

SEMANA 22

## FLUJO DE INFORMACIÓN GENÉTICA, TRANSCRIPCIÓN Y PROCESAMIENTO DE ARN

### ¿Qué es un gen?

Es una partícula de ADN o un segmento corto de ADN que se transcribe a una molécula de ARN y esta a su vez, se transcribe en una proteína.

Hay aproximadamente 20,000 genes en cada célula del cuerpo humano, juntos constituyen el material hereditario para el cuerpo y cómo funciona, la composición genética de una persona se llama **GENOTIPO**. Muchas características personales como la estatura, son determinadas por varios genes, pero algunas enfermedades pueden determinarse únicamente por un gen.



## TRANSCRIPCIÓN

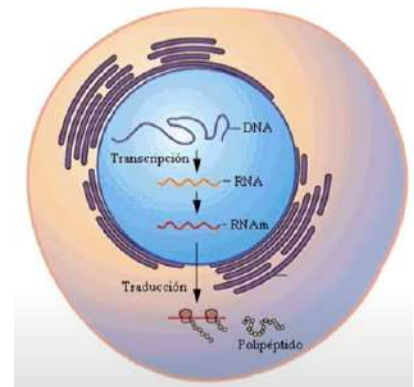
Es un proceso a través del cual se sintetizan las diferentes clases de ARN's, usando como plantilla segmentos específicos del ADN (genes), que contienen la información necesaria para producir ARNm, ARNr y ARNt. Paso de información obtenida del ADN al ARN, se realiza siguiendo las reglas de complementariedad de las bases nitrogenadas y es semejante a la transcripción de textos, motivo por el cual recibe este nombre.

→ El ARN producto de la transcripción recibe el nombre de **TRANSCRITO**.

En las bacterias, la transcripción y la traducción tienen lugar en el citoplasma bacteriano y son simultáneas, sin embargo en los **EUCARIONTES**, la transcripción tiene lugar en el núcleo y la traducción en el citoplasma.

## UBICACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

1. Durante la transcripción una porción de ADN que codifica un gen específico se copia en un ARN mensajero en el núcleo de la célula.
2. Luego el ARN mensajero lleva la información genética del ADN al citoplasma donde se produce la **traducción**.
3. En la **mitocondria** también puede llevarse a cabo este proceso ya que cuenta con ADN y es capaz de sintetizar sus propias proteínas.



## SENTIDO O DIRECCIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

- Unión del ARN polimerasa al sitio promotor del ADN, es una secuencia específica que determina dónde empieza la síntesis de ARN y que hebra de ADN sirve como molde. La unidad transcripcional tiene un promotor localizado cerca del principio de la secuencia de ADN que se va transcribir. Las secuencias promotoras se describen de **5-3** de la hebra codificante, que es la opuesta al molde. La unión de la de la ARN polimerasa al promotor está mediada por la subunidad sigma.

## TIPOS DE ARN

Conocido como ácido ribonucleico porque contiene ribosa, este ácido se encuentra en forma de cadena sencilla, es inestable, de vida media corta, sirve de intermediario de la información genética, está implicado en procesos de expresión y regulación de los genes según sus bases nitrogenadas:

Adenina

Uracilo

Guanina

Citosina

- ★ **ARN mensajero (ARNm):** Explica el apenas 5% del ARN total en la célula, es el más heterogéneo de los 3 tipos de ARN en términos de serie baja y talla. Lleva la clave genética elogiada copiada del ADN durante la transcripción, bajo la forma de tríos de los nucleótidos llamados **CODONES**. Toma como molde una cadena del ADN que constituye cada gen mediante la enzima polimerasa que se une a su secuencia de la cadena de ADN que va a transcribir llamada: **PROMOTOR**, es quien lleva la información del núcleo al citoplasma para sintetizar las cadenas peptídicas.

- ★ **ARN ribosomal (ARNr):** Se encuentran en los ribosomas y explican el 80% del ARN total presente en la célula. Los ribosomas se componen de una subunidad grande llamada **60S** y de una pequeña llamada **30S**, que se componen de sus propias moléculas específicas del ARNr.
- ★ **ARN de transferencia (ARNt):** Es el más pequeño de los 3 tipos de ARN, poseyendo alrededor de 75-95 nucleótidos. Son un componente esencial en la **traducción**, donde la transferencia de aminoácidos es su función principal durante la síntesis de la proteína. Se une al ARNm como complemento, de las bases del anticodón y codón, su función es unir aminoácidos y transportarlos hacia los ARNm para poder sintetizar las proteínas, lee la información codificada y transfiere el aminoácido adecuado a la cadena polipeptídica en crecimiento durante la síntesis proteica.

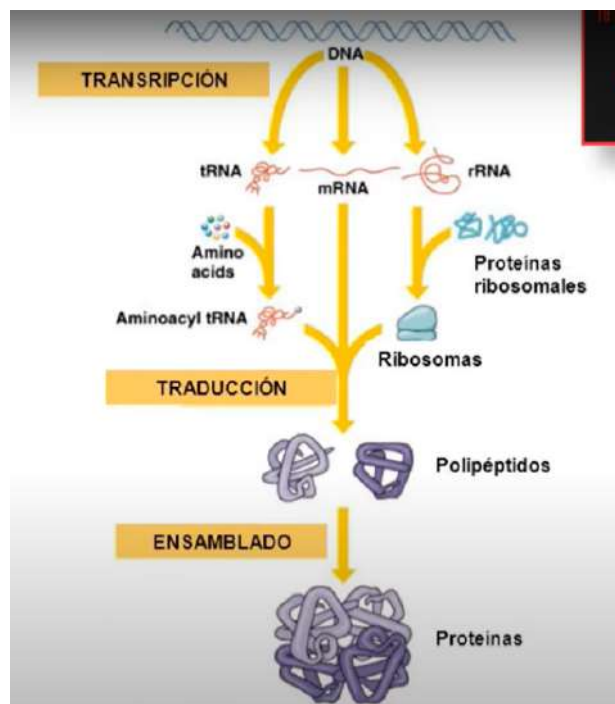


## ARN POLIMERASA EUCARIOTA

Tipo de ARN	ARN polimerasa	<p><b>La ARN pol Eucariota</b></p> <p>Factores de transcripción TBP, B, F, E y H</p> <p>ARN polimerasa II síntesis del ARNm</p>
ARNm	II	
ARNt	III	
ARNr (5, 8, S, 18 S y 28 S)	I	
ARNr (5S)	III	
ARNsn, ARNsc	II y III	

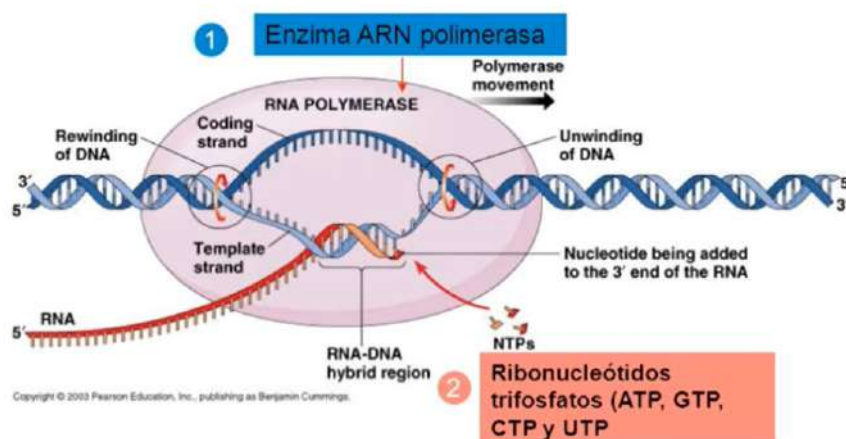
Se requieren factores de transcripción

- Los 3 tipos de ARN sintetizados, deben reunirse en el citosol para construir una proteína, es así como los ARNs dirigen el proceso necesario para llevar a cabo el metabolismo celular.



## REQUERIMIENTOS

1. Se necesita que exista un **gen** que codifica el ARN como otras secuencias reguladoras de su expresión.
2. Un **ARN polimerasa** se encarga de la unión de los ácidos nucleicos mediante enlaces polimerizantes 3' a 5' fosfodiéster.
3. **Factores de transcripción** que facilitan el ensamblaje del complejo de transcripción y la acción de las ADN polimerasas.
4. **Ribonucleótidos** que sirven de sustrato.
5. **Enzimas especiales** que se encargan de la maduración o procesamiento de los ARN.



## TRANSCRIPCIÓN EN EUCARIOTAS

**Los procesos de transcripción de eucariotas son más complejos que las procariotas por:**

- ★ Son tres ARN polimerasas los que transcriben. Cada uno sintetiza una o más clases de ARN.
- ★ Para que se de la unión de ARN polimerasa al ADN, se requiere la participación de proteínas denominadas factores de transcripción, estas no forman parte de la molécula de ARN polimerasa, estos se unen a la molécula de ADN incluso antes de que la ARN polimerasa se una al promotor e inicie la transcripción.

**Las enzimas nucleares se denominan ARN polimerasas I, II y III.**

- **ARN polimerasa I:** Se encuentra en el nucléolo, sintetiza ARN que sirve como precursor de los ARNr.
- **ARN polimerasa II:** Se encuentra en el nucleoplasma, sintetiza precursores de ARNm y la mayoría de ARNs (pequeños nucleolares).
- **ARN polimerasa III:** se encuentra en el nucleoplasma, sintetiza distintos ARNs (pequeños), precursores del ARNt y ARNr.

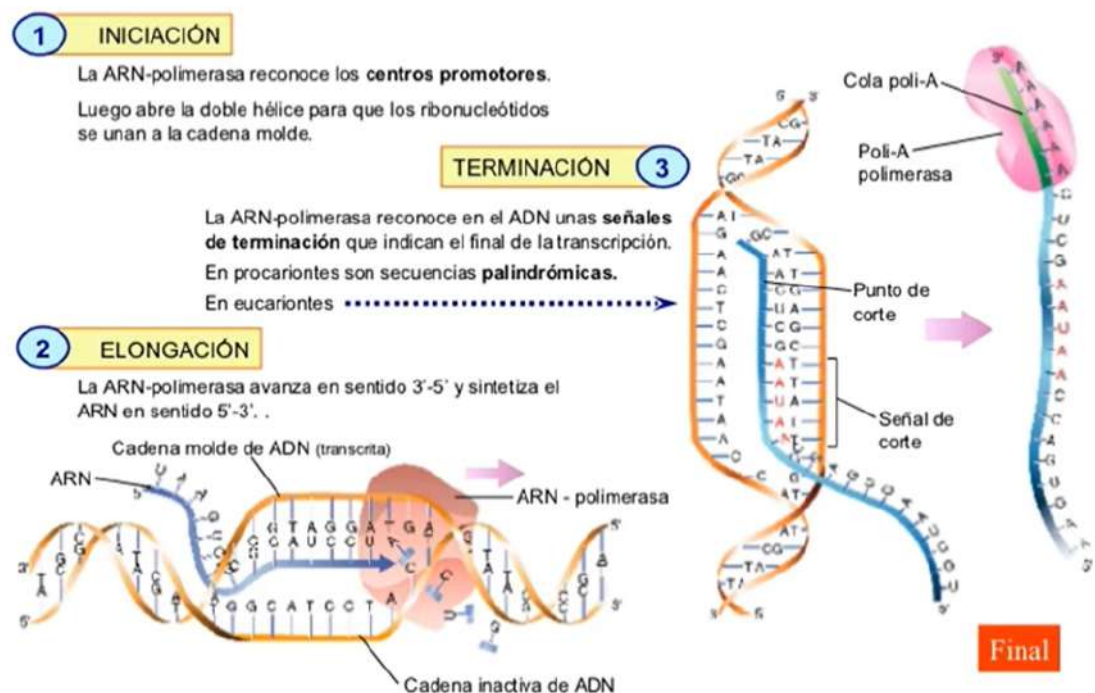
## PASOS DE LA TRANSCRIPCIÓN

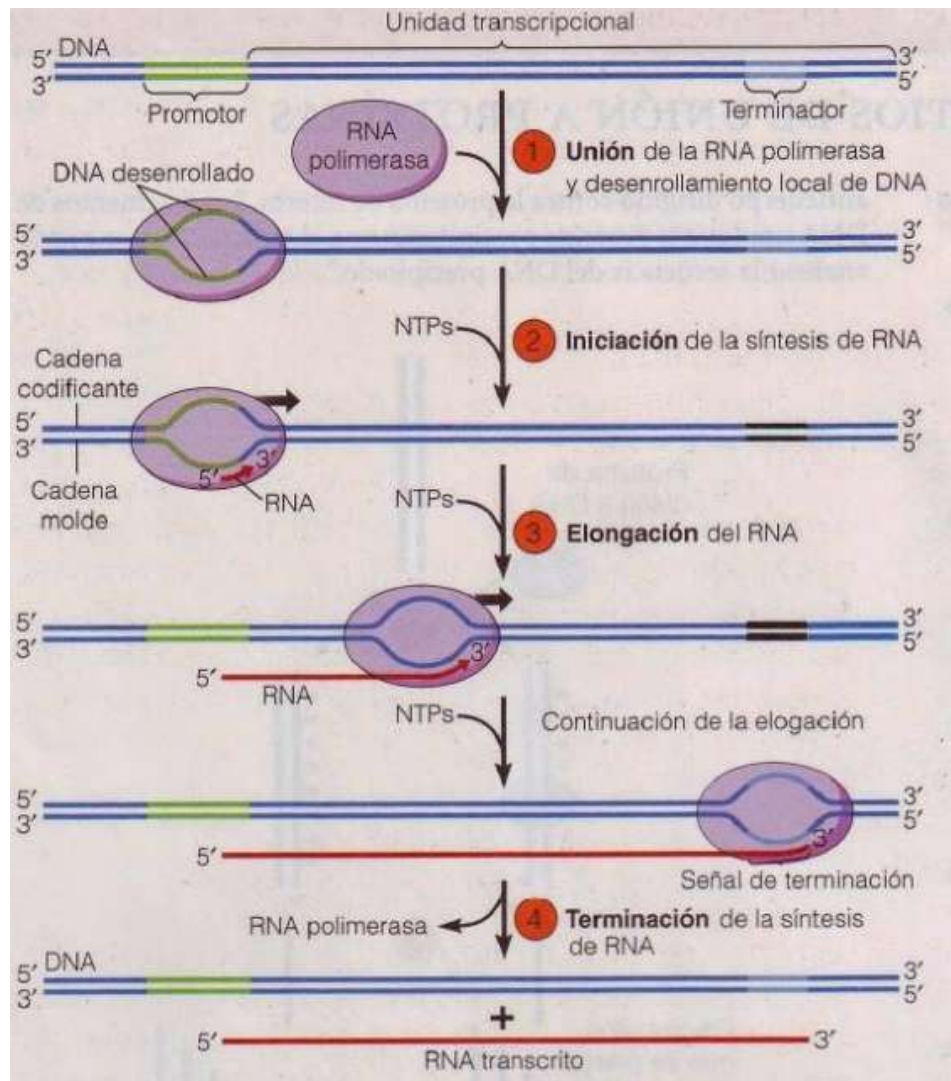
- 1. UNIÓN DE LA ARN POLIMERASA AL PROMOTOR:** Unión del ARN polimerasa al sitio promotor del ADN, es una secuencia específica que determina dónde empieza la síntesis de ARN y que hebra de ADN sirve como molde. La unidad transcripcional tiene un promotor localizado cerca del principio de la secuencia de ADN que se va transcribir. Las secuencias promotoras se describen de 5'-3' de la hebra codificante, que es la opuesta al molde. La unión de la ARN polimerasa al promotor está mediada por la subunidad sigma. El punto donde empezará la transcripción, se denomina punto de inicio, en este se encuentra secuencias de Adenina y Purina, TATAAT denomina secuencia de -10 o caja pribnow o caja TATA; estas también son conocidas como secuencias de consenso.
- 2. INICIACIÓN DE LA SÍNTESIS DE ARN:** Una vez que la molécula de ARN polimerasa se ha unido a un promotor y se ha desenrollado la doble hélice de ADN, se da este paso. Uno de los segmentos de ADN sirve como molde para la síntesis de ARN. La hebra que lleva al promotor determina cómo se orienta el ARN polimerasa, esto a su vez, determina qué hebra de ADN se transcribe. Una vez se unen dos nucleótidos (NTPs) se unen mediante puentes de hidrógeno a las bases



complementarias de la hebra de ADN molde en el punto de inicio, la ARN polimerasa cataliza de 3-5. La polimerasa avanza entonces a lo largo del promotor a medida que van añadiendo nucleótidos adicionales uno a uno, 5-3 de la cadena de ARN en formación. Aquí se separa el factor sigma de la molécula de ARN polimerasa y se completa el paso de iniciación.

3. **ELONGACIÓN DE LA CADENA DE ARN:** Este paso se da cuando la ARN polimerasa se mueve a lo largo de la molécula de ADN, desenrollando la hélice poco a poco y añadiendo nucleótido complementario de manera que la cadena de ARN crezca. La enzima se mueve a lo largo de la hebra molde de 3-5. Dado que el apareamiento entre bases es complementario de la hebra de ADN y la molécula de ARN en formación es antiparalela, la hebra se alarga 5-3. Las ARN polimerasas también tienen actividad exonucleasa de 3-5 que les permite corregir errores eliminando nucleótidos apareados incorrectamente del extremo 3 de la hebra de ARN en formación inmediatamente después de su incorporación.
4. **TERMINACIÓN DE LA SÍNTESIS DE ARN:** La elongación de la ARN sigue produciendo hasta que la ARN polimerasa copia una señal de terminación, que determina el final de la transcripción. Esta se puede dar por una proteína denominada factor **rho** actúa como una enzima dependiente de ATP que desenrolla ADN-ARN, este factor depende de la formación de una horquilla, esto produce la liberación de la molécula de ARN completa y del núcleo de la ARN polimerasa. Las moléculas que terminan sin el factor Rho, contienen secuencias ricas en Guanina y Citosina cerca del extremo 3. Estas bases contienen tres puentes de hidrógeno, que primero, permiten que la región GC contenga secuencias complementarias lo que genera un plegamiento espontáneo en el ARN, formando una horquilla que tiende a liberar el ARN del ADN.

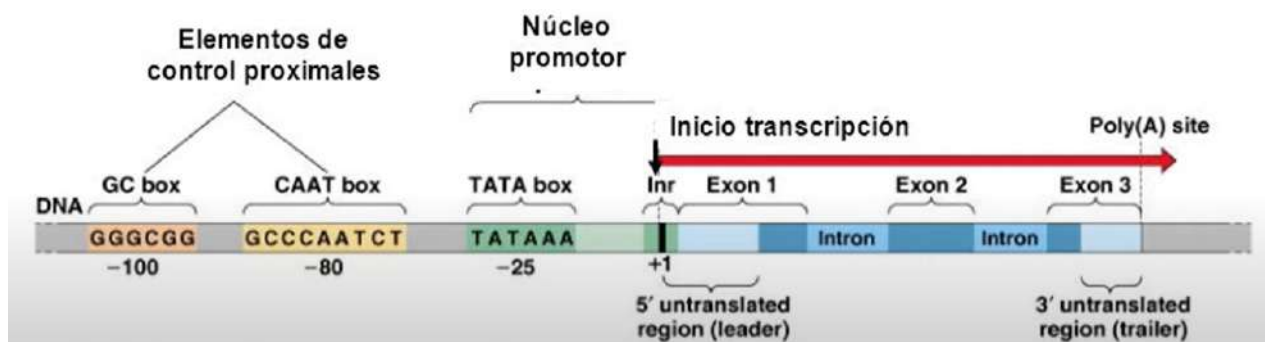




## GEN EUCARIOTA PARA UNA ARNm

Cada elemento tiene una función específica, las secuencias y longitudes varían, incluyen características que no se encuentran en procariotas, como la maduración de ARN para las proteínas. Sus transcripciones se subdividen en **EXÓN E INTRÓN**.

- **Exón:** Se retienen en la molécula de ARN maduro final.
- **Intrón:** Se empalman y se extirpan durante el procesamiento postraduccional.



## UBICACIÓN DEL PROMOTOR DE LA ARN POLIMERASA II

### Promotor basal o mínimo:

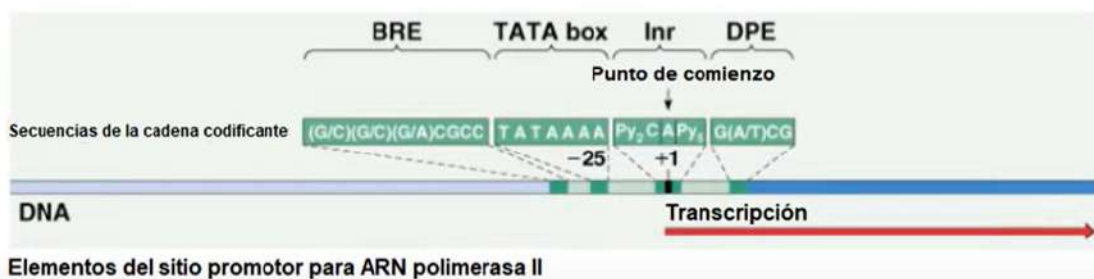
1. La primera es la secuencia de iniciación (Inr) que rodea el punto de iniciación de transcripción.
2. La segunda es la caja TATA que es una secuencia de consenso de nucleótidos.
3. La tercera es el elemento de reconocimiento TFIIB (BRE) localizado arriba de la caja TATA, para orientar al promotor.

### Elementos proximales:

1. Determinar la frecuencia con la que se debe iniciar la transcripción, los elementos proximales más importantes son las cajas CAAT, GC y las secuencias distales específicas STE.

### Elementos distales

2. A más de un kilo par de bases de inicio de la transcripción, tanto hacia 5' como a 3', hay potenciadores y silenciadores.



**BRE** - Elemento de unión de la TBP (tata binding protein)

**DPE** - Elemento promotor corriente abajo (downstream)

**Inr** - Iniciación de la transcripción

## ELEMENTOS REGULADORES CIS

- Los elementos reguladores en cis son regiones no codificantes del ADN que regulan la transcripción de los genes cercanos.
- Los elementos reguladores *cis* están presentes en la misma molécula de ADN como gen regulador, mientras que los elementos reguladores en *trans* pueden regular genes distantes a partir del gen por las que fueron transcritas.



- Éstos elementos reguladores se encuentran en las proximidades del gen, o genes, que regulan. Normalmente la transcripción de genes al funcionar como sitios de unión para factores de transcripción.

### PROMOTOR BASAL O MÍNIMO

- **La caja TATA:** posición -15 y -25, la secuencia de consenso es TATANAA y la mutación siempre estropea la actividad promotora. Su función es marcar el fragmento del cromosoma donde se puede iniciar la transcripción y la orientación se da gracias al **BRE** que es el elemento de respuesta al TF2b, el **Inr** -3 y -5, pueden existir promotores sin caja TATA e Inr.

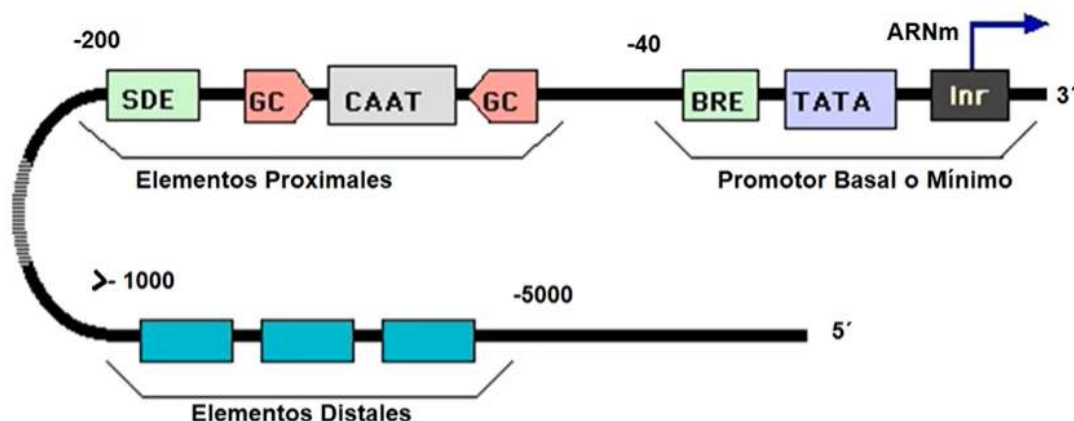
### ELEMENTOS PROXIMALES:

- **La caja CAAT** entre -50 y -100, se puede encontrar en muchas posiciones y su función es más importante que la de la caja TATA, no siempre está presente.
- **CAJA GC:** hasta 6 veces, secuencia es GGGCGG donde la C está sin metilar, son más frecuentes en promotores sin TATA.
- **Las SDE**, 100 a 200, están en la zona proximal, sin ellos se vuelven genes constitutivos.

### ELEMENTOS DISTALES:

Se encuentran a más de un kilo par de bases de inicio de la transcripción, tanto hacia 5' como hacia 3'. Funcionan independientemente de su orientación y se dividen en potenciadores y silenciadores:

- **Silenciadores o inhibidores:** transcripción de gen sin cambiar la cromatina
- **Potenciadores:** Aumentan la velocidad de transcripción de motores mínimo
- **Aisladores:** impiden que los potenciadores y silenciadores se activen más allá de ellas, o sea, modulan.

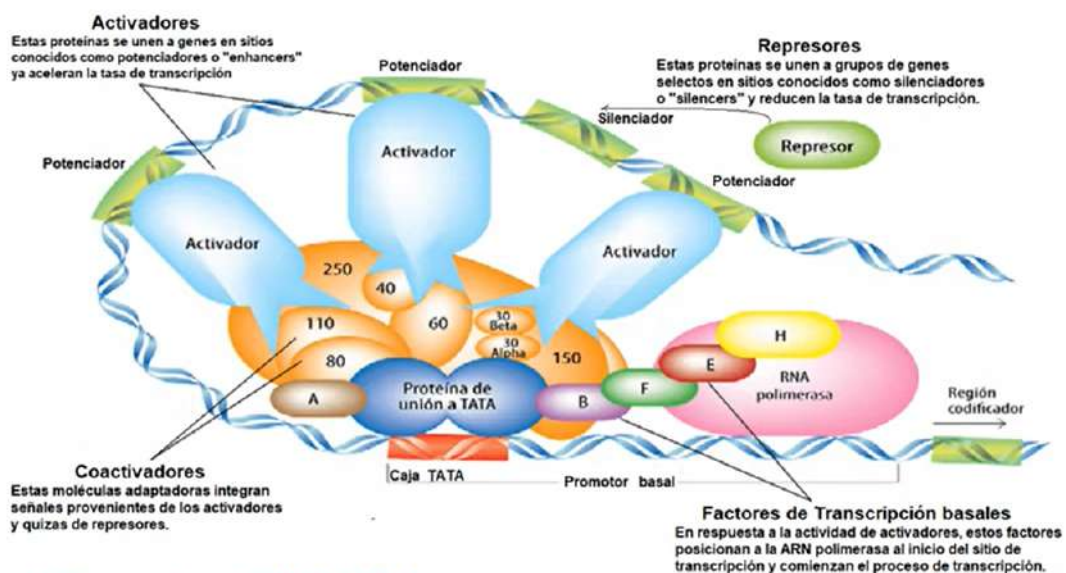


## ELEMENTOS REGULADORES TRANS

Son secuencias de ADN que codifican factores de transcripción, trabajan a través de la interacción intermolecular, o sea, entre dos moléculas por lo tanto, se dice que están actuando en **TRANS**.

### EJEMPLOS DE FACTORES QUE ACTÚAN EN TRANS:

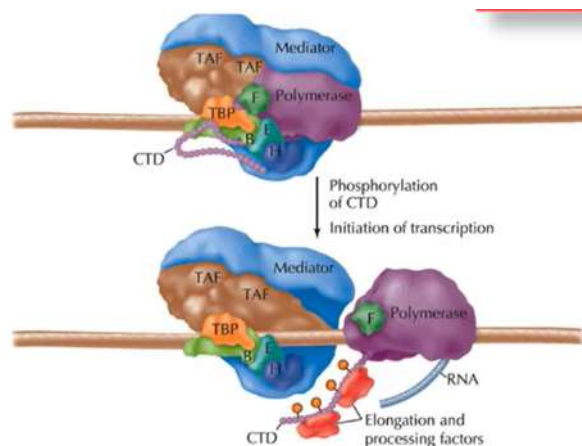
- ★ Subunidades de ARN polimerasa
- ★ Proteínas que se unen al ARN polimerasa para estabilizar el complejo de estabilización.
- ★ Proteínas que se unen a todos los promotores de proteínas específicas pero NO al ARN polimerasa, por ejemplo: los factores TF2D.
- ★ Proteínas que se unen a unos pocos promotores y son necesarias para la iniciación, reguladores específicos de la regulación génica.



## FACTORES DE LA TRANSCRIPCIÓN

Factores que intervienen en asociación a la polimerasa ARN cuando se va a transcribir:

FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN	FUNCION
TFIID	Reconoce la caja TATA
TFIIA	Estabiliza el complejo entre TFIID y el DNA
TFIIB	Recluta a la RNAPol II y TFIIF
TFIIF	Ayuda a que la pol II reconozca el promotor
RNA pol II	Cataliza la síntesis de RNA, recluta a TFIIE
TFIIE	Recluta a TFIIH y regula la actividad helicasa de TFIIH
TFIIH	Desenrolla la región promotora



## ELONGACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

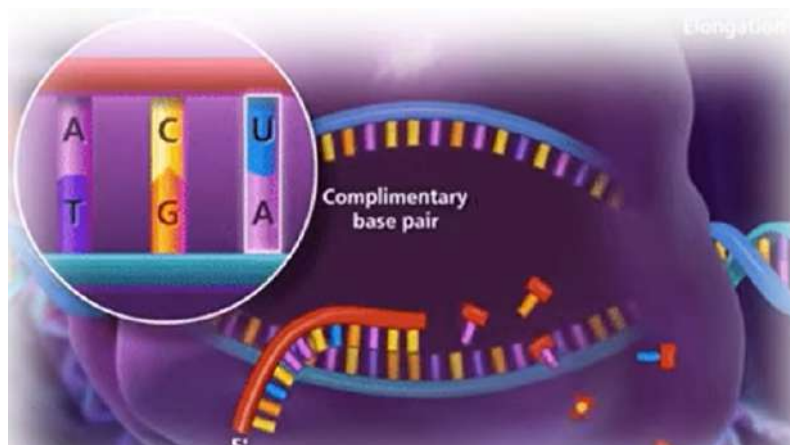
Para que comience la transcripción es necesario que:

1. El factor 2 de la transcripción K, fosforile el dominio carboxi terminal de la polimerasa.
2. Tras la fosforilación, la polimerasa se libera de todos los factores de iniciación, excepto la helicasa del factor 2F y comienza su avance en el ADN.
3. En cuanto al elemento **Inr** pueden quedarse los factores de transcripción 2AD Y D, así como otros activadores de la transcripción, listos para reiniciar otro ciclo de transcripción.
4. La polimerasa se encarga de ir colocando de acuerdo a las reglas de apareamiento, los nucleótidos correspondientes complementarios a la tira de ADN que está leyendo, con la excepción de que cuando hay una **adenina** no la aparea con timina sino, con **uracilo**.

### ACTIVIDAD HELICASA

Una actividad **helicasa** sigue abriendo el ADN por delante por detrás de la polimerasa el ARN recién sintetizado se va desapareando del ADN molde y quedando en forma de cadena sencilla de ARN, las dos cadenas de ADN se vuelven a aparear, en esta etapa intervienen por lo menos 16 factores de elongación cuyo mecanismo exacto se desconoce, pero si se conocen sus funciones algunas de ellas son:

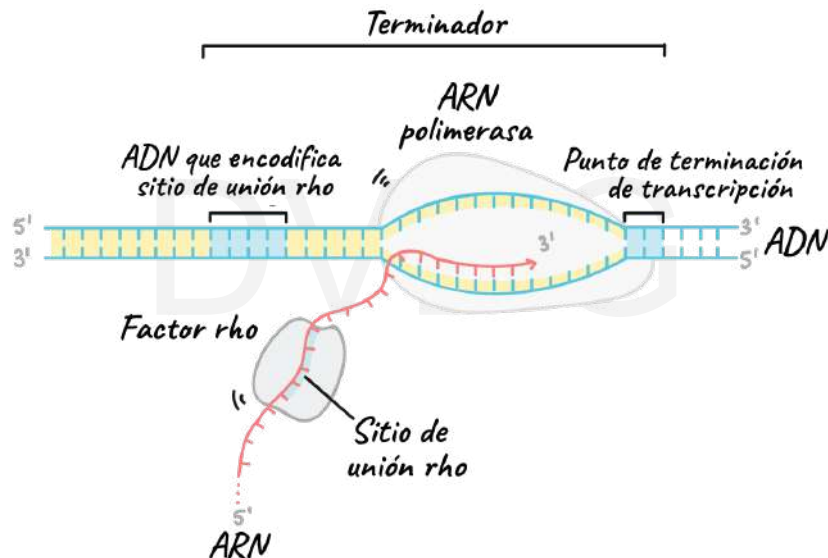
1. La eliminación de las pausas o paradas prematuras de la polimerasa
2. Los mejores identificados en este aspecto son los factores de transcripción 2S antes llamado S2, que sirve para evitar que la ARN polimerasa se detenga prematuramente
3. El mantenimiento del estado fosforilado del dominio carboxiterminal de la polimerasa, ya que su des fosforilación inhibe la elongación



## TERMINACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

Las secuencias de terminación propiamente dichas están aún poco caracterizadas, pero se ha visto que provocan dos efectos:

1. En primer lugar detienen o pausa en el avance de la polimerasa al pasar por ellas.
2. En segundo lugar desestabilizan el híbrido entre ADN y ARN, el resultado final es la separación de los componentes del complejo de transcripción incluida la desfosforilación del dominio carboxiterminal de la ARN polimerasa 2 y ensamblaje de la holoenzima para ser reciclada en otro complejo de iniciación.
3. El extremo 3' de los ARN eucarióticos transcritos no coincide con el extremo 3' de los ARN maduros ya que es habitual que los extremos de los transcritos primarios se corten durante la maduración, excepto los del ARN polimerasa 3, también se comprende la dificultad del estudio de las secuencias y mecanismos de terminación ya que los transcritos primarios son de corta vida y de difícil purificación.



## MADURACIÓN DEL PRE-ARNM

La molécula de ARN recién formada se llama **transcrito primario** antes de que la ARN mensajero esté funcionando y produzca proteínas en el citosol, el transcrito primario sufre modificaciones en el núcleo como:

- ★ El splicing
- ★ El agregado del CAP
- ★ Poliadenilación

### → La diversidad del procesamiento de ARN mensajero

- Ayuda a la molécula a mejorar su funcionamiento evitando su degradación y mejorando su función y transporte del núcleo al citoplasma.
- Además durante el procesamiento se pueden obtener una gran variedad de moléculas de ARN provenientes de una sola molécula de transcrito primario, dando como consecuencia una diversidad de isoformas de proteínas haciendo que la función de ésta pueda diversificarse.

## EL SPLICING

El ARN está formado por:

- **Exones** que son las partes codificantes de ARN
- **Intrones** partes que no codifican proteínas

El splicing es el proceso que se encarga de **eliminar algunos intrones** dando como resultado un conjunto de ARN mensajero de diversos tamaños y por consiguiente diversas isoformas de proteínas es decir, distintas secuencias de la misma proteína.

## EL AGREGADO DEL CAP

- ★ Es una estructura o nucleótido modificado que se añade al inicio del ARN mensajero.
- ★ Esta modificación es crítica para el **reconocimiento** de la red de mensajero por el **ribosoma** durante la **traducción** en el citoplasma.
- ★ La protección contra las **ARNasas** que son enzimas que degradan ARN.

## POLIADENILACIÓN

- ★ Es una cadena consecutiva de nucleótidos de adenina llamada **poli A**, que consta de más o menos entre 50 a 200 nucleótidos de **adenina**.
- ★ Está ubicada en el extremo 3' del precursor de ARN mensajero maduro.

## MADURACIÓN DEL TRANSCRITO PRIMARIO DE ARNm

- ★ El **splicing de ARN** o **empalme de ARN** es un proceso cotranscripcional de corte y empalme de ARN, este proceso es muy común en eucariotas pudiéndose dar en cualquier tipo de ARN aunque es más común en el **ARN mensajero** también se ha



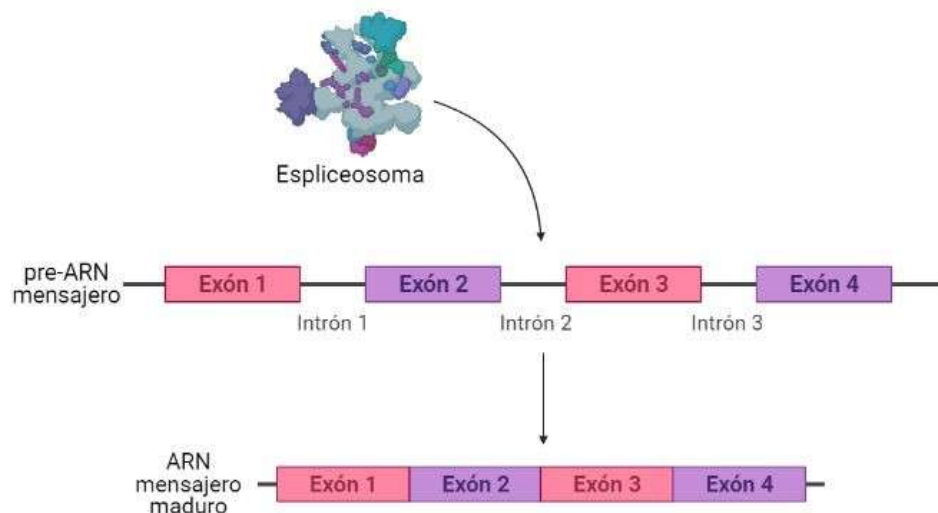
descrito en el **ARN ribosomal** y en la de **ARN de transferencia de procariotas y bacteriófagos**.

- ★ Normalmente consiste en eliminar los intrones del transcrito primario y posteriormente unir los exones.

## ESPLICEOSOMA

### El espliceosoma o complejo de corte y empalme:

- ★ Es un complejo tipo máquina molecular que se encuentra principalmente dentro del núcleo celular.
- ★ Está formado por 5 ribonucleoproteínas nucleares pequeñas y son capaces de eliminar los intrones de los precursores de ARN mensajero, este proceso se denomina **splicing de ARN**.
- ★ Las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas son complejos formados por unas 10 proteínas más una pequeña molécula de ARN rica en **uracilo**, que es la encargada de reconocer al intrón mediante apareamiento complementario de bases.
- ★ Las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas que forman el espliceosoma se denominan **U1, U2, U4, U5 Y U6** y participan en diversas interacciones ARN-ARN y ARN-proteína.
- ★ Las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas reconocen la secuencia consenso GU (guanina y uracilo) del extremo 5' y AG (adenina y guanina) del extremo 3' del intrón.



