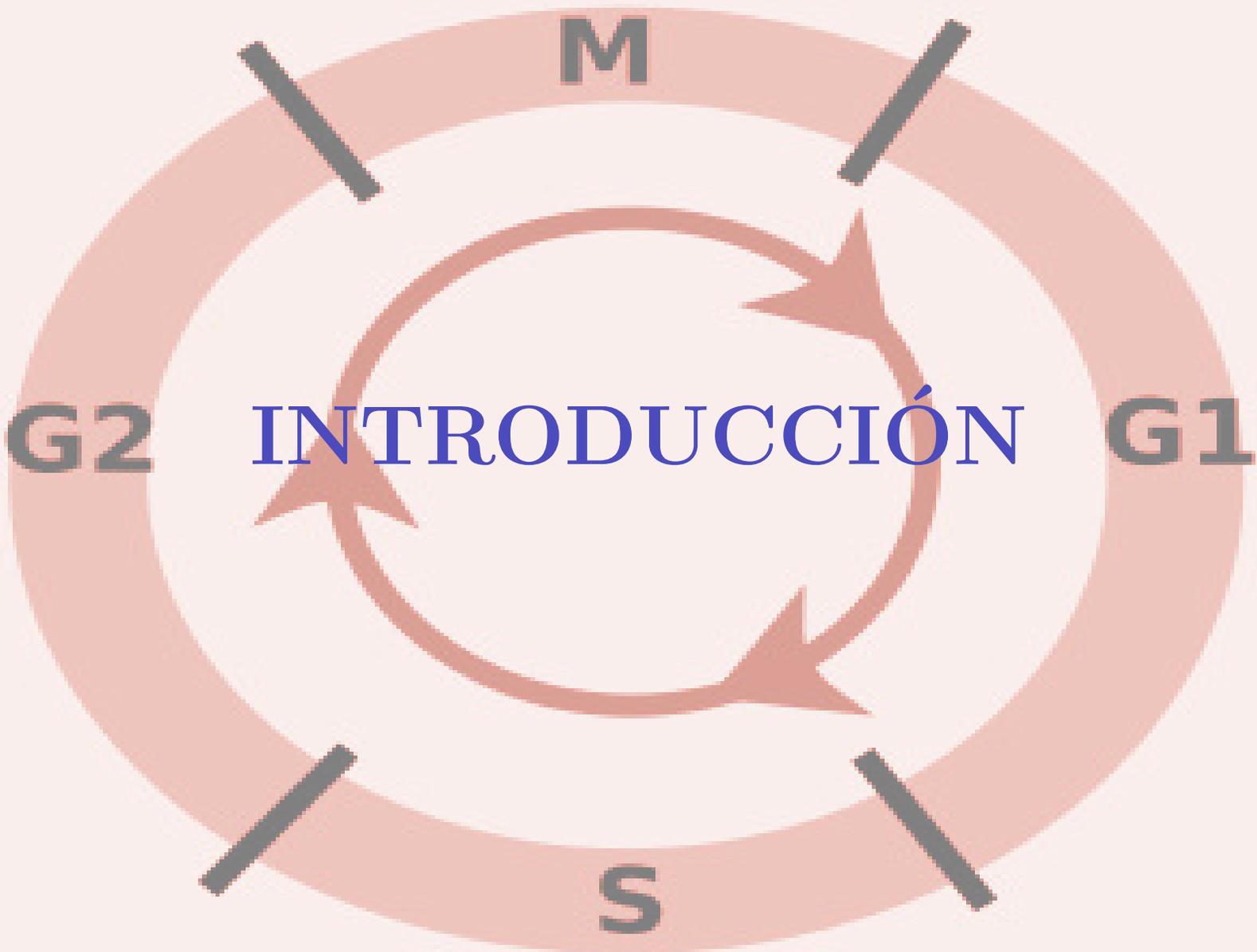


Atlas de Histología Vegetal y Animal

CICLO CELULAR



Manuel Megías, Pilar Molist, Manuel A. Pombal

Departamento de Biología Funcional y Ciencias de la Salud.

Facultad de Biología. Universidad de Vigo

(Versión: Marzo 2022)

Este documento es una edición en pdf del sitio
<http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.

Todo el contenido de este documento se distribuye bajo
la licencia Creative Commons del tipo BY-NC-SA
(Esta licencia permite modificar, ampliar, distribuir y usar
sin restricción siempre que no se use para fines comerciales,
que el resultado tenga la misma licencia y que se nombre
a los autores)

La edición de este documento se ha realizado con el software \LaTeX
(<http://www.latex-project.org/>), usando Texstudio
(www.texstudio.org/) como editor.

Contenidos

1	Introducción	1
2	Fase G1	5
3	Fase S	8
4	Fase G2	11
5	Fase M	12
6	Bibliografía	16

1 Introducción

El ciclo celular se puede considerar como una sucesión de etapas por las que transcurre la vida de una célula que está proliferando. Una célula "nace" a partir de la división de una predecesora, pasa por una serie de etapas donde crece, replica su ADN, duplica su tamaño y, por último, se divide para dar dos células hijas que comenzarán de nuevo el ciclo. Muchas células, sin embargo, no se dividirán nunca, como las neuronas, y otras nacerán no de la división sino de la fusión de dos células, como ocurre cuando se fusionan dos gametos para dar un cigoto y crear un organismo nuevo, o cuando se fusionan los mioblastos para dar las células musculares esqueléticas. Finalmente, algunas células morirán.

Hay dos tipos principales de células en los organismos pluricelulares: las células somáticas y las células germinales. Cada célula somática o germinal puede proliferar y terminar su ciclo celular dividiéndose y convirtiéndose en dos células hijas con la misma dotación génica que su antecesora por un proceso denominado mitosis. Las células somáticas producen otras células somáticas y las células germinales producen otras células germinales. Sin embargo, las células germinales pueden dar también a gametos. Esta distinción es importante porque sólo las células germinales pueden entrar en un proceso denominado meiosis, mediante el cual se consiguen cuatro gametos haploides a partir de una célula germinal diploide.

En las siguientes páginas se van a tratar las etapas del ciclo de las células somáticas que proliferan. También veremos ejemplos de células que abandonan el ciclo celular y que son muy longevas, y otras que no lo completan porque mueren. La muerte de las células puede ser por daños que no se pueden reparar o por un suicidio celular inducido fisiológicamente denominado apoptosis.

1. Fases

El ciclo celular contiene una serie de etapas denominadas: G1, S, G2 y M (las letra G significa intervalo o "gap", la S síntesis y la M mitosis) (Figura 1). Esta secuencia se mantiene en prácticamente todas las células que proliferan y sólo ocasionalmente

alguna de las fases es omitida. Las fases G1, S y G2 se suelen agrupar en la denominada interfase.

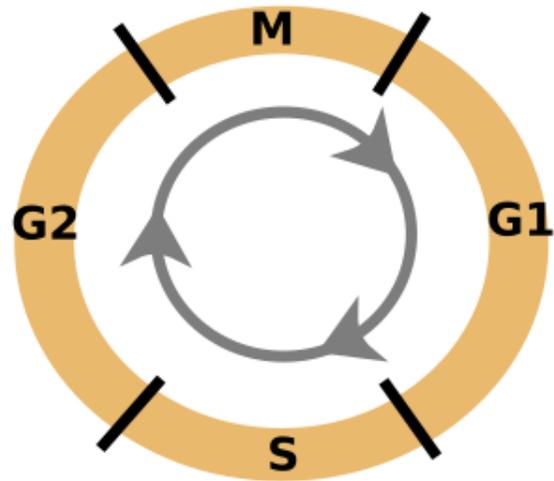


Figura 1: Fases del ciclo celular de una célula eucariota. Las fases G1, S, y G2 se agrupan en una fase mayor denominada interfase. La flecha indica el orden de las fases.

