



Hot Science

Tipos de daños moleculares: Una amenaza silenciosa a la estructura del ADN y los genes

Types of molecular damage: A silent threat to the structure of DNA and genes

Edwin Albeiro Aristizabal-Franco

PhyloGenomics, Semillero de Investigación en Filogenética, Evolución y Ciencias Ómicas, Grupo de Investigación en Biodiversidad de Alta Montaña, Universidad Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá, Colombia.

*Autor para la correspondencia:
wolfaae@outlook.com*

Resumen

El ácido desoxirribonucleico (ADN) almacena la información esencial para la supervivencia de los organismos y regula los procesos fundamentales de la vida. Aunque el ADN tiene una notable capacidad homeostática, puede sufrir alteraciones o daños asociados a agentes físicos, químicos o biológicos, que pueden provocar mutaciones y diferentes errores en el organismo. Estos daños se clasifican en endógenos y exógenos, generados de forma espontánea o inducida; desencadenando múltiples enfermedades, desórdenes genéticos, alteraciones estructurales, etc. Este artículo aborda la estructura y expresión del ADN y los genes, agrupando los diferentes tipos de daños endógenos y exógenos que pueden afectar el ADN.

Palabras clave: Estructura del ADN, expresión genética, daños endógenos y exógenos.

Summary

Deoxyribonucleic acid (DNA) stores essential information for the survival of organisms and regulates fundamental life processes. Although DNA has a remarkable homeostatic capacity, it can suffer alterations or damage associated with physical, chemical or biological agents, which can cause mutations and different errors in the organism. These damages are classified as endogenous and exogenous, generated spontaneously or induced; triggering multiple diseases, genetic disorders, structural alterations, etc. This article addresses the structure and expression of DNA and genes, grouping the different types of endogenous and exogenous damages that can affect DNA.

Keywords: DNA structure, genetic expression, endogenous and exogenous damage.

El ADN almacena toda la información necesaria para que la célula pueda sobrevivir y preservar su especie a lo largo del tiempo. La información genética es la encargada de regular el funcionamiento de cada célula, controlando y activando los procesos de duplicación, reparación, autorregulación, transcripción, reproducción y metabolismo [1]. Sin embargo, a pesar de que el código genético tiene mecanismos para conservar la estabilidad de su información genética (capacidad homeostática) mediante diferentes sistemas de reparación de ADN y puntos de control de calidad durante la replicación del ADN, este puede sufrir alteraciones por ciertos agentes físicos, químicos o biológicos que provocan efectos adversos y patológicos que obstaculizan el óptimo funcionamiento celular [1, 2].

La molécula del ADN se constituye por la unión de dos hebras antiparalelas de nucleótidos que se enrollan entre sí para formar una doble hélice; cada hebra se forma mediante un enlace fosfodiéster entre una pentosa (desoxirribosa) y el grupo fosfato del nucleótido, sucesivamente (Figura 1a) [3]. La hebra,

cuenta con dos extremos importantes, el extremo 5' (cinco prima) donde se enlaza el grupo fosfato y el 3' (tres prima) que tiene un grupo hidroxilo unido al tercer carbono [3]. El 5' y 3' son las posiciones de los átomos de carbono en el anillo de la pentosa (azúcar de cinco carbonos)

y su importancia radica en que los extremos 5' y 3' confieren la direccionalidad esencial al ADN y ARN para que estos desarrollen su procesos biológicos correctamente (Figura 1a) [3, 4]. Los nucleótidos son la unidad básica de los ácidos nucleicos y está conformada por tres

