

Dr. Marco Antonio Gordillo.

Proliferación Celular

Biología del Desarrollo

Yannick Harper Narcia

Proliferación Celular.

De acuerdo con la teoría celular establecida por el biólogo alemán Rudolf Virchoff en el siglo XIX, "las células sólo provienen de células".

La vida de una célula se inicia con su formación a través de la división de una célula madre y termina con la formación de sus células hijas o con su muerte. Las etapas a través de las cuales pasa la célula desde una división celular a la siguiente constituyen el ciclo de la célula.

Sin embargo, este ciclo no lo realizan todas las células:

- **Células lábiles:** son células que se dividen y mueren continuamente. Ej: epidermis, epitelios de mucosa, tracto gastrointestinal.
- **Células estables:** suelen estar en reposo G₀, teniendo una escasa capacidad de división. Sin embargo, pueden entrar en el ciclo celular tras una agresión. Ej: hepatocitos, epitelio tubular renal, acinos pancreáticos.
- **Células permanentes:** son aquellas que pierden su capacidad de división al nacer el individuo, presentando una diferenciación terminal. Ej: neuronas, cardiomiocitos, músculo esquelético.

La función básica del ciclo celular es la de duplicar en forma exacta la gran cantidad de DNA cromosómico y luego distribuir las copias en células hijas genéticamente iguales. La duración del ciclo celular varía de manera significativa en los distintos tipos celulares.

Fases del ciclo celular.

El ciclo celular se divide en dos fases principalmente:

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 G₁ y 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 organelos), de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división.

2. **Fase M**

- **Mitosis (M):** En esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas. La fase M, para su estudio se divide en:
 - ⇒ Profase
 - ⇒ Metafase
 - ⇒ Anafase
 - ⇒ Telofase
 - ⇒ Citocinesis

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. Esto no significa que entren en reposo, ya que éstas células siguen presentando un metabolismo activo. Ahora bien, 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.

Diferenciación Celular.

La diferenciación celular es el proceso por el cual una célula cambia su estructura de manera que pueda realizar una función específica. Las células bien diferenciadas son células maduras, completamente relacionadas que están listas para cumplir con su función particular. Cada tipo celular tiene características, funciones, y lapsos de vida específicos, aunque todos se han diferenciado de la célula original o cigoto.

Las primeras células de un ser humano procedentes del cigoto son denominadas células totipotenciales, por ser capaces de diferenciarse en todo tipo de células especializadas; proceso que comienza a los 4 días de desarrollo. De una célula totipotencial se puede obtener un organismo funcional. A medida que se diferencian restringen su potencial y se convierten en células pluripotenciales, que pueden desarrollarse en varios, pero ya no en todos los tipos celulares. De estas células ya no es posible obtener un organismo.

A medida que avanza la diferenciación se van desarrollando los distintos tipos de tejidos del cuerpo. Con la especialización y la maduración muchas células pierden la capacidad de reproducción. En cambio otras denominadas células troncales o células madre conservan la capacidad de división. En los adultos estas células sólo, pueden diferenciarse en un tipo concreto de célula especializada (ej.: las células sanguíneas). A estas células troncales indiferenciadas de un tejido que pueden desarrollarse a células especializadas de dicho tejido se las denomina multipotenciales. (Ej. Las de la médula ósea que darán lugar a células sanguíneas).

Reordenación Espacial.

El crecimiento es un proceso que parece asociarse al periodo que se extiende desde el nacimiento hasta alcanzar el estado adulto. Sin embargo, las células nacen, se desarrollan y mueren permanentemente durante la vida de una persona. Los tejidos corporales constantemente cambian sus células reemplazándolas a medida que mueren.

La muerte celular puede producirse de dos formas; una desordenada y otra ordenada: necrosis y apoptosis respectivamente.

En la necrosis las células mueren por acción de un traumatismo físico, toxinas, falta de oxígeno, etc. Las células necróticas se hinchan, a medida que el agua entra a través de sus membranas dañadas, y liberan enzimas que degradan el contenido celular hasta que la célula explota liberando su contenido. Dentro de éste están las enzimas que dañan las células adyacentes desencadenando una respuesta inflamatoria.

