

NATURALEZA Y FLUJO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA

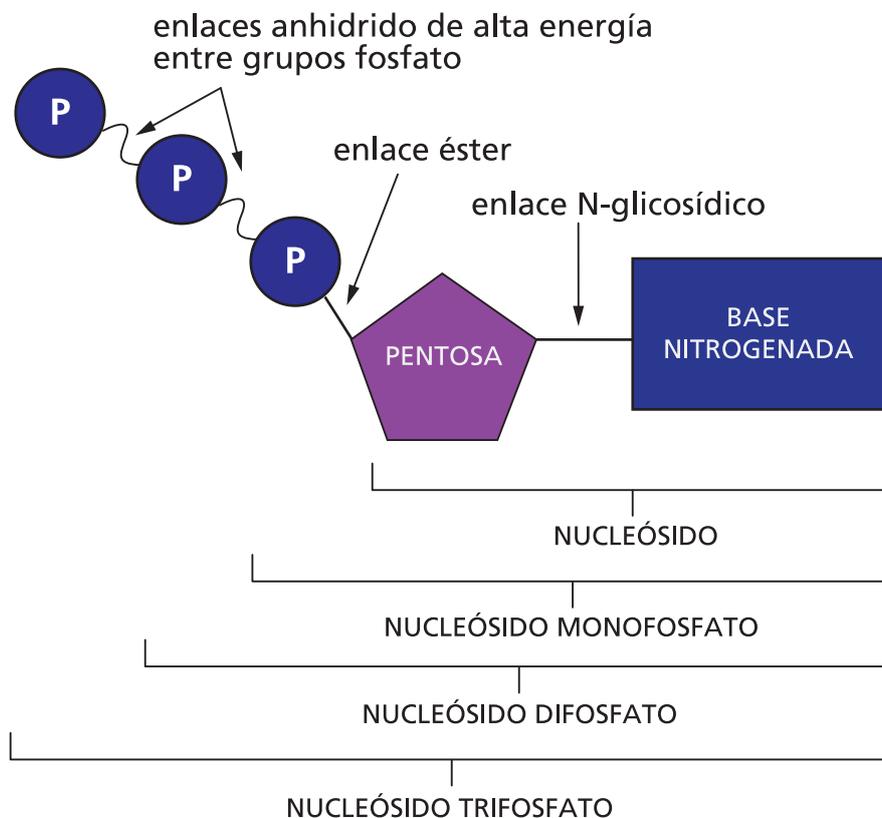
Nucleótidos

Un nucleótido se forma por la combinación de tres moléculas: una **base nitrogenada**, una **pentosa** y **ácido fosfórico**.

Los nucleótidos pertenecen a dos grupos distintos, según el tipo de pentosa que contienen: los que contienen ribosa son los **ribonucleótidos** y los que contienen desoxirribosa son los **desoxirribonucleótidos**.

A su vez, existen dos grupos de bases nitrogenadas: las **púricas**, formadas por dos anillos de carbono y nitrógeno y las **pirimídicas**, de menor tamaño que las anteriores, pues constan de un solo anillo. Las bases púricas son adenina (A) y guanina (G) y las pirimídicas incluyen citosina (C), timina (T) y uracilo (U).

La unión de la base nitrogenada con la pentosa forma un **nucleósido**. A éste pueden añadirse 1, 2 ó 3 moléculas de ácido fosfórico. Así, se obtienen nucleótidos que se nombran como nucleósidos monofosfato, difosfato o trifosfato (fosfato es el radical que deriva del ácido fosfórico, una vez que éste se une al nucleósido).



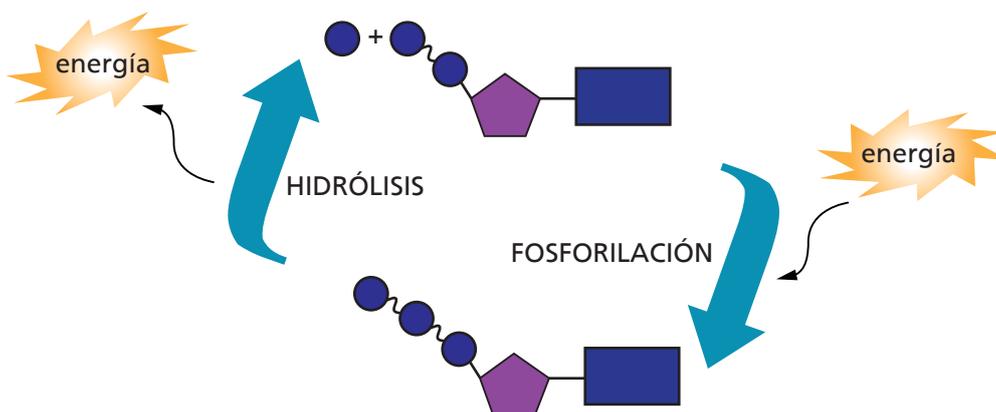
Todas las uniones involucradas se producen por **reacciones de condensación**. La pentosa se enlaza por su C1 a un átomo de nitrógeno de la base nitrogenada, formando un enlace N-glicosídico y por su C5 a un fosfato, mediante un enlace éster.

NOMENCLATURA DE NUCLEÓSIDOS Y NUCLEÓTIDOS

Pentosa	Base nitrogen.	Nucleósido	Nucleótido		
			Monofosfato	Difosfato	Trifosfato
Ribosa	Adenina	Adenosina	AMP	ADP	ATP
	Guanina	Guanosina	GMP	GDP	GTP
	Citosina	Citidina	CMP	CDP	CTP
	Timina	Timidina	TMP	TDP	TTP
	Uracilo	Uridina	UMP	UDP	UTP
Desoxirribosa (d-Ribosa) d=desoxi	Adenina	dAdenosina	d-AMP	d-ADP	d-ATP
	Guanina	dGuanosina	d-GMP	d-GDP	d-GTP
	Citosina	d-Citidina	d-CMP	d-CDP	d-CTP
	Timina	d-Timidina	d-TMP	d-TDP	d-TTP
	Uracilo	d-Uridina	d-UMP	d-UDP	d-UTP

Los fosfatos se unen entre sí por enlaces anhídrido. Los enlaces de tipo anhídrido entre los grupos fosfato pertenecen a un tipo de **unión de alta energía**. Se los denomina así puesto que almacenan más energía que otros enlaces covalentes. Esto se debe a que los grupos fosfato tienden a ceder protones, adquiriendo cargas negativas que se repelen entre sí; por lo tanto, para unirlos es necesario vencer la fuerza de repulsión, es decir, se debe entregar una cantidad mayor de energía. Inversamente, cuando estas uniones se hidrolizan, la energía es liberada.

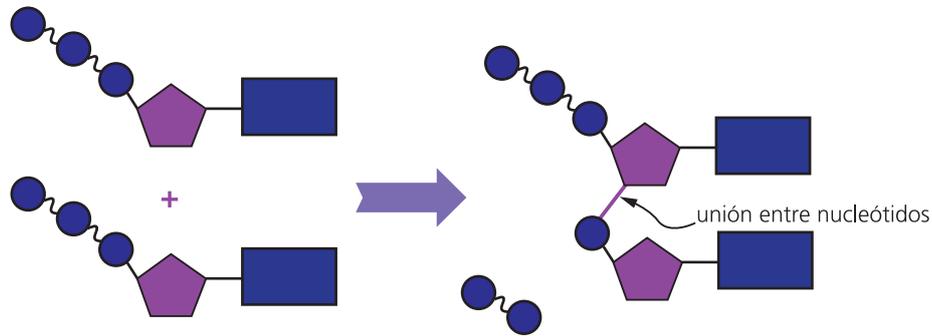
A causa de la presencia de los enlaces de alta energía, los nucleósidos difosfato y trifosfato son utilizados como **intermediarios energéticos**: guardan o ceden una cierta cantidad de energía mediante la formación o hidrólisis de un solo enlace.



Además de la función de **intermediarios energéticos**, desempeñada principalmente por los ribonucleótidos de adenina (difosfato de adenosina = ADP y trifosfato de adenosina = ATP), los nucleótidos libres son componentes de **coenzimas**; como tales se unen a ciertas enzimas para cuyo funcionamiento resultan indispensables.

Pero la función de los nucleótidos que nos ocupará en este capítulo es la que cumplen como **monómeros de los ácidos nucleicos**. Los ribonucleótidos se polimerizan entre sí para formar ácido ribonucleico (ARN), mientras que los desoxirribonucleótidos se polimerizan dando origen al ácido desoxirribonucleico (ADN).

La reacción de polimerización requiere la presencia de nucleótidos trifosfato como sustratos. Sin embargo, al formarse el enlace entre dos nucleótidos, el que se incorpora a la cadena pierde sus dos fosfatos más externos. Así, una vez formados los polímeros, éstos consisten en cadenas de nucleótidos monofosfato.

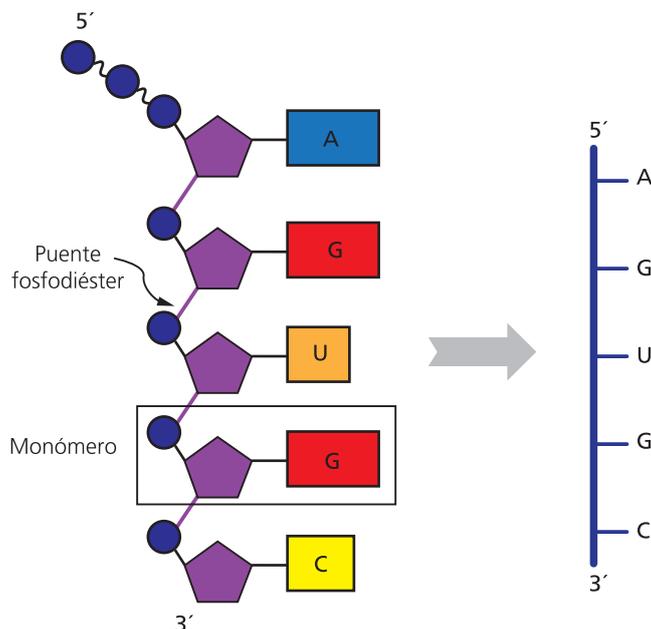


Ácido ribonucleico (ARN)

El ácido ribonucleico, o **ARN**, es un **polímero lineal de ribonucleótidos**. Los monómeros del ARN son nucleótidos de cuatro clases: de **adenina**, de **guanina**, de **citósina** y de **uracilo**; en el ARN no hay nucleótidos de timina. Estas cuatro clases de nucleótidos se repiten, en diferentes secuencias, a lo largo de las cadenas de ARN.

Los nucleótidos se enlazan entre sí mediante **enlaces fosfodiéster**. Dichos enlaces se producen al reaccionar el hidroxilo unido al carbono en posición 3 (C 3') de la ribosa del primer nucleótido, con el grupo fosfato unido al carbono en posición 5 (C 5') del nucleótido entrante. Por lo tanto, los dos extremos de la cadena son distintos: el primer nucleótido de la cadena tiene grupo fosfato libre en posición 5', mientras que el último tiene un hidroxilo libre en posición 3'. Los extremos de la cadena de ARN se nombran entonces como 5' y 3', respectivamente.

Todas las moléculas de ARN comparten esta estructura; sin embargo, hay **variaciones** que dependen de la longitud de cadena, la secuencia de bases, las modificaciones químicas operadas posteriormente sobre la molécula y el plegamiento o estructura tridimensional que adopta la cadena lineal.



Todos los ARN se sintetizan en el núcleo, pues su síntesis requiere ADN como molde, aunque muchos de ellos son transportados luego al citoplasma.

Existen tres tipos principales de ARN que participan en forma directa en la síntesis de proteínas: el **ARN mensajero (ARNm)**, el **ARN ribosomal (ARNr)** y el **ARN de transferencia (ARNt)**. Éstos se localizan en el citoplasma.

Otros ARN, llamados **ARN pequeños**, ubicados tanto en el núcleo como en el citoplasma, participan de diversas formas en procesos relacionados con la maduración y la expresión de los anteriores.

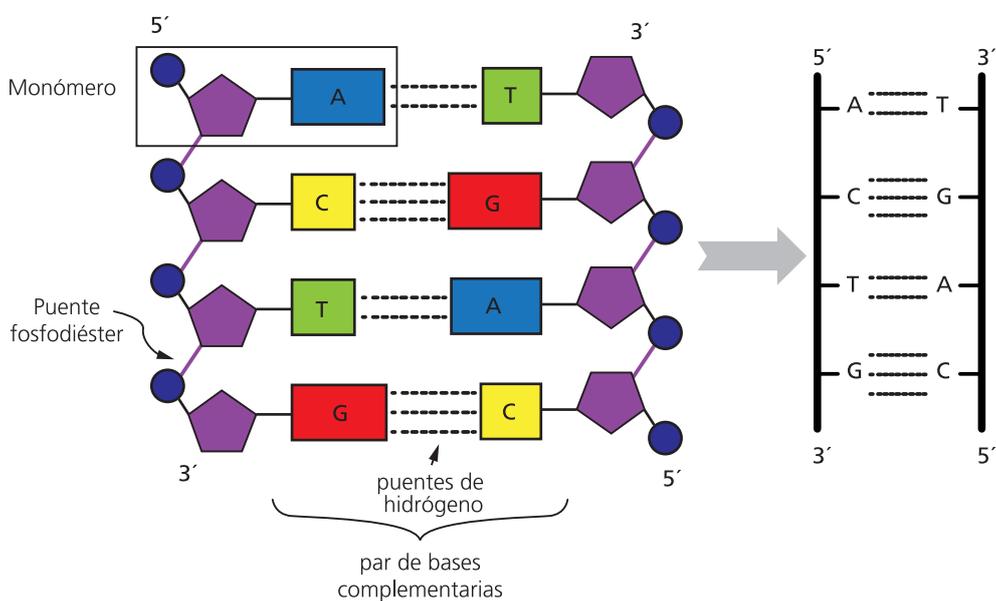
Ácido desoxirribonucleico (ADN)

El ADN está formado por **dos cadenas de desoxirribonucleótidos**. En cada cadena están presentes cuatro clases de nucleótidos: de **adenina**, de **guanina**, de **citocina** y de **timina**; en el ADN no hay nucleótidos de uracilo. Los nucleótidos de una misma cadena se unen mediante **puentes fosfodiéster**.

Las dos cadenas que forman la molécula de ADN son **antiparalelas**, pues están orientadas o “corren” en sentido inverso (5'→3' y 3'→5').

Además, ambas cadenas se enfrentan por sus bases, que establecen entre sí **uniones del tipo puente de hidrógeno**. Los pares de bases (pb) que se constituyen al enfrentarse las cadenas no lo hacen al azar, sino que siempre se aparean una base púrica y una pirimídica; más específicamente: adenina con timina y citosina con guanina.

Este apareamiento específico se produce por dos motivos: por una limitación estérica (espacial) y por la composición de las bases. La limitación estérica se debe a las bases púricas son más grandes que las pirimídicas (7 y 4 Å, respectivamente). Si las bases se enfrentasen al azar, la molécula de ADN no tendría un diámetro constante, sino zonas anchas, donde se acoplaran dos base púricas, angostas, donde se unieran dos pirimídicas, e intermedias, si el par se formara con una base de cada tipo. Al complementarse una base púrica con una pirimídica, el ancho del par de bases y de la molécula toda, es constante (par de bases=7+4=11). Esto hace que la estructura sea más estable.



Además, tanto la adenina y la timina por un lado, como la citosina y la guanina por el otro, poseen sustituyentes en las posiciones adecuadas para establecer uniones puentes de hidrógeno. Entre adenina y timina se forman dos y entre citosina y guanina, tres puentes de hidrógeno.

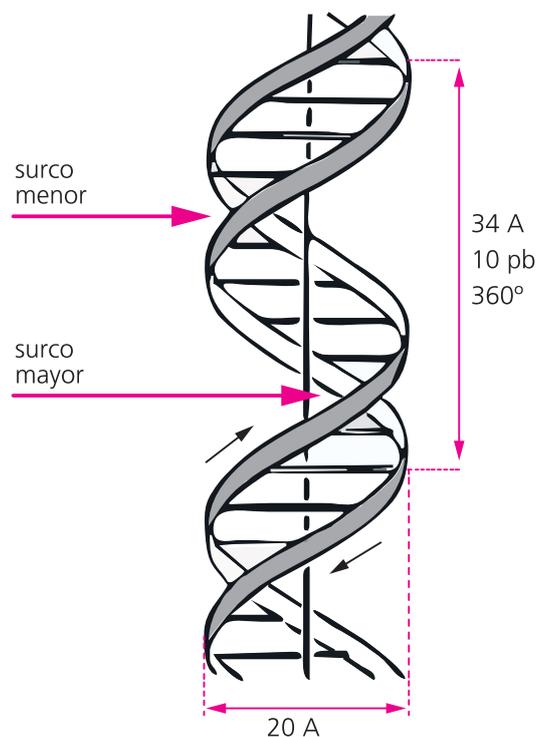
Esta **regla de complementariedad** entre las bases determina que la composición de bases de una cadena quede absolutamente supeditada a la de la otra cadena que forma la molécula; ambas cadenas son complementarias. Como ya veremos, este hecho es esencial para los mecanismos de autoduplicación y transcripción.

En lo que respecta a la secuencia de bases de una cadena, no existen restricciones: las bases pueden sucederse en cualquier orden.

Las **dos cadenas antiparalelas y complementarias** adoptan en el espacio una **estructura helicoidal dextrógira** (con giro hacia la derecha), como si se enrollaran sobre un cilindro imaginario. Por eso se ha comparado a la molécula de ADN con una escalera de caracol. Las barandas estarían representadas por los ejes laterales de las cadenas, sucesiones de pentosa y fosfato unidos por los puentes fosfodiéster. Entre ambas “barandas”, los pares de bases, perpendiculares al eje, serían los escalones.

Este tipo de disposición, en la cual pentosas y fosfatos se exponen en el exterior, mientras las bases se ocultan en el interior de la doble hélice, responde al comportamiento de dichas moléculas en medio acuoso. En efecto, la pentosa y el fosfato son hidrofílicos, en tanto las bases son hidrofóbicas.