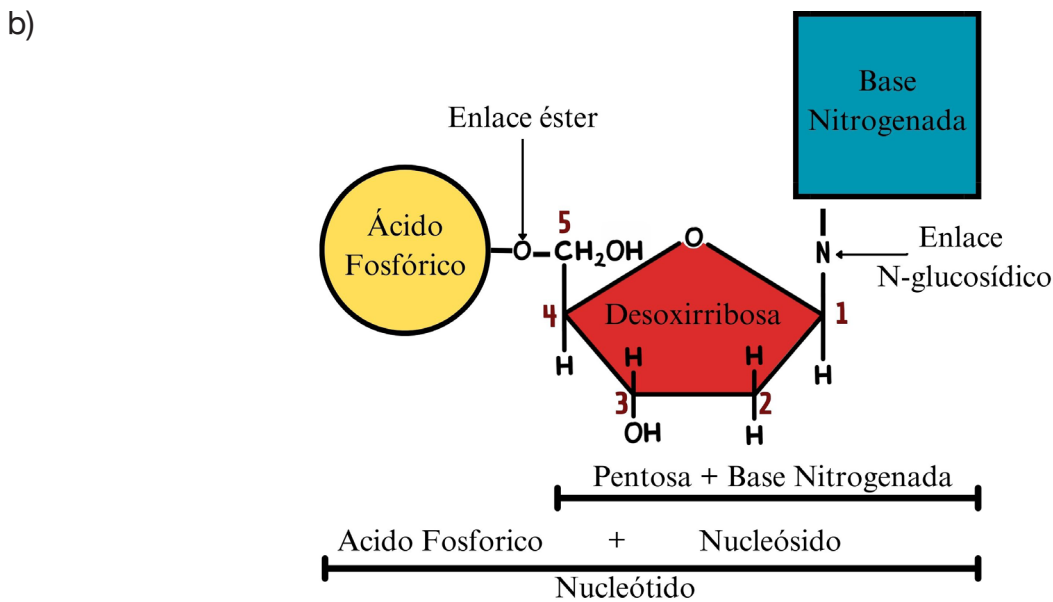
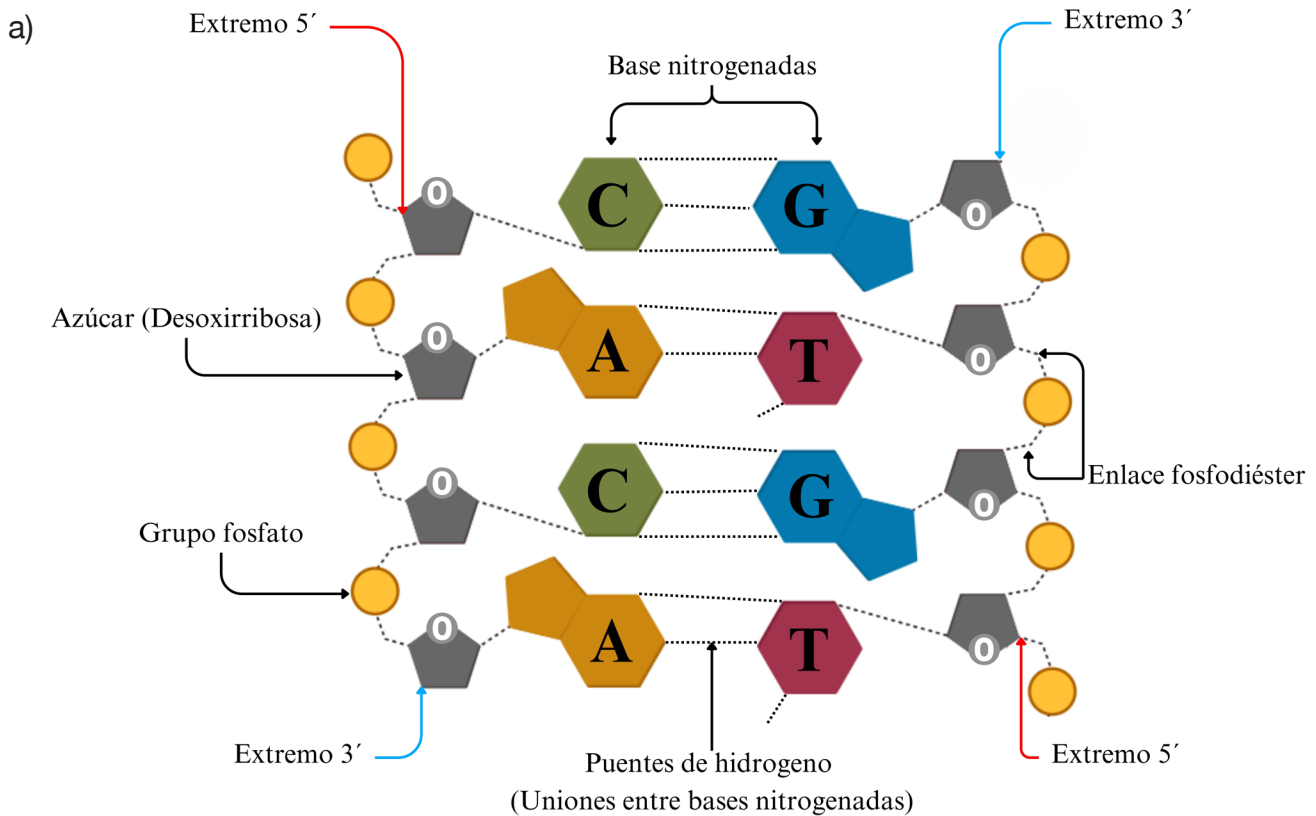


Figura 1. a) Estructura de la doble cadena del ADN. Donde se observa el extremo 5', que es la unión del carbono 5 al grupo fosfato, y el extremo 3', que es la unión del carbono 3 con el grupo hidroxilo (-OH), lo que forma el esqueleto de azúcar-fosfato de la cadena de ácidos nucleicos. A su vez, se detalla la complementariedad específica entre bases nitrogenadas y la unión de estas a partir de puentes de hidrógeno. b) Estructura de un nucleósido y un nucleótido de ADN.

