

12 DE ENERO DE 2006

Enzima común cumple una función clave en la reparación del ADN

Un cuarto de siglo después del descubrimiento de una de las proteínas más comunes de respuesta al daño del ADN, unos investigadores han identificado su función. La enzima ha desconcertado a los científicos porque está presente en casi todos los organismos, lo que sugiere que es crucial para la vida pero, en experimentos de laboratorio, su función ha seguido siendo un misterio.

El descubrimiento sugiere que la enigmática enzima conocida como ADN polimerasa DinB está especializada para la replicación hábil y exacta de un tipo particular de ADN dañado, informa Graham Walker, profesor del HHMI en el Instituto de Tecnología de Massachusetts, y sus colegas en el número del 12 de enero de 2006, de la revista Nature. Los profesores del HHMI son científicos de investigación líderes que recibieron subsidios del Instituto por 1 millón de dólares para llevar enseñanza innovadora a la sala de clase de estudiantes universitarios.

"La descubrimos hace 25 años, y recién ahora estamos descubriendo lo que hace."

— **Graham C. Walker**

El ADN es atacado diariamente por productos químicos tóxicos, subproductos metabólicos, luz solar y otras formas de radiación. La mayor parte de los cortes y abolladuras son arreglados rápidamente por la flota de procesos de reparación de ADN de la célula, que pueden extirpar y reemplazar una sección defectuosa.

Pero a veces un trozo dañado de ADN se escapa sin ser reparado. Un nucleótido defectuoso –componente básico del ADN– puede detener la maquinaria de replicación de ADN cuando desenrolla y copia el genoma de células que se dividen. En seres humanos, los errores en el ADN sin corregir que se pasan a las células hijas nuevas pueden producir cáncer.

Cuando la integridad del ADN está en juego, una familia de proteínas conocidas como ADN polimerasas de translesión vienen al rescate. No pueden reparar realmente una hebra de ADN dañada, pero pueden disminuir el problema al insertar un nucleótido enfrente del dañado, para que la

maquinaria de replicación de ADN pueda terminar con la duplicación cromosómica a pesar del daño en el ADN. Generalmente, se refiere a este truco como mecanismo de tolerancia del daño en el ADN. “Permite que la replicación continúe y tolere el daño, incluso cuando no logra librarse de él”, explicó Walker.

Los ladrillos de construcción moleculares de ADN son adenina, citosina, guanina, timina –A, C, G y T en la taquigrafía de la biología molecular–. En combinaciones diferentes, componen los genes que codifican para las proteínas que realizan las tareas rutinarias y complejas que son necesarias para la vida.

Ahora, los investigadores del laboratorio de Walker han descubierto que la enzima DinB está excepcionalmente especializada para realizar la replicación cuando ocurre un tipo particular de daño en el nucleótido G. Cuando la maquinaria principal de replicación de ADN se detiene en la G dañada, la polimerasa de translesión DinB reconoce a G y agrega su socio químico, C, para formar el par de base correcto en el cromosoma nuevo.

“Fue un resultado bastante llamativo”, dijo Walker. “No sólo DinB replicó el nucleótido G dañado, sino que fue entre 10 y 15 veces mejor en el copiado de G dañada que en el copiado de G sin daño. Hasta este momento, no parecía ser una polimerasa tan útil”.

Los experimentos conducidos por el estudiante de doctorado del MIT Daniel Jarosz y la ex estudiante postdoctoral Veronica Godoy revelaron que cuando las bacterias que carecen de DinB son expuestas a un producto químico que causa daño en el ADN, tienen una probabilidad 1.000 veces mayor de morir que las bacterias normales. Godoy ahora es profesora asistente de biología en la Universidad Northeastern, en Boston. Encontraron que DinB sólo puede reparar daño de un cierto tamaño de G. Por ejemplo, DinB no puede copiar eficientemente un tipo particularmente grande de daño causado por un producto.