El ancho total de la molécula de ADN es de 20 Å; los pares de bases o “escalones”, se suceden a intervalos de 3,4 Å a lo largo de la molécula. Debido al giro de la molécula, cada par de bases tiene una rotación de 36° con respecto al anterior. Esto significa que, cada 34 Å, la molécula abarca 10 pb y completa un giro de 360°.



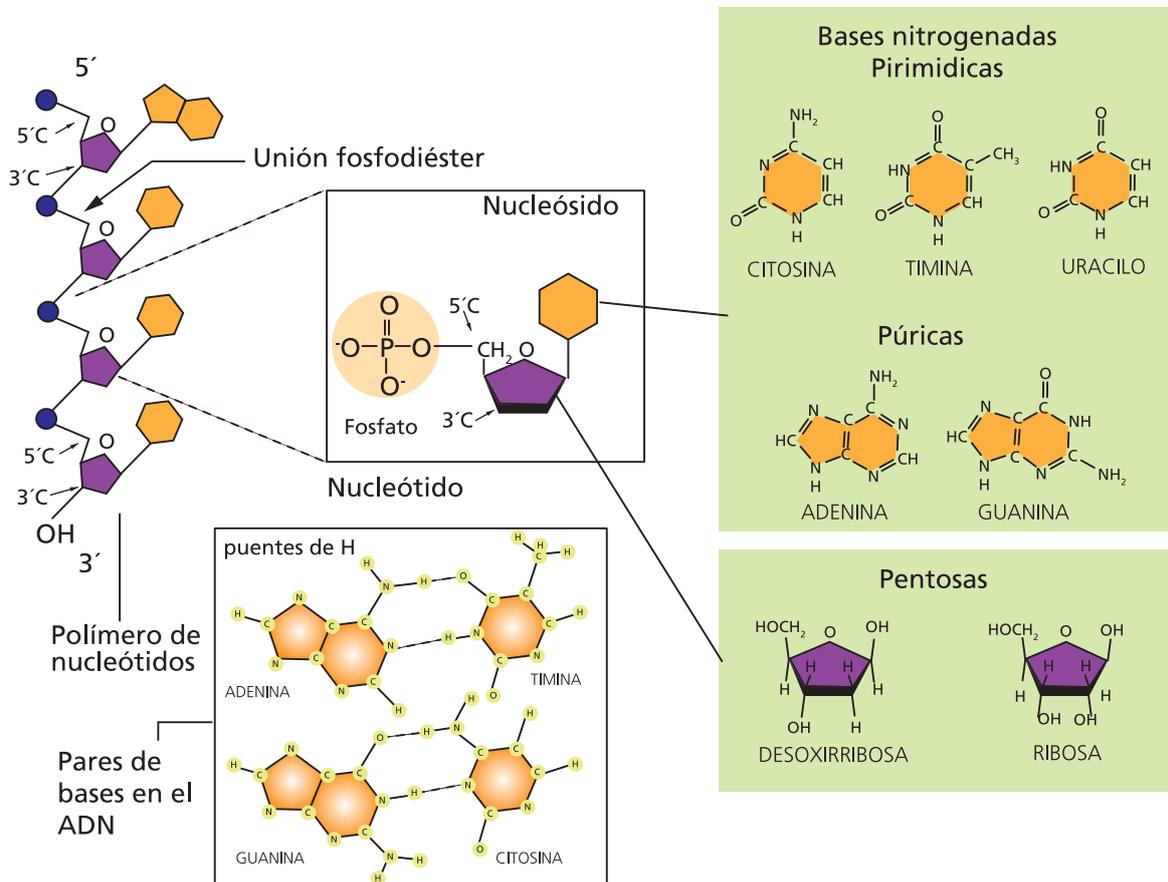
Modelo del ADN de Watson y Crick

La descripción precedente de la estructura del ADN corresponde a un modelo presentado conjuntamente en 1953 por el biólogo James Watson y el físico Francis Crick, el cual les valió el Premio Nobel de Fisiología o Medicina, en 1962; se conoce como “**el modelo de Watson y Crick**”. Watson y Crick dilucidaron la estructura de ADN partiendo de algunos datos previos, que lograron unir, literalmente, como piezas de un rompecabezas. Hasta entonces, se conocía la composición química del ADN, pero no la forma en que sus componentes se unen. **Chargaff** ya había señalado, unos años antes, que en el ADN de distintas procedencias se cumplían las siguientes reglas: el porcentaje de adenina coincidía con el de timina y el porcentaje de guanina coincidía con el de citosina.

Por otro lado, estudios cristalográficos realizados sobre el ADN con la técnica de difracción de rayos X, ofrecían imágenes del ADN que parecían compatibles con una estructura helicoidal. Estos datos habían sido obtenidos por **Rosalind Franklin y Maurice Wilkins**, quienes los pusieron en conocimiento de Watson y Crick mientras desarrollaban su investigación.

Watson y Crick construyeron modelos moleculares tridimensionales de los bloques químicos que componen el ADN. Con ellos, intentaron armar una estructura molecular tridimensional, que fuera coherente con las propiedades químicas, el comportamiento frente a agua y la geometría de dichos bloques y también con los datos previos. Así surgió el modelo del ADN. La comprensión de la estructura de esta molécula, a la cual ya se le había adjudicado el rol de material genético, fue el desencadenante del acelerado crecimiento de la Biología Molecular que se produjo desde entonces.

Fórmulas de Nucleótidos y Ácidos nucleicos



Genoma y genes

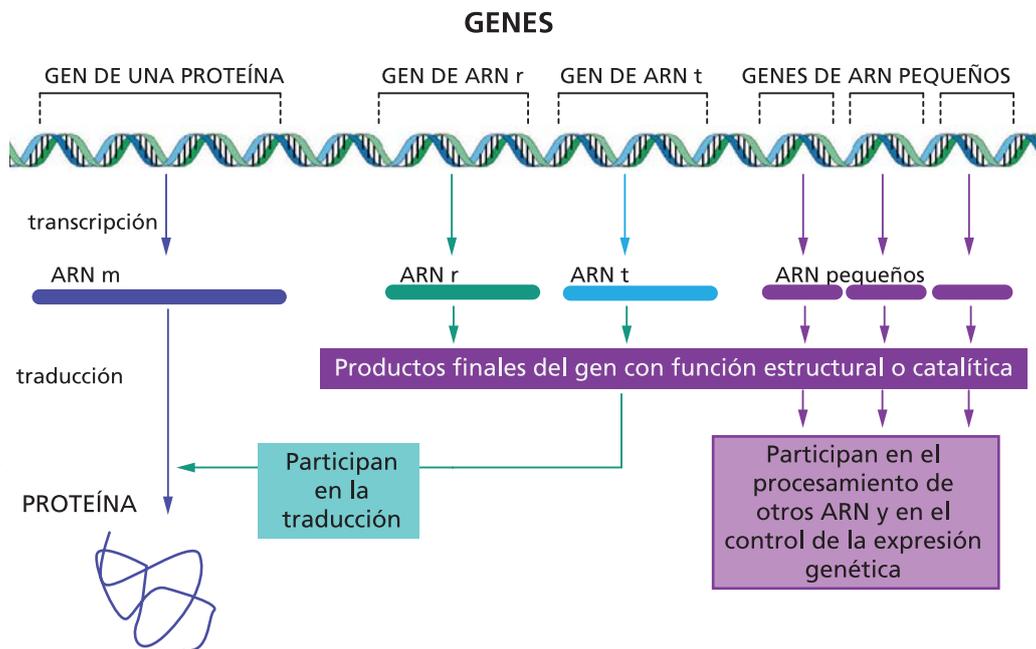
El genoma de una célula es la totalidad de la información genética contenida en su secuencia completa de ADN. (Cabe aclarar que al hablar de “secuencia”, nos referimos a la secuencia de nucleótidos. Sin embargo, como éstos solamente se diferencian en la base, se utilizan las expresiones “secuencia de nucleótidos” y “secuencia de bases” en forma indistinta).

Algunas partes en la secuencia de un genoma son **genes**; otras partes son **regiones intergénicas**.

Entre los genes se incluyen los fragmentos que contienen **información para fabricar una proteína**. Los genes que llevan información codificada para producir proteínas se transcriben en ARNm. Esto es, se fabrica una molécula de ARNm que copia la secuencia de bases del gen. Luego, la información que lleva codificada el ARNm es decodificada o traducida en los ribosomas. Como resultado, se fabrica una proteína según las instrucciones del gen.

Otros genes se transcriben, pero no se traducen. Significa que un fragmento de ADN se utiliza como molde para sintetizar una molécula de ARN, pero éste no tiene información codificada para fabricar una proteína. El ARN que se obtiene en este caso es el producto final del gen y tiene otra función, que puede ser estructural, o catalítica. En alguna de estas dos categorías entran todos los demás tipos de ARN, distintos del ARNm.

Por lo tanto, **un gen puede definirse como un fragmento dentro de la secuencia de ADN, que codifica una proteína o una molécula de ARN estructural o una molécula de ARN catalítico**



Sin embargo, dentro de los genes hay **regiones señalizadoras**, que no se transcriben. Éstas actúan como signos de puntuación, marcando el principio y el final de un gen. Si bien estas zonas no son copiadas, son indispensables para que el resto del gen se transcriba. Entonces podría ampliarse la definición de gen, incluyendo no solo a las regiones que codifican una proteína o un ARN, sino también a las secuencias requeridas para transcribirlo. **El gen es una “unidad de transcripción”**.

Las células regulan la expresión de sus genes; no transcriben y traducen todos sus genes al mismo tiempo. Existen en el genoma secuencias que actúan como **reguladoras**. Es decir

que el ADN no sólo contiene la información sobre todas las proteínas y ARN, sino que también, por medio de las secuencias reguladoras, informa acerca de cuándo, en qué células y en qué cantidad se deben fabricar. Para ejercer la regulación de la transcripción, las secuencias reguladoras deben unirse con proteínas reguladoras, a las que se conoce como factores de transcripción específicos.

Las **secuencias intergénicas son secuencias no codificantes**. Nunca se transcriben y aunque existen diversas hipótesis sobre su significado, se desconoce su función. Se las ha llamado “**ADN chatarra**” o “ADN basura” o “exceso de ADN”.

Muchas de ellas son **elementos transponibles** o móviles, secuencias que pueden cambiar de posición dentro del genoma. En el genoma humano representan alrededor del 50% de la secuencia total.

Debe quedar claro que el ADN no es otra cosa que un polímero de nucleótidos. Las regiones del ADN, codificantes, no codificantes, señalizadoras y reguladoras, no están separadas por ningún límite físico, solamente se diferencian entre sí por la secuencia de las bases que componen los nucleótidos. **La información genética está codificada en la secuencia de bases.**

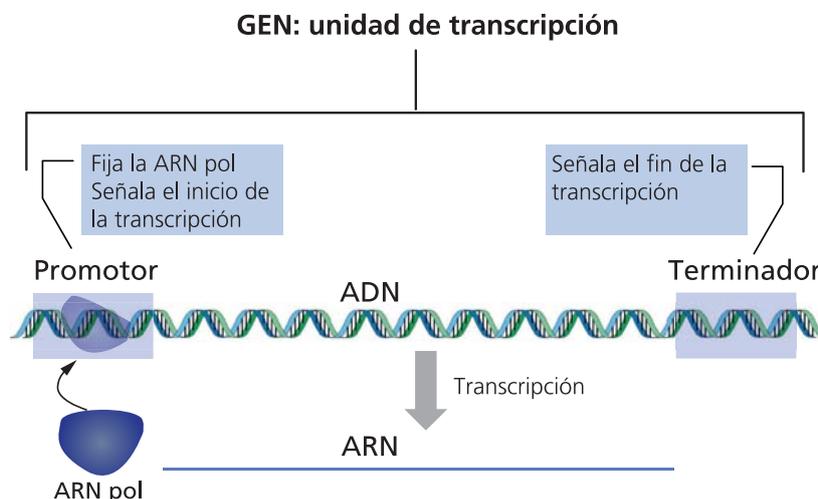
En el año 2001 se publicó el primer esbozo completo de la secuenciación llevada a cabo por el Proyecto Genoma Humano. El genoma humano consta de un total $3,2 \times 10^9$ pb y alrededor de 30.000 genes.

Transcripción

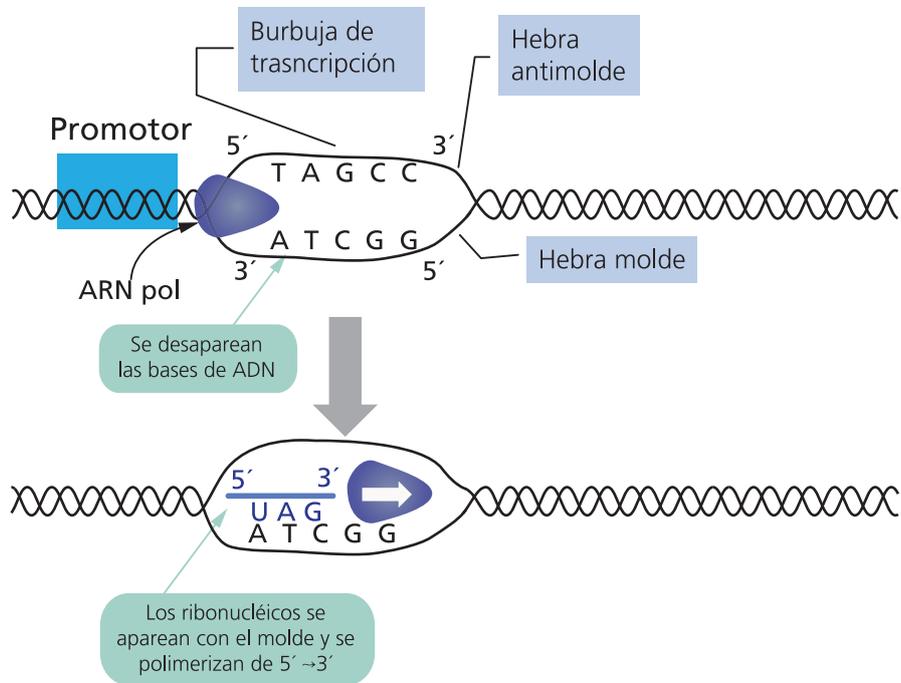
La transcripción es el proceso en el cual **la secuencia de bases de un gen se utiliza como molde para la síntesis de una molécula de ARN**.

Cada gen presenta una **región promotora o promotor** (una secuencia de bases específica) que señala el sitio donde comienza el gen y el nucleótido de la secuencia donde debe iniciarse la transcripción. A su vez, otras **secuencias terminadoras** del gen marcan el punto final de la transcripción.

La transcripción de un gen requiere la actuación de una enzima **ARN polimerasa** (ARN pol). Ésta reconoce la secuencia del promotor y se une a él. En eucariotas, la unión de las ARN polimerasas al promotor está mediada por un grupo de proteínas llamadas **factores basales de transcripción**.

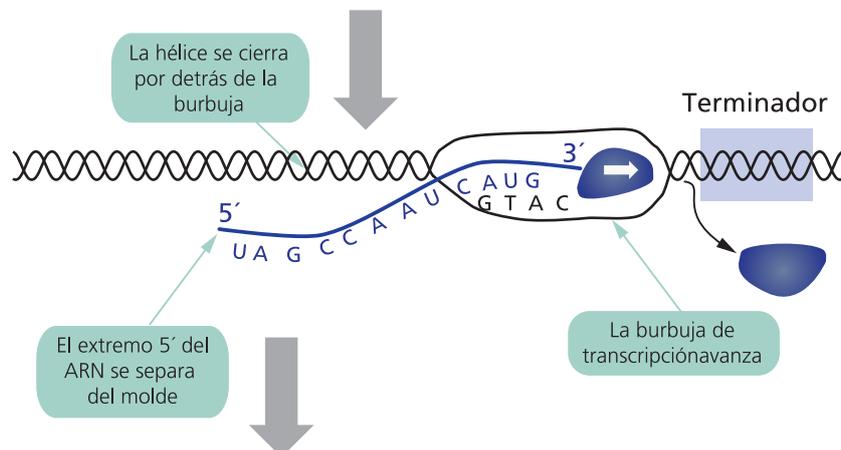


A partir de su unión con el promotor, la ARN polimerasa avanza sobre el gen, separando transitoriamente las dos cadenas complementarias de ADN que lo forman. Las cadenas o hebras de ADN desapareadas forman una **“burbuja de transcripción”**. Una de las dos cadenas, la que la ARN polimerasa recorre de 3’ a 5’, es utilizada como **molde** o plantilla para ser copiada. La cadena complementaria, que queda orientada de 5’ a 3’, es el **antimolde** de ese gen.

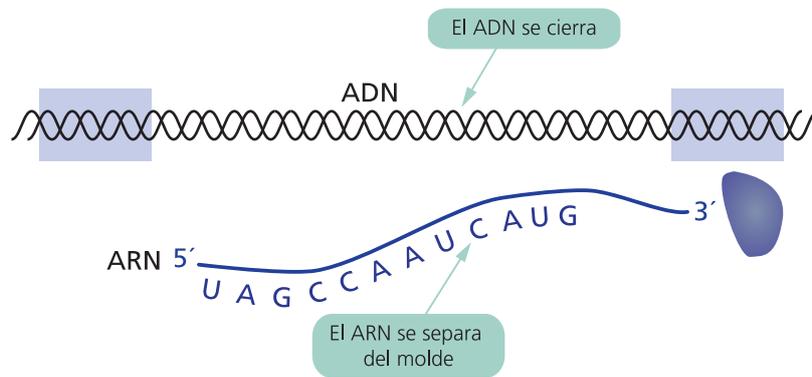


A medida que la ARN pol avanza, reconoce las bases que forman la cadena molde. Sobre cada nucleótido del molde la ARN pol ubica un ribonucleótido con la base complementaria. (Los ribonucleótidos se aparean con los desoxirribonucleótidos según las mismas reglas de complementariedad que rigen para el ADN, con la sola excepción de que la timina es reemplazada por uracilo.) Conforme los ribonucleótidos se aparean con el molde de ADN, la ARN pol cataliza la formación de los puentes fosfodiéster que los enlazan entre sí. De esta forma va creciendo una cadena de ARN complementaria y antiparalela al molde. **El ARN crece en la dirección 5’->3’ sobre un molde “leído” en la dirección 3’->5’.**

Al mismo tiempo que el transcripto de ARN crece, la burbuja de transcripción se desplaza junto con la polimerasa. La parte del molde ya transcrita vuelve a aparearse con el antimolde y el extremo 5’ del transcripto se separa del molde.



