

**UNTDF**  
**NEXOS**  
**Biología**  
**Módulo 3:**  
**Ciclo celular**

## Ciclo celular

¿De qué manera logran crecer los organismos multicelulares? ¿Cómo pasan de ser una sola célula a billones? ¿De qué manera se regeneran los tejidos dañados?

La respuesta a estas preguntas es: **ciclo celular**.

El ciclo celular es un proceso mediante el cual las células crecen, se dividen y se diferencian. Si bien es un proceso continuo, inicia con la generación de una célula (como dice la Teoría Celular, originada de otra célula existente) y finaliza cuando ésta se divide en dos células hijas, continuando con el ciclo.

El ciclo celular consta de dos fases: la **Interfase**, que se puede subdividir en las fases  $G_1$ , S y  $G_2$ ; y la **fase M** que, como veremos más adelante, involucra a la *mitosis* y se divide en 5 fases (aunque es un proceso continuo) (Fig. 1).

## Interfase

La interfase es el tiempo en el cual la célula pasa la mayor parte de su vida y se puede resumir como su preparación para dividirse. El principal acontecimiento ocurrido en este momento es el crecimiento celular y la duplicación de su material hereditario o ADN, pasando de un juego de cromosomas a dos juegos exactamente iguales al original (sin considerar las mutaciones aleatorias que ocurren). Además, se duplica el resto del material que se va a repartir a las dos células hijas, como las organelas.

La interfase se divide en las fases  $G_1$ , S y  $G_2$ . La fase  $G_1$  es el momento entre el final de la mitosis y la fase S. Es la etapa más larga de la interfase y de todo el ciclo celular. Aquí, la célula crece mediante la incorporación de nutrientes del entorno (a veces hasta el doble de su tamaño original), se diferencia para realizar una función específica y se prepara para la duplicación y división (Fig. 1).

No todas las células se dividen, algunas solo lo hacen cuando reciben alguna señal, otras lo hacen una sola vez luego de diferenciarse y otras no se dividen nunca. Si la célula no se duplica entra en un estado que se denomina  $G_0$ . Las células que no se duplican nunca, como en el caso de las neuronas o las células musculares cardíacas, permanecen en un estado  $G_0$  constantemente.

Durante la fase S se lleva a cabo la duplicación del ADN y muchas proteínas asociadas a él como las *histonas*. Aquí, la célula pasa de tener un solo juego de moléculas de ADN a dos, con el objetivo de que, al final de la mitosis, las dos células hijas hereden solo una copia del ADN de la célula original.

La fase  $G_2$ , en general, es la más corta de las tres. En ella se sintetizan proteínas y la célula crece y se termina de preparar para realizar la mitosis y dividirse.

## Los Genomas del Cáncer

Xose S. Puente - Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto Universitario de Oncología, Universidad de Oviedo  
[http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2016.12.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2016.12.1)

El cáncer es un conjunto de más de 200 enfermedades diferentes caracterizadas por un crecimiento celular incontrolado. Se estima que una de cada tres personas desarrollará un cáncer a lo largo de su vida, y en la actualidad representa la primera causa de muerte en la mayor parte de los países europeos, habiendo superado a las enfermedades cardiovasculares. Esto hace que su estudio constituya una prioridad, con el objeto de desarrollar nuevos métodos de diagnóstico precoz, tratamientos específicos o medidas de prevención.

El cáncer surge por la acumulación progresiva de mutaciones en nuestro genoma. A lo largo de nuestra vida, los más de 100 billones de células que constituyen nuestro organismo van acumulando mutaciones. Cada día se producen cientos de mutaciones en una célula, alterando la secuencia de algunas de las más de 6 mil millones de bases que constituye nuestro genoma diploide. Por suerte, la mayor parte de ellas son corregidas por los sistemas de reparación del DNA, un conjunto de cientos de proteínas que se encargan de detectar, eliminar y corregir la mayor parte de estas mutaciones. Sin embargo, estos sistemas no son infalibles, por lo que algunas de estas mutaciones no son reparadas y quedan fijadas en el genoma. Cuando esta célula se divide, las células hijas recibirán una copia de su genoma, incluyendo las mutaciones no reparadas. Estas células hijas también sufrirán mutaciones, que se sumarán a las mutaciones heredadas, y las pasará a las células hijas cuando se divida. De esta manera, a lo largo de nuestra vida, una célula normal acumula cientos o miles de mutaciones. Si la célula está situada en la piel, expuesta a la luz ultravioleta, el daño en el DNA puede ser mucho mayor, con hasta cien mil mutaciones en una célula.