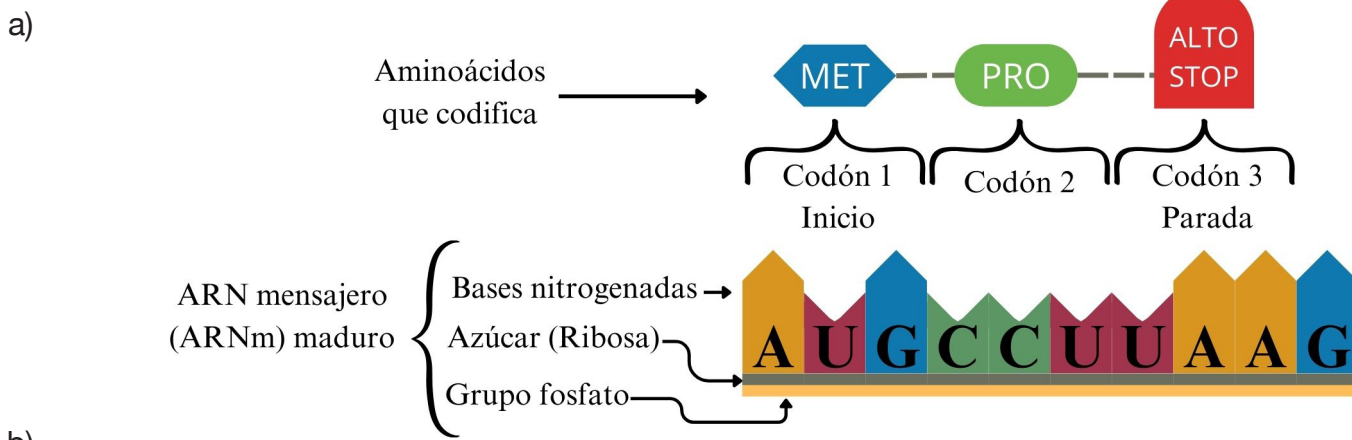
componentes: Una base nitrogenada (molécula que contiene nitrógeno y puede ser de dos tipos: púricas y Pirimidínicas), un azúcar pentosa (como la desoxirribosa en el ADN y la ribosa en el ácido ribonucleico (ARN)) y un grupo fosfato (el cual se une a la pentosa y es el responsable de ser la columna vertebral de la hebra del ADN) (Figura 1b) [3, 4]. La desoxirribosa puede estar unida a una de las 4 bases nitrogenadas: adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T). La A y G son bases nitrogenadas de dos anillos, pertenecientes a las purinas, y la C, T y uracilo (U) en el caso del ARN pertenecen a las pirimidinas [3, 4]. Estas 4 bases nitrogenadas del ADN se unen entre sí mediante puentes de hidrógeno, tanto en el ADN como en el ARN, estas bases cuentan con una complementariedad específica entre sus moléculas, donde la A se une con la T y la G con la C, sustituyendo la T por el U en el caso del ARN (Figura 1b) [1, 3, 4].

El dogma central de la biología molecular se centra en los procesos de replicación, transcripción y traducción de la información genética [5]. En los dos últimos, el ADN codifica su información genética en tripletes o codones que serán transcritos en ARN y luego traducidos en secuencias de aminoácidos, las cuales se pliegan en estructuras complejas conocidas como proteínas (Figura 2a). Los codones son secuencias correlativas formadas por 3 nucleótidos (Figura 2a) [4]. Al ser 4 tipos de bases nitrogenadas, se pueden producir 64 combinaciones diferentes, pero como el número máximo de aminoácidos identificados son 20, algunas de esas combinaciones son redundantes y codifican el mismo aminoácido [6].

