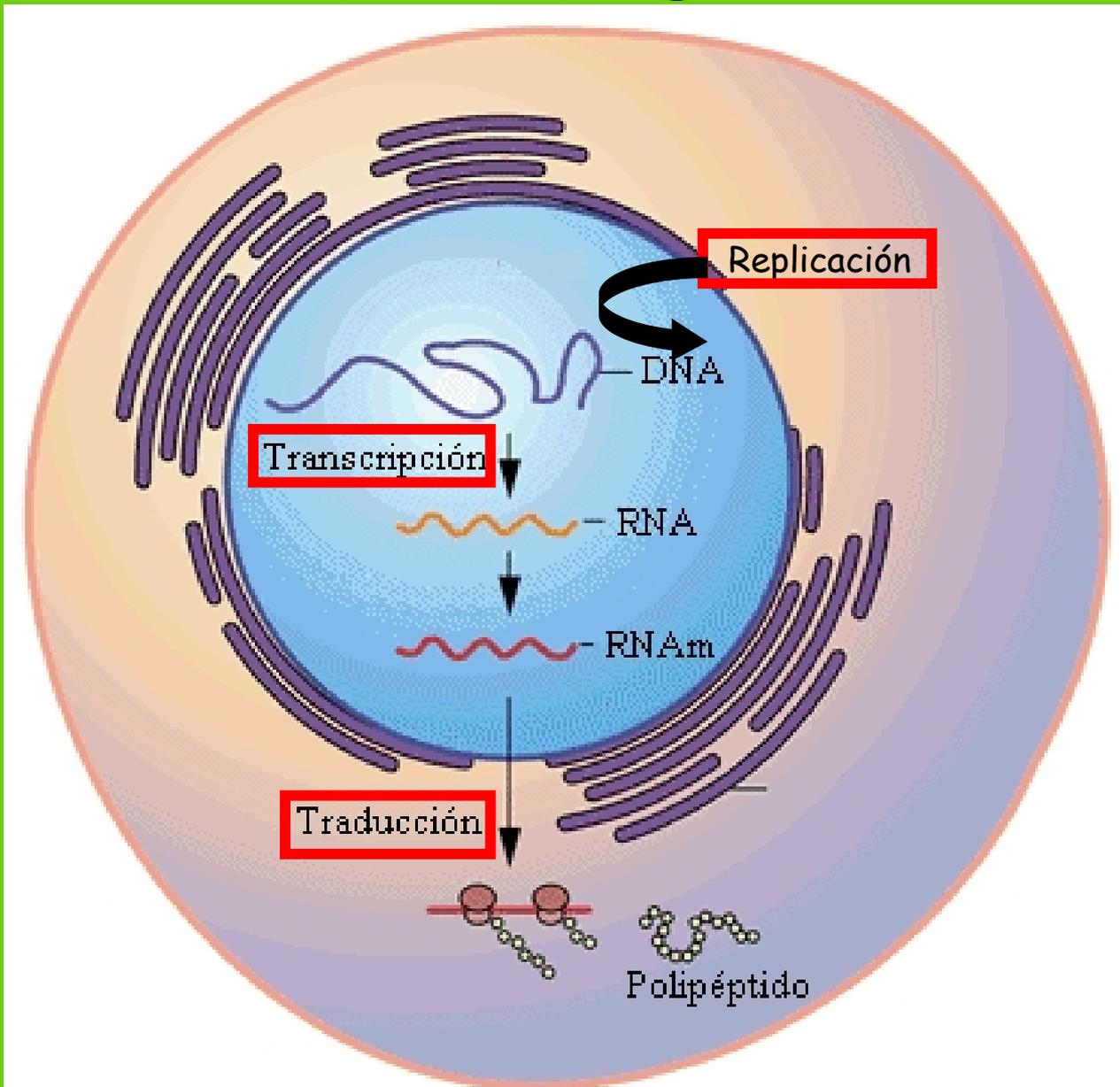


Expresión génica



Replicación del ABN

- El ADN tiene toda la información necesaria para el funcionamiento celular, además de brindar los caracteres específicos de una especie o individuo.
- Es necesario que sea copiado con fidelidad, ya sea con el fin de duplicar células (mitosis) o el de generar gametos (meiosis).

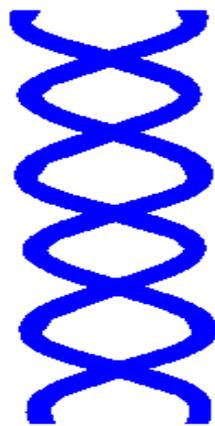


Replicación del ADN

- Se produce durante la interfase en la llamada fase S o de síntesis de ADN.
- **La replicación del ADN es semiconservadora:**

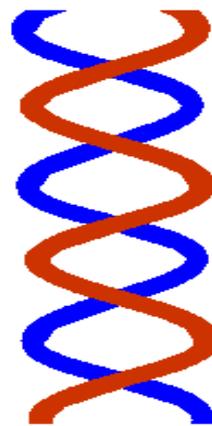
Cada hebra de la cadena de ADN **sirve de molde** para la síntesis de una nueva hebra complementaria, por lo que se producirán dos moléculas de ADN con la misma secuencia de bases (**compuestas por una hebra del ADN original y otra complementaria nueva**).

Replicación semiconservativa del ADN.

