RESUMEN AMBIENTE

Es un montón de moléculas, (un montón de átomos pegados).
En el ADN estos átomos se combinan para formar una larga cadena en forma de espiral. El mismo actuaría como un plano de instrucciones para los seres vivos.

- La molécula de ADN consiste en dos cadenas que se enrollan entre ellas para formar una estructura de doble hélice.
- El ADN se encuentra en el núcleo de los organismos eucariotes y en los cloroplastos y mitocondrias. En los procariotes, el ADN se encuentra libre flotando en la célula.
- El ADN está compuesto de **monómeros llamados nucleótidos**. Los nucleótidos se combinan entre sí para formar un polinucleótido, en este caso, el ADN. Cada nucleótido contiene tres elementos principales:

- **Bases nitrogenadas**
- Son moléculas orgánicas que contienen carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno. Se llaman bases porque poseen un grupo amino que puede unir un hidrógeno extra. En el ADN se pueden distinguir cuatro bases nitrogenedas. Estas son adenina (A), guanina (G), citosina (C) y timina (T).

- **Pentosa**

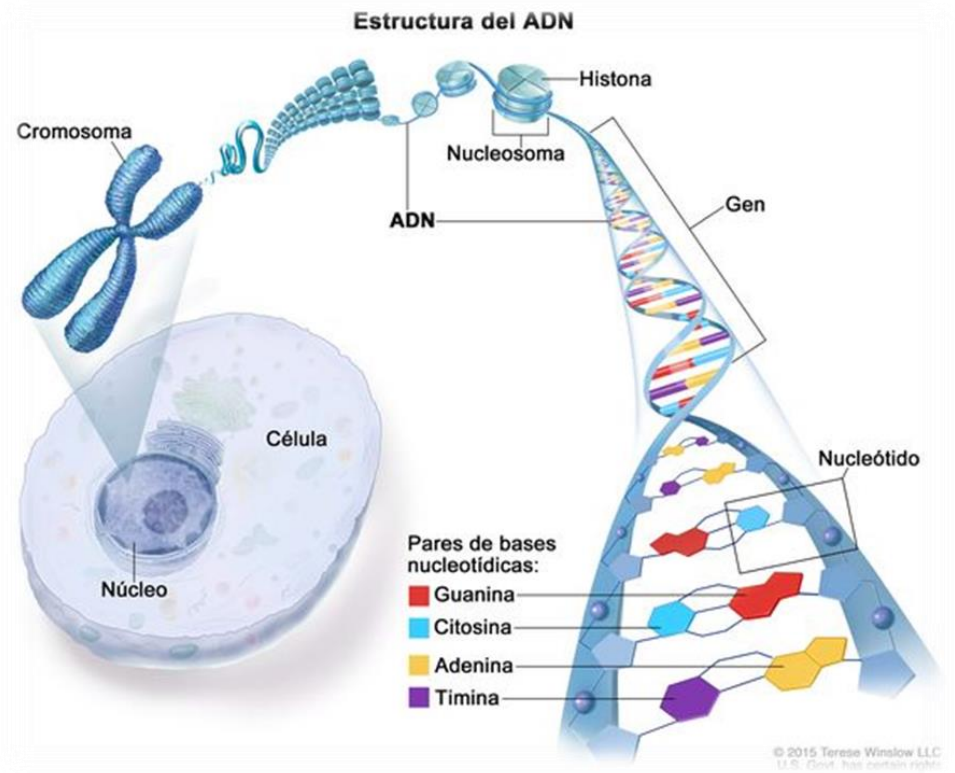
Es un azúcar de cinco carbonos que en el caso del ADN se conoce como **desoxirribosa**. Los átomos de carbono de las pentosas se enumeran 1', 2', 3', 4' y 5' (1' se lee como uno prima).



El ADN proporciona el código para todas las actividades de la célula. El gen es la parte del ADN en la que está "escrito" este código. El **contenido genético de una célula se conoce como genoma.**

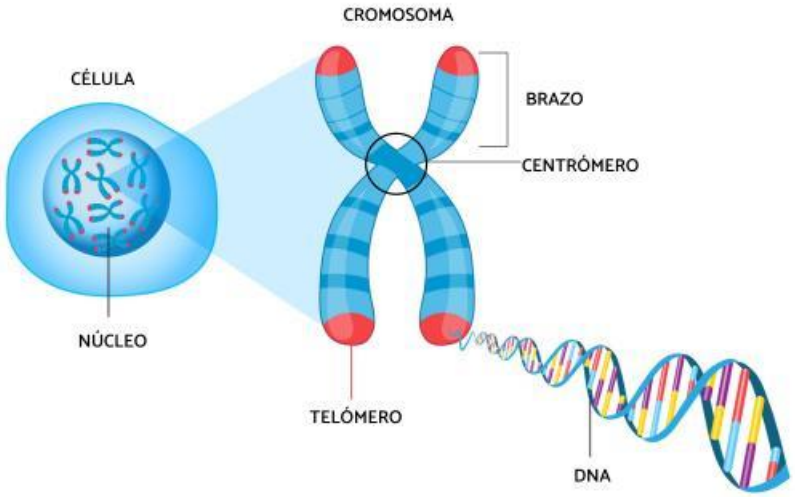
La estructura del ADN es una doble cadena en hélice.
El fosfato y la desoxirribosa forman las columnas externas del ADN y las bases nitrogenadas forman

los peldaños interiores del ADN.
Las bases nitrogenadas se unen en pares específicos: adenina con timina, citosina con guanina.
El ADN contiene la información genética de la célula.



CROMOSOMAS:

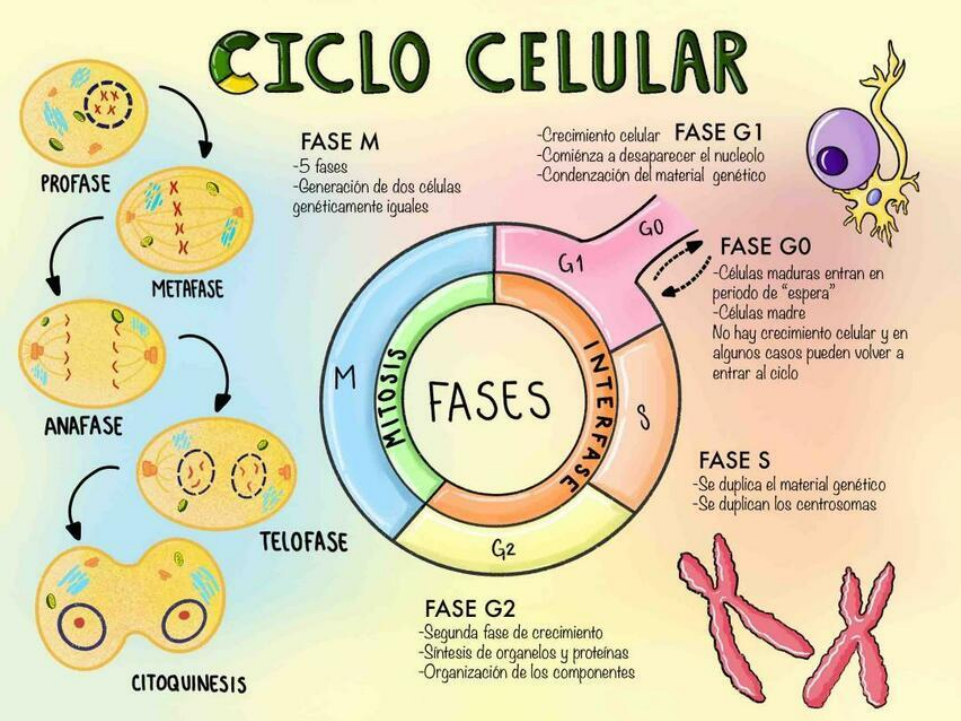
- Los cromosomas son la forma de empaquetar la información genética del ADN dentro de la célula. Si vemos el ADN como el libro donde está toda nuestra información como individuos, los cromosomas serían los capítulos de ese libro.
- El núcleo de la célula es muy pequeño y el ADN es muy largo. Por este motivo, el ADN se aprieta y enrolla como si fuera un hilo de coser, formando así los cromosomas. Cada cromosoma es un pedazo de ADN con las instrucciones que necesita la célula para funcionar.



CADA ORGANISMO VIVO TIENE UN NÚMERO FIJO DE CROMOSOMAS EN SUS CÉLULAS QUE VARÍA DE ESPECIE A ESPECIE. POR EJEMPLO, LAS CÉLULAS DE LOS HUMANOS TIENEN 46 CROMOSOMAS.

CICLO CELULAR

El ciclo celular es un conjunto ordenado de sucesos que conducen al crecimiento de la célula y la división en dos células hijas. Las etapas son: G_1-S-G_2 y M. El estado G_1 quiere decir «GAP 1». El estado S representa la «síntesis», en el que ocurre la replicación del ADN. El estado G_2 representa «GAP



- Fase G1:
- Durante esta fase la célula crece y sintetiza algunos componentes que va a necesitar más adelante, por ejemplo más orgánulos.
- Fase S:
- Tiene lugar la duplicación del material genético de la célula. En la fase anterior la célula tenía dos copias de cada cromosoma (una de la madre y otra del padre), pero cuando pasa por la fase S se duplica todo el ADN, por tanto pasa a tener cuatro copias de cada cromosoma (dotación 4n).
- Fase G2:
- Como se acaba de duplicar el ADN, la célula presenta el doble de material genético. Durante esta fase la célula se prepara para la división celular, continúa creciendo y sintetizando orgánulos. Además distribuye su contenido para que se separe equitativamente cuando la célula se divida.

Al conjunto de las fases mencionadas anteriormente se le denomina interfase. Una vez llega a G2, el siguiente paso para la célula es dividirse.

- Fase M:
- En esta fase tiene lugar la división celular. Para el crecimiento y desarrollo, así como para la renovación de los tejidos las células se dividen por mitosis. Es decir, a partir de una célula madre se obtienen dos células hijas con el mismo contenido genético. Sin embargo, la generación de los gametos ocurre por

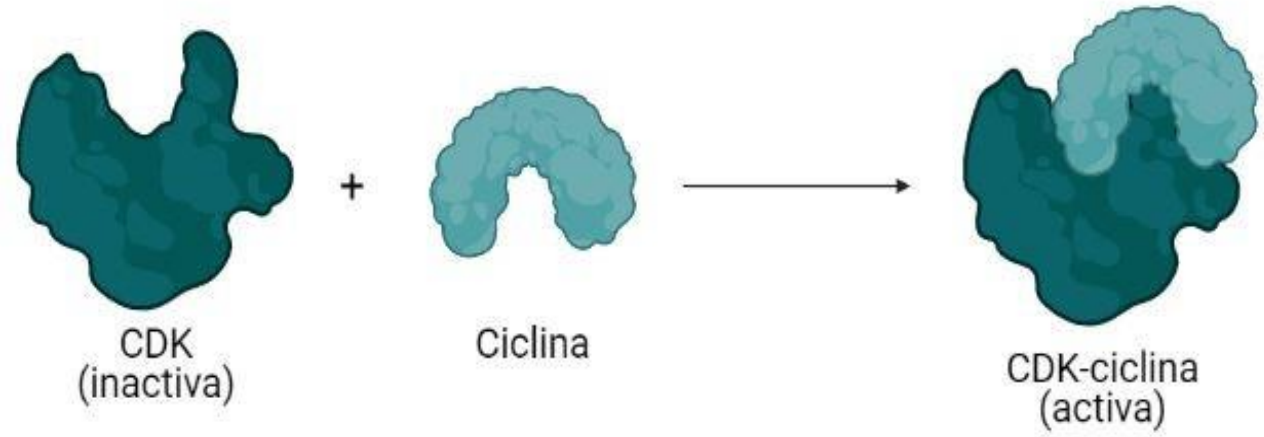
meiosis. Un precursor de gametos al dividirse da lugar a 4 células con la mitad de contenido genético, y diferentes entre sí.

Regulación del ciclo celular

Para entrar en el ciclo las células reciben señales externas, como nutrientes o factores de crecimiento. Una vez pasan el denominado punto de restricción, que es el paso de G1 a S, el avance en el ciclo depende de la propia maquinaria celular.

La progresión en el ciclo celular está regulada por la acción de las proteínas CDKs, que son quinasas dependientes de ciclinas, y por las ciclinas. Las quinasas son proteínas que se encargan de fosforilar determinados sustratos, como otras proteínas. El hecho de añadir un fosfato a una proteína puede activar o inhibir su función, por lo tanto la fosforilación es una forma de regular procesos celulares. Las principales dianas de las CDKs son los factores de transcripción, un tipo de proteínas que regulan la transcripción de los genes.

Por otra parte, las ciclinas son un tipo de proteínas implicadas en el ciclo celular que se encargan de activar a las CDKs. Es decir, las CDKs son activas (fosforilan otras proteínas) cuando están unidas a una ciclina. Los niveles de cada ciclina van variando durante las distintas fases del ciclo celular, esto hace que en cada fase actúen unas quinasas distintas y por tanto la transcripción génica sea diferente. Además existen las CKIs, que son proteínas inhibidoras de las CDKs que se encargan de evitar que haya actividad de CDK-ciclina cuando no toca.