Los genes son secuencias de ADN que contiene la información necesaria para producir una molécula funcional, generalmente una proteína o ARN en algunos casos; aproximadamente el ser humano tiene entre 25,000 a 30,000 genes, produciendo en promedio 3 proteínas por cada gen [4, 7]. Los genes presentan segmentos denominados exones e intrones; los primeros son secuencias que contienen información para la síntesis de proteínas o la for-

mación de productos transcritos funcionales para el gen o la actividad celular; en cambio los intrones no tienen función codificante y son eliminados en la formación del ARNm maduro, mediante un proceso conocido como corte-empalme o “splicing”, en el cual se cortan los intrones y se pegan los exones en la secuencia del ARNm (Figura 2b) [4]. La síntesis de cualquier producto transcrito, proveniente de la expresión génica, se lleva a cabo en dos etapas: la transcripción del ADN y la traducción del ARN. Este proceso inicia en el núcleo donde se copia la secuencia nucleotídica de un gen específico a una molécula de ARN. Luego, el pre-ARN es modificado mediante splicing y la incorporación de una caperuza o “CAP” (que es la adición de un nucleótido de 7-metilguanosina unido por un enlace trifosfato al primer nucleótido del ARN) en el extremo 5' y una cola de poli-A (que es la adición de aproximadamente 200 a 250 residuos de A) en el extremo 3' en células eucariotas, con la finalidad de que este no sea degradado; transformando el ARNm en su versión final o madura (Figura 2b) [4, 8, 9]. Al finalizar este proceso, el ARNm maduro se traslada al citoplasma, donde se une a al ribosoma e inicia la etapa de traducción del ARN, traduciendo la secuencia de nucleótidos del ARNm en una secuencia de aminoácidos, que, al plegarse, formará una estructura compleja denominada proteína (Figura 2b) [8, 9]. Sin embargo, alguna modificación en el marco de lectura o inicio de la transcripción o traducción del ADN o el ARNm puede desencadenar la formación de diferentes proteínas o transcritos, generando en algunos casos errores o la no transcripción o traducción de la misma; siendo las mutaciones una de las principales causas que originan alteraciones en el ADN, y por consiguiente un efecto en la transcripción o producto a traducir de algún gen en particular[10].

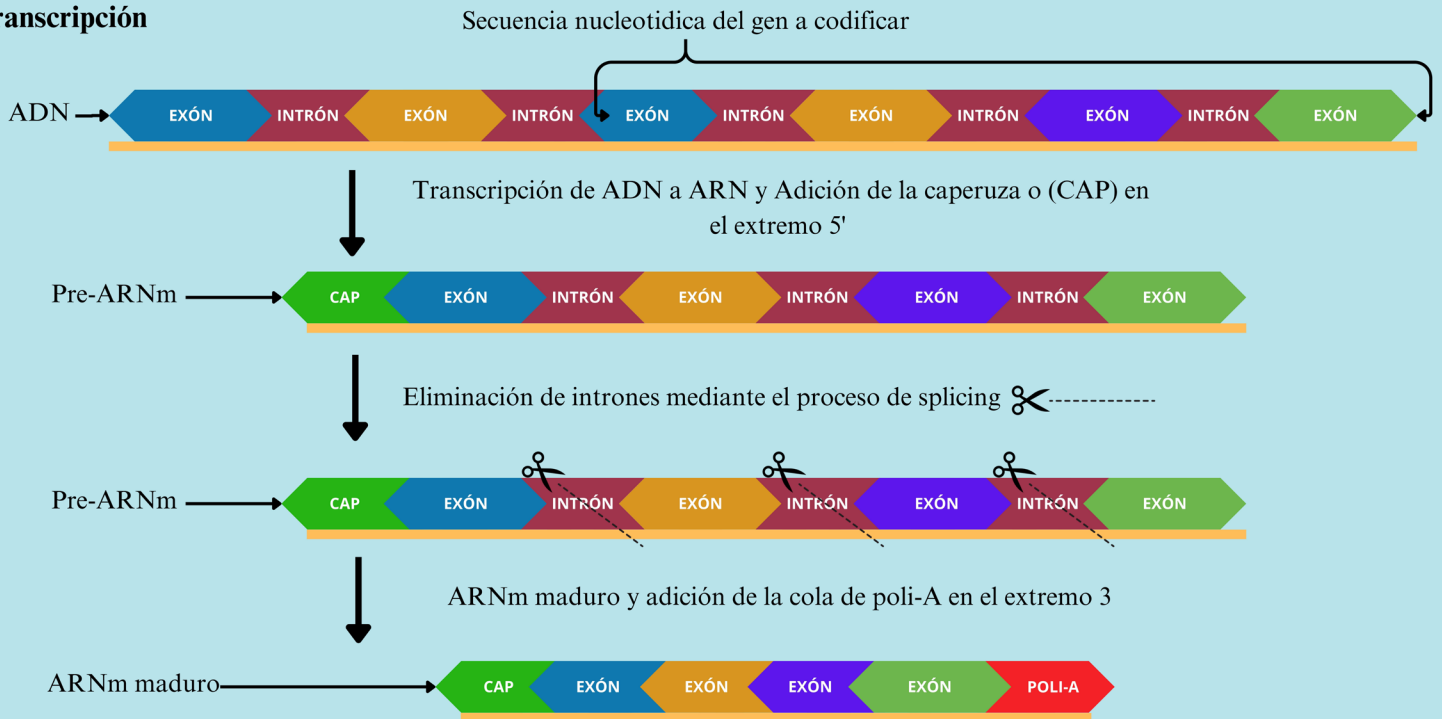
El ADN está expuesto a innumerables agentes mutagénicos de índole física, química o biológica, los cuales pueden originar mutaciones y alteraciones en la información y expresión genética del individuo. Aunque son de múltiple índole, se pueden agrupar en dos tipos de daño de acuerdo con su origen, los daños



b)

