



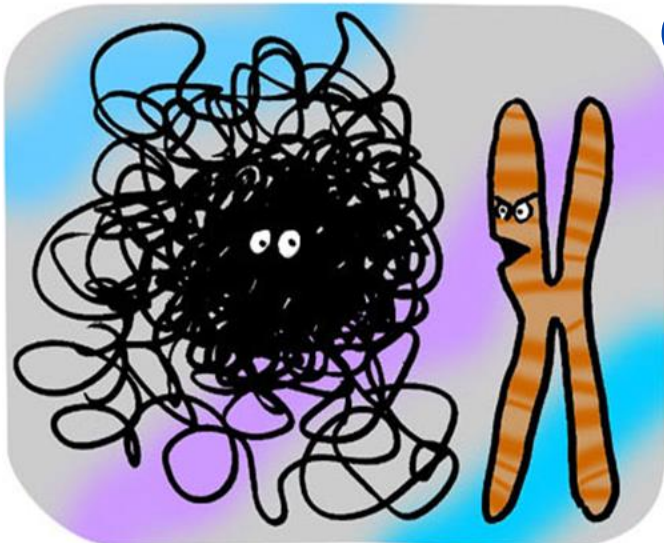
Tema 2. Biología Celular

2.6 División celular

Germán Tenorio

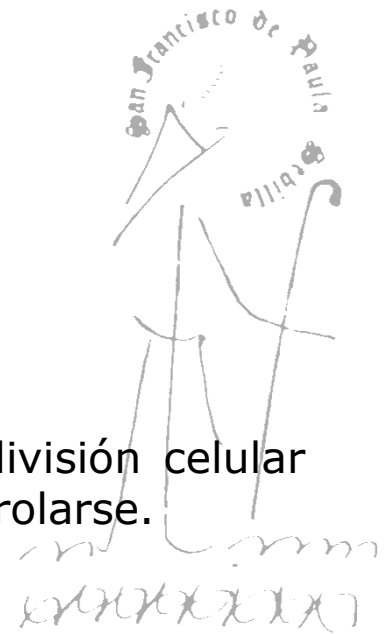
Biología NM-Diploma BI

Curso 2017-2019



Dude, mitosis starts in five minutes...
I can't believe you're not condensed yet.

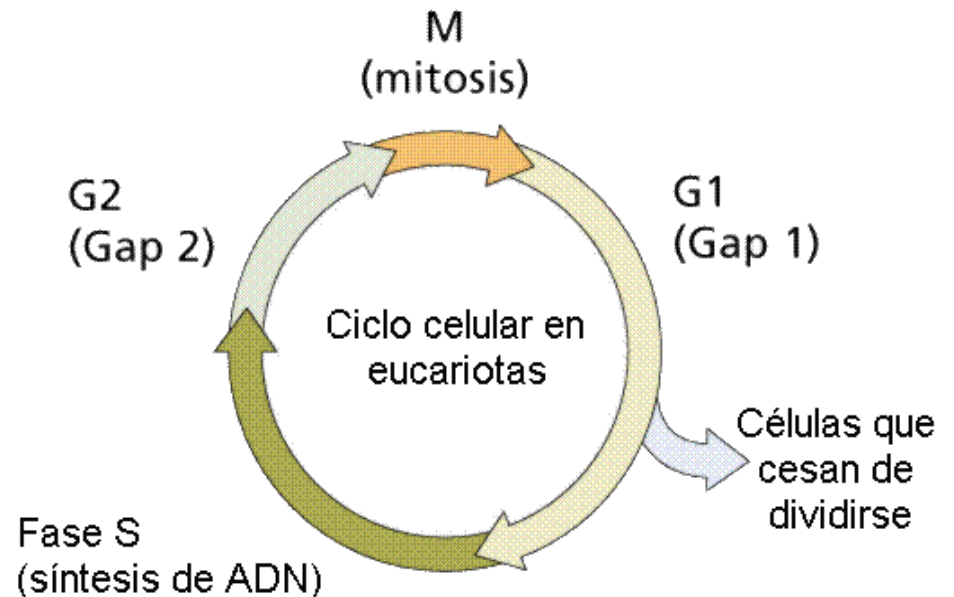
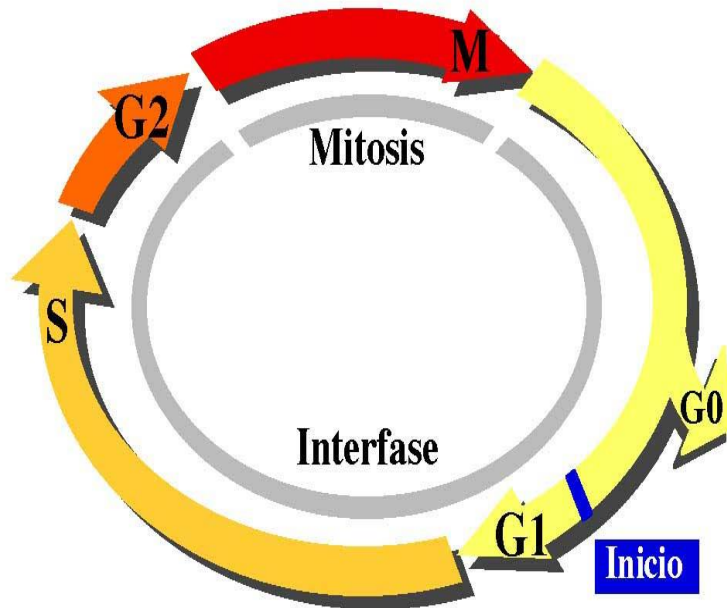
Idea Fundamental: La división celular
es esencial pero debe controlarse.



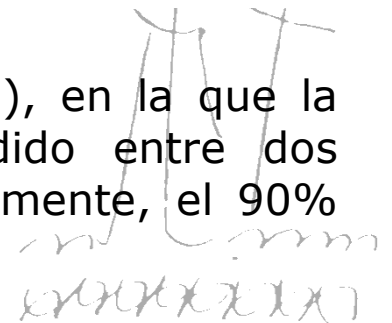


El ciclo celular

- La vida de una célula desde que nace hasta que se divide o muere pasa por una serie de periodos que constituyen su ciclo vital o **ciclo celular**.



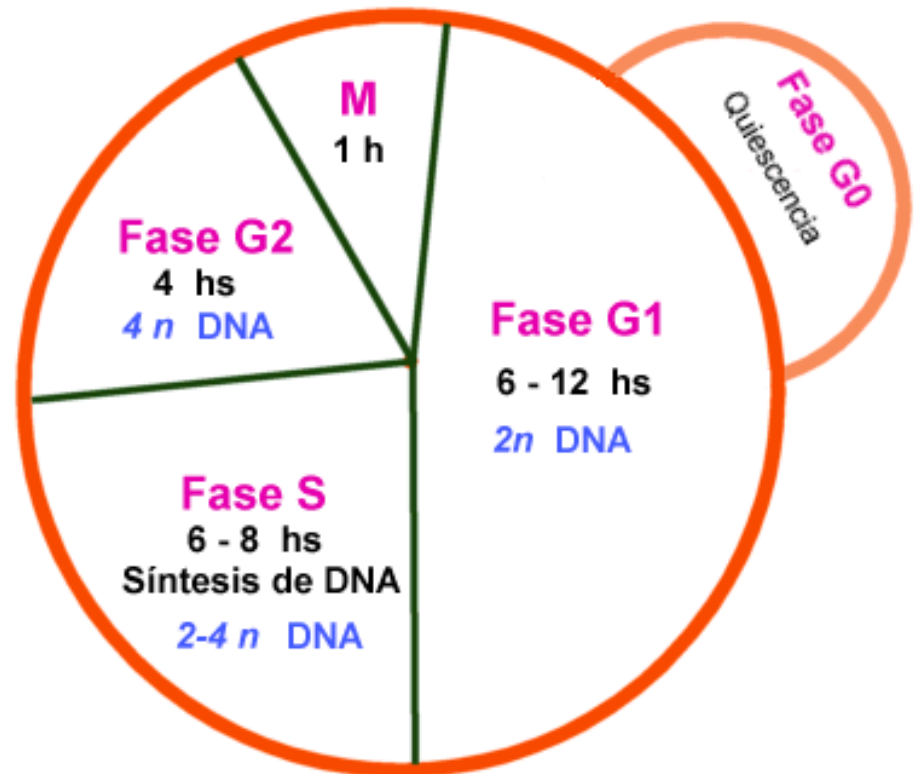
- El ciclo celular consta de dos fases; la mitosis (**fase M**), en la que la célula se divide, y la **interfase**, intervalo comprendido entre dos divisiones mitóticas sucesivas y que abarca aproximadamente, el 90% del ciclo celular.





El ciclo celular

- **La interfase es una fase muy activa del ciclo celular, en la que tienen lugar muchos procesos en el núcleo y en el citoplasma**, como la síntesis de proteínas, la replicación de ADN y un aumento en el número de mitocondrias y de cloroplastos. Consta de **las fases G1, S y G2**.
- La duración media del ciclo celular completo es de unas 24 horas, si bien esta duración varía según el tipo celular (12h células epitelio intestinal o 1 año células hepáticas).
- La duración de cada fase disminuye a medida que transcurre el ciclo, siendo la fase de mayor duración la G1 y la de menor duración la M.



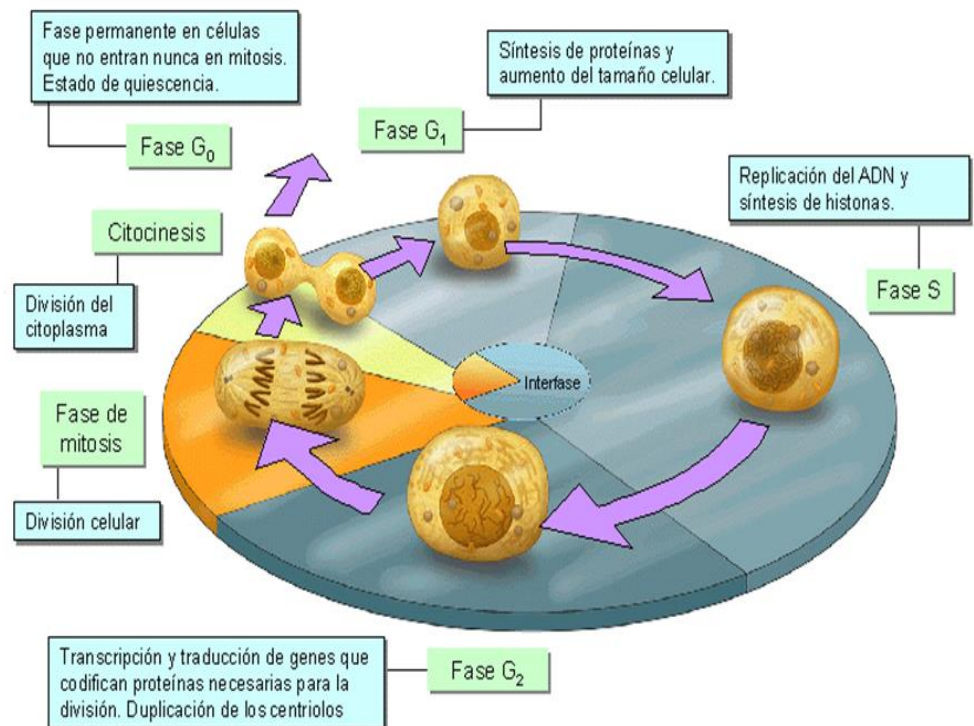


El ciclo celular: Interfase

Fase G₁. Comienza con el nacimiento de la célula, al finalizar la mitosis anterior. Se caracteriza por una intensa actividad biosintética, al transcribirse y traducirse los genes necesarios para formar las proteínas necesarias para el crecimiento celular, posibilitando el aumento del tamaño celular y el número de orgánulos.

La mayoría de las células de un organismo pluricelular adulto no se dividen constantemente sino que detienen su ciclo celular en la fase G₁, ya sea de forma temporal o permanentemente.

Detener el ciclo celular supone que la célula se va a **diferenciar**, a quedar **quiescente**, a sufrir un periodo de **senescencia** o a morir por **apoptosis**. Cuando la célula queda detenida en fase G₁ en **forma quiescente** se dice que está en **fase G₀**.



XXXXXXXXXX



El ciclo celular: Interfase

En un punto situado al final de esta fase G₁, denominado **punto de Restricción R**, la célula evalúa su capacidad para completar el ciclo celular y producir dos células hijas, es decir, decide si debe o no seguir el ciclo celular.

Si la evaluación es negativa, la célula detiene su ciclo y entra en un estado de reposo o **fase G₀**. Las células muy especializadas como las neuronas permanecen indefinidamente en esta fase, ya que han perdido la capacidad de dividirse.

Si la evaluación resulta positiva, la célula replica su ADN, que se encuentra en forma de cromatina.





