



## **Guía de Estudio** **“Ciclo Celular”**

- **Objetivo:** Describir en secuencia los estados y características del ciclo celular incluyendo la mitosis y la citocinesis.

### **División y Muerte de las células**

En general, en los cromosomas, el material genético se encuentra organizado en secuencias de nucleótidos llamadas genes. Los genes portan información esencial para el funcionamiento de la célula y, por lo tanto, deben distribuirse en forma equitativa entre las células hijas. Las células se reproducen mediante un proceso conocido como división celular en el cual su material genético –el DNA– se reparte entre dos nuevas células hijas. En los organismos unicelulares, por este mecanismo aumenta el número de individuos en la población. En las plantas y animales multicelulares, la división celular es el procedimiento por el cual el organismo crece, partiendo de una sola célula, y los tejidos dañados son reemplazados y reparados. Una célula individual crece asimilando sustancias de su ambiente y transformándolas en nuevas moléculas estructurales y funcionales. Cuando una célula alcanza cierto tamaño crítico y cierto estado metabólico, se divide. Las dos células hijas comienzan entonces a crecer.

Las células eucarióticas pasan a través de una secuencia regular de crecimiento y división llamada ciclo celular. El ciclo celular se divide en tres fases principales: interfase, mitosis, y citocinesis. Para completarse, puede requerir desde pocas horas hasta varios días, dependiendo del tipo de célula y de factores externos como la temperatura o los nutrientes disponibles.

Cuando la célula está en los estadios interfásicos del ciclo, los cromosomas son visibles dentro del núcleo sólo como delgadas hebras de material filamentoso llamado cromatina.

Por medio del proceso de mitosis, los cromosomas se distribuyen de manera que cada nueva célula obtiene un cromosoma de cada tipo. Cuando comienza la mitosis, los cromosomas condensados, que ya se duplicaron durante la interfase, se hacen visibles bajo el microscopio óptico. La citocinesis es la división del citoplasma. Habitualmente, pero no siempre, la citocinesis acompaña a la mitosis o división del núcleo.

En el desarrollo y mantenimiento de la estructura de los organismos pluricelulares, no sólo se requiere de la división celular, que aumenta el número de células somáticas, sino también del proceso de apoptosis. La apoptosis es un proceso de muerte celular programada. En los vertebrados, por apoptosis se regula el número de neuronas durante el desarrollo del sistema nervioso, se eliminan linfocitos que no realizan correctamente su función y se moldean las formas de un órgano en desarrollo, eliminando células específicas.

Ciertas veces, una célula escapa a los controles normales de división y muerte celular. Cuando una célula comienza a proliferar de modo descontrolado se inicia el cáncer. Este crecimiento desmedido puede dar lugar a la formación de una masa de células denominada tumor.

### **La división celular**

Por medio de la división celular el DNA de una célula se reparte entre dos nuevas células hijas. La distribución de duplicados exactos de la información hereditaria es relativamente simple en las células procarióticas en las que, la mayor parte del material genético está en forma de una sola molécula larga y circular de DNA, a la que se asocian ciertas proteínas específicas. Esta molécula constituye el cromosoma de la célula y se duplica antes de la división celular. Cada uno de los dos cromosomas hijos se ancla a la membrana celular en polos opuestos de la célula.

Cuando la célula se alarga, los cromosomas se separan. Cuando la célula alcanza aproximadamente el doble de su tamaño original y los cromosomas están separados, la membrana celular se invagina y se forma una nueva pared, que separa a las dos células nuevas y a sus duplicados cromosómicos.