A pesar de que todas las células del cuerpo van acumulando cientos o miles de mutaciones a lo largo de la vida, y de que nuestro organismo está compuesto por billones de células, la aparición de un tumor es un hecho extremadamente infrecuente. Sin embargo, cuando aparece, la causa es la mutación de uno o unos pocos genes. Estas mutaciones pueden hacer que un gen se active, haciendo que la célula comience a dividirse de manera autónoma, por lo que hablamos de oncogén; o pueden hacer que un gen que normalmente impide a la célula este tipo de comportamiento, mute y pierda su función, por lo que hablamos de supresor tumoral. En cualquiera de los dos casos, estos genes actúan como conductores del proceso de desarrollo tumoral, haciendo que la célula se divida incontroladamente, y pase a las células hijas estos “genes conductores” mutados. Así pues, todas las células de un tumor derivan últimamente de una única célula en la que se produjo la mutación iniciadora, por lo que el tumor puede considerarse un clon de esa célula. Lamentablemente, las células tumorales no sólo tienen mutaciones en estos pocos “genes conductores”, sino que además llevan consigo el resto de mutaciones que esa célula, y sus antecesoras, han ido acumulando a lo largo de la vida. Estas mutaciones, que pueden ser cientos o miles, no contribuyen a la transformación tumoral, pero dado que estaban en el genoma de la célula en la que surgió la “mutación conductora”, también se van a pasar a las células hijas, por lo que estarán presentes en todas las células tumorales. A diferencia de las mutaciones en oncogenes o supresores tumorales, que son “mutaciones conductoras” del proceso tumoral, estas mutaciones son simples pasajeros montados en el genoma de esta célula, por lo que se denominan “mutaciones pasajeras”.

Para profundizar en nuestro conocimiento del cáncer y desarrollar nuevas estrategias terapéuticas es esencial identificar cuáles son las mutaciones conductoras, y distinguir las de las pasajeras. Para ello es necesario secuenciar cientos o miles de genomas tumorales. Sin embargo, la secuenciación de un genoma tumoral constituía hasta hace relativamente poco una tarea impensable, dado que secuenciar un genoma humano tenía un coste económico de más de 100 millones de euros, y varios años de trabajo. El desarrollo de nuevas técnicas de secuenciación ha revolucionado la Biología Molecular, y hoy en día es posible secuenciar un genoma humano en unos pocos días y por un coste que ronda los mil euros. Esta reducción en los costes de secuenciación ha facilitado la realización de grandes estudios como el Proyecto Internacional de Genomas del Cáncer. El consorcio español ha secuenciado el genoma de 500 tumores de leucemia linfática crónica, la leucemia más frecuente en nuestra sociedad, así como el genoma de células no tumorales de los mismos pacientes. El análisis de estos mil genomas ha revolucionado nuestra visión de esta patología, con la identificación de más de 60 genes o regiones cromosómicas que actúan como mutaciones conductoras. Además, se han descubierto mutaciones en la zona oscura del genoma, las regiones que no codifican proteínas, que también contribuyen al desarrollo tumoral mediante cambios en cómo se organiza el genoma dentro de la célula, o cómo se produce la maduración del RNA. Muchas de estas mutaciones proporcionan información útil desde el punto de vista clínico en cuanto a la progresión de la enfermedad, por lo que los datos derivados de este proyecto constituyen la base de la medicina personalizada. De esta manera, la secuenciación del genoma de un tumor, que hace tan solo una década parecía ciencia-ficción, ya es una realidad en muchos hospitales, y probablemente constituirá una prueba rutinaria en los próximos años.

