



**Universidad del sureste**

**Nombre:** Frida Citlali Hernández Pérez

**Materia:** Biología molecular

**Docente:** Dr. José Miguel Culebro Ricaldi

**Tema:** Enfermedades por daño durante el  
proceso de la replicación del DNA

**Unidad 3**

**Medicina humana**

**Cuarto semestre**

**Fecha:** 23/ 05/ 2021

## **Enfermedades por daño durante el proceso de la replicación del DNA**

### Introducción

Como hemos visto el proceso de replicación es un proceso mediante el cual se duplica una molécula de ADN. Cuando una célula se divide, en primer lugar, debe duplicar su genoma para que cada célula hija contenga un juego completo de cromosomas.

La replicación es un proceso semiconservador. Cada cadena de la molécula de ADN parental actúa de molde para la síntesis de una nueva cadena produciéndose dos nuevas moléculas de ADN, cada molécula nueva posee una cadena vieja y una nueva.

Los procesos que se llevan a cabo durante la replicación los hemos visto anteriormente, a continuación los describiremos brevemente:

**Fase de inicio.** El origen de la replicación es una porción de ADN que contiene una secuencia característica de bases. Este segmento es reconocido por una proteína llamada ADN-A.

**Fase de elongación.** La elongación consiste en la formación del cebador y la síntesis de la cadena de ADN. El proceso se caracteriza por no desarrollarse de forma idéntica en ambas hebras. La síntesis en la cadena conductora o continua requiere únicamente que actúe la primasa formando un cebador de ARN de unos 10 a 60 nucleótidos, para a continuación penetrar la ADN polimerasa III y realizar la polimerización de desoxirribonucleótidos.

**Fase de terminación.** En el caso de *Escherichia coli* con un cromosoma circular, las dos horquillas de la replicación se encuentran en el extremo contrario al origen terminando así la replicación y necesitando, únicamente, la presencia de una topoisomerasa para la separación de las dos moléculas.

### Desarrollo

Para que se produzca una mutación es necesario que haya daño en el DNA, si este daño no es reparado durante la replicación se producirá la fijación de la mutación. Dentro de los cambios asociados a la replicación del DNA están:

**La tautomería:** Las formas tautoméricas son formas de las bases nitrogenadas que no poseen los grupos funcionales correspondientes a la base a la que pertenecen pudiendo ocasionar

mutaciones. Un ejemplo son las formas tautoméricas de las bases de DNA. La citosina tiene obviamente un grupo Amino en su estructura. Pues la forma tautomérica de esa citosina sería la sustitución del grupo Amino por el grupo Imino. Esto ocasiona que la citosina se aparee erróneamente con la adenina en vez de hacerlo con la guanina.

**Las mutaciones de cambio de fase o pauta de lectura:** se trata de inserciones o deleciones de uno o muy pocos nucleótidos. Según un modelo propuesto por Streisinger, estas mutaciones se producen con frecuencia en regiones con secuencias repetidas. En las regiones con secuencias repetidas, durante la replicación se puede producir el deslizamiento de una de las dos hélices ya sea la hélice molde o la de nueva síntesis dando lugar a lo que se llama el "apareamiento erróneo deslizado". El deslizamiento de la hélice de nueva síntesis da lugar a una adición, mientras que el deslizamiento de la hélice molde origina una deleción. En el gen lac I que es el gen estructural de la proteína represora de E. coli se han encontrado puntos calientes que son las regiones en las que la mutación es muy frecuente que coinciden con secuencias repetidas.

**Deleciones y duplicaciones grandes:** las deleciones y duplicaciones de regiones relativamente grandes también se han detectado con bastante frecuencia en regiones con secuencias repetidas. En el gen lac I de E. coli se han detectado deleciones grandes que tienen lugar entre secuencias repetidas. Se cree que estas mutaciones podrían producirse por un sistema semejante al propuesto por Streisinger (Apareamiento erróneo deslizado) o bien por sobrecruzamiento desigual.

El equilibrio tautomérico y la acción de las polimerasas provocan mutaciones por sustitución. Sin embargo, la presencia de secuencias repetidas da lugar a mutaciones de inserción o deleciones.

Hay enfermedades humanas asociadas a un incremento en el número de copias de un triplete. Por ejemplo: enfermedad de Huntington (CAG) o el Síndrome del X frágil (CGG). Además en algunos casos se conoce la base fisiológica de la enfermedad. La enfermedad de Huntington se produce a causa de un defecto heredado en un solo gen. Es un trastorno autosómico dominante, lo que significa que una persona necesita solo una copia del gen defectuoso para desarrollar el trastorno. La enfermedad de Huntington también se debe a expansiones de repeticiones de trinucleótidos.

Existen otras enfermedades asociadas con errores en la reparación son las conocidas como síndromes de inestabilidad cromosómica, e implican alteraciones en los mecanismos de reparación del DNA. Entre ellos se encuentran el síndrome de bloom, la anemia de fanconi, la ataxia telangiectasia. Todos estos síndromes, además de una elevada incidencia de lesiones cromosómicas, presentan una alta predisposición al cáncer y una hipersensibilidad a agentes clastogénicos.

### Conclusión

Además de las enfermedades ya mencionadas se han llevado a cabo investigaciones en las cuales se ha visto que los errores en este proceso de replicación del ADN pueden causar cambios epigenéticos que podrían heredarse hasta cinco generaciones. Un error en el proceso que copia el ADN durante la división celular, puede causar cambios genéticos en las células hijas. Así pues, la replicación del ADN defectuosa es una característica distintiva del cáncer e impulsora de inestabilidad genómica. Los resultados de la investigación realizada nos dice que la replicación del ADN defectuosa no solo causa alteraciones genéticas, sino que también causa cambios epigenéticos a lo largo de todo el genoma que se pueden heredar de forma estable.

Todos tenemos genes que tienen en ellos pequeños errores o variaciones. La mayoría de las variaciones no causa enfermedades. Estas variaciones que no producen daños se llaman polimorfismos. Sin embargo, de vez en cuando, las variaciones son lo suficientemente significativas para causar enfermedades, como es el caso de la ataxia. Las variaciones que producen enfermedades se llaman mutaciones.

### Bibliografía

Klosin, K. Reis, C. Hidalgo-Carcedo, E. Casas, T. Vavouri, B. Lehner. “Impaired DNA replication derepresses chromatin and generates a transgenerational inherited epigenetic memory”. *Science Advances*. 3, e1701143 (2017).

Fernandez, I. (2009). Micromutación. Mayo 23, 2021, de EMEI Sitio web: <https://epidemiologiamolecular.com/micromutacion/>

<http://www.robertexto.com/archivo19/enfermedades.htm>