

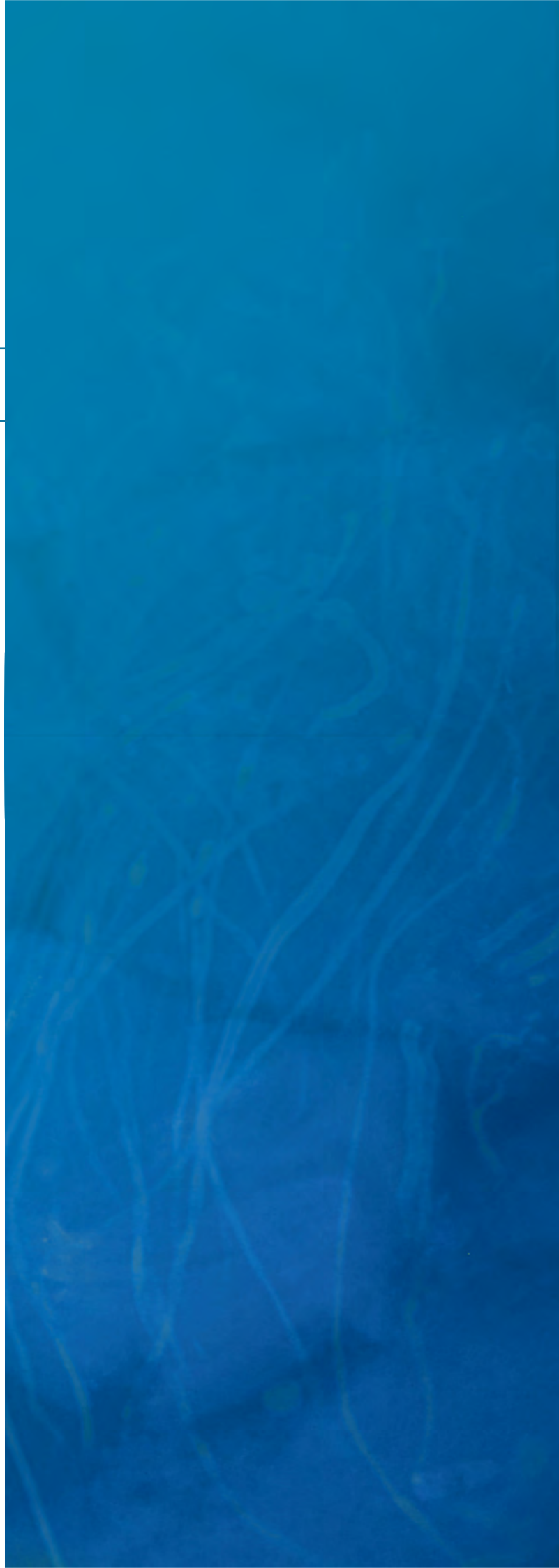


**BAG**  
Journal of  
Basic & Applied Genetics

---

# CONFERENCIAS

---



## CONFERENCIA ALAMCTA LESION SENSING AND DECISION POINTS IN THE DNA DAMAGE RESPONSE

Hanawalt PC. Department of Biology, Stanford University, California, USA

e-mail: hanawalt@stanford.edu

Proliferating cells duplicate their genomes with remarkable precision in spite of the intrinsic instability of DNA and multiple endogenous and environmental threats to genomic stability. Deleterious alterations in genomic DNA can cause mutations, which lead to cancer or other human disabilities. Hereditary diseases, in which DNA damage processing is defective, cause sensitivity to particular genotoxins and usually lead to an enhanced risk of cancer. The cellular response to DNA damage includes a complex set of surveillance and repair mechanisms to remove or nullify genomic damage. Modes of lesion detection for initiating particular DNA repair pathways will be discussed and examples of overlap between pathways will be detailed. There are crossover points from one pathway to another, as each step in excision-repair creates another lesion until DNA integrity has been reestablished through synthesis of a repair patch that is ligated to the preexisting DNA strand. We have studied sunlight-sensitive genetic diseases, such as xeroderma pigmentosum, in which the victims exhibit high levels of skin cancer. Their cells are defective in global nucleotide excision repair, while, in contrast, the sun-sensitive victims of Cockayne syndrome or UV-sensitive syndrome present no cancers; their cells are deficient in transcription-coupled DNA repair (TCR). Some types of DNA damage are relatively insensitive to detection for global excision repair but lesions in the transcribed strands of expressed genes may arrest RNA polymerase to initiate TCR. Futile cycles of TCR in naturally-occurring non-canonical DNA structures may contribute to genetic disease. Thus, transcription through regions of triplet nucleotide repeats, which become greatly expanded in Huntington's disease (and in many other hereditary neurological diseases), may contribute to a gratuitous form of TCR when the RNA polymerase is blocked. Our results support a model in which gratuitous TCR could lead to either expansion or contraction of the repeat copy number. DNA sequences containing guanine-rich homopurine-homopyrimidine stretches produce significant transcription blockage in an orientation-, length- and supercoiling-dependent