La fase G1 es la primera por la que pasa una célula. Es la etapa más larga y más variable, y en ella se produce crecimiento celular hasta alcanzar el tamaño óptimo. Existe un sistema molecular, denominado punto de control, que impide que la célula comience la siguiente etapa, fase S, si no se han alcanzado todos los requisitos necesarios para avanzar en el ciclo celular. Por ejemplo, un tamaño inadecuado o tener el ADN dañado. No todas las células de un organismo adulto proliferan continuamente, sino que la mayoría detienen el ciclo celular para realizar una función en el organismo, reparar errores, para quedar estáticas por un tiempo, o para morir. Las células abandonan el ciclo celular en la fase G1 y se dicen que pasan a la fase G0. Algunas de estas pueden volver a reemprenderlo entrando de nuevo en la fase G1, o permanecer en un estado diferenciado para siempre.

En la fase S o de síntesis se duplica el ADN. Ésta es una acción compleja debido a la gran longitud de las hebras de ADN que se encuentran en un núcleo eucariota. Además, la replicación del ADN debe cumplir dos condiciones: una sola replica y cometer los menos fallos posibles. Cualquier error en la copia del ADN

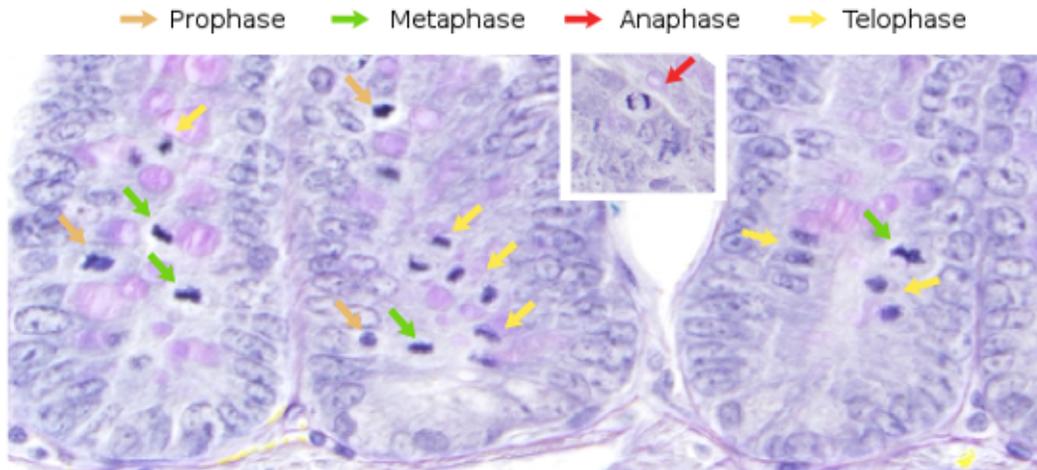


Figura 2: Imagen del epitelio del intestino de una rata donde se produce un alta proliferación celular.

puede llevar a daños letales para las células hijas o incluso para la totalidad del organismo.

La fase G2 es la segunda etapa de crecimiento, más breve que la G1, en la que además se sintetizan productos necesarios para la siguiente etapa, la fase M, en la que se producirá la división celular.

La fase M es quizás la más compleja y la que supone una mayor reordenación de los componentes celulares. Durante esta fase se separan todos los componentes celulares en dos partes para formar dos células nuevas e independientes. Hay multitud de procesos moleculares que se disparan y avanzan en paralelo. La mitosis es el mecanismo por el cual se reparten los cromosomas para formar los dos núcleos de las células hijas. La mitosis se puede dividir a su vez en varias etapas relacionadas con los diferentes estados por los que va pasando el ADN (Figuras 2 y 3). Se denominan profase, metafase, anafase y telofase, durante las que el ADN se compacta, forma cromosomas, éstos se organizan y segregan, y finalmente se descondensan para formar los núcleos de las células hijas. Durante todo este proceso ocurren otros en paralelo: rotura de la envuelta nuclear, formación del huso mitótico y reparto de componentes citoplasmáticos. Al mismo tiempo, en las últimas fases de la mitosis comienza la citocinesis, mecanismo molecular para la división del citoplasma de la célula madre en dos. En las células

animales es consecuencia de un estrangulamiento del citoplasma de la célula progenitora por un anillo formado por las proteínas actina y miosina. Durante la citocinesis en las células vegetales se sintetiza una pared celular que terminará por separar el citoplasma inicial en dos citoplasmas que tendrán cada una de las células hijas. Cuando termina la fase M, en general, tenemos dos células hijas independientes e iguales a la progenitora.

2. Variabilidad

El ciclo celular de los distintos tipos celulares dentro de un tejido o de un organismo debe estar fuertemente controlado y coordinado. Por ejemplo, a qué velocidad se repara un tejido dañado, se reemplazan las células de la sangre, o crece un tallo o una raíz. La frecuencia y el tiempo en los que un tipo celular completa un ciclo celular es variable y provoca una mayor o menor tasa de proliferación, es decir, de producir células nuevas. Durante el desarrollo embrionario y juvenil los animales crecen en tamaño y muchos tipos celulares contribuyen a ello, por tanto la frecuencia con la que entran en el ciclo celular es alta. Sin embargo, alcanzado el tamaño adulto muchas poblaciones celulares detienen o disminuyen sus tasas de proliferación, ajustándolas a las necesidades de reparación, mantenimiento o supervivencia de un determinado tejido, y del organismo. En algu-

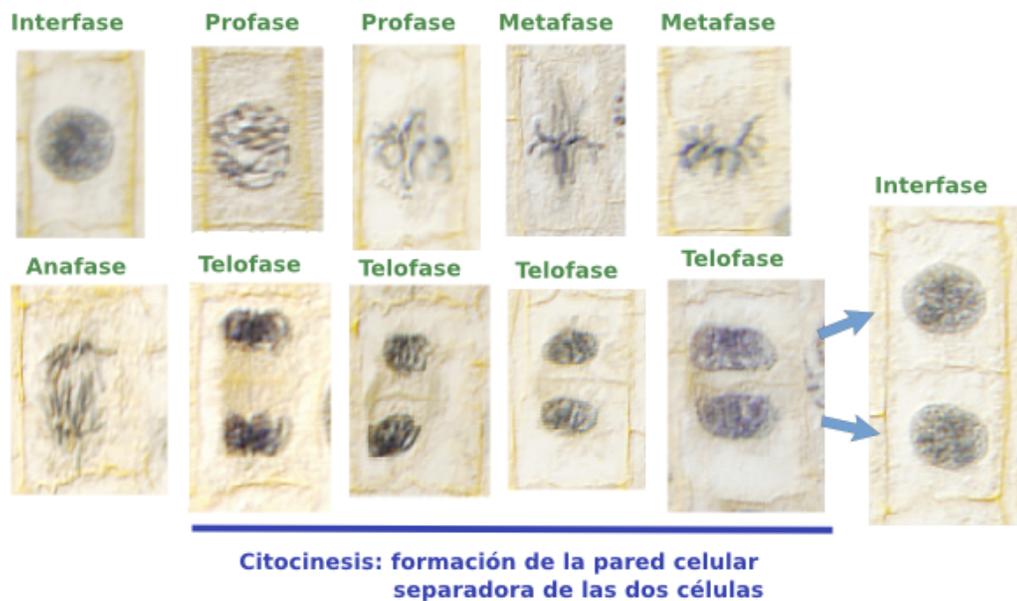


Figura 3: Diferentes etapas por las que pasa una célula vegetal de un meristemo de cebolla durante su ciclo celular. La interfase agrupa a las fases G1, S y G2. La mitosis (fase M) incluye a la profase, metafase, anafase y telofase. La citocinesis supone la creación de la pared celular que separará las dos células hijas.

