**Biología 2do Parcial:**

***Núcleo*:** Todas las células eucariontes tienen núcleo. Este tiene forma variable, y el numero, a su vez, es variable también, puede ser Mononucleadas (la mayoría) Polinucleadas (Ej. Célula muscular). El núcleo celular tiene tres funciones primerias: almacenar la información genética en forma de ADN, transcribir la información en forma de ARN y ejecutar, dirigir y regular las actividades citoplasmáticas a través del producto de la traducción de los genes, las proteínas.

*Estructura del núcleo celular:*

* Envoltura nuclear (endomembranas): Posee doble membrana, por un lado, la externa que tiene ribosomas y por otro lado la membrana interna que se une a la lámina nuclear. La envoltura nuclear tiene muchos poros que comunican el núcleo con el citoplasma. También posee mucha agua, en el nucleosol.
* Lamina nuclear: Le brinda resistencia mecánica a la envoltura. La lámina nuclear se adosa a unas proteínas integrales presentes en la membrana interna de la envoltura y su fosforilación (de la Lamina B) causa la desaparición del núcleo en sí mismo permitiendo el inicio de la división celular. Las láminas A y C se unen a la cromatina.
* Complejo del poro nuclear (CPN): Formado por más de 100 proteínas diferentes, ordenadas en cadenas de 8. Estos complejos presentan canales acuosos por donde transitan pequeñas moléculas polares y canales por donde pasan moléculas de mayor tamaño, los cuales requieren energía y moléculas transportadoras. Atraviesa agua, iones, siempre sustancias chicas. Macromoléculas entrantes (importina): Entran al núcleo aquellas proteínas que tengan una señal especial: NSL (señal de localización nuclear). Ej. enzimas de la duplicación del ADN, enzimas de la transcripción, receptores para hormonas esteroideas. Macromoléculas salientes (exportinas): Salen del núcleo aquellas moléculas que tengan una señal especial: NES (señal de exportación nuclear). Ej. ARNm, ARNt, subunidades ribosomales.
* Nucléolo: Se arman y ensamblan ribosomas. Tiene 10 cromosomas acrocentricos (2 brazos muy en el extremo). 1 célula puede tener + de 1 nucléolo, que en general, sería una célula maligna. El nucleolo desaparece durante la división cellular.
* Cromatinas y Cromosomas: En EUCARIOTAS el ADN está asociado a histonas y a proteínas no histónicas. PROTEINAS NO HISTONICAS: se unen transitoriamente al ADN para regular la expresión de sus genes (factores de transcripción) HISTONAS: son proteínas básicas que se unen permanentemente al ADN para permitir su empaquetamiento. CROMATINA (forma laxa-interfase-núcleo) ADN + HISTONAS CROMOSOMAS (forma condensada-división celulardesaparece el núcleo).

Cromatina: Fabrica ARN. HETEROCROMATINA: - Condensada aún durante la interfase - Localización periférica - Transcripcionalmente inactiva. *CONSTITUTIVA* Siempre condensada, nunca se transcribe. *FACULTATIVA* Condensada o descondensada, dependiendo del tipo celular. EUCROMATINA: - Laxa durante la interfase. - Localización central. - Transcripcionalmente activa. *ACCESIBLE*: Se está transcribiendo. Muy laxa. *POCO ACCESIBLE*: No se está transcribiendo. Un poco menos laxa.

* Nucleosoma (primer empaquetamiento del ADN): El núcleosoma es unidad mínima de empaquetamiento de la cromatina, es el ADN enrollado en un octámero de histonas (dos H2A, dos H2B, 2 H3 y dos H4) que son preoteinas globulares, sin estructura cuaternaria. La H1 conecta a los nucleosomas. Se duplica el ADN sin separarse.

SOLENOIDE (1er grado de empaquetamiento), formado por 6 nucleosomas.Es la eucromatina, que se empieza a enrollar, es decir, se va compactando. La H1 sostiene esta interacción.

BUCLES (2do grado de empaquetamiento), con muchos nucleosomas.El solenoide se plego. La eucromatina se sigue enrollando.

Cromosoma pre-replicativo, aquí se termino de enrollar el ADN.

Cromosoma post-replicativo

* Cromosomas: El cromosoma eucarionte presenta dos moléculas de ADN duplicadas llamada cromatidas hermanas, tienen telomeros en un extremo y en el otro tienen ADN satélite, están hechas de 4 brazos, y unido por un centrómero, quien va a determinar la forma del cromosoma. Representa el máximo grado de empaquetamiento de la cromatina. Al comienzo del ciclo celular cada cromosoma contiene 1 molécula de ADN (pre-replicativo) Sobre el final del ciclo celular cada cromosoma contiene 2 moléculas de ADN (post-replicativo). El cariotipo: Cada especie comparte entre sí el mismo número de pares de cromosomas homólogos, cromosomas con el mismo tipo de información genética. Al presentar cromosomas homólogos dichas especies son diploides (somática). Por el contrario, de no presentar homólogos serían haploides. La dotación cromosómica normal de la especie humana es de 2n=46, (donde la mujer presenta 23 pares de homólogos y el hombre 22 pares de homólogos y una parcialidad). Se dividen en: metacéntricos (ambos brazos aprox. iguales), submetacéntricos (con un brazo más pequeño que otro), acrocéntricos (con un brazo muy al extremo), y terocentrico (los dos brazos del extremo superior casi no están).

**Genoma:** El genoma es el conjunto de genes de una especie. Es una unidad informativa discreta, responsable de una característica transmisible. Un gen es una secuencia de ADN con la información, las bases nitrogenadas, necesaria para formar ARN. El ADN es una molécula relativamente inerte, su información se expresa en dos pasos: la Transcripción, consiste en la síntesis del ARN a partir del ADN. El ARN contiene toda la información de la secuencia de las bases del ADN de la que ha sido copiado. Y la Traducción, momento en el cual el ARN ejecuta las instrucciones recibidas cristalizadoras en la síntesis de una proteína especifica. Cada proteína consiste en una secuencia de aminoácidos típica.