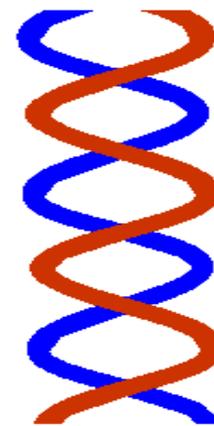


ADN original

Replicación

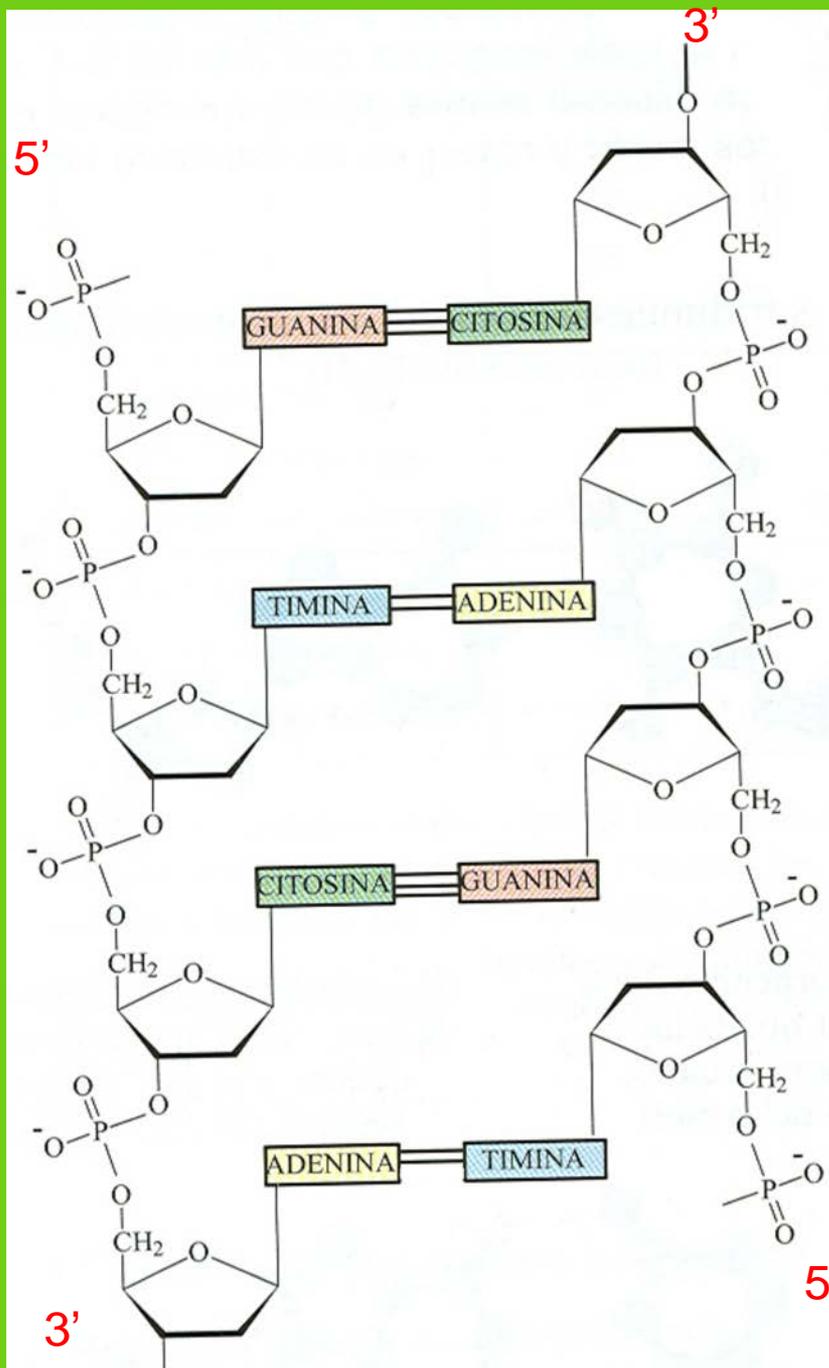


ADN copia
y original



ADN original
y copia

5'



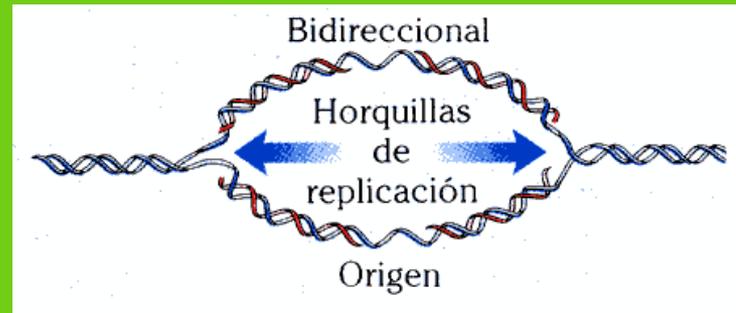
3'

5'

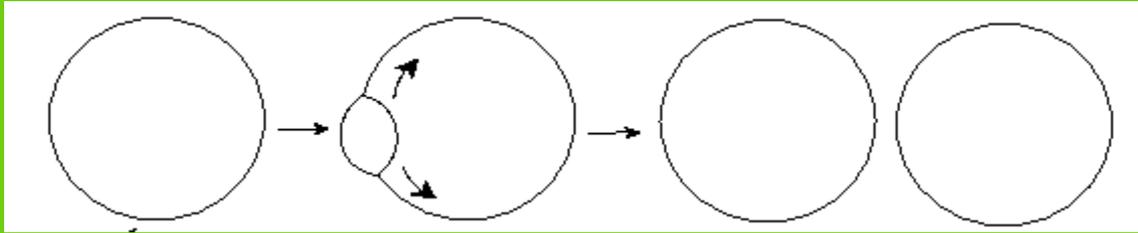
3'

- El mecanismo de replicación es esencialmente el mismo en todas las células.
- Se distinguen 3 fases, en donde participan diferentes enzimas:
 - Iniciación
 - Elongación
 - Terminación

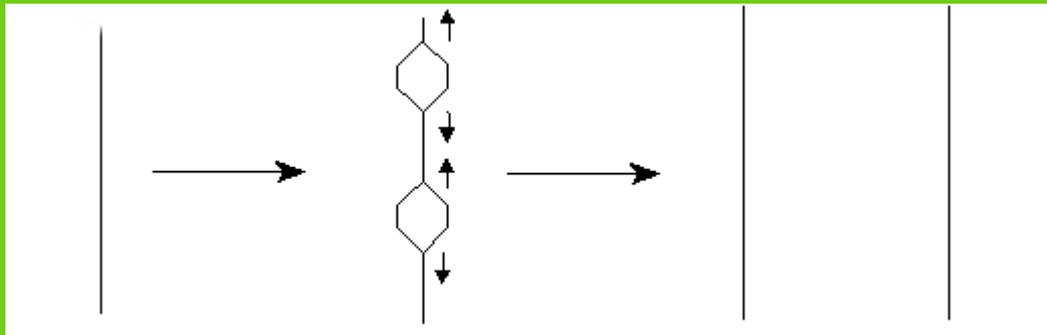
Iniciación: La doble hélice se abre, comenzando la síntesis del ADN...



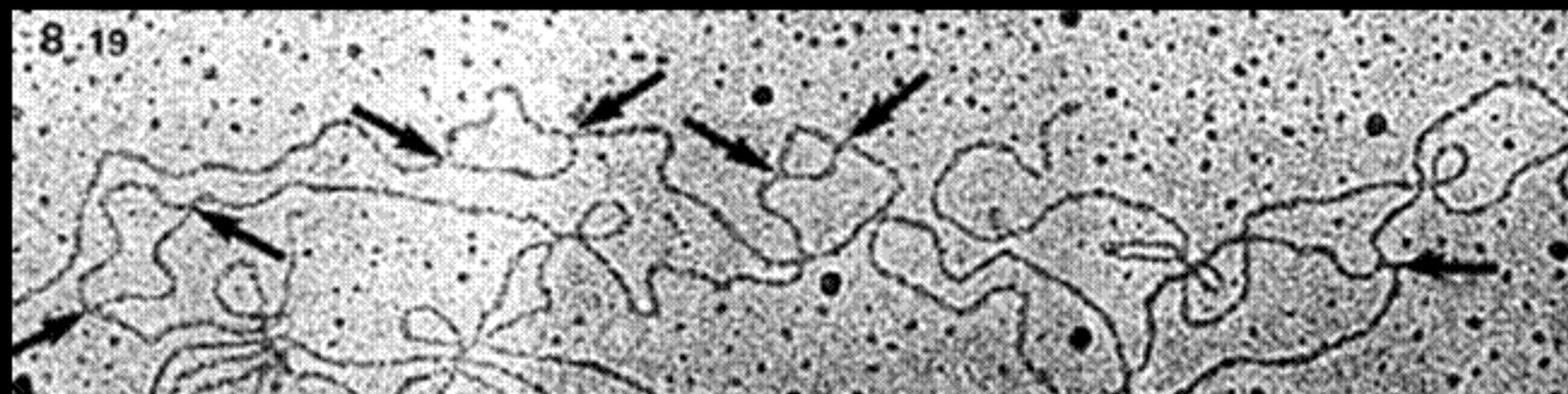
- En procariotas parte de un único punto y progresa en ambas direcciones hasta completarse:



- En eucariotas parte de varios puntos a la vez, progresa en ambas direcciones, formando los llamados "ojos o burbujas" de replicación:



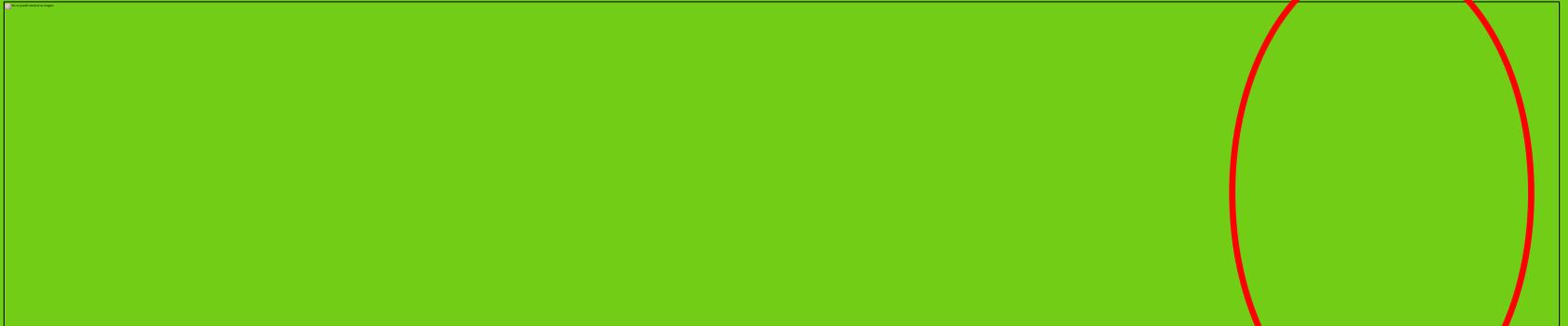
ADN replicándose. Las flechas indican los extremos de los ojos de replicación.



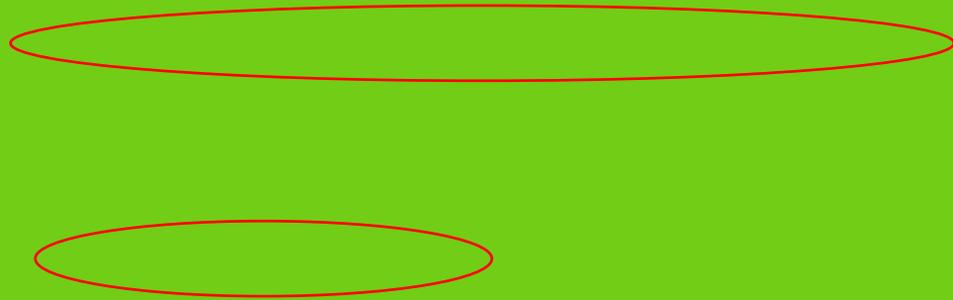
Replicación en procariotas

Proteínas que participan:

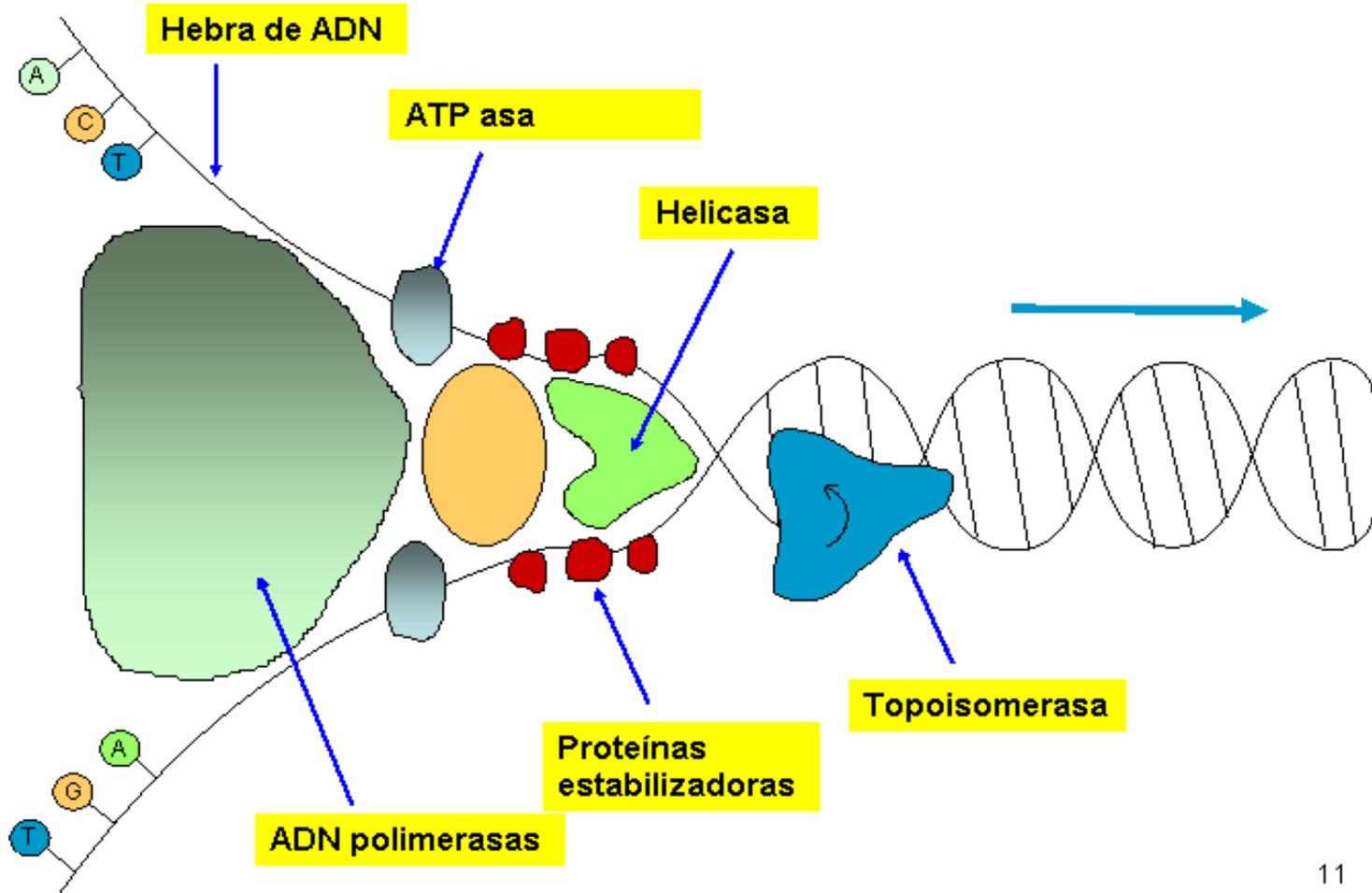
- ADN Polimerasa (I, II y III)
- ARN Polimerasa (Primasa)
- Helicasas (DnaA y DnaB)
- Topoisomerasas
- ADN Ligasa
- Proteínas de unión a cadena simple (SSB: single strand binding protein)
- Complejos proteicos



