

REPLICACIÓN ADN

MSc. Dra. María Teresa Lemus Valdés
Especialista de I y II Grado Genética Clínica
Profesora e Investigadora Auxiliar

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA REPLICACIÓN

- Los desoxinucleótidos son añadidos 1 a 1 al extremo 3' OH de una cadena en crecimiento.
- La secuencia de bases de cada una de las cadenas sirve como molde o patrón para la síntesis de la hebra complementaria.
- Carácter semiconservativo (conserva la mitad de la molécula original)
- Se copian ambas cadenas de manera simultánea.
- Carácter antiparalelo (la hebra que sirve de molde tiene dirección 3'5' y la neoformada 5'3')
- Crecimiento unidireccional (5' p a 3' OH)
- Acoplado a hidrólisis de pirofosfato.

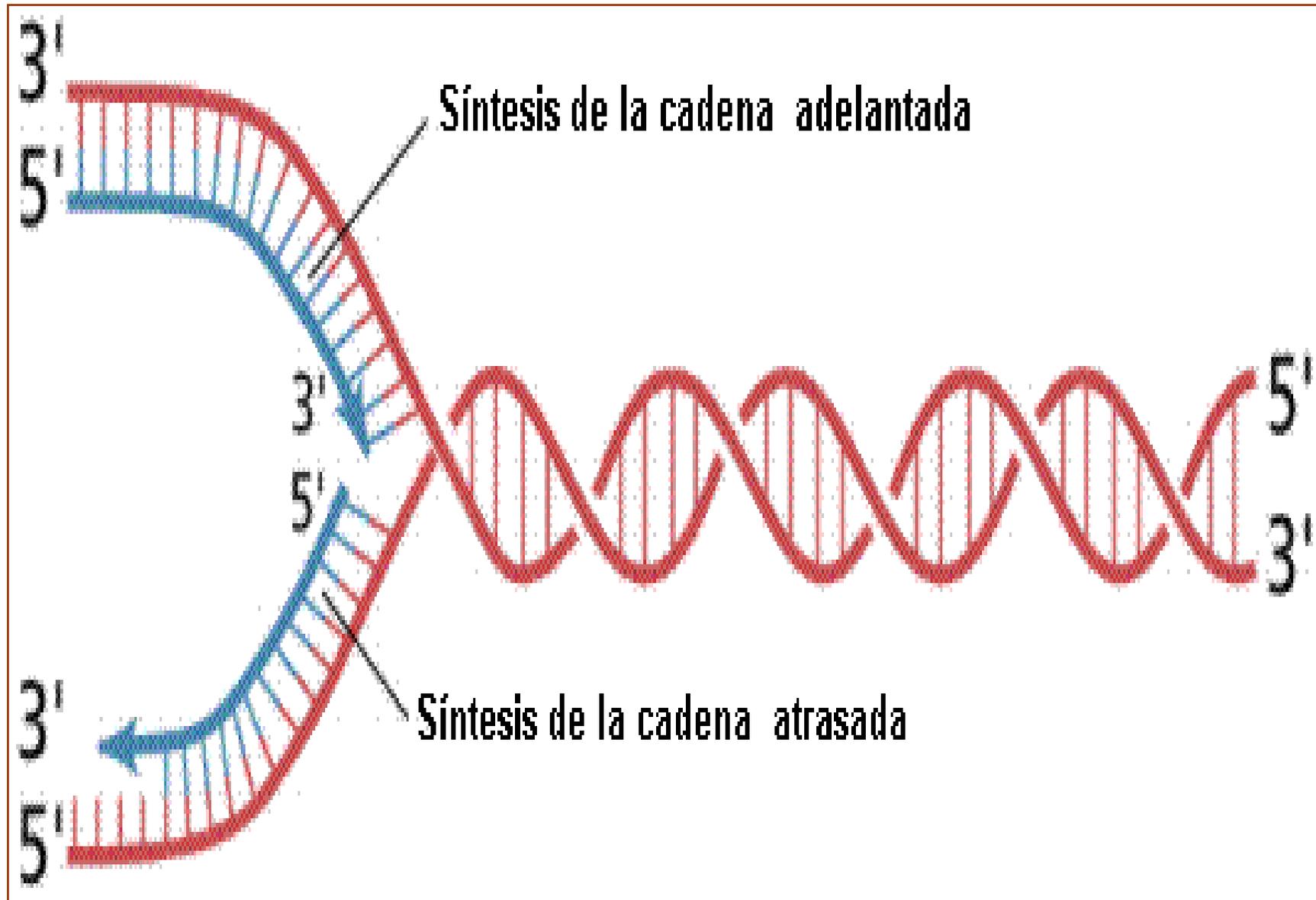
ETAPAS DE LA REPLICACIÓN

- **PREINICIACIÓN:**

1. Se da acceso al sitio Ori C por acción de las topoisomerasas tipo II, que mantienen el superenrollado negativo requerido para la replicación.
2. La proteína Dna A se une de manera cooperativa a la secuencia R1-R4 del sitio Ori C.
3. Esta unión provoca distorsión del ADN, creando tensiones que se alivian con abriendo la doble cadena en la región rica en pirimidinas.
4. Las hebras abiertas se recubren por SSB (proteínas estabilizadoras)

