



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE CIENCIAS

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES EN CIENCIAS
BIOLÓGICAS, FÍSICAS Y MATEMÁTICAS

**Organización estructural y funcional del
núcleo celular**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA PARA EL BACHILLERATO

P R E S E N T A

José Luis López Sánchez



Directora de la tesina

Dra. Lourdes Teresa Agredano Moreno

Ciudad de México, 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a mi esposa Teresa Cristina Cuesta Mejías por el amor y cariño que siempre me ha demostrado, por todo el apoyo incondicional que me ha venido dando desde hace más de 10 años, así como por su paciencia durante los años recientes, en los que he tenido que enfrentar algunas dificultades importantes y muy injustas.

A mis padres, Luis y Carmelita, donde quiera que estén, por su amor y por todo lo que hicieron por mi durante toda su vida, siempre les estaré infinitamente agradecido. A mis hermanas por su cariño y apoyo de siempre, en particular a Sonia, mi doctora de confianza y supervisora de mi salud.

A mi directora, Dra. Lourdes Teresa Agredano Moreno por todo el conocimiento que me ha transmitido, por el tiempo que me ha dedicado y me ha escuchado. Por todos sus consejos y su infinita paciencia.

A mis jurados, Dr. Luis Felipe Jiménez, Dra. Ma. Luisa Escobar y Dra. Rosario Ortiz, por haberse dado el tiempo de leer este trabajo y ofrecerme sus valiosas aportaciones.

A mis exalumnos que siempre recuerdo con mucho afecto y a mis futuros alumnos con los que espero ser mejor maestro, después de esta experiencia enriquecedora.

Contenido

| | |
|--|----|
| Resumen | 4 |
| 1. Introducción..... | 5 |
| 2. Objetivos..... | 7 |
| 3. Método | 7 |
| 4. Resultados | 8 |
| 4.1 La envoltura nuclear (EN)..... | 8 |
| 4.2 Complejo de poro nuclear | 11 |
| 4.3 Lámina nuclear..... | 15 |
| 4.4 Cromatina | 19 |
| 4.5 Espacio intercromatiniano y pericromatiniano | 24 |
| 4.5.1 El Nucléolo | 25 |
| 4.5.2 Fibras Pericromatinianas (FPCs)..... | 29 |
| 4.5.3 Gránulos Pericromatinianos (GPCs) | 30 |
| 4.5.4 Gránulos intercromatinianos (GICs) | 31 |
| 5. Organización estructural y funcional de los dominios nucleares .. | 34 |
| 6. Discusión y Conclusiones | 39 |
| 7. Bibliografía..... | 43 |

Resumen

El núcleo celular almacena la mayor parte del material genético en las células eucariontes y es el sitio donde ocurren los primeros eventos de la regulación de la expresión génica. En el presente trabajo se realizó una revisión documental de los diferentes compartimientos nucleares incluyendo la envoltura nuclear, el complejo de poro, la lámina nuclear, la cromatina y la región intercromatiniana. Lo anterior con la finalidad de brindar una visión integral del núcleo como un organelo altamente regionalizado cuya estructura está relacionada con las funciones que realiza. Con este propósito, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica actualizada en libros de texto de biología celular y molecular, así como en artículos de investigación especializados en el tema.

Como estrategia didáctica para que los alumnos del bachillerato comprendan la organización interna del núcleo y los procesos asociados a este se elaboró un diagrama del flujo de la información genética, un esquema que ilustra los diferentes dominios nucleares y finalmente se hizo una tabla que resume las funciones y la estructura que se asocia a cada uno de ellos. Este material puede servir de apoyo a la enseñanza y aprendizaje de la biología celular en el bachillerato universitario, particularmente en el Colegio de Ciencias y Humanidades en los temas relacionados al núcleo celular.

1. Introducción

El núcleo celular es el organelo más conspicuo de las células. Es el sitio donde se localiza gran parte del material genético en los organismos eucariontes y donde se llevan a cabo los primeros pasos de la regulación de la expresión génica como son: la síntesis y procesamiento de los diferentes tipos de RNA esenciales para la célula como el RNA mensajero (mRNA), el RNA ribosomal (rRNA), el RNA de transferencia (tRNA) y los RNAs pequeños nucleares (snRNAs), entre otros.

El núcleo celular se convirtió en un elemento taxonómico al descubrirse que un grupo de microorganismos carecen de él. En 1925, Edouard Chatton acuñó el nombre de *procarionte* (del griego pro: "antes de" + karion, "nuez" o "almendra") para aquellos microorganismos que carecen de núcleo y el de *eucarionte* (del griego eu: 'bueno', 'bien' y karyon: 'nuez', 'carozo', 'núcleo') para todos aquellos que si lo tienen (Sapp, 2005; Soyer-Gobillard, 2006).

Gracias al uso del microscopio óptico, del microscopio electrónico y de las técnicas de biología celular y molecular disponibles en la actualidad, ha sido posible establecer que este organelo presenta una organización estructural muy conservada y que contiene diferentes dominios a los cuales se asocian diferentes funciones esenciales en el flujo de la información genética.

Proporcionar a los estudiantes de bachillerato una visión integral de la estructura y función del núcleo celular, les ayudará a comprender la organización del material genético y los procesos de transmisión y expresión génica en el núcleo.

La organización estructural y funcional del núcleo celular es el eje del presente trabajo que pretende servir de apoyo para los docentes del Colegio de Ciencias y Humanidades de la UNAM, en el desarrollo de los temas que se tocan en Biología III (Tabla 1).

| BIOLOGÍA III. Unidad 2 | |
|--|---|
| Aprendizajes | Temática |
| El alumno: | Tema I: Organización del material genético: |
| Describe las características estructurales del DNA y su organización en genes y cromosomas | <ul style="list-style-type: none"> • DNA, genes y cromosomas. |
| Compara las características generales del genoma procariota y eucariota. | <ul style="list-style-type: none"> • El genoma de las células procariotas y eucariotas. |
| El alumno: | Tema II: Genética y biodiversidad: |
| <p>Reconoce que el proceso de replicación del DNA permite la continuidad de los sistemas biológicos.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Identifica los procesos de transcripción, procesamiento y traducción genética como base de la expresión génica en la síntesis de proteínas. • Comprende que la transmisión y la expresión génica se explican a través de diferentes modelos de herencia y su relación con el ambiente. | <ul style="list-style-type: none"> • Replicación del DNA. • Síntesis de proteínas. • Transmisión y expresión génica. |

Tabla 1. Aprendizajes y contenidos temáticos del curso de Biología III, Unidad 2 que se relaciona con el núcleo celular y el flujo de información génica. Tomado de los Planes y Programas de Estudio del Colegio de Ciencias y Humanidades (CCH, 2016).

2. Objetivos

Objetivo general:

- Brindar una visión integradora de la organización del núcleo celular y del flujo de la expresión génica, temas que son incluidos en los planes y programas de estudios de los cursos de Biología del Colegio de Ciencias y Humanidades (CCH).

- Objetivos específicos:
 - Identificar la estructura del núcleo celular y elaborar un esquema con sus componentes esenciales.

 - Elaborar un esquema del flujo de información genética y realizar una investigación de la secuencia del RNA mensajero (mRNA), de la proteína fibrilarina humana como ejemplo concreto de un RNA codificante.

3. Método

Para brindar un panorama general del núcleo celular en el presente trabajo se realizó:

- 1.- La Búsqueda y selección en libros de texto actuales de biología celular y molecular, así como en artículos científicos de revisión sobre el núcleo celular en Google Academic y en el National Center for Biotechnology Information (NCBI), lo que permitió recuperar información que nos permitió ofrecer una visión integradora del núcleo celular y de los eventos moleculares que ahí se llevan a cabo.

2.- Llevar a cabo el análisis y la síntesis de la información recabada con la finalidad de elaborar un esquema del núcleo celular y del flujo de la información genética. Para el ejemplo concreto de la proteína fibrilarina de humano *Homo sapiens sapiens*, además de consultar el NCBI para obtener la secuencia del mRNA que codifica para esta proteína, se usó el programa Expasy (<https://web.expasy.org/translate/>), para obtener su secuencia de aminoácidos.

4. Resultados

A continuación, se detalla la organización funcional y estructural de los diferentes compartimientos nucleares y posteriormente se resume la información recabada en un esquema y en una tabla. Por otra parte, se muestra la secuencia del mRNA de la proteína fibrilarina con los elementos de secuencia que la componen, así como la secuencia de aminoácidos de esta proteína.

4.1 La envoltura nuclear (EN)

La envoltura nuclear separa el genoma del citoplasma y es el sello distintivo de las células eucariontes. En 1950, Callan y Tomlin con ayuda del microscopio electrónico de transmisión, realizaron las primeras observaciones de la envoltura nuclear en ovocitos de salamandra *Triturus cristatus* y en la rana *Xenopus laevis* y reportaron que, en realidad, es una doble membrana. La membrana externa (MNE), está en contacto con el citosol y es continua con el retículo endoplásmico rugoso y la membrana interna (MNI), se encuentra en contacto directo con el nucleoplasma (Figura 1).

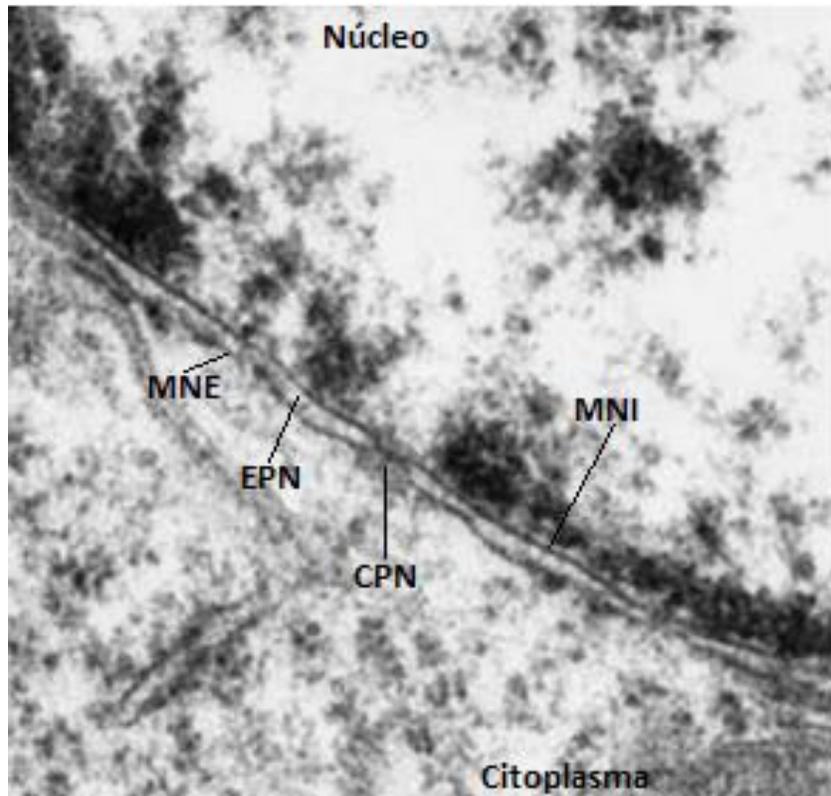


Figura 1. Micrografía electrónica de la envoltura nuclear. Se aprecia la Membrana Nuclear Externa (MNE) y la Membrana Nuclear Interna (MNI), el Complejo de Poro Nuclear (CPN) y el Espacio Perinuclear (EPN). Imagen tomada de Pérez, 2014.

Cada una de las membranas del núcleo celular tiene un espesor de 7 a 8 nanómetros (nm). Entre ambas, existe un espacio que es continuo con el retículo endoplásmico y se conoce como cisterna o espacio perinuclear. La membrana nuclear externa e interna se fusionan formando los poros nucleares, donde ocurre el tráfico de moléculas entre el núcleo y el citoplasma (Webster et al., 2009; Hetzer, 2010; Cole, 2015).

Tanto la MNE como la MNI contienen proteínas transmembranales (Figura 2). Las proteínas de la MNE interactúan con las proteínas de la MNI en el espacio perinuclear de la envoltura nuclear y son las responsables de que sea uniforme el espacio que existe entre ambas membranas. Dicho espacio es de aproximadamente 50 nm (Fridkin et al., 2009; Voeltz y Prinz, 2007). Actualmente se sabe que las proteínas transmembranales de la MNE como KASH (**K**larsicht, **A**NC-1, **S**yne

Homolgy) y Nesprina 1/2 (**n**uclear **e**nvelope **s**pectrin **r**epeat), interactúan con las fibras de actina y los microtúbulos del citoesqueleto y están directamente implicadas en el posicionamiento del núcleo en el espacio celular (Wilhelmsen et al., 2005).

La MNI contiene más de 60 proteínas transmembrales, muchas de las cuales no se han podido caracterizar. Sin embargo, se han podido identificar algunas de ellas como son Emerina, MAN1, RLB (**R**eceptor de la **L**ámina **B**), P1AL y P2AL (**P**olipéptido 1 y 2 **A**sociado a la **L**ámina), SUN 1/2 (**S**ad1p, **U**nc-84), y se ha observado que existe una interacción muy importante entre estas proteínas y una red de filamentos proteicos adosados a la cara interna de la MNI y que conforman lo que se conoce como la Lámina Nuclear (LN). Esta última, a su vez está estrechamente relacionada con la cromatina (Figura 2) (Akhtar y Gasser 2007; Dörner et al., 2007; Schirmer y Foisner 2007; Wilhelmsen et al., 2006).

