



Errores de replicación y daños en el DNA

Mecanismos de reparación

Mutación = cambio

- ❑ Las mutaciones en el DNA causan muy frecuentemente la **pérdida de función* de un gen** ya que
 - afectan las secuencias codificantes del gen o sus regiones regulatorias
 - impiden que se use como molde en la replicación y/o transcripción.

**La probabilidad de que se gane una función es muy baja. Si se cambia al azar una de las piezas de una máquina lo más probable es que se descomponga y no que mejore su funcionamiento!*

- ❑ ¿Por qué es necesario mantener **baja la frecuencia de las mutaciones**?
- En microorganismos la mutación puede ser esencial para la vida (mutantes letales condicionales o no condicionales) o no esencial, por ejemplo cambio en la morfología o color.
- En organismo multicelulares, niveles altos de mutaciones
 - en las células germinales destruirían la especie (desórdenes genéticos),
 - en las células somáticas destruirían al individuo (cáncer, muerte celular, anormalidades)
- ❑ Por otra parte, si el material genético fuera perpetuado con **perfecta fidelidad** no existirían las variaciones que impulsan la evolución.
- ❑ La **biodiversidad** depende de un delicado **balance entre la frecuencia de las mutaciones y su reparación**.

Tipos de mutaciones

Mutación = cambio

Afectan cromosomas enteros o trozos importantes de cromosomas:
mutaciones cromosómicas (traslocaciones, visibles en cromosomas metafásicos)

Afectan genes individuales, en la región codificante y/o reguladora:
mutaciones génicas

mutaciones: **inducida** (por mutágenos) o **espontánea**

mutación puntual: una sola base implicada

Más de una base implicada (ejemplos):

- . cambio en el número de copias de **secuencias repetitivas** (AGC)_n,
- . inserciones por **transposición**, deleciones de bloques de secuencias

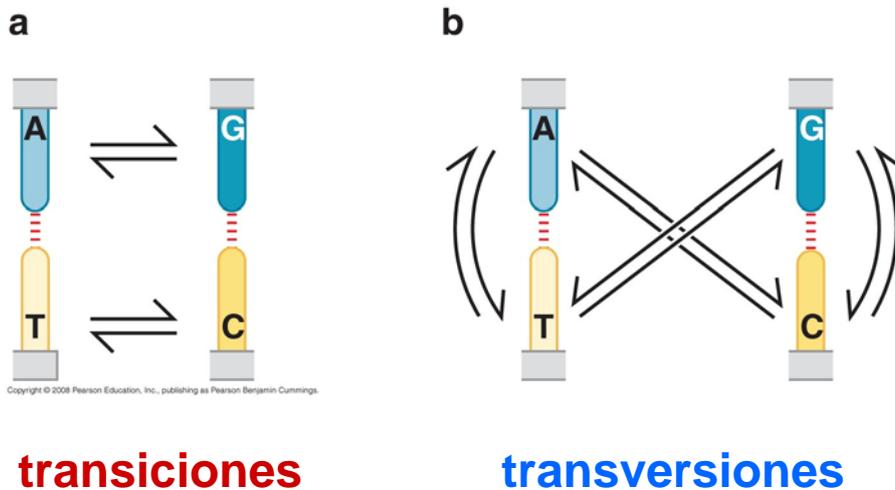
Frecuencia de mutaciones

Table 14-1 Mutation Frequencies Obtained with Various Mutagens in *Neurospora*

Mutagenic treatment	Exposure time (minutes)	Survival (%)	Number of <i>ad-3</i> mutants per 10 ⁶ survivors
No treatment (spontaneous rate)	-	100	~0.4
Amino purine (1-5 mg/ml)	During growth	100	3
Ethylmethanesulfonate (1%)	90	56	25
Nitrous acid (0.05 M)	160	23	128
X rays (2000 r/min)	18	16	259
Methyl methanesulfonate (20 mM)	300	26	350
UV rays (600 erg/mm ² /min)	6	18	375
Nitrosoguanidine (25 mM)	240	65	1500
ICR-170 acridine mustard (5 mg/ml)	480	28	2287

Note: The assay measures the frequency of *ad-3* mutants. It so happens that such mutants are red, so they can be detected against a background of white *ad-3*⁺ colonies.

mutaciones puntuales



Consecuencias de las mutaciones puntuales

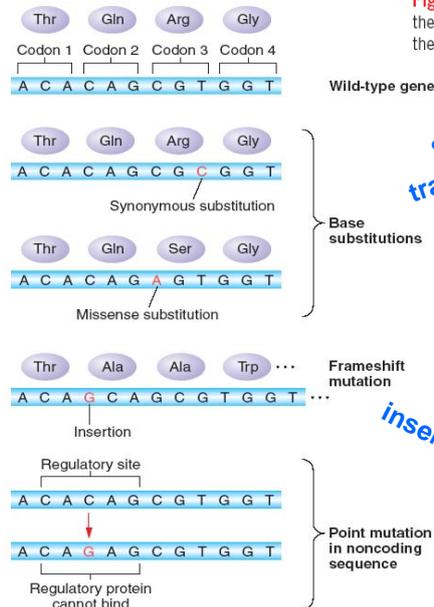


Figure 14-3 Consequences of point mutations within genes. In the top four panels, codons numbered 1–4 are located within the coding region of a gene.

Sustituciones de bases:
transiciones y transversiones

Sitios que podrían ser afectados por mutaciones (cambios en la secuencia nucleotídica): recordar estructura de genes, secuencias no transcritas, procesamiento de pre-mRNA, etc.

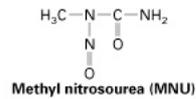
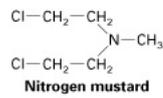
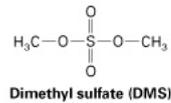
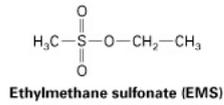
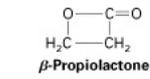
inserciones o deleciones de nucleótidos

mutaciones puntuales

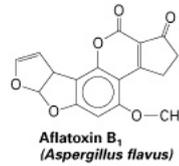
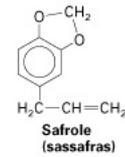
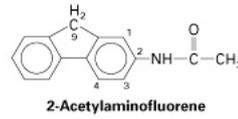
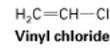
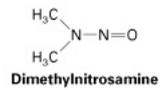
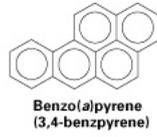
Type of mutation	Result and examples
<i>At DNA level</i>	
Transition	Purine replaced by a different purine, or pyrimidine replaced by a different pyrimidine: A · T → G · C → G · C → A · T C · G → T · A T · A → C · G
Transversion	Purine replaced by a pyrimidine, or pyrimidine replaced by a purine: A · T → C · G A · T → T · A G · C → T · A G · C → C · G T · A → G · C T · A → A · T C · G → A · T C · G → G · C
Indel	Addition or deletion of one or more base pairs of DNA (inserted or deleted bases are underlined): AAGACTCCT → AAGA <u>Q</u> CTCCT AAGACTCCT → AA <u>A</u> CTCCT
<i>At protein level</i>	
Synonymous mutation	Codons specify the same amino acid: AGG → CGG Arg Arg
Missense mutation	Codon specifies a different amino acid
Conservative missense mutation	Codon specifies chemically similar amino acid: AAA → AGA Lys Arg (basic) (basic) Does not alter protein function in many cases
Nonconservative missense mutation	Codon specifies chemically dissimilar amino acid: UUU → UCU Hydrophobic Polar phenylalanine serine
Nonsense mutation	Codon signals chain termination: CAG → UAG Gln Amber termination codon
Frameshift mutation	One base-pair addition (underlined) AAG ACT CCT → AAG A <u>G</u> C TCC T... One base-pair deletion (underlined) AAG ACT CCT → AAA CTC CT...

Mutágenos químicos: agentes cancerígenos o carcinogénicos

DIRECT-ACTING CARCINOGENS



INDIRECT-ACTING CARCINOGENS



Ensayo de Ames:

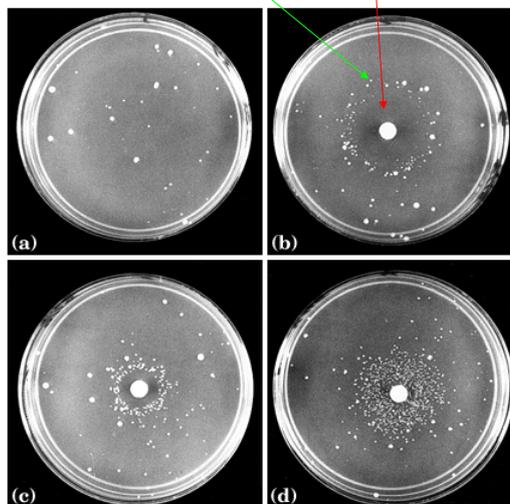
Salmonella typhimurium his-
+ mutágeno (disco de papel)

(±extracto de hígado)

Crecimiento en medio sin His

Reversión a his+

Efecto tóxico
del mutágeno
por exceso de
dosis

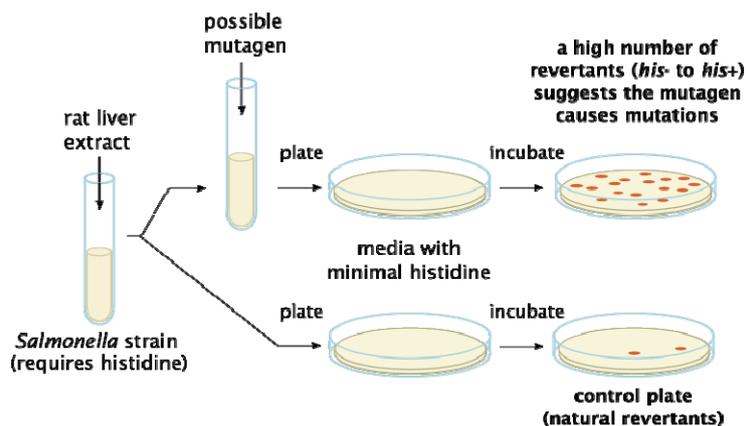


evaluación de capacidad mutagénica de sustancias

Ensayo de Ames:

Reversión a *his+* de una cepa de *S. typhimurium his-* [se usan diferentes mutantes puntuales, de sustitución, in/del]

(con una mutación puntual en uno de los genes de biosíntesis de histidina)



evaluación de capacidad mutagénica de sustancias

Las causas de mutaciones en el DNA:

A. Los mutágenos según su origen.

1. Modificación química del material genético (daño):

a) Agentes externos

Radiación: UV, ionizante

Alimentos: aflatoxinas (maní con hongos), agentes alquilantes (ej. carne quemada).

Medicamentos anticancerosos: agentes que producen *cross-linking*, agentes alquilantes.