**El código genético**: En él están presentes las bases necesarias para la síntesis de proteínas. Estas bases se agrupan de a tripletes o codones. Lo cuales tienen la información necesaria para la síntesis de los 20 aminoacidos necesarios. Agrupándolos de a tres existen 64 codones para tan solo 20 aminoacidos, puesto que distintos codones codifican el mismo aminoácido. Tres de ellos no codifican aminoacidos sino que funcionan como señales de terminación de traducción (UGA, UAG y UAA) o de inicio (AUG). El ARNm maduro lleva la información para sintetizar una proteína. Esa información está “escrita” en el lenguaje de los nucleótidos. Este codigo permite descifrar esa información y traducirla al lenguaje de los aminoácidos.Las características del código son: -Es universal, pues está presente en casi todos los seres vivos. Solo existen algunas excepciones en ciertas bacterias. –Degenerado, cada AA tiene más de 1 codón. –Vacilante, la 3era base del anticodón (triplete de la cadena complementaria ARNm). –No salgado, se leen triplete por triplete. –Lecturas en signos de puntuación, se lee tal cual su estructura.



**Transcripción**: Este proceso anabólico consiste en la síntesis de ARN a partir de un molde de ADN. Involucra la participación de una enzima ARN POLIMERASA. El inicio, terminación y la secuencia de bases de este ARN vienen determinados por el propio gen.

El primer paso para la transcripción es la unión de la enzima ARN polimerasa (La ARN polimerasa solo puede desplazarse y transcribir si previamente la doble hélice sufre un desenrollamiento y fusión. La misma enzima cataliza ambos procesos, generado hacia el extraño 3’ una burbuja de transcripción. Esta a medida que progresa la fusión por delante de ella, la doble hélice se recompone por detrás. La formación de la burbuja causa un súper enrollamiento de la doble hélice en los sectores ubicados en el extremo 5’ del molde. Este fenómeno es corregido por la enzima topoisomerasa-I) a una región del gen llamada PROMOTOR, entonces este último le señala a la enzima que cadena debe transcribir.

La transcripción es asimétrica: solo se transcribe una de las dos cadenas (no ambas hebras de ADN) que forman cada gen. La cadena que actúa como plantilla es la cadena molde. La hebra no transcripta, complementaria de la anterior, se denomina antimolde o codificante. La ARN polimerasa se desplaza sobre la cadena molde en dirección 3´🡪5´ o *“río abajo”* transcribiéndola a partir del nucleótido que el promotor señala como *punto de inicio de la transcripción*. Ese nucleótido se nombra +1 y los siguientes, río abajo, siguen la numeración correlativa +2, +3, etc. Partiendo de este punto de inicio en la dirección contraria “*río o corriente arriba”* los nucleótidos se numeran -1, -2, etc. Para la transcripción se requieren ATP, GTP, CTP Y UTP. Puesto que para la unión fosfodiéster de cada nucleótido de la cadena de ARN hay que hidrolizar dos fosfatos. Por ende, dicha reacción es exergónica y la energía necesaria es dada por los sustratos de la reacción.

*Transcripto primario*: La transcripción concluye cuando se alcanza la señal de terminación ARN-transcripto primario (secuencia específica de bases de ADN). El transcrito primario repite la dirección y secuencia (excepto que lleva U en vez de T) que la hebra no copiada o antimolde, por eso se la llama positiva o codificante.

*Requisitos para la transcripción:*

1. Molecula de ADN molde con región promotora.
2. ARN polimerasa que: Reconoce las secuencias señalizadoras. Abre la hélice. Lee el molde (3´🡪5´). Reconoce y ubica nucleótidos complementarios. Polimeriza los sustratos (de 5´a 3´)
3. Cofactores enzimáticos de la ARN polimerasa: Mg++ o Mn++
4. Sustratos: UTP, ATP, GTP, CTP
5. Fuente de energía: los mismos sustratos
6. Una Pirofosfatasa
7. Una topoisomerasa I

Transcripción en **procariontes:** Llevada a cabo por:

* *ARN polimerasa*: Los procariontes presentan un solo tipo de ARN polimerasa que sintetiza los diversos ARNs. Se trata de un complejo proteico oligomérico formado por 5 tipos de subunidades α, β, β´, σ y Ꙍ, con dos copias de α y una de cada una de las demás. Todas las subunidades excepto σ conforman un núcleo enzimático. *σ se comporta como un factor de inicio de la transcripción* del cual depende la selectividad del proceso. Al unirse al complejo oligomérico se conforma la holoenzima, sin él la ARN polimerasa puede realizar la transcripción pero no es capaz de reconocer los sitios correctos para iniciar.
* *Promotores bacterianos*: Lugar en donde se señala en que parte se tiene que unir la enzima. *Ubicados siempre rio arriba* del inicio de la transcripción, constan de *dos secuencias de bases* conservadas o secuencias consenso indispensables para la unión de la holoenzima y la señalización del punto de inicio. Las secuencias consenso son TATAAT, en posición -10, también conocida como caja de Pribnow y TTGACA, en posición -35.
* *Factor σ:* Las bacterias poseen diferentes factores σ que reconocen distintas versiones de la secuencia -35 en lo promotores. Cada factor σ transcribe determinados grupos de genes. Esto le permite a las células contar con baterías de proteínas diferentes según la situación, mediante la síntesis del factor σ adecuado.
* *ARNm policistrónicos*: Exclusivos de procariontes. Es el que lleva información para varias proteínas (contiene varios cistrones).

