

EL CICLO CELULAR

Bibliografía:

•De Robertis, E. y Hib, José. Fundamentos de Biología Celular y Molecular de De Robertis. 4ta edición (y todas las posteriores). Ed. El Ateneo. Buenos Aires, 2004. Capítulo 18, pág 321-331

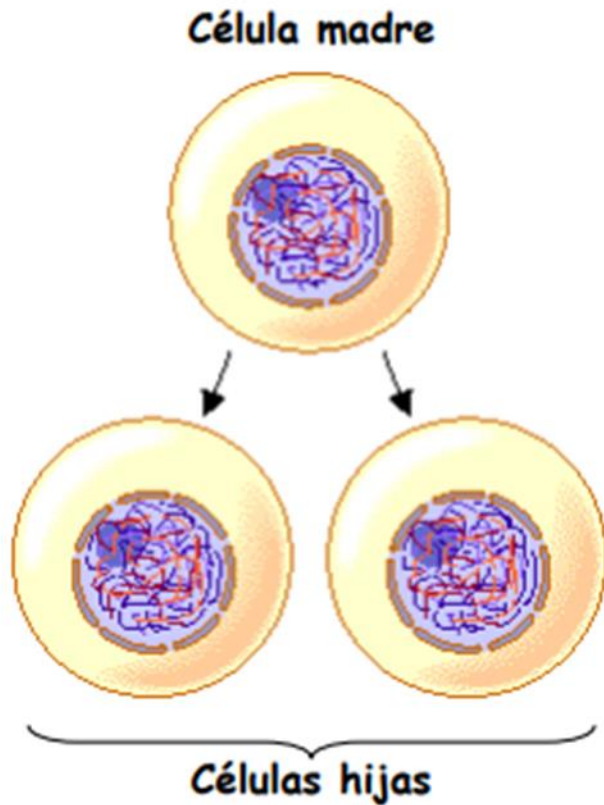
El ciclo celular es el conjunto ordenado de eventos que llevan al crecimiento de la célula y a su división.



- Cada intervalo entre una reproducción celular y la siguiente, es un ciclo.
- Tanto las células procariotas como las eucariotas tienen ciclo celular.
- Una vuelta al ciclo puede requerir unos cuantos minutos, unas horas o varios días, según el tipo de célula y factores externos (temperatura, nutrientes disponibles).

<https://www.youtube.com/watch?v=jf1BGFbPB-E>

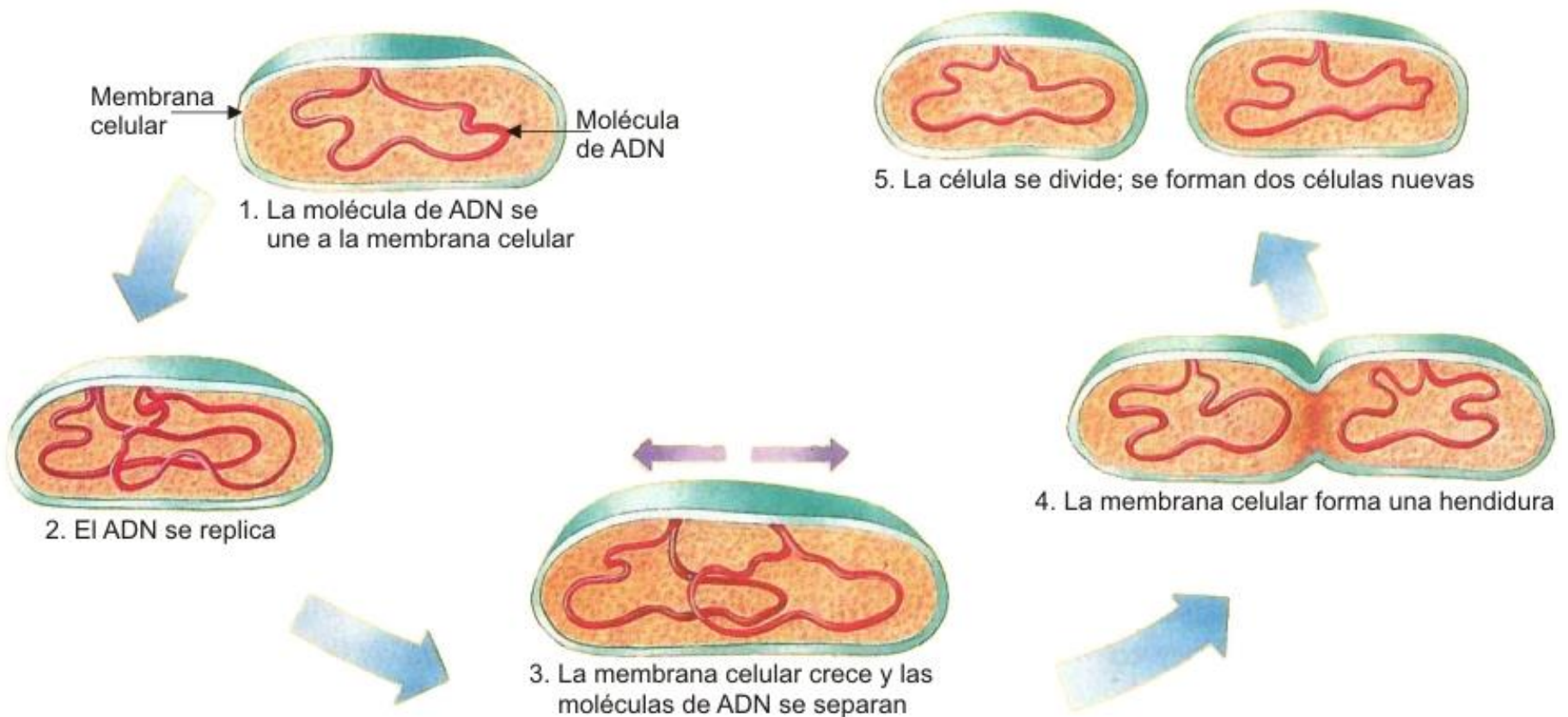
A partir de una célula, que denominaremos “madre”, se forman dos nuevas células “hijas” y, cada una de las flamantes células hijas iniciará, a su vez, su propia serie de fases de crecimiento y de división.



- Las células hijas reciben aproximadamente la mitad de organelos y citoplasma.
- Reciben una réplica exacta del material genético de la célula madre.

