Compilado por Dr. Juan Pablo Coulleri

Eje: Ambiente Año: 2021

Objetivos:

- Comprender la Mitosis y la Meiosis y sus diferencias.
- Interpretar el Ciclo celular y sus mecanismos de control.

Contenidos

- Mitosis y Meiosis
- Ciclo celular
- Control del Ciclo Celular
- Apoptosis

# División Celular y Ciclo celular

En la antigüedad ¿Qué se sabía sobre el contenido del núcleo celular? Pronto, se hizo evidente que los componentes más conspicuos eran los cromosomas, los cuales resultaron poseer propiedades únicas que los diferenciaba del resto de las estructuras celulares. Una propiedad que intrigaba especialmente a los biólogos era la constancia del número de cromosomas de una célula a otra dentro de un organismo, de un organismo a otro de la misma especie y de generación en generación en esa especie. En consecuencia, se planteó la siguiente pregunta: ¿Cómo se mantiene el número de cromosomas? La pregunta se resolvió observando con el microscopio el comportamiento de los cromosomas durante la división celular; de tales observaciones surgió la hipótesis de que los cromosomas son las estructuras portadoras de los genes.

La mitosis es la división nuclear asociada a la división de las células somáticas (las células de un organismo eucariótico que no van a convertirse en células sexuales). Las etapas del ciclo de división celular (Fig. 1) son similares en la mayoría de los organismos. Las dos partes fundamentales del ciclo son la interfase (que abarca la fase G1, la fase de Síntesis y la fase G2) y la mitosis. El acontecimiento clave de la interfase tiene lugar en la fase S (fase de síntesis) en la cual se replica el ADN de cada cromosoma. La consecuencia de la replicación del ADN es que todos los cromosomas están compuestos por dos cromátidas hermanas que se extienden longitudinalmente una junto a la otra. Estas cromátidas hermanas no se observan durante la interfase pero se hacen visibles durante la profase, una etapa temprana de la mitosis durante la cual los cromosomas se contraen en una serie de estructuras espirales que pueden desplazarse más fácilmente. Una versión simplificada de los principales acontecimientos de la mitosis se muestra en la Figura 2.

La siguiente etapa es la metafase, en la cual cada pareja de cromátidas hermanas se sitúa en el plano ecuatorial de la célula.

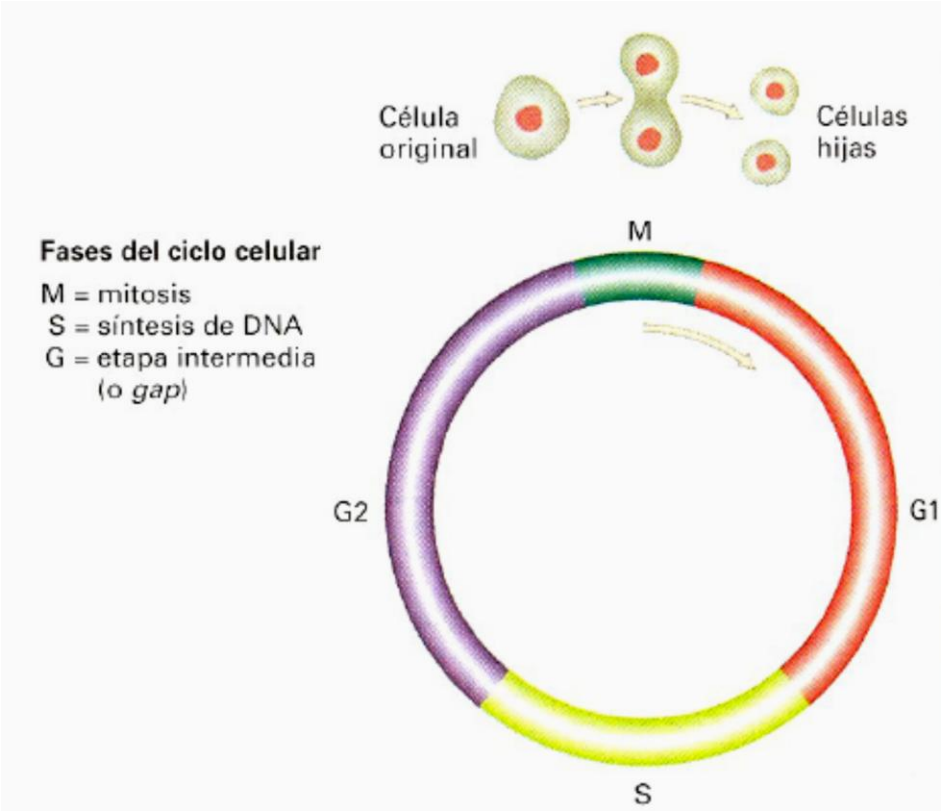



**Fig. 1.** Fases del ciclo celular

En la **anafase,** las cromátidas hermanas son empujadas a los polos opuestos de la célula mediante microtúbulos que se unen a los centrómeros. Los microtúbulos forman parte del huso mitótico, una serie de fibras paralelas que se extienden de un polo a otro de la célula. El proceso de separación de las cromátidas se completa en la **telofase** durante la cual la membrana nuclear se reconstituye alrededor de cada núcleo y la célula se divide en **dos células hijas**. Cada una de ellas hereda una cromátida de cada pareja de cromátidas hermanas, obteniendo así una copia de cada cromosoma. Por tanto, este tipo de división produce dos células genéticamente idénticas a una única célula progenitora. Divisiones celulares sucesivas y las divisiones mitóticas acompañantes tienen como resultado una población de células idénticas genéticamente. Partiendo de esta descripción simplificada vemos que los dos procesos fundamentales de la mitosis son la *replicación del ADN* seguida de la *segregación*. La segregación es el nombre que se da a la separación de los dos cromosomas homólogos o de las cromátidas.

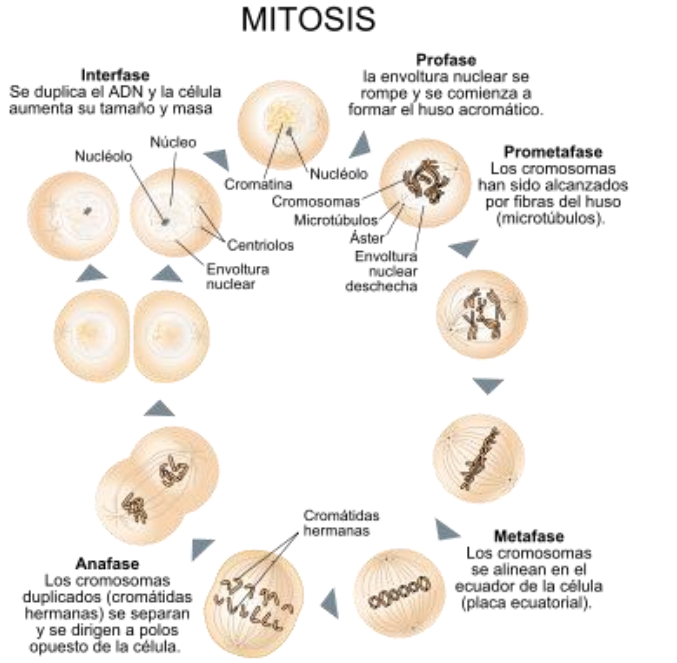



**Fig. 2.** Fases de la Mitosis

Aunque los primeros investigadores no conocían el ADN ni que se replicaba durante la interfase ya resultaba evidente que la mitosis era el proceso mediante el cual se mantenía el número de cromosomas durante la división celular. Por tanto, los cromosomas parecían ser los candidatos naturales para contener los genes. No obstante, quedaba aún un problema concerniente a la unión de los dos gametos en el proceso de fecundación. Sabían que en dicho proceso los dos núcleos se fusionan, pero aun así, el número de cromosomas permanece constante. ¿Qué es lo que impide la duplicación del número de cromosomas en cada generación? Este enigma se resolvió tras la predicción de un tipo de división especial que reducía a la mitad el número de cromosomas. Dicha división especial, que fue descubierta finalmente en tejidos productores de gametos de plantas y animales, se denomina **Meiosis**. La Figura 3 muestra un esquema simplificado de ésta.

**Meiosis** es el nombre que reciben las dos divisiones nucleares sucesivas denominadas meiosis I y meiosis II, de unas células especiales denominadas **meiocitos**. Las dos divisiones meióticas y sus divisiones celulares acompañantes dan lugar a un grupo de cuatro células denominadas productos meióticos. En los animales y las plantas, los productos meióticos se transforman en gametos haploides. En la especie humana y otros animales, la meiosis tiene lugar en las gónadas, y los productos de la meiosis se denominan gametos: esperma (o más apropiadamente, espermatozoides) y óvulos. La meiosis viene precedida por una fase S en la que se replica el ADN de cada cromosoma para formar las cromátidas hermanas tal y como sucede en la mitosis. Como en la mitosis, las cromátidas hermanas se vuelven visibles en la profase I. Sin embargo, a diferencia de la mitosis, los cromosomas homólogos se emparejan (en la metafase 1) para formar grupos de cuatro cromátidas denominados **tétradas**. Las cromátidas no hermanas se acoplan en un proceso de ruptura y reunión denominado recombinación durante el cual intercambian fragmentos cromosómicos entre sí. En la anafase I, cada uno de los dos pares de cromátidas hermanas es empujado hacia un núcleo distinto de las células hijas. En la anafase II las propias cromátidas hermanas se separan en los dos núcleos hijos que resultan de esa división. Por con siguiente, vemos que los acontecimientos fundamentales de la meiosis son la replicación del ADN, seguida del apareamiento de homólogos, de la segregación y luego de

otra segregación. Por tanto, para cada tipo cromosómico el número de moléculas de ADN va de 2→ 4→2→l. Y, cada producto de la meiosis ha de contener, por tanto, un cromosoma de cada tipo, la mitad del número que contenía el meiocitos original.