## Fase M

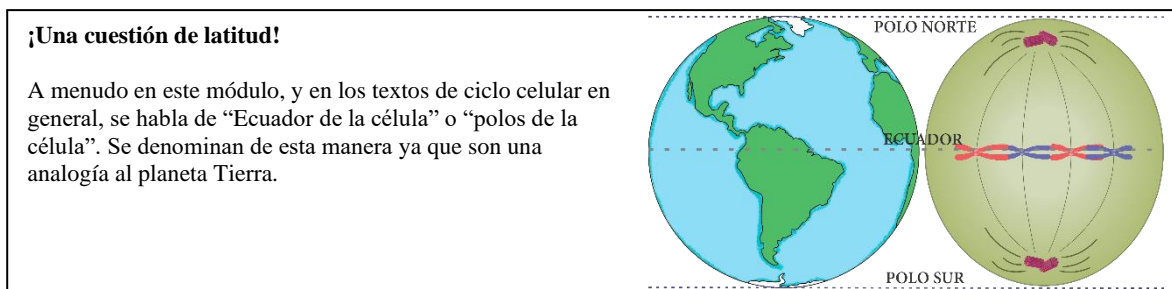
La fase M del ciclo celular consiste en la **mitosis** y en la **citocinesis**. Durante esta fase se generarán dos células hijas idénticas entre sí e idénticas a la célula original, cada una con uno de los juegos de cromosomas duplicados durante la interfase.

La mitosis es un proceso continuo que se suele dividir en cuatro fases para una mejor comprensión y visualización: profase, metafase, anafase y telofase (a veces se considera también la prometafase). La citocinesis ocurre luego de la telofase y consiste en la división de la célula en dos células hijas.

Veamos cada una de ellas en detalle:

### Mitosis

La mitosis se inicia con la **profase** en el instante de la condensación de los cromosomas (que en este momento son un duplicado, por lo que se denominan cromátidas hermanas). La condensación involucra un proceso de enrollamiento de las largas fibras de cromatina, mediado por proteínas como las histonas. Esto les permite a los cromosomas ocupar menos espacio y ser más manejables. En la profase, la envoltura nuclear comienza a desaparecer y empieza a formarse el *huso mitótico*. Como es un proceso continuo, se puede distinguir una etapa intermedia entre la profase y la metafase, la **prometafase**. En ella, la envoltura nuclear se degrada completamente y el huso mitótico se forma en su totalidad uniéndose a las cromátidas hermanas (Fig. 1).



Inmediatamente después, en la **metafase**, los cromosomas (las dos cromátidas hermanas unidas) se ubican en la porción ecuatorial de la célula o plano medio (Fig. 1).

Luego inicia la **anafase**, en este momento las cromátidas hermanas se separan (con la intervención del huso mitótico), yendo cada una a un polo opuesto de la célula (aquí cada cromátida se puede denominar cromosoma nuevamente) (Fig. 1).