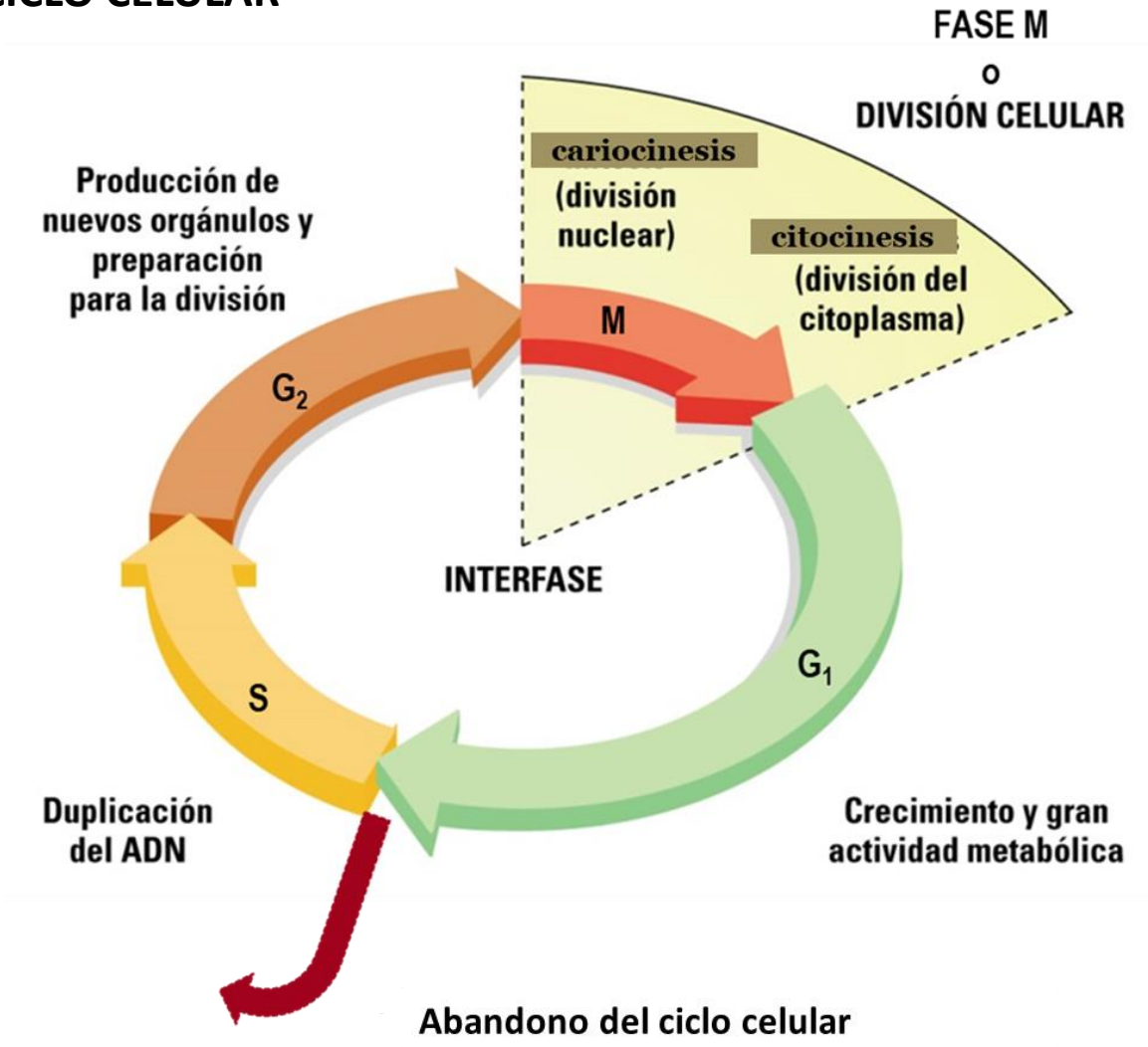
El ciclo celular en procariontas

Consiste en un periodo relativamente largo de crecimiento (durante el cual la célula también replica su DNA) seguido por una forma de división celular llamada **fisión binaria**.

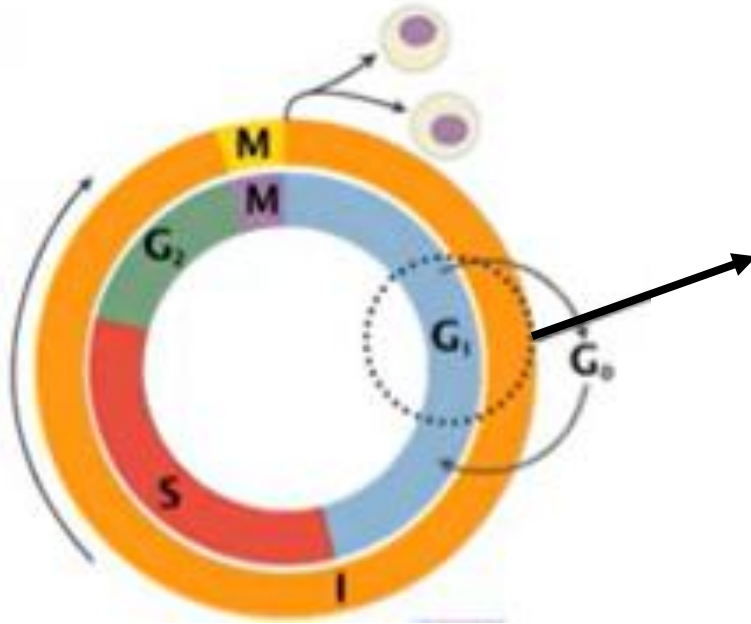


El ciclo celular en eucariotas

ETAPAS DEL CICLO CELULAR



FASE G₁ O PRIMERA FASE DE CRECIMIENTO

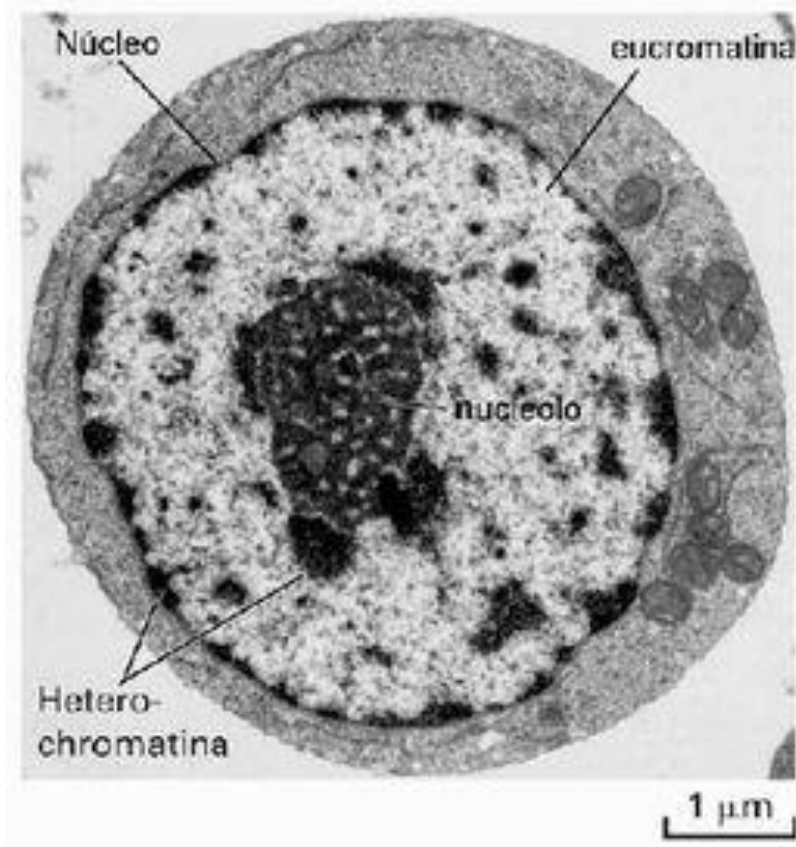


- Es la más variable en duración.
- Periodo de crecimiento general.
- Duplicación de las organelas citoplasmáticas.
- Se sintetizan los ribosomas.
- Se observa una gran síntesis de ARNm, así como también ARNt y ARNr.
- Se sintetizan todas las enzimas, incluso las que serán utilizadas en la etapa siguiente (enzimas y proteínas para la replicación del ADN).
- Se sintetizan las sustancias que estimulan o inhiben distintas fases del ciclo celular.
- En las células que tienen centriolos, éstos comienzan a duplicarse y separarse.



