



# **UNIVERSIDAD DEL SURESTE**

## **NOMBRE DEL ALUMNO**

**RODOLFO MARGARITO SANCHEZ NAJERA**

## **TRABAJO**

**CICLO Y DIVISION CELULAR**

## **MATERIA**

**MORFOLOGIA Y FUNCION**

## **GRADO Y GRUPO**

**3er CUATRIMESTRE**

**LICENCIATURA EN ENFERMERIA**

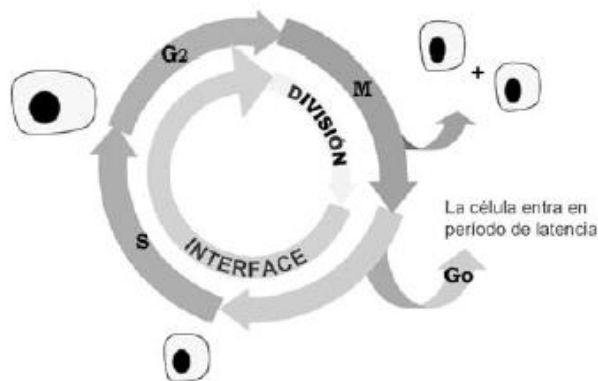
**OCOSINGO, CHIAPAS.**

## CICLO Y DIVISION CELULAR

El ciclo de división celular es el mecanismo a través del cual todos los seres vivos se propagan. En los organismos unicelulares la división celular implica una verdadera reproducción, ya que por este proceso se producen dos células hijas que maduran y se convierten en dos individuos distintos. En los organismos multicelulares se requieren muchas más secuencias de divisiones celulares para crear un nuevo individuo; la división celular también es necesaria en el cuerpo para reemplazar las células perdidas por desgaste, mal funcionamiento o por muerte celular programada. Es importante señalar que en las células somáticas, las células producidas son genética, estructural y funcionalmente idénticas tanto a la célula materna como entre sí, a menos que hayan sufrido mutaciones. Las células nuevas heredan un duplicado exacto de la información “hereditaria” (genética) de la célula “materna” (madre). Para que esto se lleve a cabo es necesario que la célula coordine un conjunto complejo de procesos citoplasmáticos y nucleares.

En las células eucariotas, el problema de dividir exactamente el material genético es muy complejo por la serie de procesos que deben ocurrir para lograr este objetivo. La solución a este problema está dada por un conjunto de pasos llamado ciclo celular, el cual a su vez se divide en dos estados: mitosis e interfase.

Antes de que una célula pueda comenzar la mitosis y dividirse efectivamente debe duplicar su ADN cromosómico, sintetizar mayor cantidad de histonas y otras proteínas asociadas al ADN de los cromosomas, producir una reserva adecuada de organelas 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, que a su vez se divide en tres etapas: G1, S, G2.



## ETAPAS DE LA INTERFASE

El inicio de un nuevo ciclo: fase G1. La fase G1 que sigue a la citocinesis y precede a la fase S es un período de actividad bioquímica intensa. La célula incrementa el material enzimático, sus organelos se replican, así como otras moléculas y estructuras citoplasmáticas también aumentan en número; en consecuencia, la célula aumenta en tamaño. Algunas estructuras son sintetizadas por la célula; entre estas se encuentran microtúbulos, microfilamentos de actina y los ribosomas, los cuales están compuestos por subunidades proteicas. Las estructuras membranosas como el aparato de Golgi, los lisosomas, las vacuolas y las vesículas se derivan del retículo endoplásmico, el cual se renueva y aumenta en tamaño por la síntesis de proteínas y lípidos. También hay replicación de mitocondrias y cloroplastos previamente existentes. Las células en G1 pueden detener su progresión en el ciclo y entrar en un estado de reposo especial, llamado G<sub>0</sub> (G cero), donde pueden permanecer durante días, semanas o años antes de volver a proliferar y en ocasiones nunca más dividirse, como por ejemplo las fibras musculares esqueléticas que no se dividen, pero sí renuevan sus organelas citoplasmáticas.