*Proceso:*

* Cuando se inicia la transcripción la ARN polimerasa (transcribe todos los tipos de ARN) forma un complejo con la región doble hélice donde se ubica el promotor. En principio este es un *complejo promotor cerrado*. Inmediatamente la enzima cataliza el desenrollamiento del ADN (La ARNpol separa las dos cadenas del ADN), dando lugar al *complejo promotor abierto*. Entonces comienza a copiar en el nucleótido +1 y cuando el transcripto ha añadido alrededor de 8 nucleótidos, el factor σ se disocia de la ARN polimerasa, siendo la transcripción continuada por el núcleo de la enzima.

*Señales de terminación:*

* INDEPENDIENTE DE rho: Secuencias repetidas GU (señal de terminación) determinan la formación de un bucle en el 3’ del ARN transcripto. Esto impide el avance de la ARNpol poniendo fin a la transcripción.
* DEPENDIENTE DE rho: Idem pero mediado por una proteína rho.
* Mientras se realiza la transcripción los ribosomas ya comienzan la traducción del ARNm en el extremo 5’ (traducción cotranscripcional) En procariotas los ARN no maduran.

Transcripción en **eucariontes:** *Llevada a cabo por:*

* 3 tipos de ARNpolimerasa, donde todas son proteínas cuaternarias: ARN polimerasa I (nucléolo): transcribe ARNr 45S. ARN polimerasa II (nucleoplasma): transcribe ARNm y la mayoría de los ARNpn. ARN polimerasa III (nucleoplasma): transcribe ARNt, ARNr5S. ARNpc y el resto de los ARNpn.

*Factores de transcripción*: A su vez, las ARN polimerasas eucariotas se unen al promotor por medio de proteínas llamadas FACTORES BASALES DE TRANSCRIPCION. Las eucariotas poseen además *factores de transcripción específicos* que relacionan a los factores basales con las regiones reguladoras de un gen controlando así la tasa de transcripción.

* FACTORES BASALES: Se unen a las ARNpoli para que éstas reconozcan el sitio promotor del gen.
* FACTORES ESPECIFICOS: Se unen a secuencias reguladoras del gen. Los factores específicos interactúan con los basales para regular la transcripción. Se dividen en: FACTORES ESPECIFICOS ACTIVADORES: Se unen a secuencias intensificadoras activando la transcripción. FACTORES ESPECIFICOS REPRESORES: Se unen a secuencias silenciadoras frenando la transcripción del gen.
* MADURACION DE LOS ARN EUCARIOTAS:

ARN transcripto primario ARN maduro. Exclusivo en eucariotas (los ARN procariotas NO maduran). Son modificaciones post-transcripcionales en las moléculas de todos los tipos de ARN eucariotas. Todos los ARN eucariotas maduran en el núcleo antes de pasar al citoplasma.

*Proceso maduración ARNm:*

* Los promotores para la ARN polimerasa II se ubican rio arriba del punto de inicio de la transcripción. La ARN polimerasa II inicia la transcripción del ARNm, la cual requiere para poder continuar la presencia de otras proteínas, los *factores de elongación*. Una vez concluida la molécula a sintetizar, se obtiene el *transcripto primario o pre-ARN*. Éste deberá atravesar por un proceso de maduración.
* 1. Capping: Cuando el ARNm transcripto primario alcanza 30 nucleótidos de longitud, en el extremo 5´ del ARNm se agrega un nucleótido metilado llamado cap (7-metilguanosina). Esta incorporación ocurre apenas el transcripto comienza a sintetizarse, es *cotranscripcional*. El cap tiene las siguientes funciones: Evita la degradación del extremo 5´ del ARNm por fosfatasas o nucleasas. Es requerido durante la remoción de intrones. Permite que el ARNm pueda llegar al citoplasma y participa en la unión a los ribosomas
* 2. Poliadenilación: Consiste en el agregado de aprox 250 adeninas al extremo 3´. Esto es necesario para proteger al extremo 3´ del ARNm de la degradación enzimática y ayuda al ARNm a salir del núcleo. En los ARNm encargados de codificar a las histonas, el extremo 3´ no se poliadenila.
* 3. Splicing: Los responsables de este proceso son unas RNP nucleares pequeñas (RNPsn) compuestas por un pequeño ARN nuclear rico en uridinas y varias proteínas. Las RNPsn que participan en el corte y empalme son U1, U2, U4, U5 y U6. Las cuales se combinan entre sí en torno del transcripto primario al que habrán de procesar, formando un complejo macromolecular denominado espliceosoma. Este proceso corta los intrones, los elimina y empalma los exones, constituyendo una molécula continua lineal. El spliceosoma cataliza el corte de intrones y empalme de exones.
* LOS ARNm EUCARIOTAS SON MONOCISTRONICOS: En eucariotas cada ARNm maduro informa para una sola proteína

*Síntesis y Proceso maduración del ARNr 45 S:*

* La iniciación de la síntesis del ARNr45 S requiere la presencia de *dos factores de transcripción*: uno se une al promotor y otro a la región reguladora (amplificadora). Ambos se comunican entre sí y con la ARN polimerasa I dando inicio a la transcripción. La transcripción de cada gen de ARNr45S concluye al arribar la ARN polimerasa I a la *secuencia de terminación rica en timinas*. Los genes del ARNr45S se hallan alineados *en tándem*, que es donde están las 200 copias de ADN de las *constricciones secundarias* de determinados cromosomas.
* El procesamiento consiste en una serie ordenada de cortes hasta quedar los ARN 28S, 18S y 5,8S como unidades independientes. Las secuencias espaciadoras del transcripto primario son digeridas. El procesamiento además incluye la asociación y ensamblado de distintas proteínas con los ARN 28S, 18S y 5,8S.
* Todo esto ocurre en el nucléolo: la síntesis en la *región fibrilar central (se genera parte de este ARN)* y el procesamiento en la *región granular periférica* (empalme de ARN 28S, 18S y 5,8S)

*Síntesis y Proceso maduración del ARNr 5S:*

* Las aproximadamente *2000 copias* del gen que codifica para el ARNr5S se encuentran localizadas *fuera del nucléolo*. Su transcripción es dirigida por la ARN polimerasa III que requiere la presencia de tres factores de transcripción unidos al promotor.
* Apenas es sintetizado el ARNr5S *ingresa al nucléolo* y se asocia a proteínas ribosómicas para ser incorporado a la subunidad ribosómica mayor.