Contaminantes ambientales: agentes alquilantes, oxidantes, etc.

b) Agentes internos (presentes en las células)

Agua

Productos metabólicos por ej. radicales libres, O_2^- , H_2O_2

2. Errores en la replicación debido a la tautomerización de las bases. El equilibrio ceto-enólico limita el perfecto apareamiento durante la replicación.

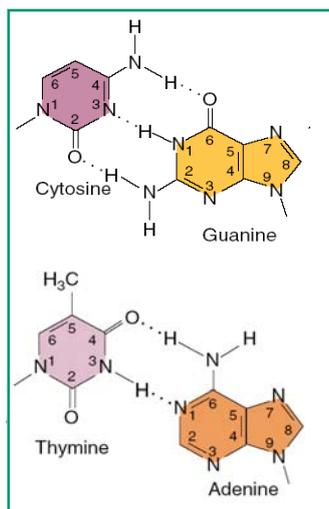
3. Inserciones generadas por **transposones** (elementos móviles de DNA)

B. Los mutágenos según sus mecanismos de acción

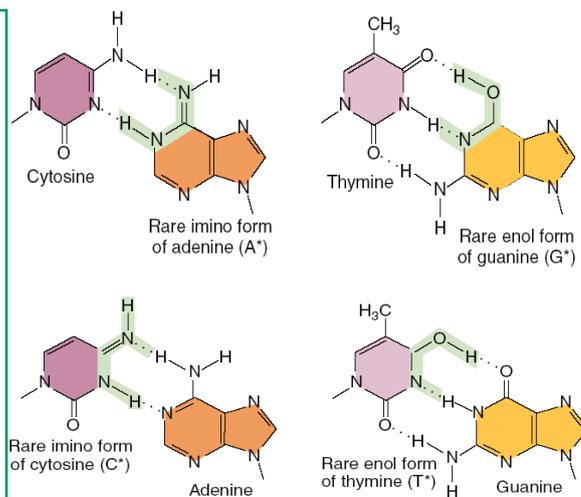
- ❑ Cada mutágeno muestra especificidad o preferencia por el tipo de mutación que produce y el sitio donde produce la mutación ("*hot spots*")
- ❑ Los mecanismos de acción de los mutágenos son:
 - reemplazo de una base por sustancias similares, inducen apareamientos erróneos ("*mismatch*")
 - alteración de una base que luego se apareará en forma específica pero **incorrecta** con otra base
 - daño de una base que no podrá aparearse luego con ninguna otra base (ej: carcinógenos, radiación ionizante, luz UV, aflatoxina B1)

Apareamiento de Bases

Apareamiento entre las formas normales **ceto** de las bases (modelo de Watson & Crick)



Apareamiento erróneo de las formas tautoméricas **enol** de las bases



Corregido por VR

Análogos de bases.

Algunos mutágenos tienen estructuras químicas muy similares a las bases naturales y se pueden incorporar en su lugar.

No se aparean como las bases normales e inducen apareamientos erróneos durante la replicación.

5-bromouracilo (5BU) es un análogo de la **timina**, el equilibrio está desplazado hacia la forma enólica o ionizada que **se aparea con guanina**.

Reemplazo de bases

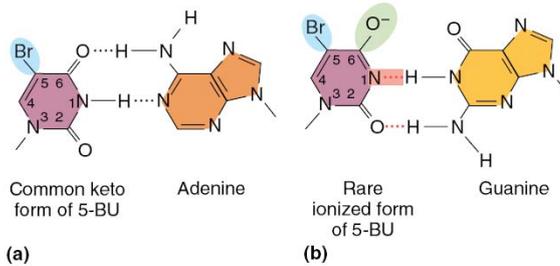
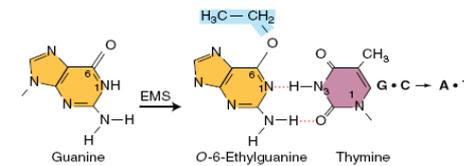


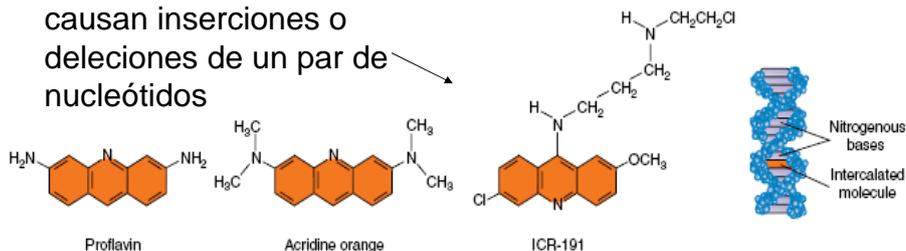
Figure 14-7 Alternative pairings for 5-bromouracil (5-BU). An analog of thymine, 5-BU can be mistakenly incorporated into DNA as a base. The ionized form base pairs with guanine.

Alteraciones de Bases

Agentes alquilantes:
etilmetanosulfonato (EMS)
y nitrosoguanidinas.



Agentes que se **intercalan** en el DNA:
causan inserciones o
deleciones de un par de
nucleótidos



Las alteraciones de bases producen mutaciones

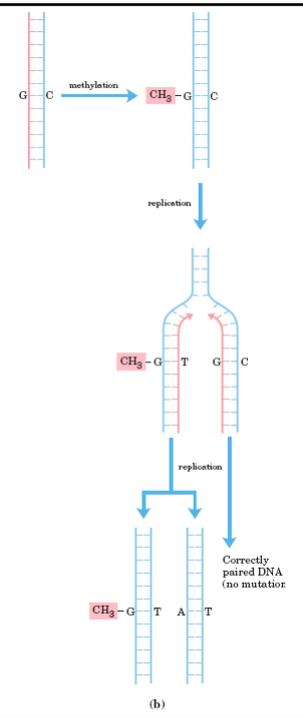
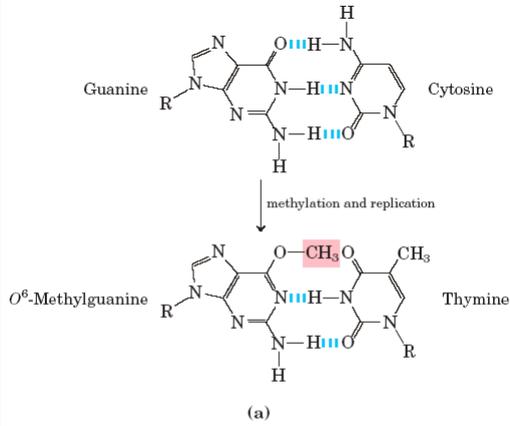
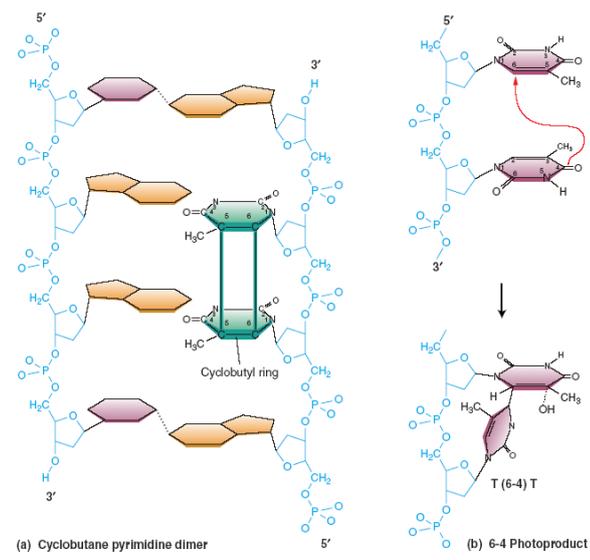


FIGURE 25-26 Example of how DNA damage results in mutations. (a) The methylation product O⁶-methylguanine pairs with thymine rather than cytosine. (b) If not repaired, this leads to a G≡C to A=T mutation after replication.

Radiación ultravioleta



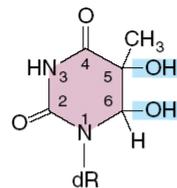
Se bloquea la replicación

Figure 14-12 UV light-generated photoproducts. Photoproducts that unite adjacent pyrimidines in DNA are strongly correlated with mutagenesis. [Left panel adapted from E. C. Friedberg, *DNA Repair*. Copyright 1985 by W. H. Freeman and Company. Right panel from J. S. Taylor et al.]

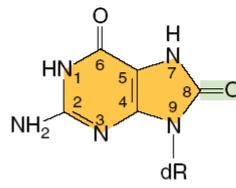
Radiaciones ionizantes (X, γ)

Puede **ionizar directamente** las desoxirribosas o generar especies reactivas de oxígeno, $\text{OH}\cdot$, O_2^- y H_2O_2 , a partir de agua que a su vez atacan al azúcar.

Efectos: **daño oxidativo, pérdida de bases, ruptura doble cadena** ("double strand break")



Thymidine glycol



8-Oxo-7-hydrodeoxyguanosine (8-oxo dG)

8-oxo-dG se aparea erróneamente con **T** (y con otras bases con menor frecuencia)

Luego de la replicación:

G-C \rightarrow **A-T**

Figure 14-20 DNA damage products formed after attack by oxygen radicals.

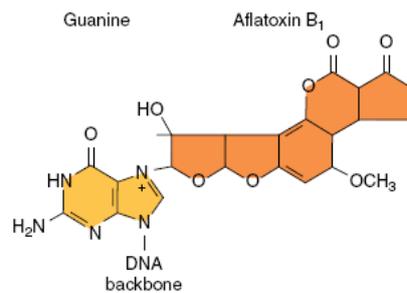


Figure 14-13 The binding of metabolically activated aflatoxin B₁ to DNA.



Figure 14-14 The loss of a purine residue from a single strand of DNA.

Aflatoxina B1

Se une al N7 de la guanina rompiendo el enlace entre la base y el azúcar.

AFB1 es un poderoso carcinógeno aislado de maníes infectados con un hongo.