## CASQUETE DE 7 METIL GUANOSINA

La formación del casquete de 7 metil guanosina es un proceso que se inicia con la adición al extremo 5' de la estructura denominada **caperuza o casquete** (cap en inglés) que es un nucleótido modificado de guanina las 7 metil guanosina trifosfato que se añade al extremo 5' de la cadena del ARN mensajero transcrito primario ubicada aún en el núcleo celular

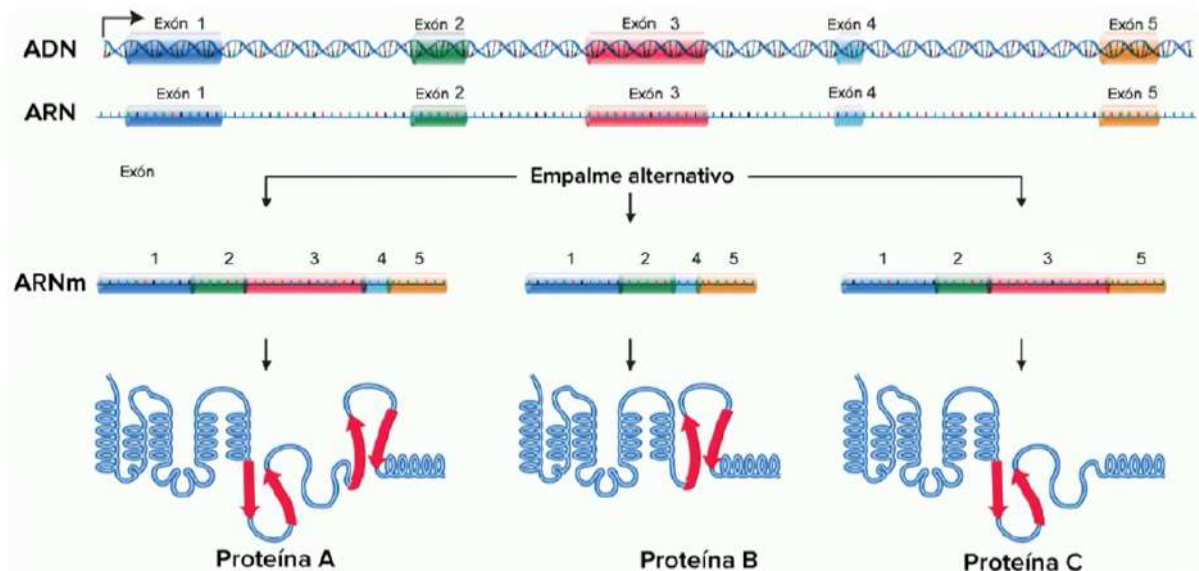
mediante un enlace trifosfato 5' y 5' en lugar del enlace 3' y 5' fosfodiéster habitual, esta caperuza es necesaria para el proceso normal de traducción de la ARN y para mantener su estabilidad, esto es fundamental para el reconocimiento y el acceso apropiado del ribosoma.

## POLIADENILACIÓN

Consiste en la adición al extremo 3' de una cola **POLI A** una secuencia larga de poliadenilato es decir un tramo de ARN, cuyas bases son todas **adenina** su adición está mediada por una secuencia o señal de poliadenilación que es **AAUAAA**, unos 11 ó 30 nucleótidos antes del extremo 3' original esta cola protege a la ARN mensajero de la degradación y aumenta su vida media en el citosol de modo que se pueden sintetizar mayor cantidad de proteínas.

## EMPALME ALTERNATIVO

- ★ En un gen humano típico la información está contenida en 7 a 10 exones separados por intrones donde los intrones son normalmente unas 10 veces más largos que los exones.
- ★ Para llevar a cabo este proceso de corte y empalme que ha de realizarse con gran precisión y eficacia existe en el núcleo de nuestras células una maquinaria molecular muy compleja que se conoce con el nombre de **espliceosoma**.
- ★ De la misma forma que una sola palabra puede cambiar el sentido de una frase el proceso del **splicing** puede también cambiar el sentido de los mensajes genéticos diferentes tipos de célula o una misma célula en diferentes situaciones fisiológicas puede interpretar una determinada secuencia del genoma como parte de un exón, es decir como una secuencia codificante o por el contrario puede interpretarse como parte de un intrón es decir como secuencias a descartar.
- ★ De esta manera es posible producir distintos mensajes genéticos a partir de una única secuencia genómica, un proceso que se conoce con el nombre de **splicing alternativo**.



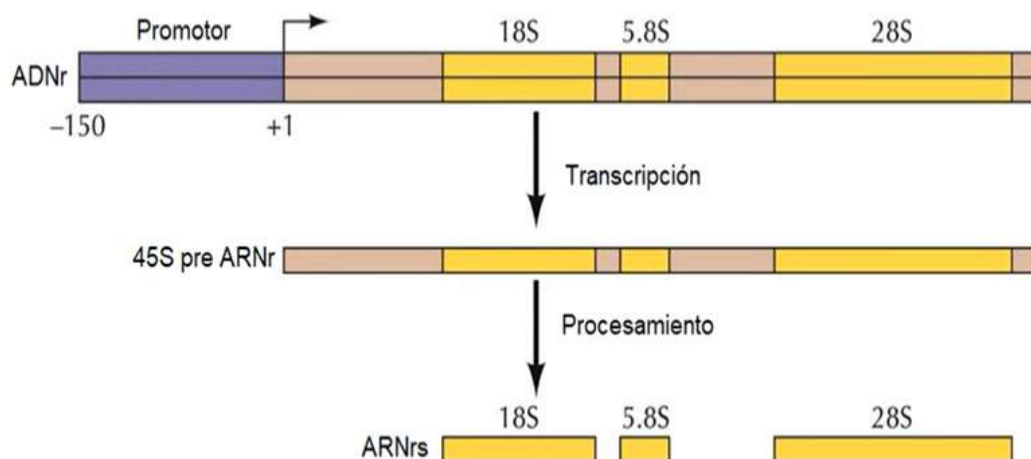
## UBICACIÓN DEL PROMOTOR DE LA ARN POLIMERASA I

El promotor que utiliza la ARN polimerasa 1 es decir el promotor de la unidad transcripción al que produce el precursor de los 3 ARN ribosomales más grandes tiene dos partes:

- La parte denominada **núcleo del promotor** definido como una secuencia mínima para controlar exactamente la iniciación de la transcripción por la ARN polimerasa, se prolonga hasta la secuencia de nucleótidos que se va a transcribir.
- Es suficiente para que se dé una iniciación de la transcripción adecuada pero la transcripción tiene lugar de forma más eficiente si está presente un elemento control corriente arriba que tiene una longitud bastante similar aunque no igual a la del núcleo promotor el anclaje de los factores de transcripción a ambas partes del promotor facilita la unión de la ARN polimerasa 1 al núcleo promotor viéndole iniciar la transcripción en el punto de iniciación.

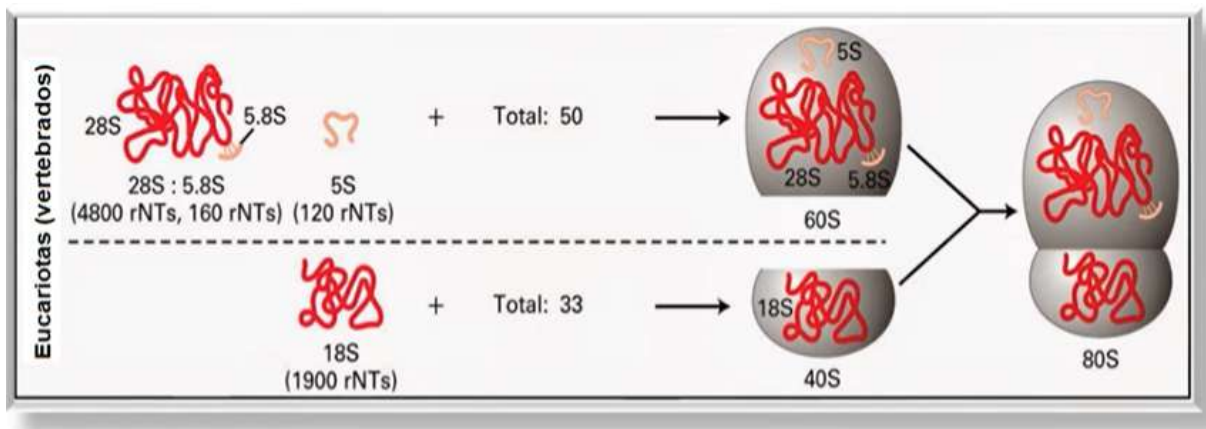
## MADURACIÓN DE TRANSCRITO PRIMARIO DE ARNm

- La **ARN polimerasa 1** tarda entre 3 y 4 minutos en producir un único transcrito primario de 13.000 nucleótidos este es pre-ARN ribosomal 45S que contiene los genes de ARN ribosomal **18S, 5.8S y 28S**.
- En los humanos este pre-ARN ribosomal sufre 6 cortes endonucleotídicos para dar lugar a los 3 ARN ribosomales maduros en un proceso que dura unos 30 minutos y en el que se desecha más del 50% de los nucleótidos, no es correcto denominar intrones a las secuencias espaciadoras que los separan, puesto que tras su eliminación no se produce el empalme de los fragmentos restantes.
- Antes de ser procesado el pre-ARN ribosomal se metila en más de 100 de sus ribosas, metilación es que permanecen en los ARN ribosomales maduros.
- El sitio donde ha de cortar el pre-ARN ribosomal se determina gracias a las ribonucleoproteínas nucleares pequeñas.



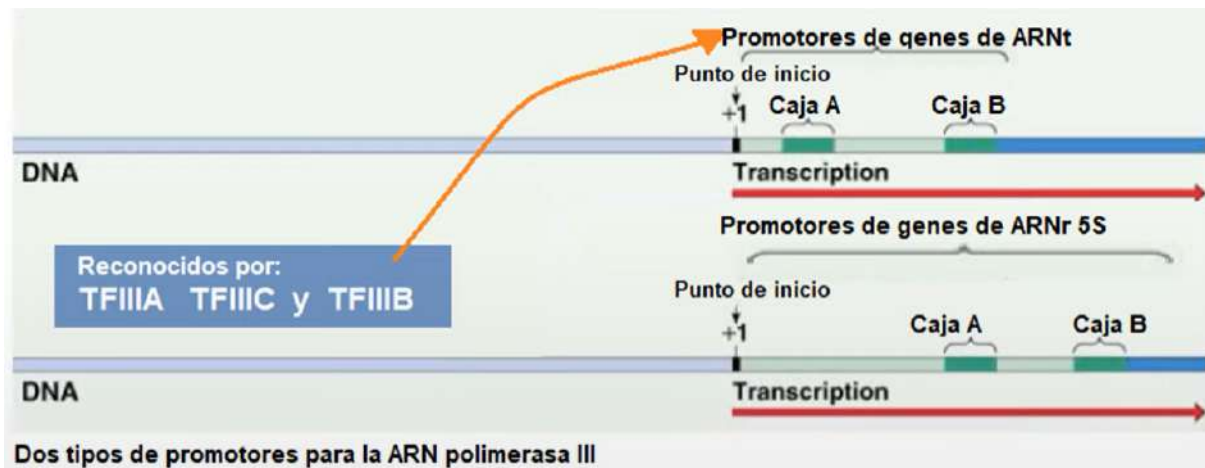
## FORMACIÓN DE LAS SUBUNIDADES RIBOSOMALES

- ★ Un ribosoma es un complejo formado por varias moléculas de ARN ribosomal asociado a 50 proteínas diferentes, el ARN ribosomal constituye más de la mitad del peso del ribosoma y desempeña una función catalítica en el proceso de síntesis proteica.
- ★ Se cree que las proteínas ribosómicas incrementan la función de los ARN ribosomales, cada ribosoma está formado por una subunidad pequeña y una subunidad grande que se disocian al final de cada proceso de síntesis proteica.
- ★ **La subunidad grande se llama 60S** y contiene las unidades ribosomales **5S**, **5.8S** y **28S** con más de 50 proteínas.
- ★ **La subunidad menor se llama 40S** contiene 33 proteínas y la unidad ARN ribosomal **18S**, unidas estas unidades constituyen la unidad funcional **80S**.



## UBICACIÓN DEL PROMOTOR DE LA ARN POLIMERASA III

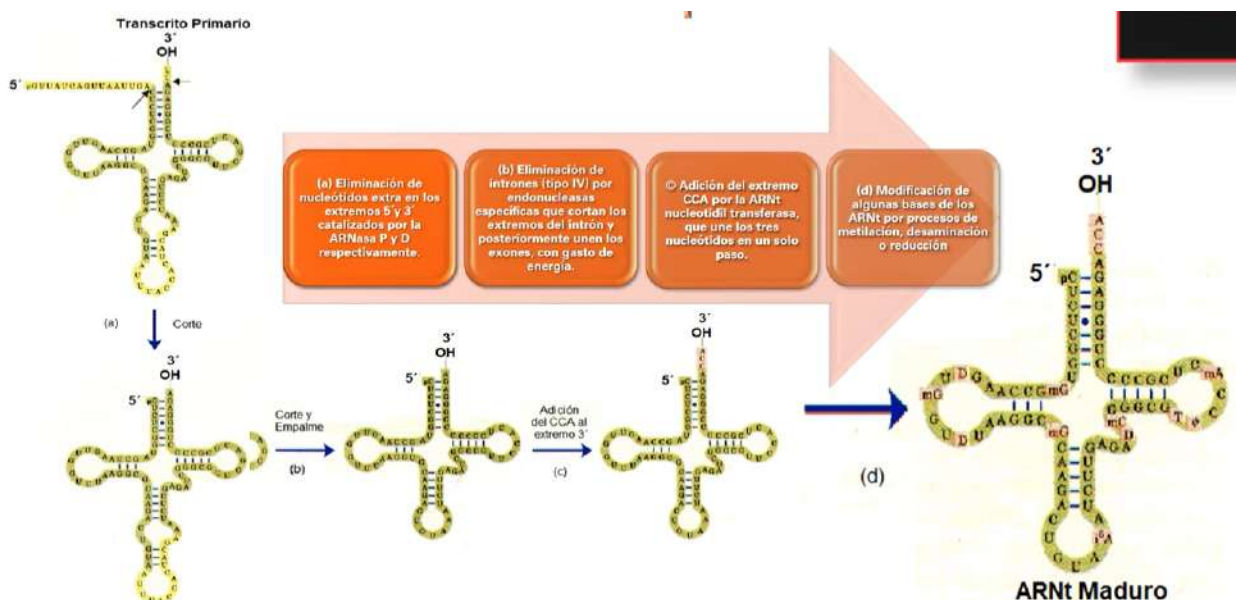
- A diferencia de la ARN polimerasa 1 y 2, la ARN polimerasa 3 usa promotores que se encuentran enteramente corriente abajo del punto de iniciación de la transcripción, cuando transcribe en los genes de ARN de transferencia y ribosoma 5S.
- Los promotores utilizados por los genes de ARN de transferencia y ribosomal 5S, son distintos pero en ambos casos las secuencias consenso se encuentran en dos bloques de unos 10 pares de bases.
- El promotor de ARN de transferencia tiene secuencias consenso denominadas **caja A** y **caja B** de los promotores de ARN ribosomal 5S tienen una caja A posicionada más lejos del punto de iniciación que los promotores en los genes de ARN de transferencia.
- Y otra secuencia crítica denominada **caja C** se trata de un tercer tipo de promotor de la ARN polimerasa 3 localizado corriente abajo y que se utiliza para la síntesis de otros tipos de pequeñas moléculas de ARN.



## MADURACIÓN DEL TRANSCRITO PRIMARIO DE ARNt

Durante su maduración en la ARN de transferencia sufren las siguientes modificaciones:

1. Hay una eliminación de los nucleótidos extra en los extremos 5' y 3' catalizados por las ARNasas p y d.
2. Hay una eliminación de intrones por endonucleasas específicas que cortan los extremos del intrón y posteriormente unen los exones esto requiere gasto de energía.
3. Adición en el extremo 3' la secuencia CCA por la ARNt nucleotidil transferasa, que une los tres nucleótidos en un solo paso.
4. Hay una modificación de algunas bases de los ARN de transferencias por procesos de metilación de esa terminación o reducción.





SEMANA 23

## TRADUCCIÓN DEL MENSAJE GENÉTICO Y PROCESOS POSTRADUCCIONALES

La **expresión génica** implica dos procesos: **transcripción** y **traducción**.

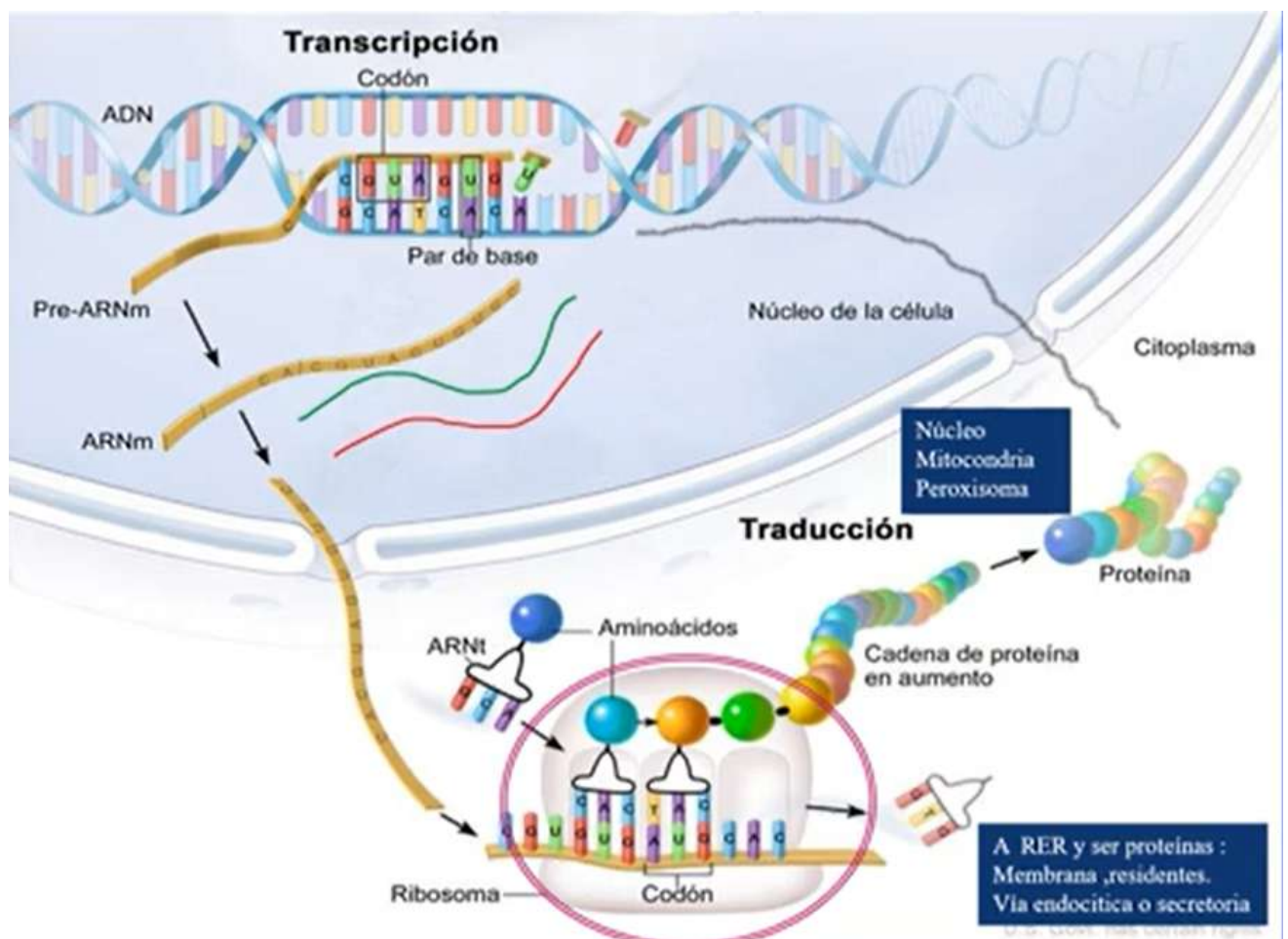
★ **ACERCA DE LA TRANSCRIPCIÓN (parte superior de la imagen):**

- ★ En la hebra que sirve de molde hay una región promotora esta tiene una caja está TATA a donde llegan los diferentes factores de transcripción.
- ★ Uno de los factores es la ARN polimerasa es muy importante para que pueda desenrollar la hebra de ADN, la ARN polimerasa es la que va leyendo la información que está en la hebra que sirve de molde y va colocando los nucleótidos complementarios.
- ★ De tal manera que abre la hebra y va colocando **uracilo, guanina, uracilo, citosina, guanina y uracilo**, entonces en lugar de colocar una **timina** copia un **uracilo** esos nucleótidos que la ARN polimerasa va colocando son **nucleótidos activados**.
- ★ Se ha formado el pre-ARN mensajero (color amarillo en la imagen) sufre varios procesos para madurar pero igual (en línea verde y línea roja) están representados el ARN de transferencia y el ARN ribosomal que también necesitan madurar para abandonar el núcleo a través del poro nuclear.

★ **ACERCA DE LA TRADUCCIÓN (parte inferior de la imagen):**

- ★ Un ribosoma que contiene una subunidad mayor y subunidad menor, están sintetizando una proteína.
- ★ En el ARN mensajero la información está en unos **tripletes llamados CODONES**, el ARN transferencia traduce esa información y ha ido colocando diferentes aminoácidos para formar esa proteína, un nuevo aminoácido está llegando para unirse a esa proteína en crecimiento.
- ★ Los **ribosomas** pueden estar en el citoplasma o pueden ser enviados para integrarse al retículo endoplásmico rugoso, si son ribosomas libres en el citoplasma pueden tener como destino **ir al núcleo, ir a la mitocondria o ir al peroxisoma** siempre por medio de una señal.

- Las que van al **núcleo** van a ser después proteínas que van a participar como **factores de transcripción** van a ser las diferentes ARN polimerasas (existen una para el ARN mensajero, una para ARN de transferencia y uno para ARN ribosomal) y luego también pueden ser histonas que es donde se desenrolla el ADN.
- Si el destino del ribosoma es ir al **retículo endoplásmico**, entonces van a ser proteínas que pueden ser parte de la membrana o pueden ser proteínas residentes tanto en el **retículo endoplásmico rugoso** o en el **retículo endoplásmico liso** o en cualesquiera de las **cisternas del aparato de golgi** o bien viajar finalmente dentro de **vesículas** a la vía endocítica que es la vía endosoma-lisosoma, o bien ser secretadas hacia el exterior de la célula por exocitosis.



- ★ Algunas veces y la información que viene trae varios genes y estos genes son para la síntesis de varias proteínas, tanto en células **procariontes** como en células **eucariontes**, podemos ver **complejos poli ribosómicos** donde la información es tomada por el ARN y es interpretada por el ARN de transferencia y traducido en una proteína, pero esa va a tener siempre su elongación y su finalización.

- ★ Luego va a pasar y se une otro nuevo ribosoma que va a continuar traduciendo otra proteína, luego lo hará otra proteína y así varios ribosomas van a participar como un complejo para la síntesis de diferentes proteínas.

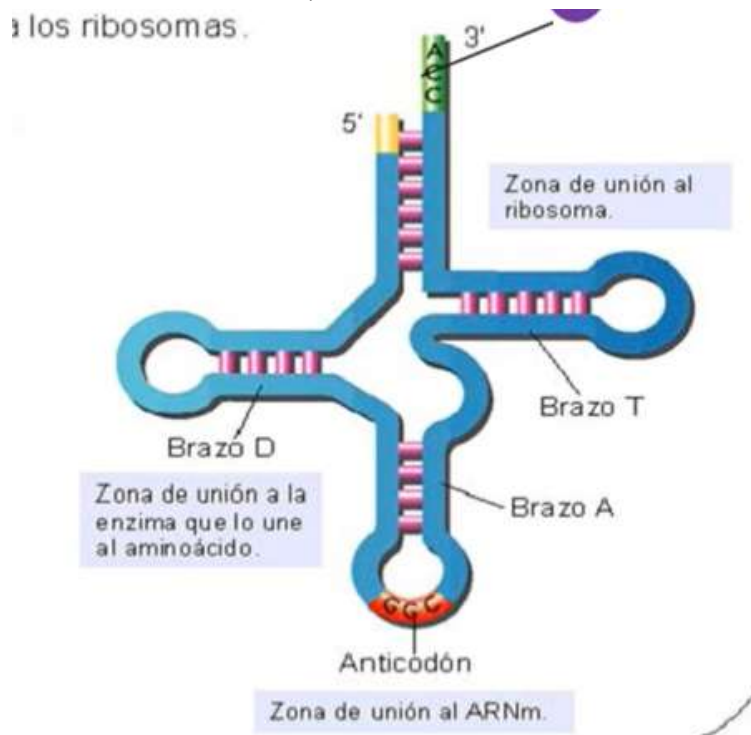
## ARN DE TRANSFERENCIA

Existe un **ARN de transferencia** para cada aminoácido, sin embargo todos los ARN de transferencias tienen partes comunes por ejemplo:

- En el extremo 5' va a tener una **guanina** y un **ácido fosfórico libre**.
- En el extremo 3' tiene los nucleótidos **A-C-C** que están libres y es donde se une al aminoácido.

También hay **nucleótidos** que en la configuración de la forma de una hoja de trébol, fueron complementarios y los vemos como escaleras sin embargo hay **asas**, en las asas los nucleótidos fueron modificados y por lo tanto no encuentran nucleótidos complementarios, pero así se establecen varias regiones por ejemplo:

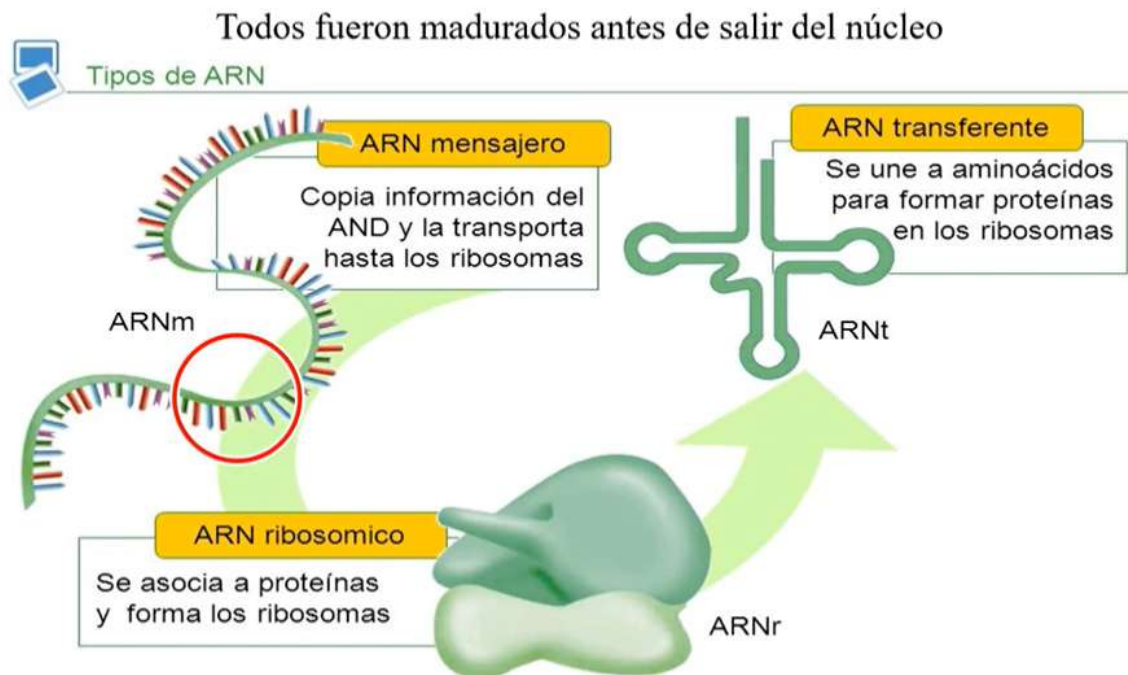
- ★ El brazo de la zona de unión al ribosoma.
- ★ El brazo de la zona de unión a la enzima que lo une al aminoácido.
- ★ **Anticodón** que es el que va a interpretar la información que lleva el ARN mensajero y va a colocar el aminoácido respectivo.



## TRES ARNs

Es importante recordar que antes de salir del núcleo los tres ARNs **sufrieron un proceso de maduración**.

- ★ En el caso del **ARN mensajero**, una cola **poli A**, una **caperuza**, la información va en tripletes de nucleótidos llamados **codones**.
- ★ En el **ARN ribosómico** y las proteínas han formado el **RIBOSOMA** y el ribosoma tiene dos unidades: la subunidad mayor y la subunidad menor y presenta un surco por donde va a pasar el **ARN mensajero** para que el **ARN de transferencia** pueda leer la información que lleva.
- ★ En el **ARN de transferencia** que también en su proceso de maduración tuvo cambios que le permiten ahora, tener varias regiones para poder participar en el proceso de llevar aminoácidos hacia el ribosoma y colocar así la **instrucción** que lleva el **ARN mensajero**.



## TRADUCCIÓN = SÍNTESIS DE PROTEÍNAS

Para la traducción vamos a necesitar los ARNs ya maduros: el **ARN de transferencia**, el **ARN ribosomal** más **proteínas constituidos como ribosomas** y tenemos también el **ARN mensajero**. Además vamos a necesitar **enzimas**, **energía**, **aminoácidos activados** y **factores de traducción**, que son proteínas y van a participar en el inicio, en la elongación y en la finalización de la traducción de una proteína.



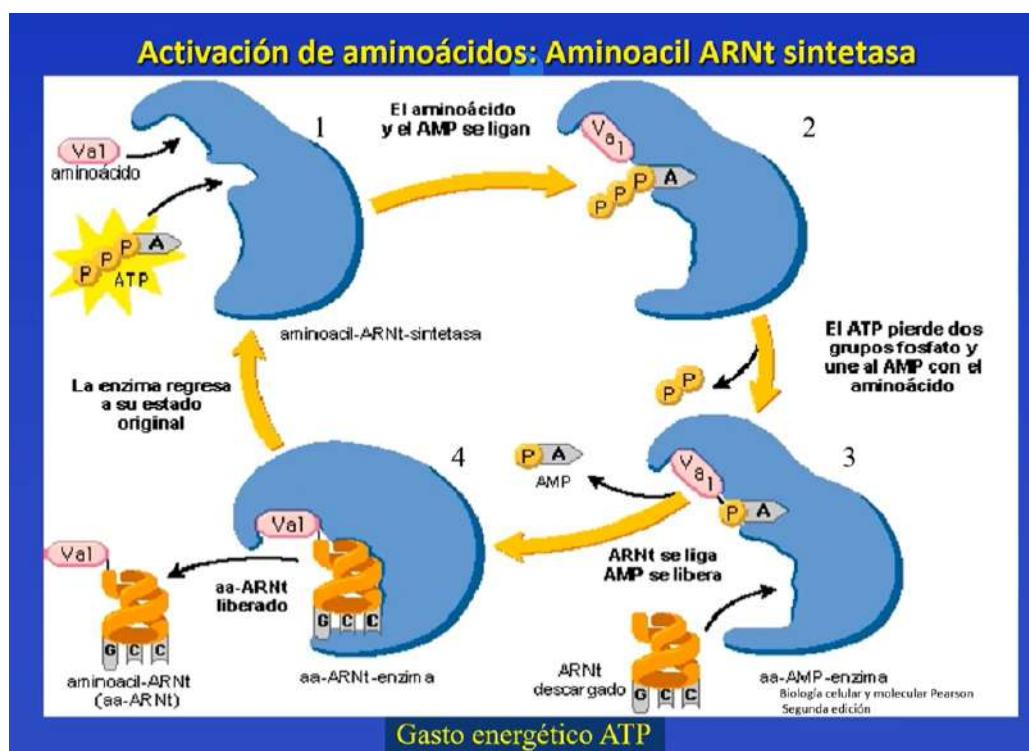
- Traducción = síntesis de proteínas.
- Se necesita:



## ACTIVACIÓN DE AMINOÁCIDOS

Uno de los procesos importantes es la forma como se activan los aminoácidos a través de una enzima **AMINOACIL ARNt SINTETASA**.

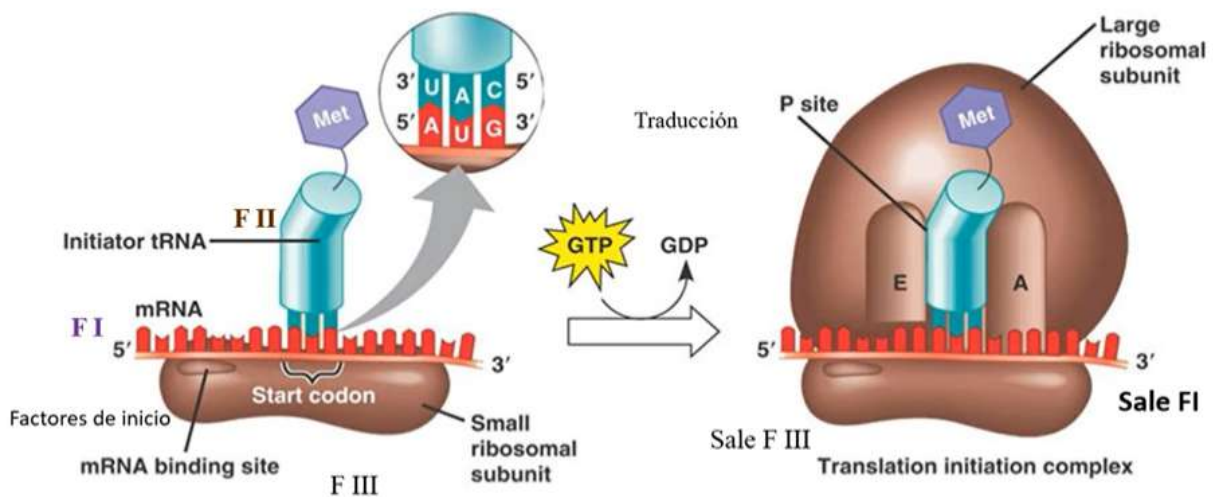
1. **Figura 1:** La enzima tiene tres sitios activos, uno es ocupado para este ejemplo por la Valina y después el otro sitio es ocupado por el ATP.
2. **Figura 2:** Se encuentran ocupados dos sitios pero la Valina para activarse sólo va a necesitar un fosfato de tal manera que salen dos fosfatos y sólo queda un monofosfato.
3. **Figura 3:** Ya está integrada la Valina y activada con su fosfato.
4. **Figura 4:** Existe otro sitio donde va a llegar el ARNt respectivo y se une a la AMP y ya se tiene la estructura activada: el ARN de transferencia con la Valina que está activa.
5. El siguiente paso va a ser la salida, y de esta manera se ha unido el ARN de transferencia con su respectivo aminoácido.



## INICIACIÓN DE LA TRADUCCIÓN

Existen 3 tipos de factores:

- ★ **Factor 1:** Guía a la ARN mensajero hacia la subunidad menor del ribosoma y luego empieza esa subunidad a recorrerlo hasta que encuentra el codón de inicio cuando encuentra el cordón de inicio se activa el factor 2.
  - ★ **Factor 2:** Va a llevar al primer aminoácido que es la **metionina**, la información que va en el ARN mensajero es interpretada por la ARN de transferencia por su **complementariedad** que sería un **UAC**, de esta manera observemos que antes de que llegue la subunidad mayor ya se ha unido y colocado el primer aminoácido.
- Para poder llevar ese primer aminoácido se necesita energía GTP que luego se degrada a GDP.
- ★ **Factor 3:** Ha estado bloqueando los sitios **E** y los sitios **A** y los han bloqueado para que el primer aminoácido llegue exactamente al codón **AUG** y se incorpora la subunidad mayor y luego salen los factores 1 y 3, y de esta manera se ha establecido que el primer aminoácido no puede ir a otro sitio porque los otros sitios están bloqueados por factores de inicio tiene que ir precisamente al sitio **P**.



## INTEGRACIÓN DEL SEGUNDO AMINOÁCIDO

### TRANSLOCACIÓN (imagen 1)

El primer aminoácido llegó al sitio **P** y que aún está unido a su ARN de transferencia, hay un movimiento de la subunidad menor que se llama **translocación** y entonces ahora está presentando otro codón en el sitio llamado **GUA**, que lo interpreta el ARN de transferencia

por medio de su anticodón y va a colocar al aminoácido **valina** como segundo aminoácido de esta proteína.

- ★ Para poder llevar la Valina hacia el ribosoma va a necesitar un factor de **elongación** que está unido a GTP, de esta manera logra colocar en el sitio A al segundo aminoácido de este ejemplo que es la Valina.

### FORMACIÓN DE ENLACE PEPTÍDICO (imagen 2)

Se encuentran dos sitios, el **sitio P** dónde está la **metionina** y el **sitio A** donde está **valina**, los dos están representados por un círculo y nótese que los cordones son diferentes siempre el del primer aminoácido es **AUG** y en este ejemplo el del segundo aminoácido es **GUA**.

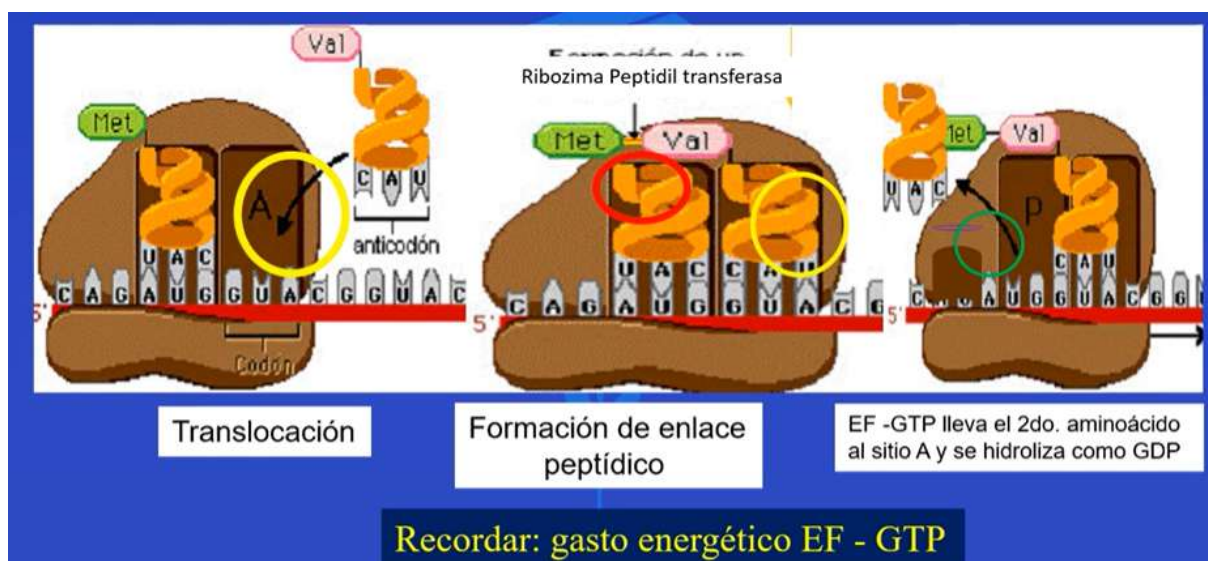
- ★ Los ARNs interpretaron esa información y ahora participa una **RIBOZIMA PEPTIDIL TRANSFERASA** que va a establecer el enlace peptídico entre metionina y valina.
- ★ Esa catálisis no va a necesitar energía externa, se piensa que la estructura entre el aminoácido y el ARN de transferencia, es el que da la energía para que se pueda hacer ese enlace peptídico.

### EF-GTP LLEVA AL 2DO. AMINOÁCIDO AL SITIO A Y SE HIDROLIZA COMO GTP

(imagen 3)

Hay un dipéptido ya formado (metionina-valina) y que aún está en el sitio A, hay que desocupar el sitio P, por lo que el ARN de transferencia que llevó a la metionina sale por el sitio **E** y hay un nuevo corrimiento una **nueva translocación** de la subunidad del ribosoma y esto hace que el dipéptido de metionina-valina pase al sitio P.

- Hay un nuevo triplete **CGG** para que llegue el nuevo aminoácido o el tercer aminoácido, pero siempre se van corriendo para mantener desocupado el sitio **A** que es donde van a llegar los siguientes ARNs de transferencia llevando su respectivo aminoácido.