Senescencia celular: fase G<sub>0</sub>. El estado de G<sub>0</sub> es de reposo y ausencia de crecimiento, que difiere de todos los estados que experimenta el ciclo celular. La ausencia de factores de crecimiento apropiados llevan a las células a una especie de latencia en el ciclo celular, en el cual el sistema de control no avanza a través de G1, ya sea porque es incapaz o porque no lo necesita; además, si se suprimen los nutrientes a la célula, ésta no podría proseguir con el ciclo. Por ejemplo, en la ausencia de aminoácidos la síntesis de proteínas no se llevaría a cabo óptimamente y por tanto la célula no continuaría con su división.

El estado de G<sub>0</sub> depende de la historia de la célula a largo plazo de una manera compleja: en cada tipo celular, cada estado del desarrollo del animal obedece a unas leyes ligeramente distintas, lo cual refleja las diferencias en su maquinaria de control interno; por ejemplo, en el cuerpo humano algunas células como las neuronas que no continúan replicándose sino manteniendo y creando comunicaciones intercelulares.

El estado de G<sub>0</sub> no está relacionado con el comportamiento de los telómeros (secuencias de ADN repetitivo especiales por ser los “sellantes” en los extremos de los cromosomas). Cuando una célula se divide los telómeros no se replican de la misma forma que el resto del genoma sino que son sintetizados por una enzima llamada telomerasa, la cual actúa con menos precisión, creando una variación aleatoria en el número de repeticiones de la secuencia telomérica del ADN. El estado G<sub>0</sub> está muy relacionado con la reducción progresiva del número

de estas repeticiones, lo cual sugiere que Go puede estar provocada por la incapacidad de mantener la longitud de los telómeros, quizá porque estas células son deficientes en telomerasas.

## **FASE S: SÍNTESIS**

La replicación del ADN comienza cuando la célula adquiere el tamaño suficiente, las proteínas necesarias se han sintetizado y se tiene el ATP necesario. Dado que el ADN lleva la información genética de la célula, antes de la mitosis debe generarse dos juegos o complementos de ADN idénticas para ser repartidas entre las dos células hijas. Durante la interfase el ADN asociado a las histonas constituye la cromatina, que se encuentra desenrollada en largas y delicadas hebras. El ADN es una doble hélice que durante la replicación se abre y cada cadena es utilizada como molde para la producción de una nueva doble cadena, que queda unida a la original y que sirve como guía. Por esta razón, la replicación del ADN se denomina semi-conservativa. Estas dos dobles cadenas de DNA quedan unidas por el centrómero hasta la mitosis, recibiendo el nombre de cromátides hermanas. El proceso clave de la replicación del ADN ocurre durante la fase S (síntesis) del ciclo celular, momento en el cual las histonas (H1, H2a, H2b, H3 y H4) y otras de las proteínas asociadas al ADN son sintetizadas (ADN polimerasas, ligasas, topoisomerasas entre otras).

## **FASE G2**

Durante la fase G2 ocurre la preparación para la mitosis en la cual se producirá repartición equitativa del material genético; todos los organelos y la maquinaria necesaria esencial para la división de la célula progenitora en dos células hijas idénticas en contenido, aunque de menor tamaño, se adquieren en esta etapa. La cromatina recién duplicada, que está dispersa en el núcleo en forma de cordones filamentosos, comienza a enroscarse lentamente y a condensarse en una forma compacta llamada cromosoma; además, la célula realiza una confirmación completa del ADN duplicado anteriormente. Durante este periodo la célula empieza a ensamblar las estructuras especiales requeridas para asignar un conjunto completo y equitativo de cromosomas a cada célula hija lo cual se desarrollará durante la mitosis.

## **DURACIÓN DEL CICLO CELULAR**

La duración del ciclo celular presenta variaciones de un tipo de célula a otra y entre las especies. Existen tres tipos o clases de células básicamente en el organismo: la primera clase con alta especialización estructural como las células nerviosas, las células musculares y los eritrocitos que maduran y pierden su capacidad de división. La segunda clase, que normalmente no se divide, pero que

puede iniciar un ciclo de división celular como respuesta a un estímulo apropiado; ejemplo de ellas, los hepatocitos y linfocitos. La tercera clase de células, con un alto nivel de división celular, tales como las células epiteliales, entre otras.