ETAPAS DE LA REPLICACIÓN

- **INICIACIÓN:**
 1. Las helicasas ensanchan la hebra.
 2. Queda expuesta una secuencia de 70 nucleótidos.
 3. Se ensambla complejo multiproteico (Corpúsculo iniciador), que reconoce la señal de inicio de la replicación.
 4. Se incorpora ARN polimerasa y forma el ARN iniciador.
 5. Se incorpora ADN polimerasa III, que utiliza el C3-OH del ARN iniciador para alargarlo, añadiendo 1 a 1 los desoxinucleótidos según la secuencia de bases nitrogenadas del AND molde.



ETAPAS DE LA REPLICACIÓN

- **ELONGACIÓN:**

Crecimiento de una nueva cadena 5'3'.

Replicación bidireccional a partir del punto de origen.

La ADN polimerasa añade 1 a 1 los desoxinucleótidos por complementariedad de bases con la hebra molde.

En la hebra que crece en la dirección en que se mueve la horquilla, la incorporación de nucleótidos es continua.

En la otra hebra, la horquilla se mueve en dirección contraria a la síntesis, la síntesis se produce por fragmentos (fragmentos de Okazaki), de forma discontinua.

La ADN polimerasa elimina los ribonucleótidos del ARN iniciador y a la vez une nucleótidos al extremo 3 OH de la cadena formada.

La ADN ligasa une los nucleótidos continuos mediante enlaces fosfodiester.

ETAPAS DE LA REPLICACIÓN

- **TERMINACIÓN:**

Se produce en un sitio fijo del ADN.

Necesita del concurso de proteínas específicas.

Da como resultado la separación de las moléculas de ADN hijas.

- **POSTERMINACIÓN:**

Modificación del ADN (metilación de bases específicas)

SISTEMA DE REPARACIÓN

Los sistemas de reparación son de 2 tipos fundamentales: los que dependen de la luz (fotorreactivación) y los que no dependen de ésta (reparación oscura). El segundo tipo incluye 3 mecanismos fundamentales:

- reparación por escisión
- reparación por recombinación
- respuesta SOS.

FOTORREACTIVACIÓN:

En todas las células, desde las bacterianas hasta las humanas, ha sido aislada una enzima que interviene en la reparación del daño causado por la irradiación con la luz ultravioleta; La cataliza la ruptura de los dímeros de timina (los dímeros de citosina y de citosina-timina se forman en menor proporción y también son reparados por esta enzima) siempre que se produzca una fuerte irradiación con luz visible (300-600 nm) preferiblemente luz solar.

REPARACIÓN POR ESCISIÓN:

A diferencia del anterior, este mecanismo comprende varias etapas catalizadas mediante enzimas.

1. En el primer caso una endonucleasa reconoce la distorsión provocada por el dímero de timina y produce la hidrólisis del enlace fosfodiéster hacia el lado 5' del dímero. La ADN pol 1 comienza a añadir desoxinucleótidos al extremo 3' y produce el desplazamiento de la banda que contiene al dímero unos 20 nucleótidos.
2. El segmento es hidrolizado por la ADN pol 1 o por otras endonucleasas.
3. El segmento separado es hidrolizado hasta desoxinucleótidos simples más el dímero de timina que es expulsado de la célula y puede recuperarse en el medio de cultivo.
4. El paso final consiste en unir el nuevo fragmento a la hebra que se realiza por acción de la ADN ligasa.

Qué ocurre si falla la reparación?

- Cuando cualquier daño al ADN no es reparado correctamente aparecen las **mutaciones**.
- Las mutaciones son alteraciones permanentes que se producen en el ADN y que son transmitidas de generación en generación.
- Pueden ser **espontáneas** si surgen como consecuencias de errores en los procesos relacionados con el ADN o **inducidas** si son productos de agentes externos.

¿Cómo se expresa la información contenida en el ADN?

- El proceso de expresión de la información genética consiste en la formación de toda la dotación de proteínas que posee un organismo y cuyas estructuras están codificadas en la información conservada en el ADN.
- Este proceso consta básicamente de dos etapas; en la primera, la transcripción (se realiza en el núcleo), la información del ADN es copiada en una molécula de ARNm y en la segunda (se realiza en los ribosomas, citoplasma), la traducción, la molécula del ARNm dirige la síntesis de las proteínas.