## ELONGACIÓN DE LA TRADUCCIÓN

**Elongación de la cadena peptídica**, en el ribosoma que está arriba (en la imagen) vemos que la proteína ya tiene cuatro aminoácidos que están ocupando el sitio **P** y luego que se desocupó el sitio **A** para que llegue el siguiente aminoácido, el ARN mensajero presenta un nuevo codón lo interpreta el ARN de transferencia lleva al siguiente aminoácido. Este proceso necesita energía y el factor de elongación unido a GTP es el que participa en llevar ese nuevo aminoácido.

### FIGURA DERECHA

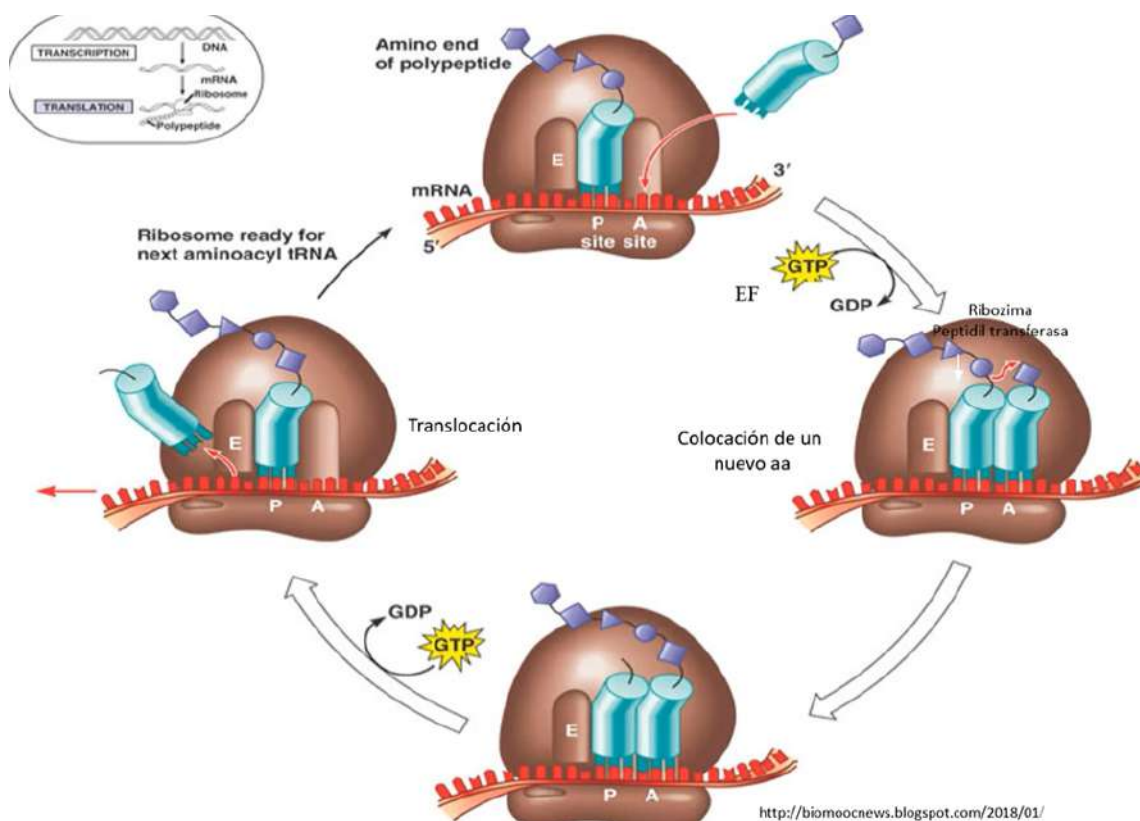
Se tienen dos sitios, el sitio **P** y el sitio **A** están ocupados, pero en ese momento la ribozima peptidil transferasa que establece el enlace peptídico, ese ARN que estaba sosteniendo al polipéptido queda sin unión.

### FIGURA DE ABAJO

En la figura vemos que ya no tiene ninguna unión con los aminoácidos y que la cadena peptídica está sostenida por el ARN transferencia que está en el sitio **A**.

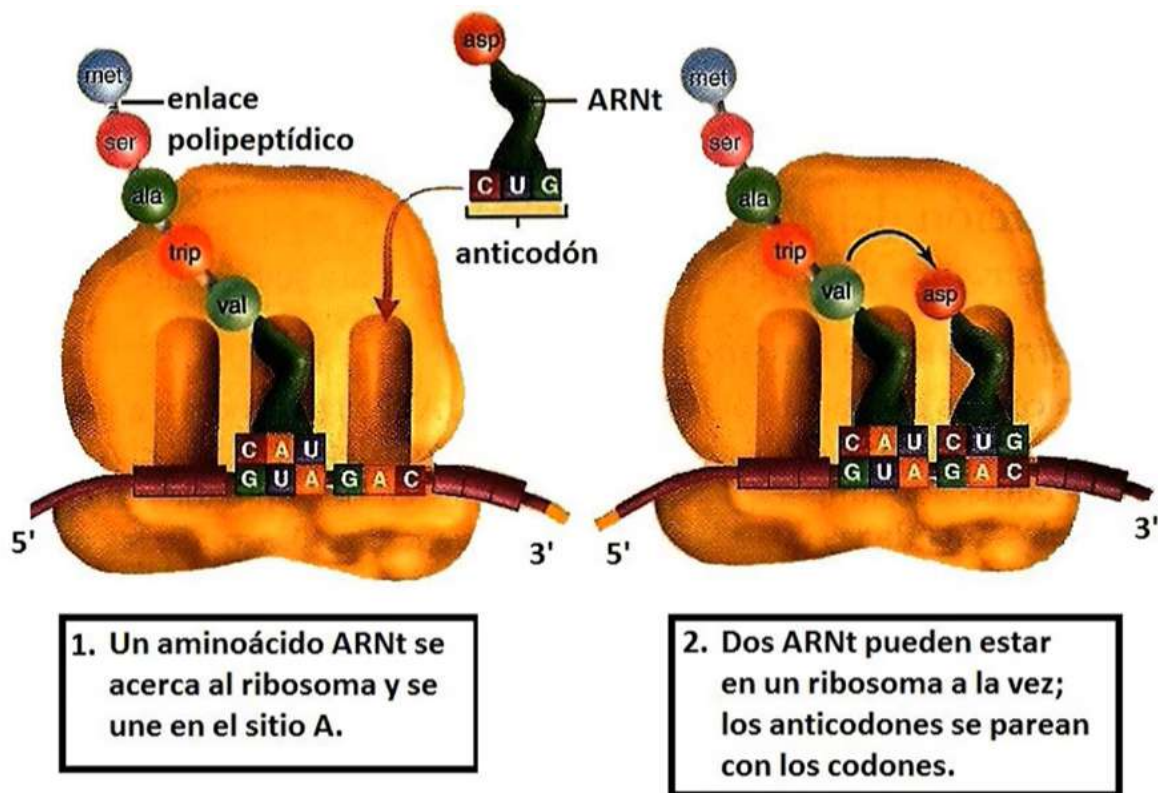
### FIGURA IZQUIERDA

Se da una nueva **translocación** de la subunidad del ribosoma y ahora en el sitio **P** aparece la cadena en crecimiento, salió el ARN de transferencia por el sitio **E** y queda desocupado el sitio **A** para que llegue el nuevo aminoácido.





## CRECIMIENTO DE LA CADENA POLIPEPTÍDICA



<https://e1.portalacademico.cch.unam.mx/alumno/biologia1/unidad2/sintesisdeproteinas/traduccion>

- En la figura se muestra cómo va el crecimiento de la cadena polipeptídica, recordemos que el primer aminoácido en **metionina** después se han dado enlaces peptídicos entre los aminoácidos, en este ejemplo vemos que le sigue serina, alanina, triptófano y valina.
- El lado izquierdo el enlace peptídico está en el sitio P y está llegando un ARN de transferencia que lleva a un nuevo aminoácido al sitio A,
- En la figura de la derecha vemos que cuando llega el nuevo aminoácido se establece el enlace peptídico por la ribozima y más entre la valina y el nuevo aminoácido. Nótese que al inicio está solo ocupado el sitio P y en la figura de la derecha están ocupados dos sitios, se tiene que dar el corrimiento del ribosoma que es el proceso de **translocación** para que se vaya corriendo y el ARN de transferencia que en la figura de la izquierda está en el sitio A, cuando se de la translocación va a aparecer en el sitio P y deja desocupado el sitio A para que los nuevos ARNs que van a llevar los siguientes aminoácidos para constituir la cadena.



## FINALIZACIÓN DE LA TRADUCCIÓN

La cadena peptídica ha ido creciendo y siempre va a existir un sitio A que esté libre para que llegue un nuevo aminoácido, en este caso es valina la que se está agregando pero luego en el ARN mensajero van a aparecer **codones de terminación UAA, UAG, UGA** que no son reconocidos por ninguna ARN de transferencia y si son reconocidos por factores de finalización y aquí termina la síntesis de la proteína.

- Luego se separan las dos subunidades del ribosoma, se separa el ARN mensajero y prácticamente ha finalizado la síntesis o la traducción de una proteína.

## CÓDIGO GENÉTICO

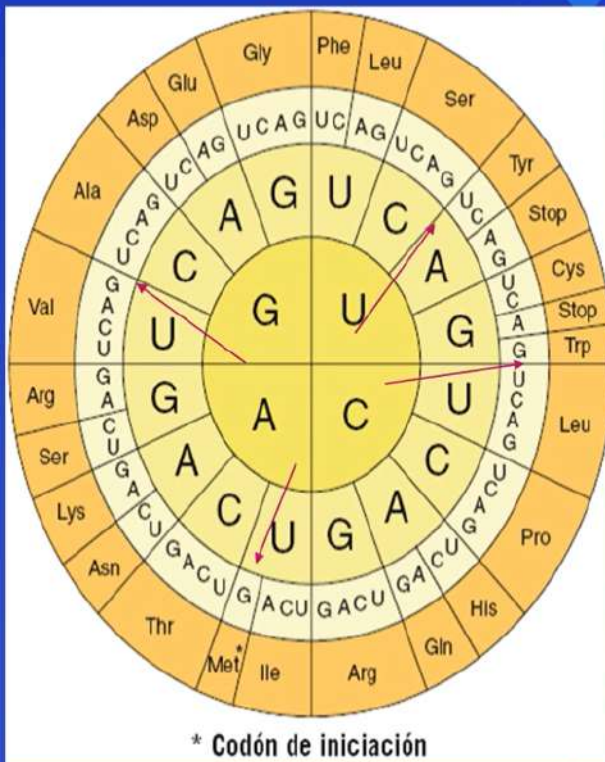
- ★ El código genético es un lenguaje de letras y cada letra representa a un nucleótido y está establecido por tripletes de nucleótidos llamados **codones**.
- ★ El que lleva la información es el **ARN mensajero** y quien la traduce va a ser el **anticodón** que va en el **ARN de transferencia**.
- ★ Si hiciéramos combinaciones de los cuatro nucleótidos tendríamos 61 combinaciones que codifican para los 20 aminoácidos y 3 de finalización, recordemos que el primero es AUG que va a colocar al aminoácido metionina.

		Segunda Letra									
		U	C	A	G						
Primera letra	U	UUU	Fenilalanina	UCU	Serina	UAU	Tirosina	UGU	Cisteína	U	
		UUC		UCC		UAC		UGC		C	
		UUA		Leucina		UCA	UAA	Código de parada (stop codon)	UGA	Cod. parada	A
		UUG				UCG	UAG		UGG		G
	C	CUU	Leucina	CCU	Prolina	CAU	Histidina	CGU	Arginina	U	
		CUC		CCC		CAC		CGC		C	
		CUA		CCA		CAA	CGA	A			
		CUG		CCG		CAG	CGG	G			
	A	AUU	Isoleucina	ACU	Treonina	AAU	Asparagina	AGU	Serina	U	
		AUC		ACC		AAC		AGC		C	
		AUA	ACA	AAA		Lisina	AGA	Arginina	A		
		AUG	ACG	AAG			AGG		G		
	G	GUU	Valina	GCU	Alanina	GAU	Ácido Aspartico	GGU	Glicina	U	
		GUC		GCC		GAC		GGC		C	
		GUA		GCA		GAA	Ácido Glutámico	GGA		A	
		GUG		GCG		GAG		GGG		G	

Código genético:

<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/5/53/GeneticCode22.svg/725px-GeneticCode22.svg.png>

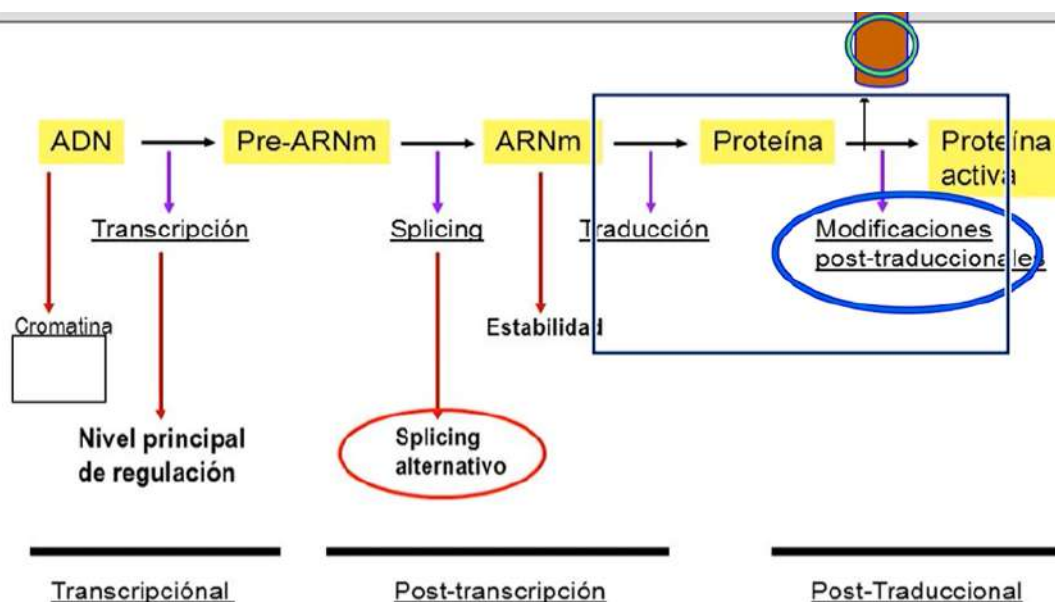
## CÓDIGO GENÉTICO - CIRCULAR



- En el círculo central: primer nucleótido
- En el segundo círculo: Segundo nucleótido
- Tercer nucleótido en el tercer círculo
- Cuarto círculo: el aa el inicio y el final.
- Varios codones para un aa.

## RESUMEN

En esta figura, en color **amarillo** tenemos todo el **proceso para la síntesis de una proteína** desde que está en un gen, en una hebra de ADN luego, cómo se transcribe y luego cómo se traduce, hay varios procesos que se dan que son regulados y luego tenemos ya en el cuadrado la proteína, esa proteína ya fue sintetizarse en el retículo endoplásmico rugoso o sea en el ribosoma libre del citoplasma, pero va a sufrir modificaciones postraduccionales para volverlo una **proteína activa**.



SEMANA 25

## REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GENÉTICA Y EPIGENÉTICA

### FLUJO DE INFORMACIÓN GENÉTICA

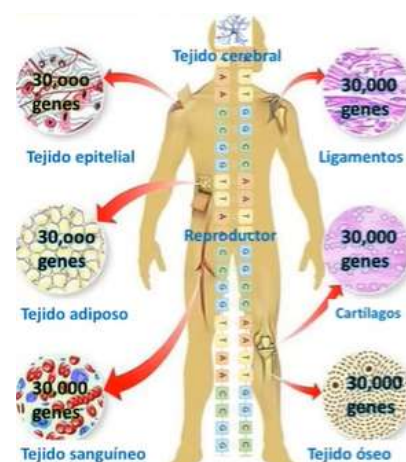
En el inicio de este curso en la unidad temática de ácidos nucleicos se enfatizó la importancia de la molécula de ARN porque en ella se encuentran contenidos todos los genes necesarios para que las diferentes variedades de células se puedan expresar de acuerdo a sus necesidades.



- ❖ La expresión genética consiste en la copia de información obtenida de los genes del ADN a una molécula de ARN mensajero para que a través del proceso de la traducción se pueda obtener como producto un polipéptido
- ❖ En células animales se expresan entre unos 11,000 a 22.000 genes el 90% son de expresión constitutiva y el 10% son genes reguladores
- ❖ Los genes que se expresan en una célula determinan, las proteínas y ARN funcionales que contienen y le confieren características únicas

### EXPRESIÓN GENÉTICA

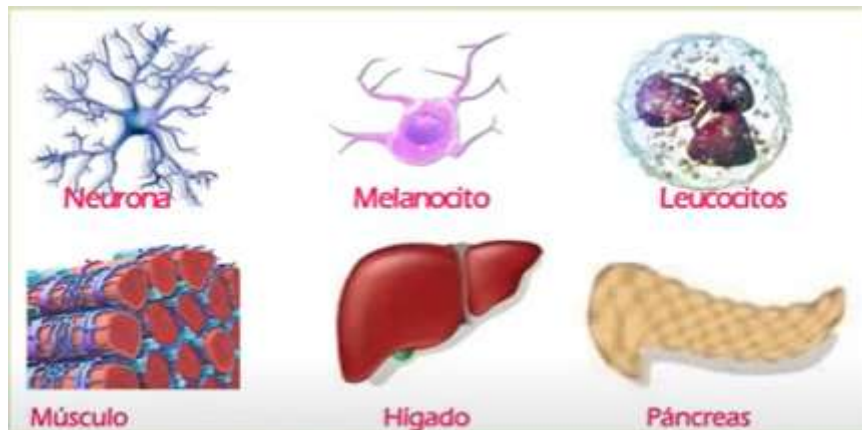
El cuerpo humano está constituido por miles de millones de células organizadas en varios tejidos: cerebral, epitelial, muscular, adiposo, sanguíneo, tegumentario, conectivo y tejido óseo. Todas estas células humanas somáticas de nuestro cuerpo humano contienen la misma cantidad y variedad de información





genética pero cada tipo celular tiene una estructura y función característica, esto se debe a la expresión diferencial del genoma en el que influyen factores epigenéticos.

A veces nos preguntamos **¿Por qué si todas las células humanas tienen la misma cantidad y variedad de genes en los 46 cromosomas, son diferentes fenotípica y funcionalmente?**

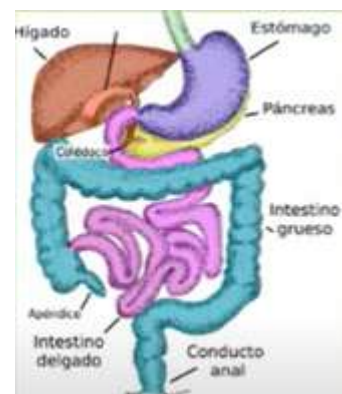


La expresión de genes diferentes es lo que hace que cada una de estas diferentes variedades celulares, de acuerdo a la función que van a realizar durante la vida del ser vivo sea diferente. En cada variedad celular se expresan diferentes genes que dependen de la necesidad de la célula y de los factores internos (ADN) o sea lo que generamos como la disponibilidad de energía y de factores externos, por ejemplo señales químicas de otras células del ambiente, la nutrición y el estilo de vida.

## EXPRESIÓN DIFERENCIAL DEL GENOMA

Millones de células conforman los órganos del aparato digestivo, poseen en su núcleo los mismos genes, pero en células del estómago se expresan variedad de hidrolasas ácidas, en el hígado se activan genes para la síntesis de catalizadores que requieren de un pH ligeramente alcalino.

En el páncreas están silenciados los genes que codifican enzimas digestivas, pero están activos, los que expresan hormonas: insulina, glucagón, somatostatina.



En todas las células el ADN posee marcas moleculares (**epigenéticas**) de las que depende que los genes se puedan expresar o permanezcan reprimidos.

### ¿Cómo ocurren estos cambios en la expresión génica por influencia epigenética?

Los cambios heredables y reversibles que ocurren en la expresión génica, sin una alteración en la secuencia de los desoxirribonucleótidos (no son mutaciones), es lo que se conoce como epigenética.

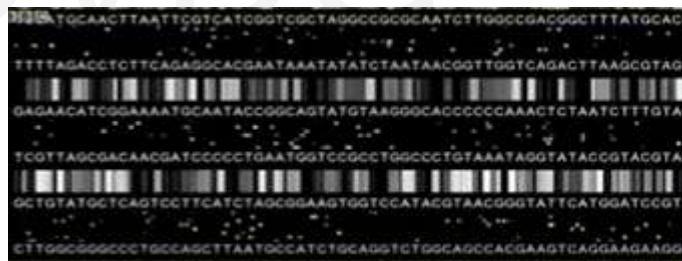


Estas alteraciones estructurales del ADN son esenciales para la diferenciación y especialización celular durante el desarrollo embrionario y durante toda la vida de la célula.

### DESDE LA CONCEPCIÓN HASTA LA MUERTE ESTÁ PRESENTE LA EPIGENÉTICA

Los factores epigenéticos ejercen su influencia desde la concepción hasta la muerte del individuo, de estos factores depende la diferenciación y especialización celular.

De las marcas epigenéticas depende que un gen heredado del padre o la madre, esté activado o silenciado.



Larga cadena de ADN



## FACTORES EPIGENÉTICOS

La expresión de un gen no depende únicamente de la secuencia de los desoxirribonucleótidos, sino de los cambios en la estructura del ADN que favorecen o impiden que ocurra la transcripción y traducción del mensaje genético.



### Factores epigenéticos

- Metilación del ADN
- Modificación de histonas
- Micro ARN (interferencia)
- Remodelación de la cromatina

## PROCESOS METABÓLICOS QUE ESTÁN REGULADOS EN LA CÉLULA

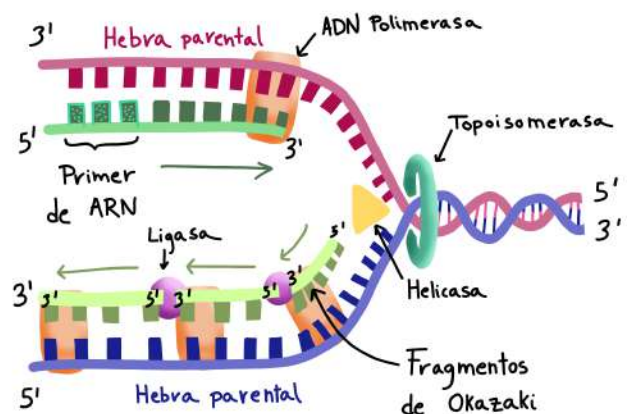
### Replicación del ADN:

La replicación del ADN es el proceso mediante el cual se **duplica** una molécula de ADN. Este proceso es esencial para la división celular durante el crecimiento y la reparación de tejidos dañados, y asegura que cada célula hija reciba su propia copia del ADN.

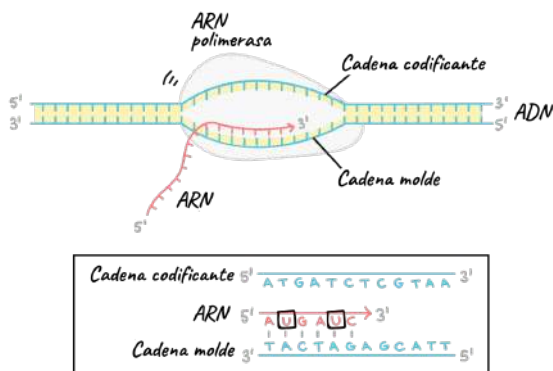
La replicación del ADN es un proceso **semiconservativo**, lo que significa que cada cadena de la molécula de ADN parental actúa como molde para la síntesis de una nueva cadena complementaria. De esta manera, cada nueva doble hélice contiene una cadena del ADN original y una cadena recién sintetizada.

El proceso de replicación del ADN se puede resumir en las siguientes etapas:

1. Desenrollamiento y apertura de la doble hélice de ADN en el punto de origen de la replicación.
2. Formación de horquillas de replicación formadoras de ADN.
3. Síntesis de nuevas hebras de ADN por las ADN polimerasas.
4. Unión de las hebras de ADN recién sintetizadas con las hebras de ADN originales.



## Transcripción de ADN a ARN:



La transcripción es el proceso por el cual se **copia** la información genética del ADN a una molécula de ARN. Esta copia, llamada ARN mensajero (ARNm), es portadora de la información sobre la proteína que el gen tiene codificada en ADN.

La **transcripción** es el **primer paso** de la **expresión génica** y se divide en **tres etapas: iniciación, elongación y terminación**.

La transcripción **comienza** en una región conocida como el promotor. Una enzima llamada ARN polimerasa "lee" la cadena molde de ADN y crea el ARNm. Para que el ARN polimerasa se una a la secuencia promotora en las eucariotas se necesitan otras proteínas, conocidas como factores de transcripción. Los promotores son regiones ricas en A y T, que señalan el punto de partida de la transcripción.

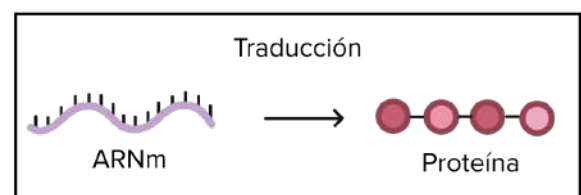
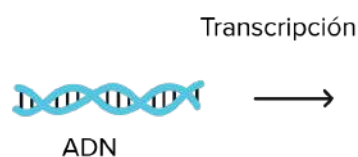
Durante la **elongación**, el ARN polimerasa se mueve a lo largo de la cadena de ADN y sintetiza una cadena complementaria de ARN. La ARN polimerasa une nucleótidos para formar una cadena de ARN utilizando una cadena de ADN como molde.

La transcripción **termina** en un proceso llamado terminación, que depende de secuencias en el ARN que señalan el fin de la transcripción.

La transcripción es llevada a cabo por la ARN polimerasa, que es la principal enzima de la transcripción. En los seres humanos y otros organismos complejos, el ARN se desplaza desde el núcleo de la célula al citoplasma de la célula, donde se usa para sintetizar la proteína codificada.

## Traducción del mensaje Genético:

La traducción del mensaje genético es el proceso por el cual se sintetiza una proteína a partir

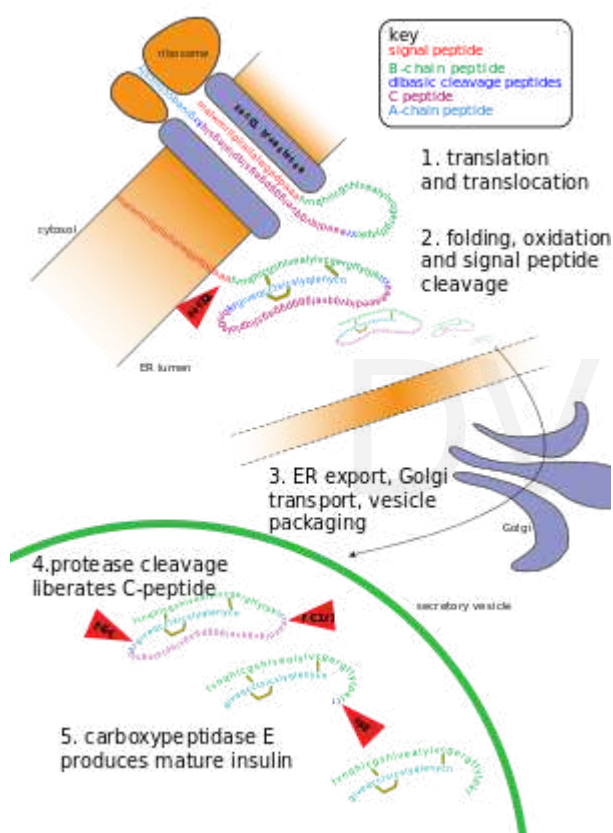


de la información codificada en el ARN mensajero (ARNm). Este proceso se lleva a cabo en los ribosomas, que son grandes complejos de proteínas y ARN ribosómico (ARNr). La traducción se divide en tres etapas principales: iniciación, elongación y terminación.

Durante la iniciación, el ribosoma se une al ARNm en el sitio de inicio de la traducción y se coloca el primer aminoácido en la cadena polipeptídica. Durante la elongación, el ribosoma se mueve a lo largo del ARNm y añade aminoácidos a la cadena polipeptídica en el orden especificado por el código genético. Los aminoácidos son transportados al ribosoma por los

ARN de transferencia (ARNt), que se unen al codón correspondiente en el ARNm. Durante la terminación, el ribosoma alcanza un codón de parada y la cadena polipeptídica se libera. El código genético es la forma en que los organismos traducen una secuencia de bases en una proteína real. El código genético es común en todos los seres vivos y define la relación entre cada secuencia de tres nucleótidos, llamada codón, y cada aminoácido. La mayoría de los genes están codificados con un solo esquema, conocido como el código genético canónico o estándar, aunque existen códigos genéticos variantes en algunos organismos, como en las mitocondrias.

### Post-traducción Genética:



La **post-traducción** genética se refiere a las modificaciones químicas que ocurren en las proteínas después de que se sintetizan por los ribosomas. Estas modificaciones son uno de los pasos finales de la síntesis de proteínas y, por lo tanto, de la expresión génica. Muchas proteínas no podrían ejercer sus funciones si no sufrieran estas modificaciones.

Las modificaciones postraduccionales pueden ser muy variadas y pueden tener lugar mediante mecanismos enzimáticos o no enzimáticos. Algunos ejemplos de modificaciones postraduccionales incluyen fosforilación, metilación, **acetilación**, glicosilación, oxidación, proteólisis, unión covalente de otras proteínas pequeñas como la ubiquitina, entre otras.

Las modificaciones postraduccionales pueden contribuir a la regulación de las

respuestas celulares y son importantes para la función de muchas proteínas. Por ejemplo, durante los procesos inflamatorios, un complicado conjunto de modificaciones contribuye a favorecer la inflamación en los primeros momentos, en los que es necesario responder a un daño tisular o eliminar agentes patógenos.

## NIVELES DE REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Genoma Pre Transcripción	Transcripción	Procesamiento del ARN	Traducción y Post Traducción	Post Traducción
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilación del ADN</li> <li>• Metilación y acetilación de las histonas</li> <li>• Amplificación génica</li> <li>• Reordenamiento del genoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores de transcripción: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Generales</li> <li>◦ Específicos</li> </ul> </li> <li>• Potenciadores y represores</li> <li>• Factores internos y externos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Espliceosoma</b> o ajuste</li> <li>• Empalme alternativo</li> <li>• Maduración</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Factores de traducción</li> <li>• Degradación del ARNm</li> <li>• Micro ARN</li> <li>• ARNs de interferencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ubiquitinación</li> <li>• <b>Proteosoma</b></li> </ul>

## LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA

Es muy compleja en eucariotas, por lo que ocurre a varios niveles:

1. **Pretranscripcional (de la cromatina):** Ocurre en regiones activas y regiones silentes para la transcripción (eucromatina y heterocromatina).

Y se refiere a los mecanismos que controlan la accesibilidad del ADN y la estructura de la cromatina antes de que se inicie la transcripción del gen. Algunos aspectos importantes de la regulación pretranscripcional son:

- ❖ **Estructura de la cromatina:** La cromatina puede estar compactada o suelta, lo que afecta la accesibilidad del ADN y la transcripción de los genes.
- ❖ **Factores transcripcionales:** Son proteínas que se unen al ADN y regulan el encendido y apagado de los genes. Estos factores son controlados por señales recibidas por las células.
- ❖ **Niveles de control:** La regulación de la expresión génica ocurre en diferentes niveles, y el control pretranscripcional es uno de ellos. Otros niveles incluyen la transcripción, el procesamiento del ARN y el transporte del ARNm al citoplasma.
- ❖ **Mecanismos epigenéticos:** Los mecanismos epigenéticos, como las modificaciones covalentes de las histonas y la metilación del ADN, también juegan un papel importante en la regulación de la expresión génica y pueden afectar la estructura de la cromatina.

2. **De la transcripción:** Ocurre especialmente al inicio, se realiza en sitios alternativos de iniciación y durante el procesamiento.

Y es un proceso crucial para controlar la cantidad de ARN mensajero (ARNm) que se sintetiza a partir de un gen. Algunos aspectos importantes de la regulación de la expresión génica a nivel de la transcripción son:

- ❖ **Factores transcripcionales:** Son proteínas que se unen al ADN y regulan la actividad de la ARN polimerasa, la enzima responsable de la transcripción del ADN en ARNm. Estos factores pueden activar o reprimir la transcripción de un gen al unirse a secuencias específicas de ADN en el promotor del gen.
- ❖ **Modificaciones de la cromatina:** La estructura de la cromatina, que está compuesta por ADN y proteínas llamadas histonas, puede ser modificada para regular la accesibilidad del ADN y la transcripción de los genes. Estas modificaciones pueden incluir la adición o eliminación de grupos químicos en las histonas, lo que afecta la compactación de la cromatina y la disponibilidad del ADN para la transcripción.
- ❖ **Secuencias reguladoras:** En el ADN, existen secuencias específicas llamadas elementos reguladores, como los promotores y los potenciadores, que interactúan con los factores transcripcionales y regulan la transcripción génica. Los promotores son secuencias ubicadas en la región 5' del gen que proporcionan un sitio de unión para el ARN polimerasa y los factores transcripcionales. Los potenciadores son secuencias de ADN que pueden estar ubicadas tanto aguas arriba como abajo del gen y pueden aumentar la tasa de transcripción al interactuar con los factores transcripcionales.
- ❖ **Regulación diferencial del empalme:** En los eucariotas, el proceso de empalme del ARN pre-mensajero (ARN pre-m) puede ser regulado para generar diferentes isoformas de ARNm a partir de un gen. Esto significa que diferentes exones del ARN pre-m pueden ser seleccionados o excluidos durante el empalme, lo que resulta en la producción de proteínas con funciones distintas.

3. **Del transporte de los ARNm:** disponibilidad de transportadores del núcleo al citosol.

Y es un proceso importante para controlar la localización y la cantidad de ARNm que se traduce en proteínas en un lugar y momento específicos. Algunos aspectos relevantes de esta regulación son:

- ❖ **Transporte intracelular:** Después de la transcripción, los ARNm deben ser transportados desde el núcleo al citoplasma, donde se llevará a cabo la traducción. Este transporte se realiza a través de complejos de proteínas que reconocen secuencias específicas en los ARNm y los dirigen a través de los poros nucleares hacia el citoplasma.



- ❖ **Localización subcelular:** El transporte de los ARNm puede ser selectivo y dirigirlos a ubicaciones específicas dentro de la célula. Esto permite una regulación espacial de la expresión génica, donde los ARNm se traducen en proteínas sólo en ciertas regiones celulares.
- ❖ **Proteínas de transporte:** Las proteínas de transporte, como las proteínas de unión al ARNm y las proteínas de transporte nucleocitoplasmático, desempeñan un papel crucial en el transporte de los ARNm. Estas proteínas se unen a secuencias específicas en los ARNm y los guían a través de los poros nucleares.
- ❖ **Regulación postranscripcional:** El transporte de los ARNm también puede ser regulado a nivel postranscripcional. Esto significa que los ARNm pueden ser estabilizados o degradados en función de señales celulares y factores de regulación específicos.

#### 4. **De la estabilidad y vida media de los ARNm:** maduración

Es un proceso importante para controlar la cantidad de ARNm disponible para la traducción en proteínas. Algunos puntos clave sobre esta regulación son:

- ❖ **Estabilidad del ARNm:** La vida media de un ARNm, es decir, el tiempo que tarda en degradarse, puede ser un parámetro regulado. La longitud de la cola poliA en el extremo 3' del ARNm es un factor determinante de su estabilidad. Una cola poliA más larga se asocia con una mayor estabilidad del ARNm.
- ❖ **Degradación de proteínas:** Además de la estabilidad del ARNm, la vida media de la proteína también puede ser regulada. El sistema ubiquitina-proteosoma es responsable de la degradación de proteínas y puede actuar rápidamente para regular la cantidad de proteínas presentes en la célula.
- ❖ **Regulación postranscripcional:** La regulación de la estabilidad y vida media de los ARNm ocurre a nivel postranscripcional. Esto significa que después de la transcripción del ADN en ARNm, se pueden llevar a cabo mecanismos de regulación para controlar la estabilidad y degradación de los ARNm.

#### 5. **De la traducción del ARNm:** síntesis proteica.

Es un proceso crucial para controlar la cantidad de proteínas sintetizadas a partir del ARNm. Algunos puntos clave sobre esta regulación son:

- ❖ **Iniciación de la traducción:** La traducción del ARNm en proteínas comienza con la iniciación, donde el ribosoma se une al ARNm y se forma el complejo de iniciación. Este proceso puede ser regulado por factores de iniciación y señales específicas presentes en el ARNm.
- ❖ **Regulación de la eficiencia de la traducción:** La eficiencia de la traducción, es decir, la velocidad y la cantidad de proteínas sintetizadas, puede ser

regulada. Esto se logra mediante la interacción de factores reguladores con secuencias específicas en el ARNm, como los elementos reguladores en la región 5' no traducida (UTR) del ARNm.

- ❖ **Modulación de la elongación y terminación:** Además de la iniciación, la elongación y la terminación de la traducción también pueden ser reguladas. Factores específicos pueden influir en la velocidad de elongación y en la terminación prematura o completa de la traducción.
- ❖ **Regulación por microARN (miARN):** Los miARN son pequeños ARN no codificantes que pueden unirse a secuencias complementarias en el ARNm y suprimir su traducción. Esto proporciona un mecanismo de regulación post-transcripcional para controlar la expresión génica.
- ❖ **Modificaciones postraduccionales:** Las proteínas sintetizadas a partir del ARNm pueden ser sometidas a modificaciones postraduccionales, como la fosforilación o la glicosilación, que pueden afectar su actividad y estabilidad. Estas modificaciones también pueden ser parte de la regulación de la expresión génica.

6. **Postraducciona**l: activación o inactivación de proteínas.

Se refiere a los mecanismos que controlan la actividad y estabilidad de las proteínas después de su síntesis a partir del ARNm. Algunos aspectos importantes de la regulación postraducciona son:

- ❖ **Modificaciones postraduccionales:** Las proteínas pueden ser sometidas a modificaciones postraduccionales, como la fosforilación, la glicosilación y la acetilación, que pueden afectar su actividad y estabilidad. Estas modificaciones pueden ser reversibles o irreversibles y pueden ser parte de la regulación de la expresión génica.
- ❖ **Regulación por microARN (miARN):** Los miARN son pequeños ARN no codificantes que pueden unirse a secuencias complementarias en el ARNm y suprimir su traducción. Esto proporciona un mecanismo de regulación post-transcripcional para controlar la expresión génica.
- ❖ **Regulación de la estabilidad de las proteínas:** La vida media de las proteínas también puede ser regulada. El sistema ubiquitina-proteosoma es responsable de la degradación de proteínas y puede actuar rápidamente para regular la cantidad de proteínas presentes en la célula.
- ❖ **Regulación de la actividad de las proteínas:** La actividad de las proteínas puede ser regulada por la interacción con otras proteínas o moléculas. Esto puede incluir la formación de **complejos proteicos** o la unión a ligandos específicos.

7. **Supracelular:** por mensajeros químicos a las células, lo que causa activación de cascadas de señalización intracelular (LIGANDOS).

Implica mecanismos que operan a nivel de tejidos, órganos o sistemas completos, coordinando la expresión génica en diferentes células y contextos fisiológicos. Algunos puntos clave sobre esta regulación son:

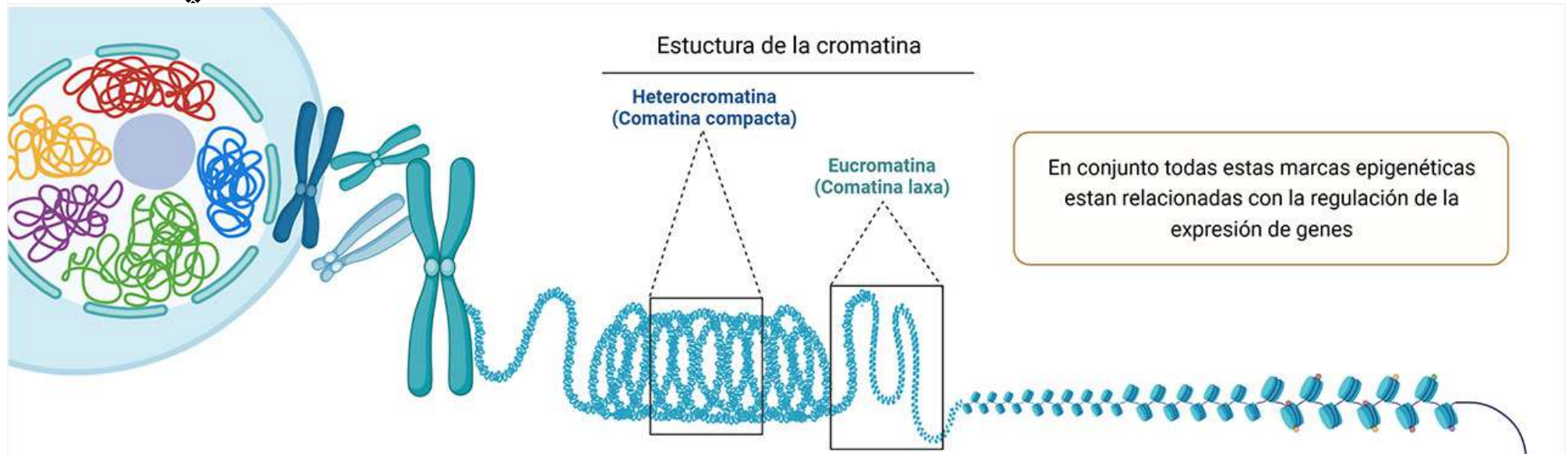
- ❖ **Señalización intercelular:** Las células pueden comunicarse entre sí a través de señales químicas, como hormonas o factores de crecimiento, que pueden influir en la expresión génica en diferentes células. Estas señales pueden activar o desactivar vías de señalización intracelular que a su vez regulan la expresión de genes específicos.
- ❖ **Desarrollo y diferenciación celular:** Durante el desarrollo de un organismo multicelular, las células experimentan procesos de diferenciación y adquieren identidades específicas. Esto implica la regulación de la expresión génica para activar o desactivar genes que son necesarios para funciones celulares especializadas.
- ❖ **Regulación hormonal:** Las hormonas juegan un papel importante en la regulación de la expresión génica a nivel supracelular. Las hormonas pueden actuar como señales que coordinan la expresión de genes en diferentes tejidos y órganos, permitiendo respuestas coordinadas a estímulos ambientales o cambios fisiológicos.
- ❖ **Interacciones entre células:** Las células dentro de un tejido u órgano pueden comunicarse y coordinar su expresión génica a través de interacciones directas o indirectas. Esto puede incluir la comunicación a través de uniones celulares, señales solubles o moléculas de adhesión celular.

## EPIGENOMA

El epigenoma es un conjunto de **compuestos químicos** que **interactúan** con el **ADN** y lo **modifican** de manera que le dicen **qué hacer, dónde hacerlo y cuándo hacerlo**, sin cambiar la secuencia de ADN en sí. Estas modificaciones epigenéticas pueden ser transmitidas de una célula a otra durante la división celular y de una generación a otra. Las células diferentes tienen diferentes marcas epigenéticas, lo que les permite desempeñar funciones especializadas. Algunas de las modificaciones epigenéticas incluyen la metilación del ADN y las modificaciones de las histonas.

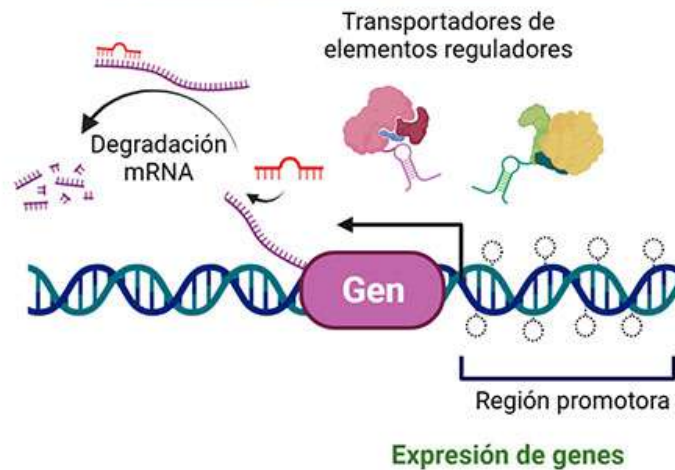
La regulación del epigenoma es **importante** en el **desarrollo y la diferenciación celular**, así como en la **respuesta a estímulos ambientales y cambios fisiológicos**. Las experiencias en la primera infancia, como la nutrición, la exposición a toxinas y el estrés, pueden alterar la expresión génica a través de cambios en el epigenoma. Además, los errores en el proceso epigenético pueden provocar trastornos genéticos, como cánceres y trastornos metabólicos.

## Estuctura de la cromatina

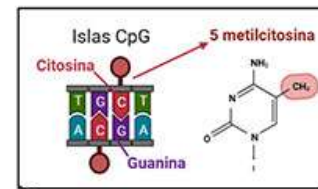


### C) microRNAs

#### Reguladores postranscripcionales

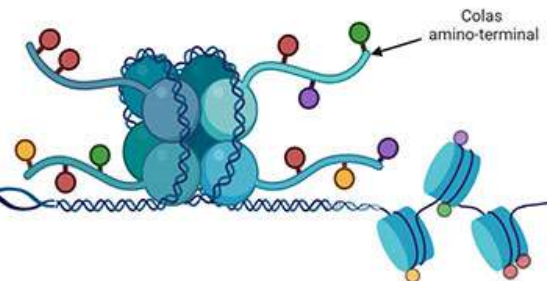


### B) Metilación del ADN



### A) Modificaciones en histonas

#### Cambios en la estructura de la cromatina



#### Nomenclatura

- |             |                |
|-------------|----------------|
| Metilación  | Fosforilación  |
| Acetilación | Ubiquitinación |

## La regulación de la expresión de los genes puede ocurrir:

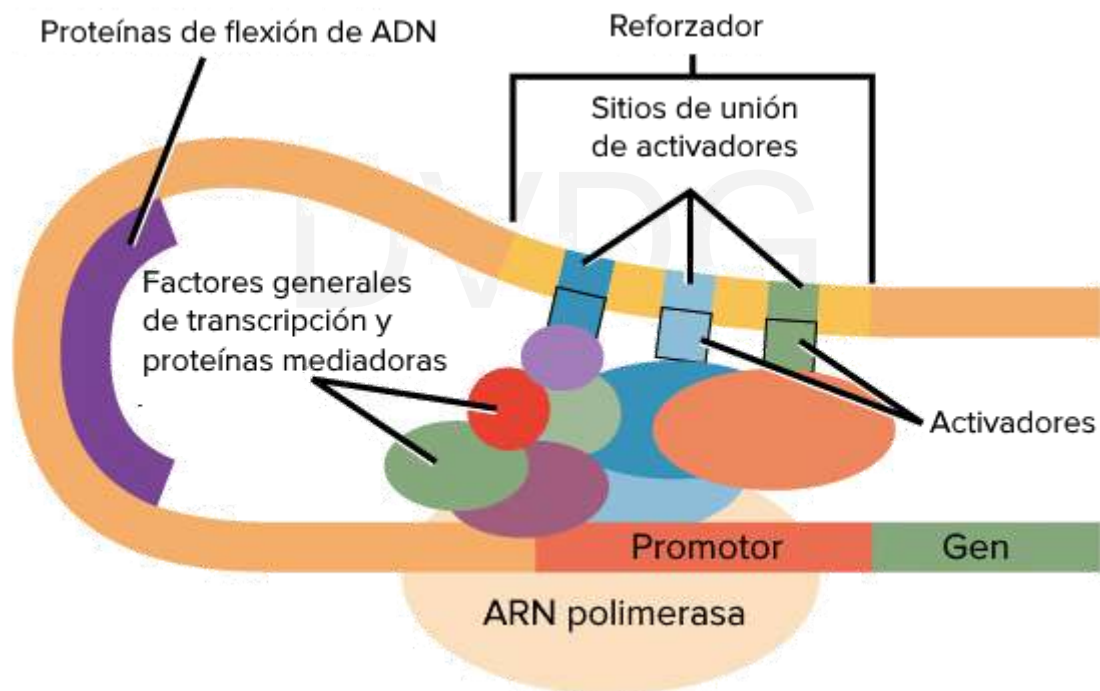
### A corto Plazo (Transcripción Basal):

- ❖ Factores basales de transcripción
- ❖ ARN de interferencia
- ❖ ARN no codificante (micro ARN)

### A largo Plazo:

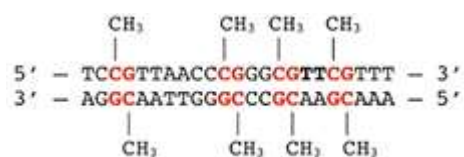
- ❖ Metilación del ADN
- ❖ Metilación de residuos de arginina y lisina en los histonas
- ❖ Acetilación de las colas de los histonas
- ❖ Condensación de la cromatina

Los factores basales de la transcripción median la unión de la ARN polimerasa al promotor para iniciar la transcripción de genes de expresión constitutiva, sin mayor regulación por ejemplo las enzimas de la glucólisis.



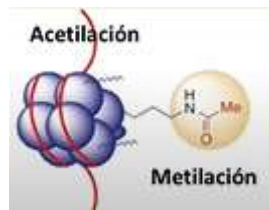
## REGULACIÓN A NIVEL DEL GENOMA:

1. Modificación reversible del ADN por adición o eliminación de grupos metilo a la citosina, La adición de grupos metilo aumenta la condensación.





2. Modificación de las histonas por adición o eliminación de grupos químicos y por acetilación, a las colas N-terminales de lisina se unen grupos acetilo, las cargas negativas favorecen a la separación del ADN por tener también carga negativa.



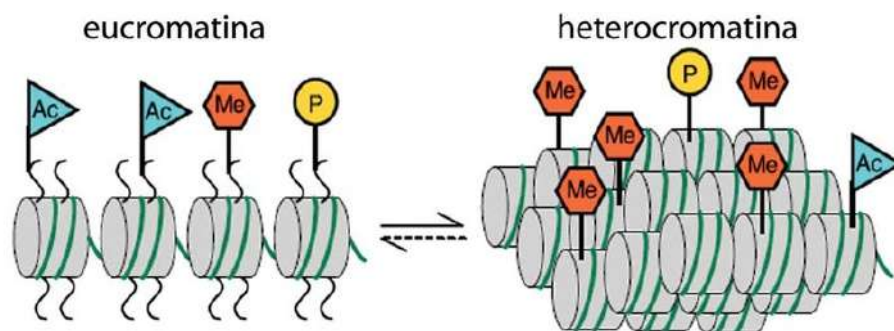
3. Regulación Génica por moléculas de ARN pequeñas y no codificantes (micro ARN, ARN de interferencia).

### EUCROMATINA Y HETEROCROMATINA:

La eucromatina y la heterocromatina son dos formas de cromatina, que es el material genético que se encuentra en el núcleo de las células eucariotas.

- ❖ **Eucromatina:** Es una forma de cromatina menos compacta que la heterocromatina, lo que la hace más accesible para los procesos celulares relacionados con la expresión génica. La eucromatina se encuentra en transcripción **activa** y contiene una gran concentración de genes. La eucromatina se encuentra tanto en **eucariotas como en procariotas**.
- ❖ **Heterocromatina:** Es una forma de cromatina más densa y compacta que la eucromatina, lo que hace que el material genético asociado sea menos accesible para los procesos celulares relacionados con la expresión génica. La heterocromatina se encuentra en regiones del ADN que **no son utilizadas activamente** por la célula en ese momento. La heterocromatina se encuentra en los **extremos** de los **cromosomas** y en el **centro del núcleo**. La heterocromatina está presente solo en organismos **eucariotas**.

En resumen, la eucromatina y la heterocromatina son dos formas de cromatina que difieren en su grado de compactación y accesibilidad para los procesos celulares relacionados con la expresión génica. La eucromatina se encuentra en transcripción activa y contiene una gran concentración de genes, mientras que la heterocromatina se encuentra en regiones del ADN que no son utilizadas activamente por la célula en ese momento. La heterocromatina está presente solo en organismos eucariotas.



## Metilación del ADN en uno de los 2 cromosomas del cariotipo del género femenino para que este quede Silenciado (XX)

La metilación del ADN puede influir en la inactivación de uno de los dos cromosomas X en las mujeres, lo que se conoce como inactivación del cromosoma X (ICX) o lionización. La inactivación del cromosoma X es un proceso que ocurre durante la primera semana del desarrollo embrionario femenino para igualar la dosis de genes con respecto a los varones XY, que solo tienen un cromosoma X. La inactivación del cromosoma X es un fenómeno estocástico que ocurre al azar y de manera permanente en cada célula.

La metilación del ADN alelo específico en la región promotora del gen GLA también puede influir en los niveles de expresión del alelo mutado en la enfermedad de Fabry. Además, la metilación del ADN es esencial para el desarrollo normal en los mamíferos y tiene un papel importante en procesos como la inactivación del cromosoma X.

En resumen, la metilación del ADN puede influir en la inactivación del cromosoma X en las mujeres, lo que se conoce como inactivación del cromosoma X (ICX) o lionización. La metilación del ADN alelo específico en la región promotora del gen GLA también puede influir en los niveles de expresión del alelo mutado en la enfermedad de Fabry. Además, la metilación del ADN es esencial para el desarrollo normal en los mamíferos y tiene un papel importante en procesos como la inactivación del cromosoma X.

## REGULACIÓN POR ACETILACIÓN DE LAS HISTONAS:

La regulación por acetilación de histonas es un proceso epigenético que implica la adición o eliminación de **grupos acetilo** en las histonas, las proteínas que se unen al ADN y forman la cromatina.

La acetilación de histonas puede **reducir la carga positiva** de las histonas, lo que disminuye su afinidad por el ADN y **permite** que el ADN se **desenrolle** y se **vuelva** más **accesible** para los **procesos celulares** relacionados con la **expresión génica**. La acetilación de histonas también puede actuar como una señal para la activación o desactivación de genes específicos.

La acetilación de histonas es catalizada por enzimas llamadas **histona acetiltransferasas (HAT)**, mientras que la eliminación de grupos acetilo es catalizada por **histona deacetilasas (HDAC)**. La actividad de estas enzimas puede ser regulada por señales celulares y factores de transcripción específicos.

La acetilación de histonas también puede interactuar con otras modificaciones epigenéticas, como la metilación de histonas, para regular la expresión génica.

## ¿QUÉ ES LA METILACIÓN?

La metilación del ADN es un proceso epigenético por el cual se añaden grupos metilo (-CH<sub>3</sub>) al ADN en la citosina.

- ❖ La metilación del ADN modifica la función del ADN cuando se encuentra en el gen promotor y generalmente actúa para reprimir la transcripción génica. La metilación del ADN es esencial para el desarrollo normal y se asocia con una serie de procesos clave, incluyendo la impronta genómica, la inactivación del cromosoma X, la represión de transposones, el envejecimiento y la carcinogénesis.
- ❖ La metilación del ADN es catalizada por enzimas llamadas **ADN metiltransferasas**, que agregan grupos metilo a los residuos de citosina en el ADN. La metilación del ADN es un proceso unidireccional y estable, lo que significa que una vez que se ha metilado una secuencia de ADN, la modificación se mantiene en las células hijas.
- ❖ La metilación del ADN también forma la base de la estructura de la cromatina, lo que permite a una sola célula crecer en múltiples órganos o realizar múltiples funciones. La metilación del ADN desempeña un papel crucial en el desarrollo de casi todos los tipos de cáncer.
- ❖ La metilación del ADN se produce en las citosinas que están precedidas por una guanina (CpG) . Las regiones genómicas con un elevado contenido de CpGs se denominan islas CpG. La metilación de las islas CpG en las regiones promotoras de los genes generalmente actúa para reprimir la transcripción génica.
- ❖ La metilación del ADN se puede medir mediante ensayos de metilación del ADN, que utilizan técnicas como la bisulfitación del ADN y la secuenciación del ADN. Estos ensayos son útiles para estudiar la metilación del ADN en enfermedades como el cáncer y pueden proporcionar información valiosa para el diagnóstico y tratamiento.

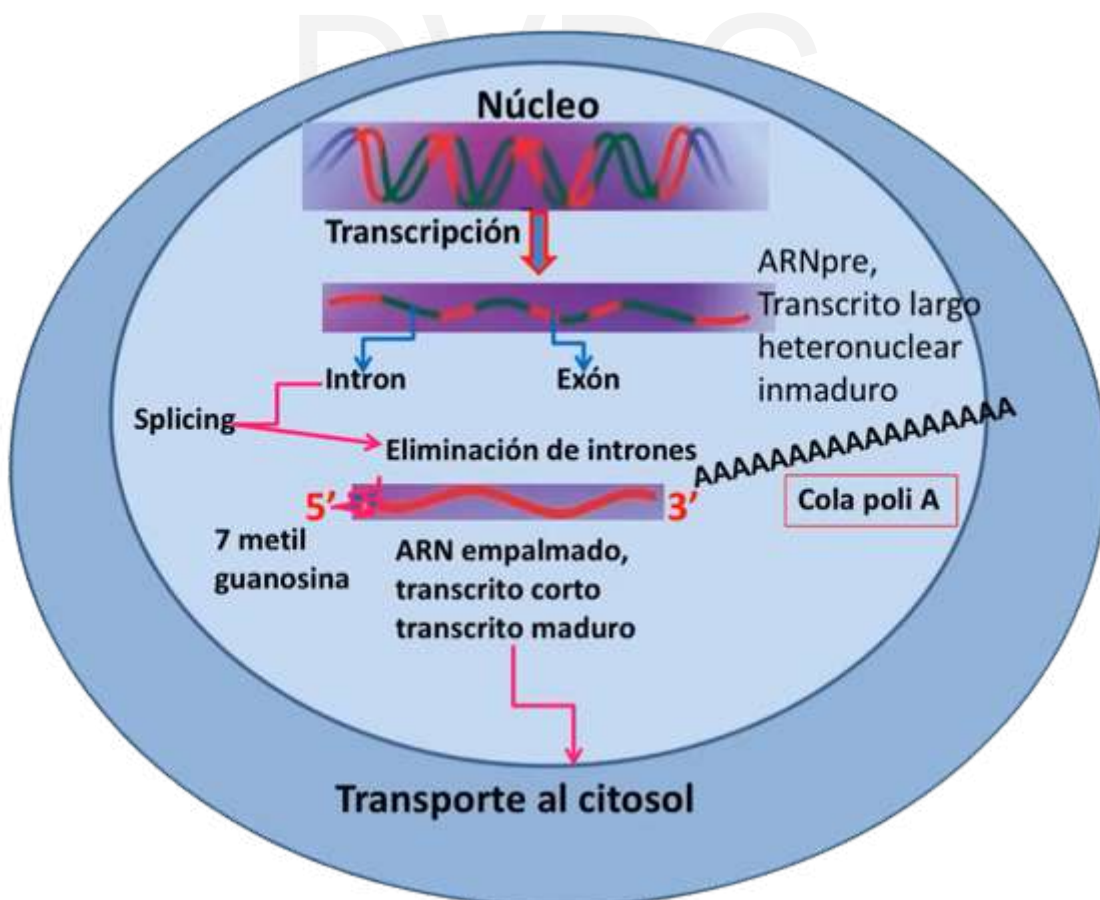
## SEGUNDO NIVEL DE REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL:

El segundo nivel de regulación transcripcional se refiere a los mecanismos que actúan después de la unión del ARN polimerasa al ADN y que pueden afectar la tasa de transcripción de los genes.

- ❖ La regulación transcripcional posterior puede involucrar la modificación de la estructura de la cromatina, como la acetilación o la metilación de las histonas, que pueden afectar la accesibilidad del ADN a la ARN polimerasa. La regulación transcripcional posterior también puede involucrar la unión de proteínas reguladoras a secuencias específicas de ADN, como los elementos reguladores enhancer y silencer, que pueden aumentar o disminuir la tasa de transcripción.

- ❖ La regulación transcripcional posterior también puede involucrar la modificación del ARN mensajero (ARNm) después de la transcripción, como el empalme alternativo, la adición de una cola de poli-A o la edición del ARNm. Estas modificaciones pueden afectar la estabilidad y la traducción del ARNm, lo que a su vez puede afectar la cantidad de proteína producida.
- ❖ La regulación transcripcional posterior también puede involucrar la degradación del ARNm, que puede ser controlada por proteínas reguladoras específicas. La degradación del ARNm es un proceso importante para controlar la cantidad de proteína producida a partir de un gen específico.

En resumen, el segundo nivel de regulación transcripcional se refiere a los mecanismos que actúan después de la unión del ARN polimerasa al ADN y que pueden afectar la tasa de transcripción de los genes. La regulación transcripcional posterior puede involucrar la modificación de la estructura de la cromatina, la unión de proteínas reguladoras a secuencias específicas de ADN, la modificación del ARNm después de la transcripción y la degradación del ARNm.



## PROCESO DE TRANSCRIPCIÓN:

**Genes:** son secuencias de desoxirribonucleótidos que estructuran el ADN y constan de una región promotora donde se une el ARN polimerasa.

- ❖ Aproximadamente 5,000 a 10,000 genes son los que se expresan en las células, para la síntesis de unas 100,000 proteínas que las células utilizan para su metabolismo.



**Factores de transcripción basales:** son proteínas esenciales para iniciar la transcripción del ADN a ARN y desempeñar un papel crucial en la regulación de la expresión génica y se unen al promotor para activar la transcripción de los genes de expresión constitutiva.

→ La mayoría de genes cuentan con **promotores corriente arriba**:

Los promotores son secuencias de ADN que se encuentran aguas arriba de la secuencia codificante de un gen y desempeñan un papel crucial en la transcripción del ARN.

- ❖ Los promotores están diseñados para facilitar el control de la expresión génica. La región promotora puede ser corta, solo unos pocos nucleótidos de longitud, o bastante larga, con cientos de nucleótidos de longitud. Cuanto más largo sea el promotor, más espacio habrá disponible para que las proteínas se unan y más control se agregará al proceso de transcripción.
- ❖ El propósito principal del promotor es unir factores de transcripción, que son proteínas que controlan el inicio de la transcripción. Estos factores de transcripción se unen a secuencias específicas de ADN en el promotor y reclutan a la ARN polimerasa, la enzima responsable de la síntesis de ARN. La unión de los factores de transcripción y el ARN polimerasa en el promotor inicia el proceso de transcripción del gen.
- ❖ Una secuencia de ADN comúnmente encontrada en el promotor es la caja TATA, que es un elemento cis-regulador. La caja TATA se



encuentra en la región promotora de genes en arqueas y eucariotas y juega un papel importante en la unión del ARN polimerasa.

- ❖ La longitud y la composición del promotor pueden variar entre genes y afectar el nivel de control de la expresión génica. Algunos promotores pueden tener secuencias específicas adicionales, como elementos reguladores enhancer y silencer, que pueden modular aún más la transcripción del gen.



- ❖ Otros genes **NO** poseen un promotor (caja TATA), pero, tienen corriente arriba, secuencias llamadas **islas CPG**.

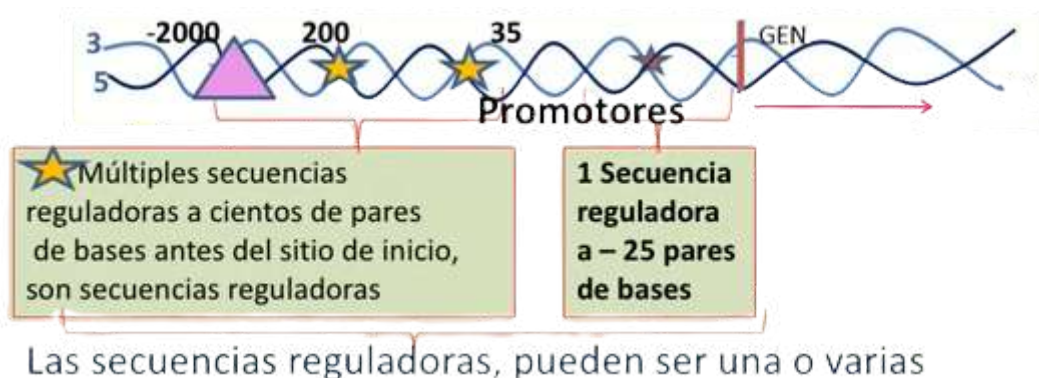


Genes carentes de promotor, **no** están sujetos a regulación muy precisa, se expresan continuamente y son denominados **genes de expresión constitutiva**, por ejemplo:

- ❖ El gen de la glucosa 3 fosfato deshidrogenasa (en la glucólisis).

## CONTROL AL INICIO DE LA TRANSCRIPCIÓN

Regulado por los factores generales de transcripción (complejos proteicos)

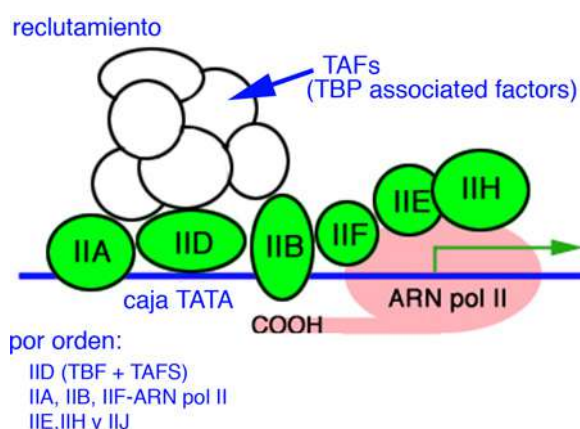


## Factores de transcripción del ARN polimerasa II:

Los factores de transcripción del ARN polimerasa II son proteínas que participan en la regulación de la transcripción del ADN y son necesarios para iniciar el proceso de transcripción.

- ❖ Los factores de transcripción del ARN polimerasa II incluyen a TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIE, TFIIIF, TFIIH, TFII-I y TFIIJ. Estos factores generales de transcripción se unen al ARN polimerasa II y son esenciales para iniciar la transcripción.
- ❖ Cada factor de transcripción cumple una función específica en el proceso de transcripción. Por ejemplo, TFIID reconoce y se une al promotor del núcleo, TFIIB reconoce el promotor central y TFIIH tiene una función helicasa y quinasa que ayuda a desenrollar el ADN y fosforilar la ARN polimerasa II.
- ❖ Los factores de transcripción pueden actuar reconociendo y uniéndose a secuencias específicas de ADN en el promotor del gen, uniéndose a otros factores de transcripción o uniéndose directamente al ARN polimerasa II. Estas interacciones permiten la formación de un complejo de preiniciación que recluta el ARN polimerasa II y otros componentes necesarios para iniciar la transcripción.
- ❖ Los factores de transcripción pueden ser regulados por señales celulares y factores ambientales, lo que les permite responder a cambios en el entorno y regular la expresión génica de manera precisa. Estos factores de transcripción pueden inducir o inhibir la actividad de la ARN polimerasa II, lo que a su vez regula la expresión de los genes.

En resumen, los factores de transcripción del ARN polimerasa II son proteínas que participan en la regulación de la transcripción del ADN y son necesarios para iniciar el proceso de transcripción. Estos factores se unen a la ARN polimerasa II y al promotor del gen, y cumplen funciones específicas en la formación del complejo de preiniciación. Los factores de transcripción pueden ser regulados por señales celulares y factores ambientales, lo que les permite controlar la expresión génica de manera precisa.



## Unión de los factores generales de transcripción:

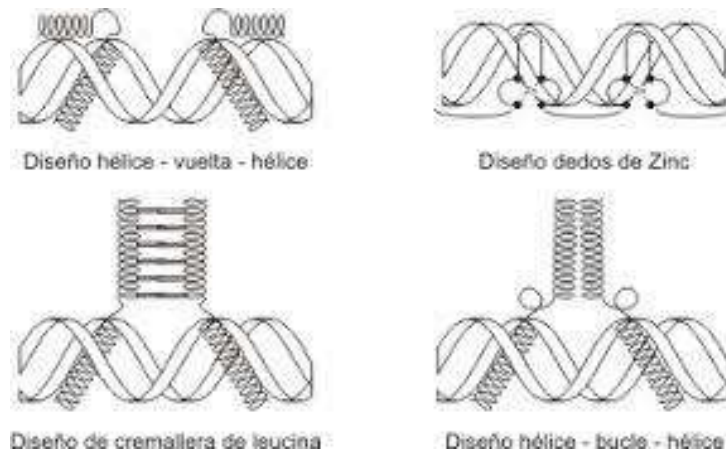
**Genes de expresión constitutiva:** Se expresan constantemente sin mayor regulación. Los genes de expresión constitutiva son aquellos genes que se expresan de manera constante en todas las células y condiciones de un organismo. Estos genes son necesarios para mantener las funciones esenciales de la célula y se caracterizan por tener niveles de expresión constantes en todas las células.



- ❖ **Genes de expresión inducible:** Son los que no se expresan continuamente, dependen de algún factor para generar dicha expresión: actividad de quinasas potenciadores unión de uno o más **dominios**.

**Algunos factores de transcripción** poseen estructuras secundarias o super secundarias, llamadas dominios de unión al ADN, lo que les permite generalmente activar la transcripción, los más conocidos son:

- ❖ **Dominios hélice vuelta hélice:** 2 hélices alfa unidas al ADN por una secuencia corta de aminoácidos.
- ❖ **Hélice asa hélice:** 2 segmentos de alfa hélice separados por un asa intermedia. Factores con este dominio son los que controlan la proliferación celular, y algunos tipos de cáncer.
- ❖ **Cremallera de leucina:** estructura supersecundaria de proteínas, que consiste en fuerzas de adhesión a través de hélices alfa en paralelo. Son importantes reguladores del Ciclo celular y se asocian al cáncer.
- ❖ Los **dedos de zinc:** motivos de unión al ADN, favorece la transcripción de la subunidad 5s ribosomal, el nombre deriva de su estructura en la que algunos de sus aminoácidos se unen a iones zinc.



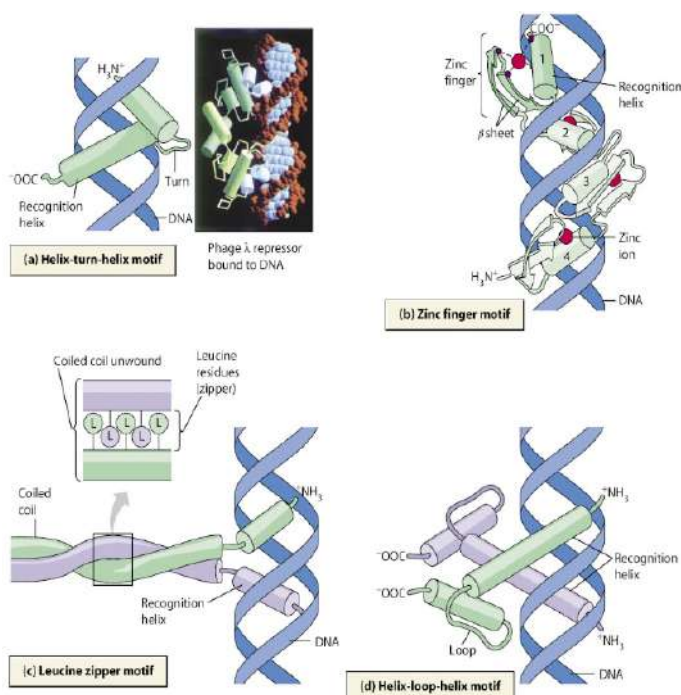
Imágenes de cada una

Contar con uno o más dominios hace que los factores de transcripción, sean capaces de reconocer más fácilmente secuencias específicas dentro del ADN para activar la transcripción.

### Interacción de dos dominios de unión a ADN con sus secuencias específicas:

- ❖ **Dominios hélice vuelta hélice:** 1 hélice se une al ADN, por 2 proteínas
- ❖ **Hélice asa hélice:** 2 hélices unidas por un bucle
- ❖ **Cremallera de leucina:** Dímeros formados por interacción con regiones ricas en leucina
- ❖ **Los dedos de zinc:** Zinc se une a regiones ricas en histidinas y cisteína

La unión de uno o más de estos dominios al ADN favorece a la traducción



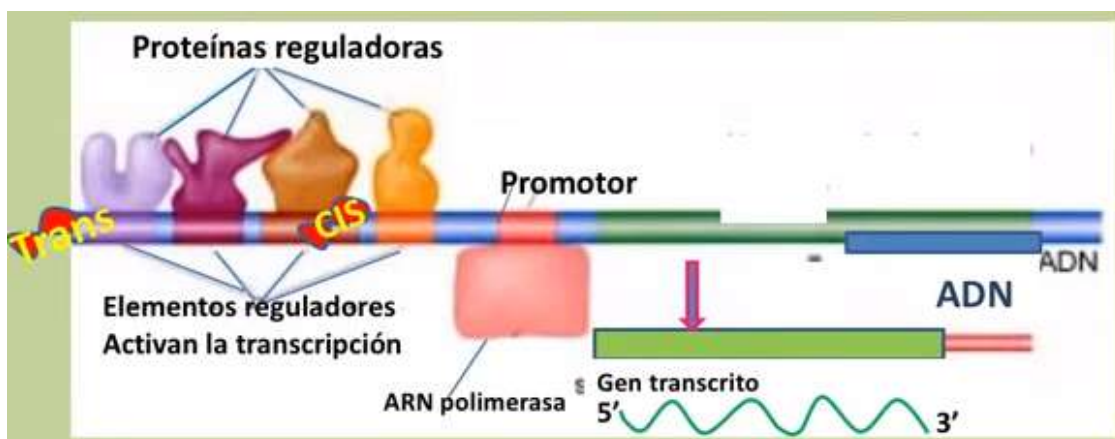
### Interacción de los dominios de unión a DNA con sus secuencias específicas

- a) Hélice-vuelta-Hélice
- b) Dedos de Zinc
- c) Cierre de Leucina
- d) Hélice-asa-Hélice

## OTRAS FORMAS DE REGULAR LA TRANSCRIPCIÓN GÉNICA:

1. **Síntesis de factores de transcripción:** sólo se sintetizan cuando se requiere la proteína y luego son degradados.
2. **Unión de los factores de transcripción a un ligando:** Insulina, hormonas esteroideas.
3. Activación o inhibición por fosforilación de los factores de transcripción, en respuesta a señales extracelulares que activan **quinasas**.
4. Liberar factores de transcripción si están inhibidos.

## ELEMENTOS DE REGULACIÓN CIS Y TRANS



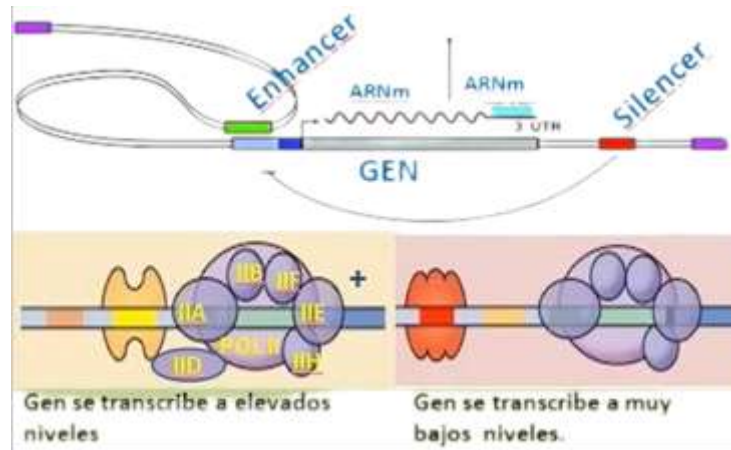
- ❖ **Factores Cis:** regiones del ADN que regulan el inicio de la transcripción, se localizan en la misma molécula de ADN y reconocen la secuencia promotora, a la que se unen para acelerar la transcripción.
- ❖ **Factores trans:** son genes que pueden modificar la expresión de genes distantes, se localizan fuera del gen, a mucha distancia del inicio del gen, son secuencias de ADN que codifican factores de transcripción.

## POTENCIADORES Y SILENCIADORES DE LA TRANSCRIPCIÓN

**Enhancer (potenciadores, amplificadores):** son cortas regiones en el ADN, que al unirse a los factores de transcripción, aumentan los niveles de transcripción de genes o grupos de genes.

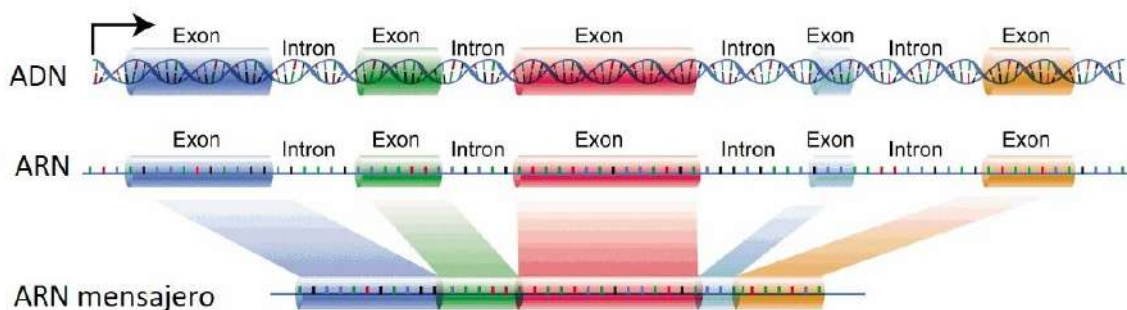


**Silencer (silenciadores):** Son secuencias de ADN que se unen a los factores de regulación de la transcripción llamados represores.



- ❖ Los promotores se caracterizan por trimetilación de la lisina 4 y acetilación de lisina 27 de las histonas.
- ❖ Los (Enhancer) **potenciadores** se caracterizan por ser monometilados en la lisina 4 de la histona y la acetilación de lisina 27 de la histona.
- ❖ Las regiones silenciadoras, en cambio, son ricas en **trimetilación** de la lisina 27 de la histona y la **trimetilación** de la lisina 9 de la histona.

#### Regulación del Procesamiento del ARNm:



La regulación del procesamiento del ARNm se refiere a los mecanismos que controlan las modificaciones que ocurren en el ARN pre-mensajero (ARN pre-mRNA) para convertirlo en un ARN mensajero (ARNm) maduro y funcional.

- ❖ El ARN pre-mensajero, también conocido como ARN heterogéneo nuclear (ARNhn), se somete a una serie de modificaciones para su estabilidad, protección y funcionalidad. Estas modificaciones incluyen la adición de una **caperuza de 7-metilguanosina en el extremo 5'** y una **cola de poli-A** (poliadenilato) **en el extremo 3'** del ARNm. La caperuza y la cola de poli-A ayudan a proteger el ARNm de la degradación y facilitan su transporte fuera del núcleo hacia el citoplasma.

- ❖ El proceso de corte y empalme es otro aspecto importante del procesamiento del ARNm. Durante el corte y empalme, se **eliminan** las regiones **no codificantes** llamadas **intrones** y se **unen** las regiones **codificantes** llamadas **exones**. Esto da como resultado un ARNm maduro que contiene solo las secuencias de exones que serán traducidas en proteínas. El corte y empalme pueden ser regulados de manera precisa, lo que permite la generación de diferentes isoformas de ARNm a partir de un gen, lo que a su vez puede dar lugar a la producción de diferentes proteínas.
- ❖ Otra forma de regulación del procesamiento del ARNm es la edición del ARN. La edición del ARN implica cambios específicos en la secuencia del ARNm, como la inserción o eliminación de nucleótidos, lo que puede alterar la secuencia de aminoácidos de la proteína codificada. La edición del ARN puede ser regulada y puede tener un impacto significativo en la función y diversidad de las proteínas producidas.
- ❖ La regulación del procesamiento del ARNm puede ser controlada por factores de transcripción y otros elementos reguladores que se unen a secuencias específicas en el ARN pre-mRNA. Estos factores pueden influir en la eficiencia y precisión del procesamiento del ARNm, así como en la generación de isoformas alternativas.

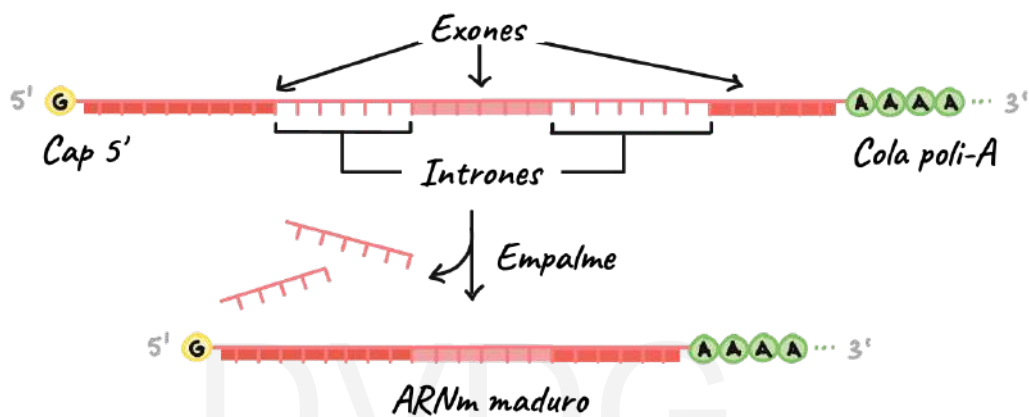
En resumen, la regulación del procesamiento del ARNm se refiere a los mecanismos que controlan las modificaciones que ocurren en el ARN pre-mensajero para convertirlo en un ARNm maduro y funcional. Esto incluye la adición de una caperuza y una cola de poli-A, el corte y empalme de intrones y exones, y la edición del ARN. La regulación del procesamiento del ARNm puede ser controlada por factores de transcripción y otros elementos reguladores.

### **Funciones de la Cola Poli A:**

La cola poli A, o cola de poliadenina, es una secuencia de nucleótidos de adenina que se añade al extremo 3' del ARN mensajero (ARNm) durante el proceso de poliadenilación.

- ❖ Estabilidad del ARNm: La cola poli A protege al ARNm de la degradación enzimática. La presencia de la cola poli A en el extremo 3' del ARNm evita que las enzimas exonucleasas ataquen y degraden el ARNm, lo que permite que el ARNm sea más estable y persista durante más tiempo en la célula.

- ❖ **Exportación nuclear:** La cola poli A juega un papel importante en la exportación del ARNm desde el núcleo hacia el citoplasma. La presencia de la cola poli A es reconocida por proteínas específicas que facilitan el transporte del ARNm a través de los poros nucleares hacia el citoplasma, donde se llevará a cabo la traducción.
- ❖ **Regulación de la traducción:** La cola poli A también está involucrada en la regulación de la traducción del ARNm. La longitud de la cola poli A puede influir en la eficiencia de la traducción, ya que una cola más larga puede facilitar la unión de factores de iniciación de la traducción y mejorar la eficiencia de la síntesis de proteínas.



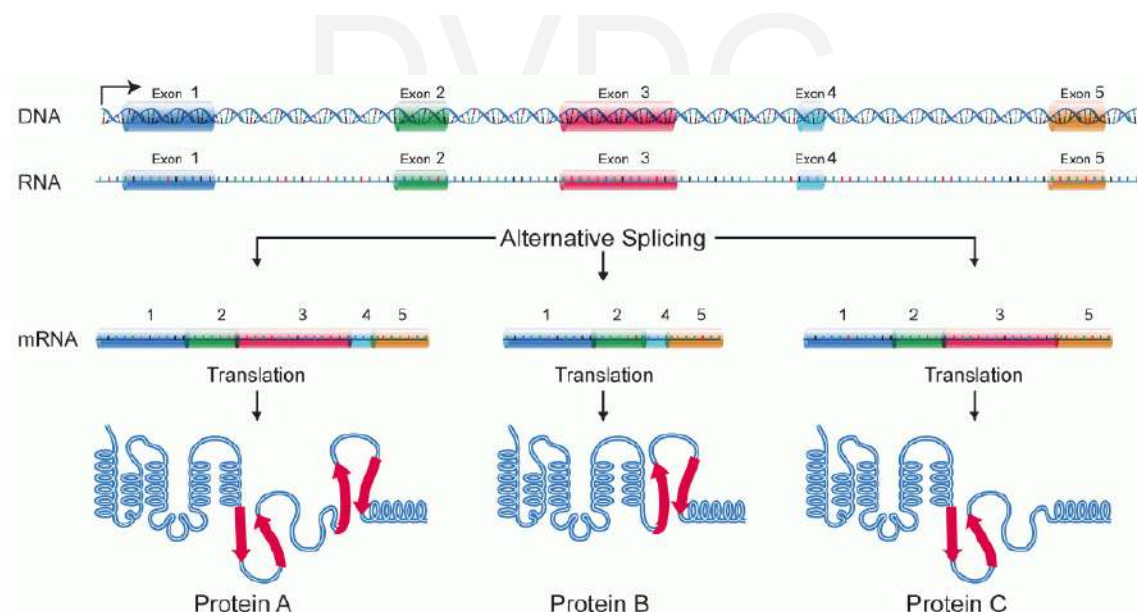
#### **Empalme Alternativo:**

El empalme alternativo, también conocido como splicing alternativo, es un proceso que ocurre durante el procesamiento del ARN pre-mensajero (ARN pre-mRNA) en el que se eliminan los intrones y se unen los exones para formar un ARN mensajero (ARNm) maduro.

- ❖ **Inclusión de exones alternativos:** En este tipo de empalme alternativo, se incluyen diferentes exones en el ARNm maduro, lo que da lugar a diferentes isoformas de proteínas. Por ejemplo, el gen de la troponina T cardíaca humana tiene 17 exones, pero solo 9 de ellos se incluyen en el ARNm maduro. La inclusión o exclusión de ciertos exones puede cambiar la función de la proteína codificada.
- ❖ **Exclusión de exones alternativos:** En este tipo de empalme alternativo, se excluyen ciertos exones del ARNm maduro, lo que da lugar a diferentes isoformas de proteínas. Por ejemplo, el gen de la distrofina humana tiene 79 exones, pero solo 78 de ellos se incluyen en el ARNm maduro. La exclusión de ciertos exones puede cambiar la función de la proteína codificada.

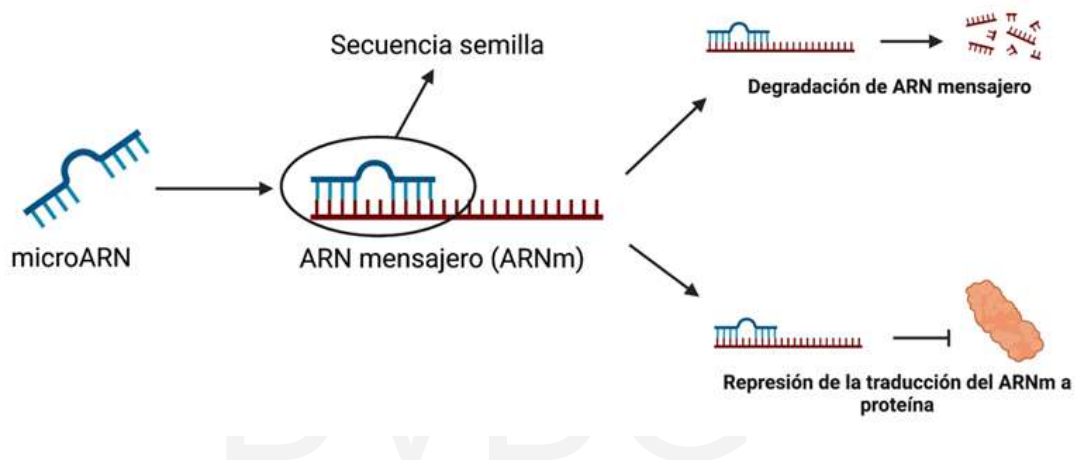
- ❖ **Empalme intrón-retención:** En este tipo de empalme alternativo, se retiene un intrón en el ARNm maduro, lo que da lugar a una proteína con una secuencia de aminoácidos diferente. La retención de intrones puede cambiar la función de la proteína codificada y se ha relacionado con enfermedades humanas.
- ❖ **Empalme mutuamente exclusivo:** En este tipo de empalme alternativo, se excluyen mutuamente dos o más exones del ARNm maduro, lo que da lugar a diferentes isoformas de proteínas. Por ejemplo, el gen de la calcitonina humana tiene dos exones que se excluyen mutuamente en el ARNm maduro. La exclusión de ciertos exones puede cambiar la función de la proteína codificada.

En resumen, el empalme alternativo es un proceso que ocurre durante el procesamiento del ARN pre-mensajero en el que se eliminan los intrones y se unen los exones para formar un ARNm maduro. Las posibles formas de empalme alternativo incluyen la inclusión de exones alternativos, la exclusión de exones alternativos, el empalme intrón-retención y el empalme mutuamente exclusivo. El empalme alternativo puede dar lugar a diferentes isoformas de proteínas con funciones diferentes y a menudo opuestas.



### Los microARN (miARN):

- Los ARN micro son pequeñas moléculas de doble cadena de menos de 30 nucleótidos de ARN no codificantes, que regulan la expresión génica a nivel de la transcripción y traducción, silenciando temporalmente o degradando los ARNm, lo cual impide la síntesis proteica.
- Los ARN nucleares pequeños (de interferencia) bloquean el paso de la polimerasa.
- Regulación de varios procesos biológicos, como la diferenciación celular, especialización, la apoptosis, en el desarrollo embrionario y tisular.
- Actualmente son un importante foco de interés para el estudio de diversas enfermedades como el cáncer y la diabetes mellitus tipo 2.



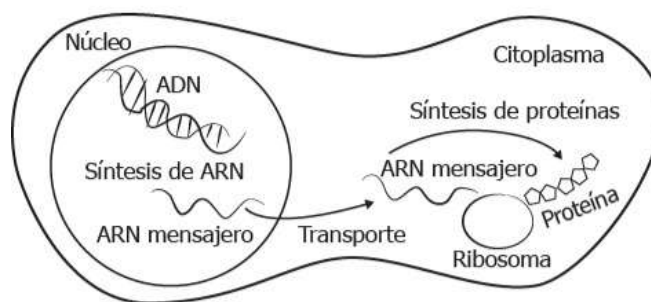
### Proceso de síntesis de ARNm hasta su transporte hasta el citoplasma:

El proceso de síntesis de ARNm y su transporte al citoplasma se puede dividir en varias etapas:

- 1. Transcripción:** El proceso comienza con la transcripción del ADN en ARN pre-mensajero (ARN pre-mRNA) en el núcleo de la célula[5]. Durante la transcripción, la ARN polimerasa II sintetiza una cadena de ARN complementaria a una de las hebras de ADN, utilizando las bases de ARN uracilo, citosina, guanina y adenina.
- 2. Procesamiento del ARN pre-mRNA:** El ARN pre-mRNA sufre una serie de modificaciones antes de convertirse en ARNm maduro. Estas modificaciones incluyen la adición de una caperuza de 7-metilguanosina en el extremo 5' y una cola de poli-A (poliadenilato) en el extremo 3' del ARNm. La caperuza y la cola de poli-A ayudan a proteger el ARNm de la degradación y facilitan su transporte fuera del núcleo hacia el citoplasma.

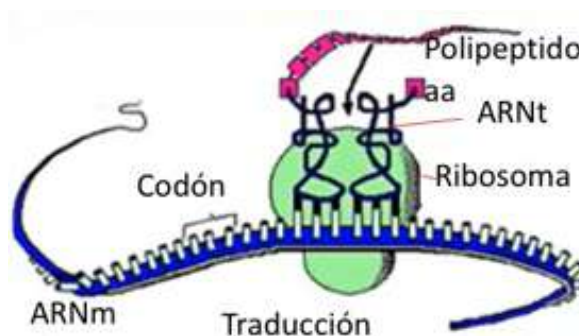


3. **Empalme alternativo:** En algunos casos, el ARN pre-mRNA puede sufrir empalme alternativo, lo que da lugar a diferentes isoformas de ARNm y, por lo tanto, diferentes proteínas. Durante el empalme alternativo, se eliminan los intrones y se unen los exones para formar un ARNm maduro.
4. **Exportación nuclear:** Una vez que se ha procesado el ARNm, se exporta del núcleo hacia el citoplasma. La cola de poli-A y otras proteínas se unen al ARNm para facilitar su transporte a través de los poros nucleares hacia el citoplasma.
5. **Traducción:** En el citoplasma, el ARNm se une a los ribosomas, que son las estructuras celulares responsables de la síntesis de proteínas. Durante la traducción, los ribosomas leen la secuencia de codones del ARNm y utilizan esta información para sintetizar una cadena de aminoácidos que se pliega en una proteína funcional.



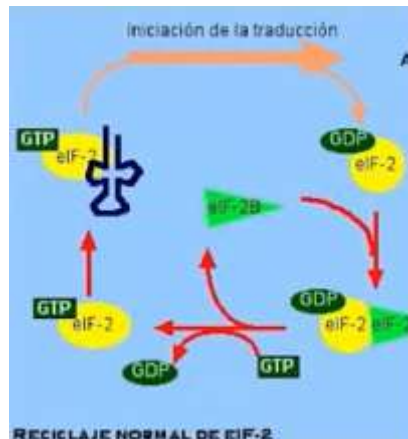
## REGULACIÓN A NIVEL DE LA TRADUCCIÓN:

Degradación del ARNm por micro ARNs. Secuencias cortas de doble cadena en forma de bucle, cortan en pedacitos el ARNm y bloquean la traducción.

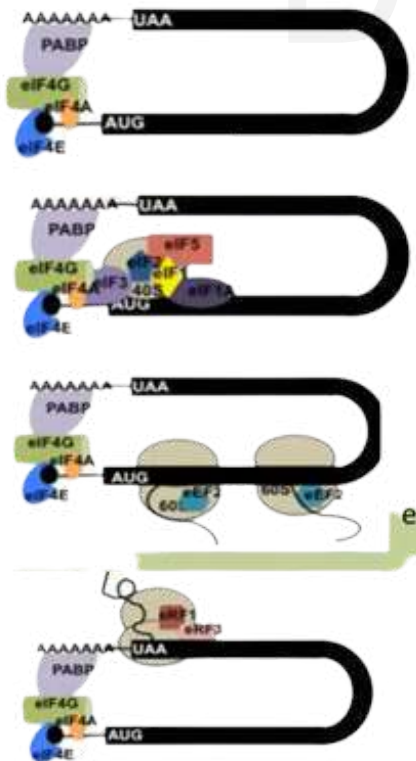


El **mayor control** es al inicio de la traducción, ocurre en 2 pasos:

1. La unión de Met-tRNA a la subunidad ribosomal 40S, mediada por el F2a $\beta$ y.
  2. La unión inicial del complejo eIF4F al extremo 5' del ARNm.
- Estos eventos tienen **alto coste de energía**



## PABP: ESTABILIZA LA COLA POLI A



El inicio es el proceso más regulado:

- Participan varios factores (eIF4F (eIF4E, eIF4G, eIF4A), se unen a la caperuza de y 7 metil guanosina. La fosforilación del complejo IF2 bloquea la traducción, si se desfosforila se activa.
- El complejo 43S (eIF2, tRNAMet, GTP, 40S, eIF3, eIF1A) se une al mensajero a través de la interacción entre eIF4G y eIF3 para formar el complejo de inicio 48S.

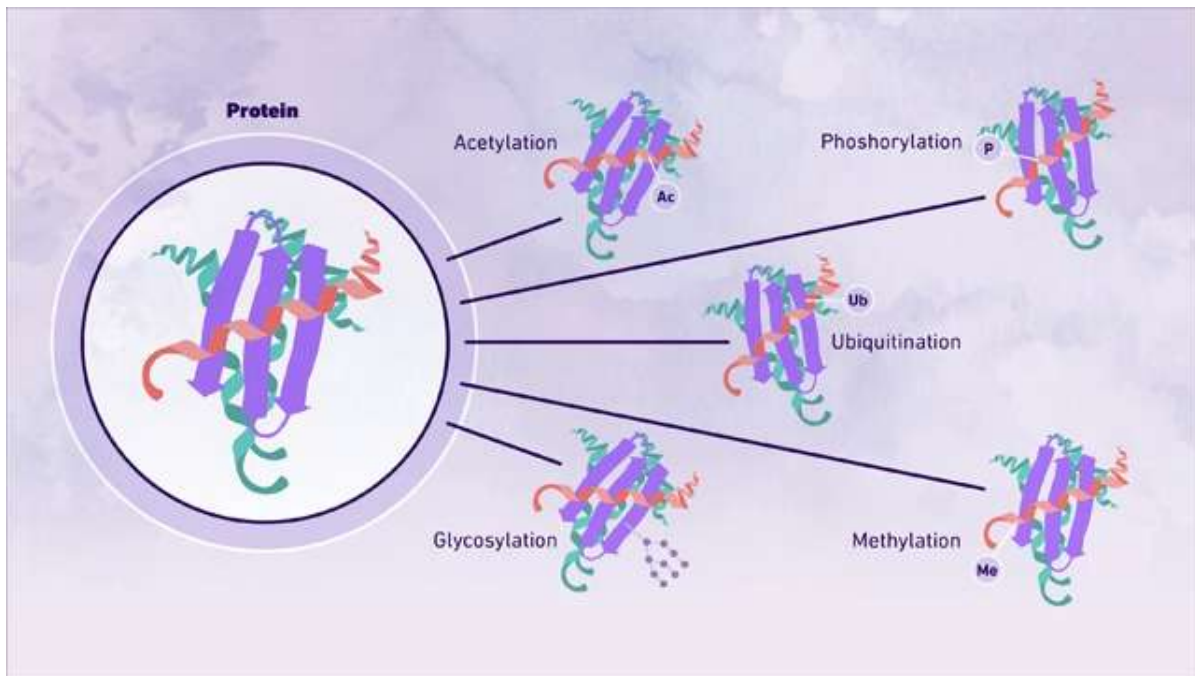
La **elongación** consiste en la formación de la cadena polipeptídica, eEF1A dirige los ARNt al ribosoma, el eEF2 promueve la translocación.

**Terminación:** un codón de paro, eTF1 se une al ribosoma y estimula la separación del polipéptido, la unión de eRF3 e hidrólisis de GTP, permiten el desensamblaje del ribosoma, ARNt y los factores de terminación.

# MODIFICACIONES POST TRADUCCIONALES

## PROTEICA:

1. Plegamiento correcto del polipéptido por las chaperonas y chaperoninas, dependiendo del nivel de estructura de la proteína.
2. Modificaciones covalentes por glicosilación, fosforilación, acetilación, metilación, hidroxilación, sulfatación, etc.
3. Formación de enlaces disulfuro o unión a otras subunidades proteicas: proteínas multiméricas.
4. Maduración de la proteína y proteólisis de los extremos, para las moléculas que se sintetizan como pro proteínas (zimógenos)



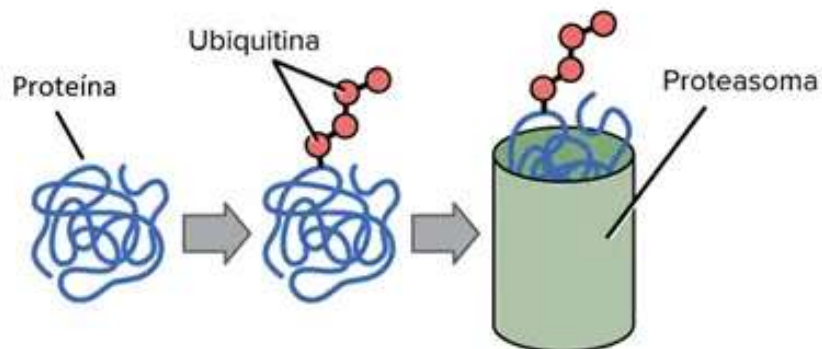
## UBIQUITINACIÓN:

La ubiquitinación es un proceso de modificación post-traduccionales de proteínas que consiste en la unión covalente de una o más moléculas de ubiquitina a una proteína diana. La ubiquitina es una proteína pequeña que se une a la proteína diana mediante una serie de enzimas llamadas E1, E2 y E3. La ubiquitinación puede tener diferentes consecuencias, pero la más estudiada es la degradación de la proteína diana a través del proteosoma.

La ubiquitinación es un proceso evolutivamente conservado que se encuentra presente en bacterias y eucariotas. En los eucariotas, la ubiquitinación se organiza alrededor de tres enzimas conservadas: E1, una enzima de activación; E2, una enzima de conjugación; y E3, una enzima de ligación. La clase más diversa de enzimas E3 es la

de los dedos RING, HECT y U-box, que confieren especificidad al proceso de ubiquitinación.

La ubiquitinación también puede tener diferentes funciones en las células, como la regulación de la expresión génica, la señalización celular y la respuesta inmunológica. Por ejemplo, en las células dendríticas, la ubiquitinación puede regular la maduración, supervivencia, endocitosis, citoarquitectura y velocidad migratoria. En el Sarcoma de Ewing, la ubiquitinación puede estar involucrada en la modificación de proteínas que afectan la adhesión celular, la degradación proteolítica localizada de la matriz extracelular y la movilidad de las células tumorales.



DVDG

SEMANA 26

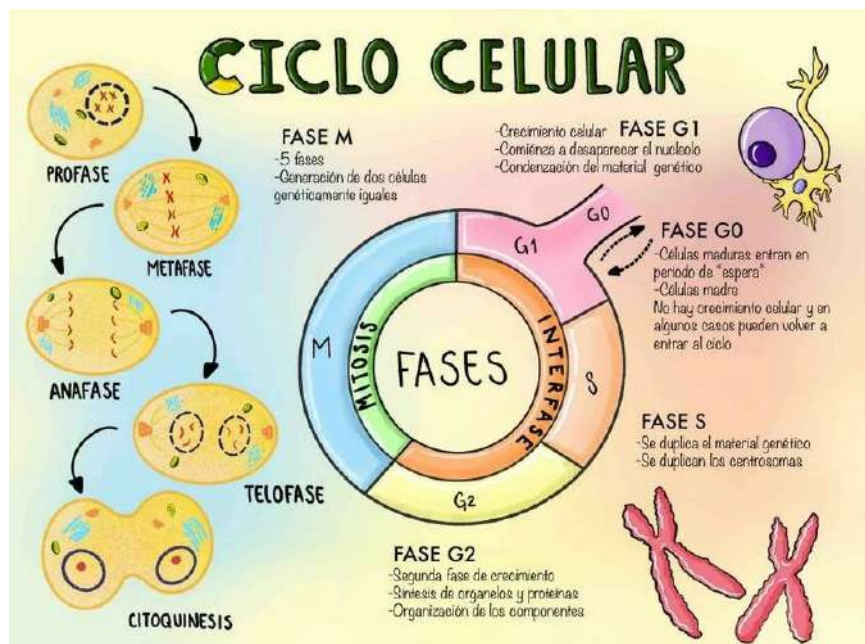
## CICLO CELULAR Y SUS MECANISMOS DE REGULACIÓN

### ¿QUÉ ES CICLO CELULAR?

El ciclo celular es un conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y también a la división de dos células hijas, el ciclo celular tiene dos grandes etapas la **Fase M** y la **Interfase**.

### ETAPAS Y SUBETAPAS DEL CICLO CELULAR

- Como se puede notar en la imagen la **Fase M** que tiene que ver con la división celular, es la etapa más pequeña del ciclo. Las subetapas de la **Fase M** son profase, metafase, anafase, telofase y citocinesis.
- La etapa más grande corresponderá a la **interfase** en la imagen podemos ver que la interfase va a estar dividida en varias subetapas.
  - ◆ **Fase G1**: que es la que más variabilidad de tiempo va a presentar y en ella vamos a tener un momento que se va a denominar **G0** en el cual las células se pueden quedar detenidas por largos períodos e inclusive para siempre se puede quedar detenida en esa etapa G0.
  - ◆ **Fase S**: en donde la principal función que vamos a encontrar es la duplicación o replicación del material genético.
  - ◆ **Fase G2**: la célula continúa creciendo, continúan todos los procesos metabólicos como la síntesis de proteínas por ejemplo, pero con énfasis a aquellas proteínas que nos van a servir para la división celular.





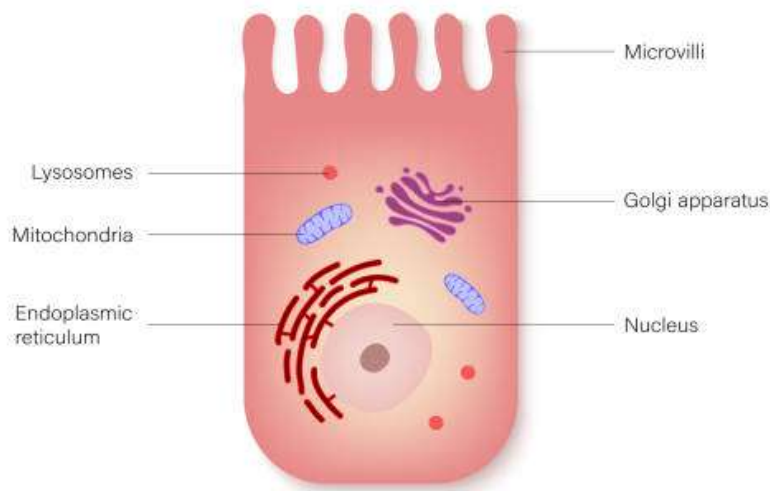
Hay **tres tipos de células** en relación al ciclo celular:

- Las que siempre se están dividiendo
- Las que se dividen sólo cuando hay un estímulo apropiado
- Las que ya no se dividen

## CÉLULAS ALTAMENTE MITÓTICAS

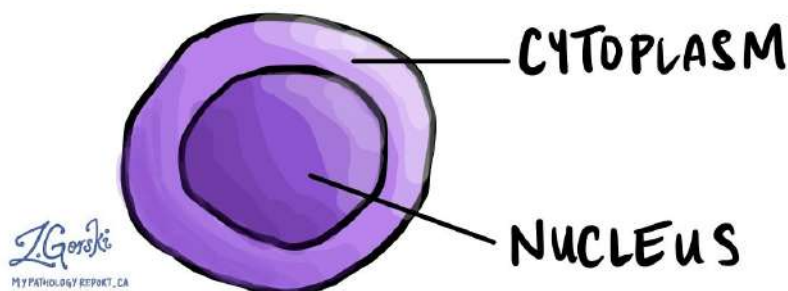
Son aquellas que **siempre se están dividiendo**. Hay muchas en el cuerpo y algunos ejemplos de ellas son:

- ★ **ENTEROCITOS:** que son las células del intestino, este es el epitelio de la superficie interna del intestino, decimos que este es un **epitelio cilíndrico simple** porque sólo tiene una capa de células que son muy delgadas y altas, estas células están dividiéndose constantemente de manera que el epitelio ya no es el mismo en unos seis días, es decir, el epitelio se recambia más o menos cada seis días.



- ★ **LINFOCITOS:** Son células que participan en la inmunidad del cuerpo, se producen en la médula ósea roja y en el timo, son altamente mitóticas.

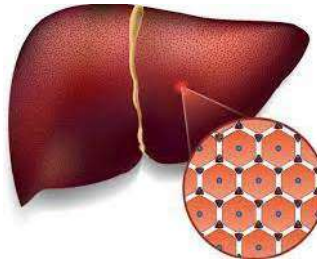
## LYMPHOCYTE



## CÉLULAS HEPÁTICAS

Hay células que se mantienen detenidas en la etapa G0 por largos períodos y que sólo van a pasar de G0 y terminar G1 si hay un estímulo apropiado. Un ejemplo de esas células son:

- ★ **Hepatocitos:** que son las células del hígado. Por ejemplo, si una persona tuviese un accidente y perdiera una parte de su hígado (tejido hepático), las células sanas que quedan del hígado tendrían el estímulo apropiado para comenzar a dividir y regenerar la parte hepática que se ha perdido.



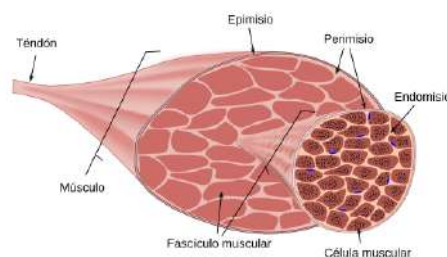
## CÉLULAS ALTAMENTE DIFERENCIADAS

En cambio hay células en el organismo que son altamente diferenciadas es decir ya **no van a dividirse más**. Las tres principales son:

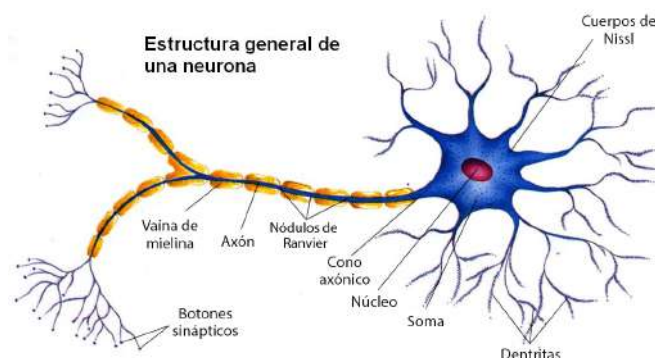
- ★ Los **eritrocitos** que ya no tienen núcleo.



- ★ Las células de **músculo** que tampoco van a dividirse más.



- ★ Las **neuronas** son células altamente especializadas.



## FASE G0

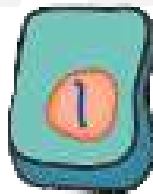
Como se mencionaba anteriormente la fase G0 va a ser parte de la **fase G1** y va a ser un momento de reposo en que las células se pueden detener por un momento, por largos períodos o indefinidamente, las neuronas como se acaba de mencionar van a estar detenidas en esta etapa para siempre. Eso no significa que las células no estén llevando a cabo su metabolismo y sus funciones como secreciones, endocitosis, etcétera. Todo eso se puede llevar a cabo en esta etapa.

## ETAPA G1

Es la etapa que sigue inmediatamente de la división celular esta va a ser una etapa en la que principalmente la célula va a aumentar su volumen, su tamaño y va a empezar la síntesis de todas aquellas moléculas que le van a servir para su funcionamiento, por ejemplo:

- ★ La síntesis de proteínas
- ★ La formación o crecimiento de membranas
- ★ La duplicación de organelas

Luego comienza todas sus funciones que podrían relacionarse con la conducción, con la contracción, con la secreción, con la endocitosis y exocitosis. Esta etapa es la etapa que más variabilidad de tiempo va a presentar.



## FASE S

En la **Fase S** contiene principalmente la **replicación del material genético o duplicación del material genético**, más adelante la célula va a llegar a la etapa de dividirse en dos células hijas y será necesario tener dos copias del material genético para que se repartan equitativamente en esas dos células. En esta etapa se puede activar:

- ★ La síntesis de histonas
- ★ La síntesis de enzimas para la síntesis precisamente de los desoxirribonucleótidos, para la replicación.
- ★ Transcripción y traducción genética



## FASE G2

En la fase G2 la célula va a continuar creciendo ya no tanto como en la G1 pero sigue creciendo, sigue llevando a cabo su metabolismo y sigue llevando a cabo todas sus funciones, pero comienza a **acumular energía** para la fase de división celular y la síntesis de proteínas va a poner mucho énfasis en aquellas proteínas que servirán para la **Fase M**. Se necesitará:

- **Histonas:** para la compactación del ADN y la formación de los cromosomas mitóticos.
- **Tubulina:** para que se forme el huso mitótico.



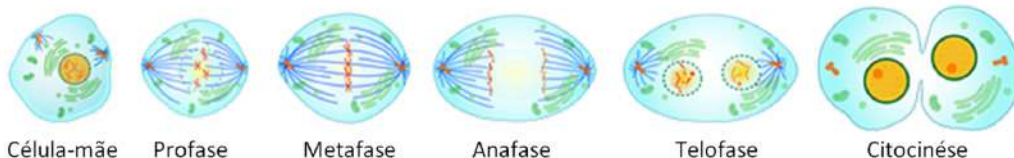
## FASE M

La Fase M del ciclo consta de dos etapas:

- **Mitosis o meiosis:** que es la división del núcleo, en el cual el material genético se va a repartir en dos equitativamente para las dos células hijas. La llevan a cabo todas las células del organismo que se conocen como somáticas y la meiosis la van a llevar a cabo las células germinativas (sexuales) en el caso del ser humano refiriéndonos a los **espermatozoides** y a los **ovocitos**
- **Citocinesis:** es la división del citoplasma para poder generar esas dos células que acabamos de mencionar.

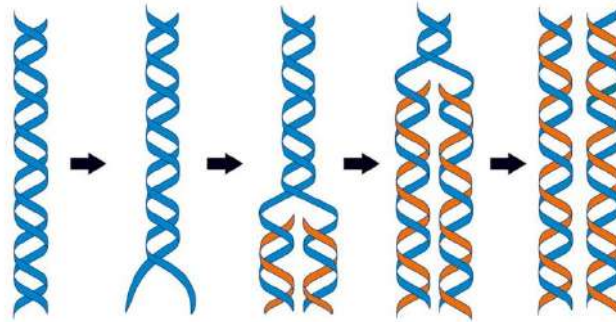
MITOSIS	MEIOSIS
Células somáticas	Células sexuales
Cada replicación del ADN es seguida por una división celular.	Cada replicación del ADN es seguida de dos divisiones celulares
Síntesis del ADN en fase S, seguida de G2	Síntesis de ADN en fase S, G2 corta o falta.
Cada cromosoma evoluciona en forma independiente	Los homólogos se aparean y se recombinan
Dura 1 hora aprox.	En el hombre dura 24 días, y en la mujer años.
No hay variabilidad	Variabilidad genética.

### MITOSE



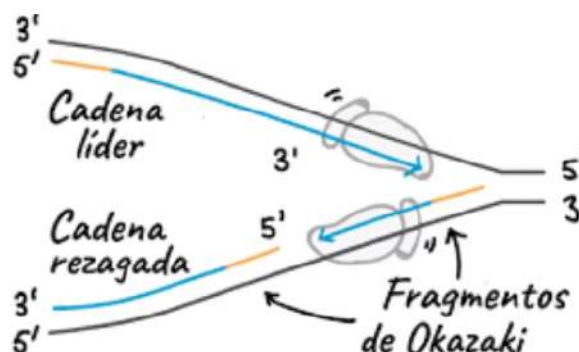
## REPLICACIÓN O DUPLICACIÓN DEL ADN

Este es el proceso por medio del cual vamos a obtener dos copias del material genético que tiene una célula, también se llama **síntesis de ADN**. Podemos observar como de **una doble hélice de ADN** vamos a obtener **dos dobles hélices hijas**.



## CARACTERÍSTICAS GENERALES

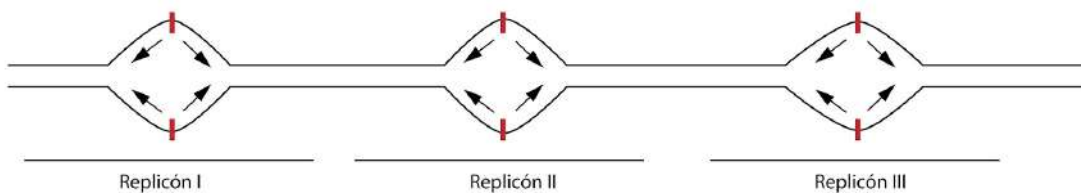
- ★ Este proceso es **semiconservativo**: tenemos las dos hebras originales de ADN también llamadas **hebras parentales**, estas dos van a ser separadas y cada una de ellas va a servir de molde para sintetizar una nueva hebra que está representada en la imagen por el color azul de manera que como se puede notar en los en las dos dobles hélices hijas vamos a conservar una parte de la parental y vamos a tener una nueva.
- ★ Es **bidireccional**: se va a dar en dos direcciones a partir de un punto que se va a llamar **origen**. Vamos a tener un punto de origen, se van a separar las dos hebras parentales y la síntesis se va a dar tanto hacia la derecha como hacia la izquierda
- ★ **Proceso discontinuo**: cuando se separan las dos hebras parentales una de ellas va a permitir que se copie el ADN en dirección de 5' a 3', a esa le vamos a llamar **cadena adelantada**, en la imagen va en dirección hacia la **horquilla de replicación**, la que parece una **Y**, la otra hebra se va a llamar **hebra rezagada** o **retrasada** y se va a sintetizar alejándose de la horquilla en pequeños fragmentos que se van a llamar **Fragmentos de Okazaki** esta se va a llevar más tiempo en ser sintetizada y como se da en fragmentos por eso decimos que puede ser discontinuo el proceso.





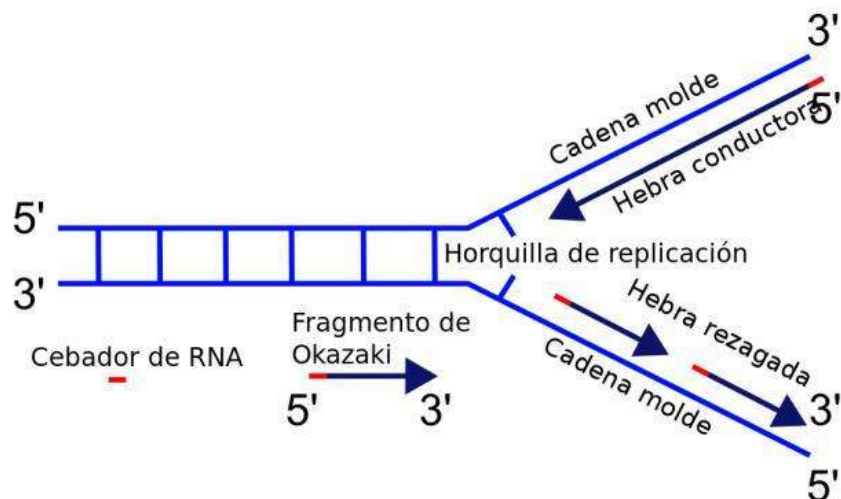
## PROCESO DE REPLICACIÓN

1. **Inicia en un punto de origen**, pero en células eucariotas no solamente hay un punto de origen sino que van a ver muchos puntos de origen, recordemos que el ADN de la célula eucariota es una molécula muy grande y si solo tuviésemos un punto de origen el proceso se tardaría mucho, necesitamos tener muchos puntos de origen para que la replicación se esté dando en diferentes puntos al mismo tiempo. A cada segmento que está siendo replicado le vamos a llamar **REPLICÓN** y cada replicón puede llegar a tener de 50 mil a 300 mil pares de bases.



Tener varios replicones y muchos puntos de origen permiten que el proceso sea más rápido.