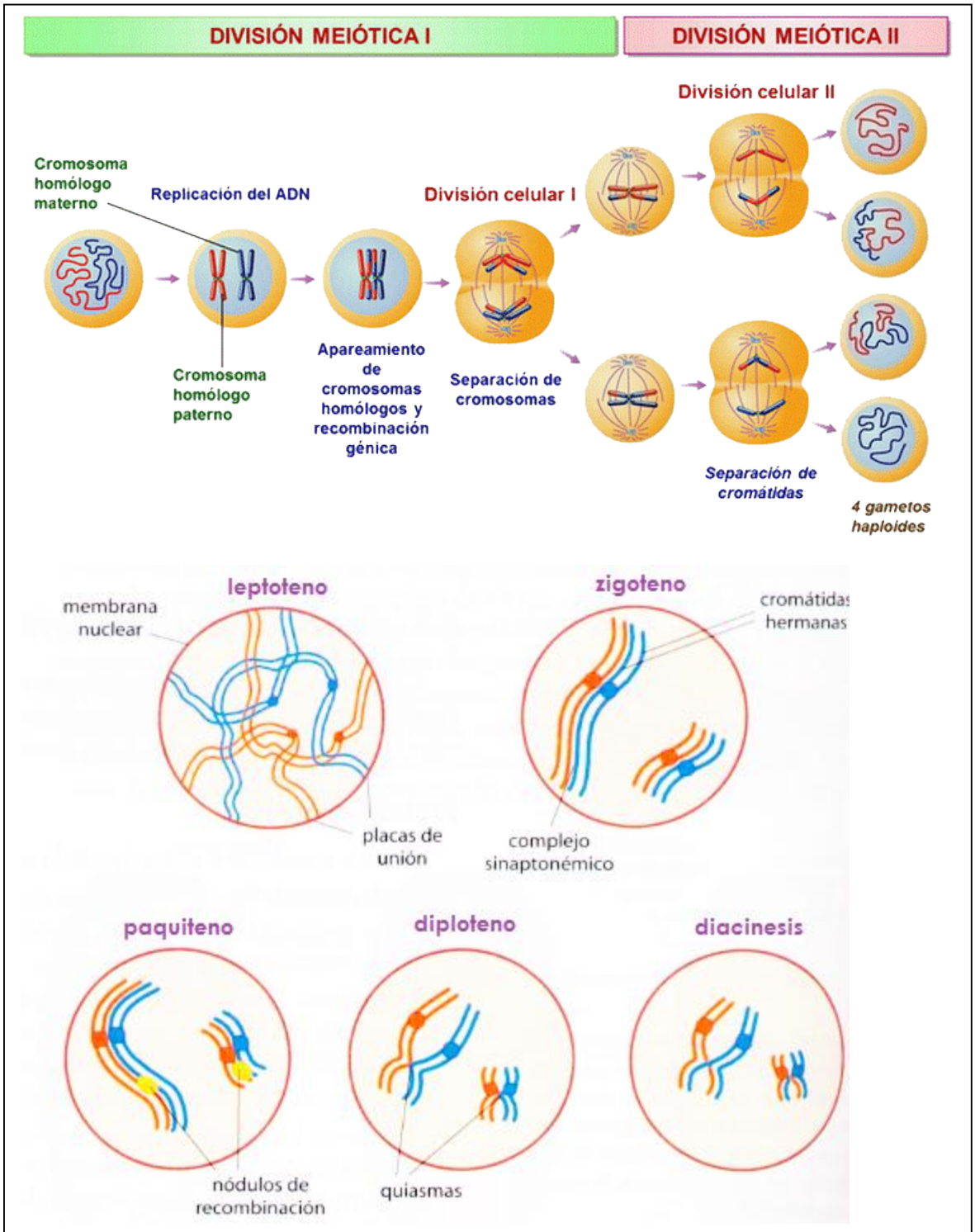



**Fig. 3. Arriba)** Fases de la Meiosis. **Abajo)** Fases de la Profase I, durante el paquiteno es donde ocurre la recombinación genética entre cromosomas homólogos.

## Bases moleculares de la mitosis y la meiosis

Sabemos que, a nivel genético, un cromosoma es una sola molécula de ADN. La célula y la división celular son posibles gracias a la replicación del ADN, que tiene lugar durante la fase S previa a la división. Dicha replicación genera dos cromátidas hermanas. La Figura 4 muestra la formación de las cromátidas a nivel del ADN. Los acontecimientos de mitosis y meiosis pueden representarse, a nivel del ADN, como muestra la Figura 5 para un individuo diploide heterocigótico. La adhesión y el apareamiento de los cromosomas son también propiedades moleculares claves.

Tanto en la mitosis como en la meiosis las cromátidas hermanas se mantienen unidas a lo largo de su longitud hasta que se separan en la anafase de la mitosis o en la anafase II de la meiosis. La adhesión de las cromátidas hermanas se debe a unas proteínas adhesivas especiales.

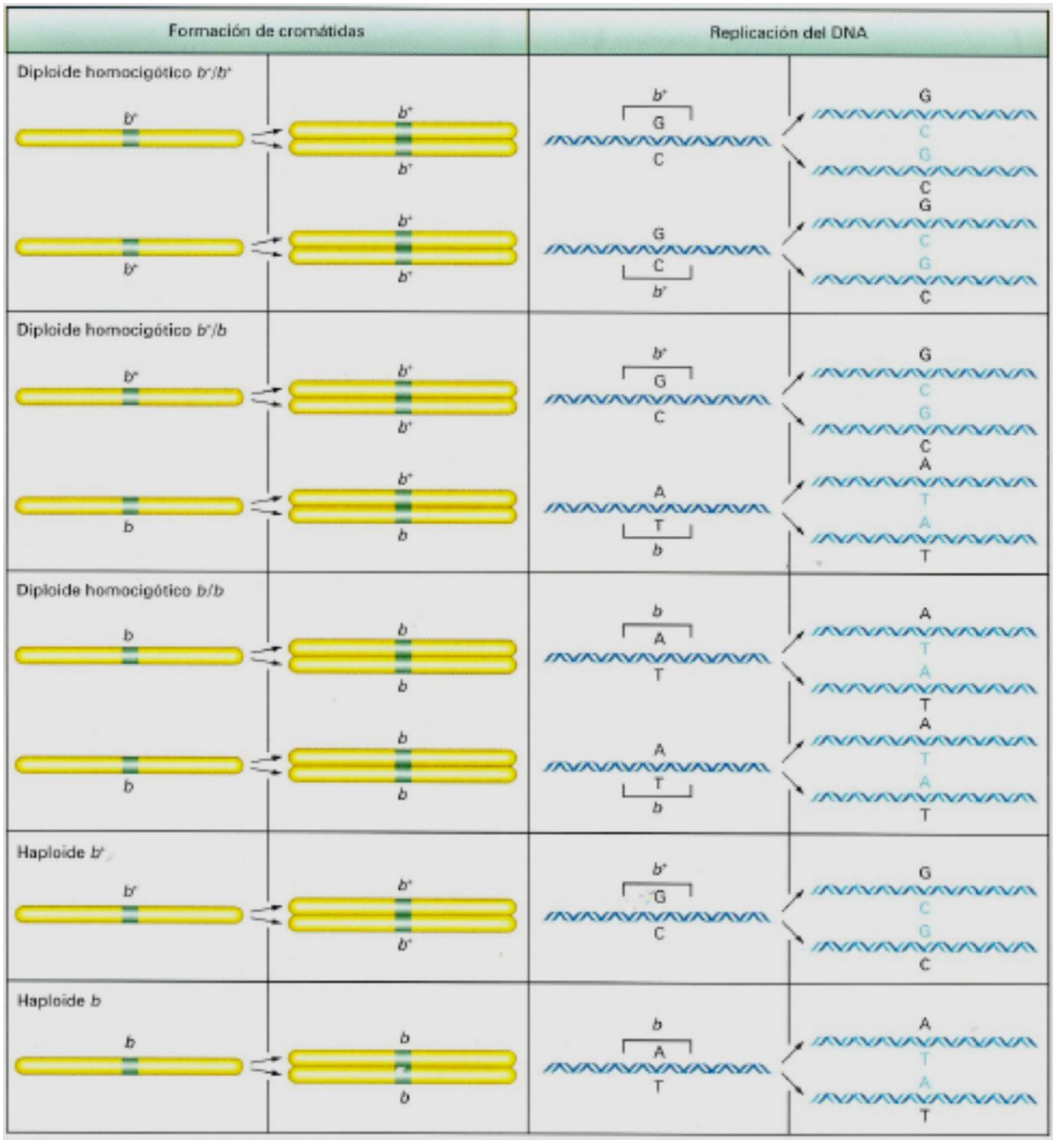



**Fig. 4.** Relación entre la formación de cromátidas y la replicación subyacente del ADN. Se representan tres células diploides y dos células haploides de genotipos diferentes. El alelo silvestre se denomina *b'* y su alelo mutante *b*. El alelo mutante *b* se ha formado por sustitución de un par de bases G C del tipo silvestre por un par de bases A T en el alelo mutante.

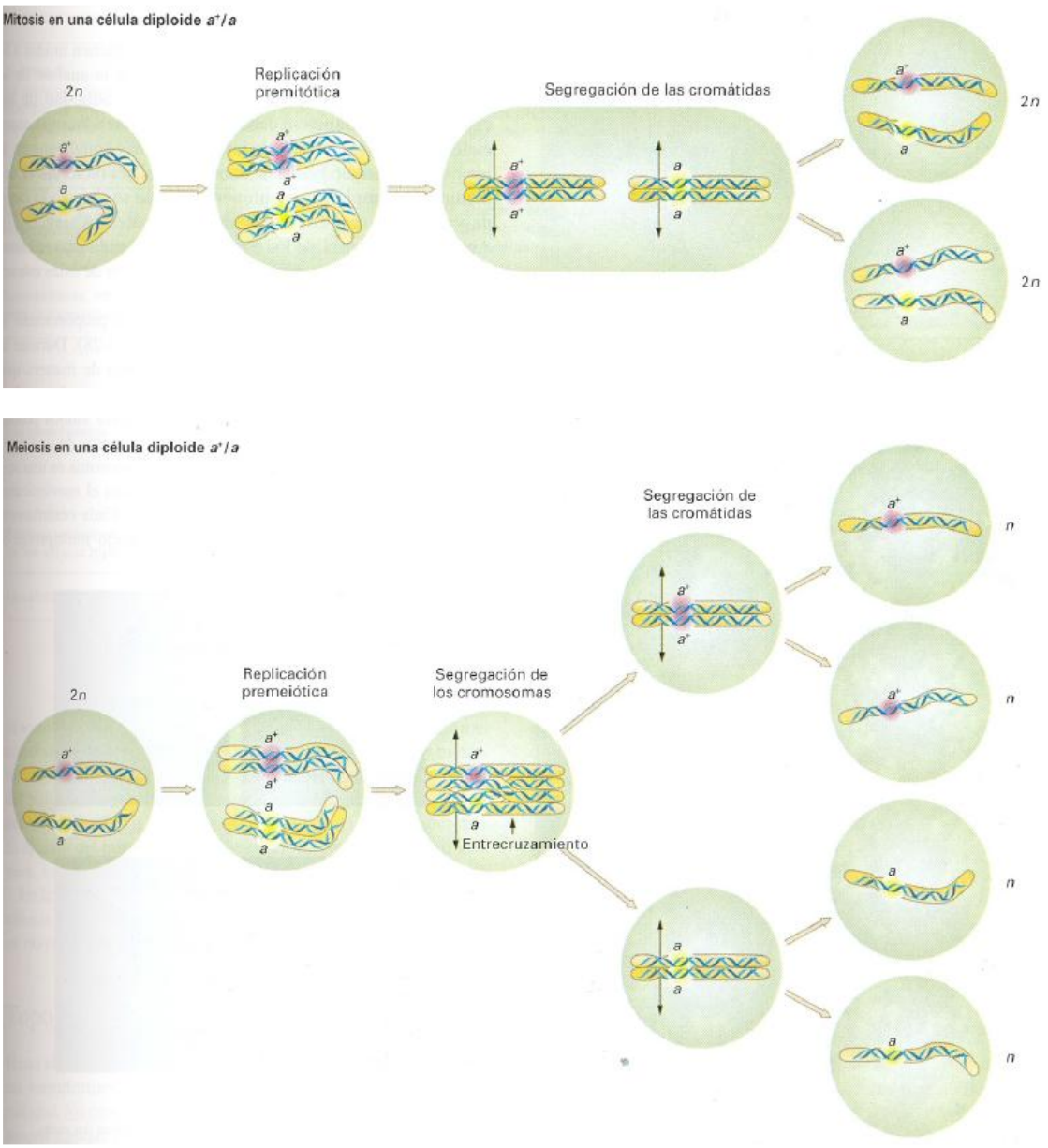



**Fig.5.** Representación simplificada de la mitosis y la meiosis al nivel del ADN. En ambos casos se parte de una célula diploide de

El emparejamiento de los cromosomas homólogos en la meiosis se consigue gracias a unos ensamblajes moleculares denominados complejos sinaptonémicos que se sitúan a lo largo de y entre los cromosomas homólogos apareados (Fig. 6). Aunque la existencia de los complejos sinaptonémicos se conoce desde hace tiempo el funcionamiento exacto de estas estructuras todavía se está estudiando.