En algunas ocasiones ocurren errores en ciertas células que escapan a dichas regulaciones del ciclo celular y se dividen sin control. Estas son las células cancerosas.

La longitud o duración del ciclo celular, es decir, cuánto tiempo tarda una célula en dividirse desde que se originó, determina también con qué velocidad se incrementa el número de células de una población. La duración del ciclo celular varía entre especies de organismos y también entre tipos celulares dentro de un mismo organismo. Así, en los embriones de mosca del vinagre el ciclo dura sólo 8 horas (carecen de fase G1 y G2), mientras que en el hígado de los mamíferos los hepatocitos pueden tardar en dividirse un año porque permanecen en fase G0 durante la mayor parte del

tiempo. Pero en general, en las células que se dividen normalmente en los mamíferos, la longitud del ciclo suele ser de 24 horas.

La longitud de las fases del ciclo celular, es decir, cuánto tiempo pasa la célula en ellas, son más largas o más cortas dependiendo del tipo celular y la especie (Figura 4). En mamíferos, en las células que proliferan continuamente, la mitad de la longitud del ciclo suele estar ocupado por G1 y casi la otra mitad es la fase S, mientras que las fases G2 y M son mucho más cortas. Además, la fase que es más variables entre distintos tipos de células es la fase G1, mientras que la fase S es bastante uniforme.

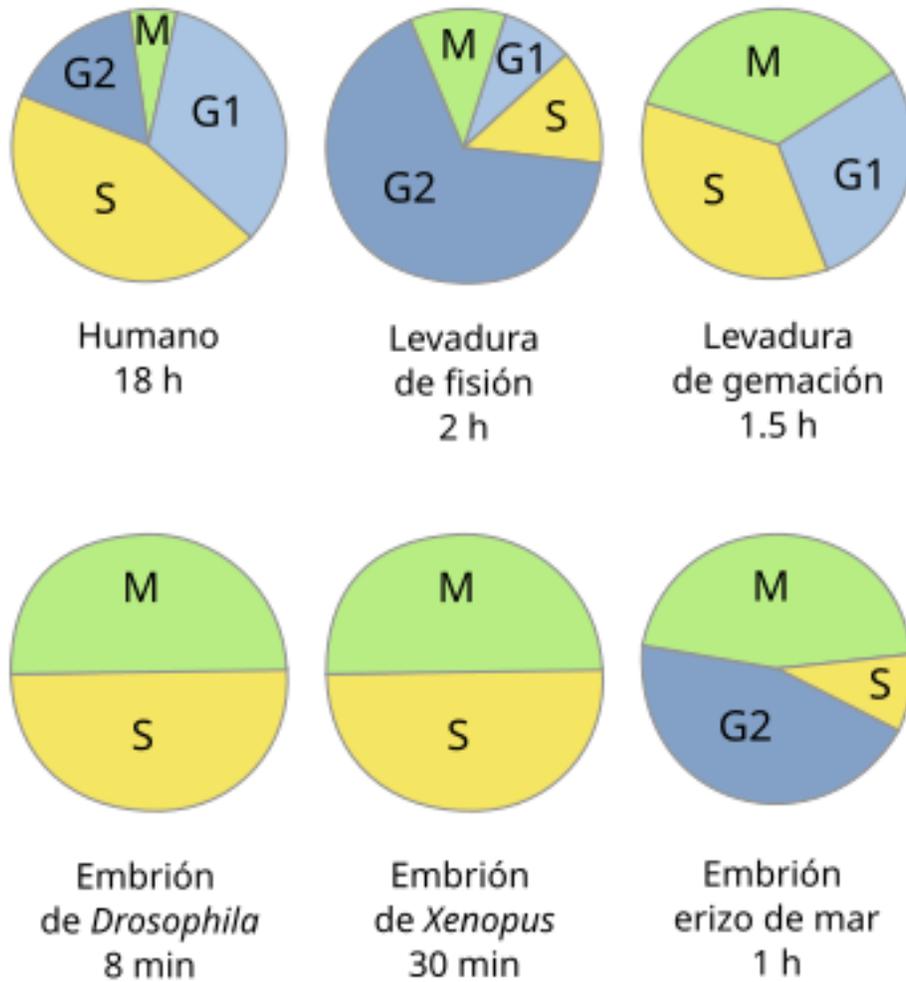


Figura 4: Ciclos celulares de distintos tipos celulares y especies indicando el tiempo total del ciclo y la duración de cada fase (modificado de Morgan 2007).

2 Fase G1

La fase G1 (G viene de "gap") es el periodo del ciclo celular que abarca desde que una célula nace hasta que comienza la fase S. Durante la fase G1 la célula comprueba las condiciones en las que se encuentra la célula, y decide si continuar con el ciclo celular, detenerlo o abandonarlo. No sólo son importantes las condiciones actuales, sino también las previas, en las que estuvo la célula madre de la que derivan. En un organismo multicelular el avance del ciclo celular está enormemente condicionado por las señales externas a la célula, como por ejemplo el estado de adhesión de la célula a otras células o la matriz extracelular, o aquellas señales que emiten otras células del propio organismo, como, por ejemplo, los factores tróficos. Las señales internas a la propia célula son moléculas que informan del estado de salud celular, de si hay una correcta dotación de elementos celulares tras la división, de si hubo una segregación correcta de los cromosomas, etcétera. Si ambos tipos de señales son propicios la proliferación va a continuar, es decir, la célula crecerá en tamaño y se preparará para entrar en la fase S, y finalmente entrará en la fase S.

1. Abandono del ciclo celular

Sin embargo, la mayoría de las células de un organismo pluricelular adulto no se dividen constantemente, sino que abandonan el ciclo celular en la fase G1, temporal o permanentemente. Abandonar el ciclo celular supone que la célula se va a diferenciar, o a quedar quiescente, o a sufrir un periodo de senescencia o a morir por apoptosis (Figura 5). Cuando la célula queda detenida en estado quiescente se dice que está en fase G0. Algunos tipos celulares pueden retomar el ciclo celular a partir de los estados de quiescencia, incluso desde célula diferenciada. En G1, 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. Desde la senescencia o desde la apoptosis la célula no puede reiniciar el ciclo celular. Una de las características de las células en quiescencia es que tienen una fuerte represión de la expresión génica, sobre todo de aquellos genes implicados en el ciclo celular. Además de estas cuatro decisiones posibles

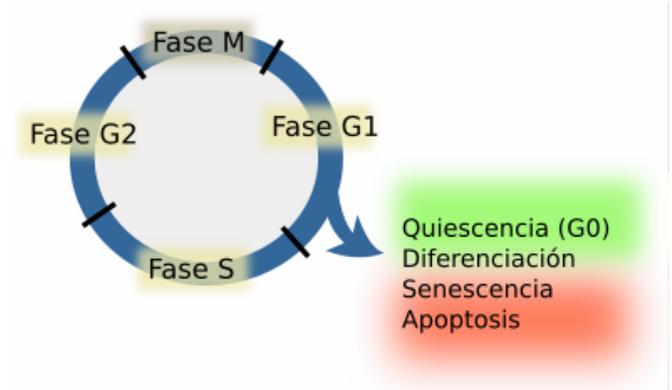


Figura 5: Esquema de las posibles salidas de una célula desde la fase G1 (Modificado de Blomen y Boonstra, 2007).

que se pueden tomar en la fase G1, hay una quinta: continuar con el ciclo celular.