*Síntesis y Proceso maduración del ARNt:*

* La transcripción de las *10 a 100 copias* de cada uno de los genes que codifican a cada uno de los ARNt es dirigida por la ARN polimerasa III y requiere *dos factores de transcripción unidos al promotor*.
* Cada ARNt transporta específicamente un aminoácido hacia el ribosoma para que se incorpore a la proteína que se está sintetizando.
* La especificidad por el AA se la da el ANTICODON (secuencia de 3 bases nitrogenadas).
* Modificaciones químicas en algunas bases nitrogenadas de sus nucleótidos. Eliminación de un intrón. Agregado de CCA en el extremo 3’ donde se une el aminoácido

**Traducción**: La síntesis proteica consiste en la traducción de la información codificada en la secuencia de nucleótidos del ARNm, en la secuencia correspondiente de aminoácidos en una cadena polipeptídica. La síntesis se lleva a cabo en los ribosomas. La síntesis proteica incluye 2 etapas:

* Activación de los aminoácidos o aminoacilación (en el citosol): Antes de la traducción cada ARNt se engancha a su aminoácido específico, esta aminoacilación es catalizada por 20 variantes de la enzima aminoacil-ARNt sintetasa. Esto garantiza la fidelidad de la traducción. El AA queda unido a su ARNt por medio de un enlace ester de alta energía, al hidrolizarse, esa energía liberada será utilizada para formar la unión peptídica
* Traducción del ARNm (en los ribosomas): Iniciación: El metionil-ARNt se une a la subunidad menor del ribosoma. El ARNt iniciación ingresa por el sitio P y allí reconoce el cap 5’, lo cual garantiza que el mensaje genético se lea en sentido 5’ a 3’. Se acoplan codón AUG – anticodón ARNt iniciador. Se acopla la subunidad mayor del ribosoma formando el complejo de iniciación. Todo este proceso es mediado por FI (factores proteicos de iniciación). Elongación: Se forma un complejo: aminoacil ARNt FE1-GTP. Este complejo ingresa al sitio A, que es adyacente al sitio P ya que este fue ocupado por el primer aminoacil-ARNt. Cuando el acople codón-anticodón es correcto se disocia el complejo (fidelidad de la traducción). Se forma la unión peptídica mediada por la peptidil trasferasa (subunidad mayor). Transloca el ribosoma al sitio P con gasto de GTP. Todo este proceso es mediado por FE (factor de elongación). Terminación: La finalización de la síntesis proteica ocurre ante la llegada, al sitio A del ribosoma, de uno de los 3 codones stop estos son reconocidos por el factor de terminación. Un factor de terminación se une al codón STOP, estimulando la hidrólisis del enlace entre la cadena polipeptidica y el ARNt ubicado en el sitio P. Como consecuencia de esta reacción el polipéptido se desacopla del ARNt, liberándose en el citoplasma. El ARNm se desacopla del ribosoma y se disocian la dos subunidades.

Polirribosomas: Se denomina así al grupo que traducen simultáneamente el mismo mensaje. Los ribosomas en esta unidad estructural operan independientemente sintetizando una cadena polipeptídica completa. Estos optimizan el rendimiento de la síntesis. En eucariotas pueden estar libres en el citoplasma o adheridos a las membranas del REG.

*Modificaciones postraduccionales*: La proteína recién sintetizada solo tiene estructura primaria. Las modificaciones postraduccionales modifican a la proteína para que tenga actividad biológica. Ejemplos: Estructuras 2ª, 3ª y 4ª (plegamientos mediados por chaperonas) Glicosilación Fosforilación, etc…

***Regulación*** *de la expresión genética en procariontes*: La síntesis de enzimas está dirigida y regulada por algunos genes ubicados en un segmento del ADN llamado Operón. Un operón consiste en un promotor que gobierna la transcripción de varios genes, se une a la ARNpoli; en un operador, que permite la activación/desactivación del promotor, se une a la proteína represora, y con un gen regulador, secuencia de ADN que codifica para la proteína reguladora, pero no está inmediatamente al lado del operon.

* *Operón lac*: Degrada lactosa (catabólico). Este se va a unir a la proteína represora, la va a modificar y dejara libre a la ARN polimerasa para que esta pueda sintetizar los genes estructurales. Como la lactosa al unirse al represor lo inactiva y se pone así en marcha al operón, decimos que la lactosa actúa como un inductor/estimulador. Ademas, debe estar ausente la glucosa, ya que esta es más preferible como fuente de energía que la lactosa; y los niveles de Cap-AMPc deben ser elevados, de no ser asi, la trancripcion se detiene, porque el represor activo se une al operador y porque los niveles de Cap-AMPc están bajos. Si hay ambos, la trancripcion se reduce al minimo.
* *Operón triptófano*: Este operon es reprimible, produce triptófano. A partir del gen represor se produce ARNm que este a su vez va a producir la proteína represora (co-represor), encontrándose inanctiva, entonces todo el tiempo el operon triptófano se transcribe. Ahora bien, si no se produce triptófano, el operon genera 5 enzimas para obtenerlo. En cambio, si se produce triptófano, los genes estrucuturales no se expresan, ni hay enzimas), este se unira a la proteína inactiva, volviéndola activa, que luego se unira al sitio operador, entonces la ARNpolimerasa no se transcribe.

**MUTACIONES:** Las mutaciones son cambios o variaciones en la secuencia de nucleótidos del ADN o bien en la cantidad de material genético que posee un individuo, que ocurren en la etapa S del ciclo celular. Aquellas mutaciones en el genoma (material genético-ADN) se producen porque el mensajero es quien arrastra el error, y se extiende al ADN. Estas pueden aparecer por errores en la duplicación o transcripción, como así también pueden ser producidas por factores ambientales (mutagenicos). La enzima (ADN polimerasa) que copia al ADN (cromátidas hermanas) se puede equivocar, pero tiene la capacidad de corregirse. En cambio, la ARN polimerasa no tiene esta cualidad. Si esta última cae en un intrón o en el espacio intergénico, no hay mutación. Distinto es el caso si cae en el exón, donde deberá analizarse para revelar si hay o no mutación. Se dividen en Génicas (afectan a 1 solo gen) y Cromosómicas (afectan cromosomas).

* Génicas:

Sustitución: Cambio de un nucleótido por otro. No afecta a la proteína. Deleción: Falta un nucleótido. Afecta a la proteína. Inserción: Se agrega un nucleótido que no debería estar. Cambia la lectura de la proteína.

* Cromosómicas: Numéricas: Monosomía: Falta 1 cromosoma. Dando un total de 45 copias de cromosomas, cuando lo normal son 46. Ej: Síndrome de Turner. Trisomía: Tiene 1 cromosoma extra. Dando un total de 47 copias. Ej: Síndrome de Klinefelter. Polisomía: Presencia de cromosomas de más sobre un par de cromosomas. Ej: Síndrome Down. Estructurales: Delación: Pérdida de un segmento del cromosoma. Duplicación: Se gana algún segmento cromosómico. Inversión: Mismo número de cromosomas, pero con 1 fragmento invertido. Translocacion: Dos cromosomas diferentes intercambian segmentos entre sí. Un cromosoma completo se adhiere a otro

**Ciclo celular:** Proceso de vida de la célula. Las etapas a través de las cuales pasa la célula desde una división celular a la siguiente constituyen el ciclo celular. Etapa cíclica. Se divide en: Interfase G1, S y G2. Fase M Meiosis o Mitosis.

G1 Periodo comprendido entre la finalización de la fase M y el comienzo de la síntesis de ADN. La célula desarrolla toda su vida, crece, y se requiere mucha energía. Es la etapa de más duración de 8h a 10h.

S Duplicación del ADN. Copia idéntica del ADN ya preexistente. Requiere mucha energía. Dura 7h aprox.

G2 La preparación para la fase M, control de ADN, para que no ocurran mutaciones. Dura 3h aprox.

Fase M Donde la célula se divide. Dura 1h aprox.

*Variaciones (en función a la etapa G1):*

* Células que no dividen, como las nerviosas o las musculares, siempre están en la etapa G0.
* Células que no necesitan dividirse (están en G0), solamente ante ciertos estímulos, como los linfocitos o hepatocitos, por ejemplo: cuando nos enfermamos los linfocitos generan anticuerpos o los hepatocitos regeneran el hígado.
* Células que habitualmente se dividen, más expuestas al daño como las epiteliales de revestimiento.

*Control del ciclo celular:*

* Kinasas: Llevan a cabo reacciones químicas, que modifican a la proteína, sin embargo no están activas, aunque si dispuestas. Dependientes de las cíclinas (CDK-ciclina). Una vez activadas actúan fosforilando (agregando grupos fosfato) y activando como consecuencia a otras proteínas cruciales del ciclo celular. Las Cdk se activan cuando la concentración de la ciclina correspondiente alcanza su concentración máxima (esto ocurre cuando lo que se desarrolla en G1 sucede de forma correcta). Este es un requisito indispensable para que las dos proteínas puedan unirse y formar así un complejo proteico. Existen varios tipos de ciclinas que pueden  agruparse en dos clases principales: las ciclinas de G1 y las ciclinas mitóticas. Las ciclinas de cada una de estas clases actúan en la fase correspondiente del ciclo celular.
* Ciclinas: Activan a las kinasas. Constituyen la parte reguladora del complejo
* Proteinas inhibidoras.

*Control de la replicación*: Sobre los orígenes de replicación del ADN se halla permanentemente unido a lo largo del ciclo celular un complejo proteico llamado *CRO=Complejo de Reconocimiento del Origen de replicación*. Este complejo interacciona con diferentes grupos de proteínas que varían según la fase del ciclo celular determinando que este complejo tome dos conformaciones o estados diferentes:

* Estado Pre-replicativo: Lo capacita para la replicación de modo que esta pueda ser activado por el FPS. Durante la etapa G1.
* Post-replicativo: Posibilita la transición hacia la fase M e impide la ocurrencia de una nueva replicación del ADN antes de que la célula se divida. Esta al final del periodo S.
* FPS: La formación del complejo FPS depende de la presencia de su ciclina reguladora. Su función está, a su vez, regulada por la presencia de un inhibidor. Induce la duplicación del ADN cuando actúa sobre PreRC.
* FPM: Regula la entrada en mitosis. Para que se conforme su estado activo es necesaria la presencia de ciclinas mitóticas (que se asociarán a su CDK correspondiente). Una vez formado el complejo, su activación dependerá de sucesivas etapas de fosforilación y desfosforilación del complejo (proceso regulado por otras ciclinas) Determina:

-> disolución de la membrana nuclear (por fosforilación de la lámina nuclear)

-> condensación de los cromosomas (por fosforilación de histona 1)

-> activa un sistema de destrucción de ciclinas mitóticas.

*CHECKPOINTS*: Estos controlan eventos claves del ciclo celular y permiten la transición solo si estos han sido completados.