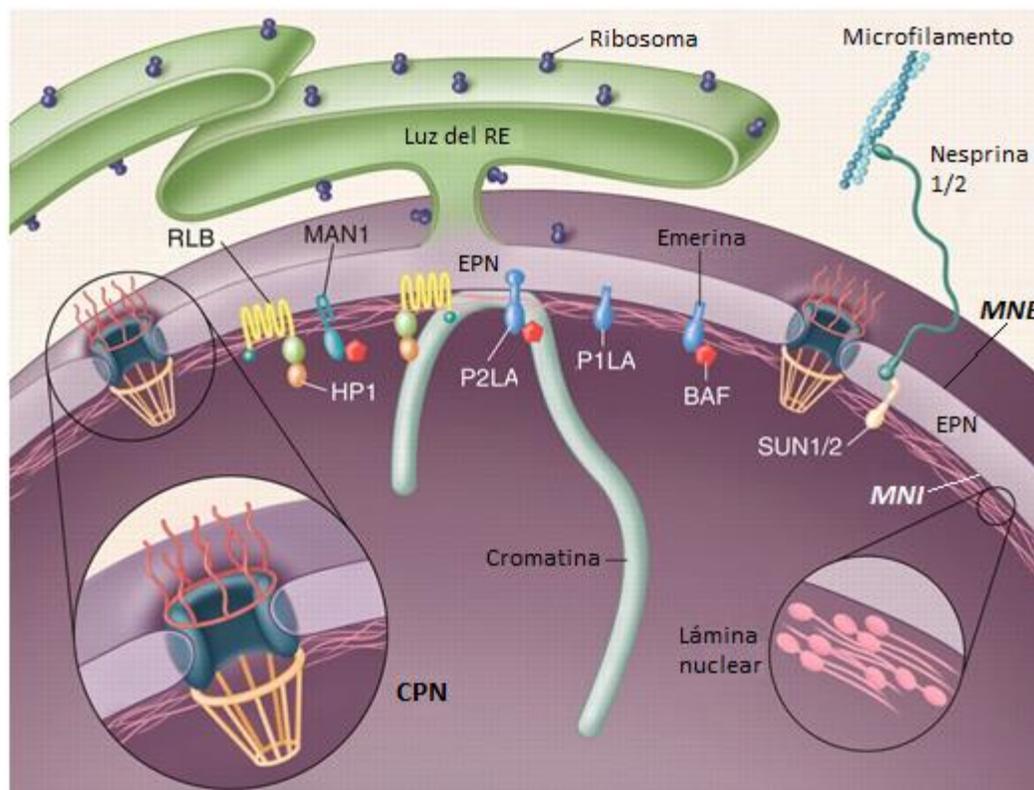


Figura 2. Esquema de la Envoltura Nuclear constituida por la membrana nuclear externa (MNE) y la membrana nuclear interna (MNI), con algunas proteínas transmembrales asociadas a ellas. Se observan los complejos de poro nuclear, la

lámina nuclear y una hebra de cromatina. Imagen tomada y modificada de aulabiogeotoni, 2015 (<https://biogeotesttoni.blogspot.com/>).

La envoltura nuclear además de separar el genoma del citoplasma, también tiene una función muy importante en los procesos del flujo de la información genética como la replicación del DNA, la transcripción y el procesamiento de los transcritos primarios de RNA pre-mensajero (pre-mRNA), RNA pre-ribosomal (pre-rRNA) y otros tipos de RNAs no codificantes esenciales para la célula (Hetzer, 2010; Webster et al., 2009; Cole, 2015).

La membrana nuclear interna ejerce una influencia importante en la organización de la cromatina, la expresión génica y el metabolismo del DNA (Mattout et al., 2006; Heessen y Fornerod 2007; Reddy et al., 2008). Hay evidencia de que cuando las proteínas transmembranales de la MNI se localizan en un lugar incorrecto, o bien presentan alguna mutación, se presentan enfermedades como la distrofia muscular de Emery-Dreifuss ligada al cromosoma X (EDMD, por sus siglas en ingles), la cual fue una de las primeras enfermedades en caracterizarse y es de las más documentadas (Vlcek y Foisner 2007; Worman y Bonne 2007; Neilan 2009).

Actualmente, hay investigaciones que se centran en conocer la estructura fina de la MNE y la MNI, así como en conocer la relación que existe entre ambas y su vinculación con los elementos del citoesqueleto (King et al., 2006; King et al., 2008; Razafsky y Hodzic, 2009; Chang et al., 2015).

4.2 Complejo de poro nuclear

Los poros nucleares o complejos de poro nuclear (CPN), son canales proteicos acuosos que median el tráfico de moléculas a través de la envoltura nuclear. Estas estructuras se encuentran distribuidas en la envoltura nuclear y es a través de ellas que se establece la comunicación entre el citoplasma y el núcleo, siendo los sitios

por donde atraviesan moléculas como las partículas pre-ribosómicas, algunas ribonucleoproteínas (RNPs), RNAs mensajeros (mRNAs), RNAs de transferencia (tRNAs) y proteína. Los CPN participan en la organización de la cromatina, la regulación de la expresión génica y la reparación del DNA (Cole, 2015).

Callan y Tomlin en 1950, usando el microscopio electrónico de transmisión, obtuvieron las primeras imágenes de los poros nucleares en núcleos de ovocitos de anfibios. Estos autores reportaron que el diámetro de los poros es de 40 nm y la distancia entre ellos es de 100 nm.

En 1967, Joseph Gall publicó un trabajo que lleva por título "*Octagonal nuclear pores*", siendo el primero en señalar que los poros nucleares tienen estructura octagonal.

Estudios posteriores confirmaron que, en promedio, los poros tienen una estructura octagonal, ya que algunos tienen 7 y otros 9 segmentos (Figura 3). Los poros están constituidos de una parte membranosa, en contacto con la envoltura nuclear y otra filamentosa que se proyecta hacia el citoplasma y el nucleoplasma (Lim et al., 2008).

Cada CPN tiene un diámetro exterior de aproximadamente 100 a 120 nm y su canal central es de 40 nm de diámetro, que es unas 40 veces la masa de un ribosoma (Beck et al., 2004; Terry et al., 2007; Cole, 2015). A través de los CPN, se realiza el intercambio de moléculas entre el citoplasma y el nucleoplasma de manera bidireccional (Cole, 2015). La masa de los CPN en los organismos unicelulares es de aproximadamente 66×10^6 Da, que es aproximadamente la mitad de la que tienen los organismos multicelulares. En general, el tamaño del canal central de los poros es de la misma longitud tanto en organismos unicelulares eucariontes del tipo de las levaduras como en los metazoarios y tienen las mismas propiedades de transporte.

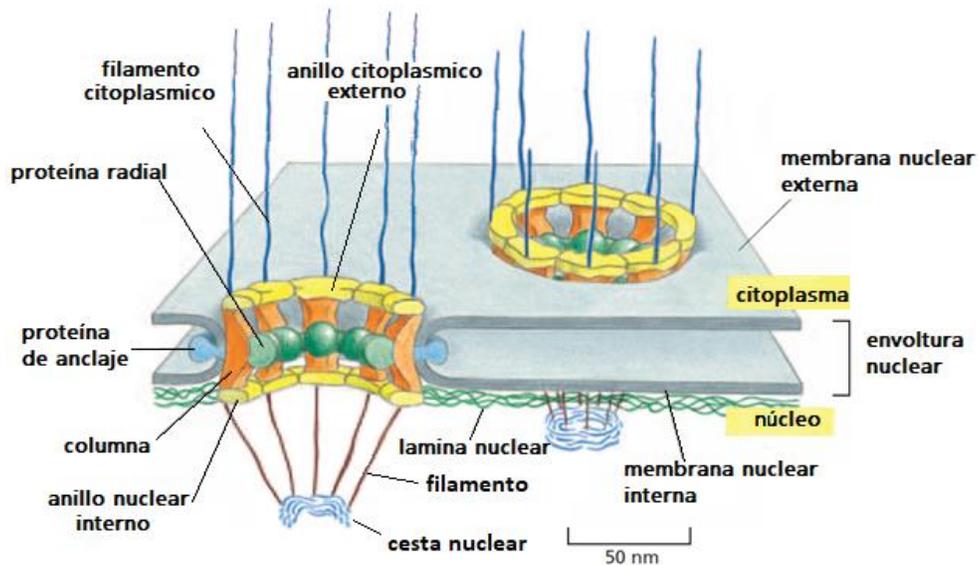


Figura 3. Complejos de Poro Nuclear donde se observa la estructura octagonal de los mismos y los filamentos proteicos que se extienden hacia el citosol y el nucleoplasma. Imagen tomada y modificada de Alberts et al., 2002.

Los CPN tienen forma de barril y están constituidos por una gran cantidad de proteínas conocidas como nucleoporinas (Nups), que interactúan entre sí y con la envoltura nuclear (Figura 4). Dichas proteínas tienen una masa de entre 40 y 70 MDa con un peso molecular aproximado de 112×10^6 Da. (Rabut et al., 2004; D'Angelo et al., 2009; Alber et al., 2007; Boehmer et al., 2008; Brohawn et al., 2009; Cole, 2015), aunque, únicamente pocas Nups del CPN son proteínas integrales de membrana. Los CPN comprenden múltiples copias de ~ 34 proteínas con el número exacto dependiendo de la especie (Lin y Hoelz, 2019).

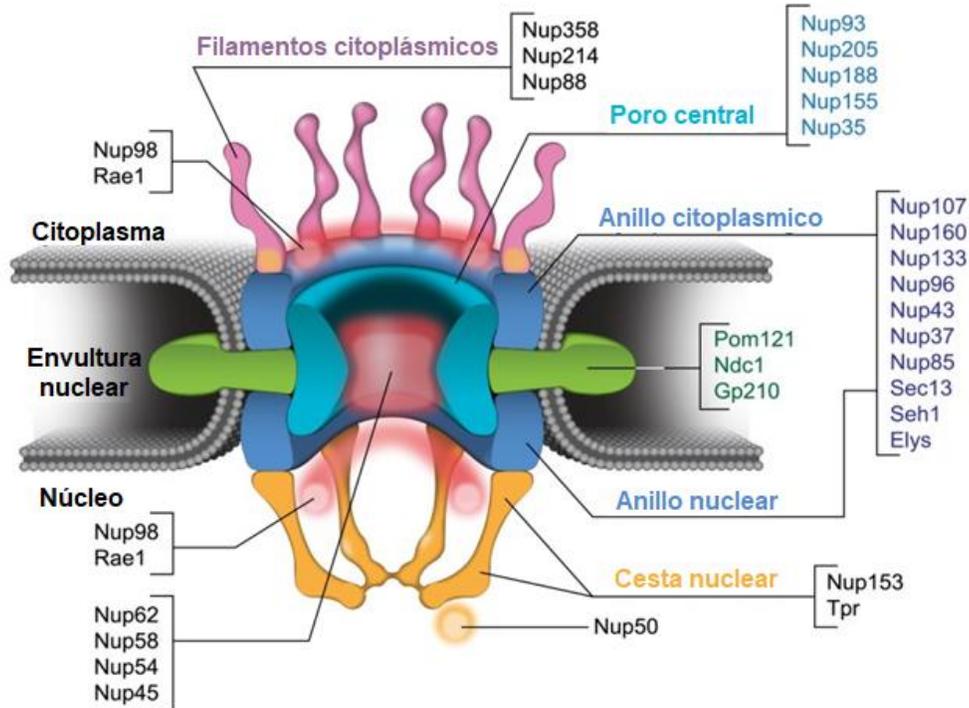


Figura 4. Composición molecular del complejo de poro nuclear. Imagen tomada de Ibarra y Hetzer, 2015.

El transporte selectivo de macromoléculas entre el núcleo y el citoplasma de una célula a través de los poros nucleares hace posible que se regule la expresión génica permitiendo el procesamiento del RNA pre-mensajero (pre-mRNA), lo que no ocurre en las células procariontes. Las moléculas de menos de 40 kDa se difunden a través de los poros nucleares de forma pasiva, mientras que las moléculas más grandes requieren un transporte facilitado proporcionado por su unión a las proteínas carioferinas. Los estudios cinéticos han demostrado que ocurren aproximadamente 1000 translocaciones por segundo a través del complejo de poro nuclear. (Lin y Hoelz, 2019).

4.3 Lámina nuclear

Patrizi y Poger en 1967 observaron en todas las células de tejido conectivo y con frecuencia en células epiteliales, una estructura adyacente la membrana nuclear interna a la que nombraron “zona de limite nuclear” o “*Zonula nucleum limitans*” que describieron como un anillo electrodensos de un grosor de 40 a 60 nm y que carece de “nucleoporos” (Figura 5).

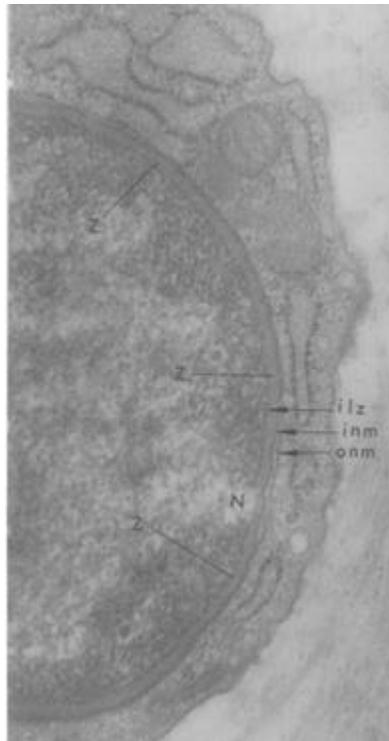


Figura 5. Lamina nuclear de una célula de tejido conectivo de pene de rata en el que se aprecia la zónula (Z) y su borde interno (ilz). La zónula se encuentra entre la membrana nuclear interna y la cromatina. Se aprecia la membrana nuclear externa (onm) x 71.090. Imagen tomada de Patrizi y Poger, 1967.

En 1975 Aaronson y Blobel observaron en muchos núcleos, “una capa amorfa de unos 15 nm de espesor que se encuentra adyacente a la membrana nuclear interna y que separa a esta última de la cromatina”, Esta capa amorfa se denominó “lámina

fibrosa”, “laminilla densa” o “*zonula nucleum limitans*”. Actualmente, esta estructura se conoce como lámina nuclear y se define como una red de proteínas que recubre la superficie interna de la envoltura nuclear y que ancla la cromatina (Figura 6). Su presencia ha sido ampliamente documentada en células animales (Rudzinska, 1956; Beams, 1957; Fawcett, 1966; Patrizi y Poger, 1967; Oryschak et al., 1974).

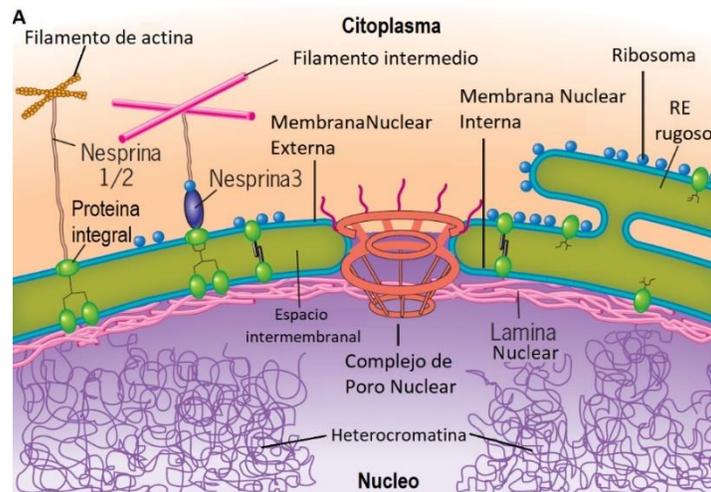


Figura 6. Esquema de la lámina nuclear. Se muestra su asociación con la heterocromatina, el CPN y las proteínas transmembrales de la membrana nuclear. Imagen tomada y modificada de Iwasa y Marshall, 2016.