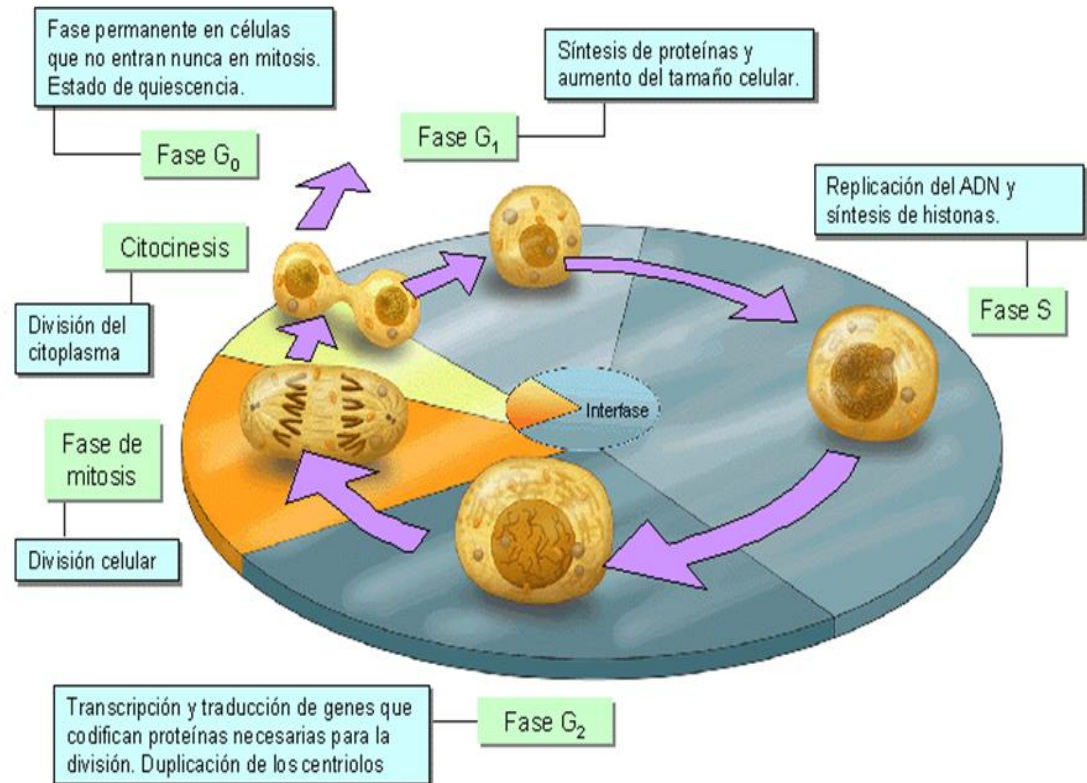
El ciclo celular: Interfase

Fase S. Una vez que la célula ha duplicado su tamaño, se inicia la **síntesis de ADN** (de ahí su nombre de S) y proteínas asociadas, para que cada célula hija pueda contar con la misma información, e igual a la de la célula madre.

Desde este momento hasta el final de la fase M, la célula es **tetraploide (4n)**, por tener dos copias de cada filamento de ADN.

El ADN sigue en forma de cromatina.

Fase G₂. Aquí se dan los últimos preparativos para la división celular. Es la segunda fase de crecimiento, en la que se transcriben y se traducen ciertos genes para sintetizar proteínas necesarias para la división celular.

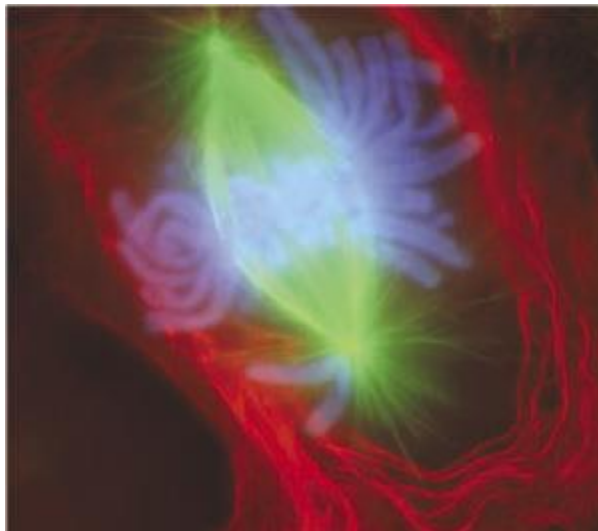


XXXXXX

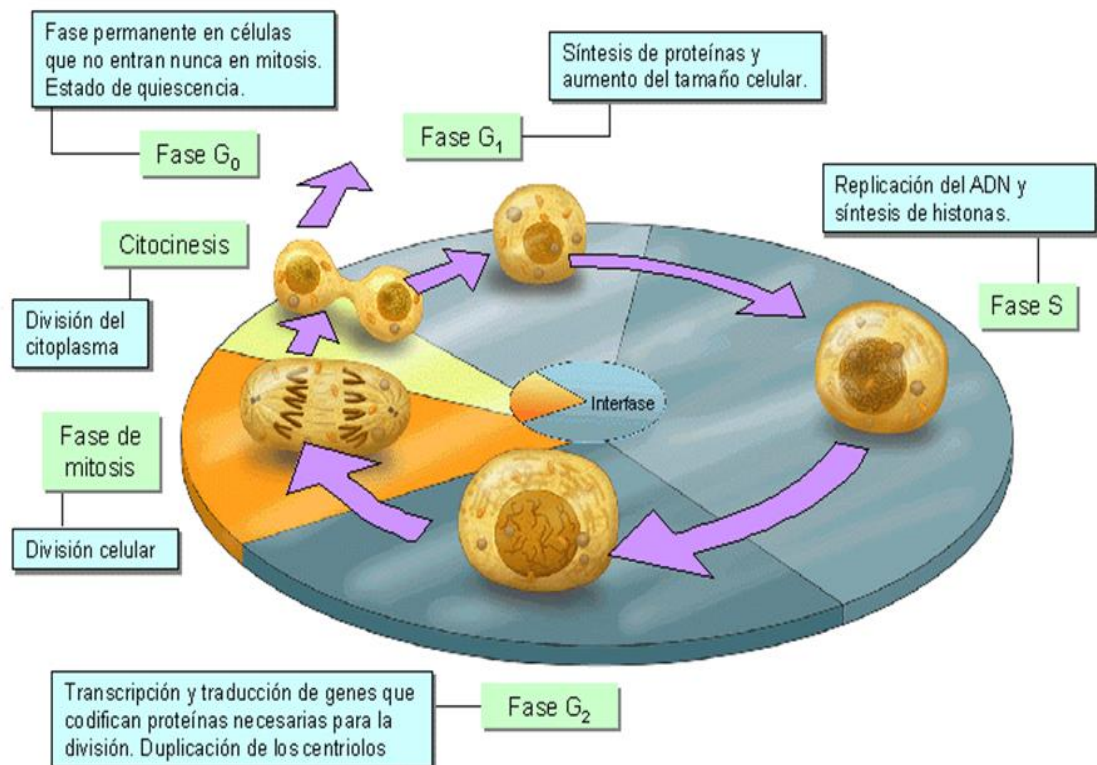


El ciclo celular: Mitosis

Fase M. Última etapa del ciclo celular, donde el ADN se empaqueta y forma los cromosomas. Se detienen todos los procesos de biosíntesis y el contenido del citoplasma se distribuye equitativamente entre las células hijas, produciéndose la división del núcleo y de la propia célula (**mitosis** y **citocinesis**, respectivamente).



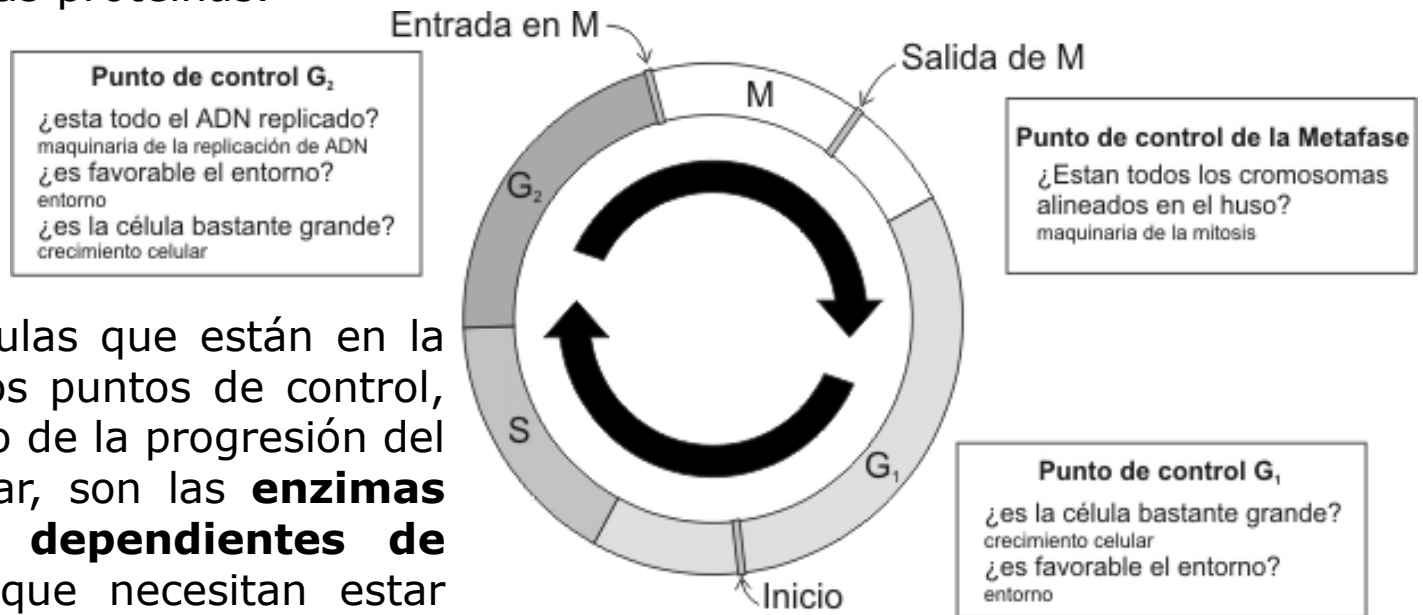
Animación1






Control del ciclo celular

- Ninguna célula sigue este ciclo indefinidamente. Pueden interrumpirlo cuando actúan ciertos factores, permaneciendo en fase G0, y ante ciertos estímulos volver a G1.
- En el ciclo **existen tres puntos** especialmente importantes **regulados** por diversas proteínas.



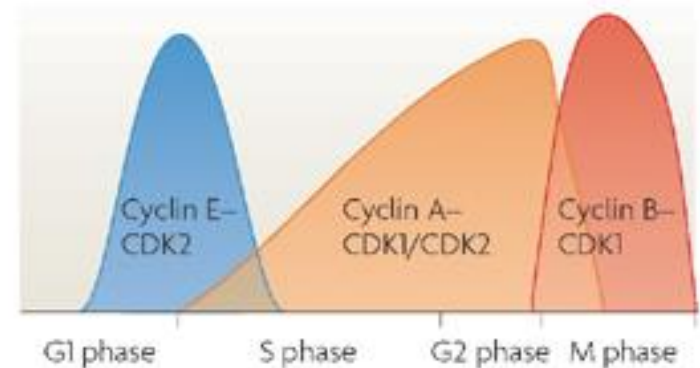
- Las moléculas que están en la base de los puntos de control, y por tanto de la progresión del ciclo celular, son las **enzimas quinasas dependientes de ciclinas**, que necesitan estar unidas a unas proteínas denominadas ciclinas y además ser activadas por fosforilación.


 XXXXXXXX



Ciclinas y control del ciclo celular

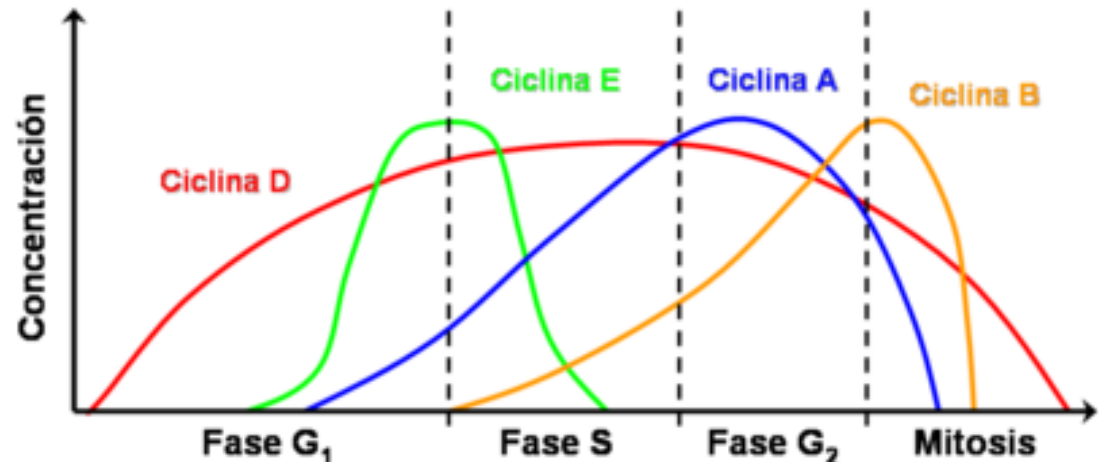
- Las **ciclinas** son un grupo de proteínas que se aseguran de que se lleven a cabo las diversas tareas específicas de cada fase del ciclo celular.
- Las ciclinas se unen y activan a las **enzimas quinasas dependientes de ciclinas**, que a su vez fosforilan a otras proteínas en el ciclo. La adición de fosfato provoca que estas proteínas se activen y lleven a cabo tareas específicas en alguna de las fases del ciclo.
- Existen 4 grupos principales de ciclinas en células humanas. A menos que estas ciclinas alcancen una determinada concentración umbral, la célula no continuará hacia la siguiente fase del ciclo celular.
- **Las ciclinas están implicadas en el control del ciclo celular** y aseguran que las células se dividan cuando nuevas células son necesarias, pero no en otro momento.