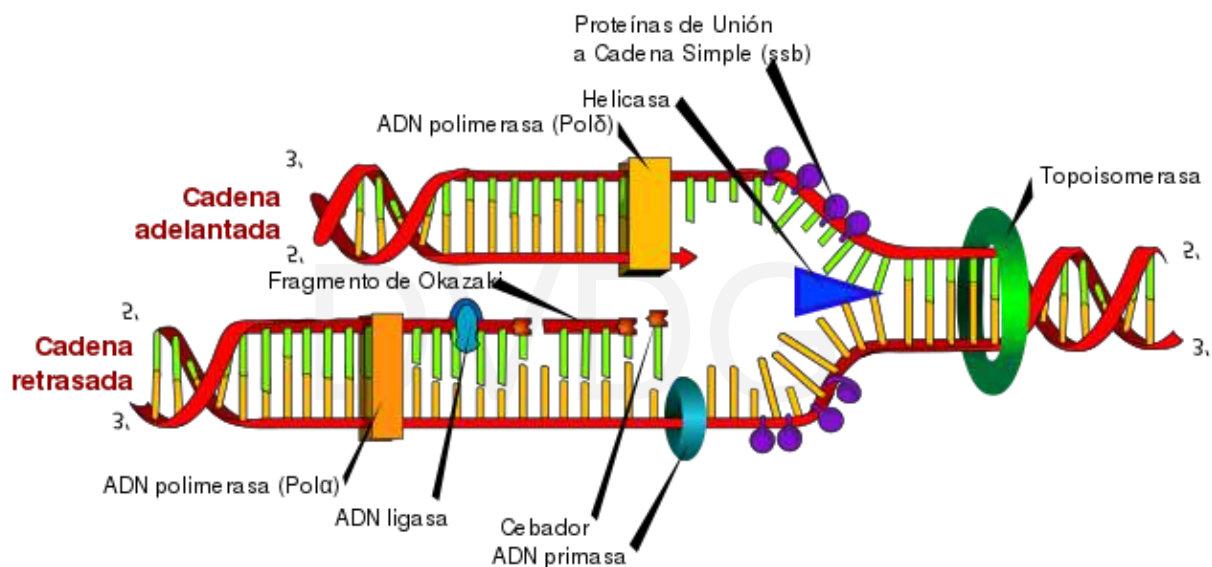
2. **La síntesis de las hebras hijas se da en dirección de 5' a 3'**: La enzima responsable de producir las nuevas hebras es la **ADN polimerasa**, esta enzima sólo puede sintetizar en la dirección de 5' a 3'. La hebra llamada **líder** o **conductora** va a tener varios nombres, es la que se va a sintetizar de 5' a 3' en dirección a la horquilla de replicación, que va a ser esta parte que tiene forma de Y. La **hebra rezagada** o **retrasada**, se va a sintetizar en pequeños fragmentos y se va a sintetizar alejándose de la horquilla de replicación.



3. El proceso de replicación se divide en tres etapas: **inicio**, **elongación** y **terminación**.

## INICIO

- Se necesitan varias enzimas, una de ellas es la **Helicasa**, va a ser la enzima que va a permitir la separación de las hebras parentales en el punto de origen.
- Se necesita también unas proteínas pequeñas de unión a cadena sencilla (**SSB**) que se van a unir a las dos hebras separadas para poder darles estabilidad y que no se vuelvan a enrollar o a unir.
- Se va a sintetizar primero un pequeño segmento de ARN de unos 8 a 10 nucleótidos que va a recibir el nombre de **cebador** o **primer**.
- El cebador o primer va a ser sintetizado por una enzima conocida como **primasa**



- En la imagen para comenzar han tenido que ser separadas las dos hebras parentales, la **helicasa** está representada por la flecha azul que está rompiendo los puentes de hidrógeno entre los nucleótidos de las 2 hebras.
- Generalmente el punto de origen va a estar en un lugar en donde hayan muchas adeninas y timinas, ya que allí se forman dos puentes de hidrógeno, entonces para iniciar el proceso es más fácil comenzar en un punto en donde hayan muchas adeninas y timinas.
- Posteriormente la helicasa va a continuar separando las hebras.
- Las proteínas pequeñas que están representadas en color morado son las SSB que son las proteínas de unión a cadena simple, éstas permiten mantener separadas las hebras mientras se está sintetizando el nuevo ADN.
- Para la síntesis necesitamos que se produzca un pequeño **cebador** o **primer** de ARN. La primasa es la que va a ser la responsable de producir ese **primer** para que a partir de él se pueda sintetizar ADN.
- Frente a la helicasa se va encontrar en esta parte en la horquilla de replicación a unas enzimas llamadas **TOPOISOMERASAS**, estas enzimas lo que hacen es aliviar la tensión que hay en el enrollamiento del ADN en este sector, alivian la

atención a este nivel afectando los puentes fosfodiéster que se dan entre los nucleótidos en cada una de las hebras parentales, al permitir aliviar la tensión es más fácil para la helicasa el poder seguir abriendo camino para la síntesis del nuevo ADN.

#### 4. Enzimas topoisomerasas:

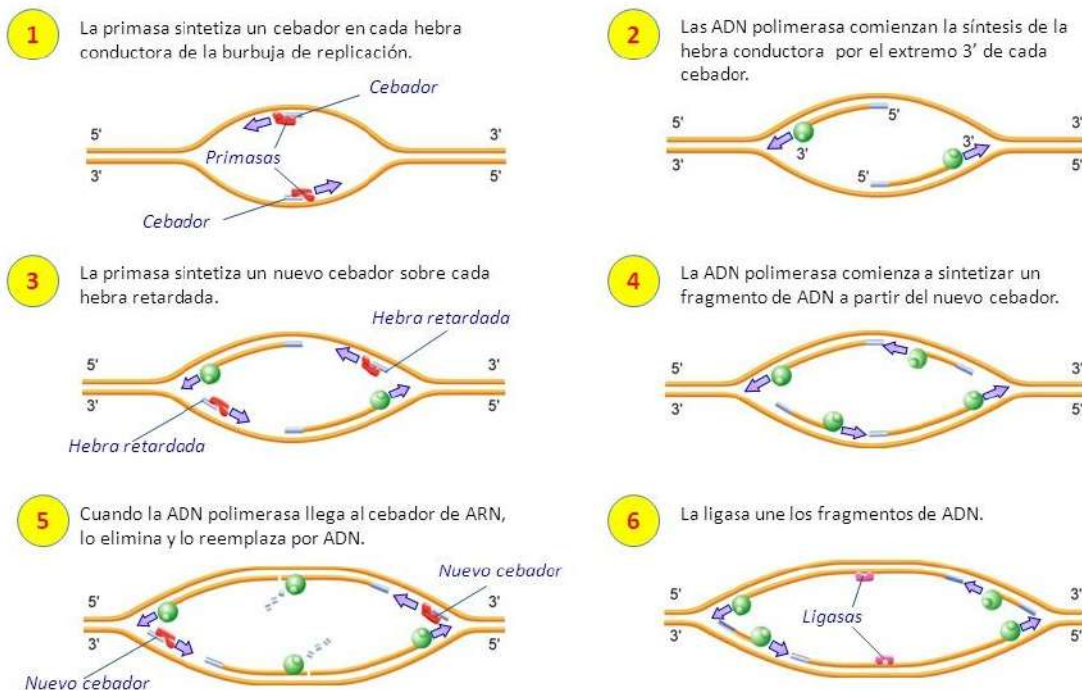
Una de las topoisomerasas se llama **girasa** y es la que va a permitir aliviar esa tensión frente a la horquilla de replicación para que la helicasa pueda seguir abriendo la doble hélice.

## ELONGACIÓN

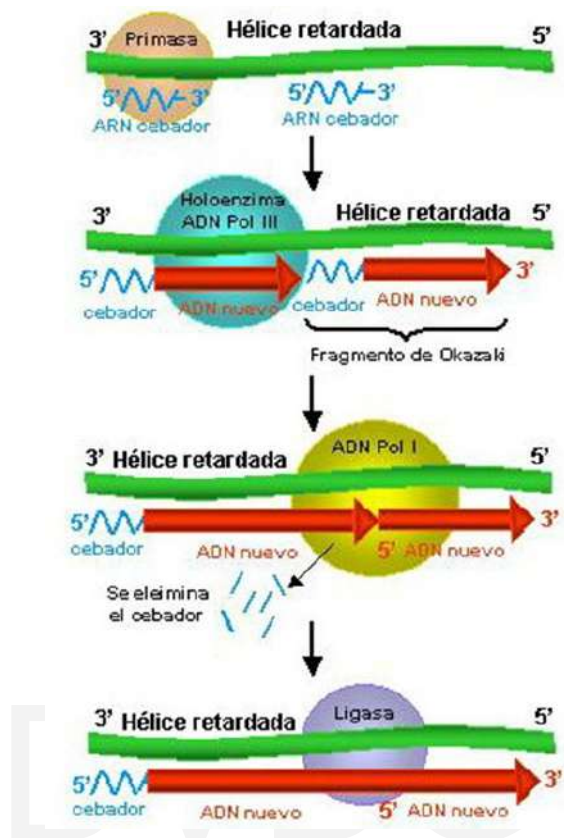
El proceso de elongación va a ser diferente si se trata de la **hebra líder** o de la **hebra rezagada**.

- Si es la **hebra líder**: se va a sintetizar un cebador, un **ARN** por la **primasa** y a partir de ahí, una **ADN polimerasa** seguirá la síntesis de **ADN** en dirección a la horquilla en una forma continua por lo tanto en una forma más **rápida**.
- Si es la **hebra rezagada**: se necesita que se sinteticen varios cebadores, cada fragmento pequeño que se vaya a sintetizar de **Okazaki** necesita tener un cebador, así es que necesitamos varios cebadores y a partir de cada uno de ellos tendrá que ser sintetizado el ADN.

## El mecanismo de elongación



→ Esta imagen corresponde a la síntesis de ADN en **células procariotas** por esa razón es que aquí se menciona ADN polimerasa 3 y ADN polimerasa 1. En eucariotas las polimerasas tienen otros nombres, pero nos sirve mucho esta imagen para explicar cómo se sintetiza el ADN en la hebra retardada.

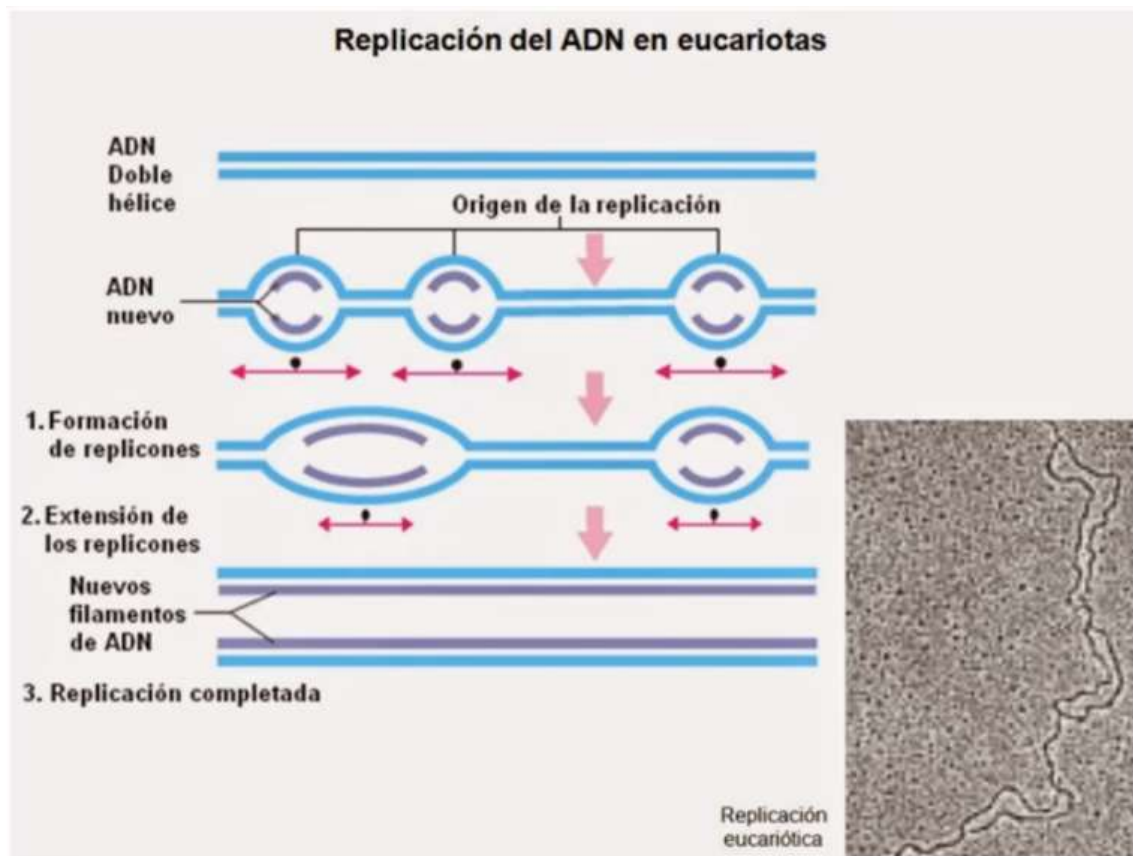


1. La **primasa** tiene que sintetizar varios cebadores, los cuales están separados unos de otros.
2. Luego llegará una **ADN polimerasa**, específica de los eucariotas y a partir del cebador sintetizará ADN (está representado por la flecha roja).
3. Se necesita otra **polimerasa** que llegue a remover el cebador que queda en frente de este segmento que se acaba de sintetizar, entonces llega esta polimerasa a remover este cebador de manera que ya sólo nos va a quedar **ADN**.
4. Se necesita otra enzima llamada **ligasa** que va a ser la responsable de unir estos dos segmentos de ADN para poder ir haciendo continua esta hebra (el hecho de que se necesite estar removiendo los cebadores y que la ligasa esté uniendo los segmentos de ADN implica más tiempo)

## TERMINACIÓN

La terminación del proceso se va a dar en eucariotas cuando todos los replicones se terminan uniendo, es importante saber que existen algunas polimerasas que se dedican a revisar las hebras que han sido recién sintetizadas para ver si hay algún error, por lo que algunas se encargan de revisar y otras de revisar y corregir los errores de la replicación.

- ★ Al unirse y sintetizarse los replicones se dará por terminado el proceso de replicación. (como se ve en la imagen)



## ENZIMAS EUCARIOTAS

Las ADN polimerasas de los eucariotas reciben otros nombres como alfa, beta, gamma, delta y epsilon. Cada una de ellas tiene una función diferente, por ejemplo:

- **Polimerasa alfa:** está en el núcleo y permite la replicación o síntesis de ADN.
- **Polimerasa delta:** permite la síntesis de ADN y es una enzima que puede corregir errores.
- **Polimerasa beta:** está en el núcleo, se encarga de la reparación de ADN.
- **Polimerasa gamma:** es la responsable de la síntesis del ADN solamente en la mitocondria y ella misma es la responsable de corregir errores.
- **Polimerasa epsilon:** permite la reparación del ADN y por lo tanto la corrección de errores.



## **Enzimas eucariotas:**

### **5 ADN polimerasas en mamíferos.**

- 1. Polimerasa  $\alpha$  (alfa): nuclear, replicación de ADN.**
  - 2. Polimerasa  $\beta$  (beta): nuclear, reparación de ADN.**
  - 3. Polimerasa  $\gamma$  (gamma): mitocondria, síntesis de ADN, corrección de errores**
  - 4. Polimerasa  $\delta$  (delta): nuclear, replicación de ADN, corrección de errores**
  - 5. Polimerasa  $\epsilon$  (épsilon): nuclear, reparación de ADN (?), corrección de errores**
- **Polimerasas diferentes para el núcleo y el ADNmt**
  - **Algunas polimerasas corrigen errores; otras no.**
  - **Algunas polimerasas se emplean durante la replicación; otras para reparación.**
  - **Las polimerasas varían entre las especies.**

## **DIFERENCIAS ENTRE PROCARIOTAS Y EUCARIOTAS**

Aunque nos compete estudiar el proceso únicamente en la célula eucariota vamos a mencionar rápidamente algunas diferencias entre procariotas y eucariotas.

<b>Procariotas</b>	<b>Eucariotas</b>
El ADN de las procariotas es un ADN pequeño(es un ADN corto)	El ADN de las eucariotas es muy grande
Hay menos copias de polimerasas en procariotas solo 1, 2 y 3	En las eucariotas hay al menos hay 5 polimerasas
En las procariotas solamente se va a formar un replicón	En las eucariotas vamos a necesitar muchos puntos de origen y muchos replicones cortos
El tiempo que va a llevar el proceso en procariotas va a ser de unos 20 a 40 minutos porque es poco el adn que se tiene que replicar	En eucariotas es 25 veces más lenta y se sintetizan más o menos 50 nucleótidos por segundo

# REPLICACIÓN DEL ADN MITOCONDRIAL

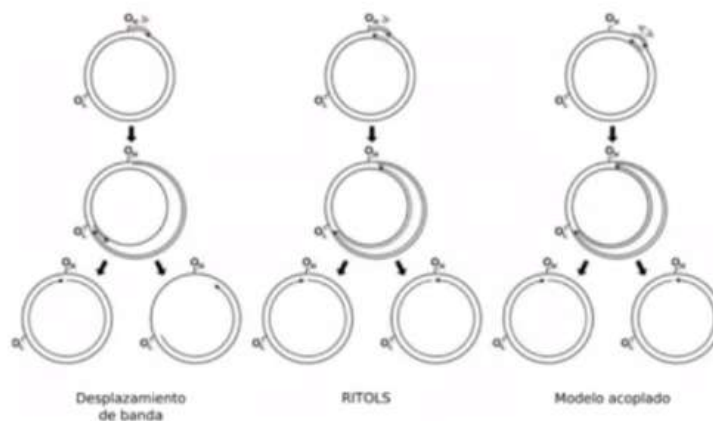
Existen tres modelos que tratan de explicar la replicación en la mitocondria pero, en general vamos a mencionar que:

- Por lo menos se va a necesitar una **helicasa TWINKLE** que es la que va a separar las dos hebras.
- Se necesitará a la **polimerasa gamma** que es la responsable de la síntesis del ADN mitocondrial.
- Se necesitará a las **proteínas estabilizadoras (SSB)** de las cadenas simples.

## MODELOS

En la imagen se observan los tres modelos que se proponen, el que es más aceptado es el **desplazamiento en banda**.

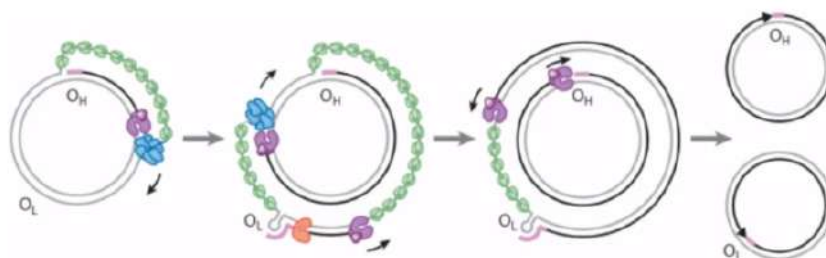
1.2.2. Síntesis del ADN mitocondrial humano.



### DESPLAZAMIENTO EN BANDA: (no se generan fragmentos de Okasaki)

En la mitocondria parece ser que se van a dar dos puntos de origen uno para una de las hebras y el otro para la otra hebra, por lo que se da el siguiente proceso:

1. La helicasa va a separar las dos hebras, este punto de origen va a permitir la síntesis por la polimerasa gamma en esta dirección. Cuando la polimerasa gamma ha sintetizado unos dos tercios o la mayor parte de esta primera hebra entonces se inicia otro punto de origen en la otra hebra.
2. La siguiente hebra se va a sintetizar en la dirección opuesta hasta cerrarse, de manera que se pueda obtener nuestras dos copias de ADN mitocondrial.



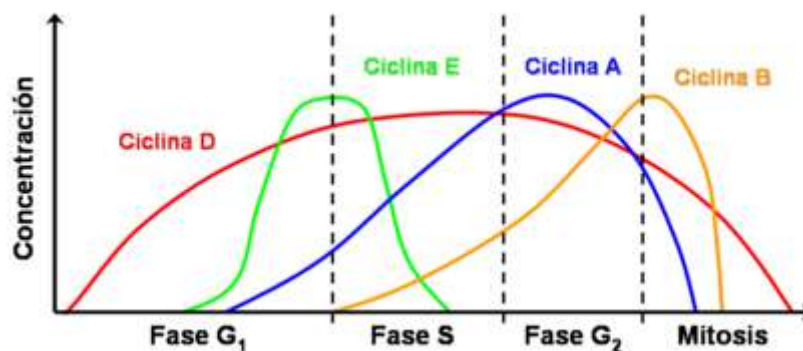
## ACERCA DE LAS PROTEÍNAS DEL REPLISOMA MITOCONDRIAL

Las proteínas que forman el replisoma mitocondrial humano reúne una función vital, es muy importante recordar que hay mutaciones en la secuencia de estas proteínas que se relacionan con alteraciones de la función mitocondrial y con enfermedades neurodegenerativas como algunos tipos de migraña, epilepsia e inclusive el Parkinson se han relacionado a mutaciones de esas proteínas que participan en la replicación del ADN de la mitocondria.

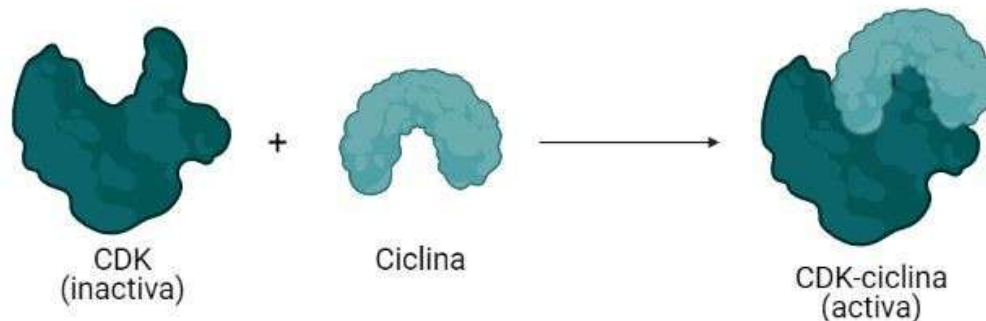
## REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR

### LA REGULACIÓN DEPENDE DE DOS TIPOS DE PROTEÍNAS:

- ★ **Ciclinas:** son proteínas que van a variar su concentración a lo largo del ciclo, se sintetizan y se degradan dependiendo la etapa por la que estén pasando, es decir, no están todos los tipos de ciclinas a lo largo de todo el ciclo presentes.



- ★ **Cinasas dependientes de ciclinas:** estas son más estables y permanecen siempre durante todo el ciclo pero pueden estar activas o inactivas, para poderse activar tienen que unirse a una ciclina específica para cada cinasa.



En este cuadro vemos el orden en que aparecen las ciclinas a lo largo del ciclo:

## Principales Ciclinas y CDK en vertebrados

Complejo Ciclina - CDK	Ciclina	CDK
G1-Cdk	Ciclina D*	Cdk4, Cdk6
G1/S-Cdk	Ciclina E	Cdk2
S-Cdk	Ciclina A	Cdk2
M-Cdk	Ciclina B	Cdk1**

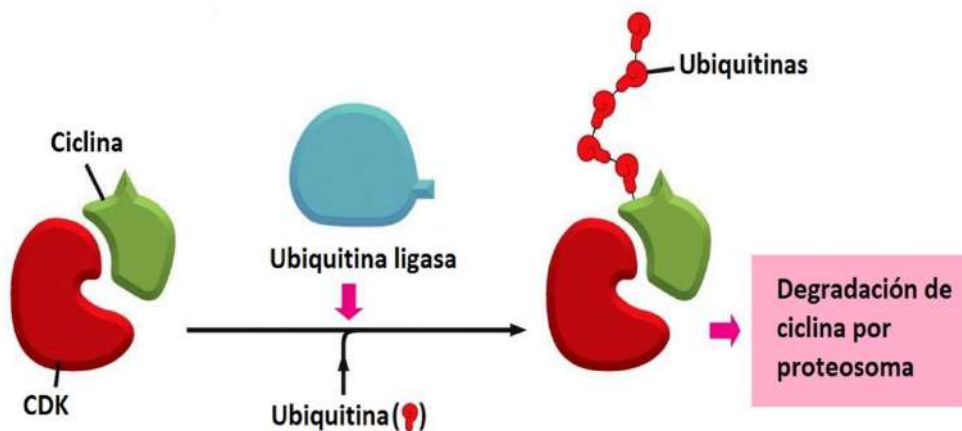
\* Hay 3 tipos de ciclinas D en mamíferos (D1, D2 y D3)

\*\* El nombre original de Cdk1 fue Cdc2

## ASOCIACIÓN DE CDK CON SU CICLINA ESPECÍFICA

Para que los pasos a través del ciclo celular sean irreversibles es necesario que la ciclina que ya cumplió su función **se degrade**, para que esto ocurra debe ser marcada por una proteína llamada **ubiquitina**, entre más ubiquitinas marquen a la proteína más probable será que esa proteína sea llevada a un **proteosoma** y que ahí se lleve a cabo el proceso de **proteólisis** o **degradación**. Los dos momentos más importantes en los que esto sucede son:

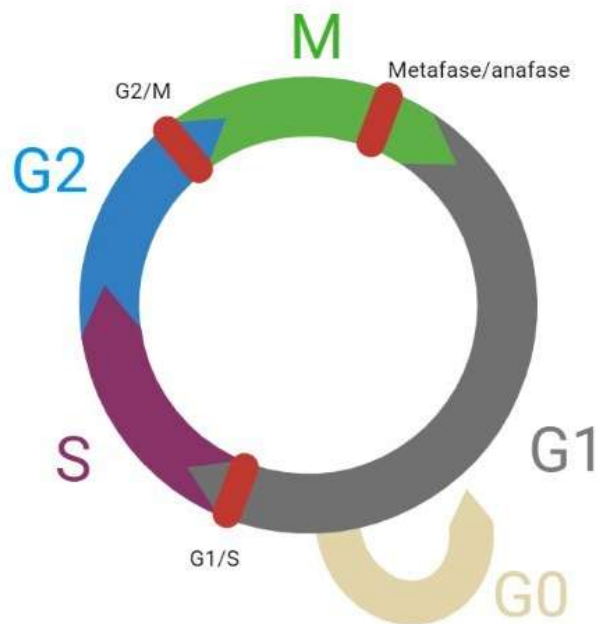
- **SCF**: que va a actuar sobre la ciclina G1 y S
- **APC**: que actúa sobre las ciclinas M



## PUNTOS DE REGULACIÓN

El ciclo celular es regulado porque existen tres puntos de regulación, de restricción o de alto en donde se va a revisar todo lo que concierne a los momentos por los que ya está pasando este ciclo, estos tres puntos de restricción o de regulación son:

1. Se da casi terminando G1
2. Se da previo a comenzar la etapa o la fase M del ciclo
3. Va a ocurrir en la fase M del ciclo celular

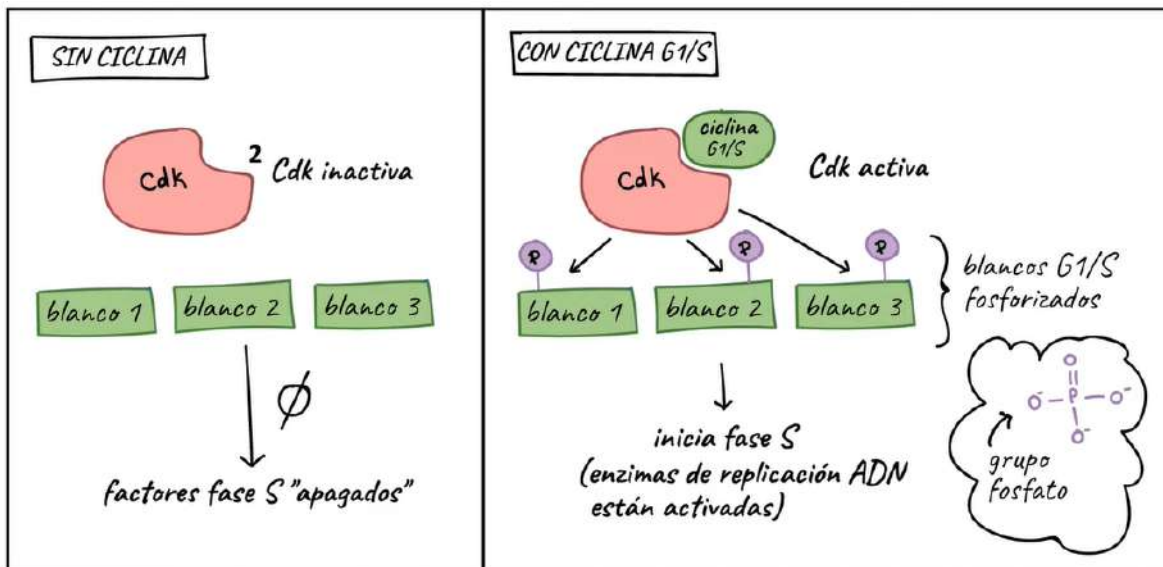


## FACTORES PROMOTORES

La asociación entre ciertas ciclinas y ciertas cinasas dependientes de ciclina también se pueden llamar factores promotores y en el ciclo celular hay tres importantes:

1. **DE LA REPLICACIÓN:** en la fase S se tiene una cinasa dependiente de ciclina que está inactiva, por ser la fase S podría ser la CDK2 por ejemplo. La función de las cinasas es fosforilar proteínas.
  - ★ En el ejemplo se ven tres proteínas que no van a ser fosforiladas por éstas **cinasas** ya que están **inactivas** y eso lo que va a implicar al final, es que los factores de la fase S van a estar apagados lo cual indica que no va haber replicación del material genético.
  - ★ Si la ciclina específica de la Fase S se une a la cinasa correspondiente y la activa, la cinasa va a fosforilar a estas **proteínas blanco**, de manera que al activarse van a permitir que inicie la replicación del ADN.





2. **DE LA MADURACIÓN:** el otro factor promotor es el que se llama **MPF** o **factor promotor de la maduración**. Se necesita una ciclina y una cinasa que dependa de ella, unidas para que la cinasa pueda ser activada y pueda fosforilar ciertas proteínas que permitan que sucedan los siguientes eventos:

- ★ **Condensación de la cromatina:** Inicia cuando está comenzando la fase M, es necesario que la cromatina se empiece a condensar para que podamos tener los cromosomas mitóticos.
- ★ **Disgregación de la envoltura nuclear:** La envoltura nuclear va a desaparecer y eso se da porque se fosforilan las láminas nucleares.
- ★ **Fragmentación de Golgi y Retículo:** eso se va a dar porque se van a fosforilar proteínas específicas como **GM130** que va a permitir que esto suceda.
- ★ **Inestabilidad de los microtúbulos para formar el huso mitótico:** se va a dar por este factor promotor de la maduración que está formado por la **ciclina B** y una **cinasa dependiente de ciclina de tipo 2**.

### Actividades del Factor promotor de la maduración (mitosis) "MPF"

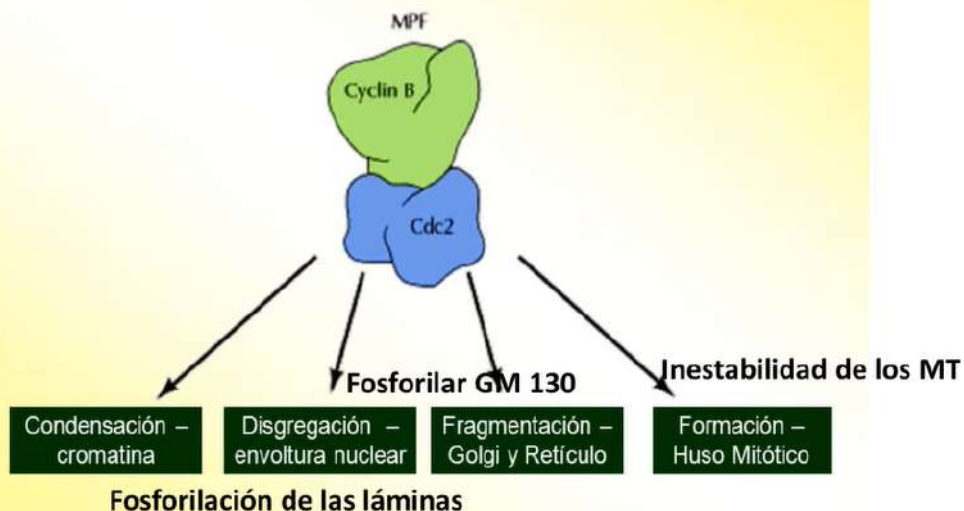


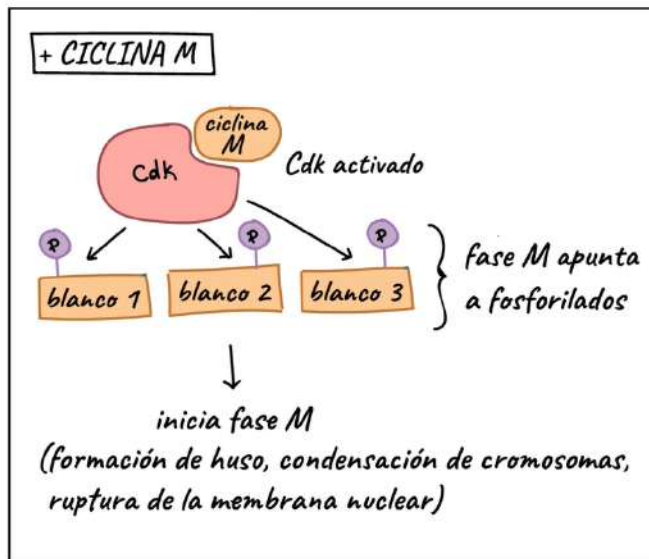
Imagen de: Cooper y col., 2000

Ciclo Celular-UAM-I

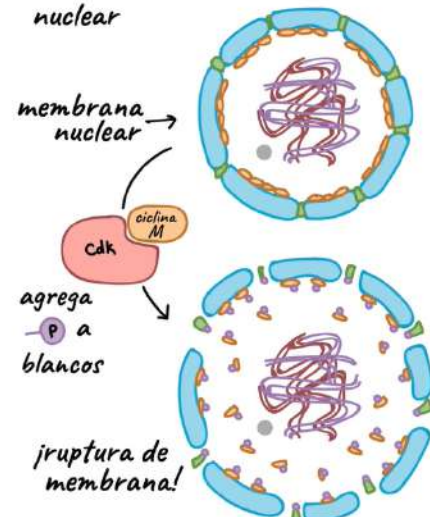
## ENERGÍA (INFORMACIÓN EXTRA)

Durante la fase M del ciclo celular muchos procesos se detienen por ejemplo: **No ocurre transcripción genética ni traducción genética**, toda la energía va a estar empleada en la división celular, necesitamos energía para que se forme el huso mitótico, para movilizar a los cromosomas hasta el centro del huso mitótico, para activar y fosforilar las proteínas que permiten que avance la fase de división celular.

- ★ En esta imagen únicamente como ejemplo el hecho de que se fosforilen láminas nucleares que están en la membrana interna de la envoltura nuclear va a permitir que esa envoltura se desarme y que todo el citoplasma sea ocupado por el **huso mitótico** que debe empezar a formarse.



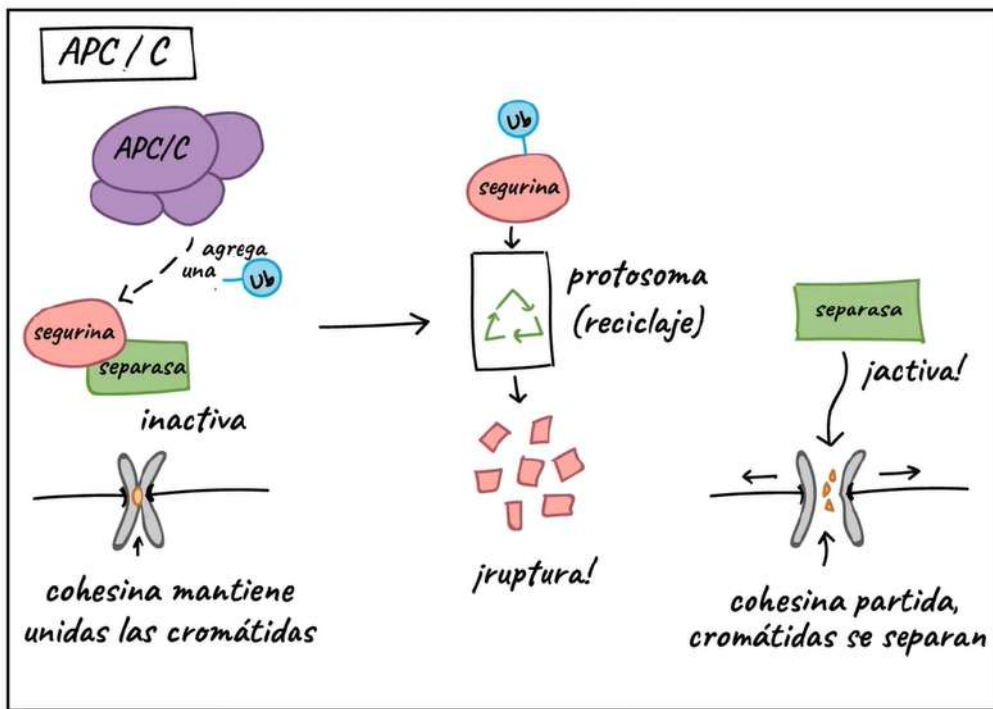
Ejemplo: ruptura de la membrana nuclear



### 3. COMPLEJO PROMOTOR DE LA ANAFASE:

También conocido como **APC**, lo que va a permitir esto es ubiquitinar a proteínas que se llaman **securinas**, mantienen unidas a las cromátidas hermanas del cromosoma en la placa de la metafase.

- Este momento es uno de los puntos de restricción en los que se tiene que revisar el material genético y se tiene que revisar que los cromosomas estén perfectamente alineados en la placa metafísica.
- En el momento en que el punto de restricción ya permitió que se revise todo, **APC** permite que se ubiquitine la securina que mantiene unidas a las cromátidas porque se une a la **separasa**, que es la enzima que va a permitir que estas dos se separen.
- Al ubiquitinar a la securina, esta es llevada al proteosoma para ser degradada de manera que la separasa puede quedar sola, suelta y activa, lo que permite que las cromátidas hermanas se separen y se vayan a los polos opuestos del huso mitótico para repartir ese material genético a las dos células hijas.



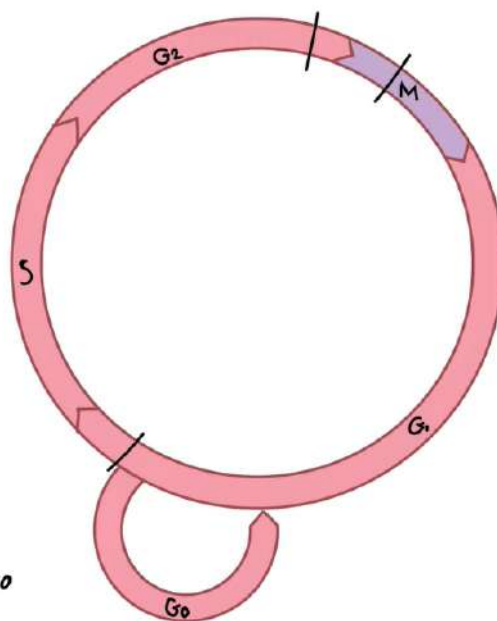
## PUNTOS DE CONTROL G1

El punto de control de G1 está casi terminando G1 y es un momento en el que se va a detener el ciclo para revisar que el tamaño de las células sea apropiado, que la cantidad de nutrientes y energía que tenga sea el necesario, tanto para sus funciones como para la fase que sigue y también revisar si existe algún daño en el ADN que ha sido repartido previamente en la fase M, porque en ese caso habría que detener el ciclo quedándose en G0.

