

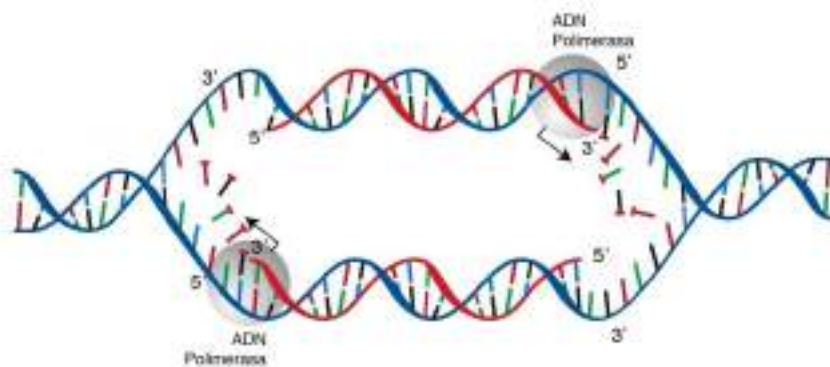
Replicación del ADN

- La información genética se halla en el ADN y cada una de las moléculas de ADN debe generar otra molécula de ADN idéntica a la originaria para que ambas sean repartidas en las 2 células hijas.
- Esta **DUPLICACION**, en la cual el ADN se propaga en las células de generación en generación se llama, **REPLICACION**.

PROPIEDADES DE LA REPLICACION

- La síntesis de ADN se produce siempre en sentido 5' ----> 3'.
- La replicación del ADN es SEMICONSERVATIVA: se producen 2 moléculas hijas formadas por una cadena original y otra nueva.
- Es un proceso BIDIRECCIONAL: cuando en un origen de replicación se abre la doble hélice del ADN se forma la **Burbuja de replicación**, cuyo tamaño aumenta a medida que avanza la separación de las cadenas en los 2 extremos de la burbuja. Dando lugar a una estructura con forma de **Horquilla de replicación**

Las 2 horquillas que nacen en cada origen avanzan en direcciones opuestas.



- El segmento de ADN que se sintetiza a partir de un origen de replicación recibe el nombre de **REPLICON**.

- La duplicación se genera a partir de múltiples **ORIGENES DE REPLICACION**.
- El tiempo que tarda el ADN en duplicarse es de 7 horas aproximadamente, se debe a que lo largo de cada cromosoma aparecen en el ADN múltiples orígenes de replicación, entre 20 y 80 por cada lazo de cromatina.
- Contienen tramos de ADN especiales, que contienen una secuencia común denominada **ARS**.
- Se halla asociado al complejo de proteínas **ORC**. Requerido durante la activación de los orígenes de Replicación.

Proceso

INICIACION

- Una enzima **HELICASA** abre la hélice parental rompiendo los puentes de hidrogeno que las unen.
- La enzima **PRIMASA** sintetiza fragmentos de ARN denominados **CEBADORES O PRIMERS**.
- La **TOPOISOMERASA II** alivia el súper enrollamiento causado por la horquilla de replicón.

ESLONGACION

CADENA ADELANTADA

- El tramo de la cadena hija que crece en dirección $5' \rightarrow 3'$, cuyo molde es la cadena progenitora $3' \rightarrow 5'$ se construye sin complicaciones mediante el agregado continuo de nucleótidos en su extremo $3'$ por la **ADN POLIMERASA**.
- Se crea un cebador el cual es catalizado por la **ADN PRIMASA**.
- La **ADN POLIMERASA δ** agrega un desorribonucleotido en el extremo $3'$ del cebador y luego los sucesivos nucleótidos al extremo $3'$ de la cadena de crecimiento.
- Cuando la horquilla arriba al extremo del replicón la enzima **ADN LIGASA**, une al extremo $3'$ de la primera con el extremo $5'$ de la segunda. El cebador es removido por la **NUCLEASA REPARADORA** y remplazado por una pieza de ADN generada por la **ADN POLIMERASA β** . Finalmente, esta pieza de ADN se conecta con el resto de la cadena continua mediante la **ADN LIGASA**.

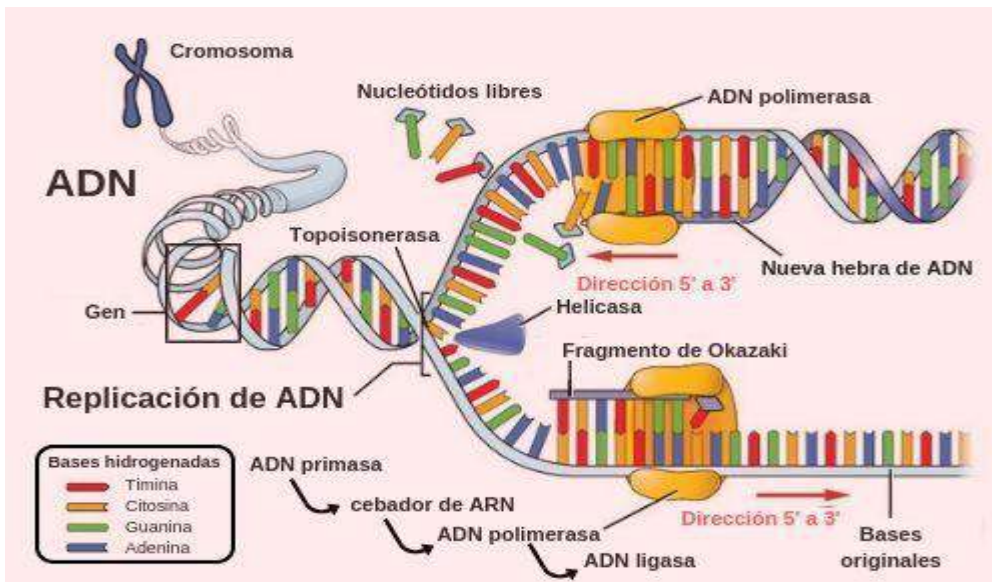
CADENA ATRASADA

- La cadena hija que usa como molde la cadena progenitora 5' → 3', se sintetiza de un modo particular, ya que para poder crecer debe hacerlo en dirección contraria al avance de la horquilla.



Lo logra porque se fabrica de manera DISCONTINUA: construye pequeños tramos de ADN, llamados **FRAGMENTOS DE OKAZAKI**

- Requiere que la ADN PRIMASA fabrique múltiples cebadores, uno para cada fragmento de Okazaki.
- La enzima responsable de la síntesis de los fragmentos de okazaki es la ADN POLIMERASA α . Esta coloca el primer dextrorribonucleotido junto al extremo 3' del cebador del fragmento de okazaki, lo liga a él y agrega los otros dextrorribonucleotidos en el extremo 3' del fragmento en crecimiento.
- Los cebadores son removidos por la NUCLEASA REPARADORA y reemplazados con piezas de ADN construidas por la ADN POLIMERASA β .
- Luego la ADN LIGASA suelda el extremo 3' de esas piezas con el extremo 5' de los fragmentos de okazaki.



TERMINACION

Se debe hacer un poco de trabajo de limpieza si queremos que el ADN no contenga ARN. La ADN POLIMERASA elimina los cebadores de ARN y los sustituye por ADN. La enzima ADN LIGASA sella los extremos que permanecen después de reemplazar los cebadores.

Replicación en Procariontas

- Muchas de las características esenciales de la duplicación del ADN son universales, aunque existen algunas diferencias entre procariontes y eucariontes debido a que su material genético está organizado de manera distinta.
- En las bacterias casi todo el ADN se encuentra formando una cadena circular, en cambio en los eucariontes cada cromosoma no duplicado contiene una cadena lineal asociada a una gran cantidad de proteínas y algo de ARN. En procariontes al existir un único punto de origen se forma sólo un ojal de replicación.

- **Actúan tres ADN-polimerasas:**

ADN polimerasa I, es la que elimina el cebador y reemplaza los ribonucleótidos de éste por desoxirribonucleótidos, rellenando los huecos dejados por la ADN-polimerasa II.

. ADN polimerasa II, tiene actividad de nucleasa, es decir que retira nucleótidos de la cadena de ADN en los sitios donde se produjeron errores o desemparejamientos.

ADN polimerasa III, es la enzima responsable de alargar las cadenas en el proceso de replicación. Adiciona

Mutación del ADN

Las alteraciones del ADN pueden deberse a mutaciones génicas o aberraciones cromosómicas.

MUTACIONES GENICAS: cuando las alteraciones del genoma involucran a uno o más nucleótidos.

LAS MUTACIONES MÁS COMUNES SON:

- La sustitución de un nucleótido por otro.
- En la pérdida de uno o varios nucleótidos.
- Inserción de uno o varios nucleótidos en una molécula de ADN.

Cualquiera que sea el tipo de mutación genera un cambio en la información contenida en el gen y lleva a la producción de una proteína distinta de la esperada o a la ausencia de su producción.

Reparación del ADN

Para cada tipo de alteración del ADN existe un mecanismo de reparación especial:

- Si la ADN POLIMERASA inserta en forma accidental un nucleótido incorrecto "percibe" el error y no agrega nuevos nucleótidos. El error es resuelto por la propia enzima mediante la función adicional, LECTURA DE PRUEBAS.
- Así la ADN POLIMERASA retrocede y lo elimina. Si falla esta lectura de pruebas se pone en marcha un segundo sistema de reparación.

- El o los nucleótidos erróneos son removidos por una NUCLEASA REPARADORA.
- Corta la unión fosfodiéster que conecta al nucleótido incorrecto con el nucleótido contiguo.
- La reparación se complementa cuando la ADN POLIMERASA sintetiza la pieza faltante y la ADN LIGASA se une a la pieza con el ADN cortado.

- La aparición en el ADN de uracilos en lugar de citosinas, como consecuencia de la DESAMINACIÓN ESPONTÁNEA, da lugar a un mecanismo de reparación que utiliza una ADN GLICOSIDASA.
- Esta reconoce y corta la conexión entre la base errónea.