**Primera etapa:
Transcripción**

NÚCLEO



**Segunda etapa:
Traducción**

CITOPLASMA

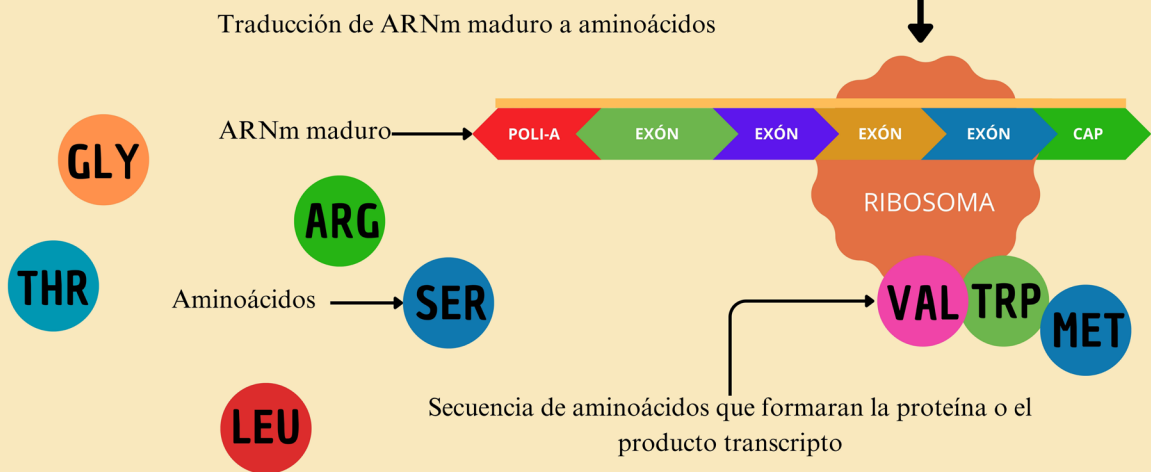


Figura 2. a) Ejemplo de los aminoácidos que puede codificar el ARNm maduro a partir de tripletes o codones. b) Proceso de formación de un producto transcrito o proteína desde la secuencia nucleotídica del gen a codificar hasta la traducción del ARNm maduro en el citoplasma y la traducción de este en una secuencia de aminoácidos.

endógenos y los daños exógenos [1, 10].

Daños endógenos

Los daños endógenos pueden aparecer en el individuo de forma espontánea, inducida o natural, a partir de los diferentes procesos biológicos que ejecuta la célula para sobrevivir. Por ejemplo, la producción de **radicales libres de oxígeno (RLO)** y **nitrógeno (RLN)** son consecuencia de los procesos de respiración, metabolismo y en algunos casos de la respuesta del sistema inmunológico [11, 12]. Sustancias como el superóxido (O_2), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y los radicales libres de hidroxilo son considerados el centro de la carcinogénesis y el envejecimiento celular, ya que estos reactivos tienen propiedades que alteran y rompen la estructura del ADN [11, 12].

La **desaminación** es una reacción química que desencadena la pérdida del grupo amino en la citosina, transformando ésta en un uracilo, afectando su emparejamiento y generando su unión con A mediante dos puentes de hidrógeno, en lugar de su unión normal con G a través de tres puentes de hidrógeno (Figura 3a) [11, 12]. La **depurinización** de igual forma, es una reacción química que elimina el enlace N-glucosídico entre la base nitrogenada y el azúcar, generando sitios apurínicos en el ADN, los cuales no permiten la unión de bases complementarias en la replicación de la cadena de ADN recién sintetizada [11, 12]. Los **agentes alquilantes** son moléculas que agregan grupos alquilo (etilo o metilo) a las bases nitrogenadas, modificando su apareamiento y bloqueando la replicación del ADN (Figura 3b) [11, 12]. Los **agentes intercalantes** son compuestos que se intercalan entre los nucleótidos del ADN afectando su transcripción, como algunos metabolitos reactivos o aldehídos [11, 12]. Por último, los **análogos de bases** son compuestos similares a las bases nitrogenadas norma-