### PUNTO DE CONTROL G1

Verifica:

- Tamaño de la célula
- Nutrientes
- Factores de crecimiento
- Daño al ADN



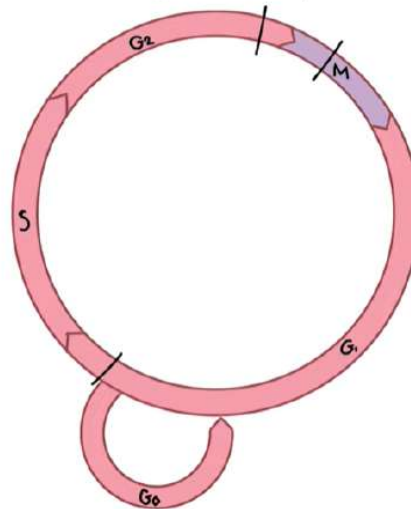
## PUNTOS DE CONTROL G2

En el punto de control de G2, previo a comenzar la fase M, se verifica lo mismo, si después de la replicación el ADN que se tiene para repartir, tiene o no tiene algún daño. Si la replicación fue un proceso completamente normal y tenemos un ADN que esté preparado para poder ser repartido a las células hijas.

### PUNTO DE CONTROL G2

Verifica:

- Daño al ADN
- Integridad de la replicación del ADN



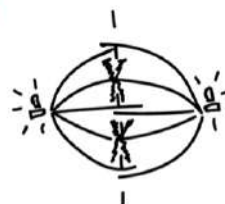
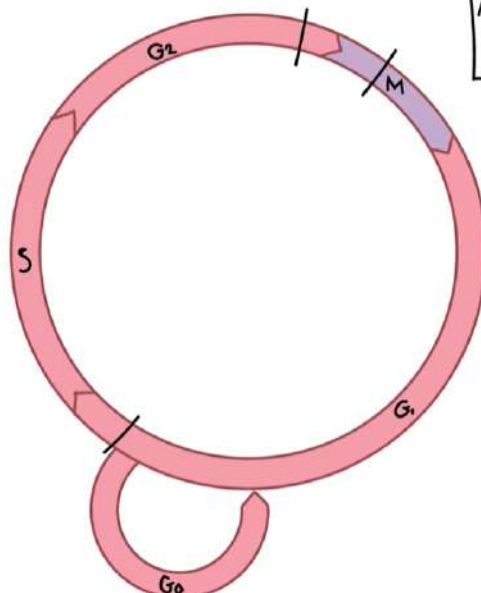
## PUNTOS DE CONTROL DEL HUSO MITÓTICO

Este punto se da en el momento de la **metáfase**, cuando todavía las cromátidas hermanas de los cromosomas están unidas en la placa metafásica, que es el ecuador del huso mitótico, aquí se tiene que revisar que el material genético no tenga daños y también que los cromosomas estén perfectamente alineados para que las separasas puedan enviar a cada cromatina a los polos opuestos de este huso.

### PUNTO DE CONTROL DEL HUSO

Verifica:

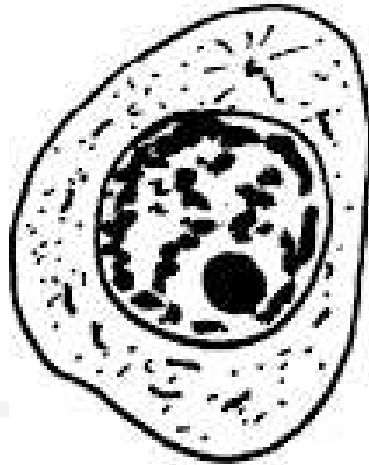
- Acoplamiento del cromosoma al huso en la placa metafásica



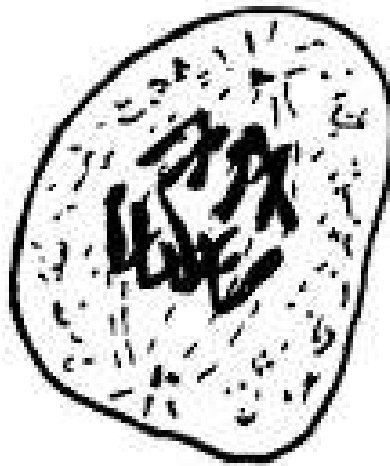
## NÚCLEO INTERFÁSICO

Diferenciación entre el núcleo durante la interfase y el núcleo durante la división celular:

- En la **interfase**: el núcleo aparece rodeado de una envoltura nuclear nítida que separa el contenido del núcleo del contenido del citoplasma. En este momento pueden observarse 1 o 2 nucleolos, en este caso observamos acá un nucleolo y el material genético dentro del núcleo está en forma de cromatina (eucromatina o heterocromatina).



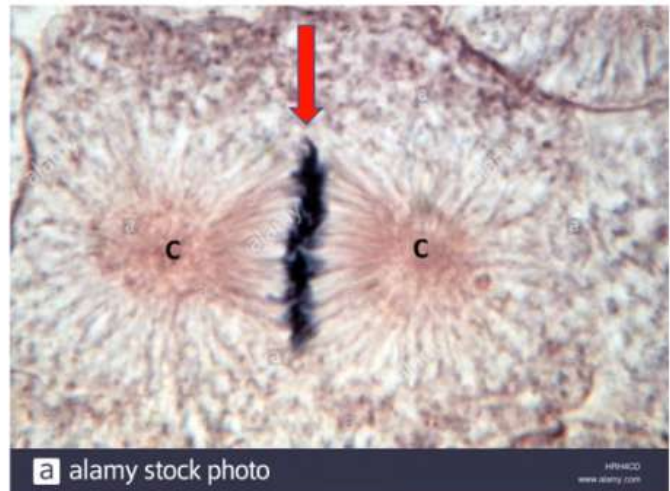
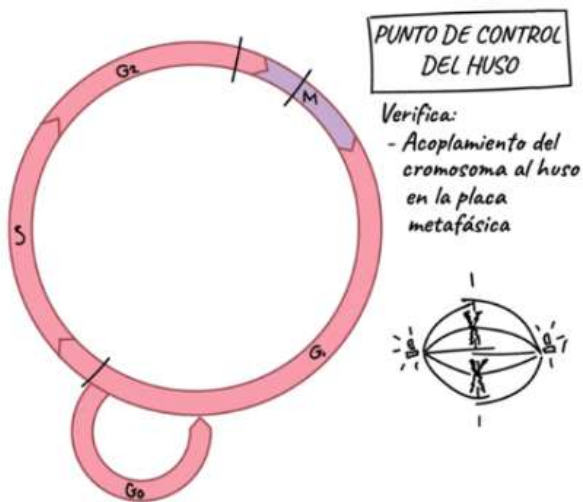
- En la **división celular**: en la primera etapa que es la profase, vamos a tener una desintegración de la envoltura nuclear de manera que ésta va a desaparecer por completo. Otra situación es que el material genético se va a empezar a condensar hasta formar los cromosomas como los observamos durante la fase M que tienen sus cromátidas hermanas, centrómeros, sus brazos cortos y sus brazos largos. Desaparece el nucleolo durante esta etapa, de manera que no será visible.





## CÉLULA EN FASE M: PLACA METAFÁSICA

Existe un punto de control en la Fase M, específicamente en la **metafase**. En esta imagen se observa la célula durante la **metafase**, la flecha está señalando a los cromosomas que están perfectamente alineados en el ecuador del huso mitótico, la letra C nos está indicando a los centrosomas y podemos ver cómo irradian de esos centrosomas los microtúbulos astrales (Áster), también estarán los microtúbulos polares y los del cinetocoro.

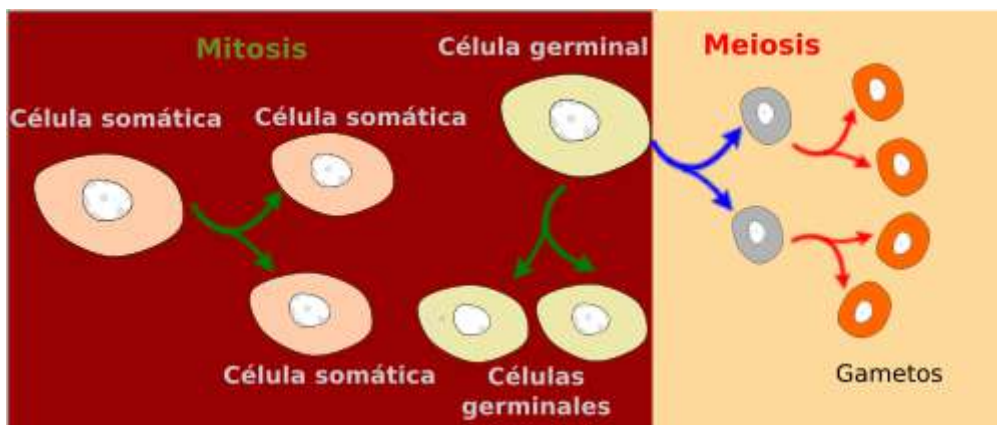


## DIVISIÓN CELULAR: MITOSIS, ERRORES DE DISYUNCIÓN Y RECOMBINACIÓN

# MITOSIS

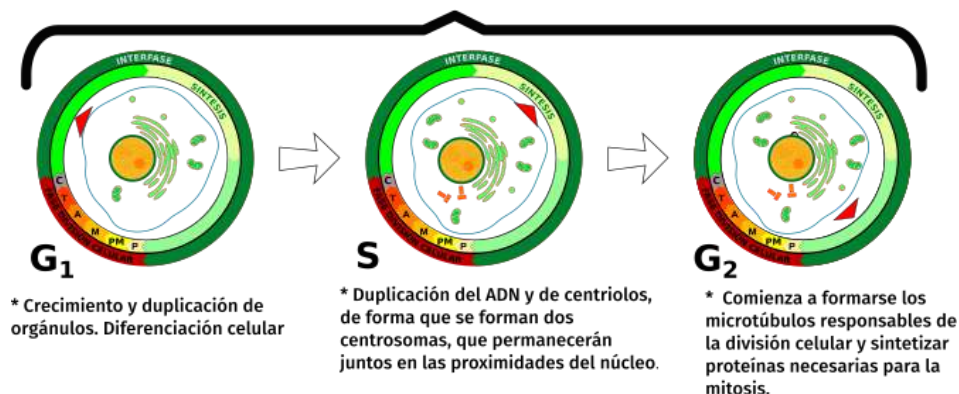
La mitosis es el proceso por el cual **una** sola **célula madre** se puede dividir para producir **dos células hijas**, cada célula hija recibe un conjunto completo de cromosomas de la célula madre, este proceso le permite al cuerpo crecer y reemplazar las células.

Hay una variedad de células que pueden realizar mitosis como lo son todas las células somáticas y también las células germinales. Adicionalmente las células germinales tienen también la capacidad de sufrir meiosis.



Es importante saber que las células que no realizan mitosis son: las células nerviosas, las células musculares y los glóbulos rojos.

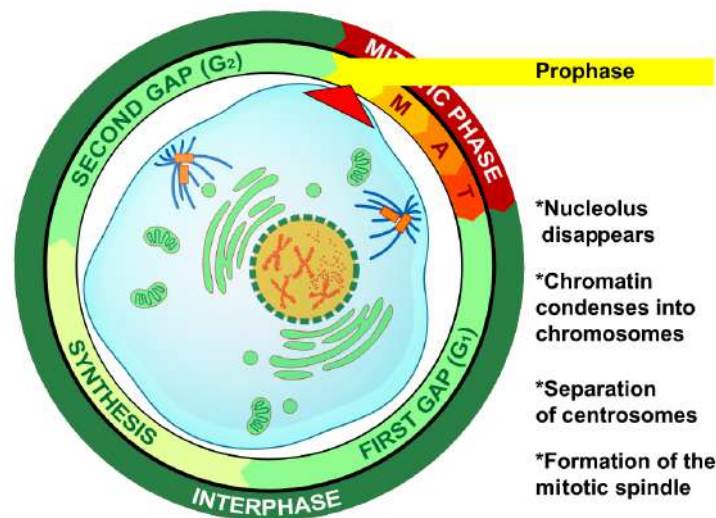
Durante el ciclo celular cuando una célula se encuentra en **interfase**, la célula está ocupada en la actividad metabólica preparándose para la mitosis. Los cromosomas no se disciernen claramente en el núcleo, aunque el nucléolo sí puede ser visible.



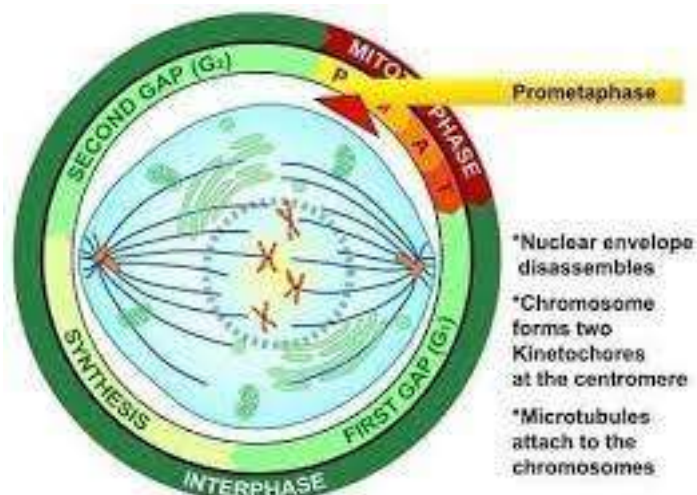
La célula puede contener un par de centriolos los cuales son sitios de organización para los microtúbulos (esto no se ven al microscopio)

## FASES DE LA MITOSIS

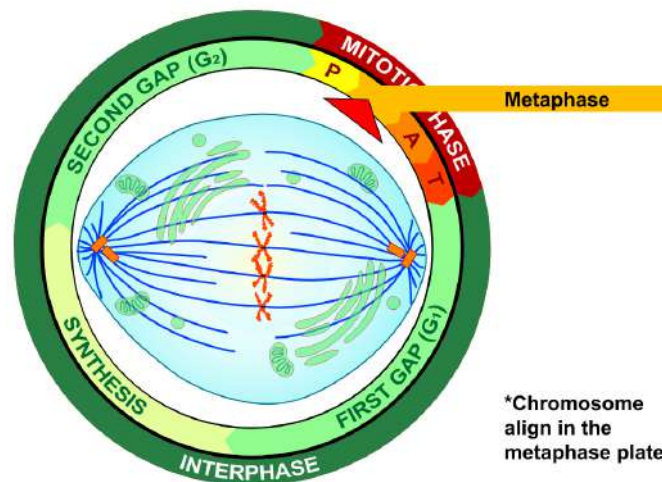
1. **Profase:** La cromatina se empieza a condensar formando cromosomas, la envoltura nuclear se fragmenta hasta desaparecer, desaparece el nucléolo, dispersándose en el citoplasma, cada par de centriolos se desplaza a un extremo de la célula, se forma el huso mitótico, una estructura en forma de huso formada por fibras que se extienden desde los centriolos hacia los cromosomas, la profase dura aproximadamente un 40% del tiempo total de la mitosis.



2. **Prometáfase:** Durante esta fase, la membrana nuclear se descompone y los microtúbulos del huso mitótico se unen a los cinetocoros de los cromosomas. Los cinetocoros son proteínas que se adhieren a los centrómeros de los cromosomas y ayudan a separarlos durante la mitosis. La prometáfase es una etapa importante en la mitosis porque marca el comienzo de la separación de los cromosomas y la formación de los husos mitóticos que los separarán durante la metafase.

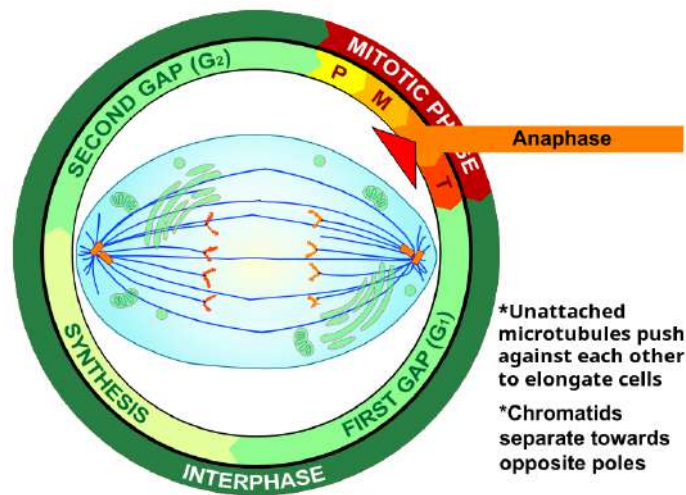


3. **Metafase:** Durante la metafase, los cromosomas se condensan y se agrupan, alineándose en el centro de la célula que se va a dividir. Los cromosomas están unidos a los microtúbulos del huso mitótico. Este alineamiento equilibrado en la línea media del huso se debe a las fuerzas iguales y opuestas que se generan por los cinetocoros hermanos. Los cromosomas se vuelven así visibles y pueden distinguirse cuando se los ve en un microscopio. En la metafase, los cromosomas se encuentran en su punto más condensado y son más fácilmente observables. En esta fase, las células se dividen en las dos células hijas. La metafase es una etapa importante en la investigación médica para determinar si todos los cromosomas están presentes y si están o no intactos.

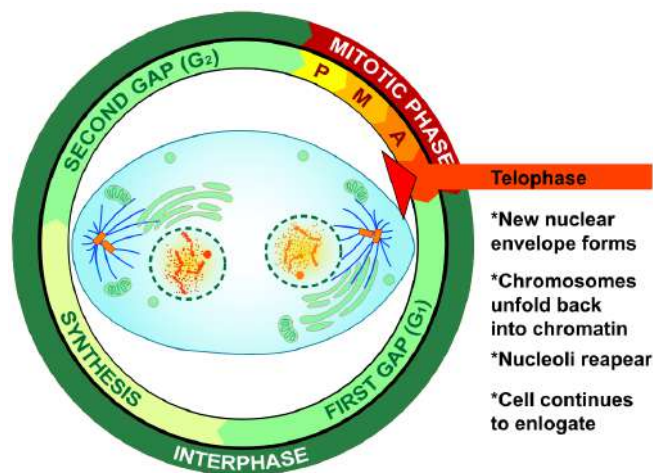


4. **Anafase:** Durante la anafase de la mitosis, las cromátidas hermanas se separan y son jaladas hacia los polos opuestos de la célula. La anafase se divide en dos etapas: anafase A y anafase B.
- Anafase A:** En esta etapa, los microtúbulos cinetocóricos se acortan por despolimerización, tanto en el extremo menos como en el extremo más, lo que permite que las cromátidas hermanas se separen y se muevan hacia los polos opuestos de la célula. La migración de las cromátidas hacia los polos opuestos de la célula es posible gracias al acortamiento de los microtúbulos del cinetocoro y a la despolimerización de los microtúbulos interpolares, y es dependiente de las proteínas motoras del cinetocoro.
  - Anafase B:** En esta etapa, la red de huso se alarga, separando aún más los polos celulares. Secciones superpuestas de microtúbulos, más los extremos que se superponen, se deslizan uno sobre otro, lo que provoca el alargamiento de la red de huso y la separación de los polos celulares. Esta etapa es caracterizada por el alejamiento evidente de las cromátidas hermanas y de los polos de la célula.





5. **Telofase:** Durante la telofase, que es la cuarta y última fase de la mitosis, se revierten los procesos que tuvieron lugar durante la profase. En esta fase, los cromosomas constituidos por solamente una cromátida terminan su ascensión a los polos de la célula. Además, se empieza a formar la membrana nuclear y el ADN se desarrolla, por lo tanto, obtenemos cromatina y vuelve a aparecer el nucleolo. También desaparecen las fibras del huso mitótico. La citocinesis, que es la división del citoplasma para formar dos nuevas células, se superpone con las etapas finales de la mitosis y puede comenzar en la anafase o telofase.

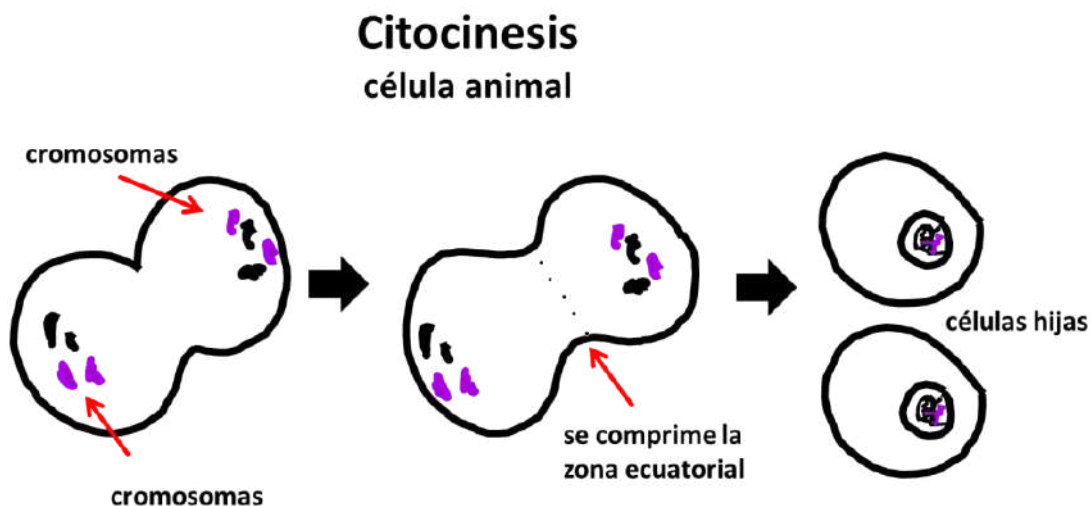




## CITOCINESIS

La citocinesis es el proceso de división celular en el cual el citoplasma de una célula se divide para formar dos células hijas. Ocurre al final de la telofase, después de la cariocinesis, tanto en la mitosis como en la meiosis. Durante la citocinesis, se llevan a cabo los siguientes eventos:

- **Separación física del citoplasma:** El citoplasma se divide en dos partes, cada una de las cuales se encuentra rodeada por una membrana celular.
- **Formación del anillo contráctil:** En las células animales, se forma un anillo de fibras citoesqueléticas llamado anillo contráctil alrededor del centro de la célula. Este anillo se contrae hacia adentro y separa la célula en dos, creando una hendidura llamada surco de división.
- **Formación de la placa celular:** En las células vegetales, se forma una placa celular en el centro de la célula. Esta placa crea una nueva pared que divide la célula en dos.



## CÉLULAS DIPLOIDES ( $2N$ ) HAPLOIDES ( $N$ )

Una célula diploide es aquella que contiene **dos juegos completos de cromosomas**, uno heredado de cada progenitor. Estas células se representan con el símbolo  **$2n$** , donde " $n$ " es el número de cromosomas haploides. En los seres humanos, las células diploides tienen 46 cromosomas, 23 de cada progenitor. Las células diploides se encuentran en la mayoría de los tejidos del cuerpo humano, excepto en las células sexuales (óvulos y espermatozoides).

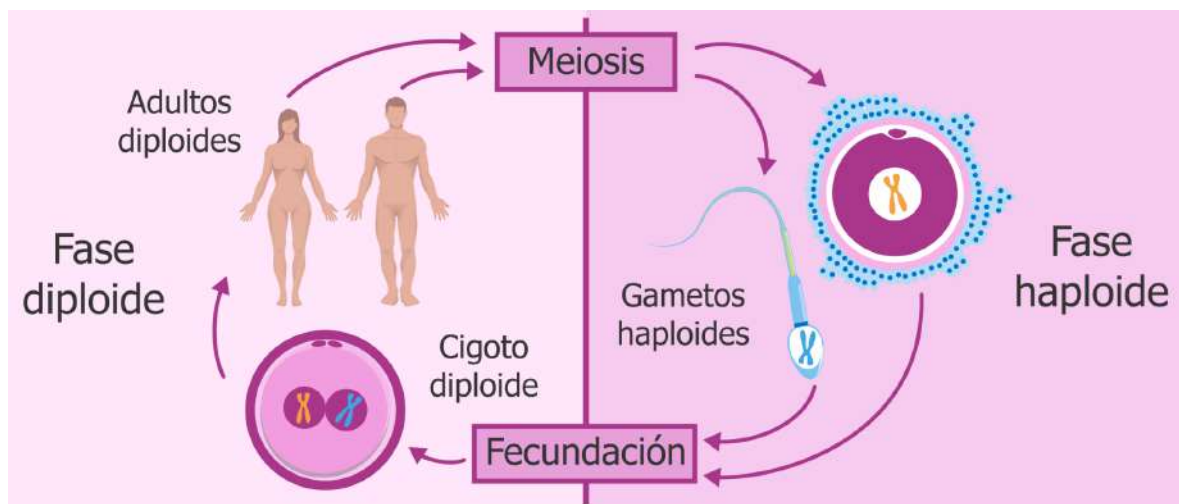
Las funciones y procesos de las células diploides son:

- **Reproducción:** Las células diploides se dividen a través de un proceso llamado mitosis para producir células hijas idénticas a la célula madre. Este proceso es esencial para el crecimiento y la reparación de tejidos en el organismo.
- **Mantenimiento del equilibrio genético:** Al tener dos juegos completos de cromosomas, las células diploides pueden corregir errores en el ADN a través de mecanismos de reparación y recombinación genética. Esto ayuda a mantener la estabilidad genética y prevenir la acumulación de mutaciones perjudiciales.
- **Desarrollo y diferenciación celular:** Durante el desarrollo embrionario, las células diploides se especializan y diferencian en diferentes tipos celulares, como células musculares, células nerviosas o células sanguíneas. Este proceso de diferenciación es crucial para la formación de tejidos y órganos funcionales.

Por otro lado, una célula haploide es aquella que contiene un solo juego de cromosomas, representada como  $1n$ . Estas células se encuentran en organismos haploides, como algunas bacterias y organismos unicelulares. En los seres humanos, las células haploides se encuentran en las células sexuales (óvulos y espermatozoides), que contienen la mitad del número de cromosomas de las células diploides (23 en total).

Las funciones y procesos de las células haploides son:

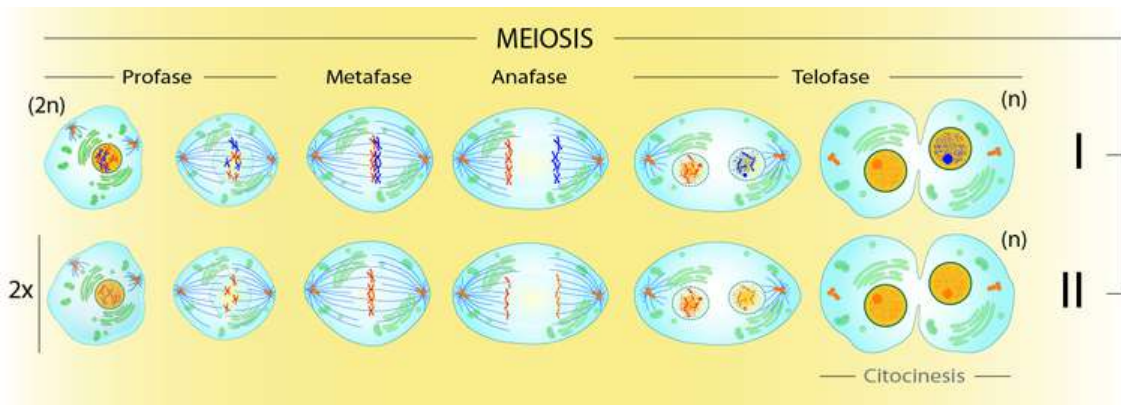
- **Reproducción sexual:** Las células haploides se unen durante la fertilización para formar un cigoto diploide, que dará lugar a un nuevo organismo. Este proceso de reproducción sexual permite la variabilidad genética y la evolución de las especies.
- **Transmisión de información genética:** Las células haploides transmiten la información genética de un progenitor a su descendencia. Cada célula haploide contiene una combinación única de genes que se heredan de los progenitores.



# MEIOSIS

La meiosis es un proceso de división celular que ocurre en los organismos de reproducción sexual. A partir de una célula diploide, se producen cuatro células haploides. Las células haploides contienen un solo juego de cromosomas y son los gametos o células sexuales, como los óvulos y los espermatozoides.

Durante la meiosis, cada célula diploide atraviesa dos rondas de división, llamadas meiosis I y meiosis II, para producir las células hijas haploides. Este proceso es fundamental para la reproducción sexual y la variabilidad genética dentro de las poblaciones. Cuando un espermatozoide y un óvulo se unen en la fecundación, sus dos juegos de cromosomas se combinan para formar un nuevo conjunto diploide completo, lo que resulta en un ADN o genoma totalmente nuevo.

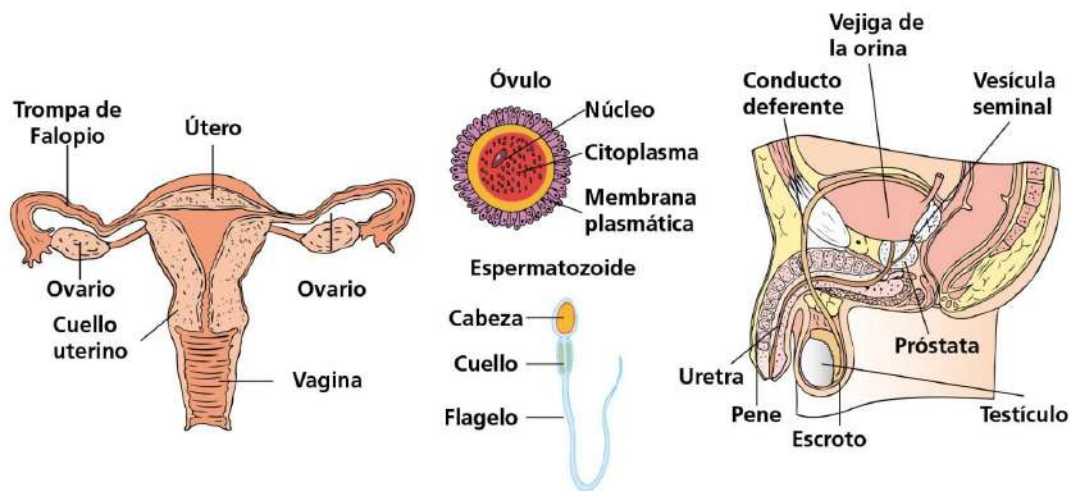


## CÉLULAS GERMINATIVAS

Las células germinativas, también conocidas como gametos, son células especializadas que se encargan de la reproducción sexual en los organismos. Estas células son haploides, lo que significa que contienen un solo juego de cromosomas (23 en humanos). Los gametos masculinos se llaman espermatozoides y se producen en los testículos, mientras que los gametos femeninos se llaman óvulos y se producen en los ovarios.

Los gametocitos o meiocitos son células diploides que se dividen por meiosis para producir células haploides, es decir, gametos. La meiosis es un proceso de división celular que ocurre en las células germinales y que consta de dos divisiones celulares consecutivas, llamadas meiosis I y meiosis II. Durante la meiosis I, los cromosomas homólogos se aparean y se intercambian segmentos de ADN en un proceso llamado entrecruzamiento. Luego, los cromosomas homólogos se separan y se distribuyen en células hijas haploides. Durante la meiosis II, las cromátidas hermanas se separan y se distribuyen en células hijas haploides adicionales.

Los meiocitos emigran a las gónadas debido a que estas son los órganos encargados de la producción de gametos o células sexuales. En los seres humanos, los meiocitos se producen en los ovarios en el caso de las mujeres y en los testículos en el caso de los hombres. Durante la meiosis, los meiocitos experimentan una serie de divisiones celulares que dan como resultado la formación de gametos haploides, que son las células sexuales masculinas o femeninas. Estos gametos son liberados por las gónadas y se unen durante la fertilización para formar un cigoto diploide, que dará lugar a un nuevo organismo. En el caso de las mujeres, los meiocitos migran hacia los ovarios durante el desarrollo embrionario y se convierten en ovocitos primarios, que permanecen en estado de latencia hasta la pubertad. En el caso de los hombres, los meiocitos se convierten en espermatozoides en los túbulos seminíferos de los testículos.



## PRIMERA DIVISIÓN MEIÓTICA

La primera división meiótica es una división reduccional, ya que se reduce a la mitad el número de cromosomas. Este proceso se lleva a cabo en cuatro fases: profase I, metafase I, anafase I y telofase I.

1. **Profase I:** Es la fase más larga de la meiosis y en ella se produce el apareamiento de los cromosomas homólogos, formando la tétrada. Los principales acontecimientos de la profase I son:
  - a. **Leptoteno:** El núcleo aumenta de tamaño, los cromosomas homólogos se condensan y se hacen visibles al microscopio.
  - b. **Zigoteno:** Se aparean los cromosomas homólogos.
  - c. **Paquiteno:** Se produce el entrecruzamiento o crossing-over, en el que los cromosomas homólogos intercambian segmentos de material genético.
  - d. **Diploteno:** Los cromosomas homólogos se separan, pero quedan unidos por los puntos de entrecruzamiento.
  - e. **Diacinesis:** Los cromosomas homólogos se alejan aún más y se preparan para la siguiente fase.

2. **Metafase I:** Los bivalentes se disponen sobre el plano ecuatorial de la célula.
3. **Anafase I:** Los cromosomas homólogos se separan y se dirigen hacia los polos de la célula.
4. **Telofase I:** Se forman dos células hijas haploides con diferentes características y ambas entrarán a una etapa llamada interfase. En una telofase normal se originan dos células hijas cuyos núcleos tienen cada uno una dotación haploide de cromosomas.

## SEGUNDA DIVISIÓN MEIÓTICA

La segunda división meiótica es una etapa de la meiosis en la cual las células que se formaron en la primera división meiótica llevan a cabo una segunda división. Esta división se considera una **etapa ecuacional**, ya que el número cromosómico haploide que se originó en la primera división meiótica se mantiene. Durante la segunda división meiótica, se llevan a cabo las siguientes fases:

1. **Profase II:** Desaparecen las membranas nucleares y se forman dos nuevos husos acromáticos.
2. **Metafase II:** Los cromosomas se sitúan en la placa ecuatorial.
3. **Anafase II:** Se separan los centrómeros y cada cromátida hermana emigra a un polo opuesto arrastrada por las fibras del huso de su cinetocoro.
4. **Telofase II:** Los cromosomas, cada uno con una cromátida, se vuelven a descondensar y se forman las envolturas nucleares.

Al final de la segunda división meiótica, se obtienen cuatro células hijas haploides, cada una con la mitad del número de cromosomas y con una composición genética diferente debido al proceso de sobrecruzamiento.

Es importante destacar que la segunda división meiótica es similar a una mitosis normal, ya que las cromátidas hermanas se separan y se distribuyen entre las células hijas.

## DIFERENCIAS ENTRE METAFASE I Y ANAFASE I CON METAFASE II Y ANAFASE II

Las diferencias entre metafase I y anafase I con metafase II y anafase II en la meiosis son las siguientes:

### Metafase I:

- Los cromosomas homólogos se aparean y forman tétradas.
- Los cromosomas homólogos se alinean en el ecuador de la célula.
- La orientación de los cromosomas homólogos es aleatoria.

### Anafase I:

- Los cromosomas homólogos se separan y se dirigen hacia los polos opuestos de la célula.
- Las cromátidas hermanas permanecen unidas.

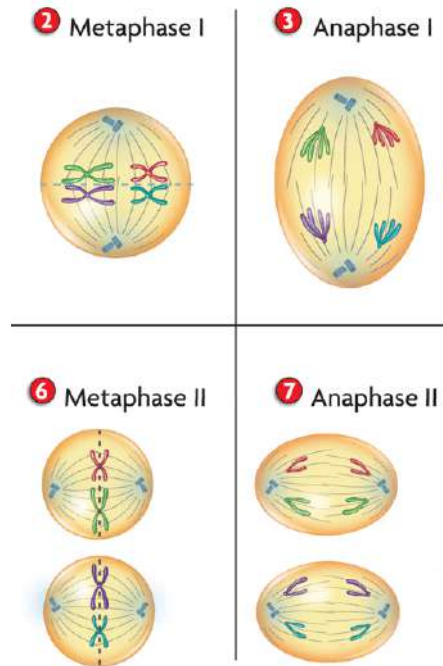
### Metafase II:

- Los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula.
- La orientación de los cromosomas es perpendicular a la orientación de los cromosomas en metafase I.



### Anafase II:

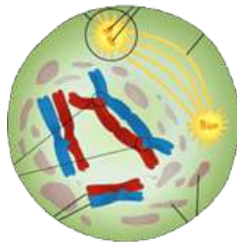
- Las cromátidas hermanas se separan y se dirigen hacia los polos opuestos de la célula.
- Los cromosomas se dirigen hacia los polos opuestos de la célula.



## PROFASE I

La profase I es la primera fase de la meiosis y se caracteriza por una serie de transformaciones de los cromosomas que ocurren en las células germinales.

- Los cromosomas homólogos se aparean y forman tétradas.
- Los cromosomas homólogos se van condensando y se vuelven visibles al microscopio.
- Se lleva a cabo el entrecruzamiento cromosómico, en el que los cromosomas no hermanos intercambian fragmentos de cromátidas, recombinándose la información hereditaria procedente del padre y de la madre.
- Los cromosomas homólogos se alinean en el ecuador de la célula.
- La orientación de los cromosomas homólogos es aleatoria.
- Se forma el huso meiótico, que es un conjunto de fibras proteicas que se encargan de separar los cromosomas homólogos durante la meiosis.



**La profase se divide en otras 5 subetapas:**

## LEPTOTENO

En el leptoteno, que es la primera subetapa de la profase I de la meiosis, ocurre lo siguiente:

- Los cromosomas se empiezan a condensar y se vuelven visibles al microscopio.
- Cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas unidas por un centrómero.

En esta subetapa, los cromosomas se van condensando y se vuelven visibles al microscopio. Cada cromosoma está formado por dos cromátidas hermanas unidas por un centrómero. En esta etapa, los cromosomas aún no se han apareado y no se han producido entrecruzamientos. La condensación de los cromosomas permite que se puedan observar y analizar con mayor facilidad al microscopio.



## CIGOTENO

En la subetapa de cigoteno de la profase I de la meiosis, ocurren los siguientes eventos:

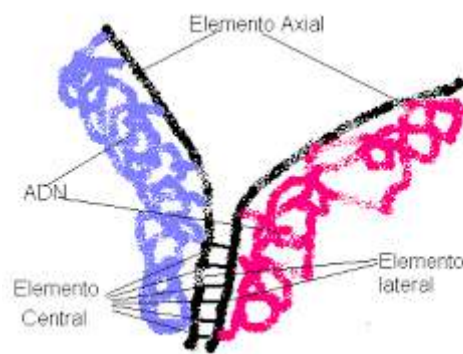
- Los cromosomas homólogos se aparean y forman estructuras llamadas tétradas.
- Durante este proceso de apareamiento, los cromosomas homólogos se alinean de manera precisa y se unen a lo largo de su longitud.
- La formación de las tétradas permite que los cromosomas homólogos se emparejen y se alineen de manera adecuada para el entrecruzamiento cromosómico.

El apareamiento de los cromosomas homólogos en el cigoteno es un proceso crucial para la meiosis, ya que permite que se produzca el entrecruzamiento cromosómico. Durante el entrecruzamiento, segmentos de ADN de los cromosomas homólogos se intercambian entre sí, lo que resulta en una recombinación genética. Este intercambio de material genético contribuye a la variabilidad genética y a la generación de nuevas combinaciones de genes en la descendencia.



