

**MORFOFISIOLOGÍA
HUMANA I.**

PRIMER SEMESTRE.

PRIMER AÑO.

TEMA 1: CÉLULA.

ACTIVIDAD ORIENTADORA 18.

TÍTULO: GENÉTICA MOLECULAR. REPLICACIÓN.

Autor: Dr. Daniel Sánchez Serrano

SUMARIO

- **Ciclo celular.**
- **Replicación del ADN.**
 - ❖ **Características generales de la Replicación del ADN.**
 - ❖ **Etapas del proceso.**
 - ❖ **Significación biológica.**

Objetivos

- **Mencionar los eventos relacionados con las diferentes etapas del ciclo celular.**
- **Citar las etapas del proceso de replicación.**
- **Enumerar o mencionar algunas de las características generales de la replicación del ADN.**
- **Expresar el significado biológico del proceso de replicación.**

MOTIVACIÓN

Al ocurrir la división celular, la mi
células hijas tienen los mismos com
estructuras, biomoléculas, incluida
moléculas de ADN que la célula progeni

¿Cómo es posible que esto ocurra?

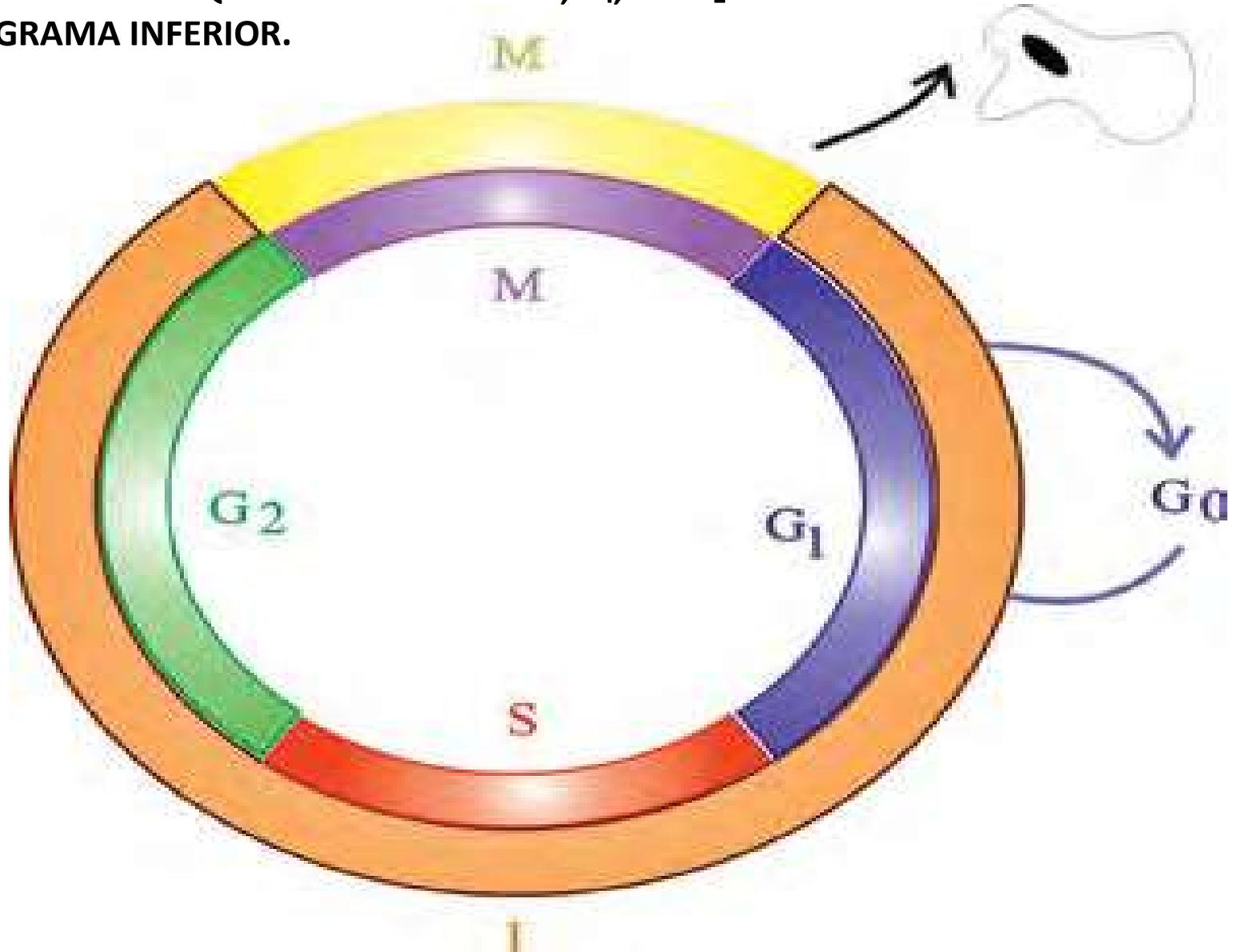
¿En que momento se duplican t
componentes celulares?

¿Cómo se obtienen dos moléculas c
partir de dos moléculas madres?