Gerace y Blobel en 1980, realizando estudios en células mitóticas de mamíferos, describieron que la lámina nuclear se despolimeriza de manera reversible durante la división celular. Posteriormente, Aebi et al., en 1986 y Goldman et al. en 1986, la consideraron como una red de proteínas semejantes a la queratina, adyacentes a la membrana nuclear interna, que participa en la organización de la envoltura nuclear y como sitio de anclaje de la cromatina en interfase. Los autores reconocieron que en las células somáticas de mamíferos están presentes las proteínas láminas A, B y C. Dado que se ha observado que las láminas A y C de humanos poseen una estructura muy similar a la estructura de varilla α -helicoidal en espiral, característica de las proteínas de los filamentos intermedios del citoesqueleto, se considera que las láminas son una clase de polipéptidos que antes no se habían identificado y que

forman filamentos intermedios con un diámetro de entre 15 y 20 nm. Goldman et al., 1986 sugirieron que esta red se conecta con los filamentos intermedios del citoplasma, alcanzando la superficie celular, por lo que mencionaron que podría estar relacionada con la transmisión de señales entre los compartimientos nucleares y los citoplasmáticos en las células eucariontes.

El análisis de la lámina nuclear de varias especies de metazoarios indica que comparten muchas características (Melcer et al., 2007; Dechat et al., 2008b). De acuerdo a la semejanza en su secuencia, características estructurales, propiedades bioquímicas y dinámicas se ha logrado distinguir la existencia de dos tipos de láminas, la A y B (Dechat et al., 2008; Dechat, 2010).

Dechat et al., (2008) consideraron que las láminas tipo A y B, no sólo proveen de un marco estructural al núcleo, sino que son fundamentales en muchos aspectos de la función nuclear y sugirieron que las láminas organizan la cromatina, están involucradas en la regulación de la expresión génica.

Hoy día se sabe que la lámina nuclear se encuentra en todos los metazoarios y no se ha encontrado en microorganismos unicelulares como *Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe*, y tampoco en la planta *Arabidopsis thaliana* (Dittmer y Misteli, 2011; Dechat et al., 2008). Lo anterior se dedujo al no encontrarse las proteínas láminas en los genomas completamente secuenciados de este organismo (Cohen et al., 2001; Melcer et al., 2007., Dittmer y Misteli, 2011). Sin embargo, Ciska y Moreno Díaz de la Espina en 2014, encontraron proteínas con analogía estructural a las láminas en varios grupos de protozoarios como *Trypanosoma brucei*, *Dictyostelium discoideum* y algunas plantas como *Apium graveolens* (apio), *Oriza sativa* (arroz) y *Daucus carota* (zanahoria) (Masuda et al., 1993). Las proteínas de las especies mencionadas no tienen gran similitud de secuencia con las láminas de los metazoarios, por lo que se dice que son análogos funcionales de las láminas de los animales.

La lámina nuclear está anclada a la membrana nuclear interna mediante proteínas integrales de membrana lo que le proporciona soporte y estabilidad al núcleo y, por

otro lado, se une a la cromatina, la organiza en la periferia del núcleo y la une a los complejos de poros nucleares (Coutinho et al., 2009).

En 2010, Dechat et al., categorizaron a las láminas como proteínas pertenecientes a la familia de los filamentos intermedios de tipo V.

Cuando la lámina nuclear presenta cambios en su estructura debido a mutaciones en los genes que codifican para las proteínas laminas, cambia la forma del núcleo y se presentan un grupo de enfermedades que se conocen como laminopatías entre las cuales se encuentran: el Síndrome de Envejecimiento Prematuro Hutchinson-Gilford o Síndrome de Progeria (HGPS), el síndrome de Werner atípico (WS), la dermatopatía restringida (DR), la displasia mandibuloacral (MAD) (Capell y Collins, 2006; Webster et al., 2009; Broers et al., 2006; Kudlow et al., 2007; Worman y Bonne, 2007), la distrofia muscular o EDMD2, que se caracteriza por que las células musculares contienen núcleos muy frágiles (Iwasa y Marshall, 2016), la lipodistrofia parcial familiar (LDPF), la miocardiopatía dilatada, distrofia muscular 1B de la cintura a las extremidades y la distrofia muscular congénita.

Hasta el momento se desconoce cómo el cambio en la forma del núcleo afecta su funcionamiento. Existen dos hipótesis que tratan de explicarlo, una sugiere que al cambiar la forma del núcleo se altera su rigidez, beneficiando a las células que requieren de flexibilidad para atravesar espacios reducidos o le perjudica a las que requieren de rigidez por estar bajo presión mecánica. Otra hipótesis propone que cuando cambia la forma del núcleo, obliga a que la cromatina se reorganice, afectando la expresión genética y dando lugar a enfermedades, varias de ellas relacionadas con el envejecimiento prematuro (Webster et al., 2009).

Durante el proceso de envejecimiento normal también cambia la forma de los núcleos celulares en los humanos y otros organismos modelo, lo que se relaciona directamente con la lámina nuclear, en particular con la forma alterada de la lámina A (Brandt et al., 2008; Haithcock et al., 2005; Scaffidi y Misteli, 2006).

4.4 Cromatina

En eucariontes, el material genético está empaquetado en una estructura de orden superior llamada cromatina la cual está compuesta de DNA, proteínas histonas y proteínas no histonas.

La unidad básica de la cromatina se forma de una cadena de DNA equivalente a 140 a 145 pb que se enrollan en un octámero de proteínas histonas que forman el nucleosoma al cual le dan entre 1.65 a 1.75 vueltas (Weil, 2012), aunque en diferentes organismos esta cantidad de pares de bases oscila entre 160 y 240 pb (Weil, 2012; Stryer, 2001). Cada octámero está formado por dos moléculas de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4, denominadas histonas nucleosómicas (Figura 7 izquierda).

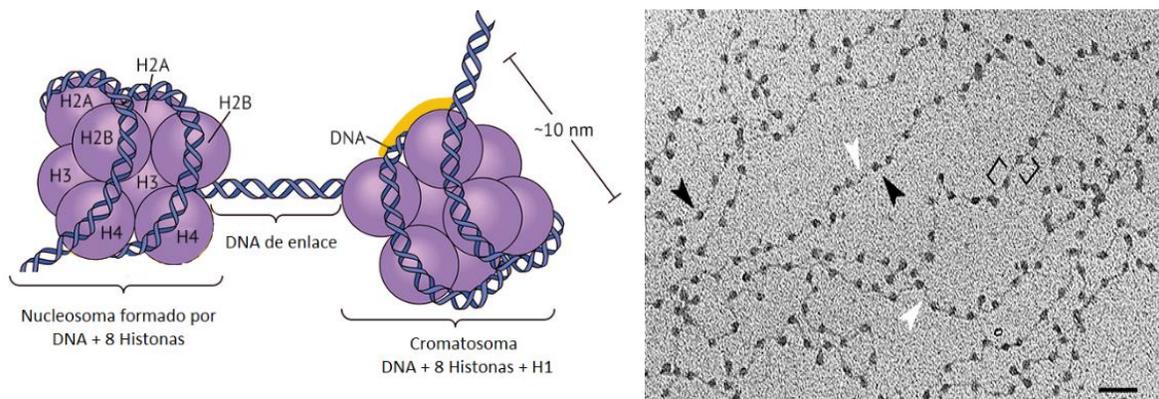


Figura 7. Primeras etapas de empaquetamiento del DNA alrededor de las 8 proteínas histonas formando el *nucleosoma* (Izquierda). El cromosoma está formado por el DNA, el octámero de histonas y la Histona H1 (amarillo) (Centro). Imagen tomada y modificada de Wesley, A., 1999. Derecha. Micrografía electrónica de la eucromatina. Nucleosomas (Flechas negras) y el DNA de enlace (flechas blancas), formando un "collar de perlas". Imagen tomada y modificada de Chris Woodcock, <https://es.wikipedia.org/wiki/Cromatina>.

Además, hay otra histona, la H1, que funciona de enlace entre ellas y se ubica donde entra y sale el DNA del nucleosoma. Al conjunto formado por el fragmento de

DNA enrollado 1.6 a 1.7 veces, las ocho histonas y la histona H1 se le conoce como cromatosoma (Figura 7 centro). La serie de cromatosomas y DNA de enlace (espaciador o *linker* de 30 pb), forman una estructura que tiene un diámetro de 10 nm y al visualizarse con el microscopio electrónico parece un “collar de perlas” (Megías et al., 2020; Weil, 2012) (Figura 7 derecha). La fibra de 10 nm constituye el primer nivel de compactación del DNA.

El siguiente nivel de compactación, fue propuesto por Finch y Klug en 1976 y consiste del empaquetamiento de los cromatosomas en grupos de seis lo que deja a las histonas H1 al centro de la estructura formando un espiral denominado solenoide que forma una fibra de entre 30 y 36 nm de diámetro (Figura 8) (Stryer, 2001).



Figura 8. Solenoide formado de 6 cromatosomas acomodados en espiral. Imagen tomada y modificada de *slideshare* <https://es.slideshare.net/biologiahipatia/ud6-ac-nucleicos>.

Esta fibra de 30 nm de diámetro forma “bucles”, de entre 20 kb a 100 kb (20 000 a 100 000 pb) de longitud, que se apoyan en una especie de andamios de proteínas o matriz nuclear que los sostiene, alcanzando un espesor de 300 nm (Figura 9 d y e). Los bucles constituyen los “dominios”, cada dominio es independiente del vecino y su tamaño varía dependiendo de la región cromosómica, el tipo de célula, la especie, y puede ir de unas decenas de kilo bases (kb) a varias mega bases (Mb). Las moscas, por ejemplo, tienen en promedio 100 kb mientras que los humanos podemos llegar a tener 1 Mb (Weil, 2012; Cavalli y Misteli, 2013). Dentro de cada

dominio, las secuencias de DNA no se ubican al azar. Al parecer cada dominio en bucle o asa corresponde a una o más funciones genéticas separadas, con regiones codificadoras y no codificadoras del gen o genes (Weil, 2012). En los cromosomas en metafase se alcanza el máximo grado de empaquetamiento (Figura 9 f) (Stryer, 2001).

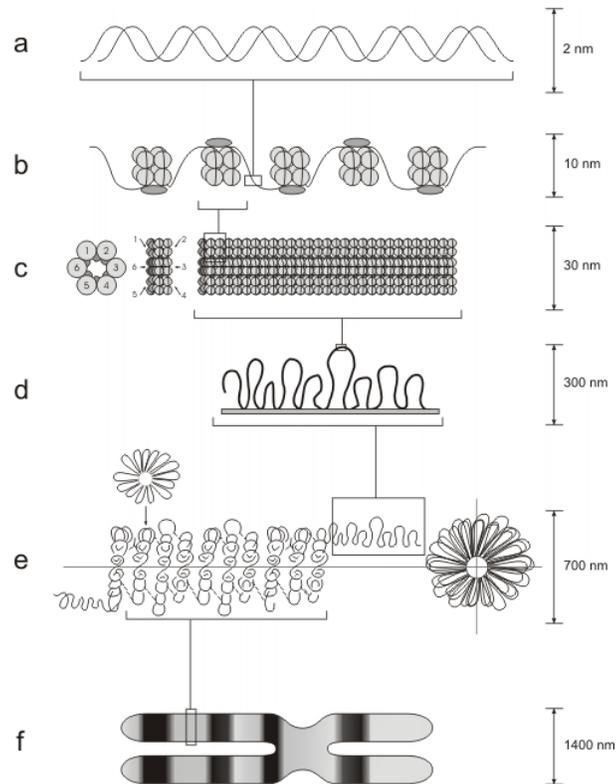


Figura 9. Esquema de los diferentes niveles de empaquetamiento de la cromatina. Imagen tomada de Pacheco (2013).

La cromatina se puede encontrar en dos formas: la eucromatina y la heterocromatina (Figura 10). La primera se encuentra en forma distendida o laxa, es decir, el DNA presenta el menor grado de compactación, por lo tanto, es difícil de observar al microscopio electrónico. Esta forma de cromatina es la forma más abundante en las células en interfase y en ella se encuentra la mayoría de los genes transcripcionalmente activos. Básicamente, la eucromatina se encuentra en todas

aquellas células muy activas, que se dividen frecuentemente y que están transcribiendo la información de muchos de sus genes.

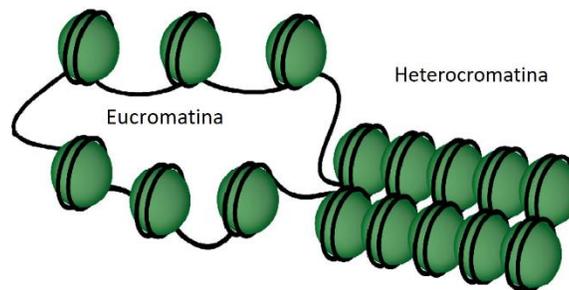


Figura 10. Heterocromatina y eucromatina. Imagen tomada y modificada de <https://www.epigentek.com/catalog/chromatin-structure-analysis-lp-51.html>

La heterocromatina, por el contrario, representa las zonas del genoma altamente compactas, con una baja o casi nula presencia de genes (Rincón y Recillas 2008) y se visualiza al microscopio electrónico como regiones electrón densas que generalmente están adosadas a la membrana nuclear interna en mamíferos, aunque también pueden estar dispersas en el núcleo, principalmente rodeando al nucléolo. La heterocromatina abunda en aquellas células poco activas o sin actividad transcripcional.

De la heterocromatina se distinguen dos tipos diferentes: la heterocromatina facultativa, la cual tiene la capacidad de descompactarse formando eucromatina y compactarse nuevamente en heterocromatina y, por otro lado, la heterocromatina constitutiva, que siempre está condensada y constituye de un 10 al 20% del total de la cromatina del núcleo (Megías et al., 2020).

En la mayoría de las células pueden encontrarse ambos tipos de cromatina, en mayor o menor abundancia. Ambas configuraciones de la cromatina son el reflejo de la actividad que se realiza en la célula.

Carl Rabl en 1885, sugirió por primera vez una organización territorial de los cromosomas en interfase para los núcleos de células animales. En la actualidad sabemos que tanto la eucromatina como la heterocromatina ocupan regiones que se distinguen claramente en lo que se ha denominado territorios cromosómicos (Figura 11) (Dundr y Misteli, 2001; Cole, 2015), en ellos se ha podido observar que los cromosomas se ubican en áreas específicas, no se entrelazan ni se enredan entre ellos, sino que cada uno ocupa un área determinada de aproximadamente 2 micras (μm) de diámetro. Este acomodo les confiere una gran ventaja al momento de que la célula se divide y comienza el proceso de compactación de los cromosomas (Cole, 2015).