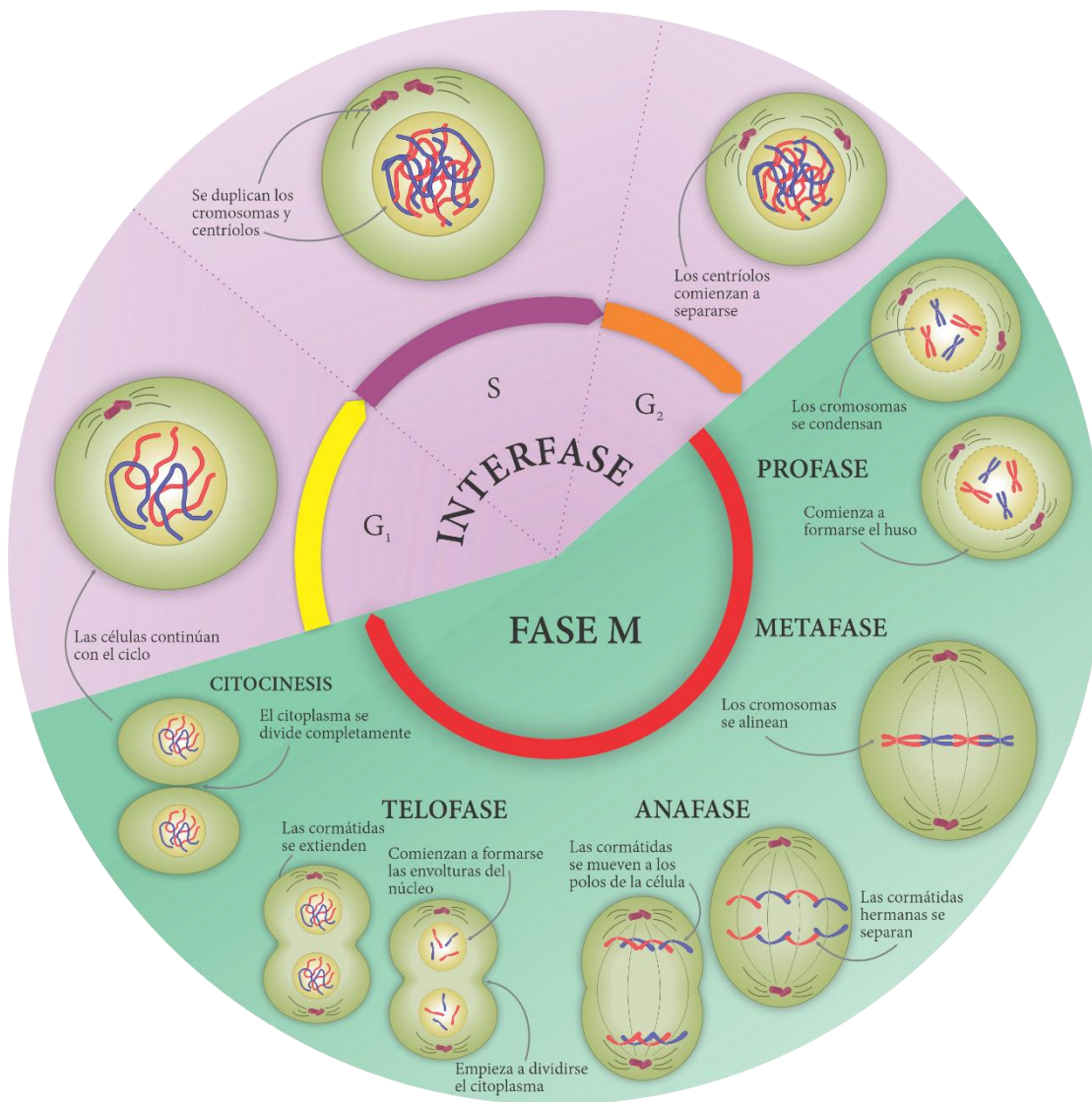
La **telofase** es la etapa final de la mitosis, en ella se forman dos envolturas nucleares nuevas englobando a los dos juegos de cromosomas ubicados en los polos de la célula. Además, los cromosomas comienzan a relajarse y extenderse (Fig. 1).

### Citocinesis

Finalmente se produce la **citocinesis**, es decir, la separación completa del citoplasma con la posterior formación de las dos células hijas (Fig. 1). Las células multinucleadas (con muchos núcleos) como en algunas algas rojas o algunos hongos, se producen porque en ellas no ocurre la citocinesis, es decir, no hay división del citoplasma.