DIFERENCIAS ENTRE ADN Y ARN

ÁCIDO NUCLEICO	ADN	ARN
LOCALIZACIÓN	Núcleo Mitocondrias	Citoplasma Nucleolo
BASES PURÍNICAS	Adenina Guanina	Adenina Guanina
BASES PIRIMIDÍNICAS	Citosina Timina	Citosina Uracilo
PENTOSA	Desoxirribosa	Ribosa
PAPEL EN LA CÉLULA	Información genética	Síntesis de proteínas

TRANSCRIPCIÓN

Síntesis de una molécula de ARN, cuya secuencia de bases sea complementaria a la de una hebra del ADN.

Características de la TRANSCRIPCIÓN

- Se realiza en el núcleo de la célula.
- Los ribonucleótidos son unidos uno a uno al extremo de la hebra en crecimiento por la ARN polimerasa.
- La secuencia de bases del ARN es complementaria a la hebra de ADN que se está copiando.
- Precursores de la síntesis de ARN: 4 ribonucleótidos.
- Carácter antiparalelo.
- Crecimiento unidireccional.
- Acoplado a la hidrólisis de pirofosfato.

Etapas de la TRANSCRIPCIÓN

- **Preiniciación:**

Formación del promotor abierto (la ARN polimerasa reconoce una secuencia específica de la región promotora y distorsiona la molécula). *Se desplaza hacia la región TATA –débil- y se abre formando el promotor abierto).*

- **Iniciación:**

Colocación de los primeros nucleótidos (posición correcta de acuerdo a secuencia de bases de ADN)

- **Elongación:**

Crecimiento de la cadena.

Etapas de la TRANSCRIPCIÓN

- **Terminación:**

Culmina la síntesis.

Reconoce una secuencia específica del ADN.

Cesa la elongación.

Se libera el ARN neoformado.

- **Postterminación:**

Modificación del ADN transcripto primario.

1. Adición del Cap en el extremo 5'
2. Adición de la cola poli A en el extremo 3'
3. Eliminación de intrones
4. Empalme de exones