En eucariontes, los territorios cromosómicos se “sobrelapan”, sólo en las zonas de la periferia de cada territorio mientras que en levaduras como *Saccharomyces cerevisiae* los territorios no están muy bien definidos, hay mayor mezcla entre ellos pues en su mayoría es cromatina descondensada y dado que el tamaño del genoma es mucho menor, no se requiere de una gran organización espacial para que se asegure su funcionalidad (Cavalli y Misteli, 2013).

La localización tridimensional de los cromosomas ha demostrado que los dominios cerrados, no codificantes, que normalmente están formados por cromosomas grandes, poco activos y con pocos genes se ubican cerca de la periferia, junto a la membrana nuclear interna, mientras que los dominios codificantes, generalmente están formados por cromosomas pequeños que se encuentran ubicados más hacia la región central del núcleo, contienen numerosos genes y son muy activos. Esto se confirmó en los años 80's, usando la técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) y diferentes fluorocromos, con lo que se distinguieron los diferentes cromosomas de una célula y sus territorios cromosómicos (Figura 11) (Dunder y Misteli, 2001; Cremer y Cremer, 2001; Cavalli y Misteli, 2013).

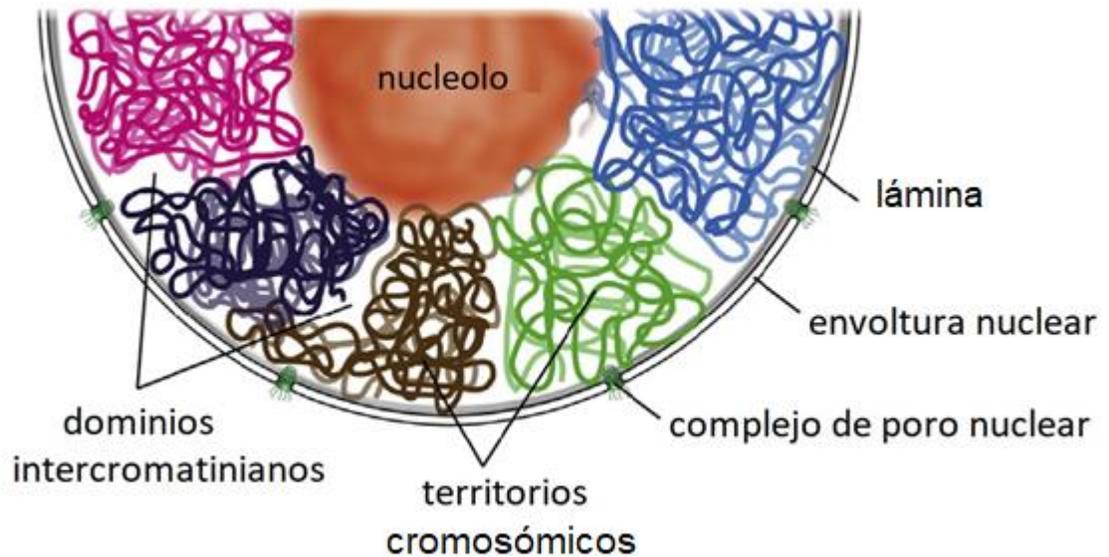


Figura 11. Organización territorial de los cromosomas en interfase. Imagen tomada y modificada de Ulianov et al., (2015).

En muchos tipos celulares se ha podido observar que el telómero del cromosoma, que es uno de los extremos del cromosoma, se adhiere a la envoltura nuclear (Cole, 2015). Sin embargo, también se puede decir que esta posición limita su movilidad, lo mismo que pasa con la asociación de centrómeros (forman grandes dominios de heterocromatina) y la agrupación de genes ribosomales en el nucléolo, que también limitan la ubicación de un cromosoma (Cavalli y Misteli, 2013).

4.5 Espacio intercromatiniano y pericromatiniano

Las regiones intercromatiniana y pericromatiniana del núcleo celular se definen como el espacio del núcleo celular que se ubica entre la cromatina. El uso del microscopio electrónico de transmisión y el contraste regresivo con acetato de uranilo- EDTA- citrato de plomo, técnica preferencial para ribonucleoproteínas desarrollada por Bernhard en 1969, hicieron posible la visualización de diferentes estructuras ribonucleoproteicas (RNPs) en estas regiones como son, el nucléolo, las fibras

pericromatinianas, los gránulos intercromatinianos, los gránulos pericromatinianos y algunos cuerpos nucleares entre los cuales se encuentran los cuerpos de Cajal.

4.5.1 El Nucléolo

Fontana en 1781, describió al nucléolo como una mota oviforme en el centro de un núcleo ("*...on observe un corps oviforme, ayant une tache dans son milieu*" = observamos un cuerpo oviforme, que tiene una mancha en el medio) (Mosgoeller, 2004).

Heitz en 1931 y McClintock en 1934, cada uno por separado, establecieron que el nucléolo se forma a partir de *loci* cromosómicos específicos que corresponden a las *regiones organizadoras nucleolares* (NORs). Estas regiones se ubican en la constricción secundaria de los cromosomas acrocéntricos 13, 14, 15, 21 y 22 (Figura 12), donde se localizan los genes ribosomales que codifican para los RNAs ribosomales (rRNA) 18S, 5.8S y el 28S que forman parte de las subunidades ribosómicas (Tsekrekou et al., 2017; Megías et al., 2020).

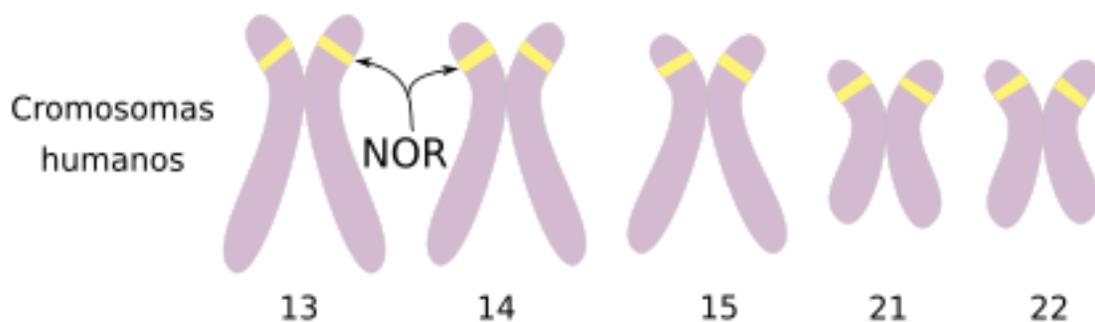


Figura 12. Regiones del Organizador Nucleolar (NORs) en los 5 cromosomas acrocéntricos humanos. Imagen tomada y modificada de Megías et al., 2020.

El DNA ribosomal (rDNA), está organizado en una serie de genes que se repiten muchas veces y están separados por fragmentos que no se transcriben. A este tipo de repetición de fragmentos se le conoce como conjuntos repetidos en tándem.

En el nucléolo se lleva a cabo una función de la mayor trascendencia para la vida de la célula, que es originar las dos subunidades de los ribosomas. En la década de los 60's se descubrió que el nucléolo es donde se sintetiza el rRNA y es donde se ensamblan las proteínas ribosomales con las subunidades ribosomales (Lam et al., 2007; Pederson, 2011). Las proteínas ribosomales son sintetizadas en el citoplasma y viajan al nucléolo para ensamblarse con los ribosomas en formación. Cada una de las subunidades del ribosoma, ya con sus proteínas ribosomales ensambladas, se desplaza por el nucleoplasma atravesando los poros nucleares hasta llegar al citoplasma donde las subunidades, pequeña y grande, se ensamblan para traducir una molécula de mRNA (Tsekrekou et al., 2017; Megías et al., 2020).

El nucléolo se puede observar en algunas etapas del ciclo celular, como la interfase (S y G2), donde es posible identificar las tres subregiones funcionales del nucléolo: el *Centro Fibrilar* (CF), la *Región Fibrilar Densa* (DFC) y el *Componente Granular* (GC) (Figura 13) (Chen y Huang, 2001; Tsektekou, 2017).

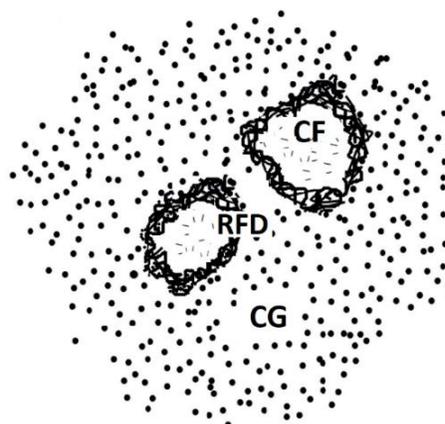


Figura 13. Esquema del nucléolo. Se observan los centros fibrilares (CF), rodeados por la región fibrilar densa (RFD) y ambos inmersos en el componente granular (CG).

Los nucléolos se disgregan en otras etapas del ciclo celular, principalmente en las primeras etapas de la mitosis, para volver a formarse al final de ésta, en la anafase y telofase, aunque la RNA Polimerasa I permanece asociada con las NORs todo el tiempo, incluida la mitosis (Chen y Huang, 2001)

Para que la transcripción del DNA ribosomal (rDNA) se lleve a cabo y se forme una molécula de RNA pre-ribosomal (pre-rRNA) se requiere del Complejo de Iniciación, que consiste del Factor de Unión Ascendente (UBF), de la Proteína de Unión a la caja TATA (TBP) y de la RNA polimerasa I. Este Complejo de Iniciación se pega a la región promotora del rDNA, localizada unos 25 a 30 pdb rio arriba del sitio de inicio de la transcripción.

La RNA Polimerasa I lleva a cabo la transcripción del DNA ribosomal (rDNA) a rRNA, sintetizándose el fragmento 45S, que una vez que ha madurado en la zona del componente fibrilar denso se escinde y da lugar a los fragmentos, 18S, 5.8S y 28S, los cuales son desplazados a la región granular del nucléolo. Ahí el cuarto fragmento, 5S, se une con los otros tres. Dicho fragmento es sintetizado fuera del nucléolo por la RNA Polimerasa III, y cuando entra al nucléolo se ensambla con los fragmentos 5.8S y 28S (+ proteínas ribosomales) formando la subunidad grande del ribosoma, mientras que el fragmento 18S (+ proteínas ribosomales) forma la subunidad pequeña. Para que lleguen a formarse los fragmentos 18S, 5.8S y 28S, el RNA pre-ribosomal (pre-rRNA), atraviesa por el proceso de eliminación de los diferentes espaciadores que son el 5' ETS (Espaciador Transcrito Externo), dos espaciadores transcritos internos que están a cada lado del fragmento 5.8S (ITS 1 y 2) y el espaciador externo 3' ETS (Figura 14). En este proceso participan los RNAs pequeños nucleolares (snoRNAs), como el snoRNA denominado U3 que está involucrado con la escisión o ruptura inicial del precursor de rRNA 45S (Kass et al., 1990; Pederson, 2011; Tsekrekou et al., 2017).

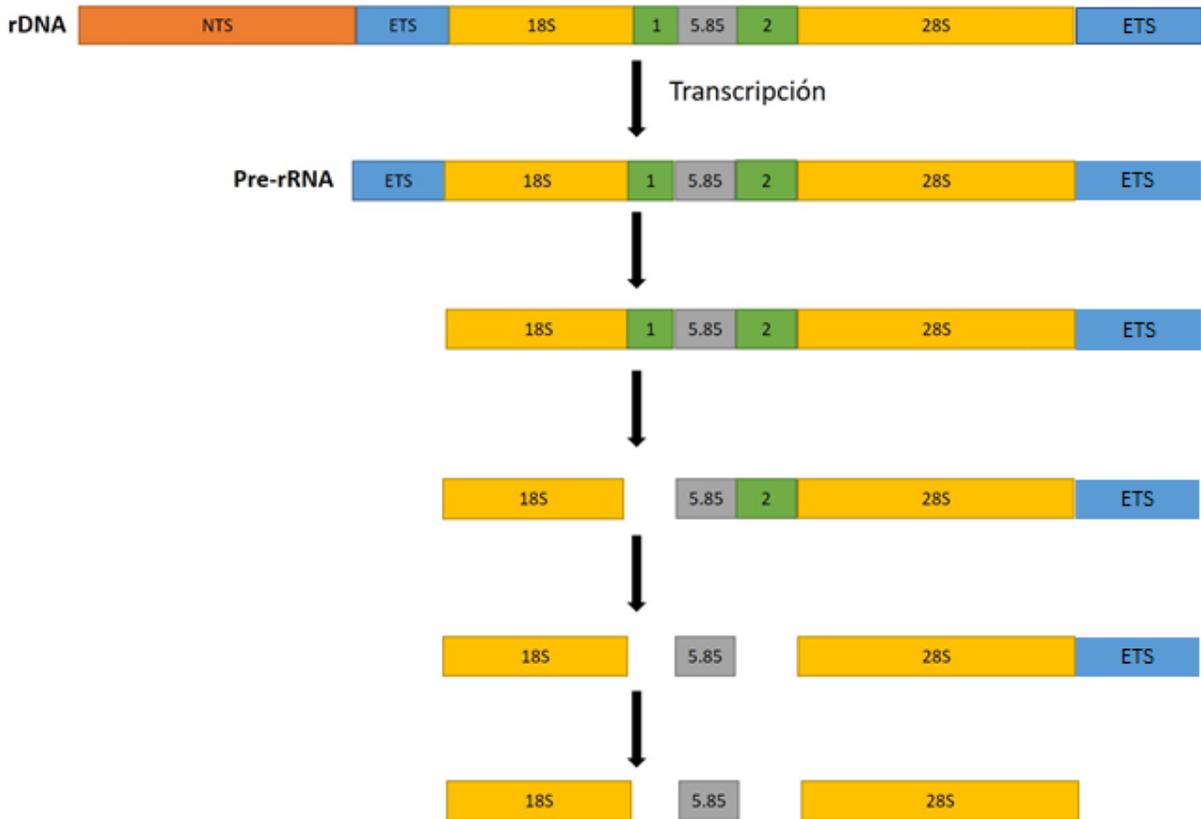


Figura 14. Síntesis y procesamiento del RNA pre-ribosomal (pre-rRNA). Espaciador no transcrito externo (NTS), Espaciador transcrito externo (ETS), Espaciador transcrito interno uno y dos (1, 2). Imagen tomada y modificada de Megías et al., 2020.

En las últimas décadas se ha demostrado que el nucléolo es una estructura dinámica que, además de estar involucrada con la biogénesis de los ribosomas, participa en otros procesos celulares como el transporte de moléculas del núcleo hacia el citoplasma, la modificación de RNAs pequeños nucleares (snRNAs), el ensamblaje de ribonucleoproteínas, el reclutamiento de proteínas reguladoras, el control del envejecimiento celular y el control del ciclo celular (Olson et al., 2000; Lam et al., 2007).