Las fibras del huso mitótico son las que proporcionan la fuerza motriz de la mitosis y la meiosis (Fig. 7). Durante la división nuclear se forman las fibras del huso de manera que éste queda paralelo al eje de la célula y conecta ambos polos. Las fibras del huso están constituidas por polímeros de una proteína llamada

tubulina. El centrómero del cromosoma es una secuencia específica de ADN que es esencial para el movimiento de las cromátidas durante la división celular. Cada centrómero actúa como un sitio de unión para un complejo multiproteíco denominado cinetocoro. A su vez, los cinetocoros funcionan como sitios de unión para los microtúbulos. Uno o varios microtúbulos de un polo se unen a un cinetocoro, y un número similar del polo opuesto se une al otro cinetocoro. Entonces, las fibras del huso tiran de las cromátidas hermanas hacia polos opuestos. El aparato del huso y los complejos cinetocoro-centrómero son, pues, los que determinan la fidelidad de la división nuclear.

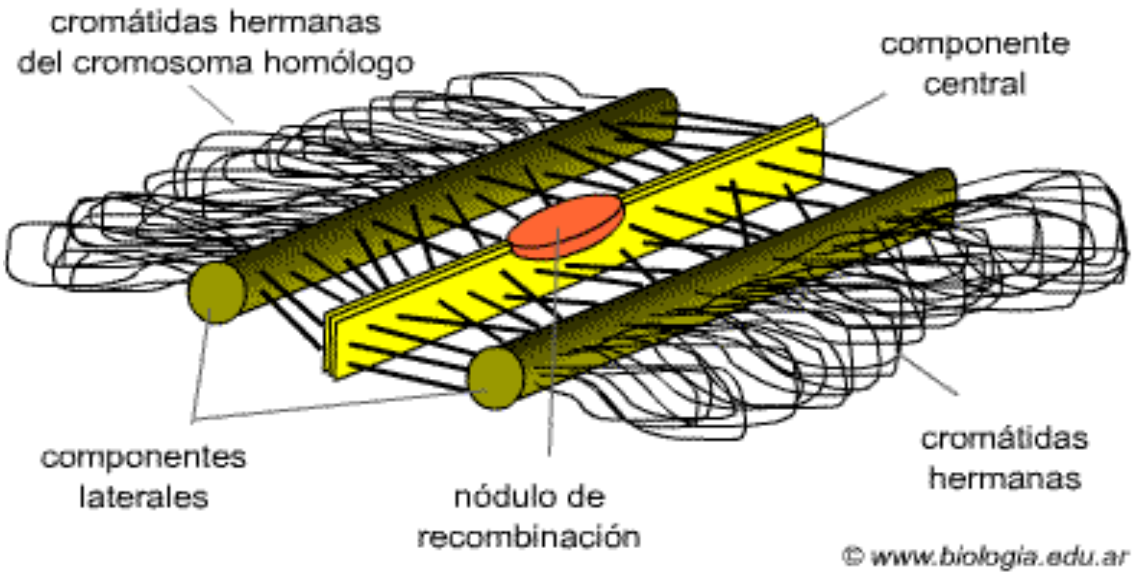



**Fig. 6.** Complejo sinamptonemico, donde ocurre la recombinación genética.

## Topografía de la dotación cromosómica

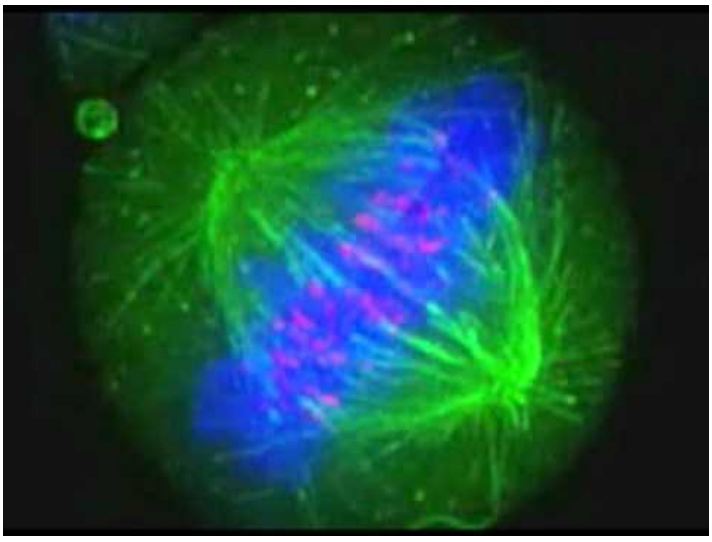


**Fig. 7.** Marcado fluorescente del huso mitotico (en verde) y de los cromosomas (en azul) durante la mitosis.

Hasta ahora, hemos considerado los cromosomas como estructuras vermiformes que contienen ADN (por tanto, los genes). En realidad, los cromosomas varían mucho en su tamaño y forma, y poseen algunas características que ayudan a los citogenetistas a identificar en muchos casos cromosomas específicos. En este apartado, consideraremos las características que permiten

distinguir una dotación cromosómica de otra, así como un determinado cromosoma de otro.

### Número de cromosomas

Las distintas especies poseen un número de cromosomas característico. El cuadro 1 muestra algunos ejemplos. El número de cromosomas se presenta en un intervalo muy amplio, que va desde dos cromosomas en algunas plantas con flor hasta varios centenares en ciertos helechos.

### Tamaño cromosómico

Los cromosomas de un genoma concreto pueden diferir considerablemente en tamaño. En la especie humana, por ejemplo, hay una diferencia de cerca de cuatro veces entre el tamaño del cromosoma 1 (el mayor) y el del cromosoma 21 (el más pequeño), como se observa en el Cuadro 2. Al estudiar los cromosomas de una especie, los citogenetistas tienen dificultades para identificarlos únicamente por su tamaño, pero esta característica sí les sirve para clasificarlos en distintos grupos. De modo que pueden identificarse anomalías en, por indicar un ejemplo, «uno de los cromosomas del grupo de tamaño A».

| Nombre común | Especie | Número de pares de cromosomas | Nombre común | Especie | Número de pares de cromosomas |
|---|---|---|---|---|---|
| Mosquito | *Culex pipiens* | 3 | Trigo | *Triticum aestivum* | 21 |
| Mosca doméstica | *Musca domestica* | 6 | Hombre | *Homo sapiens* | 23 |
| Cebolla de jardinería | *Allium cepa* | 8 | Patata | *Solanum tuberosum* | 24 |
| Sapo | *Bufo americanus* | 11 | Vaca | *Bos taurus* | 30 |
| Arroz | *Oryza sativa* | 12 | Burro | *Equus asinus* | 31 |
| Rana | *Rana pipiens* | 13 | Caballo | *Equus caballus* | 32 |
| Caimán | *Alligator mississipiensis* | 16 | Perro | *Canis familiaris* | 39 |
| Gato | *Felis domesticus* | 19 | Pollo | *Gallus domesticus* | 39 |
| Ratón doméstico | *Mus musculus* | 20 | Carpa | *Cyprinus carpio* | 52 |
| Mono rhesus | *Macaca mulatta* | 21 | | | |

**CUADRO 1.** Número de pares de cromosomas de diferentes especies de plantas y animales

### Centrómeros

El centrómero es la región del cromosoma a la que se unen las fibras del huso. La región centromérica se observa normalmente como un estrechamiento y su posición define la relación entre las longitudes de los dos brazos cromosómicos. Esta relación es una característica muy útil para la identificación de los cromosomas (Cuadro 2). Según las posiciones de sus centrómeros, los cromosomas se clasifican en **telocéntricos** (con el centrómero en un extremo), **acrocéntricos** (cerca del extremo) o **metacéntricos** (en el centro).

La posición del centrómero no sólo determina la relación de longitud entre los brazos sino también la forma de los cromosomas cuando migran a los polos opuestos en la anafase. En este período los cromosomas pueden tener formas distintas desde un bastoncillo hasta forma de J o de V (Fig. 8). En ciertos organismos, como en los lepidópteros (mariposas), los centrómeros son «difusos», debido a que las fibras del huso se unen a lo largo de todo el cromosoma.

| Grupo | Número | Representación esquemática | Longitud relativa* | Índice centromérico† |
|---|---|---|---|---|
| **Cromosomas grandes** | | | | |
| A | 1 | | 8.4 | 48 (M) |
| | 2 | | 8.0 | 39 |
| | 3 | | 6.8 | 47 (M) |
| B | 4 | | 6.3 | 29 |
| | 5 | | 6.1 | 29 |
| **Cromosomas medios** | | | | |
| C | 6 | | 5.9 | 39 |
| | 7 | | 5.4 | 39 |
| | 8 | | 4.9 | 34 |
| | 9 | | 4.8 | 35 |
| | 10 | | 4.6 | 34 |
| | 11 | | 4.6 | 40 |
| | 12 | | 4.7 | 30 |
| D | 13 | | 3.7 | 17 (A) |
| | 14 | | 3.6 | 19 (A) |
| | 15 | | 3.5 | 20 (A) |
| **Cromosomas pequeños** | | | | |
| E | 16 | | 3.4 | 41 |
| | 17 | | 3.3 | 34 |
| | 18 | | 2.9 | 31 |
| F | 19 | | 2.7 | 47 (M) |
| | 20 | | 2.6 | 45 (M) |
| G | 21 | | 1.9 | 31 |
| | 22 | | 2.0 | 30 |
| **Cromosomas sexuales** | | | | |
| | X | | 5.1 (grupo C) | 40 |
| | Y | | 2.2 (grupo G) | 27 (A) |

* Porcentaje respecto a la longitud total conjunta de una dotación haploide de 22 autosomas.
† Porcentaje que ocupa el brazo corto respecto a la longitud total del cromosoma. Los cuatro cromosomas más metacéntricos están señalados con una (M); los cuatro más acrocéntricos, con una (A).