2. Puntos de control

Todas las decisiones que puede tomar una célula en la fase G1 dependen de la actividad de determinados complejos moleculares denominados puntos de control, que la célula debe ir pasando para entrar en la fase S. Cuando uno de ellos no se pasa se dice que la célula ha tomado una decisión, pero si no se detiene en ninguno de ellos la célula entrará en fase S y se dividirá, siendo éste el camino por defecto. Los sistemas moleculares en los puntos de control han de ser rápidos, completos e irreversibles.

Las moléculas que mantienen la progresión del ciclo celular son las quinasas dependientes de ciclinas o CdKs (Cyclin-dependent kinases). Estas enzimas, se han encontrado 9 diferentes en las células eucariotas, necesitan estar unidas a unas proteínas denominadas ciclinas y además ser activadas por fosforilación. Una vez activadas son las responsables de fosforilar numerosos sustratos, entre los que se encuentran los inhibidores del avance del ciclo celular, inactivándolos, y permitiendo así que el ciclo progrese. Las ciclinas deben su nombre a que son moléculas que se sintetizan de forma periódica, cíclica, durante el ciclo celular y se han encontrado hasta 16 ciclinas diferentes en las células eucariotas, siendo las más importantes para el avance del ciclo celular las A, B, D y E. Las ciclinas D (hay 3) y E (hay 2) son importantes para el avance de la fase G1. Tras mitosis los niveles de ciclina D

son muy bajos por degradación de la molécula y por la baja expresión de su gen. Al contrario que otras ciclinas, los niveles de ciclina D no dependen del ciclo celular sino de factores de crecimiento del medio ambiente. Así, la concentración de la proteína ciclina D puede aumentar por mitógenos, por aumento de la traducción de su ARN mensajero y por defosforilación y aumento de su estabilidad.

Los complejos Cdk4/ciclina D (D/CDK4) , Cdk6/ciclina D (D/CDK6) actúan fosforilando al factor de transcripción Rb (retinoblastoma) , y ésta sobre E2F (Figura 6). La hiperfosforilación de este factor es esencial para el paso de todos los puntos de control y por tanto el inicio de la fase S. Si no está hiperfosforilado, la célula pasa a la fase G0, o estado quiescente, para que, una vez arreglados los problemas, la célula continúe hasta la fase S. El concepto de punto de restricción se introdujo en 1974 por A. Pardee. Es un momento crítico en G1. Si este punto se pasa, la célula entra irremediamente en la fase S. Es importante porque una vez iniciada la replicación del ADN en la fase S ya no hay vuelta atrás y la célula se dividirá.

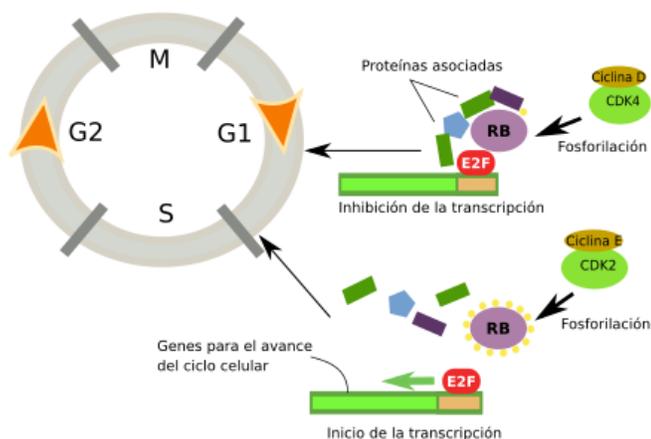


Figura 6: Interacción entre Rb, CDK-ciclinas y E2F en el punto de restricción.

Hoy se sabe que existen al menos tres puntos de control importantes que afectan al avance de la fase G1. El primero es en las células recién formadas, al principio de G1, donde se comprueba si Rb está hiperfosforilada. Esta hiperfosforilación se da en la fase M de la célula madre y siempre que haya presencia de

mitógenos. Este el punto P1. Hay un segundo punto para aquellas células que entran en G0, donde la célula se detiene , e intenta hiperfosforilar de nuevo a Rb. Si lo consigue cruza el llamado punto P2. Por último, hay un punto P3 que se encuentra al final de G1. En P3 se comprueba que no hay daños en el ADN. Si los hay, la célula no entra en la fase S.

En este entramado molecular se integran señales indicadoras de las condiciones externas, como la cantidad de nutrientes, señales tróficas, etcétera, e internas como si el ADN está dañado o no, o si la célula ha alcanzado un tamaño apropiado. Si todo es correcto, dichos puntos se sobrepasarán y se comenzará la fase S. Si no, hay diversos tipos de inhibidores que detienen el ciclo. Uno de ellos es el p53, un factor de transcripción que está dañado en numerosos tipos de cánceres. Cuando hay daño del ADN celular, estrés celular, cambios de pH u otras alteraciones celulares, aumenta su concentración y provoca la activación del gen p21, el cual a su vez impide la fosforilación de Rb, y por tanto la célula no comienza la fase S. Hay que tener en cuenta que las células tienen memoria de lo que pasó a su célula madre. Así daños en el ADN durante la replicación del ADN en la célula madre detendrá la fase G1 de las células hijas. Igualmente una falta de mitógenos en la fase G1 de la célula madre detendrá a las células hijas en G1. Mitógenos y daños en el ADN afectan a la fosforilación de Rb en la fase M de la célula madre, y por tanto al avance de la fase G1 de las células hijas.

Pero, como dijimos, la mayoría de las células de un organismo adulto no están en permanente proliferación. Ello es debido a que existen inhibidores de las Cdk/ciclinas de la fase G1.

3. Licencia de los orígenes de replicación

Otro proceso que ocurre durante la fase G1 es establecer las licencias para los futuros orígenes de replicación. Es decir, dar permiso, mediante complejos moleculares, que se unen a los puntos del ADN donde se iniciará la replicación del genoma de la célula durante la fase S. En eucariotas hay numerosos orígenes de replicación. El licenciamiento de los orígenes empieza con el complejo ORC (origin recognition complex), luego se unen las proteínas CDC6 y CDT1, que cargan al menos dos exámeros de la helicasa replica-

tiva MCM. Una vez unida la MCM ya no hace falta las otras moléculas. Todas estas proteínas están bajo control del factor de transcripción E2F (Figura 2). En las levaduras, si se mutan las proteínas del licenciamiento de los orígenes de replicación, las células

siguen entrando en fase S y se dividen, pero el ADN no se replica. En las células de mamíferos, sin embargo, parece que hay en el punto de restricción un mecanismo para comprobar que se han producido suficientes licenciamientos antes de entrar en la fase S.

3 Fase S

La fase S comienza cuando se ha pasado el punto de restricción de la fase G1. En la fase S se producen dos sucesos importantes: replicación del ADN y duplicación de los centrosomas en las células animales. En los eucariotas, la replicación de los cromosomas, no sólo consiste en replicar el ADN, sino también todas las moléculas que forman la cromatina, determinada información epigenética (modificaciones químicas del ADN) y la organización tridimensional.

1. Estructura del ADN

El ADN está formado por dos cadenas de desoxirribonucleótidos o bases nucleotídicas (Figura 7). Ambas cadenas están unidas por puentes de hidrógeno que se establecen entre las bases complementarias (adenina-timina, citosina-guanina), formando espacialmente una doble hélice. Las dos cadenas se disponen de forma antiparalela entre sí. Esto quiere decir que el extremo 3' de una cadena está al lado del 5' de la otra cadena. Por tanto, cada extremo de la doble cadena posee un extremo 3' de una cadena y un extremo 5' de la otra. Para la duplicación del ADN hay que separar las dos cadenas rompiendo los puentes de hidrógeno y copiarlas simultáneamente.

