

IMPLICACIÓN DE LA ACTIVIDAD AP LIASA DE FPG EN LA REPARACIÓN DE LOS SITIOS ABASICOS GENERADOS POR DEPURINACIÓN DE N7-METILGUANINA

Barbado, C; Córdoba-Cañero, D; Ariza, RR; Roldán-Arjona, T.

Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) / Universidad de Córdoba / Hospital Universitario Reina Sofía, 14071 Córdoba, España.

b72bagac@uco.es

La ruta de reparación por escisión de bases (BER) repara sitios abásicos (sitios AP) generados por rotura espontánea del enlace N-glicosídico o por la acción enzimática de ADN glicosilasas que escinden bases dañadas. Los sitios AP son sustrato de AP endonucleasas y de AP liasas, pero se desconocen los factores implicados en la participación de uno u otro tipo de enzimas en la ruta BER. Nuestro grupo ha descrito previamente que plantas de *Arabidopsis thaliana* deficientes en la ADN 3'-fosfatasa ZDP muestran hipersensibilidad a MMS, un agente alquilante que genera mayoritariamente N7-metilguanina (N7-meG). En el presente estudio, demostramos que la N7-meG se hidroliza de forma espontánea, dando lugar a sitios AP que son procesados por la AP liasa FPG de *Arabidopsis*. El intermediario de reparación generado por FPG presenta un extremo 3'-P, que es convertido a su vez por ZDP en un extremo 3'-OH que permite finalizar la reparación. Las proteínas FPG y ZDP interactúan *in vitro*, y la inactivación de FPG restaura la resistencia a MMS en las plantas deficientes en ZDP, lo que indica que su hipersensibilidad al agente alquilante se debe a la acumulación de intermediarios 3'-P no procesados. Mientras que los sitios AP surgidos por hidrólisis espontánea y enfrentados a C son un sustrato óptimo para la AP liasa FPG, los generados enzimáticamente por ADN glicosilasas y enfrentados a G son procesados preferentemente por la AP endonucleasa ARP. Nuestros resultados sugieren que, al menos en plantas, el origen enzimático o no de un sitio AP y la base a la que se encuentre enfrentado determinan si será procesado por AP liasas o AP endonucleasas.