

## RESUMEN BIOLOGÍA CELULAR 2do PARCIAL 2do CUATRIMESTRE 2017

### FOTOSÍNTESIS → cloroplastos

-Etapas:

- a) **Lumínica**, la luz inicia una secuencia de transporte de electrones que genera un gradiente de protones a partir del cual se sintetiza ATP y se reduce un NADP+ creando NADPH.
- b) **Fijación de Carbono**, el ATP y NADPH producen azúcares. (la luz lumínica no es directamente necesaria pero muchas enzimas son reguladas o activadas de forma indirecta por la luz).

-Los metales se cargan positivamente porque la energía lumínica desaloja electrones expulsándolos de los átomos de metal → **efecto fotoeléctrico**.

-El que la luz pueda o no eyectar los electrones de un metal no depende de la intensidad de la luz si no de su longitud de onda.

-Contra mayor sea la longitud de onda, menor será la energía.

-Cualquier sustancia que absorba la luz → **pigmento**.

-Patrón de absorción de un pigmento → **espectro de absorción**.

-Energía lumínica de mayor longitud de onda → **fluorescencia**.

-Tipos de clorofila:

- a) **Clorofila a**, transforma energía lumínica en química.
- b) **Clorofila b**, se encuentra en las plantas y algas verdes.
- c) **Clorofila c**, algas pardas.

-Pigmentos rojos, anaranjados o amarillos → **carotenoides**.

-Pigmentos rojos y azules → **ficobilinas**.

-Las clorofilas y los carotenoides están unidos a proteínas de forma no covalente que atraviesan la membrana de los tilacoides.

-Clorofilas + carotenoides + proteínas → **antenas clorofílicas**.

-Ficobilinas + proteínas solubles → **ficobilisoma**.

- Los tilacoides poseen dos complejos llamados **fotosistema I** y **fotosistema II** formados por proteínas de la transmembrana.

-Cuando un fotón es absorbido por uno de los pigmentos de la antena, rebota rápidamente sobre las otras moléculas de pigmentos del fotosistema hasta que alcanza la clorofila a reactiva de un centro de reacción. Cuando la clorofila absorbe la energía lumínica uno de sus electrones salta a un nivel más alto y se transfiere a otra molécula, un **aceptor primario de electrones** y luego a un **aceptor secundario**.

-Síntesis de ATP a partir de energía lumínica → **fotofosforilación**.

-Incorporación inicial de CO<sub>2</sub> → **fijación del carbono**.

-Cuando la concentración de CO<sub>2</sub> es baja en relación con la concentración de O<sub>2</sub>, la RuBP carboxilasa cataliza la reacción de RuBP con el O<sub>2</sub> en vez de con el CO<sub>2</sub>. → **fotorespiración**.

-Plantas C<sub>4</sub>:

- a) Unen primero el CO<sub>2</sub> al PEP y se forma ácido oxalacético que luego se convierte en malato (esto ocurre en el mesofolio). El malato pierde un grupo carboxilo y el CO<sub>2</sub> liberado ingresa al ciclo de Calvin.
- b) Cuentan con una enzima llamada PEP carboxilasa, incapaz de incorporar O<sub>2</sub>.

-En condiciones de sequedad, las plantas abren las estomas por la noche, y los cierran durante el día, para evitar la pérdida de agua.

-Asimilación de CO<sub>2</sub> durante la noche → **fotosíntesis CAM**, el CO<sub>2</sub> reacciona con el PEP (catalizada por la PEP carboxilasa) y se forma ácido málico que se almacena en las vacuolas. Durante el día las vacuolas lo liberan y es descarboxilado, eliminando CO<sub>2</sub> el cual ingresa al Ciclo de Calvin.

-Gliceraldehído fosfato → glucosa o fructosa.

-Glucosa y fructosa → almidón, celulosa y sacarosa. (las células animales lo almacenan como glucógeno).

-Para que las plantas puedan crecer, la fotosíntesis debe ser más rápida que la respiración.

## EL NÚCLEO

Está delimitado por la envoltura nuclear o carioteca, la cual posee poros que comunican el interior del núcleo con el citosol y se encuentra reforzada por dos mallas de filamentos intermedios.

En el compartimiento nuclear se encuentran:

- 46 cromosomas. (c/u formado por una molécula de ADN y proteínas)
- ARN (mensajero, ribosómico, de transferencia, pequeños)
- Nucléolo (donde se localizan los genes del ARNr y los ARNr ya sintetizados).
- Proteínas.
- Nucleoplasma.

## ENVOLTURA NUCLEAR

Está compuesta por dos membranas, interna y externa, las cuales están separadas por el espacio perinuclear y son atravesadas por poros. Se comunica con el RE.

- Membrana nuclear interna: sostenida por la lámina nuclear, la cual le otorga resistencia a la carioteca y establece su forma.
- Poros: Contienen un conjunto de proteínas llamadas **nucleoporinas**, las cuales componen un complejo llamado “*complejo del poro*” y consta de:
  - a) 8 **columnas proteicas** que forman una pared cilíndrica.
  - b) **Proteínas de anclaje**, que amarran las columnas proteicas a la envoltura nuclear
  - c) **Proteínas radiales**, surgen de las columnas y se acortan y alargan.
  - d) **Fibrillas proteicas**, intervienen en el pasaje de proteínas a través del poro.

Los iones y las moléculas pequeñas atraviesan el poro de forma pasiva, pero las macromoléculas antes de pasar fuerzan el acortamiento de las proteínas radiales y el poro adapta su forma a las dimensiones de la misma.

Las macromoléculas que salen del núcleo son proteínas envejecidas, que dejaron de funcionar (ya que deben dirigirse al citosol para ser destruidas) o ARN combinado con proteínas.

#### Entrada de proteínas al núcleo:

- **Ingresan estando plegadas** (ya que adquieren sus estructuras terciarias y cuaternarias en el citosol).
- Se realiza mediante un **mecanismo selectivo** que permite solo el ingreso de las apropiadas, las cuales poseen un *péptido señal específico (NSL; no interactúan directamente con el poro si no que necesitan de la importina y c/tipo de NSL requiere de una importina especial)* que abre el camino.
- Etapas:
  - a) La proteína se une a la importina por medio de la NSL y lo atraviesan.
  - b) La importina es guiada por las fibrillas.
  - c) Se gasta un GTP, cuya hidrólisis está a cargo de la proteína RAM (pertenece a la familia de las GTPasas y actúa junto con las proteínas reguladoras GEF, gdp-gtp, y GAP, gtp-gdp+p)
  - d) Ingresa el complejo importina-proteína y RAN-GDP.
  - e) El GEF promueve el reemplazo de GDP en GTP y el complejo RAN-GTP se une al importina-proteína.
  - f) Esta unión hace que la importina se independice de la proteína, y esta queda retenida en el núcleo.
  - g) La importina y el complejo RAN-GTP permanecen unidas y retornan al citosol.
  - h) La GAP induce a la RAN a que hidrolice GTP a GDP+P, que resulta en el complejo RAN-GDP y se separa de la importina. (*acá se gasta el GTP*).
  - i) La RAN-GDP y la importina pueden ser reutilizadas.

#### Salida de proteínas y de moléculas de ARN:

- Los péptidos señal que utilizan se llaman NES, los cuales son reconocidos por unas proteínas llamadas exportina y algunos por las transportinas.
- Etapas:
  - a) La proteína se une a la exportina por medio del NES, a la vez, la GEF forma un complejo RAN-GTP reemplazando el GDP por la GTP.
  - b) La RAN-GTP se une a la proteína por medio de la exportina.
  - c) La RAN-GTP, la proteína y la exportina atraviesan el núcleo.
  - d) La exportina es guiada por fibrillas proteicas del complejo del poro.
  - e) La RAN-GTP hidroliza el GTP a GDP+P, gracias a la GAP, lo que resulta en el complejo RAN-GDP.
  - f) La RAN-GDP se independiza de la exportina y a la vez, esta de la proteína.
  - g) La proteína queda retenida en el citosol y la RAN-GDP y la exportina retornan al núcleo, separadamente.
  - h) La RAN-GDP y la exportina pueden ser reutilizables.

#### CROMOSOMAS

C/cromosoma está compuesto por una molécula de ADN unido a proteínas.

-Estas proteínas se clasifican en dos grupos: **histonas** y un conjunto de proteínas **no histónicas**.

-El complejo ADN-histonas-proteínas no histónicas → **cromatina**.

-Estructura:

- **Centrómero**, participa en el reparto de las copias cromosómicas.
- **Telómeros**, corresponde a los extremos de los cromosomas, se replica distinto al resto del ADN, está protegido por un capuchón de proteínas llamado TRF debido a que corre riesgo de fusionarse con otros telómeros o ser degradado por nucleasas.
- **Orígenes de replicación**, posee nucleótidos especiales llamados ARS.

-La capacidad o incapacidad del ADN en generar ARN se basa en la secuencia de nucleótidos.

- El 75% del ADN → secuencias no repetidas (genes)

-El 25% del ADN → secuencias repetidas (ADN repetitivo) Dos clases:

- a) **Dispuesto en tandas**, se encuentran uno al lado del otro y son: ADN satélite; incluye una secuencia repetida llamada *secuencia aloide*, se encuentran en el centrómero, brazo largo del cromosoma Y y en la cromatina; Microsatélite; se encuentran en todos los cromosomas y contienen secuencias repetidas; Minisatélite, pertenecen al ADN repetitivo de los telómeros y al ADN hipervariable, se encuentra en los centrómeros.
- b) **Disperso**, se encuentran dispersos en varias partes del cromosoma, existen dos tipos: SINE, familia Alu, 300 nucleótidos y zona q puede ser cortada por la enzima de restricción Alu I; LINE o L-1, secuencia repetida larga.

-Las histonas son fundamentales p/el enrollamiento de la cromatina, están cargadas positivamente lo que contribuye a su unión con las moléculas de ADN (carga neg.)

- 5 clases de histonas: H1 (seis subclases) y H2A, H2B, H3 y H4 que son histonas nucleosómicas porque se enrollan para formar nucleosomas.

- Complejo H1-nucleosoma → **cromatosoma**.

- En la cromatina existen dos proteínas accesorias que asisten a las histonas p/q se ligan entre sí: **proteína N1**, que asocia a la H3 con la H4; **nucleoplasmina**, que asocia a la H2A con la H2B.

-Los nucleosomas se hayan separados por **ADN espaciador**, en donde se producen los cortes.

-La cromatina debe experimentar nuevos y sucesivos grados de enrollamiento los cuales son inducidos por la **condensina**.

- a) En primer lugar, los cromatosomas se enrollan sobre sí mismos y dan una estructura helicoidal → **solenoide**.  
Depende de las H1.

- b) Se compacta más y forma lazos que nacen de un cordón proteico de proteínas no histónicas. (ADN asociado a cordón proteico → SAR).
- c) C/lazo = 1 gen.

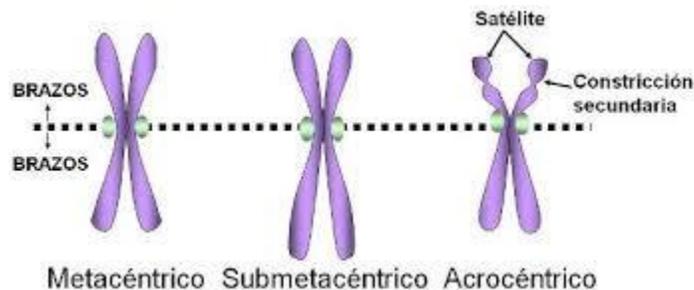
-La cromatina puede ser: **heterocromatina** (super compactada, interfase, no puede transcribir, la q no se puede convertir en eucromatina se la llama constitutiva y la que si facultativa.) o **eucromatina** (menos compactada y posee el ADN que sintetiza ARN, sufre etapas de contracción y extensión).

- El grado más alto de enrollamiento se alcanza en la *metafase*.

- Conjunto de cromosomas ordenados según un criterio preestablecido → **cariotipo**.

-Los cromosomas metafásicos están integrados por **cromátidas** unidas por el centrómero. Este centrómero divide a las cromátidas en dos brazos, uno más largo que el otro. El brazo corto se identifica con la letra **p** y el largo con la **q** y sus extremos se denominan telómeros. De acuerdo con la posición del centrómero se clasifican en tres grupos:

- a) **Metacéntricos**, posición central.
- b) **Submetacéntricos**, alejados del punto central → brazo largo y brazo corto.
- c) **Acrocéntricos**, cerca de uno de los extremos → brazo corto es muy corto. Poseen pequeña masa de cromatida llamada *satélite* ubicada en el extremo libre del brazo corto y se haya ligado al resto por un tallo llamado *constricción secundaria*. El brazo corto está compuesto por heterocromatina.



-Técnicas de bandeo cromosómico:

- a) **Bandeado G**, tratados con tripsina y teñidos con Giemsa, las bandas G que aparecen oscuras son ricas en A-T.
- b) **Bandeado Q**, tratadas con quinacrina, las bandas Q que aparecen fluorescentes son ricas en A-T.
- c) **Bandeado R**, reciben calor y son teñidos con Giemsa, las bandas oscuras son ricas en G-C.
- d) **Bandeado C**, tiñe la cromatina que permanece condensada en la interfase.

-Durante la interfase los cromosomas ocupan regiones específicas → **territorios cromosómicos**, los cuales están separados por **dominios intercromosómicos**, donde se encuentran tramos de ARN en tránsito hacia los poros nucleares o procesándose.

## LA COMUNICACIÓN INTERCELULAR Y LA TRANSMISIÓN INTRACELULAR DE SEÑALES

-En los organismos multicelulares, la supervivencia de las células y la actividad que realizan depende de estímulos externos provenientes de otras células. Ante ellos la célula:

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| a) Se mantiene viva o muere.       | f) Incorpora solutos o macromoléculas. |
| b) Se diferencia.                  | g) Se contrae.                         |
| c) Se multiplica.                  | h) Se moviliza.                        |
| d) Degrada o sintetiza sustancias. | i) Conduce estímulos eléctricos.       |
| e) Secreta sustancias.             |  |

-

- Acción de estimular la célula desde el exterior → **inducción**, y es mediada por una sustancia inductora llamada **ligando**.

- Célula que produce el ligando → **célula inductora**.

-Célula que recibe el ligando → **célula inducida o blanco**.

-La célula inductora interactúa con la célula inducida a través de un **receptor**, que es una proteína localizada en el citosol o en la m. plasmática de la célula blanco.

- Si el receptor se encuentra en el citosol, la sustancia inductora debe ser **pequeña e hidrofóbica**.

- Existen distintos tipos de inducciones dependiendo de la distancia entre las células:

- Inducción endocrina**, la distancia es mucha entonces la sustancia inductora, tras ser secretada por la célula inductora, ingresa al torrente sanguíneo y a través de ella alcanza a la célula inducida. (sustancias inductoras vehiculizadas por la sangre → **hormonas**)
- Inducción paracrina**, la sustancia inductora debe recorrer un corto camino.
- Inducción autocrina**, la célula se induce a sí misma.

-El carácter y naturaleza de la respuesta dependen de la célula inducida.

- Las sustancias inductoras son específicas para cada célula inducida. Y la sustancia inductora y el receptor integran un complejo que tiene las siguientes características:

- Adaptación inducida.**
- Saturabilidad.**
- Reversibilidad.**

-Si la reacción se da en el citoplasma tarda → segundos.

-Si la reacción se da en el núcleo tarda → horas.

### RECEPTORES EN EL CITOSOL

- Las hormonas esteroideas, tiroideas y la vitamina D → endocrina. } Sustancias inductoras que se unen a receptores del citosol.
- El ácido retinoico → paracrina. }

-Proceso:

- a) La sustancia inductora se une al receptor específico y forman un complejo.
- b) Ingresan al núcleo.
- c) Se combinan con la secuencia reguladora de un gen particular el cual se activa.
- d) Su transcripción conduce a la síntesis de una proteína, cuya presencia provoca la respuesta celular.

-Los receptores citosólicos poseen cuatro dominios:

- a) Uno que se une al inductor.
- b) Uno flexible, que se dobla.
- c) Uno que se une a la secuencia reguladora del gen.
- d) Uno que activa al gen.

-En ausencia de la sustancia inductora, el receptor, permanece unido a la chaperona hsp90.

-Cuando el NO (Óxido Nítrico) es secretado por: Macrófagos, células endoteliales de los vasos sanguíneos o neuronas → Sustancia inductora. (gtp-gmpc)

## RECEPTORES EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA

- En las inducciones de la m. plasmática, la sustancia inductora se une al receptor, genera cambios en él, estos cambios se transmiten a la segunda molécula del sistema y así sucesivamente hasta conseguir la respuesta celular.

-Molécula que interviene en las vías de señales → **quinasa**, de las cuales existen diferentes tipos para cada sustrato específico.

-Los receptores de las membranas plasmáticas se componen por una o + proteínas. Poseen 3 dominios:

- a) **Externo.**
- b) **Transmembranoso.**
- c) **Citosólico.**

Cuando la sustancia inductora se une al primero, el receptor se activa y su dominio citosólico experimenta alguno de los siguientes cambios:

- a) Adquiere **actividad enzimática** o **activa una enzima.**
- b) Activa a la **proteína G** la cual activa a una enzima.

-La guanilato ciclasa o serina-treonina quinasa → a)

-Tirosina quinasa → a) o b)

- Las moléculas TGF- $\beta$  son las sustancias inductoras que interactúan con los receptores que poseen actividad serina-treonina quinasa.

- Las **proteínas RAS**, pertenecen a la familia de las GTPasas e interactúan con las GEF y GAP.

-Las **fosfolipasas C-Y** se unen a receptores con actividad tirosina quinasa.

-El fosfatidilinositol **3-quinasa** se activan mediante receptores con actividad tirosina quinasa y otras por medio de las proteínas G. Intervienen en la muerte celular.

## RECEPTORES MEMBRANOSOS ACOPLADOS A PROTEÍNAS G

Los receptores que se acoplan a las proteínas G son proteínas integrales multipaso que atraviesan siete veces la bicapa lipídica.

-Las proteínas G se hayan en la cara citosólica de la membrana plasmática y cuentan con tres subunidades:

- a) **Subunidad  $\alpha$** , que se comporta como una GTPasa, cuando cuenta con un GDP la proteína G se inactiva, y viceversa.
  - b) **Subunidad  $\gamma$** , forma un complejo con la subunidad  $\beta$ .
  - c) **Subunidad  $\beta$** , se une a la membrana por medio de la Subunidad  $\gamma$ .
- } Se unen a la membrana por medio de ácidos grasos.

-Tipos de proteínas G:

- a) **Adenilato ciclasa (AC)**, a partir de ATP genera AMPc.
- b) **Fosfolipasa C- $\beta$  (PLC- $\beta$ )**, cataliza la escisión del PIP2 en IP3 y DAG. (al igual que la fosfolipasa C- $\gamma$ )
- c) **Fosfatidilinositol 3-quinasa (PI 3-K)**, le añade un fosfato al PIP2 y lo convierte en PIP3.

-Cuando el receptor de las proteínas G las activa, la subunidad  $\alpha$  y el complejo  $\beta$ - $\gamma$  se separan, luego, algunas de los dos entran en contacto con a) b) o c), las cuales en algunos casos se activan y en otros se inhiben.

- Cuando los receptores de las proteínas G son estimulados de forma ininterrumpida, intervienen unas quinasas que fosforilan a los receptores y los inhiben y unas proteínas denominadas **arrestinas** los bloquean.

-Proteína que convierte el AMPc en AMP  $\rightarrow$  **fosfodiesterasa**, la cual regula la concentración de AMPc.

-El IP3 abre los canales de  $Ca^{2+}$ , el cual pasa al citosol, situados en la membrana del RE, y parte del  $Ca^{2+}$  citosólico se une a la calmodulina, que activa a la quinasa CaM (la cual fosforila a serinas y treoninas de otras quinasas).

-La calmodulina se activa solo si se le unen cuatro  $Ca^{2+}$ .

-Calmodulina de la célula muscular estriada  $\rightarrow$  **troponina C**.

- Las señales mediadas por el  $Ca^{2+}$  finalizan cuando este retorna al REL o es extraído mediante bombas de  $Ca^{2+}$ .

## LOS GENES

Son secuencias de ADN capaces de sintetizar ARN y, si esta corresponde a ARNm, a partir de él construir una proteína.

-Se localizan en el *locus* del cromosoma.

-Síntesis proteica a partir de ARNm  $\rightarrow$  *traducción del ARNm*.

-Tipos de ARN:

- a) **ARNm**, recogen Info. de los genes y dirigen la síntesis proteica.
- b) **ARNr**, función estructural.
- c) **ARNt**, actúan como adaptadores, y trasladan los aminoácidos hacia el ribosoma siguiendo el orden de marca el ARNm.

- d) **ARNpc**, se encuentran en el citosol.
- e) **ARNpn**, se encuentra en el núcleo y forman parte de unas nucleoproteínas llamadas RNPpn.
- f) **ARNpno**, se encuentra en el núcleo y forma parte de unas nucleoproteínas llamadas RNPpno. Intervienen en el procesamiento del ARNr.
- g) **ARNxist**, se encuentra en el núcleo.
- h) **ARNte**, se encuentra en el núcleo.
- i) **MicroARN**, se encuentra en el citosol.

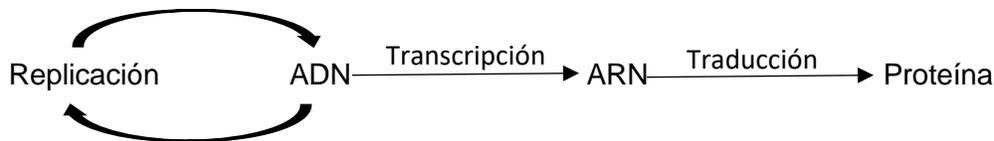
-Moléculas de ARN surgidas de la transcripción del ADN → **transcriptos primarios** y se convierten en ARN funcional antes de salir del núcleo, mediante modificaciones conocidas como *procesamiento del ARN*.

### ARN MENSAJERO

-ARNm contiene:

- a) Segmentos no funcionales → **intrones**.
- b) Segmentos funcionales → **exones**, los cuales contienen la Info. genética.

-El procesamiento remueve los intrones y empalma los exones, dando lugar a ARNm con Info. genética continua, apto para la síntesis proteica.



-Triplete de nucleótidos que se utiliza para codificar cada aminoácido → **codones**.

-Conjunto de 64 codones → **código genético**.

-Codones que codifican a un mismo aminoácido → **sinónimos**. (solo la metionina y el triptófano son codificados por sinónimos)

-Solo tres codones no codifican aminoácidos → **UAA, UGA y UAG** → **codones de terminación**, tienen como tarea concluir la síntesis proteica.

### GEN

-Partes funcionales del gen:

- a) **Promotor**, inicia la transcripción y señala a partir de que nucleótido debe transcribirse el gen. Posee dos elementos: TATA y CAAT.
- b) **Secuencias reguladoras**, determinan cuando debe transcribirse el gen y cuantas veces. Existen dos tipos: amplificadores e inhibidores. Varía en los distintos genes.

c) **Secuencia de terminación**, marca la conclusión de la síntesis de ARN.

-Cuando se retira una secuencia reguladora amplificadora la velocidad de transcripción disminuye, y cuando se retira un inhibidor aumenta.

-La secuencia de nucleótidos más común de la caja TATA es el TATAAAA.

-La secuencia de nucleótidos más común de la caja CAAT es el GGCCAATCT.

- En el segmento codificador se alternan tramos de intrones y exones.

#### ESTRUCTURA DEL GEN QUE CODIFICA ARNr 45S

-Se encuentran en los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22 en el nucléolo.

-Están separados por ADN espaciador el cual no se transcribe, en él se encuentran las secuencias reguladoras y parte del promotor.

-Promotor: Compuesta por 70 nucleótidos y la última parte del promotor es la parte inicial del segmento codificador.

-Segmento codificador: las secuencias de ADN correspondientes a ARNr 18S, 5,8S y 28S se encuentran separados por ADN espaciador pero este si se transcribe y se ve transcrito en el ARNr 45S.

-Secuencia de terminación: Contiene varias T seguidas.

#### ESTRUCTURA DEL GEN QUE CODIFICA ARNr 5S

-Se localizan en el extremo distal del cromosoma 1, no pertenecen al nucléolo.

-Promotor: se transcribe.

-Posee una secuencia situada corriente arriba del codificador cuya función es reguladora.

-Secuencia de terminación: Presenta varias T seguidas.

#### ESTRUCTURA DEL GEN QUE CODIFICA ARNt

-Promotor: se transcribe.

-Segmento codificador: presentan un intrón de 4 a 15 nucleótidos seguido de dos exones.

-Secuencia de terminación: similar al de ARNr 45S y 5S.

#### ESTRUCTURA DEL GEN QUE CODIFICA ARNp

-Existen múltiples copias de él.

-Promotor: se encuentra en el medio del segmento codificador.

-Algunos ARNpn: derivan de genes independientes que poseen un promotor compuesta por tres secuencias separadas. La secuencia más próxima al segmento codificador es la caja TATA y las otras dos son las PSE y OCT.

- El resto de los ARNpn y los ARNpno: no derivan de genes convencionales si no de la Info. de algunos intrones de los genes de proteínas ribosómicas.

## ESTRUCTURA DEL GEN QUE CODIFICA ARN<sub>xist</sub>, ARN<sub>te</sub> Y miniARN

-ARN<sub>xist</sub>: se localiza en el brazo largo del cromosoma X y consta de por lo menos ocho exones.

-ARN<sub>te</sub>: se localiza en el brazo largo del cromosoma 3 y su segmento codificador posee 450 nucleótidos.

-miniARN: su segmento codificador posee 70 nucleótidos.

## LA TRANSCRIPCIÓN DEL ADN

-Pasos:

- a) Uno de los ribonucleósidos (ATP, UTP, CTP, GTP) establece una unión transitoria con la base complementaria del primer nucleótido del gen. (promotor)
- b) El promotor se une a la ARN polimerasa y hace que esta interactue con el ADN en el sitio en el q debe iniciarse la transcripción.
- c) La ARN polimerasa forma una burbuja determinando la separación de las dos cadenas de ADN y deja expuesto el primer desoxiribonucleótido q va a ser leído.
- d) Se acomoda un ribonucleósido trifosfato complementario frente al desoxiribonucleótido expuesto.
- e) Se arriba un segundo ribonucleósido trifosfato y sus bases se unen.
- f) La transcripción concluye cuando la ARN polimerasa alcanza la secuencia de terminación del extremo 3', la enzima se libera al igual que el ARN que recibe el nombre de **transcripto primario**.

-El alargamiento progresivo del ARN es conducido por la ARN polimerasa y, además, cataliza uniones fosfodiéster y se desliza sobre el ADN en dirección 5' - 3' y hace avanzar la burbuja.

-Se copia solo una de las dos cadenas de ADN.

-Existen tres tipos de ARN polimerasas: **I**, sintetiza ARN<sub>r</sub> 45S; **II**, sintetiza ARN<sub>m</sub> y la mayoría de ARN<sub>p</sub>; **III**, sintetiza ARN<sub>r</sub> 5S, ARN<sub>t</sub>, ARN<sub>p</sub>c y unos pocos ARN<sub>p</sub>n.

## TRANSCRIPCIÓN DE LOS ARN<sub>m</sub>

-Se produce cuando sus secuencias reguladoras y el promotor se activan por proteínas → **factores de transcripción**. Se dividen en dos:

- a) **Factores de transcripción específicos**, son *facultativos* porque son particulares para cada gen, interactúan con el regulador del gen y según lo hagan con activadoras o inhibidoras pueden ser *activadores* o *represores*.
- b) **Factores de transcripción basales**, son *constitutivos* porque son los mismos para todos los genes, se unen a la secuencia TATA. Existen varios (TFTID, TFTIB, TFTIH)

-Proceso:

- a) Se une el TFTID al promotor por medio de la TBP.

- b) La cromatina del promotor se pliega y atrae a la ARN polimerasa II la cual se une al promotor.
- c) La ARN polimerasa II es fosforilada por el TFTIH.
- d) Un ATP se hidroliza en ADP+P.
- e) La ARN polimerasa II fosforilada se desprende de los factores de transcripción y abre la doble hélice del ADN y se inicia la síntesis.
- f) La ARN polimerasa II recurre a los factores de elongación SII y SIII para el alargamiento del ARNm.

-Conjunto de transcriptos primarios de ARNm → **ARN heterogéneo nuclear (ARNhn)**, no se encuentran libres si no combinados con proteínas las cuales se unen al ARN a medida que se sintetizan.

-Conjunto de ARNhn y proteínas asociadas → **ribonucleoproteína heterogénea nuclear (RNPhn)**, actúan como chaperonas manteniendo a los ARNm desplegados.

-La transcripción de los genes puede visualizarse con microscopio electrónico.

- Las proteínas de los factores de transcripción contienen estructuras diméricas simétricas las cuales encastran en los surcos de la doble hélice del ADN.

-La dimerización de los factores de transcripción y la simetría del ADN → condiciones necesarias para que los aminoácidos de los factores de transcripción puedan interactuar con las bases del regulador y el promotor.

-Los sectores diméricos de los factores de transcripción se clasifican según sus estructuras secundarias y terciarias:

- a) **Hélice-vuelta-hélice**, dos cadenas de aminoácidos con forma de hélice separadas por una vuelta o cadena más corta. Una de las hélices lee la secuencia de nucleótidos en el sector regulador del gen y la otra mantiene a la hélice lectora en la posición adecuada.
- b) **Cremallera de leucina**, dos cadenas polipeptídicas paralelas con forma de hélice. C/cadena posee dos sectores: uno se une al ADN y el otro a su cadena homóloga. C/siete aminoácidos hay una leucina.
- c) **Dedos de cinc**, compuesto por unos pocos aminoácidos y un átomo de cinc el cual se liga a cuatro cisteínas o a dos cisteínas y dos histidinas.
- d) **Hélice-bucle-hélice**, dos cadenas polipeptídicas con dos sectores funcionales en c/u: el específico y el responsable de la dimerización. Se diferencia de la cremallera porque sus partes dimerizadas no encastran.

-El enrollamiento de la cromatina influye sobre la actividad de los genes y es regulado por el agregado o la remoción de grupos acetilo, metilo y fosfato en las colas de las histonas.

-La acetilación disminuye el enrollamiento de la cromatina.

-El agregado de grupos metilo aumenta el enrollamiento de la cromatina y su remoción lo disminuye.

-La fosforilación y la desfosforilación actúa igual que los grupos metilo.

-Las células hija heredan la misma heterocromatina que las células predecesoras.

-Citosina + grupo metilo → **metilcitosina**.

-La herencia de la metilcitosina se debe a que durante la replicación las C de las cadenas hijas adquieren un grupo metilo, metilación dirigida por la **metilasa de mantenimiento**.

-Los genes inactivos pierden parte de su metilación si se activan.

-Conjunto de genes cuyos alelos poseen patrones de metilación de las citosinas distintos entre sí, al compararse el alelo aportado por el padre con el aportado por la madre → **impronta genómica**.

-Afecciones congénitas que se producen cuando los dos alelos de un gen con impronta poseen solo la impronta de la madre o del padre → **disomías uniparentales**.

#### TRANSCRIPCIÓN DEL GEN DEL ARNr 45S

-La iniciación de la síntesis del ARNr 45S por la ARN polimerasa I requiere de dos factores de transcripción: **SL1** y **UBF**.

-Proceso pre transcripción:

- a) El SL1 se asocia al promotor del gen y el UBF al regulador.
- b) El SL1 y el UBF se comunican entre sí y luego con la ARN polimerasa I y forman un complejo.
- c) Se inicia la transcripción.

#### TRANSCRIPCIÓN DEL GEN ARNr 5S

-Se encuentra fuera del nucléolo.

-Su transcripción es dirigida por la ARN polimerasa III que actúa cuando tres factores de transcripción (TFIIIA, TFIIIB y TFIIIC) se unen al promotor del gen.

#### TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES DE ARNt

-Es dirigida por la ARN polimerasa III que actúa cuando dos factores de transcripción (TFIIB y TFIIIC) se unen al promotor del gen.

#### TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES DE ARNp

-La mayoría de los ARNpn son sintetizados por la ARN polimerasa II y unos pocos por la ARN polimerasa III.

-Un factor de transcripción llamado **SNAPc** se vincula con las polimerasas, posee una subunidad TBP y se une a las secuencias TATA o a la secuencia PSE del promotor.

-La formación de los restantes ARNpn y los ARNpno no dependen de polimerasas ni de factores de transcripción propios-

-Los genes del ARNpc son transcritos por la ARN polimerasa III.

## TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES DE ARN<sub>xist</sub>, ARN<sub>te</sub> Y DE LOS miniARN

-ARN<sub>xist</sub> → durante el desarrollo temprano del embrión femenino se transcribe en los dos cromosomas X, pero más tarde lo hace solamente en el cromosoma X compactado.

-ARN<sub>te</sub> → transcrito por la ARN polimerasa II.

-miniARN → ¿?

## TRANSCRIPCIÓN DE LOS GENES EN LAS CÉLULAS PROCARIOTAS

-Grupo de genes que se encuentran muy próximos entre sí y que son regulados por un operador (o) y un promotor (p) y a veces por un gen inhibidor (i) que codifica a un represor → **operón**.

-Operón lac → inducido por la lactosa y su sector codificador posee tres genes z, Y y α, Es regulado por el represor lac.

-Los genes se encuentran en el segmento codificador y son transcritos a un solo ARNm → **ARN policistrónico**.

-La unión del represor lac al operador impide la síntesis del ARNm policistrónico.

-La afinidad del represor por el operador se haya regulada por la sustancia inductora **clolactosa**.

-Cada subunidad del represor tiene un sitio de unión para la sustancia inductora, lo que provoca un cambio conformacional y el represor abandona al operador.

-La presencia de la sustancia inductora hace posible la transcripción del operón.

-La ARN polimerasa se coloca en el promotor para que se inicie la transcripción. Y para su unión son necesarios dos sectores:

- a) La secuencia conservada **TATGTTG**.
- b) Una secuencia localizada a 35 nucleótidos de este sitio, importante porque si muta se inhibe la expresión del operón lac.

-La presencia del represor en el operador bloquea la unión de la ARN polimerasa con el promotor.

-El AMPc participa en la regulación de la transcripción de los operones y su concentración en el protoplasma es regulada por la glucosa.

-Operón Trp → sintetiza el aminoácido triptófano y su actividad es controlada por dos mecanismos.

- a) **Represión enzimática**, en donde la síntesis del ARNm es bloqueada cuando la concentración del triptófano sobrepasa ciertos niveles. El represor Trp derivado del gen inhibidor ingresa en el operador e impide que la ARN polimerasa se una al promotor, lo cual detiene la

transcripción del gen y la producción de las enzimas. Para actuar necesita ser activado por un correpressor, en este caso el exceso de triptófano.

- b) **Interrupción prematura de la transcripción**, cuando las concentraciones de triptófano supera ciertos niveles, el operón Trp interrumpe su transcripción y genera un ARNm corto incapaz de producir las enzimas que se necesitan para sintetizar el aminoácido.

-Control postranscripcional para regular la síntesis de moléculas:

- a) **Inhibición por retroalimentación**, el producto final de un ciclo metabólico actúa como inhibidor alostérico del primer enzima de la cadena de modo que cuando se haya sintetizado una cantidad suficiente del producto toda la cadena entra en reposo y se evita la acumulación inútil del metabolito.
- b) **Activación por precursor**, el primer metabolito de la vía sintética actúa como activador alostérico de la última enzima de la cadena.
- c) **Control genético**, proceso lento, economiza energía ya que evita la síntesis de enzimas innecesarias.

## EL PROCESAMIENTO DEL ARN

Es el conjunto de modificaciones que experimentan los transcriptos primarios para convertirse en ARN funcionales.

### PROCESAMIENTO DEL ARNm

-Comprende la remoción de los intrones y el agregado de dos estructuras llamas **cap. (nucleótido metilado)** y **poli A (secuencia de 250 adeninas)**. La primera en el extremo 5' y la segunda en el extremo 3'. También metilan algunas de sus adeninas.

-Estas modificaciones son necesarias para que el ARNm pueda salir del núcleo y funcionar en el citosol.

-Pasos de la unión del cap.:

- a) Una enzima específica incorpora GTP al extremo 5'.
- b) La metiltransferasa toma dos grupos metilo y los transfiere al ARNm, uno a la guanina del cap.

-El cap. se une al transcripto primario apenas comienza a sintetizarse.

-El cap. evita la degradación del extremo 5' por fosfatasas o nucleasas y es requerido durante la remoción de los intrones y para conectar al ARNm al ribosoma durante la traducción.

-Agregado de la poli A al extremo 3' → **poliadenilación**.

-Antes de que la ARN polimerasa II alcance la secuencia de terminación varios factores específicos reconocen en el transcripto primario una secuencia llamada *señal de poliadenilación* formada por los nucleótidos AAUAAA.

-Factores específicos que reconocen la secuencia de poliadenilación → **CPSF, CSTF, CFT** y **CFTI**, uno de ellos corta el ARNm unos 20 nucleótidos después de la señal de poliadenilación y el transcrito primario se separa del ADN.

-La poli A es añadida gracias a la *poli A polimerasa*. Para ello se requiere de la presencia del CPSF y del PABII.

-La poli A es necesaria para proteger al extremo 3' de la degradación y es necesaria para que el ARNm pueda salir del núcleo.

-El extremo 3' de los ARNm de las histonas no se poliadenila si no que desarrolla otra estructura para protegerse la cual forma un bucle gracias a la U7.

-Pasos de la remoción de los intrones:

- a) ARNm es cortado entre los intrones y los exones.
- b) Los intrones son expulsados y los exones se empalman entre sí.

-Los agentes responsables de los cortes y empalmes son las RNPpn (U1, U2, U4, U5 y U6). Forman un complejo macromolecular llamado **espliceosoma**.

- El dinucleotido GU señala el comienzo del intrón.

-El dinucleótido AG señala la terminación de intrón.

-Etapas de la eliminación de los intrones y empalme de los exones:

- a) La U1 se combina con el extremo 5' del intrón y la U2 con el tramo del ARN. Se consume energía tomada del ATP.
- b) La U1 corta al ARN entre el extremo 3' del exón y el GU del extremo 5' del intrón.
- c) El intrón se dobla y forma un lazo. Gracias a que la U6 asistida por la U4 se combina con el extremo 5' libre del intrón e induce a la G de ese extremo a ligarse con la A del punto de ramificación.
- d) La U6 cataliza la formación de una unión fosfodiéster inusual.
- e) La U5 corta en el punto en el que se une el intrón con el exón y empalma a este último con el exón separado anteriormente.
- f) El intrón removido que persiste como lazo es digerido.

-Hay casos en los que el procedimiento es el mismo pero la U5 es reemplazada por la RNPpn.

-El ARNm no puede atravesar los poros si no fueron removidos todos sus intrones.

-La metilación tiene una función protectora.

## REGULACIÓN DEL PROCESAMIENTO DE LOS ARNm

-Para controlar la producción de algunas proteínas existen mecanismos postranscripcionales:

- a) **Corte y poliadenilación del extremo 3' del transcripto primario**, un factor regulador determina el corte del ARN en el extremo 3' del transcripto primario (y el agregado de la poli A) en dos lugares diferentes lo cual genera dos ARNm de distinta longitud.
- b) **Cortes y empalmes en lugares alternativo del transcripto primario**, uno o más exones sean removidos, uno o más intrones no sean excluidos, o ambos.
- c) **Control de la salida de ARNm al citoplasma**, algunos ARNm no pasan al citoplasma porque son degradados selectivamente en el nucléolo o porque se impide selectivamente su salida a través de los poros.

## PROCESAMIENTO DEL ARNr 45S

-El transcripto primario del ARNr 45S no forma un cap. en su extremo 5' ni una poli A en el extremo 3'.

-Su procesamiento tiene lugar en el nucléolo y comienza con una serie de cortes para eliminar las secuencias espaciadoras y hacer que los ARNr 28S, 18S y 5,8S queden independientes.

-Los futuros ARNr 28S, 18S y 5,8S se metilan antes de ser cortados del transcripto primario.

-El procesamiento del ARNr 45S incluye la formación de dos subunidades del ribosoma. Para ello los ARNr 28S, 18S y 5,8S se ensamblan con varias proteínas.

-En este proceso intervienen tres RNPpno (U3, U8 y U22)

- Los ARNr desarrollan asas en sus moléculas las cuales le garantizan una estructura tridimensional. Estas asas se forman porque contienen secuencias complementarias que se aparean entre sí.

-Un grupo especial de RNPpno hace que algunas A, C, G y U se metilen y una parte las U se conviertan en **seudouridinas**.

-La síntesis de ARNr 45S se realiza a una velocidad constante, lo que sugiere la baja regulación transcripcional.

-El nucléolo cuenta con dos regiones:

- a) **Región fibrilar**, ubicada en la parte central donde se sintetiza ARNr 45S y se producen los primeros pasos de su procesamiento.
- b) **Región granular**, ubicada en la periferia, se encuentran las subunidades de los ribosomas y no se halla envuelta por una membrana.

-El tamaño del nucléolo varía con la necesidad de la célula de crear ribosomas y depende de la región granular que se expande o se retrae.

-El procesamiento de las subunidades ribosómicas se completa en el citosol para evitar la formación de ribosomas completos en el nucleoplasma y el riesgo de la síntesis proteica en el interior del núcleo.

#### PROCESAMIENTO DEL ARNr 5S

-Una vez ya sintetizado, ingresa al nucléolo y se incorpora a la subunidad ribosómica mayor.

#### PROCESAMIENTO DEL ARNt

-Su procesamiento incluye la remoción de un intrón.

-En cada tipo de ARNt un grupo determinado de nucleótidos experimenta cambios químicos. (U-seudouridinas; U-ribotimidinas; U-dihidouridinas; A-inosinas; A, C y G se metilen)

-Contienen secuencias de nucleótidos complementarios que se aparean entre sí.

-El procesamiento culmina con el reemplazo del trinucleotido AAA por el trinucleotido CCA.

#### PROCESAMIENTO DE LOS ARNp

-Luego de que el ARNpn sale al citosol, se trimetila en el extremo 5' y se combina al complejo de siete proteínas llamas Sm. Los ARNpn unidos al Sm retornan al núcleo y se asocian con otras proteínas.

-Antes de salir del núcleo, el ARNpc experimenta los siguientes cambios:

- a) **Se aparean algunas secuencias.**
- b) **Se asocia con seis proteínas diferentes**, esto da lugar al complejo proteico PRS.

#### PROCESAMIENTO DEL ARNxist, ARNte Y DE LOS miniARN

-El ARNxist permanece en el núcleo y se une al cromosoma X compactado.

-El ARNte permanece en el núcleo y se asocia a un grupo de proteínas que participan en la formación de la telomerasa.

-Los miniARN salen al citoplasma, incluyen un par de secuencias complementarias las cuales se aparean entre sí y producen un ARN doble con forma de horquilla. Finalmente se desprende de la horquilla después de ser escindido por la **endonucleasa citoplasmática Dicer**.

-

-

**EL PROCESO DE TRADUCCIÓN O SÍNTESIS PROTEICA**  
Consiste en la traducción de la información codificada en secuencia de nucleótidos del ARNm, en la secuencia correspondiente de aminoácidos.

-Se lleva a cabo en los ribosomas, y tiene dos etapas:

a) **Activación de los aminoácidos o aminoacilación:** antes de la traducción cada ARNt se engancha a su aminoácido específico. Esta acción es catalizada por el enzima **aminoacil ARNt sintetasa**. Este proceso a su vez ocurre en dos etapas (activa el aminoácido):

a- Se usa la energía de la hidrólisis de ATP para unir cada aminoácido a un AMP (aminoacil-AMP)

b- Sin abandonar la encima, se transfiere el aminoácido al ARNt (aminoacil-ARNt)

b) **Traducción del ARNm:** sucede en un mecanismo de tres etapas:

a- **Iniciación:** se reúnen los componentes que constituyen el complejo de iniciación, disparador de la síntesis proteica. Compuesto por una molecula de ARNm, una subunidad mayor, una menor, el ARNt iniciador y factores proteicos de iniciación (IF) orden: el aminoacil-ARNt iniciador se une a la subunidad menor, luego el ARNm se une también, dsp la subunidad menor se desliza sobre el ARNm para encontrar el codón de iniciación y se le acopla su anticodón y se establece la pauta de lectura correcta. Por último, se acopla la subunidad mayor (ver en carpeta)

b- **Elongación:** proceso de elongación o crecimiento de la proteína, tiene tres etapas:

1: una molécula de aminoacil-ARNt ingresa al sitio A vacante en el ribosoma y se acopla por complementariedad de bases al segundo codón del ARNm que hay en ese lugar.

2: el aminoácido iniciado se desacopla del ARNt del sitio P, liberando energía que se utiliza en la formación del enlace peptídico entre los dos aminoácidos alineados.

3: el peptidil ARNt del lugar A pasa al lugar P cuando el ribosoma se desplaza tres nucleótidos adelante. El sitio A queda vacío y vuelve a empezar el proceso.

c- **Terminación:** ocurre ante la llegada de uno de los tres codones de stop al sitio A, son reconocidos por un factor de terminación que al asociarse al codón stop modifica la actividad y se le proporciona agua al peptidil-ARNt en vez de un nuevo aminoácido. Como consecuencia de esto el polipeptídico se desacopla del ARNt liberándose al citoplasma, el ARNm se desacopla del ribosoma, se van las subunidades.

-El costo energético de la síntesis proteica: requiere más energía que cualquier otro proceso anabólico, especialmente en la activación del aminoácido, en la unión aminoacil-ARNt a la subunidad menor del ribosoma, y en la translocación del ribosoma.

- Grupo de ribosomas que traducen un mismo mensaje de manera simultánea → **polirribosomas.**

-Diferencias en la traducción en pro y eucariotas: en eucariotas el ARNm es leído después de abandonar el núcleo, la traducción es post-transcripcional. En procariotas la traducción es simultánea a la transcripción, mientras está terminando de transcribirse, se le asocia un ribosoma y empieza a traducirse.

-La fidelidad de la traducción: la precisión en la incorporación de aminoácidos depende de dos mecanismos:

- La unión del aminoácido a su ARNt correspondiente, la actividad correctora de las enzimas aminoacil-ARNt sintetasa minimizan los errores de selección del aa.

- El apareamiento de bases codón-anticodón, donde una equivocación en la correspondencia de nucleótidos daría como resultado la incorporación del aa incorrecto

## **CICLO**

## **CELULAR**

Las nuevas células solo se obtienen a partir de otras células vivientes, por división celular.

-Cada célula en etapa de división se llama célula madre, y sus descendientes células hijas heredaran la misma información genética. Hasta que maduran y hacen lo mismo.

-Las etapas a través de las cuales pasa la célula desde la división celular a la siguiente constituyen el ciclo celular. Dividido en dos fases principales: **fase M**, mitotita (proceso de división celular, consiste en dos procesos secuenciales, la división nuclear (cariosíntesis) y la citoplasmática (citosíntesis) e **interfase** (fase de crecimiento, antes de que la célula se divida debe duplicar su tamaño y todos los elementos que contiene), el ADN que se replica en una etapa limitada y concreta de la interfase, fase S. y el periodo entre la fase M y el

comienzo de la síntesis de ADN se llama fase G1 (la célula se aboca al aumento de su volumen) y el comprendido entre el final de la fase S y la fase M siguiente es la fase G2 (posee su conjunto cromosómico por duplicado y realiza la síntesis de elementos requeridos para el desarrollo de la mitosis)

-Actividad metabólica durante el ciclo celular: Durante la G1 se aboca a la duplicación de su masa por lo que necesita grandes cantidades de energía que obtendrá de un activo metabolismo. El estado alcanzado luego de estas actividades metabólicas le dará a la célula las condiciones para iniciar la duplicación del ADN.

-Variantes del ciclo celular: En organismos unicelulares, hay una intensa presión de selección, para que cada célula crezca y se divida rápidamente, por lo que la velocidad está limitada solo por la velocidad a la que los nutrientes se pueden absorber del medio y convertirse en materiales celulares. En pluricelulares se perdió la rapidez para que su número resulte óptimo para el organismo en conjunto y no la supervivencia de sus células individualmente. Por ello todas las células se dividen a velocidades diferentes. Usualmente G1 ocupa la mayor parte del tiempo y es la fase más variable, está determinada por el tiempo requerido para la duplicación de todo el genoma, la G2 es la más corta de la interfase y la mitosis más corta aún. Por lo que las células pasan la mayor parte de su ciclo en G1 y su duración se ajusta en respuesta a las condiciones del entorno celular. Una vez finalizada esta fase, se completará la S, se continuará con la G2 y se dividirá.

Tres tipos de células con ciclos atípicos:

- Células con especialización estructural extrema, no se dividen. (quedan en G0) (nerviosas y musculares)

- Células que pueden ser estimuladas a abandonar G0 y reingresar al ciclo. Normalmente no se dividen, pero pueden iniciar la síntesis de ADN cuando se enfrentan a estímulos apropiados. (hepáticas y los linfocitos)

- Células que tienen un nivel alto de actividad metabólica, sujetos a renovación continua y deben formarse permanentemente nuevas. (Células germinales, (de ovario y esperma), epiteliales, estirpes celulares)

-No todas las células se dividen por mitosis, en organismos de reproducción sexual se pueden diferenciar células somáticas (forman parte de todos los tejidos y tienen un grado de ploidia correspondiente a esa especie, estas células aseguran la conservación del número cromosómico dividiéndose por mitosis) y las germinales (dan origen a las gametas, masculina y femenina, que son las células encargadas de participar en la formación de los nuevos individuos de la especie, para lo cual deben fusionarse dos de ellas, una proveniente de cada sexo. Deben tener la mitad de los cromosomas para que al unirse se complementen. Para tener células con estas características a partir de las células germinales deberá realizarse una división celular llamada meiosis).

## **CONTROL DEL CICLO CELULAR**

-En células normales: la progresión de una célula eucariota a través del ciclo celular depende de la integración de señales intra y extra celulares, si no están presentes se fallará en la transición de una fase a la siguiente. Estos mecanismos de control de la transición se enfocan principalmente en el inicio de la duplicación del ADN y el inicio de la mitosis.

-Factores promotores de las transiciones del ciclo celular:

-La **fusión celular** se desarrolla en presencia de agentes que causan la unión de membranas plasmáticas generando una célula híbrida llamada heterocarion (contiene más de un núcleo dentro de un mismo citoplasma rodeado por una membrana plasmática)

-Cuando una célula en fase S se fusiona con una en fase G1, ambos núcleos duplican su ADN. (el citoplasma de la que está en fase S contiene un activador de la replicación del ADN, el regulador se llama factor promotor de fase –FPS-).

-Cuando una de fase S se fusiona con una de fase G2, el núcleo de S continúa su replicación, pero el de G2 no se replica (algún regulador de la fase S demora el comienzo de mitosis).

-Cuando una mitótica se fusiona con otra en cualquier estadio de interfase, el núcleo interfásico entra en una pseudo-mitosis, con prematura condensación de los cromosomas (en células en división está presente un factor promotor de fase M –FPM-).

-Resumen: las células en fase S contienen FPS capaz de inducir una fase S prematura en células que aún están en G1, pero no en las que están en G2, y por otro lado las que están en fase M contienen FPM capaz de inducir eventos mitóticos en células de cualquier estado.

### Regulación del ciclo celular

-La transición entre una fase y la siguiente implica un mecanismo de control del ciclo celular, de modo que una vez que se cumplió con todo lo que debe ocurrir en una fase, se pasa a la siguiente.

-El mecanismo de control es bastante sencillo. La regulación del ciclo celular está dada por un complejo regulador, que tiene dos componentes:

a) **Parte reguladora**, ejercida por unas proteínas llamadas **ciclinas**. Tienen la particularidad de que su concentración varía a lo largo del ciclo. Aumenta hasta llegar a un máximo y luego su concentración disminuye nuevamente.

b) **Parte catalítica**, ejercida por unas enzimas llamadas quinasas (que agregan fosfatos a distintos sustratos). Estas enzimas solamente se activan cuando la concentración de ciclinas alcanza un valor máximo. Por debajo de ese valor, las quinasas se inactivarán.

¿Cómo se da la regulación, o transición de una fase a la siguiente?

A lo largo de la fase en cuestión, la concentración de ciclinas va aumentando hasta alcanzar un valor máximo. Es entonces cuando la quinasa correspondiente se activa. Es este momento cuando está constituido el complejo regulador. La fosforilación que hará la quinasa es lo que permite el paso a la fase siguiente.

-Dos ejemplos concretos en la regulación del ciclo celular:

a) **Transición entre G1 y S:** En el transcurso de G1, la concentración de ciclina G va aumentando paulatinamente hasta alcanzar un valor máximo. Se activa entonces la quinasa correspondiente llamada CDK2. Se constituye así el complejo regulador llamado FPS (factor promotor de la fase S). La quinasa fosforila a compuestos relacionados con la duplicación del ADN, que de este modo comienza. Estamos ahora en la fase S.

b) **Transición entre G2 y división:** En el transcurso de G2, la concentración de la ciclina M va aumentando hasta alcanzar un valor máximo. Se activa entonces la quinasa correspondiente llamada CDK1. Se constituye de este modo el complejo regulador llamado FPM (factor promotor de la fase M o mitosis). La quinasa fosforila, por un lado, a la lámina nuclear, lo que conduce a que la envoltura nuclear se desorganice. Por otro lado, fosforila a la histona 1, lo que desencadena la rápida compactación del ADN hasta cromosoma. La desorganización de la envoltura nuclear y la progresiva condensación del ADN son sucesos propios de la división celular, es decir que hemos pasado entonces de G2 a la fase de división

-Control de la replicación: Hay levaduras para las que no alcanza el FPS y FPM para que pasen de una fase a la otra. También es importante el estado de los sustratos sobre los que actúan dichos factores, para determinar si la célula duplica o separa sus cromátides. El cromosoma pasa por varios estadios a lo largo del ciclo, que posibilitan la interacción con los factores promotores que inician las fases del ciclo.

A lo largo de todo el ciclo celular se halla unido un complejo proteico formado por múltiples subunidades y llamado **complejo de reconocimiento del origen de replicación (CRO)**, este interactúa con proteínas diferentes según la fase y determina la adquisición de dos estadios en el cromosoma:

a) **Pre-replicativo:** lo capacita para la replicación de ADN, de modo que este proceso pueda ser disparado por el FPS

b) **Post-replicativo:** posibilita la transición a fase M e impide que se vuelva a replicar el ADN antes de que la célula se divida.

-En células con daño en el ADN: (causado por radiación ionizante, ultravioleta, hipoxia, carencia de ribonucleótidos, etc.) las células permiten la progresión a la fase siguiente solo luego de haber finalizado todos los procesos de la fase anterior. Para esto utilizan mecanismos de vigilancia (puntos de control) que controlan eventos claves del ciclo y permiten la transición solo si estos han sido completados. También hay vías que posibilitan revisar la integridad del genoma y frenar la progresión si el ADN se halla dañado. Se genera una señal de alarma llamada respuesta SOS, se activa el punto de control por daño de ADN y se induce a un grupo de genes a participar de la reparación del ADN o bloqueo de la división celular.

En respuesta al daño del ADN se observa una acumulación de la proteína p53, la cual se une a secuencias específicas del ADN y activa la transcripción de determinados genes. Si se impide la reparación del daño, los niveles elevados de p53 persisten por largos periodos de tiempo. El aumento de esta proteína resulta por mecanismos post-traduccionales que la vuelven estable y alteran su vida media.

Otro caso posible también sería que las células entren en apoptosis, muerte celular programada. En ausencia del p53 las células no se frenarían o no morirían como respuesta al estrés, y el daño o mutación se transmitiría a las células hijas.

(la inducción de p53 activa un gen que codifica para un inhibidor de quinasa (p21) el cual actuaría por dos mecanismos:

- a) **La proteína interfiere en la progresión del ciclo e impide la entrada en S** bloqueando la actividad de la quinasa dependiente de cdk2
- b) Las células expuestas a dosis bajas de radiación tienen una demora en la división celular, debido a que la producción y/o activación de FMP es demorada, o por la reducción en los niveles de la ciclina, ocasionando el bloqueo en la progresión de G2 a la fase M.

-Pérdida de control del ciclo celular, cáncer: es una enfermedad producida por la acumulación de alteraciones genéticas en una célula. Las células normales pueden convertirse en cancerosas por acción de diversas sustancias químicas, radiaciones ionizantes y algunos virus. Tienen características particulares: anomalías cromosómicas numéricas y estructurales, capacidad de dividirse indefinidamente (inmortalidad) y desorganización del citoesqueleto.

Los genes involucrados se dividen en dos grupos:

- **Genes supresores de tumores:** ponen freno a la replicación celular y pierden su capacidad protectora cuando se alteran ambas copias del gen, actúan de manera recesiva. El que aparece con mayor frecuencia es la proteína p53.

- **Oncogenes:** codifican proteínas que causan la pérdida del control del crecimiento celular y es suficiente la alteración de una sola copia del gen para expresar un genotipo alterado, actúan de manera dominante. Los oncogenes representan versiones alteradas de los protooncogenes, que codifican proteínas vinculadas al normal control del ciclo celular, los oncogenes conducen a una transcripción desmesurada lo que produce la aparición de excesivos niveles de sus productos normales o la aparición de productos alterados.

-**P53**, ejemplo de proteína multifuncional: es un producto de un gen supresor de tumores que es el blanco más común de alteraciones genéticas en el cáncer humano. La proteína p53 no mutada se encuentra en las células en estado inactivo y es activada en respuesta a señales intracelulares y extracelulares. La activación aumenta el nivel de la proteína induciéndose respuestas celulares variadas, (ej: arresto del ciclo celular y apoptosis)

Funciones de p53:

- a) Puede transmitir señales de muchos insultos genotóxicos a genes y factores que controlan aspectos del ciclo y muerte celular. Actúa como factor de transcripción, interacciona con el ADN reconociendo secuencias específicas de él.
- b) También puede interactuar con otras proteínas regulando su actividad. Presenta tres dominios fundamentales: dominio N-terminal (activa la transcripción), dominio central (reconoce específicamente ciertas secuencias del ADN) y dominio C-terminal (regula la unión secuencia-específica al ADN, y se une autónomamente al ADN, aunque la misma no es secuencia-específica)
- c) Es parte de procesos de reparación del ADN, exhibe funciones básicas en el mantenimiento del genoma sin condiciones que lo activen.
- d) Es importante en el desarrollo embrionario, y en la respuesta de células embrionarias a diferentes estreses ambientales. Su expresión inapropiada conduce a la muerte o malformaciones.

- e) Funciona como supresor de teratógenos. Aborta células embrionarias con daño en ADN inducido por teratógenos, si muchas células mueren por apoptosis, también lo hará el embrión. La pérdida de p53 en el embrión deja que todo siga adelante y nacen con anormalidades.

**MEIOSIS Y REPRODUCCIÓN SEXUAL**  
La meiosis contrarresta los efectos aditivos de la fecundación.

-En la reproducción asexual el número de cromosomas se mantiene estable ya que la mitosis es conservativa en este aspecto, pero en reproducción sexual el nuevo individuo surge como consecuencia de la unión de dos células sexuales o gametas, por el proceso de fecundación, originando la célula huevo o cigoto.

-En el humano el genoma tiene 46 cromosomas, cada gameta aporta 23 (complemento haploide o "n"), por lo que la cigota resultante de la fecundación porta los 46 (conjunto complemento diploide o '2n') donde los cromosomas concurren de a pares (pares homólogos). Es fundamental que en algún momento de la vida exista un mecanismo reductor del número de cromosomas para compensar el efecto aditivo de la fecundación.

-La meiosis es un tipo de división celular que ocurre por única vez en células especializadas o germinales (2n) para dar cuatro células haploides o gametas con nuevas combinaciones genéticas. (dos divisiones celulares consecutivas conocidas como **meiosis I** –separa los miembros de cada par de homólogos entre si- y **meiosis II**-separa las cromátides hermanas de cada cromosoma)

-Diferencias en la etapa del ciclo vital durante la cual ocurre la meiosis:

La meiosis puede ocurrir en diferentes momentos de la vida de los organismos:

a) **Meiosis genética (o terminal)**: Relacionada con la formación de gametas (n) que se fusionan para dar una cigota 2n que se desarrolla en un adulto 2n. (en animales multicelulares, muchos protozoos y algunas plantas)  
- Meiosis cigótica (o inicial): ocurre después de la fecundación. (en algas, protozoos y hongos)

b) **Meiosis esporica (o intermedia)**: la vida se inicia con la unión de gametas (n) que generan una cigota (2n) que por mitosis desarrolla al esporofito 2n. este sufre meiosis y da esporas (n) que germinan directamente para dar el gametofito (n) que por mitosis producirá gametas (n) (en plantas superiores)

-Etapas de la meiosis:

-Durante la interfase previa a la división, el ADN se duplica en la etapa S, entonces al comienzo de la meiosis I cada cromosoma consiste en dos cromátides idénticas unidas a nivel del centrómero.

-En meiosis I:

**Profase I:** se divide en cinco etapas:

- a) **Leptotene**, los cromosomas se hacen visibles gradualmente y entre las cromátides hermanas se sitúa un denso filamento proteico o codón axial. La envoltura nuclear comienza a disgregarse
- b) **Cigotene**, los cromosomas homólogos se aparean por sinapsis originando bivalentes o tétradas. Este apareamiento es estabilizado por el complejo sinaptonemico (CS) para facilitar la recombinación genética, para que esto ocurra se producen rupturas transversales de las cromátidas homólogas, seguidas por intercambio y fusión de esos elementos por la acción de enzimas específicas. Cada entrecruzamiento está mediado por un nódulo de recombinación, los cuales marcan la localización de una maquinaria multienzimática de recombinación, que permite el intercambio de regiones de ADN de las cromátidas materna y paterna.
- c) **Paquitene**, se inicia cuando termina la sinapsis y es la más larga.
- d) **Diplotene**. los cromosomas apareados y recombinados comienzan a separarse por disolución del CS, manteniéndose unidos solo por puntos específicos que representan los sitios donde ocurrió la recombinación, quiasmas.
- e) **Diacinesis**, los quiasmas comienzan a desplazarse hacia los extremos de los bivalentes, estos bivalentes se unen a las fibras del huso y se desplazan hacia la placa ecuatorial, desaparecen los nucléolos y se produce la captación de la membrana nuclear.

**Metafase I:** los pares de homólogos se alinean sobre el plano ecuatorial de manera que las dos cromátides de un cromosoma se enfrentan al mismo polo.

**Anafase I:** se separan los cromosomas homólogos y migran hacia los polos.

**Telofase I:** reconstrucción nuclear, se inicia una vez que los cromosomas llegan a los polos. Los cromosomas no retornan a un estado interfásico y no siempre se regenera la envoltura nuclear. Según la especie puede o no ocurrir citocinesis.

-En meiosis II:

**Profase II:** los cromosomas vuelven a condensarse, se disgrega la membrana nuclear, desaparece el nucléolo y empiezan a aparecer nuevas fibras del huso.

**Metafase II:** los cromosomas se ubican en el plano ecuatorial, los cinetocoros de cromátides hermanas se enfrentan a polos opuestos. Los ovocitos de los vertebrados detienen el proceso meiótico en esta etapa, solo luego de la fertilización se completará.

**Anafase II:** las cromátidas hermanas se separan y migran traccionadas por las fibras del huso, hacia polos opuestos.

**Telofase II:** los husos desaparecen, se forma la envoltura nuclear en torno de cada juego de cromosomas. Simultáneamente ocurre la citocinesis, dando cuatro células haploides.

-Gametogénesis → proceso de formación de las gametas en la meiosis terminal o gamética. En los vertebrados comprende a la ovogénesis → formación de óvulos, ocurre en los ovarios. Las células primordiales son las ovogonias (2n)

-Al tercer mes de vida intrauterina, las ovogonias aumentan su masa y se pasa a llamarlas ovocitos primarios.

-Al quinto mes de vida intrauterina, esos ovocitos primarios comienzan la meiosis I. Se completa la profase I y la meiosis se detiene. Esos ovocitos primarios quedan en profase I hasta aproximadamente los 12 años (edad de la primera menstruación) cuando, a un ovocito por mes (uno por cada ciclo menstrual), retoman la meiosis I hasta completarla. El resultado de la meiosis I son 2 células, pero hay una que debido a una citocinesis desigual queda con muy poca masa citoplasmática y finalmente degenerará. Queda entonces tan sólo una célula viable, el ovocito secundario. Este ovocito secundario comienza la meiosis II que se detiene en metafase II. Solamente si ese ovocito fuera fecundado, la meiosis II se completa generando una célula de gran tamaño, el óvulo, y nuevos cuerpos polares que degeneran. Si no hubiera fecundación, el ovocito secundario detenido en metafase II será eliminado en la menstruación) y espermatogénesis (formación de espermatozoides, ocurre en los testículos, las células primordiales son las espermatogonias (2n) durante la pubertad y bajo influencia hormonal, las espermatogonias duplican su ADN y pasan a ser espermatoцитos primarios. Estos espermatoцитos sufren meiosis I dando como resultado dos espermatoцитos secundarios. Cada uno de ellos se dividirá por meiosis II generando finalmente 4 espermátides. Las espermátides, por un proceso de diferenciación, pasan a formar las gametas maduras o espermatozoides.)

-Consecuencias de la reproducción sexual: variabilidad genética

-Durante la meiosis se producen dos tipos de redistribuciones genéticas, una de ellas es consecuencia de la distribución al azar entre las células hijas de los distintos cromosomas homólogos paternos y maternos durante el anafase I, o las distintas cromátides en anafase II, adquiriendo cada gameta una dotación diferente de cromosomas. La segregación independiente permite entremezclar cromosomas maternos y paternos.

-También en la profase I, la recombinación genética permite entremezclar alelos maternos y paternos. Entre cada par de homólogos se producen dos o tres entrecruzamientos, mezclándose el contenido genético de cada uno de los -cromosomas.

-Una tercera fuente de variabilidad es en la fecundación, ya que se mezclan genes provenientes de dos núcleos gaméticos provenientes de dos individuos diferentes. También se pueden considerar las mutaciones, variaciones hereditarias que posibilitan la evolución.

La meiosis y las alteraciones cromosómicas estructurales:

Existen varios tipos de aberraciones cromosómicas las cuales determinan luego de la meiosis, productos gaméticos desbalanceados:

- a) **Inversiones:** el cromosoma se rompe en dos sitios, y el pedacito que se suelta se vuelve a fijar, pero de manera inversa. El individuo posee todos los genes de un cromosoma normal y no se ve afectado, pero durante la meiosis el cromosoma fallido no puede formar un par apropiado con su homólogo normal. En estos casos se forma un asa donde puede ocurrir entrecruzamiento, las gametas tendrán una copia adicional de ciertos genes, porque se repite un fragmento del cromosoma (duplicación) o carecerán de dichos genes, por pérdida de una región del cromosoma (supresión). Luego, si esta gameta con el gen alterado es fecundada, la cigota mostrara un desequilibrio cromosómico que no es viable.
- b) **Translocaciones:** un fragmento de cromosoma se fija a otro cromosoma. Las translocaciones generan cambios a gran escala, constituyendo el punto de arranque de líneas evolutivas separadas que se ramifican a partir de un ancestro común. También causan problemas durante meiosis, dando gametas con copias extra de genes o con ausencia.
- c) **Supresiones**
- d) **Duplicaciones**

-Otras alteraciones afectan el número de cromosomas y son consecuencia de una "no disyunción meiótica", o sea que los pares homólogos no se separan durante meiosis I, o las cromátidas hermanas no se separan en meiosis II. Y se forman gametas que contienen un número anormal de cromosomas, y si se fecunda da lugar a una cigota anormal que muere entre la concepción y el nacimiento. En algunos casos no muere, dando lugar a un individuo aneuploide para algún par cromosómico. Depende de él o los cromosomas afectados. Un cromosoma extra genera trisomía, uno menos monosomía.

-La presencia de un número anormal de cromosomas sexuales es menos nocivo para el desarrollo humano. Ej: cuando falta un cromosoma X provoca detención del desarrollo genital y ausencia de células germinales en los ovarios.

## LAS BASES DE LA CITOGENÉTICA

-**Leyes de Mendel** → los mecanismos de la herencia

-Con experimentos demostró que las características hereditarias son transmitidas por factores individuales que se distribuyen de distinta manera en cada generación.

-Tomo para experimentar, arvejas. Realizo utilizando siete pares de rasgos contrastantes, tuvo en cuenta la primera y la segunda generación y conto los descendientes y analizo matemáticamente los resultados.

-**Primera ley de Mendel** → Principio de segregación.

“todo individuo tiene un par de alelos para cada rasgo o gen y se segregan durante la meiosis”

-La aparición y desaparición de los caracteres y sus proporciones constantes en la descendencia podrían explicarse si las características hereditarias fuesen determinadas por factores discretos separables. Estos tenían que estar de a pares en cada individuo, siendo heredados uno de cada progenitor durante la fecundación. Los pares se volverían a separar cuando se producían las gametas, las cuales portaban solo uno de esos factores.

-Los factores son los genes, y sus formas alternativas son los alelos. Cada alelo está ubicado en el mismo lugar de cada uno de los cromosomas homólogos de un determinado par. Estos alelos de un gen segregan o se separan durante la meiosis, reflejando la separación de los cromosomas homólogos en el anafase I.

-Durante la segregación de los cromosomas homólogos en meiosis, a cada gameta pasa un alelo de cada par, luego de combinarse con otra gameta por fecundación, se vuelven a unir en la célula huevo o cigota.

-Si los dos alelos de un gen son iguales (homocigota) se expresan ambos, pero si son diferentes (heterocigota) pueden ocurrir diferentes casos:

- a) **Dominancia completa:** uno de los alelos domina sobre el otro enmascarando o inhibiendo su acción. En este caso el organismo se presenta como si tuviera solo el alelo que se expresa. El que se expresa de lo llama dominante y se lo pone con mayúscula, el otro es el recesivo y va en minúscula. De esta manera, al individuo de genotipo TT se lo denomina homocigota dominante, al tt homocigota recesivo y al Tt heterocigota. Tanto el TT como el Tt determinan el mismo fenotipo.
- b) **Dominancia incompleta:** los rasgos parecen mezclarse obteniendo un efecto combinado o fenotipo intermedio del heterocigota.
- c) **Codominancia:** además de su expresión cuantitativa, un gen posee también una expresión cualitativa, dado que generalmente afecta la producción de una determinada estructura o función.
- d) **Cruzamiento prueba:** para averiguar el genotipo de un individuo dominante se realiza la retrocruza o cruzamiento prueba, consiste en cruzar al individuo de fenotipo dominante con un homocigota recesivo y analizar las proporciones fenotípicas de la descendencia. Si el 100% tiene el carácter dominante, era homocigota, si aparecen descendientes recesivos era heterocigota para ese gen.

-El cruzamiento prueba puede no dar una respuesta definitiva en el caso de herencia ligada al cromosoma X. las funciones controladas por los genes del cromosoma X son necesarias para ambos sexos, pero las Y tienen pocos genes y son más que nada para la masculinidad.

-El par sexual de la mujer es XX (un cromosoma x de cada padre) el hombre solo tiene un X de parte de la madre, por lo que tiene solo un alelo de los genes ligados a este cromosoma, por eso el hombre es hemicigota. Cuando se altera por mutación el X en la mujer no pasa nada, pero en el hombre se expresa porque es el único que tiene.

**-Segunda ley de Mendel** → transmisión independiente  
“cuando dos pares de alelos se ubican en cromosomas no homólogos, cada par segrega independientemente de los alelos del otro gen”

-Los cruzamientos en los que intervienen individuos que poseen diferentes alelos para dos genes se denominan dihíbridos.

-El comportamiento observado en los cruzamientos dihíbridos es la resultante de los eventos que ocurren durante la meiosis dado que los diferentes tipos de gametas se originan debido a la disposición del azar y posteriori segregación de los miembros de cada par de cromosomas homólogos.

-Cada gen afecta a una sola característica en genes: esto se conoce como herencia poligénica. Dando a los individuos variaciones continuas o una gradación de diferencias pequeñas.

-También se descubrió que hay genes que pueden afectar a las de una característica, se llama pleitropia.

## **LA DIFERENCIACIÓN CELULAR**

Puede definirse como la expresión o actividad genética variable de los distintos tipos celulares del organismo, la cual se refleja en la síntesis de proteínas específicas de cada tipo celular. De este modo los eritrocitos sintetizan hemoglobina, las células epidérmicas queratina y las intestinales enzimas digestivas.

-A partir de la fecundación del ovulo por el esperma y la fusión de los pronúcleos masculino y femenino, siguen una serie de divisiones celulares llamadas **segmentación**, porque el citoplasma de las células hijas se va reduciendo o segmentando constituyendo la mórula, la cual luego se ahueca constituyendo el blastocisto en que se distinguen el macizo celular interno (originara el cuerpo del organismo) y el trofoblasto (formara la placenta).

- Las diferencias entre los distintos tipos celulares son estables y hereditarias:

- a) **Memoria celular:** una vez que la célula alcanza su estado diferenciado se conserva y transmite a lo largo de las generaciones celulares siguientes.
- b) **La determinación precede a la diferenciación:** antes de la diferenciación la célula está en un estado llamado comprometido o determinado, en el cual no es posible reconocer las diferencias morfológicas del estado diferenciado, pero una vez que alcanza la determinación es irreversible y seguirá su camino específico.
- c) **La diferenciación y el desarrollo del plan corporal se realizan en una serie de pasos controlados genéticamente:** controlado por una serie de genes rectores que codifican factores de transcripción específicos y se encuentran relacionados

jerárquicamente temporal y espacialmente en dirección cefalocaudal, “genes de la polaridad del huevo”, que actúan primero y establecen los ejes corporales, “genes segmentarios” que regulan la formación de los segmentos larvarios y finalmente actúan los “genes homeóticos” de los que derivan los discos imaginales y las estructuras de la mosca adulta.

## MECANISMOS VINCULADOS A LA DIFERENCIACIÓN CELULAR

-Regulación de la expresión genética:

- a) **Control a nivel de la transcripción:** el control se ejerce a través de cambios en la estructura de la cromatina, ya que el grado de condensación de la misma está relacionado con el nivel de expresión (la heterocromatina –muy condensada– contiene genes inactivos). También puede ser a través de la metilación del ADN, ya que ciertos genes inactivos se encuentran más metilados que los activos. También los mecanismos post-transcripcionales de procesamiento del ARN.
- b) **Control a nivel de la traducción:** al menos en ovocitos de anfibios, existen mecanismos que permiten traducir ARNm “ocultos” (ARNm transcriptos e importados al citoplasma que solo son traducidos en respuesta a algún estímulo)
- c) **Amplificación genética:** aumenta el número de copias de genes
- d) **Transposición:** reubicación de genes, de un sitio en el que no se expresan a uno donde sí pueden expresarse.

-Interacciones nucleocitoplasmáticas: mediante centrifugación de células HeLa es posible obtener por separado núcleos rodeados de citoplasma (carioplastos) y citoplasmas enucleados (citoplastos). Al fusionarse (mediado por virus Sendai) eritrocitos de pollo con células HeLa se obtiene un heterocarion, en el cual el núcleo inactivo del eritrocito puede reanudar la síntesis de ARN y ADN y ambos núcleos pueden entrar en mitosis generando células hijas híbridas.

## MUERTE CELULAR

**-Apoptosis** → Muertes celulares fisiológica o programadas después de una serie de cambios morfológicos (≠muertes celulares accidentales, eso es la necrosis). Genera cambios por la Activación de proteasas citosólicas especiales, las caspasas.

-Etapas:

- a) El citoesqueleto se desarma (ruptura de sus filamentos = pierde contacto con las células vecinas).
- b) La célula se achica (citosol y organoides se condensan).
- c) Láminofilamentos se disocian (se desintegra la envoltura nuclear).
- d) Cromatina se compacta y el ADN se secciona por endonucleasas (quedan pequeños fragmentos de núcleo en el citoplasma).
- e) Emergen protrusiones con fragmentos nucleares.

- f) Se desprenden creando cuerpos apoptóticos.
- g) Fosfatidilserinas atraen macrófagos y estos fagocitan los cuerpos.

- A diferencia de la necrosis no produce inflamaciones o Cicatrices.

-Causas de la apoptosis:

- a) Se suprime los factores tróficos que mantienen viva la célula.
- b) Sustancias que inducen la muerte celular se unen a receptores específicos.
- c) ADN nuclear muta poniendo en peligro el organismo.

\*Factor trófico/ de supervivencia: sust. Inductora que mantiene viva la célula enviada por células vecinas. Algunos importante son:

- a) **CNF**: glicoproteínas que estimula la supervivencia crecimiento y diferenciación de las células sanguíneas.
- b) **NGF**: neurotrófinas que mantienen viva la neurona y estimulan el crecimiento de sus axones

-Estos factores se unen a receptores en la MP que pueden ser de dos tipos: -Con actividad tirosina-quinasa o acoplados a proteínas  $G_{13}$  o  $G_i$ .

$G_{13}$  o  $G_i$  → Activan **PI-3k** → fosforila  $PIP_2$  → =  $PIP_3$  → se une con **quinasa PDK1**, mientras otro  $PIP_3$  vecino se une a la **serina-treonina quinasa B** para que estas enzimas queden próximas entonces la PDK1 fosforila quinasa B, esta se separa del  $PIP_3$  y fosforila la **proteína Bad** inactivándola para que se una a la proteína 14-3-3. Si deja de llegar el factor trófico la Bad no recibiría P y se activaría, separándose de la 14-3-3 y uniéndose a la **Bcl-2 (una proteína de la membrana mitocondrial externa)** para inactivarla, esta abre el **PTPC** (canal de la membrana mitocondrial interna) permitiendo que se descontrola el pasaje de sustancias. Salen al citosol:

- a) **AIF (proteína)**: En la MP invierte la posición de la fosfatidilserina (pasan a la capa externa). En el núcleo induce la condensación de la cromatina activa la endonucleasa que degrada el ADN.
- b) **Citocromo C**: Se une a la APAF-1 (proteína adaptadora) que lo une con la procaspasa 9, la escinde (separa) convirtiéndola en caspasa 9 que escinde la procaspasa 3 a caspasa 3 que activa enzimas que producen los cambios apoptóticos.

-También escapa del RE  $Ca^{2+}$  y en células epiteliales cierra los conexiones para no dañar células vecinas.

\*Receptores específicos de la apoptosis: (el proceso es más rápido).

- a) **TNF-R Y Fas**: 3 subunidades proteicas iguales. Sus dominios citosólicos activan caspasas (enzimas proteolíticas)
- b) **TNF**: Es secretado por macrófagos y linfocitos T a causa de infecciones. Sus tres unidades se unen con los dominios externos del receptor TNF-3 causa que su

dominio citosólico se une con la proteína adaptadora TRADD que se une con otras tres proteínas adaptadoras: FADD (enciende procaspasa 8 → caspasa 8 → Procaspasa 9 → caspasa 9 → procaspasa 3 → caspasa 3), RIP y TRAF.

- c) **FasL**: es creado por el Linfocito T citotóxico y Linfocitos asesinos naturales de cánceres e infecciones. La sustancia inductora queda retenida en la MP Así que el Linfocito va hasta el receptor y realiza la inducción por contacto directo.

\*Mutaciones dañinas del ADN:

-ADN se altera por el envejecimiento, la replicación, acción de agentes ambientales, Acumulación de  $H_2O$  u  $O_2^-$ . Suele intervenir la proteína p53 que estabiliza el ciclo celular en la fase G1 y controla la presencia de alteraciones del ADN para repararla, si no puede induce la muerte celular para evitar pasar ADN dañado a las células hijas para eso activa la Bcl-2.