Ciclinas y control del ciclo celular

- La **ciclina D** es la principal reguladora de la fase G₁, siendo su actividad crucial para el progreso y el paso a la fase S. Es por tanto uno de los componentes centrales de los puntos de restricción del ciclo celular en mamíferos.
- La **ciclina E** juega un papel clave en la transición G₁/S y la progresión del ciclo celular. Además, está implicada en la duplicación del centrosoma y centriolos.
- La **ciclina A** es necesaria para el progreso en la fase S del ciclo celular.
- La **ciclina B** es un factor promotor de la mitosis, aumentando su concentración a lo largo del ciclo hasta la mitosis, donde rápidamente es degradada.

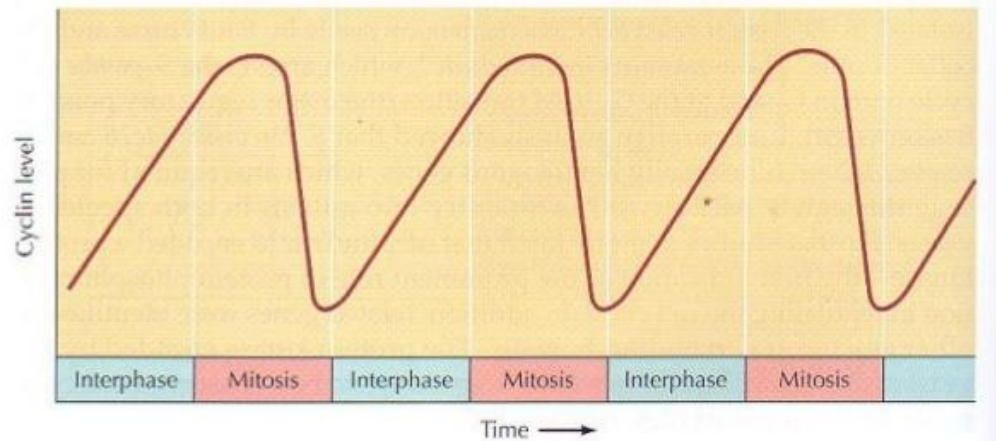




NATURALEZA CIENCIAS: Descubrimiento ciclinas

- El **bioquímico Tim Hunt** estaba estudiando el control de la síntesis de proteínas en óvulos de erizo de mar cuando se dio cuenta de que justo después de la fertilización, aumentaba mucho la concentración de una proteína, para después disminuir, a diferencia de otras que continuaban incrementando su concentración.

Accumulation and degradation of cyclins in sea urchin embryos



- Estudios posteriores demostraron que esta proteína seguía incrementos y decrementos repetidos en su concentración, que coincidían con las fases del ciclo celular. Su degradación tenía lugar unos 10 minutos tras el comienzo de la mitosis.
- Hunt denominó a esta proteína **ciclina**, dado que su concentración seguía ciclos.
- Otros estudios revelaron la existencia de otras ciclinas y confirmaron lo que Hunt había sospechado desde un principio, que las ciclinas jugaban un papel esencial en el control del ciclo celular.

XXXXXXXXXX



NATURALEZA CIENCIAS: Descubrimiento ciclinas

- **Tim Hunt** recibió el **Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 2001** junto con **Nurse y Hartwell** por el descubrimiento de las ciclinas, las quinisas dependientes de ciclina y su función en el ciclo celular.
- En su discurso de entrega del Nobel, mencionó varias veces la importancia de la **serendipia**, dado que en ningún momento él había planificado descubrir cómo se controla el ciclo celular.
- **El hallazgo de las ciclinas fue accidental, por lo que constituye un buen ejemplo de serendipia** (descubrimiento o hallazgo afortunado e inesperado), no muy frecuente pero muy importante en los descubrimientos científicos, como el de la penicilina.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001



Leland H. Hartwell
Prize share: 1/3



Tim Hunt
Prize share: 1/3



Sir Paul M. Nurse
Prize share: 1/3

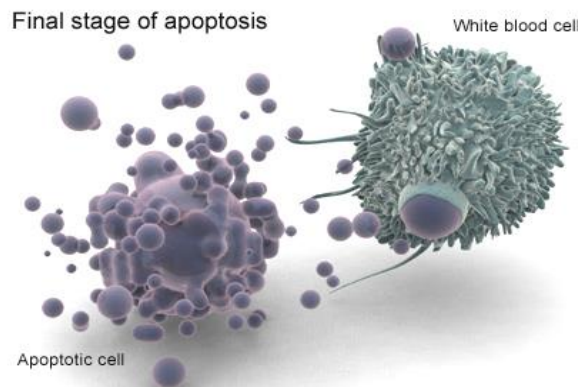
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2001 was awarded jointly to Leland H. Hartwell, Tim Hunt and Sir Paul M. Nurse "for their discoveries of key regulators of the cell cycle".

Handwritten signature and scribbles.



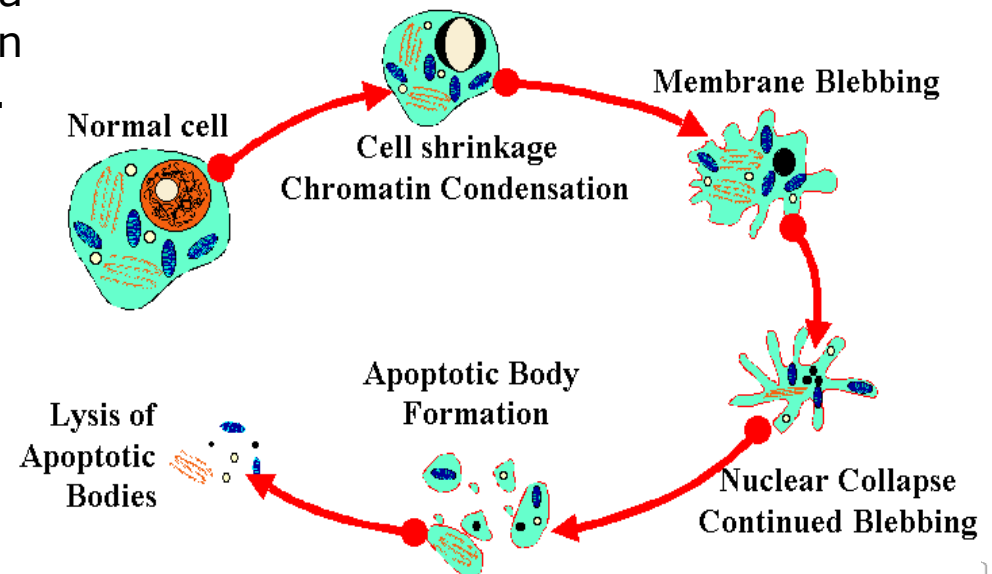
Control del ciclo celular

- Tras un número limitado de divisiones las células se suicidan para mantener el número de células dentro de unos límites.
- Este **suicidio celular programado** se denomina **apoptosis**, y en él las células se arrugan al deshidratarse y se desprenden de las vecinas, surgen burbujas en su superficie y el núcleo y la célula estallan.
- Sólo las células cancerosas escapan a este suicidio y se dividen de manera incontrolada, poniendo en peligro la vida del organismo.



U.S. National Library of Medicine

Apoptosis (Programmed Cell Death)

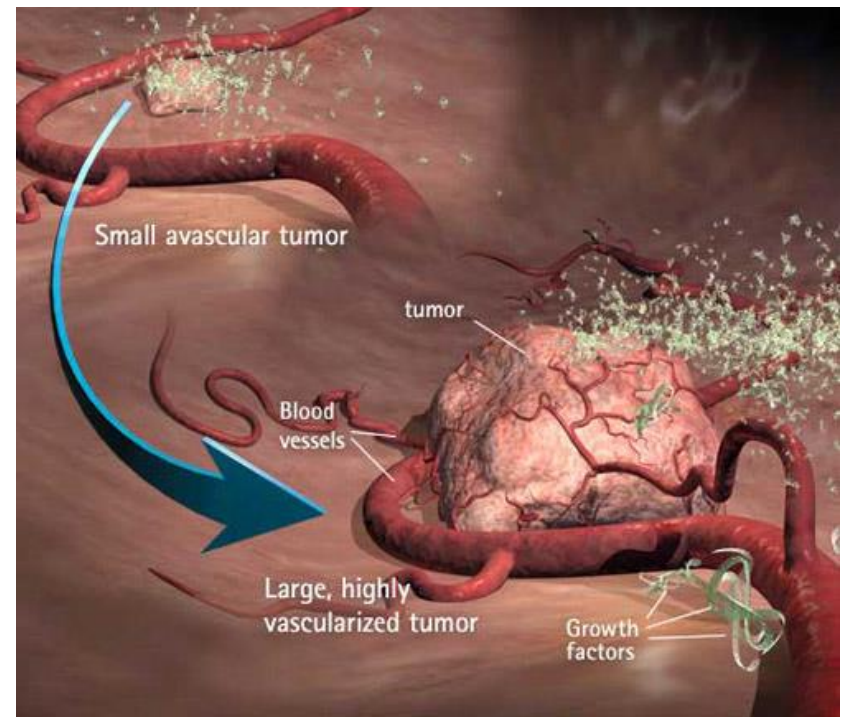


XXXXXXXXXX



Formación de tumores

- Un **tumor** es una masa celular procedente de una división incontrolada y que pueden desarrollarse en cualquier órgano o tejido, ya sea por sustancias cancerígenas (tabaco) o por ser tejidos muy activos (pecho, piel o tejido cervical).
- La **angiogenesis** es la capacidad de las células tumorales de desarrollar vasos sanguíneos permitiendo un mayor crecimiento.
- A veces, estos tumores se encuentran localizados, no invadiendo otros tejidos (tumor benigno) y se denominan **tumores primarios**.
- Sin embargo, si parte de un tumor invade un vaso sanguíneo, viaja a través de la sangre y comienza a formar un tumor en otra parte del cuerpo, en un proceso conocido como **metastasis**.



Web3

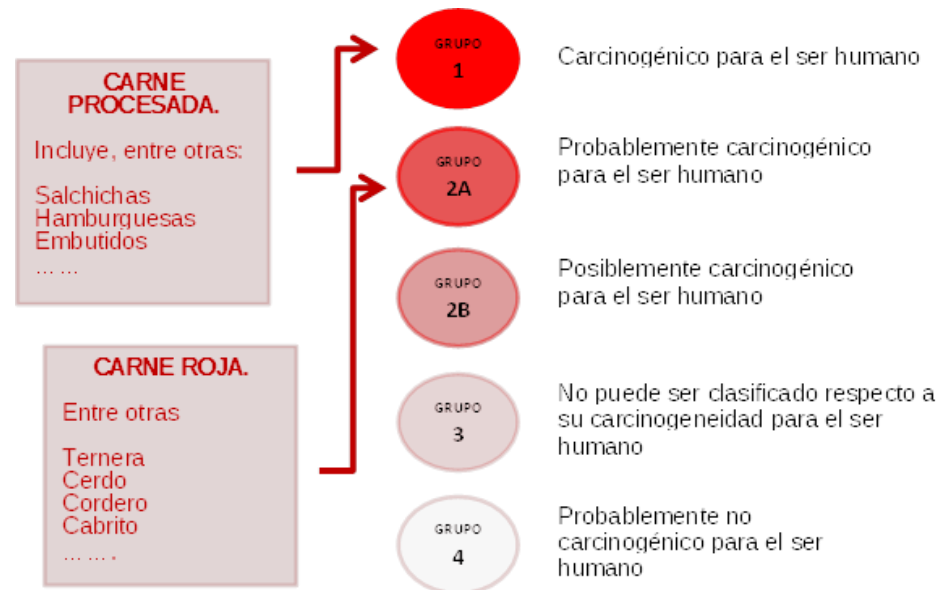
Video1

Handwritten signature and scribbles.



Formación de tumores

- Así, los tumores 1º que se desprenden y se propagan a otros tejidos u órganos, provocan por metástasis la aparición de **tumores secundarios** o malignos.
- Las enfermedades debidas a un tumor maligno se conocen como **cáncer**, existiendo diversas causas.
- Un **carcinógeno** es cualquier agente o sustancia capaz de desencadenar un cáncer o carcinoma en células sanas.
- Existen varios tipos de carcinógenos, como los mutágenos (agentes que provocan mutaciones en el ADN), tanto físicos como químicos.
- La mayoría de los genes no provocan cáncer si son mutados. Solo los **oncogenes** pueden conducir al desarrollo de un cáncer cuando se mutan.