Ciclinas y CDKs en cada fase:

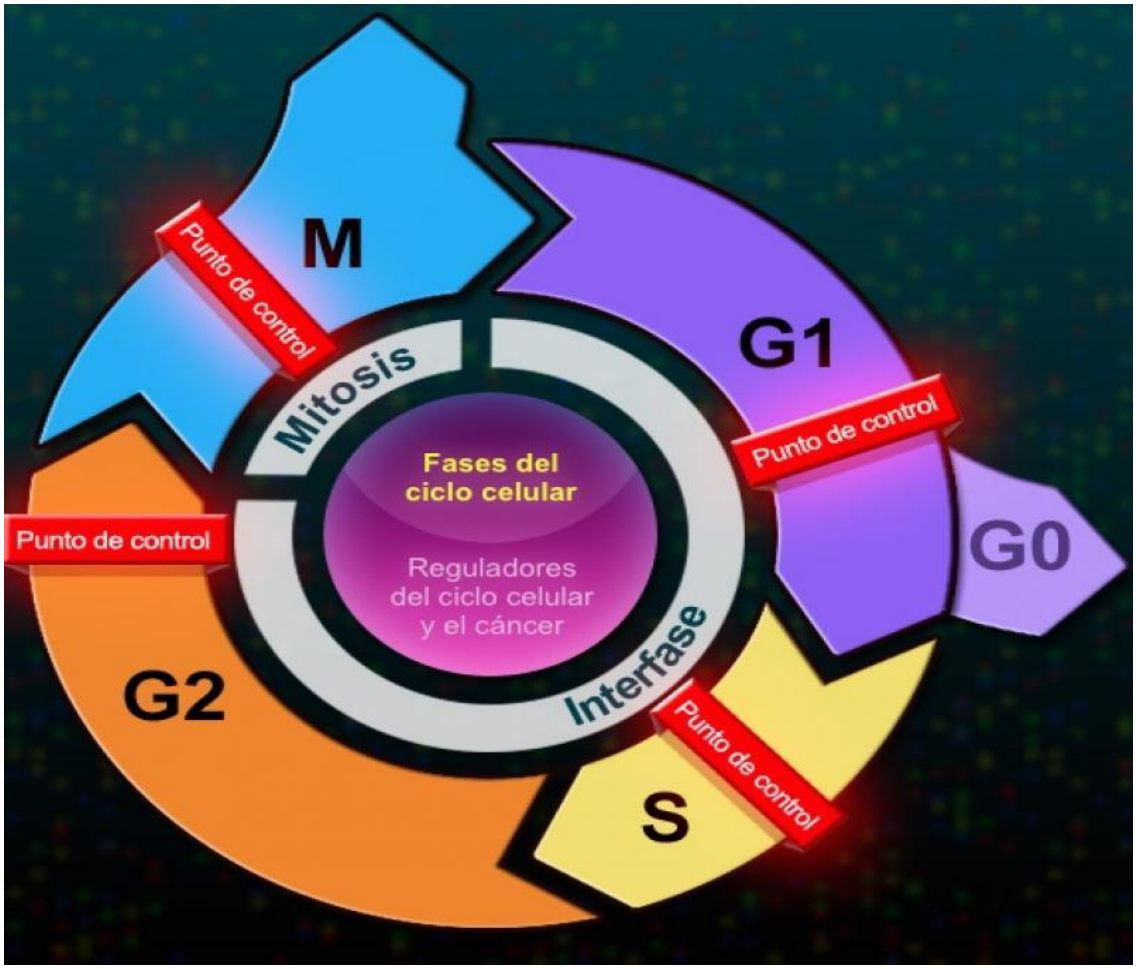
- Fase G1:
- Para la entrada en G1 y el avance en la fase G1 se requieren altos niveles de la ciclina D, que se une a CDK4 y CDK6.
- Fase S:
- La transición de G1 a S ocurre cuando hay altos niveles de la ciclina E, que se une a la CDK2. Luego durante la fase S, la replicación del ADN tiene lugar cuando suben los niveles de ciclina A, que se une también a la CDK2.
- Fase G2:
- Para la transición de G2 a M, siguen habiendo altos niveles de ciclina A, pero cuando se une a la CDK1 es cuando ocurre esta transición.
- Fase M:
- Una vez que la célula ha entrado en la fase M, la mitosis es regulada por la ciclina B unida a la CDK1

Puntos de control

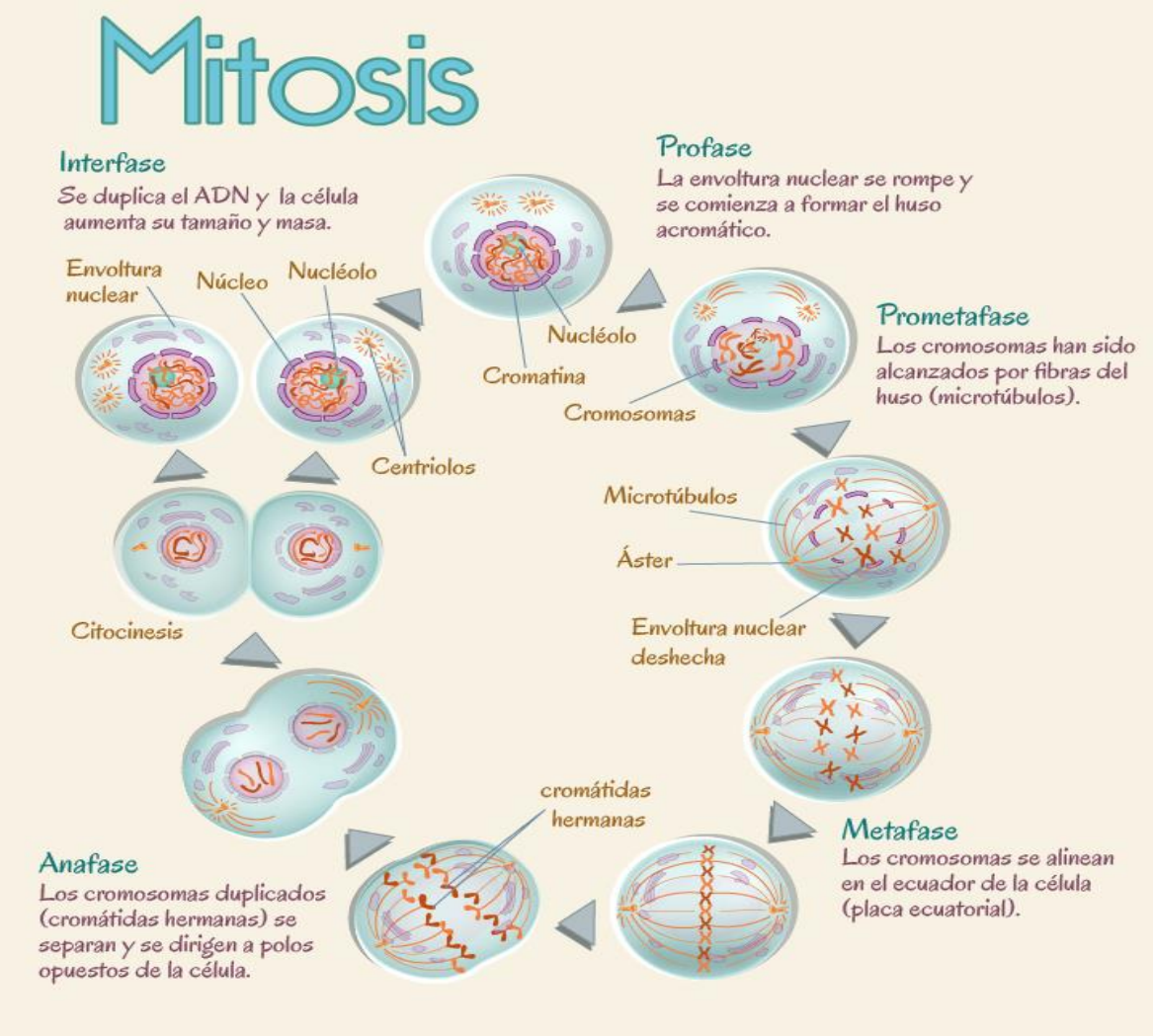
Las ciclinas, CDKs y CKIs controlan el avance en el ciclo celular, pero la célula debe asegurarse de que todo está correctamente antes de activar las vías de señalización en las que participan dichas proteínas, para avanzar a la siguiente fase. Las condiciones internas y externas de la célula se comprueban en distintos puntos a lo largo del ciclo, llamados puntos de control. Son los siguientes:

- Transición G1/S:

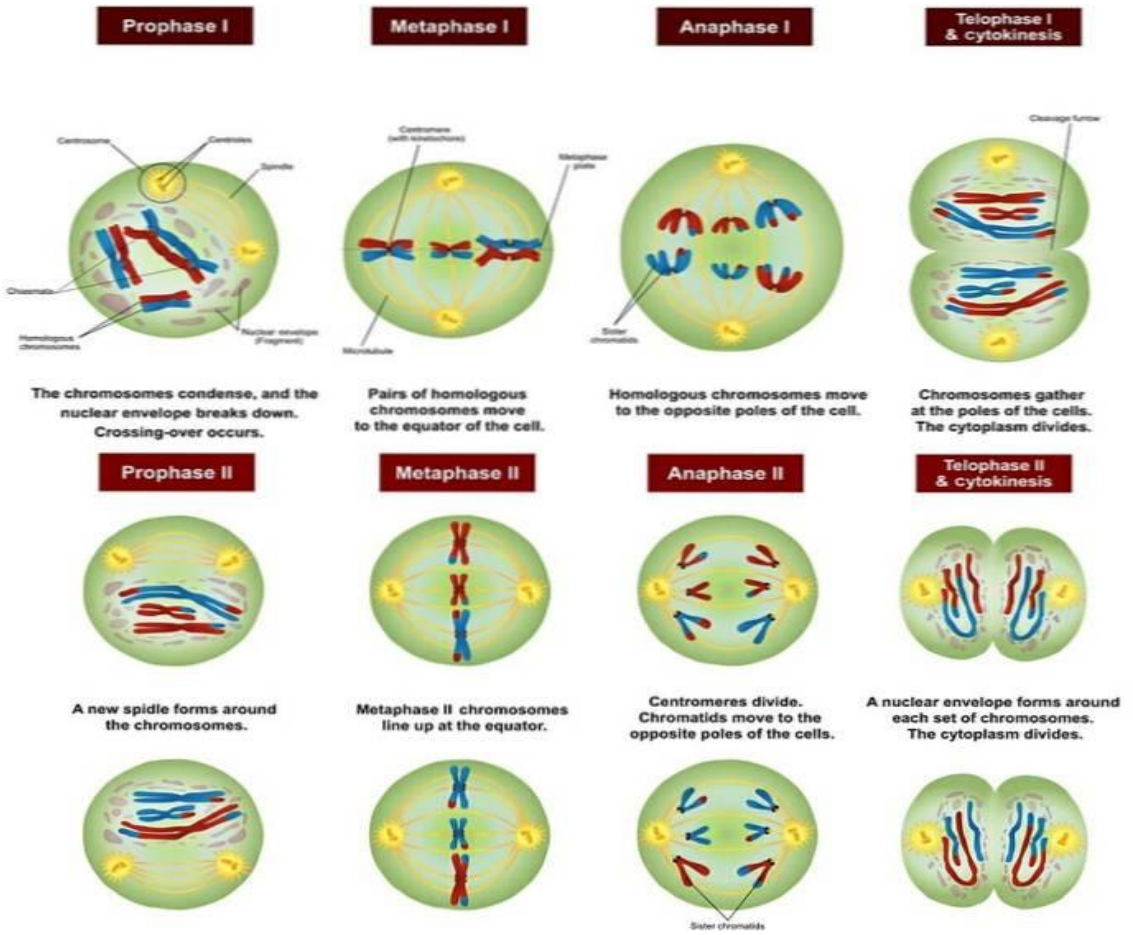
- En este punto de control se comprueba que la célula haya adquirido el tamaño suficiente para dividirse, que tenga suficientes nutrientes y que el ADN no esté dañado. También tiene que haber señales que indiquen a la célula que debe dividirse.
- Transición G2/M:
- Una vez el ADN ya se ha replicado, antes de dividirse la célula comprueba si el ADN se ha replicado por completo y si tiene daños.
- Fase M:
- Hay un punto de control en la transición entre dos fases de la mitosis, la metafase y la anafase. En la metafase los cromosomas se encuentran alineados en el centro de la célula, unidos al huso acromático. En la anafase los cromosomas se separan, la mitad van a un lado y la otra mitad al otro. El huso acromático tira de los cromosomas para separarlo. En este punto de control se comprueba que los cromosomas estén correctamente alineados, para que el reparto de material genético sea igual entre las dos células, y también que estén correctamente unidos al huso acromático


M
Punto de control
G1
Punto de control
G0
Mitosis
Fases del
ciclo celular
Reguladores
del ciclo celular
y el cáncer
Punto de control
G2
Interfase
Punto de control
S

MITOSIS:

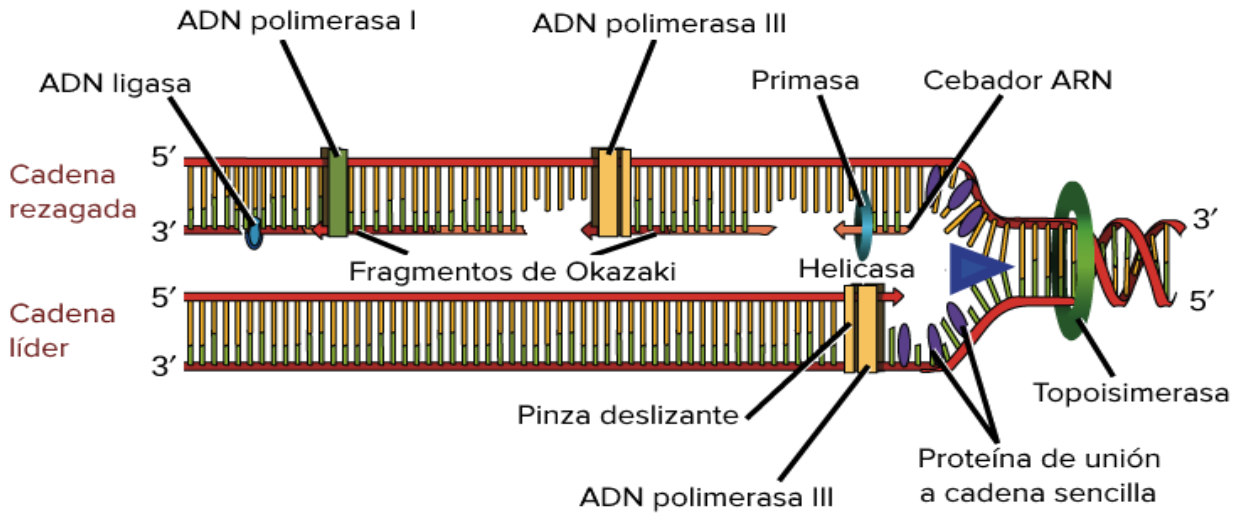

Mitosis
Interfase
Se duplica el ADN y la célula aumenta su tamaño y masa.
Envoltura nuclear
Núcleo
Nucléolo
Centriolos
Profase
La envoltura nuclear se rompe y se comienza a formar el huso acromático.
Nucléolo
Cromatina
Cromosomas
Prometafase
Los cromosomas han sido alcanzados por fibras del huso (microtúbulos).
Microtúbulos
Áster
Envoltura nuclear deshecha
Metafase
Los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula (placa ecuatorial).
cromátidas hermanas
Anafase
Los cromosomas duplicados (cromátidas hermanas) se separan y se dirigen a polos opuestos de la célula.
Citocinesis

MEIOSIS:



REPLICACION:

La maquinaria encargada de la replicación del ADN es muy compleja y está formada por un grupo de proteínas que actúan en conjunto con una secuencia de ADN específica ya establecida.



HELICASA: enzima encargada de separar las dos hebras del ADN mediante la rotura de los puentes de hidrógeno que se establecen entre las bases nitrogenadas de las dos cadenas del ADN. Ocasiona superenrollamientos positivos a los lados de la burbuja de replicación.

PROTEÍNAS DE UNIÓN A CADENA SENCILLA: evitan la formación de los puentes de hidrógeno entre las dos cadenas separadas por la helicasa y permiten que se copien.

TOPOISOMERASAS: son enzimas isomerasas que actúan sobre la topología del ADN, pueden cortar o formar enlaces fosfodiéster ya sea una de las hebras *(topoisomerasa I)* o en las dos *(topoisomerasa II)* que forman el ADN. Esta escisión selectiva permite al ADN liberar la tensión contorsional, con lo que se deshace el superenrollamiento, el cual en caso de persistir detendría la replicación. De esta manera se permite el acceso a la cadena de ADN a todas las enzimas involucradas en la replicación.

PRIMASA: es una enzima que sintetiza pequeños fragmentos de ARN de entre 8 y 10 nucleótidos de longitud, conocidos como cebadores o *primers*, complementarios a un fragmento del ADN.

La unión de los cebadores al ADN proporciona un extremo 3´ necesario para que la ADN polimerasa (enzima que sintetiza ADN y que no puede añadir nucleótidos si no existe un extremo 3´libre) lleve a cabo su acción.

Rnasa H1: enzima encargada de retirar los cebadores de ARN durante la síntesis de los fragmentos de Okazaki y en los procesos de reparación del ADN.

FEN1/RTH1: también llamada endonucleasa *flap* 1 *(flap endonuclease 1)*, se encarga de remover el ribonucleotido 5' del fragmento de Okazaki. El Nick (falta de enlace fosfodiéster entre dos nucleótidos adyacentes) resultante es sellado por la ADN ligasa.

LIGASA: enzima que cataliza la formación del enlace fosfodiéster entre nucleótidos contiguos.

TELOMERASA: es una ribonucleoproteína con actividad de ADN polimerasa dirigida por ARN (transcriptasa inversa) capaz de sintetizar una secuencia determinada de ADN que permite el alargamiento de los telómeros (extremos de los cromosomas eucariotes).

ADN POLIMERASA: son las principales enzimas en este proceso. Son capaces de sintetizar nuevas cadenas de ADN a partir de una hebra patrón o molde y las unidades estructurales correspondientesdesoxirribonucleótidos).

Una característica importante de esta enzima es que añade los nucleótidos en la dirección 5' → 3' siempre y cuando haya un extremo 3' disponible. Como consecuencia de esto, la dirección en la cual leerá la cadena molde de ADN será de 3' → 5'.

En eucariotes se han descrito por lo menos cinco ADN polimerasas involucradas en la replicación del ADN, cada una con una actividad específica: α, β, γ, δ y ε. La polimerasa α (ADNpol α), también llamada primasa, inicia la síntesis del ADN mediante la formación de un cebador ARN. Las polimerasas δ y ε (ADNpol δ y ADNpol ε) son responsables de la mayor parte de la elongación de ambas hebras del ADN. La polimerasa β (ADNpol β) no interviene en la replicación y está involucrada en la reparación de errores o daños en el ADN.

Es importante mencionar que las polimerasas α, β, δ y ε están involucradas en la replicación del ADN nuclear. La polimerasa γ (ADN pol γ) lleva a cabo la replicación del ADN mitocondrial. Existen otras polimerasas, como las polimerasas ζ (theta), η (eta) y ι (iota), cuya función no es muy conocida, pero se cree que están involucradas sobre todo en mecanismos de reparación y recombinación.

De las 5 polimerasas, sólo tres tienen la actividad de exonucleasa-3' (pol δ, γ y ε), esto es, son capaces de corregir los errores cometidos al incorporar los nucleótidos a la hebra que se está sintetizando, eliminan el nucleótido equivocado y añaden el correcto.