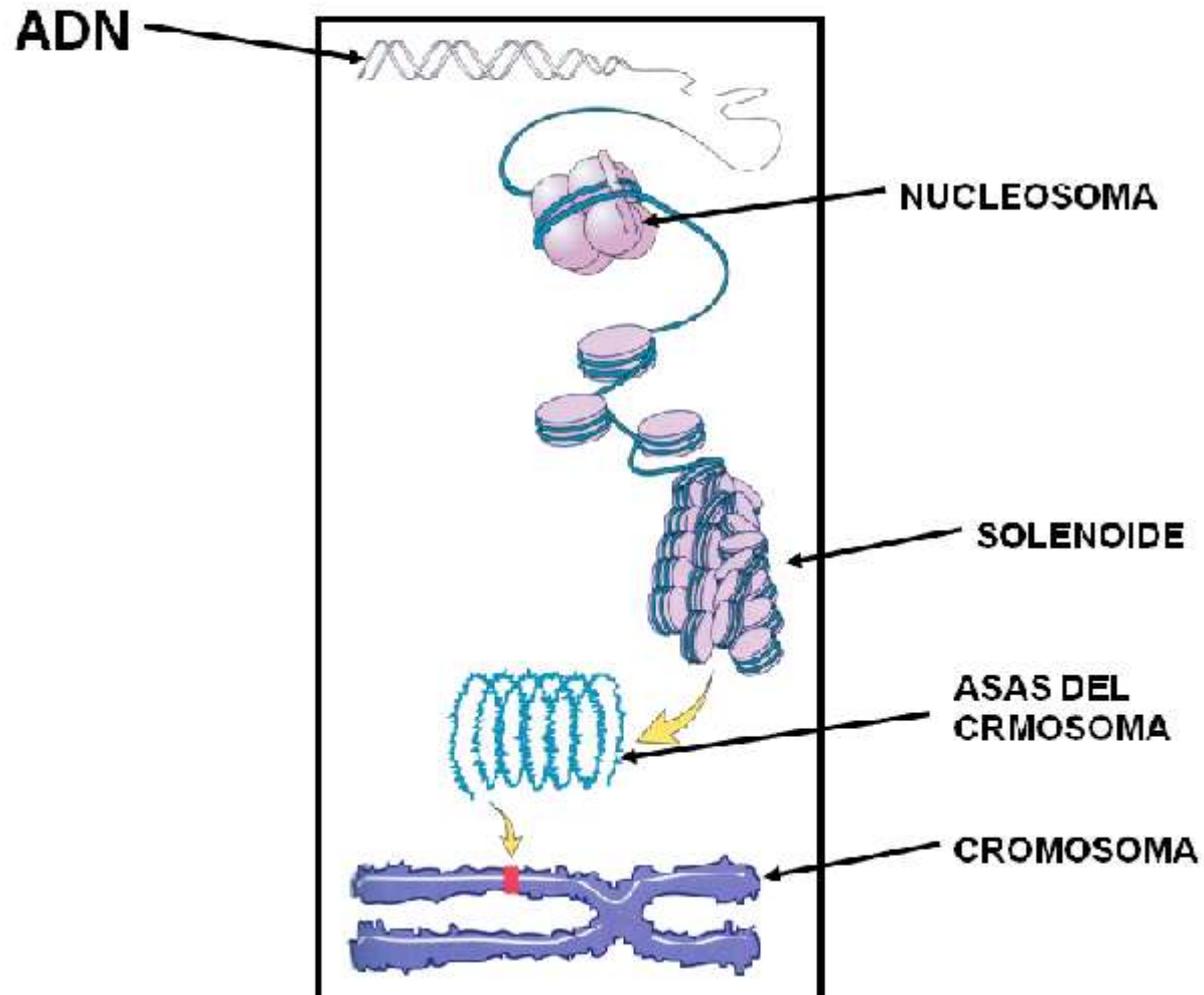
CICLO CELULAR

Es la secuencia de eventos de división e interfase, que ocurren en una célula, donde el final de uno es el inicio del otro.

LA CÉLULA PUEDE ESTAR EN FASE G_0 , DONDE NO SE DIVIDE (QUIESCENTE) FUERA DEL CICLO O EN ESTADO PROLIFERATIVO, DIVIDIENDOSE (FASE M) O EN INTERFASE QUE TIENE LAS ETAPAS, G_1 , S Y G_2 COMO SE APRECIA EN EL DIAGRAMA INFERIOR.



ORGANIZACIÓN DEL ADN



GENOMA

**Cromosomas
autosómicos**



**Cromosomas
sexuales**

**Cromosoma
mitocondrial**

El Dogma Central:

Propuesta inicial de Crick (1970)