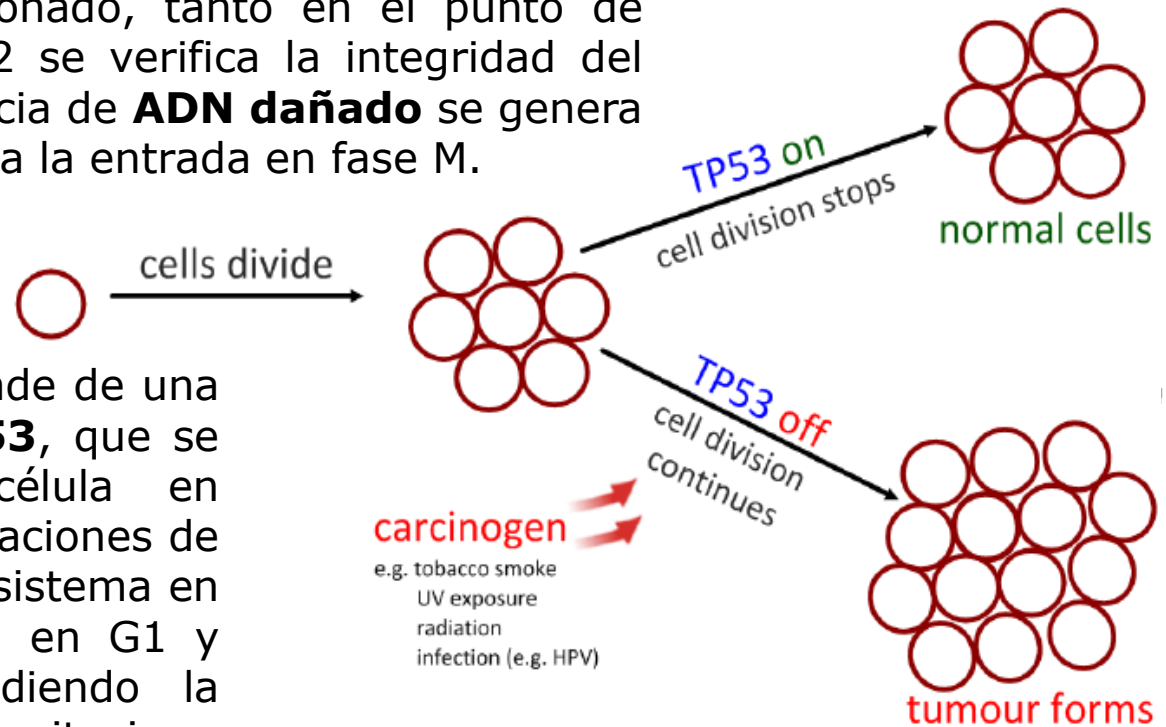


XXXXXXXXXX



Formación de tumores

- En las células normales los oncogenes están implicados en el control del ciclo celular y de la división celular. Esta es la razón por la que mutaciones en estos genes pueden resultar en una división celular descontrolada y por tanto, en la formación de un tumor.
- Como se ha mencionado, tanto en el punto de control G1 como G2 se verifica la integridad del ADN. Ante la presencia de **ADN dañado** se genera una señal que retrasa la entrada en fase M.

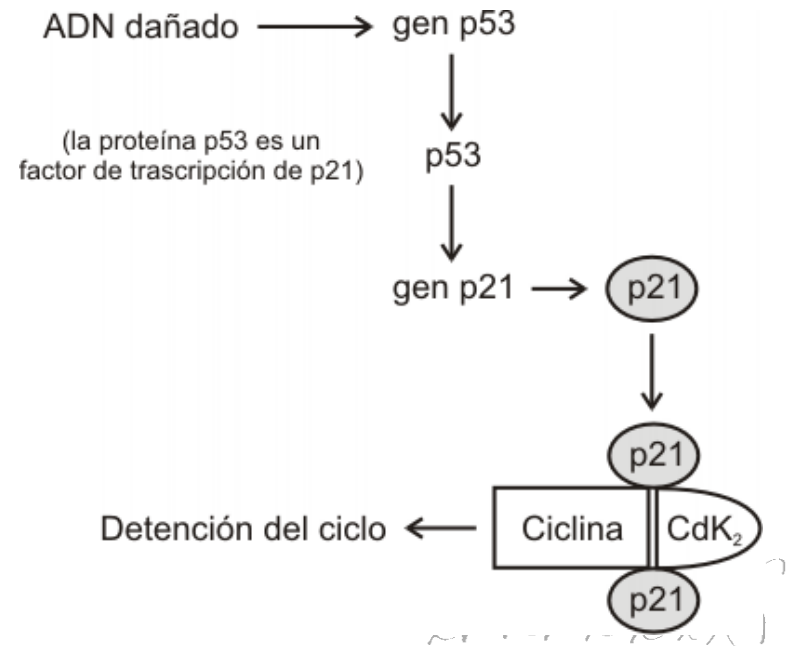


- El mecanismo depende de una proteína llamada **p53**, que se acumula en la célula en respuesta a las alteraciones de ADN, deteniendo el sistema en el punto de control en G1 y por lo tanto impidiendo la posterior entrada en mitosis.



Formación de tumores

- El gen p53 es uno de los **genes supresores de tumores** más conocidos, que no sólo detiene el ciclo (arresto celular), sino también participa en la apoptosis (muerte celular programada) forzando a las células al suicidio cuando el daño en el ADN es irreparable.
- Cuando el ADN presenta un daño "limitado", aumentan los niveles de proteína p53. Dicha proteína activa la transcripción del gen p21, que codifica a la proteína p21. Esta última proteína ejerce su efecto inhibidor uniéndose al complejo ciclina-Cdk2 y deteniendo el ciclo.
- Las células que presentan los dos alelos del **gen p53 mutados**, no producirá **proteína p53 activa** y por tanto, continuarán dividiéndose a pesar del daño en su genoma, por lo tanto desarrollarán **cáncer**.

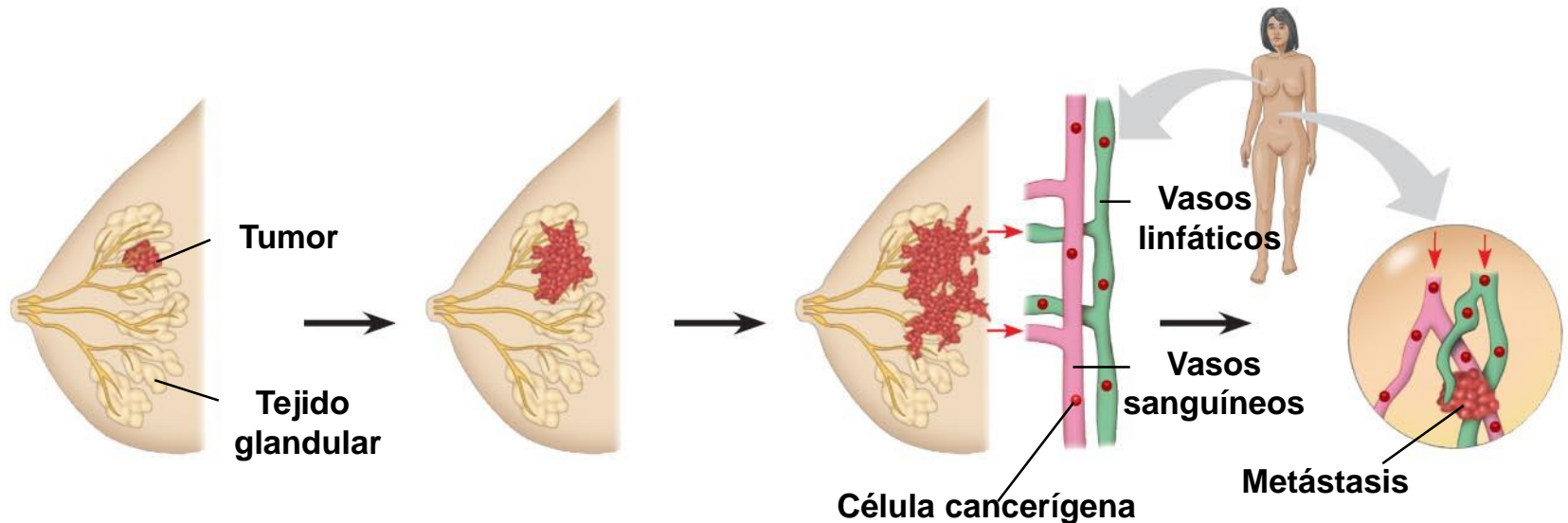


Animación3



Formación de tumores

- **En el desarrollo de los tumores primarios y secundarios se produce la intervención de mutágenos, oncogenes y metástasis.**



- 1 Un tumor crece a partir de una única célula.
- 2 Células cancerígenas invaden el tejido cercano.
- 3 Células cancerígenas se propagan a través de vasos sanguíneos y linfáticos a otras partes del cuerpo.
- 4 Un pequeño porcentaje de células cancerígenas pueden sobrevivir y establecer un nuevo tumor en otra parte del cuerpo.

XXXXXX



APLICACIÓN: Correlación entre tabaco y cáncer

- La relación existente entre el fumar y la incidencia de cáncer es un ejemplo claro de correlación.
- En este caso, existe una **correlación positiva** entre el consumo de tabaco y la tasa de muerte debida a cáncer. Cuanto mayor sea el número de cigarrillos que una persona fume al día, mayor será la tasa de mortalidad debida a cáncer.
- El gráfico muestra la tasa de mortalidad debida a cancer de pulmón, pero también está aumentando la tasa de beido a cáncer de boca, esófago y laringe, lo cual es esperable, dado que son zonas en contacto con el humo.

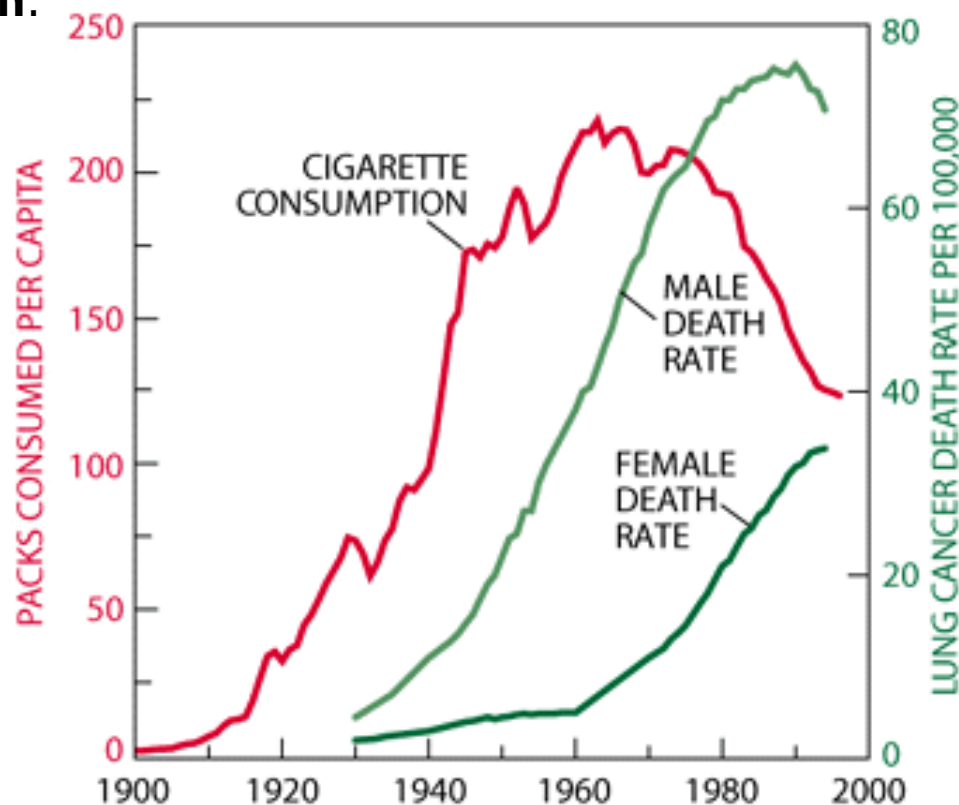


IMAGEN: www.geocities.ws

Handwritten signature and scribbles.