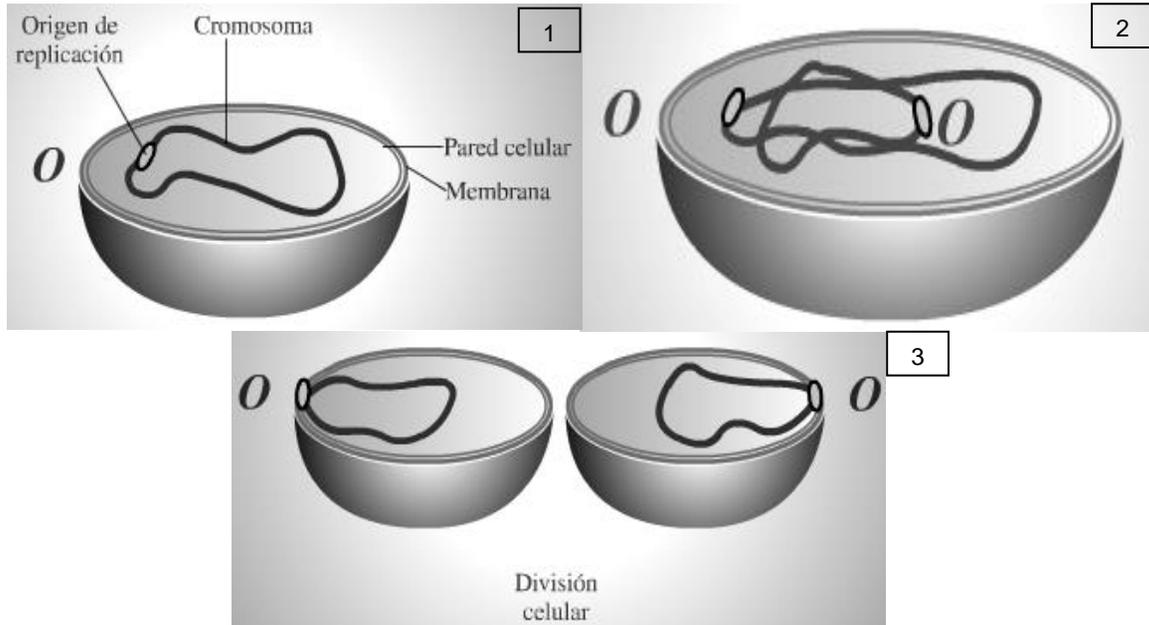
En las células eucarióticas, el problema de dividir exactamente el material genético es mucho más complejo que en las procarióticas. Una célula eucariótica típica contiene aproximadamente mil veces más DNA que una célula procariótica; este DNA es lineal y forma un cierto número de cromosomas diferentes.

Cuando estas células se dividen, cada célula hija tiene que recibir una copia completa, y sólo una, de cada uno de los 46 cromosomas. Además, las células eucarióticas contienen una variedad de organelos que también deben ser repartidas entre las células hijas.

Las soluciones a estos problemas son ingeniosas y complejas. En una serie de pasos, llamados colectivamente mitosis, un conjunto completo de cromosomas es asignado a cada uno de los dos núcleos hijos. Durante la mitosis, se forma el huso, una estructura constituida por microtúbulos, a la cual se une, en forma independiente, cada uno de los cromosomas presentes en la célula. Esta estructura permite que los cromosomas se separen unos de otros en forma organizada. La mitosis habitualmente es seguida de un proceso de citocinesis que divide a la célula en dos células nuevas. Cada una contiene, no sólo un núcleo con un complemento de cromosomas completo, sino también, aproximadamente, la mitad del citoplasma, incluyendo las organelas y muchas macromoléculas de la célula materna.

La mitosis y la citocinesis son los acontecimientos culminantes de la división celular en los eucariotas. Sin embargo, representan solamente dos etapas de un proceso mayor, el ciclo celular.

Diagrama esquemático de la división celular en una bacteria. El anclaje del cromosoma duplicado a la membrana celular asegura la distribución equitativa de la información genética a cada célula hija.