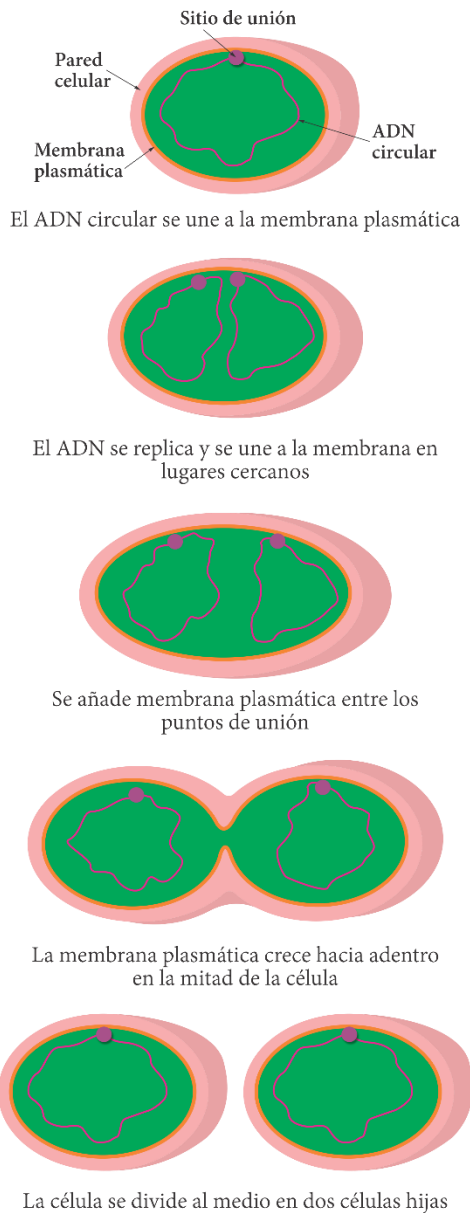
**¡Mitosis al rescate!**

Mediante la mitosis, los organismos multicelulares crecen y reparan tejidos. Eso quiere decir que, si nos cortamos o perdemos parte de los glóbulos rojos, la mitosis está ahí para salvarnos (¡ojo que todo tiene un límite!). Por ejemplo, en el humano se producen unas 25 millones de células nuevas por segundo (solo 2 millones son glóbulos rojos). De hecho, sin contar las células que no se dividen como las neuronas o las del músculo cardíaco, la totalidad de las células del cuerpo se renueva cada 10 años aproximadamente.



**Figura 1.** Ciclo celular eucariota. Se detallan las fases de la mitosis. El tamaño de las células y las fases no implican escala de tamaño celular y tiempo de duración.

En el caso de los organismos procariotas (bacterias y arqueas) la división celular es más sencilla. La mayoría de estos organismos presentan un solo cromosoma circular mucho más corto que los eucariotas y que no se encuentra separado del citoplasma mediante una envoltura. La división celular, en la mayoría de los casos, es mediante fisión binaria e inicia con la duplicación del cromosoma y su posterior separación hacia los polos opuestos de la célula. Una vez que los cromosomas terminan de separarse, se produce la citocinesis generando dos células hijas idénticas. Este proceso es mediante el cual la mayoría de bacterias y arqueas se reproducen (Fig. 2).



**Figura 2.** Fisión binaria en procariotas.

### **Apoptosis: una forma controlada de muerte celular**

Almudena Porras, Isabel Marzo - Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular II. Universidad Complutense de Madrid / Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular y Celular. Universidad de Zaragoza  
[http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv\\_RPC.2010.05.1](http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_RPC.2010.05.1)

#### **Características generales de la apoptosis:**

La apoptosis es un tipo de muerte celular que usan los organismos multicelulares para eliminar células dañadas o no necesarias de una forma perfectamente controlada que minimiza el daño de las células vecinas. Los restos celulares resultantes, que están siempre rodeados de membrana plasmática, son eliminados mediante fagocitosis, evitando la inflamación en esa zona.

La célula que muere por apoptosis sufre una serie de cambios morfológicos, reduciéndose su volumen. La membrana se altera y aparecen protuberancias (“blebbing”), el citoplasma y los orgánulos celulares se condensan y se liberan factores del interior de la mitocondria que promueven la muerte.

#### **Apoptosis en el desarrollo. Premio Nobel de Medicina y Fisiología 2002:**

La apoptosis juega un papel esencial en el desarrollo embrionario, especialmente en el desarrollo del sistema nervioso, donde el número de neuronas depende de la eliminación de muchas células mediante este proceso. También se eliminan por apoptosis las células de las regiones interdigitales para dar lugar a los dedos. Sydney Brenner, John Sulston y Robert Horvitz recibieron el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2002 por sus estudios en el gusano *Caenorhabditis elegans*, en donde por primera vez identificaron un proceso de muerte celular programada (apoptosis), esencial para su desarrollo, por el que se elimina un número definido de células producidas inicialmente en exceso.

Mediante estudios en mutantes de estos gusanos, se identificaron los genes necesarios para este proceso y posteriormente se han encontrado sus homólogos en humanos.

#### **La disregulación de la apoptosis y las enfermedades:**

En el organismo adulto la apoptosis resulta esencial para mantener la homeostasis de los tejidos ya que elimina células excedentarias o células dañadas que podrían ser peligrosas para el organismo. Cuando los mecanismos que regulan la apoptosis fallan, tanto por exceso como por defecto, este equilibrio se altera y pueden originarse diversas patologías. La resistencia a la apoptosis es una de las características que contribuyen a la generación de un tumor y también puede ser la causa de algunas enfermedades autoinmunes. En el caso contrario, un exceso de apoptosis podría estar relacionado con enfermedades neurodegenerativas.