El proceso concluye cuando la ARN pol llega a la secuencia terminadora. Entonces el extremo 3' del ARN sintetizado se desaparea de su molde y se libera, mientras la burbuja de transcripción se cierra. Como el ARN se sintetiza por complementariedad con respecto al molde y antiparalelo al mismo, su dirección y secuencia de bases coinciden con las del antimolde (excepto porque donde éste tiene timina, aquél tiene uracilo). Por esta razón, el antimolde es también llamado **hebra positiva o codificante**; el molde es la **hebra negativa o no codificante**.



En los eucariotas la transcripción se lleva a cabo en el núcleo celular. Allí se localizan las ARN polimerasas, los factores basales de transcripción, los ribonucleótidos trifosfato que actúan como precursores o materia prima para fabricar el ARN, y otras enzimas que forman parte de la “maquinaria transcripcional”.

En los eucariotas existen **tres clases de ARN polimerasas**, con sus respectivos factores basales. Las ARN polimerasas reconocen específicamente a determinado tipo de promotores y se especializan, por lo tanto, en la transcripción de genes de diferentes ARN.

Código genético

En la secuencia de bases de los ARNm está codificada la información para la síntesis de proteínas. Un gen de una proteína X tiene una determinada secuencia de bases, ésta se transcribe al ARNm y en ella debe radicar la información acerca de cuáles aminoácidos, cuántos y en qué orden deben ser unidos para sintetizar la proteína X.

¿Cómo es que una secuencia de nucleótidos puede informar acerca de una secuencia de aminoácidos?

El **código o idioma de los genes** está constituido por **tripletes de nucleótidos**. Las cuatro bases (adenina, guanina, citosina y timina o uracilo) pueden formar **64 tripletes diferentes**, según el orden en que se combinen. Cada triplete funciona como una palabra del código genético. Los tripletes, una vez transcritos al ARNm, reciben el nombre de **codones** (códón: unidad del código).

De los 64 tripletes o codones existentes, 3 son interpretados como punto final del mensaje; son los **codones stop**: UGA, UAG Y UAA. Cuando el ARNm es traducido en los ribosomas, cualquiera de los codones stop indica que la proteína ya ha sido terminada.

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

Código genético

Los 61 codones restantes codifican aminoácidos. **Cada codón nombra a uno y solo un aminoácido particular.** Esto evita errores en el momento de la traducción. Si un codón nombrara a dos aminoácidos diferentes, la célula no sabría cuál de ellos escoger cada vez que se encontrara ese codón. O sea que el mensaje sería ambiguo, pues daría lugar a dos interpretaciones distintas. Pero el código genético tiene, para cada codón, una interpretación única: **no es ambiguo.**

Ahora bien, existen 61 codones para codificar aminoácidos y los aminoácidos son solo 20. ¿Cuál es la función de los codones restantes? Los codones restantes funcionan como **sinónimos**. Es decir que cada aminoácido está codificado por más de un codón, con la excepción de metionina y triptófano que están nombrados por un único codón cada uno.

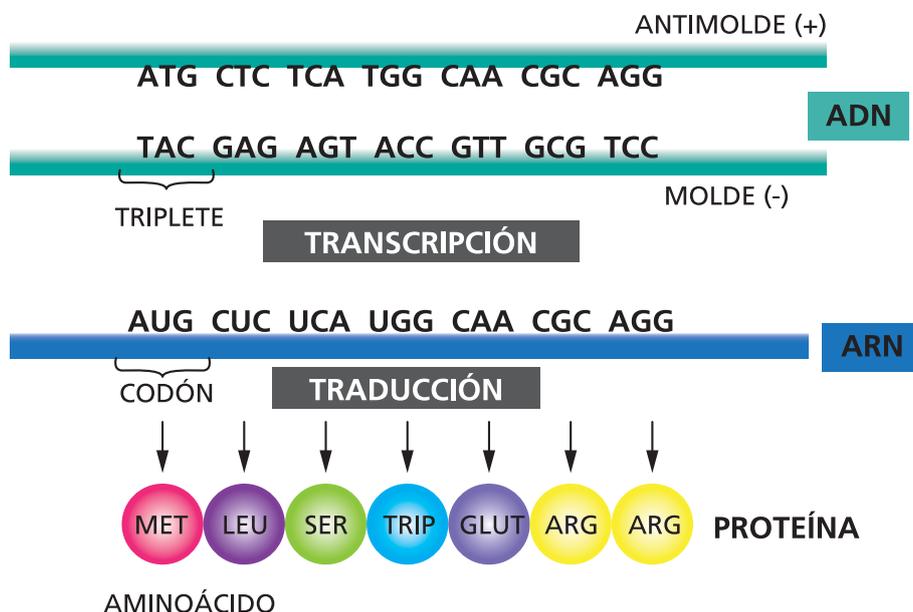
La existencia de diferentes codones sinónimos que codifican a un mismo aminoácido es una característica del código que se conoce como **degeneración o redundancia.**

Durante la traducción, el mensaje que porta el ARN **se lee de corrido.** El primer codón AUG (codifica al aminoácido metionina) que aparece en el ARNm, es tomado como el primer codón del mensaje o codón de iniciación. De allí en más, el mensaje es traducido secuencialmente (cada tres nucleótidos: un codón), sin que existan nucleótidos sin traducir y sin alterar el orden.

La característica más significativa del código genético es su **universalidad.** El código genético es universal: es el mismo para todos los seres vivos. Esto significa que un gen humano puede ser introducido en una bacteria y que la bacteria puede traducirlo, fabricando la misma proteína que fabricaría la célula humana.

La universalidad del código es lo que ha permitido la creación de organismos **“transgénicos”**. Un organismo transgénico es aquél en el cual se introducen genes provenientes de otra especie, con el fin de que fabrique determinadas proteínas. Los transgénicos se utilizan en la investigación, en la industria farmacéutica y también en la producción animal y vegetal, para dotar a plantas y animales de características que mejoran su calidad o rendimiento.

Pero más allá de las aplicaciones prácticas que ha posibilitado, la universalidad del código genético es una prueba más y muy contundente de que los seres vivos evolucionamos a partir de un único ancestro. Es muy poco probable que el mismo código hubiera surgido repetidas veces en forma independiente. La explicación de que todos compartamos un código universal no puede ser otra que la del origen común de todos los seres vivos.



ARN mensajero (ARNm)

El ARNm es la molécula que lleva la información para la síntesis de una proteína. Durante muchos años se sostuvo que el gen, el ARNm y la proteína son “colineales”, pues la secuencia de nucleótidos del mensaje se correspondería con la secuencia de aminoácidos de la proteína. Esto resultó ser una verdad a medias. En la década de 1970 se encontró que los ARN recién transcritos de los eucariotas, también llamados pre-ARNm o transcritos primarios, suelen ser mucho más largos mientras permanecen en el núcleo, que sus versiones maduras, ya exportadas al citoplasma.

Esto se debe a que en el gen existen secuencias que se transcriben, pero que luego se eliminan del ARN. En efecto, en los genes que codifican proteínas en los eucariotas, se presentan dos tipos de secuencias que se alternan: los exones y los intrones. Tanto exones como intrones son transcritos. Sin embargo, una vez formado el transcrito primario, los intrones son escindidos y se eliminan del ARNm, mientras que los exones se empalman unos con otros. Este proceso recibe el nombre de corte (de intrones) y empalme (de exones) o “splicing”.

En el núcleo de las células eucariotas existen partículas ribonucleoproteicas, los espliceosomas, formados por ARN pequeño nuclear (ARNsn = “small nuclear”) y proteínas, cuyas moléculas de ARN catalizan el corte de intrones y el empalme de exones.

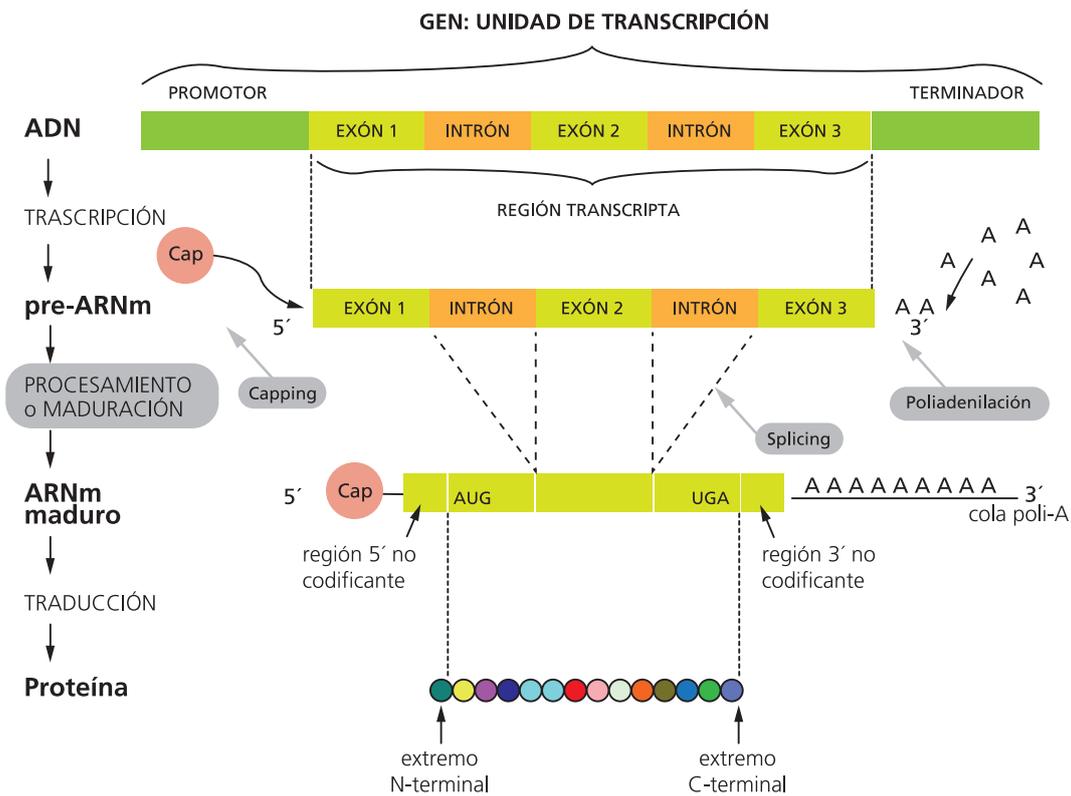
La palabra exón significa “que se expresa”, pues los exones son las partes traducidas; los intrones son las regiones “intercaladas”. El mensaje para la síntesis de la proteína queda constituido una vez que los exones se empalman. No obstante, la secuencia de codones queda flanqueada, tanto en el extremo 5’ como en el 3’, por regiones no codificantes. Se trata de secuencias necesarias para la traducción, pero que no se traducen en aminoácidos.

Además del corte y empalme, los pre-ARNm eucariotas sufren otras dos modificaciones antes de convertirse en ARNm maduros aptos para ser traducidos. La primera de ellas es el “capping”. Consiste en el agregado de un “capuchón” que no es otra cosa que un nucleótido modificado, en el extremo 5’ del transcripto. El capuchón o “cap” se añade al transcripto cuando éste consta de unos pocos nucleótidos de longitud, mientras aún se está transcribiendo. La cap protege al ARN de enzimas que pueden degradarlo y es necesario para el splicing y la posterior traducción.

Por último, en el extremo 3’ del transcripto, se realiza la poliadenilación. Es el agregado de una serie de nucleótidos de adenina que forman la cola poli-A. Aunque existen excepciones, en general la cola poli-A parece ser indispensable para que el ARNm pueda salir por los poros de la envoltura nuclear.

De todo lo dicho se desprende que el gen es realidad más largo que el transcripto, y éste más largo que el ARNm. Además, en el ARNm maduro aparecen nucleótidos que no son copias del gen (la cap y la cola poli-A) y regiones que no serán traducidas.

Los ARNm, una vez maduros o procesados, se dirigen al citosol, donde son traducidos (aunque descubrimientos recientes sugieren que también podría haber traducción en el núcleo). Después de la traducción, en general son rápidamente degradados. Esta **rápida degradación** es una forma de regular la cantidad de proteína sintetizada.



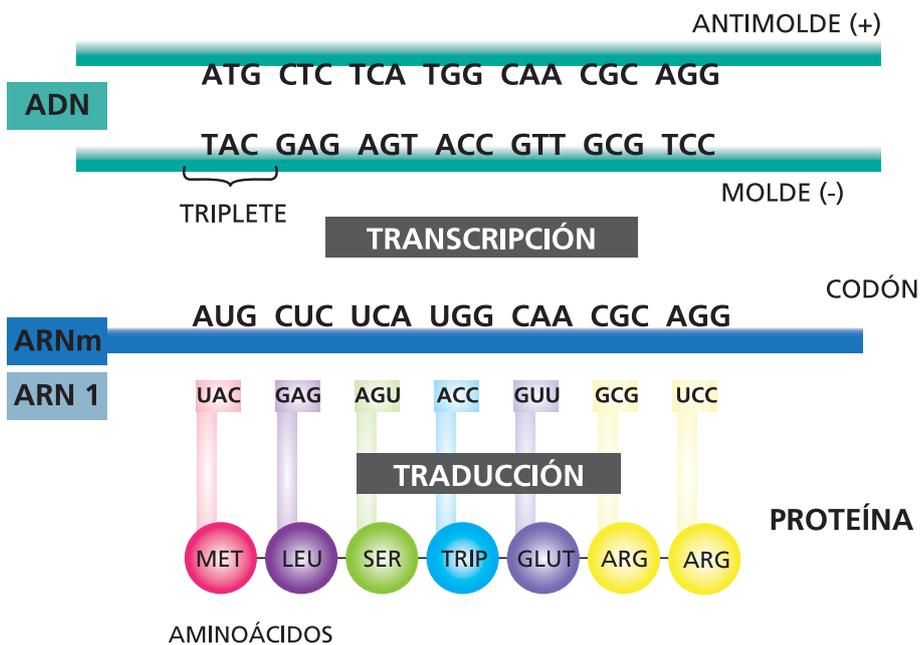
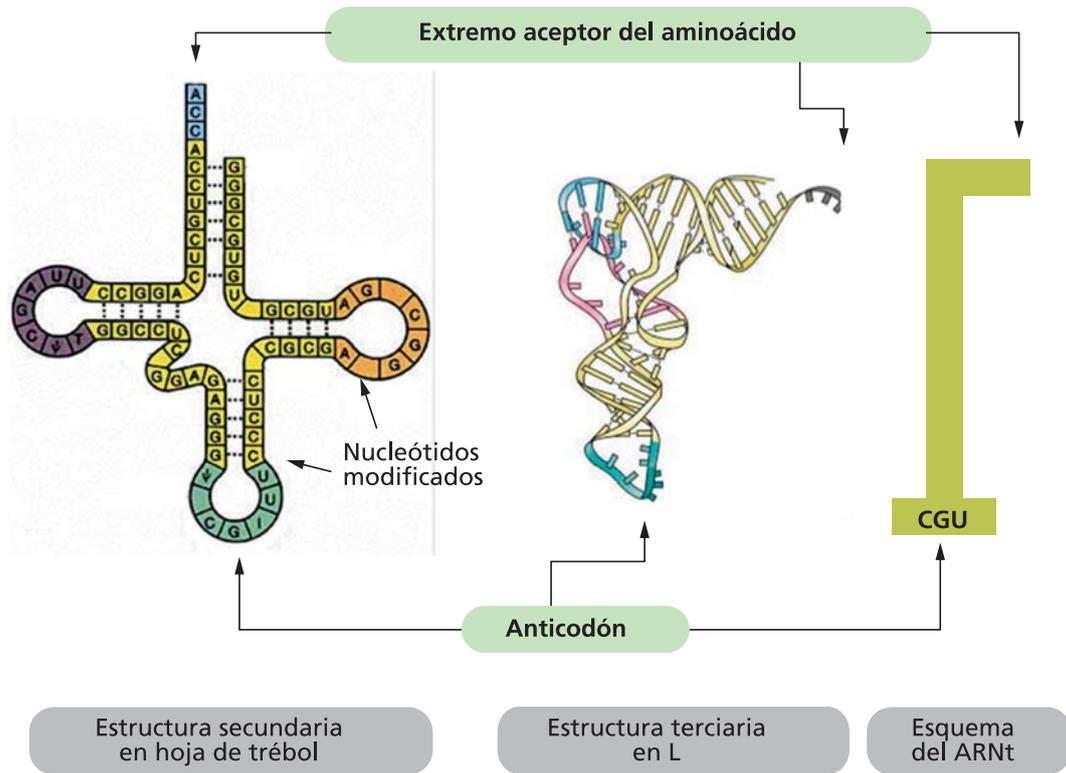
ARN de transferencia (ARNt)

Los ARNt son moléculas que se encargan de **transportar los aminoácidos**, es decir, la materia prima para la síntesis de una proteína, hasta el ribosoma.

Cada ARNt es una molécula lineal de unos 75 - 85 nucleótidos de longitud, que se pliega adoptando una estructura secundaria en forma de hoja de trébol. Un nuevo plegamiento, sobre la estructura secundaria, da lugar a una estructura terciaria en forma de “L”.

En los ARNt ya plegados se distinguen dos extremos: el **extremo aceptor del aminoácido** y el **anticodón**. El extremo aceptor se une a un aminoácido determinado. El anticodón consiste en una secuencia de tres bases de la cadena del ARNt, la que se unirá a un codón que tenga una secuencia complementaria.

