



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2024-2025
Trabajo de Fin de Grado.

Elaboración de un Atlas de imágenes
citológicas para la docencia de la Biología
en el Grado de Enfermería:
El núcleo y el ciclo celular.

Sandra Frades Antolín.

Tutora: Patricia Gallego Muñoz.

Cotutor: Francisco Javier Agudo Bernal.

A mi madre, que gracias a su incondicional apoyo estoy aquí hoy.

A mi familia, por acompañarme durante el camino.

A mis amigas, por creer en mí y estar a mi lado en todo momento.

RESUMEN

El núcleo celular es el principal orgánulo de las células eucariotas ya que es el encargado de almacenar y mantener la integridad del material genético del organismo. Es una estructura celular ovalada o circular, generalmente en el centro de muchas células, que alberga el ADN, ARN, el nucleolo (una región del núcleo densa y esférica la cual posee especial protagonismo en la formación y ensamblaje de los ribosomas) y está recubierto por una doble envoltura celular o membrana nuclear. La información genética que guarda el núcleo celular es indispensable en diferentes procesos vitales como el ciclo o división celular.

En este TFG se ha realizado un atlas citológico explicando las funciones, principales conceptos y patologías asociadas del núcleo y del ciclo celular con ayuda de imágenes de microscopía electrónica de transmisión virtuales, con la finalidad de servir como recurso educativo en la docencia de la asignatura Biología del primer curso del Grado en Enfermería de la Universidad de Valladolid, así como facilitar el proceso de enseñanza-aprendizaje a sus estudiantes.

PALABRAS CLAVE: núcleo, citología, ciclo celular, atlas, cromosoma, patología, microscopio, transcripción genética.

ABSTRACT

The cell nucleus is the main organelle of eukaryotic cells as it is responsible for storing and maintaining the integrity of the organism's genetic material. It is an oval or circular cellular structure, usually at the center of many cells, which houses DNA, RNA, the nucleolus (a dense spherical region of the nucleus that plays a key role in the formation and assembly of ribosomes) and is covered by a double cell envelope or nuclear membrane. The genetic information stored in the cell nucleus is indispensable in different vital processes such as the cell cycle or cell division.

In this project, a cytological atlas has been carried out, explaining the functions, main concepts and associated pathologies of the nucleus and the cell cycle with the help of transmission electronic microscopy images, with the aim of helping the teaching of first grade in Nursing degree at the University of Valladolid, as well as facilitating the learning process of its students.

KEY WORDS: nucleus, cytology, cell cycle, atlas, chromosome, pathology, microscope, genetic transcription.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVOS	7
METODOLOGÍA	7
DESARROLLO DEL TEMA	8
ENVOLTURA NUCLEAR	10
LÁMINA NUCLEAR	12
COMPLEJO DEL PORO	13
NUCLEOPLASMA	17
NUCLÉOLO	17
MATERIAL GENÉTICO	19
REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN. EUCROMATINA Y HETEROCROMATINA	24
CROMOSOMAS	25
DIVISIÓN CELULAR	28
REPLICACIÓN DEL ADN	29
MITOSIS	31
MEIOSIS	36
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA	39

INTRODUCCIÓN

El núcleo es una de las principales estructuras que caracteriza a las células eucariotas. El significado etimológico de “eucariota” en latín es “eu” significa verdadero y “karios” es núcleo, por lo que hablaríamos de un “verdadero núcleo” o “núcleo visible”. Es el compartimento donde se encuentra el ADN o material genético¹. El nombre de núcleo procede a su vez del latín (nux, nuez), debido a que dicha posición recordaba al de una nuez dentro de su cáscara. Por esta misma razón, a los términos relacionados con el núcleo se les asigna el prefijo proveniente del griego «cario-» (karyon, nuez); un ejemplo sería “cariólisis”, la cual se refiere a los cambios que ocurren en el núcleo asociados a la muerte celular².

Se observó por primera vez hace 300 años, y la investigación en el siglo pasado reveló muchos de sus componentes. Sin embargo, solo recientemente se ha comenzado a apreciar plenamente su comportamiento dinámico y autoorganizado. No se sabe quién vio por primera vez el núcleo, pero sí se sabe que el padre de la microscopía óptica, Antony Van Leeuwenhoek, lo hizo con eritrocitos de peces (más concretamente el salmón), anfibios y aves en 1710 y que, en 1781, Felice Fontana también lo hizo con células de piel de anguila³. Leeuwenhoek fue el primero en usar un colorante para teñir sus especímenes (azafrán). Con estos trabajos, se inicia el uso del microscopio para estudiar la estructura de los seres vivos⁴.

Otros documentos describen a Franz Bauer, quien, en 1802, esbozó células de orquídeas y señaló el núcleo, y Jan Purkyně, quien lo describió como la *vesícula germinativa* en ovocitos de pollo. Finalmente, Robert Brown lo observó en varias células vegetales, y es a quien se considera el descubridor del núcleo celular. Acuñó el término “núcleo”, sin embargo, estas primeras observaciones no dan verdadero significado a la estructura, el nombre simplemente trasmite la ubicación central que adopta en la célula³. El estudio de Robert Brown atrajo el interés de numerosos investigadores debido a varios factores: por su compleja estructura, por su comportamiento durante la división celular, y por su papel esencial en la transmisión genética.

En la actualidad, se sabe que el núcleo representa uno de los principales componentes de la célula eucariota y se considera un orgánulo indispensable en la vida celular².

El ácido desoxirribonucleico (ADN), desempeña un papel fundamental para la célula, ya que a partir del mismo se codifica toda la síntesis proteica. Éste es un mecanismo esencial en los procesos de diferenciación celular, al permitir la expresión de determinadas enzimas o proteínas que controlan la actividad metabólica y los procesos celulares. Por otro lado, al duplicarse el ADN, permite la formación de células idénticas en el proceso de división^{2,5}.

Las células se reproducen duplicando su contenido y luego dividiéndose en dos. En especies unicelulares como bacterias y levaduras, cada división de la célula produce un nuevo organismo. En especies pluricelulares se requieren muchas secuencias de divisiones celulares para crear un nuevo organismo. Este proceso de división también es necesario en el cuerpo adulto para reemplazar las células perdidas por desgaste, deterioro o muerte programada. Lo principal para que se produzcan dos células hijas genéticamente idénticas es que el ADN se replique y que los cromosomas formados de la condensación de la cromatina se segreguen en dos células distintas⁶. Existen dos tipos principales de células, las somáticas y las germinales. Las células somáticas realizan el ciclo celular dividiéndose y formando dos células hijas con la misma dotación genética por un proceso llamado mitosis. No obstante, las células germinales pasan por un proceso distinto denominado meiosis, mediante el cual la célula germinal da lugar a cuatro gametos haploides, es decir, la mitad de la información genética proveniente de la célula principal. Esto es de vital importancia para que, en la fecundación, al fusionarse dos gametos haploides (perteneciente a la madre y al padre), se forme un cigoto diploide, con la dotación genética completa, en el caso del ser humano, 23 pares de cromosomas⁷.

El trabajo comienza con una descripción de los conceptos más significativos del núcleo (morfología, funciones, etc.) y prosigue con el desarrollo de su estructura junto con la aportación de imágenes de microscopía electrónica de transmisión obtenidas mayoritariamente de microscopios virtuales. Se explican las nociones más importantes sobre procesos como la transcripción y la replicación del ADN, además de las bases que sustentan la estructura de este y su condensación a cromatina y posteriormente cromosoma. Para finalizar, una explicación del ciclo celular, los procesos de mitosis y meiosis, a su vez, añadiendo imágenes de microscopía que faciliten su comprensión.

JUSTIFICACIÓN

Debido a la importancia del tema tratado y la complejidad de muchos estudiantes en la comprensión y aprendizaje sobre citología, este trabajo se ha realizado para explicar de una manera sencilla pero completa y al alcance de todos los estudiantes, el tema del núcleo, ciclo celular y patologías asociadas. Se facilita a su vez, imágenes citológicas para hacer más sencillo el entendimiento del tema tratado.

Este trabajo estará disponible en el Repositorio Institucional de la Universidad de Valladolid-Uva Doc, al alcance de la comunidad universitaria, y que así, sirva como recurso educativo en el proceso de enseñanza-aprendizaje de los estudiantes matriculados en la asignatura Biología del primer curso del Grado en Enfermería.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este proyecto es facilitar el proceso de enseñanza-aprendizaje sobre los contenidos teórico-prácticos del núcleo celular y el proceso de división de las células a los alumnos del primer curso del Grado en Enfermería de la Universidad de Valladolid. Servirá de ayuda en el aprendizaje de la asignatura Biología ya que, además, aporta imágenes de microscopía electrónica virtual, lo que hace más sencilla la comprensión de las distintas estructuras del núcleo y se visualiza fácilmente los procesos de mitosis y meiosis gracias a la creación de este atlas.

Un objetivo específico es motivar y animar a los alumnos a utilizar la microscopía virtual como recurso educativo, ya que es una herramienta sencilla y accesible para todos. Permite buscar de manera específica distintas partes de la célula, además de indicar las diferentes estructuras y aportar varias imágenes, sin necesidad de estar físicamente en el aula de prácticas y, por lo tanto, pudiendo acceder a ellas en cualquier momento.

METODOLOGÍA

Con la finalidad de proporcionar al alumnado del primer curso del Grado en Enfermería, los conceptos esenciales del núcleo y el ciclo celular, este TFG se fundamenta en una investigación educativa la cual ofrece contenido teórico acompañado de imágenes de microscopía electrónica de estructuras y procesos de gran importancia en el funcionamiento de la célula.

El atlas está adaptado al nivel educativo de los estudiantes al que va dirigido, con información veraz, precisa y contrastada mediante investigaciones científicas. Se desarrolla de manera progresiva, abarcando desde los conceptos más generales hasta las características más específicas del núcleo y su funcionamiento.

La información descrita en el trabajo ha sido extraída de varios artículos y libros científicos, encontrados en bases de datos como Pubmed y Dialnet. Las imágenes han sido obtenidas de la plataforma digital Histology Guide (<https://histologyguide.com/>), un microscopio virtual que contiene numerosas muestras de células y tejidos vistos a microscopía electrónica de transmisión.

Este tipo de microscopía ha demostrado ser una herramienta muy útil para proporcionar información sobre la relación entre los componentes celulares gracias a su alta resolución. Proporciona imágenes obtenidas por un haz de electrones transmitidos a través de una delgada muestra, lo que permite la visualización detallada del interior de la misma⁸. Para que el haz de electrones baje por el microscopio, es necesario tener un alto vacío ya que, a diferencia de las ondas de luz del microscopio óptico, los electrones en el aire se desvían, haciendo imposible la visualización de la muestra⁹. Actualmente, la resolución del microscopio óptico es de 200 nm, mientras que el microscopio electrónico de transmisión ha alcanzado valores menores a 0,1 nm. Por ello, el microscopio electrónico de transmisión es el equipo indicado para el estudio de muestras nanométricas, como puede ser el núcleo y todas sus estructuras¹⁰.

DESARROLLO DEL TEMA

La célula es la unidad anatómica y funcional de todo ser vivo. Este trabajo se centra en la célula eucariota animal, ya que posee orgánulos en su interior delimitados por membranas, entre ellos está el orgánulo a tratar: el núcleo. En este se encuentra el material genético o ADN, a diferencia de las procariotas, que su material genético no está delimitado por membrana, sino que se encuentra disperso en el citoplasma⁵. Gran parte del ADN se haya en el núcleo, sin embargo, cabe señalar que una pequeña parte de este también se encuentra en las mitocondrias².

Es el centro de control de la célula, el encargado del crecimiento y la diferenciación celular, replicación del ADN y de la síntesis de los diferentes tipos de ARN: ARN

mensajero, ARN de transferencia y ARN ribosomal; gracias a ellos se llevará a cabo la síntesis de proteínas¹¹.

La morfología del núcleo de todas las células eucariotas es bastante similar, sin embargo, varía enormemente en relación con los cambios que sufre el ADN durante la división celular, de tal manera que se puede evidenciar en estado de interfase (no división), y en estado de división. Para tratar la estructura del núcleo, nos referimos al éste en estado de interfase celular, es la única fase en la que aparece como un compartimento fácilmente discernible y delimitado². Consta fundamentalmente de una masa dispersa rodeada por una doble envoltura nuclear que la separa del citoplasma (Fig. 1). Esa masa es lo que conocemos como ADN el cual se asocia a proteínas y ARN formando la cromatina la cromatina (esto ocurre durante la interfase, ya que, en las fases contiguas, la cromatina se condensa para formar los cromosomas). Encontramos también, uno o más nucléolos, el nucleoplasma (matriz líquida) y una matriz nuclear compuesta por una red de fibras de proteínas que conforman el armazón estructural del núcleo. Consta a su vez de estructuras tan importantes como los complejos del poro y la lámina nuclear¹².