#### **Fragmentación del ADN y ruptura de proteínas por las caspasas:**

Una de las características más importantes de la apoptosis es la condensación del núcleo y la fragmentación del ADN en fragmentos de 200bp (pares de bases) o múltiplos de ellos (“escalera de ADN”). Además, muchas proteínas celulares sufren una ruptura o proteólisis, generalmente catalizada por proteínas con actividad enzimática denominadas caspasas. Todas las caspasas (cisteín-proteasas) tienen una cisteína en su centro activo y producen cortes en proteínas, justo detrás del aminoácido Asp. Cuando se inicia el proceso de apoptosis, se activan las caspasas, se cortan proteínas y finalmente el ADN.

Existen dos rutas principales de activación de la apoptosis. Una que se inicia en la membrana a nivel de unas proteínas, denominadas receptores de muerte, que al unirse a determinadas proteínas extracelulares (ligandos) desencadenan la activación de las caspasas. La otra vía se inicia en respuesta al daño celular causado por radiación o determinados compuestos tóxicos.

#### **Papel de la mitocondria en la apoptosis:**

Durante la apoptosis las mitocondrias liberan al citosol proteínas que participan en el proceso de manera decisiva. Una de estas proteínas es el citocromo c que una vez en el citosol produce la activación de algunas caspasas. La liberación de proteínas de la mitocondria va acompañada de una pérdida de su función como orgánulo generador de energía, ya que se afecta el proceso de transporte electrónico.

#### **Fagocitosis de las células apoptóticas:**

En las células apoptóticas se producen cambios en la distribución de lípidos de la membrana plasmática. Un fosfolípido normalmente presente sólo en la cara interna de la bicapa lipídica, la fosfatidilserina, se transloca a la cara externa. La fosfatidilserina en la superficie celular actúa como señal para que la célula apoptótica sea reconocida y eliminada por los fagocitos.

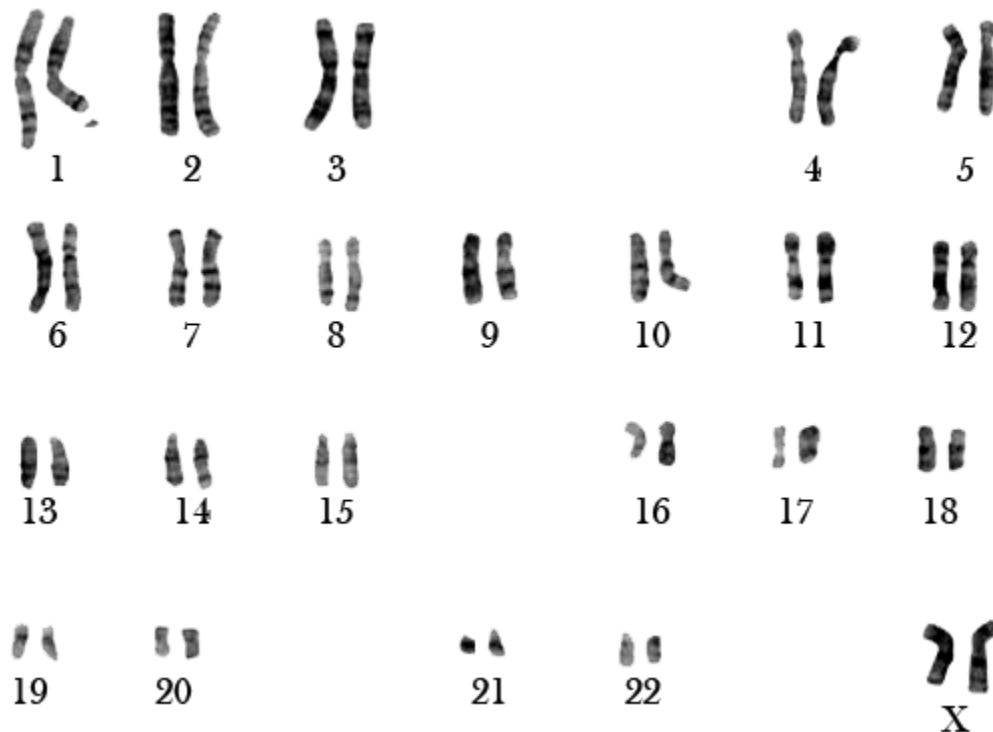
## **Reproducción sexual y meiosis**

Hasta ahora vimos cómo logran las células replicarse en dos células hijas exactamente iguales mediante la mitosis. Sin embargo, no todas las células se dividen de

esta manera. Las células sexuales o gametos de la mayoría de los animales y plantas (como los espermatozoides y óvulos del ser humano) se originan a partir de células específicas mediante un proceso llamado **meiosis** que consiste en dos divisiones sucesivas para dar lugar a cuatro células hijas, pero esta vez, con la mitad del material genético presente en la célula original.

¿Qué objetivo tiene generar células con la mitad del material hereditario? Antes de responder a esta pregunta, vamos a ver qué significan los términos *haploide*, *diploide* y *homólogo*.

El término **homólogo** hace referencia a los pares de cromosomas que son similares en forma y tamaño. Normalmente cada par de homólogos proviene de un progenitor, uno del progenitor masculino y el otro del femenino. Si consideramos a las células humanas como ejemplo, cada una consta de 46 cromosomas, su número **diploide** (¡excepto las sexuales!) o, lo que es lo mismo, 23 pares de cromosomas **homólogos** (Fig. 3). El número **haploide** humano, entonces, sería de 23 cromosomas (uno solo de cada par de homólogos) es decir, la mitad.



**Figura 3.** Cariotipo humano femenino mostrando los 23 pares de cromosomas homólogos.



Entonces, mediante la meiosis, las células sexuales obtienen la mitad del número de cromosomas que las células somáticas (corporales). Esto permite que al fusionarse den como resultado una célula ( cigoto ) con la misma cantidad de cromosomas que sus progenitores. En el caso de los humanos, por ejemplo, cada espermatozoide y cada óvulo tienen 23 cromosomas (el número *haploide* de cromosomas en el humano) y el cigoto tiene 46 o 23 pares de homólogos (el número *diploide*). Si la meiosis no produjera células con la mitad de la información genética, cada generación tendría el doble de cromosomas que sus progenitores.

La meiosis solo ocurre en los órganos sexuales y consta de dos etapas sucesivas de división llamadas **meiosis I** y **meiosis II**, las que a su vez, constan de cuatro fases cada una: profase, metafase, anafase y telofase I y II.

### *Meiosis*

La meiosis inicia con la **profase I**, luego de la duplicación de los cromosomas durante la interfase. En esta fase, los pares de cromosomas homólogos se aparean e intercambian segmentos de material hereditario, en un proceso que se denomina *entrecruzamiento*. Esto aumenta la variabilidad genética de las células hijas. Al final de la profase I la envoltura nuclear se degrada y desaparece (Fig. 4).

Luego de que la envoltura nuclear se degrada completamente, la célula entra en **metafase I**, aquí los cromosomas duplicados y apareados se ubican en el ecuador de la célula (Fig. 4).

Una vez ubicados allí, cada cromosoma homólogo se separa hacia los polos de la célula en la **anafase I**. Y, a diferencia de la mitosis, aquí las cromátidas hermanas permanecen unidas, ubicándose en el mismo polo (Fig. 4).

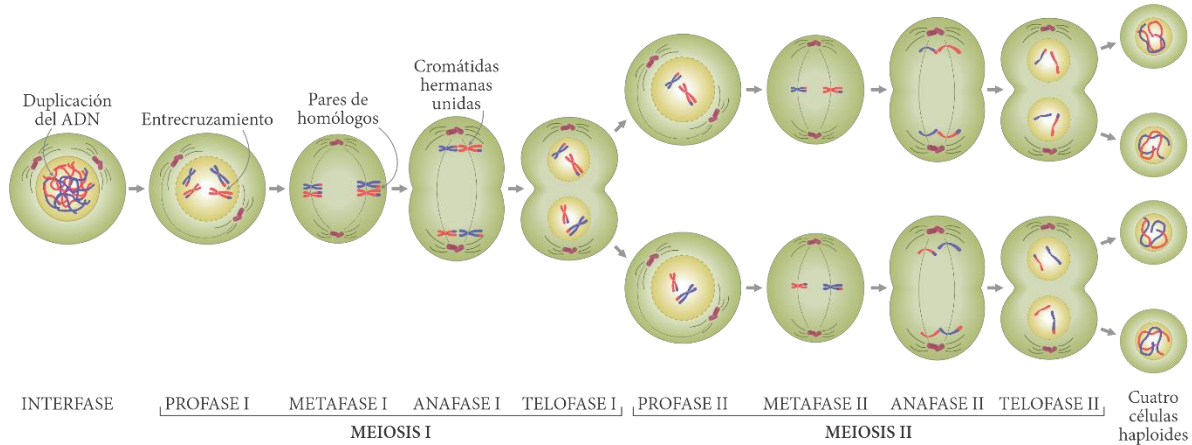
En la **telofase I**, en general se forma la envoltura nuclear, y se produce la citocinesis generando dos células hijas con el número haploide de cromosomas (aunque duplicados).