En un organismo multicelular es de importancia crítica que los diferentes tipos celulares se dividan a velocidad suficiente como para producir todas las células que sean necesarias para el crecimiento y reemplazo únicamente de la cantidad de células que son eliminadas por el organismo, ya sea por muerte celular programada o por deterioro. Si en este proceso se crea un desbalance, por ejemplo un aumento exagerado en la división de una célula en particular cuando no es necesario, se ocasiona una interrupción en el funcionamiento normal del órgano y finalmente del organismo. Este es el curso de los acontecimientos en algunos casos de cáncer.

Interfase			Mitosis
G1	S	G2	M
5 horas	7 horas	3 horas	1 hora
Mitosis			
Profase	Metafase	Anafase	Telofase
36 minutos	3 minutos	3 minutos	18 minutos

## REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR

Los procesos básicos tales como la replicación del ADN, la mitosis y la citocinesis se ponen en marcha mediante un sistema de control central del ciclo celular. Éste es un dispositivo bioquímico que actúa cíclicamente, compuesto por un conjunto de proteínas interactivas y dependientes entre sí que inducen y coordinan los procesos subordinados básicos (aquellos procesos que ocupan una posición inferior en la jerarquía del control del ciclo celular) que duplican y dividen los contenidos de la célula. Durante un ciclo celular típico, el sistema de control está regulado por unos factores de retraso que pueden parar el ciclo en unos puntos de control determinados. En ellos existen señales de retroalimentación que pueden retrasar el propio sistema de control, evitando que se desencadene el proceso siguiente sin que el anterior haya terminado adecuadamente.

Coordinación de la replicación y crecimiento de la célula en el ciclo celular: los puntos de chequeo o puntos de control

Los puntos de chequeo actúan en lugares cruciales del ciclo celular, es decir, entre el final de una etapa y el inicio de la siguiente; uno de ellos se

encuentra en G1, justo antes de entrar en fase S y el otro en G2 antes de la mitosis. En estos puntos de control se examina el estado nutricional, la masa celular, procesos de crecimiento, estado del ADN, estados de las partículas, entre otros elementos necesarios para a un ciclo celular típico normal.

El sistema de control del ciclo celular está basado en dos familias claves de proteínas. La primera es la familia de las proteínas cinasas dependientes de ciclinas (kdc), las cuales sufren fosforilación sobre sus aminoácidos (serinas y treoninas). La segunda familia son las ciclinas (cdc) (llamadas así debido a que aparecen y desaparecen a lo largo del ciclo), las cuales se unen a las kdc's y controlan sus reacciones de fosforilación. El ensamblaje cíclico entre estos dos compuestos, ciclinas y kdc, su activación y desensamblaje son los procesos centrales que dirigen el ciclo celular.

Existen dos clases de ciclinas: las ciclinas mitóticas, las cuales se unen a las kdc's durante G2, forman el Factor Promotor de la fase M (FPM), el cual induce a la célula a entrar en mitosis; la segunda clase son las ciclinas G1, las cuales se unen a las kdc durante G1 e inducen el paso de G1 a fase S.

### **FACTOR PROMOTOR DE LA FASE M: FPM**

También conocido como factor promotor de la maduración, actúa como inductor para mitosis y para el mantenimiento e iniciación de la profase. Corresponde al punto de control G2 del ciclo celular. El FPM consta de dos subunidades: una subunidad catalítica llamada kdc (p34 en los mamíferos y cdc2 en levaduras), que lleva a cabo la transferencia de grupos fosfatos del ATP a residuos específicos de serina y treonina. Otra subunidad reguladora (ciclina) llamada p45 necesaria en la función de la cinasa con sustratos apropiados. Los nombres específicos de estas subunidades varían de una especie a otra.

### **ACTIVACIÓN**

En levaduras la ciclina del FPM, aunque es necesaria, no es suficiente para activar la cdc2; sin embargo, una vez adherida a la ciclina B durante la interfase, la cdc2 se convierte en sustrato para dos proteínas cinasas. La primera cinasa fosforila un residuo tirosina cerca del lugar catalítico de cdc2, bloqueando su actividad cinasa e impidiendo que actúe prematuramente como FPM.