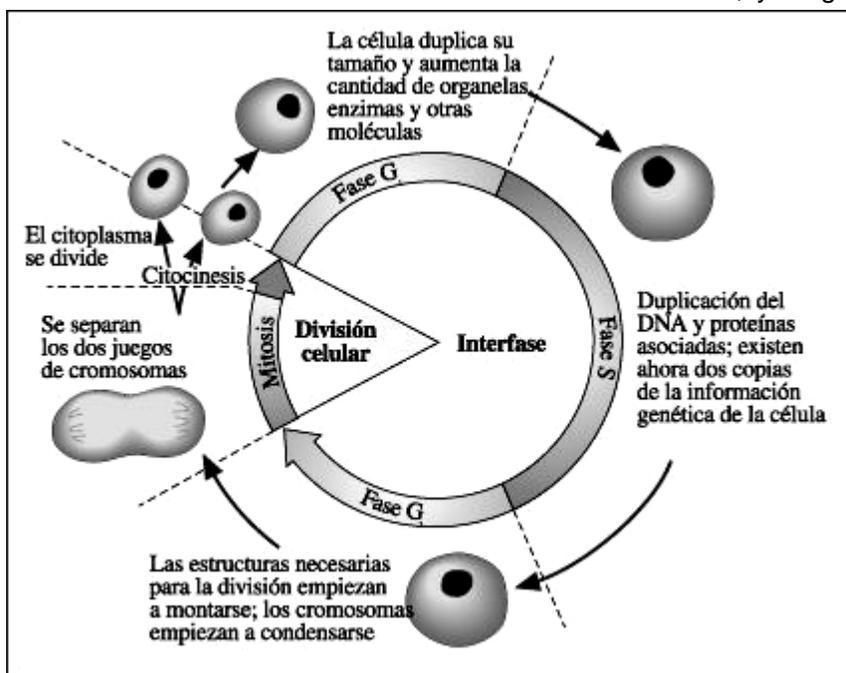
### Ciclo celular

El ciclo celular consiste en tres fases: interfase, mitosis, y citocinesis. Antes de que una célula eucariótica pueda comenzar la mitosis y dividirse efectivamente, debe duplicar su DNA, sintetizar histonas y otras proteínas asociadas con el DNA de los cromosomas, producir una reserva adecuada de organelos para las dos células hijas y ensamblar las estructuras necesarias para que se lleven a cabo la mitosis y la citocinesis. Estos procesos preparatorios ocurren durante la interfase, en la cual, a su vez, se distinguen tres etapas: las fases G<sub>1</sub>, S y G<sub>2</sub>.

En la fase G<sub>1</sub>, las moléculas y estructuras citoplasmáticas aumentan en número; en la fase S, los cromosomas se duplican; y en la fase G<sub>2</sub>, comienza la condensación de los cromosomas y el ensamblado de las estructuras especiales requeridas para la mitosis y la citocinesis. Durante la mitosis, los cromosomas duplicados son distribuidos entre los dos núcleos hijos, y en la citocinesis, el citoplasma se divide, separando a la célula materna en dos células hijas.

El ciclo celular está finamente regulado. Esta regulación ocurre en distintos momentos y puede involucrar la interacción de diversos factores, entre ellos, la falta de nutrientes y los cambios en temperatura o en pH, pueden hacer que las células detengan su crecimiento y su división. En los organismos multicelulares, además, el contacto con células contiguas puede tener el mismo efecto.

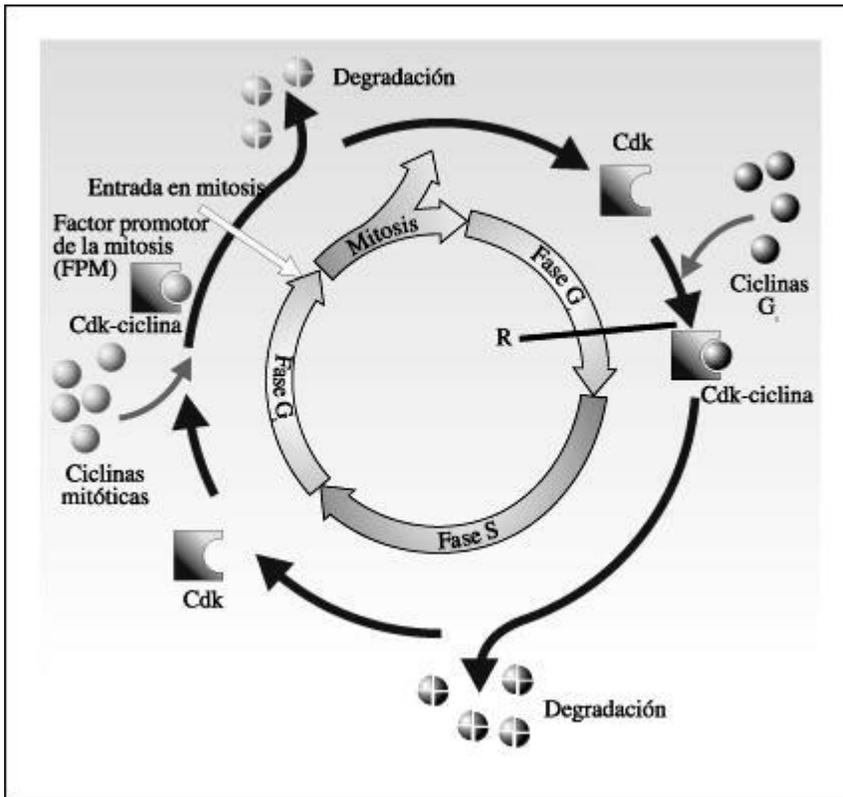
En cierto momento del ciclo celular, la célula "decide" si va a dividirse o no. Cuando las células normales cesan su crecimiento por diversos factores, se detienen en un punto tardío de la fase G<sub>1</sub>, —el punto R ("restricción"), primer punto de control del ciclo celular—. En algunos casos, antes de alcanzar el punto R, las células pasan de la fase G<sub>1</sub> a un estado especial de reposo, llamado G<sub>0</sub>, en el cual pueden permanecer durante días, semanas o años. Una vez que las células sobrepasan el punto R, siguen necesariamente a través del resto de las fases del ciclo, y luego se dividen. La fase G<sub>1</sub> se completa



rápidamente y, en la fase S, comienza la síntesis de DNA y de histonas. Existe otro mecanismo de control durante el proceso mismo de duplicación del material genético, en la fase S, que asegura que la duplicación ocurra sólo una vez por ciclo. Luego, la célula entra en la fase G<sub>2</sub> del ciclo. En G<sub>2</sub>, existe un segundo punto de control en el cual la célula "evalúa" si está preparada para entrar en mitosis. Este control actúa como un mecanismo de seguridad que garantiza que solamente entren en mitosis aquellas células que hayan completado la duplicación de su material genético. El pasaje de la célula a través del punto R depende de la integración del conjunto de señales externas e internas que recibe. El sistema de control del

ciclo celular está basado en dos proteínas clave, las ciclinas y las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (Cdk), que responden a esta integración de señales.