Se da el punto de control más importante del ciclo celular

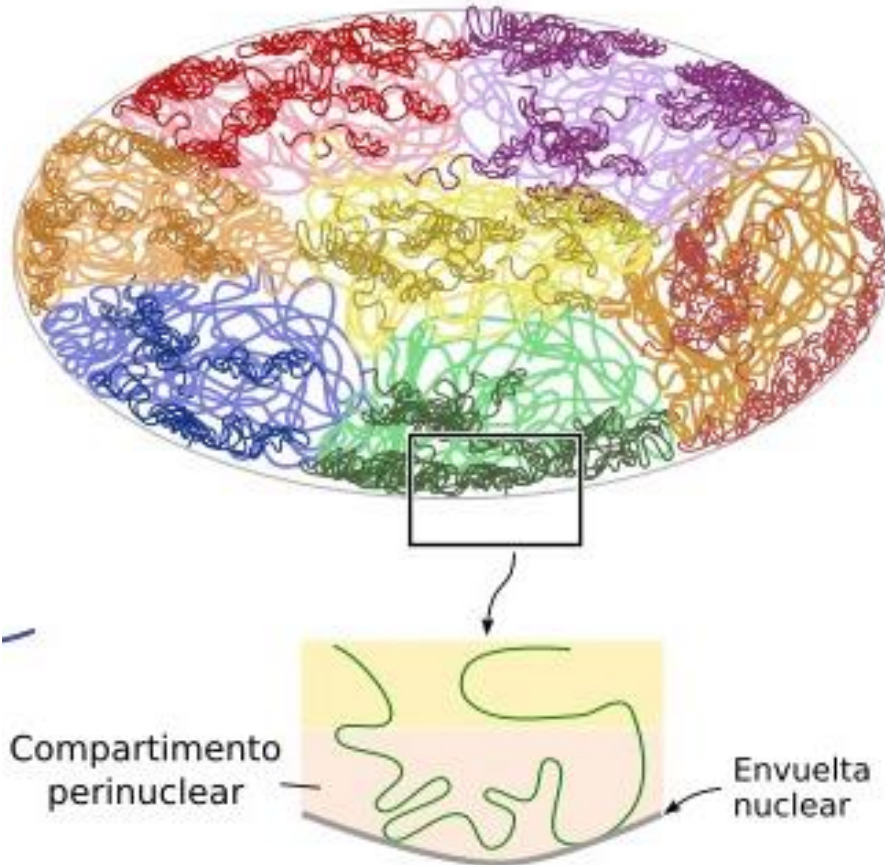
LA ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA EN LA FASE G₁



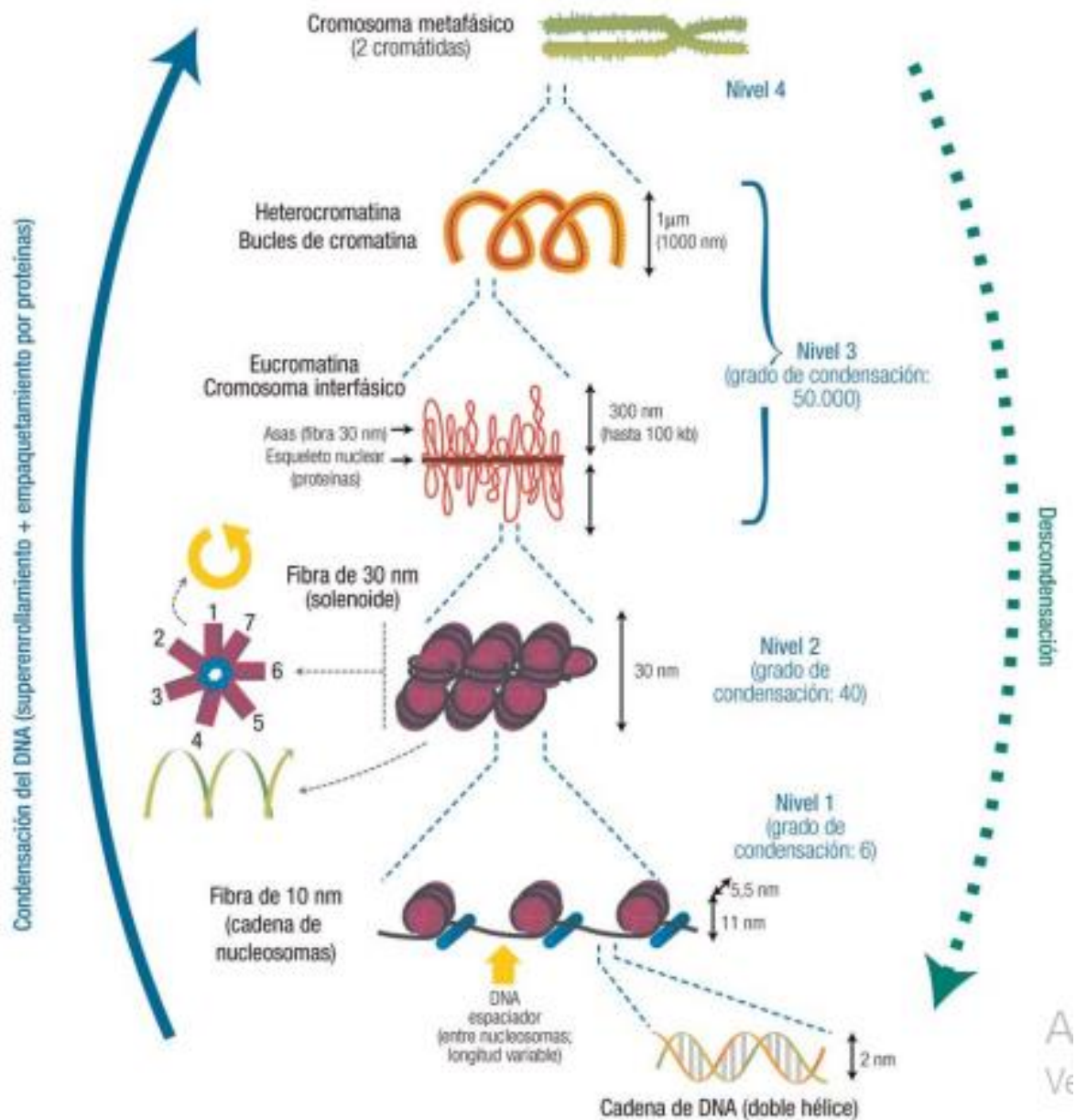
- **Heterocromatina:** Bucles de cromatina. Regiones más densas de cromatina. Contiene pocos segmentos codificadores de proteínas. El ADN en esta región está altamente condensado, similar a un cromosoma metafásico.
- **Eucromatina:** Cromosoma interfásico. Región más abundante, menos densa.
- **Nucleolo:** Región más densa. Acumulación de regiones del ADN que contienen las secuencias que codifican para los ARN ribosómicos.