* Punto de control por daño en el ADN: Este sistema bloquea la progresión a través del ciclo de toda célula que presente daños en las moléculas de ADN. Se genera una señal que arresta a las células en G1, demora la fase S y/o bloquea la finalización de G2 (apoptosis). Uno de los mediadores críticos en la respuesta celular ante daño genotóxico es la proteína p53.
* p53: Es una proteína que se une a secuencias del ADN y activa la transcripción de determinados genes. En condiciones normales es degradada rápidamente. En respuesta a daños en el ADN se observa acumulación de p53 en la célula, es decir, el mecanismo que se desencadena es un aumento en la cantidad de proteína a expensas de una disminución en su degradación. El resultado de la activación de genes producido por p53 a consecuencia de un daño en el ADN es el arresto del ciclo celular en puntos específicos. Esta pausa otorga la posibilidad de reparar el ADN. Alternativamente, la célula puede entrar en apoptosis. Si este mecanismo no existiera los daños potencialmente perjudiciales producidos en el ADN serían transmitidos a las células hijas.
* p21: La proteína p53 inhibe la progresión del ciclo celular por medio de la activación de un gen que codifica la proteína p21. Esta proteína es una inhibidora de quinasa que actúa por dos mecanismos: 1- bloquea cdk2 (paso entre G1 y S: impide que se duplique el ADN mutado). 2- interacciona con proteínas esenciales para la replicación del ADN (como el componente PCNA de la ADN pol delta en eucariontes).
* Control independiente de la p53: En las células irradiadas la producción y/o activación de FPM es demorada, lo cual impide la progresión a fase M. Esto podría estar determinado por una reducción de la ciclina como por una demora en la activación del FPM. De esta manera, ante un daño en el ADN se produce un arresto en G2, independiente de p53, siendo el FPM el efector de dicho arresto.

*Pérdida del control del ciclo celular* (los genes implicados en la carcinogénesis):

* Genes supresores de tumores: Actúan frenando la proliferación celular y pierden su capacidad protectora cuando se alteran ambas copias del gen. Con que 1 alelo este sano puede actuar igual, porque cumplen su función, se puede controlar. Ej: p53, RB
* Proto-oncogenes: Codifican proteínas vinculadas al normal control del ciclo celular. Su versión alterada son los Oncogenes, en cuyo caso las proteínas codificadas causan pérdida de control del crecimiento. Con la sola alteración de una de las copias del gen es suficiente para que se exprese el fenotipo alterado que es anómalo. Ej: pueden codificar para factores de crecimiento o sus receptores, proteínas citoplasmáticas como *ras* o factores de transcripción como *mic*.

**SVC** (SISTEMA VACUOLAR CITOPLASMATICO): Formado por membranas con estructura y composición química semejantes a la membrana plasmática, denominadas endomembranas. Funciones: -Compartimiento del citoplasma –Intercambia sustancias con el citosol por permeabilidad selectiva de sus membranas -Exporta sustancias –Es estructural. Está formado por:

* REG: Bicapa de fosfolipidos con ribosomas. Es una continuación de la envoltura nuclear. Esta cerca del núcleo. Se sintetizan las proteínas, como la glucoproteína, en el matriz o en el lado externo de la célula (gracias a que actúa el péptido señal) para la membrana plasmática o para exportación, luego el ribosoma se desprende. Y forman a los lisosomas. El REG no está en espermatozoides ni glóbulos rojos.
* REL: Sintetiza lípidos. Degrada glucógeno para obtener glucosa. Modifica hormonas esteroides. Detoxifica/depura sustancias. Acumula calcio (intercambio ionico), que es liberado para la contracción muscular.
* Complejo de Golgi: Maduración y distribución de productos del REG y del REL. Provee membrana plasmática. Sintetiza proteoglicanos. Parte de las vesículas que libera el aparato de golgi van a formas lisosomas, que degradan sustancias a través de las enzimas con pH acido; o vesículas secretoras, o simplemente irán al exterior. Tiene una cara cis, donde los lípidos y proteínas entran en [vesículas](http://es.wikipedia.org/wiki/Ves%C3%ADculas) de transporte que provienen del RER y salen por la cara trans en [vesículas](http://es.wikipedia.org/wiki/Ves%C3%ADculas) de transporte con destino a la superficie celular o a otro compartimento.

**REPLICACION DEL ADN:**

* Es semiconservativa, o sea que Cada molécula hija de ADN contiene una cadena original y una cadena nueva recién sintetizada.
* Comienza en varios (eucarionte) o en un (procariontes) origen, que son secuencias específicas de ADN.
* Las 2 cadenas de ADN se separan ruptura de los puentes de hidrogeno. Se forma la burbuja de replicación que contiene dos horquillas de replicación.
* Es bidireccional, o sea, a partir de un punto de origen, la molécula se duplicará en ambas direcciones.

*Enzimas presentes:*

1. Helicasa: Esta se encarga de desarmar la cadena de doble hélice y de romper los puentes de hidrogeno. Es generara tensiones.
2. TOPOISOMERASAS I y II (girasas): Eliminan las tensiones creadas por la helicasa. Impiden el híper enrollamiento.
3. SSBP (proteínas de unión a simple cadena): Evitan que las cadenas separadas por la helicasa se vuelvan a unir antes de ser copiadas. Uniéndose a ambas hebras molde.
4. ADN polimerasa: Es la enzima principal. Lee la cadena de ADN molde en dirección 3’ a 5’, y asi, polimeriza ADN complementario en dirección 5’ a 3’, estas nuevas de ADN seran complementarias y antiparalelas respecto a las cadenas molde. Va a necesitar energía de diversos sustratos, como ATP, GTP, CTP. La ADNpoli no puede “iniciar síntesis”, solo puede “continuar síntesis”, necesita un cebador o primer, que será la ARN primasa. ADN en procariontes: ADN polimerasa I (elimina los cebadores y rellena con ADN) ADN poli II (Exonucleasa. CORRIGE ERRORES DE LAS CADENAS DE adn, SI LOS HAY, CORTA EL GRAGMENTO) ADN poli III (ENCARGADA DE LA SINTESIS DE LAS CADENAS HIJAS durante la replicación). ADN en eucariontes: ADN pol α: sintetiza la cadena retrasada ADN pol ɗ: sintetiza la cadena continua ADN pol β: reparación del ADN.
5. ARN primasa: Sintetiza pequeños fragmentos de ARN que se utilizan como cebadores.
6. Ligasa: Cataliza la formación de enlaces fosfodiéster entre nucleótidos de distintos fragmentos (de Okasaki)
7. Telomerasa: Previene el acortamiento cromosómico.