El ciclo celular. La división celular, constituida por la mitosis (división del núcleo) y la citocinesis (división del citoplasma), ocurre después de completarse las tres fases preparatorias que constituyen la interfase.



Durante la fase S (de síntesis) se duplica el material cromosómico. Entre la división celular y la fase S hay dos fases G (del inglés gap, intervalo). La primera de ellas (G1) es un período de crecimiento general y duplicación de las organelas citoplasmáticas. Durante la segunda (G2), comienzan a ensamblarse las estructuras directamente asociadas con la mitosis y la citocinesis. Después de la fase G2 ocurre la mitosis, que usualmente es seguida de inmediato por la citocinesis. En las células de diferentes especies o de diferentes tejidos dentro del mismo organismo, las diferentes fases ocupan distintas proporciones del ciclo celular completo.

Las proteínas quinasas (Cdk) se asocian con distintas ciclinas en las diferentes etapas del ciclo celular, formando el complejo Cdk-ciclina. La activación de este complejo

dispara procesos que conducen a la célula a través de las distintas fases del ciclo. La degradación de las ciclinas inactiva el complejo.

El número de veces que una célula se ha dividido anteriormente también influye en la división celular. Cuanto mayor edad tiene el organismo de donde se toman las células, menor será el número de veces que las células se dividan en cultivo. A este fenómeno se lo denomina senescencia o envejecimiento celular. Esta restricción en el número de divisiones se correlaciona con el acortamiento progresivo de los extremos de los cromosomas –los telómeros– a lo largo de los sucesivos ciclos celulares. Esto no ocurre en ciertos tipos celulares, como en las células germinales o en algunas células de la sangre. En estas células, se encuentra activa una enzima llamada telomerasa, que agrega continuamente DNA a los extremos de los cromosomas, evitando su acortamiento. Esta enzima también se encuentra activa en células cancerosas.

### Mitosis

La mitosis cumple la función de distribuir los cromosomas duplicados de modo tal que cada nueva célula obtenga una dotación completa de cromosomas. La capacidad de la célula para llevar a cabo esta distribución depende del estado condensado de los cromosomas durante la mitosis y del ensamble de microtúbulos denominado huso.