**CUADRO 2**. Cromosomas humanos

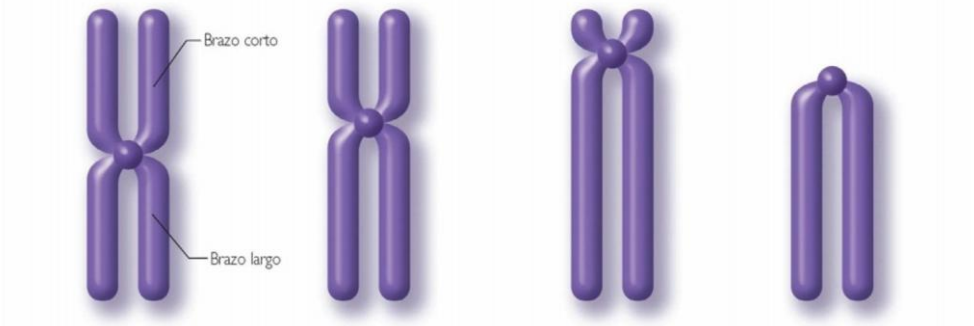



**Fig. 8.** Forma de los cromosomas

Estructura tridimensional de los cromosomas

¿Cuánto ADN hay en una dotación cromosómica? El único cromosoma de *Escherichia coli* contiene alrededor de 1,3 mm de ADN. En claro contraste, una célula humana contiene unos 2 m de ADN (1 m por dotación cromosómica). El cuerpo humano está constituido por unas $10^{13}$ células y por tanto, contiene en total unos 2 x $10^{13}$ m de ADN. Podemos hacernos una idea de la extrema longitud de este ADN si lo comparamos con la distancia de la Tierra al Sol, que es de 1.5 x $10^{11}$ metros. Ello significa que el ADN de nuestro cuerpo podría extenderse hasta el Sol y volver casi 50 veces. Este hecho peculiar nos permite asegurar que el ADN de los eucariotas debe estar empaquetado de forma muy eficaz. En realidad, el empaquetamiento ocurre en el núcleo, donde los dos metros de ADN de cualquier célula humana se condensan en 46 cromosomas, todos ellos dentro de un núcleo que sólo mide 0.006 mm de diámetro. En este apartado vamos a describir lo que sabemos sobre la estructura y la función de los genes eucarióticos en el «mundo real» del núcleo. Así que, en lugar de imaginarnos las maquinarias de replicación y transcripción desplazándose a lo largo de las líneas rectas tenernos que entender el hecho de que todos esos procesos tienen lugar en lo que se parecería mucho al interior de un ovillo de lana densamente enrollado.

### Una molécula de ADN por cromosoma

Si se rompen células eucarióticas y se examina el contenido de sus núcleos al microscopio electrónico, los cromosomas aparecen como masas de fibras con forma de espagueti, de unos 30 nm de diámetro. En los años sesenta, Ernest DuPraw estudió cuidadosamente tales cromosomas, comprobando que no había extremos libres que salieran de la masa fibrilar. Esto sugiere que cada cromosoma es una sola fibra, larga y fina, plegada de alguna manera sobre sí misma. Si la fibra se corresponde de algún modo con una molécula de ADN, llegamos a la conclusión de que cada cromosoma está formado por una única molécula de ADN densamente empaquetada. En 1973, Ruth Kavenoff y Bruno Zimm realizaron ciertos experimentos que demostraban que, muy probablemente, eso era lo que ocurría. Analizaron ADN de *Drosophila* mediante una técnica de enrollamiento viscoelástico que permitía determinar el tamaño de las moléculas dc ADN en solución, midiendo sus propiedades de enrollamiento elástico. En palabras sencillas, el procedimiento equivale a estirar una goma enrollada para medir luego cuánto tiempo tarda en volver al estado completamente enrollado. El ADN se estira revolviéndolo en solución con una pequeña paleta, y se deja enrollar luego hasta su estado relajado. Se sabe que el tiempo que tarda en volver a enrollarse es proporcional al tamaño de las moléculas más largas presentes en la solución. En su estudio en *Drosophila melanogaster*, que tiene cuatro pares de cromosomas, Kavenoff y Zimm obtuvieron el valor de 41 x $10^9$ Dalton para la molécula más larga del genoma silvestre. A continuación, analizaron dos reorganizaciones cromosómicas de distinto tamaño y demostraron que la viscoelasticidad era proporcional al tamaño. Parecía como si, ciertamente, el cromosoma fuera una molécula de ADN continua que va de un extremo al otro a través del centrómero. Kavenoff y Zimm también fueron capaces de componer varias micrografías

electrónicas de moléculas de ADN de alrededor de 1.5 cm de largo, presumiblemente correspondientes cada una a un cromosoma de *Drosophila*.

### Función de las histonas en el empaquetamiento del ADN

Hemos visto que siendo la longitud de una molécula de ADN cromosómico mayor que la longitud del propio cromosoma debe existir un sistema eficaz de empaquetamiento. ¿Cuáles son los mecanismos exactos que permiten empaquetar el ADN en cromosomas? ¿Cómo se convierte la larguísima cinta de ADN en el bastoncillo relativamente grueso y denso que es el cromosoma? La mezcla completa de materiales de los que se componen los cromosomas recibe el nombre general de **cromatina**. Se trata de ADN y proteínas nombradas **histonas.** La estructura de las histonas está notablemente conservada en el amplio abanico de los organismos eucarióticos y los nucleosomas siempre están formados por un octámero compuesto por dos unidades de cada una de las histonas H2A, H2B, H3 y H4. El ADN da dos vueltas alrededor de cada octámero como se aprecia en la Figura 9.

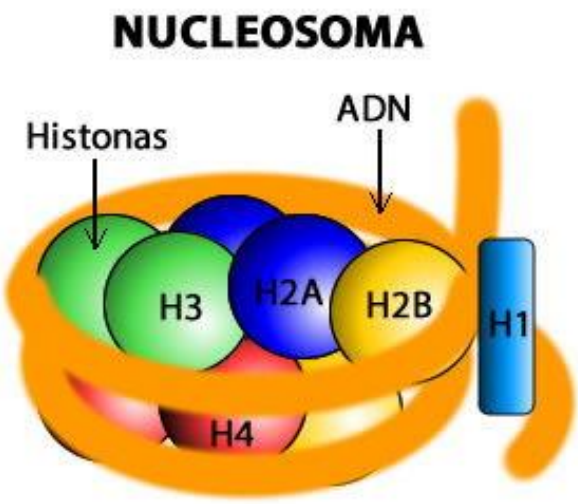



**Fig. 9.** Estructura de un nucleosoma, donde puede apreciarse el rol de las histonas en el empaquetamiento del ADN

Esto permite que el ADN se enrolle de manera que forma los condensados cromosomas. A lo largo de la profase esta condensación ocurre este proceso puede apreciarse en la Figura 10.

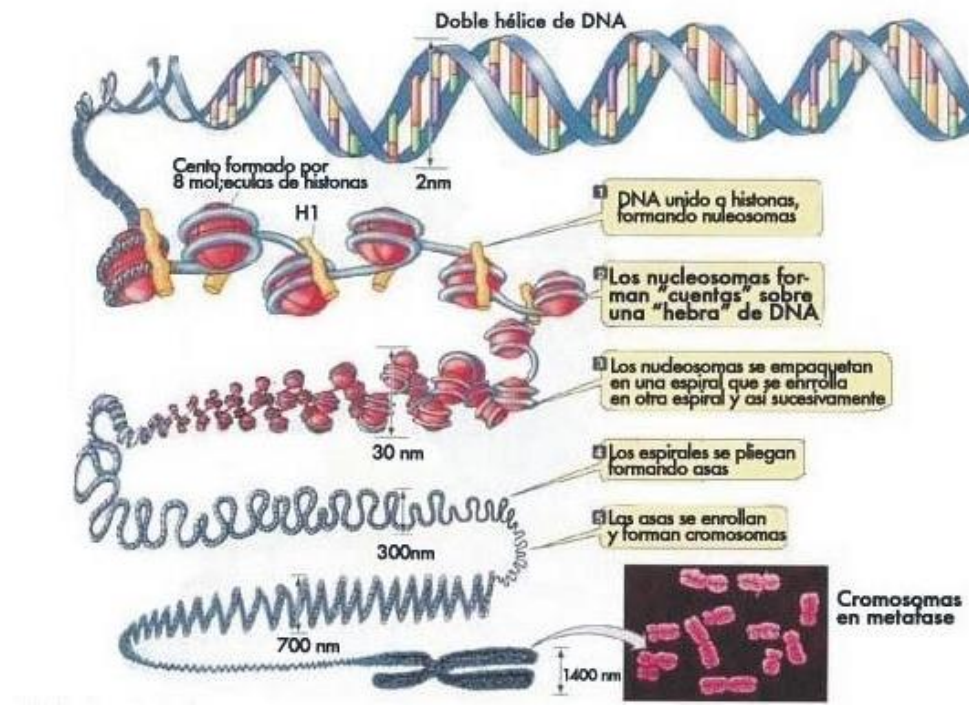



Fig. 10. Niveles de condensación del ADN desde cromatina hasta cromosomas.

# Ciclo celular

LA CAPACIDAD DE AUTORREPRODUCIRSE PROBABLEMENTE SEA LA CARACTERÍSTICA FUNDAMENTAL de las células de igual manera podría decirse de los seres vivos.

Todas las células se reproducen mediante su división, cada célula parental da lugar a dos células hijas al final de cada ciclo de división celular. Estas células hijas a su vez pueden crecer y dividirse, dando lugar a una población celular a partir del crecimiento y la división de una única célula parental y de su progenie.

En el caso más sencillo, estos ciclos de crecimiento y división permiten a una única bacteria, tras la incubación, durante una noche, en una placa de agar con medio provisto de nutrientes, formar una colonia constituida por una progenie de millones de células. En un caso más complejo, ciclos repetidos de crecimiento y división celular suponen el desarrollo de una célula huevo fecundado, dando lugar a las más de $10^{14}$ células que componen el cuerpo humano.

La división de todas las células ha de ser finamente regulada y coordinada con el crecimiento celular y con la replicación del ADN, para asegurar la formación de una progenie de células que contengan sus genomas completos. En las células eucariotas, la progresión a lo largo del ciclo celular la controla una serie de proteína quinasas que se han conservado desde las levaduras hasta los mamíferos que a su vez

está regulada por los factores de crecimiento que controlan la proliferación celular, lo que permite coordinar la división de las células individuales con las necesidades del organismo como un todo.

El ciclo celular es una secuencia de sucesos que conducen primeramente al crecimiento de la célula y posteriormente a la división en células hijas.

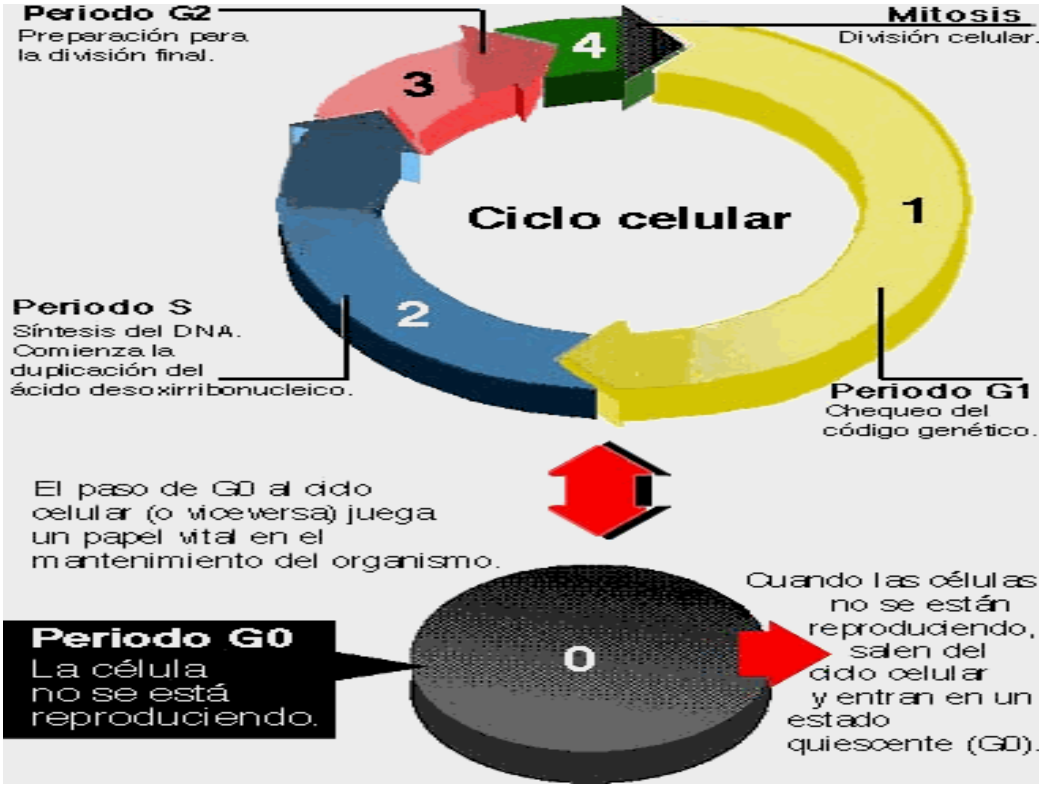



**Fig. 11.** Fases del ciclo celular. El ciclo de división de la mayoría de las células eucariotas se divide en cuatro fases diferenciadas: M, G1, S y G2. A la fase M (mitosis) le suele seguir la citocinesis. La fase S es el período durante el que tiene lugar la replicación del ADN. La célula crece durante la interfase, que incluye a las fases G1, S y G2. La duración de las fases del ciclo celular que se muestran aquí es característica de las células de proliferación rápida de mamífero.