Organización del material genético en la fase G₁

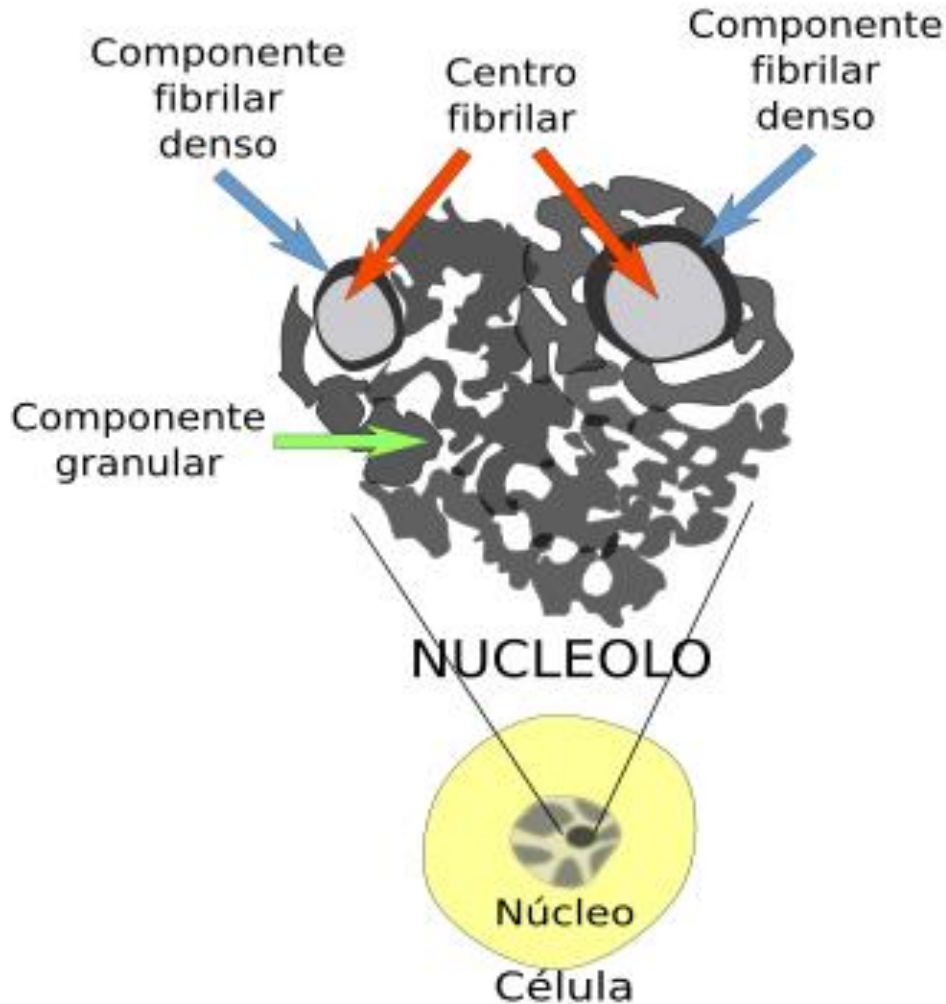
Territorios cromosómicos



Los cromosomas descondensados más activos (eucromatina) suelen localizarse en el centro del núcleo, mientras que los menos activos y más condensados (heterocromatina) lo hacen cerca de la envuelta nuclear.

