicos.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- Gustafsson, C. M. (2015). Scientific background on the Nobel Prize in Chemistry 2015. Mechanistic studies of DNA repair. [consultado 10 Ene 2016]. Disponible en: [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2015/advanced-chemistryprize2015.pdf](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2015/advanced-chemistryprize2015.pdf).
- Kresge, N., Simoni, R. D. y Hill, R. L. (2007). Understanding DNA mismatch repair: the work of Paul L. Modrich. *The Journal of Biological Chemistry*, 282, e2.
- Lindahl, T. (1979). DNA glycosylases, endonucleases for apurinic/apyrimidinic sites, and base excision-repair. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 22, 135–192.
- Orren, D. K. y Sancar, A. (1989). The (A)BC excinuclease of *Escherichia coli* has only the UvrB and UvrC subunits in the incision complex. *PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences*, 86, 5237–5241.
- Su, S. S. y Modrich, P. (1986). *Escherichia coli* mutS-encoded protein binds to mismatched DNA base pairs. *PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences*, 83, 5057–5061.
- Zagorski, N. (2005). Profile of Aziz Sancar. *PNAS, Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102, 16125–16127.