Replicación



ADN

Transcripción



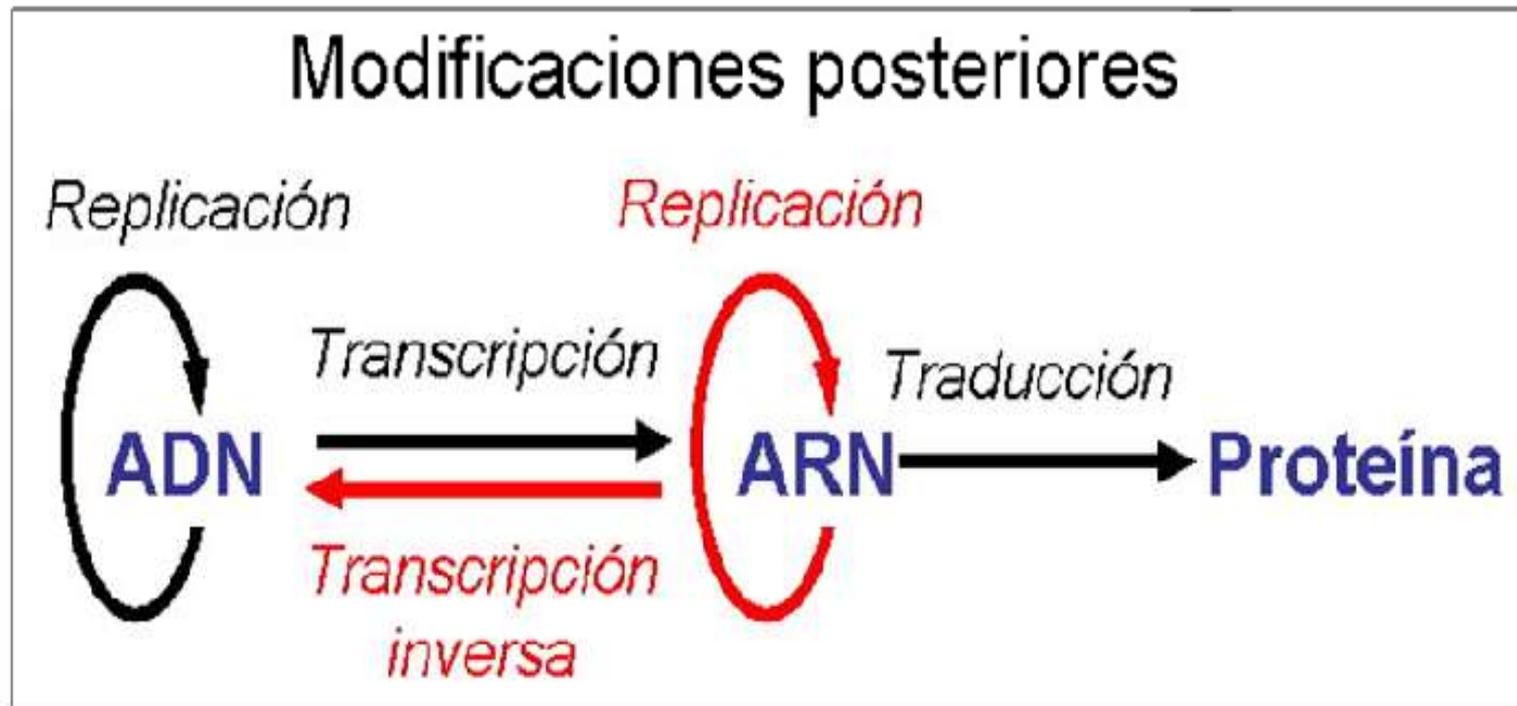
ARN

Traducción



Proteína

El Dogma Central Modificado:



¿ QUE ES LA REPLICACIÓN DEL ADN ?

REPLICACIÓN

Es el proceso mediante el cual se duplica la molécula de ADN, quedando como resultado dos moléculas hijas que contienen en su secuencia de bases la misma información que la molécula de ADN que les dio origen.

REQUERIMIENTOS DE LA REPLICACIÓN:

-ADN MOLDE O PATRÓN

-LOS 4 TIPOS DE RIBONUCLEÓTIDOS TRIFOSFATADOS

-LOS 4 TIPOS DE DESOXIRIBONUCLEÓTIDOS TRIFOSFATADOS

-IONES DIVALENTES ESPECIALMENTE Mg^{++}

-PROTEINAS NO ENZIMÁTICAS

-PROTEINAS ENZIMÁTICAS

PROTEINAS NO ENZIMÁTICAS:

EN EL CASO DE LOS EUCARIOTES EL NÚMERO DE PROTEINAS NO ENZIMÁTICAS QUE PARTICIPAN ES MUY ELEVADO Y SE DESCONOCEN MUCHAS DE ELLAS, SOLO CITAREMOS ALGUNOS EJEMPLOS:

-MARCADORAS DEL ORIGEN DE REPLICACIÓN

-RECLUTADORAS

-AUMENTADORAS DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA, ETC.

PROTEINAS ENZIMÁTICAS:

•ADN POLIMERASAS



Pol α (alfa)

Pol δ (delta)

Pol ϵ (épsilon)

ADN
NUCLEAR

Pol γ (gamma)

ADN
MITOCONDRIAL

•HELICASAS

•TOPOISOMERASAS

•LIGASAS

•TELOMERASAS

Características de las ADN polimerasas:

- **No pueden unir dos desoxi-ribonucleótidos de un inicio para formar un enlace fosfodiéster, requieren de un extremo 3' OH libre.**
- **Ese extremo inicialmente lo aportará el ARN iniciador.**
- **Posteriormente el ADN se sintetiza a continuación de ese ARN.**
- **Sintetizan en dirección 5' hacia 3', en ambas hebras. Lee la hebra en dirección 3' hacia 5'.**
- **En una hebra la síntesis se realiza en forma continua y en la otra discontinua.**