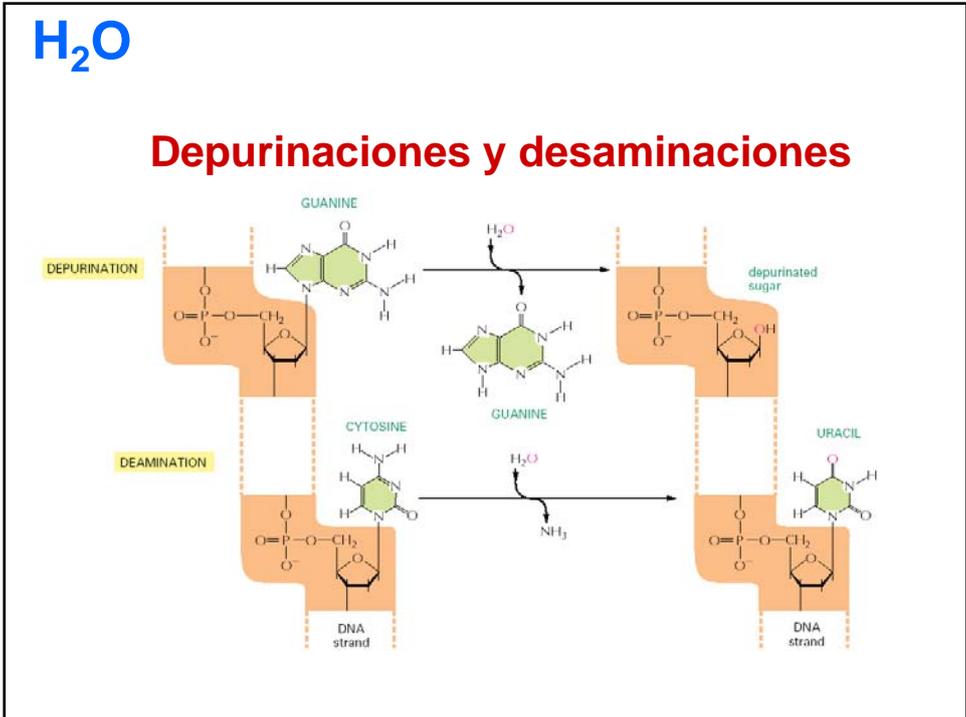
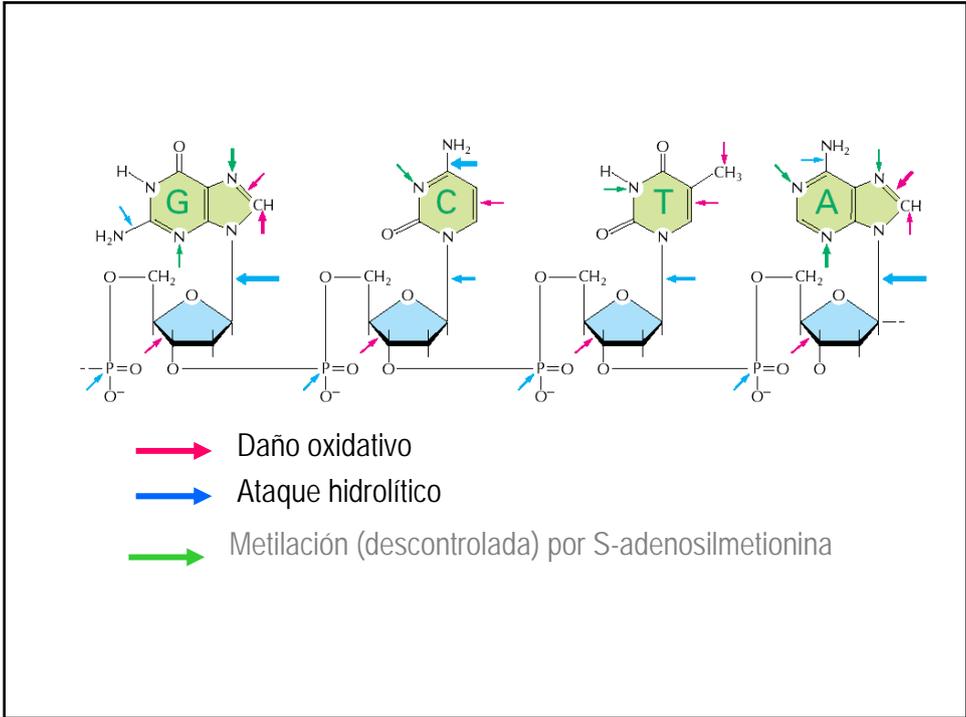
Genera un sitio apurínico (AP)

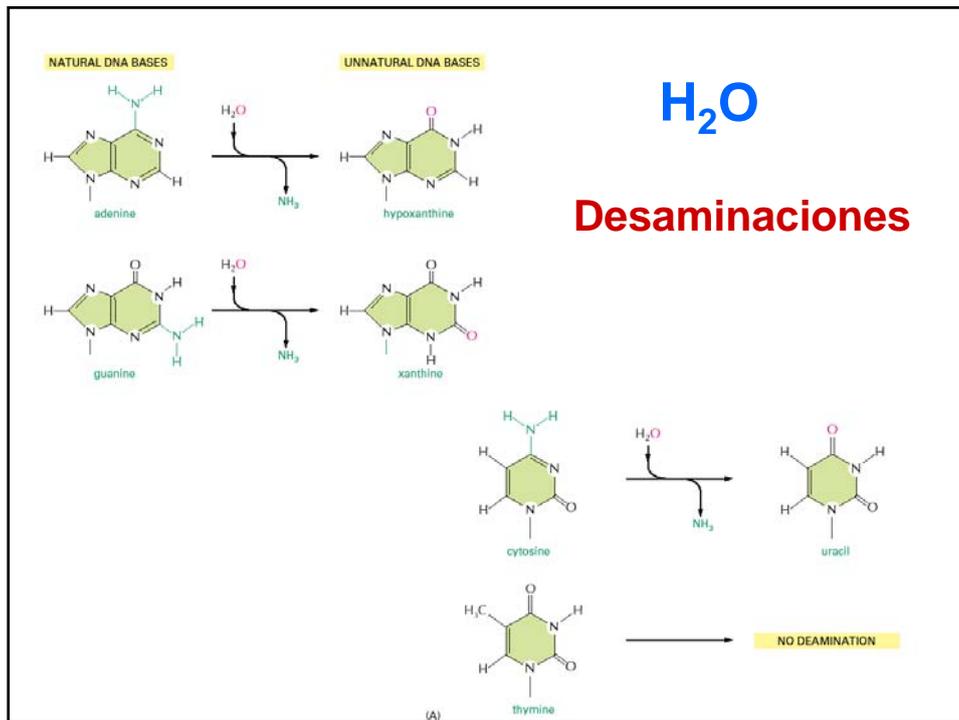
Drogas Anticancerosas

las células tumorales se replican más rápidamente que las células normales

Cyclophosphamide	Cytoxan®	alkylating agents; form interstrand and/or intrastrand crosslinks
Melphalan	Alkeran®	
Busulfan	Myleran®	
Chlorambucil	Leukeran®	
Mitomycin	Mitomycin®	
Cisplatin	Platino®	forms crosslinks
Bleomycin	Blenoxane®	cuts DNA strands between GT or GC
Dactinomycin	Cosmegen®	inserts into the double helix preventing its unwinding

Mutaciones espontáneas





Mutaciones espontáneas

a) Depuración. Una típica célula de mamífero pierde 10 000 purinas por día. Las endonucleasas AP actúan eficientemente reparando el error

b) Desaminación (cambio de -NH₂ por -OH; luego tautomerización a =O)

Cytosine

Deamination

Uracil

C ⇨ U

El apareamiento erróneo U-G puede repararse correctamente **porque U no se encuentra normalmente en el DNA**

5-Methylcytosine

Deamination

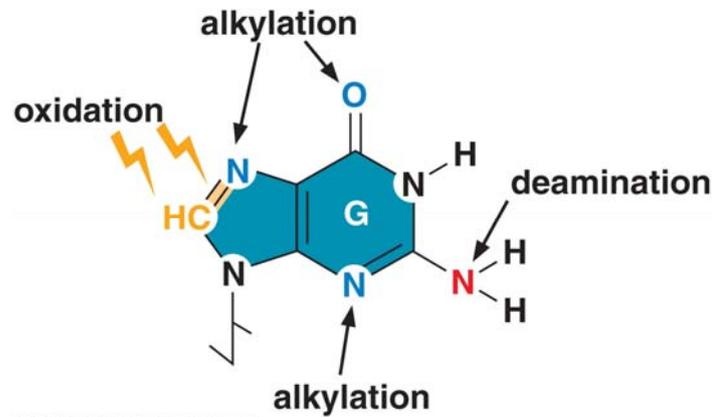
Thymine

Metil C ⇨ T

La citosina está frecuentemente metilada en procaríotes y eucariotes. Aparece un apareamiento T-G que no puede repararse correctamente.

c) Oxidación: producida por especies reactivas de oxígeno formadas a partir del agua como subproductos del metabolismo anaeróbico, OH⁻, O₂⁻, H₂O₂

Modificaciones de bases



c) **Oxidación**: producida por especies reactivas de oxígeno formadas a partir del agua como subproductos del metabolismo anaeróbico, OH, O₂, H₂O₂

Errores en la replicación del DNA

Sustituciones de bases causadas por la tautomerización.

DNA polymerase (*E. coli*)

- inserts one incorrect nucleotide for every 10⁵ nucleotides
- due to tautomeric “flickering” of the bases
- **proofreading exonuclease** remove incorrectly base-paired nucleotides
 - degrade DNA in a 3'→5' direction
 - polymerase can add the correct nucleotide
 - error rate reduced to 1 mistake in every 10⁷ base pairs added
 - *note* rate is further reduced to 10¹⁰ post-replication mismatch repair

Errores en la replicación del DNA

Sustituciones de bases causadas por la tautomerización.

Inserciones y deleciones (indel) producidas por el "deslizamiento" del replisoma, generalmente en secuencias repetitivas. Pueden producir cambios en el marco de lectura.

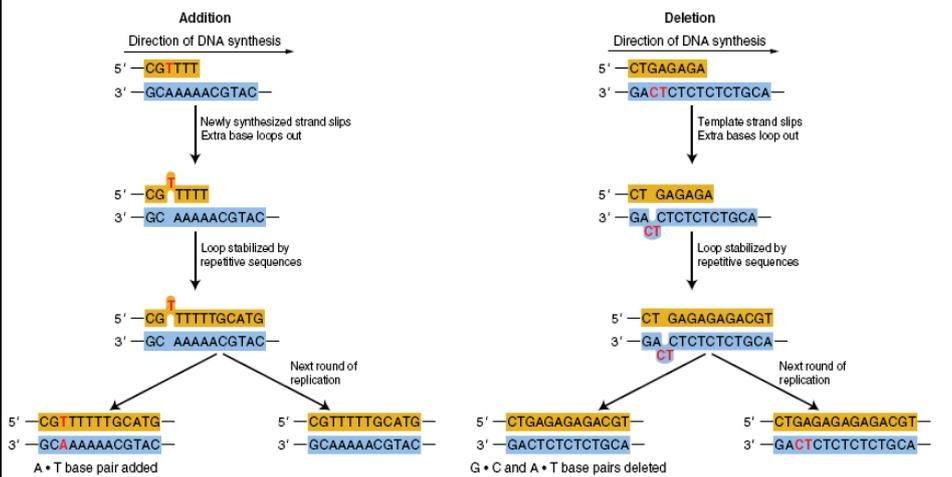
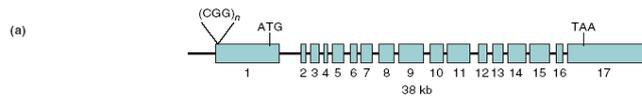


Figure 14-21 A model for indel mutations resulting in frameshifts. dr = deoxyribose.