2. Orígenes de replicación

El ADN de una célula eucariota no se copia empezando por un solo punto, esto llevaría demasiado tiempo, sino en múltiples sitios a la vez denominados orígenes de replicación. El comienzo de la replicación en cada origen está controlado por un mecanismo molecular en varios pasos. Primero se unen complejos moleculares denominados pre-replicativos, y después otros denominados pre-iniciadores. Algunos de estos complejos se unen en la fase G1 y se activan en la S. Es decir, en primer lugar hay una organización de la maquinaria molecular necesaria para iniciar el proceso de copia y en segundo lugar se recibe una "licencia" para comenzar la replicación. La célula dispone de los mecanismos necesarios para evitar que un origen de replicación se active más de una vez. Si no fuese así se produciría más de una copia, lo que podría ser letal para la célula.

En una célula de mamífero hay de 30000 a 50000

orígenes de replicación, pero no todos se activan durante la fase S. La línea temporal de activación de los orígenes de replicación podría servir para poder suministrar los suficientes componentes para la replicación. Si todos se activaran a la vez es probable que la célula careciera de recursos para atenderlos a todos simultáneamente. También se ha visto que el grado de mutación durante la fase S ocurre más al final de ésta. Luego los genes más importantes para la célula se replicarían antes, en la etapa más segura. Pero esto no explica todo el orden temporal, es decir, quién va antes y quién después.

La activación de un origen de replicación depende de varios factores como el ambiente de la cromatina y del estado de las propias histonas, que a su vez dependen del tipo celular que estemos considerando. Por tanto el patrón concreto de activación de los orígenes de replicación es distinto en distintos tipos celulares. La idea es que durante la fase G1 se marcan muchos posibles orígenes y es el tipo celular y las condiciones ambientales las que determinarán cuáles se iniciarán. El patrón temporal de replicación permanece bastante estable en una línea celular, pero aproximadamente el 50 % del genoma cambia el patrón temporal de replicación cuando se producen cambios en la diferenciación celular.

Pero también hay patrones generales. Así, los genes que se expresan mucho y las regiones del ADN con muchos genes se replican antes que aquellas regiones con pocos genes o con genes que se expresan poco. En los cromosomas hay regiones discretas que se expresan en un momento determinado y esto tiene funciones biológicas importantes. Es decir, hay algunos orígenes de replicación que siempre se activan en todas las células y lo hacen al comienzo de la fase S, mientras otros sólo lo hacen al final. Estos últimos suelen ser característicos de tipos celulares. Curiosamente la cromatina que se replica más tardíamente se encuentra próxima a la envuelta nuclear y al nucléolo.

Todos los orígenes de replicación cargados durante G1, se descargan al final de la fase S.

3. Replicación

Para que se inicie la replicación se separan las dos cadenas del ADN mediante un enzima denomi-

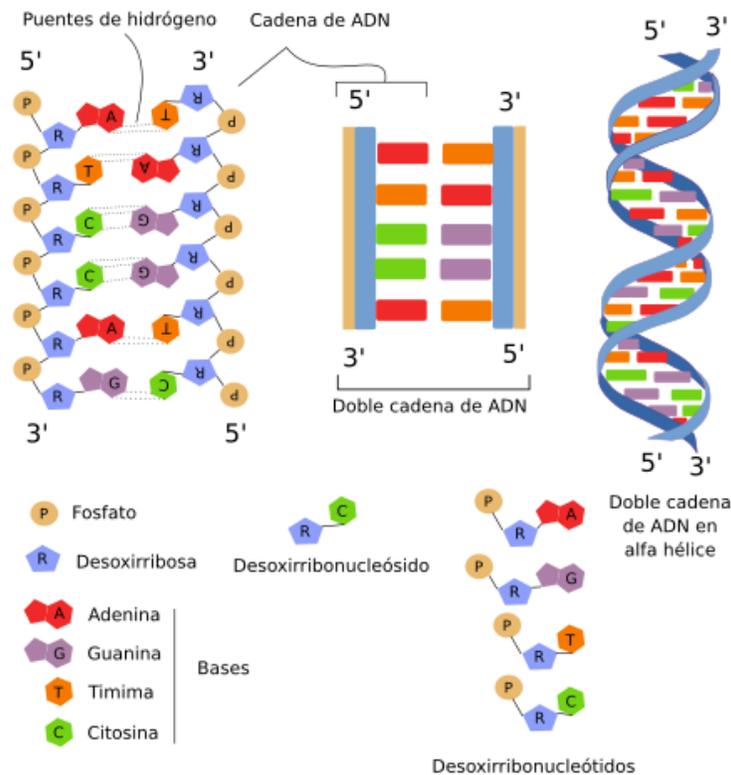


Figura 7: Esquema de la organización molecular del ADN.

nada helicasa (Figura 8). A las cadenas expuestas se une una enzima denominada primasa (en eucariotas es un complejo formado por una ADN polimerasa α más una subunidad de una primasa) que sintetizarán un pequeño fragmento de ARN de unos 10 nucleótidos complementarios a una secuencia de la cadena de ADN, uno distinto en cada una de las cadenas. A estas pequeñas secuencias de ARN se les denomina cebadores o "primers". Entonces se reclutan las polimerasas δ y ϵ , las cuales añadirán al extremo 3' de los cebadores desoxirribonucleótidos complementarios (forman una nueva cadena de ADN) en la dirección del extremo 5' de la cadena copiada. Por tanto, formarán una cadena de nueva síntesis complementaria a cada una de las existentes previamente. Por eso se dice que la replicación es semiconservativa, una cadena nueva sobre una vieja. Un paso adicional es la eliminación del cebador de ribonucleótidos, llevado a cabo por las ARNasas, y su sustitución por desoxirribonucleótidos. Esta sustitución, o relleno del hueco, se hará por las DNA polimerasas que vienen

copiando desde un origen de replicación situado más atrás en la cadena.

La apertura inicial de la doble cadena de ADN supone la creación de una horquilla de replicación (Figura 2). Como se ha comentado anteriormente, se copiarán las cadenas en las dos direcciones. Sin embargo, las ADN polimerasas añaden desoxirribonucleótidos exclusivamente al extremo 3' de la cadena nueva (se desplaza en la dirección 3' a 5' de la cadena copiada). Ello supone que una de las cadenas viejas tiene que ser copiada en dirección contraria al lugar donde se está abriendo la horquilla, lo que necesita de un proceso ligeramente más complicado. Así, en la zona de apertura de la doble hélice se irán añadiendo cebadores espaciados y serán los espacios entre estos cebadores los que llenarán las ADN polimerasas con nucleótidos complementarios, pero siempre en dirección 3'. Esto supone que hay un proceso continuo de creación de cebadores, copia de ADN, eliminación de los cebadores más antiguos, copia del espacio dejado por ellos por las ADN polimerasas y sellado de