En 1974, Harris demostró que el mRNA, pasa en algún momento por el nucléolo, que participa, de alguna manera, en el proceso de exportación del mRNA desde el núcleo al citoplasma. Estudios posteriores describieron la presencia de mRNAs y

microRNAs en el nucléolo (Pederson, 1998; Kim et al., 2009; Politz et al., 2006; Politz et al., 2009).

En algunos experimentos en los que se introdujeron en el núcleo de células en cultivo de mamíferos los RNAs pequeños nucleolares (snoRNAs) U3 y U8 marcados con fluorescencia mediante micro inyecciones, se observó que estas partículas se desplazan al nucléolo y ahí permanecían. Ciuffo y Brown en el año 2000, por un lado y Grosshans et al., en 2001, por otro, trabajando con levaduras, lograron determinar que otra de las funciones que realiza el nucléolo es la biosíntesis de la partícula de reconocimiento de señal (SRP) (Pederson, 2011). Politz et al., (2000) encontraron esto mismo, pero en células de mamíferos y por otra parte Sommerville et al., (2005) lo corroboraron en ovocitos de la rana *Xenopus* (Jacobson y Pederson, 1998; Politz, et al., 2000; Sommerville et al., 2005; Tsekrekou et al., 2017).

El uso de métodos que utilizan la inmunofluorescencia y el marcado de proteínas, ha permitido identificar en el nucléolo aproximadamente 350 proteínas nucleolares algunas de las cuales están relacionadas con la biosíntesis de los ribosomas pero que no forman parte del ribosoma maduro.

Chen y Huang (2001) se percataron de la gran movilidad, entre el nucléolo y el nucleoplasma, de los factores relacionados con la transcripción del rRNA como el factor UBF y de los factores involucrados en el procesamiento del pre-rRNA como las proteínas nucleolina, B23 y fibrilarina.

4.5.2 Fibras Pericromatinianas (FPCs)

Las FPCs son nanoestructuras ribonucleoproteicas que están en contacto directo con la cromatina compacta en lo que se conoce como región pericromatiniana que tiene un espesor aproximado de 100 nm. Algunas fibras tienen un diámetro de entre 3 y 5 nm y otras miden aproximadamente 20 nm. Estudios bioquímicos y autorradiográficos realizados por Allfrey et al., en 1966; por Gall et al., en 1962 y por

Monneron et al. en 1969, ubicaron el proceso de la transcripción del pre-mRNA en el borde de la cromatina compacta que es donde la cromatina se encuentra laxa y donde se localizan las FPCs (Figura 15).

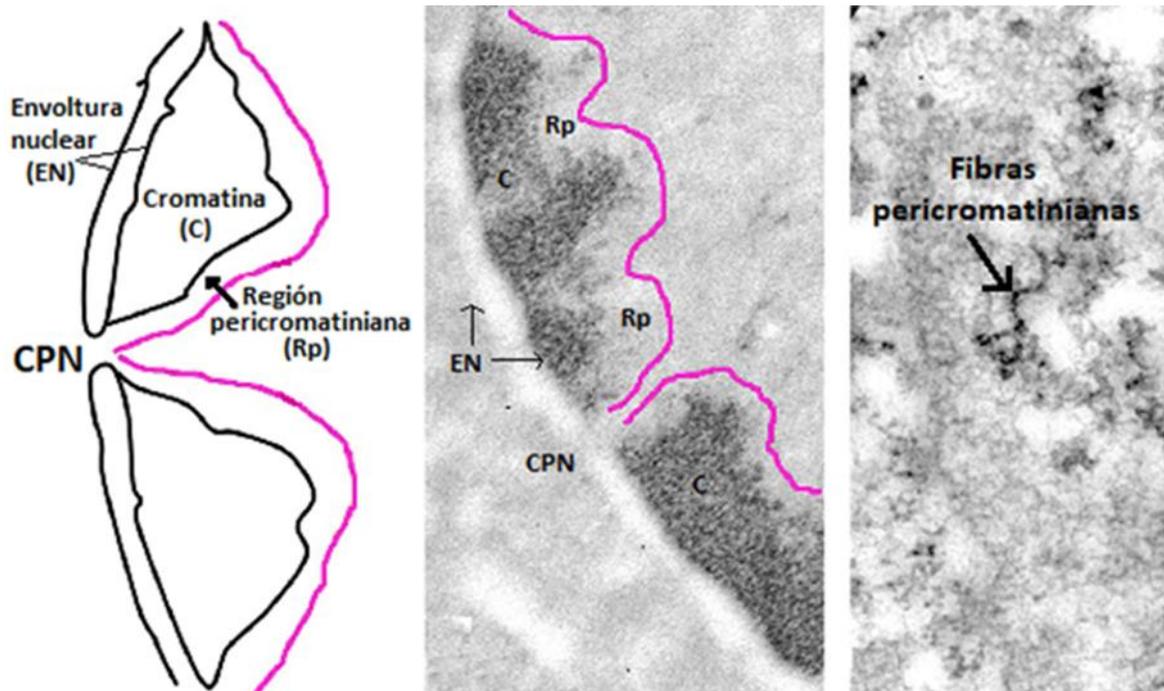


Figura 15. Región pericromatiniana (Rp) (delimitada en color magenta). Las fibras pericromatinianas se observan en contacto con la cromatina. Imagen tomada y modificada de Masiello et al., 2018.

4.5.3 Gránulos Pericromatinianos (GPCs)

Fueron descritos por Watson en 1962. Tienen un diámetro de 30 a 50 nm, son escasos y dispersos y se ubican en la periferia de la cromatina compacta rodeados de un halo claro de 20 a 50 nm (Fakan y Puvión, 1980) (Figura 14). Se tiñen con la tinción de EDTA preferencial para ribonucleoproteínas y están formados por fibras delgadas de unos 3 nm de espesor. En algunas ocasiones se observan pequeños grupos de estos gránulos interconectados mediante delgados filamentos (Monneron

y Bernhard,1969). Se ha considerado que los GPCs contienen RNA mensajero (mRNA) debido a que se marcan con uridina tritiada (Fakan y Bernhard, 1971; Masiello et al., 2018).

De acuerdo con Vázquez-Nin, et al., (1997), los GPCs contienen proteínas que normalmente están implicadas en el movimiento intracelular por lo que pudieran estar implicados en el proceso de transporte del mRNA fuera del núcleo.

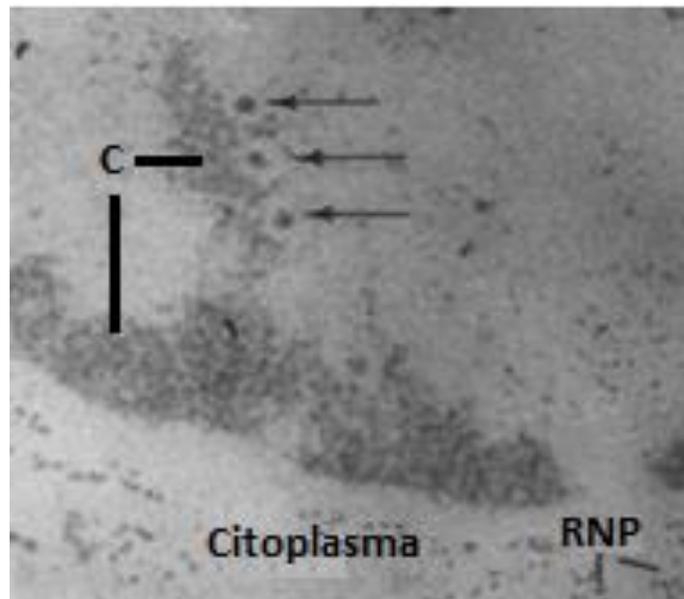


Figura 16: Micrografía electrónica que muestra los gránulos pericromatinianos (flechas) ubicados a un costado de la cromatina condensada (C). Imagen tomada y modificada de Watson, 1962.

4.5.4 Gránulos intercromatinianos (GICs)

Los GICs fueron descubiertos por Swift en 1959, quien los observó al microscopio electrónico y los describió como agrupaciones de partículas con un diámetro de 20 a 25 nm que se encuentran interconectadas por fibras y que se distribuyen en el espacio intercromatiniano (Figura 17).

Mediante el uso de anticuerpos contra factores de “*splicing*”, a nivel de microscopía electrónica y posteriormente con técnicas para inmunofluorescencia, se observó que las regiones ocupadas por los GICs corresponden a dominios nucleares enriquecidos en estos factores y que forman un patrón moteado conocido como “speckles” cuando se visualizan al microscopio óptico. Las motas son irregulares, dinámicas y los factores presentes en ellas se mueven continuamente en el nucleoplasma y hacia los sitios de transcripción activa en los bordes de la cromatina compacta donde ocurre la síntesis y el procesamiento del pre-mRNA (Spector y Lamond 2011).

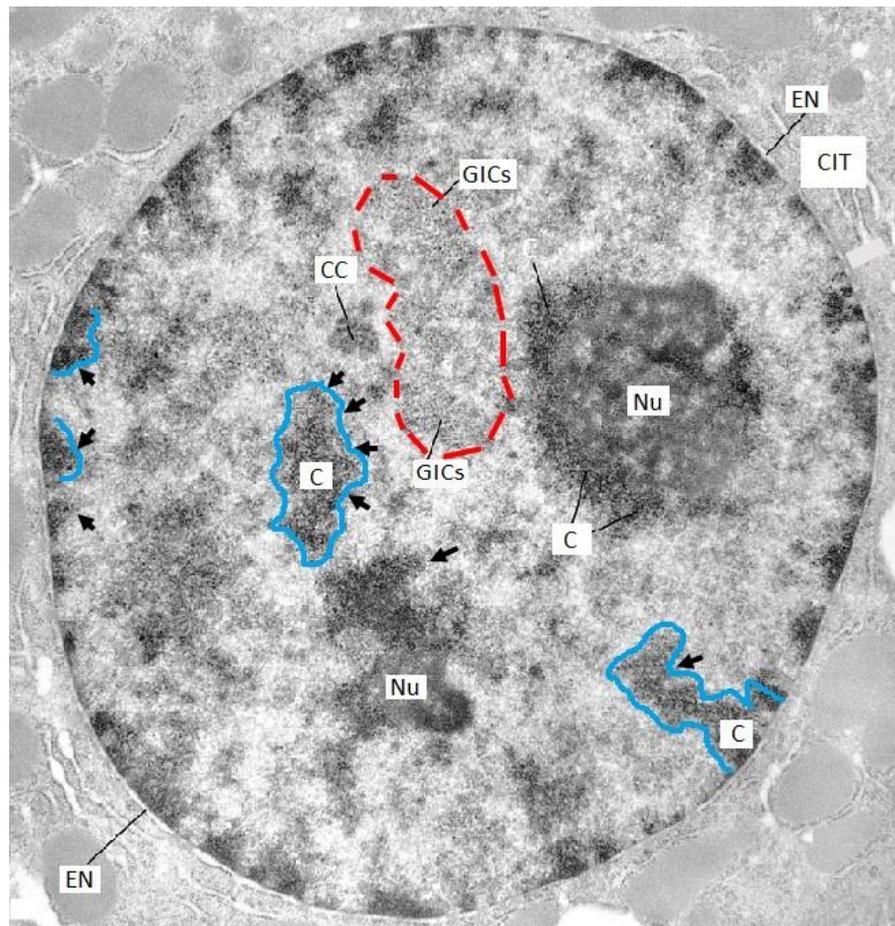


Figura 17. Micrografía electrónica de un núcleo celular. Se observa un acúmulo de gránulos intercromatinianos (delimitado en rojo). El borde de algunas regiones de

cromatina compacta se señala con flechas y en color azul. Imagen tomada y modificada de <https://basicmedicalkey.com/nucleus/>

El procesamiento del pre-mRNA incluye: 1) la adición de un capuchón (*Cap*) que es un nucleótido modificado de guanina (7-Metilguanosina), en el extremo 5' del pre-mRNA, 2) el proceso de corte y empalme, "*splicing*", y 3) la adición de una cola de adeninas (100-250 bases) añadida por la enzima polimerasa Poli (A) en el extremo 3'.

La RNA polimerasa II, produce un RNA precursor, llamado transcrito primario o pre-RNA mensajero (pre-mRNA), que lleva información tanto de los exones como de los intrones. De manera simultánea a la transcripción del gen, un complejo molecular formado por proteínas y RNAs llamado "spliceosoma", elimina los intrones y une los exones entre sí, mediante el proceso de "*splicing*", que implica el corte de los intrones y el ligado de los exones y que comúnmente se conoce como "corte y empalme". Finalmente, se forma el mRNA que es traducido por los ribosomas en el citosol.

El proceso de *splicing* se lleva a cabo en dos reacciones de transesterificación. En la primera reacción de transesterificación, el grupo hidroxilo 2' de un residuo especial, una adenina, del sitio de ramificación o empalme, ataca el fosfato del sitio del *splicing* 5' del intrón. Esto lleva al corte del exón I separándolo del intrón y la ligación del extremo 5' del intrón al hidroxilo 2' de la adenina del punto de ramificación, formando una estructura en forma de lazo. El segundo paso de la transesterificación es el ataque del hidroxilo-3' del exón I, al fosfato en el extremo 3' del intrón. Cuando ocurren las dos reacciones de transesterificación se ligan los dos exones y se libera el intrón, en forma de lazo (Figura 18).

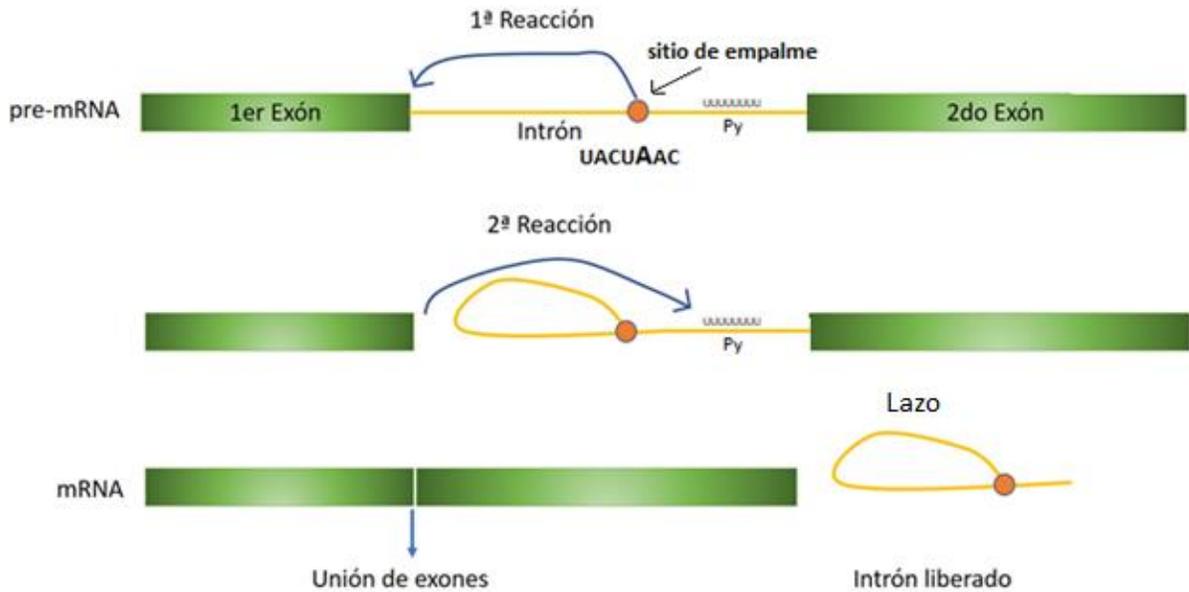


Figura 18. Evento de splicing del pre-mRNA. Se muestran los dos pasos de transesterificación.