Replicación en eucariotas

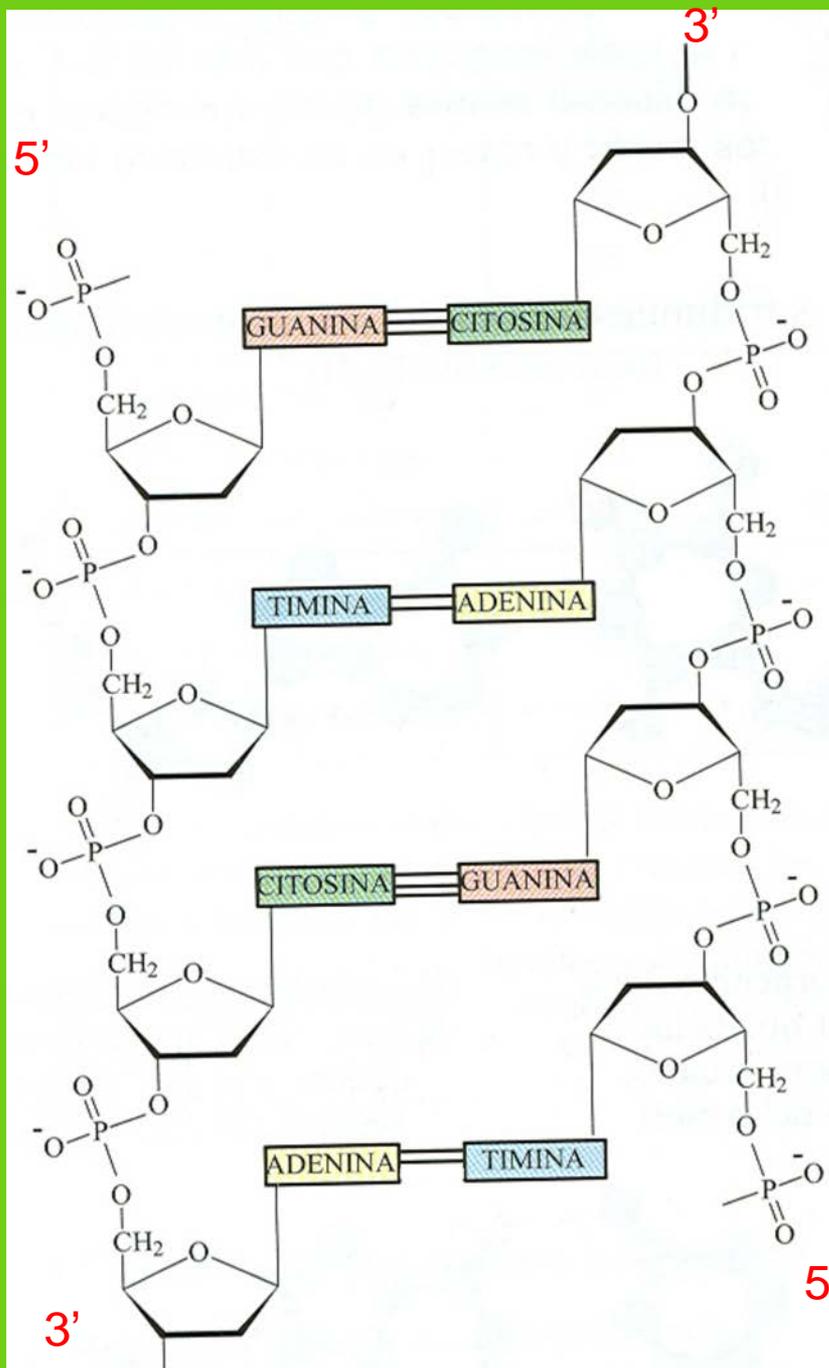


Replisoma: Enzimas y proteínas que son responsables de la replicación



ADN polimerasa: enzima encargada de colocar los nucleótidos complementarios y unirlos para formar la nueva hebra. Enzima helicasa: responsable de romper los puentes de hidrógeno entre las bases complementarias. Topoisomerasas: alivian la tensión generada por la apertura de la hebra. Proteínas de unión a cadena simple (estabilizadoras): mantienen separadas las cadenas abiertas.

5'



3'

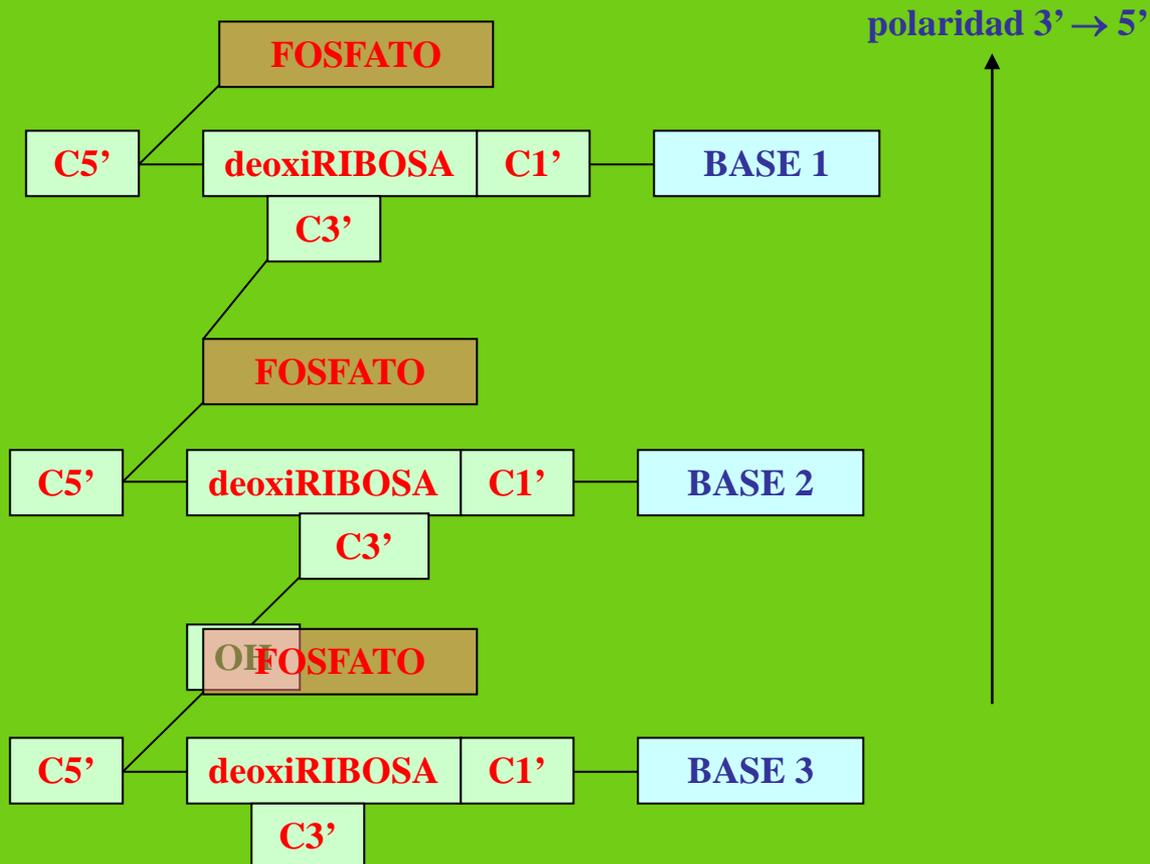
5'