La segunda cinasa fosforila un residuo de treonina en otra región de la molécula de cdc2; en este momento el FPM continúa inactivo. Este último fosfato permanece mientras el primero es retirado de la tirosina (desfosforilación) por una fosfatasa, quedando así el complejo FPM activo. La función de la fosfatasa sobre

el fosfato unido a la tirosina mantiene la relación entre la activación y la inactivación del FPM con lo cual controlan el inicio de mitosis.

El FPM activo estimula la activación de más FPM, probablemente estimulando la actividad de la fosfatasa y la inhibición de la primera cinasa, creando así una retroalimentación negativa.

Entre otras funciones del FPM está el inducir con la condensación de la cromatina, el rompimiento de la membrana nuclear y la reorganización del citoesqueleto formando el huso mitótico, gracias a su actividad cinasa. Estas funciones se pueden realizar fosforilando otras cinasas. En la degradación de la membrana nuclear fosforila los residuos de serinas.

Otra de las moléculas que puede fosforilar el FPM directamente es la histona H1, la cual interviene en el empaquetamiento del ADN en los nucleosomas. El FPM cambia el comportamiento de los microtúbulos en mitosis, fosforilando las proteínas asociadas a ellos. Esto promueve la formación del huso mitótico.

## **INACTIVACIÓN**

El FPM controla el tamaño celular, por ejemplo cuando el tamaño es inadecuado (muy grande o muy pequeño) se activa la primera cinasa y se inactiva la fosfatasa, evitando que la célula entre a la fase M.

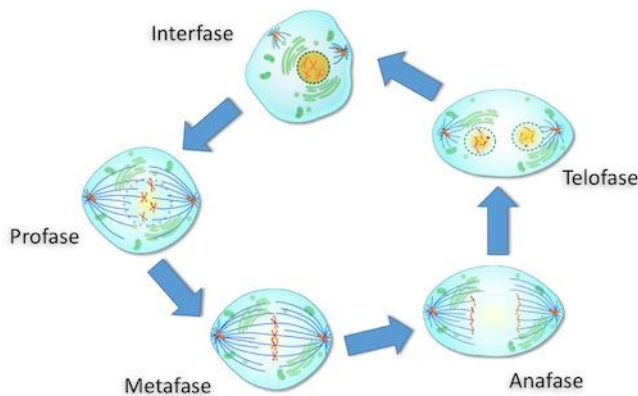
En ausencia de síntesis de proteínas, al final de la interfase se producirá una inactivación del FPM y, por consiguiente, la mitosis no se dará.

Las ciclinas se caracterizan porque se acumulan de manera continua durante la interfase hasta la transición metafase-anafase, donde se destruyen progresivamente. Esto nos demuestra que la destrucción de la ciclina inactiva el FPM y permite también la salida de la célula de la mitosis. Con un umbral bajo de ciclinas se aumentan las posibilidades de inactivación, lo que explica que la relación ciclina-activación es directamente proporcional. La destrucción de la ciclina se lleva a cabo por una proteólisis. Este proceso necesita una secuencia señal en la cadena polipeptídica de ciclina, que dirige a la molécula a su degradación (proporcionando un lugar de unión de la ubiquitina) y que depende de la activación o inactivación del FPM; es necesario que haya esa proteólisis de la ciclina para la entrada a la interfase.

## MITOSIS

Durante la mitosis la cromatina se condensa para formar cromosomas, la membrana nuclear se rompe, el citoesqueleto se organiza para formar el huso mitótico y los cromosomas se mueven a los polos opuestos. La segregación cromosómica es seguida usualmente por la división celular (citoquinesis).

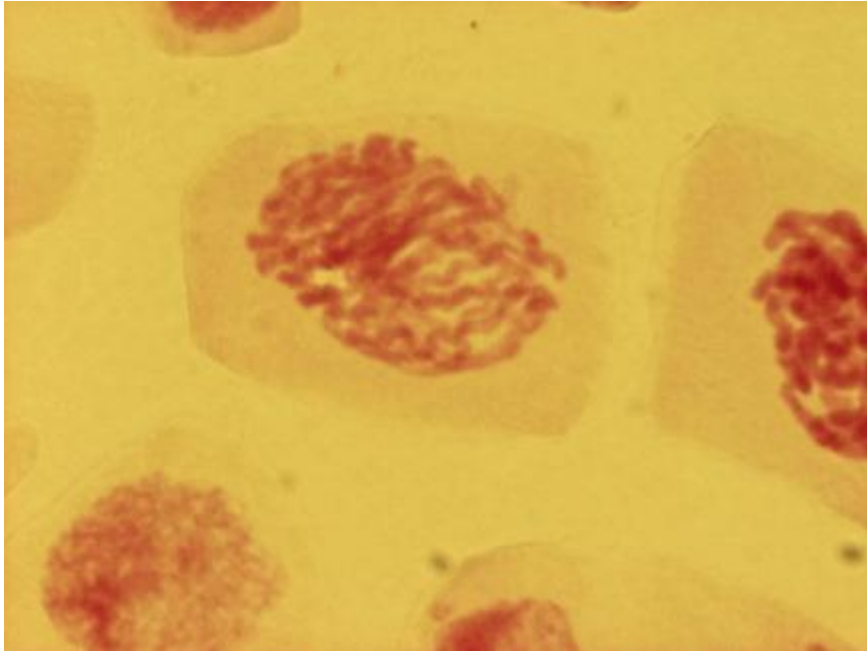
Muchos de los detalles de la mitosis varían de unos organismos a otros; sin embargo, la mitosis está dividida convencionalmente en cuatro etapas -profase, metafase, anafase, telofase-, las cuales tienen como función realizar los movimientos necesarios para repartir equitativamente el material genético. La ruptura de la envoltura nuclear marca el inicio de la profase. Cada cromosoma está formado por dos cromátides dispuestas muy juntas longitudinalmente y conectadas por el centrómero. Durante la metafase los pares de cromátides se mueven dentro del huso y finalmente se disponen en el plano medial de la célula. En la anafase las cromátides hermanas se separan bruscamente y son conducidas a los polos opuestos del huso, mientras que el alargamiento del huso aumenta la separación entre los polos, cada cromátida se transforma en un cromosoma separado. Al iniciarse la telofase, los cromosomas alcanzan los polos opuestos y el huso comienza a dispersarse en dímeros de tubulina y finalmente se vuelven a formar envolturas nucleares alrededor de los conjuntos de cromosomas.



**PROFASE.** La transición de la fase G2 a la fase M del ciclo celular no es un proceso estrictamente definido, aunque se ha encontrado la presencia de los genes supresores tumorales LATS1, que *in vitro*, regulan negativamente la proliferación celular en este punto de control, modulando la actividad de la CDC2/ciclina A, pero el proceso es mucho más complejo y al parecer las quinasas p38 y Chk1 guardan una estrecha relación en el paso de G2 a M. La cromatina, que en la interfase se halla difusa, se condensa lentamente formando

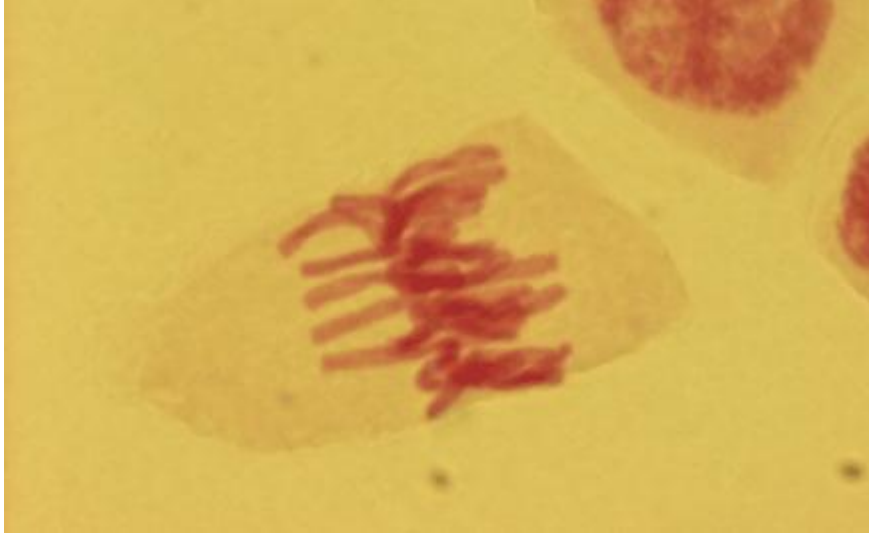


cromosomas definidos, cuyo número exacto es característico de cada especie. Cada cromosoma se ha duplicado durante la fase S precedente y ahora consta de dos cromátides hermanas, cada una de las cuales contiene una secuencia de ADN específica conocida como centrómero que permite la unión de las dos cromátides por proteínas específicas, necesarias para la correcta segregación del cromosoma. Hacia el final de la profase los microtúbulos citoplasmáticos que forman parte del citoesqueleto interfásico se despolimerizan y empieza a formarse el huso mitótico.