Mutaciones espontáneas en humanos: Enfermedades asociadas a repeticiones de trinucleótidos



<i>FMR-1</i> gene	Phenotype	Transmission	Methylation	Transcription
Normal 	Normal	Stable	No	Yes
Premutation 	Largely normal	Unstable, prone to expansion	No	Yes
Full mutation 	Affected	Unstable	Yes	No

Figure 14-24 The *FMR-1* gene involved in fragile X syndrome. (a) Exon structure and upstream CGG repeat. (b) Transcription and methylation in normal, premutation, and full mutation alleles. The red circles are methyl groups. [W. T. O'Donnell and S. T. Warren, *Ann. Rev. Neuroscience* 25, 2002, 315–338, Figure 1.]

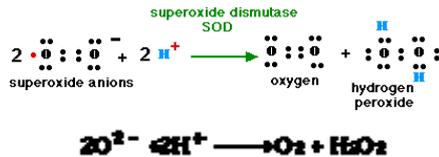
La enfermedad de **Huntington** también se debe a expansiones de repeticiones de trinucleótidos

¿Cómo se manejan los daños en el DNA?

Se previenen, se revierten, se reparan y se ignoran

Prevención

Productos metabólicos (por ej. radicales libres, O_2^- , H_2O_2) son eliminados por la superóxido dismutasa antes de que ocurra daño en el DNA



La superóxido dismutasa cumple una función importante. Un defecto de esta enzima produce la enfermedad degenerativa llamada Enfermedad Lou-Gehring o Esclerosis Lateral Amiotrófica (ALS)

Reversión

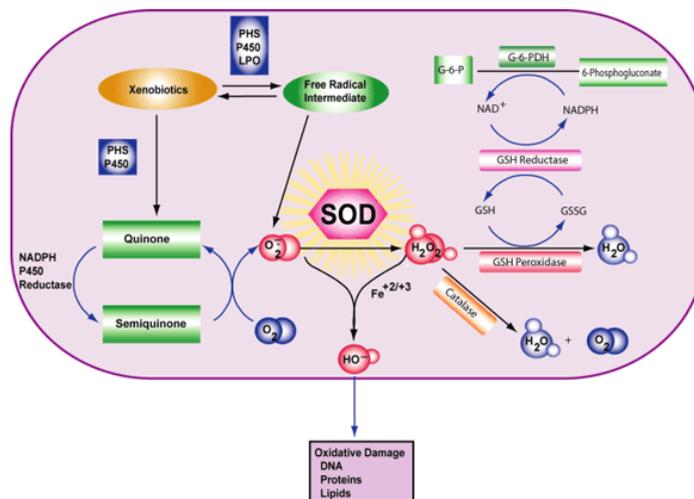
Luz UV: la **fotoliasa** revierte el daño

Agentes alquilantes: la **alquil-transferasa** remueve el grupo adicionado.

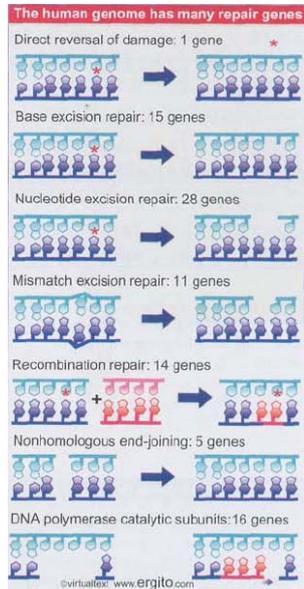
Cortes en sólo una cadena (*single strand DNA nicks*) la **ligasa** los repara

SOD

Superóxidodismutasa y disminución de la concentración intracelular de las especies reactivas de oxígeno



Los sistemas de reparación reconocen distorsiones en el dsDNA



Reversión enzimática **directa** del daño

Eliminación de bases, nucleótidos y posterior **reemplazo por síntesis (#)**

Reemplazo por **recombinación**

Unión de extremos de cortes en doble cadena (DSB)

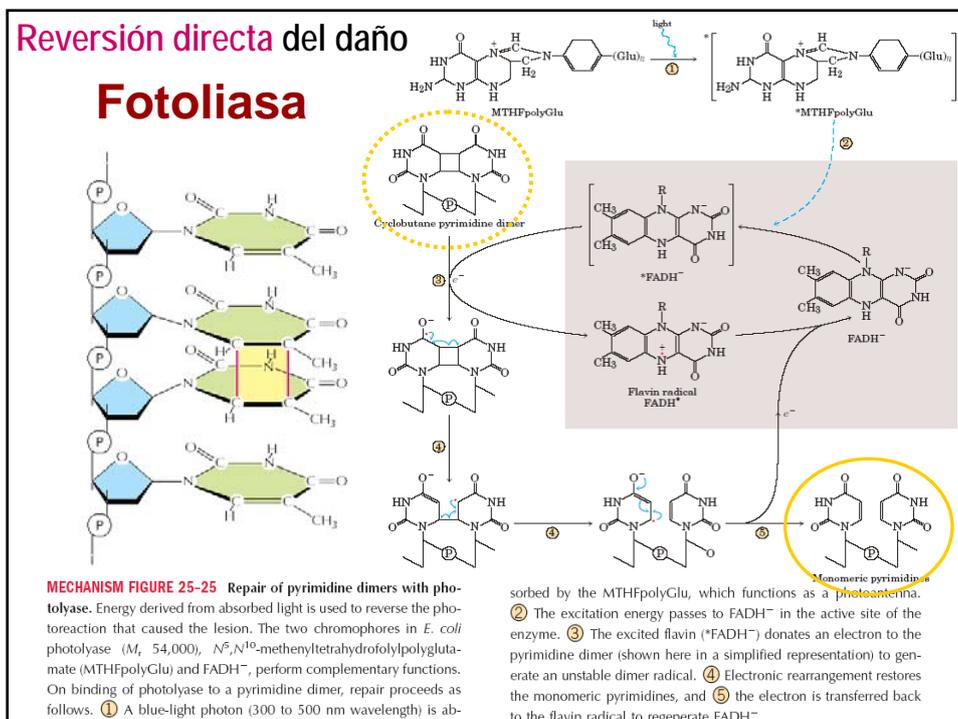
Resíntesis de **DNA (#)**

Los sistemas de reparación en *E. coli*

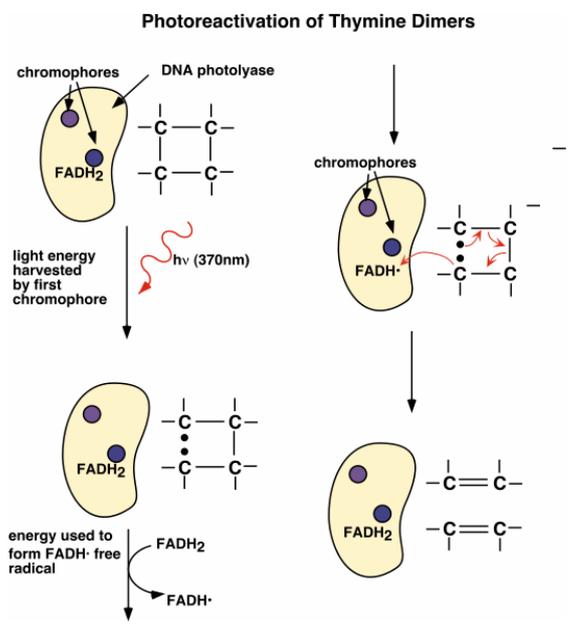
Enzima/Proteína	Tipo de Daño	Enzima/Proteína	Tipo de Daño
Mismatch repair Dam methylase MutH, MutL, MutS proteins DNA helicase II SSB DNA polymerase III Exonuclease I Exonuclease VII RecJ nuclease Exonuclease X DNA ligase	Mismatches	Nucleotide-excision repair ABC excinuclease DNA polymerase I DNA ligase	DNA lesions that cause large structural changes (e.g., pyrimidine dimers)
Base-excision repair DNA glycosylases AP endonucleases DNA polymerase I DNA ligase	Abnormal bases (uracil, hypoxanthine, xanthine); alkylated bases; in some other organisms, pyrimidine dimers	Direct repair DNA photolyases O ⁶ -Methylguanine-DNA methyltransferase AlkB protein	Pyrimidine dimers O ⁶ -Methylguanine 1-Methylguanine, 3-methylcytosine

Reversión directa del daño

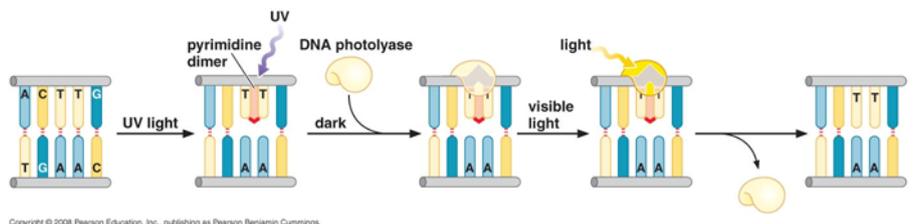
Reparación directa



Fotoliasa (fotorreactivación)



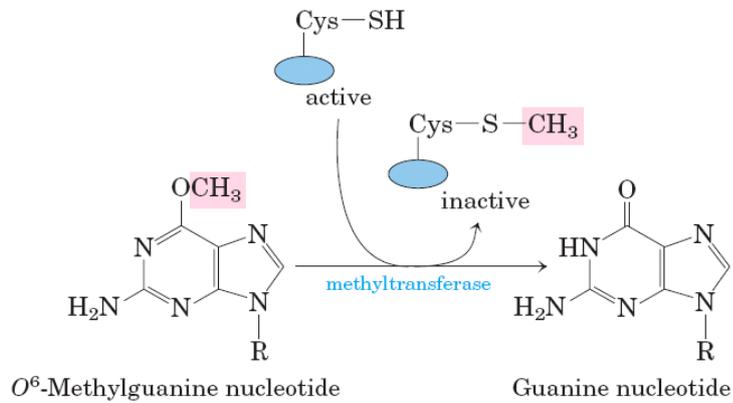
Fotoliasa (fotorreactivación)