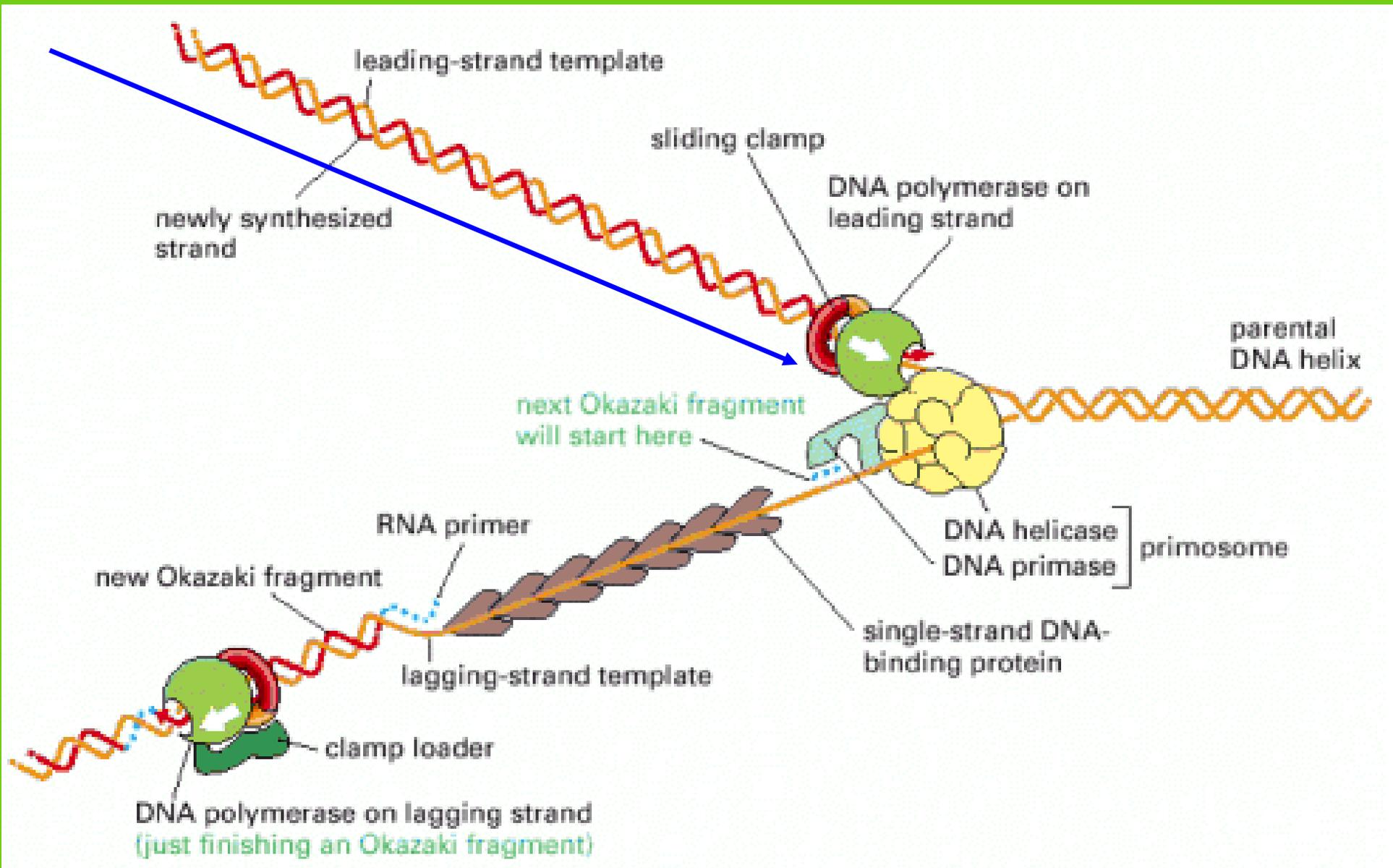
3'

RESTRICCIONES DEL PROCESO DE REPLICACIÓN.

1) Las enzimas que catalizan el proceso de replicación sólo unen nucleótidos en sentido **5'→3'** es por esto que ambas cadenas, al ser antiparalelas, deben de replicarse de manera diferente. **Cadena guía (3' - 5') y cadena retrasada (5' - 3')**

2) Además, las enzimas no pueden formar cadenas de novo, sólo pueden elongar cadenas, es por esto que toda nueva cadena de ADN comienza por un fragmento de ARN, el *primer*, pues el ARN sí puede sintetizarse de novo. Este *primer* será posteriormente eliminado. **primasa**

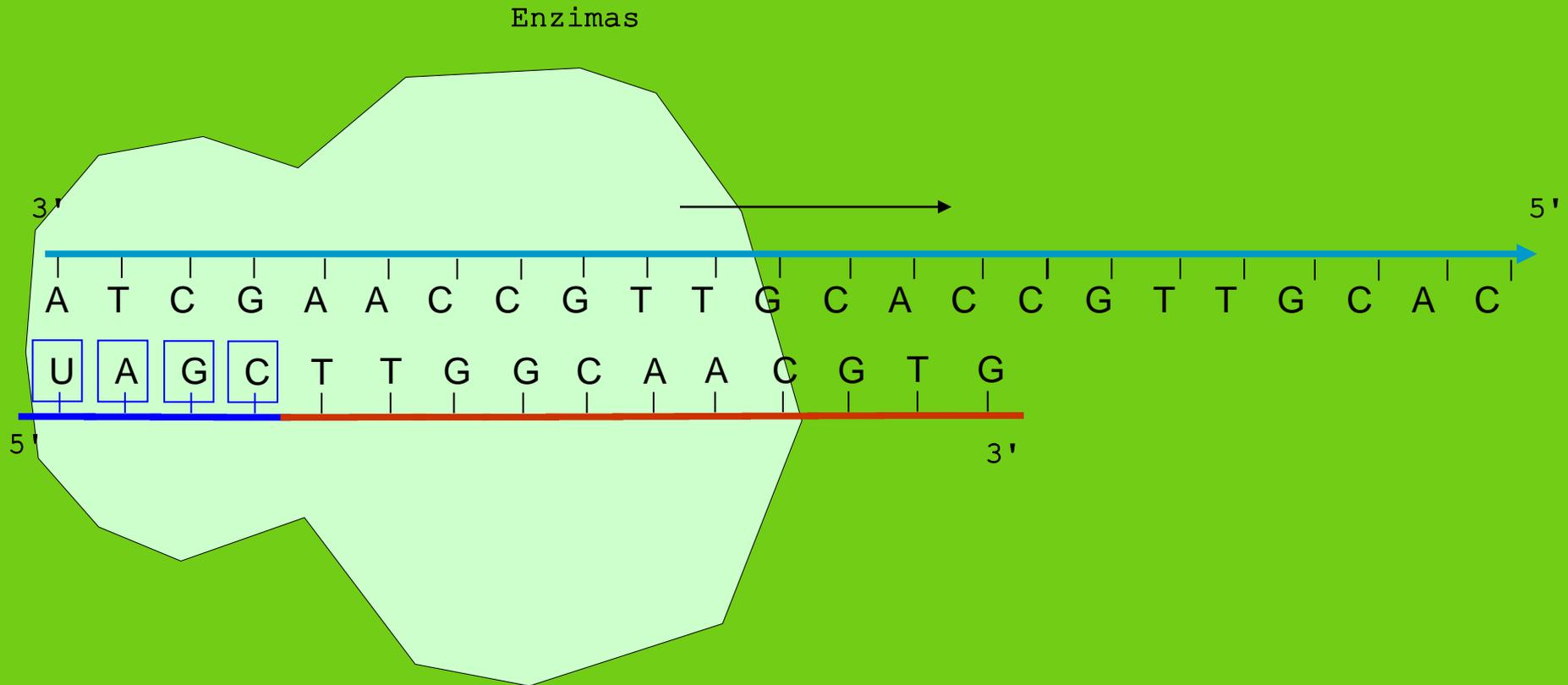




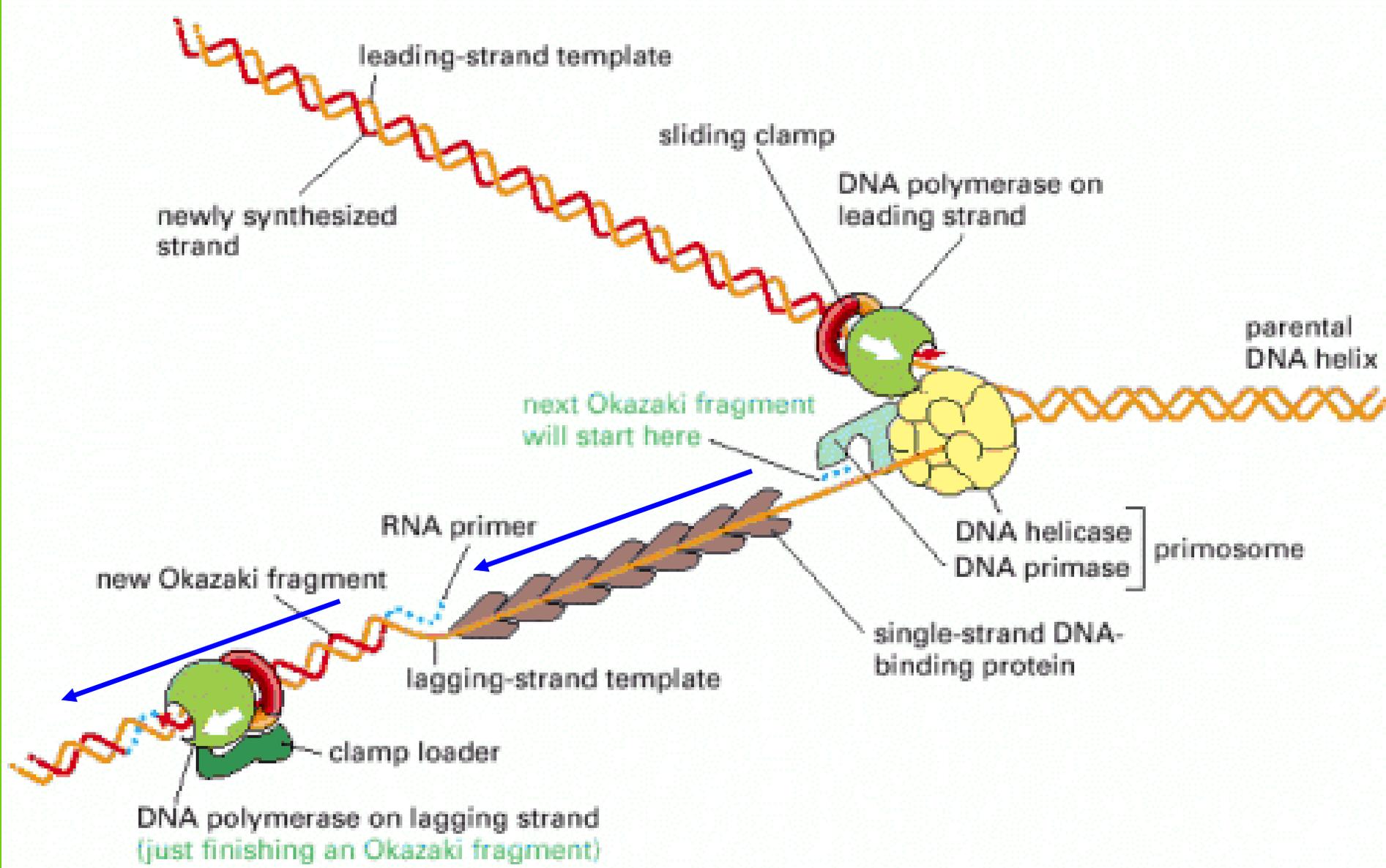
“Sliding clamp” y “Clamp loader”: aro proteico deslizante que posee un sujetador. La unión de estos a la polimerasa permite su adherencia a la hebra molde.

Elongación:

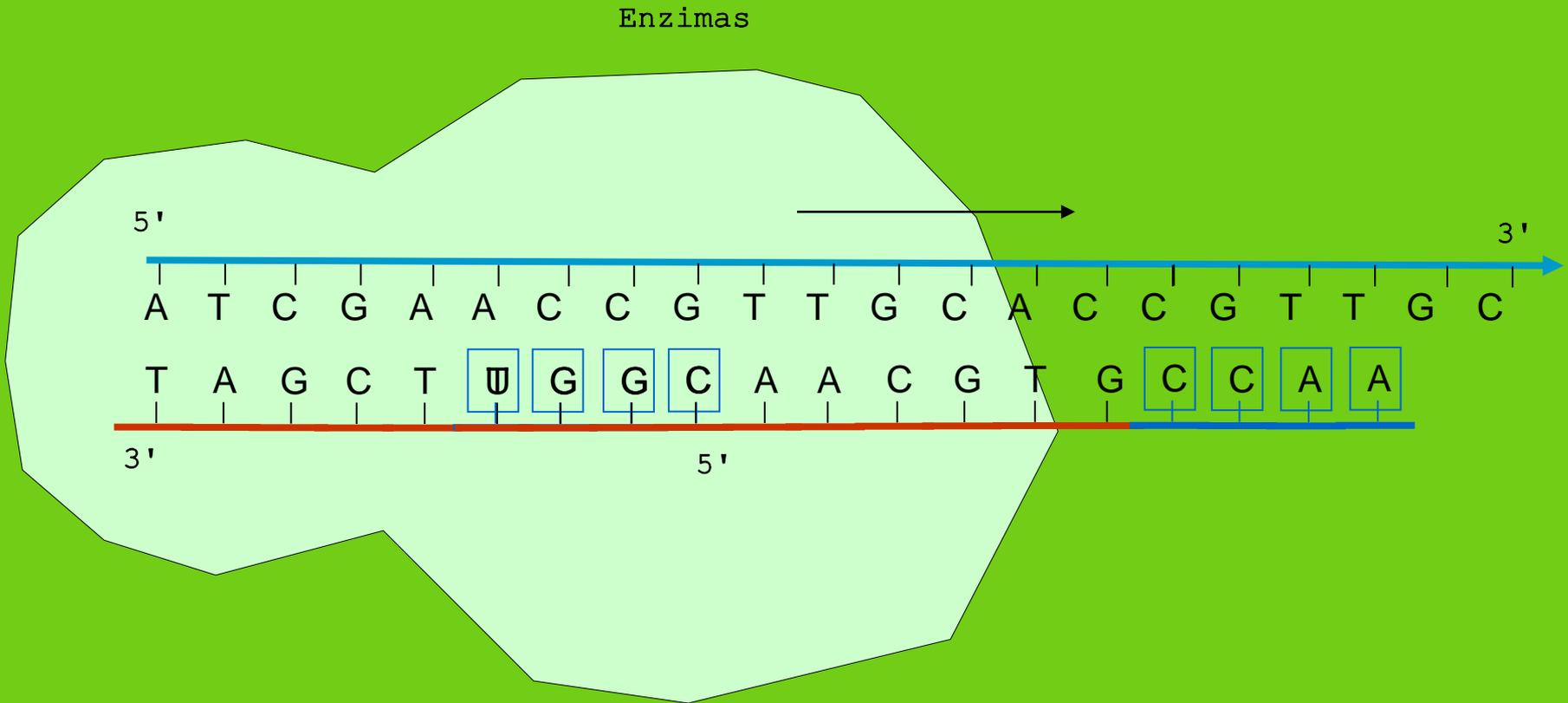
Síntesis continua de la cadena 5' -3'



Síntesis continua de la cadena en dirección 5'→3'. La síntesis de esta cadena no plantea ningún problema. Así, una vez separadas ambas cadenas, se sintetiza el *primer* y la ADN pol. III (una de las enzimas que unen los nucleótidos) va a elongar la cadena en dirección 5'→3'.

