



Universidade de São Paulo
Instituto de Química



(Falta de) Reparo de RNA

CCM0121 - Biologia II - 06/05/2025

Monitor: Fernando Pacheco Cintra
fernandopachecocintra@usp.br

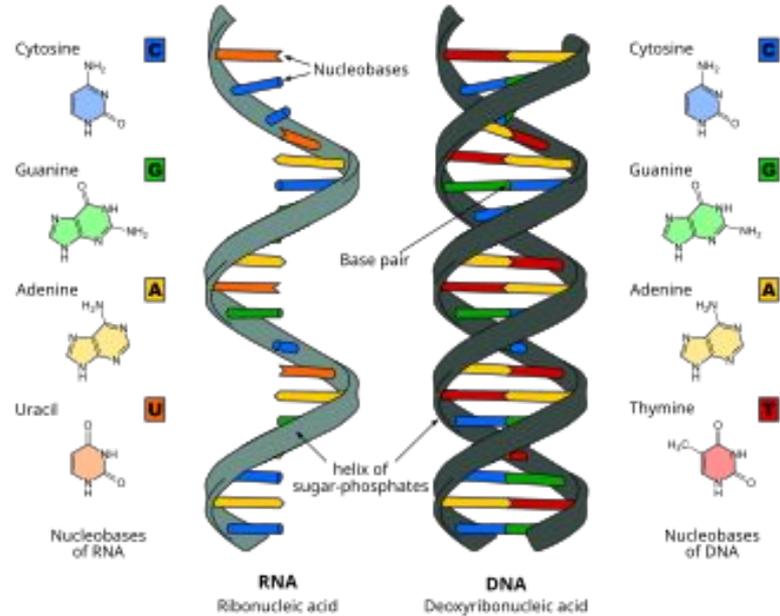
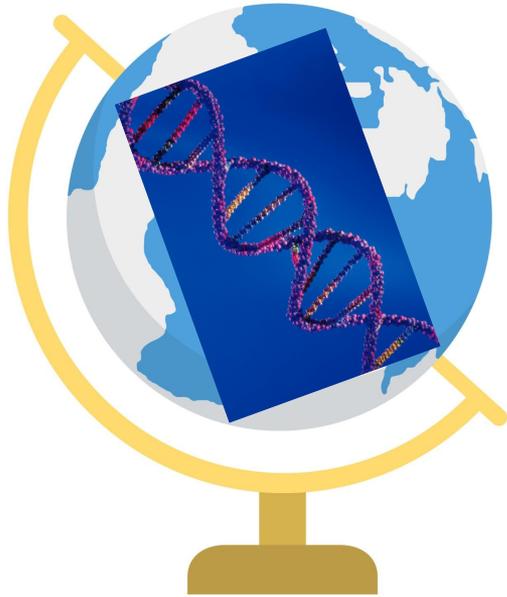
Annual Review of Genetics

RNA Repair: Hiding in Plain Sight

Stewart Shuman

Molecular Biology Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA;
email: shumans@mskcc.org

DNA x RNA



DEFINIÇÃO DE “REPARO”

Dicionário

Definições de [Oxford Languages](#) · [Saiba mais](#)



substantivo masculino

1. ação de reparar ou consertar algo; reparação.
2. exame atento; análise, observação.

DEFINIÇÃO DE “REPARO”

Dicionário

Definições de [Oxford Languages](#) · [Saiba mais](#)



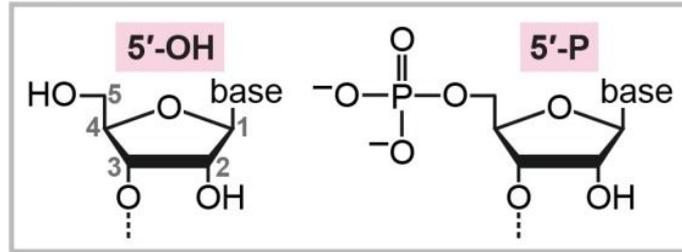
substantivo masculino

1. ação de reparar ou consertar algo; reparação.
2. exame atento; análise, observação.