ETAPAS DE LA REPLICACIÓN

- **Preiniciación.**
- **Iniciación.**
- **Elongación.**
- **Terminación.**
- **Postterminación.**

LAS ETAPAS BÁSICAS DE LA REPLICACIÓN

- PRE-INICIACIÓN: ENSAMBLAJE DEL COMPLEJO PRE-REPLICATIVO, SU ACTIVACIÓN Y FORMACIÓN DEL OJAL REPLICATIVO.**
- INICIACIÓN: SÍNTESIS DEL ARN CEBADOR Y COLOCACIÓN DE LOS PRIMEROS DESOXIRIBONUCLEÓTIDOS.**
- ELONGACIÓN: CRECIMIENTO DE LA CADENA NUCLEOTÍDICA.**
- TERMINACIÓN: FIN DEL PROCESO**
- POSTERMINACIÓN: MODIFICACIONES PARA ALCANZAR LA FUNCIONALIDAD**

PREINICIACIÓN:

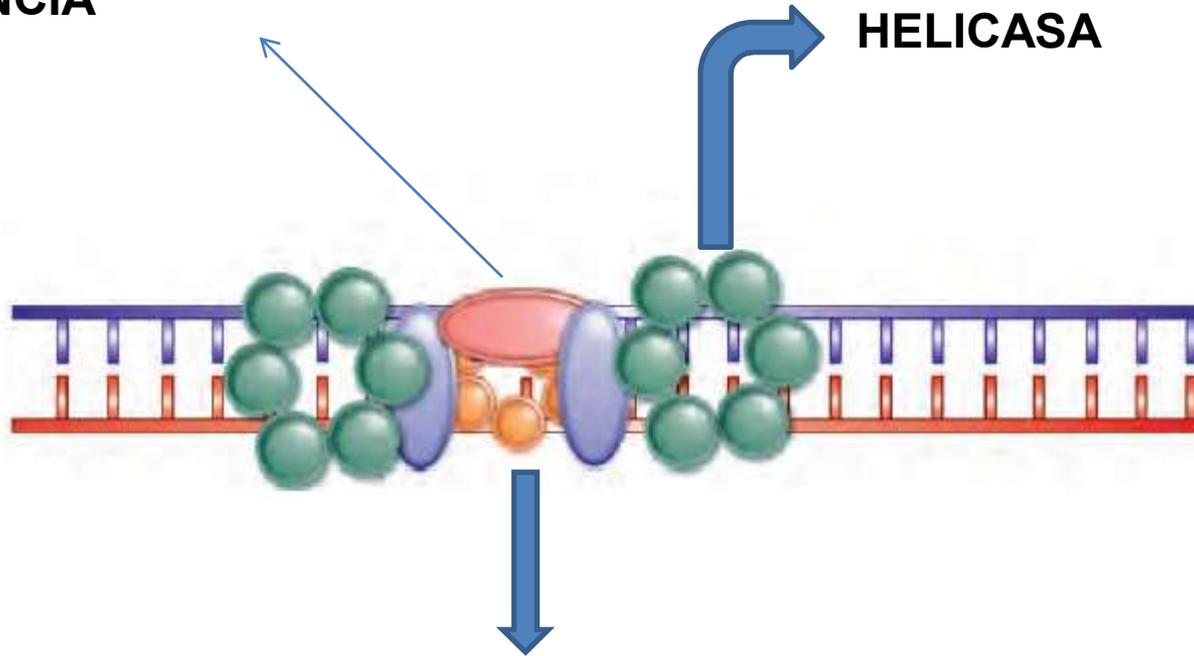
CONSTA DE DOS ETAPAS:

1- FORMACIÓN DEL COMPLEJO REPLICATIVO

2- ACTIVACIÓN DEL COMPLEJO REPLICATIVO CON LA FORMACIÓN DEL OJAL.

COMPLEJO PRE-REPLICATIVO

PROTEINAS ESTABILIZADORAS
Y DE LICENCIA

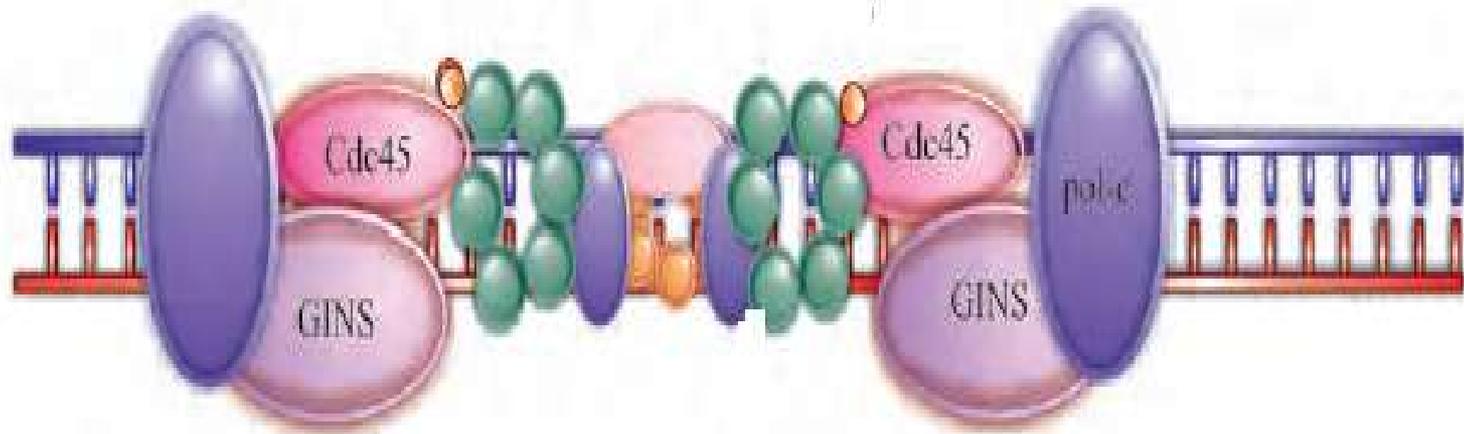
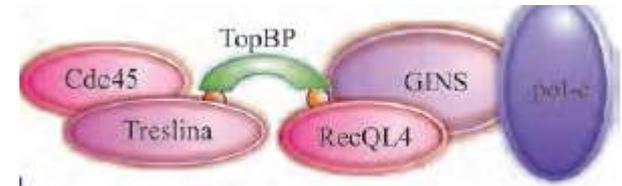