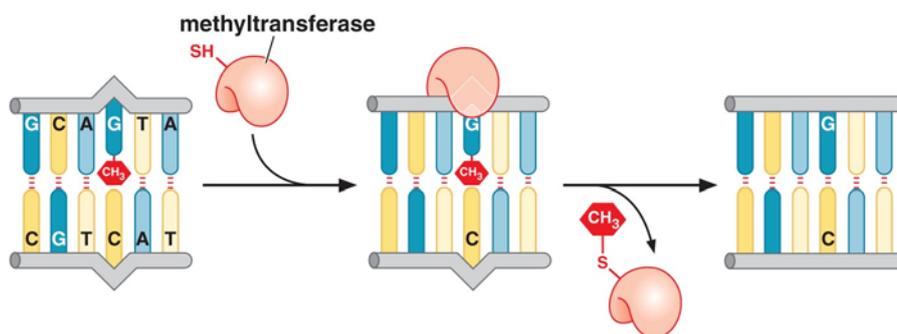
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Reversión directa del daño

metil transferasa



Este mecanismo posee un alto costo para la célula ya que cada evento de transferencia del grupo metilo inactiva a la “enzima”

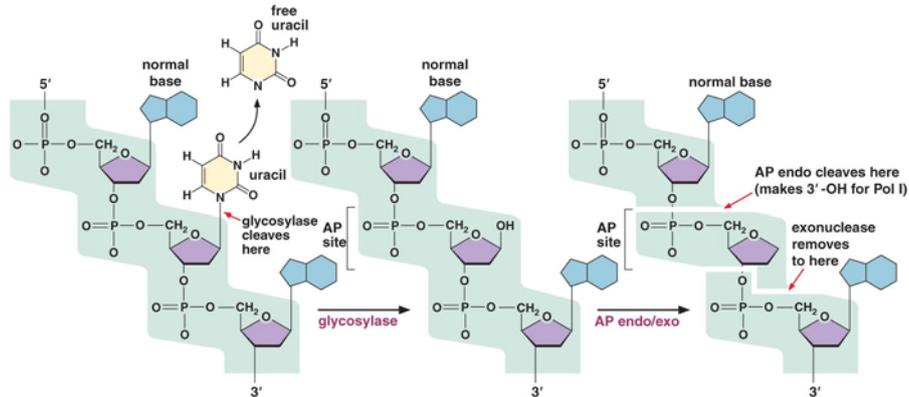


Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

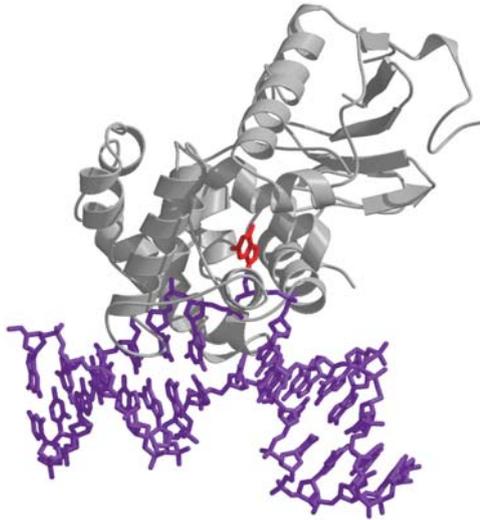
Reparación de daños y errores

- Daño químico
(incluidos los fotoproductos de UV, desaminaciones y algunos productos de oxidación)
Reparación por escisión de base
("Base **E**xcision **R**epair", **BER**)
 - Fotoproductos UV y daños químicos no reconocidos por el sistema BER
(incluidos los productos de oxidación, alquilación, etc.)
Reparación por escisión de nucleótido
("Nucleotide **E**xcision **R**epair", **NER**)
 - Sustituciones de bases durante la replicación
Reparación del apareamiento erróneo
("mismatch repair")
- Daño Oxidativo y double strand breaks (DSB).
Reparación por recombinación homóloga
("Homologous **R**ecombination", **HR**) y
Non-Homologous End Joining (NHEJ)

Reparación por Escisión de Base (BER)



Estructura y mecanismo de las glicosilasas



- Las glicosilasas son **específicas** para cada tipo de lesión.
- Se identificaron 8 glicosilasas en núcleos de células humanas.
- Las glicosilasas difundirían a lo largo del surco menor hasta detectar la lesión.

FIGURE 9-14 Structure of a DNA-glycosylase complex. The enzyme is shown in gray and the DNA in purple. The damaged base, in this case oxoG which is shown in red, is flipped out of the helix and into the catalytic center of the enzyme. (Bruner S.D., Norman D.P., and Verdine G.L. 2000. *Nature* 403: 859-866. Image prepared with BobScript, MolScript, and Raster 3D.)

Las actividades de DNA pol I intervienen en la reparación del error

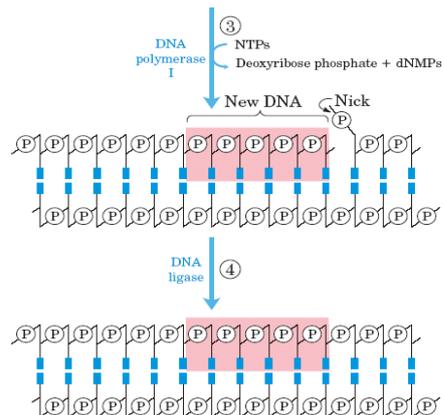
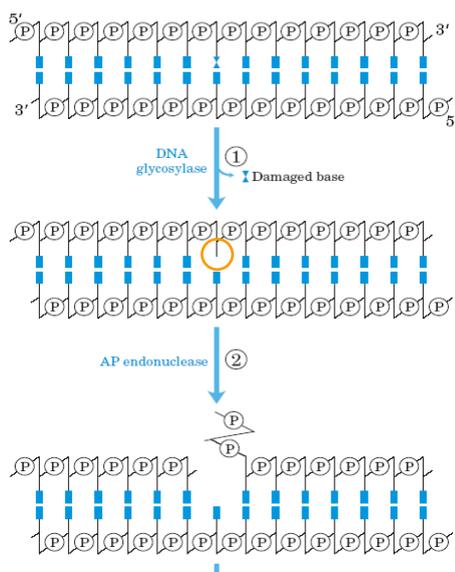
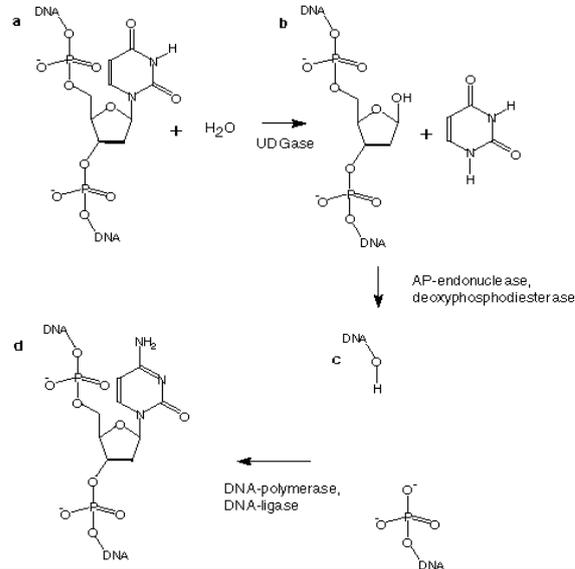


FIGURE 25-23 DNA repair by the base-excision repair pathway. ① A DNA glycosylase recognizes a damaged base and cleaves between the base and deoxyribose in the backbone. ② An AP endonuclease cleaves the phosphodiester backbone near the AP site. ③ DNA polymerase I initiates repair synthesis from the free 3' hydroxyl at the nick, removing (with its 5'→3' exonuclease activity) a portion of the damaged strand and replacing it with undamaged DNA. ④ The nick remaining after DNA polymerase I has dissociated is sealed by DNA ligase.

Las actividades enzimáticas del mecanismo BER



Reparación por Escisión de Base (BER)

BER repara las mutaciones espontáneas que resultarían de la **desaminación**

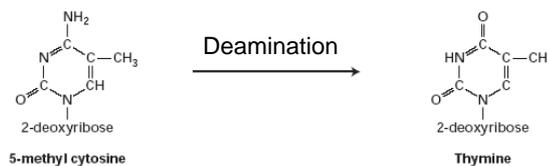
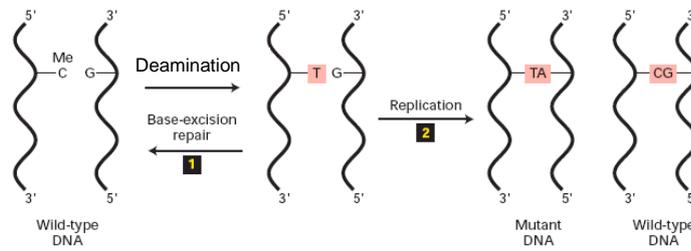


FIGURE 23-25 Formation of a spontaneous point mutation by deamination of 5-methyl cytosine (C) to form thymine (T). If the resulting T·G base pair is not restored to the normal C·G base pair by base excision-repair mechanisms (1), it will lead to a permanent change in sequence following DNA replication (i.e., a mutation) (2). After one round of replication, one daughter DNA molecule will have the mutant T·A base pair and the other will have the wild-type C·G base pair.



Reparación por Escisión de Nucleótido (NER)

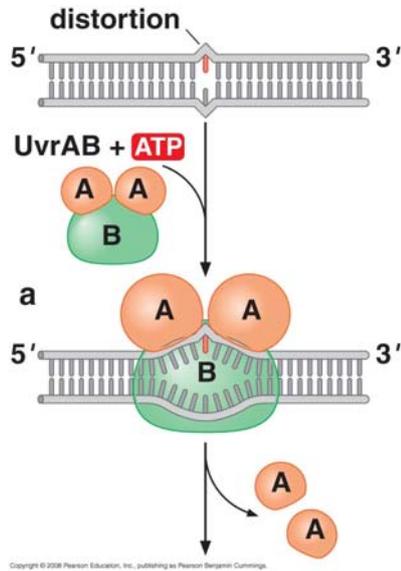


FIGURE 9-16 Nucleotide excision repair pathway. (a) UvrA and UvrB scan DNA to identify a distortion. (b) UvrA leaves the complex, and UvrB melts DNA locally around the distortion. (c) UvrC forms a complex with UvrB and creates nicks to the 5' side of the lesion and to the 3' side of the lesion. (d) DNA helicase UvrD releases the single stranded fragment from the duplex, and DNA Pol I and ligase repair and seal the gap. (Source: (parts a–d) Adapted from Zou Y. and Van Houten B. 1999. Strand opening by the UvrA₂ complex allows dynamic recognition of LNA damage. *EMBO Journal* 18: 4896, fig 7. Copyright © 1999 Oxford University Press. Used with permission.)