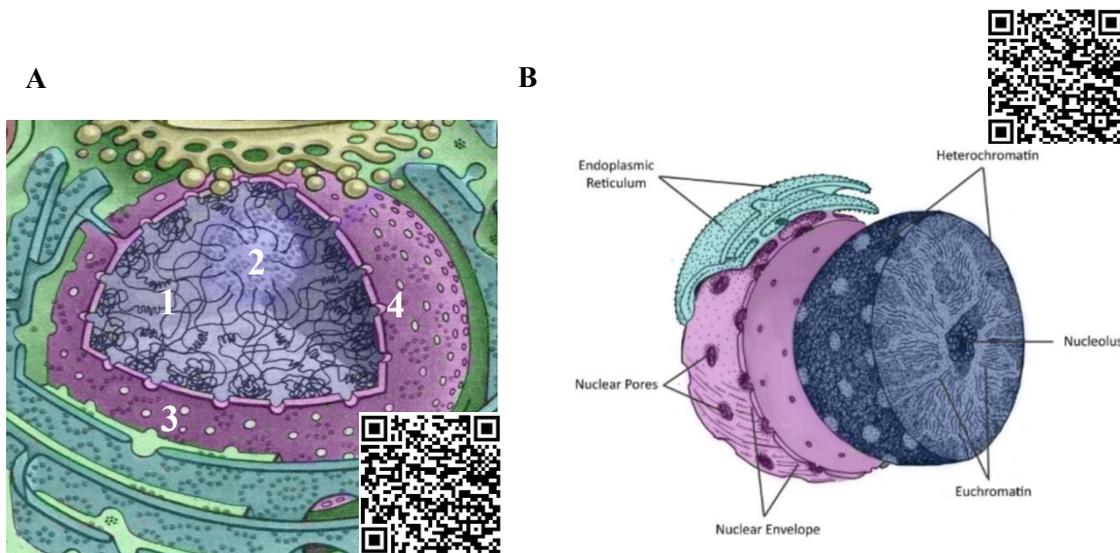


Figura 1: Estructuras nucleares. [A] Organización tridimensional de una simple celda columnar. Cromatina (1), Nucléolo (2), Envoltura nuclear (3) y poro nuclear o complejo de poro (4) (<https://histologyguide.com/figureview/fig-009-cell-structure/01-figure-1.html>). [B] Una imagen más detallada y visible de las estructuras del núcleo. Es posible observar la heterocromatina y la eucromatina (dos tipos de cromatina en el núcleo interfásico, explicados detalladamente más adelante). Se visualiza a su vez, como la membrana externa continua en varios puntos con el retículo endoplásmico. (<https://histologyguide.com/figureview/fig-010-nucleus/01-figure-1.html?x=8194&y=3643&z=12.5>)

El número de núcleos es normalmente uno por célula, aunque en algunos casos hay más de uno y son células denominadas polinucleadas, como sucede en los osteoclastos y en las células musculares esqueléticas que habitualmente presentan muchos núcleos^{1,2}.

La forma nuclear suele ser redondeada y adaptada a la forma celular, sin embargo, no siempre ocurre así, por ejemplo, los neutrófilos poseen núcleos multilobulados (Fig. 2A). La localización habitualmente es central, pero, también puede variar, como en las células mucosas que se encuentra en la parte basal de la célula (Fig. 2B) y en las musculares esqueléticas se dispone cerca de la membrana plasmática, en la periferia (Fig. 2C)¹.

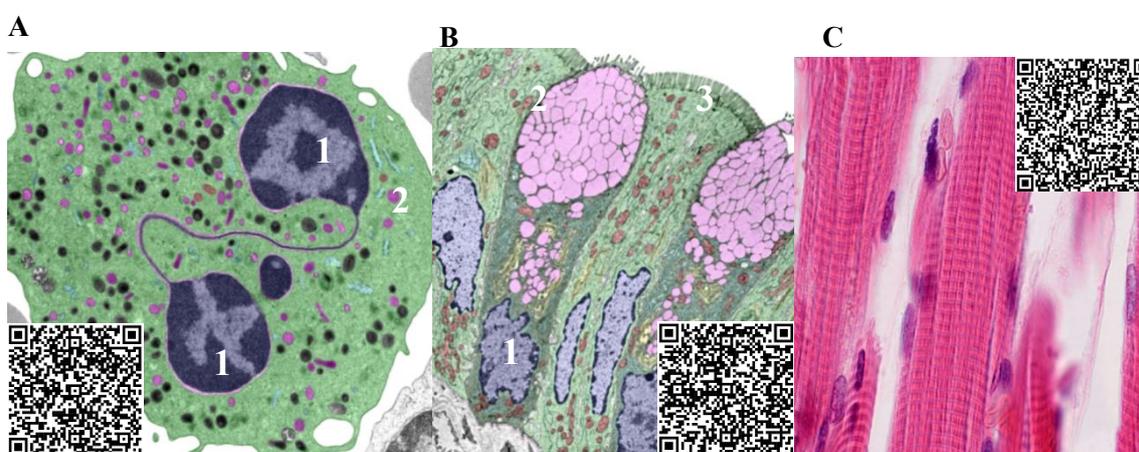


Figura 2: Diferentes núcleos y sus localizaciones en la célula. [A] Imagen microscópica de un neutrófilo. Núcleo multilobulado (1), contienen de tres a cinco lóbulos conectados por fibras de cromatina. Gránulos (2) (<https://histologyguide.com/EM-view/EM-169-neutrophil/07-photo-1.html?page=2>). [B] Imagen microscópica del epitelio del intestino delgado en la que se observan las células caliciformes, las cuales son las encargadas de la secreción de moco. Su forma de copa se debe a los gránulos de secreción (2) que se expanden hacia la zona apical. Núcleo (1), microvellosidades (3) (<https://histologyguide.com/EM-view/EM-034-small-intestine/02-photo-1.html>). [C] Sección longitudinal del músculo esquelético en la que se puede apreciar que son células polinucleadas y cómo estos núcleos se localizan cerca de la membrana plasmática (<https://histologyguide.com/slideview/MH-055ahr-skeletal-muscle/04-slide-1.html?x=5101&y=5032&z=63.0>).

ENVOLTURA NUCLEAR

El núcleo está recubierto por una doble membrana denominada envoltura nuclear, dividida en membrana nuclear externa y membrana nuclear interna, entre ellas, se encuentra un espacio denominado cisterna perinuclear¹. Ese espacio intermembranoso mide aproximadamente entre 25-40nm, y hace que, en conjunto, se formen las

características cisternas perinucleares¹³. La doble membrana nuclear rodea el nucleoplasma, la membrana externa continua con el retículo endoplásmico rugoso y presenta ribosomas adheridos, y la interna, alberga un conjunto de proteínas de membrana que interactúan con la cromatina y la lámina nuclear¹¹. Ésta es una estructura similar a una malla fibrosa constituida por dos tipos de proteínas denominadas láminas A y B. Desempeña un papel fundamental en la organización de la envoltura nuclear y de la cromatina subyacente y da consistencia mecánica al núcleo. La membrana interna presenta mayor rigidez que la externa, en ambas se observan soluciones de continuidad o estructuras complejas a las que se les denomina complejo del poro, a través de los cuales se produce el transporte activo de determinadas moléculas entre el núcleo y el citoplasma (Fig.3)².

La envoltura nuclear es una bicapa lipídica, la cual está compuesta principalmente por fosfolípidos, que tienen una región hidrofílica (cabeza polar) y una región hidrofóbica (colas apolares). Esto determina su organización: las cabezas polares se encuentran orientadas hacia los medios acuosos, intra y extracelulares; las colas apolares están orientadas hacia el interior de la bicapa lo que crea un núcleo hidrofóbico¹⁴.

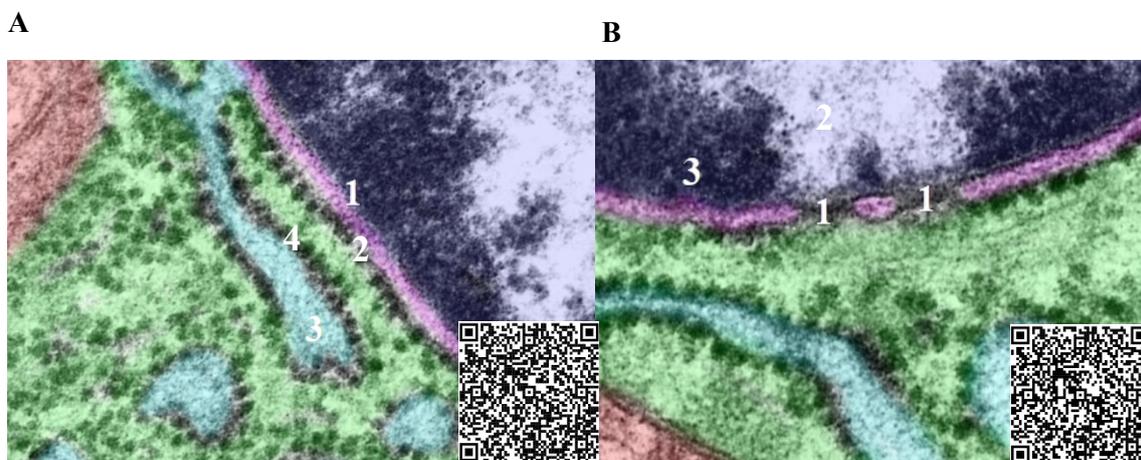


Figura 3: Envoltura nuclear. [A] Imagen microscópica de la membrana nuclear en la que se puede apreciar: la membrana nuclear interna (1), la membrana nuclear externa (2), el retículo endoplásmico (3) y ribosomas (4). La membrana externa a menudo tiene ribosomas unidos y, además, se pueden encontrar libres en el citoplasma

(<https://histologyguide.com/EM-view/EM-007-nucleus/01-photo-1.html?x=3042&y=3611&z=100.0&page=2>). [B] Imagen microscópica de la membrana nuclear en la que se aprecia el complejo poro (1). Se encuentra también la eucromatina (2) y la heterocromatina (3), la cual no se une a la membrana nuclear interna donde se encuentran los poros nucleares (<https://histologyguide.com/EM-view/EM-007-nucleus/01-photo-1.html?x=3129&y=3798&z=100.0&page=3>).

La membrana nuclear separa físicamente al nucleoplasma del citoplasma, regula la comunicación entre el interior y el exterior del núcleo, determina la forma nuclear y la posición del núcleo en la célula y contribuye a la organización interna del núcleo, ya que aporta lugares de anclaje para la cromatina¹³.

LÁMINA NUCLEAR

La lámina nuclear es una red de subunidades proteicas interconectadas denominadas láminas. Son un tipo de proteínas que forman filamentos intermedios (filamentos intermedios de lámina) que forman una red bidimensional¹⁵. La lámina nuclear está estrechamente asociada con la membrana nuclear interna y se encuentra unida a la periferia del complejo poro y a la cromatina, aunque se interrumpe al llegar a la región del poro. Así mismo, las láminas se encuentran, en concentraciones más bajas, distribuidas por todo el nucleoplasma. La organización de éstas en la periferia nuclear, así como dentro del nucleoplasma, está influenciada por numerosas proteínas de unión a las láminas (Fig. 4)¹⁶.

Existen dos tipos de láminas: tipo A y tipo B, de acuerdo con la homología en secuencia, el patrón de expresión, las propiedades bioquímicas y su localización celular en la mitosis. Los genomas de los vertebrados contienen dos genes de lámina tipo B (LMNB), denominados B₁ y B₂, y un gen de lámina tipo A (LMNA). Estos genes codifican al menos siete polipéptidos diferentes: láminas A, AΔ10, C₁ y C₂, los cuales son variantes del gen de lámina tipo A. El gen de lámina B₁ codifica las láminas del tipo B₁ y el gen de las láminas B₂, las láminas B₂ y B₃. Las láminas B₃ y C₂ son específicas de las células germinales¹⁷.

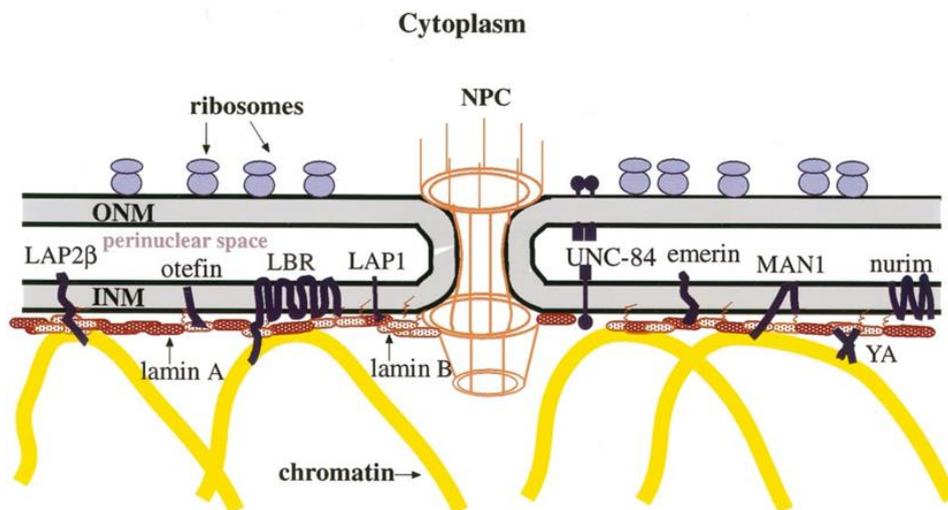


Figura 4: Vista esquemática de la envoltura nuclear. Se puede observar la membrana externa (ONM) e interna (INM) y su unión en la periferia de los poros nucleares (NPC). Se aprecian los ribosomas adosados a la membrana externa y la lámina nuclear (lámina A y lámina B) asociada a la membrana interna y a las fibras de cromatina gracias a las proteínas de unión. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10806082/>).

La lámina nuclear mantiene la estructura de la envoltura nuclear y, por tanto, da forma y tamaño al núcleo. La forma nuclear cambia cuando lo hace la expresión de las proteínas que forman la lámina nuclear, lo cual es observable durante el desarrollo embrionario, la división y diferenciación celular, y en ciertas patologías celulares. Sirve de punto de anclaje del núcleo al citoesqueleto de la célula a través de proteínas intermediarias localizadas en la envuelta nuclear, lo que permite al núcleo situarse en una posición determinada dentro de la célula. Es necesaria para la organización de la cromatina y sirve de soporte para diversas funciones de esta¹³. Es esencial para la replicación del material genético y la regulación de su expresión, las proteínas de la lámina nuclear sufren fosforilación (unión de un grupo fosfato a la proteína, lo que provoca un cambio de la estructura y función de esta) durante la prometáfase, lo que ocasiona el desensamblaje, y ocasiona la ruptura de la envoltura nuclear durante la mitosis, lo que permite que los microtúbulos en el citoplasma se unan a los cromosomas. En la telofase, las láminas se desfosforilan y forman de nuevo filamentos, de tal manera que la envoltura nuclear se estructura de nuevo para formar los núcleos de las células hijas tras la división.