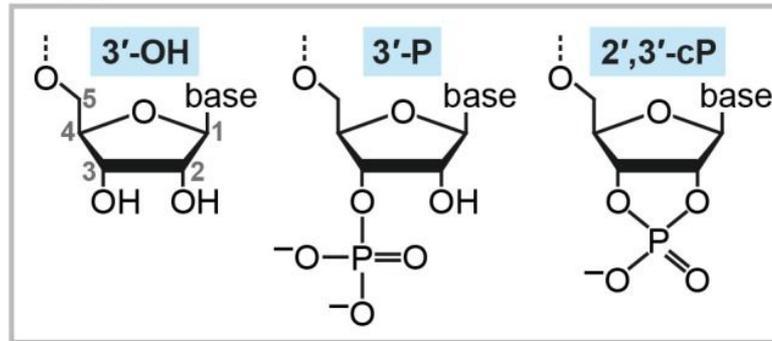
RNAs não são reparados?

DANO - TERMINAÇÃO APÓS CLIVAGEM

5'-end



3'-end

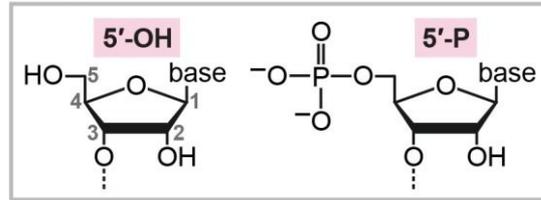


HEALING AND SEALING PATHWAY

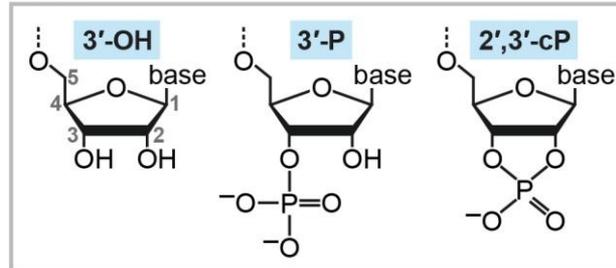
CLIVAGENS:

- (i) por um mecanismo de transesterificação que produz 2',3'-PO₄ cíclico e extremidades 5'-OH;
- ou (ii) por meio de um mecanismo hidrolítico que deixa as extremidades 3'-OH e 5'-PO₄

5'-end



3'-end

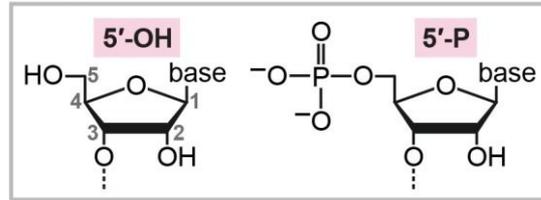


HEALING AND SEALING PATHWAY

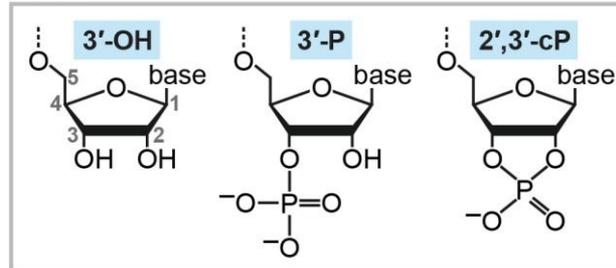
CLIVAGENS:

- (i) por um mecanismo de transesterificação que produz 2',3'-PO₄ cíclico e extremidades 5'-OH; → “Heal” clássico
- ou (ii) por meio de um mecanismo hidrolítico que deixa as extremidades 3'-OH e 5'-PO₄ → RNAs ligases (ATP)