Los ARNt **son específicos** para una clase de aminoácido; por otro lado, su anticodón reconoce sólo al codón que lo complementa. Como resultado, a cada codón le corresponde un aminoácido específico. Puede decirse que los ARNt son los verdaderos “traductores”, ya que al mismo tiempo son capaces de leer el idioma de los nucleótidos en el ARNm y de reconocer a los aminoácidos, haciendo de enlace entre ambos lenguajes.



La unión de cada ARNt con el aminoácido “correcto” depende de la actividad de unas enzimas llamadas **aminoacil-ARNt sintetetasas**. Cada una de ellas cataliza la formación del complejo entre el aminoácido y el ARNt específico (complejo aminoacil-ARNt). Las aminoacil-ARNt sintetetasas reconocen algunas bases que diferencian a un ARNt de otro.

La reacción en la cual se produce la unión se denomina **activación** y consume energía.

La energía queda parcialmente retenida en el enlace de alta energía que se forma entre el ARNt y el aminoácido y será utilizada para la formación del enlace peptídico durante la traducción. La activación tiene lugar en el citosol, antes de la traducción propiamente dicha.

Dado que todas las proteínas se construyen a partir de los mismos veinte aminoácidos, cada ARNt puede utilizarse para traducir cualquier mensaje. Así es que, a diferencia de lo que ocurre con los ARNm, los ARNt son moléculas más estables, que tienen una vida media larga y **se reutilizan** una y otra vez.

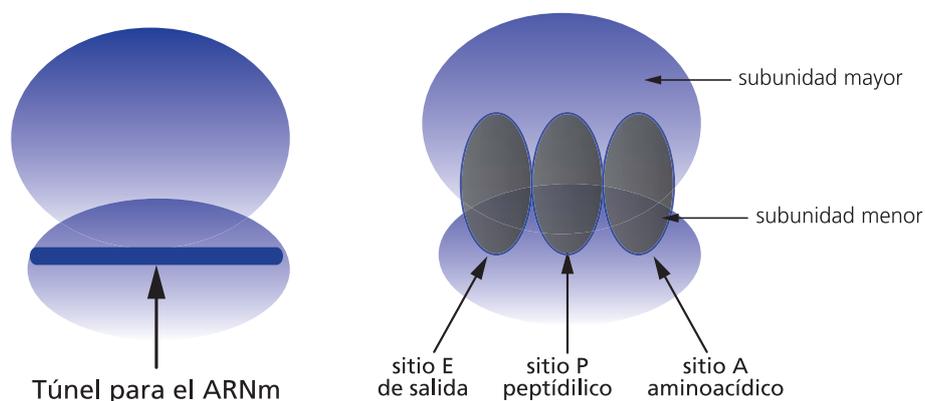
ARNr y ribosomas

El ARN ribosomal es el ARN más abundante en las células. En eucariotas existen **cuatro tipos de ARN ribosomales (ARNr)**. De ellos, tres se transcriben en el nucléolo como un solo ARN precursor, que luego es escindido. Al cortarse el transcripto precursor, se obtienen los tres ARNr, de menor tamaño. El cuarto ARNr se transcribe fuera del nucléolo.

Los distintos tipos de ARN ribosomal **se asocian con proteínas para formar las subunidades ribosomales**. La construcción de las subunidades también se produce dentro del nucléolo.

La función de los ribosomas es la síntesis de proteínas. Los ribosomas se ensamblan en el citoplasma, cuando inician la traducción de un ARNm. En un ribosoma funcional quedan delimitados dos canales: uno en la subunidad menor, donde se ubica el ARNm, y otro en la subunidad mayor, por donde emerge la proteína en síntesis.

Internamente, la estructura del ribosoma posee tres cavidades, denominadas **sitios A, P y E**, que abarcan tanto la subunidad menor como la mayor.



El sitio A o aminoacídico aloja a los ARNt, que ingresan al ribosoma cargados con sus respectivos aminoácidos para ser incorporados a la proteína.

El sitio P o peptídico es el sitio donde crece la cadena peptídica que se está sintetizando.

En el sitio E (por “exit”) se ubican los ARNt prontos a abandonar el ribosoma, después de que el aminoácido que portaban se haya unido a la proteína en fabricación.

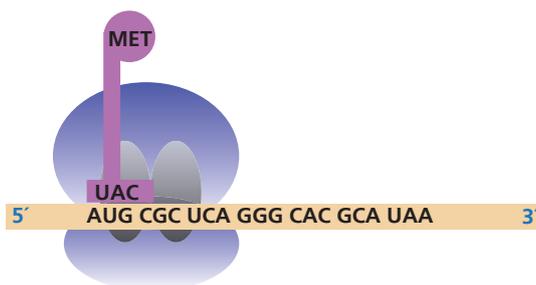
Traducción

La traducción se inicia al unirse el ARNm con el ARNt iniciador, que transporta metionina (met), y las subunidades ribosomales. El ribosoma se ensambla en el extremo 5' del ARNm y se ubica de modo tal que el primer codón AUG desde el extremo 5', codón de iniciación, quede situado en el sitio P. Sobre el codón de iniciación se coloca el ARNt iniciador cargado con metionina.

Etapa de iniciación

Se asocian:

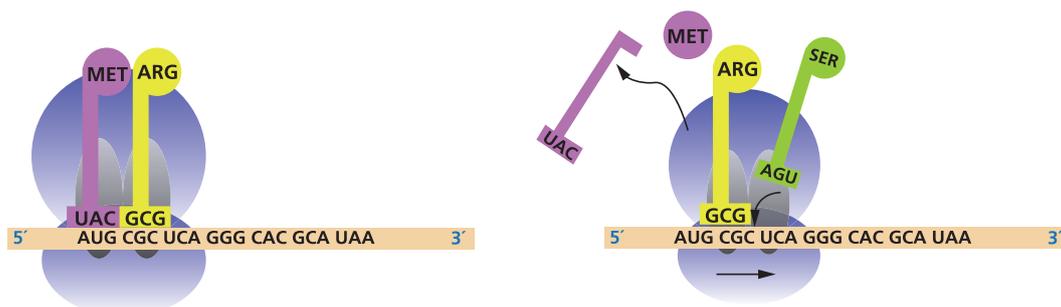
- subunidad menor
- ARNt iniciador
- ARNm
- subunidad mayor



Una vez completada esta primera etapa, llamada **etapa de iniciación**, comienza la **elongación de la cadena peptídica**. Entonces un segundo ARNt, cuyo anticodón complementa al codón adyacente a AUG, en sentido 3', ingresa al sitio A, cargando el segundo aminoácido. A continuación, el primer aminoácido se separa de su ARNt y forma enlace peptídico con el segundo aminoácido, aún unido a su propio ARNt. Ahora, el segundo ARNt, ubicado en el sitio A, lleva un dipéptido. El ribosoma se desplaza sobre el ARNm en sentido 5'→3' (translocación). El ARNt con el péptido pasa del sitio A al sitio P, dejando vacante al primero. Al mismo tiempo, el ARNt iniciador ingresa al sitio E antes de salir del ribosoma.

Etapa de elongación

- Ingresa al sitio A el ARNt complementario del segundo codón.
- Los sitios P y A están ocupados por sendos ARNt con sus respectivos aminoácidos.
- La peptidil transferasa cataliza la formación del enlace peptídico entre los dos aminoácidos
- Se transfiere el primer aminoácido al segundo y se libera el primer ARNt
- El ribosoma se transloca, dejando vacante el sitio A.
- Un nuevo ARNt cargado con su aminoácido ingresa al sitio A.
- El péptido permanece unido al ARNt ubicado en el sitio P.
- El péptido será transferido al aminoácido en el sitio A.

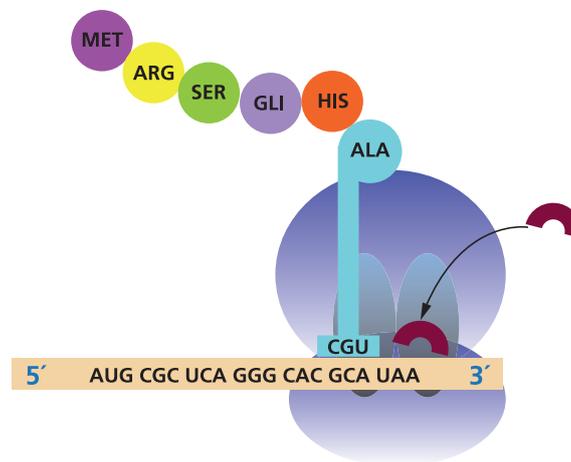


Durante la elongación se repite este ciclo de eventos, y a medida que el ribosoma se transloca sobre el ARNm hacia el extremo 3', la cadena peptídica va creciendo en el sitio P y empezará a asomar por el túnel de la subunidad mayor. El primer aminoácido ingresado a la proteína lleva el extremo N-terminal; por lo tanto, éste será el primero en aparecer. El último portará el extremo C-terminal.

Terminación de la traducción I

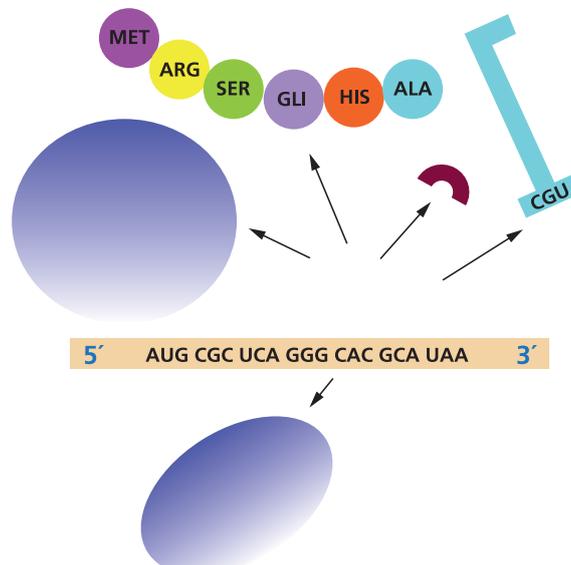
- El codón stop queda ubicado en el sitio A.
- Un factor de liberación se une al codón stop.

El **fin de la traducción** se produce cuando un **codón stop** o de paro llega al sitio A. Los codones de terminación no tienen ARNt complementarios; a ellos se unen proteínas denominadas **factores de liberación**. El factor de liberación provoca la separación de todos los elementos que participaron en la traducción: se separan las subunidades ribosomales del ARNm y el último ARNt rompe su unión con la proteína sintetizada.



Terminación de la traducción II

- Todos los elementos que participan en la traducción se separan.
- Se obtiene la proteína.



Es importante destacar que el ARN ribosomal cumple un papel catalítico durante la traducción. En efecto, la formación del enlace peptídico se debe a la actividad del ARNr de la subunidad mayor, que se comporta como enzima “**peptidil-transferasa**”. Las proteínas del ribosoma, en cambio, parecen tener un papel estructural.

Además de los **factores de liberación**, que actúan en la etapa de finalización, para la síntesis proteica se requiere la presencia de otras proteínas que participan en las etapas precedentes: **los factores de iniciación y de elongación**. Por último, se debe recalcar que la síntesis proteica es un proceso que **consume energía**; fabricar proteínas es, para la célula, un proceso energéticamente más costoso que la síntesis de cualquier otro tipo de molécula.

Regulación genética: transcriptoma y proteoma

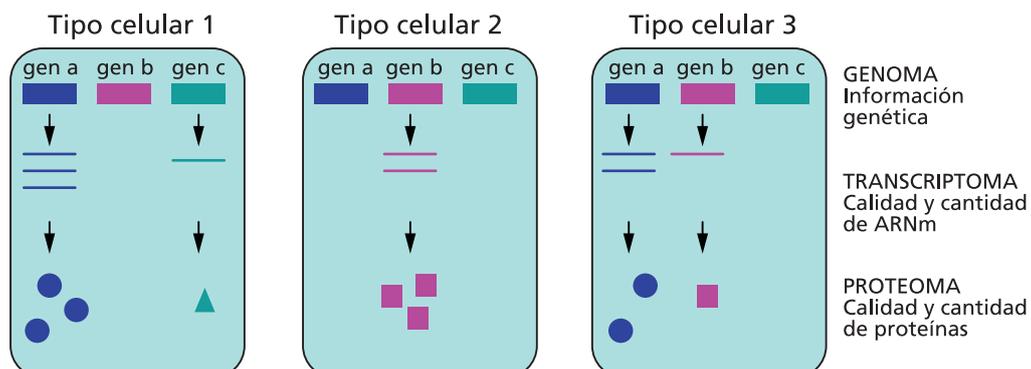
Todas las células somáticas o corporales de un mismo organismo contienen la misma información genética. Sin embargo, una neurona se distingue perfectamente de una célula muscular o de un glóbulo blanco. Estas diferencias morfológicas y funcionales se deben a que en los distintos tipos celulares y aun en la misma célula en distintas etapas de su vida, cambia la forma en que se expresa el genoma.

Las células poseen **mecanismos para regular la expresión del genoma** en cada uno de los pasos involucrados. Así, controlan:

- qué genes se transcriben en cada momento,
- a qué velocidad se transcriben
- qué transcritos son procesados para que puedan llegar a traducirse,
- de qué forma son procesados dichos transcritos,
- cuáles de los ARNm atraviesan los poros nucleares para llegar al citosol,
- qué vida media tendrá cada ARNm ya en el citoplasma,
- cuál ARNm será traducido, y a qué ritmo,
- cuál será la vida media de la proteína obtenida, y
- en algunos casos, si la proteína estará activa o no.

De todos los pasos de control mencionados, posiblemente el de mayor importancia sea el que se ejerce a nivel de la transcripción.

En síntesis: las diferencias entre células de un mismo organismo no se deben a diferencias en el genoma, sino que deben atribuirse a diferencias en su **transcriptoma** y su **proteoma**. El transcriptoma es el conjunto de todos los ARN que posee una célula en un momento dado. El proteoma es el conjunto de las proteínas presentes en determinado momento de la vida celular.

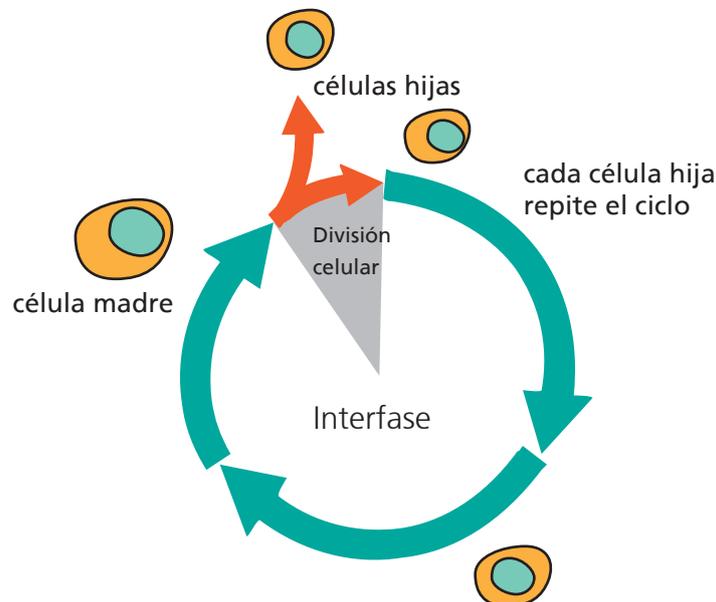


Las diferencias entre los distintos tipos celulares de un organismo son debidas fundamentalmente a una **transcripción diferencial de sus genes**, es decir a la presencia de un transcriptoma y, en consecuencia, de un proteoma diferentes

ADN Y CICLO CELULAR

Ciclo celular

Las células surgen por **división celular a partir de otra célula preexistente**. La célula madre duplica su material genético y luego lo distribuye, de manera que cada futura célula hija reciba una copia completa del mismo. Finalmente se divide el citoplasma de la célula madre, con sus correspondientes orgánulos, dando lugar a la formación de dos células hijas.



Las células hijas heredan una copia íntegra de la información genética presente en la célula original. Esto las hace potencialmente idénticas; de hecho lo son desde el punto de vista genético. Sin embargo, cada célula hija recibe aproximadamente la mitad de la masa citoplasmática original; deberá pasar entonces por un período de crecimiento hasta estar en condiciones de entrar, a su vez, en la etapa de división.

El ciclo de vida de una célula eucariota, o ciclo celular, comprende una etapa de interfase y una etapa de división celular o etapa "M".

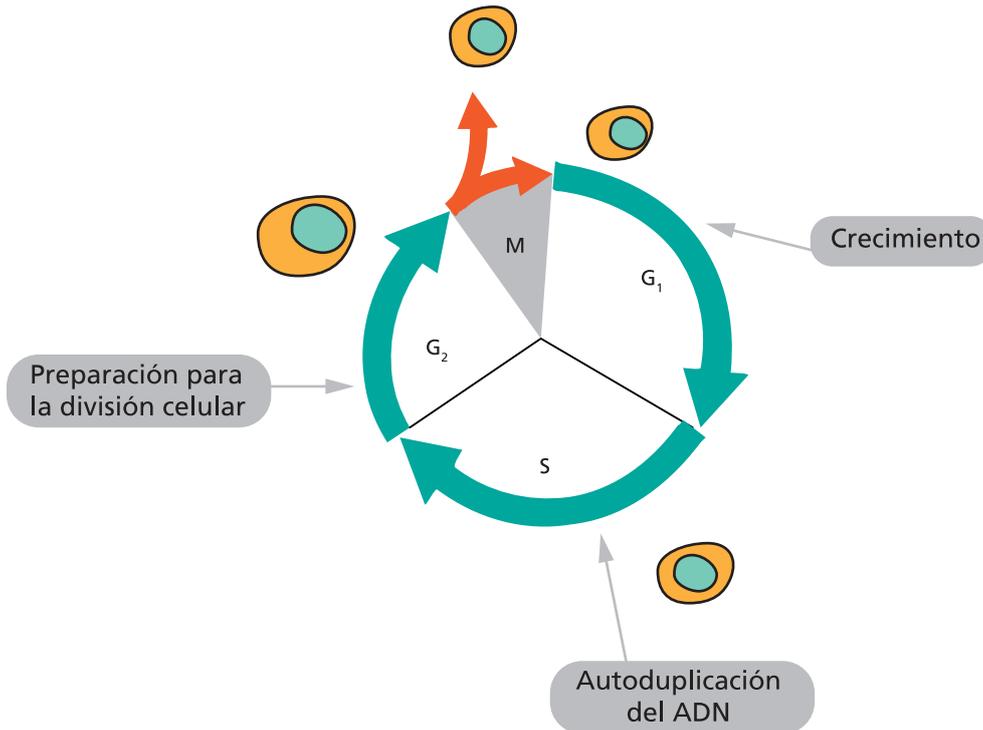
La interfase se subdivide en tres etapas:

-G1 (G proviene de "gap": intervalo): ésta es la etapa de crecimiento celular. Las células sintetizan nuevos componentes, hasta alcanzar el tamaño de la célula madre. Además del crecimiento y las funciones inherentes a su automantenimiento, en los organismos pluricelulares cada célula lleva a cabo una función específica. La etapa G1 de la interfase es de una intensa actividad celular.