Mutaciones en los genes que codifican determinados polipéptidos que forman la lámina nuclear, son los responsables de algunas enfermedades genéticas. Por ejemplo, la distrofia muscular de Emery-Dreifuss, surge por mutaciones en el gen de la lámina A (LMNA)¹². Se caracteriza por la triada clínica de contracturas articulares, debilidad muscular y afectación cardíaca¹⁸.

COMPLEJO DEL PORO

Con el fin de llevar a cabo el transporte entre el nucleoplasma y el citoplasma, la envoltura nuclear es fenestrada por complejos del poro nucleares, grandes canales supramoleculares compuestos por más de 30 polipéptidos diferentes designados nucleoporinas^{19,20}. En un mismo poro puede haber proteínas repetidas y esto hace que un poro esté formado de hasta 500-1000 nucleoporinas. El complejo del poro mide unos 100-150 nm de diámetro y 50-70 nm de largo a través de la membrana. En una célula puede haber unos 11 poros por nm² de envuelta nuclear, lo que equivale a unos 3000 a 4000 poros por núcleo (Fig.5)²¹.

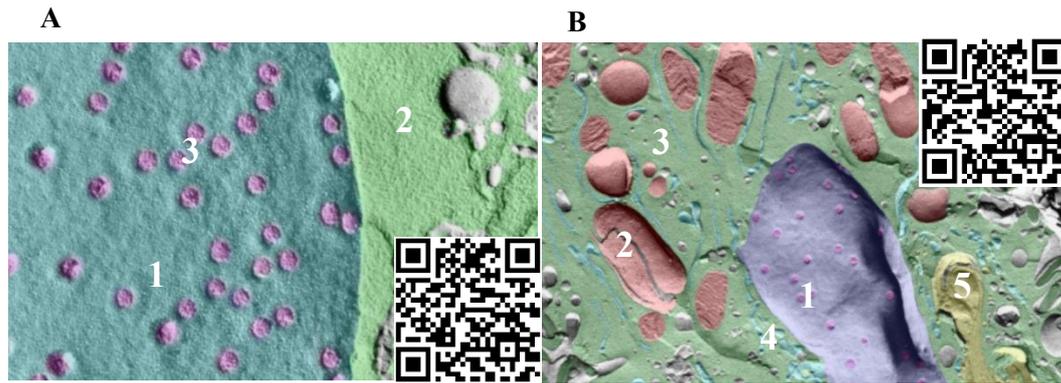


Figura 5: Imágenes de microscopía electrónica de transmisión por fractura por congelación. Esta es una técnica que revela la estructura interna de las muestras biológicas. Las muestras se congelan rápidamente y se fracturan. [A] Imagen microscópica del núcleo celular. Se puede observar la envoltura nuclear (1), el citoplasma (2) y los poros nucleares (3) (<https://histologyguide.com/EM-view/EM-011-nuclear-envelope/01-photo-1.html>). [B] Imagen de la estructura interna de una célula epitelial la cual recubre la luz del intestino delgado. En ella se representa la envoltura nuclear junto con el complejo de poro (1), las mitocondrias (2), el citoplasma (3), el retículo endoplásmico (4) y el aparato de Golgi (5) (<https://histologyguide.com/EM-view/EM-046-small-intestine/01-photo-1.html>).

El canal central se encuentra rodeado por tres estructuras en forma de anillo, estos formados por las proteínas asociadas en ocho bloques: el anillo citoplasmático, el anillo central o interno y el anillo nuclear (Fig. 6B). Unidos a esta estructura central hay ocho filamentos de proteínas en el lado citoplasmático y ocho filamentos de proteínas en el lado nuclear que convergen en una estructura en forma de anillo denominada cesta nuclear (Fig. 6A).

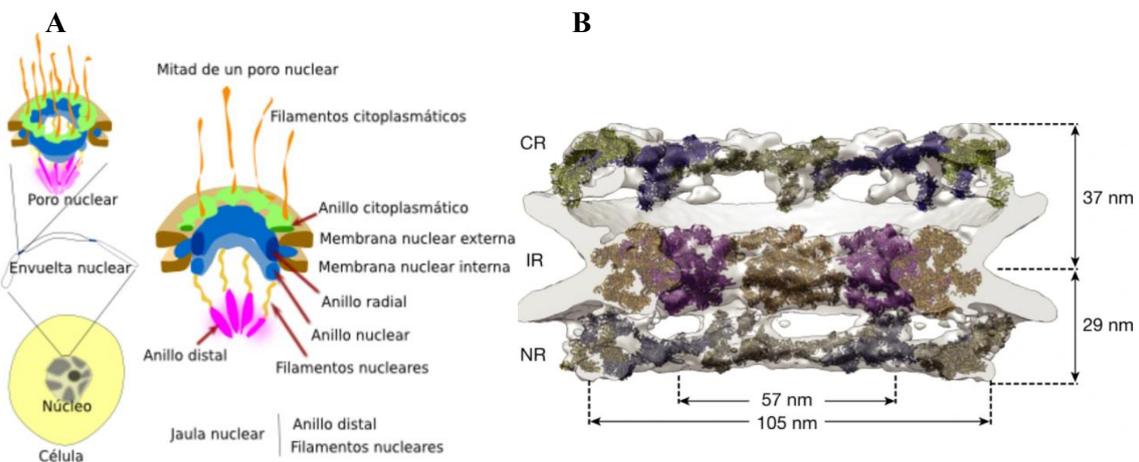


Figura 6: Estructura de los complejos de poro. [A] Esquema de la estructura proteica de los poros nucleares, en la que se puede visualizar los anillos y los filamentos proteicos²¹. [B] Sección transversal de un mapa de

tomografía crioelectrónica (crio-ET). La crio-ET es una modalidad de imagen que permite la visualización de muestras en tres dimensiones, para ello, estas muestras se congelan previamente permitiendo así su vitrificación²². Se puede observar el anillo citoplasmático (CR), el anillo interno (IR) y el anillo nuclear (NR) (<https://www.nature.com/articles/s41586-021-03985-3?fromPaywallRec=false>).

El complejo del poro muestra un alto grado de simetría interna y puede ser dividido en una parte simétrica, encerrada en la membrana nuclear, y una parte asimétrica, que se extiende hacia el núcleo o hacia el citoplasma. Las nucleoporinas de la parte simétrica generalmente se clasifican en tres categorías: anclados a la membrana, de andamio (nucleoporinas de recubrimiento y adaptadores) y de canal (nucleoporinas de barrera):

- **Nucleoporinas de membrana:** anclan la parte simétrica del complejo a la membrana de poro donde las membranas nucleares interna y externa se fusionan para formar el poro nuclear.
- **Nucleoporinas de andamio:** conectan las nucleoporinas de membrana con las nucleoporinas de barrera. Se clasifican en nucleoporinas de anillo exterior, de anillo interior y de enlace.
- **Nucleoporinas de barrera:** son nucleoporinas de fenilalaninaglicina (FG) que forman la capa cilíndrica más interna la cual actúa regulando el transporte nuclear. Las regiones que contienen FG, construyen la barrera de difusión del complejo poro.
- **Nucleoporinas asimétricas:** Forman la cesta nuclear y los filamentos citoplasmáticos. Son componentes clave para establecer la direccionalidad del proceso de transporte nucleocitoplasmático. Median interacciones específicas con complejos de transporte y varias nucleoporinas asimétricas con repeticiones de fenilalaninaglicina, los cuales sirven como sitios de unión.

La función esencial del complejo del poro es formar una barrera de difusión entre el citoplasma y el núcleo para regular el tráfico nucleocitoplasmático de diferentes moléculas²³. Dependiendo del tamaño de las moléculas, el paso a través del complejo de poro se lleva a cabo por dos mecanismos principales: las moléculas pequeñas y las proteínas de masa inferior a 50 kDa (1kDa = 1000Da; 1Da=1g/mol) pasan libremente en ambas direcciones mediante difusión pasiva. Sin embargo, la mayor parte de las proteínas y los ARN no pueden atravesar los poros y necesitan ser reconocidas y transportadas de manera activa en una determinada dirección. Para ello, el canal central sufre una serie de

cambios en su conformación¹². En el interior del canal se ubican las regiones ricas en fenilalaninaglicina formando un hidrogel hidrofóbico que, además, se encuentra reforzado por repeticiones de glicina-leucina-fenilalanina-glicina. Es a través de las condiciones hidrofóbicas centrales del complejo del poro nuclear que se realiza el control de transporte de moléculas.

El transporte nucleocitoplasmático es realizado por complejos transportadores que interactúan de manera transitoria con las regiones de fenilalaninaglicina de las nucleoporinas. La importación y exportación de moléculas a través del complejo es realizada por carioferinas, proteínas modulares y flexibles, capaces de reconocer secuencias específicas que portan las moléculas para su transporte. Las carioferinas encargadas son las carioferinas, conocidas como importinas α y β o, exportinas cuando median el transporte hacia el nucleoplasma o citoplasma, respectivamente. A su vez, actúan también los biportinos, otra carioferina que transporta la carga en ambos sentidos. Reconocen señales en la molécula de importación, la secuencia de localización nuclear (NLS), y en el de la exportación, la secuencia de exportación nuclear (NES). Excepcionalmente, existe transporte sin la intervención de carioferinas, como en el de histonas o subunidades ribosomales ^{24,25}. Estas carioferinas dependen de la GTPasa RanGTP para la unión y disociación de la carga o molécula transportada.

Los cargamentos importados que contienen la secuencia de localización nuclear (NLS) forman complejos con importinas en el citoplasma, ingresan en el núcleo a través del complejo de poro y se disocian de las importinas con la ayuda de RanGTP. La exportación nuclear de esas macromoléculas o cargamentos comienza con la formación de complejos triméricos: exportina, carga que contiene la secuencia de exportación nuclear (NES) y RanGTP. El complejo transita a través del complejo de poro y se disocia en el citoplasma tras la hidrólisis de RanGTP (Fig. 7)²⁶.

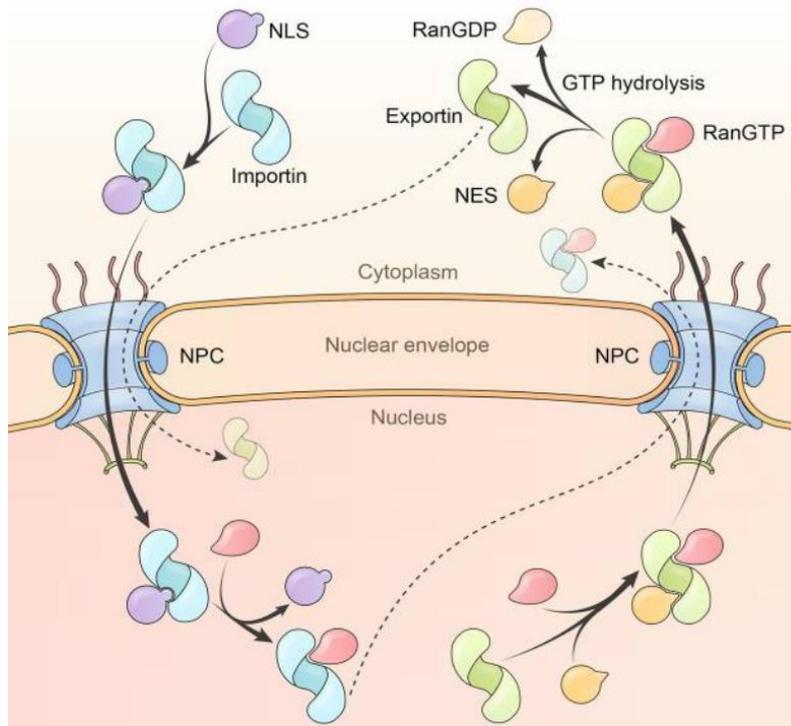


Figura 7: Esquema de la importación y exportación nuclear de macromoléculas a través de los complejos de poro. Se observa la carga con la secuencia de localización nuclear (NLS), la secuencia de exportación nuclear (NES), las importinas, exportinas, el complejo de poro, la RanGTP y su hidrólisis a RanGDP en el proceso de exportación²⁶.

Durante el ciclo celular, la creación de nuevos poros se produce durante la interfase, en preparación para la mitosis, pero también se crean nuevos poros tras la mitosis. Los poros nucleares también se deshacen en sus proteínas, proceso mediado por fosforilación, y se vuelven a ensamblar durante la formación de la nueva envoltura nuclear tras la división celular²¹.

NUCLEOPLASMA

Durante la interfase el núcleo se encuentra rodeado por la envoltura nuclear, la cual delimita un espacio conocido con el nombre de nucleoplasma o carioplasma. Se trata de una solución acuosa compuesta fundamentalmente por enzimas, que intervienen en el metabolismo de los ácidos nucleicos, y la cual contiene dos subestructuras claramente identificables: la cromatina y el nucléolo².

NUCLÉOLO

El nucléolo es la región del interior del núcleo donde se sintetiza la mayor parte del ARN ribosómico y se ensamblan las subunidades ribosómicas. Una célula puede tener más de un nucléolo, el número varía entre células, o según el estado fisiológico o de

diferenciación. Las células de mamíferos contienen desde 1 a 5 nucléolos (Fig. 8B). Sus dimensiones varían dependiendo de la actividad de la célula (1-2 micrómetros). Normalmente las células que realizan una gran síntesis proteica o aquellas en crecimiento poseen nucléolos más grandes (Fig. 8A)²⁷.