El ciclo celular se inicia en el instante en que aparece una nueva célula, descendiente de otra que se ha dividido, y termina en el momento en que dicha célula, por división subsiguiente, origina nuevas células hijas.

<u>El Ciclo celular se divide en 2 grandes fases:</u>

1) Interfase, que consta de:

•Fase de síntesis (S): En esta etapa la célula duplica su material genético para pasarle una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas.

•Fase G1y G2 (intervalo): Entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas intervalo en las cuales la célula está muy activa metabólicamente, lo cual le permite incrementar su tamaño (aumentando el número de proteínas y orgánulos), de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división.

2) y la Fase M previamente tratada.

*Cuando ya no se requieren más células, estas entran en un estado denominado G0, en el cual abandonan el ciclo celular y entran en un periodo de latencia, lo cual no significa que entren en reposo ya que éstas células presentan un metabolismo activo, pues si estas células reciben el estímulo adecuado abandonan el estado G0 y entran al G1. Algunas poblaciones celulares altamente especializadas como las fibras musculares o neuronas al entrar en estado G0 abandonan indefinidamente el ciclo celular.*

Regulación del ciclo celular

El conjunto de procesos que ocurren durante el ciclo celular llevan un orden y supervisión estrictos.

Señales provenientes del medio y algunos controladores dentro de la célula, se encargan de dirigir el progreso de ésta a través de las distintas fases del ciclo celular. Entonces hablamos de que hay una regulación extracelular y una regulación intracelular.

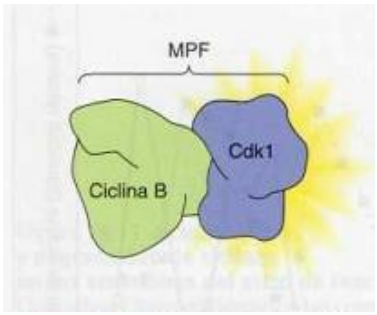



**Fig. 12.** Factor promotor de la maduración. Complejo Cdk-Ciclina

Regulación intracelularEl control interno del ciclo celular está a cargo de proteínas, cuyas acciones podrían resumirse en series de activaciones e inhibiciones de otras proteínas, que son indispensables durante las fases del ciclo. Los principales efectores de esta regulación, son dos: las proteínas que permiten el progreso del ciclo, 1) los complejos cdk-ciclina (Fig. 12) y las proteínas que las inhiben (Fig. 13), 2) dos pequeñas familias de proteínas, las CIP y las INK4.

1) Los complejos cdk-ciclina están compuestos por 2 tipos de proteínas, las cdk (cinasa dependiente de ciclina) y las ciclinas (que pasan por un ciclo de síntesis y degradación). Se conocen seis cdk pero sólo se ha caracterizado la función de cuatro de ellas (cdk 1,2, 4 y 6) mientras que de las ciclinas sólo se conocen 4 tipos (ciclinas A, B, D y E). La cdk fosforila aminoácidos específicos de algunas proteínas, pero sólo si está unida a una ciclina. Se conocen 6 distintas combinaciones de cdk-ciclina que actúan en tiempos específicos durante el ciclo 2) Se sabe que las células

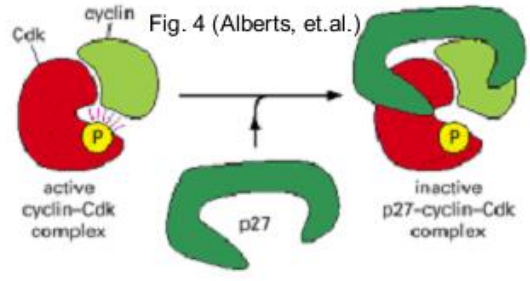



**Fig. 13.** Complejo Cdk-ciclina siendo inhibida por p27

sintetizan proteínas inhibidoras de los complejos cdk-ciclinas, que colaboran al control del ciclo celular. Estas proteínas se han agrupado en dos: las proteínas INK4 (inhibidoras de cinasa 4) y las CIP (proteínas inhibidoras de cdk's). Las INK4, se unen e inhiben sólo los complejos cdk4-ciclina D y cdk6-ciclina D, la única caracterizada es la p16 (p= fosfoproteína y el número es su peso en kDa). Las CIP se unen e inhiben a todos los complejos que tengan cdk 1, 2, 4 y 6, actualmente se conocen las: p21, p27 y p53. Las proteínas INK4 y CIP, llamadas en conjuntos inhibidores de cdk (CKI), y algunos factores de transcripción (como el p53) tienen la función de impedir la proliferación celular. La mutación de los genes que las codifican y/o la pérdida de función de estas proteínas, resulta en la pérdida de control sobre el ciclo celular y la incapacidad para detenerlo, (proliferación celular con errores).

Por su acción normal, a los genes que codifican estas proteínas se les denominaron "genes supresores de tumores". Estas proteínas actúan en diferentes espacios de tiempo, permitiendo o inhibiendo el progreso adecuado del ciclo celular. Esta capacidad de orden, se debe principalmente, a que las proteínas (p.e. las ciclinas). Que no se utilizan, son eliminadas por un complejo de degradación llamado ubiquitina-proteosoma.

Resumiendo, el paso ordenado por cada una de las fases del ciclo celular, está altamente regulado por: los complejos cdk-ciclinas (cuadro 3) y sus inhibidores (cuadro 4), entre otras proteínas. Además, para el control del ciclo celular, se postularon cuatro puntos en los se controla a la célula y al medio extracelular para dar lugar o restringir las acciones propias de cada una de las fases del ciclo. Estos cuatro puntos son: un punto de restricción y tres puntos de control.

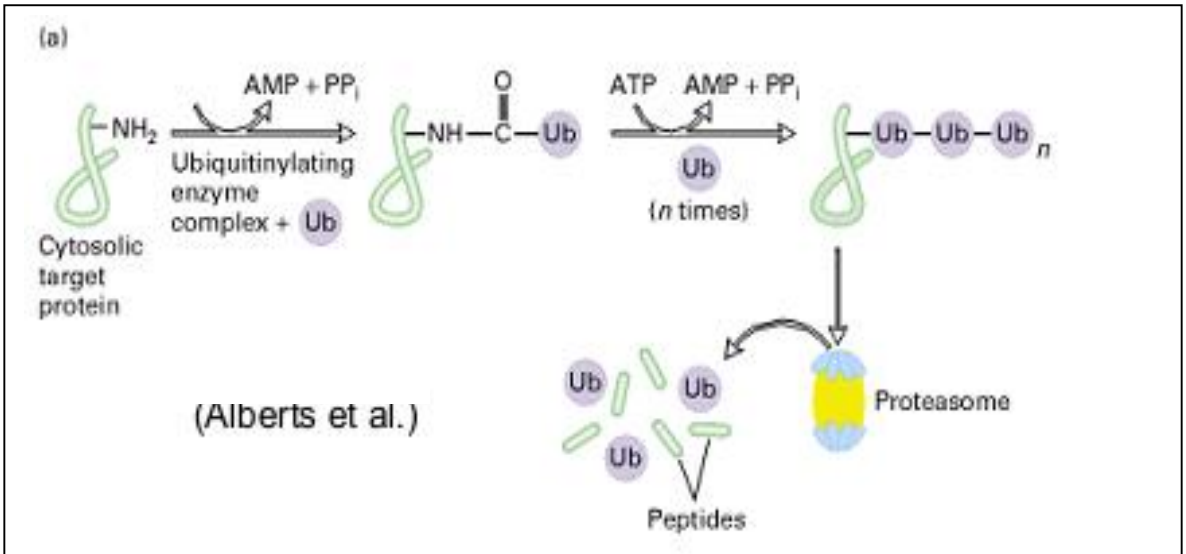



**Fig. 14.** Mecanismo de eliminación de proteínas inhibidoras o promotoras del ciclo celular

| Ciclinas | Sub-unidad Cdk-cinasas | Fase en que es activa |
|---|---|---|
| Familia Ciclina D | CdK4 & K6 | G1 temprana |
| Familia Ciclina E | CdK2 | G1 / S |
| Familia Ciclina A | CdK2 | S |
| Familia Ciclina B | CdK1 | M |

**Cuadro 3.** Componentes del complejo Cdk - ciclinas y fases del ciclo donde actúan.

| Inhibidores de las Cdk | (Mamíferos) | |
|---|---|---|
| **Familia** | **Complejos Cdk/ciclina** | **Fase del ciclo afectada** |
| Cip/Kip (p21,p27,p57) | Cdk4/ciclina D | $G_1$ |
| | Cdk6/ciclina D | $G_1$ |
| | Cdk2/ciclina E | $G_1$/S |
| | Cdk2/ciclina A | S |
| Ink4 (p15,p16,p18, p19) | Cdk4/ciclina D | $G_1$ |
| | Cdk6/ciclina D | $G_1$ |

**Cuadro 4.** Inhibidores de CdKs, complejos en los que actúan y fases del ciclo donde actúan.

Punto de restricción

El punto de restricción se encuentra casi al final de G1 se conoce así puesto que si la célula lo pasa se encuentra "comprometida" irreversiblemente a entrar al ciclo celular, independientemente de lo que suceda en el exterior. Es muy importante entender, que este punto está principalmente controlado por el medio y depende de su capacidad de inducción, el que la célula se comprometa a completar el ciclo celular. Los responsables intracelulares del paso a través de este punto, son los complejos cdk4 y cdk6–ciclina D, que "liberan" al factor de transcripción E2F de la proteína Rb (proteína del Retinoblastoma, a las proteínas que controlan positivamente el ciclo celular se las denomina ONCOGENES). Para ello las cdk fosforilan a Rb para que libere a E2F (Figura 15).