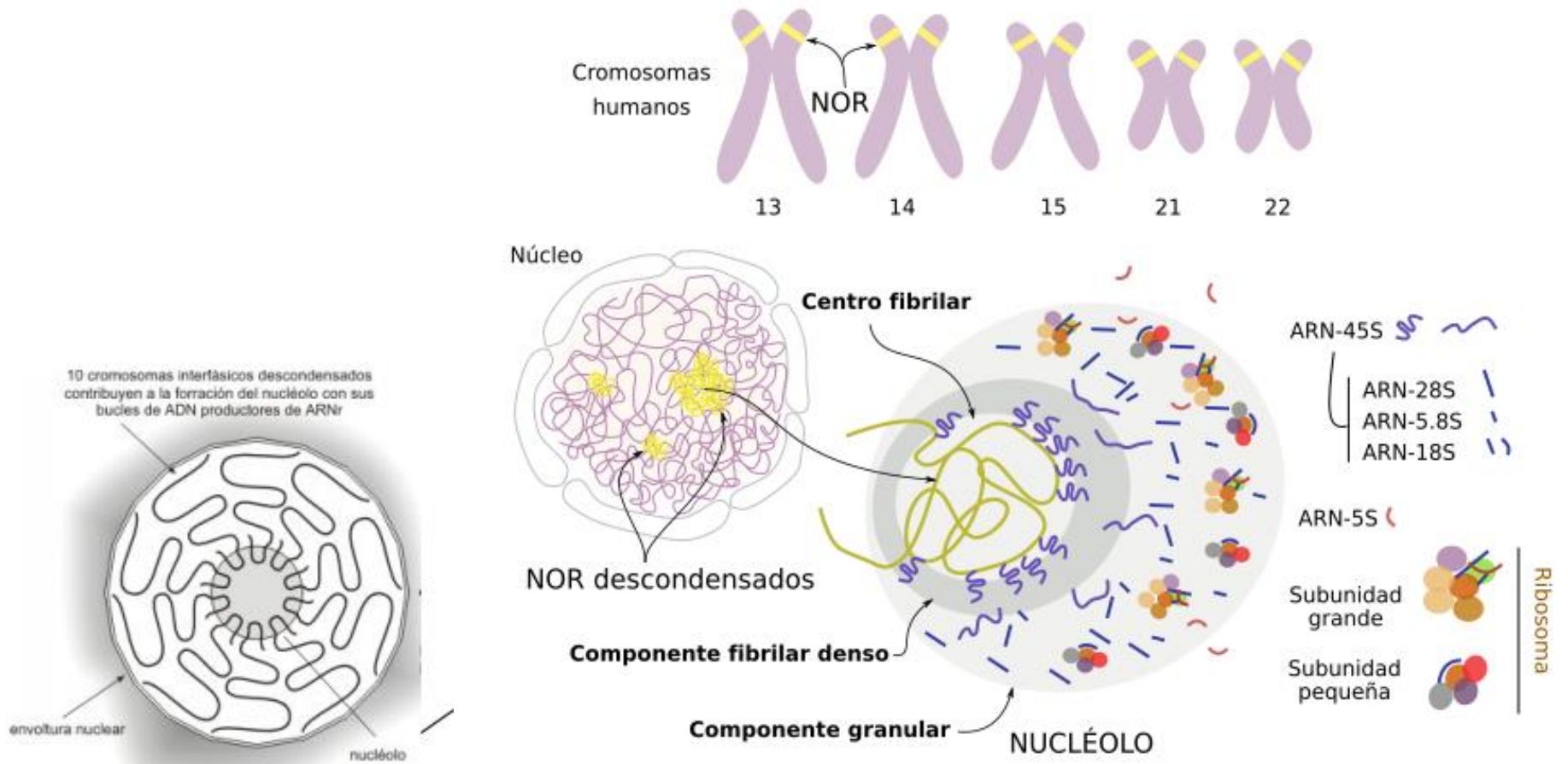


LA ORGANIZACIÓN DE LA CROMATINA EN EL NUCLEÓLO

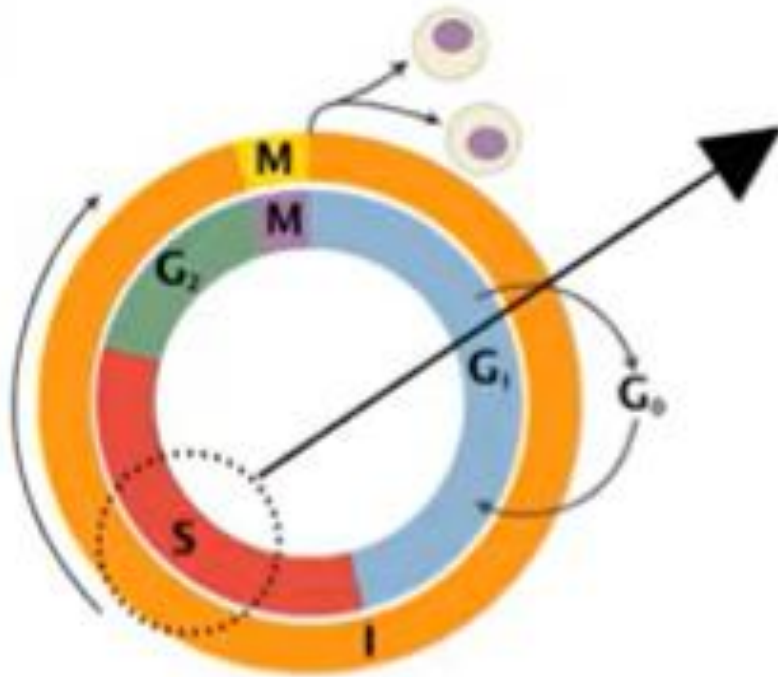


Distintas partes del nucleólo: El **centro fibrilar** es la zona donde se encuentran las copias de los genes que codifican para el pre-ARNr-45S, el **componente fibrilar denso** es donde se produce el transcrito primario del pre-ARNr-45S y el **componente granular** es donde se ensamblan las proteínas y los diferentes ARNr para formar las subunidades ribosómicas.

- ❑ El nucléolo está asociado a una parte de un cromosoma denominado Organizador Nucleolar o **NOR** (en inglés "nucleolar organizer region").
- ❑ En humanos hay 5 organizadores nucleares en 5 cromosomas, localizadas en los brazos pequeños de los cromosomas. Los genes que codifican para los pre-ARNr-45S se encuentran muy repetidos en estas regiones, las cuales están asociadas a regiones heterocromáticas .

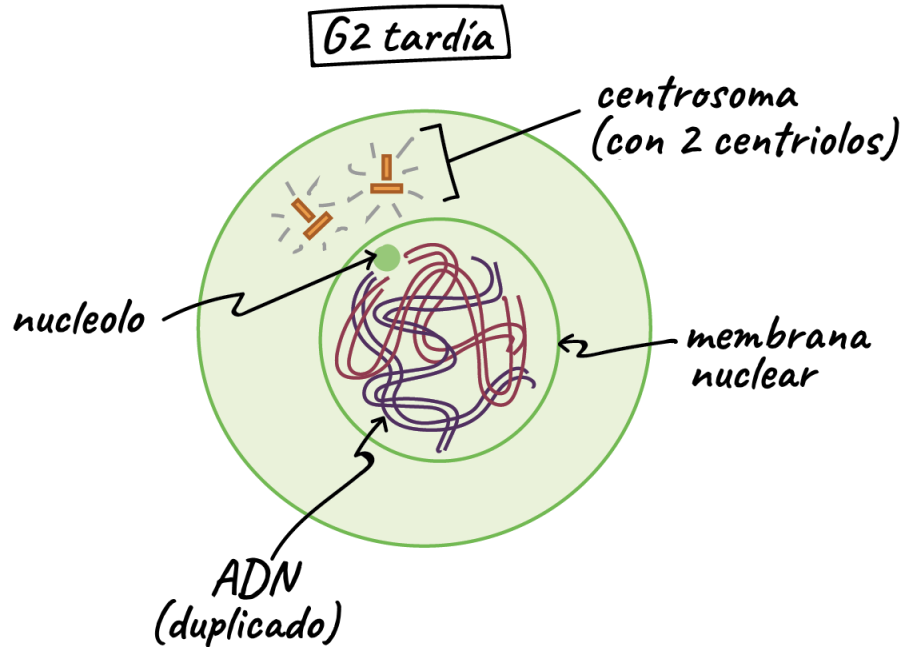
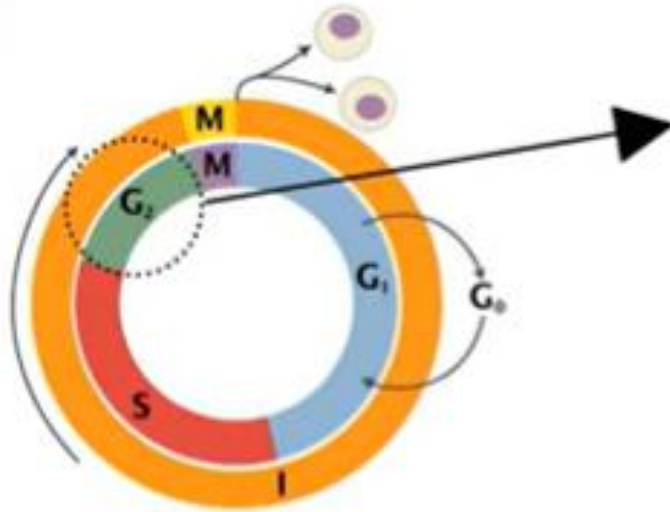


FASE S O DE SÍNTESIS



- Se replica el ADN. Cada copia (cromátidas) se mantienen unidas en la región del centrómero de un cromosoma en interfase duplicado.
 - En los eucariotas, la replicación de los cromosomas, no sólo consiste en replicar el ADN, sino también todas las moléculas que forman la cromatina, modificaciones químicas del ADN y la organización tridimensional.
 - Duplicación de los centrosomas en las células animales.
-
- Etapa en la que persiste altos índices de síntesis de ARN (enzima requeridas para la síntesis de histonas y proteínas relacionadas al proceso de división celular).

FASE G₂ O SEGUNDA FASE DE CRECIMIENTO



- Periodo de crecimiento celular y de reorganización de las organelas citoplasmáticas.
- Desorganización del aparato de Golgi.
- La célula se prepara para su división: se ensamblan todas las estructuras asociadas a la división celular y a la citocinesis.
- Los cromosomas que se encuentran en cromatina relajada comienzan a condensarse.
- Los centrosomas, duplicados durante la fase S, empezarán a moverse y dirigirse a lugares perinucleares opuestos en el citoplasma desde donde se formará posteriormente el huso mitótico.