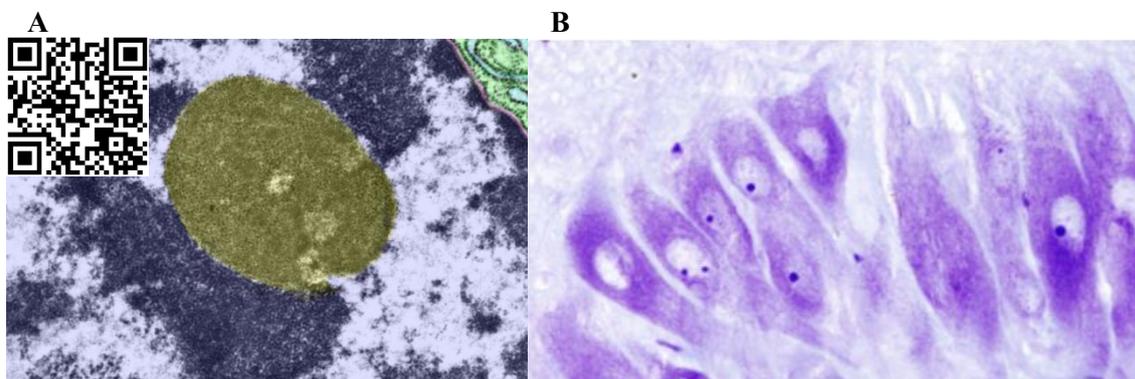


Figura 8: Representaciones microscópicas del nucléolo. [A] Nucléolo de una célula β pancreática la cual sintetiza grandes cantidades de la proteína insulina (<https://histologyguide.com/EM-view/EM-007-nucleus/01-photo-1.html?x=2519&y=1863&z=18.5>). [B] Imagen histológica de neuronas motoras del rombencéfalo (cerebro posterior) de la lamprea. El nucléolo aparece señalado por medio de flechas²⁷.

Están compuestos de ARN y proteínas y están incrustados en la solución de cromatina dentro del núcleo. Se forman en partes específicas del genoma llamadas regiones organizadoras nucleolares (NOR) que contienen ADN ribosómico, el cual se transcribe dentro del nucléolo a ARN ribosómico. Al inicio del ciclo celular, se forma un pequeño nucléolo en cada NOR. Estos nucléolos se fusionan posteriormente en otros más grandes, mientras permanecen conectados a sus NOR en las células somáticas²⁸. En el genoma humano, los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22, son organizadores nucleolares¹⁵.

La mayoría de los orgánulos se encuentran rodeados por una membrana que mantiene su contenido separado del citoplasma, sin embargo, algunos orgánulos, no están delimitados por una membrana. Es el caso del nucléolo, el cual, a pesar de no poseer de membrana, conserva su estructura porque tiene propiedades físicas diferentes a las del fluido que las rodea, un fenómeno llamado separación de fases líquido-líquido²⁸. Este concepto facilita los pasos iniciales de la biogénesis del ribosoma y otras funciones²⁹.

El nucléolo humano se comporta como una gota líquida, pero el líquido nucleolar es complejo y se diferencia en tres subcompartimentos distintos: centro fibrilar (FC), componente fibrilar denso (DFC) y componente granular (GC). Todos desempeñan un papel diferente en la biogénesis de los ribosomas y varían en la composición de proteínas²⁸. El centro fibrilar contiene el ADN con las numerosas copias del gen para el

pre-ARNr-45S (este es el transcrito primario a partir del cual se obtendrán de los 4 ARNr que forman los ribosomas). La transcripción de estos genes ocurre en la interfaz entre el centro fibrilar y el componente denso fibrilar. Es en el componente denso fibrilar donde se produce el procesamiento inicial del transcrito primario pre-ARNr-45S. En el centro granular ocurre el procesamiento tardío del ARNr y ensamblaje de las subunidades ribosómicas²⁷.

MATERIAL GENÉTICO

A mediados del siglo XX se produjeron algunos de los descubrimientos fundamentales en la investigación del ADN. En 1944, Oswald T. Avery, Colin MacLeod y Maclyn McCarty publicaron un artículo en el que sugerían que el ADN, y no las proteínas como se creía anteriormente, era el portador de la información genética. A principios de esa década, Erwin Chargaff descubrió que la composición de bases del ADN varía entre especies, pero que dentro de cada especie las bases siempre están presentes en proporciones fijas. En 1952, Alfred Hershey y Martha Chase confirmaron que el ADN era el material genético. Un año más tarde, basándose en los análisis de rayos X realizados por Rosalind Franklin y Maurice Wilkins, Francis Crick y James Watson resolvieron la estructura del ADN. Todo esto fue posible ya que, en 1869, Johann Friedrich Miescher, descubrió el ADN³⁰.

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es la molécula que transporta la información genética para el desarrollo y funcionamiento del organismo. Está compuesto por dos cadenas complementarias las cuales forman una estructura de doble hélice. Cada hebra tiene una estructura principal compuesta por grupos alternados de desoxirribosa (monosacárido) y fosfato. Unida a cada desoxirribosa hay una de cuatro bases: adenina (A), citosina (C), guanina (G) o timina (T). Las dos hebras se conectan por enlaces químicos entre las bases: enlaces de adenina con timina y enlaces de citosina con guanina (Fig. 9).

El orden en el que se combinan es lo que codifica la información genética. A nivel funcional se organiza en genes³¹. Un gen es una secuencia de ADN que constituye la unidad funcional para la transmisión de los caracteres hereditarios³².

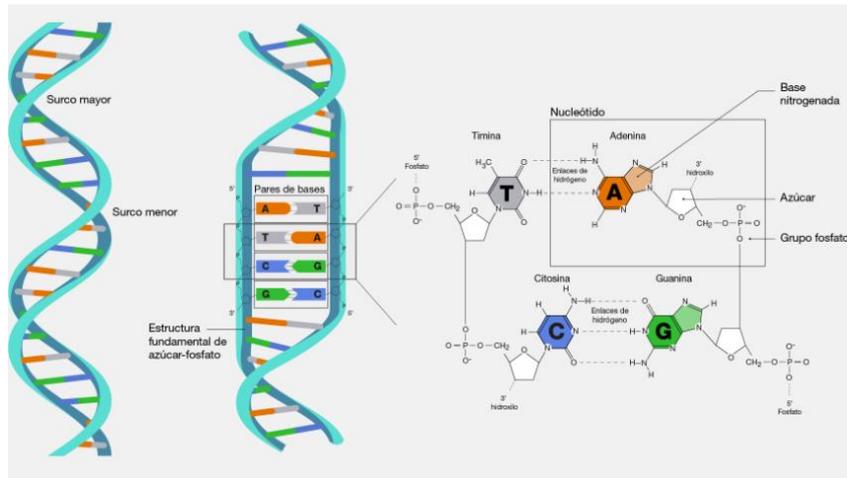


Figura 9: Estructura del ADN. Doble hélice formada por pares de bases unidas a azúcar-fosfato³¹.

El primer paso de compactación del ADN ocurre a nivel del nucleosoma, la unidad básica de la cromatina la cual se encuentra dispersa en el núcleo. Los nucleosomas están compuestos por la doble hélice de ADN la cual se enrolla alrededor de un octámero de proteínas llamadas histonas: H2A, H2B, H3 y H4. En conjunto forman una fibra de cromatina de alrededor de 10 nm de grosor. En condiciones fisiológicas, esta fibra se enrolla de nuevo dando lugar a una fibra de cromatina de 30nm en una estructura solenoide con seis nucleosomas por vuelta, esta estructura se estabiliza gracias a la histona H1, o histona de unión (Fig. 10,11)³³⁻³⁵.

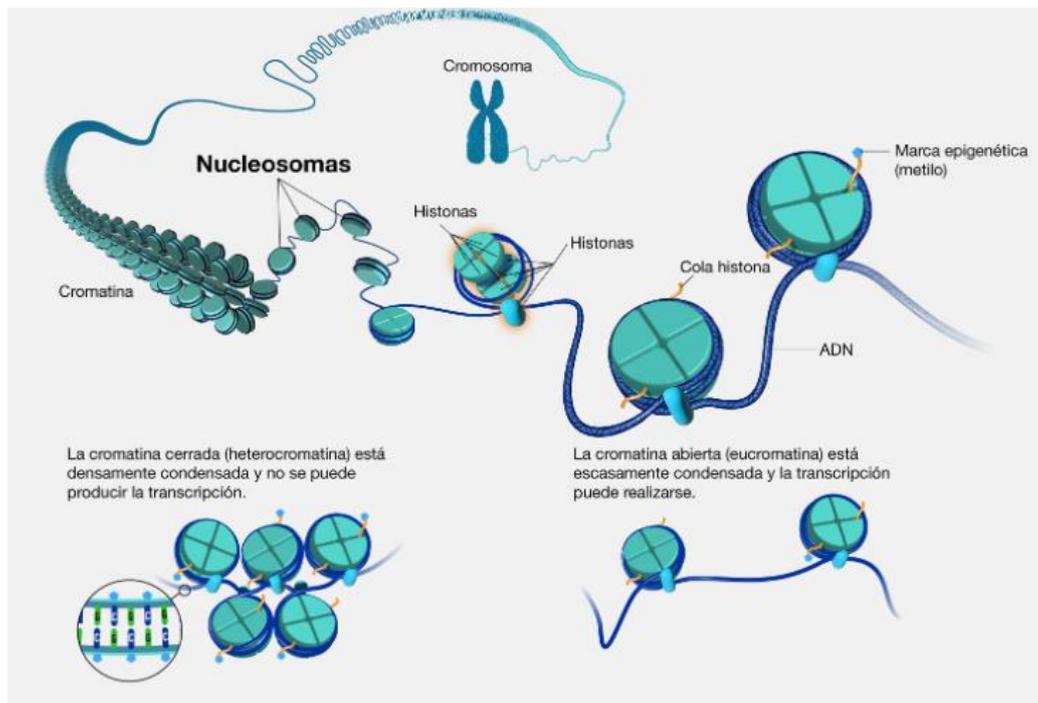


Figura 10: Niveles de empaquetamiento del ADN. El nucleosoma formado por ADN y un octámero de proteínas en el que se encuentran dos moléculas de cada histona (H2A, H2B, H3 y H4). Los nucleosomas se enlazan gracias a la histona H1 formando la fibra de 30 nm de cromatina. A su vez, esta fibra de cromatina sufre distintos grados de empaquetamiento hasta la mitosis, permitiendo observar los cromosomas, el grado máximo de condensación (<https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Nucleosoma>).

Se puede observar la marca epigenética (Fig. 10). Esta última se define como el estudio de los cambios en el fenotipo debidos a procesos que surgen independientemente de la secuencia del ADN. Estas alteraciones heredables en los genes se transmiten a través de la mitosis y la meiosis. Uno de los procesos epigenéticos más importantes es la metilación de la citosina, el cual es representado en la imagen. Consiste en la adición de un grupo metilo en la citosina, mediado por la enzima metiltransferasa del ADN. Este mecanismo puede inducir modificaciones conformacionales inhibiendo el acceso de la maquinaria transcripcional a las regiones promotoras, alternando los niveles de la expresión génica. La hipermetilación de promotores se asocia con el silenciamiento génico, y la demetilación, con expresión génica³⁶.

Aunque las proteínas histónicas son las predominantes en los cromosomas, las proteínas no histónicas están presentes en la organización estructural¹⁵. La cromatina forma asas unidas por su base a una estructura proteica de andamiaje (*scaffold*). Esta estructura está formada por las proteínas Sc1 y Sc2, también conocidas como condensinas. Las asas de la cromatina se unen a este andamio mediante unas secuencias ricas en adenina y timina llamadas SAR (*scaffold attachment region*), que, según varios estudios, puede tener un

cierto papel en la replicación. Por lo tanto, la cromatina, está compuesta tanto por ADN como por proteínas de tipo histona y no histona, entre las cuales se encuentran proteínas estructurales encargadas del mantenimiento de la estructura del empaquetamiento, pero también otras relacionadas con las funciones del material genético¹².

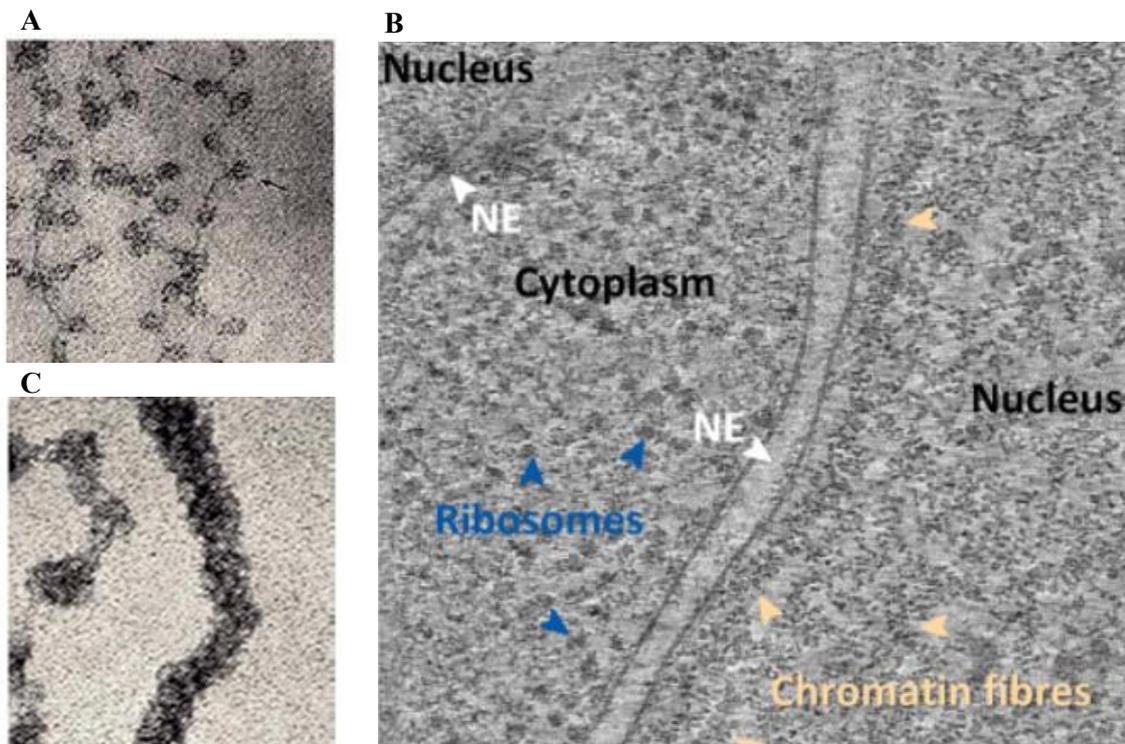


Figura 11: Fibras de cromatina vistas a microscopio. [A] Se visualiza, los nucleosomas formando la fibra de 11 nm¹². [B] Vista microscópica de una célula CEM en la que se observa el núcleo, las fibras de cromatina, la envoltura nuclear, el citoplasma y los ribosomas³⁴. [C] Fibra de cromatina de 30 nm¹².