Por el contrario, las células que experimentan la muerte celular programada o apoptosis, no alteran a las células vecinas cuando mueren. La apoptosis, también llamada suicidio celular, es un proceso complejo regulado por múltiples señales químicas. Algunas señales impiden que se produzca la apoptosis, mientras que otras inducen a la célula a que se destruya. Cuando prevalecen las señales de suicidio, la cromatina se condensa en la región periférica del núcleo, se disuelve la membrana nuclear, se desestructura el citoesqueleto, la célula se encoge alejándose de las células vecinas, y por último, se rompe dentro de ordenadas burbujas rodeadas por membranas (cuerpos apoptóticos) que son engullidas por las

células adyacentes o por células errantes del sistema inmunitario sin derramar su contenido y por tanto sin generar respuesta inflamatoria.

La apoptosis es un fenómeno normal en la vida de un organismo. Durante el desarrollo fetal se eliminan las células innecesarias, como la mitad de las células del cerebro en desarrollo o las membranas interdigitales entre los dedos de las manos y de los pies. En los adultos, las células sujetas a un fuerte deterioro por exposición al medio ambiente externo viven sólo uno o dos días antes de iniciar el proceso de apoptosis.

La apoptosis involucra una familia de proteasas conocidas como caspasas (10 diferentes en humanos), que rompen más de 60 proteínas celulares (del citoesqueleto, ciclinas, factores de transcripción, etc.).

La apoptosis de una célula dada puede ser inducida por señales provenientes del entorno en la denominada vía extrínseca (muerte por comisión) o por la ausencia de señales externas que inhiben la apoptosis en la llamada vía intrínseca (muerte por omisión).

Expresión Génica.

La expresión génica es el proceso que permite obtener proteínas a partir de genes. Los genes son secuencias de nucleótidos de ADN que codifican la información necesaria para la síntesis de proteínas. Esta síntesis tiene lugar en dos pasos: transcripción y traducción. La transcripción tiene lugar en el núcleo y en ella una de las dos hebras que conforman la doble cadena de ADN sirve de molde para que una secuencia concreta se copie a una molécula de ARN de cadena sencilla. Posteriormente, este ARN sale fuera del núcleo y lleva el mensaje "la secuencia de nucleótidos" hasta los ribosomas, de ahí el nombre de ARN mensajero (ARNm). La traducción es un proceso citoplasmático en el que la molécula de ARNm se descodifica para generar una cadena específica de aminoácidos, llamada polipéptido (la proteína). La correspondencia existente entre nucleótidos (ARNm) y aminoácidos (proteína) es lo que se denomina código genético. Un gen está delimitado por una región promotora (antes del gen) y una región de terminación (después del gen). Estas regiones contienen secuencias específicas de nucleótidos que marcan a las ARN polimerasas (ARNP) dónde deben iniciar y terminar la transcripción, respectivamente. Los nucleótidos del ADN se leen de tres en tres (tripletes) y en el ARNm se denominan codones. Estos codones del ARNm son los que codifican tanto para el inicio y el fin de la traducción, como para cada uno de los aminoácidos (aa) que compondrán finalmente la proteína.

Equivalencia Genómica.

La genética humana es el estudio científico de las variaciones entre las personas que son determinadas por unidades heredables denominadas genes y la forma en que ocurren y se transmiten las variaciones de estos genes en individuos, familias y poblaciones. La disciplina de la genética tiene su origen con Gregorio Mendel a mediados del siglo XIX y la genética humana inicio a principios del siglo XX y permanece como una de las ciencias biológicas más dinámicas. Por otra parte, la genómica tiene sus orígenes en fecha mucho más reciente; el término se acuñó por primera vez en 1986 e incorpora el estudio de la organización, función e interpretación del material genético de todo microorganismo. La genómica se ha visto estimulada en gran medida por las tecnologías que permiten la secuenciación del DNA y el análisis comparativo de una vasta cantidad de datos de secuencias

genéticas. Ambos campos están transformando nuestra comprensión de la biología humana, de la medicina y de la salud pública.

Los médicos se preocupan con lo que pueden descubrir junto a la cabecera del paciente y la investigación de laboratorio al mismo tiempo. En el lenguaje genético, los signos y síntomas del paciente constituyen su fenotipo. En la actualidad, los recursos están a la mano para definir el genotipo de una persona, el contenido de información real inscrito en los dos metros del DNA enrollado presente en cada célula corporal, o la mitad de esa cantidad en cada óvulo o espermatozoide maduro. La mayoría de las características fenotípicas lo que incluye enfermedades y rasgos humanos como la personalidad, altura del individuo adulto e inteligencia está determinada en alguna medida por los genes. La importancia de la contribución genética varía con amplitud entre los fenotipos humanos, y apenas ahora se hallan en desarrollo los métodos para identificar los genes que participan en rasgos complejos y en las enfermedades más comunes. Más todavía, la importancia de las interacciones entre ambiente y genotipo en la producción de fenotipos no puede sobreestimarse debido al desconocimiento existente sobre los mecanismos reales, como el del epigenoma y el microbioma.

Metaplasia.

Se denomina así a un cambio reversible mediante el cual una célula adulta es sustituida por otra célula adulta de un tejido diferente aunque generalmente procede de la misma hoja blastodérmica, es decir, su significación biológica sería la sustitución adaptativa de unas células sensibles a una determinada causa por otras que son capaces de resistir mejor la patogenia. Se denomina transdiferenciación cuando es para un elemento celular único. Se origina por la reprogramación de células madre que se encuentran en los epitelios y se conocen con el nombre de "células reserva", o bien células mesenquimales indiferenciadas del tejido conjuntivo, las cuales sufren una modificación que está desencadenada por: señales de citocinas, factores de crecimiento (que inducen factores de transcripción específicos que activan genes que forman el fenotipo de la nueva célula), componentes de la matriz extracelular en el ambiente de la célula, así como varios genes de especificidad tisular y diferenciación.

Clonaje.

Un proceso empleado por los genetistas para localizar los genes responsables de enfermedades cuando se conoce poca o ninguna información sobre las bases bioquímicas de ésta.

Causas Por Las Cuales No Existe Equivalencia Genómica.

Cada molécula de ADN se empaqueta en un cromosoma. El total de información genética contenida en los cromosomas de un organismo constituye su genoma. El genoma de E. Coli está formado por 4.7×10^6 pares de bases, en una única molécula de ADN de doble hélice (un cromosoma). El genoma humano está formado por 3×10^9 pares de bases, en 24 cromosomas (22 autosomas y 2 cromosomas sexuales diferentes), es decir está formado por 24 moléculas de ADN distintas, cada una de las cuales contiene entre 50×10^6 y 250×10^6 pares de bases. En los organismos diploides, existen dos copias de cada tipo de cromosoma, uno heredado de la madre y otro del padre (con la excepción de los cromosomas sexuales en los machos, en los que el cromosoma Y procede del padre y el X de la madre). Así una célula humana típica presenta contiene 46 cromosomas y 6×10^9

pares de bases. Cada molécula de ADN que forma un cromosoma ha de contener un centrómero, dos telómeros y varios orígenes de replicación. La mayor parte del ADN cromosómico no codifica proteínas esenciales ni ARN.

La función primaria de genoma es codificar moléculas de ARN. Regiones seleccionadas de la secuencia nucleotídica del ADN son copiadas en forma de secuencias complementarias de ARN, el cual o bien codifica para una proteína (si es (ARNm) o forma una ARN estructural como las moléculas de transporte (ARNt) o de ARN ribosomal (ARNr). Cada región de la hélice de ADN que produce una molécula de ARN funcional constituye un gen. En los genes de los eucariotas superiores, se encuentran largas secuencias de ADN no codificante interrumpidas por fragmentos relativamente cortos codificantes. Las secuencias codificantes se denominan exones y las secuencias intermedias (no codificantes) se denominan intrones. El ADN de todos los cromosomas se encuentra empaquetado en una estructura muy compacta con la ayuda de proteínas específicas. Las proteínas de los eucariotas que se unen al ADN se clasifican en dos grupos: las histonas y las proteínas cromosómicas no-histonas. El complejo formado por el ADN cromosómico y las dos clases de proteínas se denomina cromatina. Las histonas son proteínas relativamente pequeñas, con una proporción muy elevada de aminoácidos cargados positivamente (Lisina y Arginina). La carga positiva ayuda a las histonas a unirse firmemente al ADN, el cual está cargado negativamente, independientemente de su secuencia de nucleótidos. Es probable que las histonas no se disocien del ADN; influirían sobre cualquier reacción que ocurriese en los cromosomas.

Los cinco tipos de histonas de las células eucariotas se clasifican en dos grupos principales: las histonas nucleosómicas y las histonas H1. Las histonas nucleosómicas (H2A, H2B, H3 y H4) son pequeñas proteínas (102-135 aa) responsables del plegado del ADN en los nucleosomas. Las histonas H1 son de mayor tamaño (220 aa) y han sido menos conservadas evolutivamente que las histonas nucleosómicas.