

33

CAPÍTULO

Conservación de la información genética

No existe ninguna otra biomolécula cuya integridad tenga para la célula el significado vital que tiene el ADN. Todas las características estructurales y funcionales de la célula están codificadas en última instancia en estas grandes y complejas moléculas. La posibilidad de expresar esas características como la de poder trasmitirla a sus descendientes dependen en elevado grado de la integridad estructural de estas moléculas, tanto de su estructura primaria como de su arquitectura tridimensional.

No obstante, las posibilidades que tiene esta molécula de sufrir alteraciones es bastante elevada, ya sea durante su funcionamiento como molde para la replicación y la transcripción, como por su susceptibilidad a la acción de agentes físicos y químicos provenientes del exterior o del interior de la célula.

No es de extrañar que durante los millones de años de la evolución, todos los organismos, desde los unicelulares hasta los pluricelulares hayan desarrollado mecanismos que le permitan conservar dentro de ciertos límites la más elevada fidelidad de la información contenida en el ADN.

En la sección de biomoléculas quedó demostrado que la sola estructura del ADN, con sus elevadas estabilidades químico-física y metabólica constituye un primer nivel de seguridad en la conservación, su asociación con proteínas en organizaciones de cada vez mayor complejidad aumentan el grado de seguridad que se incrementa aún más en los eucariontes, donde el ADN está confinado al núcleo y separado del resto de la célula por una envoltura de doble membrana.

El ADN no constituye una molécula invulnerable a la acción de agentes que originan en él cambios que pueden traducirse en daños a su estructura y por ende en alteraciones de sus funciones.

En este capítulo se examinarán los principales daños que puede experimentar el ADN celular, así como los diferentes sistemas que tienden a conservar la información original, tanto durante la actividad normal de la célula como en respuesta a algún agente agresor, por último, se estudiará cómo algunas alteraciones en los sistemas de conservación pueden originar alteraciones morbosas en los seres humanos.

Modificación-restricción

Como fue estudiado en el capítulo 31, las bacterias pueden capturar ADN del medio extracelular e incorporarlo a su genoma por el fenómeno de transformación; éste sin embargo, tiene sus limitaciones. La bacteria es capaz de distinguir entre el ADN propio y el extraño, lo que viene dado porque cada especie bacteriana posee un grupo de enzimas que metilan el ADN en posiciones específicas, principalmente en adenina y citosina, creando un patrón de metilación que indica el origen del ADN; este proceso se conoce como modificación. Simultáneamente existe un conjunto de endonucleasas que si al

interactuar con el ADN en los mismos sitios no encuentran el patrón de metilación característico de su especie, entonces lo hidrolizan; este fenómeno se denomina restricción. En su conjunto el sistema de modificación-restricción protege a la célula contra la contaminación de moléculas extrañas de ADN.

En la tabla 33.1 se relacionan algunas de las enzimas de restricción mejor caracterizadas y sus sitios de acción.

Aunque cada especie presenta su propio patrón de metilación, cualquier molécula de ADN de origen extraño que logre incorporarse a la bacteria, será reconocido como ajeno y resultará hidrolizado por las endonucleasas.

Tabla 33.1. Enzimas de restricción y sus sitios específicos de acción

Enzima	Microorganismo	Sitio específico
A.		
EcoRI	<i>Escherichia coli</i>	G*AATTC
BamHI	<i>B. amiloliquefaciens H</i>	G*GATCC
BglI	<i>B. globigli</i>	A*GATCT
HindIII	<i>H. influenzae</i>	A*AGCTT
Sall	<i>S. albus G</i>	G*TCGAC
TaqI	<i>T. aquaticus</i>	T*CGA
B.		
BalI	<i>B. albidum</i>	TGG*CCA
HaeI	<i>H. aegyptus</i>	GG*CC
SmaI	<i>S. marcescens</i>	CCC*GGG

* Indica el punto del corte.

Leyenda: A: Generan fragmentos monofibrilares. B: No generan fragmentos monofibrilares.

Los sistemas de modificación-restricción se clasifican en 3 grupos, cuyas características principales se muestran en la tabla 33.2.

Tabla 33.2. Características de los diferentes tipos de enzimas de restricción

Característica	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Actividad modificación-restricción	Multifuncional simple	Separadas	Multifuncional simple
Estructura proteínica	3 subunidades diferentes	Simple	2 subunidades diferentes
Requerimientos para la restricción	ATP, SAM, Mg ²⁺	Mg ²⁺	ATP, Mg ²⁺ (SAM)
Requerimientos para la metilación	SAM (ATP, Mg ²⁺)	SAM	SAM (ATP, Mg ²⁺)
Secuencia específica	T-G-A-N -T-G-C-T	Palindrómica	A-G-A-C-C
Sitio de hidrólisis	1 000 pb del sitio de unión	En el sitio de unión	26 pb del sitio de unión
Restricción y metilación	Mutuamente excluyentes	Separadas	Simultáneas
Sitio de metilación	Específico	Específico	Específico