La meiosis II es muy similar a la mitosis: la **profase II** involucra la recondensación de los cromosomas (o cromátidas hermanas) y la formación del *huso meiótico*. En la **metafase II** las cromátidas se ubican en el plano ecuatorial de las células. En la **anafase II** las cromátidas se separan hacia los polos. Y en la **telofase II** se forman dos envolturas nucleares alrededor de cada grupo de cromosomas en cada una de las dos células (Fig. 4).

Finalmente se produce la citocinesis en cada célula, dando como resultado cuatro células hijas con el número haploide de cromosomas sin duplicar (Fig. 4).

**¡Aptitud ante todo!**

La reproducción sexual implica un enorme gasto energético para un organismo, sin embargo, es la forma de reproducción más ampliamente extendida entre los eucariotas. Entonces, ¿cuál es la ventaja evolutiva que proporciona la reproducción sexual sobre la asexual?



**Figura 4.** Representación de las fases de la meiosis. (Modificado de Audesirk y col. 2013).

**Tabla 1.** Principales diferencias entre la mitosis y la meiosis en animales. (Fuente: Audesirk y col., 2013).

CARACTERÍSTICA	MITOSIS	MEIOSIS
<b>Células en las que ocurre</b>	Células somáticas	Células que producen gametos
<b>Número final de cromosomas</b>	Diploide: $2n$ ; dos copias de cada tipo de cromosoma (pares homólogos)	Haploide: $1n$ ; un miembro de cada par homólogo
<b>Número de células hijas</b>	Dos, idénticas entre sí y a la célula original	Cuatro, que contienen cromosomas recombinados por entrecruzamiento
<b>Número de divisiones celulares por duplicación del ADN</b>	Una	Dos
<b>Función en los animales</b>	Desarrollo, crecimiento, reparación y mantenimiento de los tejidos; reproducción asexual	Formación de gametos para la reproducción sexual

**Actividades**

- Redacta un texto argumentando porque no se produce la meiosis en organismos unicelulares con reproducción asexual.

- ¿Por qué razones crees que se dividen las células?
- La mitosis produce dos células hijas con la misma información genética que la original. Por qué crees que esta estrategia no es apta en la reproducción sexual. ¿Cuál sería el efecto si estas células fueran parte de la reproducción sexual?
- Luego de leer el artículo “Los Genomas del Cáncer”: ¿Cuál es la principal causa de la aparición de tumores y desarrollo del cáncer? ¿Qué biomolécula es la principal involucrada?
- ¿De qué manera los organismos unicelulares se reproducen asexualmente?
- ¿Qué diferencia principal existe entre la metafase de la mitosis y la metafase I de la meiosis?
- Luego de leer el artículo de divulgación “Apoptosis: una forma controlada de muerte celular”, comenta por qué el organismo necesita eliminar células dañadas o innecesarias. ¿De qué manera está relacionada la apoptosis con los tumores?
- Enumera diferencias entre la reproducción sexual y la asexual.

## **Bibliografía**

- Allott, Andrew; Mindorff, David y Azcue, José. (2015) Biología, libro del alumno. Oxford University Press. Oxford, Reino Unido.
- Audesirk, Teresa; Audesirk, Gerald y Byers, Bruce E. (2013) Biología. La vida en la Tierra con fisiología. Novena edición. Pearson Educación de México, S.A de C.V., México.
- Curtis, Helena; Barnes, N. Sue; Schnek, Adriana y Massarini, Alicia. (2008) Biología. Séptima edición. Editorial Médica Panamericana.
- Solomon, Eldra; Berg, Linda y Martin, Diana. (2013) Biología. Novena edición. Cengage Learning.
- <http://www.biologia.edu.ar/index.htm>
- <https://www.sebbm.es/web/es/divulgacion/rincon-profesor-ciencias/articulos-divulgacion-cientifica>