La principal función del genoma, además de ser la unidad principal de la herencia genética, es codificar moléculas de ARN. Regiones seleccionadas de las secuencias de nucleótidos de ADN son transcritas en forma de secuencias de ARN, el cual codifica una proteína, siendo este ARN el ARN mensajero (ARNm). Así mismo, el ADN se puede transcribir en un ARN estructural, como las moléculas de ARN de transferencia (ARNt) y ARN ribosómico (ARNr), estos se encargan de transportar aminoácidos a los ribosomas para la creación de las proteínas y de formar los ribosomas, respectivamente¹⁵.

El primer paso en la expresión de un gen es la síntesis del ARN. Este proceso se conoce como transcripción y tiene lugar solo en las regiones del ADN que contienen genes. Esto contrasta con la replicación, un proceso en el que interviene la secuencia completa del ADN. Las porciones de un gen que son expresadas por la célula se llaman exones, y aquellas porciones en la secuencia de un gen que no son expresadas se llaman intrones.

Las funciones que debe desempeñar una célula, así como las condiciones ambientales en las que se encuentra, va a determinar qué genes se expresan en un momento dado. Esta selección se lleva a cabo a través de secuencias reguladoras, denominadas promotores, que se localizan al comienzo del gen el cual se va a transcribir^{2,12}.

La acetilación de histonas desempeña un papel central en la accesibilidad a la cromatina para que se lleve a cabo la actividad transcripcional. La adición de grupos acetilo a las histonas altera la estructura de la cromatina lo que hace al ADN más accesible a las proteínas de unión permitiendo activar la transcripción. Las enzimas que realizan la acetilación son las histonas-acetiltransferasas. Así mismo, participan las histona-desacetilasas, que favorecen la compactación del ADN^{12,37}.

El proceso de transcripción se inicia con la unión de la ARN polimerasa al promotor. Esta enzima utiliza una de las dos hebras del ADN como molde, de tal manera que la secuencia de nucleótidos del ARN sintetizado es complementaria a la secuencia de la hebra molde. La otra hebra se denomina hebra codificante, la cual es idéntica a la hebra de ARN transcrito, con la diferencia de que el ARN transcrito contiene uracilos en vez de timinas. Para que la ARN polimerasa se una al promotor, intervienen los factores de transcripción basales, proteínas que sitúan a la ARN polimerasa en el inicio del gen a transcribir. El inicio está determinado por secuencias consenso, fragmentos de ADN repetidos frecuentemente en distintos genes. Algunas de estas secuencias están presentes en gran número de genes, mientras que otras son específicas de determinados grupos de ellos. La caja TATA (timina-adenina-timina-adenina) es una secuencia consenso a la que se une el factor de transcripción TBP.

Los factores de transcripción a medida que se forma el ARN son sustituidos por factores de elongación. El complejo de transcripción avanza en dirección 5' - 3', por lo que la hebra molde ha de ser 3'-5'. La velocidad de elongación es aproximadamente de 20-50 nucleótidos por segundo.

Al finalizar la transcripción, en el caso del ARN mensajero, este sale del núcleo atravesando el complejo poro hasta llegar a los ribosomas. El ARN de transferencia transporta los aminoácidos para que, gracias a la información contenida en el ARN mensajero, se lleve a cabo la síntesis de las proteínas¹².

REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN. EUCROMATINA Y HETEROCROMATINA

En relación con la expresión, en las células podemos encontrar dos tipos de genes, ya que para que tengan la capacidad de diferenciarse, responder a estímulos y llevar a cabo funciones básicas, se requiere una regulación muy rigurosa de la expresión génica:

- **Genes constitutivos:** Son genes que se expresan de manera continua en la célula. Entre ellos encontramos los genes que guardan información para la formación de los distintos tipos de ARN.
- **Genes inducibles:** Aquellos genes que solo se expresan en determinadas células en relación con las funciones que esta lleve a cabo. La hemoglobina únicamente se sintetiza en los eritrocitos, por lo que la información de la síntesis de hemoglobina tan solo va a encontrarse en los glóbulos rojos¹².

Otra forma de regular la expresión de un gen es la compactación de la cromatina, lo que limita el acceso de las proteínas y las enzimas al ADN y por tanto a realizar el proceso de transcripción y síntesis de proteínas. La eucromatina corresponde a las fibras de cromatina que se encuentran menos condensadas; posee un aspecto disperso y ocupa la mayor parte del nucleoplasma. Es transcripcionalmente activa y representa el 10% de la cromatina nuclear. La heterocromatina corresponde a regiones altamente condensadas lo que hace que sea inactiva y no se transcriba. Constituye el 90% restante de la cromatina (Fig. 12)¹⁵.

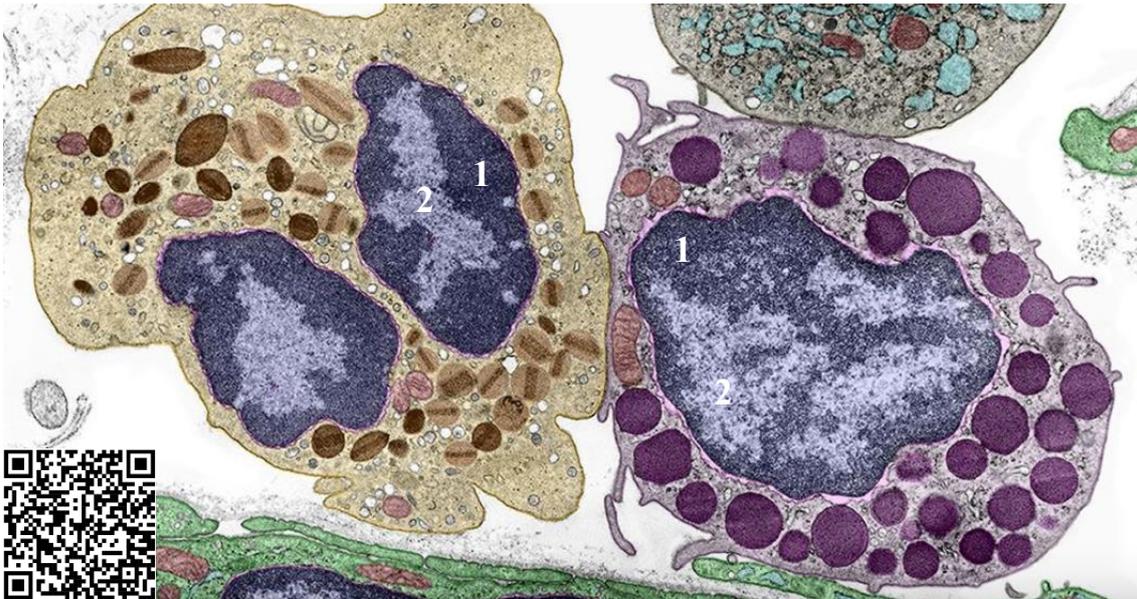


Figura 12: Imagen microscópica de un eosinófilo (izquierda) y un mastocito (derecha) en la que se puede diferenciar la heterocromatina intensamente teñida (1) y la eucromatina ligeramente teñida (2) (<https://histologyguide.com/#gallery-10>).

CROMOSOMAS

Durante el periodo de interfase en la célula, la estructura del cromosoma está a nivel de fibra de cromatina, esto permitirá la correcta regulación de los procesos de transcripción y replicación que se dan durante esta fase. Es al inicio de la mitosis o la meiosis cuando comienza la condensación de la cromatina para dar lugar a los cromosomas.

El mecanismo por el cual la fibra de cromatina se empaqueta las siguientes 250 veces hasta llegar al nivel máximo de compactación durante la formación del cromosoma metafásico, ha sido objeto de gran número de estudios. Tradicionalmente se han propuesto dos modelos para explicar la condensación de la cromatina en cromosomas, obtenidos a partir de difracción de rayos X y microscopía electrónica:

- **Modelo basado en lazos de fibra de cromatina anclados a un eje proteico** (Fig.13A): En esta corriente, propuesta por Paulson y Laemmli, el plegamiento de los cromosomas daría lugar a partir de la formación de lazos en la fibra de cromatina. En este modelo los lazos de ADN estarían anclados a un esqueleto proteico. Finalmente, la fibra de 200-300 nm acabaría plegándose helicoidalmente hasta formar las cromátidas metafásicas. Esta corriente, pese a recibir muchas críticas, parece ser la más aceptada.

- **Modelo basado en diferentes grados de plegamiento helicoidal** (Fig. 13B): En esta corriente también se parte de la fibra de 30 nm como unidad básica de plegamiento. En este modelo, la fibra de cromatina de 30 nm no formaría lazos ni estaría anclada a ningún eje proteico, sino que, gracias a un plegamiento helicoidal, se forma la fibra de 150-300 nm. Una vez formadas estas fibras, se condensarían helicoidalmente hasta formar la cromátida metafásica. Esta corriente no es contraria con la existencia de una serie de proteínas no histona en las cuales se anclarían los lazos de fibra de cromatina u otro tipo de dominio estructural cromatínico. No obstante, sí es contraria con la idea de que estas proteínas formen un eje central ininterrumpido.

En la actualidad, se presentan nuevos modelos que explican el plegamiento de la cromatina. Uno de los nuevos modelos es el de los cromómeros. Propuesto por Wanner y Formanek, basados en estudios de microscopía de barrido de alta resolución en combinación con tinciones diferenciales de ADN y proteína, proponen que el cromosoma metafásico estaría principalmente compuesto de ADN empaquetado en estructuras de 200 nm llamadas cromómeros, y de una matriz dinámica formada por fibras paralelas de proteína. En este modelo, el ADN formaría la fibra elemental de 10 nm (nucleosomas) la cual se plegaría de forma solenoidal para formar la fibra de 30 nm. Esta fibra se uniría en forma de lazos a la matriz de fibras proteicas mediante proteínas de unión. Durante la condensación de la matriz, se formarían los cromómeros gracias a proteínas que estabilizarían los lazos de la fibra de 30 nm. La compactación del cromosoma empezaría en el centrómero y finalizaría en los telómeros, además se volvería corto y grueso a medida que se forman los cromómeros³⁸.

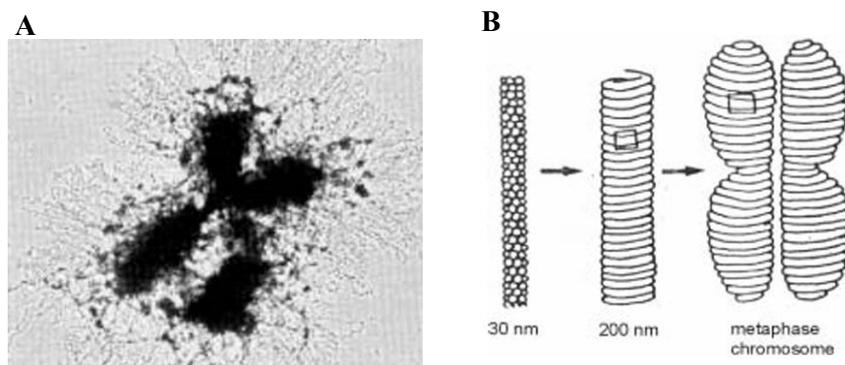


Figura 13: Dos modelos de plegamiento. [A] Micrografía electrónica de un cromosoma metafásico. Se muestran los lazos de cromatina que protuberan a partir de un eje proteico. [B] Modelo de la estructuración de la cromatina y formación de los cromosomas metafásicos basado en el plegamiento helicoidal³⁸.

Cada cromosoma en metafase está formado por dos cromátidas hermanas, que resultan de la replicación del ADN durante la fase S (una de las fases de la interfase). La unión entre las cromátidas se denomina región centromérica o centrómero. Muchas de las especies animales que nos son comunes son diploides, es decir, tienen dos copias de cada cromosoma (cromosomas homólogos) y son portadoras por tanto de dos formas de cada gen, lo que se denomina alelos (Fig. 14). El cariotipo es el conjunto completo de los pares de cromosomas de una célula tal y como se encuentra en metafase. Existen dos tipos de cromosomas en un cariotipo, los autosomas o cromosomas autosómicos y los sexuales. Dentro de los cromosomas sexuales las hembras de los mamíferos presentan dos cromosomas X, mientras que los machos un cromosoma X y un cromosoma Y. Respecto al número de cromosomas, el ser humano consta de 23 pares, es decir, 46 cromosomas. Esta cifra puede variar dependiendo de la especie⁶.