-**S (de “síntesis”)**: durante esta fase la célula duplica el material genético. Cada molécula de ADN del núcleo celular se utiliza como molde para generar dos moléculas de ADN idénticas. Este proceso se denomina replicación o autoduplicación del ADN. Las dos copias idénticas permanecen unidas hasta la división celular.

-**G₂**: es una etapa de preparación para la división celular inminente.

La **fase M** o de división celular comprende la **mitosis**, o división del material genético y la **citocinesis** o división del citoplasma.



Interfase		G ₁
		S
		G ₂
Fase M	Mitosis	Profase
		Prometafase
		Metafase
		Anafase
		Telofase
		Citocinesis

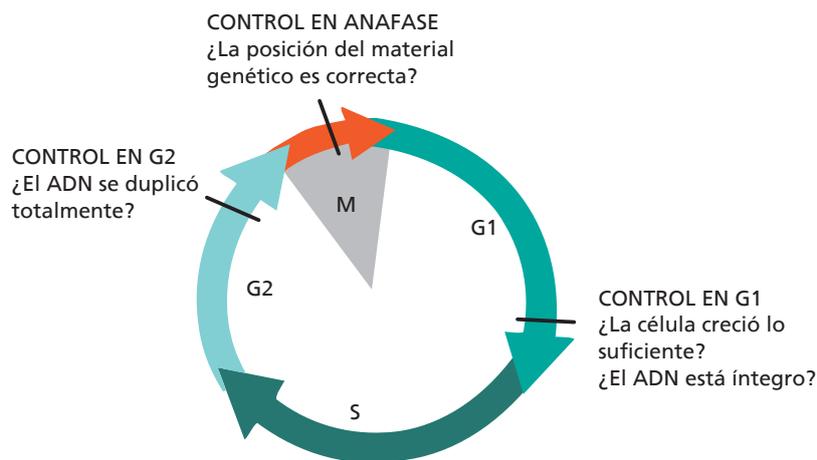
Control del ciclo celular

El ciclo celular se desarrolla según un programa que sólo permite el avance hacia otra etapa cuando la etapa en curso se ha cumplido adecuadamente. Este programa consta de algunos puntos de control cruciales. Uno de ellos es el punto R o punto de restricción, al final de la etapa G₁. En este punto se chequean fundamentalmente dos variables: que el material genético no haya sufrido daño y que las condiciones del medio circundante favorezcan la

división celular. Solamente si ambas variables lo permiten, entonces se produce el avance hacia la fase S.

El segundo punto de control está situado después de la fase S. En este momento, es de vital importancia chequear si la replicación del ADN se realizó en forma completa. En ese caso, la célula atraviesa el período G2 y avanza hacia la fase M.

Al promediar la fase M (en anafase) existe otro punto de control, cuya finalidad es controlar si las moléculas de ADN están ubicadas en la posición correcta, para proceder a su distribución equitativa entre las células hijas. Así se garantiza que las células hijas no reciban información de más o de menos.



El control del ciclo celular está supeditado a la influencia de diferentes tipos de **señales**. En un organismo unicelular, como una ameba, la división celular es el mecanismo para perpetuar la especie. Entonces, el control estará influido fundamentalmente por **señales que provienen del ambiente** en el cual se desarrolla.

Si el ambiente provee los recursos necesarios, el programa seguirá su curso: la ameba crecerá adecuadamente y eventualmente se dividirá, dando origen a dos amebas hijas. Si en cambio, el ambiente es adverso, el avance del ciclo celular se detendrá en respuesta a las señales externas.

En los organismos multicelulares la situación es otra. Cada célula debe servir a las necesidades del organismo total. Su ciclo, entonces, estará controlado por **señales que provienen de otras células**. Dichas señales permitirán que el programa del ciclo avance, o bien provocarán una interrupción del mismo, de acuerdo a las circunstancias. De esa forma, el ciclo celular de cada célula individual se ajusta a los requerimientos del organismo como un todo.

Ya en el medio intracelular, el avance del ciclo está mediado por complejos formados por dos tipos de proteínas: **las ciclinas y las quinasas dependientes de ciclinas (cdk)**. Las ciclinas presentan concentraciones variables a lo largo del ciclo. Las quinasas, activadas por la presencia de las ciclinas, catalizan la fosforilación de diversas proteínas “blanco”.

La fosforilación es un mecanismo que permite “encender” o “apagar” a las proteínas. Las proteínas blanco fosforiladas modifican su actividad, provocando los cambios celulares cíclicos.

El **cáncer** en sus múltiples formas se origina siempre a partir de una célula que falla en el control de su ciclo celular. La falla obedece a alteraciones o mutaciones en las secuencias

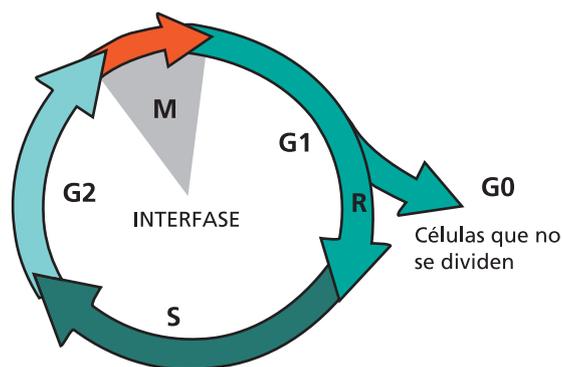
de los genes que codifican las proteínas involucradas en los mecanismos de control. Las proteínas defectuosas, producto de los genes mutados, o bien no responden a las señales exteriores, o bien producen una respuesta exacerbada a las mismas. En algunos casos, dichas proteínas se activan aun en ausencia de las señales pertinentes. El resultado es que la célula cancerosa o maligna se divide en forma indiscriminada, originando una masa anormal de células, o tumor. Este comportamiento anárquico de las células cancerosas es la causa del conjunto de enfermedades que se agrupan bajo el nombre de cáncer.

Duración del ciclo celular

El ciclo celular tiene una duración muy variable, cuando se comparan diferentes tipos celulares. Sobre la base de este criterio, pueden reconocerse tres grandes categorías de células:

- 1. Células con una gran especialización estructural.** Por ejemplo: neuronas o células musculares. Estos tipos celulares no se dividen; permanecen en una fase G1 que dura hasta su muerte. Como la célula no avanza hacia S, a este tipo de G1 también se la denomina **G0**.
- 2. Células que normalmente no se dividen, pero pueden hacerlo ante un estímulo apropiado.** Es el caso de los hepatocitos (células hepáticas), que pasan el punto R cuando se extirpa una parte del órgano.
- 3. Células con gran actividad mitótica.** Sus ciclos celulares se suceden con mucha celeridad. Por ejemplo, las células embrionarias o células que pertenecen a tejidos de renovación continua, como la epidermis.

La duración del ciclo celular depende fundamentalmente de la duración de la fase G1, ya que una célula no pasa el punto R si no recibe estímulos para dividirse. El resto de las fases del ciclo celular, S, G2 y fase M, duran unas pocas horas, y su duración es similar en todas las células de una especie.



Estructura de la cromatina en las distintas etapas del ciclo celular

El núcleo contiene los cromosomas de la célula. Cada cromosoma consiste en una molécula única de ADN con una cantidad equivalente de proteínas. Colectivamente, el ADN con sus proteínas asociadas se denomina cromatina. La mayor parte de las proteínas de la cromatina consisten en copias múltiples de cinco clases de histonas.

Estas proteínas básicas son ricas en residuos de arginina y lisina cargados positivamente. Por esta razón se unen estrechamente con los grupos fosfatos (cargados negativamente) del ADN.

La observación de un núcleo interfásico a través del microscopio óptico nos permite distinguir dos tipos de cromatina. La eucromatina o cromatina laxa, de localización central, y la heterocromatina o cromatina densa, en la periferia del núcleo. La heterocromatina representa aproximadamente el 10% del total de cromatina y es considerada transcripcionalmente inactiva.



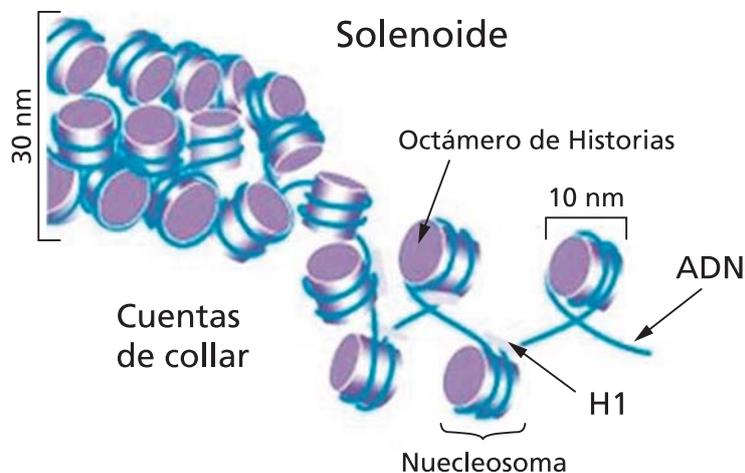
Micrografía electrónica del núcleo de un linfocito.
a) eucromatina, b) heterocromatina, c) mitocondria

Cuando el cromosoma en interfase se esparce artificialmente sobre agua, tiene la apariencia de un collar de perlas. Las perlas son los **nucleosomas**, las unidades de enrollamiento de la cromatina.

Los nucleosomas poseen un centro o “core” de histonas. Dicho centro posee dos copias de cada una de las siguientes histonas: H2A; H2B; H3 y H4.

Alrededor del centro de histonas, 146 pares de bases del ADN se enrollan en dos vueltas. La unión de las histonas al ADN no depende de una secuencia particular de nucleótidos, sino de la secuencia de aminoácidos de la histona. Las histonas son unas de las moléculas más conservadas durante el transcurso de la evolución. Alrededor de 60 pares de bases de ADN unen un nucleosoma con el próximo. Cada región de unión es el **ADN espaciador**. La quinta histona, la H1, se ubica por fuera del nucleosoma.

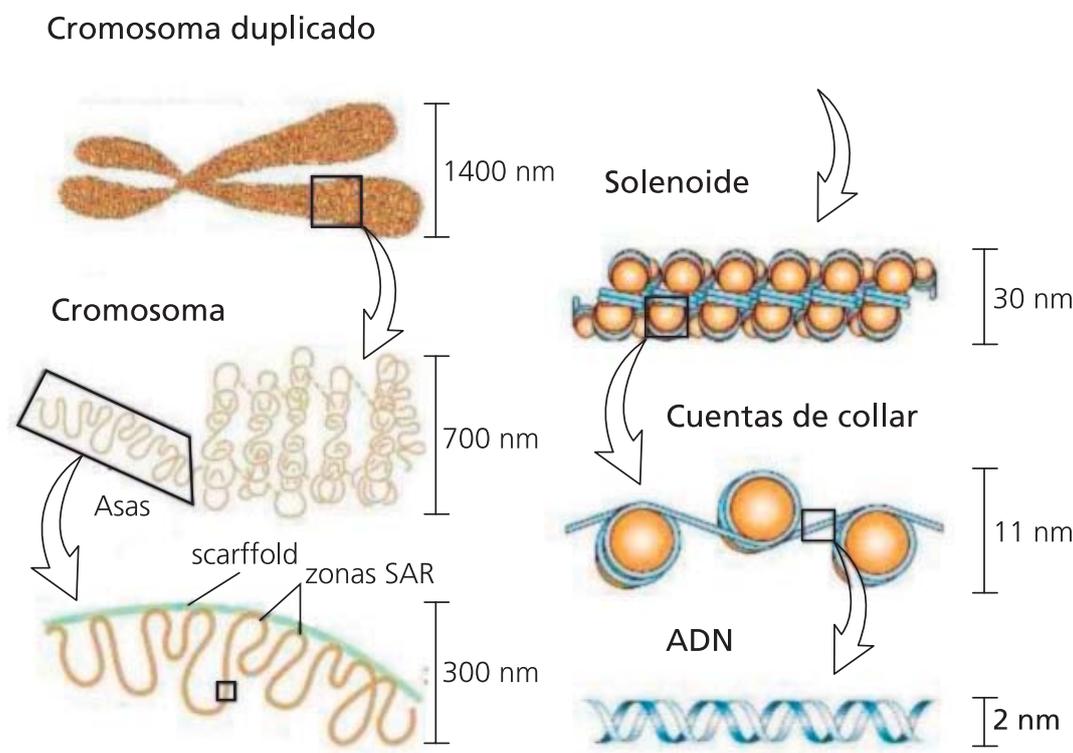
Esta estructura se conoce como **fibra de 10 nanómetros**, siendo el primer grado del empaquetamiento de la cromatina.



Los nucleosomas se organizan, a su vez, en **fibras de 30 nm (solenoides)**, girando a manera de resorte alrededor de un eje virtual. Esta estructura es mantenida por la interacción de las H1 de nucleosomas cercanos.

En el siguiente nivel de empaquetamiento, las **fibras de 30 nm** se organizan en una serie de **bucles o asas** superenrolladas. Estos bucles se estabilizan gracias a la interacción con las proteínas de la **matriz nuclear o andamiaje nuclear ("scaffold")**. Cada bucle de cromatina representa un dominio funcional o unidad de replicación. Estos dominios tienen una extensión de ADN suficiente para acomodar varios genes de tamaño promedio. Algunos genes, sin embargo, pueden abarcar varios dominios adyacentes de un cromosoma. Cada cromosoma puede tener cien o más dominios.

El grado de condensación de los dominios de cromatina se mantiene principalmente debido a la asociación con la matriz nuclear y a proteínas asociadas. La unión entre la cromatina y la matriz se da a nivel de zonas altamente conservadas, denominadas secuencias **SAR o MAR** (scaffold associated regions/ matrix attachment regions). Las SAR son abundantes en la heterocromatina.



Al comienzo de la división celular, en la profase, los cromosomas aparecen en forma más condensada, alcanzando la cromatina su **mayor nivel de condensación en metafase**. El "scaffold" o matriz nuclear se convierte en el centro de la estructura del cromosoma, y como la compactación continúa, éste se pliega modo de acordeón. El empaquetamiento de la cromatina permite confinar al ADN dentro del núcleo. Midiendo extremo con extremo el total de cromosomas de una célula humana, el ADN se extiende más de 2 metros. El empaquetamiento del ADN en forma de cromatina, no solamente le permite a éste entrar dentro de los límites del núcleo, sino también lo protege del ataque de las nucleasas (enzimas que degradan ácidos nucleicos).

Estructura del cromosoma

Cada cromosoma eucariota consiste en una molécula de ADN.

La molécula de ADN en el cromosoma eucariota es lineal, por lo tanto posee dos extremos (en contraste con el cromosoma bacteriano que es circular). La molécula de ADN de un cromosoma típico eucariota contiene un conjunto de **genes** y muchas secuencias de **ADN no codificante**.

El ADN no codificante incluye:

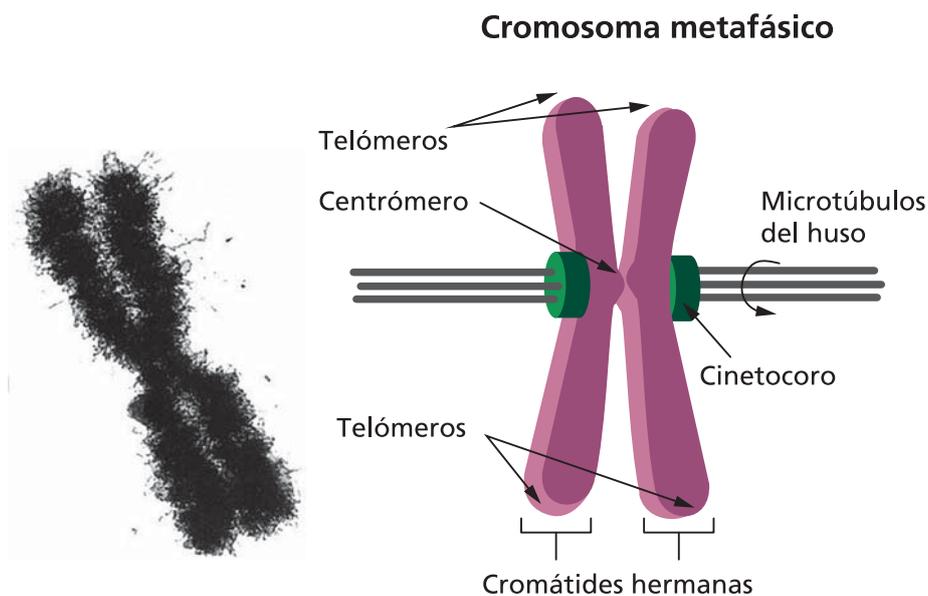
- **El centrómero:** está formado por secuencias de aproximadamente 170 nucleótidos, repetidas miles de veces.
- **Los telómeros:** secuencias repetitivas en los extremos del cromosoma.
- **Los orígenes de replicación (ORI):** son múltiples secuencias señalizadoras altamente conservadas, necesarias para que se realice la duplicación del ADN en un tiempo breve.

El **centrómero** es una constricción primaria localizada centralmente o hacia los extremos de cada cromosoma. El ADN centromérico, como ya mencionamos, es altamente repetitivo y se encuentra siempre condensado siendo parte de la heterocromatina.