TRANSCRIPCION:

Es la síntesis de una cadena de ARN complementaria y antiparalela, a la secuencia de nucleótidos de una de las cadenas de ADN denominada *cadena molde*, y por lo tanto, tiene la secuencia de nucleótidos idéntica a la cadena opuesta del ADN llamada cadena codificadora, con la premisa de que la timina se sustituye por uracilo en la molécula de ARN.

La transcripción es el paso previo y necesario para la generación de proteínas funcionales que definen el metabolismo y la identidad de las células

La enzima protagonista en este proceso es la ARN pol, que sintetiza una cadena de ARN en dirección 5' → 3' al igual que la ADN pol. Esta enzima actúa de manera continua durante toda la unidad de transcripción: primero sobre el sitio de inicio indicado en el promotor basal, continúa en la secuencia codificadora y finaliza en una secuencia de terminación.

En las células eucariotas los genes nucleares son transcritos por tres tipos de ARN pol: I, II y III, que transcriben diferentes tipos de genes en lugares específicos del núcleo. Cada una reconoce promotores y TF con características específicas

La ARN pol I reside en una zona definida del núcleo, el nucleolo, donde transcribe los genes que codifican para los ARNr. Esta enzima sintetiza un único tránscrito, el ARNr 45S, precursor de los ARNr 18S, 28S y 5.8S.

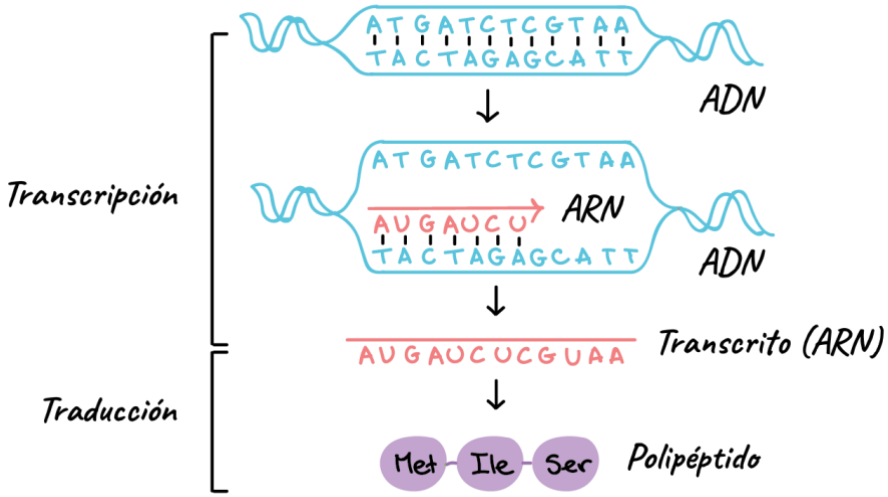
La ARN pol III se encuentra en el nucleoplasma y es la encargada de la síntesis de los ARNt, el ARNr 5S y otros pequeños ARN (*small nuclear*, ARNsn).

La ARN pol II también se encuentra en el nucleoplasma y sintetiza las moléculas de ARNhn, el precursor del ARNm y algunos ARNsn.

Factores transcripcionales (TF) generales o basales

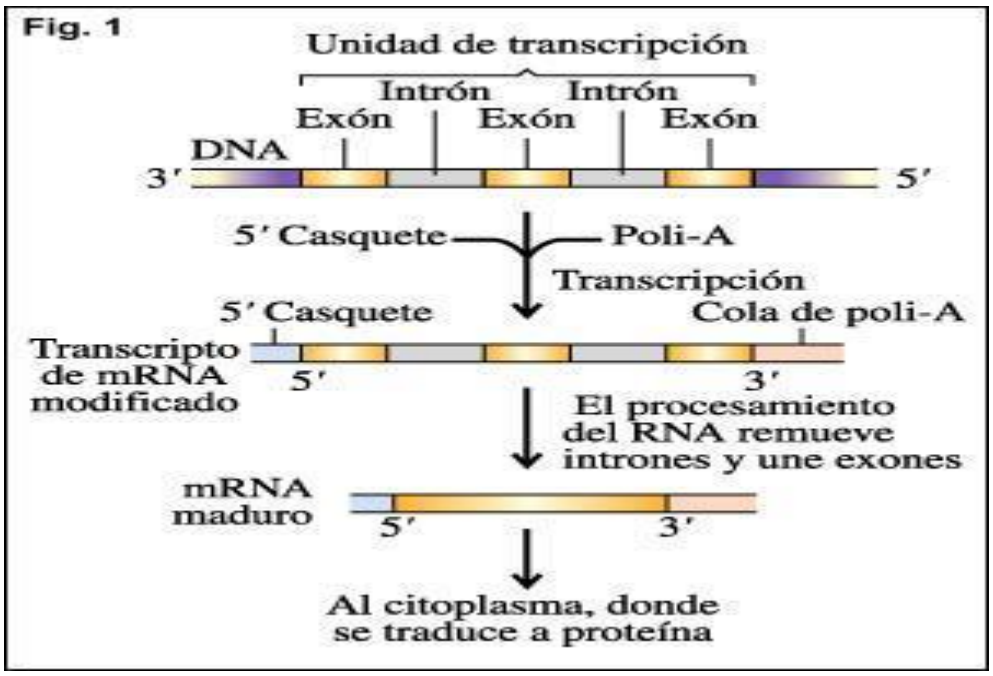
Son los requeridos para el inicio de la transcripción en todos los promotores basales. Se unen a la ARN pol para formar un complejo que rodea el sitio de inicio, determinando la iniciación.

Los TF toman el nombre de la ARN pol con la que actúan y, junto con ésta, forman el aparato básico de transcripción. Por lo tanto, los TF que actúan con la ARN pol I se denominan TF I; los que actúan con la ARN pol II, TF II, y los que actúan con la ARN pol III, TF III.



Una vez que el núcleo se ha completado la transcripción por medio de la ARN polimerasa II, los transcriptos de ARNm (ARNm inmaduro o primario) se terminan de procesar modificando los extremos logrando las moléculas maduras antes de ser transportados al citoplasma celular a través de los poros nucleares. Este procesamiento incluye la adición

a. **de un casquete de metil-guanina (CAP) al extremo 5' de la molécula cuando solo hay aproximadamente 20 pares de bases de largo. Su finalidad es proteger al ARNm de la degradación y como señal para uniese luego al ribosoma en la traducción.**
b. **de una cola de poli-A al extremo 3' al terminar la transcripción. Producido un clivado en un lugar específico del transcripto la poli A-polimersa , agrega una cola de adenina, generándole el extremo 3'.**

c. 

d.