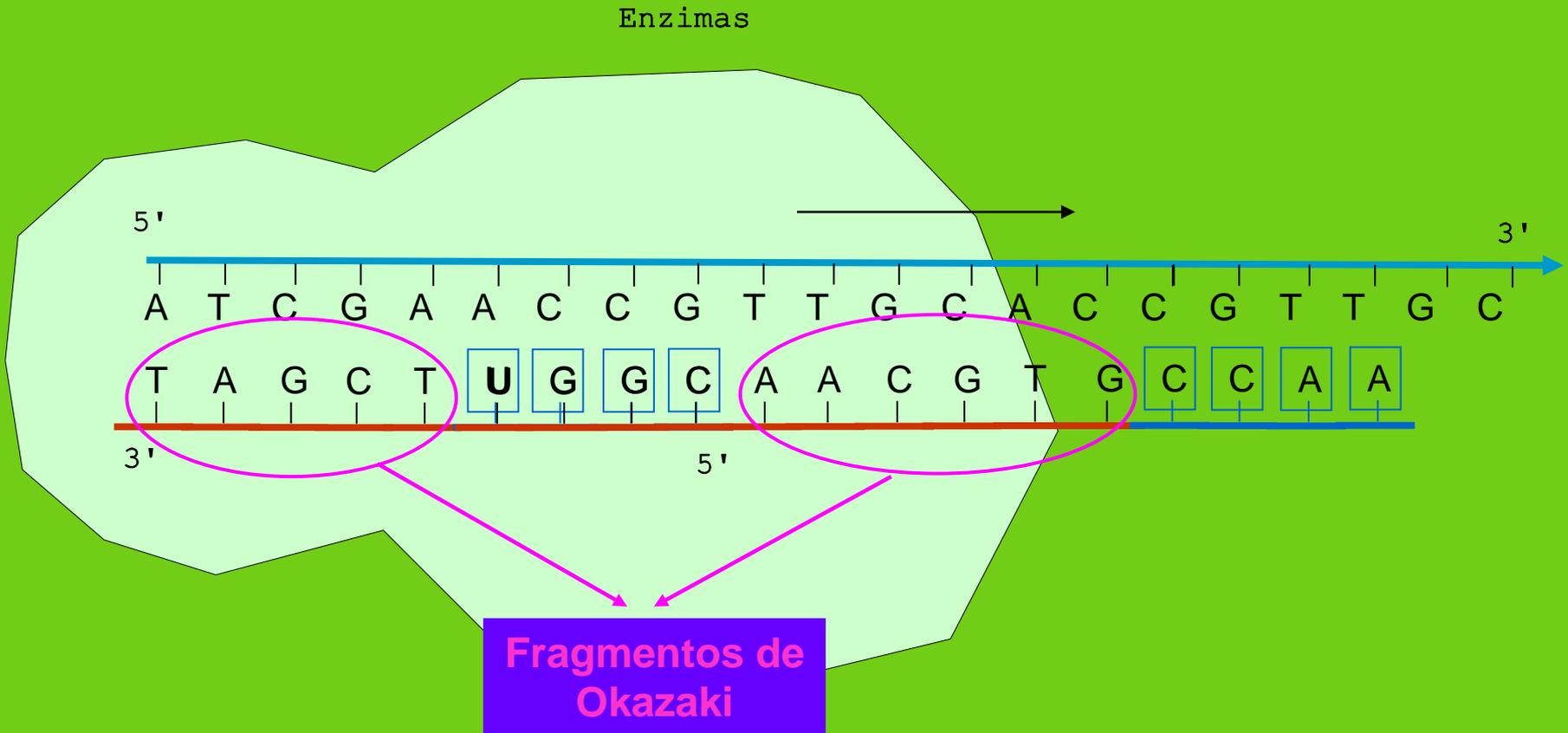


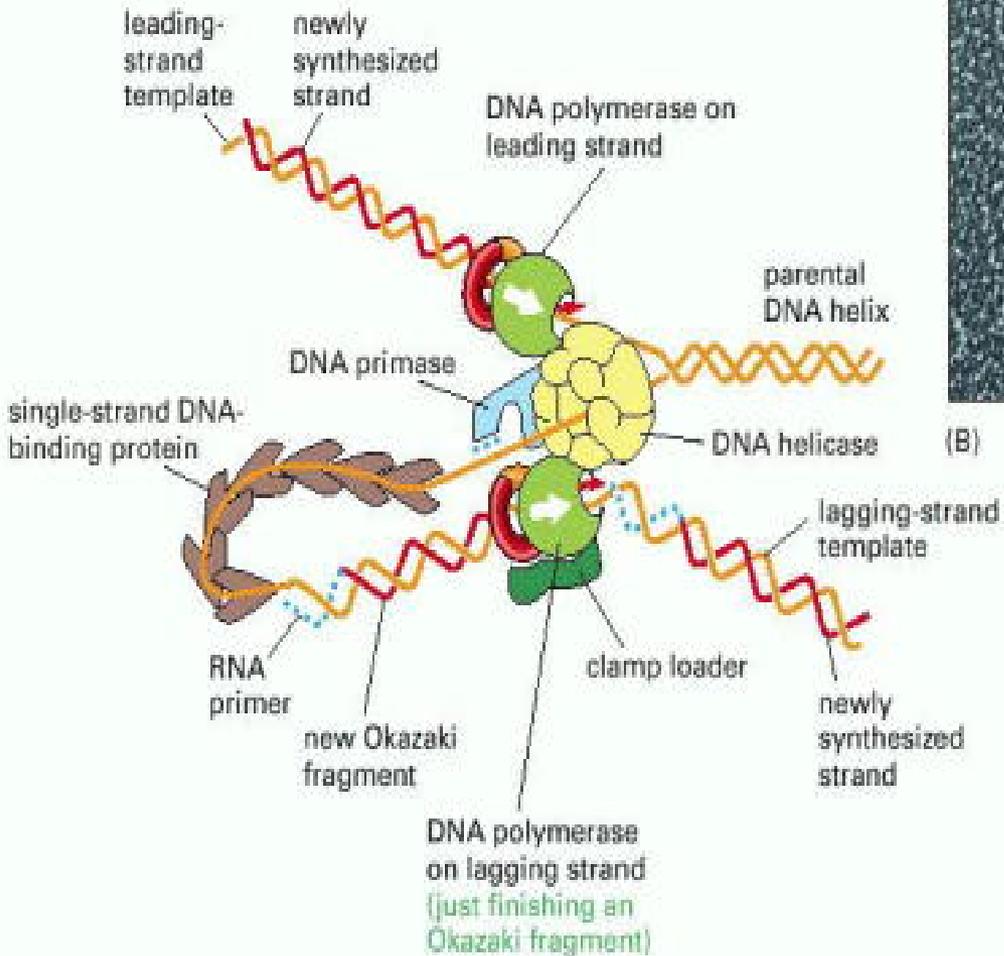
Síntesis discontinua de la cadena 3' -5'



Síntesis discontinua. La cadena complementaria no se va a replicar en sentido 3'→5', sino que se replica **discontinuamente** en dirección 5'→3'. Primero se sintetiza el *primer* (ARN) y posteriormente, esta cadena se elonga con ADN (**ADN polimerasa III**) hasta encontrar al próximo primer, generando así un fragmento llamado de **Okazaki**. Luego, **la ADN polimerasa I** elimina los segmentos de ARN y los reemplaza por los fragmentos de ADN correspondientes. De esta manera, las secuencias de ADN creadas discontinuamente son unidas finalmente entre sí por enzimas **ligasas**.