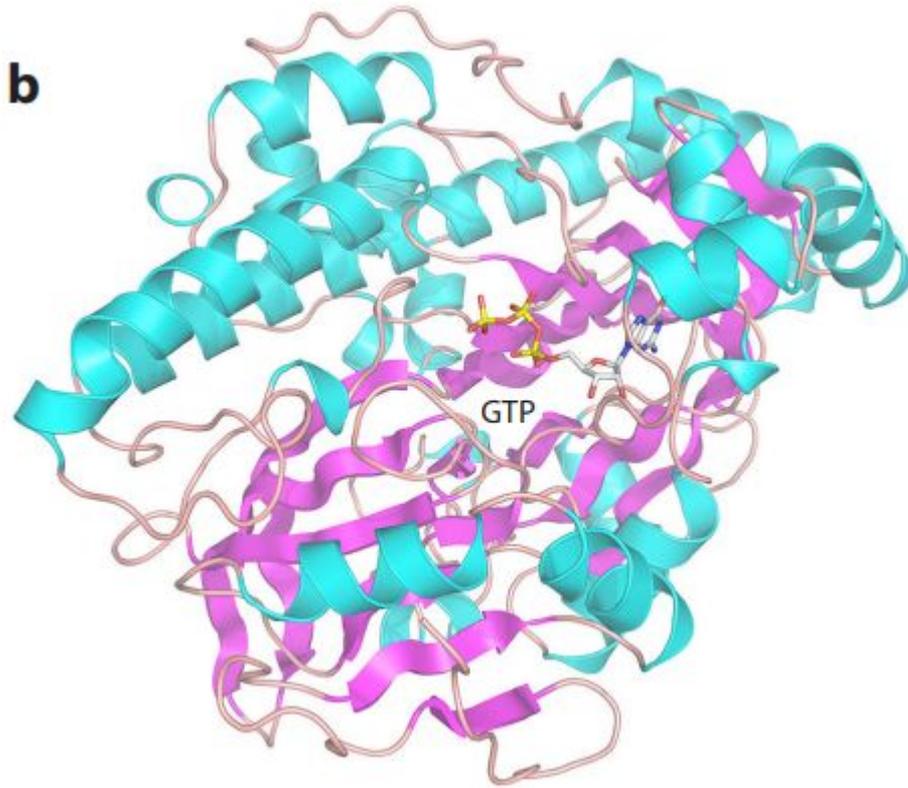
5'-end



3'-end

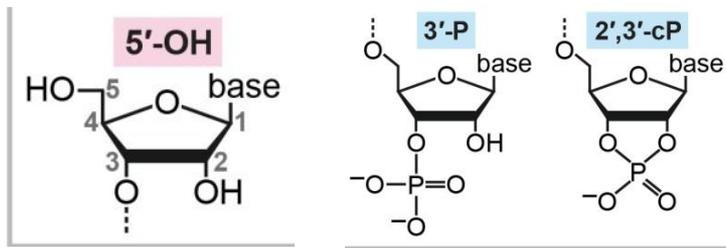


Um exemplo: RtcB

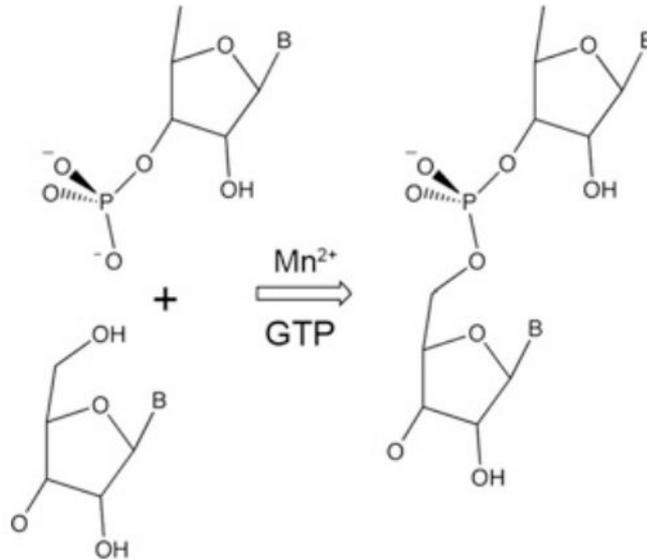
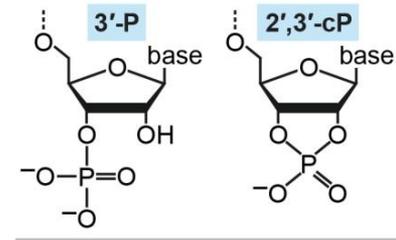
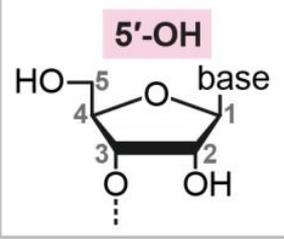


- Proteína ampla: Bactérias, arqueas, metazoários, humanos...
- Splicing de tRNA (arq. e metaz.)
- Resposta à proteína não enovelada (metaz.)
- Outros eventos de reparo de RNA

Um exemplo: RtcB



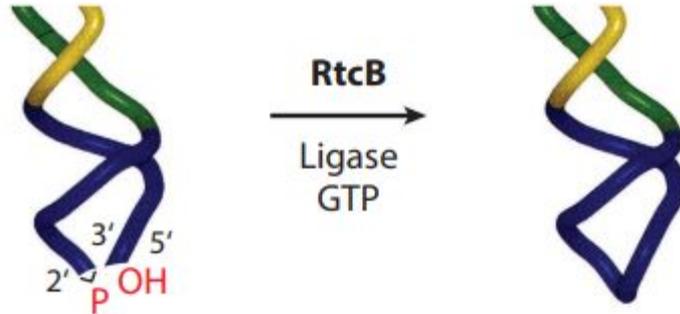
Um exemplo: RtcB



Chakravarty AK, Subbotin R, Chait BT, Shuman S. RNA ligase RtcB splices 3'-phosphate and 5'-OH ends via covalent RtcB-(histidiny)l-GMP and polynucleotide-(3')pp(5')G intermediates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Apr 17;109(16):6072-7. doi: 10.1073/pnas.1201207109. Epub 2012 Apr 2.