manner, due to the formation of unusually stable RNA/DNA hybrids, which are likely responsible for transcription-dependent replication blockage *in vivo*. In a systematic study of end chemistries at single strand breaks in the template strand we have shown that bulky end-groups on the 3' side, but not the 5' side, of a single strand break dramatically increase transcription arrest. Our results have implications for gene regulatory mechanisms and mutagenesis caused by template strand single-strand breaks.

References: Hanawalt and Spivak, *Nat.Rev.Mol.Cell Biol.*, 2008; Belotserkovskii et al. *PNAS*, 2010; Salinas-Rios et al. *NAR*, 2011; Neil et al. (submitted/under revision).

Our research is supported by grants from the National Cancer Institute and the National Institute of Environmental Health Sciences.

## PERIODICIDADES GENÓMICAS Y EL FIN DEL NEUTRALISMO

Valenzuela CY. Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

e-mail: cvalenzue@med.uchile.cl

El elemento más importante en la Teoría Neutral de la Evolución (TNE) es la deriva genética azarosa que puede llegar a la sustitución y luego a la fijación de un alelo o una base en un locus o sitio nucleotídico, respectivamente. La confusión entre sustitución y fijación es un error grave ya que, con mutación recurrente directa y reversa, la sustitución es un proceso de recambio y la fijación un estado permanente. Casi todos los textos hablan de la probabilidad de fijación de un alelo o base y esta probabilidad es 0, pues el único destino de una base es su extinción. No se sabe tampoco el número de generaciones durante las cuales esta base ha permanecido fijada, por lo que la probabilidad no puede ser estimada. Si todos los sitios estuvieran ocupados por bases de acuerdo a la TNE se tienen al menos dos resultados que la refutan. 1) Siendo las bases iso-adaptativas debería encontrarse en grandes poblaciones un polimorfismo de ellas en todos los sitios y se encuentra lo contrario un monomorfismo en un 98% intraespecie. 2) siendo los sitios independientes no debería encontrarse un correlato entre ellos; sin embargo hemos encontrado un correlato muy significativo al considerar dinucleótidos cuyas bases están separadas por 0, 1,...N sitios; además hemos encontrado una periodicidad cada tres bases en dinucleótidos cuyas bases están separadas hasta por N superiores a mil. La periodicidad refuta al azar ya que una



serie azarosa es aperiódica. Esta periodicidad se ha encontrado en procariotes tanto archaea como bacterias y en mtDNA, pero no en eucarya. La TNE agregó aspectos de selección purificadora (letales y subletales) y posteriormente aceptó selección negativa en cualquier grado y una proporción baja de selección positiva. Sin embargo, el 98% de monomorfismo es incompatible con selección purificadora pues haría que las 3 bases que no son la fijada fueran letales y eso sería incompatible con la vida, una selección menos severa (coeficientes de hasta 0.01) también sería incompatible con la vida o con la reproducción celular. La Teoría Casi-Neutral de la Evolución (TC-NE) agrega selección con coeficientes bajos del tamaño de la tasa de mutación, pero esto no soluciona el problema, ya que con esos coeficientes se obtendría también un polimorfismo de las 4 bases en todos los sitios y esto no se observa en lagos y mares para especies unicelulares, por lo que tanto la TNE como la TC-NE son refutadas. Las fijaciones que vemos en la mayoría de los sitios corresponden al equilibrio resiliente entre selección y mutación que mantiene las frecuencias de la base seleccionada negativamente en cifras muy bajas. Con mutación recurrente directa y reversa tanto la fijación como la eliminación de una base son imposibles. En los casos de sitios polimórficos se espera que las 4 bases se presenten, pero esto tampoco se ve. Por otra parte el promedio de aminoácidos de una proteína no se ajusta a una distribución azarosa. Tampoco el tamaño cromosómico y posición del centrómero se ajustan al azar.



**BAG**  
Journal of  
Basic & Applied Genetics

---

## **SIMPOSIOS**

---