Reparación por Escisión de Nucleótido (NER)

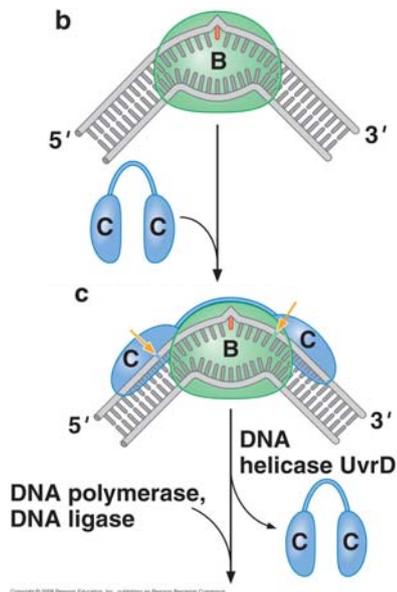
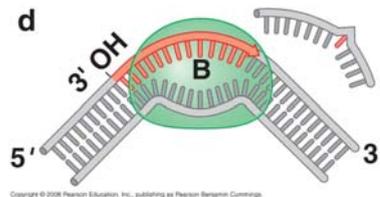
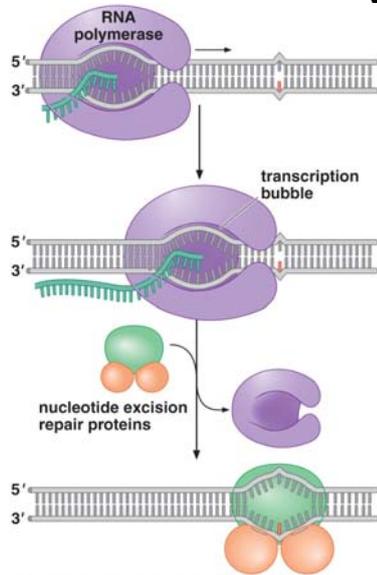


FIGURE 9-16 Nucleotide excision repair pathway. (b) UvrA and UvrB scan DNA to identify a distortion. (b) UvrA leaves the complex, and UvrB melts DNA locally around the distortion. (c) UvrC forms a complex with UvrB and creates nicks to the 5' side of the lesion and to the 3' side of the lesion. (d) DNA helicase UvrD releases the single stranded fragment from the duplex, and DNA Pol I and ligase repair and seal the gap. (Source: (parts a–d) Adapted from Zou Y. and Van Houten B. 1999. Strand opening by the UvrA₂ complex allows dynamic recognition of LNA damage. *EMBO Journal* 18: 4896, fig 7. Copyright © 1999 Oxford University Press. Used with permission.)



Reparación por Escisión de Nucleótido (NER)

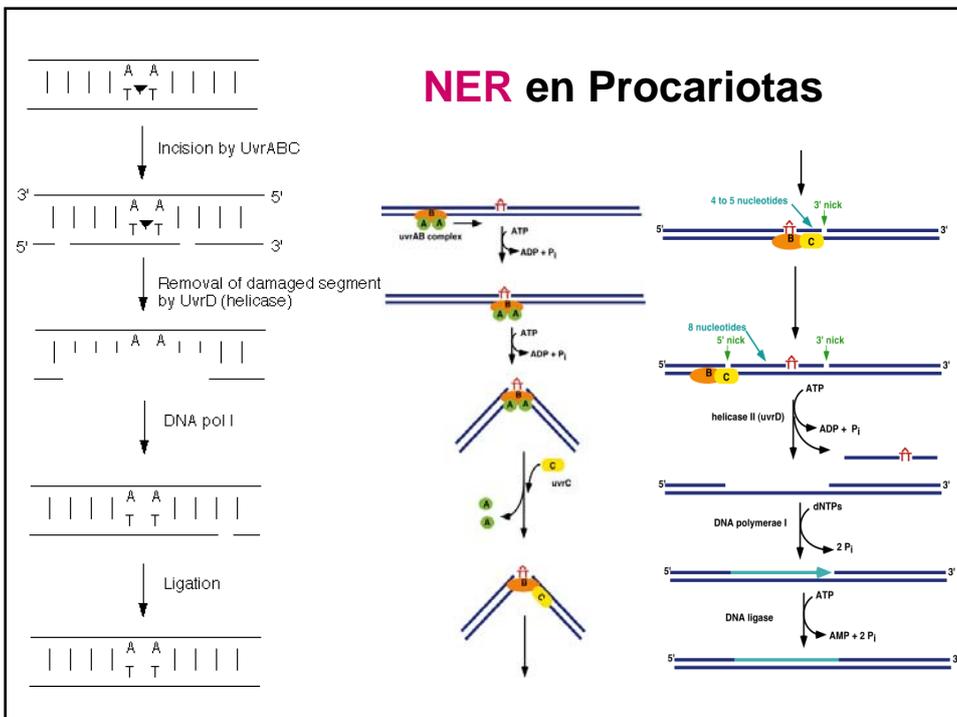


La maquinaria de transcripción recluta a los componentes del sistema NER

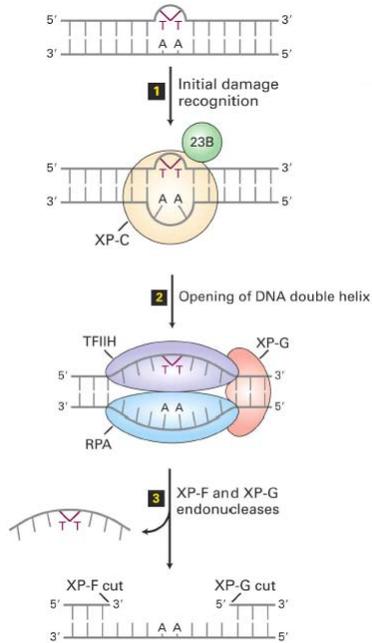
UvrA+B
+UvrC
+UvrD

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

NER en Procariotas



NER en eucariotes



- En levaduras el reparosoma contiene 20 polipéptidos distintos.
- Algunos polipéptidos son parte del aparato de transcripción basal.
- El sistema repara la hebra molde.
- Enfermedades asociadas a defectos en la maquinaria del sistema NER producen
 - una severa sensibilidad a la luz UV, produciendo un cuadro denominado *Xeroderma Pigmentosum*, que puede conducir al cáncer de piel.
 - Si están mutados XPA-XPG la sensibilidad es mediana
 - Si XPV está afectado, además de defectos en la reparación hay problemas en la transcripción produciéndose el Síndrome de Cockayne (CSA, CSB) y *Trichothiodystrophy*.

▲ FIGURE 23-30 Nucleotide excision repair in human cells.

A DNA lesion that causes distortion of the double helix, such as a thymine dimer, is initially recognized by a complex of the XP-C (xeroderma pigmentosum, C protein) and 23B proteins (step 1). This complex then recruits transcription factor TFIIH, whose helicase subunits, powered by ATP hydrolysis, partially unwind the double helix. XP-G and RPA proteins then bind to the complex and further unwind and stabilize the helix until a bubble of ~25 bases is formed (step 2). Then XP-G (now acting as an endonuclease) and XP-F, a second endonuclease, cut the damaged strand at points 24–32 bases apart on each side of the lesion (step 3). This releases the DNA fragment with the damaged bases, which is degraded to mononucleotides. Finally the gap is filled by DNA polymerase exactly as in DNA replication (Chapter 4), and the remaining nick is sealed by DNA ligase (step 4). [Adapted from J. Hoeijmakers, 2001, *Nature* 411:366, and O. Scharer, 2003, *Angewandte Chemie*, in press.]

Reparación de los errores en la replicación

Mismatch repair system

1. Reconocimiento del apareamiento incorrecto
2. Escisión del segmento de DNA que contiene el nucleótido incorrecto
3. Resíntesis del fragmento

¡OJO!

Tabla:

1 nucleótido incorrecto por cada **x** incorporados

TABLE 5-1 The Three Steps That Give Rise To High-fidelity DNA Synthesis

REPLICATION STEP	ERRORS PER NUCLEOTIDE POLYMERIZED	X
5'→3' polymerization	1×10^5	
3'→5' exonucleolytic proofreading	1×10^2	
Strand-directed mismatch repair	1×10^2	
Total	1×10^9	

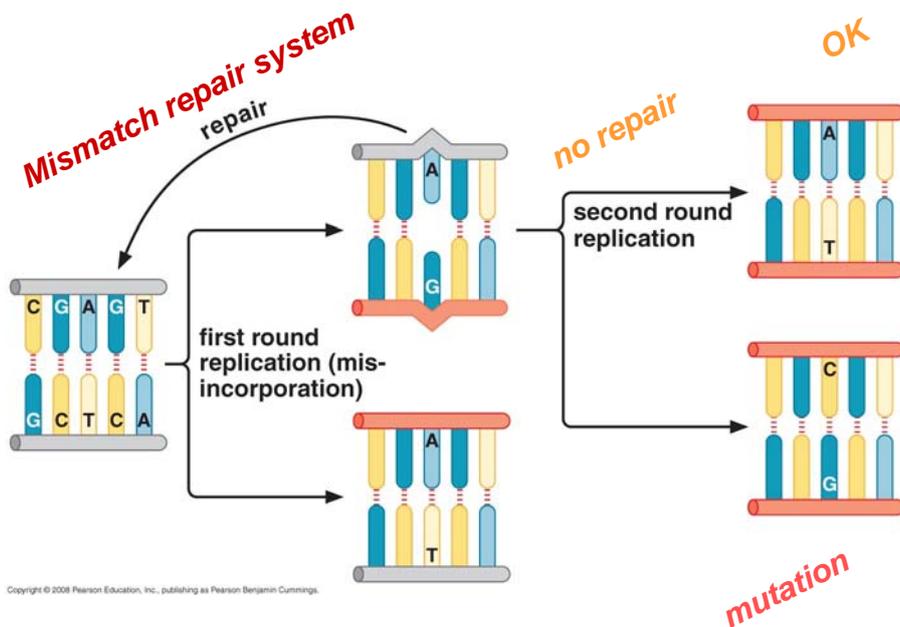
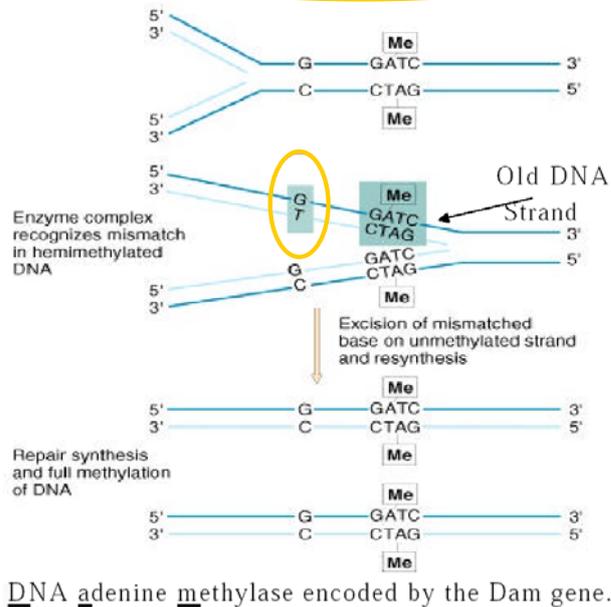
The third step, strand-directed mismatch repair, is described later in this chapter.