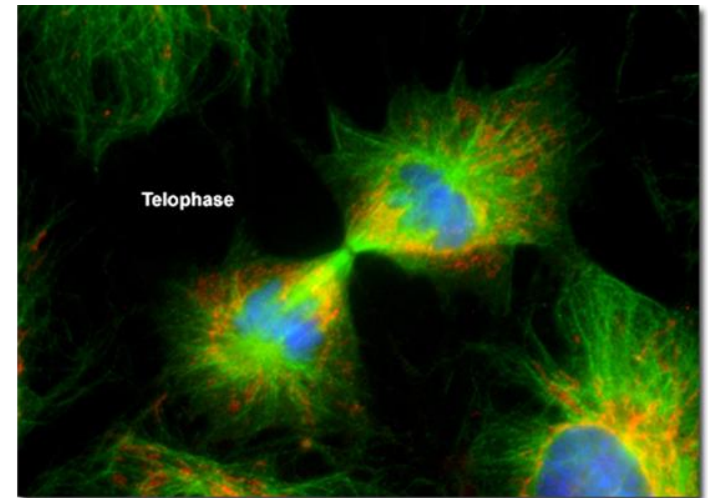
FASE M O DIVISIÓN CELULAR

La división celular implica la formación de nuevas células a partir de una preexistente. Representa el momento donde a partir de una sola célula se originarán dos células hijas con idéntico material genético (mitosis) o cuatro células hijas con la mitad del ADN y diferente información genética (meiosis).

La división celular se lleva a cabo en dos etapas:

- **Cariocinesis: Mitosis o Meiosis**
- **Citocinesis: etapa donde se produce la división del citoplasma**

Microfotografía de fluorescencia de una célula a punto de dividirse en dos células hijas (con un microscopio electrónico).



CÉLULAS DIPLOIDES

Todas las células del cuerpo de un organismo (a excepción las células sexuales) son llamadas *células somáticas* y se dividen por mitosis. Esto permite mantener constante el número de cromosomas; en el caso de la especie humana, se trata de 46 cromosomas (23 pares, uno de cada progenitor –par homólogo-).



CÉLULA DIPLOIDE

¿Todas las células de nuestro organismo son somáticas?

¿Qué sucedería si la mitosis fuera el único modo de división celular?

Dado que las células somáticas poseen un par de cromosomas de cada clase, se las denomina ***células diploides*** o ***2n***.

CÉLULAS HAPLOIDES

En los tejidos que dan origen a las células sexuales (también llamadas gametas) se da, además, otro tipo de división celular llamada Meiosis. Estas células tienen la mitad del número de cromosomas de las células somáticas.

La meiosis impide que el número de cromosomas aumente, en generaciones sucesivas duplicándose.

Las células sexuales, que llevan un solo cromosoma de cada par, reciben el nombre de **células haploides** o **n**.

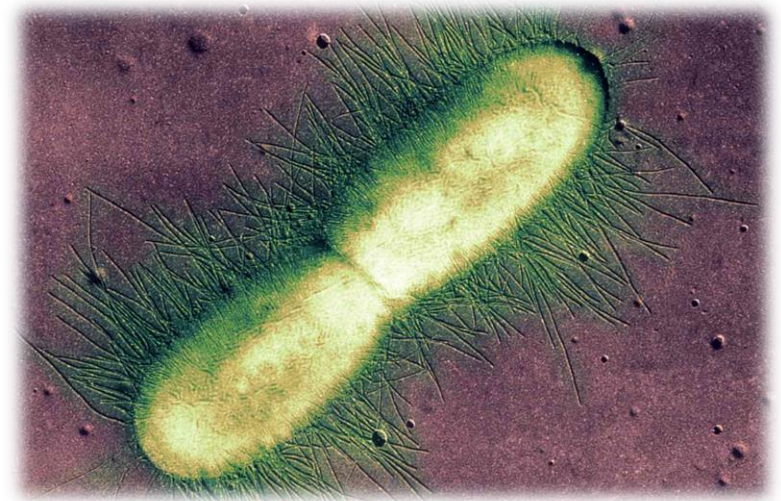


CÉLULA HAPLOIDE

La duración del ciclo celular varía de célula en célula

La duración de las distintas fases del ciclo celular de una célula varía según las especies, e incluso puede variar dentro de un organismo. En la mayoría de células de los mamíferos, dura entre 10 y 30 horas. (hay otras que duran más), y se estima que las células transcurren en interfase el 90% del tiempo.

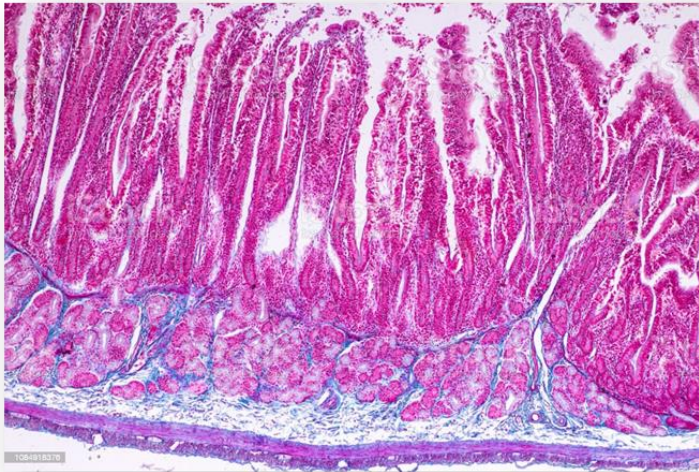
Por ejemplo, bacterias como *Escherichia coli*, habitante común del intestino del hombre, puede dividirse aproximadamente cada 20 minutos. La piel tiene su propio ciclo de renovación.



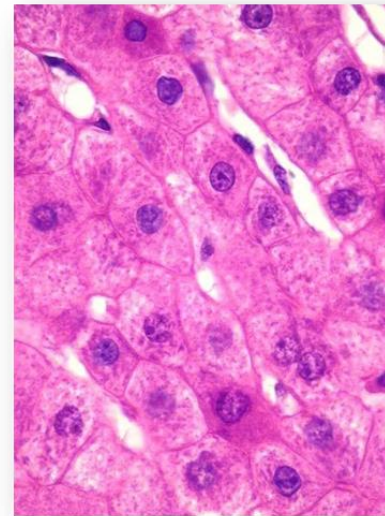
Microfotografía electrónica de transmisión coloreada de una bacteria *E. coli* en las primeras etapas de fisión binaria (el proceso por el cual las bacterias se dividen en dos células hijas). Crédito: CNRI / Getty Images

Duración del ciclo celular de algunas células:

| | |
|----------------------------------------|-------------------------------|
| Células embrionarias de <i>Xenopus</i> | 30 minutos |
| Levaduras | 1,5 - 3 horas |
| Células epiteliales intestino | alrededor de 12 horas |
| Fibroblastos en cultivo | alrededor de 20 horas |
| Hepatocitos humanos | alrededor de 1 año |



Células epiteliales del intestino



Hepatocitos

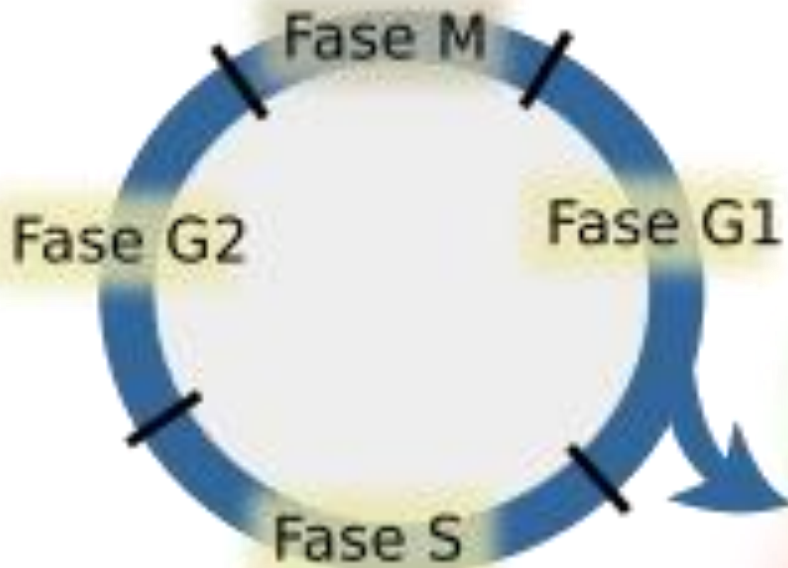
Nuestro organismo tiene tres tipos de células