Los **telómeros** son cruciales en la vida de la célula. Ellos son necesarios para la duplicación completa del cromosoma, los protegen de las nucleasas, evitan que los extremos del cromosoma se fusionen entre sí y facilitan la interacción del cromosoma con la envoltura nuclear.

Antes de que una célula se divida, cada cromosoma se duplica (durante la fase S del ciclo celular).

Durante la mayor parte de la vida de la célula, los cromosomas son demasiado largos y tenues para ser vistos bajo un microscopio. Al inicio de la división celular, los cromosomas duplicados se condensan en estructuras que pueden teñirse con facilidad (por ello denominadas cromosomas: cuerpos coloreados), pudiéndose observar bajo el MO.



Micrografía electrónica de un cromosoma metafásico

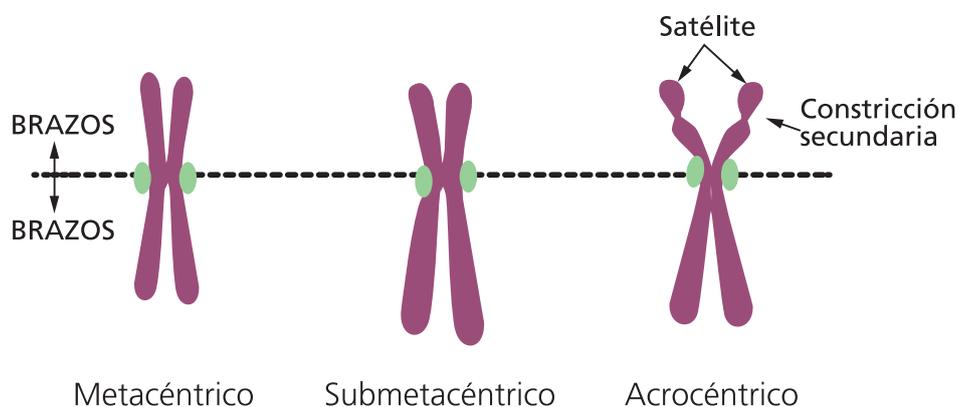
La condensación es tal que el cromosoma es aproximadamente 10.000 veces más corto que la molécula de ADN que contiene. A primera vista, los cromosomas duplicados se mantienen juntos por el centrómero. Mientras están juntos, es común llamar cromátida hermana a cada parte del cromosoma duplicado.

Esto no debe confundirnos, cada una de las “cromátidas hermanas” es un cromosoma completo. El **cinetocoro** es una estructura proteica discoidal que forma parte del centrómero y ayuda a separar las cromátidas hermanas. Es el sitio de unión con los microtúbulos del huso, que contienen los motores de dineína que tiran a los cromosomas en la anafase. Además proveen una plataforma para ensamblar y movilizar las proteínas que construyen el huso.

Clasificación morfológica de los cromosomas

La posición del centrómero determina el largo de los brazos del cromosoma; en base a esto se puede clasificar a los cromosomas en:

1. **Metacéntricos:** el centrómero en posición central determina brazos de igual longitud.
2. **Submetacéntricos:** un par de brazos es más corto que el otro, pues el centrómero se encuentra alejado del centro.
3. **Acrocéntricos:** el centrómero se halla próximo a uno de los extremos, por lo tanto uno de los brazos es casi inexistente.



En células humanas, los cromosomas acrocéntricos poseen una masa de cromatina llamada **satélite**, en el extremo del brazo corto. El satélite se halla aislado del resto del cromosoma por la constricción secundaria. La zona aledaña al satélite de los cromosomas acrocéntricos contribuye a formar el nucléolo.

Autoduplicación del ADN

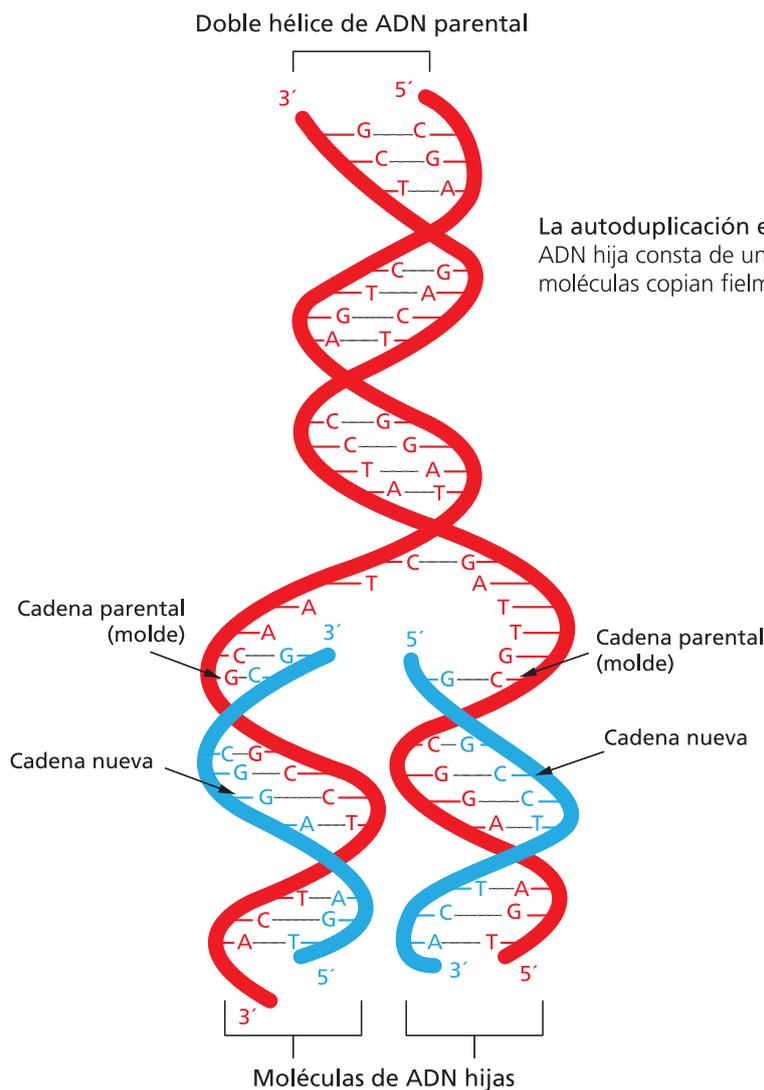
La autoduplicación o replicación del ADN es el proceso por el cual, **partiendo de una molécula de ADN** que se utiliza como molde, **se obtienen dos moléculas de ADN idénticas**.

El nombre de autoduplicación no hace referencia a que el ADN se baste a sí mismo para duplicarse; por el contrario, este proceso requiere una importante batería de enzimas y otras proteínas colaboradoras. Autoduplicación se refiere a que, debido a la estructura de la molé-

cula, cada una de las dos cadenas puede ser usada como plantilla para la síntesis de una cadena complementaria, es decir que lleva en sí misma la información para sintetizar la copia.

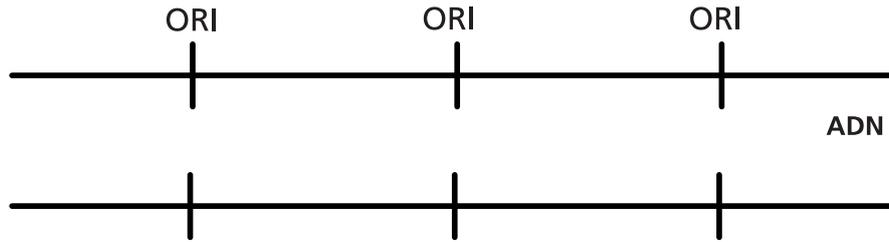
Durante la autoduplicación, las dos cadenas que conforman la molécula de ADN de cada cromosoma se desaparean y sobre las bases expuestas se construye la cadena nueva. Así resultan dos moléculas de ADN. Ambas conservan una sola cadena de la molécula original o parental, mientras que la complementaria es la cadena sintetizada de novo. Se dice por esta característica que la autoduplicación es **semiconservativa**.

Sin embargo, **la secuencia de bases**, donde radica la información, **es copiada fielmente**.



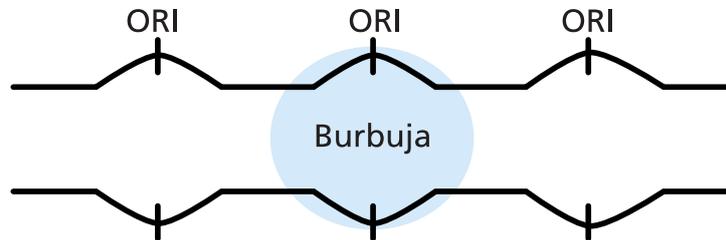
La autoduplicación es semiconservativa: cada molécula de ADN hija consta de una cadena parental y una nueva. Las moléculas copian fielmente la secuencia de bases original.

En las células eucariotas, la replicación del ADN de los cromosomas se lleva a cabo totalmente durante el **período S** de la interfase, en el cual el grado de plegamiento de la cromatina es menor que el observado en el período de división celular. La duplicación completa del ADN es un requisito previo para la división. La presencia de **múltiples orígenes de replicación (ORI)** en los cromosomas eucariotas facilita el progreso rápido del proceso, pues éste se inicia simultáneamente en todos los orígenes. Todo el ADN generado a partir de un ORI se denomina **replicón**. El replicón es la unidad de replicación.

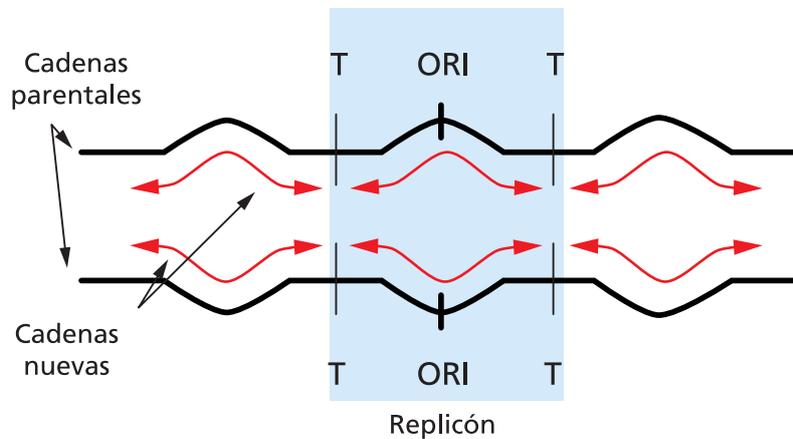


Los cromosomas eucariotas tienen múltiples puntos de origen de replicación (ORI)

A la altura de los orígenes de replicación se abre la doble hélice, generándose una burbuja de replicación, que avanza progresivamente hacia ambos lados del origen, hasta encontrarse con las burbujas correspondientes a los ORI adyacentes, en los llamados **puntos T o de terminación**. A medida que la burbuja avanza, se sintetizan las cadenas de ADN nuevas, también en ambas direcciones. La autoduplicación es entonces **bidireccional**.

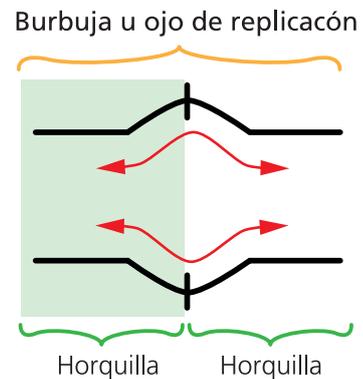


A partir de cada ORI, la doble hélice se abre progresivamente en ambas direcciones, formando una burbuja de replicación.

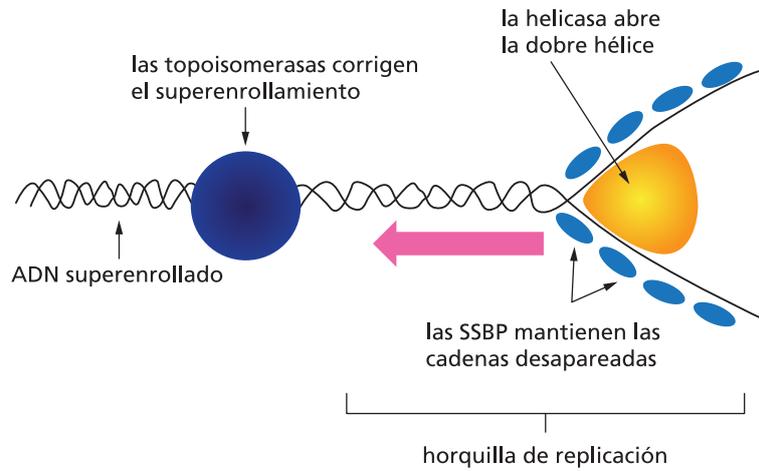


Las cadenas nuevas crecen bidireccionalmente a partir de cada ORI, sobre los moldes proporcionados por las cadenas parentales.

Las dos mitades de una burbuja se llaman **horquillas**. Una enzima **helicasa** es la encargada de abrir la doble hélice en cada horquilla. Las **proteínas de unión a hebra simple** (SSBP: single strand binding proteins) se asocian a las cadenas de ADN evitando que éstas vuelvan a aparearse. Otras enzimas, las **topoisomerasas**, corrigen tensiones generadas en el ADN cuando se abren los ORI.



Las responsables de la síntesis de ADN son las enzimas de la familia de las **ADN polimerasas (ADNpol)**.

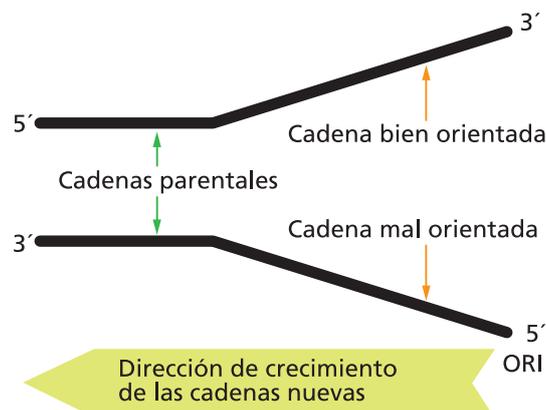


Las ADN pol tienen una serie de características que determinan, en gran medida, la forma en que se lleva adelante el proceso de replicación:

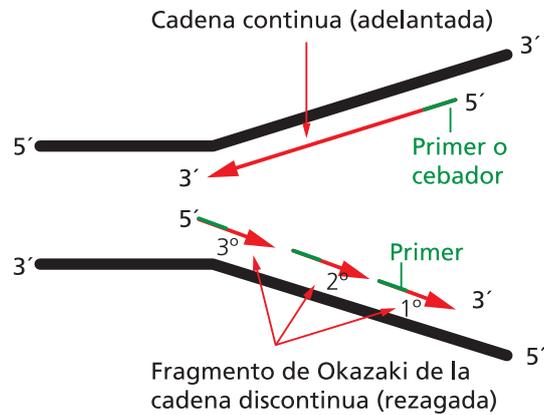
- 1) Las ADN pol son **polimerasas 5'->3'**: solo sintetizan cadenas de ADN en sentido 5'->3', recorriendo el molde en dirección 3'->5'.
- 2) Las ADN pol **no tienen la capacidad para iniciar la síntesis de una cadena** polinucleotídica; solo pueden agregar nucleótidos al extremo 3' de una cadena ya iniciada.
- 3) Las ADN pol **tienen actividad exonucleasa 3'->5'**: significa que pueden eliminar al nucleótido que se encuentra en el extremo 3' de la cadena. (Aunque algunas poseen además la actividad exonucleasa 5'->3, la que les permite eliminar el nucleótido del extremo 5' de la cadena.)

Consideremos el proceso de replicación en una horquilla:

Las cadenas que forman una molécula de ADN son antiparalelas. Si las dos cadenas de una horquilla han de ser copiadas a partir del origen hacia el punto de terminación, una de las cadenas nuevas tendrá que crecer en dirección 5'->3 y la otra, en la dirección opuesta, 3'->5'. Teniendo en cuenta que la actividad polimerasa de la ADN pol se cumple sólo de 5'->3', una de las cadenas de la horquilla está bien orientada para la copia, mientras que la otra está mal orientada.

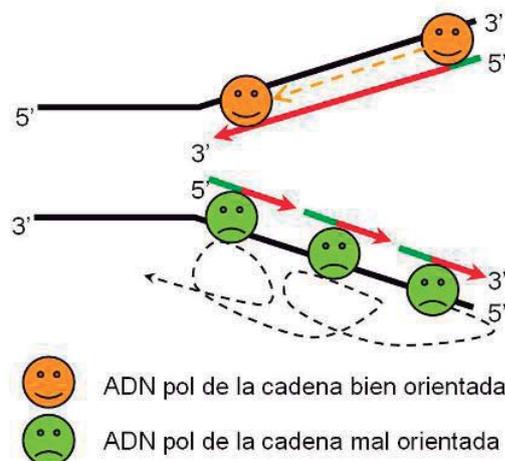


Sobre la cadena bien orientada, actúa en primer lugar una enzima **primasa**. Ésta sintetiza una corta cadena de ARN, el “**primer**” o **cebador**, que servirá para proporcionar un extremo 3’ libre a la ADN pol. La ADN pol continuará el trabajo de la primasa, agregando desoxirribonucleótidos al extremo 3’ del primer. Así fabricará una cadena de ADN, en dirección 5’->3’ y en **forma continua**, desde el origen a la terminación. Esta cadena crece rápidamente, por lo cual se la llama **hebra líder o adelantada**.