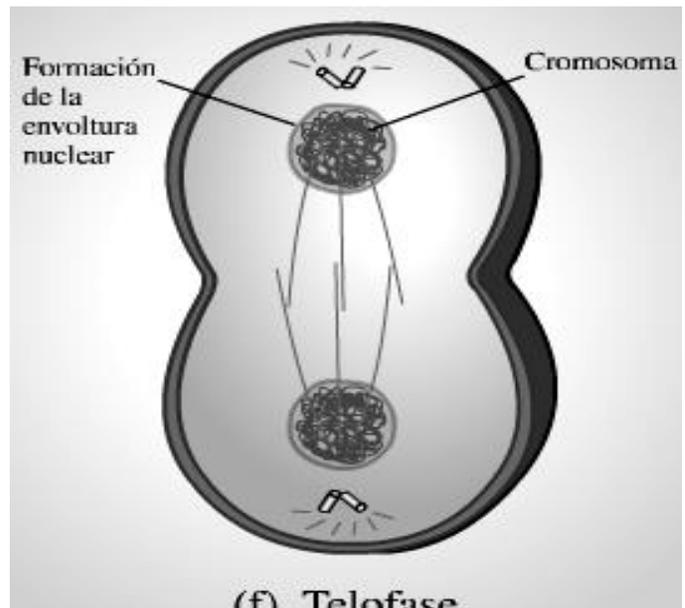
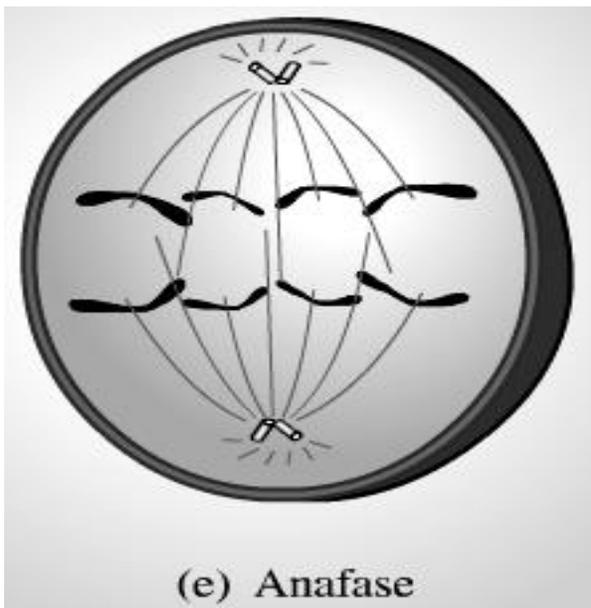
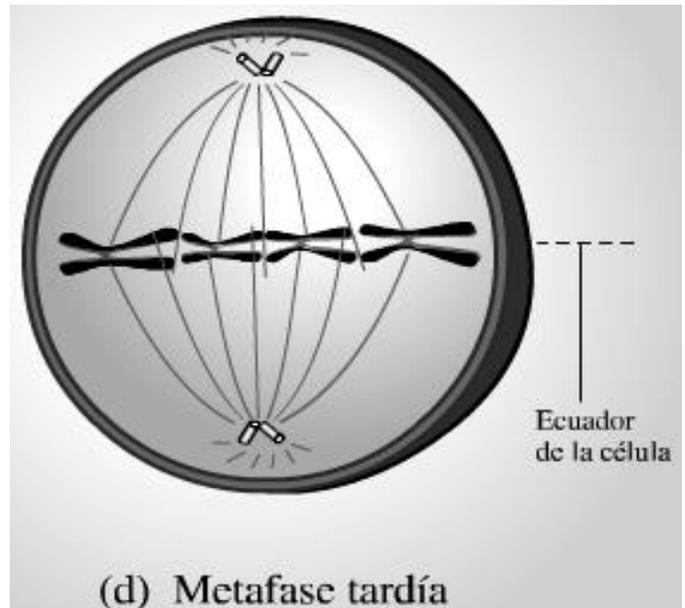
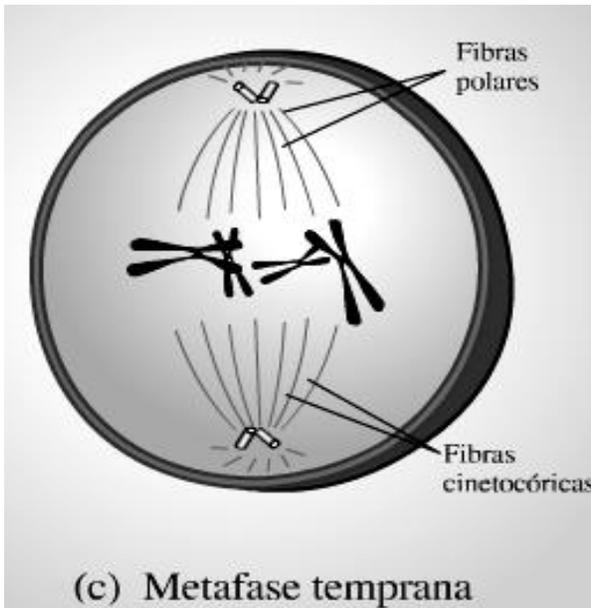
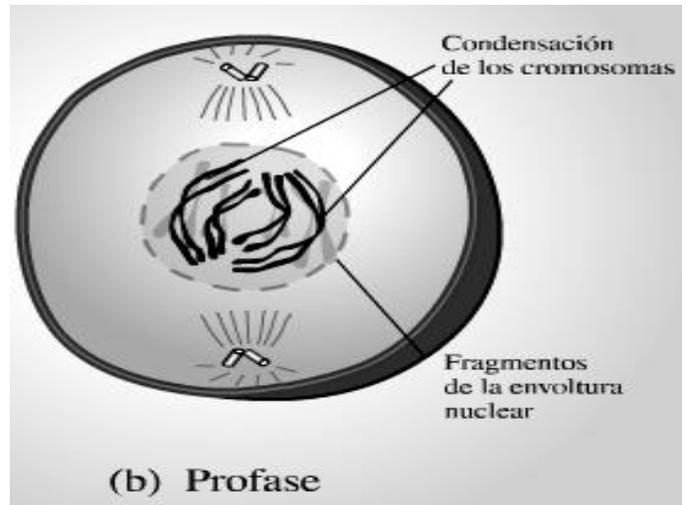
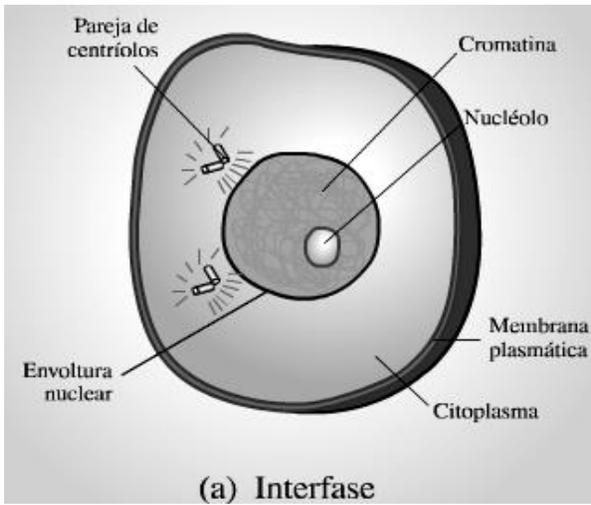
En los estadios tempranos de la mitosis, cada uno de los cromosomas consiste en dos copias idénticas, llamadas cromátidas, que se mantienen juntas por sus centrómeros. Simultáneamente se organiza el huso, cuya formación se inicia a partir de los centrosomas.