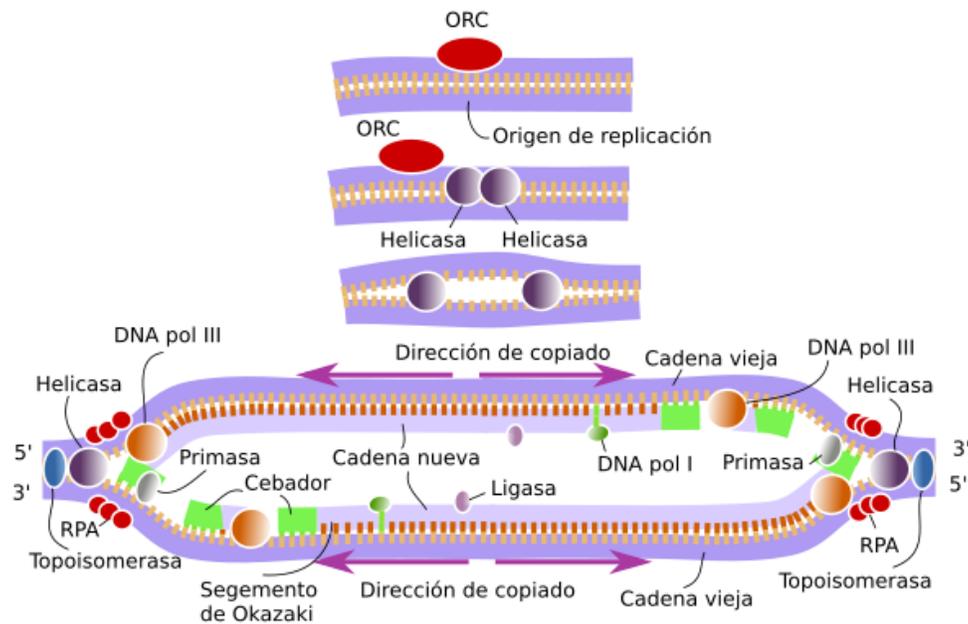


Figura 8: Esquema las horquillas de replicación y de algunas de las moléculas implicadas. ORC: complejo del origen de replicación; DNA pol: DNA polimerasa.

los segmentos de ADN con las enzimas denominadas ligasas. A estos fragmentos de ADN que se sintetizan periódicamente y son ligados entre sí para formar una cadena continua se les denomina fragmentos de Okazaky.

Es importante tener en cuenta que no todo el ADN se está replicando a la vez. Se estima que en cualquier momento de la fase S se está copiando entre un 10 y un 15 % del ADN total. Si se detectan roturas del

ADN mediante los sistemas de control, la copia del resto del ADN se detiene. Hay otros eventos celulares ligados a la replicación del ADN como la síntesis de histonas, que debe también duplicar su número, y la duplicación de los centrosomas en las células animales, necesarios para organización del huso mitótico.

El final de la fase S está regulado por el complejo ATR y por CiclinaA/CDK1. La ciclina A también activa a la CDK2.

4 Fase G2

La fase S del ciclo celular da paso a la fase G2, la cual a su vez termina con la entrada en la fase M. En la fase G2 se acumulan progresivamente aquellas moléculas cuyas actividades serán necesarias durante la fase M. Tradicionalmente se ha considerado a la fase G2 como un estado de tránsito entre las fases S y M. Sin embargo, en esta fase se comprueba si se han producido errores durante la replicación del ADN y si el ADN se duplicado completamente. Si se detectan errores la célula no entrará en fase M y el ciclo celular se detendrá hasta que los daños sean reparados o el ADN sea completamente copiado. Se puede entender que estos mecanismos son críticos para la célula puesto que los errores no detectados pasarán irremediablemente a las células hijas.

La redondez de la forma celular que se consigue durante la división en la fase M es una consecuencia de la pérdida de adhesión, lo cual empieza a ocurrir durante la fase G2. Además, durante la fase G2 las células aumentarán en tamaño y los centrosomas, duplicados durante la fase S, empezarán a moverse y dirigirse a lugares perinucleares opuestos de la célula desde donde se formará posteriormente el huso mitótico. El aparato de Golgi pierde la organización de pilas de cisternas y las cisternas quedan libres. Además las cisternas de conexión entre pilas de cisternas son eliminadas. Curiosamente, la desorganización del aparato de Golgi parece ser un requisito para entrar en fase M. Las pilas de cisternas del aparato de Golgi se dividen en dos cuando lo hacen los centrosomas en G2 y viajan con ellos durante el movimiento de estos. Las cisternas de Golgi parecen albergar moléculas que son necesarias para una correcta maduración de los centrosomas antes de la formación del huso mitótico. Durante G2, las cisternas del retículo endoplasmático se transforman en túbulos. La envuelta nuclear se des-

organiza en profase de la fase M y esas membranas se integran en las de retículo endoplasmático. Los endosomas y lisosomas se agrupan también en torno a los centrosomas en las células animales al final de la fase G2, proceso que continúa durante profase mitótica. La hipótesis de que los endosomas funcionan como reservorio de membrana cobra sentido cuando durante citocinesis son transportados hacia el surco de división del los citoplasmas. La red de mitocondrias se divide en trozos pequeños y se reparte por el citoplasma antes de la división.

El límite entre las fases G2 y M no está totalmente claro y algunos autores consideran este cambio en la mitad de la profase mitótica. De cualquier manera, el fin de la fase G2 está mediado por la quinasa dependiente de ciclina (CdK) tipo 1 y por la ciclina B1 (CB1). La ciclina B1 se sintetiza durante la fase S tardía. Es este complejo CDK1/CB1, más otras proteínas quinasas y fosfatasas, el que determina si la célula entrará en la fase M, es decir, es un punto de control para el avance del ciclo celular.

Hasta hace poco tiempo se pensaba que la fase G1 era la única fase realmente importante para determinar el avance del ciclo celular gracias aquí se responde a la presencia de mitógenos. Ahora se sabe que durante la fase G2 hay una ventana de tiempo que condiciona las decisiones que se toman en G1. Así, en la fase G2 hay un curioso proceso de defosforilación que tiene que ocurrir para que la célula sea capaz de responder a mitógenos en la fase G1. Si esta defosforilación no se produce la célula puede seguir proliferando incluso aunque no encuentre mitógenos en la fase G1. Las células que se han comprometido de esta manera en la fase G2, es decir, no se ha producido el proceso de defosforilación, pasan rápido por G1, que se convierte en un fase mucho más corta.

5 Fase M

La fase M es la fase del ciclo celular donde se produce la división de una célula madre en dos células hijas. Comprende una serie de procesos que discurren en paralelo encaminados a repartir los componentes celulares, sintetizados durante las fases anteriores del ciclo celular, entre las dos células hijas resultantes de una forma generalmente equitativa. Estos componentes son el ADN, duplicado en la fase S, y los elementos citoplasmáticos, sintetizados en las fases G1, S y G2. La fase M se divide generalmente en dos procesos parcialmente solapados: la mitosis y la citocinesis.

La mitosis va encaminada a repartir los cromosomas entre las dos células hijas y sus fases se relacionan con lo que ocurre con el ADN: compactación, formación y segregación de los cromosomas y descondensación de éstos. La citocinesis es el proceso de división del citoplasma en dos partes, por estrangulamiento en las células animales y por formación de una nueva pared celular en las células vegetales, lo que provoca la rotura y fusión de la membrana plasmática, dando como resultado dos células hijas independientes. Aunque la mayoría de los procesos que vamos a describir se basan en cambios en la cromatina y en la membrana plasmática, hay que tener en cuenta que los orgánulos y demás componentes celulares, incluyendo al retículo endoplasmático, aparato de Golgi, peroxisomas, etcétera, también sufren procesos de desorganización y reparto entre las dos células hijas.

1. Mitosis

La mitosis supone un cambio drástico en las células que conlleva la formación del huso mitótico, una estructura formada por microtúbulos y cromosomas. En las células animales, en los polos de este huso se sitúan los centrosomas, mientras que las plantas carecen de centrosomas, aunque forman huso mitótico también. Existen dos formas de mitosis denominadas abierta y cerrada, respectivamente. La mitosis abierta es aquella en la que la formación del huso mitótico implica la desorganización de la envuelta nuclear, mientras que la mitosis cerrada es aquella en la que el huso mitótico se forma en el interior del núcleo, y la

envuelta nuclear no se rompe, pero sí se estrangula para formar los dos núcleos de las células hijas. En la mitosis cerrada el citoplasma no entra en contacto con los cromosomas. Existen algunas especies con formas intermedias de mitosis donde la envuelta nuclear es parcialmente conservada y en otras el huso se forma en el citoplasma pero la envuelta permanece intacta. Los animales y las plantas hacen mitosis abiertas.