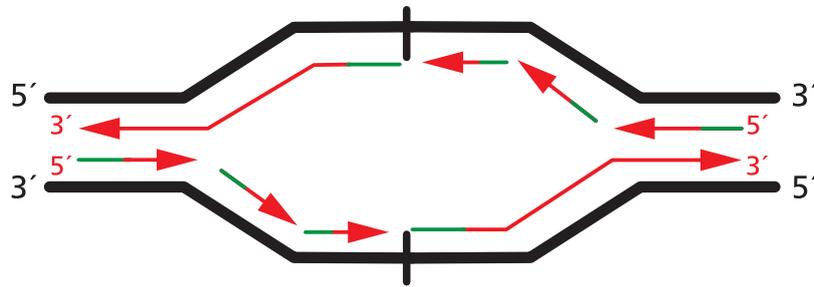
Sobre la cadena mal orientada, la ADN pol no empieza su trabajo exactamente en el ORI, sino que se sitúa un poco más allá del mismo, hacia el punto de terminación. Entonces, una vez que la primasa le proporciona el primer, la ADN pol se mueve sobre el molde hasta el ORI, alargando la cadena de 5’ a 3’. Cuando llega al ORI, la ADN pol se ve obligada a retroceder en dirección al punto T, a fin de sintetizar otro fragmento en dirección 5’->3’, a partir de un nuevo cebador. De esta forma se van agregando fragmentos, de manera tal que la cadena nueva parece estar creciendo desde 3’ a 5’, aunque en realidad cada fragmento fue sintetizado de 5’ a 3’, única dirección posible para la ADN pol. Los fragmentos se conocen como **fragmentos de Okazaki** (en el esquema se señalan como 1º, 2º, etc., por orden de síntesis).

La síntesis de ADN es **discontinua** ya que la cadena hija sobre la hebra mal orientada crece fragmentariamente. La cadena discontinua también se llama **rezagada**, pues su crecimiento es más lento que el de la cadena continua.



Cuando se amplía la mirada desde una horquilla hacia la burbuja completa, se puede observar que la cadena que resulta bien orientada en una horquilla es la que está mal orientada

en la otra mitad del replicón y viceversa, ya que ambas horquillas se copian en direcciones opuestas. Es decir: no existen una cadena hija totalmente continua y otra totalmente discontinua, sino que **ambas tienen sectores continuos y sectores discontinuos**. A esta característica se la llama **semidiscontinuidad**.



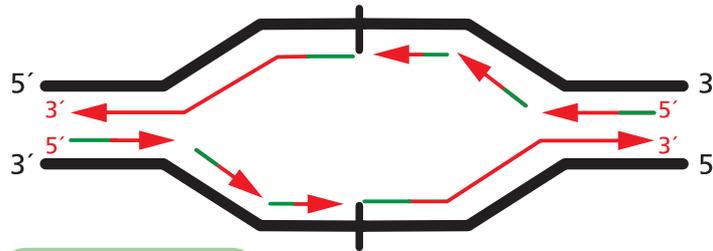
Semidiscontinuidad: en el replicón se observa que ambas cadenas nuevas tienen partes de crecimiento continuo y partes de crecimiento discontinuo.

Una vez completa la síntesis de las cadenas hijas, aún faltan dos trabajos por realizar.

El primero de ellos es remover los primers y reemplazarlos por ADN. La remoción de los primers queda a cargo de enzimas **nucleasas**. El ADN que debe ocupar su lugar es sintetizado por otra enzima ADN pol. Ésta ya cuenta con extremos 3' en los fragmentos de ADN previamente sintetizados. Entonces alarga estas cadenas hasta rellenar la brecha donde estaba el primer.

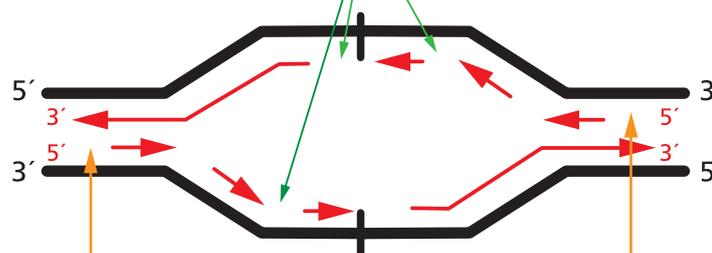
La segunda labor consiste en unir todos los fragmentos de ADN, lo que está a cargo de la enzima **ADN ligasa**.

Los cebadores son cadenas de ARN



Cuando se eliminan los cebadores...

... estos espacios son completados con ADN sintetizado por una ADN pol, que alarga los extremos 3' preexistentes. La ADN ligasa une los fragmentos.



Estos espacios no pueden ser completados por la ADN pol.

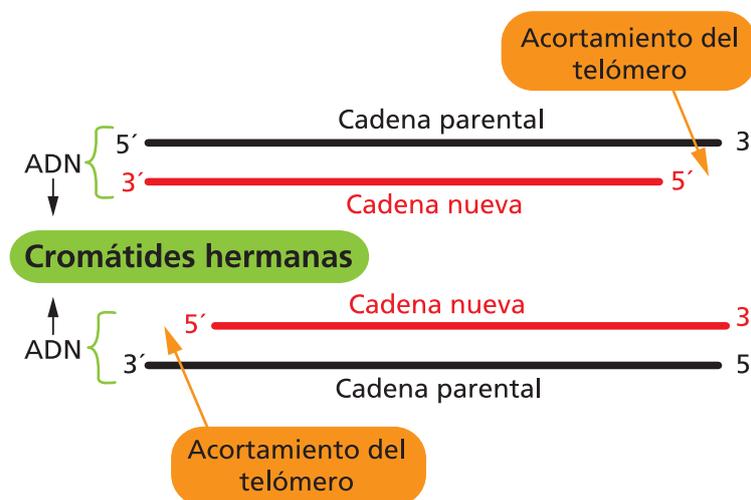
La autoduplicación del ADN, proceso sumamente complejo que involucra a un sinnúmero de enzimas, se cumple con una tasa muy baja de errores en cada ciclo celular. Cada 10.000.000 de nucleótidos añadidos, sólo uno lleva una base erróneamente apareada. Esto es muy importante, pues una alteración en la secuencia de bases (mutación) puede cambiar los mensajes genéticos. ¿Cómo se logra tal grado de eficiencia en la autoduplicación? Esto se debe a la actividad exonucleasa 3'→5' de las ADN pol. Las ADN pol, cada vez que agregan un nucleótido al extremo 3' de una cadena, realizan “una lectura de prueba”. Antes de agregar el nucleótido siguiente, revisan que el último esté correctamente apareado con el molde. De haber ocurrido un error, la enzima lo detecta y corrige, eliminando el nucleótido mal apareado en el extremo 3' de la cadena, gracias a su actividad exonucleasa.

Telomerasa

Durante la duplicación del ADN, una enzima ADN pol sintetiza los fragmentos de ADN que van a ocupar el sitio vacío, después de la eliminación de los ARN cebadores. Esta enzima alarga los fragmentos de ADN ya existentes, agregando los nucleótidos complementarios al molde en el extremo 3' de la cadena. Así, las cadenas nuevas se van extendiendo, de 5' a 3', hasta rellenar el hueco.

Sin embargo, los extremos 5' de ambas cadenas nuevas, en los telómeros del cromosoma, no pueden ser “rellenados” por la enzima, pues allí no cuenta con ninguna cadena que le proporcione un extremo 3' que alargar. Ese sector de la cadena hija no se sintetiza.

Por consiguiente, los dos cromosomas hijos van a tener una cadena (la sintetizada de novo) con el extremo 5' más corto que el original.



Este **acortamiento de los telómeros** se repite en el siguiente ciclo celular, en las células hijas que heredan los cromosomas. En consecuencia, con el correr de las generaciones celulares, los telómeros van sufriendo un acortamiento progresivo.

El acortamiento de los telómeros está relacionado con la **senescencia o envejecimiento celular**. Se ha comprobado que células en cultivos in vitro (fuera del organismo) se dividen una cierta cantidad de veces, pero luego envejecen y mueren.

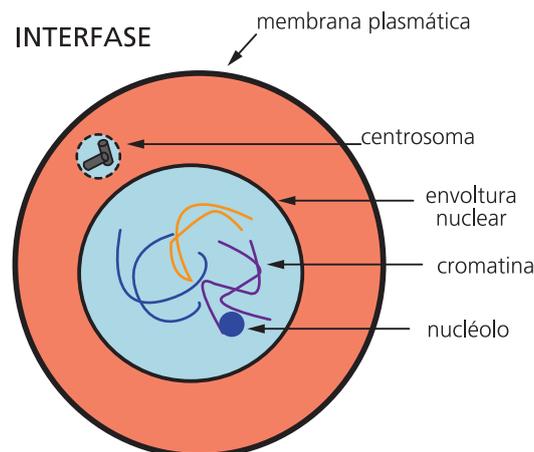
La **telomerasa** es una enzima que alarga los telómeros, compensando la pérdida producida en cada ciclo celular. Las células que poseen telomerasa activa se comportan como líneas inmortales, esto es: se dividen indefinidamente sin envejecer.

La telomerasa activa se encuentra en los organismos unicelulares, las células embrionarias y las células cancerosas.

Mitosis y Citocinesis

La mitosis es un tipo de división característico de las células eucariontes. La mitosis se inicia en una célula después de la interfase, de manera que sus cromosomas ya se encuentran duplicados. Cada cromosoma consta de dos cromátidas hermanas, es decir dos copias de ADN idénticas. Durante el transcurso de la mitosis dichas copias se separan una de otra, constituyéndose, cada una de ellas, en un cromosoma hijo.

Los dos grupos de cromosomas hijos están destinados a las dos células descendientes. Generalmente la mitosis va acompañada de un proceso de citocinesis o división del citoplasma. **La mitosis genera dos células hijas genéticamente idénticas.** En algunos casos, la célula madre forma dos núcleos hijos, pero no divide el citoplasma; esto da origen a una célula binucleada.



Durante la interfase el núcleo se encuentra organizado. El material genético adopta un estado más laxo. El nucléolo es bien visible.

Las etapas de la mitosis son:

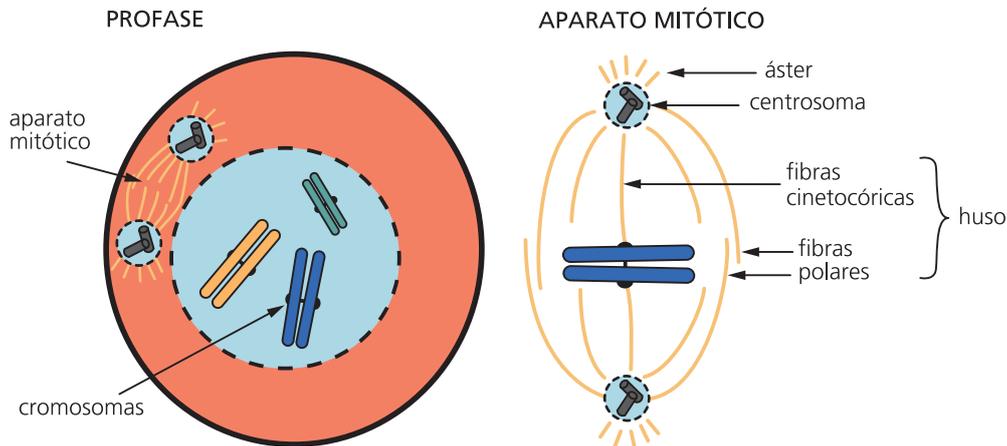
1.- Profase: la célula adquiere una forma redondeada debido a cambios en su citoesqueleto. En esta etapa se inicia el proceso que lleva a la cromatina a su máximo grado de empaquetamiento, por lo cual **los cromosomas comienzan a ser cada vez más visibles**. Las asas de cromatina pertenecientes a distintos cromosomas que formaban el nucléolo se retiran y **el nucléolo se dispersa**.

La **envoltura nuclear se disgrega** en pequeñas vesículas que se incorporan al REG. La disgregación de la envoltura nuclear depende de un cambio químico disparado en la lámina nuclear, que le da sostén a la envoltura.

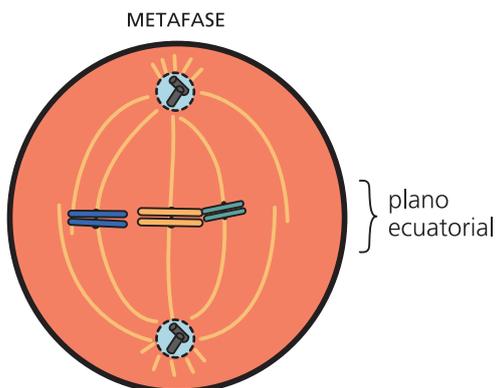
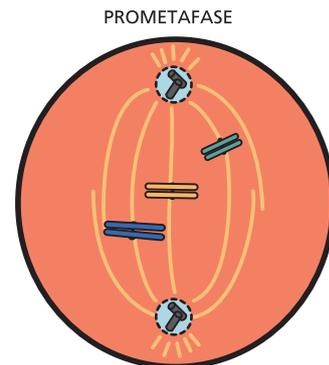
En el citoplasma, los centrosomas con sus centríolos previamente duplicados se empiezan a desplazar hacia polos opuestos. Algunos microtúbulos rodean a los centríolos como rayos,

formando el áster. Entre ambos pares de centriólos crece el huso mitótico o acromático, a partir de la reorganización de los microtúbulos citoplasmáticos. Los centriólos, el áster y el huso conforman el **aparato mitótico**. En el huso mitótico hay dos tipos de fibras: las cromosómicas o cinetocóricas, que se extienden desde un centrosoma hasta los cromosomas, a los que se unirán por medio de sus cinetocoros, y las polares, que se extienden de polo a polo.

Al producirse la disgregación completa de la envoltura nuclear, los cromosomas quedan libres en el citoplasma y se inicia la siguiente etapa.



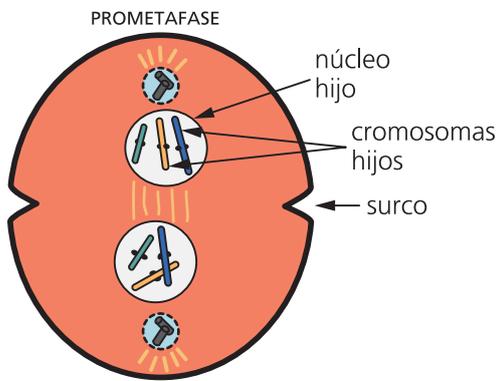
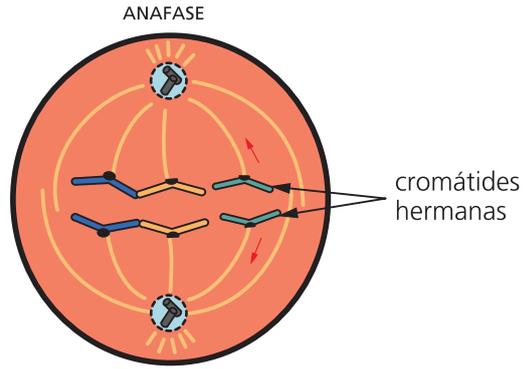
Prometafase: las fibras del huso comienzan a invadir la zona nuclear. Las cromátidas hermanas de un cromosoma se unen a fibras cromosómicas del huso provenientes de polos opuestos. Lo hacen a través de sus cinetocoros. Ocurren procesos de polimerización y despolimerización en los microtúbulos que forman las fibras del huso, lo que provoca que éstas “tironen” de los cromosomas y los movilicen.



2.- **Metafase:** los cromosomas, unidos a las fibras cromosómicas, quedan alineados en el **plano medio o ecuatorial** de la célula. Los cinetocoros de las cromátidas hermanas en un mismo cromosoma se orientan hacia polos opuestos. De la ubicación de los cromosomas en esta etapa depende que la separación del material genético entre las futuras células se lleve a cabo correctamente.

3.- **Anafase:** durante las fases anteriores las cromátidas hermanas permanecen unidas por un material que actúa como un pegamento, la cohesina. La cohesina se degrada en la anafase. **La degradación de la cohesina permite la separación de las cromátidas hermanas.** Ésta se produce debido a que las fibras cromosómicas se acortan, arrastrando a los cromosomas que llevan unidos. Así, las cromátidas hermanas, tironeadas por las fibras cromosómicas, inician su migración hacia polos opuestos. Cada cromátide, una vez separada de

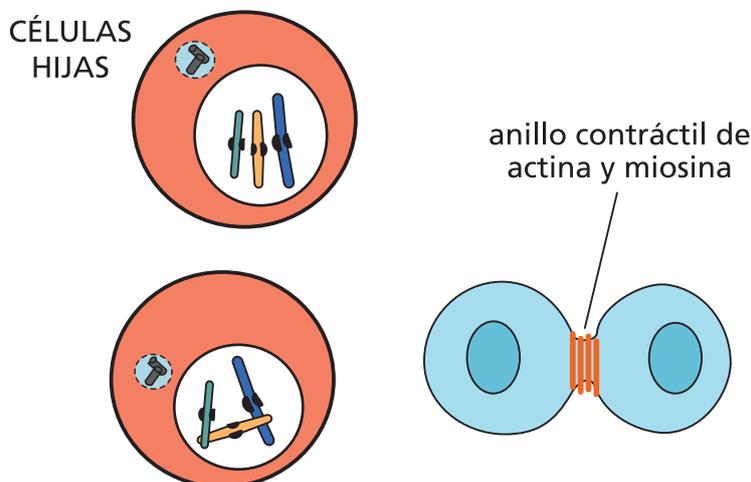
la otra, ya puede ser llamada cromosoma hijo. Los cromosomas hijos se doblan en ángulo a la altura del centrómero mientras son transportados hacia los polos. El cinetocoro, de donde traccionan las fibras cromosómicas, es la parte del cromosoma que primero avanza. Al mismo tiempo que se acortan las fibras cromosómicas, se alargan las fibras polares. Esto causa un alargamiento de la célula y un alejamiento de los polos y contribuye aun más a la separación de los cromosomas hijos. La anafase culmina cuando los cromosomas hijos llegan a los polos.



4.- Telofase: En cada polo los cromosomas hijos son rodeados por una envoltura nuclear que se organiza a su alrededor. Los cromosomas se relajan o descondensan y empiezan a hacerse más tenues, hasta adquirir el aspecto interfásico. Se reorganiza el nucléolo en cada núcleo hijo. Se desarma el aparato mitótico, aunque persisten algunos microtúbulos en el plano ecuatorial, formando el cuerpo medio.