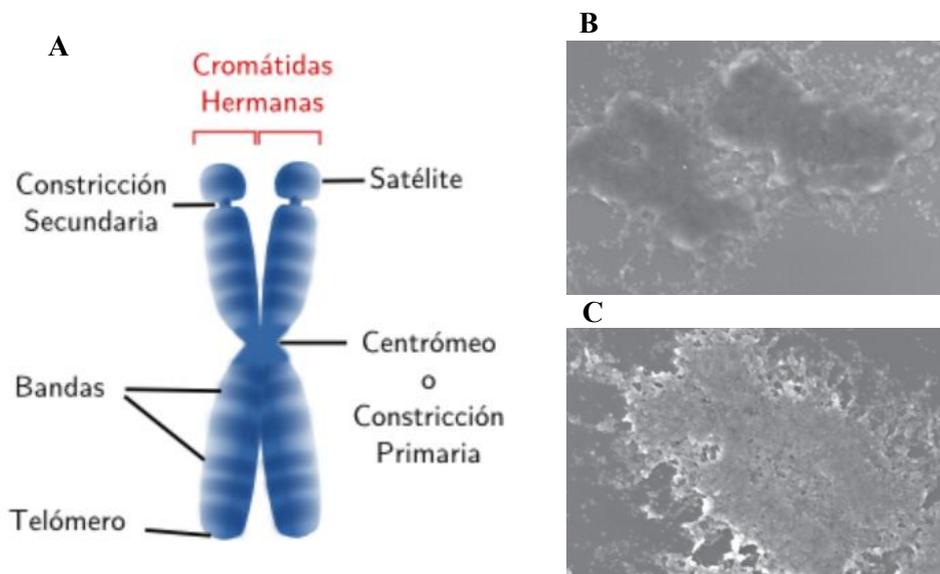


Figura 14: Cromosomas. [A] Esquema de las estructuras principales de un cromosoma, la cuales son visibles a través del microscopio óptico⁶. [B] y [C] Cromosomas visto a través del microscopio electrónico de barrido (<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3900039/>).

Uno de los niveles básicos de la organización genómica eucariota es el territorio cromosómico, donde cada cromosoma ocupa un volumen subnuclear distinto. Los cromosomas más pequeños generalmente se encuentran en el interior y los cromosomas más grandes hacia la periferia del núcleo. Además del tamaño del cromosoma, la densidad génica también puede influir en la ubicación del territorio cromosómico. Por ejemplo, el cromosoma 19, contiene gran número de genes y se encuentra en una posición más central

en el núcleo, sin embargo, el cromosoma 18, con un tamaño similar, pero con menor número de genes, se encuentra en la periferia nuclear.

Las regiones genómicas con actividad transcripcional similar normalmente se asocian entre sí, ya que las regiones activas en transcripción interactúan frecuentemente en el espacio con otros loci activos y las regiones que carecen de actividad transcripcional tienden a interactuar con otras regiones inactivas. Estas interacciones activas e inactivas, se denominan compartimentos A y B respectivamente, lo que refleja la segregación de eucromatina y heterocromatina en el espacio. La cromatina inactiva o heterocromatina, tiende a asociarse con puntos de referencia nucleares inactivos, como la lámina nuclear y la periferia nucleolar, mientras que la posición y la translocación de la cromatina activa o eucromatina, es más difícil de caracterizar¹¹.

DIVISIÓN CELULAR

La proliferación celular depende de un correcto reparto del contenido de sus cromosomas en las dos células hijas originadas en cada división celular. Este reparto se lleva a cabo en la mitosis. Esta división es fundamental para el desarrollo de los organismos y el mantenimiento de los diferentes tejidos, órganos y sistemas que lo forman.

A diferencia de la mitosis, la cual no varía el número cromosómico, la meiosis lo reduce a la mitad. Esta reducción se consigue gracias a dos divisiones meióticas sucesivas entre las cuales no existe duplicación del material hereditario. Como resultado obtenemos que las células germinales diploides, los gametos. La aparición de esta forma de división en organismos con reproducción sexual permite que el número de cromosomas se mantenga estable.

En la mitosis, se produce un reparto igualitario de cromosomas a las células hijas, lo que garantiza que estas tengan la misma información genética que la célula madre. Los escasos cambios genéticos que ocurren se deben a mutaciones durante el proceso, por ende, la división celular mitótica da lugar a células genéticamente idénticas. Por el contrario, la meiosis tiene la propiedad de generar variabilidad genética ya que crea combinaciones genéticas que difieren de las aportadas por las células germinales progenitoras. Este proceso es conocido como recombinación genética, el cual garantiza la diversidad de genes en las células hijas y así, la evolución de los organismos eucariotas^{39,40}.

En el caso de la mitosis el ciclo celular se divide en las fases G1, S, G2 y M (mitosis). G1, S y G2 se encuentran dentro de la interfase. La fase S se caracteriza porque es el momento en el que se crea una copia exacta del ADN, proceso denominado replicación. La fase de M consta de la profase, prometafase, metafase, anafase y telofase⁴¹.

REPLICACIÓN DEL ADN

El proceso de replicación es indispensable para mantener y transmitir la información genética de una célula a otra. Empieza en la fase G1 de la interfase cuando seis ATPasas de mantenimiento, las cuales juntas forman la helicasa de ADN replicativo, se reclutan para cada origen de replicación u oriC. En la fase S, la helicasa se activa y rompe los puentes de hidrógeno que mantienen unidas a las cadenas sencillas de ADN y abre la “burbuja de replicación”. Al separarse, se distinguen dos hebras de ADN: la hebra principal o adelantada y la hebra rezagada las cuales tienen direcciones diferentes. Las copias nuevas de ADN han de formarse en dirección 5' - 3', esto es debido a la naturaleza del funcionamiento de las enzimas y a cómo se enlazan los nucleótidos de la nueva hebra con la inicial (Fig. 15A). La hebra adelantada se encuentra en posición 3' - 5' por lo que la síntesis de la nueva hebra puede realizarse en sentido 5'-3'. Sin embargo, la hebra rezagada está en dirección 5' - 3', por ello, la síntesis de la copia de ADN en esta hebra procederá de manera distinta, la replicación es discontinua, a diferencia de la hebra adelantada en donde se realiza el proceso de manera continua. Este mecanismo de replicación se encuentra explicado más adelante.

La separación de las dos hebras de ADN también obtiene el nombre de “horquillas” ya que el ADN tiene varios orígenes de la replicación u oriC, por lo que se duplica en más de una zona al mismo tiempo, además, la helicasa desenrolla las hebras en esos puntos de origen y la replicación se realiza hacia los extremos de esa abertura. Para evitar que las cadenas se vuelvan a unir, interviene la enzima SSBP (proteína de unión de cadena sencilla), que impide el cierre de la doble hélice y así, continúe el avance de la replicación. Sin embargo, cada giro de la molécula genera tensión sobre las hebras, por lo que la ADN topoisomerasa girasa libera esa tensión en la horquilla de replicación e impide el superenrollamiento. Para que la ADN polimerasa III, la cual lleva a cabo el proceso de síntesis de las cadenas, pueda unirse a las hebras adelantada y rezagada, es necesario un cebador o “primer” de ARN sintetizado por la enzima primasa. Esto se debe a que la ADN polimerasa III, necesita un fragmento con un 3'-OH libre para poder comenzar a unir nucleótidos a ese cebador.

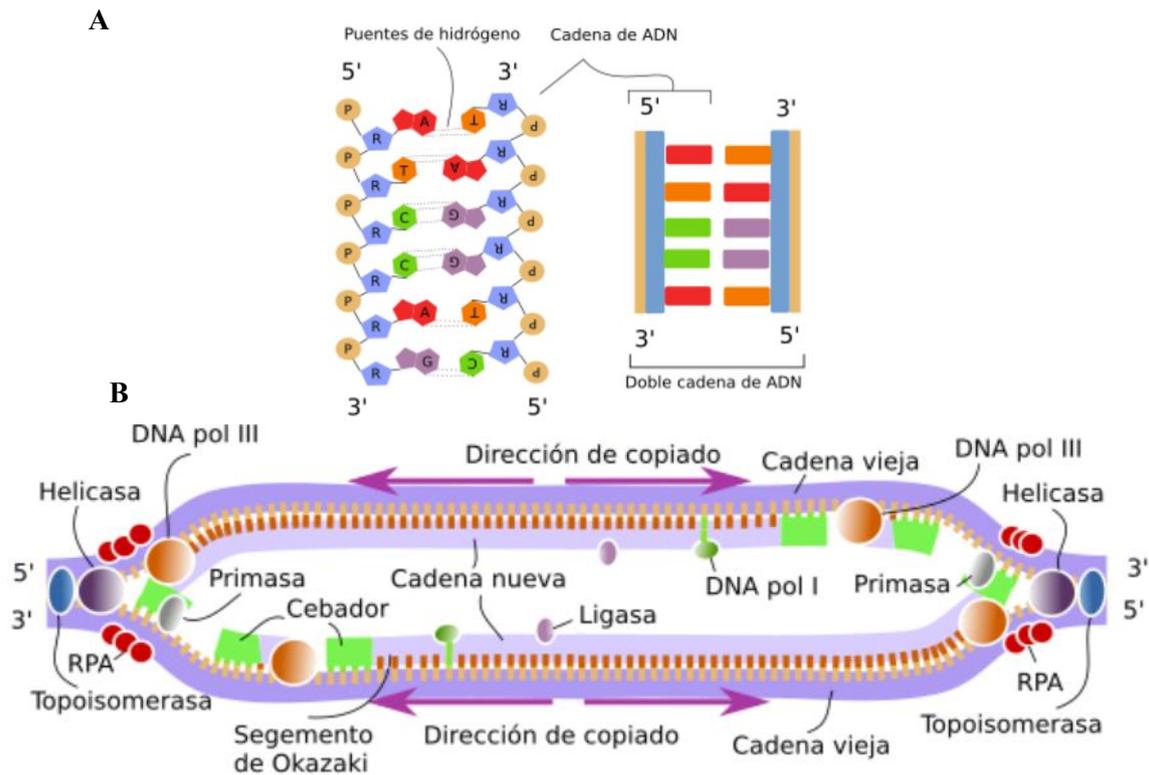


Figura 15: Esquemas de las bases fundamentales de la replicación. [A] Imagen que muestra la estructura molecular del ADN y los enlaces de los nucleótidos. Los puentes de hidrógeno se realizan con los nucleótidos “al revés” para que puedan enlazarse las bases nitrogenadas, es por ello por lo que la dirección en la que se sintetiza la hebra nueva de ADN ha de ser contraria a la dirección de la hebra molde. [B] Esquema de una horquilla de replicación. Se puede comprobar cómo la horquilla se abre desde el centro y la dirección de la replicación es hacia los extremos, esto explica por qué una replicación se realiza de manera continua y la realizada en la hebra rezagada es discontinua. Detallado más adelante (<https://mmegias.webs2.uvigo.es/5-celulas/8-s.php>)

Además de participar la ADN polimerasa III, la cual es la principal enzima que elonga y por tanto sintetiza la cadena de ADN en dirección de 5'-3' únicamente, intervienen otras enzimas polimerasas en la replicación:

- ADN polimerasa I: Posee actividad exonucleasa, es decir, elimina y reemplaza los cebadores o “primer” de ARN sintetizados por la enzima primasa.
- ADN polimerasa II: Repara errores que se hayan podido producir durante la replicación.
- ADN polimerasa IV y V: Intervienen a su vez en la reparación del ADN.

Como se ha mencionado anteriormente, la hebra adelantada se replica de 5'-3' al encontrarse ésta en posición 3'-5', de manera continua hacia los lados en los que la helicasa va separando las hebras, no obstante, la cadena de ADN de la hebra rezagada se

tendría que sintetizar en dirección 3'-5' para seguir la dirección hacia los lados que sigue replicación, sin embargo, la ADN polimerasa III tan solo puede añadir nucleótidos en sentido 5'-3'. Como resultado, la polimerasa crea fragmentos de Okazaki a partir de varios cebadores añadidos por la enzima primasa. De tal forma, el sentido que sigue la hebra nueva de ADN en la hebra rezagada es 3'-5', pero la ADN polimerasa puede sintetizar fragmentos en sentido 5'-3' (Fig. 15B).

La ADN polimerasa I, interviene eliminando y reemplazando los cebadores de ARN, tras esto, la enzima ligasa, une los fragmentos de Okazaki entre ellos para formar la hebra duplicada y, además, une los nucleótidos de ADN nuevos adheridos tras la eliminación de los cebadores de ARN. La replicación termina en el momento en el que la ADN polimerasa III detecta un fragmento de terminación^{35,41,42}.

Si las polimerasas no logran corregir posibles errores producidos durante la replicación, se pueden producir diversas enfermedades genéticas, entre ellas se encuentra la predisposición a padecer cáncer. Algunas enfermedades causadas por defectos en la producción de un gen son: Síndrome de Werner. Caracterizado por ser un envejecimiento prematuro (cataratas, osteoporosis, pérdida de la elasticidad de la piel, etc.). Se debe a un defecto en el gen WRN. Xerodermia pigmentosa. Enfermedad genética que produce sensibilidad a la luz solar, machas, tumores en la piel, alteraciones neurológicas, entre otras. Es debido a una mutación en los genes que codifican proteínas que reconocen errores del ADN y helicasas³⁹.

MITOSIS

Se define como mitosis el tipo de división sufrido por la mayoría de las células del organismo, mediante el cual a partir de una célula madre se originan dos células hijas, que reciben la información genética completa contenida en el interior de la célula de la que proceden².