APLICACIÓN: Correlación entre tabaco y cáncer

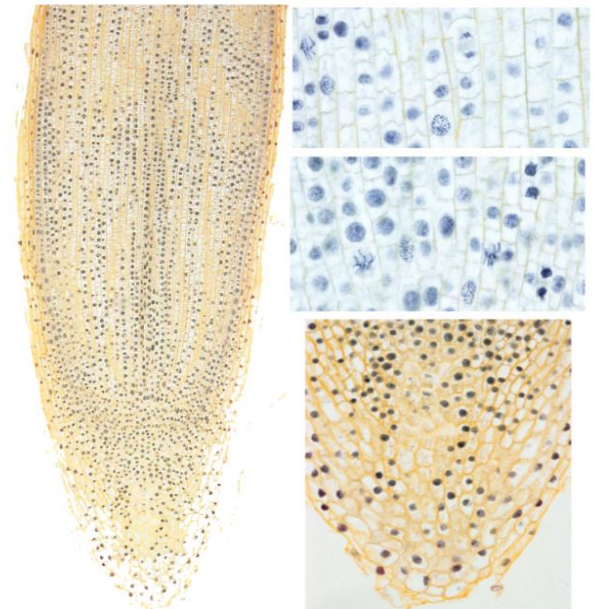
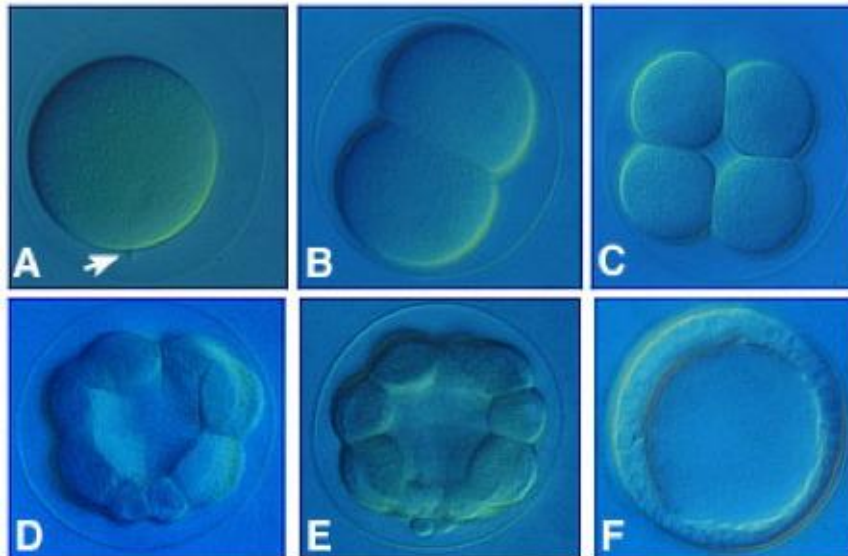
- Sin embargo, existe también una correlación positiva entre fumar y la aparición de otros cánceres, como los de esófago, estómago, páncreas, riñón, etc.
- La existencia de correlación no implica que exista una causa, pero en el caso del tabaco, esta correlación es debida a una causa-efecto bien documentada.
- El tabaco contiene muchos compuestos químicos diferentes, de los que 20 han sido han causado tumores pulmonares en animales de laboratorio.
- Existen evidencias de que al menos otros 40 compuestos químicos en el humo del tabaco son carcinógenos. IMAGEN: vivesana.blogspot.com





División celular: Significado biológico de la Mitosis

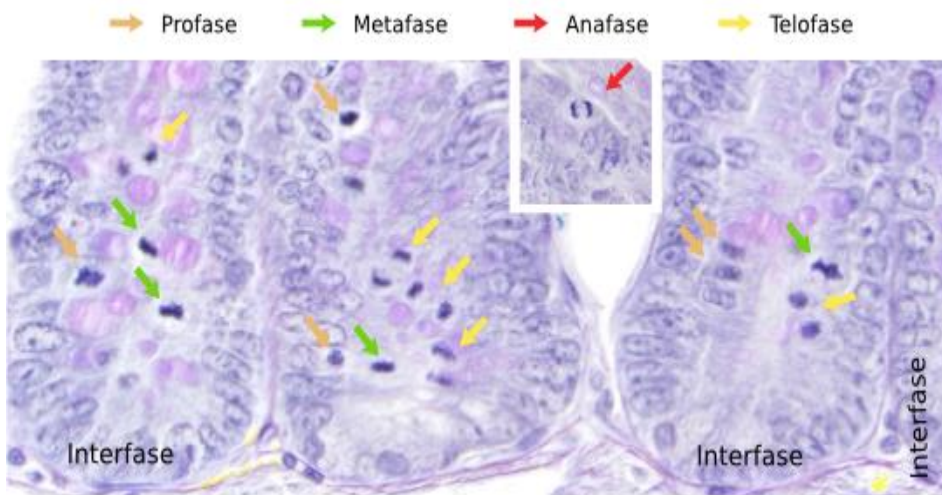
- Las células grandes poseen una reducida relación SA/VOL y son menos eficientes que las células de menor tamaño. Si un organismo intenta aumentar de tamaño, no agranda el tamaño de sus células, sino el número de las mismas.
- A partir de tan sólo una célula, el **cigoto**, y por reiterada división mitótica, se originan todas las células que componen a un ser vivo pluricelular. La **mitosis** ocurre fundamentalmente durante el **desarrollo embrionario**. La división celular permite el **crecimiento de los organismos pluricelulares**.



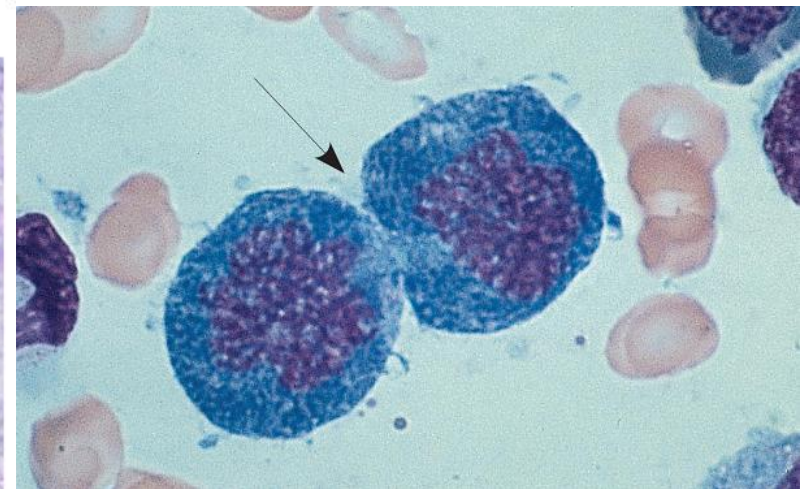


División celular: Significado biológico de la Mitosis

- La división no se detiene al llegar al **estado adulto**, sino que las células de la mayoría de los tejidos siguen dividiéndose, para la **reparación y renovación de tejidos en organismos pluricelulares**, al **sustituir las células viejas, muertas, dañadas o infectadas**.



Epitelio intestinal de rata



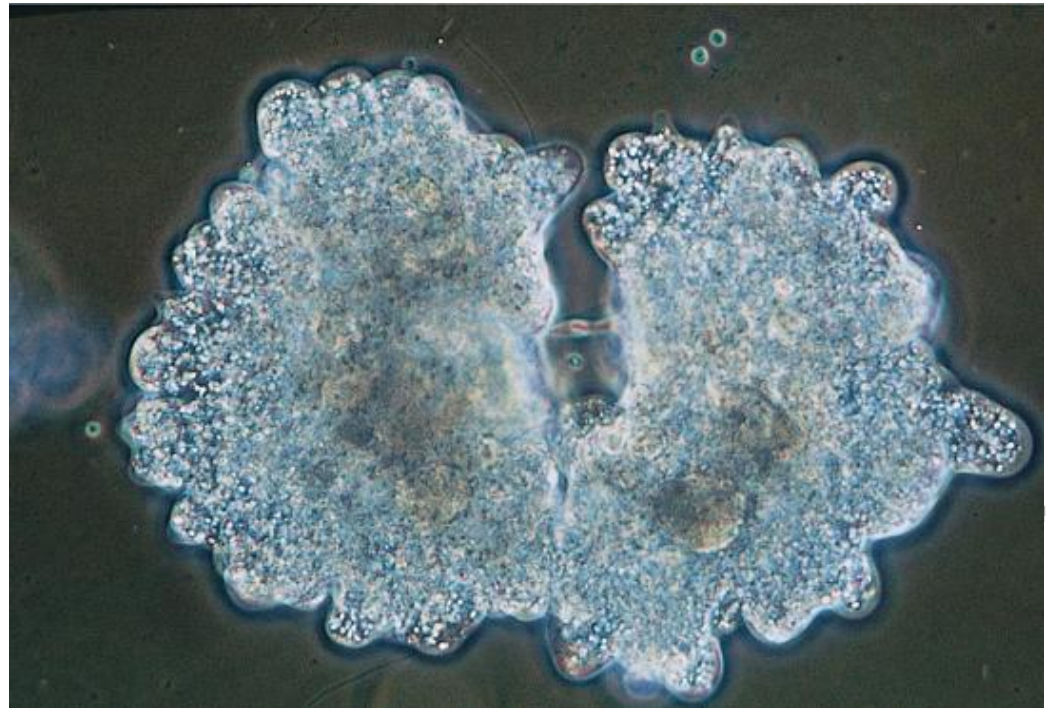
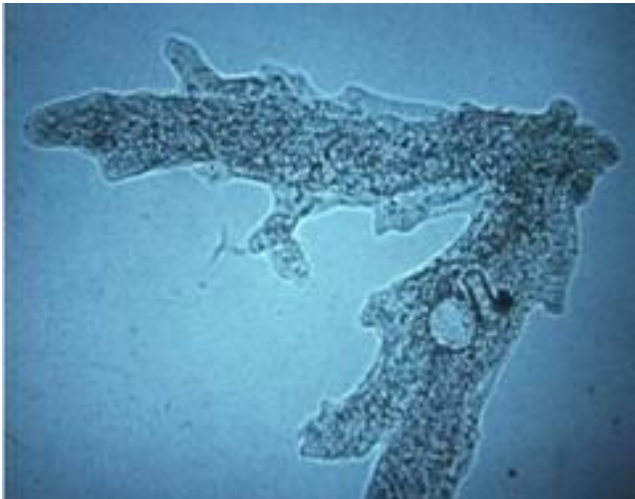
Linfocitos





División celular: Significado biológico de la Mitosis

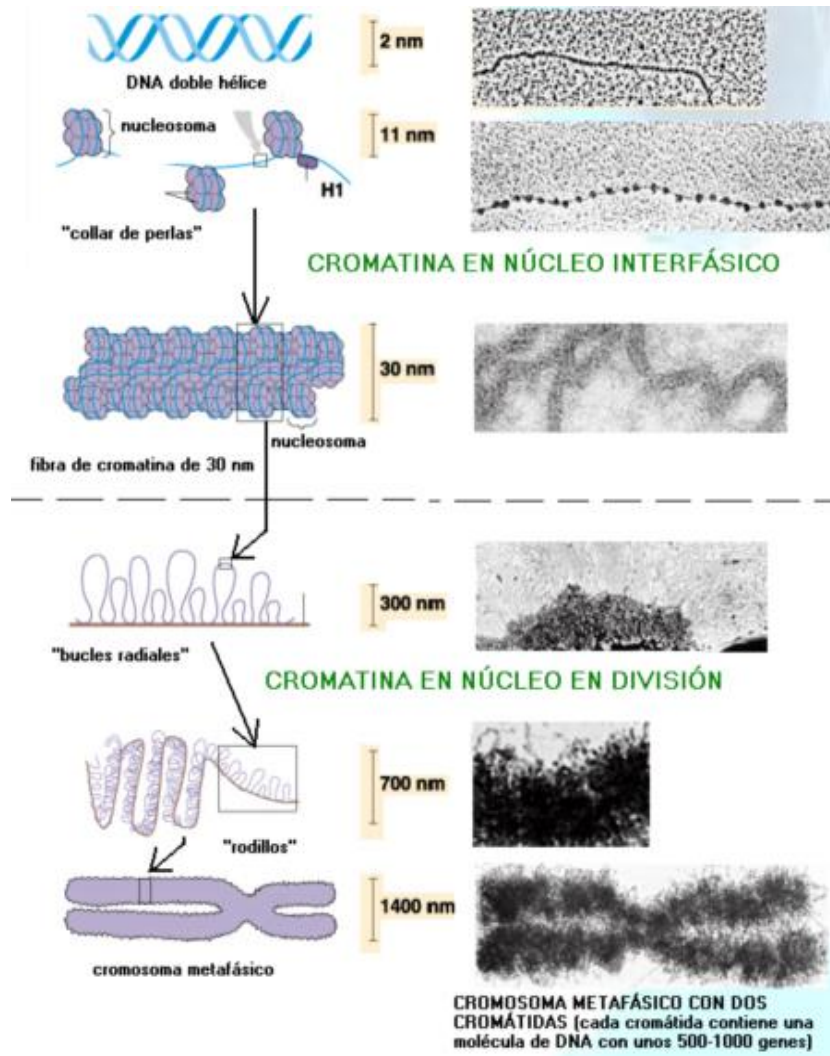
- Además, la división celular (a través de la mitosis) constituye la forma de **reproducción en organismos unicelulares**.



Handwritten signature or initials.