PMID: 22474365; PMCID: PMC3341019.

Um exemplo: RtcB



“Given that there was a 39-year gap between the discovery of the first ATP-dependent RNA ligase (108) and the identification of the GTP-dependent 3'-PO₄/5'-OH RNA ligases (33, 92, 116), it is safe to say that our knowledge of the roster and repertoire of RNA repair enzymes is incomplete.”

Considerando que houve um intervalo de 39 anos entre a descoberta da primeira RNA ligase dependente de ATP (108) e a identificação das RNA ligases 3'-PO₄/5'-OH dependentes de GTP (33, 92, 116), é seguro dizer que nosso conhecimento sobre a lista e o repertório de enzimas de reparo de RNA está incompleto.

RNA ligase humana?

Where, if it exists at all, is the missing human ATP-dependent RNA ligase? The answer is provided by the recent identification, independently by the Marx (137) and Tagliabracci (65) labs, of human C12orf29 (325 aa) as an ATP-dependent RNA ligase, structurally homologous to the NTase domain of other RNA ligases, that joins 5' -PO₄ and 3' -OH ends via ligase-AMP and AppRNA intermediates. Homologs of C12orf29 are found in mammals, birds, reptiles, amphibians, and fishes (vertebrates) and in a few invertebrates (mollusks). They are not present in insects, arachnids, crustaceans, corals, worms, jellyfishes, and sponges (invertebrate metazoa) or fungi. Unlike RtcB, the new ligase is not essential for the viability of mice and zebrafish or for growth of human cells. Elucidating the phenotypes accompanying ligase deletion and the identification of its substrates are underway in the Marx and Tagliabracci labs.

Integração das ciências

“My aim in this review is to underscore the importance of combining genetics, biochemistry, structural biology, and comparative genomics (plus luck) to flesh out the scope and biological importance of RNA break repair”

Meu objetivo nesta revisão é ressaltar a importância de combinar genética, bioquímica, biologia estrutural e genômica comparativa (além de sorte) para detalhar o escopo e a importância biológica do reparo de quebras de RNA.

Integração das ciências



“My aim in this review is to underscore the importance of combining genetics, biochemistry, structural biology, and comparative genomics (plus luck) to flesh out the scope and biological importance of RNA break repair”

Meu objetivo nesta revisão é ressaltar a importância de combinar genética, bioquímica, biologia estrutural e genômica comparativa (além de sorte) para detalhar o escopo e a importância biológica do reparo de quebras de RNA.

PERGUNTAS

A falta de reparo de RNA é uma falha evolutiva ou uma vantagem adaptativa?

Se o RNA tivesse reparo eficiente, como isso impactaria a evolução e a terapia genética?

Se o RNA fosse reparado ativamente, como isso afetaria a taxa de mutação e a evolução?

REFERÊNCIAS PARA SABER MAIS

Shuman, Stewart. “RNA Repair: Hiding in Plain Sight.” Annual review of genetics vol. 57 (2023): 461-489. doi:10.1146/annurev-genet-071719-021856

<https://www.mskcc.org/research/ski/labs/stewart-shuman/mrna-cap-formation-structure-and-mechanism-yeast-rna-triphosphatase#:~:text=Phage%20T4%20polynucleotide%20kinase%2Fphosphatase,host%2Dencoded%20anticodon%20nuclease%20PrrC>.

Chakravarty AK, Subbotin R, Chait BT, Shuman S. RNA ligase RtcB splices 3'-phosphate and 5'-OH ends via covalent RtcB-(histidinyI)-GMP and polynucleotide-(3')pp(5')G intermediates. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012 Apr 17;109(16):6072-7. doi: 10.1073/pnas.1201207109. Epub 2012 Apr 2. PMID: 22474365; PMCID: PMC3341019.



Universidade de São Paulo
Instituto de Química

CIÊNCIAS MOLECULARES

Existem mecanismos de reparo de RNA?

CCM0121 - Biologia II - 06/05/2025

Monitor: Fernando Pacheco Cintra
fernandopachecocintra@usp.br