Tanto en las células animales como en las vegetales, el entramado del huso está formado por fibras que se extienden desde los polos al ecuador de la célula. Otras fibras están unidas a las cromátidas al nivel de los cinetocoros, estructuras proteicas asociadas con los centrómeros. La profase finaliza con la desintegración de la envoltura nuclear y la desaparición de los nucléolos.

Durante la metafase, los pares de cromátidas, dirigidos por las fibras del huso, se mueven hacia el centro de la célula. Al final de la metafase se disponen en el plano ecuatorial. Durante la anafase se separan las cromátidas hermanas, y cada cromátida –ahora un cromosoma independiente– se mueve a un polo opuesto. Durante la telofase se forma una envoltura nuclear alrededor de cada grupo de cromosomas. El huso comienza a desintegrarse, los cromosomas se desenrollan y una vez más se extienden y aparecen difusos.

### Responde:

1. ¿Qué son las proteínas ciclinas y Cdk? ¿Cuál es su rol en el ciclo celular?



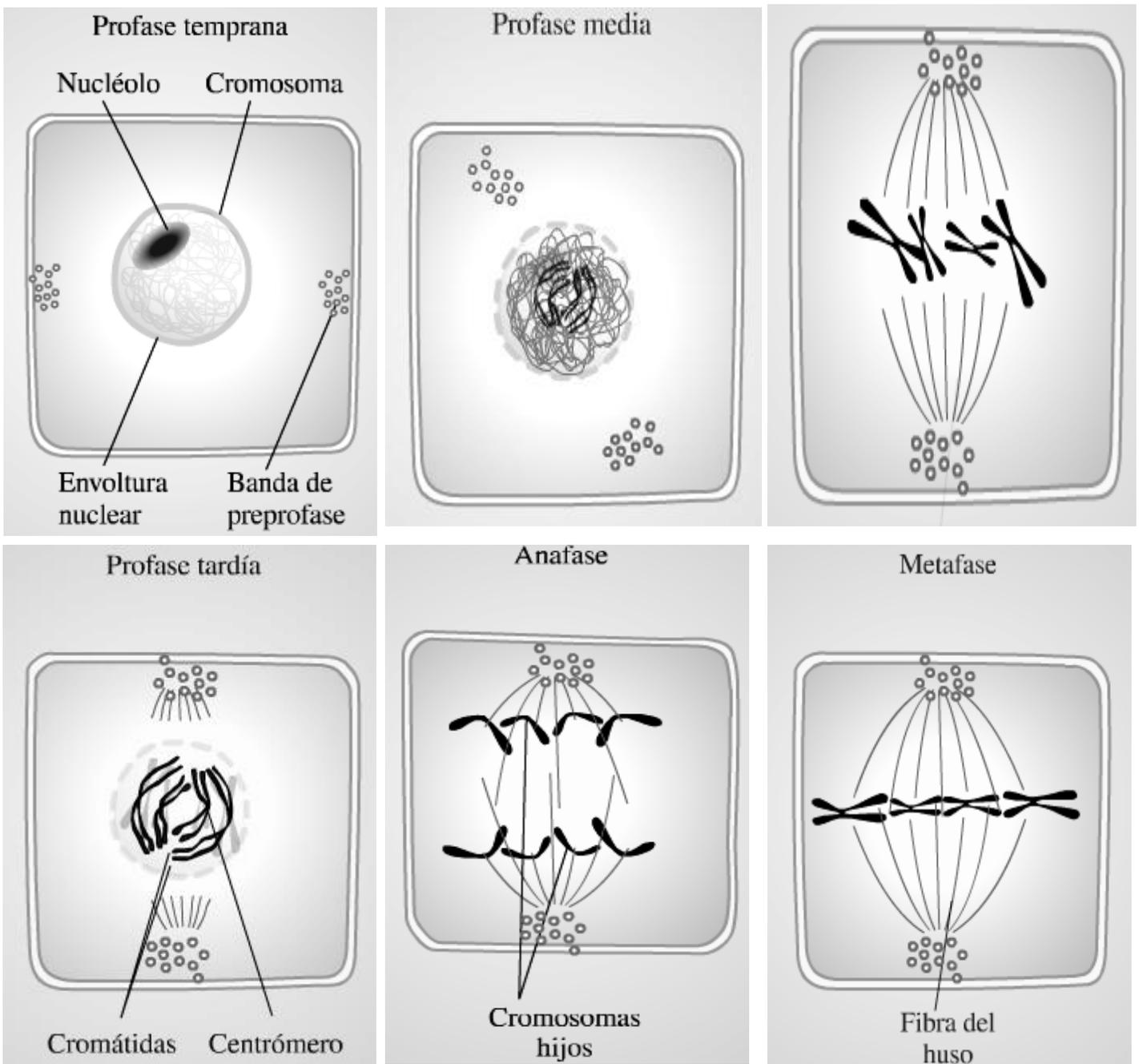
- a) Interfase. La cromatina ya está duplicada pero todavía no se ha condensado. Dos pares de centriolos se encuentran justo al lado de la envoltura nuclear.
- b) Profase. Los centriolos empiezan a moverse en dirección a los polos opuestos de la célula, los cromosomas condensados son ya visibles, la envoltura nuclear se rompe y comienza la formación del huso mitótico.
- c) Metafase temprana. Las fibras polares y cinetocóricas del huso tiran de cada par de cromátides hacia un lado y otro.
- d) Metafase tardía. Los pares de cromátides se alinean en el ecuador de la célula.
- e) Anafase. Las cromátides se separan. Las dos dotaciones de cromosomas recién formados son empujadas hacia polos opuestos de la célula.

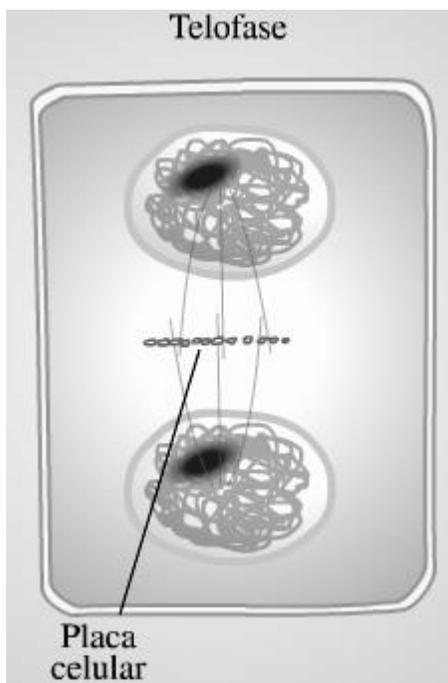
f) Telofase. La envoltura nuclear se forma alrededor de cada dotación cromosómica y los cromosomas se descondensan y adquieren, nuevamente, un aspecto difuso. Los nucléolos reaparecen. El huso mitótico se desorganiza y la membrana plasmática se invagina en un proceso que hace separar las dos células hijas.

**Citocinesis**

La citocinesis es la división del citoplasma y difiere significativamente en las células vegetales y en las animales. En las células animales, durante la telofase § temprana la membrana comienza a constreñirse alrededor de la circunferencia de la célula, en el plano ecuatorial del huso. La constricción se produce por la contracción de un anillo compuesto principalmente por filamentos de actina y miosina –el anillo contráctil– que se encuentra unido a la cara citoplasmática de la membrana celular. El anillo contráctil actúa en la membrana de la célula materna, a la altura de su línea media, estrangulándola hasta que se separan las dos células hijas.

En las células vegetales, una serie de vesículas divide al citoplasma en la línea media. Estas vesículas, son producidas por los complejos de Golgi y contienen polisacáridos. Las vesículas migran hacia el plano ecuatorial, transportadas por los microtúbulos remanentes del huso mitótico; finalmente se fusionan y forman una estructura plana limitada por membrana, la placa celular. A medida que se agregan más vesículas, los bordes de la placa en crecimiento se fusionan con la membrana de la célula y se forma una capa de polisacáridos entre las dos células hijas, completándose su separación. Esta capa se impregna con pectinas y forma finalmente la laminilla media. Cada nueva célula construye, así, su propia pared celular, depositando celulosa y otros polisacáridos sobre la superficie externa de su membrana celular. Cuando se completa la división celular, se han producido dos células hijas, más pequeñas que la célula materna, pero indistinguibles de ésta en cualquier otro aspecto.