Mitosis

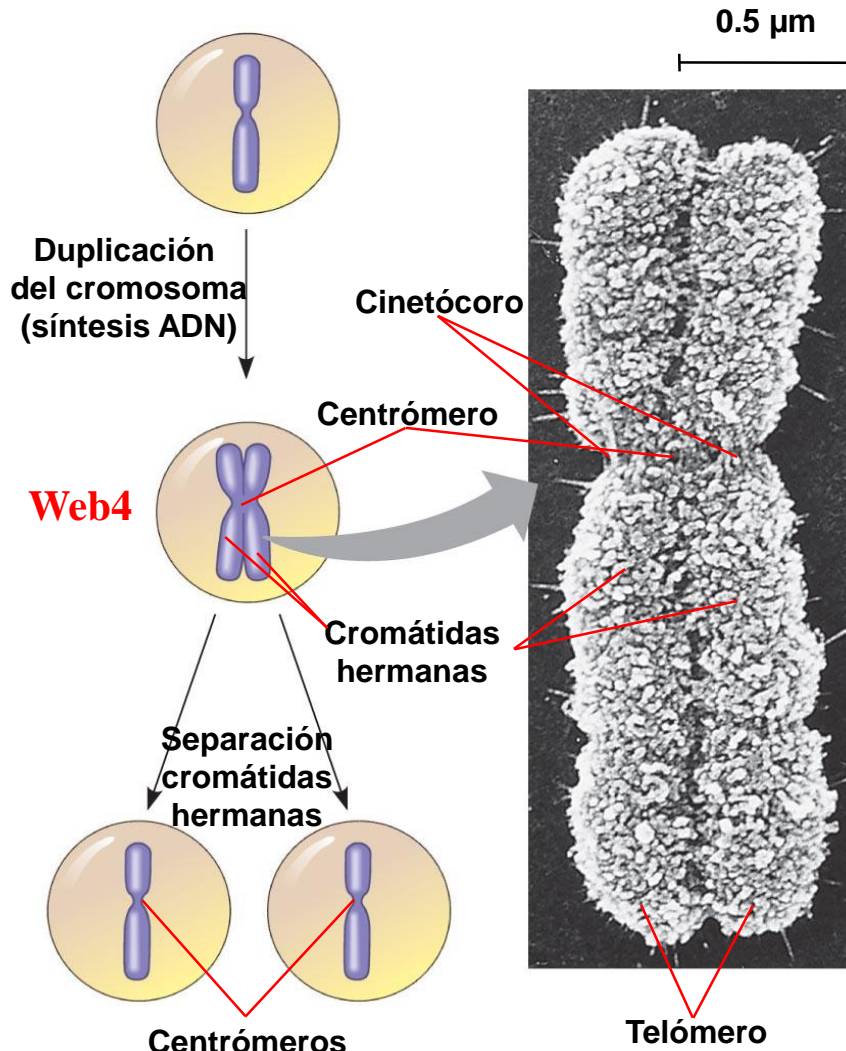


- La división celular comienza con la **mitosis**, mediante la cuál **se divide el núcleo**, separándose los cromosomas previamente duplicados en la fase S y se continúa con la **citoquinesis** o **división del citoplasma**.
- El **ADN funcional y activo** es la **fibra de 30 nm** en forma de **eucromatina**.
- En este estado de descondensación el reparto del ADN sería defícil de conseguir, por lo que hay que empaquetar el ADN y formar el **cromosoma mitótico**, cuyo máximo grado de empaquetamiento se consigue durante la metafase (**cromosoma metafásico**).
- Los cromosomas se compactan por superenrollamiento durante la mitosis.

Handwritten notes:
m. c. m.
XXXXXX



Estructura cromosoma metafásico



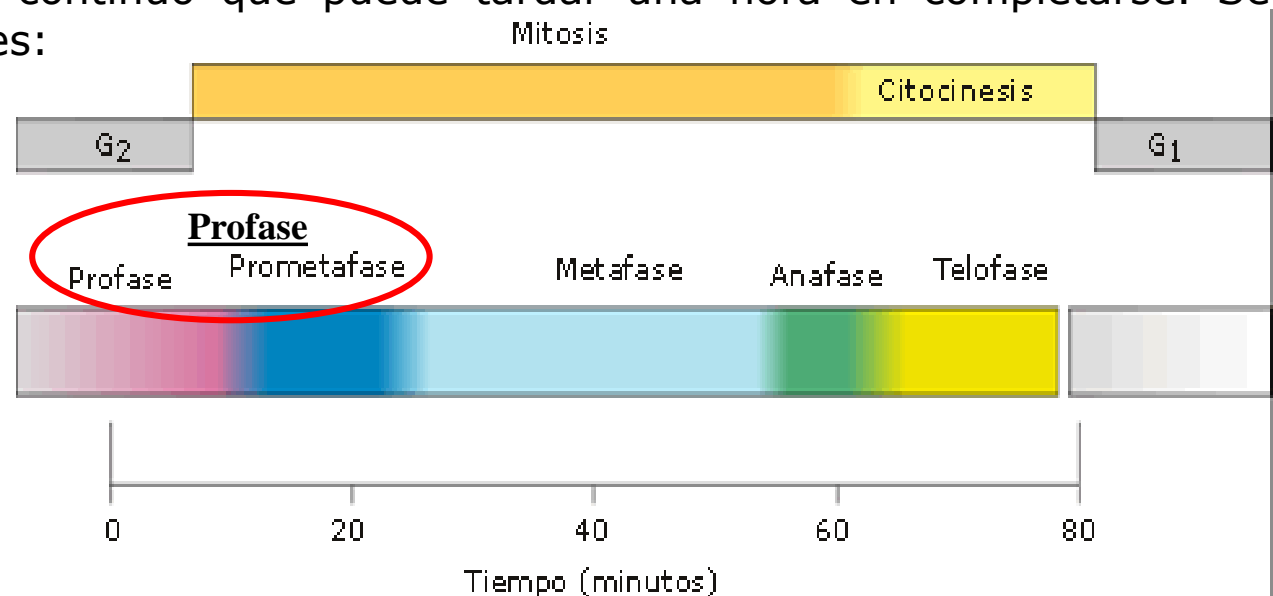
- Cada cromosoma metafásico está formado por dos partes simétricas y genéticamente idénticas llamadas **cromátidas (hermanas)**, unidas por una zona delgada, el **centrómero**.
- Todo cromosoma consta de dos **brazos largos (q)** y dos **brazos cortos (p)** separados por un centrómero.
- A ambos lados del centrómero aparece una estructura denominada **cinetócoro**, que interviene en la segregación controlada de los cromosomas durante la anafase de la mitosis y meiosis.
- Cada una de las regiones terminales de las cromátidas se denomina **telómero**, y presenta una secuencia de ADN necesaria para la estabilidad del cromosoma, al evitar la fusión de los extremos de cromosomas diferentes.





Mitosis

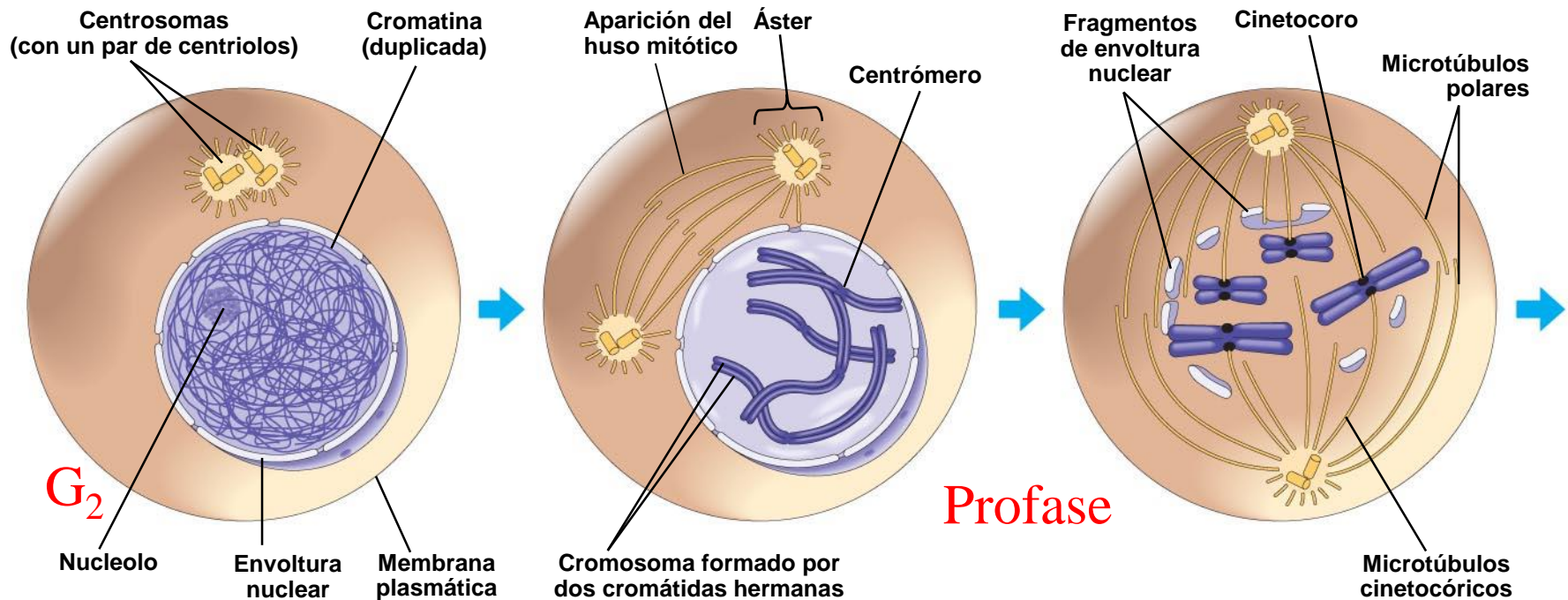
- Mediante la **mitosis** se reparte equitativamente el material genético entre dos células hijas, y junto con la **citocinesis**, que reparte el citoplasma y los orgánulos celulares, se asegura que la información se transmita sin variaciones de unas células a otras.
- **La mitosis es la división del núcleo en dos núcleos hijos, idénticos genéticamente**, es decir, la mitosis **no crea variabilidad** y las células hijas son iguales entre sí e iguales a la célula madre.
- Es un proceso continuo que puede tardar una hora en completarse. Se divide en 4 fases:





Mitosis: Profase

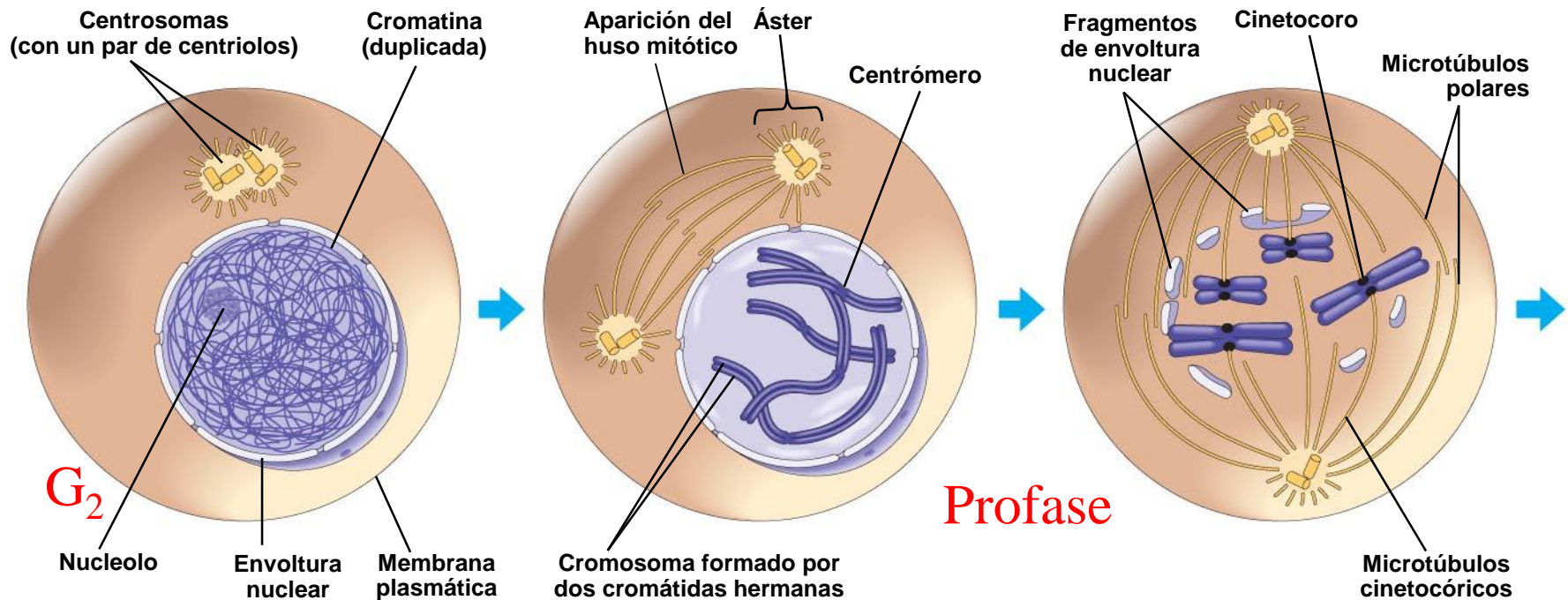
- Los filamentos de **cromatina**, que durante la interfase eran finísimos y completamente imperceptibles al microscopio óptico, se van poco a poco superenrollando y condensando hasta formar **cromosomas** bien definidos que se pueden ver con el microscopio óptico.
- Las dos moléculas de ADN formadas por la replicación del ADN se consideran cromátidas hermanas hasta la separación de centrómeros al comienzo de la anafase.