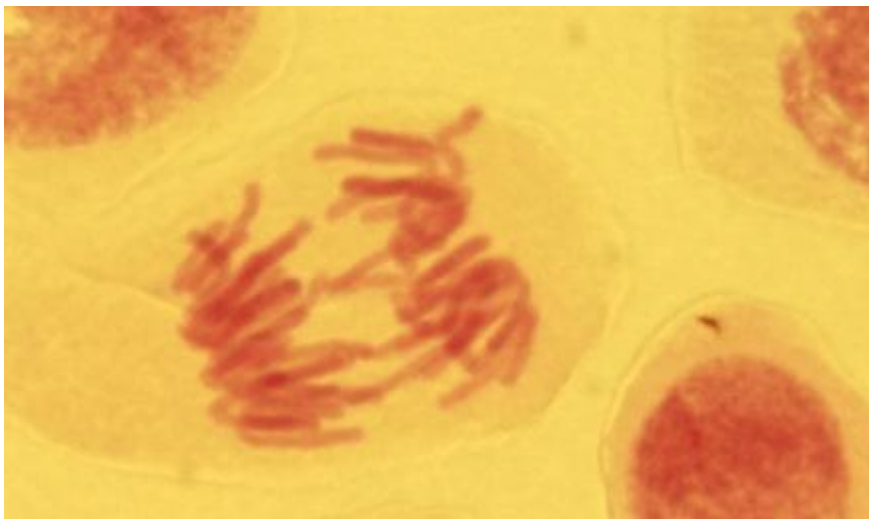


**PROMETAFASE.** Se inicia con la desintegración de la envoltura nuclear que se rompe originando vesículas de membrana indiferenciadas de las vesículas de retículo endoplásmico. En este momento los microtúbulos del huso entran en la región nuclear. En cada centrómero maduran complejos proteicos llamados cinetocoros que se unen a los microtúbulos del huso, que ejercen una tensión sobre los cromosomas, los cuales se ven sometidos a movimientos agitados.

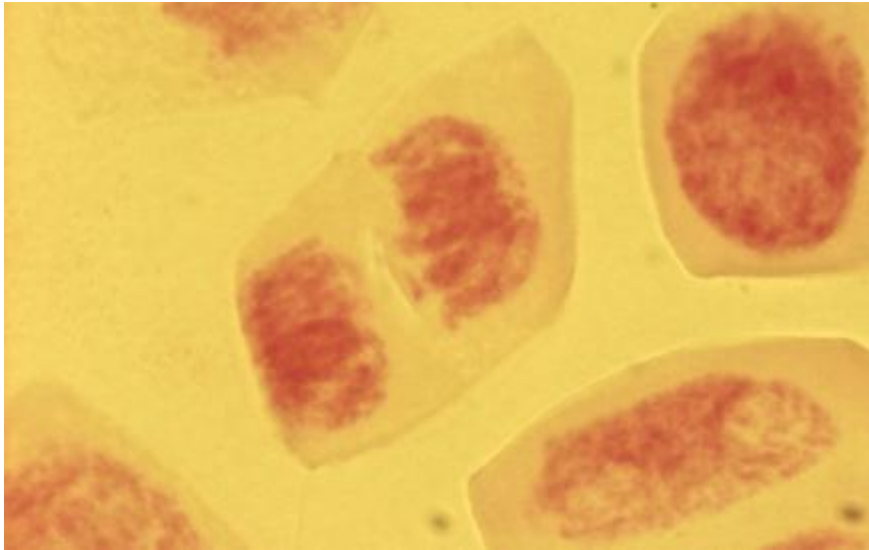
**METAFASE.** Los microtúbulos del cinetocoro alinean los cromosomas en un plano ecuatorial de la célula. Cada cromosoma se mantiene en tensión en esta placa metafásica por los cinetocoros apareados y por sus microtúbulos asociados, los cuales están unidos a los polos opuestos del huso (centríolos).