El periodo comprendido entre dos mitosis se denomina interfase y es caracterizado porque el material genético permanece dentro de la envoltura nuclear. Consta de 3 fases: G1, S y G2. La G significa *gap* o espacio, es decir, el intervalo existente entre mitosis. En estas fases, la célula posee una gran actividad, aumentando el tamaño y preparándose para la división celular. Durante las primeras divisiones, las células embrionarias presentan un ciclo de división más corto ya que no existen las fases G1 y G2, la replicación del ADN y la mitosis ocurren sucesivamente para poder dividir el mayor número de células posibles

en el periodo de tiempo más corto posible. A diferencia de las células desarrolladas, las cuales necesitan aumentar su masa citoplasmática y pasar por los cuatro periodos (G1, S, G2 y M). Es por esto por lo que la actividad que realiza la célula en las fases G1 y G2 tiene relación con el crecimiento de la célula. En la fase G1 se produce el crecimiento celular necesario para la replicación del ADN, la cual se produce durante la fase S. En el periodo G2, la célula sintetiza todos los elementos necesarios para el comienzo de la mitosis y, además, se comprueba que el ADN ha sido replicado y no ha sufrido daños, para poder así iniciar la mitosis.

La duración de las fases depende del tipo celular y las condiciones en las que se encuentre la célula que se va a dividir. Las células de mamífero en cultivo tienen un ciclo de 24 horas, de las cuales 23 corresponden a la interfase y tan solo 1 hora a la mitosis.

Como se ha mencionado con anterioridad, la mitosis se divide en: Profase, prometafase, metafase, anafase y telofase³⁹.

PROFASE:

Esta fase es la transición de interfase a la mitosis. La cromatina comienza a compactarse de manera progresiva tras la replicación en la fase S, para formar los cromosomas (Fig.16A). Para lograr unir a las cromátidas que se están condensando gradualmente, interviene un complejo proteico denominado cohesina. Esta proteína mantiene unidas a las dos copias desde su replicación hasta la anafase, donde se separarán las cromátidas. En la interfase, al no estar formados los cromosomas, esto permite el ingreso de la maquinaria transcripcional en el ADN, sin embargo, al inicio de la mitosis y con ello la compactación de la cromatina, la transcripción se inhibe⁴⁰.

En el citoesqueleto se encuentra una estructura llamada centrosoma la cual consta de dos centriolos. Esta estructura se duplica en la interfase y, en el comienzo de la profase, el complejo del centrosoma se separa en dos desplazándose hacia polos opuestos de la célula, de esta forma cada par de centriolos queda integrado en un centro organizador de microtúbulos. Los microtúbulos son estructuras diméricas formadas por una molécula de tubulina α y otra de tubulina β los cuales se organizan alrededor de los centrosomas gracias a una matriz de tubulina γ que rodea los centriolos y de la cual emergen estos microtúbulos hacia el citoplasma. La estructura formada por los microtúbulos y el centrosoma se denomina huso mitótico. Los microtúbulos de los centrosomas de cada polo de la célula continuarán creciendo hasta que algunos, los llamados microtúbulos

cinetocóricos, se encuentren próximamente con el cinetocoro de una de las dos cromátidas hermanas. Asimismo, los microtúbulos interpolares, se encontrarán con los microtúbulos del polo opuesto. Esto ayudará a separar las cromátidas de los cromosomas y a desplazar los polos de la célula para lograr la división^{39,40}.

PROMETAFASE:

La prometafase inicia bruscamente con la desintegración de la membrana nuclear. Los cromosomas continúan condensándose y en sus centrómeros aparece una estructura proteica llamada cinetocoro (donde se unirán los microtúbulos cinetocóricos) (Fig. 16B). Los microtúbulos que antes se hallaban fuera del núcleo, pueden ahora unirse a los cinetocoros de los cromosomas. Los microtúbulos ahora unidos a los cromosomas elongarán o acortarán su estructura añadiendo o perdiendo subunidades de tubulina para lograr posicionar a los cromosomas de manera lineal en el centro de la célula, lo que se denomina placa metafásica. La congregación cromosómica marca el fin de la prometafase y el inicio de la metafase^{38,40}.

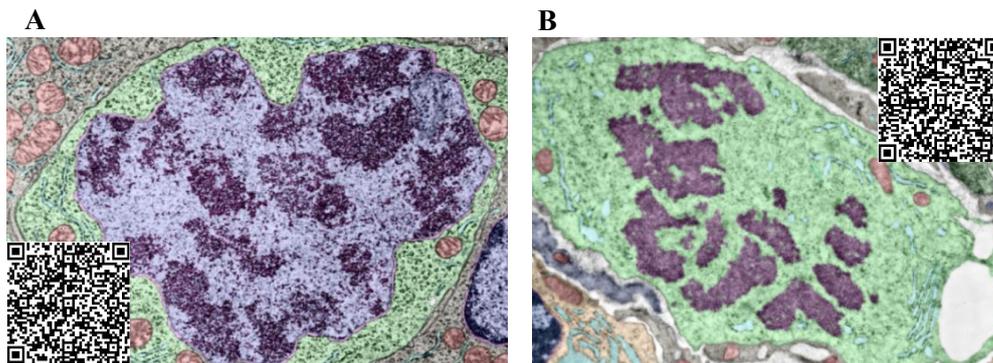


Figura 16: Inicio de la división celular visto con microscopía electrónica de trasmisión. [A] Profase precoz. Imagen en la que se observa una célula al comienzo de la profase en la que la cromatina comienza su condensación y la envoltura nuclear no se ha desintegrado (<https://histologyguide.com/EM-view/EM-207-mitosis/01-photo-1.html>). [B] Profase tardía, inicio de la prometafase en una célula del epitelio intestinal. Se visualiza la cromatina cada vez más condensada y la descomposición de la envoltura nuclear (<https://histologyguide.com/EM-view/EM-115-mitosis/01-photo-1.html>).

METAFASE:

En esta fase los cromosomas alcanzan su máximo grado de compactación, esto mantiene perfectamente integrado al material genético durante los movimientos producidos en anafase⁴⁰.

Las células en mitosis pueden permanecer gran parte del tiempo que dura la división en metafase, esto es debido a que se precisa la unión de los microtúbulos de ambos polos a los cromosomas para que la mitosis pueda progresar y se produzca la división completa. Si algún microtúbulo no logra unirse con un cinetocoro, éste manda una señal que impide la continuación de la división. La metafase es un punto de control que evita repartos inadecuados del material genético a las células hijas.

En el instante que la célula comprueba que los cromosomas se hallan correctamente unidos a los microtúbulos y colocados en el ecuador de la célula (Fig. 17A), el complejo proteico promotor de la anafase manda una señal que permite el paso de metafase a anafase³⁸.

ANAFASE:

El complejo promotor de la anafase se activa al unirse a la proteína CDC20 y promueve la liberación de la separasa, la cual permanecía unida a la proteína securina. La separasa libre de la securina, provoca la desorganización de las cohesinas, el complejo que mantiene unidas a las cromátidas hermanas, esto permite que se produzca la separación de las cromátidas hermanas (Fig. 17B). Los microtúbulos unidos a las cromátidas inician un proceso de despolimerización de tubulina, lo que hace que se acorten y desplacen a las cromátidas a los polos (Fig. 17C). Asimismo, los microtúbulos interpolares se polimerizan, es decir, añaden moléculas de tubulina en el extremo dirigido al centro celular. Esto provoca que el huso mitótico se alargue y separe de esta manera a las cromátidas a los polos correspondientes^{39,40}.

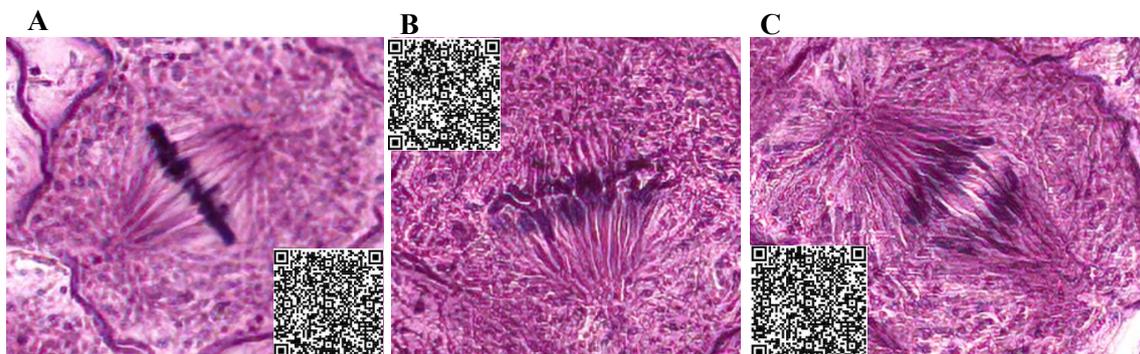


Figura 17: Células de mamífero en metafase y anafase. [A] Metafase. Se puede observar la placa metafásica y la unión de los microtúbulos a las cromátidas hermanas (<https://histologyguide.com/gallery/01-introduction.html?x=78155&y=11001&z=60.0&page=17>). [B] Anafase precoz. Las cromátidas comienzan a separarse (<https://histologyguide.com/gallery/01-introduction.html?x=8615&y=35676&z=60.0&page=17>). [C] Anafase tardía. Se puede ver claramente

cómo las cromátidas se alejan del ecuador celular hacia los polos (<https://histologyguide.com/gallery/01-introduction.html?x=17073&y=31626&z=60.0&page=17>).

TELOFASE:

En el momento en el que los cromosomas se han separado en los dos polos se produce una reorganización de la membrana nuclear, los cromosomas se van agrupando progresivamente en grupos recubiertos por fragmentos de envoltura nuclear, hasta lograr formar completamente el nuevo núcleo (Fig. 18A). Los cromosomas se descondensan y la transcripción se restablece. Los genes localizados en los NOR comienzan con la síntesis del ARN ribosómico, el cual se acumula y provoca la aparición de uno o más nucléolos. Al mismo tiempo, se activa la despolimerización de los microtúbulos que causa la disipación del huso mitótico³⁹.

CITOCINESIS:

Esta fase da comienzo al final de la anafase, cuando a nivel del ecuador celular se sintetiza un anillo contráctil de proteínas filamentosas, principalmente actina y miosina, las cuales se contraen y dan lugar a un surco de división. Éste, se va contrayendo y haciéndose más profundo hasta que da lugar a dos células independientes (Fig. 18B)⁴⁰.

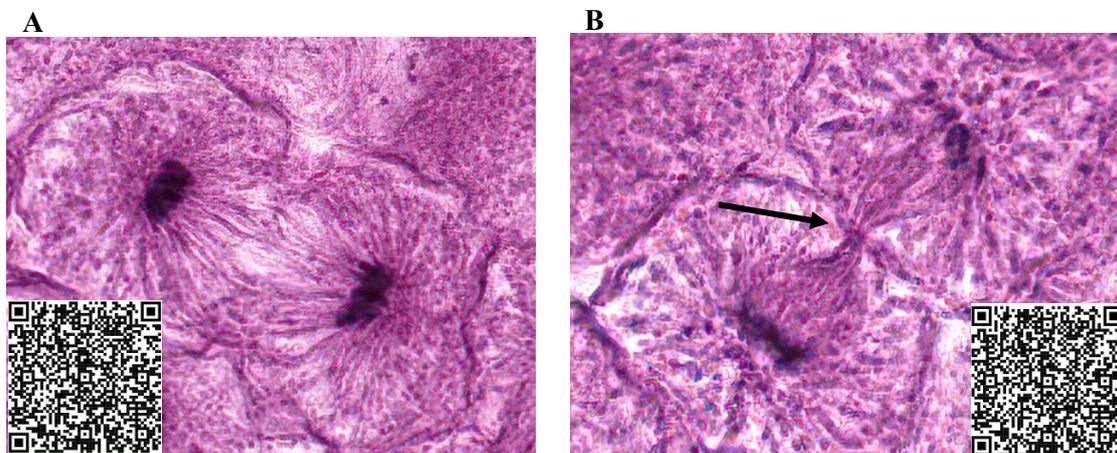


Figura 18: Células de mamífero en telofase y citocinesis. [A] Telofase. Se puede observar la reorganización de la membrana nuclear y la agrupación de los cromosomas que comienzan a descondensarse (<https://histologyguide.com/gallery/01-introduction.html?x=83221&y=10346&z=60.0&page=17>). [B] Citocinesis. Se observa claramente la formación de dos células independiente y en el centro el surco de división que separa las nuevas células (indicado por la flecha) (<https://histologyguide.com/gallery/01-introduction.html?x=83221&y=10346&z=60.0&page=17>).

Las láminas nucleares A /C interactúan con la cromatina y participan en la descomposición y remodelación nuclear durante la división. Al comienzo, éstas laminas

se fosforilan y la estructura de la red se degrada. A medida que la división celular termina, se desfosforila y se reorganiza en una estructura de red y la envoltura nuclear se regenera⁴³.

MEIOSIS

Se define como meiosis el proceso de división que presentan de forma exclusiva las células germinales mediante el cual las células hijas únicamente van a poseer la mitad de la cantidad de ADN presente en la célula progenitora². De no darse la reducción cromosómica antes de la formación de los gametos, la fecundación duplicaría el número cromosómico de los individuos en cada generación³⁹.

La meiosis genera gametos haploides a partir de progenitores diploides en todos los organismos que se reproducen sexualmente. Implica que se realice tan solo una vez la replicación del ADN. La reducción se consigue por medio de dos divisiones meióticas: la separación de los cromosomas homólogos (1ª división meiótica o meiosis I), siguiendo de la separación de las cromátidas hermanas (2ª división meiótica o meiosis II). Durante la primera profase meiótica, los cromosomas homólogos experimentan un proceso llamado recombinación genética. Es la característica más prominente de la meiosis, puede aumentar la diversidad genética durante la herencia, lo que asegura que las células hijas o gametos, tengan diferente material genético lo que genera variabilidad genética y produce individuos diferentes, aunque con características similares⁴⁴.

