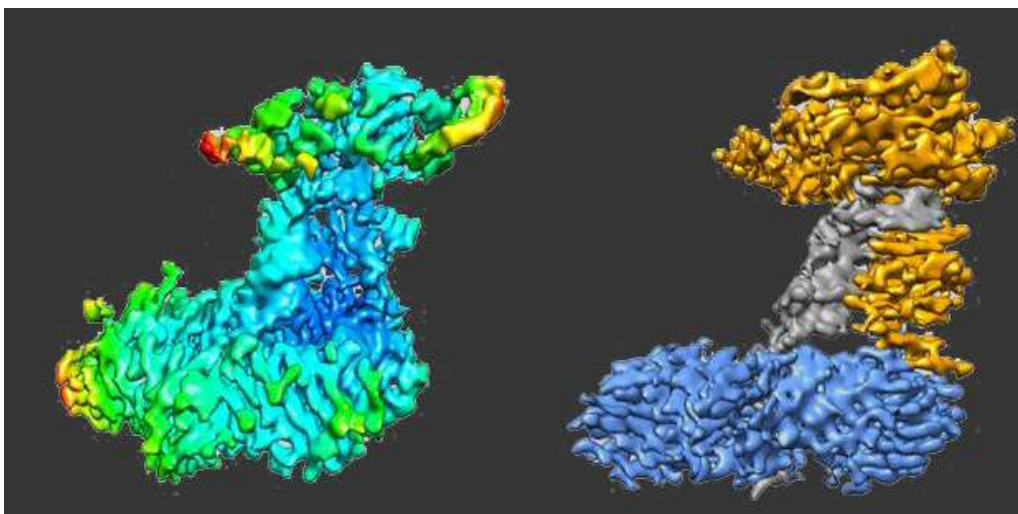


## Resuelven la estructura de las polimerasas que aseguran la estabilidad de los genes en la multiplicación celular

- El CSIC participa en un trabajo internacional que aporta nuevos datos sobre las polimerasas TLS, un mecanismo de la célula para recuperar el ADN dañado



La estructura obtenida muestra puntos de unión de la polimerasa TLS - kappa (de color naranja en la imagen derecha) con el ADN (color gris, a la derecha) y con la proteína PCNA (en azul, en la imagen derecha). Imagen: IQAC-CSIC.

**Barcelona/ Madrid, 27 de octubre de 2021.** Investigadores del Instituto de Química Avanzada de Cataluña del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) participan en un trabajo que descifra la estructura tridimensional de unas polimerasas (conjunto de proteínas) que controlan la estabilidad genética de las células. 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 trabajo, que aparece 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 Saudi).

Tal como explica **Ramon Crehuet**, del IQAC-CSIC y uno de los firmantes del trabajo, “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.

### **Un último recurso para recuperar el ADN**

Las polimerasas TLS es uno de los últimos recursos de que dispone la célula para recuperar el ADN dañado, aunque con un riesgo alto de errores. Aunque ya se conocían algunas de las proteínas implicadas, todavía no se había podido resolver su estructura conjunta.

Antes de la intervención de las TLS, 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 TLS, 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, el TLS puede propiciar la aparición de mutaciones genéticas y la aparición del cáncer.

La estructura obtenida muestra puntos de unión de las polimerasas TLS 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.

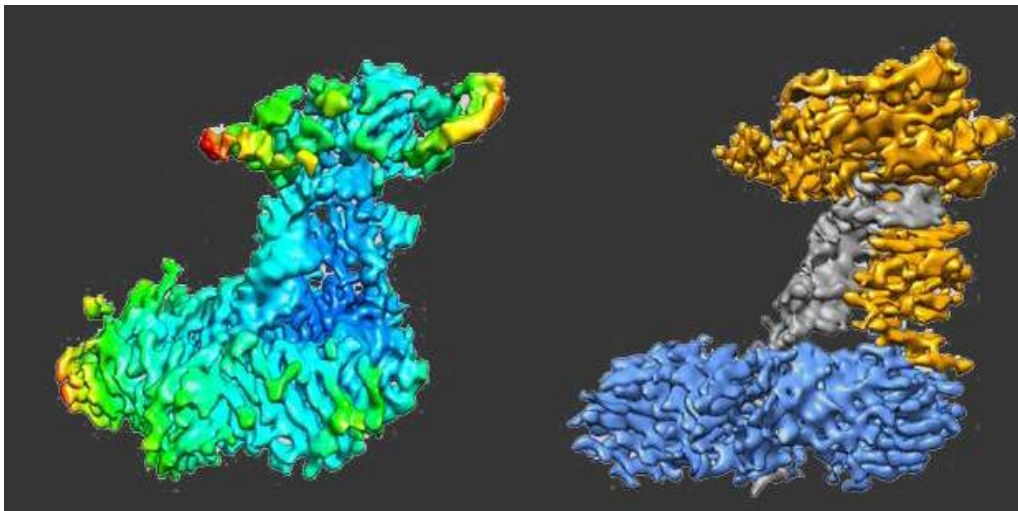
Tanto la polimerasa kappa como la PCNA ya habían sido identificadas, pero nunca hasta ahora se había resuelto su estructura conjunta con el ADN. La estructura, obtenida mediante tecnología de última generación (Cryo-EM y simulaciones computacionales), ayudará a estudiar con mayor detalle este proceso,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