De acuerdo a la capacidad de división que presentan existen, básicamente, tres tipos o clases de células en el organismo humano:

- La primera clase de células, son células con un alto nivel de división celular y muerte, tales como las células epiteliales, glándulas salivales, epidermis, tracto gastrointestinal entre otras. Estas células se denominan **células lábiles**.
- La segunda clase de células se denominan **células estables**. Normalmente suelen estar en reposo G_0 , teniendo una escasa capacidad de división, pero pueden iniciar un ciclo de división celular como respuesta a un estímulo apropiado; ejemplo de ellas, los hepatocitos (células del hígado) y linfocitos (glóbulos blancos).
- La tercera clase son las llamadas **células permanentes**. Son células con alta especialización estructural que pierden su capacidad de división al nacer el organismo, presentando una diferenciación terminal. Ejemplos: neuronas (aunque puede haber neurogenia), células del músculo esquelético (en el que hay un banco de reserva).

ABANDONO DEL CICLO CELULAR

La célula se encuentra en un activo metabolismo pero el ciclo celular está detenido.



Quiescencia (G0)
Diferenciación
Senescencia
Apoptosis

En G_1 , la adquisición de un **estado quiescente** no sólo supone la expresión de una serie de genes propios, sino también la represión de aquellos que llevan a la diferenciación, senescencia o apoptosis y de aquellos implicados en el ciclo celular.

Senescencia celular

La senescencia celular se define como un estado estable de parada del ciclo celular en respuesta a diferentes estímulos, en el que las células disminuyeron su proliferación y adquieren un fenotipo alterado, perdiendo su funcionalidad primaria.



- Las células sufren cambios en su morfología y en su patrón de expresión de genes. Esto se manifiesta en cambios funcionales que en su conjunto definen al fenotipo senescente.
- Abarca el envejecimiento de las células hasta que dejan de dividirse, pero no mueren.
- Se acumulan en los tejidos del organismo.

El objetivo general de la senescencia es la eliminación de células no deseadas en el organismo. Es un fenómeno complejo que en condiciones fisiológicas puede actuar como mecanismo de defensa para detener la progresión de la enfermedad al tiempo que en otras puede favorecer su desarrollo.

Los tipos de senescencia se pueden agrupar en función de sus desencadenantes:

- senescencia replicativa.
- Inducida por daño al ADN (ácido desoxirribonucleico)
- Inducida por oncogenes
- Inducida por estrés oxidativo
- Asociada a disfunción mitocondrial
- Inducida epigenéticamente
- Por metabolitos reactivos
- Inducida por el ambiente inflamatorio generado por las propias células senescentes
- Acortamiento telomérico

Las células de la piel se regeneran continuamente en la capa más profunda de la piel y viajan hacia la superficie para reemplazar a las células viejas.

Las células de una piel joven tardan unos 28 días en llegar a la superficie. En la piel madura, sin embargo, necesitan más tiempo. Y por eso en la piel se acumulan más células muertas, porque el proceso es más lento. La duración del viaje de una célula de la piel también depende de otros factores que contribuyen a la ralentización del ritmo de la renovación celular, como son la exposición a los rayos UV, la falta de sueño o la nutrición.

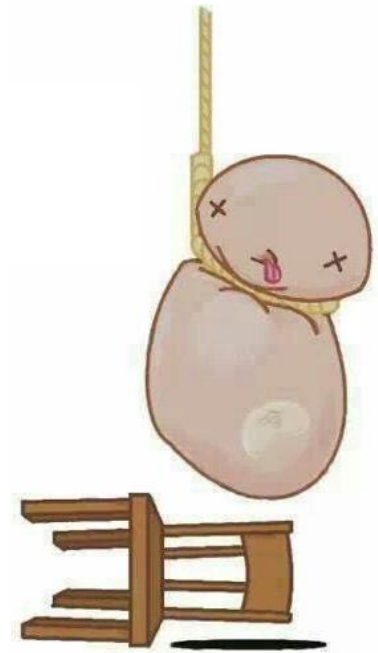


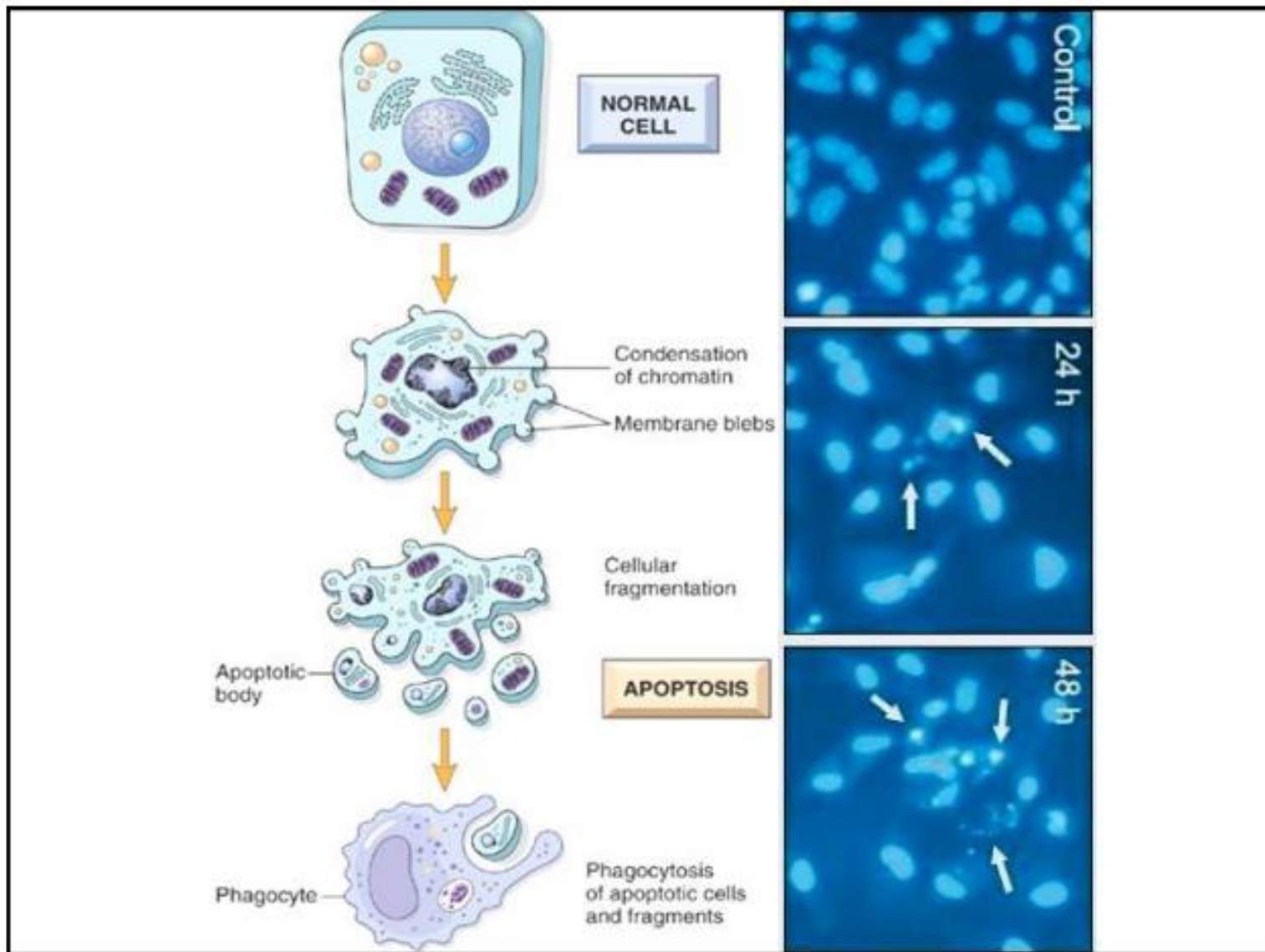
Con la edad, el ritmo de renovación celular se ralentiza, y provoca cambios en las condiciones de la piel.