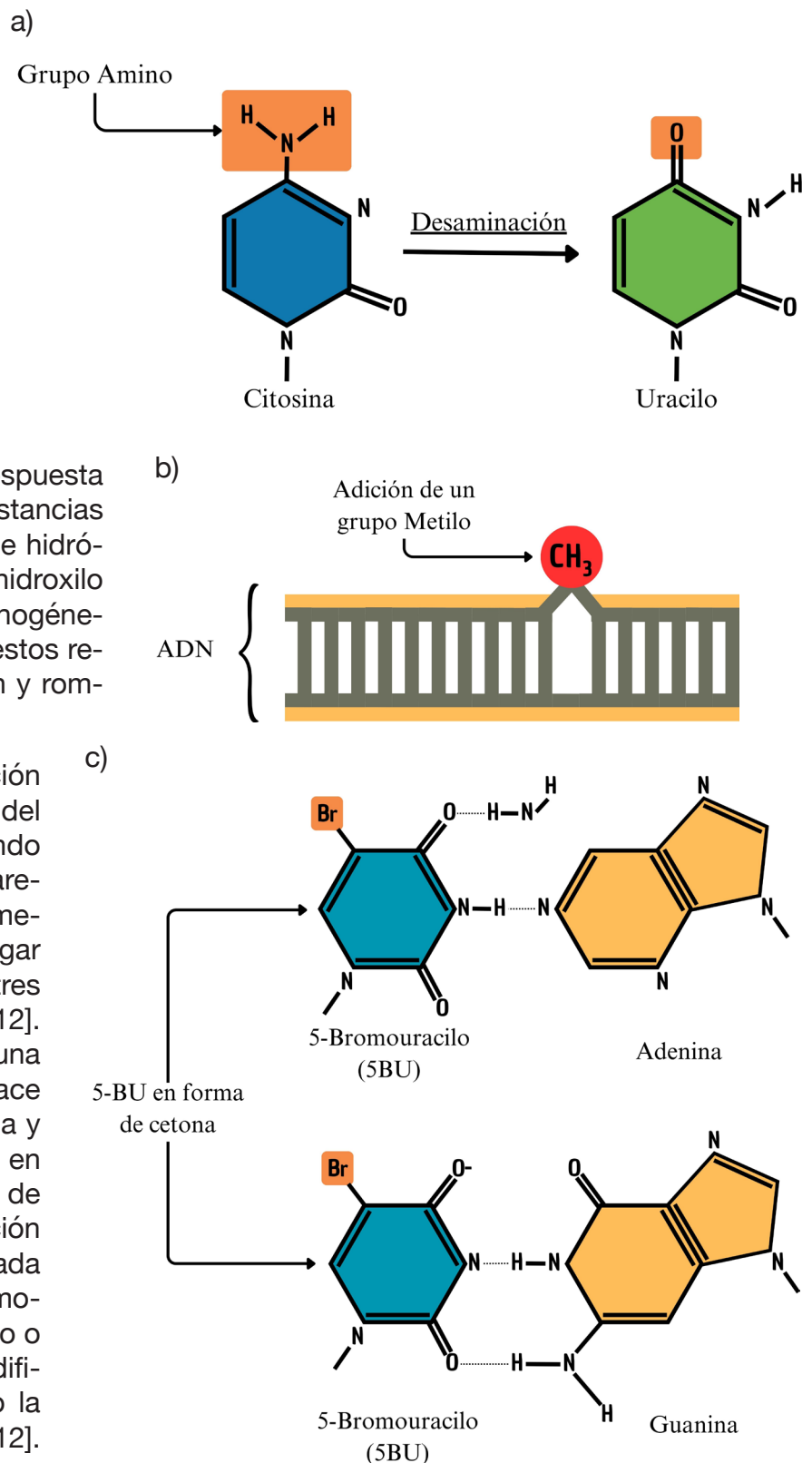


Figura 3. a) Proceso de desaminación, pérdida del grupo amino en la citosina. b) Adición de un grupo metilo por un agente alquilante, ya que este puede añadir un grupo alquilo (etilo o metilo) al ADN. c) Los análogos de bases son compuestos que pueden reemplazar una base determinada, como el 5-Bromouracilo (5BU) que es análogo de la Timina (T).

les, que se pueden emparejar en el ADN en lugar de las originales, generando errores en la replicación por un mal apareamiento, como el 5-Bromouracilo (5BU) que es análogo de la T (Figura 3c) [11, 12].