La fosforilación de la proteína Rb por las cdk-ciclina, permite la liberación del factor de transcripciónE2F del complejo Rb-E2F. El factor de transcripción E2F estimula la síntesis de: cdk2, ciclina E

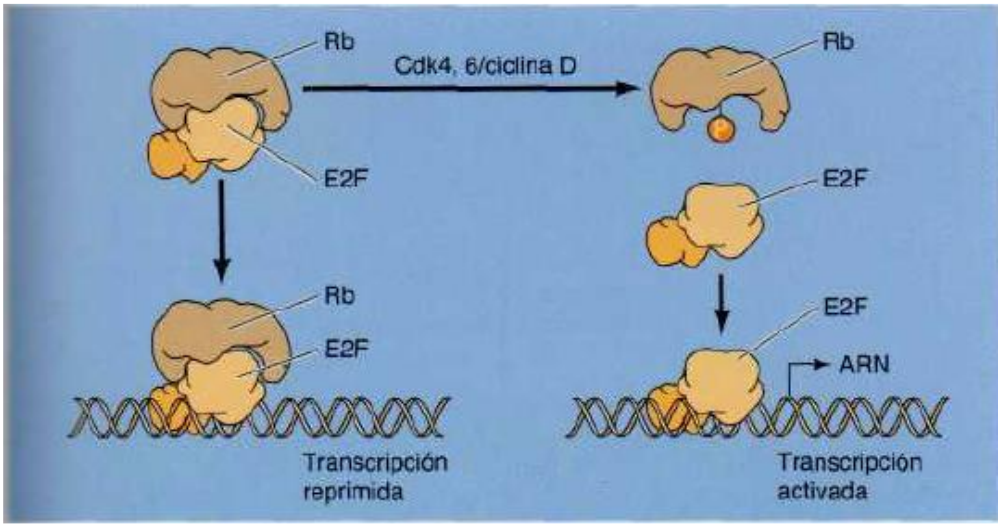



**Fig.15.** Regulación del ciclo celular por Rb y E2F. En su estado poco fosforilado, Rb se une a miembros de la familia E2F reprimiendo la transcripción de los genes regulados por E2F. La fosforilación de Rb por los complejos Cdk4-ciclina D provoca su disociación de E2F en la fase $G_1$ avanzada. Entonces E2F activa la expresión de sus genes diana, que codifican proteínas necesarias para la continuación del ciclo celular

(necesarios para el progreso de G1 a S) y de proteínas necesarias para la síntesis de ADN e incluso promueve la transcripción del mismo, inactivando aún más Rb's y disminuyendo la concentración de p27. La inactivación de Rb es mantenida a lo largo del ciclo por la concentración de distintos complejos cdk-ciclina pero, una vez que las ciclinas se degradan, el Rb es de nuevo activo, y se une al E2F. El paso por este punto es también vigilado por la p16 (INK4), que como se describió antes, se encarga de inhibir a los complejos cdk4, 6 –ciclina D. La p16 inhibe la unión de la cdk y la ciclina, se interpone entre ellos, por lo tanto E2F no se puede liberar y en consecuencia no se pasa el punto de restricción. La acción de la p16 tiene que ver con el medio extracelular, pues se sabe que si no existen suficientes señales del exterior (mitógenos, factores de crecimiento, nutrientes, etc.) p16 y p27 tienden a acumularse, por lo que se hacen muy activos. La fosfoproteina p27 es una CIP (Figura 16), y su importancia radica en que no sólo se encarga de suprimir la

actividad de los complejos cdk-ciclinas activos en los primeros dos puntos de control, sino que además, ayuda a retirar a la célula del ciclo celular llevándola a G0.

Puntos de control

Los puntos de control son, por así decirlo, pequeños retenes donde se revisan distintas características del medio y de la célula misma, la célula debe estar sana y el medio debe ser lo suficientemente bueno para que se continué el ciclo celular. Pero además de ello, los controladores implicados en estos puntos tienen la capacidad de "llamar" a otros a reparar, cuando por ejemplo el material genético está dañado o a terminar distintos procesos.

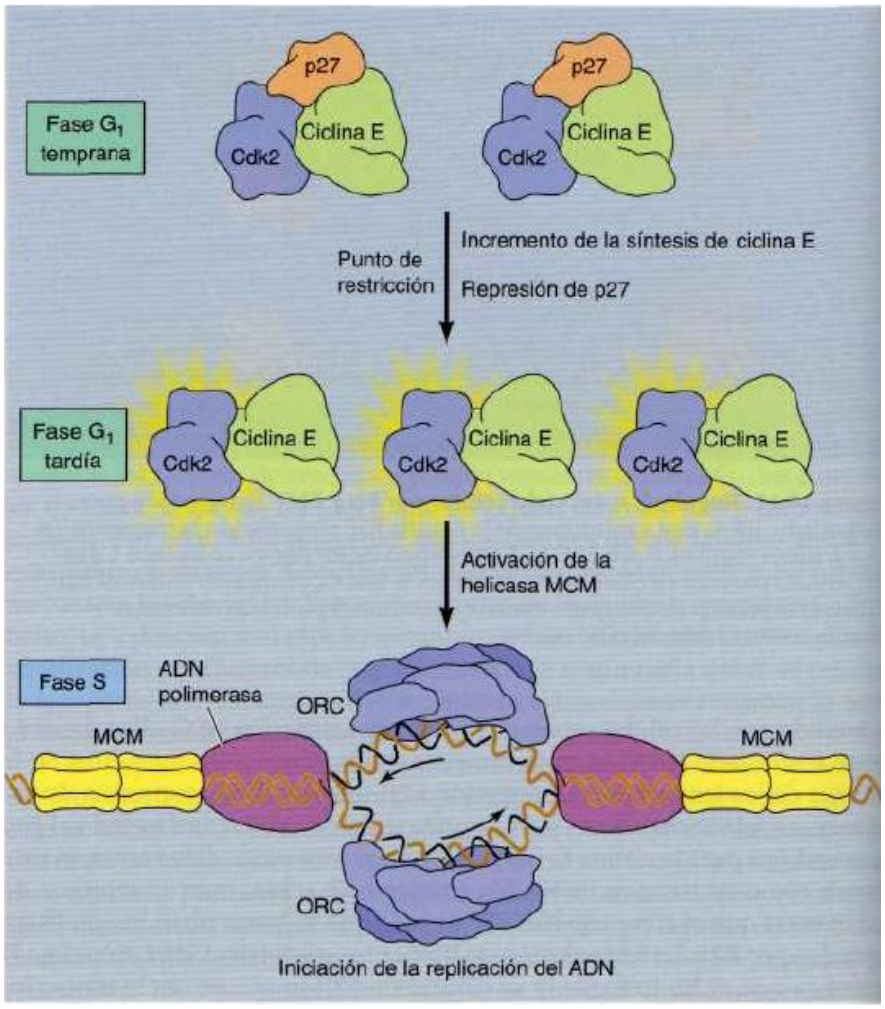
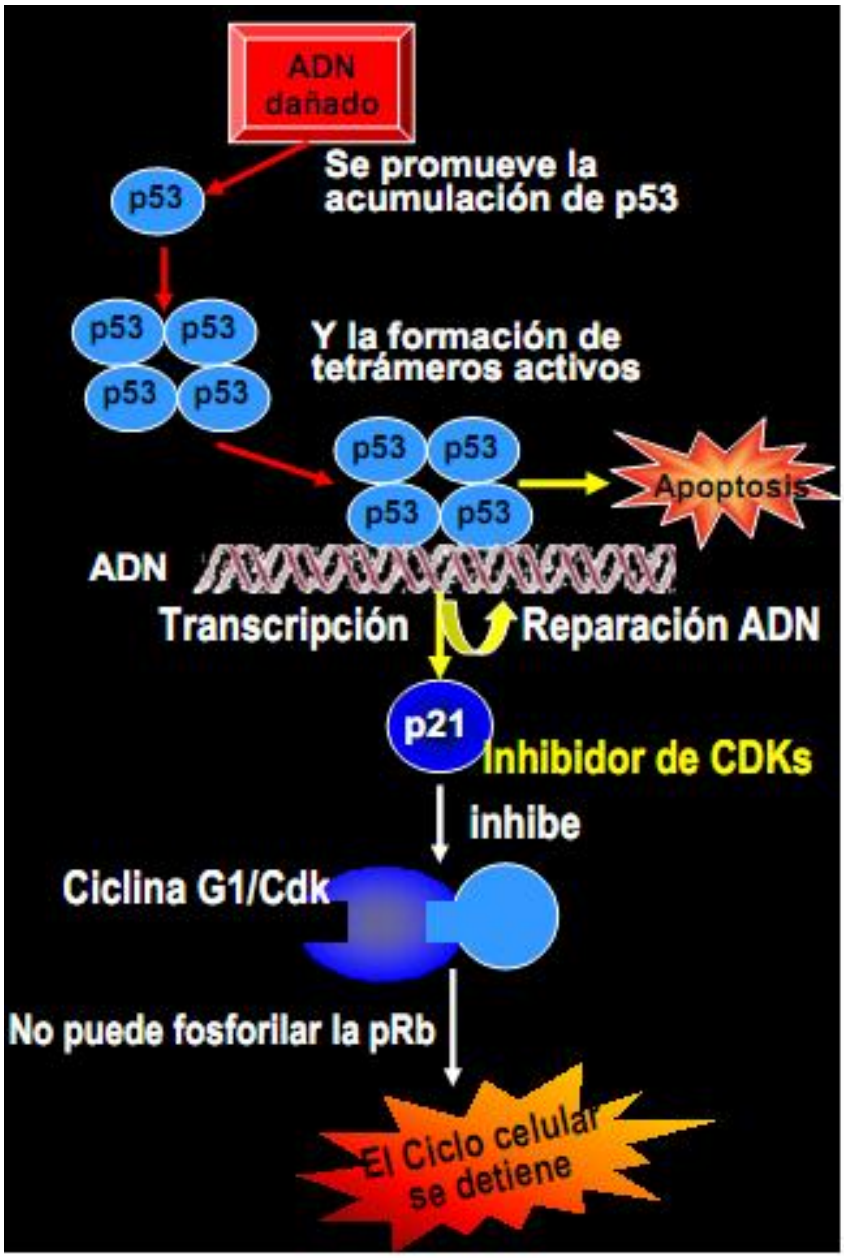