El plano de la división celular se establece en la fase G2 tardía del ciclo celular, cuando los microtúbulos del citoesqueleto se reorganizan en una estructura circular, conocida como banda de preprofase, justo por dentro de la pared celular. Aunque esta banda desaparece al comenzar la profase, determina la ubicación futura del ecuador y de la placa celular. Los microtúbulos de la banda se reensamblan luego en el huso, en una zona clara que se origina alrededor del núcleo en el curso de la profase. En la citocinesis, que comienza durante la telofase, la placa celular se extiende gradualmente hacia afuera hasta que alcanza la región exacta de la pared celular ocupada previamente por la banda de preprofase. Las vesículas que originan la placa celular son aparentemente guiadas a su posición por las fibras del huso que quedan entre los núcleos hijos.

### **Apoptosis**

En la formación de un individuo, la muerte celular o apoptosis es tan importante como la división celular. La mayoría de las células fabrican las proteínas que forman parte de una maquinaria para su propia destrucción. Esta maquinaria letal está compuesta por enzimas capaces de degradar proteínas (proteasas) cuya activación produce, directa o indirectamente, cambios celulares característicos.

Las células que entran en apoptosis se encogen y se separan de sus vecinas; luego las membranas celulares se ondulan y se forman burbujas en su superficie; la cromatina se condensa y los cromosomas se fragmentan; finalmente, las células se dividen en numerosas vesículas, los cuerpos apoptóticos, que serán engullidas por células vecinas.

Las enzimas involucradas en el proceso de apoptosis permanecen normalmente inactivas en las células, respondiendo a mecanismos de control estrictos. Los mecanismos de control son los responsables de activar la maquinaria letal en momentos particulares de la vida de la célula, respondiendo a señales externas o internas. Cualquier alteración en estos mecanismos de control puede tener consecuencias nefastas para el organismo, creando estados patológicos producidos tanto por la pérdida de células normales como por la sobrevida de células que deberían entrar en apoptosis.

Cuando una célula muere por daño o envenenamiento, proceso denominado necrosis, normalmente se hincha y explota, derramando su contenido en el entorno. Como consecuencia, se produce una inflamación que recluta leucocitos, y que puede lesionar el tejido normal que la circunda. La apoptosis, a diferencia de la necrosis, es un tipo de muerte activa, que requiere gasto de energía por parte de la célula y es un proceso ordenado en el que no se desarrolla un proceso inflamatorio.

### **El control de la proliferación celular y el cáncer**

La capacidad de proliferar en forma descontrolada está relacionada con la acumulación de ciertos cambios en la célula. El cáncer es el resultado de una serie de modificaciones accidentales en el material genético que trae como consecuencia la alteración del comportamiento normal de la célula. Existen genes que contribuyen a originar un cáncer los cuales, en sus "versiones normales", están relacionados con el control del crecimiento y la sobrevida de la célula. Entre ellos, los protooncogenes estimulan la proliferación celular y los genes supresores de tumores, la inhiben. La versión alterada de un protooncogen se denomina oncogen (del griego onkos, "tumor") y puede ser responsable, por ejemplo, del aumento desmedido de una proteína estimuladora del crecimiento. Por otra parte, la versión alterada de un gen supresor puede resultar en la pérdida de una proteína inhibidora del crecimiento o de una proteína activadora de la muerte programada. En ambos casos, la presencia de estos genes alterados conduce a la proliferación descontrolada de las células que se encuentra en el origen de todo cáncer.

Mientras las células tumorales quedan restringidas a una masa única, se dice que el tumor es benigno. Un tumor benigno puede proseguir su crecimiento sin invadir el tejido circundante; puede también detener su crecimiento o reducirse. En muchas ocasiones, es posible removerlo quirúrgicamente y lograr así una cura completa. Una característica clave de las células cancerosas es que, a diferencia de las células normales, tienen la capacidad de emigrar, invadir nuevos tejidos y establecer nuevas colonias. Este proceso se denomina metástasis. Un tumor que adquiere esta capacidad pasa a ser maligno y causa frecuentemente la muerte.

**Responde:**

1. **¿Qué es la Apoptosis? Menciona en 4 pasos cómo ocurre la Apoptosis**
2. **Explica qué ocurriría si hay una mutación que afecte a los protooncogenes**
3. **Explica qué ocurriría si hay una mutación que afecte a los genes supresores**