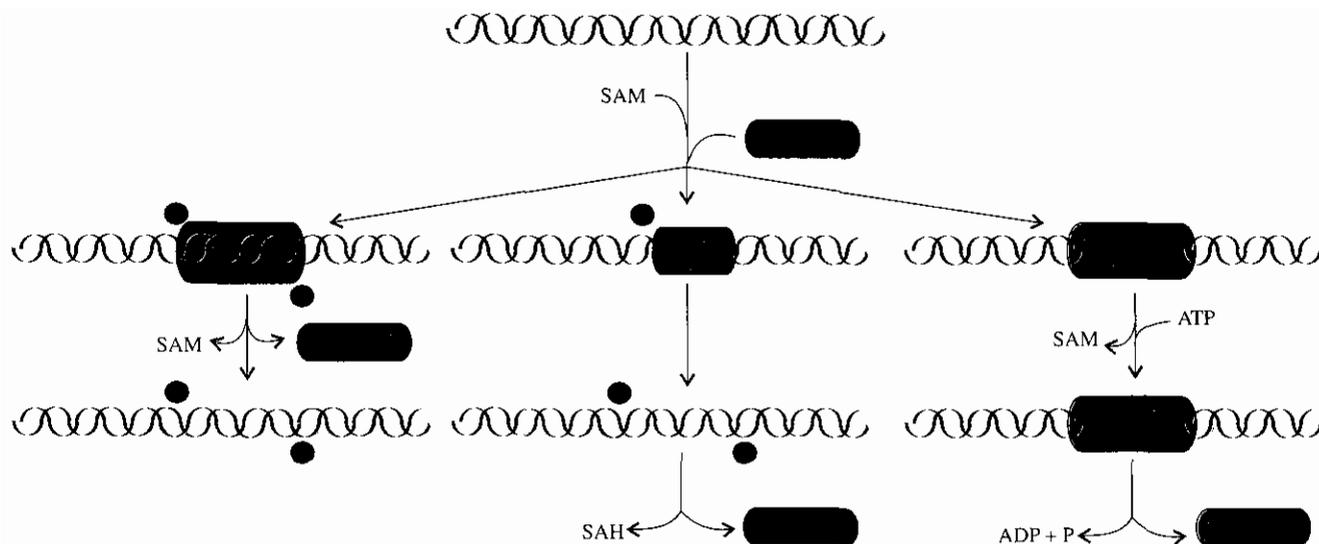


Fig. 33.1. Sistema general de modificación-restricción. La enzima de modificación-restricción unida previamente con la S-adenosil metionina (SAM) se une al ADN, y su acción dependerá del grado de metilación de éste. Si el ADN está totalmente metilado la enzima se disocia. Si está hemimetilado, entonces transfiere el grupo metilo del SAM y completa la metilación. Si el ADN no está metilado, entra a funcionar la actividad restrictiva que produce la hidrólisis del enlaces fosfodiéster en las 2 hebras. La S-adenosil homocisteína (SAH), producida cuando el SAM cede su grupo metilo al ADN, tiene que convertirse nuevamente en SAM por acción de transmetilasas específicas.

Una enzima de modificación-restricción de tipo I consta de 3 tipos de subunidades, la R con actividad de restricción, la M, de metilación y la S, que realiza la función de reconocimiento del sitio específico. Una vez que la enzima se ha unido al ADN se produce la modificación o la restricción; la actividad de las subunidades M y R es mutuamente excluyente, por ejemplo, la EcoK con un peso de 400 kD formada por 2R (135 kD), 2M (62 kD) y una S (55 kD).

El grupo metilo es aportado por la S-adenosil-metionina (SAM) que se transforma en S-adenosil homocisteína (SAH). La unión de la SAM a la subunidad M es necesaria para la unión de ésta al ADN. En un primer momento la SAM actúa como un efector alostérico y promueve una transconformación de la subunidad M, que se trasmite a la S permitiendo la interacción con el ADN. Una vez unido al ADN se incorpora el ATP a la subunidad R. Si el sitio está metilado se produce la separación de la enzima, si no lo está, la SAM abandona el complejo y se produce la hidrólisis por acción de la subunidad R, para lo cual es necesaria la hidrólisis del ATP. El sitio de unión está separado por unos 1 000 pb del sitio de hidrólisis.

Las enzimas del tipo II suelen presentar estructuras más sencillas, pues sólo intervienen en la restricción, y la actividad de metilación la realizan otras enzimas. El mejor caracterizado es el sistema EcoR1, cuya enzima de restricción es un dímero de subunidades idénticas y su metilasa es un monómero. El sitio de unión es una secuencia de 4 a 6 pb generalmente de tipo palindrómica, esta simetría indica que las bases son metiladas en las 2 hebras del ADN; el sitio puede aparecer totalmente metilado (las 2 hebras), hemimetilado (una sola hebra) y no metilado. En el último caso lo más probable es que se produzca la restricción (Fig. 33.1). La metilasa añade un solo grupo metilo de una vez, por lo que al encontrar una zona desmetilada transfiere un grupo metilo hacia la base correspondiente y abandona al ADN para unirse de nuevo y transferir otro grupo metilo hacia la otra hebra. Debido al carácter semiconservativo de la replicación lo más frecuente es que la enzima actúe sobre ADN hemimetilado; existen 2 subtipos de estas enzimas: las que hidrolizan el ADN en el mismo sitio de reconocimiento y las que lo hacen unas pocas bases hacia fuera.

Las enzimas del tipo III constan de 2 subunidades, una R y otra SM, con un tamaño de 106 a 110 kD para la R y de 73 a 80 kD para la SM, y para la unión al ADN se requiere de ATP. Una vez unida, las 2 actividades compiten entre sí, la metilación en el sitio de unión y la restricción unos 24 a 26 pb a uno de los lados.

Esta actividad de las enzimas se está realizando de manera constante lo que constituye un sistema de control de la integridad del ADN celular, pero cuando se produce un daño sobre el ADN, se ponen en acción otros mecanismos enzimáticos que reciben el nombre genérico de sistemas de reparación. Se presentarán brevemente los principales tipos de daño que pueden ocurrirle al ADN y los mecanismos que permiten su reparación.

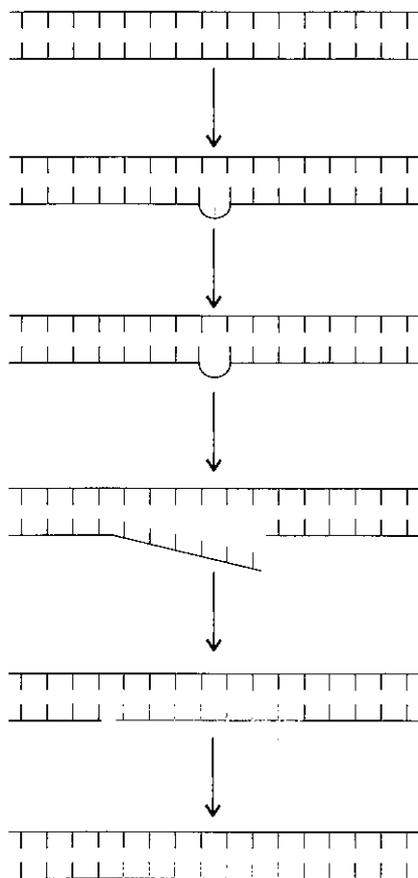


Fig. 33.2. Reparación de bases alteradas. Cuando por acción de algún agente una base resulta dañada se produce una distorsión en la molécula del ADN que sirve de señal a los sistemas de reparación. Una enzima N-glicosidasa hidroliza el enlace N-glicosídico entre la base y la desoxirribosa, creando un sitio AP (apurínico o apirimidínico). Las endonucleasas AP hidrolizan el enlace fosfodiéster inmediato. La ADN polimerasa I comienza a incorporar nucleótidos al extremo 3'-OH, desplazando la hebra dañada. Una endonucleasa o la propia polimerasa I separan el segmento que estaba dañado y la ADN ligasa cierra la brecha, dándole integridad a la hebra y dejando la molécula reparada.

Daños al ADN

Existen 3 mecanismos fundamentales que pueden provocar alteraciones estructurales en el ADN y que son: la sustitución de bases durante la replicación, el cambio de bases como resultado de una inestabilidad química inherente a la estructura de la base o del enlace N-glicosídico y las alteraciones resultantes de la acción química o de otro tipo de agentes ambientales. Estos mecanismos provocan algunos defectos.

Bases mal apareadas

Una de las hebras contiene una base que no puede formar puentes de hidrógenos adecuados con la otra hebra. Este defecto puede ser el resultado de un error en la replicación que no haya sido rectificado por las polimerasas, lo cual es muy poco frecuente. Otro más común es la desaminación espontánea de citosina a uracilo seguido de la conversión de éste en timina, y menos frecuente, la desaminación de adenina a hipoxantina que forma pares de bases con la citosina y no con la timina.

Estos errores son corregidos por un sistema de N-glicosidasas que comprende las fases representadas en la figura 33.2.

En primer lugar se produce la desaminación, más tarde la Uracil N-glicosilasa (o Hipoxantina N-glicosilasa) hidroliza el enlace N-glicosídico de esos nucleótidos dañados, dejando la base de la hebra opuesta sin apareamiento. Un grupo de endonucleasas conocidas como AP (apurínicas o apirimidínicas) hidroliza el enlace fosfodiéster cuya base ha sido removida, y otros enlaces algunos nucleótidos más adelante, dejando una brecha en la banda dañada. La ADN polimerasa I llena la brecha, pues dispone del extremo 3'-OH necesario y, por último, la ADN ligasa sella los extremos apareados por la polimerasa I y el ADN queda reparado.

Bases perdidas

El enlace N-glicosídico de los nucleótidos de purinas se rompe espontáneamente a temperatura fisiológica con baja velocidad, en un proceso denominado despurinificación. Se puede romper un enlace por cada 300 purinas por día a 37 °C y pH 7, lo que representa unos 1 000 enlaces en una célula animal. La velocidad aumenta al disminuir el pH o al aumentar la temperatura. Como se trató en el capítulo 32, los agentes alquilantes aceleran este proceso.

Una vez roto el enlace N-glicosídico el proceso de reparación es igual al caso anterior, comenzando con la acción de las endonucleasa AP.

Alteraciones de bases

Las bases nitrogenadas pueden ser transformadas en una amplia variedad de compuestos químicos por la acción de numerosos agentes físicos y químicos, como por

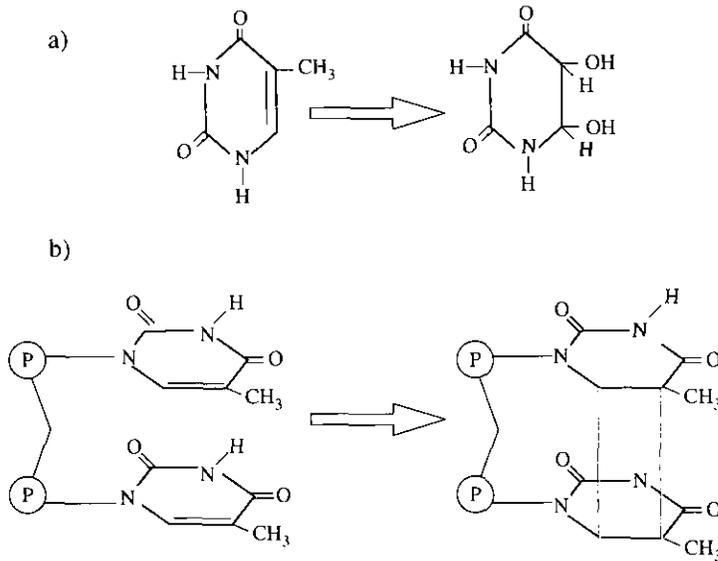


Fig. 33.3. Alteraciones de la timina. La timina es la base más sensible a los daños. (a) La formación de 5,6-dihidroxi-dihidrotimina. (b) La formación del dímero de timina por la acción de los rayos ultravioleta.

ejemplo las radiaciones ionizantes (las partículas beta emitidas por radioisótopos naturales, o los rayos X) pueden causar la rotura de los anillos de purinas y pirimidinas y originar diferentes tipos de sustituciones químicas. La base más susceptible es la timina, uno de sus cambios más frecuentes es su conversión en 5,6-dihidroxi-dihidrotimina (Fig. 33.3 a)). Los radicales libres que se producen durante el desarrollo de diferentes reacciones metabólicas también pueden originar múltiples cambios.

Una de las alteraciones de bases mejor estudiada es la formación de dímeros de pirimidinas, especialmente de timina, provocada por la luz ultravioleta (Fig. 33.3 b)). La formación de estos dímeros por una parte distorsiona la hélice, pues las bases se aproximan una a la otra, y por otra parte debilitan los puentes de hidrógeno con el par correspondiente de la otra banda, esta situación causa la inhibición de la replicación y de la transcripción.

Roturas de una hebra

Muchos son los agentes que pueden provocar la rotura del enlace fosfodiéster entre ellos los peróxidos, los compuestos que contienen grupos sulfhidrilos (como la cisteína) y metales, como el Fe^{2+} y el Cu^{2+} . También se puede originar por radiaciones ionizantes. Las desoxirribonucleasas que siempre están cerca del ADN pueden accidentalmente provocar tales roturas.

Roturas en las 2 hebras

Se producen cuando se utilizan radiaciones ionizantes muy intensas que al provocar roturas al azar en el ADN, puede suceder que 2 de ellas se produzcan en sitios muy cercanos pero en bandas opuestas. Generalmente se dañan las bases adyacentes y estas lesiones casi nunca pueden ser reparadas (Fig. 33.4).

Enlaces entrecruzados

Algunos antibióticos (mitomicina C) o reactivos químicos (ion nitrito) pueden dar lugar a la formación de enlaces covalentes entre las bases de la misma

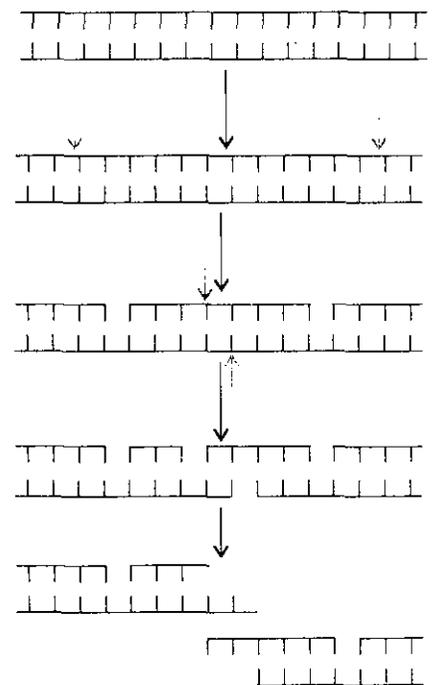


Fig. 33.4. Roturas de bandas. Las radiaciones ionizantes pueden provocar las roturas de bandas. Cuando la radiación no es muy intensa se producen roturas de una sola banda, pero cuando son muy intensas provocan roturas múltiples que de ocurrir en sitios muy cercanos, y en hebras opuestas, pueden dar lugar a la fragmentación de la molécula del ADN.

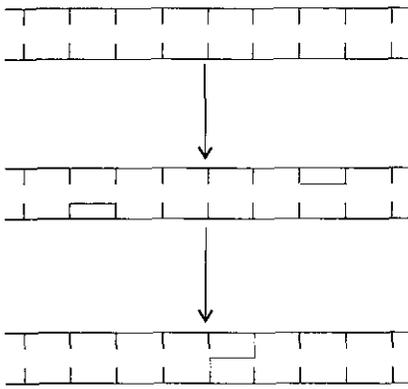


Fig. 33.5. Agentes de entrecruzamiento. Los agentes que producen enlaces covalentes entre las bases del ADN pueden hacerlo uniendo bases de la misma hebra o bases de las hebras complementarias. Estos agentes son fuertes inhibidores de la replicación y de la transcripción.

hebra o de las 2; esto impide la separación de las hebras durante la replicación o la transcripción (Fig. 33.5).

Sistemas de reparación

Los sistemas de reparación son de 2 tipos fundamentales: los que dependen de la luz (fotorreactivación) y los que no dependen de ésta (reparación oscura). El segundo tipo incluye 3 mecanismos fundamentales: reparación por escisión, reparación por recombinación y la respuesta SOS.

Fotorreactivación

En todas las células, desde las bacterianas hasta las humanas, ha sido aislada una enzima que interviene en la reparación del daño causado por la irradiación con la luz ultravioleta; ella cataliza la ruptura de los dímeros de timina (los dímeros de citosina y de citosina-timina se forman en menor proporción y también son reparados por esta enzima) siempre que se produzca una fuerte irradiación con luz visible (300-600 nm) preferiblemente luz solar (Fig. 33.6).

Reparación por escisión

A diferencia del anterior, este mecanismo comprende varias etapas catalizadas mediante enzimas que aparecen representadas en la figura 33.7. En el primer caso una endonucleasa reconoce la distorsión provocada por el dímero de timina y produce la hidrólisis del enlace fosfodiéster hacia el lado 5' del dímero.