El proceso de splicing se lleva a cabo en la periferia de la cromatina. En los eventos de transesterificación intervienen factores de splicing que se conocen como RNAs nucleares de pequeño tamaño (snRNAs), ricos en uracilo (U1, U2, U4, U5 y U6) y b) y factores proteicos de splicing no snRNAs, como las proteínas SR ricas en serina y arginina.

5. Organización funcional y estructural de los dominios nucleares

Como se ha mostrado a lo largo de este documento, cada dominio o región nuclear tiene una función, composición y estructura molecular particular, ocupa un espacio determinado y tiene funciones particulares asociadas que hacen posible que ocurran los primeros pasos de la expresión génica para producir RNAs codificantes, y RNAs no codificantes esenciales para que la célula lleve a cabo sus funciones. Con la

figura 19, se pretende que los estudiantes del bachillerato relacionen, de manera inmediata, al núcleo celular, con los primeros pasos de la expresión génica.

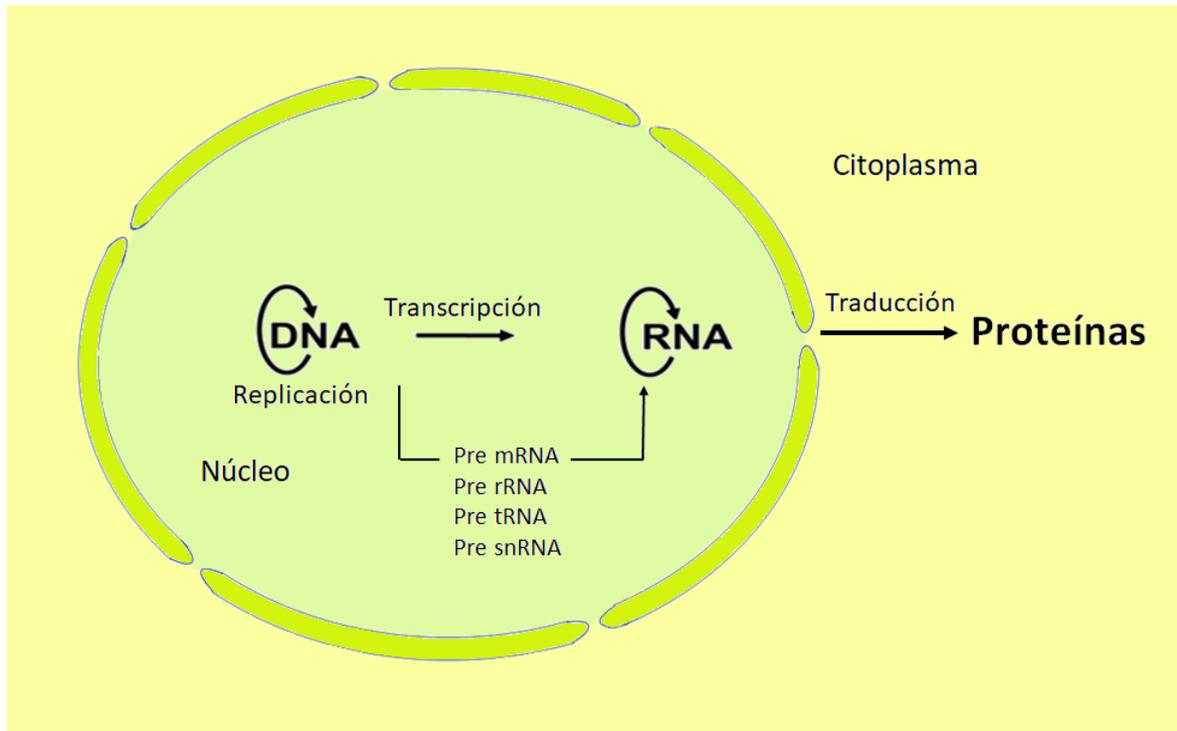


Figura 19. Flujo de información genética en los organismos eucariontes. Esquema tomado y modificado de Jiménez-García y Segura-Valdez, 2010.

Por otra parte, en la figura 20 se muestra el mRNA de la proteína fibrilarina, como ejemplo de un RNA codificante, así como la secuencia de aminoácidos de esta proteína en humanos.

A)

```

1  cccggagccg cacaaaccag ggctcgccat gaagccagga ttcagtcccc gtgggggtgg
61  ctttggcggc cgagggggct ttggtgaccg tggtggtcgt ggaggccgag ggggctttgg
121 cgggggcccga ggtcgaggcg gaggctttag aggtcgtgga cgaggaggag gtggaggcgg
181 cggcggcggg ggaggaggag gaagaggtgg tggaggcttc cattctggtg gcaaccgggg
241 tcgtggtcgg ggaggaaaaa gaggaaacca gtcggggaag aatgtgatgg tggagccgca
301 tcggcatgag ggtgtcttca tttgtcgagg aaaggaagat gcactggtca ccaagaacct

```

361 ggtccctggg gaatcagttt atggagagaa gagagtctcg atttcggaag gagatgacaa
 421 atttgagtac cgagcctgga accccttccg ctccaagcta gcagcagcaa tcctgggtgg
 481 tgtggaccag atccacatca aaccgggggc taaggttctc tacctcgggg ctgcctcggg
 541 caccacggtc tcccatgtct ctgacatcgt tggccggat ggtctagtct atgcagtcga
 601 gttctccac cgctctggcc gtgacctcat taacttggcc aagaagagga ccaacatcat
 661 tcctgtgatc gaggatgctc gacaccaca caaataccgc atgctcatcg caatggtgga
 721 tgtgatcttt gctgatgtgg cccagccaga ccagaccgg attgtggccc tgaatgccc
 781 caccttcctg cgtaatggag gacactttgt gatttcatt aaggccaact gcattgactc
 841 cacagcctca gccgaggccg tgtttgctc cgaagtgaaa aagatgcaac aggagaacat
 901 gaagccgcag gagcagttga cccttgagcc atatgaaaga gaccatgccg tggctgtggg
 961 agtgtacagg ccacccccca aggtgaagaa ctgaagttca gcgctgtcag gattgcgaga
 1021 gatgtgtgtt gatactgttg cacgtgtgtt tttctattaa aagactcadc cgtcaaaaaa
 1081 aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaa

B)

```

MKPGFSPRGGGF GGRGGFGDRGGRGGRGGF GGGRGRGGGF RGRGRGGGGGGGGGGGGRRGGGGF HSGG
NRGRGRGGKRG NQSGKNVMVEPHRHEGVF ICRGKEDALVTKNLVPGESVYGEKRV SISEGDDKFEYRA
WNPFRSKLAAA I LGGVDQIHIKPGAKVLYLGAASGTTVSHVSDIVGPDGLVYAVEFSHRSGRDLINLA
KKRTNIIPVIEDARHPHKYRMLIAMVDVIFADVAQPDQTRIVALNAHTFLRNGGHFVISIKANCIDST
ASAEAVFASEVKKMQQENMKPQEQLTLEPYERDHAVVVG VYRPPPKVKN
  
```

Figura 20. A) Secuencia del RNA mensajero (mRNA) de la proteína fibrilarina humana (longitud 1105 nucleótidos). El codón de inicio (AUG) y el codón de termino (UGA), se marcan en verde. En rojo se muestra los extremos 5' y 3' UTR (regiones no traducidas) y en azul se marca la cola de polyA. GenBank: M59849.1 Tomada del National Center for Biotechnology Information (NCBI), en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/M59849>. B) Secuencia de aminoácidos de la proteína fibrilarina obtenida con el programa Expasy (<https://web.expasy.org/translate/>).

La organización estructural del núcleo celular se resume en la figura 21. En el esquema se muestran los diferentes dominios, cada uno de ellos en diferente color.

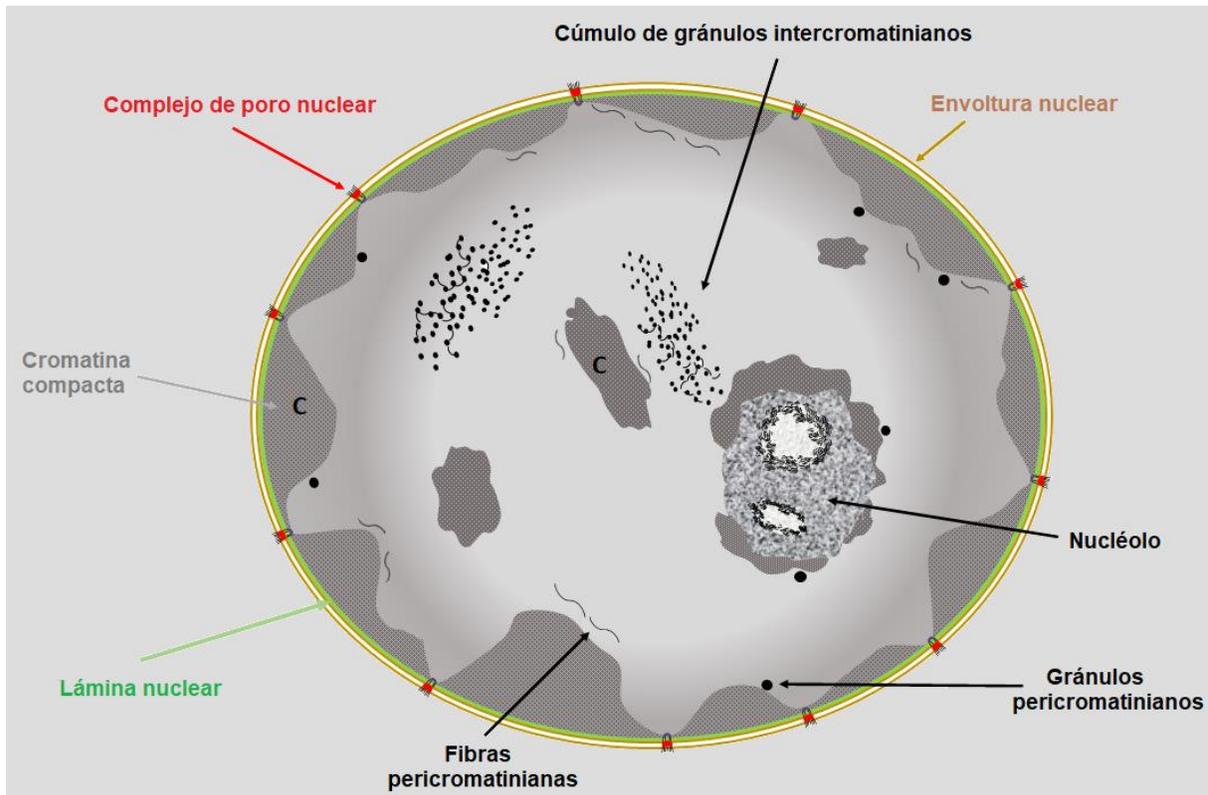


Figura 21. Esquema de la organización estructural del núcleo celular

Finalmente, se resumen en una tabla los dominios nucleares, incluyendo las funciones y las características estructurales más importantes de este organelo.

| Dominios | Estructura y composición molecular | Funciones asociadas |
|---|--|--|
| Envoltura nuclear | <ul style="list-style-type: none"> • Membrana nuclear externa e interna separadas por el espacio perinuclear • Fosfolípidos y proteínas transmembranales | <ul style="list-style-type: none"> - Separa el genoma del citoplasma - Organiza la cromatina e interviene en la expresión génica y el metabolismo del DNA - Junto con el citoesqueleto posiciona el núcleo en la célula |
| Complejo de Poro Nuclear | <ul style="list-style-type: none"> • Conformado por un anillo externo, uno intermedio y uno interno. • Tienen un poro central • Esta formado de Nucleoporinas (NUPs) | <ul style="list-style-type: none"> - Permite el transporte bidireccional entre el núcleo y el citoplasma. - Esta involucrado en la organización de la cromatina, la regulación de la expresión génica y la reparación del DNA |
| Lamina nuclear | <ul style="list-style-type: none"> • Red de filamentos proteicos con un diámetro de 15 a 20 nm adosados a la cara interna de la envoltura nuclear • Está formada por filamentos intermedios de tipo V (laminas A, B y C), y proteínas de membrana. | <ul style="list-style-type: none"> - Proporciona soporte estructural al núcleo. - Participa en la replicación del DNA, reparación del DNA, división celular, diferenciación celular y apoptosis. - Interviene en la organización de la cromatina, en el anclaje de los complejos de poros nucleares y fija la cromatina compacta a la membrana nuclear. |
| Heterocromatina | <ul style="list-style-type: none"> • Cromatina compacta, formada por DNA y proteínas histonas y no histonas. Se distribuye en la periferia del núcleo celular. | <ul style="list-style-type: none"> - Almacena y organiza el genoma . Presenta poca actividad transcripcional - El nivel de empaquetamiento influye en la regulación de casi todos los procesos asociados al DNA, como la transcripción, la replicación y la reparación del DNA. |
| Eucromatina | <ul style="list-style-type: none"> • Cromatina distendida formada por DNA y proteínas histonas y no histonas. | <ul style="list-style-type: none"> • Con gran actividad transcripcional |
| Espacio Intercromatiniano y Pericromatiniano | Estructuras Ribonucleoproteicas | |
| | Nucléolo: Consta de los centros fibrilares, la región fibrilar densa y la región granular. Contiene el rDNA y rRNA | Síntesis y procesamiento del pre-rRNA y formación de partículas pre-ribosómicas |
| | Fibras pericromatinianas: Fibras de 5 a 20 nm. ubicadas en la periferia de la cromatina compacta | Contraparte morfológica de la transcripción. Sitio de síntesis del pre-mRNA |
| | Gránulos pericromatinianos: De 35 a 40 nm, se ubican en la periferia de la cromatina compacta | Almacén de RNAs mensajeros |
| | Gránulos intercromatinianos: miden de 20 a 25 nm. Están interconectados por fibras. | Almacén de factores de splicing con la capacidad de desplazamiento a los lugares donde se lleva a cabo la maduración del pre-mRNA |

6. Discusión y Conclusiones

El presente trabajo es una aproximación a algunos de los avances más significativos que actualmente se tienen en relación a la organización estructural y funcional del núcleo celular y que seguramente cambiará la visión generalizada que, a nivel bachillerato, se transmite a los alumnos sobre este organelo que muchas veces se muestra sólo como el sitio de almacén de la información genética contenida en el DNA y donde se fabrican los ribosomas.