Previamente a la entrada en meiosis, las células de la línea germinal pasan por los periodos G1, S y G2 de la interfase premeiótica, realizándose también la replicación del ADN. Una de las diferencias con la mitosis es que la profase I, es un estadio largo y complejo dividiéndose en cinco etapas: leptotena, cigotena, paquitena, diplotena y diacinesis. En esta fase, los cromosomas homólogos interaccionan en estructuras llamadas bivalentes, es decir, se organizan en pares de cromosomas a diferencia de la mitosis, en la que los cromosomas se colocan de manera lineal de uno en uno en el ecuador celular. En el momento en el que se desorganiza la envoltura nuclear en la diacinesis, los pares de cromosomas se unen a los microtúbulos del huso y se disponen en la placa ecuatorial del citoplasma, se da de esta manera el comienzo de la metafase I, fase en la que los cromosomas se encuentran en su máxima condensación. Los seres humanos con 46 cromosomas forman 23 bivalentes por lo que, en la anafase I al separarse cada bivalente, 23 cromosomas migran a cada polo celular. En la telofase I, se crean de nuevo

los dos núcleos y las dos células hijas formadas permanecen unidas, es lo que se denomina díada, cada una con un juego cromosómico.

La segunda división meiótica, es similar a una mitosis. Consta de las fases profase II, metafase II, anafase II y telofase II. La diferencia destacable es que las células que entran en meiosis II, contienen únicamente un juego cromosómico ya que los mecanismos que desatan la replicación del ADN no están operativos durante la interfase entre la primera y la segunda división meiótica. Esto da como resultado cuatro productos meióticos haploides.

La variabilidad genética producida por la recombinación de los cromosomas homólogos tiene dos orígenes: La colocación al azar de los cromosomas bivalentes maternos y paternos en la metafase I en la primera meiosis, denominada recombinación intercromosómica, y el apareamiento e intercambio de genes que se produce entre cromosomas homólogos en la profase I, llamada recombinación homóloga. La diversidad de genes es la base que sustenta las posibilidades de que los organismos vivos evolucionen, su incremento debido a la meiosis explica el éxito alcanzado por la reproducción sexual entre los organismos eucariotas³⁹.

Puede ocurrir que se den errores en la segregación de los cromosomas, en el momento en el que los cromosomas se distribuyen a los gametos. Estos errores conducen a la aneuploidía, una condición en la que los ovocitos contienen un número anormal de cromosomas. Cuando un ovocito aneuploide es fecundado, el embrión resultante puede presentar alteraciones cromosómicas que den lugar a un aborto espontáneo. Por otra parte, aumenta el riesgo de la afectación del bebé con trastornos como el síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), el síndrome de Edwards (trisomía del cromosoma 18) o el síndrome de Turner (monosomía del cromosoma X)⁴⁵.

CONCLUSIONES

Este trabajo tiene como finalidad proporcionar a los estudiantes de primer curso del Grado en Enfermería que cursan la asignatura de Biología, un recurso educativo que haga más sencillo el estudio de la materia, aportando información fundamental sobre la estructura y los procesos más relevantes del núcleo y el ciclo celular. El propósito es ofrecer material que se ajuste al nivel académico de los estudiantes de primer curso, respaldado con información científica precisa y fiable.

Se facilita el acceso a imágenes de microscopía electrónica virtual que hagan más fácil el proceso de enseñanza-aprendizaje de los estudiantes. Con ello se pretende animar al alumnado a hacer uso de plataformas como el microscopio virtual de Histology Guide, un recurso al alcance de todos, fácil de usar y, sobre todo, accesible en cualquier lugar de estudio.

Este atlas formará parte de un proyecto de innovación docente que se está llevando desde hace unos años en el Dpto. de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología, y se encontrará disponible para estudiantes y docentes en la plataforma digital Uva Doc de la Universidad de Valladolid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Megías M, Molist P, Pombal MA. La célula. 4. El núcleo. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Universidad de Vigo [Internet]. 2023 [citado el 20 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/4-nucleo.php>
2. Rodríguez, A.B. et al. El Núcleo. División celular. Manifestaciones Vitales de la célula [Internet]. 2004 [citado el 20 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3860661>
3. Pederson, T. The nucleus introduced. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2011; 3 (5): a000521. doi: 10.1101/cshperspect.a000521
4. Martínez Pastor, F. Breve historia de la biología celular, Área de Biología Celular [Internet]. 2019 [citado el 20 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://departamentos.unileon.es/area-de-biologia-celular/historia-de-la-biologia-celular/>
5. Equipo editorial, Etecé. Núcleo Celular. Enciclopedia Humanidades [Internet]. 2024 [citado el 20 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://humanidades.com/nucleo-celular/>
6. Megías M, Molist P, Pombal MA. La célula. Ampliaciones: cromosomas. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Universidad de Vigo [Internet]. 2023 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/8-cromosomas.php>
7. Megías M, Molist P, Pombal MA. La célula. 8. Ciclo Celular. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Universidad de Vigo [Internet]. 2024 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/8-ciclo.php>
8. Malatesta M. Transmission Electron Microscopy as a Powerful Tool to Investigate the Interaction of Nanoparticles with Subcellular Structures. Int J Mol Sci. 2021; 22 (23): 12789. doi: 10.3390/ijms222312789
9. Gordon RE. Electron microscopy: a brief history and review of current clinical application. Methods in Molecular Biology. 2014; 1180: 119-35. doi: 10.1007/978-1-4939-1050-2_7
10. Reyes Gasga J. Breve reseña histórica de la microscopía electrónica en México y el mundo. Mundo nano. Revista interdisciplinaria en nanociencias y

- nanotecnología. 2020; 13 (25): 79-100. doi: 10.22201/ceiich.24485691e.2020.25.69610
11. Guo T, Fang Y. Functional organization and dynamics of the cell nucleus. *Front Plant Sci.* 2014; 5: 378. doi: 10.3389/fpls.2014.00378
 12. Dr. Alfonso Calvo. *Biología Celular Biomédica* [Internet]. España; 2023 [citado el 20 de mayo de 2025]. 829 p. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/biologia-celular-biomedica-una-obra-actualizada-y-completa>
 13. Megías M, Molist P, Pombal MA. La célula. 4. Núcleo. Envuelta nuclear. *Atlas de Histología Vegetal y Animal.* Universidad de Vigo [Internet]. 2023 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/4-envuelta.php>
 14. Bicapa Lipídica. *Diccionario médico.* Clínica de Universidad de Navarra [Internet]. 2023 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/bicapa-lipidica>
 15. Vásquez G, Muñetón CM. El núcleo celular. *FE Biogénesis* [Internet]. 2006 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: [\[https://revistas.udea.edu.co/index.php/biogenesis/article/view/325982\]](https://revistas.udea.edu.co/index.php/biogenesis/article/view/325982)
 16. Dechat T, Pflieger K, Sengupta K, Shimi T, Shumaker DK, Solimando L, et al. Nuclear Lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes Dev.* 2008; 22 (7): 832-853. doi: 10.1101/gad.1652708
 17. Gruenbaum Y, Wilson KL, Harel A, Goldberg M, Cohen M. Review: nuclear lamins--structural proteins with fundamental functions. *J Struct Biol.* 2000; 129 (2 - 3): 313-23. doi: 10.1006/jsbi.2000.4216
 18. Zubiri V, Gerardi O, Medina N, Taratuto AL, Huamanchumo Fiestas J, Lopez M, et al. Distrofia muscular de Emery-Dreifuss: la importancia de un estudio ordenado a partir de la clínica y una correcta caracterización etiológico-molecular. *Neurol Argent.* 2015; 7 (3): 171-5. doi: 10.1016/j.neuarg.2015.03.002
 19. Dange T, Grünwald D, Grünwald A, Peters R, Kubitschek U. Autonomy and robustness of translocation through the nuclear pore complex: a single-molecule study. *J Cell Biol.* 2008; 183 (1): 77-86. doi: 10.1083/jcb.200806173

20. Capelson M, Liang Y, Schulte R, Mair W, Wagner U, Hetzer MW. Chromatin-bound nuclear pore components regulate gene expression in higher eukaryotes. *Cell*. 2010; 140 (3): 372–83. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.054
21. Megías M, Molist P, Pombal MA. La célula. 4. Núcleo. Poros nucleares. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Universidad de Vigo [Internet]. 2023 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/4-poros.php>
22. Watson AJI, Bartesaghi A. Advances in cryo-ET data processing: meeting the demands of visual proteomics. *Current Opinion in Structural Biology*. 2024; 87 (102861): 102861. doi: 10.1016/j.sbi.2024.102861
23. Cautain B, Hill R, de Pedro N, Link W. Components and regulation of nuclear transport processes. *FEBS J*. 2015; 282 (3): 445–62. doi: 10.1111/febs.13163
24. Geydan T, Garzón-Coral C, Fajardo C, Spinel C. Dinámica del complejo del poro nuclear. *Acta Biológica Colombiana* [Internet]. 2010 [citado el 25 de mayo de 2025]; 15 (1): 281–8. Recuperado a partir de: http://scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-548X2010000100020
25. Falces Ramos J, Bañuelos Rodríguez S (dir), Urbaneja Arrue MA (dir). Ensamblaje de los complejos de transporte nucleocitoplasmático con chaperones de histonas [tesis en Internet]. [País Vasco]: Universidad del País Vasco; 2012 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=213637>
26. Yang Y, Guo L, Chen L, Gong B, Jia D, Sun Q. Nuclear transport proteins: structure, function, and disease relevance. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8(1):425. doi: 10.1038/s41392-023-01649-4
27. Megías M, Molist P, Pombal MA. La célula. 4. Núcleo. Nucléolo. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Universidad de Vigo [Internet]. 2023 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/4-nucleolo.php>
28. Caragine CM, Haley SC, Zidovska A. Nucleolar dynamics and interactions with nucleoplasm in living cells. *Elife*. 2019;8. doi: 10.7554/eLife.47533
29. Lafontaine DLJ, Riback JA, Bascetin R, Brangwynne CP. The nucleolus as a multiphase liquid condensate. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(3):165–82. doi: 10.1038/s41580-020-0272-6

30. Dahm R. Discovering DNA: Friedrich Miescher and the early years of nucleic acid research. *Hum Genet.* 2008;122(6):565–81. doi: 10.1007/s00439-007-0433-0
31. Ácido desoxirribonucleico (ADN). National Human Genome Research Institute [Internet]. 2025 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/%C3%81cido-desoxirribonucleico-ADN>
32. Real Academia Española: Diccionario de la lengua española, 23.^a ed. [Internet]. Definición de gen. 2024 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://dle.rae.es/gen>
33. Presman DM, Benítez B, Lafuente AL, Vázquez Lareu A. Chromatin structure and dynamics: one nucleosome at a time. *Histochem Cell Biol.* 2024;162(1–2):79–90. doi: 10.1007/s00418-024-02281-1
34. Hou Z, Nightingale F, Zhu Y, MacGregor-Chatwin C, Zhang P. Structure of native chromatin fibres revealed by Cryo-ET in situ. *Nat Commun.* 2023;14(1):6324. doi: 10.1038/s41467-023-42072-1
35. Dewar JM, Walter JC. Mechanisms of DNA replication termination. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2017;18(8):507–16. doi: 10.1038/nrm.2017.42
36. Laffita-Mesa JM, Bauer P. Herencia epigenética (metilación del ácido desoxirribonucleico): contexto clínico en neurodegeneraciones y gen ATXN2. *Medicina Clínica.* 2014;143(8):360–5. doi: 10.1016/j.medcli.2013.11.025
37. Qumsiyeh MB. Structure and function of the nucleus: anatomy and physiology of chromatin. *Cell Mol Life Sci.* 1999;55(8–9):1129–40. doi: 10.1007/s000180050362
38. Caravaca Guasch JM, Dabán Balañá JR (dir). Elementos estructurales de la cromatina en los cromosomas mitóticos [tesis en Internet]. [Barcelona]: Universitat Autònoma de Barcelona; 2005 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=5266>
39. Naranjo Pompa T, Benito Jiménez C, Espino Nuño FJ. Genética: conceptos esenciales [Internet]. España; 2012 [citado el 25 de mayo de 2025]. 57-80p. Recuperado a partir de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6663642>
40. Rodríguez-Gómez A, Frias-Vázquez S. La mitosis y su regulación. *Acta Pediátrica de México* [Internet]. 2014 [citado el 25 de mayo de 2025];35(1):55–

68. Recuperado a partir de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912014000100009
41. Rojas-Lemus, M. and Milán-Chávez, R. Los Límites entre la histología y la bioquímica: observando al núcleo celular, *Revista de la Facultad de Medicina (México)* [Internet]. 2016 [citado el 20 de mayo de 2025]; 59(1): 45-56. Recuperado a partir de: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0026-17422016000100045&script=sci_arttext
42. Megías M, Molist P, Pombal MÁ. La célula. 8. Ciclo celular. Fase S. Atlas de Histología Vegetal y Animal. Universidad de Vigo [Internet]. 2023 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://mmegias.webs2.uvigo.es/5-celulas/8-s.php>
43. Hachiya N, Sochocka M, Brzecka A, Shimizu T, Gąsiorowski K, Szczechowiak K, et al. Nuclear envelope and nuclear pore complexes in neurodegenerative diseases-new perspectives for therapeutic interventions. *Mol Neurobiol*. 2021;58(3):983–95. doi: 10.1007/s12035-020-02168-x
44. Tong M-H. Meiosis: no end in sight. *Asian J Androl*. 2021;23(6):547–8. doi: 10.4103/aja202192
45. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 2020;785(108320):108320. doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108320
46. Atlas of Human Histology [Internet]. [Histology Guide]: A Guide to Microscopic Structure of Cells, Tissues and Organs; 2014 [citado el 25 de mayo de 2025]. Recuperado a partir de: <https://histologyguide.com/>