HELICASA

ORC: COMPLEJO DE
RECONOCIMIENTO DE
ORIGEN

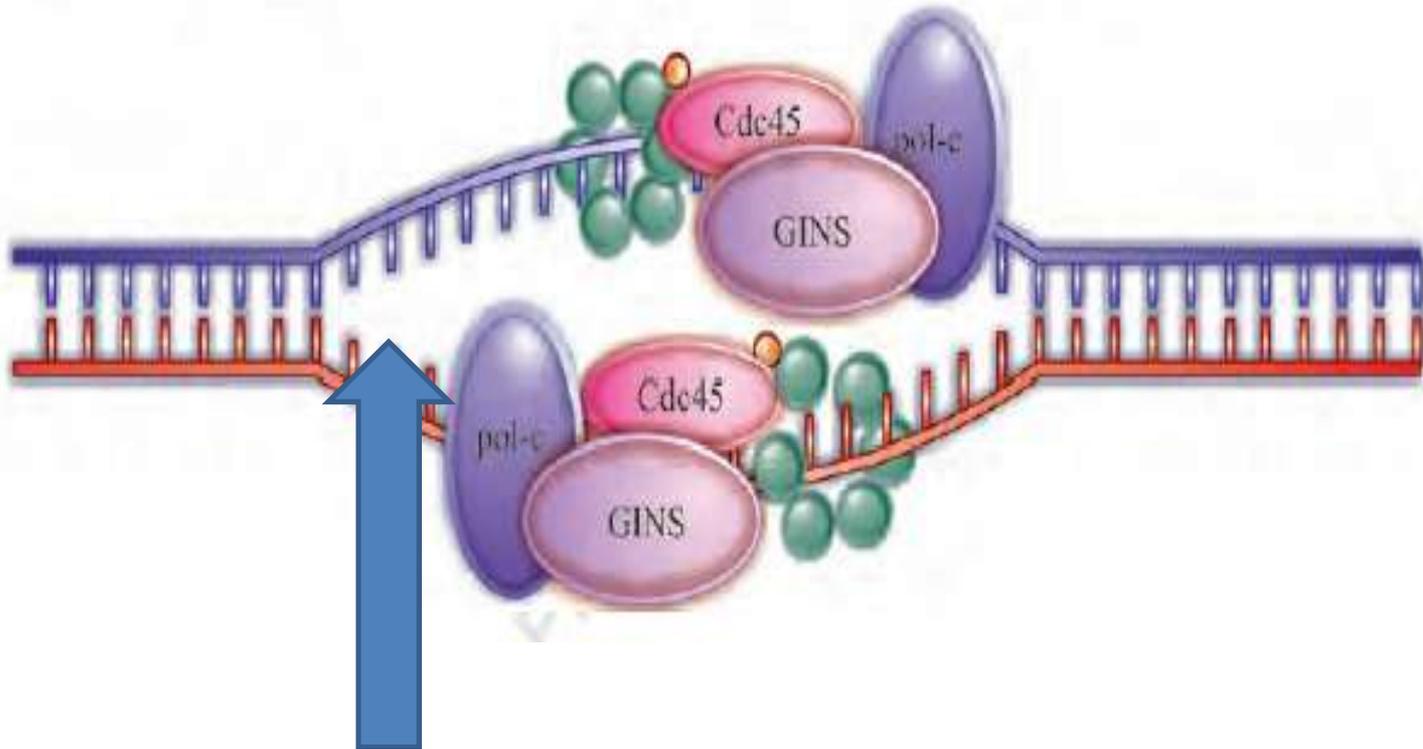
Cdk2/E

**FOSFORILA Cdc45, TRESLINA Y RecQL4
LIBERANDOLAS**



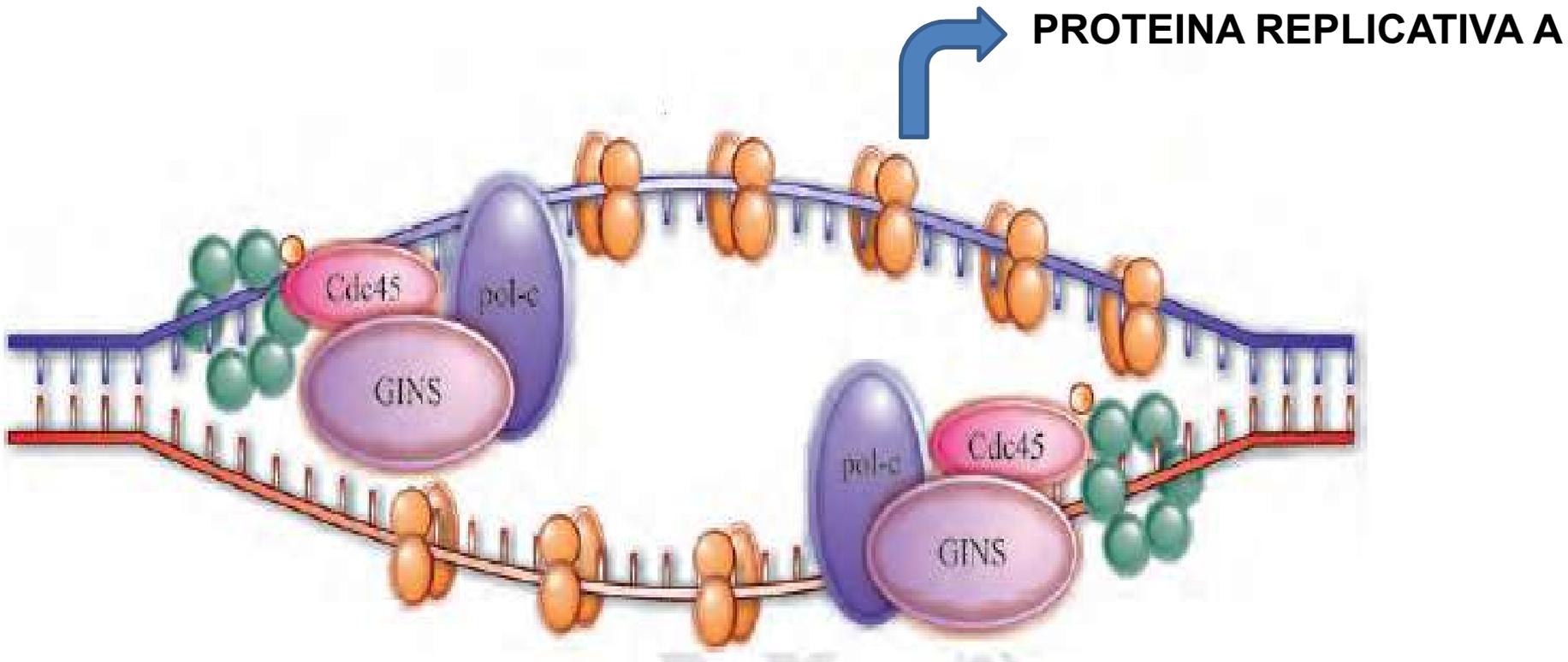
SE LIBERA TAMBIEN EL COMPLEJO ORC Y SUS PROTEINAS ACOMPAÑANTES

COMPLEJO DE REPLICACIÓN ACTIVADO

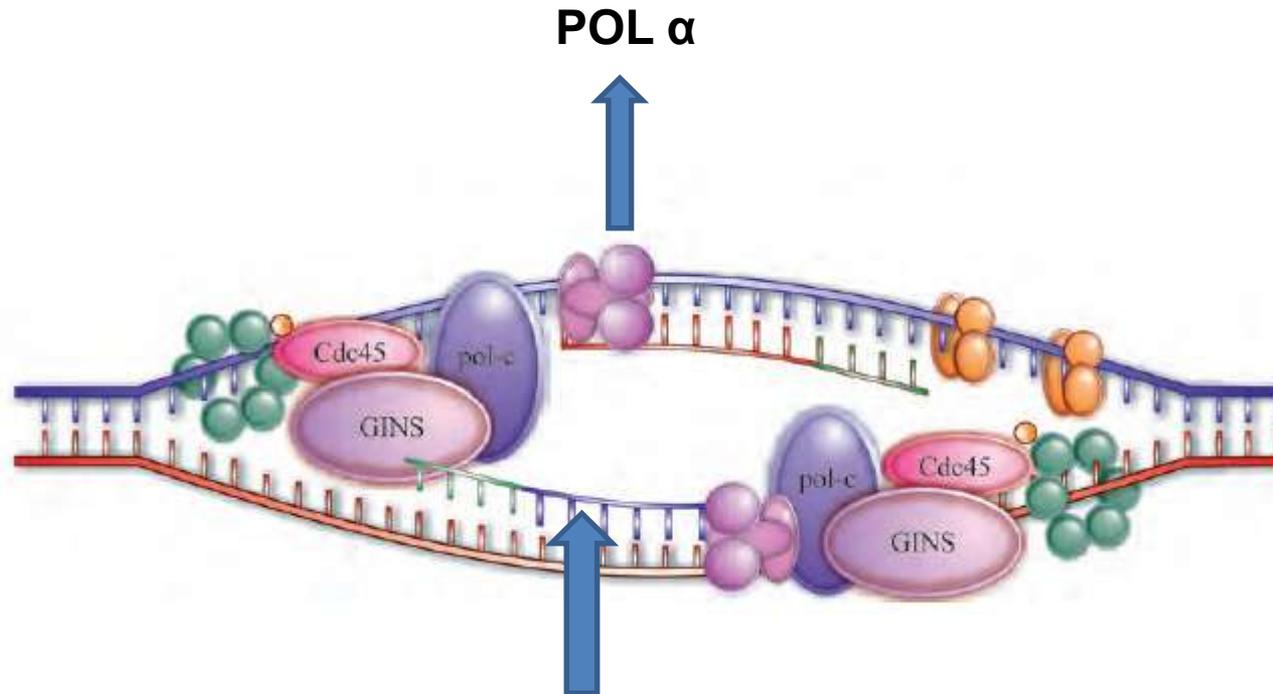


OBSERVESE EL OJAL DE REPLICACIÓN

INICIACIÓN: UNA VEZ ACTIVADO EL COMPLEJO DE REPLICACIÓN, EL OJAL SE EXTIENDE EN LAS DOS DIRECCIONES CON LA AYUDA DE LAS HELICASAS Y PERMANECEN SEPARADOS POR LA PARTICIPACIÓN DE LA PROTEINA REPLICATIVA A .



FORMACIÓN DEL PRIMER O CEBADOR ADN/ARN POR LA POL α



**PRIMER ADN/ARN
(FRAGMENTOS DE OKASAKI)**

UNA VEZ FORMADO EL PRIMER LA POL α SE SEPARA Y COMIENZA LA ETAPA DE ELONGACIÓN

ELONGACIÓN:

A CONTINUACIÓN DEL PRIMER SINTETIZADO LA POL ϵ COMIENZA A AÑADIR DESOXIRIBONUCLEÓTIDOS DE UNO EN UNO, DE FORMA CONTINUA EN LA HEBRA 3 PRIMA 5 PRIMA Y DE FORMA DISCONTINUA EN LA HEBRA 5 PRIMA 3 PRIMA, LA PRIMERA SE DENOMINA CADENA CONDUCTORA Y LA SEGUNDA CONDUCTIVA.

EN ESTA ETAPA SE INCORPORA UNA PROTEINA REPLICATIVA C UNIDA A UN COMPLEJO LLAMADO PCNA PARA EVITAR EL DESACOPPLAMIENTO DE LA POL ϵ .

EN ESTE PROCESO CONTINUO LOS FRAGMENTOS DE OKAZAZI SON RETIRADOS Y SUSTITUIDOS POR ADN POR LA POL δ .

LA LIGASA UNE LOS EXTREMOS DE LOS FRAGMENTOS Y SE COMPLETA EL PROCESO.

LA TOPOISOMERASA EVITA EL SUPERENRROLLAMIENTO DEL ADN.

TERMINACIÓN:

CUANDO SE ENCUENTRAN LOS DIFERENTES OJALES DE REPLICACIÓN TERMINA EL PROCESO DE LAS POLIMERASAS.

- Los ADN de eucariotes son lineales y sus extremos se denominan **TELOMEROS**.
- Los telómeros requieren otra forma de replicación que es necesaria pues sino los cromosomas se acortarían en cada vuelta replicativa.
- Este proceso es llevado a cabo por Las Telomerasas (contienen proteína y ARN).

Post-Terminación:

- Se producen modificaciones en las hebras neo sintetizadas.
- Las metilaciones que se producen marcan las hebras para proteger el de la degradación de las nucleasas entre otras funciones.
- Constituye una señalización para la corrección de errores en la lectura durante la síntesis.

MECANISMOS DE FIDELIDAD

- **Elevada especificidad del apareamiento de bases.**
- **Elevada especificidad de las polimerasas.**
- **Utilización del ARN iniciador.**
- **Existencia de un mecanismo de rectificación que consiste en la actividad de exonucleasa de la ADN polimerasa.**

CARACTERÍSTICAS GENERALES REPLICACIÓN

- 1. Ocorre una sola vez en la vida de una célula (Etapa S del ciclo celular).**
- 2. Garantiza la duplicación del material genético antes de que la célula se divida.**
- 3. ADN como molde o patrón.**
- 4. Duplicación de las dos hebras.**
- 5. Abertura de la doble hélice.**
- 6. Mecanismo: apareamiento de bases**

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA REPLICACIÓN (CONT.)

- 7. Proceso global bidireccional y la síntesis de cada cadena es unidireccional de 5' p- 3'oh
- 8. Proceso gradual y repetitivo
- 7. Acoplado a la hidrólisis de pirofosfato
- 8. Proceso semiconservativo
- 9. Proceso antiparalelo, el molde se lee en dirección 3' - 5'
- 10. Es semidiscontinua.

EJEMPLOS INHIBIDORES DE REPLICACIÓN

- Existen algunos antibióticos que son inhibidores de la replicación como se describen en el texto, los tres tipos que a continuación se ejemplifican son:
 - Sobre la cadena molde: actinomicina D, metropsina.
 - Sobre las proteínas replicativas: ácido nalidixico, novobiocina.
 - Sobre la cadena en crecimiento: AZT

CONCLUSIONES

- **El ciclo celular consta de dos etapas, la interfase y la división celular, las que se encuentran estrechamente relacionadas con los procesos de diferenciación y especialización y es específico para cada tipo de población celular.**

CONCLUSIONES

- **El proceso de replicación ocurren en el núcleo y tienen una gran importancia biológica, ya que permite la conservación de la información genética contenida en la secuencia de bases del ADN, y con ello la conservación de la especie.**

Estudio Independiente



Estudie la replicación en eucariontes, siguiendo las orientaciones de la tarea de Genética Molecular del Sistema de tareas (ELAM) y del Sitio de Morfo I del Prof. Tárano

Cuando haya asimilado el proceso en estos organismos, pase a estudiarlo según el texto de Morfofisiología I y el de Bioquímica Humana. Revise las animaciones del Sitio de Morfo I.

Estudio Independiente



- **Es importante que pueda precisar los conceptos, la importancia biológica, la localización celular, las características generales así como los requerimientos de cada proceso de la Genética Molecular.**

Estudio Independiente



Complete el cuadro comparativo de los tres procesos de la Genética Molecular, comenzando por la replicación.

Estudie someramente los procesos de Recombinación y Reparación del ADN, en particular la reparación de los dímeros de Timina, definiendo con sus propias palabras ambos conceptos, así como sus elementos esenciales.

RECOMBINACIÓN

Proceso donde se produce el intercambio de segmentos de ADN entre dos moléculas.

Significado biológico

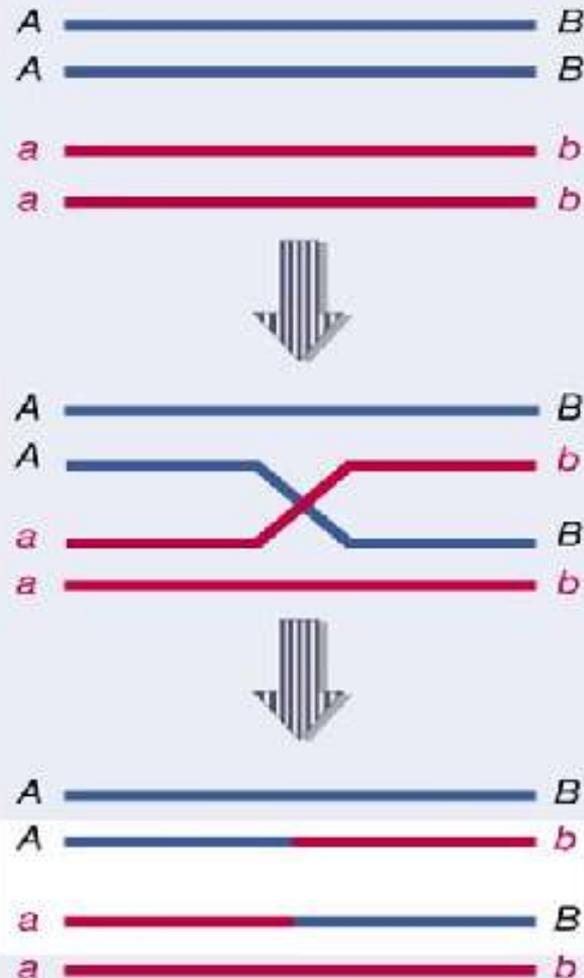
- Mecanismo de intercambio de información genética.
- Explica la gran diversidad de organismos que componen una especie.
- Es un mecanismo de protección.

Figure 1.23 Chiasma formation is responsible for generating recombinants.

Bivalent contains 4 chromatids, 2 from each parent

Chiasma is caused by crossing-over between 2 of the chromatids

Two chromosomes remain parental (*AB* and *ab*).
Recombinant chromosomes contain material from each parent, and have new genetic combinations (*Ab* and *aB*).



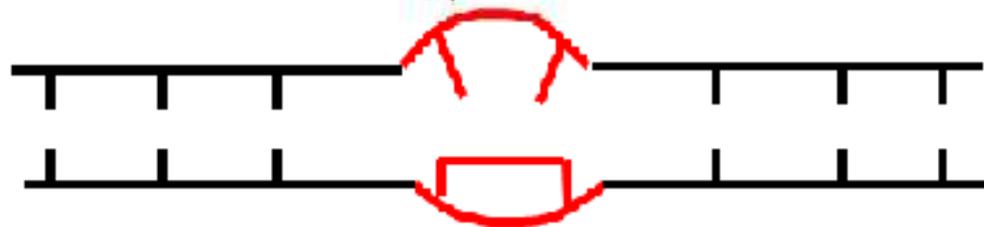
REPARACIÓN DEL ADN



ADN



Luz ultravioleta



ADN
DAÑADO

Enzima



Mecanismo de reparación de dímeros TT:

- Unión de proteínas al sitio mal apareado.
- Entrada de una **ENDONUCLEASA** que escinde la hebra 5 nucleótidos hacia el extremo 3' prima de la lesión y hasta 24 nucleótidos del lado 5' prima del sitio dañado. Este segmento de 29 nucleótidos queda unido solo por puentes de H.
- Actividad helicasa desenrolla este sector con lo que separa ese segmento.
- De inmediato la polimerasa β y la ADN ligasa completa la reparación.