En el presente trabajo se realizó un esquema del flujo de información genética que será de utilidad para que los estudiantes del bachillerato relacionen al núcleo celular, con los primeros pasos de la expresión génica, en él se muestra el RNA codificante (mRNA) y los RNAs no codificantes (tRNAs, rRNAs, snRNAs), todos ellos producto de la transcripción de los genes.

Por otra parte, se investigó y se obtuvo información de la secuencia del mRNA que codifica para la proteína fibrilarina, así como su secuencia de aminoácidos. Este conocimiento será de utilidad para facilitar el aprendizaje de los alumnos del bachillerato ya que permitirá implementar una actividad en la que, a partir de la secuencia del mRNA, realicen la traducción utilizando la tabla de uso de codones y el programa Expasy. Este último, se puede consultar en internet de manera gratuita y es muy fácil de manejar.

En relación a la organización del núcleo celular, en este trabajo se elaboró un esquema y una tabla que resume los diferentes dominios nucleares. Este conocimiento servirá para que los alumnos elaboren un esquema que muestre la doble envoltura nuclear, los poros nucleares, la cromatina ocupando algunas regiones del núcleo y el nucléolo.

A nivel bachillerato, pocas veces se hace referencia a los poros nucleares que son el sitio que hace posible el flujo de información genética entre el núcleo y el citoplasma. Gracias al empleo de métodos de inmunofluorescencia, métodos bioquímicos, de biología molecular y de la microscopía óptica y la electrónica de transmisión de alto

voltaje y microscopía electrónica de barrido de bajo voltaje, así como inmunoelectrónica se han podido conocer con mayor detalle, al grado que ahora se les conoce como *complejos de poro nuclear*, que los alumnos del bachillerato deben conocer y apreciar por su complejidad e importancia.

Los avances en la microscopía óptica y electrónica, junto con las diferentes técnicas de tinción, han permitido descubrir estructuras nucleares muy difíciles de visualizar, de las cuales ya se conoce su estructura y sus funciones asociadas, pero que, prácticamente no se mencionan en este nivel de estudios. Es el caso de la *lámina nuclear*, estructura que se ubica adosada a la membrana nuclear interna y que no se menciona en los libros de texto a nivel bachillerato pero que se ha demostrado que juega un papel muy importante, al grado de que, si se presentan mutaciones en su estructura, se produce una gran variedad de enfermedades muy severas conocidas como laminopatías.

A nivel bachillerato, el interés principal acerca del material genético normalmente se centra en la etapa del ciclo celular que tiene que ver con la mitosis y lo que ocurre con los cromosomas durante cada etapa de dicho proceso hasta que se llega a la división celular, proceso que sin duda es de importancia capital. Sin embargo, también es importante y esencial que los alumnos del bachillerato comprendan que los eventos que ocurren en el núcleo cuando este se encuentra en la interfase, son de vital importancia ya que es en esta etapa donde pasa la mayor parte de su vida o bien, se prepara para la mitosis. Por lo anterior, en este documento, se hace hincapié en la organización de la cromatina en interfase ya que es aquí donde la cromatina se encuentra como heterocromatina o eucromatina y esta última al ser activa transcripcionalmente, permite la expresión de los genes que hacen posible que la célula funcione correctamente.

La búsqueda bibliográfica realizada para la realización de este trabajo permitió identificar las regiones donde se llevan a cabo procesos fundamentales como la transcripción del DNA, para producir los RNAs codificantes inmaduros (pre-mRNA) y su consiguiente maduración mediante en el proceso de *splicing* e identificar la

importancia que tienen estructuras nanométricas como las *fibras pericromatinianas* y los *gránulos pericromatinianos*, así como los *gránulos intercromatinianos* “*speckles*”.

Además, en este trabajo se prestó atención al *nucléolo*, no sólo por ser el centro donde se fabrican los ribosomas. Nuevamente, la microscopía electrónica con sus diferentes modalidades, han permitido descubrir detalles de la estructura del *nucléolo*. Así, actualmente se han podido identificar, dentro de él, diferentes regiones importantes en el procesamiento del pre-rRNA. El *nucléolo* es considerado la estructura más conspicua dentro del núcleo que carece de envoltura membranosa pero que, por sus características moleculares, se ha podido determinar que en él no sólo se sintetizan las subunidades grandes y pequeñas de los ribosomas, sino que también ocurren más eventos moleculares, que en este trabajo se detallan, como el ensamblado de proteínas ribosómicas en ellos, que los acompañan en su viaje al exterior del núcleo, para que en el citoplasma se ensamblen en un ribosoma completo.

Los Planes y Programas de Estudio del Bachillerato, fueron actualizados en el año 2016 y contemplan una revisión muy básica de las moléculas y procesos asociados al núcleo celular, por lo que, en futuras actualizaciones de los planes de estudio del Colegio de Ciencias y Humanidades se podría sugerir que estos contenidos sean incluidos y adaptados para su enseñanza en el bachillerato, sobre todo en los últimos semestres, cuando los alumnos ya tienen una idea más clara del área de estudio a la que se enfocarán.

Debido a todo esto es que uno de los objetivos principales que se persiguió con este trabajo fue el de rescatar las diferentes estructuras y las funciones que se realizan en el núcleo celular.

Con este trabajo, se pretende apoyar al profesor de bachillerato para que se retome la información, que generalmente se encuentra en libros de texto recientes de Biología Celular y Molecular, así como en los artículos científicos especializados, y se transmita, de manera sencilla y didáctica a los alumnos, lo que les ayudará a apreciar la complejidad de estructuras tan pequeñas, del orden de nanómetros y que

son tan importantes para la vida, dándoles mayor información a los alumnos de los últimos semestres del bachillerato, cuya área de interés sean las ciencias de la vida. Sin embargo, también es importante que los alumnos que se dirijan a las áreas sociales, por ejemplo, al menos aprecien lo complejo y delicado de los elementos que nos permiten estar vivos, para que lo aprecien, lo valoren y los respeten, comenzando con su propio cuerpo y continuando con el de su entorno natural.

7. Bibliografía

- 1 Aaronson, R. P. y Blobel, G., 1975. Isolation of nuclear pore complexes in association with a lamina. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 72: 1007–1011.
- 2 Aebi, U., Cohn, J., Buhle, L., Gerace, L., 1986. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. *Nature* volume 323, pages560–564.
- 3 Akhtar, A. y Gasser, S. M., 2007. The nuclear envelope and transcriptional control. *Nat. Rev. Genet.* 8, 507-517.
- 4 Alber, F., Dokudovskaya, S., Veenhoff, L. M., Zhang, W., Kipper, J., Devos, D., Suprpto, A., Karni-Schmidt, O., Williams, R., Chait, B. T., Sali, A., y Rout, M. P., 2007. The molecular architecture of the nuclear pore complex. *Nature* 450: 695–701.
- 5 Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., Walter, P., 2002. *Molecular Biology of the Cell*. Fourth Edition.
- 6 Allfrey, V. G., Pogo, B. G. T., Pogo, A. O., Kleinsmith, L. J., Mirsky, A. E., 1966. *En: Histones*, Ciba Found. Study Group No. 24, p. 42. Churchill, London, 1966.
- 7 Beams, H. W., Tahmisian, T. N., Devine, R., Anderson, E., 1957. Ultrastructure of the nuclear membrane of a Gregarine parasitic in grasshoppers. *Experimental Cell Research*. Volume 13, Issue 1, August 1957, Pages 200-204.
- 8 Beck, M., Forster, F., Ecke, M., Plitzko, J. M., Melchior, F., Gerisch, G., Baumeister, W, Medalia, O., 2004. Nuclear pore complex structure and dynamics revealed by cryoelectron tomography. *Science* 306: 1387–1390.
- 9 Bernhard, W., 1969. A New Staining Procedure for Electron Microscopical Cytology. *J. Ultrastructure Researach* 27, 250-265. Academic Press, Inc.
- 10 Boehmer, T., Jeudy, S., Berke, I. C., Schwartz, T. U., 2008. Structural and functional studies of Nup107/Nup133 interaction and its implications for the architecture of the nuclear pore complex. *Mol Cell* 30: 721–731.
- 11 Brandt, A., Krohne, G., Grosshans, J. 2008. The farnesylated nuclear proteins KUGELKERN and LAMIN B promote aging-like phenotypes in *Drosophila* flies. *Aging Cell* 7, 541-551. *En: Webster y col.*, 2009.
- 12 Broers, J. L., Ramaekers, F. C., Bonne, G., Yaou, R. B., Hutchison, C. J. 2006. Nuclear lamins: Laminopathies and their role in premature ageing. *Physiol. Rev.* 86: 967–1008.

- 13 Brohawn, S. G., Partridge, J. R., Whittle, J. R., Schwartz, T. U., 2009. The nuclear pore complex has entered the atomic age. *Structure* 17: 1156–1168. *En: Hetzer, 2010.*
- 14 Callan, H. G. y Tomlin, S. G., 1950. Experimental studies on amphibian oocyte nuclei. I. Investigation of the structure of the nuclear membrane by means of the electron microscope. *Proc R Soc Lond B Biol Sci.* 1950 Oct 13;137 (888): 367-78. doi: 10.1098/rspb.1950.0047.
- 15 Capell, B. C. y Collins, F. S., 2006. Human laminopathies: nuclei gone genetically awry. *Nat. Rev. Genet.* 7, 940-952. *En: Webster y col., 2009.*
- 16 Colegio de Ciencias y Humanidades. Programa de Estudios Actualizado, 2016. contenidos temáticos.
- 17 Cavalli, G. y Misteli, T., 2013. Functional implications of genome topology. *Nature structural & molecular biology.* Vol 20, Num. 2. doi:10.1038/nsmb.2474.
- 18 Chang, W., Worman, H. J., Gundersen, G. G., 2015. Review. Accessorizing and anchoring the LINC complex for multifunctionality. *JCB Home* January 5;208(1):11. DOI: 10.1083/jcb.201409047.
- 19 Chatton E., 1923. Pansporella perplexa. Réflexions sur la biologie et la phylogenie des protozoaires. *Ann Sci Nat Zool* 10è serie, VII: 1-84 *En: SOYER-GOBILLARD, 2006.*
- 20 Chen, D. y Huang, S., 2001. Nucleolar Components Involved in Ribosome Biogenesis Cycle between the Nucleolus and Nucleoplasm in Interphase Cells. *The Journal of Cell Biology*, 153:169–176.
- 21 Chi, Y-H, Chen, Z-J., Jeang, K-T., 2009. Review. The nuclear envelopathies and human diseases. *Journal of Biomedical Science* 2009, 16:96 doi:10.1186/1423-0127-16-96.
- 22 Ciska, M. y Moreno Díaz de la Espina, S., 2014. The intriguing plant nuclear lamina. *Frontiers in Plant Science* · April 2014. DOI: 10.3389/fpls.2014.00166 · Source: PubMed.
- 23 Ciufu, L. F., Brown, J. D., 2000. Nuclear export of yeast signal recognition particle lacking Srp54p by the Xpo1p/Crm1p NES-dependent pathway. *Curr Biol* 10: 1256–1264.
- 24 Cohen, M, Lee, K. K., Wilson, K. L., Gruenbaum, Y., 2001. Transcriptional repression, apoptosis, human disease and the functional evolution of the nuclear lamina. *Trends Biochem Sci* 26: 41–47.

- 25 Cole, Ch. N., Part 3: The Nucleus. CH. 9: Nuclear structure and transport. 2015. *En: Lewin's Cells. Third Edition.* [edited by] George Plopper, David Sharp, Eric Sikorski.
- 26 Coutinho, H. M. D., Falcão-Silva, V. S., Gonçalves, G. F., da Nóbrega, R. B., 2009. Molecular ageing in progeroid syndromes: Hutchinson-Gilford progeria syndrome as a model. *Immunity & Ageing* 6 (1), 4–0. doi:10.1186/1742-4933-6-4.
- 27 Cremer, T., y Cremer, C., 2001. Territorios cromosómicos, arquitectura nuclear y regulación génica en células de mamíferos. *Nature Reviews Genetics*. www.nature.com/reviews/genetics.
- 28 D'Angelo, M. A., Raices, M., Panowski, S. H., Hetzer, M. W., 2009. Age-dependent deterioration of nuclear pore complexes causes a loss of nuclear integrity in postmitotic cells. *Cell* 136: 284–295.
- 29 Dechat, T., Pflieger, K., Sengupta, K., Shimi, T., Shumaker, D. K., Solimando, L., Goldman, R. D., 2008. Nuclear lamins: major factors in the structural organization and function of the nucleus and chromatin. *Genes & Development* 22:832–853 by Cold Spring Harbor Laboratory Press ISSN 0890-9369/08; www.genesdev.org.
- 30 Dechat, T., Adam, S. A., Taimen, P., Shimi, T. y Goldman, R. D., 2010. Nuclear Lamins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2:a000547.
- 31 Dittmer, T., y Misteli, T., 2011. The lamin protein family. *Genome Biology*, 12: 222. <http://genomebiology.com/2011/12/5/222>.
- 32 Dunder, M., y Misteli, T., 2001. Review Article. Functional architecture in the cell nucleus. *Biochem. J.* 356: 297-310.
- 33 Dorner, D., Gotzmann, J., Foisner, R. 2007. Nucleoplasmic lamins and their interaction partners, LAP2, Rb, and BAF, in transcriptional regulation. *FEBS J.* 274: 1362–1373.
- 34 Fawcett, D. W., 1966. On the occurrence of a fibrous lamina on the inner aspect of the nuclear envelope in certain cells of vertebrates. *Am J Anat* 119: 129–145. *En: Pederson, 2011a.*
- 35 Finch, J. T., Klug, A., 1976. Solenoidal Model for Superstructure in Chromatin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 73: 1897–1901.
- 36 Fontana, F., 1781. «Traité sur le vénéin de la vipere, avec des observations sur la structure primitive du corps animale.» *En: The Nucleolus. Chapter 2:*

- Nucleolar Ultrastructure in Vertebrates. Mosgoeller, W., 2004; Ed. Olson, M. O. J.
- 37 Fridkin, A., Penkner, A., Jantsch, V., Gruenbaum, Y., 2009. SUN-domain and KASH-domain proteins during development, meiosis and disease. *Cell Mol Life Sci* 66: 1518–1533.
 - 38 Gall, J. G. y Callan, H. G., 1962. *Proe. Natl. Aead. Sci. U.S.* 48, 562.
 - 39 Gall J. G., 1967. Octagonal nuclear pores. *J Cell Biol* 32: 391–399. *En: Pederson, 2011b.*
 - 40 Gerace, L. y Blobel, G., 1980. The nuclear envelope lamina is reversibly depolymerized during mitosis. *Cell.* 19(1): 277-87. doi: 10.1016/0092-8674(80)90409-2.
 - 41 Goldman, A., Mault, G., Steinert, P., Yang., H., Goldman, R., 1986. Keratin-like proteins that coisolate with intermediate filaments of BHK-21 cells are nuclear lamins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol.83, pp.3839-3843, Cell Biology.
 - 42 Grosshans, H., Deinhert, K., Hurt, E., Somos, G., 2001. Biogenesis of the signal recognition particle (SRP) involves import of SRP proteins into the nucleolus, assembly with the SRP RNA, and Xpo1p-mediated export. *J Cell Biol* 153: 745–761.
 - 43 Haithcock, E., Dayani, Y., Neufeld, E., Zahand, A. J., Feinstein, N., Mattout, A., Gruenbaum, Y., Liu, J., 2005. Age-related changes of nuclear architecture in *Caenorhabditis elegans*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102, 16690-16695.
 - 44 Harris H., 1974. *Nucleus and Cytoplasm* 3rd edition. Clarendon Press, Oxford.
 - 45 Heessen, S., Fornerod, M., 2007. The inner nuclear envelope as a transcription factor resting place. *EMBO Rep* 8: 914–919.
 - 46 Heitz E., 1931. Nukleolar und chromosomen in der gattung. *Vicia Planta* 15: 495–505.
 - 47 Hetzer, M. W., 2010. The Nuclear *Envelope*. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2:a000539.
 - 48 Ibarra, A., Hetezer, M. W., 2015. Nuclear pore proteins and the control of genome functions. *Genes & Development* 29:337–349 Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press; ISSN 0890-9369/15; www.genesdev.org.