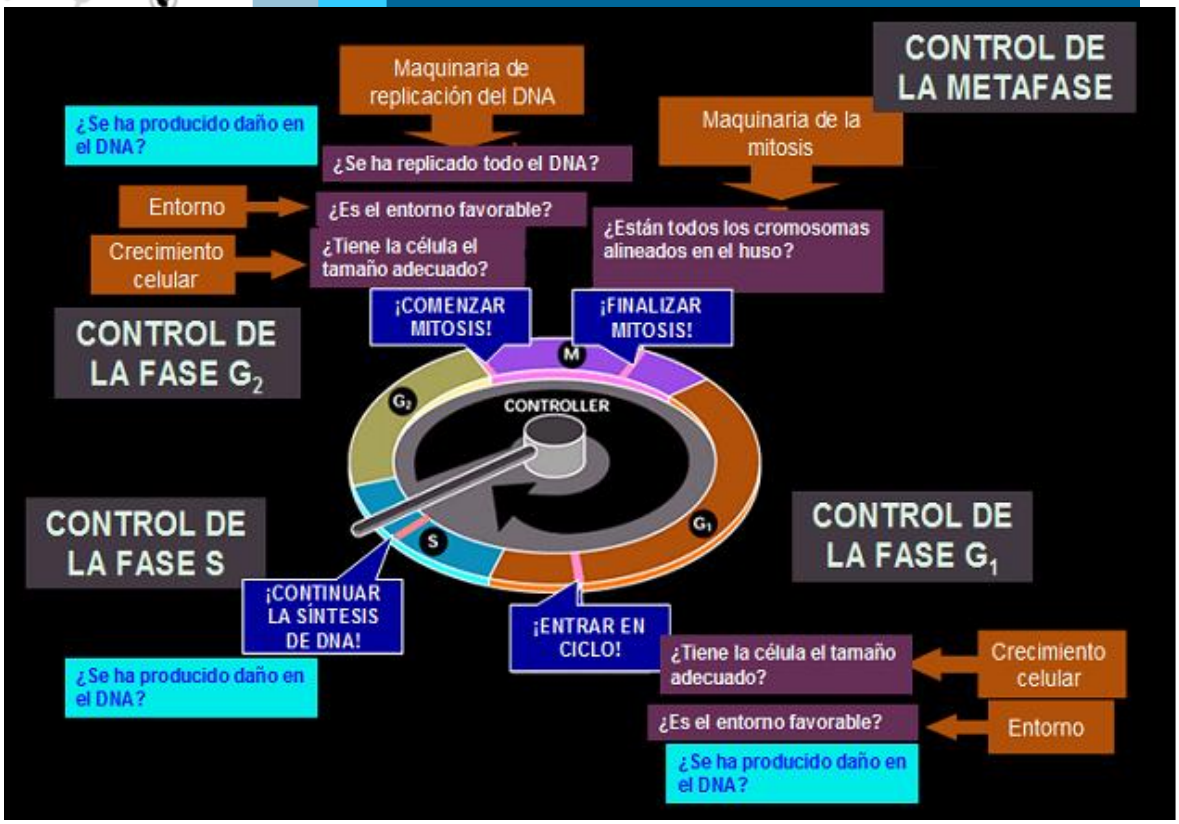

**Fig. 16.** Cdk2/ciclina E y la entrada en fase S. En la fase G, temprana, los complejos Cdk2/ciclina E se encuentran inhibidos por el inhibidor de Cdk p27. El paso por el punto de restricción induce la síntesis de ciclina E vía activación de E2F. Adicionalmente, la señalización vía factor de crecimiento reduce los niveles de p27 inhibiendo la transcripción y la traducción. La activación resultante de Cdk2/ciclina E desencadena la activación de la helicasa MCM y la iniciación de la replicación del ADN.

Primer punto de control

El primer punto de control, se encuentra justo después del punto de restricción, aún en $G_1$. En general podríamos decir que el primer control se encarga de: 1) revisar las condiciones del medio, buscando factores externos que induzcan el progreso del ciclo celular, 2) revisar que la célula haya crecido lo suficiente y 3) que el material genético esté intacto.

La búsqueda de factores externos es muy importante, pues éstos estimulan la síntesis de proteínas como algunas cdk's y ciclinas, y sin estas, la continuación y el control del ciclo celular serían imposibles. Participan en este puesto, el complejo cdk2-ciclinaE, que como los implicados en el punto de restricción, también se encarga de inactivar a Rb y de favorecer el trabajo de E2F para que estén listas las enzimas necesarias para comenzar la síntesis de ADN en la fase S. Los encargados de la inhibición en este punto de control son un factor de transcripción y una CIP: la p53 y la p21, en ese orden. La p53 es uno de los más conocidos **genes supresores de tumores,** usualmente se encuentra en la célula pero es muy inestable en condiciones normales porque se encuentra unido a otra proteína llamada Mdm2, que funciona como un "marcador" para que la p53 se degrade. Pero, si existe una lesión en el ADN, distintas enzimas se activan, y éstas ayudan a "separar" la p53 de su "marcador", una mayor concentración de p53 estimula la síntesis de p21 (CIP) que se une a cdk2 y ciclina E, inhibiendo la acción del complejo. La célula entonces no puede entrar a S.






Fase sin punto de control

La fase S no tiene como tal un punto de control, aun cuando algunos autores los consideran; sin embargo, es indispensable la presencia del complejo cdk2-ciclina A para que la síntesis de ADN se lleve a cabo. Como se explicó antes, durante la fase S, el ADN se replica, para ello es necesario que se arme la "maquinaria" específica. Dentro de ellas hay un conjunto de proteínas conocido como complejo de reconocimiento del origen u ORC que reconocen secuencias bien definidas de bases en el ADN llamadas orígenes de replicación.

Durante la fase $G_1$, se forma el ORC, tras el cual otras proteínas (como cdc6 y mcm) se unen para formar el complejo de pre-replicación (pre-RC). El complejo cdk2-ciclina A se encarga de deshacerse de las proteínas del pre-RC y de unir las enzimas necesarias para la replicación (como la ADN polimerasa). Así se asegura que la "maquinaria" de replicación no vuelva a armarse hasta que se haya terminado el ciclo y la replicación sólo ocurra una sola vez.

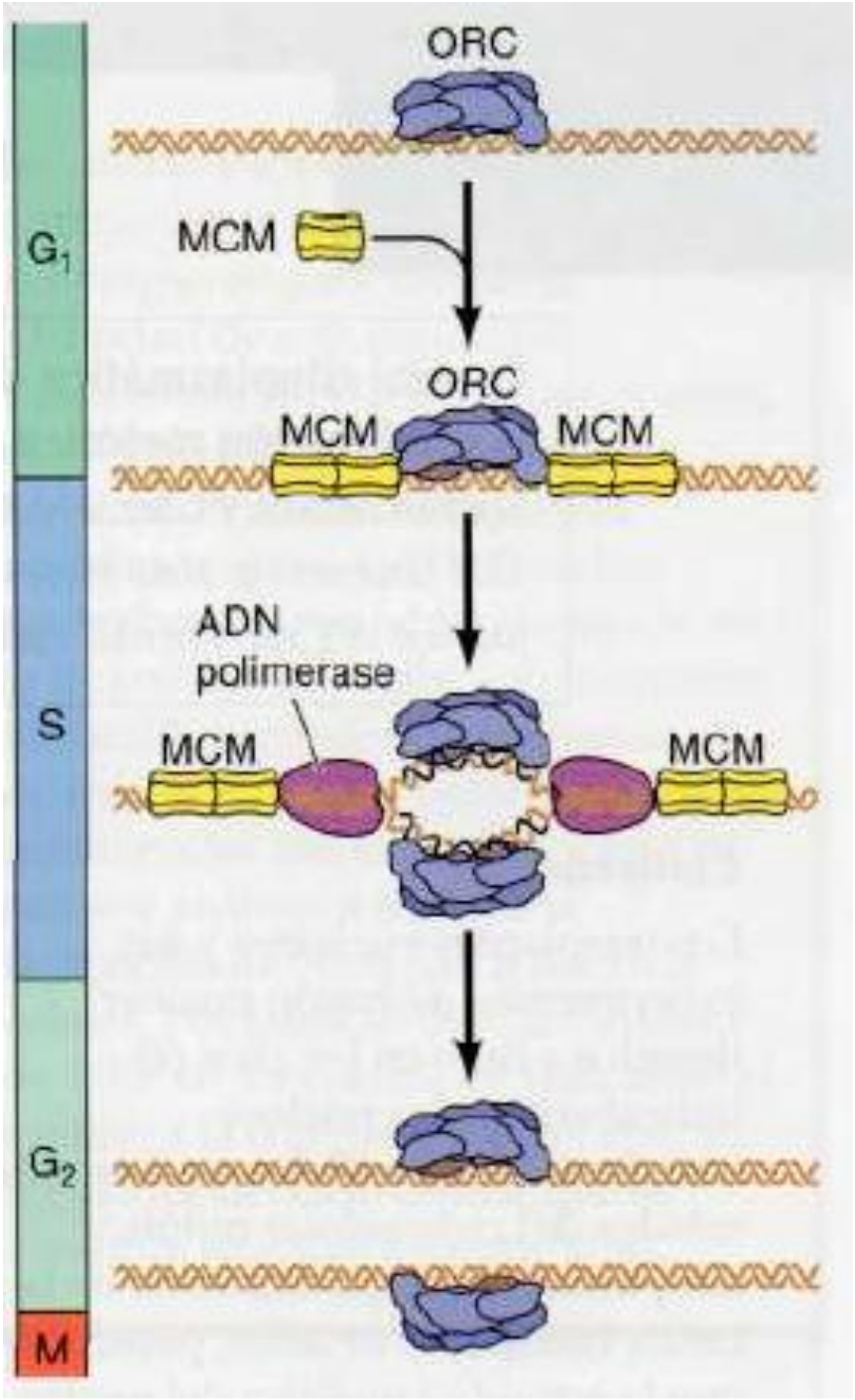
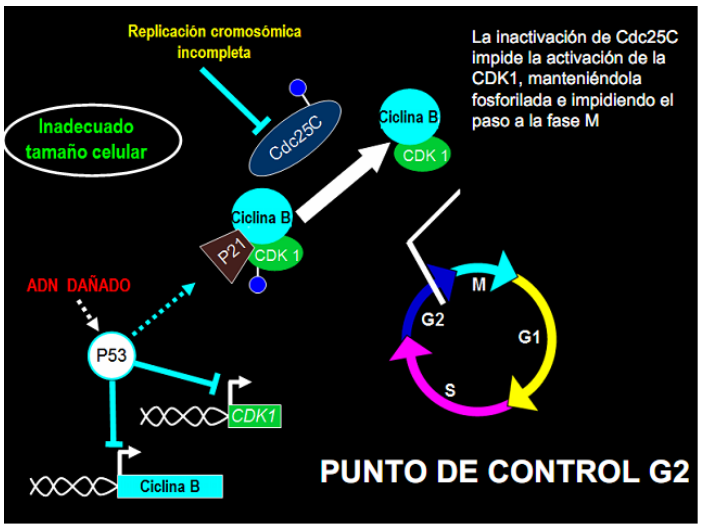



**Fig. 17. Restricción de la replicación del ADN.** La replicación del ADN se restringe a una vez por cada ciclo celular debido a las proteínas MCM, que se unen a los orígenes de replicación junto con las proteínas ORC (complejo del origen de replicación) y que se requieren para la iniciación de la replicación del ADN. Las proteínas MCM sólo son capaces de unirse al ADN en $G_1$, lo que permite que la replicación del ADN comience en la fase S. Una vez que se ha producido la iniciación, las proteínas MCM se desplazan de su origen, de tal manera que la replicación no se puede iniciar otra vez hasta después de la mitosis.

Segundo punto de control

El segundo punto de control se encuentra al final de G2. Los complejos cdk1-ciclina A y ciclina B permiten el paso a través de este punto. En conjunto la actividad de estos dos complejos se denominó Factor Promotor de la Maduración (MPF). A grandes rasgos, el segundo punto de control se encarga de revisar: 1) que el material genético se haya duplicado completamente, 2) que el material genético no tenga errores y 3) que el medio extracelular sea adecuado.




Una vez activado el complejo cdk-ciclina, éste se encarga de llevar a cabo tareas indispensables durante las primeras subfases de la mitosis. En resumen, los complejos cdk1-ciclina A y ciclina B, se encargan de inducir el ensamble del huso mitótico y en parte de asegurarse de que los cromosomas se unan a éste. Se encarga además: de iniciar la condensación del material genético, activando un grupo de proteínas conocidas como condensinas, de desensamblar la envoltura nuclear fosforilando las láminas nucleares, de armar nuevamente el citoesqueleto celular y de la reorganización del aparato de Golgi y el retículo endoplasmático.