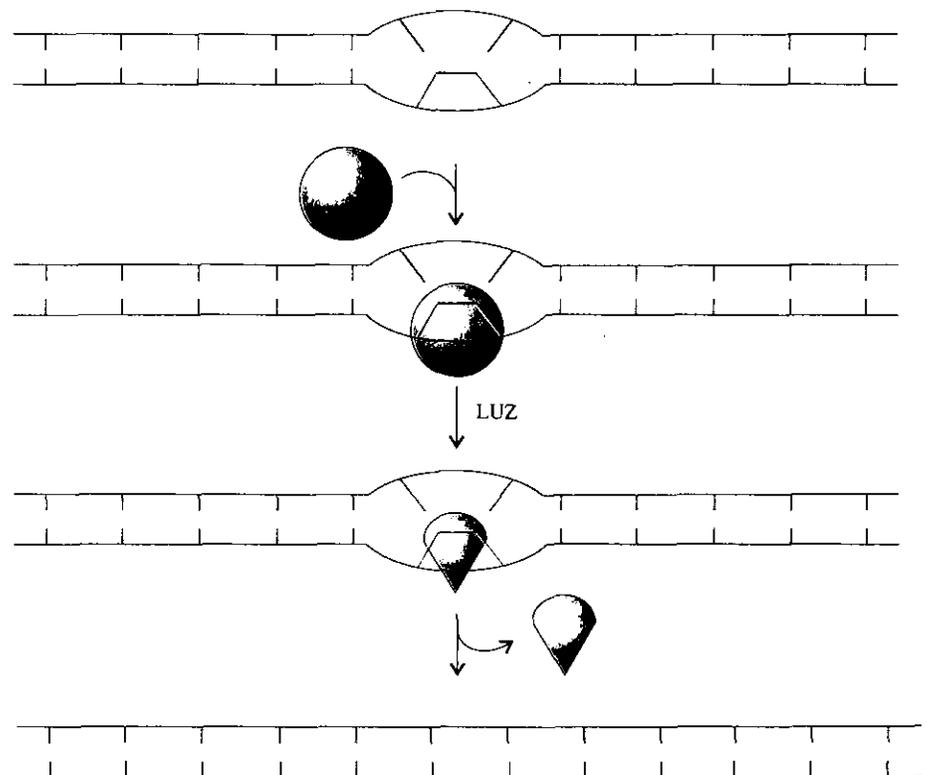


Fig. 33.6. Reparación por fotorreactivación. Cuando la luz ultravioleta provoca la formación de dímeros de timina y se produce la distorsión de la doble hélice, ésta interactúa con el producto de los genes *uvr*. Si la bacteria se expone a la luz, el sistema se activa y repara el daño al eliminar los enlaces que provocaron la formación del dímero.

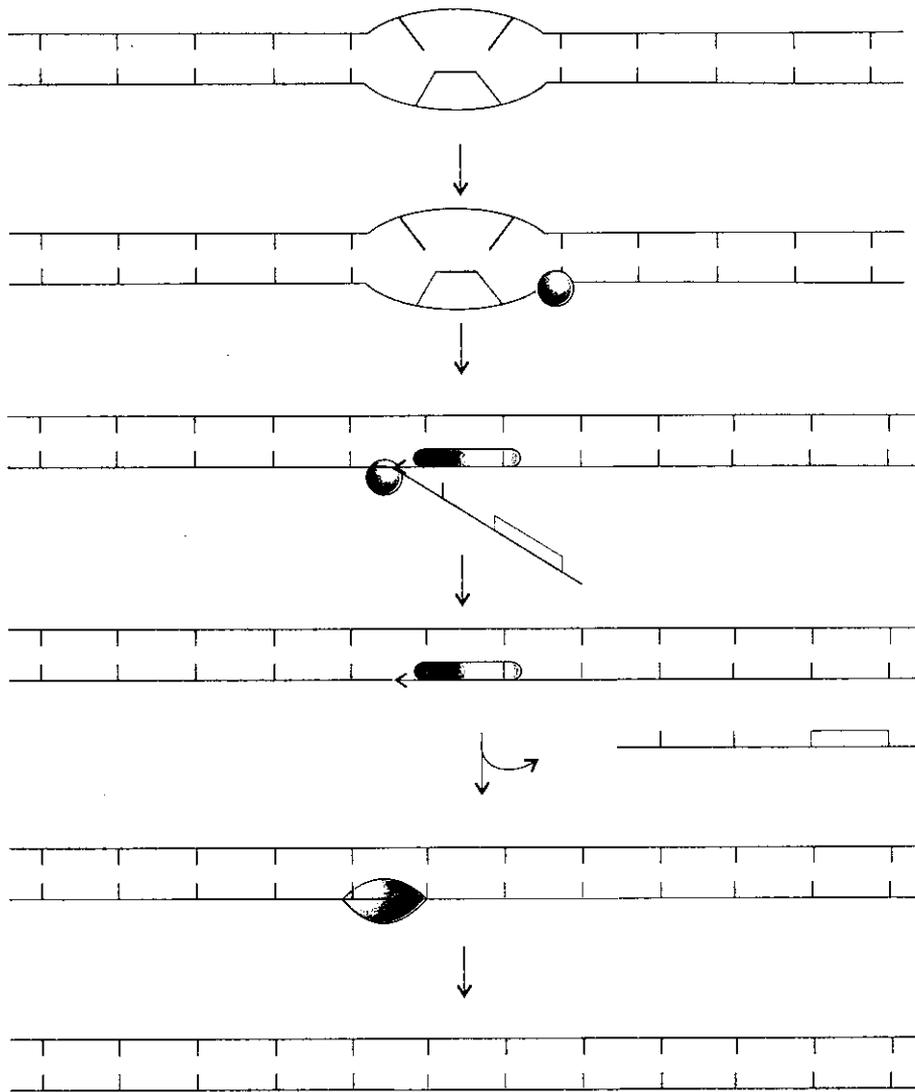


Fig. 33.7. Reparación por escisión. En ausencia de la luz, los dímeros de timina son eliminados por la acción combinada de las endonucleasas que cortan la hebra de ADN en un sitio próximo a la lesión, la ADN polimerasa que rellena el espacio que dejó el dímero y la ligasa que le da integridad a la hebra reparada.

La ADN pol I comienza a añadir desoxinucleótidos al extremo 3' y produce el desplazamiento de la banda que contiene al dímero unos 20 nucleótidos. El segmento es hidrolizado por la ADN pol I o por otras endonucleasas. El segmento separado es hidrolizado hasta desoxinucleótidos simples más el dímero de timina que es expulsado de la célula y puede recuperarse en el medio de cultivo. El paso final consiste en unir el nuevo fragmento a la hebra que se realiza por acción de la ADN ligasa.

La actividad de escisión en la *E. coli* depende del producto de 3 genes, *uvrA*, *uvrB* y *uvrC*. Los productos de *uvrA* y *uvrB* constituyen subunidades de una proteína compleja con actividad de endonucleasa, el producto de *uvrC* es necesario para la máxima actividad *in vivo*, pero su función exacta se desconoce.

El sistema *uvr* es capaz de reparar lesiones distintas a los dímeros de timina siempre que éstas produzcan una distorsión de la hélice.

Reparación por recombinación

El estudio con mutantes descubrió que la *E. coli* posee otro sistema de reparación diferente al *uvr* en el cual está implicada la proteína *RecA* ya estudiada en el capítulo 31.

Cuando en la replicación la ADN pol III encuentra un dímero de timina, se detiene unos segundos y después reinicia la replicación soslayando la existencia del dímero y dejando brechas en la hebra hija. De esta forma no pueden producirse células hijas viables, pues las moléculas de ADN contendrían largas brechas dondequiera que se encontrara un dímero de timina; sin embargo, es posible obtener moléculas hijas adecuadas mediante un mecanismo conocido como intercambio de hebras hermanas.

La idea esencial consiste en que las brechas se llenan con una banda buena de la otra molécula por un mecanismo similar a la recombinación (Fig. 33.8).