e. **También se produce remoción de intrones y unión de exones en el RNAm antes de dejar el núcleo. Este proceso es conocido como empalme o *"splicing"*(Del inglés corte y empalme.) El empalme alternativo de transcriptos de ARN idénticos en diferentes tipos de células puede producir diferentes moléculas de ARNm maduro que se traducen en diferentes polipéptidos.**

f. **La información genética codificada en el AND se transcribe a una copia de ARN (transcripto primario). Esta copia luego se modifica con la adición del casquete 5' (CAP) y la cola de poli-A, la escisión de los intrones y la unión de los exones (splicing). El mRNA maduro luego va al citoplasma, donde se traduce a proteínas.**

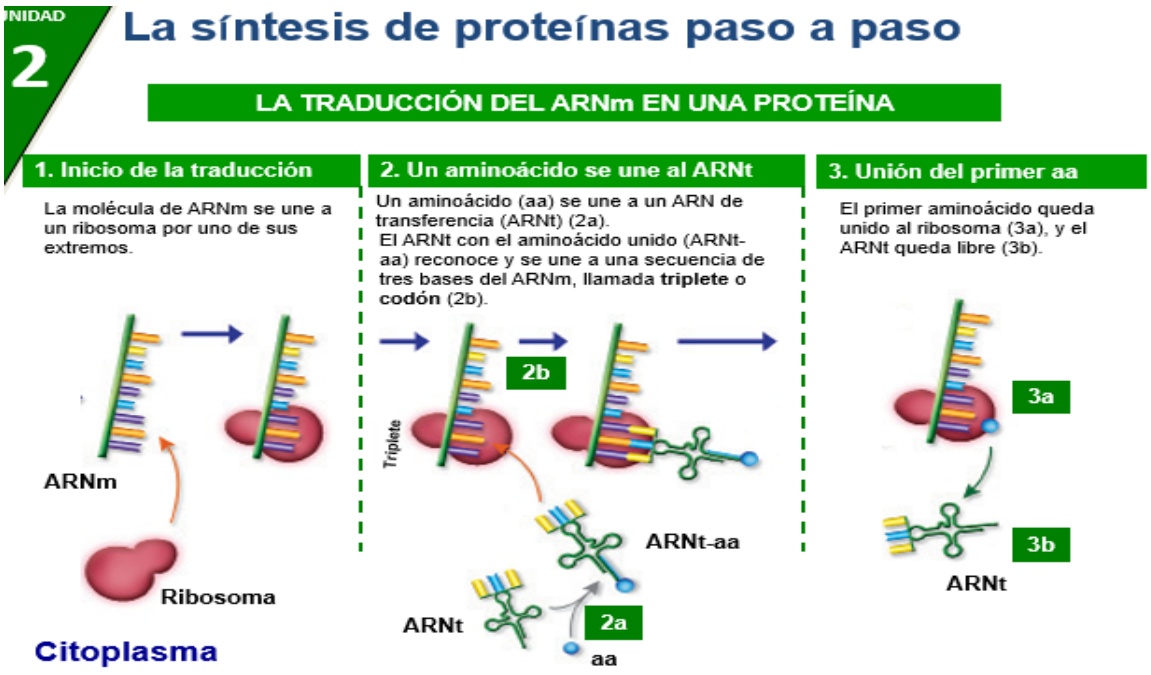
Mecanismo molecular de splicing.

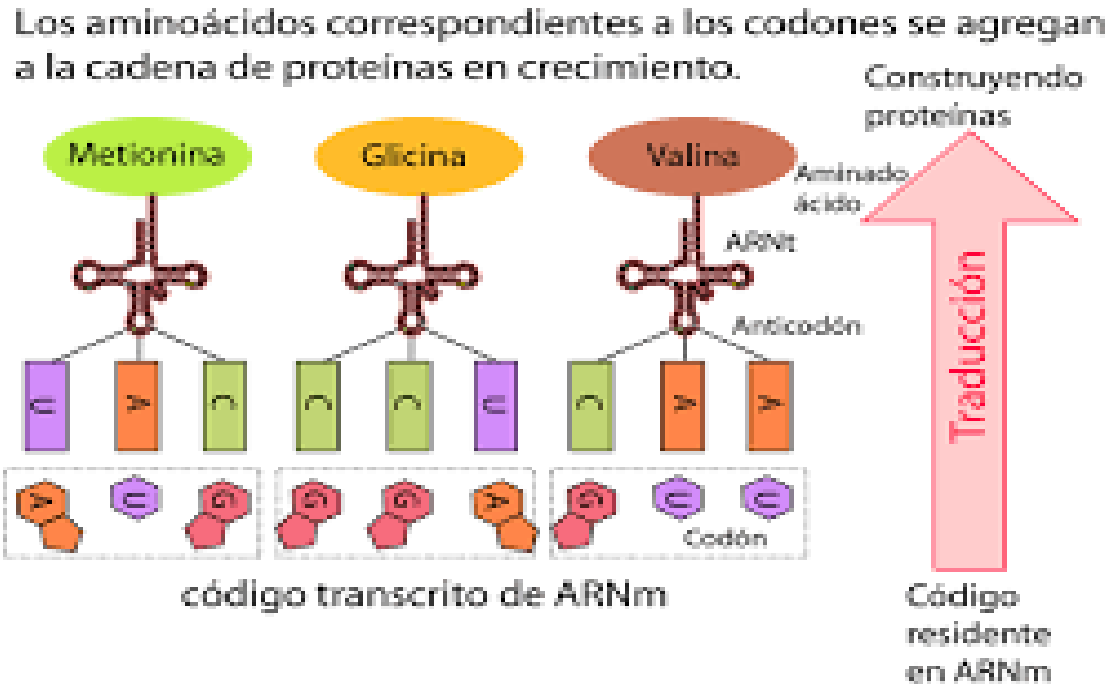
Se trata de un mecanismo muy exacto, pues de no serlo produciría un corrimiento del marco de lectura en el mensaje transcripto. Los intrones son cortados del ARNm inmaduro por un sistema específico que reconocen secuencias cortas dentro de él y que se encuentra cerca de los límites con exones. Estas secuencias son llamadas *"sitio dador"* (común en casi en todos los intrones), en el extremo 5'y *"sitio aceptor"*, en el extremo 3'

El trabajo del corte y empalme esta catalizado por una estructura pequeña, compuesta por ribonucleoproteinas nucleares llamadas snRNPs, constituidas por pequeños ARN nucleares (snARNs) asociado a proteínas. Su nombre es spliceosoma. Esta estructura tiene a su cargo el reconocimiento de las secuencias mencionadas anteriormente en los intrones y su posterior fijación. Luego se desarrollan una secuencia de pasos que determinan el clivaje y ligado de los intrones y exones

1. **el extremo 5'del intrón es clivado y unido a otros sitio interno del intrón, cercano a su extremo 3' llamado *"sitio de ramificación"* .**
2. **Se produce el corte en el extremo 3' del intrón y son empalmados los dos exones de cada lado, liberándose el ARNm maduro del spliceosoma.**
3. **El intrón eliminado queda formando una estructura con forma de lazo, llamada *"lariat"*, que posteriormente es degradado en el núcleo.**