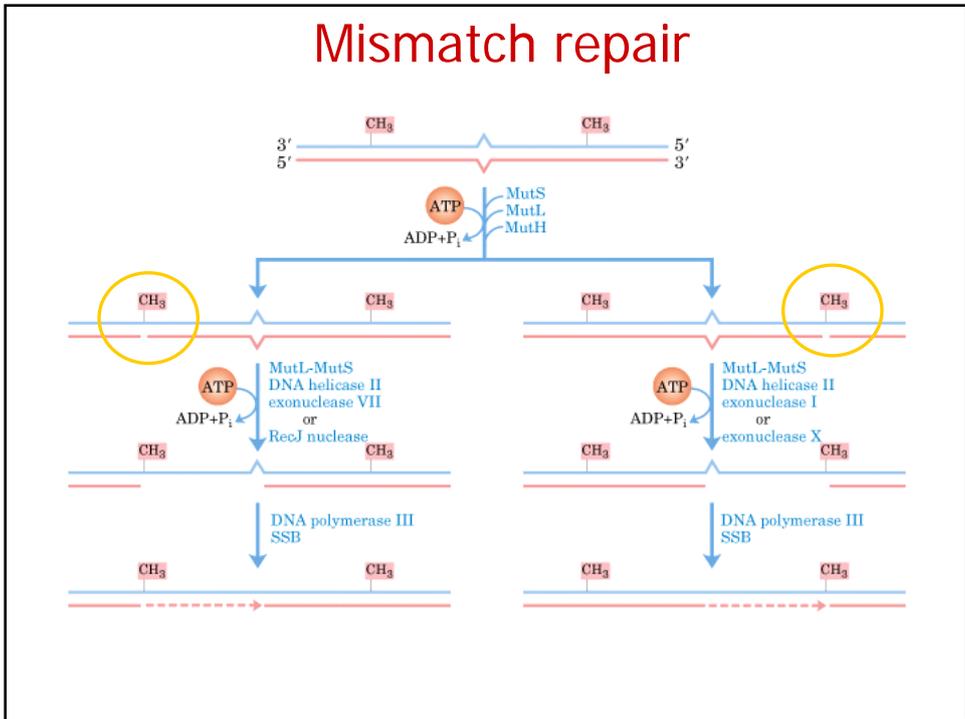
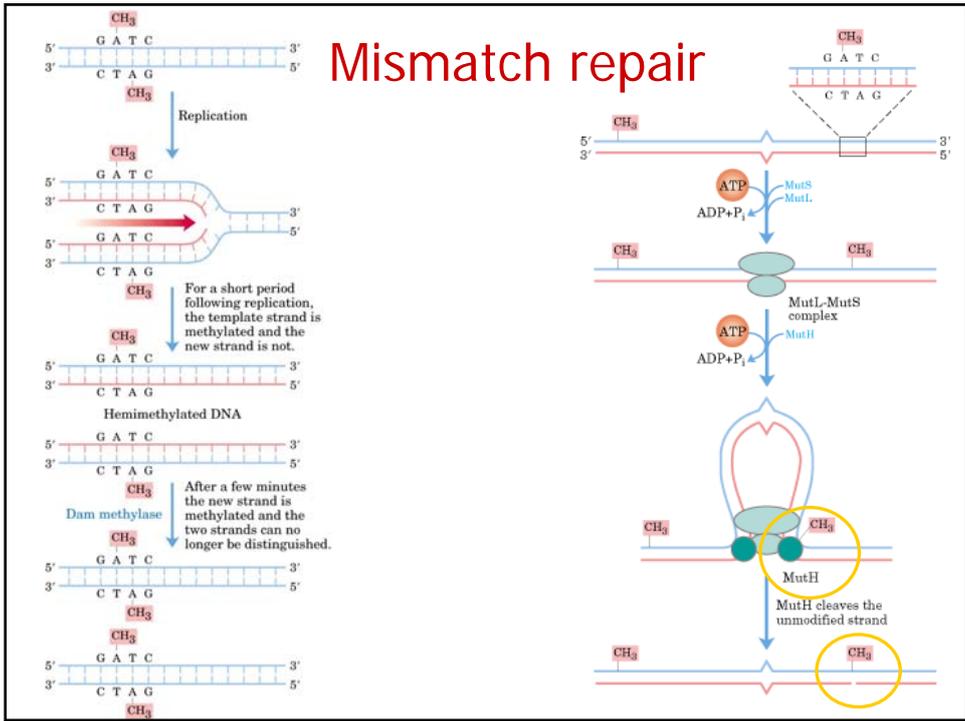
Reparación de los errores en la replicación

Gracias al mecanismo de reparación del DNA recién sintetizado aparece solamente un error cada 10^9 nucleótidos

En *E. coli* los errores que escapan al mecanismo de la exonucleasa 3'-5' se corrigen porque puede diferenciarse la hebra del DNA recién sintetizado.

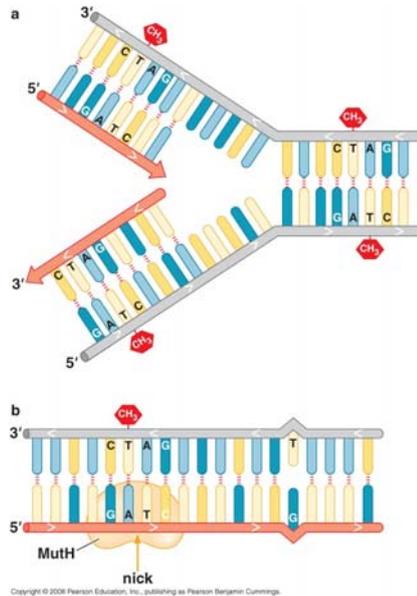
En el DNA hemimetilado se diferencia la hebra parental de la hija.





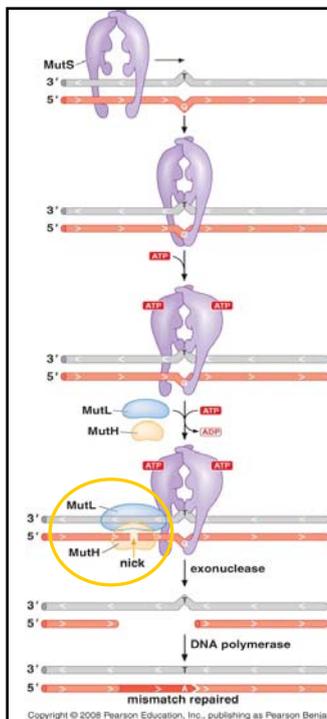
Los pasos del mecanismo de reparación de “*mismatch*”

FIGURE 9-5 Dam methylation at replication fork. (a) Replication generates hemimethylated DNA in *E. coli*. (b) MutH makes incision in unmethylated daughter strand



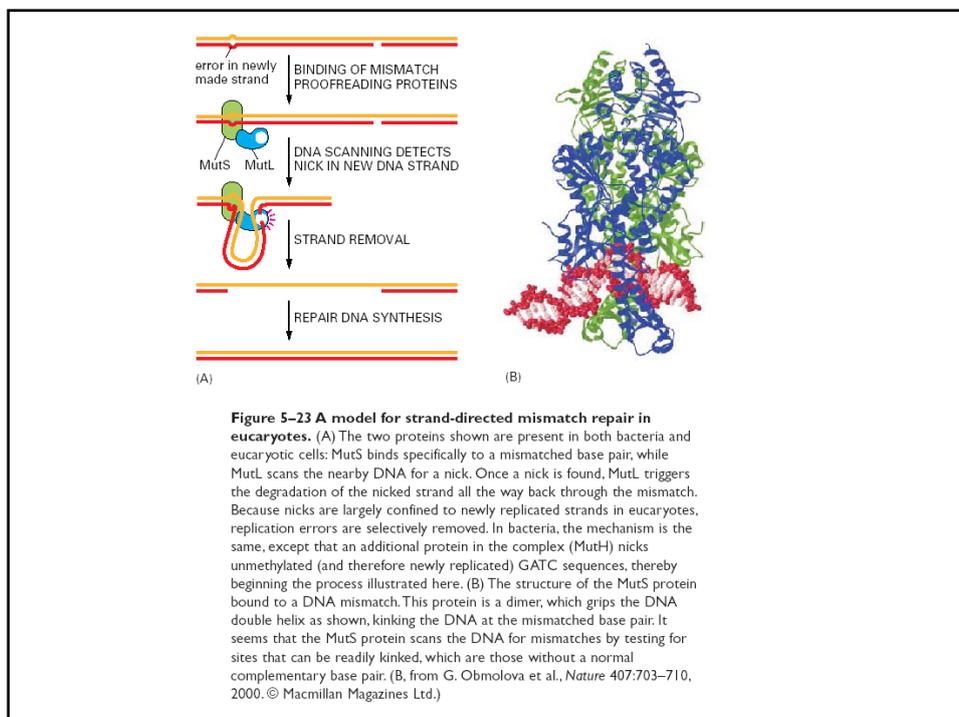
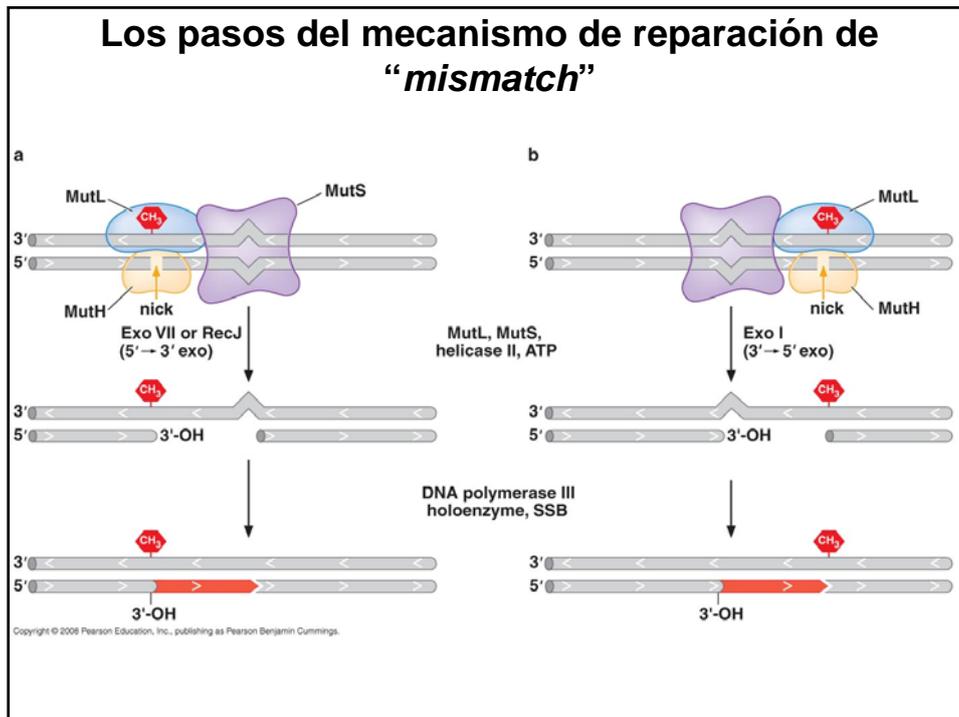
Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

Mecanismo general de reparación del apareamiento erróneo (“*mismatch repair*”)

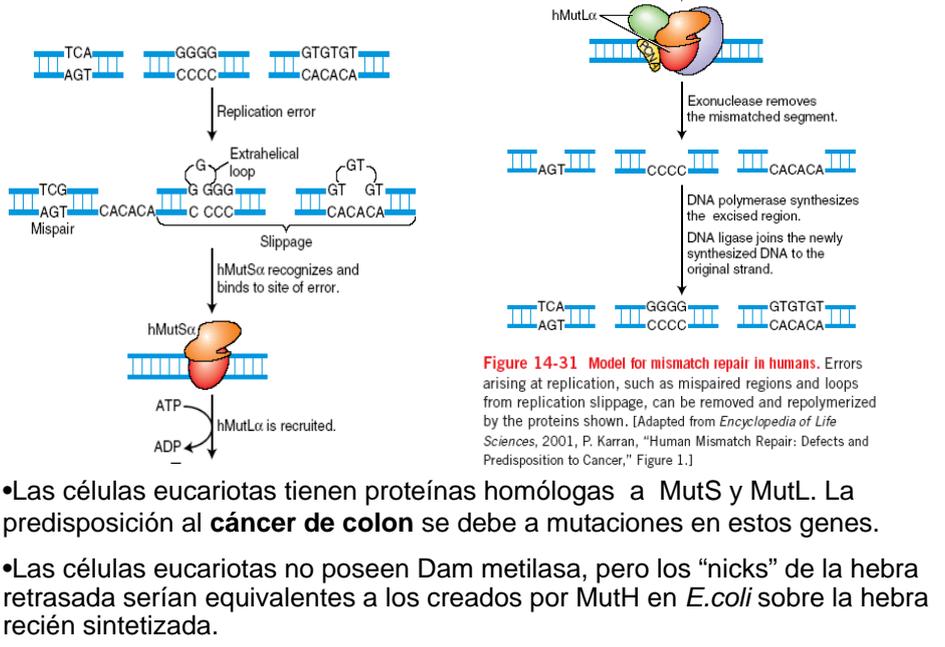


Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

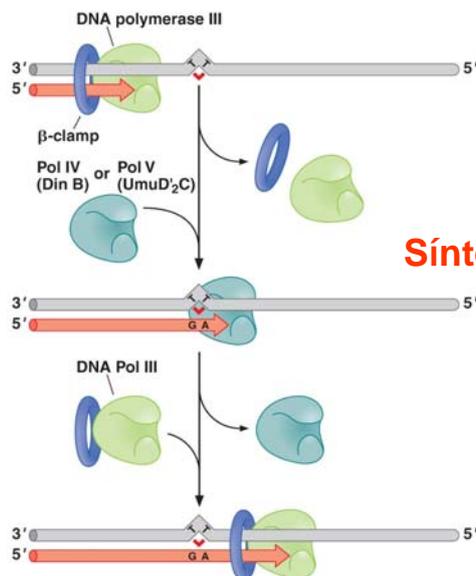
Los pasos del mecanismo de reparación de “mismatch”



Reparación del apareamiento erróneo en humanos



Daños en el DNA que impiden el avance del replisoma normal



Síntesis de DNA trans-lesión (TLS)

Copyright © 2008 Pearson Education, Inc., publishing as Pearson Benjamin Cummings.

La respuesta SOS

TABLE 25-6 Genes Induced as Part of the SOS Response in *E. coli*

Gene name	Protein encoded and/or role in DNA repair
Genes of known function	
<i>polB</i> (<i>dinA</i>)	Encodes polymerization subunit of DNA polymerase II, required for replication restart in recombinational DNA repair
<i>uvrA</i> } <i>uvrB</i> }	Encode ABC excinuclease subunits UvrA and UvrB
<i>umuC</i> } <i>umuD</i> }	Encode DNA polymerase V
<i>sulA</i>	Encodes protein that inhibits cell division, possibly to allow time for DNA repair
<i>recA</i>	Encodes RecA protein, required for error-prone repair and recombinational repair
<i>dinB</i>	Encodes DNA polymerase IV
Genes involved in DNA metabolism, but role in DNA repair unknown	
<i>ssb</i>	Encodes single-stranded DNA-binding protein (SSB)
<i>uvrD</i>	Encodes DNA helicase II (DNA-unwinding protein)
<i>himA</i>	Encodes subunit of integration host factor (IHF), involved in site-specific recombination, replication, transposition, regulation of gene expression
<i>recN</i>	Required for recombinational repair
Genes of unknown function	
<i>dinD</i>	
<i>dinF</i>	

La respuesta SOS en *E. coli*

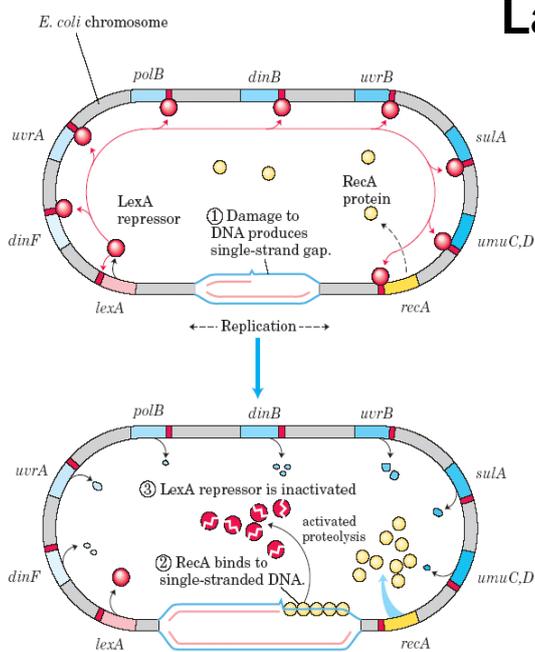
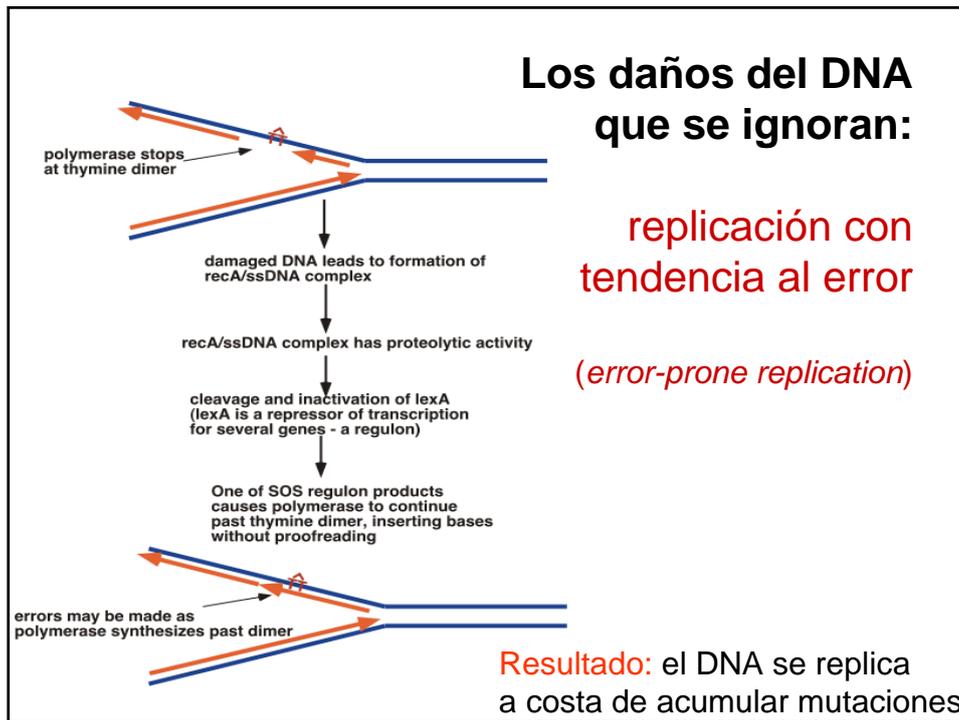


FIGURE 28-22 SOS response in *E. coli*. See Table 25-6 for the functions of many of these proteins. The LexA protein is the repressor in this system, which has an operator site (red) near each gene. Because the *recA* gene is not entirely repressed by the LexA repressor, the normal cell contains about 1,000 RecA monomers. ① When DNA is extensively damaged (e.g., by UV light), DNA replication is halted and the number of single-strand gaps in the DNA increases. ② RecA protein binds to this damaged, single-stranded DNA, activating the protein's coprotease activity. ③ While bound to DNA, the RecA protein facilitates cleavage and inactivation of the LexA repressor. When the repressor is inactivated, the SOS genes, including *recA*, are induced; RecA levels increase 50- to 100-fold.

Los daños del DNA que se ignoran:



Enfermedades hereditarias y cánceres asociados con defectos en los sistemas de reparación.

Disease	DNA-Repair System Affected	Sensitivity	Cancer Susceptibility	Symptoms
PREVENTION OF POINT MUTATIONS, INSERTIONS, AND DELETIONS				
Hereditary nonpolyposis colorectal cancer	DNA mismatch repair	UV irradiation, chemical mutagens	Colon, ovary	Early development of tumors
Xeroderma pigmentosum	Nucleotide excision repair	UV irradiation, point mutations	Skin carcinomas, melanomas	Skin and eye photosensitivity, keratoses
REPAIR OF DOUBLE-STRAND BREAKS				
Bloom's syndrome	Repair of double-strand breaks by homologous recombination	Mild alkylating agents	Carcinomas, leukemias, lymphomas	Photosensitivity, facial telangiectases, chromosome alterations
Fanconi anemia	Repair of double-strand breaks by homologous recombination	DNA cross-linking agents, reactive oxidant chemicals	Acute myeloid leukemia, squamous-cell carcinomas	Developmental abnormalities including infertility and deformities of the skeleton; anemia
Hereditary breast cancer, BRCA-1 and BRCA-2 deficiency	Repair of double-strand breaks by homologous recombination		Breast and ovarian cancer	Breast and ovarian cancer

SOURCES: Modified from A. Kornberg and T. Baker, 1992, *DNA Replication*, 2d ed., W. H. Freeman and Company, p. 788; J. Hoeijmakers, 2001, *Nature* 411:366; and L. Thompson and D. Schild, 2002, *Mutation Res.* 509:49.