**ANAFASE.** Inicia cuando los cinetocoros apareados se separan, permitiendo que cada cromátida sea arrastrada lentamente hacia un polo del huso.



**TELOFASE.** Los cromosomas hijos separados llegan a los polos y los microtúbulos del cinetocoro desaparecen. Los microtúbulos polares se alargan aún más y se vuelve a formar la envoltura nuclear. La cromatina condensada se expande y los nucleolos reaparecen; la mitosis ha llegado a su fin.



**CITOCINESIS.** La citocinesis habitualmente es la división del citoplasma, pero no siempre acompaña a la mitosis. Durante la citocinesis el citoplasma se divide mediante un proceso denominado segmentación, el cual es normalmente dirigido por el huso mitótico, que es una reorganización de los microtúbulos del citoesqueleto y es quien determina dónde y cuándo ocurre. La partición en dos células hijas se da gracias a movimientos contráctiles producidos por los filamentos de actina y miosina presentes en el momento de la citocinesis.

## **LA MEIOSIS**

La meiosis es el proceso de división celular mediante el cual se obtienen cuatro células hijas con la mitad de cromosomas. La meiosis se produce en dos etapas principales: meiosis I y meiosis II.

La importancia evolutiva de la meiosis es fundamental ya que mediante este proceso se produce la recombinación genética, responsable de la variabilidad genética y en última instancia, de la capacidad de evolucionar de las especies. Esta es su principal diferencia con la mitosis: en la meiosis las células hijas son diferentes de las células madre y con la mitad de cromosomas.

### **PRIMERA DIVISION MEIOTICA**

En síntesis, en la primera división meiótica (meiosis I) se evidencian los cromosomas, cada uno de ellos formados por dos cromátidas. Estos cromosomas, mitad de ellos de origen materna y la otra mitad de origen paterno, después de haber sufrido algunos procesos durante la profase (en particular el crossing-over o recombinación del ADN, del cual hablaremos más adelante), se disponen en zona ecuatorial de la célula.

Aquí no se dividen en las dos cromatidas, pero se unen a las fibras del huso mitótico para poder migrar a los dos polos. En este modo cada pareja de cromosomas homólogos, una se dirige a un polo mientras la otra pareja al otro. A final de la primera división meiótica, se han producido dos células y cada una de ellas con la mitad de los cromosomas homólogos, esta es la diferencia fundamental con la mitosis.

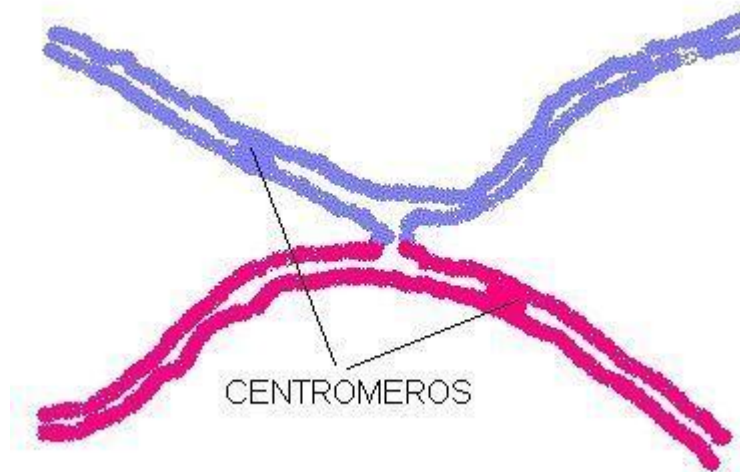
Ahora veremos más en detalle este proceso de división meiótica.

Como en la mitosis, también la meiosis está formada por 4 fases que veremos a continuación.

### **PROFASE I DE LA MEIOSIS**

La cromatina visible en el núcleo celular se condensa de modo que se forman estructuras con una forma de bastoncillo, llamados cromosomas. Cada cromosoma aparece en forma de X, ya que está formado por dos cromatidas hermanas, unidos en un punto llamado centrómero. Las cromatidas derivan del proceso de duplicación del ADN, por lo tanto cada uno es idéntico genéticamente al otro.