En este punto actúa también la p53, que como ya vimos detecta alteraciones en el ADN y desencadena a la activación de la CIP p21 encargada de la inhibición de cualquier complejo cdk 1,2, y 6-ciclina.

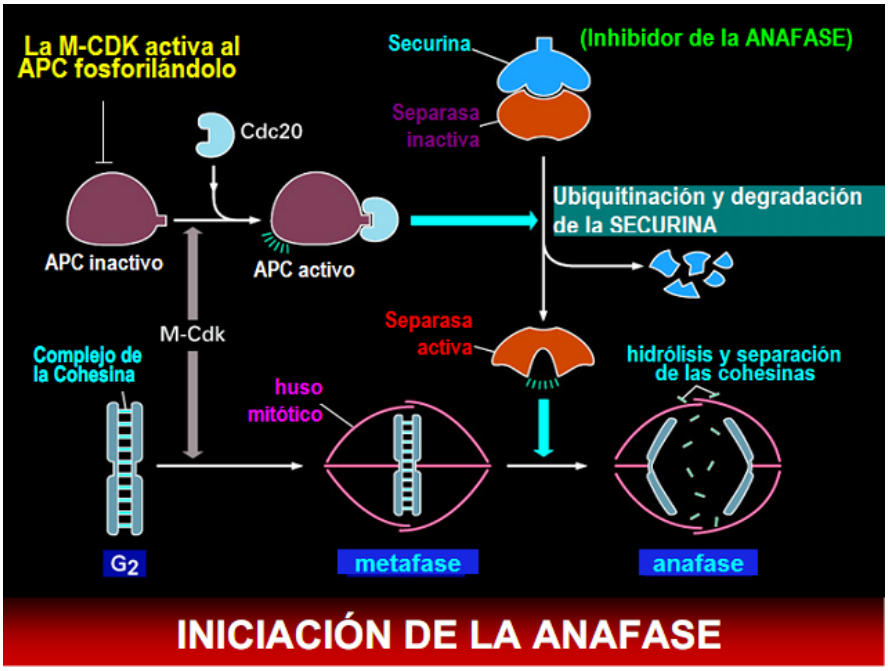
Tercer punto de control

Este último punto de control se encuentra en la fase M, entre la metafase y la anafase. Se encarga de revisar que todos los cromosomas se hayan unido al huso mitótico. Si detecta que uno de los cinetocoros no se encuentra unido, envía una señal negativa al sistema de control bloqueando la activación de proteínas implicadas en la separación de las cromátidas hermanas. Específicamente inactiva al conjunto APC-cdc20, lo que inhibe la liberación de la separasa, impidiendo que las cromátidas hermanas se separen hasta que la señal desaparezca.

Separación de las cromátidas hermanas

Las cohesinas son proteínas requeridas para mantener unidas a las cromátidas hermanas. Es durante la anafase cuando las cromátidas se separan. Para que esto suceda es necesaria la actividad de varios complejos proteicos. El principal de éstos es el complejo promotor de la anafase (APC). Este complejo es activado por la unión de una proteína semejante a una Cdk, llamada cdc20 (cdc= ciclo de división celular). Una vez activado, el APC se encarga de marcar a diversas proteínas para que se degraden, una de ellas es

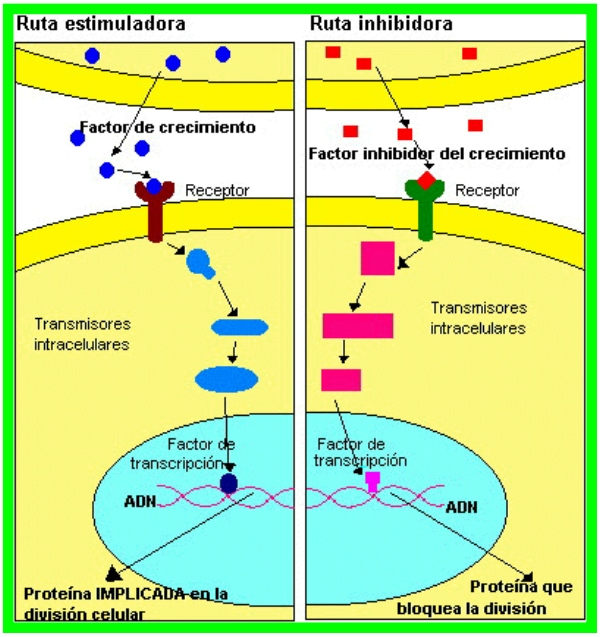
la securina, que inactiva a la separasa. Esta separasa es la proteína encargada de inactivar a las cohesinas eliminando las uniones entre las cromátidas hermanas.




Control extracelular del ciclo celular

La forma y el tamaño de un organismo están definidos por tres procesos fundamentales: el crecimiento celular, la muerte celular y la proliferación celular; esta última es el resultado del ciclo celular que como se vio en anteriormente, está regulado por mediadores intracelulares (ciclinas-Cdk); cabe señalar que la entrada al ciclo celular no es un proceso autónomo de la célula, se requiere de la activación de estas vías (ciclinas-Cdk); a través de la señalización mediante factores solubles de naturaleza proteica denominados mitógenos. De esta manera las células en organismos multicelulares proliferan solo cuando se requieren más células.

La mayoría de los mitógenos controlan la tasa de división celular actuando en la fase $G_1$; liberan el control negativo del ciclo celular permitiendo la entrada a la fase S. Actúan uniéndose a receptores de membrana con actividad de tirosina-cinasas los cuales activan a la proteína G monomérica Ras cambiándola de su estado unido a GDP por GTP; esta activación desencadena una cascada de fosforilaciones a través de las proteínas MAPK (cinasas activadas por mitógenos). A su vez estas proteínas MAPK transmiten el estímulo a diversas moléculas efectoras (cinasas de proteínas o factores de trascripción). Esta cascada de fosforilaciones



ocasiona la trascripción de genes tempranos (entre los que destacan los que codifican a las ciclinas de G1), algunos de estos genes a su vez activan la trascripción de otros genes denominados genes tardíos. De esta manera la vía de señalización Ras-MAPK transmite señales extracelulares al núcleo activando la maquinaria del ciclo celular. Muchos tipos celulares como los fibroblastos o las células epiteliales, requieren de adhesión a sustratos de la matriz extracelular (fibronectina o laminina), para crecer y proliferar en adición de las señales y medio adecuados. Este requerimiento se debe a que la unión de moléculas de matriz extracelular a integrinas (moléculas receptoras de matriz en la membrana celular, las cuales están unidas al citoesqueleto) activa otras vías de señalización requeridas para entrar al ciclo celular, mediadas por la activación de otras cinasas (FAK, cinasa de adhesión focal). Es necesario señalar que las células de mamífero no se dividen infinitamente, muchas células se dividen un número limitado de veces antes de diferenciarse en células altamente especializadas. Por ejemplo fibroblastos humanos en medio de cultivo estándar se dividen entre 25 y 50 veces, hacia el final la proliferación se disminuye su velocidad y finalmente se detiene a este fenómeno se le ha denominado senescencia explicativa.

Apoptosis

Las células en un organismo forman una comunidad organizada, donde el número de células en esta comunidad está estrictamente regulado; si una célula ya no es requerida esta muere o se "suicida" por apoptosis. Este fenómeno es bastante común tanto en organismos en desarrollo como en adultos, lo cual podría parecer como un desperdicio ya que por lo general las células que mueren por apoptosis son células sanas (a diferencia de las células que mueren por necrosis); pero en realidad es un proceso necesario para la homeostasis y la morfogénesis; por ejemplo los dedos se separan por apoptosis del tejido que hay entre ellos en el primordio de la mano. La apoptosis a diferencia de la necrosis es un proceso ordenado, las célula muere "limpiamente" sin dañar a sus células vecinas con el contenido de su citoplasma, la célula se condensa y reduce su tamaño, se colapsa el citoesqueleto, la membrana nuclear se destruye, el ADN se fragmenta y finalmente la superficie de la célula cambia de manera que puede ser reconocida por células vecinas o macrófagos para ser fagocitada.

La maquinara intracelular de la apoptosis depende de una familia de proteasas llamadas caspasas que cortan a la proteína blanco en residuos de aspartato. Las caspasas se encuentran en las células en forma inactiva (procaspasas) las cuales son activadas por un corte proteolítico, estas a su vez activan otras procaspasas en una cascada de amplificación.




Las caspasas cortan proteínas clave en la célula como la laminina que al romperse desintegra la membrana nuclear y degradan a la enzima que inactiva a la ADNsa ocasionando la degradación del material genético. La entrada a la apoptosis al igual que la entrada a un nuevo ciclo celular es un “todo o nada”, donde una célula que ha entrado en apoptosis no puede detenerse. El mecanismo propuesto de la activación de estas procaspasas gira alrededor de proteínas adaptadoras que juntan múltiples caspasas en un agregado, en este agregado las caspasas se activan entre sí mediante un pequeña actividad de proteasa basal; en unos momentos esta caspasas activas desencadenan la cascada de activación amplificando la señal de muerte.

Las señales de muerte pueden originarse a dos niveles: en algunas células se puede inducir apoptosis presentando el ligando de Fas en su membrana, el cual se une a un receptor de muerte (Fas) en la superficie celular de la célula blanco, el agregado de Fas y su ligando recluta a los adaptadores que unen y activan a la procaspasa8. La célula también en respuesta a daño o estrés puede activar la apoptosis, por ejemplo un daño severo al ADN puede inducir apoptosis mediante la p53, la cual activa la trascripción de genes que codifican para proteínas que promueven la liberación del citocromo C de la mitocondria, en el citoplasma se une al factor promotor de la apoptosis 1 (Apaf1) el cual agrega y activa a la procaspasa 9.

# Bibliografía


- Alberts, B. et al. (2008) Biología molecular de la célula. Quinta edición. Ediciones Omega, Barcelona, España.
- Cooper, G. & Hausman, R. (2011) La célula. Quinta edición. Marbán Libros, Madrid, España
- Gilbert, Scott F. "Developmental Biology" 6a ed. Sinauer, 2000.
- Griffiths, A. J., Wessler, S. R., Lewontin, R. C., Gelbart, W. M., Suzuki, D. T., & Miller, J. H. (2005). An introduction to genetic analysis. Macmillan.
- Lodish, Harvey; Berk, Arnold; Zipursky, S. Lawrence; Matsudaira, Paul; Baltimore, David;
- Darnell, James E. "Molecular Cell Biology", WH Freeman and Company, 2000.
- Luque José & Ángel Herráez. Texto ilustrado de Biología molecular e ingeniería genética: Conceptos, Técnicas y aplicaciones para las ciencias de la Salud. Elsevier, 2006.
- Nelson & Cox. "Lehninger, Principios de Bioquímica" 3a ed. Ed Omega, 2000.
- Nuñez Vidales R. & Escalona Mugica, J.R. 2010. Ciclo Celular. Cátedra de Embriología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.


FACULTAD DE MEDICINA
Universidad Nacional del Nordeste

http://cv.med.unne.edu.ar/

http://cvm.med.unne.edu.ar/

MHS
TITULAR: Prof. Bqco Gerardo G. Andino

Eje: Ambiente
Dr. Juan Pablo Coulleri