División del citoplasma

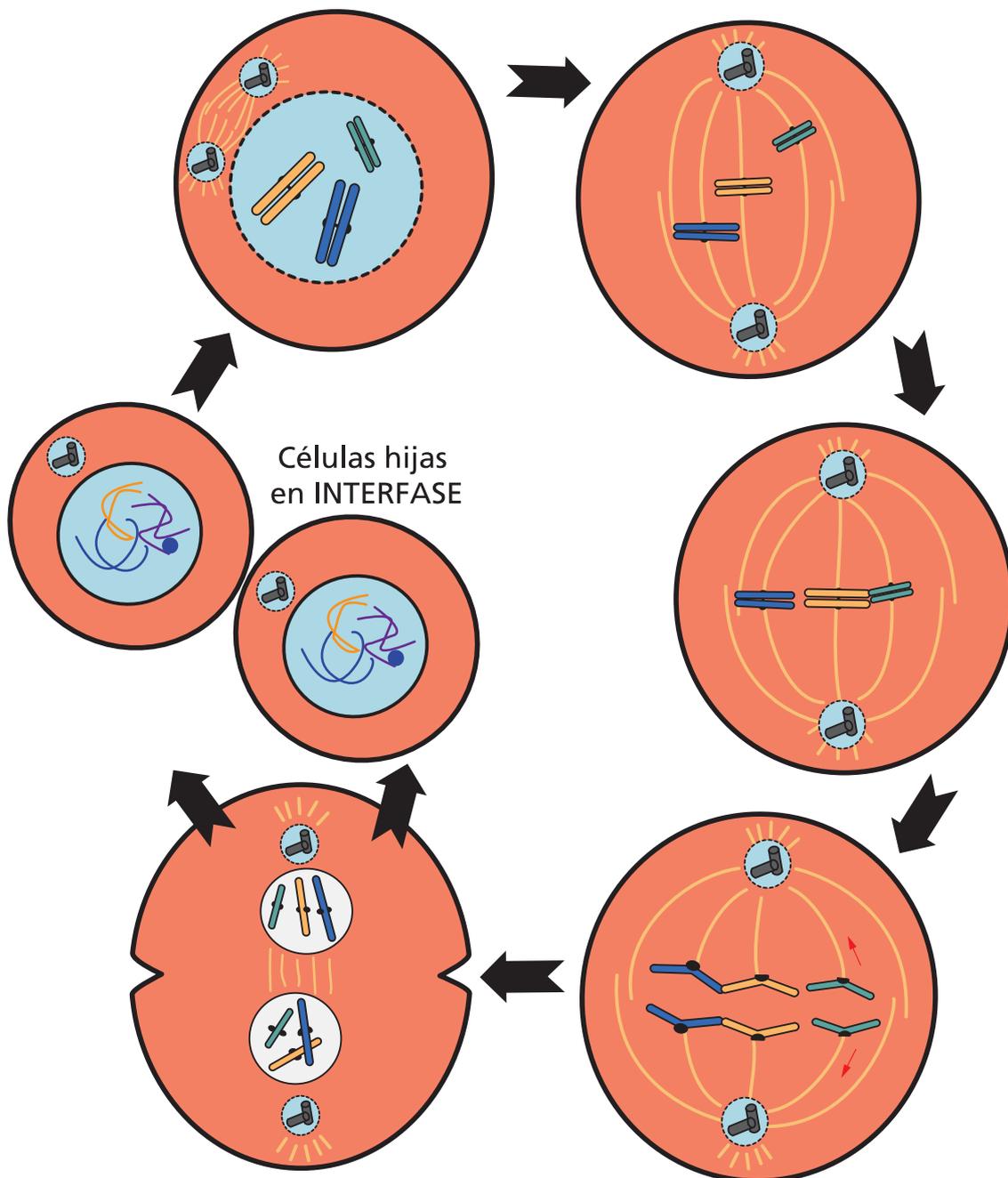
Citocinesis: La citocinesis o citodiéresis es la separación del citoplasma. En las células animales, la citocinesis empieza a advertirse ya desde la anafase por la formación de un surco de segmentación en la superficie celular. En la parte media del citoplasma se origina un anillo contráctil. Se trata de una estructura formada por microfilamentos de actina en asociación con la miosina, su proteína motora. La contracción del anillo estrangula el citoplasma hasta producir la separación de las dos células hijas.



Funciones de la mitosis

En los organismos animales, la mitosis se lleva a cabo en las **células somáticas o corporales**.
La mitosis permite:

- el crecimiento por aumento en el número de células,
- la reparación y renovación de los tejidos, y
- la formación de un organismo multicelular a partir de la cigota, durante el desarrollo embrionario



MEIOSIS

La **Meiosis**, es un tipo particular de división nuclear propia de los eucariotas, que consiste en **dos divisiones consecutivas**, que dan como resultado un total de **4 células hijas** cada una de las cuales contiene la **mitad del número de cromosomas** presente en el núcleo de la célula madre o progenitora. Cada núcleo “hijo” recibe sólo un miembro de cada pareja de cromosomas homólogos.

En la especie humana, los 46 cromosomas, constituyen 23 pares de homólogos. En las gametas (óvulos y espermatozoides) la cantidad de cromosomas es exactamente la mitad, existiendo sólo uno de cada clase. Esto ocurre porque son células destinadas a unirse, así cuando un espermatozoide fecunda a un óvulo se reconstituye el número normal de cromosomas de la especie.

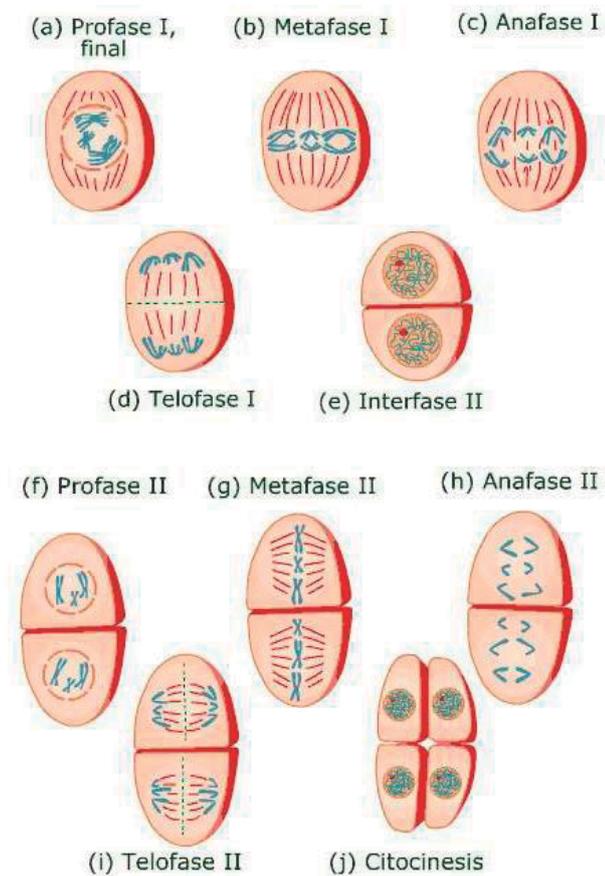
La meiosis se produce en dos etapas, la **meiosis I** y la **meiosis II** y cada una consta de las siguientes fases:

Meiosis I o Reduccional:

- Profase I: Leptoteno, Zigoteno, Paquiteno, Diploteno y Diacinesis.
- Metafase I
- Anafase I y
- Telofase I

Meiosis II o Ecuacional:

- Profase II
- Metafase II
- Anafase II y
- Telofase II



Meiosis I o División Reduccional

Esta división es reduccional porque de una **célula diploide se obtienen dos células haploides**.

Profase I

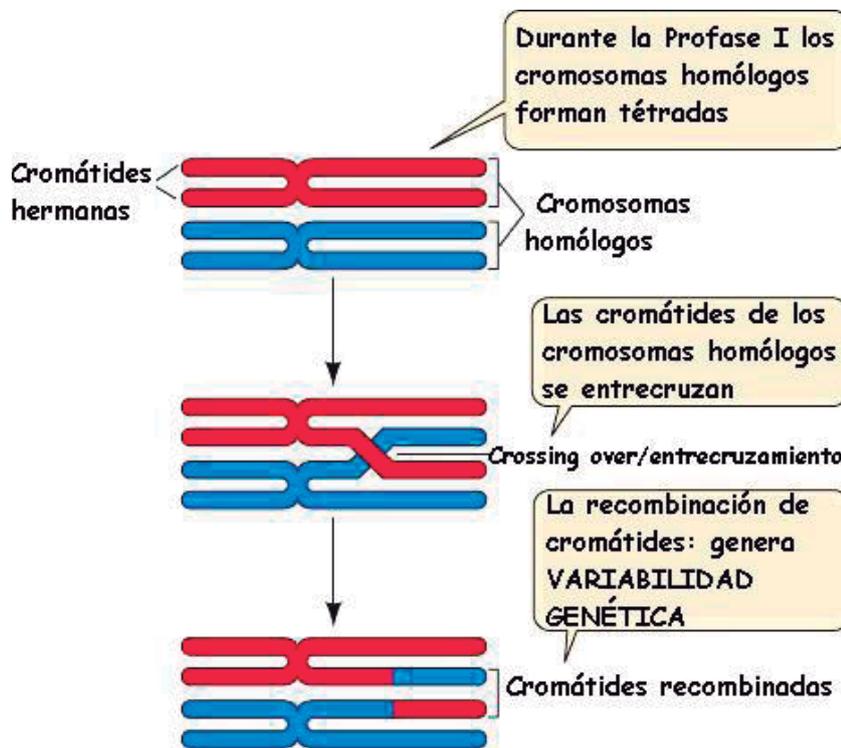
En la interfase anterior a la meiosis, los cromosomas se han replicado por lo cual, al comienzo de la profase cada cromosoma consiste en dos cromátidas hermanas idénticas que se mantienen unidas por el centrómero.

los cromosomas se disponen de a pares, cada uno de los cuales se conoce como homólogo y corresponde a cada progenitor. Un homólogo

Leptoteno: los cromosomas se presentan como hilos muy suaves y delicados (lepto: suave, nema: hilo).

Zigoteno: los cromosomas homólogos se aparean iniciando la formación del complejo sináptico o sinaptinémico (zigo: unido). Cada complejo de cromosomas homólogos apareados se llama “tétrada” ya que está formada por cuatro cromátides.

Paquiteno: ocurre el **crossing-over o recombinación genética**, fenómeno más importante de la reproducción sexual. El crossing-over consiste en el intercambio de un segmento de un cromosoma por el segmento correspondiente del otro cromosoma, es decir, un segmento de cromátida de un homólogo se rompe y se intercambia con otro. Las zonas de ruptura se reparan y **las cromátidas hermanas de cada cromosoma homólogo dejan de ser genéticamente iguales**: el cromosoma paterno contiene ahora partes del materno y viceversa. Este intercambio de material cromosómico es una fuente importante de variabilidad genética.



Diplonema: Los cromosomas apareados empiezan a separarse, y esta separación comienza en una zona cualquiera y se extiende en ambas direcciones pero queda detenida en los puntos de intercambio también llamados **quiasmas**.

Diacinesis: se produce el desplazamiento de los quiasmas hacia los extremos (**terminalización de los quiasmas**). Los cromosomas homólogos siguen unidos por los quiasmas que ahora se ubican en los extremos y como par de cromosomas unidos pasarán a la Metafase I.

Mientras ocurren los procesos antes mencionados, se desorganiza la envoltura nuclear y se organiza el huso acromático.

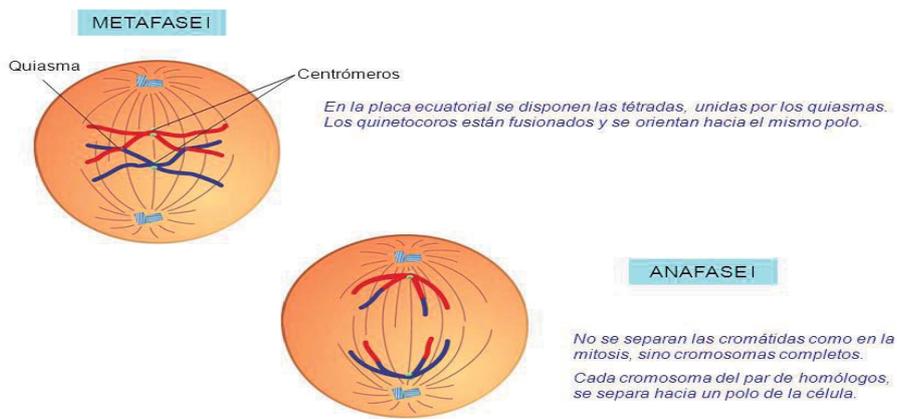
Metafase I

Los homólogos unidos como en Diacinesis se asocian por sus centrómeros a las fibras del huso, ubicándose en el plano ecuatorial de la célula.

Anafase I

Se separan los homólogos cada uno hacia polos distintos de la célula. Hacia finales de esta etapa puede observarse el comienzo de la citocinesis (división del citoplasma). Cabe aclarar que la migración de los cromosomas hacia polos opuestos de la célula es al azar. No se separan las cromátidas hermanas como en la mitosis, sino cada cromosoma del par de homólogos, por lo cual, el número de cromosomas se reduce a la mitad.

Meiosis: metafase I, anafase I



Telofase I

Los cromosomas ubicados en los polos de la célula se reagrupan. Cada polo recibe la mitad del número de cromosomas de la célula original. Se completa la citocinesis. Luego de este período puede existir un intervalo llamado intercinesis.

Meiosis II o División Ecuacional

Esta segunda división es muy parecida a la Mitosis, excepto que **no va precedida por una duplicación del ADN**. Al comienzo de esta división los cromosomas pueden haberse dispersado un poco, pero vuelven a condensarse.

Profase II

Se organiza nuevamente el huso mitótico. Los cromosomas se unen a las fibras del mismo por sus centrómeros.

Metafase II

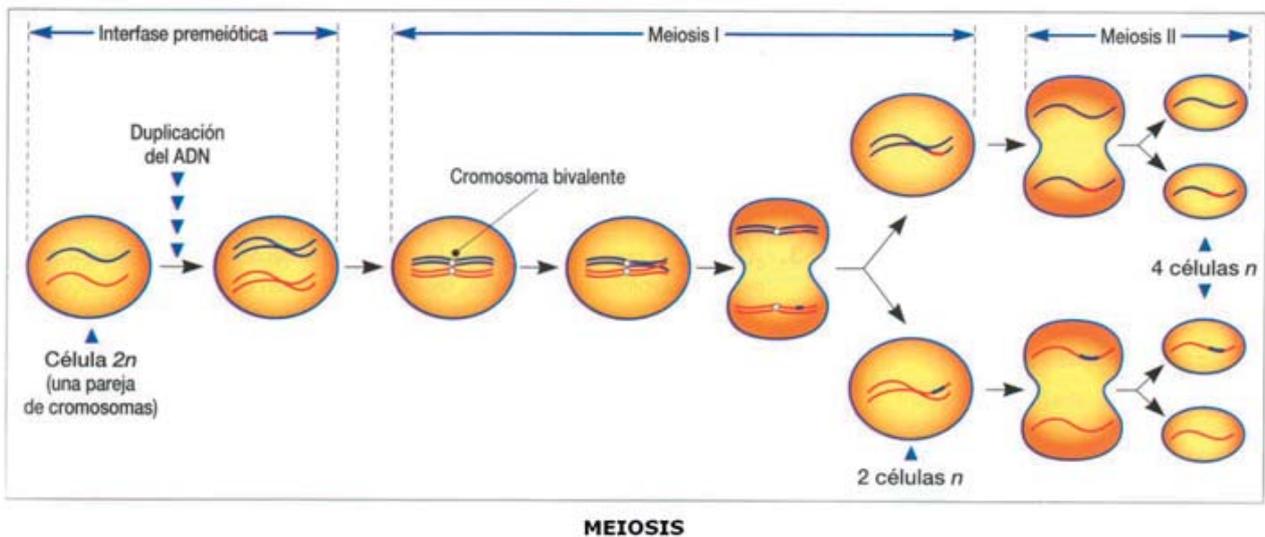
Los cromosomas (cada uno formado por dos cromátidas) se ubican en el *plano ecuatorial*.

Anafase II

Al igual que en la anafase mitótica las cromátidas hermanas de cada cromosoma se separan, migrando hacia polos distintos de la célula.

Telofase II

Se desorganiza el huso mitótico, se forman las envolturas nucleares. Ahora hay cuatro núcleos hijos, cada uno de los cuales tiene la mitad del número de cromosomas de la célula progenitora. La citocinesis ocurre del mismo modo que tras la mitosis.



Consecuencias de la Meiosis

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

La meiosis es importante porque permite:

- Obtención de gametos.
- La recombinación genética o **crossingover**.
- La segregación al azar de los cromosomas homólogos.
- Como consecuencia de estos procesos la meiosis otorga **variabilidad genética** a la especie.

INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LA CÉLULA

GUÍA DE ACTIVIDADES

Actividad 1

Resuelve las siguientes consignas.

1. ¿Cuáles son las características que permiten diferenciar las células de los sistemas químicos no vivos?
2. En base a los postulados de la teoría celular, discutan si son seres vivos:
 - el virus del mosaico del tabaco (TMV)
 - el corcho de una botella
 - la planta de girasol (*Helianthus annuus*)
3. El tamaño de las células vivas oscila entre 0,3 μm para las más pequeñas y 100 μm para las más grandes. ¿Por qué no existen células por encima o por debajo de estos límites?
4. ¿Cuáles de las siguientes estructuras no esperarías distinguir con un microscopio óptico?
 - crestas mitocondriales
 - poros de la membrana nuclear
 - las dos capas lipídicas que forman la membrana plasmática
 - núcleo celular
 - ribosomas
5. Elabora un cuadro comparativo donde analices el microscopio óptico y el microscopio electrónico. Puedes consultar la Unidad 1 del apunte de **Ambientación Universitaria** para establecer los criterios de comparación.
6. ¿Cuál es la diferencia entre el DNA de los procariontes y el de los eucariontes?
7. Coloca el nombre del organelo que corresponda:
 - controla las funciones celulares:
 - síntesis de proteínas lisosomales:
 - síntesis de ATP:
 - síntesis de lípidos:
 - degradación enzimática de diversas biomoléculas:
 - formada por una bicapa lipídica: