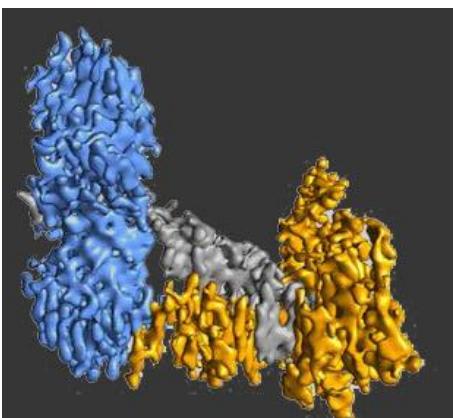


Madrid, miércoles 27 de octubre de 2021

Resuelven la estructura de las polimerasas que aseguran la estabilidad de los genes en la multiplicación celular

- Un estudio con participación del CSIC muestra la estructura tridimensional de un conjunto de proteínas clave para asegurar el mecanismo celular y recuperar el ADN dañado



Estructura de la polimerasa TLS - kappa (naranja) unida al ADN (gris) y a la proteína pcna (azul). / IQAC-CSIC.

Un estudio con participación de investigadores del Instituto de Química Avanzada de Cataluña (IQAC-CSIC) ha descifrado la estructura tridimensional de unas polimerasas (conjunto de proteínas) que controlan la estabilidad genética de las células, un proceso crucial para el correcto funcionamiento de las células y para evitar enfermedades como el cáncer. Se trata de las polimerasas trans-lesión o TLS (por sus siglas en inglés), que intervienen en la multiplicación celular, identifican las lesiones y permiten que la duplicación continúe incluso si el ADN está dañado.

El investigador **Ramon Crehuet**, del IQAC-CSIC y uno de los firmantes del trabajo, explica: "cuando una célula se reproduce, la maquinaria de duplicación del ADN tiene que hacer dos cosas: primero, reconocer si el ADN tiene una lesión; segundo, decidir qué hacer. Estas decisiones son clave. Equivocarse e introducir errores genéticos puede llevar a la aparición de enfermedades como el cáncer". De hecho, se sabe que las mutaciones en las polimerasas TLS están involucradas en algunos cánceres.

El trabajo, [publicado en *Nature Communications*](#), está liderado por **Alfredo De Biasio**, de la Universidad de Leicester (Reino Unido) y de la King Abdullah University of Science and Technology (Arabia Saudí).

Un último recurso para recuperar el ADN

Las polimerasas trans-lesión son uno de los últimos recursos de que dispone la célula para recuperar el ADN dañado, aunque con un riesgo alto de errores. Ya se conocían algunas de las proteínas que participan en este proceso, pero todavía no se había podido resolver su estructura conjunta.

Antes de la intervención de las polimerasas trans-lesión, en el proceso de multiplicación celular participan otras polimerasas (denominadas de ‘alta fidelidad’) que permiten la copia del ADN con precisión. Pero cuando encuentran una lesión, las polimerasas de ‘alta fidelidad’ interrumpen su actividad. Es entonces cuando intervienen las polimerasas trans-lesión, que al ser más permisivas pueden atravesar la lesión y seguir con la duplicación celular. Esto garantiza la continuidad de la multiplicación celular a pesar de que el ADN esté dañado, aunque eso conlleva el riesgo de aumentar las mutaciones. Si bien es un mecanismo esencial para la supervivencia celular, dicen los científicos, las polimerasas trans-lesión pueden propiciar la aparición de mutaciones genéticas e incluso del cáncer.

La estructura obtenida muestra puntos de unión de las polimerasas trans-lesión y, en concreto, una de ellas, la polimerasa kappa, con el ADN y con otra proteína, denominada pcna. Esta última es “una proteína de soporte que se desliza a lo largo del ADN y marca las zonas dañadas”, explica Ramon Crehuet.

Tanto la polimerasa kappa como la pcna ya habían sido identificadas, pero nunca se había resuelto su estructura conjunta con el ADN. La estructura, obtenida mediante tecnología de última generación (criomicroscopía y simulaciones computacionales), ayudará a estudiar con mayor detalle este proceso, a entender mejor de qué forma las polimerasas de alta fidelidad son sustituidas por las polimerasas trans-lesión y qué mutaciones alteran su funcionamiento.

Claudia Lancey et al. **Cryo-EM structure of human Pol κ bound to DNA and mono-ubiquitylated PCNA.**
Nature Communications. DOI: [10.1038/s41467-021-26251-6](https://doi.org/10.1038/s41467-021-26251-6)

Mercè Fernández / CSIC Comunicación Cataluña