En esta fase, y es el aspecto más importante de la meiosis, una vez que los cromosomas homólogos están unidos entre sí, se realizan intercambios cruzados (crossing-over o recombinación genética) véase foto 6. La membrana que rodea el núcleo desaparece y se forman unos microtúbulos proteicos, que se extienden de un polo a otro de la célula. La importancia de la recombinación genética radica en que es el proceso por el cual se aporta variabilidad a la composición genética de las células resultantes.



## METAFASE I DE LA MEIOSIS

Los cuatro homólogos están dispuestos simétricamente en una línea imaginaria, en el plano ecuatorial, transversal a la zona. De esta manera, cada uno se dirige hacia uno de los dos polos de la célula.

## ANAFASE I DE LA MEIOSIS

Las fibras del huso mitótico se ponen en contacto con los centrómeros; cada tétrada migra a un polo de la célula.

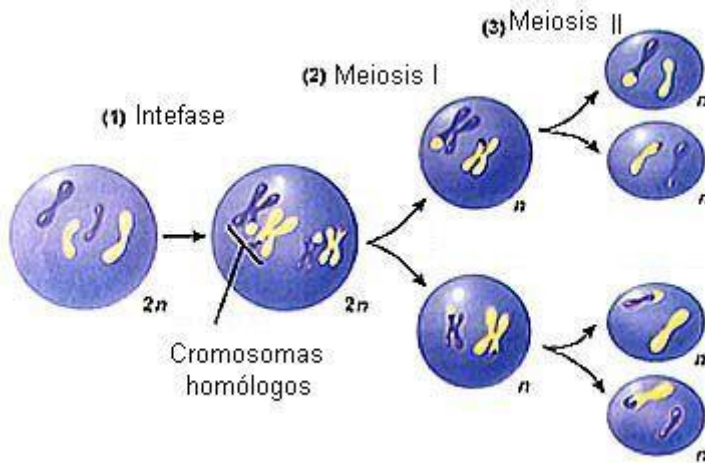
## TELOFASE I DE LA MEIOSIS

En los dos polos de la célula madre se forman dos grupos de cromosomas haploides, donde solo hay un cromosoma de cada tipo. Los cromosomas se encuentran todavía en la fase tétrada. El citoplasma de las dos células se distribuye y se realiza a citocinesis, es decir la división celular de la célula madre en dos células hijas separadas. Las fibras del huso mitótico se desintegran y los cromosomas se dispersan.

## SEGUNDA DIVISIÓN MEIÓTICA

La segunda división meiótica no incluye replicación del ADN. Los cromosomas formados por dos cromatidas, se desplazan a la línea ecuatorial y se pegan al huso mitótico: Las dos cromatidas de cada uno de los cromosomas se separan y migran a los polos.

De este modo se forman cuatro células, cada una de ellas con un conjunto haploide de cromosomas y sobre todo con una variedad de distintos cromosomas (origen materno y paterno). Durante esta separación se verifica una distribución independiente de los cromosomas maternos y paternos, así que al final habrá una variedad diferente de cromosomas en las cuatro células hijas.



## **PROFASE II DE LA MEIOSIS**

La cromatina se condensa de nuevo, de modo que se pueden ver los cromosomas, formados por dos cromátidas unidos por el centrómero. Otra vez se formará el huso mitótico de los microtúbulos.

## **METAFASE II DE LA MEIOSIS**

Los cromosomas están dispuestos en una línea ecuatorial, transversal respecto a las fibras del huso mitótico, de modo que cada cromátida mire a uno de los polos de la célula. Los centrómeros pierden contacto con las fibras.

## **ANAFASE II DE LA MEIOSIS**

Las cromátidas migran cada uno de ellos a los polos de la célula, moviéndose a través del huso mitótico, de esta manera cada cromátida se convierte en un cromosoma.

## **TELOFASE II**

En los dos polos de la célula, se forman dos grupos de cromosomas, las fibras del huso mitótico se disgregan, los cromosomas empiezan a desaparecer y al final se forma una membrana nuclear. El citoplasma de la célula se divide en dos, y eso lleva a la formación de dos células hijas haploides.