*Proceso:*

La replicación comienza en sitios específicos llamados sitios de origen de la replicación (cadena molde), el cual es una secuencia de nucleótidos que será reconocido por la ADN polimerasa para hacer la copia de la cadena nueva. A partir de este sector actúan las enzimas helicasas abren la horquilla. De este modo se forma un área conocida como "burbuja de replicación". En los extremos, se genera una tensión capaz de romper el ADN. Aquí es donde intervendrá la topoisomerasa, que cortara la unión fosfodiéster de una de las hebras. Esta girara en sentido contrario, y se volverá a unir. Gracias a ese corte, alivia la tensión generada por la helicasa al romper las uniones puente de hidrógeno. Luego la proteína SSB, se coloca alrededor de la burbuja y estabiliza la forma monocatenaria de la hebra que se está replicando, para que no se pliegue y acople por complementariedad de bases con ella misma. A partir de esta acción, la ADN polimerasa es capaz de reconocer las bases libres y colocar el nucleótido con su correspondiente base complementaria (A-T y C-G). De esta forma se sintetiza una nueva hebra utilizando como molde cada una de las cadenas originales. La enzima ADN polimerasa III posee algunas restricciones para poder cumplir con su actividad catalítica. Una de ellas es que sólo es capaz de realizar la síntesis de ADN en el sentido 5´----3 ́, motivo por el cual opera en direcciones opuestas en cada hebra. Otra restricción de la enzima ADN polimerasa es que no puede iniciar la síntesis de las nuevas hebras si no cuenta con un extremo 3 ́ libre. Por esta razón es necesario que, antes del inicio de cada hebra nueva, actúe otra enzima, la ARN polimerasa o primasa, que sintetiza un corto fragmento de ARN que actúa como cebador. El ARN cebador o primer, corta la molécula de ARN y hace que empiece a actuar la ADN polimerasa (lo cual genera el antiparalelismo). Luego, la ADN polimerasa continúa la síntesis de ADN. Okasaki descubre que como la ADN polimerasa III forma segmentos de ADN discontinuos sobre la cadena retrasada Las hebras tardías o retardadas son aquellas que requieren del cebador, se sintetiza en forma discontinua, mientras que las hebras conductoras  se sintetiza en forma continua, son las que van en el sentido 5’---3’. Luego de todo esto, intervienen la ADN polimerasa I, que reemplaza a la primasa, con la ligasa, que une a la ADN pol I con lo que sigue de la hebra. La mitad de la burbuja se denomina horquilla. Para formar la cadena solo se necesita un fosfato, que se coloca como monofosfato, mientras que el sustrato es el trifosfato (o cuando están sueltos será di o trifosfato)

**DIVISION CELULAR**: (2n, diploide. n, haploide)

**Mitosis**: En organismos eucariontes, células somáticas. Origina 2 células hijas genéticamente idénticas (mismos alelos). Se reparte misma cantidad de cromosomas. Origina élulas diploides (2n). Es ecuacional. En organismos unicelulares implica la reproducción del organismo. En organismos pluricelulares determina tanto el crecimiento y el desarrollo como el normal funcionamiento de los tejidos. Se divide en Cariocinesis (división del nucleo) y en Citocinesis (división del citoplasma). Está dividida en 5 etapas:

* Profase: La cromatina se condensa, y se forma el cromosoma (número variable). Se va a desintegrar la membrana nuclear. Se forma el huso mitótico a partir de los centrosomas.
* Prometafase: Los centrosomas migran y se unen a los centromeros de cada cromatide.
* Metafase: Hay mayor condensación de cromosomas (mejor p/el estudio de los científicos), todos ubicados en el plano ecuatorial, donde los centrosomas tienen los microtúbulos (proteínas). Cada cromatide hermana está enfrentada.
* Anafase: Las proteínas que mantenían unidas a las cromatides hermanas son degradadas y cada una migra hacia polos opuestos de la célula. Se inicia la citocinesis.
* Telofase: Los cromosomas se descondensan, se forma cromatina. Se vuelve a formar la membrana nuclear, habiendo forman los 2 núcleos hijos. Se divide el citoplasma, por citocinesis, donde se forman 2 células hijas, con el mismo número de cromosomas de la célula madre.

**Meiosis**: Es un tipo de división celular que ocurre una única vez y solo células germinales. A partir una célula diploide o 2n se obtiene 4 células hijas haploides llamadas gametas que contiene nueva combinación genética. Consiste en dos divisiones nucleares sucesivas, precedidas por una única duplicación del ADN. Cada gameta aporta 1 juego completo de cromosomas, llamado complemento haploide. El nuevo individuo resultante de la fecundación (cel. embrionaria) porta 2 juegos completos de cromosomas (2n). Procedentes uno del padre y uno de la madre que aportan los *cromosomas homólogos*, idénticos en forma y tamaño, portan los mismos *genes*, aunque pueden diferir en sus *alelos*. Se divide en MEIOSISI/ II.