#### **Artículo de referencia:**

**Claudia Lancey et al. Cryo-EM structure of human Pol  $\kappa$  bound to DNA and mono-ubiquitylated PCNA, Nature Communications, 2021**  
<https://www.nature.com/articles/s41467-021-26251-6#Ack1>

## Resolen l'estructura de les polimerases que asseguren l'estabilitat dels gens a la multiplicació cel·lular

- El CSIC participa en un treball internacional que aporta noves dades sobre les polimerases TLS, un mecanisme de la cèl·lula per recuperar l'ADN danyat



L'estructura obtinguda mostra punts d'unió de la polimerasa TLS - kappa (de color taronja a la imatge dreta) amb l'ADN (color gris, a la dreta) i amb la proteïna PCNA (en blau, imatge de la dreta). Imatge: IQAC-CSIC.

**Barcelona / Madrid, 27 d'octubre del 2021.** Investigadors de l'Institut de Química Avançada de Catalunya del Consell Superior d'Investigacions Científiques (CSIC) participen en un treball que desxifra l'estructura tridimensional d'unes polimerases (conjunt de proteïnes) que controlen l'estabilitat genètica de les cèl·lules. Es tracta de les polimerases translesió o TLS (per les sigles en anglès), que intervenen en la multiplicació cel·lular, identifiquen les lesions i permeten que la duplicació continuï fins i tot si l'ADN està malmès.

El treball, que apareix a *Nature Communications*, està liderat per **Alfredo De Biasio**, de la Universitat de Leicester (Regne Unit) i de la King Abdullah University of Science and Technology (Aràbia Saudita).

Tal com explica **Ramon Crehuet**, de l'IQAC-CSIC i un dels signants del treball, "quan es reproduïx una cèl·lula, la maquinària de duplicació de l'ADN ha de fer dues coses: primer, reconèixer si l'ADN té una lesió; segon, decidir què fer. Aquestes decisions són clau. Equivocar-se i introduir errors genètics pot fer que apareguin malalties com el

càncer”. De fet, se sap que les mutacions a les polimerases TLS estan involucrades en alguns càncers.

### **Un darrer recurs per recuperar l'ADN**

Les polimerases TLS és un dels darrers recursos de què disposa la cèl·lula per recuperar l'ADN danyat, si bé amb un risc alt d'errors. Tot i que ja es coneixien algunes de les proteïnes implicades, encara no se n'havia pogut resoldre l'estructura conjunta.

Abans de la intervenció de les TLS, en el procés de multiplicació cel·lular hi participen altres polimerases (denominades d'alta fidelitat) que permeten la còpia de l'ADN amb molta precisió. Però quan troben una lesió, les polimerases d'alta fidelitat interrompen la seva activitat. És llavors quan intervenen les TLS, que donat que són més permissives en el procés de còpia de l'ADN, poden travessar la lesió i seguir amb la duplicació cel·lular. Això garanteix la continuïtat de la multiplicació cel·lular tot i que l'ADN estigui malmès. Però això també comporta el risc d'augmentar les mutacions. Tot i que és un mecanisme essencial per a la supervivència cel·lular, diuen els científics, el TLS pot propiciar l'aparició de mutacions genètiques i l'aparició del càncer.

L'estructura obtinguda mostra punts d'unió de les polimerases TLS i, en concret, d'una, la polimerasa kappa, amb l'ADN i amb una altra proteïna, anomenada PCNA. Aquesta última és “una proteïna de suport que llisca al llarg de l'ADN i marca les zones danyades”, explica Ramon Crehuet.

Tant la polimerasa kappa com la PCNA ja havien estat identificades, però mai fins ara no s'havia resolt la seva estructura conjunta amb l'ADN. L'estructura, obtinguda mitjançant tecnologia d'última generació (Cryo-EM i simulacions computacionals), ajudarà a estudiar amb més detall aquest procés, a entendre millor de quina manera les polimerases d'alta fidelitat són substituïdes per les TLS i quines mutacions n'alteren el funcionament.

#### **Article de referència:**

**Claudia Lancey et al. Cryo-EM structure of human Pol  $\kappa$  bound to DNA and mono-ubiquitylated PCNA, Nature Communications, 2021**  
<https://www.nature.com/articles/s41467-021-26251-6#Ack1>

*Mercè Fernández / CSIC Comunicació*