Apoptosis o muerte celular programada

Proceso de muerte celular programada por el organismo con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento.

- Aproximadamente unas 3.000.000 de células /s mueren en un organismo humano de manera natural.
- En este proceso las células se autodestruyen sin desencadenar reacciones de inflamación ni dejar cicatrices en los tejidos.
- Es un mecanismo de eliminación de células no deseadas, dañadas o desconocidas y que desempeña un papel protector frente a posibles enfermedades.



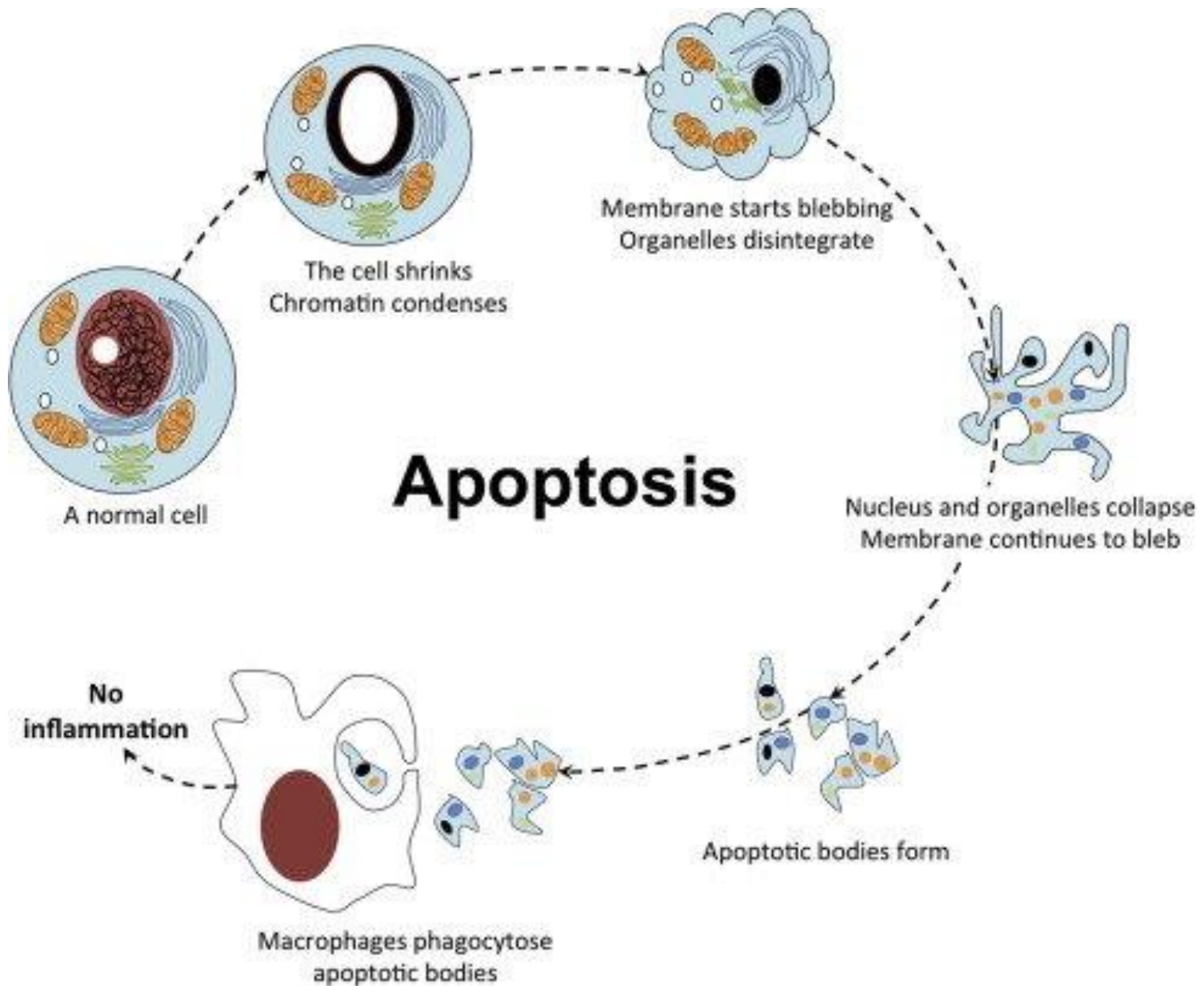


Apoptosis inducida por Tetrazolio de Violeta, que es un compuesto que fuerza a las células al suicidio. Tinción con Hoechst (azul) y seguimiento de la apoptosis por microscopía de fluorescencia.

Fases de la apoptosis

La apoptosis presenta dos fases reconocibles, que son:

- **Fase de decisión.** El proceso de la apoptosis se inicia con la recepción por parte de las células determinadas de una señal de muerte, o sea, una instrucción para el suicidio. Entonces ella deberá “decidir” si sobrevive o inicia los procesos de muerte. Para ello las mitocondrias son organelas fundamentales: generan complejos multiproteicos que liberan el contenido intramitocondrial y que son factores desencadenantes de la apoptosis.
- **Fase de ejecución.** Una vez que la célula ha “decidido” morir, se inicia en su interior un proceso de degradación de las proteínas de la cromatina, poniendo en marcha todo lo segregado en la fase anterior por las mitocondrias. Esto implica una serie de reacciones bioquímicas ordenadas, que culminan con una autólisis celular, o sea, con la célula desintegrándose a sí misma, y dejando atrás residuos moleculares de los que el sistema inmune se hará cargo.



¿Por qué nuestras células deciden suicidarse?

Se han caracterizado dos causas.

- **Programación genética:** La apoptosis ocurre dentro de este programa, en un proceso denominado <<remodelación tisular>>.

Apoptosis durante el desarrollo y homeóstasis de los tejidos



- **Factores externos:** En situaciones de estrés severo.