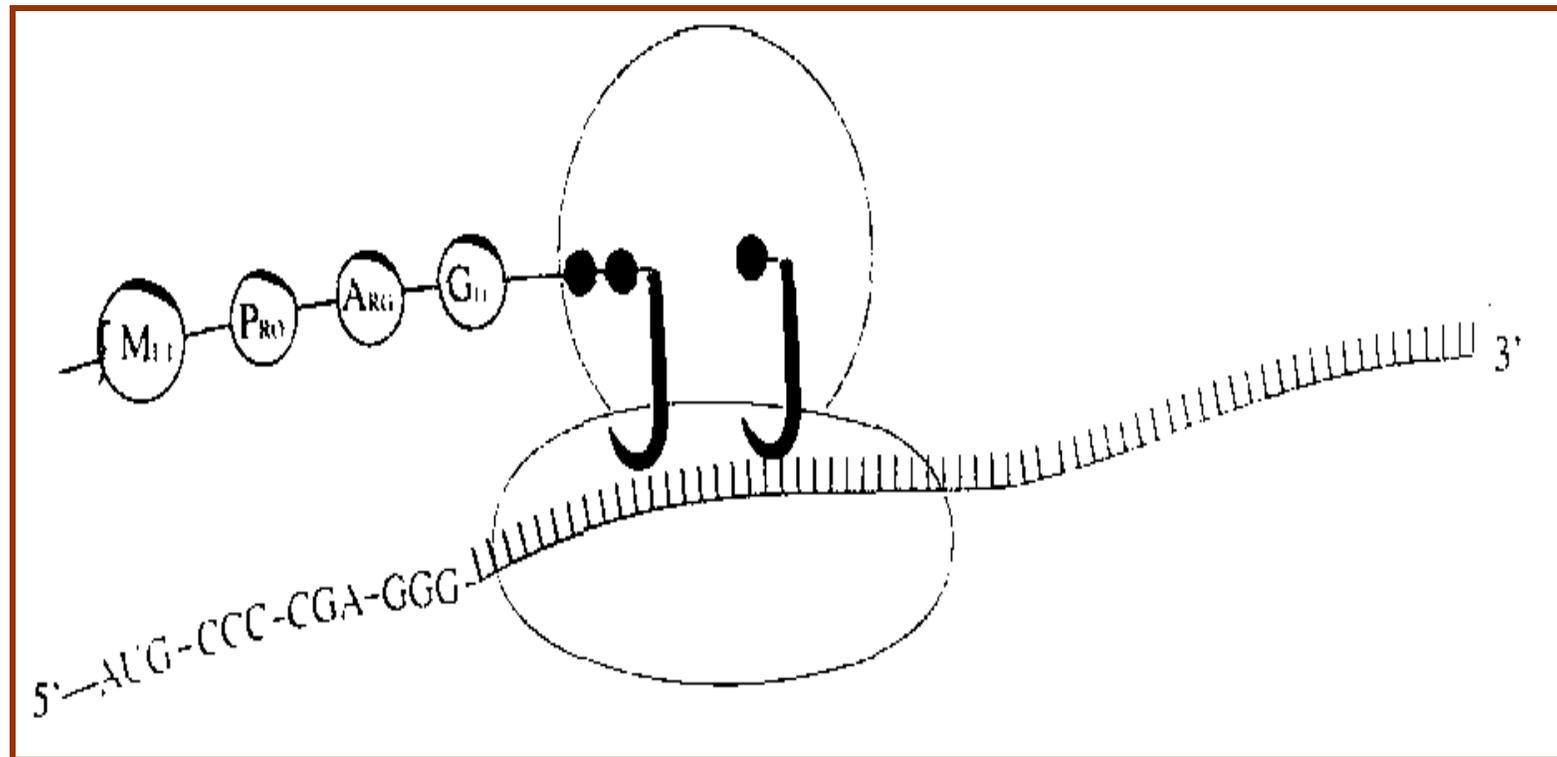
Maduración
del ARNm

CÓDIGO GENÉTICO

- Para poder realizar la traducción es necesario la existencia de un código que permita establecer la equivalencia entre la secuencia de bases del ARNm y la secuencia de aminoácidos de las proteínas, ese es el llamado código genético. El código genético está formado por tríos de bases nitrogenadas (llamados codones) que cada uno de ellos codifica para un aminoácido específico.
- Cuando varios codones codifican el mismo aminoácido se dice que son sinónimos. La existencia de codones sinónimos es un mecanismo que permite atenuar la existencia de mutaciones. Existen un codón de iniciación (que es el AUG) y tres codones para la terminación (que son el UGA; UAG y UGG).
- Si en el ADN el gen es discontinuo debido a la presencia de los intrones, en el ARNm los codones se encuentran uno a continuación del otro sin ninguna interrupción desde el codon de iniciación hasta el de terminación.

TRADUCCIÓN

SÍNTESIS DE PROTEÍNAS A TRAVÉS DEL ARN MENSAJERO



ETAPAS DE LA TRADUCCIÓN

- **Elongación:**

1. Carácter cíclico (reiterativo)
2. Se incorpora el aminoacil ARNt cuyo codón sigue al codón de iniciación del ARNm.
3. El ARNt ocupa el sitio P del ribosoma.
4. El aminoacil-ARNt entrante se incorpora al sitio A del ribosoma.
5. Formación del enlace peptídico
6. Traslocación- Ribosoma avanza 3 nucleótidos a lo largo del ARNm. Tiene un ARNt descargado en sitio P y un peptidil ARNt en sitio A. Se expelle ARNt descargado de P. El peptidil se mueve de A a P. Queda el sitio A desocupado. Entra el siguiente aa.

Características de la TRADUCCIÓN

- Se realiza en los ribosomas.
- Los aminoácidos se añaden uno a uno.
- Carácter dirigido (el orden de aminoácidos en la cadena está determinado por el orden de los codones en el ARN mensajero).
- Carácter gradual y repetitivo (aminoácidos añadidos uno a uno a la cadena en crecimiento)
- Se requieren más de 200 macromoléculas.
- Transcurre a una velocidad promedio de 10 aminoácidos incorporados por segundo.
- Unidireccional (del extremo N terminal al C terminal, colineal a lectura de ARN mensajero)
- Acoplado a hidrólisis de nucleósidos trifosfatados (ATP, GTP)

ETAPAS DE LA TRADUCCIÓN

- **Preiniciación:**

1. Activación de los aminoácidos (se cargan los ARN t con los aminoácidos específicos, por acción de la aminoasil-ARNt-sintetasa, con doble especificidad para reconocer aa específico y ARNt correspondiente)
2. Formilación del metionil ARNt iniciador por la enzima transformilasa.

- **Iniciación:**

1. Disociación de los ribosomas por factores de iniciación.
2. Incorporación del ARNm.
3. Incorporación del N-formil-metionil ARNt.
4. Se vuelve a asociar el ribosoma, quedando funcional.

ETAPAS DE LA TRADUCCIÓN

- **Terminación:**

1. Los factores de liberación reconocen codones para los cuales no hay ARNt con anticodones complementarios. El factor de liberación se une al sitio A y libera la proteína.

- **Postterminación:**

1. Modificaciones de la cadena polipeptídica formada. Forma funcional definitiva de la proteína.