Síntesis discontinua de la cadena 3' -5'

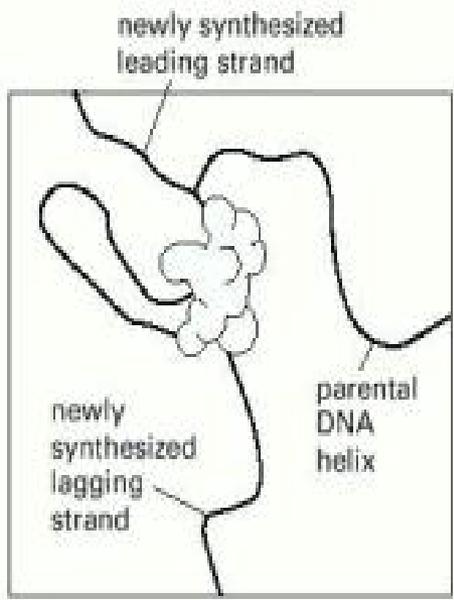




(A)

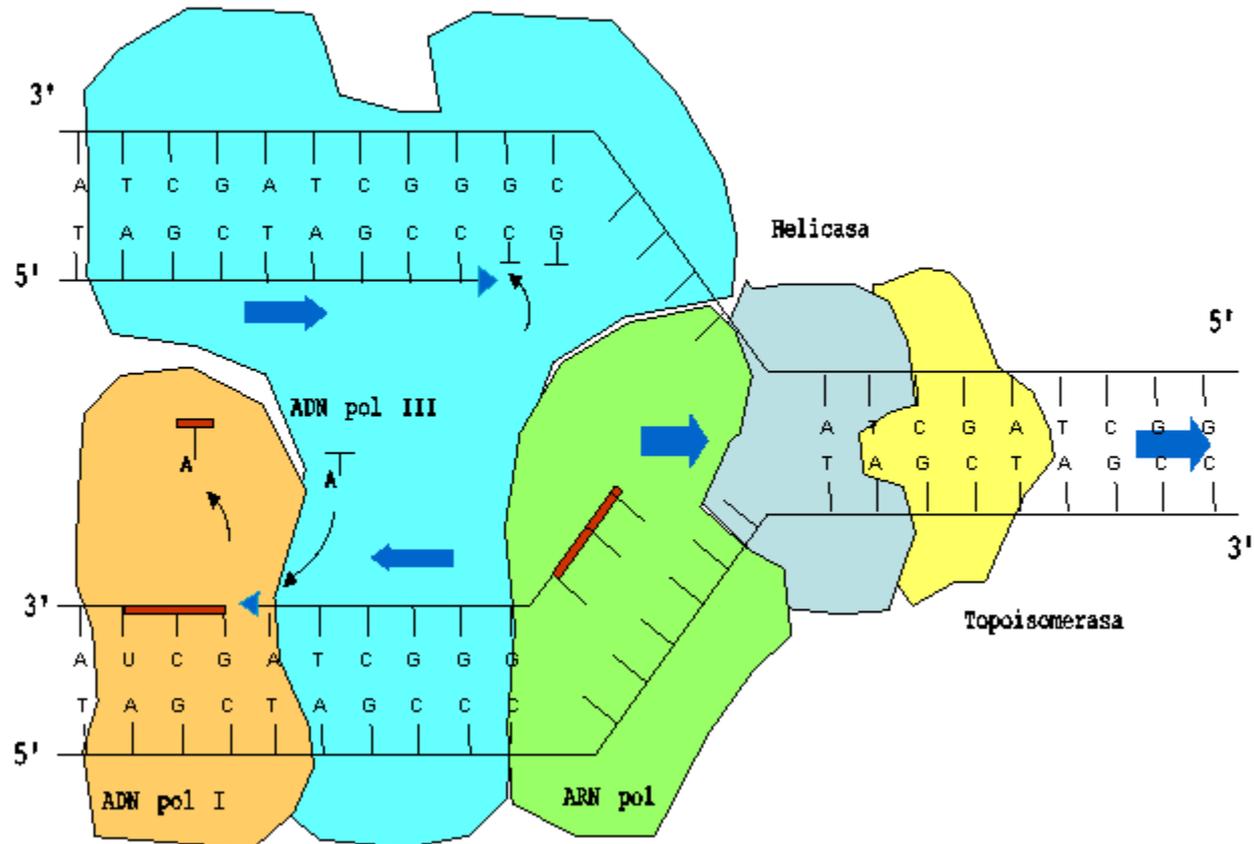


(B)



(C)

Replicación del ADN por parte de un replisoma.



Terminación:

- En procariotas, finaliza cuando una horquilla se encuentra con la otra horquilla de replicación generada en el mismo origen replicativo.
- En eucariotas, en cambio este proceso concluye cuando se encuentra con una horquilla de replicación generada en otro origen o bien, al final del cromosoma.

<https://www.youtube.com/watch?v=-EGKrYdQEHQ>

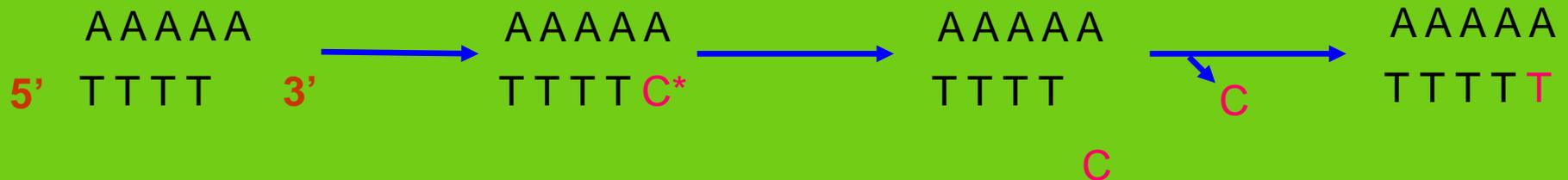
ERRORES EN EL ADN Y SU REPARACIÓN

- 1 error cada 10^9 nucleótidos copiados, por ejemplo:
- dos puentes de hidrógenos entre G y T
- Formas tautoméricas de las 4 bases aparecen transitoriamente entre 10^4 - 10^5
 C-A en lugar de G
- Cambios en la geometría de la doble hélice
- La ALTA FIDELIDAD DEL ADN copiado DEPENDE de la COMPLEMENTARIEDAD de las bases entre las cadenas y de varios mecanismos de prueba de lectura (PROOFREADING)

Doble “chequeo” por parte de la DNA Pol

1. DNA Pol coloca un nucleótido, si este es el correcto, la afinidad con su complementario hará que este se desplace rápidamente de la enzima.
2. Antes de producir el enlace covalente del nucleótido a la hebra que está siendo sintetizada, la enzima detecta si no hay cambios conformacionales.

Actividad exonucleasa de la DNA Pol (3' → 5')



Sistema de reparación del error dirigido por la cadena (Strand-directed Mismatch Repair System)

Detecta distorsiones en la hélice debido al mal apareamiento de bases

- Procariotas (MMR, Methylated mismatch repair): **A** metiladas en la cadena original (secuencias G**A**TC)
- Eucariotas: “nicks en la nueva cadena”

Reparación del ADN

- Directa (fotoliasa, O⁶metilguaninametiltransferasa)
- Corte de base alterada (BER base excision repair)
- Corte de nucleótidos (NER nucleotide excision repair)
- Re-unión de cortes en DNA (NHEJ)
- Recombinación homóloga (HR)

TELÓMEROS