Mitosis: Profase

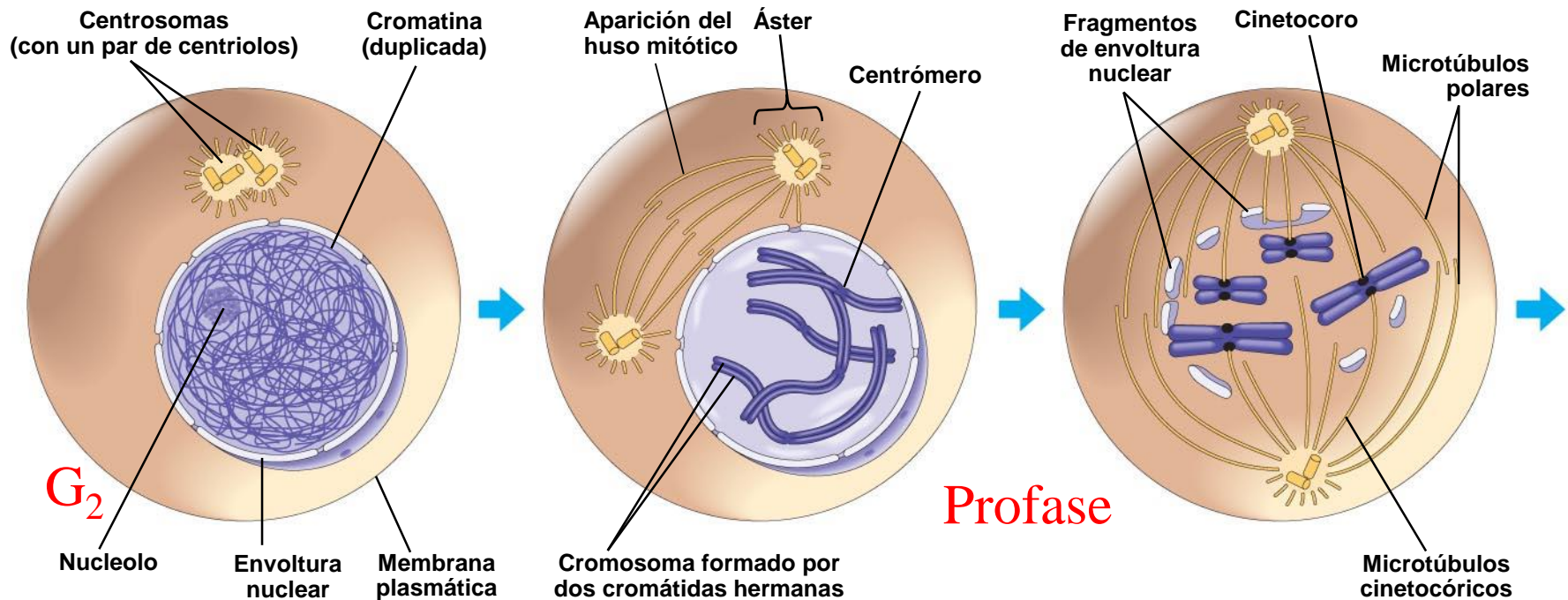
- El nucleolo va desapareciendo y al mismo tiempo el centrosoma se divide, de manera que cada juego los centriolos (duplicados al final de G_2), se van separando hacia cada uno de los polos de la célula.
- A medida que se separan los dos centrosomas se van formando entre ellos los microtúbulos que forman el **huso mitótico o acromático**.





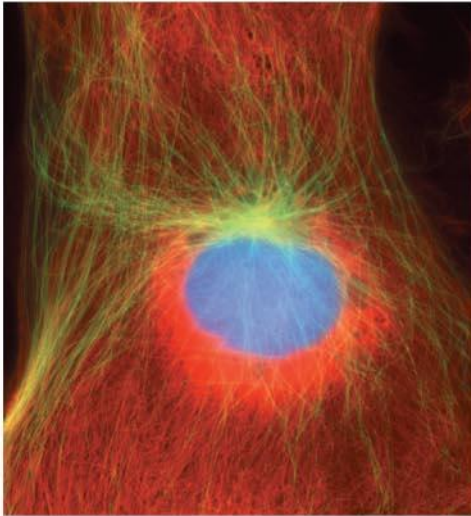
Mitosis: Profase

- Ahora comienza la desaparición de la envoltura nuclear, que se desintegra en pequeñas vesículas.
- En los centrómeros de cada cromosoma se forman unos complejos proteicos llamados **cinetócoros**, que sirven de punto de anclaje para los filamentos del huso (**microtúbulos cinetocóricos**).

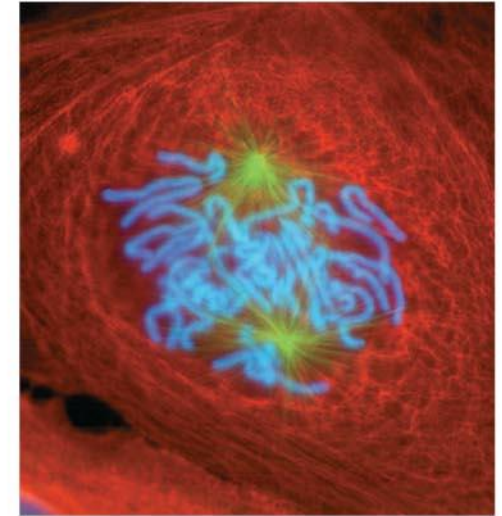
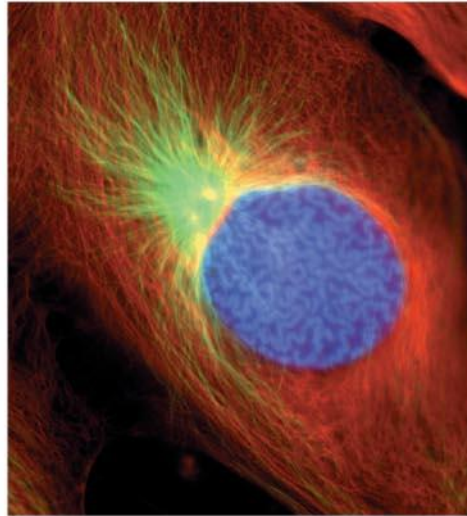




HABILIDAD: Identificación al microscopio de las fases mitosis



G₂ - INTERFASE



PROFASE

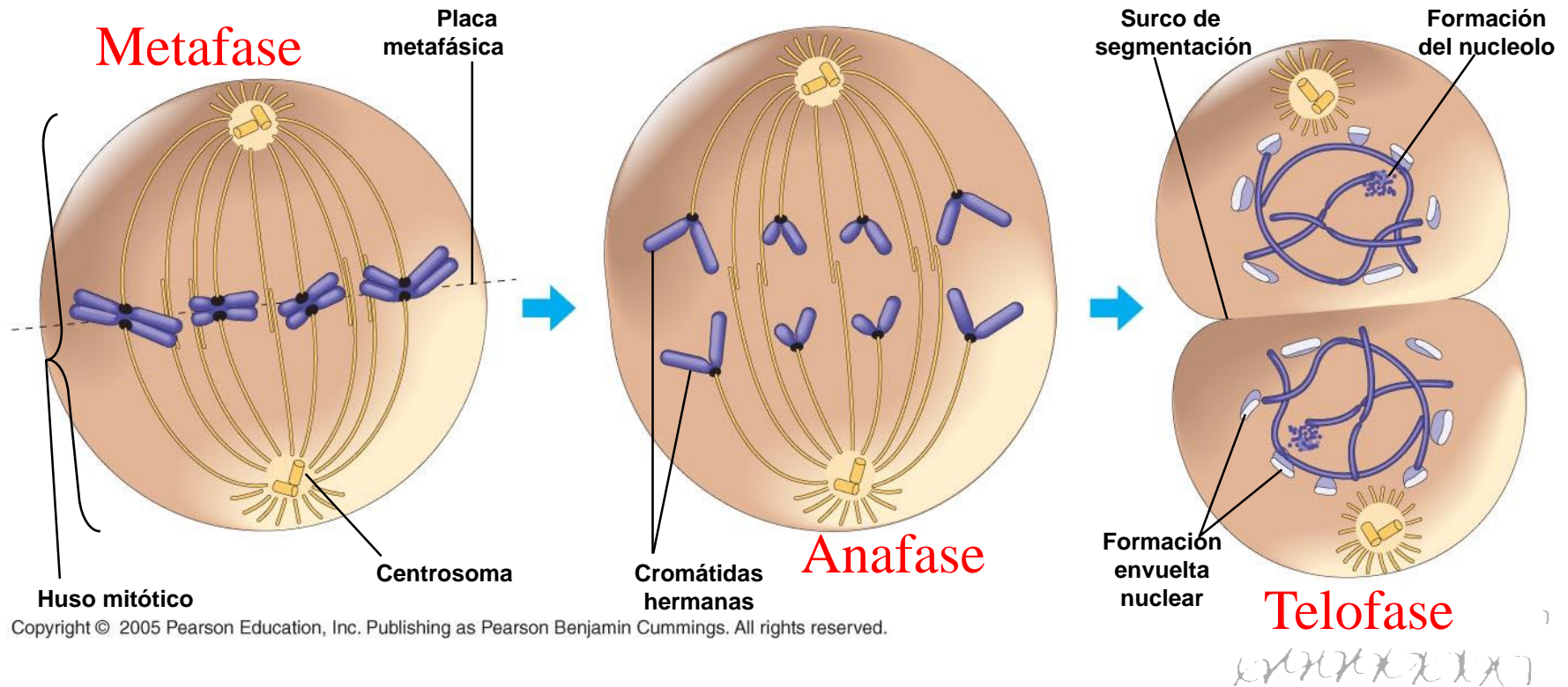
Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.





Mitosis: Metafase

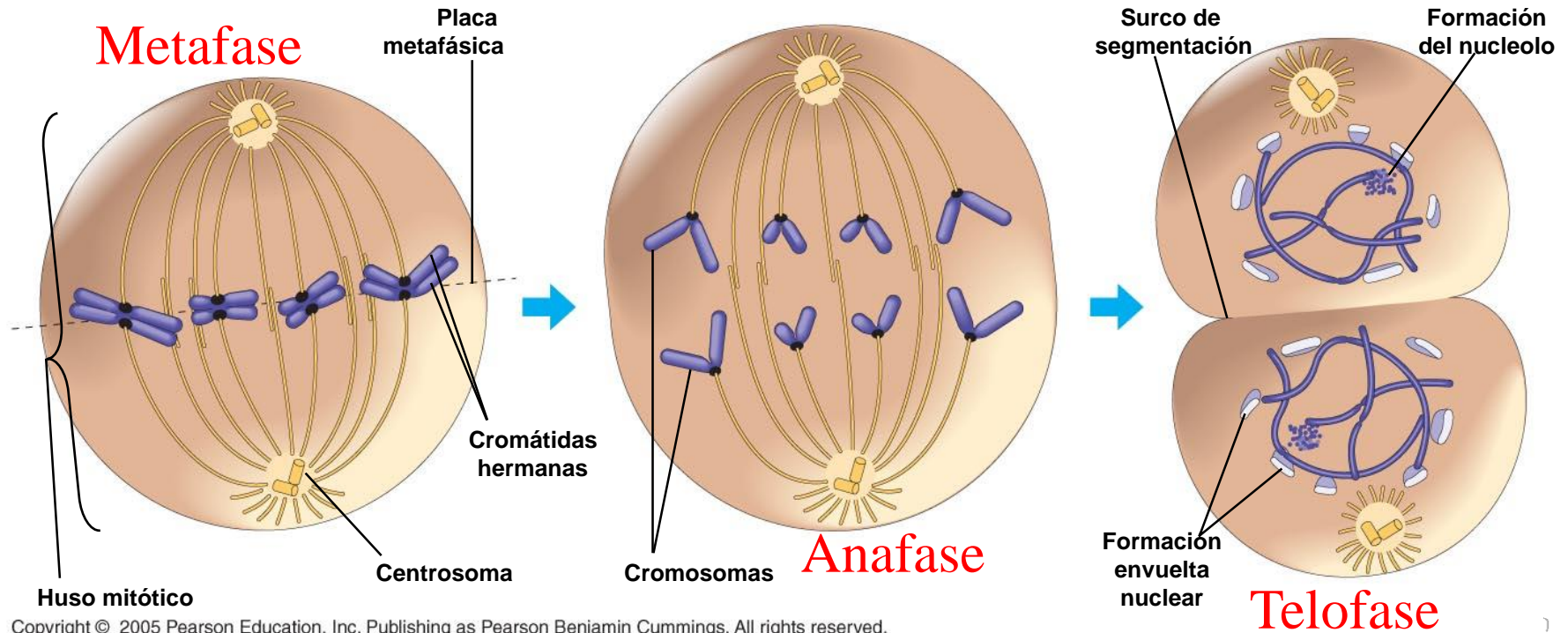
- Fase más larga de la mitosis en la que los microtúbulos cinetocóricos alinean a los cromosomas, ya en su máximo grado de empaquetamiento, en un plano situado a medio camino de los polos del huso, la **placa metafásica** o **ecuatorial**.
- Un cromosoma metafásico tiene, por tanto, dos cromátidas iguales.