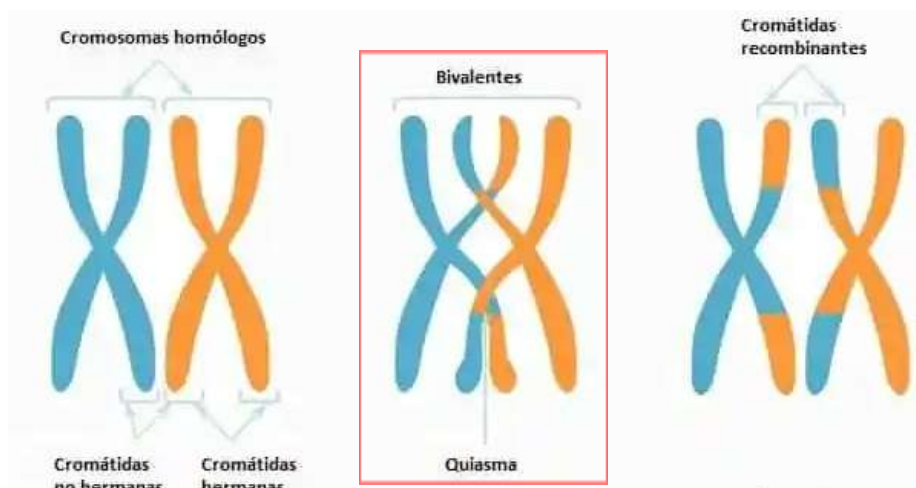
## COMPLEJO SINAPTONÉMICO

El complejo sinaptonémico es una estructura que se forma durante la meiosis en la subetapa de cigoteno de la profase I. Esta estructura es esencial para la correcta separación de los cromosomas homólogos durante la meiosis y para la recombinación genética. El complejo sinaptonémico se forma cuando los cromosomas homólogos se aparean y se alinean de manera precisa y se unen a lo largo de su longitud. La formación de las tétradas permite que los cromosomas homólogos se emparejen y se alineen de manera adecuada para el entrecruzamiento cromosómico. El complejo sinaptonémico está formado por proteínas que se organizan en una estructura en forma de zigzag que une los cromosomas homólogos. Esta estructura es importante para mantener la estabilidad de los cromosomas y para asegurar que los cromosomas homólogos se separen correctamente durante la meiosis.



## CROMOSOMAS BIVALENTES O TÉTRADAS

Los cromosomas homólogos bivalentes o tétradas son estructuras que se forman durante la meiosis en la subetapa de cigoteno de la profase I. En esta subetapa, los cromosomas homólogos se aparean y forman tétradas, que son estructuras compuestas por dos cromosomas homólogos, cada uno formado por dos cromátidas hermanas. Los cromosomas homólogos bivalentes o tétradas son importantes porque permiten que los cromosomas homólogos se emparejen y se alineen de manera adecuada para el entrecruzamiento cromosómico. Además, la formación de los cromosomas homólogos bivalentes o tétradas es esencial para la correcta separación de los cromosomas homólogos durante la meiosis.



## PAQUITENO

Durante la subetapa de paquitenio de la profase I de la meiosis, ocurren los siguientes eventos:

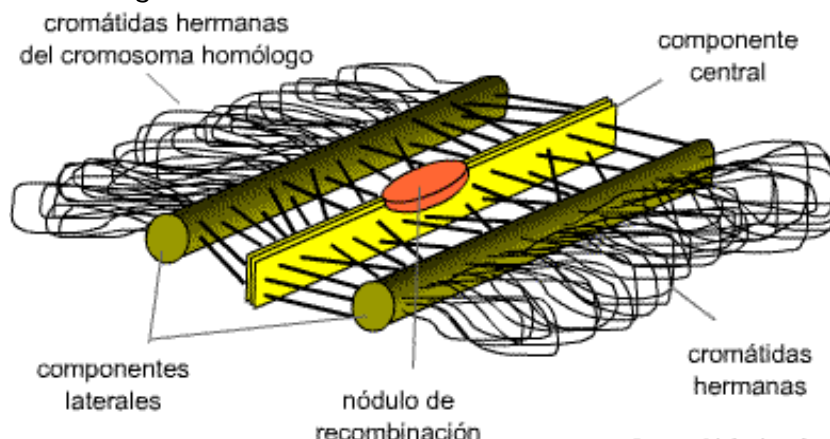
- Los cromosomas homólogos se entrecruzan y se intercambian segmentos de ADN en un proceso llamado entrecruzamiento cromosómico.
- Este proceso de entrecruzamiento cromosómico es esencial para la variabilidad genética y la recombinación de la información genética heredada de los progenitores.
- Los cromosomas homólogos permanecen unidos en los puntos de entrecruzamiento, formando estructuras llamadas quiasmas.
- La formación de los quiasmas permite que los cromosomas homólogos se separen correctamente durante la meiosis.

Durante el paquitenio, los cromosomas homólogos se aparean y se entrecruzan, lo que resulta en la recombinación genética y la variabilidad genética. El entrecruzamiento cromosómico se produce en los puntos de contacto entre los cromosomas homólogos, llamados quiasmas, que permiten que los cromosomas homólogos se separen correctamente durante la meiosis. La recombinación genética que ocurre durante el paquitenio es esencial para la diversidad genética y para la generación de nuevas combinaciones de genes en la descendencia.



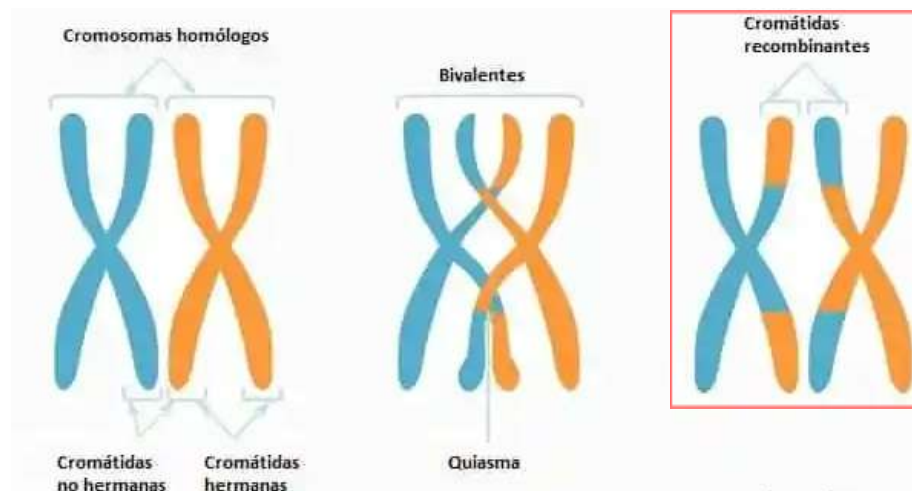
## NÓDULOS DE RECOMBINACIÓN

Durante la subetapa de paquitenio de la profase I de la meiosis, se forman estructuras llamadas núdulos de recombinación. Estos núdulos son complejos proteicos que se forman en los puntos de entrecruzamiento entre los cromosomas homólogos durante el proceso de entrecruzamiento cromosómico. Los núdulos de recombinación son importantes porque son los sitios donde se produce el intercambio de segmentos de ADN entre los cromosomas homólogos, lo que resulta en la recombinación genética y la variabilidad genética. Además, los núdulos de recombinación están asociados con la formación de quiasmas, que son estructuras que mantienen unidos a los cromosomas homólogos durante la meiosis y que son esenciales para la correcta separación de los cromosomas homólogos durante la anafase I.



## CROMÁTIDAS RECOMBINADAS

Las cromátidas recombinadas son las cromátides hermanas que han intercambiado segmentos de ADN durante el proceso de entrecruzamiento cromosómico que ocurre en la subetapa de paquiteno de la profase I de la meiosis. Durante el entrecruzamiento cromosómico, los cromosomas homólogos se aparean y se intercambian segmentos de ADN en los puntos de contacto llamados quiasmas. Este intercambio de material genético resulta en la recombinación genética y la variabilidad genética. Después del entrecruzamiento cromosómico, los cromosomas homólogos se separan parcialmente y cada uno de ellos contiene segmentos de ADN de ambos progenitores. Cada cromosoma homólogo está formado por dos cromátides hermanas, y cada cromátida hermana contiene segmentos de ADN de ambos progenitores. Por lo tanto, las cromátides hermanas que se han intercambiado segmentos de ADN durante el entrecruzamiento cromosómico se denominan cromátidas recombinadas.



## DIPLOTENO

En el diploteno, que es la cuarta subetapa de la profase I de la meiosis, ocurren los siguientes eventos:

- Los cromosomas homólogos se separan parcialmente, pero permanecen unidos en los puntos de entrecruzamiento.
- Se pueden observar los quiasmas, que son las regiones donde se produjo el entrecruzamiento cromosómico.
- Los quiasmas mantienen unidos a los cromosomas homólogos y ayudan a mantener la estructura de las tétradas.
- Durante esta subetapa, los cromosomas continúan condensándose.

En el diploteno, los cromosomas homólogos que se han entrecruzado durante el paquiteno comienzan a separarse parcialmente, pero aún permanecen unidos en los puntos de entrecruzamiento llamados quiasmas. Los quiasmas son importantes porque mantienen unidos a los cromosomas homólogos y ayudan a mantener la estructura de las tétradas. Además, los quiasmas permiten que los cromosomas homólogos se separen correctamente durante la anafase I de la meiosis. Durante esta subetapa, los cromosomas continúan condensándose, lo que facilita su posterior

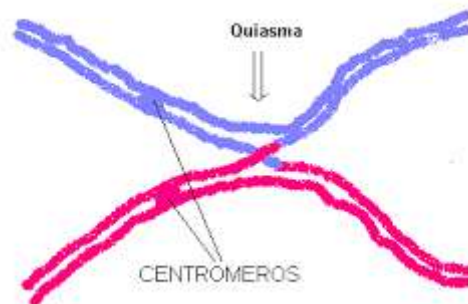


separación. (**IMPORTANTE:** Los oocitos y los espermatozoides permanecen suspendidos en DIPLÓTENO hasta la pubertad)



## QUIASMAS

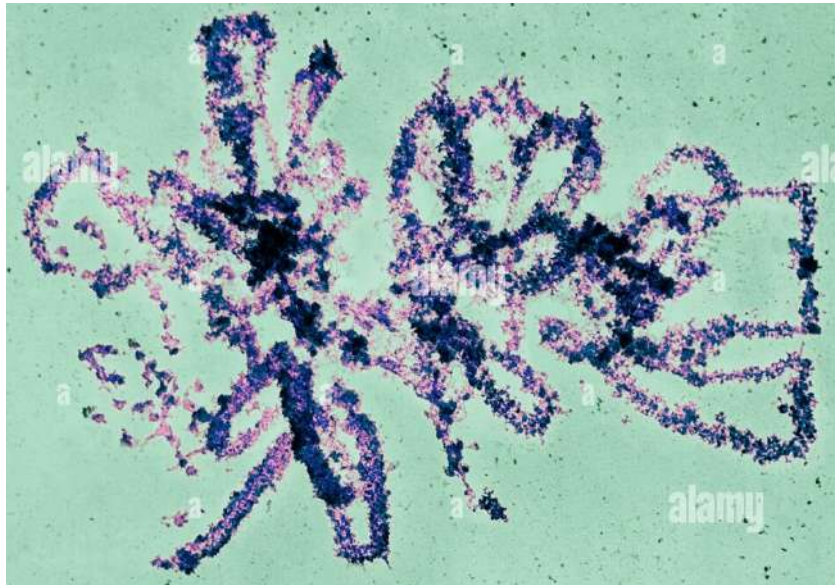
Los quiasmas son estructuras que se forman durante la subetapa de diploteno de la profase I de la meiosis. Durante el paquíteno, los cromosomas homólogos se entrecruzan y se intercambian segmentos de ADN en un proceso llamado entrecruzamiento cromosómico. Durante el diploteno, los cromosomas homólogos se separan parcialmente, pero permanecen unidos en los puntos de entrecruzamiento llamados quiasmas. Los quiasmas son importantes porque mantienen unidos a los cromosomas homólogos y ayudan a mantener la estructura de las tétradas. Además, los quiasmas permiten que los cromosomas homólogos se separen correctamente durante la anafase I de la meiosis. En resumen, los quiasmas son estructuras que se forman durante la subetapa de diploteno de la profase I de la meiosis y son importantes para la correcta separación de los cromosomas homólogos durante la meiosis.



## CROMOSOMAS LAMPBRUSH

Los cromosomas de Lampbrush son cromosomas gigantes que se encuentran en las células de los ovocitos de anfibios y aves. Estos cromosomas son únicos debido a su gran tamaño y a su estructura altamente extendida, que se asemeja a un cepillo de botella. Los cromosomas de Lampbrush son importantes para la síntesis de proteínas y la regulación de la expresión génica durante el desarrollo temprano del embrión. Además, los cromosomas de Lampbrush son útiles para la investigación científica debido a su gran tamaño y a su estructura altamente extendida, que permite la observación detallada de los procesos de transcripción y replicación del ADN. En resumen, los cromosomas de Lampbrush son cromosomas gigantes que se encuentran en las células de los ovocitos de anfibios y aves, y son importantes para la

síntesis de proteínas y la regulación de la expresión génica durante el desarrollo temprano del embrión.



## DIACINESIS

Durante la subetapa de diacinesis de la profase I de la meiosis, ocurren los siguientes eventos:

- Los cromosomas homólogos se condensan aún más y se preparan para la separación en la siguiente fase de la meiosis.
- Se desintegra la envoltura nuclear y se forma el huso meiótico, que es un conjunto de fibras proteicas que se encargan de separar los cromosomas homólogos durante la meiosis.

En la diacinesis, los cromosomas homólogos se condensan aún más y se preparan para la separación en la siguiente fase de la meiosis. Además, se desintegra la envoltura nuclear y se forma el huso meiótico, que es un conjunto de fibras proteicas que se encargan de separar los cromosomas homólogos durante la meiosis.

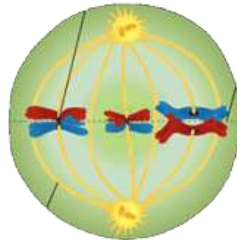


FORMA DE APRENDERSE LAS SUBETAPAS DE LA PROFASE I	
LE	LEPTOTENO
SIGO A	CIGOTENO
PAQUITA	PAQUITENO
DÍA A	DILOTENO
DÍA	DIACINESIS

## METAFASE I

La metafase I es una de las fases de la meiosis, específicamente de la profase I. Durante la metafase I, ocurren los siguientes eventos:

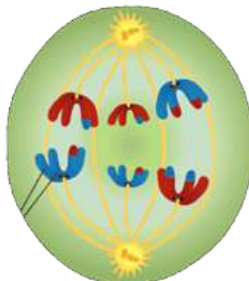
- Los cromosomas homólogos, que están formados por dos cromátidas hermanas, se alinean en el plano ecuatorial de la célula.
- Los cromosomas homólogos se emparejan de manera precisa, uno al lado del otro, formando pares llamados bivalentes o tétradas.
- Los bivalentes se alinean de manera aleatoria en el plano ecuatorial, lo que contribuye a la variabilidad genética.
- Los microtúbulos del huso meiótico se unen a los centrómeros de los cromosomas, lo que permite que los cromosomas se muevan y se separen durante la siguiente fase, la anafase I.



## ANAFASE I

La anafase I es una de las fases de la meiosis, específicamente la tercera fase de la profase I. Durante la anafase I, ocurren los siguientes eventos:

- Los cromosomas homólogos se separan y se mueven hacia los polos opuestos de la célula.
- Las cromátidas hermanas permanecen unidas en los puntos de entrecruzamiento.
- Los microtúbulos del huso meiótico se acortan y tiran de los cromosomas homólogos hacia los polos opuestos de la célula.

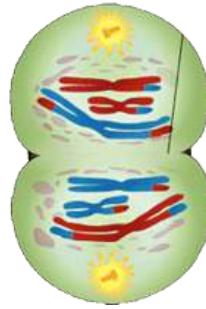


## TELOFASE I

En la telofase I de la meiosis, ocurren los siguientes eventos:

- Los cromosomas homólogos han llegado a los polos opuestos de la célula.
- Se forma una nueva envoltura nuclear alrededor de cada conjunto de cromosomas.
- Los cromosomas se descondensan y se vuelven menos visibles.

- Puede haber una breve citocinesis, que es la división del citoplasma, aunque en algunas células este proceso puede ocurrir más tarde, en la telofase II.



## INTERCINESIS

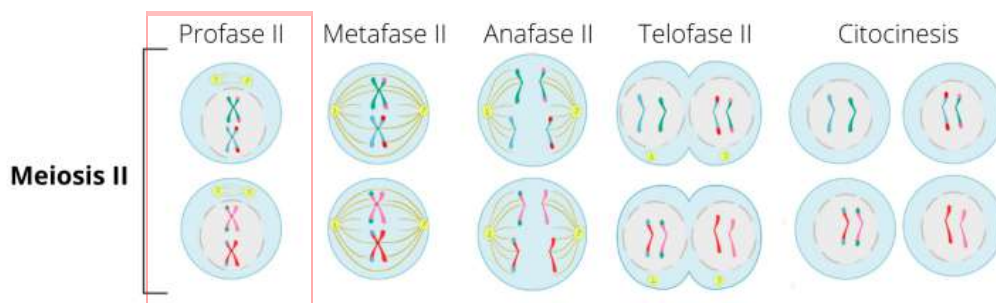
Esta etapa se encuentra entre dos divisiones mitóticas. Corto periodo de tiempo comprendido entre las subfases Telofase I y Profase II de la Meiosis. Existe una separación del citoplasma entre la primera división meiótica; donde se van a generar dos células hijas y como no ha culminado la meiosis, solo se le llama **intercinesis**.



## PROFASE II

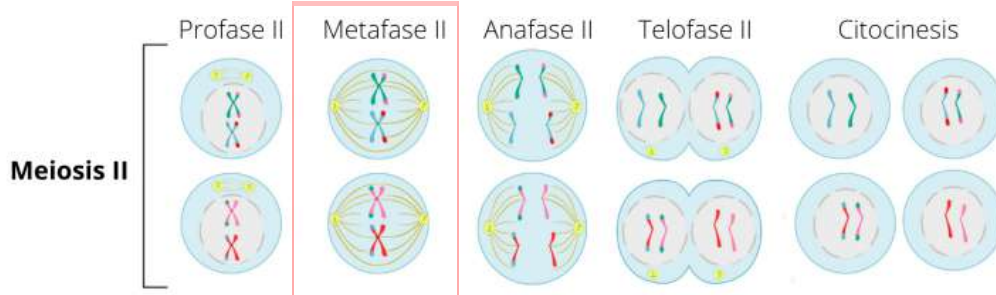
### Cromosomas se vuelven a condensar

Se forma el huso mitótico y la membrana nuclear se rompe. Los microtúbulos se unen a los centrómeros de cada cromosoma. Los cromosomas se vuelven a condensar, ya no se ven dispersos y se logra visualizar las fibras de los cromosomas homólogos.



## METAFASE II

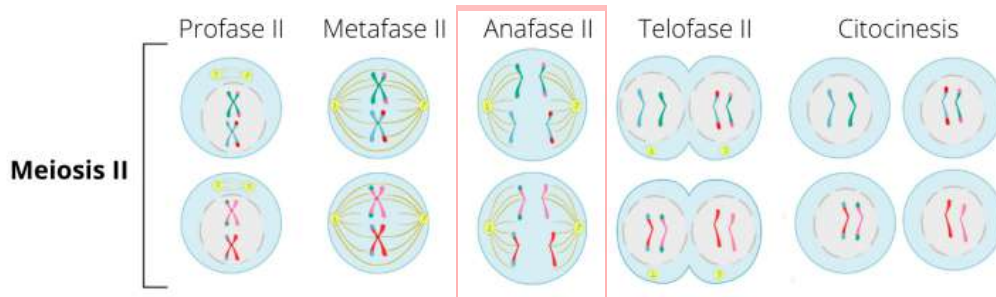
La mitad total de los cromosomas presentes se alinean en el ecuador. Los centrómeros unidos de las cromátidas se enfrentan a polos opuestos, los cromosomas de ambas células se alinean en el centro gracias a la formación de las fibras de los microtúbulos del huso mitótico.



## ANAFASE II

### Desplazamiento de cromátidas hacia polos opuestos

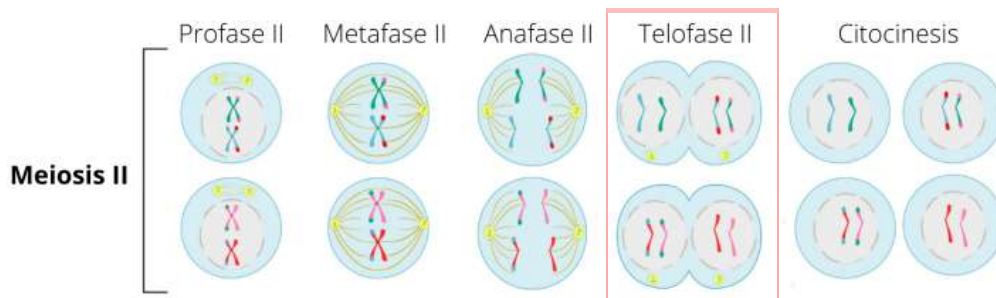
Los cinetocoros de las cromátidas hermanas ahora están orientados en direcciones opuestas, permitiendo que las cromátidas hermanas se separen y se muevan hacia los polos opuestos del huso. Dado por los microtúbulos de luz.



## TELOFASE II

### Se forma la envoltura nuclear

Se da la separación de las dos células hijas últimas y por lo tanto van a dar como producto final **cuatro células hijas**, cada una es una célula haploide.

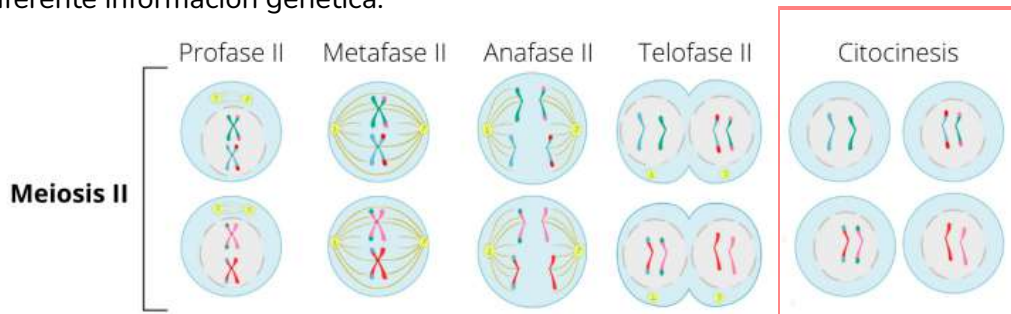




## CITOCINESIS II

### División del citoplasma

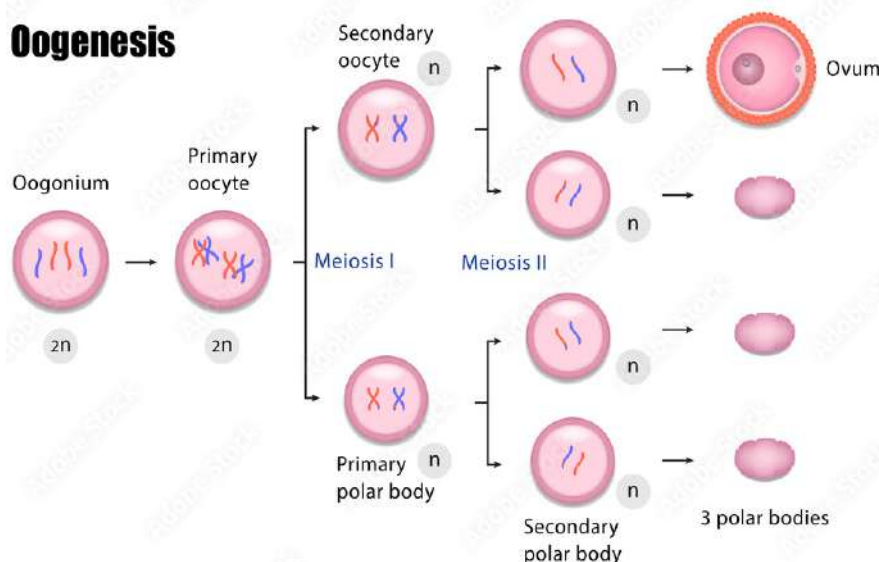
Se forma un anillo contráctil conformado de actina (microfilamento) y miosina (proteína motora). Como resultado tenemos cuatro células hijas, haploides, con diferente información genética.



## GÓNADA FEMENINA - OVARIO - OVOGÉNESIS

La **ovogénesis** es el proceso de formación de gametos femeninos, también conocidos como **óvulos u ovocitos**. Ocurre en las capas más externas de los ovarios. El proceso comienza con el desarrollo de ovogonios diploides, que sufren mitosis hasta que uno se convierte en un ovocito primario. El ovocito primario comienza la primera división meiótica pero luego se detiene y terminará esta división a medida que se desarrolla en el folículo, dando lugar a un ovocito secundario haploide y un cuerpo polar más pequeño. El ovocito secundario inicia la segunda división meiótica y luego se detiene nuevamente. No terminará esta división a menos que sea fertilizado por un espermatozoide. Si ocurre la fertilización, se produce un óvulo maduro y otro cuerpo polar. La ovogénesis se inicia en la etapa embrionaria y es un proceso complejo que involucra varias etapas de desarrollo.

★ **Los cuerpos polares no tienen ninguna función, por lo que pueden ser absorbidos por el ovocito maduro.**

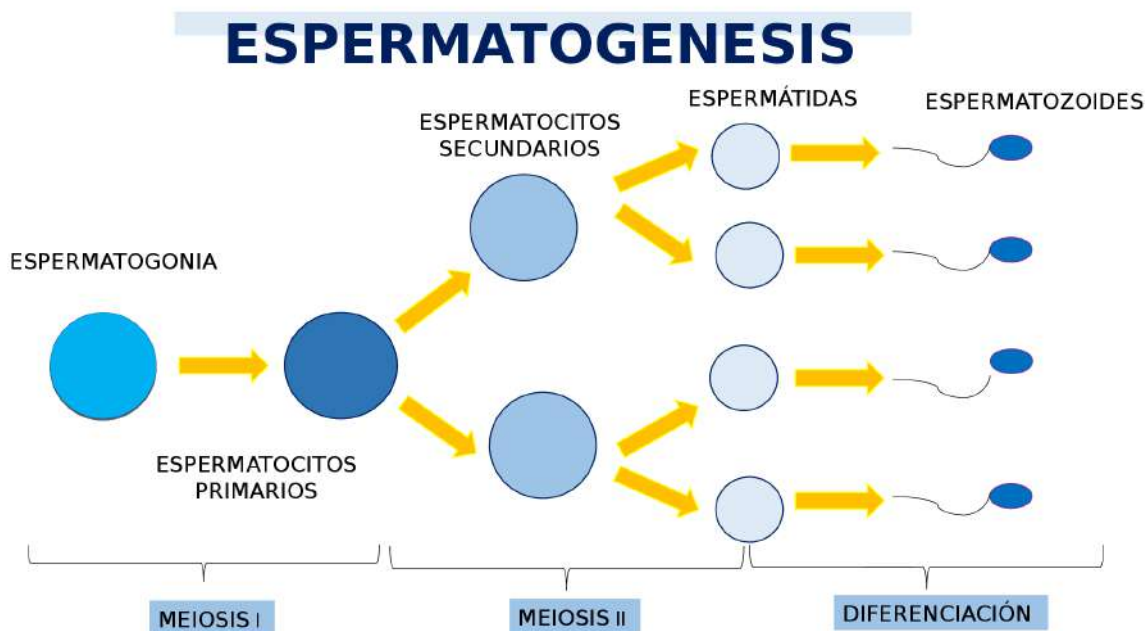


## GÓNADA MASCULINA - TESTÍCULO

La espermatogénesis es el proceso de formación de los espermatozoides a partir de las células germinales primordiales del hombre, mediante mecanismos de mitosis y meiosis. Este proceso se produce en las gónadas masculinas, específicamente en los testículos. La espermatogénesis se inicia en la pubertad y continúa durante toda la vida del hombre. El proceso de espermatogénesis se puede dividir en cuatro fases: multiplicación, crecimiento, maduración y diferenciación.

1. Durante la **multiplicación**, las células germinales se multiplican por medio de la mitosis y forman los espermatogonios.
2. En la fase de **crecimiento**, los espermatogonios crecen y se transforman en células grandes, espermatocitos de primer orden.
3. En la fase de **maduración**, a través de la primera división meiótica, se originan dos espermatocitos de segundo orden. Cada uno de estos, a través de la segunda división meiótica, origina dos espermátidas que se pueden considerar gametos.
4. Finalmente, en la fase de **diferenciación**, las espermátidas se transforman en espermatozoides.

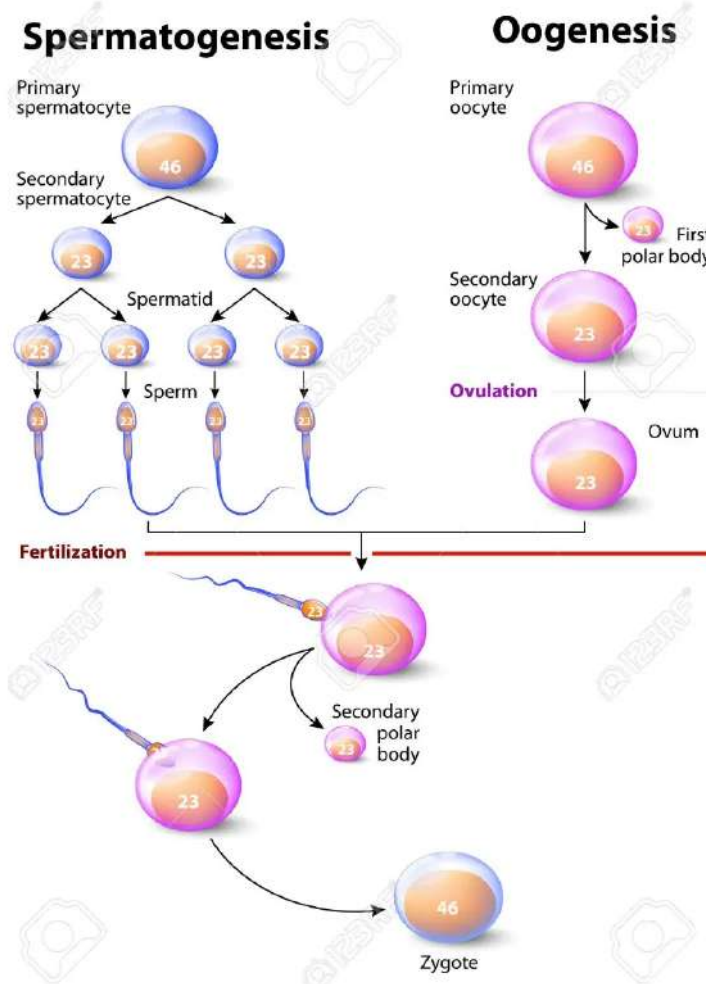
★ Se obtienen como producto cuatro espermatozoides funcionales que son haploides.



## GAMETOGENÉISIS (FERTILIZACIÓN)

La fertilización de gametos es el proceso mediante el cual dos gametos haploides, uno masculino y otro femenino, se unen para formar un cigoto diploide. El proceso de fertilización comienza con la unión del espermatozoide y el óvulo, que se produce en la trompa de Falopio en las mujeres. El espermatozoide penetra en la membrana del óvulo y libera su contenido, lo que provoca la fusión de los núcleos del espermatozoide y del óvulo para formar un cigoto diploide. El cigoto contiene la información genética de ambos progenitores y es el primer paso en el desarrollo de un nuevo individuo.

Los gametos germinales humanos (XY) son células haploides que contienen un solo juego de cromosomas, lo que significa que tienen 23 cromosomas en total. Los gametos masculinos, llamados espermatozoides, contienen un cromosoma X o un cromosoma Y, lo que determina el sexo del futuro individuo. Los espermatozoides que contienen un cromosoma X darán lugar a una mujer, mientras que los que contienen un cromosoma Y darán lugar a un hombre. Por otro lado, los gametos femeninos, llamados óvulos, siempre contienen un cromosoma X. Durante la meiosis, los gametos germinales experimentan una reducción del número de cromosomas de diploide ( $2n$ ) a haploide ( $n$ ), lo que permite la combinación de la información genética materna y paterna durante la fecundación. La fertilización de los gametos masculinos y femeninos da lugar a un cigoto diploide que contiene la información genética de ambos progenitores.



## IMPLICACIONES DE LA MEIOSIS

**DIVERSIDAD GENÉTICA:** recombinación genética y la separación o disyunción de los cromosomas; cuando se separan hacia polos opuestos, y van a generar dos o cuatro células hijas de forma aleatoria.

→ Cada gameto, óvulo o espermatozoide es único, porque ha sido ha sufrido previamente la recombinación genética y separación de sus cromosomas aleatoriamente.

**DIVISIÓN REDUCCIONAL ( $2N$  A  $1N$ ):** las células diploides pueden formar sus gametos que son la fase haploide, esta división reduccional es importante porque va a ser para la reproducción, en el proceso de fecundación y se forme un ser nuevo.

## ANOMALÍAS

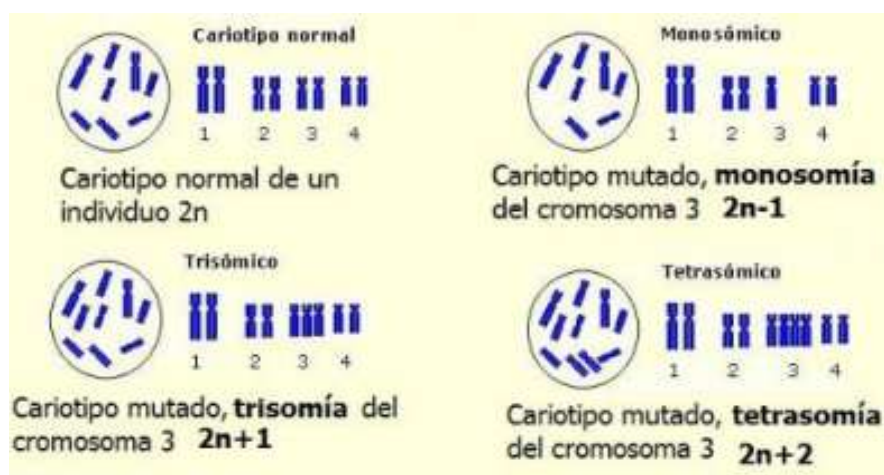
**RECOMBINACIÓN GENÉTICA:** (si hay anomalías genera alteraciones de estructura en cromosomas) como ejemplo: **inversión, delección, duplicación y translocación.**

**DISYUNCIÓN CROMOSÓMICA:** Si existe alguna anomalía puede generar alteraciones numéricas de cromosomas como pueden ser:

★ **Aneuploidías ( $2n+1$  o  $2n-1$ ):** Un organismo gana o pierde dos o más cromosomas (trisomía, tetrasomía) como ejemplo

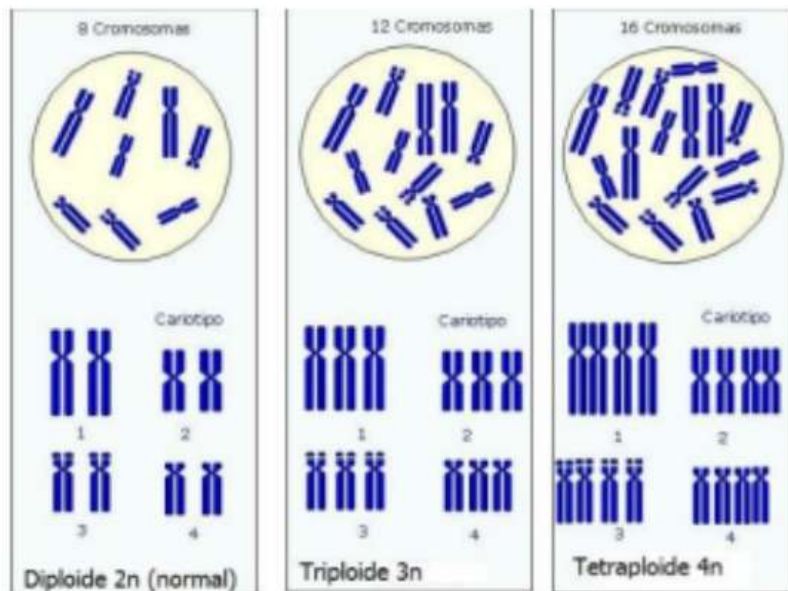
→ Monosomías: síndrome de Turner o trisomías

→ Trisomía 21 - síndrome de down.



★ **Euploidía:** Ocurre cuando hay una dotación completa (diploidía)

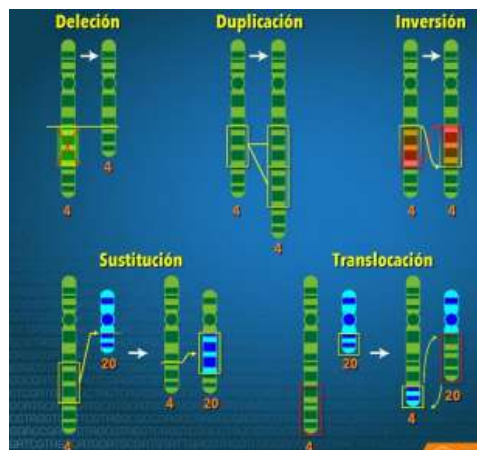
★ **Poliploidía ( $3n$  o  $4n$ ):** ocurre cuando hay más de dos dotaciones.



## RECOMBINACIÓN GENÉTICA (ESTRUCTURALES)

Se ve afectada la estructura del cromosoma en cuanto al ordenamiento lineal de los genes.

- ★ **Translocación:** Intercambio de segmentos cromosómicos entre dos cromosomas no homólogos de diferente grupo.
  - Recíproca: dos cromosomas diferentes intercambian segmentos.
  - Robertsoniana: un cromosoma se adhiere a otro.

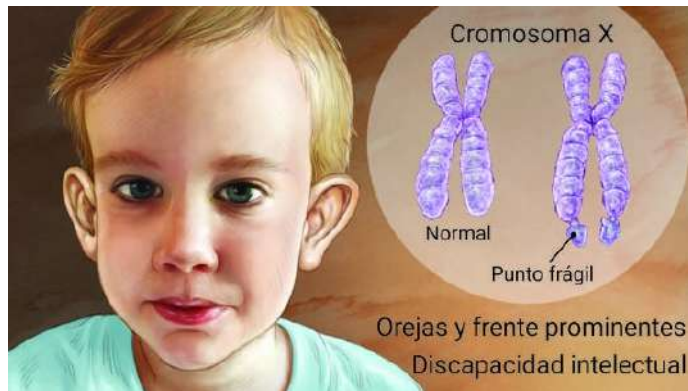


- ★ **Delección:** Pérdida de un nucleótido, de información genética. Por ejemplo: *Síndrome de Prader Willi* (delección parcial del brazo largo cromosoma 15).





- ★ **Sustitución:** Intercambio de un nucleótido por otro que no corresponde.
- ★ **Inversión:** es un cambio estructural por el cual un segmento cromosómico cambia de sentido dentro del propio cromosoma. Cambio de dirección y orientación de un gen 180 grados. Por ejemplo: *Síndrome del hombre lobo* (inversión en el cromosoma 8).
  - Pericéntrica: el centrómero forma parte del segmento.
  - Paracéntrica: en el caso contrario.
- ★ **Duplicación:** un segmento de ADN es duplicado en un mismo cromosoma. Por ejemplo: *Síndrome X-Frágil* - *Síndrome de Martin-Bell* (duplicación parcial del extremo del brazo largo del cromosoma X).



## ANOMALÍAS RESPECTO A DISYUNCIÓN CROMOSÓMICA

### ANEUPLOIDÍAS SEXUALES:

Se les llama así porque la alteración numérica es en los cromosomas X o Y, se mencionan los siguientes ejemplos:

- ★ **Síndrome de Klinefelter (trisomía 47, XXY):** características de hombre y mujer.
- ★ **Síndrome de Turner (monosomía 45 X):** solo se da en mujeres, problemas de fertilidad.
- ★ **Síndrome del doble Y (supermacho, 47 XYY)**
- ★ **Síndrome del triple X (super hembra, 47 XXX)**
- ★ **Mosaicismo:** condición en donde un individuo tiene dos o más poblaciones de células que difieren en su composición genética, puede ser en su composición numérica y puede afectar a cualquier tipo de célula incluyendo: células sanguíneas, gametos, ovarios y espermatozoides y células de la piel.

