

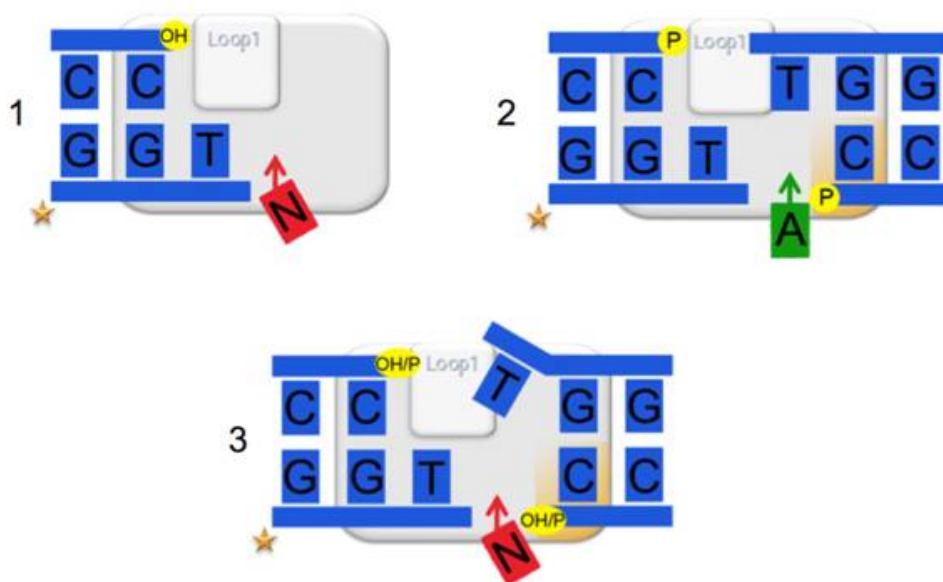
LAS CONCLUSIONES APARECEN HOY EN 'PNAS'

## Eficiencia frente a fidelidad en la reparación del ADN

Investigadores del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” (CSIC-UAM) han demostrado que el cambio de un único aminoácido en la ADN polimerasa mu (Pol $\mu$ ) humana potencia su actividad transferasa terminal, lo que repercute negativamente en la fidelidad del proceso de reparación de roturas en el ADN.

UAM

26/10/2009 11:25 CEST



En la figura, tomada del artículo publicado, se indica la capacidad de la Pol $\mu$  de añadir nucleótidos al azar (N) en un extremo del DNA mediante su transferasa terminal (esquema 1), así como su capacidad de conectar los dos extremos de una rotura de doble cadena mediante la incorporación de nucleótidos correctos (esquema 2) o incorrectos (esquema 3).

En un nuevo trabajo del grupo publicado en el último número de la revista [PNAS](#), investigadores del Centro de Biología Molecular “Severo Ochoa” describen el paso limitante de la actividad transferasa terminal de la Pol $\mu$  humana, y cómo su eficiencia está regulada por un residuo específico de [arginina](#) (Arg387).

Cuando este residuo es cambiado por el que posee la TdT de forma natural

(una [lisina](#)) se produce un enorme incremento en la actividad transferasa terminal del enzima, pero una pérdida de fidelidad en reacciones de reparación de roturas de doble cadena.

Este trabajo avala la necesidad de una actividad transferasa terminal de limitada eficiencia para la función biológica de Polμ, para evitar en lo posible las mutaciones asociadas a la reparación de roturas de doble cadena que ocurren de forma esporádica, no programada, en el ADN.

### La replicación celular

Cuando una célula de nuestro cuerpo se divide, en su núcleo debe ocurrir un proceso denominado replicación, por el que los genes que contiene se duplican, de forma que cada célula hija tenga su propia copia de los mismos. Por otro lado, cuando el ADN celular es dañado por sustancias químicas, radiación solar, etc., debe ser reparado para que las células puedan sobrevivir.

En estos dos procesos participan las [ADN polimerasas](#), unas enzimas que son capaces de añadir nuevas piezas ([nucleótidos](#)) a la cadena de ADN cuando debe ser copiada o restaurada. Así pues, las ADN polimerasas son clave en el mantenimiento de la estabilidad de nuestro genoma, pero también tienen cierta responsabilidad en su variabilidad (debido a errores de copia o mutaciones), ya esté asociada a procesos fisiológicos o patológicos.

Uno de los daños más difíciles de reparar es el que produce la rotura de ambas cadenas del ADN, y que podría llevar a la fragmentación y división asimétrica de nuestros [cromosomas](#). Entre las proteínas humanas implicadas en la reparación de este tipo de roturas hay una ADN polimerasa, denominada Polμ, que fue descubierta hace casi ya diez años en el laboratorio que dirige Luis Blanco del [Centro de Biología Molecular "Severo Ochoa"](#) (CSIC-UAM), en Madrid.

Las propiedades de esta enzima están especializadas para favorecer la conexión de ambos extremos de una rotura de doble cadena gracias a la síntesis de un número muy limitado de nucleótidos que actúan de "empalme", en un paso previo al sellado o ligación.

En función de la secuencia nucleotídica presente a ambos lados del punto de rotura, Pol $\mu$  es capaz de insertar nucleótidos correctos (complementarios) de forma tan eficiente que no queda huella de la rotura después de su reparación. También es capaz de insertar nucleótidos al azar, de forma menos eficiente mediante su actividad transferasa terminal, lo que produciría un cierto grado de mutagénesis asociada a la acción del enzima.

A lo largo de la evolución, el gen ancestral de Pol $\mu$  fue duplicado en nuestro genoma, lo que permitió la aparición de otra ADN polimerasa, denominada transferasa terminal o TdT (idéntica a la Pol $\mu$  en el 42% de su secuencia de aminoácidos).

Sin embargo, en esta enzima la ecuación “eficiencia/fidelidad” fue modificada para dar lugar a un enzima mucho más eficiente en la incorporación de nucleótidos pero con nula fidelidad de copia. Estas características fueron idóneas para que TdT participase en un proceso fisiológico de generación de variabilidad, operando sobre roturas programadas en genes concretos: los [receptores de antígeno](#).

Así, la TdT se asoció a un proceso de recombinación específico, introduciendo mutaciones en el punto de rotura lo que, conjuntamente, contribuye a generar la variabilidad necesaria para crear el repertorio inmunológico primario.

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

FIDELIDAD | EFICIENCIA | POLIMERASA | ADN | REPARACIÓN |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