TRADUCCION:





LA GENOTOXICIDAD

- **Es la capacidad relativa de un agente de ocasionar daño en el material genético, originando efectos biológicos adversos.**
- **El daño inducido en el "material genético" incluye no sólo al ADN, sino también a todos aquellos componentes celulares que se encuentran relacionados con la funcionalidad y comportamiento de los cromosomas dentro de la célula. Ejemplos de esto último son las proteínas que intervienen en la reparación, condensación y descondensación del ADN en los cromosomas, u otras estructuras como el huso mitótico, responsable de la distribución de los cromosomas durante la división celular".**

- **Las mutaciones tienen lugar en todo el genoma, incluyendo secuencias codificantes (Eucromatina) o no (Heterocromatina), del genoma nuclear o mitocondrial, en células germinales (heredable) o somáticas (no heredables).**
- **Por lo tanto, la mutación es, junto con la recombinación meiótica, la principal fuente de variabilidad genética en todo tipo de organismos, y su estudio tiene interés básico y aplicado por su relación con procesos aparentemente tan alejados como la evolución de las especies, la identidad genética de un individuo, las alteraciones patológicas de su genoma responsables de enfermedades, el diagnóstico prenatal o el tratamiento de enfermedades somáticas (cáncer) o de células germinales.**

- **Entre las mutaciones génicas o puntuales se distinguen las mutaciones SILENCIOSAS 23-25% DE TODAS LAS MUTACIONES EN ADN CODIFICANTE (a pesar de haber un cambio en la secuencia del ADN no se altera la secuencia del producto proteico) y NO SILENCIOSAS.**
- **Las mutaciones cromosómicas nunca serán silenciosas dada la magnitud del cambio de la secuencia del ácido nucleico.**
- **El cambio de secuencia del ADN que supone una mutación puede tener distintos efectos sobre la secuencia de aminoácidos codificada y, en consecuencia, sobre la secuencia de la proteína que se sintetice y su función.**

LA MUTACION SILENCIOSA AFECTA A 3RA BASE DE UN CODÓN

- **las mutaciones no silenciosas, la alteración de la secuencia de nucleótidos afecta la secuencia proteica, pues codifica uno o varios aminoácidos diferentes de la secuencia original**

- **efectos más frecuentes de las mutaciones puntuales no silenciosas sobre los codones y, en consecuencia, sobre la secuencia del producto proteico:**

- *Mutaciones que alteran el sentido*

Dentro de las mutaciones de sentido alterado se distinguen dos subtipos: Sustitución conservadora y Sustitución no conservadora

- *Mutaciones que cambian el marco de lectura*
- *Mutaciones que no cambian el marco*
- *Mutaciones con terminación prematura de la proteína*
- *Mutaciones con terminación retrasada*

RESPECTO DE LAS MUTACIONES CROMOSÓMICAS

- **El efecto que produce fenotipos aberrantes se denomina efecto de dosis, es decir, el efecto de dosis puede resumirse como la proporcionalidad de la expresión de algunas funciones biológicas al número de copias de un alelo presente en la célula y al cambio en el fenotipo causado por un número anormal de alelos salvajes.**
- **Las anomalías cromosómicas son la causa mejor conocida de pérdida fetal y malformación congénita. Se estima que cerca de la mitad de los abortos espontáneos están asociados a alguna anomalía cromosómica**

ANOMALIA CROMOSOMICA MAS FRECUENTE: cuales el más conocido y frecuente es el Síndrome de Down (trisomía del 21), con una incidencia aproximada de 1 de cada 650 nacimientos.
Las alteraciones numéricas implican cambios en el número total de cromosomas(euploidías.)

- ✓ **La ploidía (n) hace referencia a la cantidad de juegos cromosómicos siendo la condición normal en el hombre una diploidía: 2n=46 (dos juegos cromosómicos**
- ✓ **una triploidía se indica como 3n=69 (tres juegos cromosómicos)**
- ✓ **tetraploidía como 4n=92 (cuatro juegos cromosómicos).**
- ✓ **aneuploidías cuando los cromosomas de más o de menos no comprometen al total del complemento.**

- **Las anomalías estructurales son aquellas en las que uno o más cromosomas presentan su morfología alterada, ya sea en forma y/o tamaño**

- ✓ **equilibradas o balanceadas cuando no se altera el contenido total del genoma, sino tan solo su ubicación,**
- ✓ ***desequilibradas o desbalanceadas*, cuando se gana, pierde o silencia parte de dicho contenido.**

- **Los cromosomas presentan una estructura estable, sin embargo, por acción de agentes externos o bien en forma espontánea, pueden romperse.**
- **Cuando un cromosoma sufre una ruptura, sus nuevos extremos se vuelven cohesivos, es decir que son susceptibles a volver a unirse con otro extremo similar.**
- **Todas las células cuentan con una maquinaria de reparación, de modo que la mayoría de las lesiones acaban siendo reparadas y no tienen consecuencias futuras.**

- **Las bases de las alteraciones estructurales son las rupturas, que originan una discontinuidad en el cromosoma, y como consecuencia se obtiene un cromosoma con una deleción y un fragmento acéntrico (sin centrómero).**

- ✓ **deleciones por ejemplo, implican la pérdida de una parte del cromosoma y como resultado se obtiene una monosomía para la parte delecionada**
- ✓ **inversiones se producen como resultado de dos rupturas en un mismo cromosoma; el fragmento roto gira entonces 180º y se reinserta en el mismo cromosoma.**
  Pueden clasificarse en inversiones pericéntricas (involucra al centrómero) e inversiones paracéntricas (no involucra al centrómero).

- ✓ **translocaciones, que consisten en un intercambio de fragmentos entre cromosomas homólogos o entre cromosomas no-homólogos.**

translocación recíproca Cuando el intercambio se produce entre las regiones terminales

- ✓ **inserción si es una parte de un cromosoma que se intercala en otro,**

- ✓ **translocación Robertsoniana cuando se produce entre dos cromosomas acrocéntricos (grupos D y G)**

LOS AGENTES GENOTÓXICOS O MUTAGENOS PUEDEN SER QUÍMICOS, FÍSICOS O BIOLÓGICOS.

Agentes mutagénicos químicos: Los mutágenos químicos ocasionan inestabilidad general que produce cambios químicos en el ADN; cambian químicamente las bases, con lo que causan errores de apareamiento.

- ✓ **los agentes alquilantes**
- ✓ **agentes intercalantes**
- ✓ **metales pesados como por ejemplo el Arsénico, Plomo, Mercurio o Cadmio**