Transcripción del ADN

- Consiste en la síntesis de ARN a partir de un molde de ADN.
- Proceso anabólico y endergónico.

Proceso

- 1- El primer paso es la unión de la enzima ARN POLIMERASA a una región del gen llamada PROMOTOR.
- 2- El ARN se sintetiza a partir de su extremo 5' y progresa por su extremo 3'.
- 3- Los ribonucleótidos se agregan uno por vez. Solo se separa un tramo de 10 pares de nucleótidos, formando en el ADN una BURBUJA DE TRANSCRIPCIÓN que se desplaza a medida que se leen los nucleótidos. Así la ARN polimerasa empareja los ribonucleótidos complementarios a los desoxirribonucleótidos de la cadena molde.
- 4- La ARN POLIMERASA cataliza las uniones fosfodiéster.
- 5- Termina cuando la ARN polimerasa alcanza la secuencia de terminación en el extremo 3' del gen. La enzima el nombre de TRANSCRIPTO PRIMARIO.



Resulta una copia complementaria y antiparalela de una región del gen

DATOS EXTRAS

Se utiliza solo un fragmento del ADN.

Es un proceso selectivo ya que selección el gen a transcribir.

Es asimétrico, solo transcribe una cadena molde.

Transcripción en Procariotas

- La transcripción es llevada a cabo por un solo tipo de ARN POLIMERAS que sintetiza las diversas clases de ARN.
- La ARN POLMERASA BACTERIANA: complejo proteico constituido por 5 subunidades formando un núcleo enzimático. Constituye una HOLOENZIMA capacitada para leer secuencias promotoras.

Transcripción en Eucariotas

Es llevada a cabo por 3 tipos de enzimas ARN POLIMERASAS, cada una especializada en la síntesis de distintos tipos de ARN:

ARN POLIMERASA I: Transcribe genes del ADN nuclear que codifican para los ARNr 45s.

ARN POLIMERASA II: Transcribe genes del ADN no nuclear que codifican para los ARNm y los ARNpn.

ARN POLIMERASA III: transcribe ARNt, ARNr, ARNpc y el resto de los ARNpn.

A comparación de la transcripción en procariotas la unión de cada ARN POLIMERASA al promotor se da en presencia de FACTORES PROTEICOS ESPECIFICOS.

Proceso

La transcripción, tanto en células procariotas como eucariotas, involucra la participación de una enzima ARN polimerasa ADN dependiente. Ésta sintetiza una cadena de ARN cuyos inicio, terminación y secuencia de bases vienen determinados por el propio gen.

INICIACION

El proceso comienza con el reconocimiento del promotor por la ARN POLIMERASA. La transcripción es asimétrica, pues usualmente sólo se transcribe una de las dos cadenas que forman cada gen. La ARN POLIMERASA se desplaza sobre la cadena molde, recorriéndola en dirección 3' => 5' y transcribiéndola a partir del nucleótido que el promotor señala como punto de inicio de la transcripción.

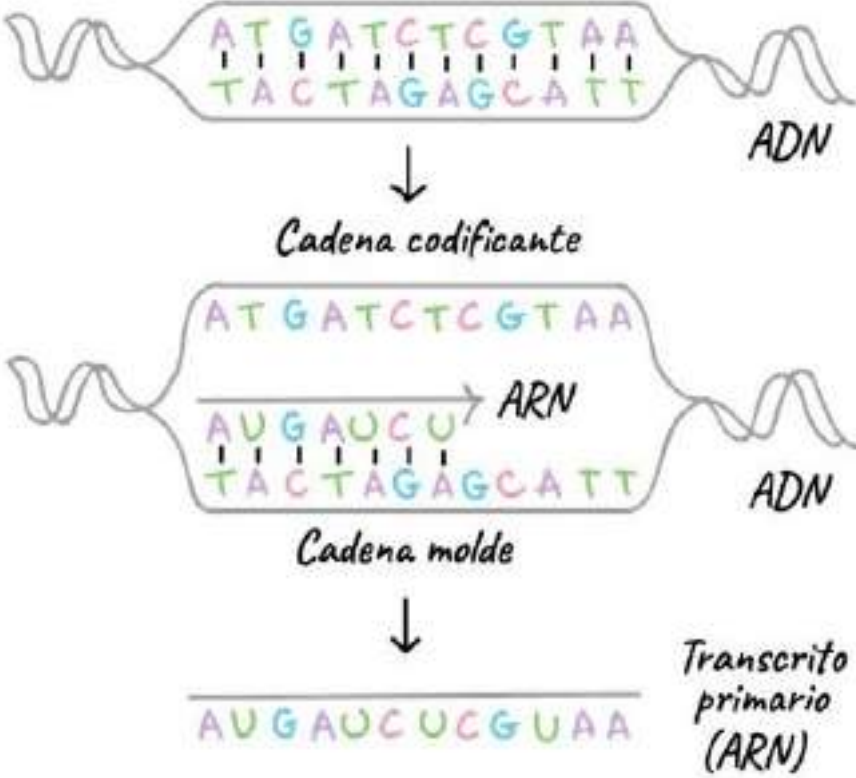
ESLONGACION

La ARN polimerasa sólo puede desplazarse y transcribir si previamente la doble hélice sufre un desenrollamiento y fusión (separación de las cadenas complementarias por ruptura de los puentes de hidrógeno entre las bases). La misma enzima cataliza ambos procesos, generando hacia el extremo 3' una burbuja de transcripción, un tramo de aproximadamente 12 nucleótidos de longitud, en el cual las cadenas permanecen desapareadas.

La formación de la burbuja causa un superenrollamiento de la doble hélice. Esto es corregido por la acción de una enzima TOPOISOMERASA I.

TERMINACION

La transcripción concluye cuando la ARN POLIMERASA alcanza una señal (una secuencia específica de bases del ADN) que actúa como señal de terminación. El producto obtenido, un ARN transcrito primario, resulta una copia complementaria y antiparalela de una región del gen comprendida entre el punto de inicio y la señal de terminación.





Procesamiento del ARN

Conjunto de modificaciones es que experimentan los TRANSCRIPTOS PRIMARIOS para convertirse en ARN FUNCIONALES.

- Una vez transcritos cada ARN sufre una serie de modificaciones cuyas características difieren según hablemos de células procariotas y eucariotas.

ARN mensajero (ARNm)

Los ARNm son moléculas lineales de cadena simple en donde residen las instrucciones para la elaboración de un producto proteico

ARNm PROCARIOTA

- No sufren modificaciones post-transcripcionales.
- Muchos ARNm procariotas son policistrónicos, es decir que una sola molécula de ARNm contiene información para varias proteínas.
- Los ARNm procariotas presentan las secuencias codificadoras continuas, pues carecen de intrones.
- Posee varias zonas de iniciación y terminación en el mismo ARNm

ARNm EUCARIOTA

- La mayoría de los ARNm eucariotas presentan la secuencia del mensaje interrumpida

↓
Sectores que codifican la proteínas llamados EXONES, intercalados con secuencias sin información llamadas INTRONES

5'

3'

EXON

INTRON

EXON

INTRON

- Los ARNm transcriptos primarios sufren una serie de modificaciones antes de salir al citoplasma como ARN MADURO.



Algunos cambios consisten en el agregado de moléculas en los extremos 5' y 3' llamados **CAPPING** y **POLIADENILACION**.

CAPPING

- Se adiciona en el extremo 5' del ARNm una molécula de 7 metil-guanosina llamado CAP (capuchón). Ésta molécula se agrega al ARNm cuando éste alcanza, aproximadamente, los 30 nucleótidos de longitud.
- La CAP impide la degradación del ARNm por nucleasas y fosfatas nucleares.
- Participa en la remoción de intrones y en el inicio de la traducción.

POLIADENILACION

- Consiste en el agregado de una cola Polia-A en el extremo 3'.
- El ARNm presenta una secuencia de nucleótidos específica AAUAAA conocida como señal de poliadenilación.

PROCESO →

- Una nucleasa corta al pre-ARNm a unos 20 nucleotidos después de la señal.
- Una vez liberado, la enzima Poli-A polimerasa le agrega las adenosinas de una por vez.
- La ARN Polimerasa II continúa transcribiendo un tramo más del molde y se disocia del gen.
- Este último tramo de ARN se deagrada por nucleasas y fosfatasas.

POLI-A:

- Protege el extremo 3' de la degradación.
- Ayuda a los ARNm a salir del nucleo.

SPLICING

- La secuencia codificadora sufre un acortamiento por la eliminación de los intrones.
- Para que se lleve a cabo este tipo de maduración del pre-ARNm se necesita una bacteria ribonucleoproteinas nucleares: las RNPpn

- Estas se ensamblan en los extremos de cada intron y el complejo resultante se denomina ESPLICEOSOMA.
- Los ARNpn del espliceosoma son los responsables de reconocer las secuencias señalizadoras del corte, escindir los intrones y empalmar los exones, produciendo una MOLECULA DE ARN MADURO.

EL PROCESAMIENTO DE LOS ARNm ES REGULADO EN VARIOS NIVELES:

- ❖ **CORTE Y POLIADENILACION DIFERENCIAL DEL EXTREMO 3' DEL TRANSCRITO PRIMARIO:** generan un transcripto primario que puede dar lugar a 2 clases de proteínas, aunque estas se diferencian solo por ser una más larga que la otra.
- ❖ **CORTE Y EMPALMES EN LUGARES ALTERNATIVOS DEL TRANSCRITO PRIMARIO:** la presencia de intrones convierte al transcripto primario en una molécula que puede ser cortada y empalmada de diferentes maneras y a raíz de ellos pueden crearse diversas clases de ARNm.
- ❖ **CONTROL DE LA SALIDA DE LOS ARNm al CITOSOL:** los ARNm pasan al citoplasma porque son previamente degradados en el núcleo o porque es impedido su pasaje por los poros de la envoltura nuclear.

ARN RIBOSOMICO 45s



- El transcripto primario del ARNr 45s tiene lugar en el núcleo y comienza una serie de cortes para eliminar las secuencias espaciadoras y hacer que los ARNr 28s, 18s y 5.8s que como unidades independientes
- El procesamiento del ARNr 45s incluye la formación de las 2 subunidades del ribosoma:
SUBUNIDAD MAYOR: cataliza la unión peptídica de los aminoácidos.
SUBUNIDAD MENOR: aloja los ARNm sobre el cual se acomodan los ARNt para que puedan unirse los aminoácidos que transportan.

ARN RIBOSOMICO 5s



- Una vez sintetizado el ARNr 5s ingresa al núcleo y se incorpora a la subunidad mayor.

ARN DE TRANSFERENCIA (ARNt)



- Los ARNt son moléculas "adaptadoras" ya que interactúan por un lado con la cadena polinucleotídica (ARNm) y por el otro con los aminoácidos que formarán parte de la cadena polipeptídica, así alinean a los aminoácidos siguiendo el orden de los codones del ARNm
- Su procesamiento incluye la remoción de un intron.
- Los ARNt contiene secuencias de nucleótidos complementarias que se aparean entre sí.
- El procesamiento culmina con el reemplazo del trinucleotido AAA por el trinucleotido CCA.

ARN pequeños



Forman complejos junto a proteínas específicas.

ARNpn:

Se localiza en el núcleo.

Participa en el procesamiento de los ARNm.

Forman el espliceosoma

ARNpc:

Se localiza en el citoplasma.

Se asocian con proteínas diferentes, lo que da lugar al complejo PR5.

Traducción del ARNm

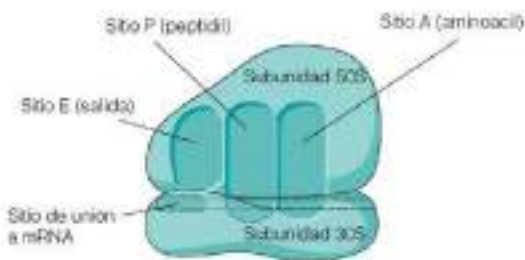
SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

- La síntesis proteica consiste en la traducción de la información codificada en la secuencia de nucleótidos de ARNm, en la secuencia de aminoácidos de la cadena polipeptida.
- La síntesis se lleva a cabo en los **RIBOSOMAS**.



Tiene 4 sitios importantes:

- SITIO DONDE SE COLOCA EL ARNm
- SITIO A
- SITIO P
- SITIO E



(a)

- La síntesis proteica incluye las siguientes etapas:

1. ACTIVACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS O AMINOACILACIÓN
2. TRADUCCIÓN DEL ARNm

Activación de los aminoácidos

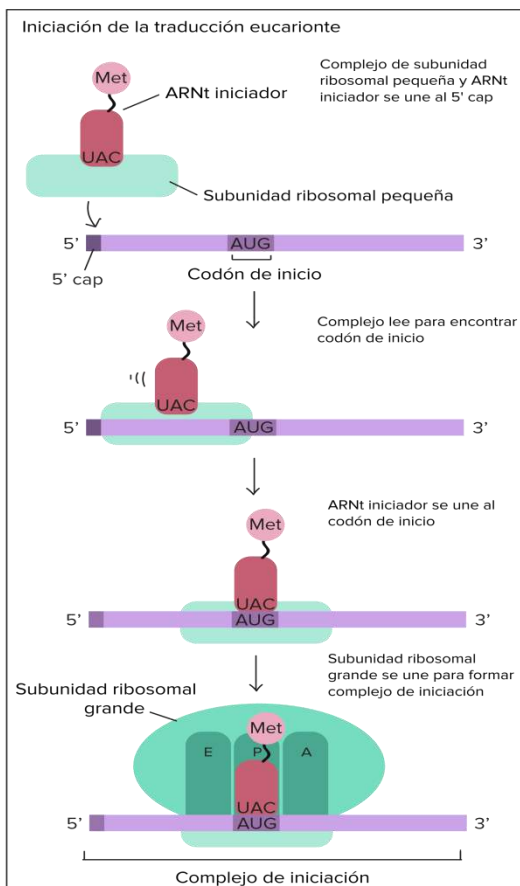
- Antes de la traducción cada ARNt se engancha a su aminoácido específico.
- Esta reacción de aminoacilación es catalizada por las enzimas aminoacil ARNt sintetasas.
- El proceso de aminoacilación ocurre en dos etapas:
 - En la primera fase se utiliza la energía de la hidrólisis del ATP para unir cada aminoácido a un AMP, con un enlace de alta energía. Esta reacción da origen a un complejo intermediario denominado aminoacil-AMP:
 - Sin abandonar la enzima, se transfiere el aminoácido del complejo aminoacil-AMP al ARNt específico, con lo cual se origina la molécula final: AMINOACIL-ARNt
- La activación de los aminoácidos tiene dos funciones:
 - 1- Proporcionar el primer paso en la traducción del mensaje genético a una secuencia de aminoácidos
 - 2- Activar al aminoácido antes de incorporarlo a la proteína.

Traducción

- El mecanismo por el cual se traduce el mensaje del ARNm puede describirse en tres etapas:
 - Iniciación
 - Elongación
 - Terminación
- En todas las etapas se requiere la presencia de un complejo sistema de proteínas citoplasmáticas conocidas como:
 - Factores de iniciación,
 - Factores de elongación
 - Factores de terminación

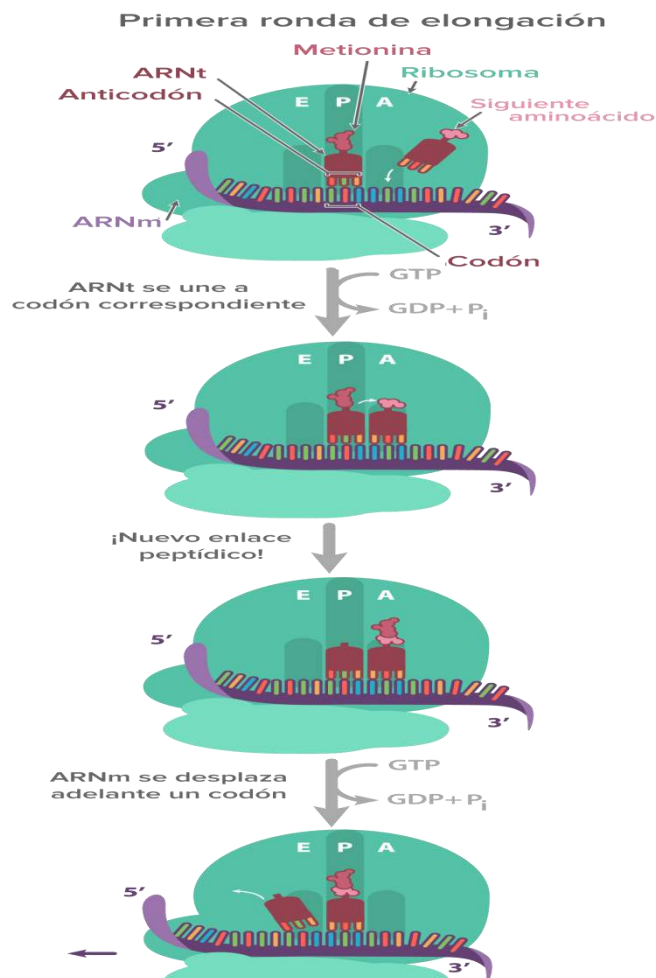
INICIACION

- Este complejo está compuesto por una molécula de ARNm, una subunidad mayor, una subunidad menor, el ARNt y factores proteicos de iniciación (IF).
- 1- El aminoacil-ARNt iniciador se une a la subunidad menor, con gasto de GTP.
 - 2- El ARNm se acopla a la subunidad menor, para lo cual debe ser previamente reconocida la cap y los nucleótidos contiguos en el extremo 5' del mensaje.
 - 3- Una vez localizado y acoplado el anticodón al codón AUG del mensaje, se acopla la subunidad mayor, quedando el aminoacil-ARNt iniciador en el sitio P del ribosoma.



ESLONGACION

- 1- Una molécula de aminoacil-ARNt ingresa al sitio A del ribosoma y se conecta al segundo codón del ARNm expuesto en ese lugar. Lo hace mediante la intervención de un factor de elongación y GTP
- 2- El aminoácido iniciador se desacopla del ARNt del sitio P, liberando energía que se utiliza en la formación del enlace peptídico entre los dos aminoácidos alineados
- 3- Como consecuencia de esta reacción el ARNt iniciador del sitio P queda sin aminoácido y el dipéptido resultante queda enganchado al ARNt del sitio A (peptidil ARNt)
- 4- El nuevo peptidil ARNt del lugar A es translocado al lugar P cuando el ribosoma se desliza tres nucleótidos a lo largo del ARNm. Como parte del proceso de translocación la molécula libre de ARNt que se ha generado en el sitio P se libera del ribosoma, puesto que su lugar pasa a ser ocupado por el peptidil ARNt. Así el sitio A, que se halla desocupado, para aceptar una nueva molécula de aminoacil-ARNt, volviéndose a iniciar los pasos anteriormente mencionados.



TERMINACION

- 1- Ocurre ante la llegada, al sitio A del ribosoma, de uno de los tres codones stop o de terminación: UGA, UAG, UAA.
- 2- Son reconocidos por un factor de terminación. La asociación del codón stop con dicho factor modifica la actividad de la peptidil transferasa



Estimula una HIDROLISIS (Adiciona agua) Al PEPTIDIL-ARNt

- 3- Como consecuencia de esta reacción el polipéptido se desacopla del ARNt, liberándose en el citoplasma.
- 4- El ARNm se desacopla del ribosoma y se disocian las dos subunidades

POLIRRIBOSOMAS:



Grupo de ribosomas que traducen simultáneamente el mismo mensaje
. Operan independientemente sintetizando una cadena polipeptídica completa.

DIFERENCIAS EN LA TRADUCCIÓN EN PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS

SIMILITUD: ambos ocurren en el citoplasma.

DIFERENCIAS:

- En eucariotas el ARNm es leído después de que se haya abandonado el núcleo de los poros nucleares. La traducción es Post-transcripcional
- En procariotas la traducción es simultánea a la transcripción.

COMPARACION

TRANSCRIPCION

TRADUCCION

BIOMOLECULA MOLDE	ADN	ARN
BIOMOLECULA RESULTANTE	ARNm	PROTEINAS
LUGAR EN DONDE OCURRE EN EUCARIOTAS	NUCLEO	CITOPLASMA
LUGAR EN DONDE OCURRE EN PROCARIOTAS	CITOPLASMA	CITOPLASMA

Regulación de la expresión genética

Regulación en procariontes:

- En bacterias, los genes que codifican para la síntesis de enzimas que participan en una vía metabólica, se agrupan en el cromosoma en un complejo denominado **OPERÓN**



Parte del ADN bacteriano donde se encuentra lo que es el escenario para producir enzimas + la secuencia reguladora

Un operón típico consta de:

· **Gen regulador** : Tienen información para una proteína.(proteína represora)

Promotor: como secuencia de nucleótidos del ADN en donde se une la ARN polimerasa para iniciar la transcripción. ·

Operador: es una secuencia de nucleótidos que se interpone entre el promotor y los genes estructurales, en donde se inserta una proteína reguladora denominada proteína represora.



ADN QUE NO TIENE INFORMACION GENERICA Y CUMPLE FUNCIONES REGULADORAS

Genes estructurales: son los genes que codifican para las enzimas de la vía metabólica. Tienen la particularidad de situarse próximos entre sí, de manera tal que son transcritos en una sola molécula de ARNm policistrónico.

- Uno de los ejemplos de operón más conocido es el **OPERON LAC**



Conjunto de genes que intervienen en la utilización de la lactosa, por parte de la bacteria, como fuente de energía

Es inducible, es decir aquel en el cual la presencia de una sustancia específica (en este caso la lactosa) induce la transcripción de los genes estructurales.

Las tres enzimas que intervienen en la vía de degradación de la lactosa son:

- La enzima permeasa
- La beta galactosidasa
- La transacetilasa.

En **AUSENCIA** de lactosa el represor se enlaza al operador e impide a la ARN polimerasa insertarse en el sitio promotor con lo cual se interrumpe la transcripción.

En **PRESENCIA** de lactosa, este disacárido se une a la proteína represora, provocándole un cambio e incapacitándola para unirse al ADN del operador. En estas condiciones, se transcriben los genes estructurales, apareciendo en el citosol las enzimas que degradarán a la lactosa.

Para que se exprese el operon Lactosa debe darse 2 condiciones:

- Que es este presente la lactosa
- La concentración intracelular de glucosa sea baja.

Cuando hay **LACTOSA Y GLUCOSA** a disposición aparecen



Si esto no está la ARN-polimerasa puede unirse al promotor pero no puede realizar la transcripción

- Cuanto menor es la concentración de glucosa en el medio, mayor es la concentración de AMPC
 - El AMPC actúa uniéndose a una proteína fijadora de AMPC denominada CAP (Cuando la concentración de este complejo es alta (el medio contiene poca glucosa), el CAP-AMPC se fija a un sitio específico del promotor lac, aumentando la afinidad con la ARN polimerasa, lo que estimula la transcripción del operón.
- ❖ Existen otros tipos de operones en bacterias, por ejemplo el **OPERON TRIPTOFANO**
- Consiste en cinco genes estructurales que codifican para las enzimas involucradas en la biosíntesis del aminoácido **triptófano**.

En **AUSENCIA** de triptófano, la ARN polimerasa se une al promotor y transcribe los genes estructurales en un ARNm policistrónico. Esto es posible pues el represor inactivo no logra unirse por sí solo al operador

En **PRESENCIA** de triptófano en el medio circundante, el aminoácido (molécula denominada co-represor) se une a la proteína represora constituyendo el complejo represor/co-represor

Regulación en eucariotas

- Si bien los mecanismos más importantes de control son los que actúan a nivel transcripcional, es importante destacar que pueden producirse regulaciones durante el procesamiento o maduración del ARNm o bien controlando: su pasaje a citoplasma o su supervivencia en el citosol.
- Mecanismos que operan a nivel transcripcional es decir en el comienzo de la síntesis del ARNm
 - Los factores de transcripción y la expresión genética:

Para la transcripción de un gen eucariota se requiere:

- **Una promotor:** secuencias de nucleótidos necesarias para la fijación de la ARN polimerasa.
- **Secuencias reguladoras:** existen dos tipos:

Intensificadoras: secuencias que estimulan la transcripción y cuya localización puede ser a miles de nucleótidos de distancia del promotor.

Silenciadoras: secuencias que inhiben la transcripción. También pueden hallarse muy distantes del promotor.

- **Factores basales de transcripción:** complejo proteico que interacciona con el sitio promotor. Son esenciales para la transcripción pero no pueden aumentar o disminuir su ritmo.
- **Factores específicos de la transcripción:** complejo de proteínas reguladoras que pueden ser activadoras o represoras.

Proteínas activadoras: interaccionan con las secuencias intensificadoras del gen.

Proteínas represoras: interactúan con las secuencias silenciadoras del gen.

- La estructura de la cromatina y la expresión genética
- El grado de metilación y la expresión genética



Ciclo Celular

Durante la vida celular, las células pasan por un ciclo regular de crecimiento y división celular. Consta de un periodo donde ocurre *un crecimiento y aumento en la cantidad de organoides* (INTERFASE) y un periodo *de división celular* (MITOSIS Y MEIOSIS)

LA INTERFASE SE DIVIDE EN ETAPAS:

ETAPA G1

- Etapa más variables en duración
- Las células hijas recientemente organizadas presentan una gran actividad metabólica produciendo un aumento del tamaño
- Los organoides de la célula precursora han sido repartidos entre células hijas.
- Se sintetizan ribosomas y microtubulos a partir de proteínas
- Síntesis de: ARNm , ARN t y ARNr
- Se sintetizan las enzimas que serán utilizadas en el replicón del ADN.

ETAPA S

- Síntesis de nuevo material genético
- Síntesis de ARN para obtener las enzimas requeridas para la síntesis de histonas y tubulinas.

ETAPA G2

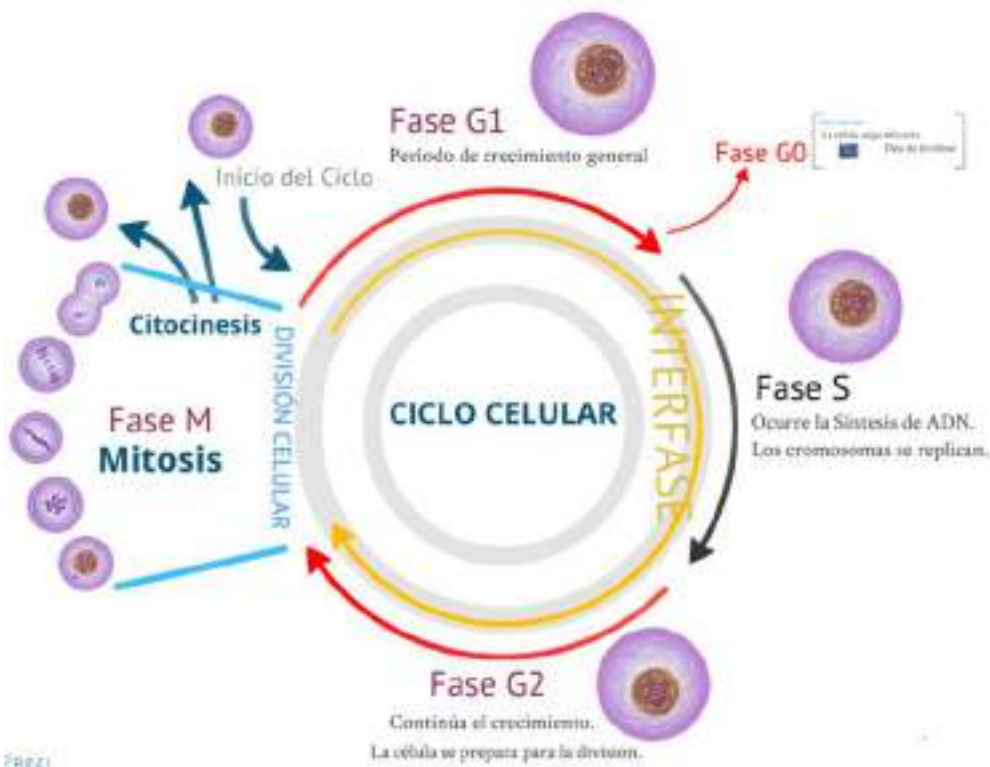
- El ADN ya se encuentra duplicado.
- La célula ensamblan las estructuras necesarias para la separación de las células hijas durante la división y la citocinesis que es la separación del citoplasma

ETAPA M

- La envoltura nuclear se desintegra
- La cromatina se condensan
- Los cromosomas formados por dos cromatidas pasan cada uno a la fase de división celular para conducir la formación de las células hijas

FASE G0

La fase G0 es vista como una etapa distinta y quieta que ocurre fuera del ciclo de célula. Esta fase se relaciona con el estado "Post-Mitótico" porque están en una fase que no se divide fuera del ciclo de célula.
Ejemplo: algunos tipos de células como neuronas y células de músculo de corazón cuando alcanzan su madurez



Control del ciclo celular



El sistema de control del ciclo celular es un dispositivo bioquímico compuesto por un conjunto de proteínas reguladoras:



- La célula deja atrás la fase G1 e ingresa en la Fase S.
- La CICLINA G1 activa la QUINASA CDK2
- La CICLINA G1 SE UNE A LA CDK2 y componen el complejo proteico **SPF**--- **FACTOR PROMOTOR DE LA ETAPA S** → Induce la apertura de los orígenes de replicación y activa las moléculas en la síntesis de ADN
- Una vez que la fase s pasa, la CICLINA G1 se degrada por proteosomas y se separa de la CDK2.
- Comienza la FASE M , interviene la CICLINA M y la QUINASA CDK1 , se unen y forman el complejo **MPF**--- **FACTOR PROMOTOR DE LA MITOSIS**
 - Inicia la formación del Huso mitótico.
 - Desintegra la lámina nuclear y la carioteca.
 - Aumenta el enrollamiento y compactación de los cromosomas

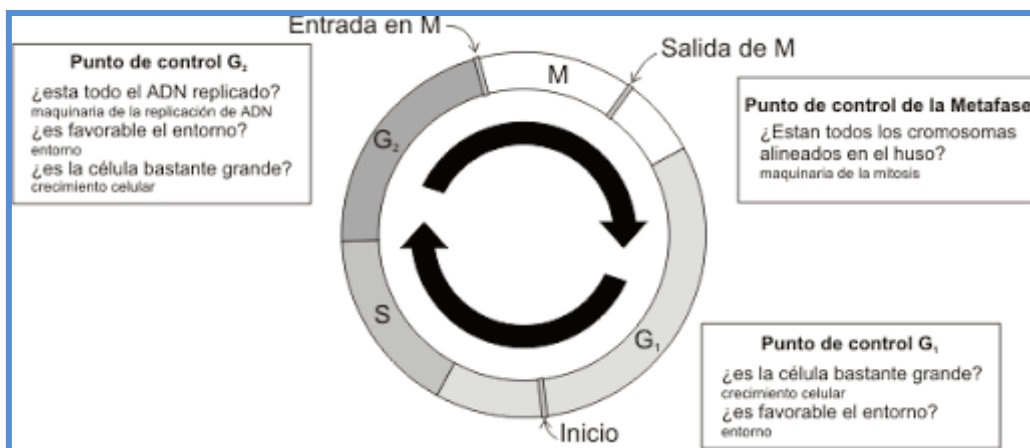
A esta altura del ciclo, el FPM activa el **complejo promotor de la Anafase**, APC, que permite la separación de las cromátides hermanas y su migración a los polos (anafase). Así se completa la mitosis, se destruyen las ciclinas de fase M y se activan las ciclinas de G1 para el próximo ciclo celular

Durante el ciclo celular, la célula pasa al menos tres puntos de control (checkpoints):

Punto de control G1, en este punto el sistema de control de la célula pondrá en marcha el proceso que inicia la fase S. El sistema evaluará la integridad del ADN (que no esté dañado), la presencia de nutrientes en el entorno y el tamaño celular.

Punto de control G2, en él se pone en marcha el proceso que inicia la fase M. En este punto, el sistema de control verificará que la duplicación del ADN se haya completado (que no esté dañado), si es favorable el entorno y si la célula es lo suficientemente grande para dividirse.

Punto de control de la Metafase o del Huso, verifica si los cromosomas están alineados apropiadamente en el plano metafásico antes de entrar en anafase. Este punto protege contra pérdidas o ganancias de cromosomas, siendo controlado por la activación del APC



PROTEÍNAS P53



- Antes de ingresar en la fase s la célula controla el estado de sus moléculas de ARN.
- El control es ejercido por una proteína llamada P53



Promueve la expresión de los genes de otras proteínas reguladoras llamadas P51 y P16 que tienen por misión proteger la CDK2 ya que esta se opone a la ciclina.

- Si se comprueba el daño en el ADN y es peligroso para las células hijas esta provoca la muerte celular y la desaparición del ADN dañado.

Mitosis

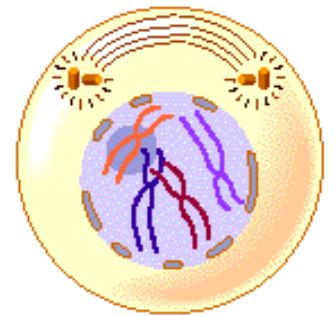
- La **mitosis** es un tipo de división celular en el cual una célula (la **madre**) se divide para producir dos nuevas células (las **hijas**) que son genéticamente idénticas entre sí.
- Consta de una sola división.
- SE DIVIDE EN VARIAS ETAPAS:

PROFASE

- Comienza cuando los cromosomas inician su condensación.
- Se duplican los centriolos y se alejan.
- Los centriolos se asocian a cinetocoros que van hacia los extremos
- La envoltura nuclear se desintegra
- Se forma el huso mitótico

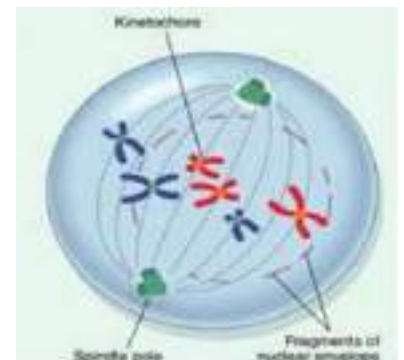


Conjunto de haces de microtubulos que surgen de ambos centrosomas, los cuales se alejan y se dirigen a los polos.



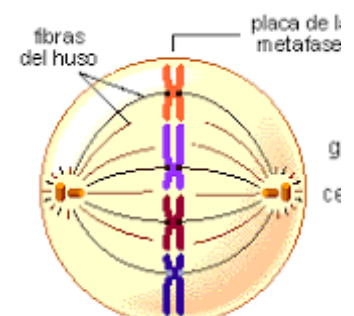
PROMETAFASE

- Periodo muy corto
- La carioteca se desintegra
- Se desordenan los cromosomas.
- Se termina de formar el Huso mitótico.



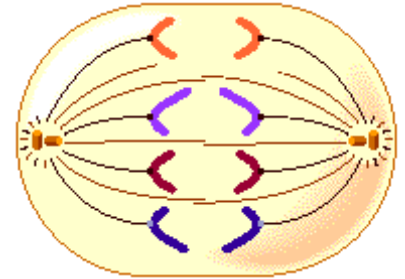
METAFASE

- Los cromosomas alcanzan su máxima condensación
- Se desplazan al plano ecuatorial.
- Los cromosomas se unen al huso mitótico a través de los cinetocoros.



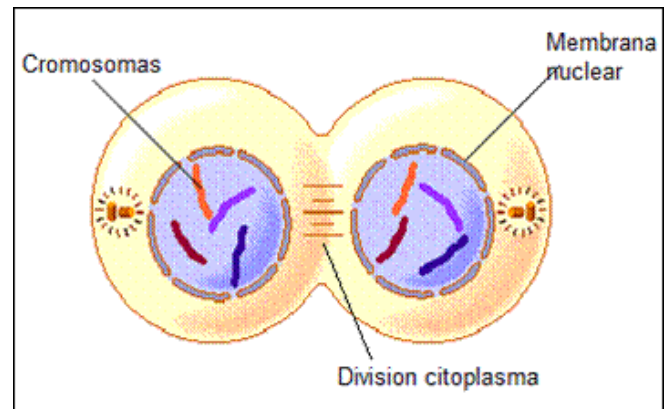
ANAFASE

- El "pegamento" proteico que mantiene juntas a las cromátidas hermanas se degrada, lo que permite que se separen. Cada una ahora es su propio cromosoma.
- Los cromosomas de cada par son jalados hacia extremos opuestos de la célula.



TELOFASE

- Se organiza la envoltura nuclear alrededor de cada grupo.
- Partes del Retículo endoplasmático se fusiona con la cromatina en descondensación y forman la doble membrana y las láminas vuelven a construir la lámina nuclear.



CITOCINESIS

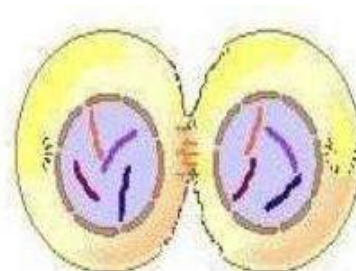
- Participación y separación del citoplasma mediante un **ANILLO CONTRACTIL**



Formado por filamentos de actina y miosina.

Unido a la cara citoplasmática provee la fuerza necesaria para la construcción del citoplasma

- Durante la citocinesis los organoides citoplasmáticos se distribuyen equitativamente en ambas células.



MITOSIS EN CÉLULAS VEGETALES

En la división de las células vegetales, el comportamiento cromosómico es igual al descrito en las células animales. Una de las diferencias más notables es que las células vegetales no poseen centriolos. Pero este no es un impedimento para la formación del huso mitótico, en este caso se lo denomina "huso anastral "

Otra de las diferencias está dada por la citocinesis, en las células vegetales, el citoplasma se divide en la línea media por un tabique que comienza a formarse en la anafase, llamado fragmoplasto.

Con el tiempo, las vesículas se fusionan y dejan un espacio limitado por una membrana, la placa celular. A medida que se fusionan más vesículas, los bordes de la placa en crecimiento se juntan con la membrana celular y de este modo se establece un espacio entre las dos células hijas, completando así su separación



Meiosis

- Es un tipo especial de división celular , exclusivas de los organismos que se reproducen sexualmente.

En ella se producen:

- La reducción del número de cromosomas a la mitad
- La recombinación genética , es decir el intercambio de segmentos cromosómicos
- La segregación al azar de los **cromosomas homólogos** paternos y maternos.



Son los 2 cromosomas virtualmente idénticos aportados por el padre y la madre que conviven en las células diploides.

- La **meiosis** es el mecanismo celular mediante el cual se **reduce a la mitad** el número cromosomas, quedando siempre un representante de cada pareja de cromosomas homólogos.
- Hay una reducción a la mitad del número de cromosomas, pero siempre queda uno de cada pareja de cromosomas homólogos. Las células germinales y las somáticas, que tienen todos los cromosomas homólogos, se dice que son **diploides** (los dos cromosomas de cada pareja), mientras que los gametos son **haploides** (1 cromosoma de cada pareja).

COMPRENDE 2 DIVISIONES CELULARES:

MEIOSIS I: es reduccional ya que los miembros de cada par de homólogos.

MEIOSIS II: es ecuacional ya que separa las cromatidas hermanas de cada cromosoma para mantener la ploidia.(numero de cromosomas)

Meiosis I

PROFASE I

Es el período más prolongado de la meiosis.

PRELEPTONEMA:

Cromosomas muy delgados y difíciles de observar

LEPTONEMA:

El núcleo aumenta de tamaño.

Los cromosomas se hacen visibles.

CINOGEOMA:

Los cromosomas homólogos se alinean y aparean entre sí mediante un proceso llamado sinapsis. El apareamiento comprende la formación del complejo **sinaptonémico**, una estructura proteínica que se halla interpuesta entre los homólogos.

PAQUINEMA:

Duración de 2 días

Los cromosomas se acortan y el apareamiento de los homólogos se completa

Se produce el intercambio de segmento de ADN entre las cromátidas homólogas, llamado

RECOMBINACION GENÉTICA.

El núcleo contiene un número haploide de cromosomas cada uno de los 23 pares de cromosoma recibe el nombre de BIVALENTE.

DIPLONEMA:

Los cromosomas homólogos comienzan a separarse y el complejo sinaptonémico se desintegra.

La separación no es completa ya que las cromátidas homólogas están conectadas en los puntos donde ha tenido lugar el intercambio, tales conexiones se llaman QUIASMAS.

DIACINESIS:

Las tétradas se distribuyen homogéneamente por todo el núcleo y el núcleo desaparece.

PROMETAFASE I

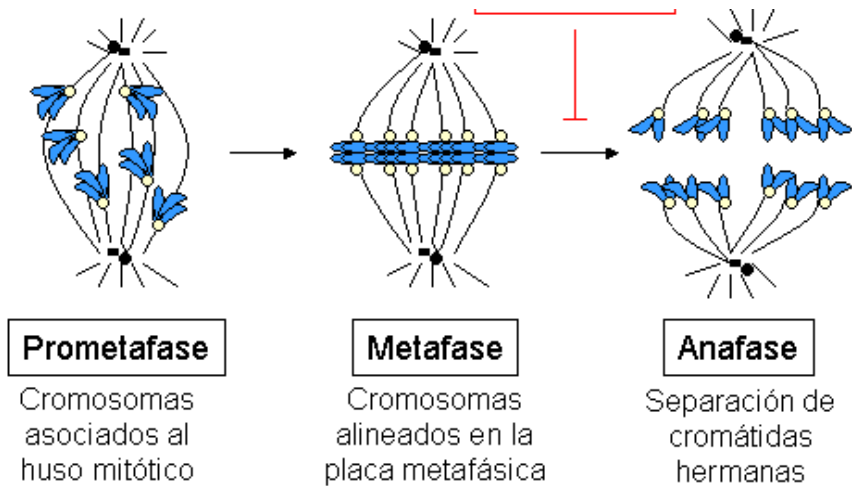
- La condensación de los cromosomas alcanzan su grado máximo.
- La carioteca desaparece.
- Los microtubulos del huso mitótico se conectan con los cinetocoros.

METAFASE I

- Los bivalentes se disponen en el plano ecuatorial de la célula.

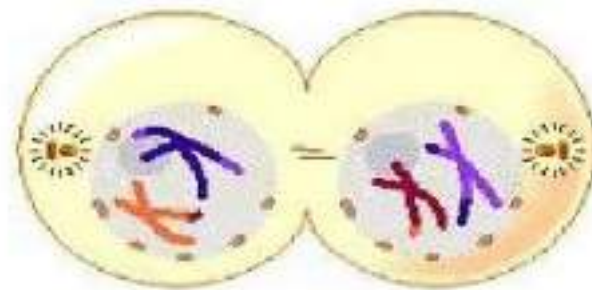
ANAFASE I

- Los cinetocoros y las cromátidas se separan y migran hacia los polos



TELOFASE I

- Los grupos cromosómicos llegan a sus respectivos polos y en torno a ellos se reconstruye la envoltura nuclear
- El citoplasma se divide
- El ADN se divide en partes iguales.

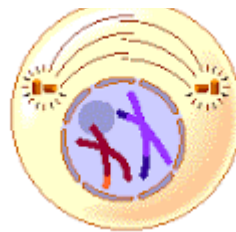


Meiosis II

- Esta segunda división es muy parecida a la mitosis excepto que no va precedida por una duplicación del ADN
- Al finalizar, se habrán formado cuatro células con la mitad de cromosomas que la célula progenitora, y además contienen fragmentos genéticos paternos y maternos por la recombinación de profase I.

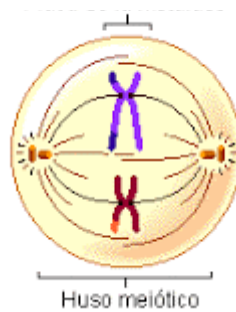
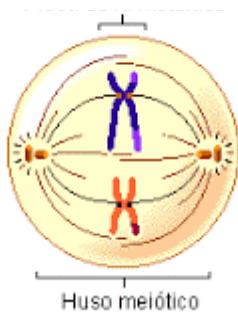
PROFASE II

- Fase muy corta en la que se desintegran las envolturas nucleares
- los cromosomas se condensan,
- se forman un nuevo huso en cada célula hija.



METAFASE II

- Lleva los cromosomas al plano ecuatorial.



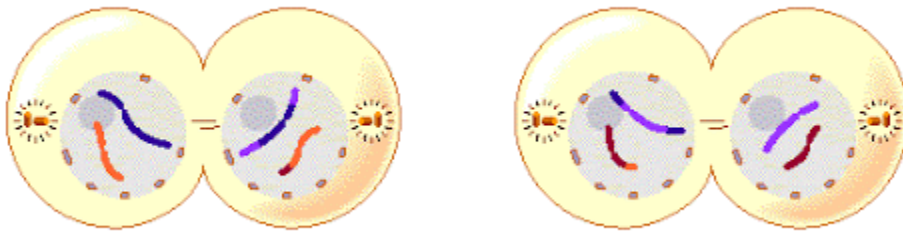
ANAFASE II

- Las cromátidas hermanas de cada cromosoma se separan, migrando hacia los polos.



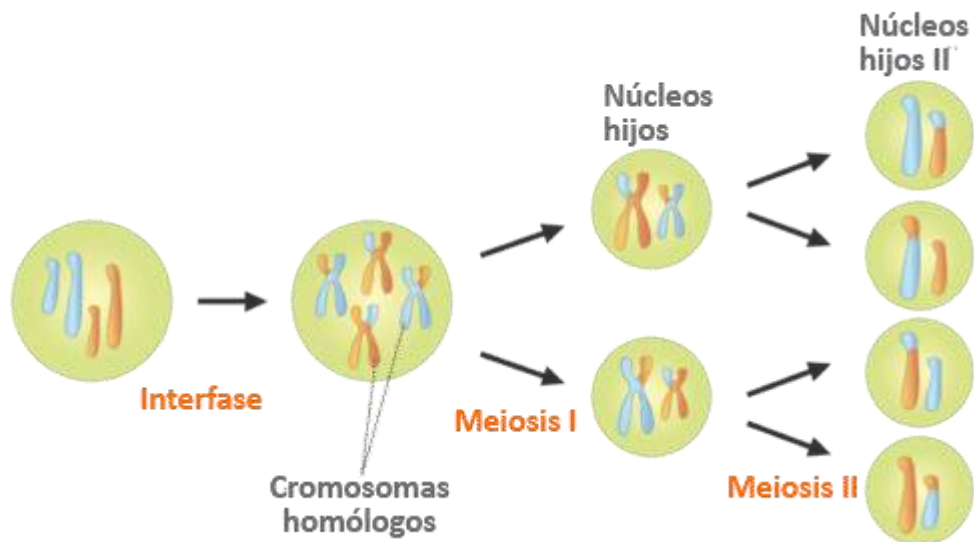
TELOFASE II

- Se desorganiza el huso acromático
- se forman las envolturas nucleares.
- Ahora hay cuatro núcleos hijos, cada uno de los cuales tiene la mitad del número de cromosomas de la célula progenitora.



Cuatro células hijas haploides

RESULTADO



CONSECUENCIAS DE LA MEIOSIS

- La meiosis desde el punto de vista genético se considera un mecanismo destinado a distribuir al azar los genes maternos y paternos en las gametas. Esta distribución al azar es la consecuencia de dos procesos que tienen exclusivamente durante la meiosis.

Ellos son:

- La recombinación genética o crossing over.
- La segregación al azar de los cromosomas homólogos.

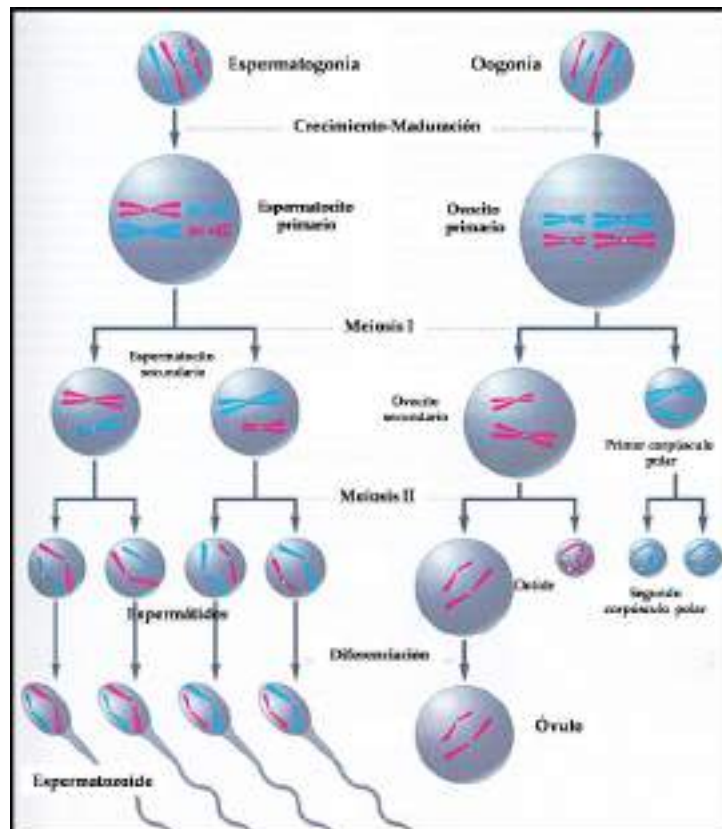
Diferencia entre Mitosis y Meiosis

DIFERENCIAS	MITOSIS	MEIOSIS
Se da en células.....	Somáticas (haploides o diploides)	Germinales (diploides)
Da lugar a.....	Dos células idénticas entre sí e idénticas a la progenitora	Cuatro células haploides (gametos o esporas)
El objetivo es.....	Crecimiento celular en pluricelulares y reproducción asexual en unicelulares	Producción de gametos para la reproducción sexual
El nº de divisiones es.....	Uno	Dos sucesivas
Los cromosomas en la placa ecuatorial se sitúan...	De uno en uno	Por pares de homólogos
¿Hay recombinación?	No	Si
En la anafase se separan....	Cromátidas	Cromosomas homólogos en la 1ª DM y cromátidas en la 2ª DM
¿Aporta variabilidad genética?	No	Si

Gametogénesis

- El proceso antes descrito es el que ocurre en aquellas células destinadas a formar células sexuales. Según el tipo de organismo del que se trate, podemos hablar de una gametogénesis (es decir que la meiosis produce gametas) o esporogénesis (cuando los productos son esporas). En el caso de las gametas, se originan por meiosis los óvulos femeninos y los espermatozoides masculinos.

- En ambos casos, se trata de células especiales, las gametogonias, las que en los órganos reproductivos (ovarios y testículos) van a experimentar la meiosis y así originar las gametas. La serie de cambios que conducen a la formación de espermatozoides, empieza con la conversión de las espermatogonias en espermatocitos I, son éstos los que experimentan la primera división meiótica, originando dos espermatocitos II, estas células ya son haploides. Cada uno de los espermatocitos II experimentan la segunda división meiótica, dando origen así a cuatro espermátidas. Posteriormente estas células se diferencian en espermatozoides a través de un proceso denominado **espermioogénesis**.
- Para la formación de los óvulos en los ovarios, la célula primordial es la ovogonia que se diferencia en ovocito I. Éste pasa por una división meiótica para producir un ovocito II y un cuerpo polar, que es una célula de pequeño tamaño. Esta primera división comienza en la mujer en el tercer mes de vida fetal, se detiene en profase I avanzando reiniciándose en el momento de la ovulación. La segunda división meiótica que produce el óvulo y un segundo cuerpo polar, sólo ocurre después de la fecundación. El cuerpo polar también puede dividirse pero de todas formas son células que no intervienen directamente en la fecundación.



Diferenciación Celular

- Actividad genética diversa en distintos tipos de células de un organismo
- Proceso por el cual una célula se va especializando hasta alcanzar su estado madurativo final.

Si las células presentan la misma información genética, cómo existen células distintas?

- De eso depende de la expresión diferencial de genes.
- En cada tipo celular se expresan conjuntos de genes distintos de los expresados en otros tipos celulares.
- Uno de los procesos de diferenciación celular más importantes ocurre luego de la fecundación y durante las primeras divisiones celulares, ya que dará origen a la totalidad de las células que conforman los tejidos
- Luego de la fecundación, a medida que el huevo o cigoto va a sufriendo rápidas divisiones celulares, el citoplasma va a reduciendo su tamaño.
- Cuando se produce la cuarta división, o sea cuando hay 16 células, el embrión recibe el nombre de Mórula, y las células ocupan todo el espacio delimitado por la **membrana pelúcida**
- Se visualizan dos tipos de tejidos, el **macizo celular interno**, que dará origen al cuerpo del individuo, y el **trofoblasto**, que interviene en la formación de la placenta.
- Del macizo celular interno se origina un embrión plano, compuesto por 3 capas de células: epiteliales superpuestas y diferenciadas llamadas ectodermo, mesodermo y endodermo.

Las **INDUCCIONES** son procesos por los cuales las células de algunos tejidos incitan a las células de otros tejidos a que se diferencien, es decir, que se transformen en otros tipos celulares.

Para que la inducción a diferenciación se lleve a cabo es necesario que las células presenten los receptores específicos para **las moléculas inductoras**

- Si las moléculas inductoras actúan sobre la misma célula que la liberó, el mecanismo se llama **Autócrino**.
- Si la molécula actúa sobre una célula vecina, el mecanismo se llama **Parácrino**.
- Si actúa sobre una célula alejada, donde tiene que circular por la corriente sanguínea, se llama mecanismo **Endócrino**.

Capacidad de las células de originarse a otras

Totipotenciales - Pueden dar origen a cualquier tipo de células

Pluripotenciales - Dan origen a células multipotenciales

Multipotenciales - dan origen a varios tipos de células

Células maduras - son las células totalmente diferenciadas

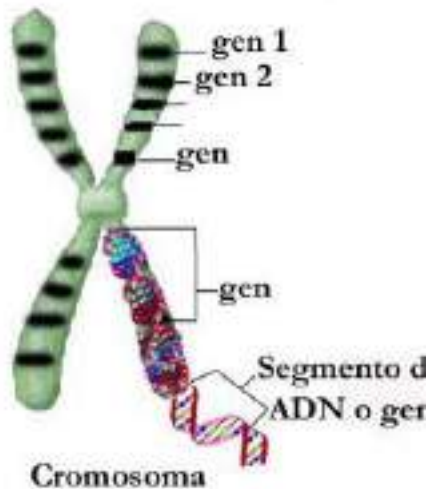
Citogenética

Gregor Mendel hizo experimentos con semillas y plantas que llevaron a los conceptos sobre Herencia. .

- Según la **primera ley de Mendel**, cada individuo lleva un par de factores (genes) hereditarios para cada característica que segregan durante la formación de los gametos
- De acuerdo con **la segunda ley de Mendel**, durante la formación de los gametos, cada par de alelo segrega independientemente de los otros pares

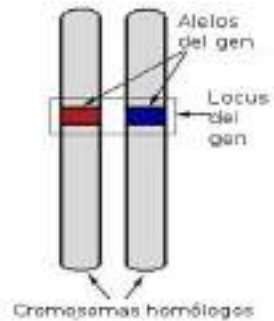
CONCEPTOS

GEN



LOCUS

Es el punto específico donde se encuentra el gen.



ALELOS

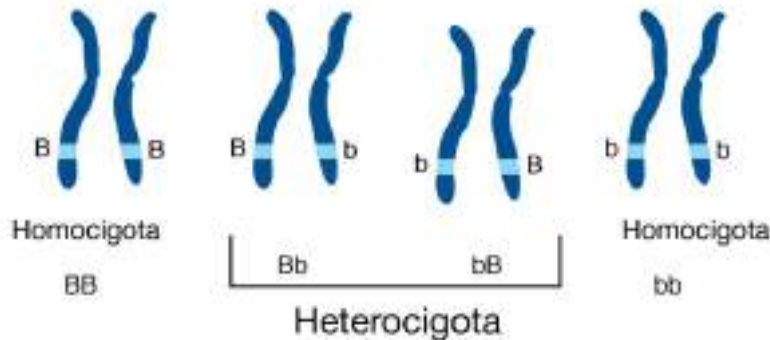
- como un mismo gen tiene informaciones provenientes de los padres, esas informaciones se dividen en Alelo Paterno y Alelo Materno
- Un alelo predomina sobre el otro. Ese alelo es llamado **dominante (A)**. El otro es el **recesivo (a)**
- Así, si un individuo tiene el alelo dominante A y un alelo recesivo B, este individuo va a poseer la característica A, ya que el alelo A predominó sobre el B.

- **HOMOCIGOTA:** cuando los alelos del gen son idénticos. (AA) (aa)

HOMOCIGOTA
DOMINANTE (AA)

HOMOCIGOTA
RECESIVO (aa)

- **HETEROCIGOTA:** cuando los alelos son distintos (Aa)



FENOTIPO

Es la característica que se puede observar.

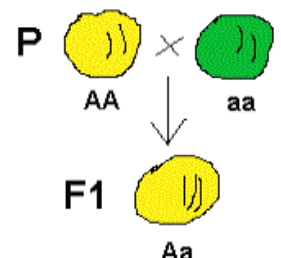
GENOTIPO

Es la información codificada en el ADN. "LO QUE NO SE VE"

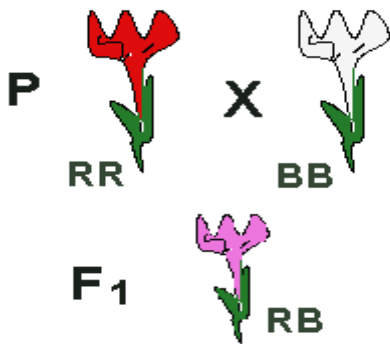
1º Ley de Mendel

Ley de la segregación de los genes.

- Dice que cuando se cruzan dos variedades individuos de raza pura, ambos homocigotos, para un determinado carácter, todos los híbridos de la primera generación son iguales.
- Los individuos de esta primera generación filial (F₁) son heterocigóticos o híbridos, pues sus genes alelos llevan información de las dos razas puras u homocigóticas: la dominante, que se manifiesta, y la recesiva, que no lo hace.
- Mendel llegó a esta conclusión trabajando con una variedad pura de plantas que producían las semillas amarillas y con una variedad que producía las semillas verdes. Al hacer un cruzamiento entre estas plantas, obtenía siempre plantas con semillas amarillas



La primera ley de Mendel se cumple también para el caso en que un determinado gen dé lugar a una herencia intermedia. Al cruzar las plantas de la variedad de flor blanca con plantas de la variedad de flor roja, se obtienen plantas de flores rosas, como se puede observar a continuación:

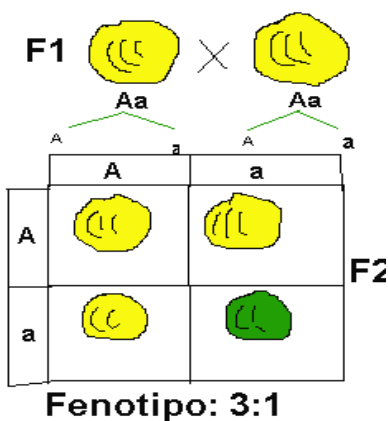


2º Ley de Mendel

A la segunda ley de Mendel también se la llama Distribución independiente

Experimento de Mendel.

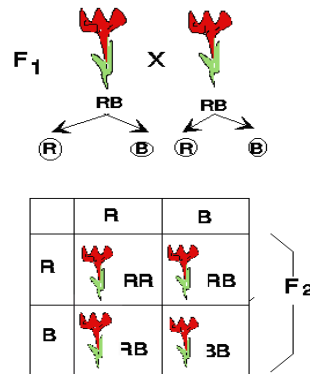
- Mendel tomó plantas procedentes de las semillas de la primera generación (F₁) del experimento anterior y las polinizó entre sí. Del cruce obtuvo semillas amarillas y verdes en la proporción que se indica en la figura. Así pues, aunque el alelo que determina la coloración verde de las semillas parecía haber desaparecido en la primera generación filial, vuelve a manifestarse en esta segunda generación.



Los dos alelos distintos para el color de la semilla presentes en los individuos de la primera generación filial, no se han mezclado ni han desaparecido, simplemente ocurría que se manifestaba sólo uno de los dos. Cuando el individuo de fenotipo amarillo y genotipo (Aa) forme los gametos, se separan los alelos, de tal forma que en cada gameto sólo habrá uno de los alelos y así puede explicarse los resultados obtenidos.

Otros casos para la segunda ley:

En el caso de los genes que presentan herencia intermedia, también se cumple el enunciado de la segunda ley. Si tomamos dos plantas de flores rosas de la primera generación filial (F₁) y las cruzamos entre sí, se obtienen plantas con flores blancas, rosas y rojas. También en este caso se manifiestan los alelos para el color rojo y blanco, que permanecieron ocultos en la primera generación filial.



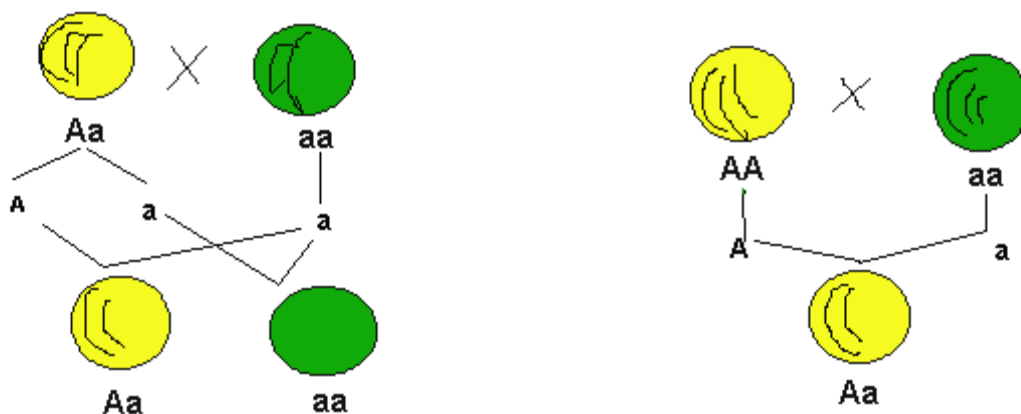
Retrocruzamiento de prueba.

En el caso de los genes que manifiestan herencia dominante, no existe ninguna diferencia aparente entre los individuos heterocigóticos (Aa) y los homocigóticos (AA), pues ambos individuos presentarían un fenotipo amarillo.

La prueba del retrocruzamiento, o simplemente cruzamiento prueba, sirve para diferenciar el individuo homo- del heterocigótico. Consiste en cruzar el fenotipo dominante con la variedad homocigótica recesiva (aa).

- Si es **homocigótico**, toda la descendencia será igual, en este caso se cumple la primera Ley de Mendel.

- Si es **heterocigótico**, en la descendencia volverá a aparecer el carácter recesivo en una proporción del 50%



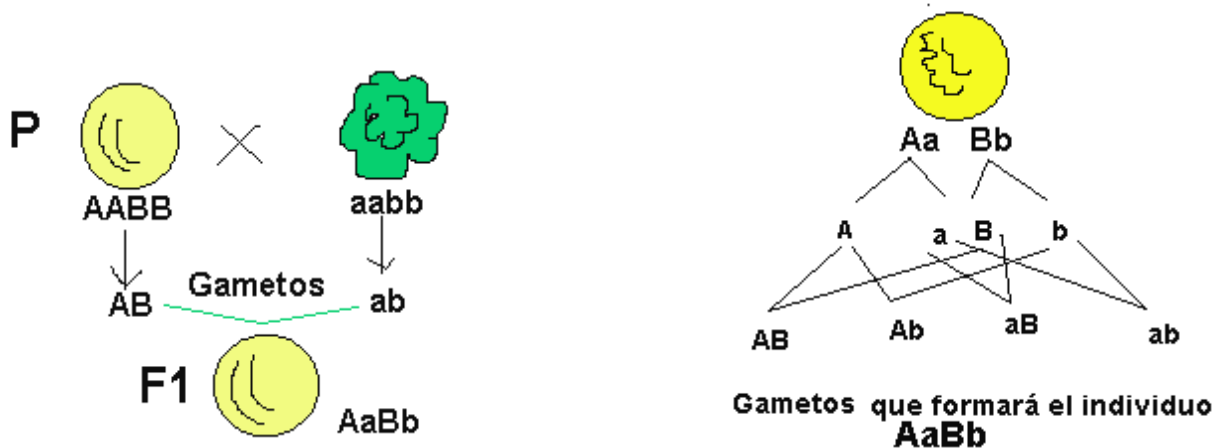
3^o Ley de Mendel

Se conoce esta ley como la de la herencia independiente de caracteres, y hace referencia al caso de que se contemplen dos caracteres distintos. Cada uno de ellos se transmite siguiendo las leyes anteriores con independencia de la presencia del otro carácter.

Experimento de Mendel. Mendel cruzó plantas de guisantes de semilla amarilla y lisa con plantas de semilla verde y rugosa (Homocigóticas ambas para los dos caracteres).

Las semillas obtenidas en este cruzamiento eran todas amarillas y lisas, cumpliéndose así la primera ley para cada uno de los caracteres considerados , y revelándonos también que los alelos dominantes para esos caracteres son los que determinan el color amarillo y la forma lisa.

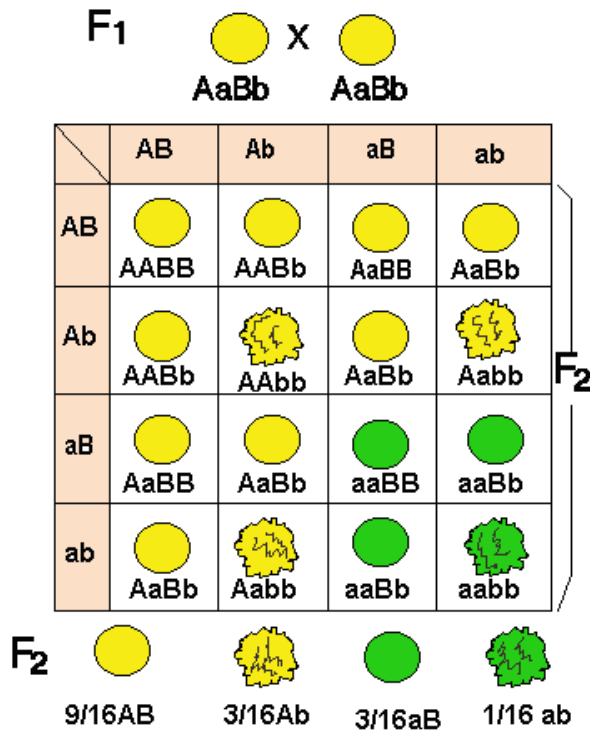
Las plantas obtenidas y que constituyen la F1 son dihíbridas (AaBb).



Estas plantas de la F1 se cruzan entre sí, teniendo en cuenta los gametos que formarán cada una de las plantas.

Se puede apreciar que los alelos de los distintos genes se transmiten con independencia unos de otros, ya que en la segunda generación filial F2 aparecen guisantes amarillos y rugosos y otros que son verdes y lisos, combinaciones que no se habían dado ni en la generación parental (P), ni en la filial primera (F1).

Asimismo, los resultados obtenidos para cada uno de los caracteres considerados por separado, responden a la segunda ley.



Alteraciones Cromosómicas

- Las alteraciones cromosómicas pueden afectar la cantidad de cromosomas, por lo que presentan alteraciones numéricas, o pueden alterar su estructura, que en es caso se dan las alteraciones estructurales
- Las consecuencias de esas alteraciones pueden llevar a la muerte del futuro individuo o no generar consecuencias, formando parte de la variabilidad genética de una población

ALTERACIONES NUMERICAS

Poliploidía - se produce cuando hay un aumento en el número de todos los cromosomas

Aneuploidía - cuando hay un aumento o disminución en el número de cromosomas

ALTERACIONES ESTRUCTURALES

Deleción - es cuando falta un fragmento de material genético b) **Duplicación** - es cuando se repite un fragmento de ADN

Translocación - ocurre cuando un fragmento de un cromosoma se intercambia con otro segmento de un cromosoma no homólogo

Inversión - es cuando en un mismo cromosoma cambia el orden de la secuencia del ADN