Profase

La profase es la primera fase de la mitosis y comienza con la condensación del ADN, de manera que llegan a ser visibles las cromátidas, y con la desaparición del nucléolo. La condensación parece estar favorecida por la fosforilación de las histonas que componen la cromatina. En el citoplasma también se producen acontecimientos. Hay una desorganización parcial de los filamentos del citoesqueleto, y pérdida de adhesividad de la célula, lo que hace que adquiera una forma redondeada. Esta forma es una característica de las células que entran en mitosis. Hacia el final de la fase S las células de los animales han duplicado su centrosoma. Cuando se inicia la profase los centrosomas viajan a polos opuestos del citoplasma, conducidos por proteínas motoras y microtúbulos. Entonces ambos centrosomas nucleares y organizan un sistema de microtúbulos con una alta inestabilidad dinámica, alternancia entre crecimiento y decrecimiento, que posteriormente se organizarán y formarán el denominado huso mitótico (Figura 9). Los orgánulos, como el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, se fragmentan y disminuye enormemente el tráfico vesicular. La envuelta nuclear todavía no se ha roto.

Algunos autores distinguen una fase denominada prometáfase, al final de la profase, la fosforilación de las proteínas que constituyen la lámina nuclear desorganiza la envuelta nuclear, la cual se fragmenta en pequeñas vesículas. Entonces los microtúbulos pueden acceder a las cromátidas. Las cromátidas, que al principio presentan una cromatina poco empaquetada se convierten rápidamente en cromosomas típicos por compactación progresiva. Los extremos de los microtúbulos forman uniones con lugares concretos de los cromosomas llamados cinetocoros. Los cinetocoros son estructuras proteicas que se ensam-

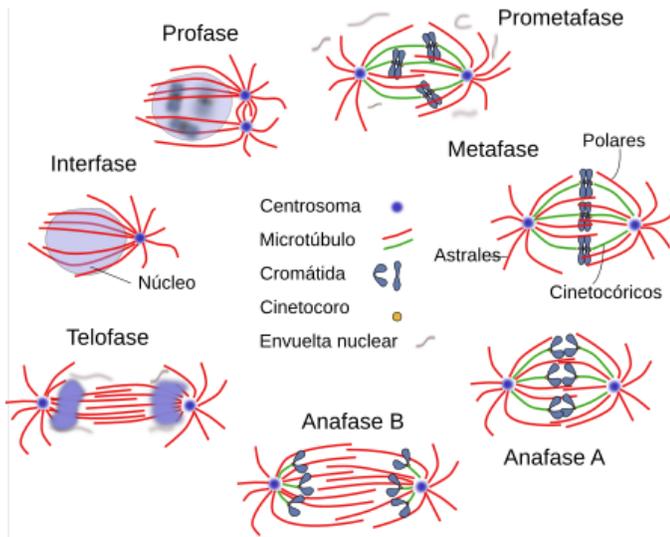


Figura 9: Fases de la mitosis considerando sólo segregación de los cromosomas.

blan en las regiones centroméricas de los cromosomas y que median en las interacciones entre cromosomas y microtúbulos del huso mitótico. Cada cromosoma tiene dos cinetocoros. Los microtúbulos que contactan con los cinetocoros se denominan cinetocóricos. Los dos cinetocoros de un cromosoma están orientados en lugares opuestos, y esto hace que los dos polos del huso emitan microtúbulos que contactan con el mismo cromosoma. El número de microtúbulos que contacta con un cinetocoro es variable y en humanos suele ser de 20 a 40, mientras que en las levaduras es uno solo. Otros microtúbulos, partiendo de los polos del huso, no interactúan con la cromatina sino que lo hacen entre sí. Contactan con sus extremos más y llegan a estabilizarse, deteniéndose la inestabilidad dinámica. Estos microtúbulos se denominan polares o interpolares. Por último de los polos del huso nuclea microtúbulos hacia la membrana plasmática próxima. A estos microtúbulos se les denomina astrales. En los husos mitóticos grandes, donde el número de microtúbulo puede llegar a miles, como ocurre en las células de algunos anfibios y del endospermo de angiospermas, hay microtúbulos que no tienen sus extremos conectados a ningún polo del huso y la mayoría están asociados a los cromosomas.

Metafase

Al final de la profase (o prometafase) las cromátidas

hermanas están unidas entre sí y también a los microtúbulos cinetocóricos del huso mitótico. Las dos cromátidas hermanas unidas forman los cromosomas, que son desplazados hacia el centro del huso mitótico, equidistante de los dos polos, formándose la denominada placa ecuatorial. Esto define a la metafase. Los desplazamientos de los cromosomas son consecuencia del acortamiento y alargamiento de los microtúbulos, así como a la acción de las proteínas motoras. Durante este periodo los cromosomas se mueven para ocupar su posición en la placa ecuatorial y a veces se desplazan temporalmente fuera de ésta. Ello es indicio del tira y afloja que mantienen los microtúbulos de cada centrosoma.

La unión de los microtúbulos con los cinetocoros de los cromosomas que ocurre durante la prometafase requiere tiempo. Si no hay suficientes microtúbulos contactando con los dos cinetocoros de cada cromosoma se podría producir un reparto desigual de cromátidas, lo que llevaría a aneuploidías (las células hijas tendrían más o menos cromosomas que los que deberían), lo que podría producir inviabilidad celular o convertir a la célula en patógena. Para evitar esto hay en la metafase un mecanismo denominado punto de control del ensamblado del huso mitótico. Así, cuando algún cinetocoro no está conectado a un número apropiado de microtúbulos, se emite una señal desde los cinetocoros que inhibe el inicio de la segregación de cromátidas, y por tanto la entrada en la anafase, la fase siguiente.

Anafase

La anafase comienza con la rotura de las conexiones entre cromátidas hermanas a nivel del centrómero gracias a la participación de proteasas, de manera que cada cromátida irá hacia uno de los centrosomas arrastrada por los microtúbulos del huso. La velocidad del desplazamiento es normalmente de 1 μm por minuto. Existen dos etapas: la anafase A, en la cual los microtúbulos cinetocóricos se acortan por despolimerización, tanto en el extremo menos como en el más; mientras que en la anafase B los propios centrosomas se separan entre sí, empujados por los microtúbulos polares, favoreciendo aún más la separación de las cromátidas. Esta separación de los centrosomas va acompañada por una elongación

de los microtúbulos polares, aportando la fuerza las proteínas motoras, que hacen que se deslicen unos microtúbulos polares sobre los otros. También parece que otras proteínas motoras se asocian a los microtúbulos del áster tirando de los centrosomas hacia la superficie celular.

Telofase

Durante esta fase se organiza de nuevo la envuelta nuclear alrededor de cada conjunto de cromátidas (Figura 10) que han migrado hacia cada uno de los centrosomas formando los dos núcleos hijos. Esto se produce por defosforilación de las proteínas que constituyen la lámina nuclear. También se forman los poros nucleares y la cromátidas comienzan a descondensarse. Los microtúbulos se han liberado previamente de los cinetocoros.