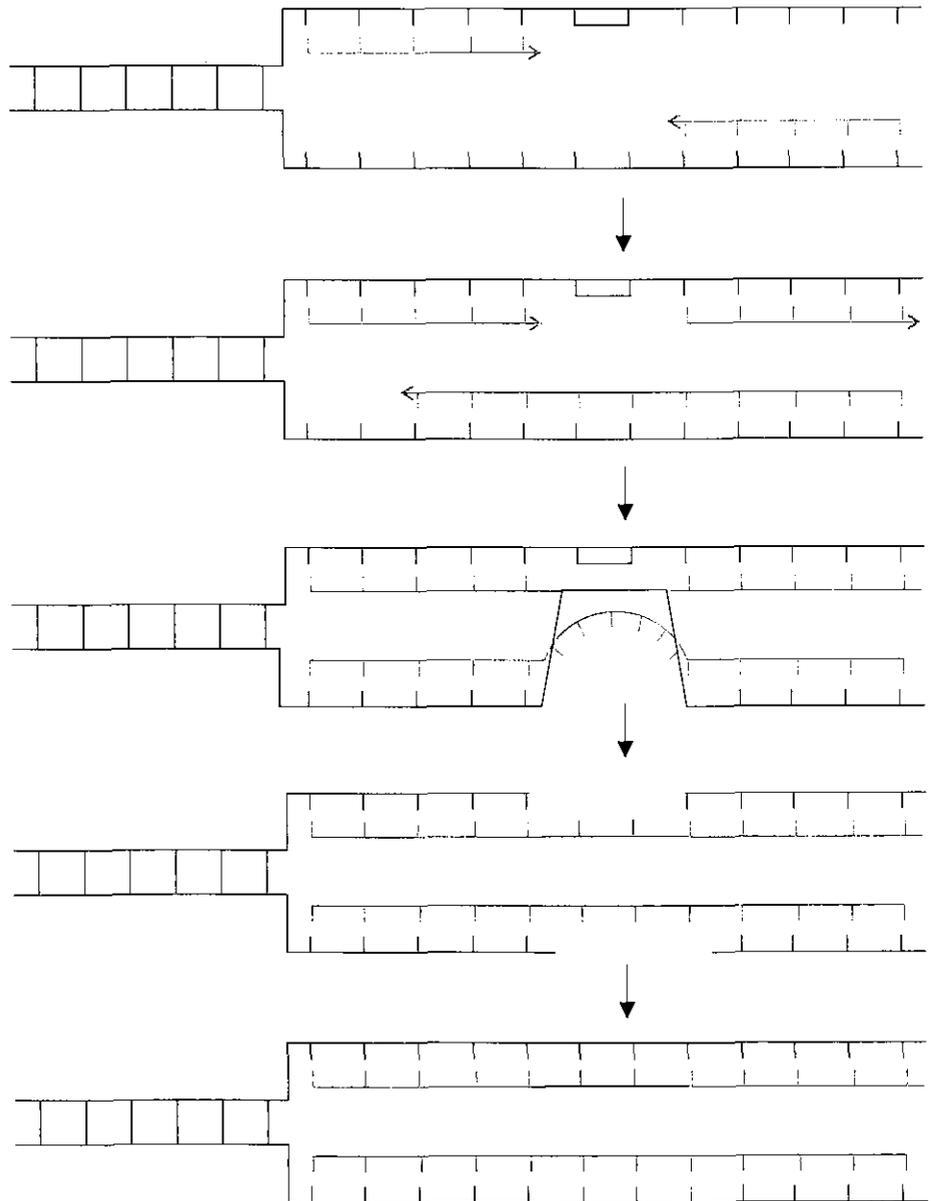


Fig. 33.8. Reparación por recombinación. Cuando en el momento de la replicación las ADN polimerasas encuentran un dímero de timina, reinician la replicación soslayando el dímero. Posteriormente, por un mecanismo de recombinación se utiliza el sector no dañado de la otra molécula y se completa la banda neoformada; este mecanismo aunque no elimina el daño, permite que la molécula se replique y, que al producirse la división celular, ambas células hijas reciban una molécula viable de ADN.

Si al replicarse una molécula de ADN, la polimerasa se encuentra con un dímero de timina en una hebra, la enzima reinicia la replicación más allá del dímero, dejando una brecha en la hebra hija; se produce entonces la invasión de la molécula por una hebra en buen estado de la otra molécula. En este paso es donde probablemente participa RecA. La banda invasora es cortada y por la acción combinada de la ADN pol I y la

ADN ligasa queda incorporada a la molécula, esto hace que aparezca una brecha en la otra molécula que es reparada por la acción combinada de la ADN polimerasa I y la ADN ligasa.

La reparación por recombinación ha sido demostrada en numerosas bacterias, pero no se conoce si existe en las células animales.

Sistema SOS

En este mecanismo se produce la síntesis del ADN de forma continua sobre los dímeros de timina, por lo cual se obtiene un producto que contiene numerosos errores. Este sistema no está perfectamente esclarecido, pero al parecer determina una pérdida de la actividad correctora de la ADN pol III. Muchos genes bacterianos están involucrados en la respuesta SOS, de ellos los que mejor se han estudiado son el *recA* y el *lexA*. El gen *lexA* codifica una proteína que actúa como regulador de la síntesis de numerosas proteínas, entre ellas de RecA y LexA. Cuando esta proteína está presente (y normalmente lo está), los genes que intervienen en el sistema SOS están inactivos, o sea, muy poco ARNm es transcrito a partir de ellos. En estas condiciones RecA no presenta actividad proteolítica, sin embargo, cuando la replicación es bloqueada, la pequeña cantidad de RecA presente es activada en su forma proteolítica, para lo cual es necesario la presencia de segmentos de ADN de una sola banda. Esta actividad proteolítica funciona sólo sobre determinadas proteínas, una de ellas es LexA que es hidrolizada en 2 fragmentos que no son capaces de inhibir la síntesis de los ARNm, por lo que las proteínas del sistema SOS son sintetizadas. Estudios recientes parecen demostrar que LexA sufre un proceso de autoproteólisis que es estimulado cuando está asociada con RecA. Fenómenos similares ya han sido descritos para otras proteínas.

Cuando la reparación se ha completado RecA pasa a su forma inactiva y LexA vuelve a desconectar el sistema rápidamente.

Reparación de otros daños

El daño causado por los agentes que provocan la aparición de enlaces entrecruzados es reparado con la participación de los productos de los genes *uvr* y *rec*, pero se desconoce su mecanismo.

La reparación de las roturas de una banda requiere el concurso de la ADN pol I y la ADN ligasa. Estas roturas generalmente se acompañan de alteraciones de las bases adyacentes con la frecuente formación de la 5,6-dihidroxidihidrotimina y su separación requiere de la actividad de una endonucleasa específica diferente a la utilizada en la eliminación de los dímeros de timina, aunque el mecanismo es similar, cuya existencia ha sido demostrada en casi todos los organismos incluyendo al hombre.

Los mecanismos de reparación de las roturas en las 2 hebras del ADN han comenzado a dilucidarse recientemente y no existe aún una visión muy completa del proceso, de todas formas es bueno señalar que se trata del tipo de daño más difícil de reparar.

Alteraciones de la reparación

En los últimos años el estudio de varias enfermedades genéticas han llevado a la conclusión de que en algunas de ellas existen alteraciones del sistema de reparación del ADN. En algunos casos parece ser la causa primaria, mientras que en otros se trata sólo de una deficiencia secundaria, por ejemplo, el *Xeroderma pigmentosum*, la ataxia telangiectásica, el síndrome de Fanconi y el síndrome de Bloom.

El *Xeroderma pigmentosum* es una enfermedad que afecta la piel y el sistema nervioso. La exposición a la luz solar en los primeros meses produce eritemas, que

duran varios días, y bronceamiento acentuado. Las lesiones son más intensas y más tempranas en las regiones del cuerpo expuestas al sol: cara, cuello, dorso de las manos, etcétera. La esclerosis dérmica progresiva y las contracturas conducen a la deformación de la boca, los ojos y la nariz. Comúnmente existe fotofobia con blefaritis, queratitis, opacidades y úlceras. Muchos pacientes mueren antes de los 20 años por neoplasma cutáneo metastásico. En cultivo de células obtenidas de estos pacientes se ha observado una actividad deficiente en cuanto a la reparación del ADN debido a los daños causados por la luz ultravioleta. La enfermedad se trasmite como un rasgo autosómico recesivo.

El estudio de células en cultivo procedentes de pacientes con esta enfermedad ha demostrado que existen al menos 7 grupos de complementación, lo que equivale a decir que al menos existen 7 genes involucrados en la causa de la enfermedad; estos genes han sido designados XP-A a XP-G y se ha podido determinar que todos los productos de estos genes participan en los mecanismos de reparación por escisión de nucleótidos.