Daños exógenos

Los daños exógenos son causados por sustancias, agentes o átomos que se producen e incorporan de forma externa al individuo, mediante los alimentos, la radiación ionizante, la inhalación de humo, la absorción o la exposición a agentes quimioterapéuticos o biológicos [11, 12]. Uno de los principales daños exógenos, además de la luz, son las **genotoxinas**, sustancias químicas o agentes que agreden y causan daños a los ácidos nucleicos, provocando mutaciones, desórdenes genéticos e interferencias en la replicación y reparación del ADN.

La **radiación ultravioleta (UV)**, rayos solares con longitudes de onda que oscilan entre 315-399 nm, penetran y atraviesan las células y ocasionan diferentes tipos de daños en el ADN, como los **dímeros de pirimidina** (bases iguales de pirimidina de C o T unidas en su misma hebra), las cuales generan una distorsión en la estructura del ADN. A su vez, la radiación UV es capaz de inducir mutaciones puntuales, mutaciones con cambio de marco de lectura (Frameshift Mutations), roturas y deleciones genéticas, que aumentan la probabilidad de generar cáncer y aceleran los procesos de envejecimiento (Figura 4) [11, 12]. De igual forma, la **radiación ionizante (X, γ, rayos cósmicos)**, emitida por átomos inestables o radiactivos,

atraviesan la células causando: modificaciones y pérdida de bases en el ADN, mutagénesis, inactivación de genes supresores de tumores, inestabilidad genómica, apoptosis, senescencia celular, roturas de cadenas simples y dobles y el desarrollo de enfermedades como el cáncer, enfermedades degenerativas y trastornos del desarrollo [11, 12].

Otros agentes exógenos que afectan el ADN son:

- Las **aminas aromáticas** como el 2-aminofluoreno y el 4-aminobifenilo, forman aductos con el ADN, ya que estas aminas, se unen a las bases nitrogenadas del ADN mediante enlaces covalentes, particularmente a la guanina. Estos aductos distorsionan la doble hélice del ADN, bloqueando la replicación y la transcripción del ADN. Induciendo a su vez mutaciones puntuales y la inactivación de genes supresores de tumores [11, 12].
- Los **hidrocarburos de arilo**, compuestos que se unen y forman aductos en el ADN, induciendo errores en la replicación y generando especies reactivas de oxígeno (ROS) [11, 12].
- El **cloruro de vinilo** es un compuesto reactivo que puede formar aductos en el ADN, interfiriendo con la replicación y transcripción del ADN, formando simultáneamente mutaciones puntuales y transversiones de bases [11, 12].
- Metales** como el **arsénico, el cadmio, el cromo y el níquel** pueden causar daño al ADN a través de varios mecanismos, ya que estos catalizan la formación de ROS e inhiben las enzimas involucradas en la reparación

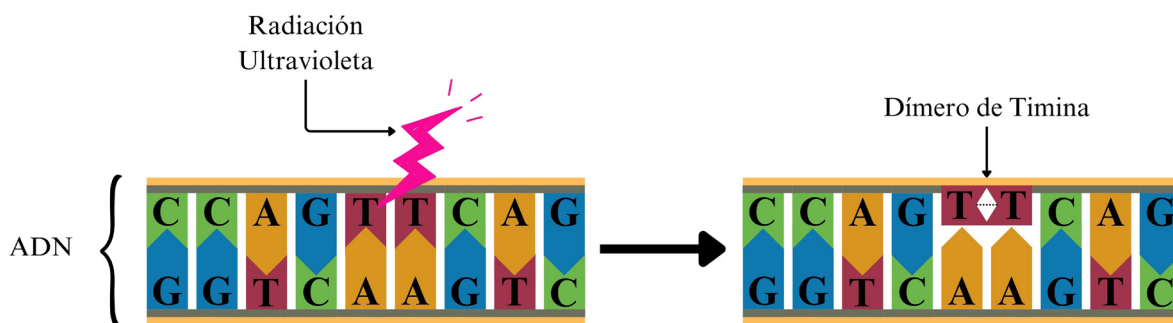


Figura 4. Formación de un dímero de timina a partir del daño ocasionado por la radiación ultravioleta (UV).

del ADN, generando una acumulación de daños no reparados en el ADN, lo cual afecta la expresión génica y el desarrollo de la carcinogénesis. Aclarando, que la producción de ROS, aunque es endógena, también se puede inducir a partir de compuestos exógenos [11, 12].

e. Agentes biológicos, organismos o partículas biológicas que provienen del exterior y pueden alterar la estructura y la función del ADN, como: *Helicobacter pylori* (que induce cáncer gástrico mediante inflamación crónica y la producción de ROS), *Chlamydia trachomatis* (que aumenta el riesgo de cáncer cervical mediante inflamación y la producción de ROS), *Aspergillus spp* (que produce aflatoxina B1, formando aductos con el ADN y cáncer hepático) y *Plasmodium spp* (que induce daño al ADN a través de la producción de ROS durante la malaria) [11, 12].