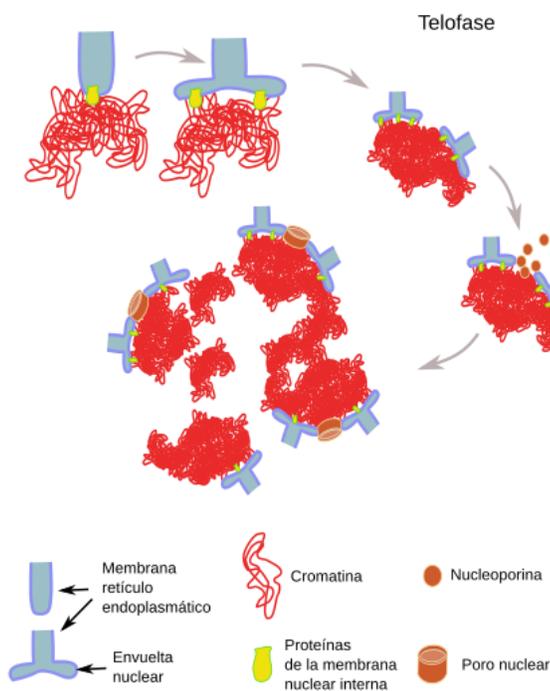


Figura 10: Reorganización de la envuelta nuclear y formación del núcleo durante la telofase. (modificado de Wanke y Kutay, 2013).

2. Citocinesis

La citocinesis es la etapa final del ciclo celular y supone la separación del citoplasma de la célula madre en dos partes que conformarán a las células hijas. Esta separación tiene lugar tras la segregación

completa de los cromosomas, si no podría dar lugar a ploidías (desigual cantidad de cromosomas en las células hijas). La citocinesis es diferente en animales, plantas y hongos. Pero en todos se sigue una serie de etapas: elección del plano de división, ensamblaje de la maquinaria de división y separación celular.

En las células animales el plano en el que se producirá la división viene determinado por la orientación del huso mitótico y el primer indicio observable del arranque de la citocinesis es la formación de un surco en la superficie celular llamado surco de escisión (Figura 11), que es perpendicular al huso mitótico y se sitúa en una posición ecuatorial. La posición del surco puede desplazarse de esa posición en ecuatorial en ciertas divisiones que se denominan asimétricas en las cuales las dos células hijas tienen diferente tamaño. El surco de escisión se produce por la acción de los filamentos de actina y por la proteína motora miosina, que conjuntamente forman el denominado anillo de escisión. Este anillo se comienza a ensamblar al final de la anafase. El desplazamiento de unos filamentos de actina sobre otros, es el mismo mecanismo que ocurre durante la contracción muscular, produce un fenómeno de estrangulamiento. Este anillo de escisión es transitorio y se forma sólo durante la citocinesis para después desaparecer. Para completar la citocinesis han de eliminarse los restos del huso mitótico atrapados durante el estrangulamiento, desorganizarse el propio anillo y romperse y sellarse las membranas plasmáticas. Recientemente se ha visto que en las células animales, al igual que en las vegetales, el tráfico vesicular participa en la finalización de la citocinesis: se necesita más membrana y moléculas que lleven a cabo la rotura y sellado de la membrana plasmática, de forma parecida a lo que ocurre con las vesículas del tráfico vesicular. Es decir, hay adición de membrana a la membrana plasmática antes, durante y después de la formación del anillo de escisión.

En las células vegetales y en los hongos la citocinesis es diferente a causa de la presencia de la pared celular. En las plantas las células hijas se separan, no por la formación de un anillo contráctil, sino por la formación de una nueva pared celular en el interior de la célula madre y que será la que finalmente separará a las dos células hijas (Figura 12). La formación de esta nueva pared celular está mediada por lo que se denomina

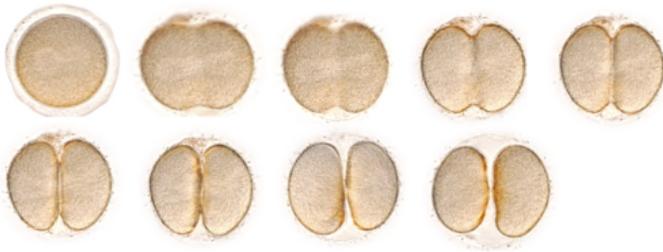


Figura 11: Proceso de citocinesis en un cigoto de erizo de mar. La zona más brillante es el huso mitótico. Como se puede observar el plano de división es perpendicular al eje del huso mitótico.

ina el fragmoplasto, que inicialmente posee como componentes a los microtúbulos polares del huso mitótico y a vesículas procedentes del aparato de Golgi. Estas vesículas se transportan hasta la zona media gracias a proteínas motoras, siguiendo el trayecto de los microtúbulos, y posteriormente se fusionan entre sí para formar membrana, mientras que su contenido constituirá la lámina media de la futura pared celular. En las plantas la nueva pared crece de manera centrífuga, es decir, desde el interior hacia la periferia celular. Los hongos no forman fragmoplasto, sino que crecen sus

paredes de forma centripeta, desde la periferia hacia el interior. En las plantas no hay invaginación de la membrana celular, pero sí se observa en los hongos. En ambos casos, la posición y orientación del plano de división viene determinada por el núcleo de la célula. En las plantas, al final de la fase G2, se generan unos haces de microtúbulos que forman una banda alrededor del núcleo denominada banda de preprofase (PPB: preprophase band; en inglés), con una orientación determinada que dejarán huella en la superficie celular. Estos microtúbulos desaparecen al avanzar la mitosis, pero sus marcas quedarán y condicionarán la orientación del fragmoplasto.

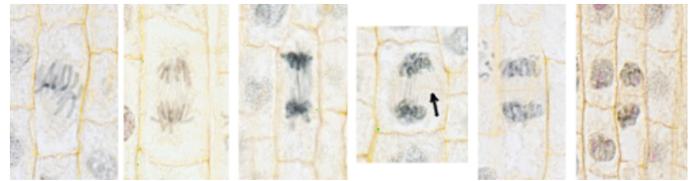


Figura 12: Distintas fases de la mitosis desde metafase (izquierda) hasta telofase (derecha). Se puede observar el fragmoplasto (flecha). También se aprecia en esta figura.

6 Bibliografía

Blomen VA, Boonstra J. 2007. Cell fate determination during G1 phase progression. *Cellular and molecular life sciences*. 64:3084-3104.

Burge PMJ, Kunkel TA. 2017. Eukaryotic DNA replication fork. *Annual review of biochemistry*. 86: 417-438.

Hume S, Dianov GL, Ramadan K. 2020. A unified model for the G1/S cell cycle transition. *Nucleic acid research*. 48: 22.

Marchal C, Sima J, Gilbert DM. 2019. Control of DNA replication timing in the 3D genome. *Annual review in molecular cell biology*. 20:721-737.

Mascanzoni F, Ayala I, Colanzi A. 2019. Organelle inheritance control of mitotic entry and progression: implications for tissue homeostasis and disease. *Frontiers in cell and developmental biology*. 7: 133.

Matson JP, Cook JG. 2017. Cell cycle proliferation decisions: the impact of single cell analyses. *The FEBS journal*. 284: 362-375.

Morgan DO. 2007. *The cell cycle. Principles of control*. New Science Press LTD. London. ISBN-13:978-0-9539181 -2-6. Leer el libro

Pardo M. 2005 Citoquinesis en células eucariotas. *Investigación y ciencia* 346:40-49.

Wanke C, Kutay U. 2013. Enclosing chromatin: reassembly of the nucleus after open mitosis. *Cell* 152: 1222-1225.

Yanagida M. 2014. *The Role of Model Organisms in the History of Mitosis Research*. Cold Spring Harbour perspectives in biology. 6: a015768. Leer el artículo