En el cáncer de colon de tipo hereditario y no polipósico se ha determinado que su causa esencial radica en deficiencia del proceso de reparación del malapareamientos. La mayoría de los casos puede ser atribuida a mutaciones en los genes hMSH2, hMLH1, hPMS1 o hPMS2, los cuales codifican proteínas que intervienen en el proceso de reparación.

La ataxia telangiectásica comienza en edad temprana y a los 10 años los signos de ataxia son de una inestabilidad total, con hipotonía muscular y abolición de reflejos tendinosos, también hay un bajo coeficiente de inteligencia.

La telangiectasia comienza entre los 3 y 4 años de edad, en conjuntiva, orejas y parte expuesta del cuello. Se constata una disminución de los niveles de inmunoglobulina A. En el cariotipo pueden aparecer variadas aberraciones cromosómicas. Hay tendencia al desarrollo de linfomas, la muerte llega en edad temprana del paciente. Los fibroblastos de estos pacientes muestran una evidente disminución de la actividad reparadora del ADN, especialmente frente a radiaciones gamma. Se trasmite como un rasgo autosómico recesivo. Parece ser que las alteraciones de la reparación son secundarias y que el defecto principal radica en la mutación de un gen supresor tumoral, al que se ha denominado ATM (siglas del inglés que significan mutado en la ataxia telangiectásica).

El síndrome de Fanconi tiene como signo más sobresaliente la hiperpigmentación y una disminución general del número de células sanguíneas (pancitopenia). Los pacientes presentan baja estatura, tendencia a desarrollar leucemia. Presentan una actividad de reparación del ADN disminuido sobre todo a la acción de agentes que provocan entrecruzamiento de las hebras. Se trasmite como un rasgo autosómico recesivo. En este caso también parece tratarse de un defecto secundario y el primario está asociado a mutaciones en varios genes supresores tumorales.

El síndrome de Bloom se presenta más en los varones que en las hembras. Existe una evidente fotosensibilidad con aparición de eritemas persistentes desde el primer mes de vida. Después aparecen las telangiectasias principalmente en la cara y el dorso de las manos. Los pacientes poseen baja estatura, pero no existe retraso mental y son individuos sexualmente normales. Existe una disminución de la actividad de reparación del ADN, los linfocitos son particularmente sensibles al sulfonato de etilmetano. Tienden a desarrollar leucemias. Se trasmite como un rasgo autosómico recesivo. Se ha reportado recientemente que este síndrome está ligado a mutaciones en el gen de la ADN ligasa.

Otras enfermedades relacionadas directamente con alteraciones en los procesos de reparación son el síndrome Cockaine, la tricodistrofia y el síndrome de hipersensibilidad a la luz ultravioleta (UV^s).

Por último, se ha invocado que una marcada disminución de la actividad de los sistemas de reparación del ADN, pudiera ser la causa principal de las modificaciones que se observan en los individuos durante el período de envejecimiento; esto se tratará con mayor detalle en el capítulo 85.

Resumen

No existe otra macromolécula cuya integridad estructural tenga para la célula el significado vital que tiene el ADN; su conservación constituye por lo tanto una actividad principal de la célula, tanto para evitar la contaminación con ADN foráneo como para reparar cualquier daño producido en las propias moléculas.

Unas de las primeras características que contribuyen a la conservación del material genético son la propia estructura del ADN, su asociación con proteínas y su ubicación, que en los eucariontes está separado del resto de la célula por una doble membrana.

Otro mecanismo lo constituye el sistema de modificación-restricción, pues por una parte permite la identificación del propio ADN y por otra, la degradación de los ADN extraños evitando la contaminación.

No obstante, el ADN es una molécula que está expuesta a daños como son: bases mal apareadas, bases perdidas, alteraciones de bases, rotura de una o de las 2 bandas, formación de enlaces entrecruzados, etcétera. Para casi todos estos daños existen sistemas de reparación que pueden requerir de la exposición a la luz o no. La fotorreactivación, la reparación por escisión o por recombinación son mecanismos con los cuales la célula cuenta para enfrentar los daños. El sistema SOS proporciona un mecanismo de emergencia que sólo funciona en caso de daños graves y aunque permite la sobrevivencia del organismo, da lugar a la aparición de múltiples mutaciones.

Algunas de las enfermedades de los seres humanos se deben o se acompañan de trastornos en los mecanismos de reparación, entre otras, el *Xeroderma pigmentosum*, la ataxia telangiectásica, el síndrome de Bloom, y el síndrome de Fanconi. Últimamente se ha planteado la posibilidad de que el proceso de envejecimiento esté también relacionado con una especie de agotamiento de los mecanismos de reparación del ADN.

Ejercicios

1. A veces durante la replicación se produce un mal apareamiento de bases que no es detectado por el sistema corrector de la ADN polimerasa I. Estos defectos pueden ser reparados ¿Cómo pueden las enzimas distinguir cuál es la base mal colocada y cual es la correcta?
2. Si a una bacteria se le introduce un fragmento de ADN de otra bacteria de la misma línea celular ¿actuará sobre ella el sistema de modificación-restricción?
3. ¿Cuáles son las principales analogías y diferencias estructurales y funcionales entre los 3 tipos de endonucleasas de restricción?
4. ¿Por qué cree usted que los daños por rotura en las 2 bandas del ADN casi nunca pueden ser separados?
5. ¿Qué repercusión tendrá sobre la replicación del ADN el tratamiento de las células con mitomicina C?
6. ¿Qué importancia tiene para el médico el conocimiento de los diferentes mecanismos de reparación del ADN?