Día a día, la célula es bombardeada y afectada por múltiples tipos de daños y se ha calculado que cerca de 10^5 lesiones atacan el ADN cada 24 horas de forma espontánea o inducida [3, 4]. Para combatir estos daños, la célula dispone de diferentes mecanismos de defensa y reparación que se encargan de mantener la integridad del genoma y prevenir mutaciones. Estos mecanismos constituyen una maquinaria altamente especializada que detecta el daño, genera una respuesta celular y elimina o reemplaza los segmentos dañados con los nuevos fragmentos de la cadena existente, arreglando y restaurando la integridad genómica y su correcto funcionamiento [11, 12].

En conclusión, conocer los tipos de daños que atacan el ADN y cómo se originan, permite diseñar estrategias de prevención y detección temprana de enfermedades, trastornos y desórdenes genéticos, los cuales pueden ser intervenidos antes de que aparezcan y desarrollen sus patologías, como el cáncer, mejorando la calidad de vida de las personas. De igual forma, identificar agentes exógenos que dañan el ADN en el ámbito de la toxicología, permite regular sustancias tóxicas o productos que per-

judican la salud pública o al medio ambiente. Sin contar, qué al comprender, cómo ciertos compuestos o hábitos de vida (exposición a la radiación, productos químicos, el tabaquismo, etc.) afectan al ADN, puede generar conciencia en la población acerca de los riesgos asociados a estas acciones o agentes, promoviendo cambios en el comportamiento de las sociedad. Destacando, que en investigaciones de alto impacto como el envejecimiento celular, determinar qué tipos de daños endógenos contribuyen a errores en los mecanismos de reparación y oxidación celular, ayuda a entender mejor los procesos de envejecimiento y a explorar intervenciones que puedan retardar a futuro. **iBIO**

Referencias

- [1] Martínez-Frías, M. L. (2010). Estructura y función del ADN y de los genes. I Tipos de alteraciones de la función del gen por mutaciones. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 35(5), 273-277. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2009.12.014>
- [2] Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Homeostasis. En *Diccionario de cáncer del NCI*. Recuperado 5 de octubre de 2024, de <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/homeostasis>
- [3] Travers, A., & Muskhelishvili, G. (2015). DNA structure and function. *The FEBS Journal*, 282(12), 2279-2295. <https://doi.org/10.1111/febs.13307>
- [4] Martínez-Frías, M. L. (2010). Estructura y función del ADN y de los genes. I Tipos de alteraciones de la función del gen por mutaciones. *SEMERGEN - Medicina de Familia*, 36(5), 273-277. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2009.12.014>
- [5] National Human Genome Research Intitute. Dogma central. En *Talking Glossary of Genomic and Genetic Terms*. Recuperado 12 de octubre de 2024, de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Central-Dogma#:~:text=El%20dogma%20central%20de%20la,ARN%20directamente%20a%20la%20prote%C3%ADna>
- [6] National Human Genome Research Intitute. Aminoácido. En *Glosario parlante de términos genómicos y genéticos*. Recuperado 12 de octubre de 2024, de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Aminoacido>
- [7] National Human Genome Research Intitute. (2011, 13 octubre). *Terminación del Proyecto Genoma Huma-*

no: Preguntas más frecuentes. Recuperado 12 de octubre de 2024, de <https://www.genome.gov/11510905/preguntas-maacutes-frecuentes#:~:text=Cada%20uno%20de%20los%2030.000,un%20promedio%20de%20tres%20prote%C3%ADnas>

[8] Alvarez Martinez, O. (2016). Los ácidos nucleicos, la replicación y la transcripción. *Publicaciones Didácticas*, 73, 32-36. <https://core.ac.uk/download/pdf/235859308.pdf>

[9] National Human Genome Research Intitute. Transcripción. En *Glosario parlante de términos genómicos y genéticos*. Recuperado 12 de octubre de 2024, de <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Transcripcion>

[10] Friedberg, E. Daños y reparación del ADN. *Nature* 421, 436–440 (2003). <https://doi.org/10.1038/nature01408>

[11] Mayra Guadalupe, M. E., Sandoval Rodríguez, A. S., Flores Contreras, L., & Armendáriz Borunda, J. (2013). Mecanismos de reparación del ADN. En *Biología molecular - Fundamentos y aplicaciones en la ciencias de la salud* (1.a ed., pp. 82-90). Javier de León Fraga. ISBN: 978-607-15-0912-3

[12] Tafurt Y, Marin M. A. (2014). Principales mecanismos de reparación de daños en la molécula de ADN. *Revista Biosalud*, 13(2), 95-110. ISSN 1657-9550