- 49 Iwasa, J., Marshall, W., 2016. Karp's cell and molecular biology. Concepts and experiments. Eight Edition. John Wiley & Sons, Inc. ISBN: 978-1-118-88614-4 / BRV ISBN: 978-1-118-30179-1.
- 50 Jacobson, M. R., y Pederson, T., 1998. Localization of signal recognition particle RNA in the nucleolus of mammalian cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, 7981–7986.
- 51 Jiménez-García, L. F. y Segura-Valdez, L., 2010. Biología celular del genoma. UNAM, Facultad de Ciencias. México.
- 52 Kass, S., Tyc, K., Steitz J. A., Sollner-Webb B., 1990. The U3 small nucleolar ribonucleoprotein functions in the first step of pre-ribosomal RNA processing. *Cell* 60: 897–908.
- 53 Kim, S. H., Koroleva O. A., Lewandowska, D., Pendle, A. F., Clark, G. P., Simpson, C. G., Shaw, P.J, Brown, J. W., 2009. Aberrant mRNA transcripts and the nonsense-mediated decay proteins UPF2 and UPF3 are enriched in the Arabidopsis nucleolus. *Plant Cell* 21: 2045–2057.
- 54 King, M. C., Lusk, C. P., Blobel, G., 2006. Karyopherin-mediated import of integral inner nuclear membrane proteins. *Nature* 442: 1003–1007.
- 55 King, M. C., Drivas, T. G., Blobel, G., 2008. A network of nuclear envelope membrane proteins linking centromeres to microtubules. *Cell*. 2008 Aug 8; 134(3):427-38. doi: 10.1016/j.cell.2008.06.022.
- 56 Klug, W. S., y Cummins, M. R., 1999. Conceptos de genética. 5a Edición. Prentice Hall Iberia, Madrid.
- 57 Kudlow, B. A., Kennedy, B. K., Monnat Jr., R. J., 2007. Werner and Hutchinson-Gilford progeria syndromes: Mechanistic basis of human progeroid diseases. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 8: 394–404.
- 58 Lam, Y. W., Lamond A. I., Mann M, Andersen J. S., 2007. Analysis of nucleolar protein dynamics reveals the nuclear degradation of ribosomal proteins. *Curr Biol* 17: 749–760.
- 59 Lane, B., 2015. Part 4 The cytoskeleton. CH.13 Intermediate filaments. P 604-630. *En: Lewin's Cells*. Third Edition. [edited by] George Plopper, David Sharp, Eric Sikorski.
- 60 Lim, R. Y. H., y Aebi, U., 2008. Towards reconciling structure and function in the nuclear pore complex. *Histochem Cell Biol.* 129: 105–116. DOI 10.1007/s00418-007-0371-x".

- 61 Lin, D. H., y Hoelz, A., 2019. The Structure of the Nuclear Pore Complex (An Update). *Annu Rev Biochem.* Jun 20; 88: 725-783. doi: 10.1146/annurev-biochem-062917-011901. Epub 2019 Mar 18. PMID: 30883195; PMCID: PMC6588426.
- 62 Lin, F. y Worman, H. J., 1993. Structural organization of the human gene encoding nuclear lamin A and nuclear lamin C. *J Biol Chem* 268: 16321–16326.
- 63 Mattout, A., Dechat, T., Adam S. A., Goldman R. D., Gruenbaum, Y., 2006. Nuclear lamins, diseases and aging. *Curr Opin Cell Biol* 18: 335–341.
- 64 Masiello, I., Siciliani, S., Biggiogera, M., 2018. Pèrichromatin región: a moveable feast. *Histochemistry and Cell Biology* 15:227–233. <https://doi.org/10.1007/s00418-018-1703-8>.
- 65 Masuda, K., Takahashi, S., Nomura, K., Arimoto, M., Inoue, M., 1993. Residual structure and constituent proteins of the peripheral framework of the cell nucleus in somatic embryos from *Daucus carota* L. *Planta* 191, 532–540. doi:10.1007/BF00195755.
- 66 McClintock, B., 1934. The relationship of a particular chromosomal element to the development of the nucleoli in *Zea mays*. *Cell Tissue Res.*21:294–328.
- 67 Megías M., Molist P., Pombal M. A., 2020. Atlas de histología vegetal y animal. La célula. <http://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/1-introduccion.php>.
- 68 Melcer, S., Gruenbaum, Y., Krohne, G., 2007. Invertebrate lamins. *Exp. Cell Res.* 313: 2157–2166.
- 69 Monneron, A. y Bernhard, W., 1969. Fine Structural Organization of the Interphase Nucleus in Some Mammalian Cells. *J. Ultrastructure Research*, 27, 266-288. Academic Press, Inc.
- 70 Mosgoeller, W., 2004. Nucleolar Ultrastructure in Vertebrates. *En: The Nucleolus*; 2004; editor Mark O. J. Olson (Florenca).
- 71 Neilan, E. G., 2009. Laminopathies, other progeroid disorders, and aging: Common pathogenic themes and possible treatments. *Am J Med Genet A* 149A: 563–566. *En: Hetzer*, 2010.
- 72 Olson M. O., Dundr, M., Szebeni, A., 2000. The nucleolus: an old factory with unexpected capabilities. *Trends Cell Biol* 10: 189–196.
- 73 Oryschak, F., Ghadially, F. N., Bhatnagar, R., 1974. Nuclear fibrous lamina in the chondrocytes of articular cartilage. *J. Anat.*, 118, 3, pp. 511-515.

- 74 Pacheco, M. del R., 2013. Biología contemporánea. Tema: Núcleo Celular: Organización estructural. Curso de la carrera Técnico Laboratorista Clínico, CBTis 189. SEP. <https://biolcontemporanea189.blogspot.com/2013/05/nucleo-celular-organizacion-estructural.html>.
- 75 Patrizi, G., Poger, M., 1967. The ultrastructure of the nuclear periphery. The zonula nucleum limitans. *J. Ultrastructure research* 17, 127-136.
- 76 Pederson T. 1998a. The plurifunctional nucleolus. *Nucleic Acids Res* 26: 3871–3876.
- 77 Pederson, T., 2011. «The Nucleolus.». Cold Spring Harb Perspect Biol 2011;3:a000638.
- 78 Pérez, Julio. 2014. La Célula. Núcleo celular. UAH, Instituto Cajal, Madrid, España. http://www3.uah.es/biologia_celular/LaCelula/Cel4Nuc.html.
- 79 Peter, M., Kitten, G. T., Lehner, C. F., Vorburger, K., Bailer, S. M., Maridor, G., Nigg, E. A. 1989. Cloning and sequencing of cDNA clones encoding chicken lamins A and B1 and comparison of the primary structures of vertebrate A and B-type lamins. *J Mol Biol* 208: 393–404.
- 80 Politz, J. C., Yarovoi, S., Kilroy, S. M., Gowda, K., Zwieb, C., Pederson, T., 2000. Signal recognition particle components in the nucleolus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 55–60.
- 81 Politz, J. C., Zhang, F., Pederson, T., 2006. MicroRNA-206 colocalizes with ribosome-rich regions in both the nucleolus and cytoplasm of rat myogenic cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 18957–18962.
- 82 Politz, J. C., Hogan, E. M., Pederson, T., 2009. MicroRNAs with a nucleolar location. *RNA* 15: 1705–1715.
- 83 Rabut, G., Doye, V., Ellenberg, J., 2004. Mapping the dynamic organization of the nuclear pore complex inside single living cells. *Nat Cell Biol* 6: 1114–1121.
- 84 Razafsky, D. y Hodzic, D., 2009. Review. Bringing KASH under the SUN: the many faces of nucleo-cytoskeletal connections. *J Cell Biol*, 186 (4): 461-72. DOI: 10.1083/jcb.200906068| Published August 17, 2009.
- 85 Reddy, K. L., Zullo, J. M., Bertolino, E., Singh, H., 2008. Transcriptional repression mediated by repositioning of genes to the nuclear lamina. *Nature* 452: 243–247. *En: Hetzer, 2010.*

- 86 Rincón, H y Recillas, F., 2008. La arquitectura nuclear y su dinámica. *REB* 27(4): 130-137, 2008.
- 87 Rudzinska, M. A., 1956. Further observations on the fine structure of the macronucleus in *Tokophrya infusionum*. *J. Biophysic. and Biochem. Cytol.*, 1956, Vol 2, No. 4, Suppl.
- 88 Sapp, J. 2005. "The Prokaryote-Eukaryote Dichotomy: Meanings and Mythology". *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 69 (2): 292–305. doi:10.1128/MMBR.69.2.292-305.2005. PMC 1197417. PMID 15944457.
- 89 Scaffidi, P. y Misteli, T. 2006. Lamin A-dependent nuclear defects in human aging. *Science* 312, 1059-1063.
- 90 Schirmer, E. C., Foisner, R., 2007. Proteins that associate with lamins: Many faces, many functions. *Exp Cell Res* 313: 2167–2179. *En: Hetzer, M. W., 2010. The Nuclear Envelope. Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010;2:a000539.
- 91 Sommerville, J., Brumwell, C. L., Politz, J. C., Pederson, T., 2005. Signal recognition particle assembly in relation to the function of amplified nucleoli of *Xenopus* oocytes. *J. Cell. Sci.* 118, 1299–1307. *En: Tsekrekou et al., 2017.*
- 92 Soyer-Gobillard, M. O., 2006. Edouard Chatton (1883–1947) and the dinoflagellate protists: concepts and models. *International Microbiology* 9: 173-177.
- 93 Spector, D. L., y Lamond A. I., 2011. Nuclear Speckles. *Cold Spring Harb Perspect Biol*; 3: a000646. doi: 10.1101/cshperspect.a000646.
- 94 Stryer, L. 2001. Bioquímica. 4a Edición. Editorial Reverte, S. A.
- 95 Swift, H. H., 1959. Studies on nuclear fine structure. *Brookhaven Symp Biol.* Nov; 12: 134-52. PMID: 13836127.
- 96 Terry, L. J., Shows, E. B., Wente, S. R., 2007. Crossing the nuclear envelope: Hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport. *Science* 318: 1412–1416. *En: Hetzer, 2010.*
- 97 Tsekrekou, M., Stratigi, K. y Chatzinikolaou, G., 2017. The Nucleolus: In Genome Maintenance and Repair. *Int. J. Mol. Sci.*, 18, 1411; doi: 10.3390/ijms18071411.
- 98 Ulianov, S. V., Gavrilov, A. A., Razin, S. V., 2015. Nuclear Compartments, Genome Folding and Enhancer-Promoter Communication. Chapter Five *En: International Review of Cell and Molecular Biology*, Volume 315, pp.183-244.

- 99 Vlcek, S. y Foisner, R., 2007. Lamins and lamin-associated proteins in aging and disease. *Curr Opin Cell Biol* 19: 298–304.
- 100 Voeltz, G. K., Prinz, W. A., 2007. Sheets, ribbons and tubules— how organelles get their shape. *Nat Rev Mol Cell Biol* 8: 258–264. *En: Hetzer, 2010.*
- 101 Vorburger, K., Kitten, G. T., Nigg, E. A., 1989. Modification of nuclear lamin proteins by a mevalonic acid derivative occurs in reticulocyte lysates and requires the cysteine residue of the C-terminal CXXM motif. *Embo J.* 8: 4007–4013.
- 102 Watson, M. L., 1962. Observations on a granule associated with chromatin in the nuclei of cells of rat and mouse. *J. Cell Biol* 13, 162.
- 103 Webster, M., Witkin, K. L., Cohen-Fix O., 2009. Sizing up the nucleus: nuclear shape, size and nuclear-envelope assembly. *Journal of Cell Science* 122, 1477-1486 Published by The Company of Biologists. doi:10.1242/jcs.037333.
- 104 Weil, P. A., 2012. Cap. 35: Organización, replicación y reparación del DNA. *En: Harper Bioquímica Ilustrada.29a edición. Mc Graw Hill. LANGE pp 354-376.*
- 105 Wilhelmsen, K., Litjens, S. H., Kuikman, I., Tshimbalanga, N., Janssen, H., van den Bout, I., Raymond, K., Sonnenberg, A., 2005. Nesprin-3, a novel outer nuclear membrane protein, associates with the cytoskeletal linker protein plectin. *J Cell Biol* 171: 799–810. *En: Hetzer, 2010.*
- 106 Wilhelmsen, K., Ketema, M., Truong, H., Sonnenberg, A., 2006. KASH-domain proteins in nuclear migration, anchorage and other processes. *J. Cell Sci.* 119, 5021-5029.
- 107 Worman, H. J. y Bonne, G., 2007. ‘Laminopathies’: A wide spectrum of human diseases. *Exp. Cell Res.* 313: 2121–2133.