*Meiosis I* (2C en G1, se duplica en la fase S, o sea 4C, cantidad que ingresa en Meiosis I, se "reduce" el número de cromosomas a la mitad, cada homólogo se va para un polo opuesto):

* Profase I: Consiste en 5 etapas: 1) LEPTOTENE: los cromosomas se tornan visibles y entre las cromátides hermanas se sitúa un filamento proteico o cordón axial. La envoltura nuclear, por su parte, comienza a disgregarse.2) CIGOTENE: los cromosomas hómologos se aparean, se conforma una estructura llamada *complejo sinaptonémico* y se produce el *entrecruzamiento o crossing-over*.El intercambio de segmentos de ADN entre los cromosomas homólogos apareados 3) PAQUITENE: inicia cuando se completa la sinapsis y puede durar días o semanas (a diferencia de las otras etapas que duran horas). Los cromosomas se condensan más  y las cromátidas se hacen visibles; el par homólogo recibe ahora el nombre de tetrada (constituido por cuatro cromátidas.  Las cromátidas hermanas ya no son idénticas entre sí. 4) DIPLOTENE: los cromosomas apareados y recombinados comienzan a separarse por disolución del complejo sinaptonémico, manteniéndose unidos solo en los sitios donde ocurrió el intercambio. Estas conexiones llaman quiasmas. 5) DIACINESIS: los quiasmas se deslizan hacia los extremos, se acentúa la condensación de los cromosomas, unen a las fibras del huso y se dirigen a la región ecuatorial de la célula.
* Metafase I: Los pares homólogos, aún unidos por los quiasmas terminales se alinean sobre el plano ecuatorial de la célula de tal manera que las dos cromátides de un cromosoma se enfrentan al mismo polo.
* Anafase I: Comprende la separación de los cromosomas homólogos y su migración hacia los polos de la célula.
* Telofase I: Los cromosomas haploides llegan los polos, no retornan a un estado de descondensación interfásico y la membrana nuclear puede reconstituirse o no. Cada núcleo hijo tiene la mitad de los cromosomas del núcleo original. . Dando como resultado dos células hijas. Luego hay un corto período interfásico llamado intercinesis en el cual no hay duplicación del ADN y la célula entrará en la segunda división meiótica: meiosis II

*Meiosis II*: (igual a la mitosis, se separan las cromatidas de la celula haploide, es ecuacional porque aunque reduce la cantidad de material genetico por celula a la mitad no reduce el número de cromosomas por celula.)

* Profase II: Los cromosomas vuelven a condensarse, se desintegra la membrana nuclear, desaparece el nucléolo y empiezan a aparecer las nuevas fibras del huso.
* Metafase II: Los cromosomas se ubican en el plano ecuatorial. En este caso, a diferencia de la metafase I los cinetocoros de cromátides hermanas se enfrentan a polos opuestos. Los ovocitos de vertebrados detiene su proceso meiótico en esta etapa. Solo luego de la fertilización se completará la segunda división meiótica.
* Anafase II: Las cromátides hermanas se separan y migran, traccionadas por las fibras del huso, hacia polos opuestos.
* Telofase II: Los husos desaparecen, se forma la envoltura nuclear en torno a cada juego de cromosomas. Simultáneamente ocurre la citocinesis, dando como resultado 4 células haploides.

|  |  |
| --- | --- |
| MITOSIS | MEIOSIS |
| Ocurre en células somáticas | Ocurre en células sexuales |
| Las células hijas son diploides | Las células hijas son haploides |
| Es ecuacional | Es reduccional la meiosis I y ecuacional la meiosis II |
| Las 2 células hijas son idénticas a la célula madre | Las 4 células hijas son diferente a la célula madre |
| Las células hijas contiene los mismos alelos | Las células hijas pueden contener diferentes alelos |

**Genética:**

* *Gen*: Fragmento de ADN con una información particular, en humanos, el 1% trascribe proteína y el 99% regula con la ARN polimerasa.
* *Genoma:* Conjunto de genes, que edifican a una especie.
* *Genes alelos*: Ocupan el mismo “locus” en cromosomas homólogos, excepto el par masculino (XY).
* *Genes ligados*: Todos los que están en un mismo cromosoma.
* *Fenotipo*: Son aquellos genes que se pueden ver o medir, es la manifestación del gen. Ej: Color de pelo.
* *Genotipo*: Es toda la información que hay en los genes, no siempre se va a manifestar, porque hay mucha más información en el gen que la que se expresa en el aspecto.
* *Gen dominante*: Es cuando está presente en el genotipo y se manifiesta en el fenotipo. (AA)
* *Gen recesivo*: Esta en el genotipo, aunque puede o NO expresarse en el fenotipo. (aa)
* *Homocigota*: El par de alelos que son iguales a lo que hace su expresión. Los 2 dominantes o recesivos. (AA) o (aa)
* *Heterocigota*: El par de alelos son 1 y 1, uno dominante y el otro recesivo. (Aa)

*Leyes de Mendel:*

* *Ley de la segregación*: Durante la meiosis, los genes alelos se separan y van a diferentes gametas (para que de esta manera se transfiera la información genética al hijo).
* *Ley de la asociación independiente*: Varios pares de genes alelos después de la meiosis se distribuyen en las gametas, salvo que estes ligados en el mismo cromosoma.

Excepciones a las Leyes de Mendel:

* *Dominancia incompleta*: Se mezclaron 2 colores. El alelo dominante no enmascara el efecto del alelo recesivo por completo; es decir, que no es completamente dominante. Actúa de forma más veloz y activa la enzima del gen recesivo. Fenotipo intermedio.
* *Codominancia*: El gen recesivo se expresa en el fenotipo. Son ambos dominantes. Se manifiesta la expresión individual de cada alelo.
* *Alelos múltiples*: Tienen más de 2 opciones para caracterizar a un gen.  En el caso del ser humano, existen 3 alelos diferentes que pueden participar en la definición del tipo de sangre: A, B y O. Es importante tener en cuenta que cada gen contiene únicamente 2 alelos. Por lo tanto, la existencia de los alelos múltiples no se puede observar en un mismo organismo, sino en el conjunto de individuos de una misma especie.
* *Herencia ligada al sexo*: Genes que se  encuentran en los cromosomas sexuales. Algunas enfermedades que padece la especie humana se deben a la presencia de algún gen defectuoso en algún cromosoma (X, no en Y).

.