Mitosis: Anafase

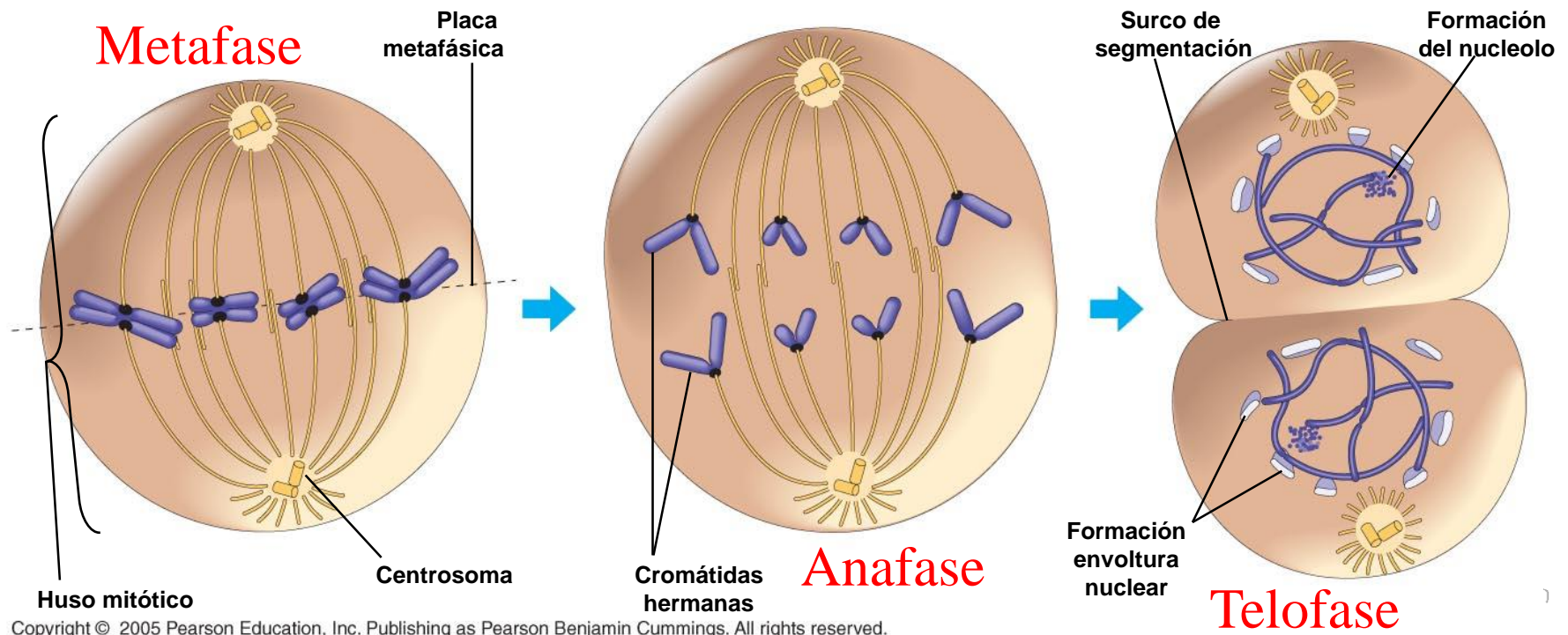
- Comienza cuando los cinetócoros de cada cromosoma se separan, permitiendo que cada cromátida sea arrastrada lentamente hacia un polo del huso.
- Cada cromosoma anafásico consta únicamente de una sola cromátida, considerándose a partir de este momento como **cromosomas individuales**.





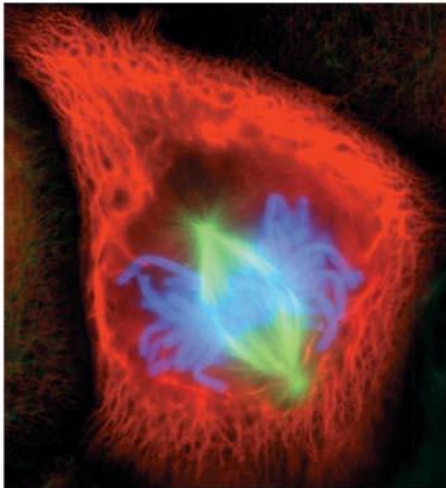
Mitosis: Telofase

- Los cromosomas hijos separados llegan a los polos y los microtúbulos cinetocóricos desaparecen. Los microtúbulos polares se alargan aún más.
- Se vuelve a formar la envoltura nuclear y los nucleolos comienzan a reaparecer.
- El cromosoma se va descondensando y se va convirtiendo en cromatina.

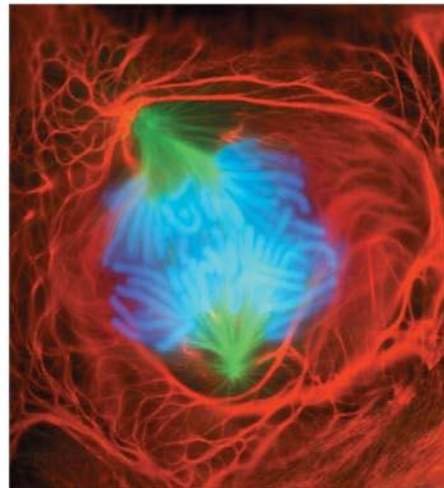




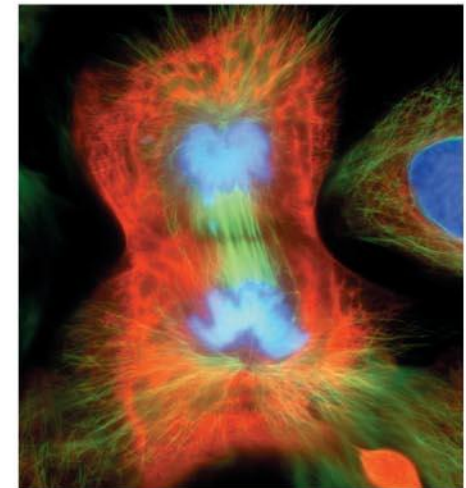
HABILIDAD: Identificación al microscopio de las fases mitosis



METAFASE



ANAFASE

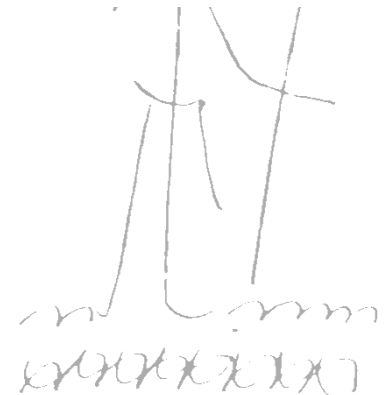


10 μ m

TELOFASE y CITOCINESIS

Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.

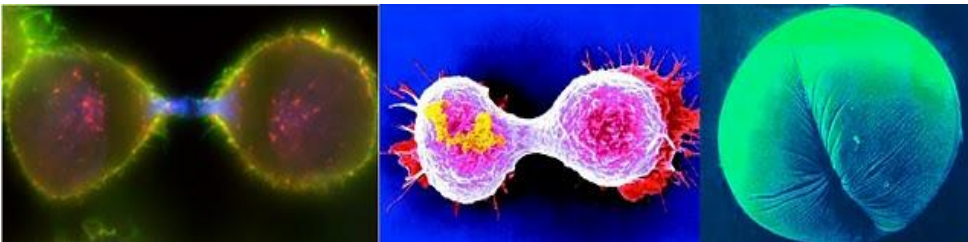
Animación5





Citocinesis en células animales

- La citoquinesis o citocinesis es la división del citoplasma, que tiene lugar tras la mitosis y es diferente en las células animales y en las vegetales.
- Se inicia habitualmente en la telophase, cuando la célula comienza a sufrir una constricción en la zona ecuatorial (**surco de división o segmentación**).
- La formación de dicho surco implica una expansión de la membrana en esta zona y una contracción progresiva causada por un **anillo contráctil** de microfilamentos de **actina y miosina**.
- El anillo producirá la separación de las dos hijas por estrangulación del citoplasma.

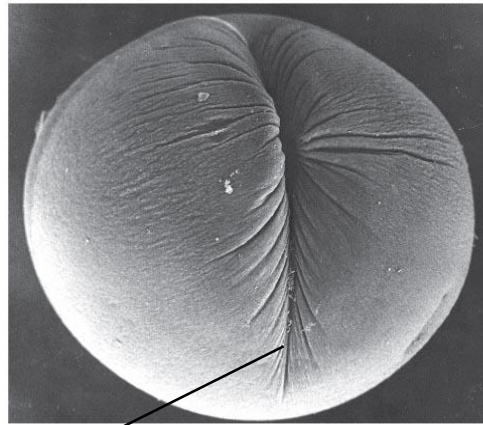


Existe estrangulamiento del citoplasma.

en Lómm
XXXXXX

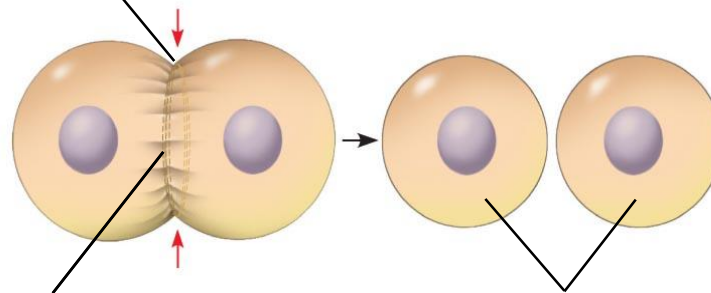


Citocinesis en células animales



100 μm

Surco segmentación



**Anillo contráctil de
microfilamentos**

Células hijas

(a) Segmentación de una célula animal (SEM)

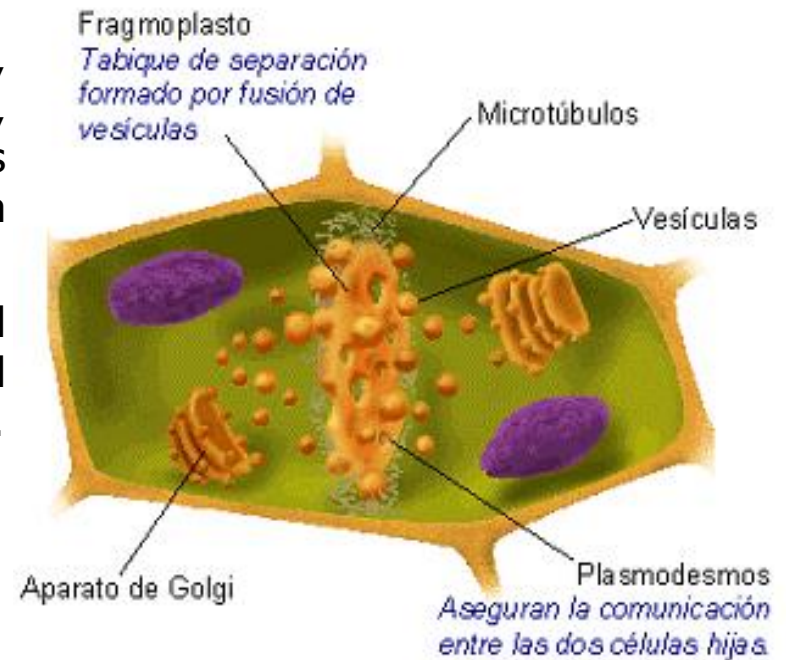
Copyright © 2005 Pearson Education, Inc. Publishing as Pearson Benjamin Cummings. All rights reserved.



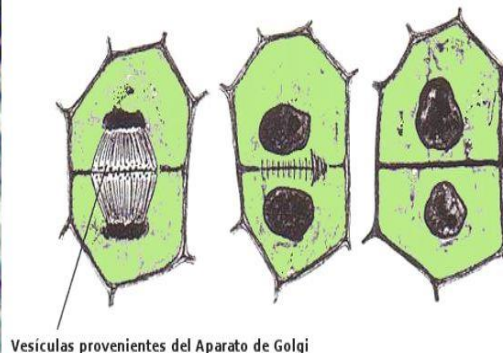
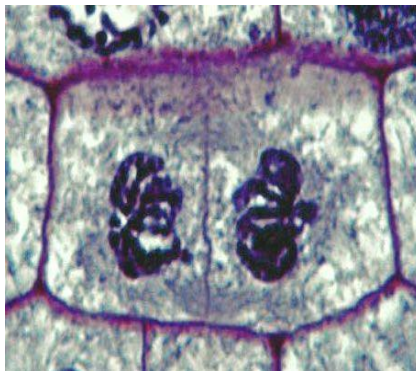


Citocinesis en células vegetales

- Aquí no hay surco de división (no hay estrangulación) sino que las vesículas del Golgi, con los componentes de la pared celular, se van colocando en la zona media de la célula.
- Las vesículas se van fusionando, formando un tabique o **fragmoplasto**, que dará lugar a las membranas de las células hijas, separadas por la lámina media.
- Por último se depositará la pared primaria y, en algunos casos, la pared secundaria, dependiendo del tipo celular.



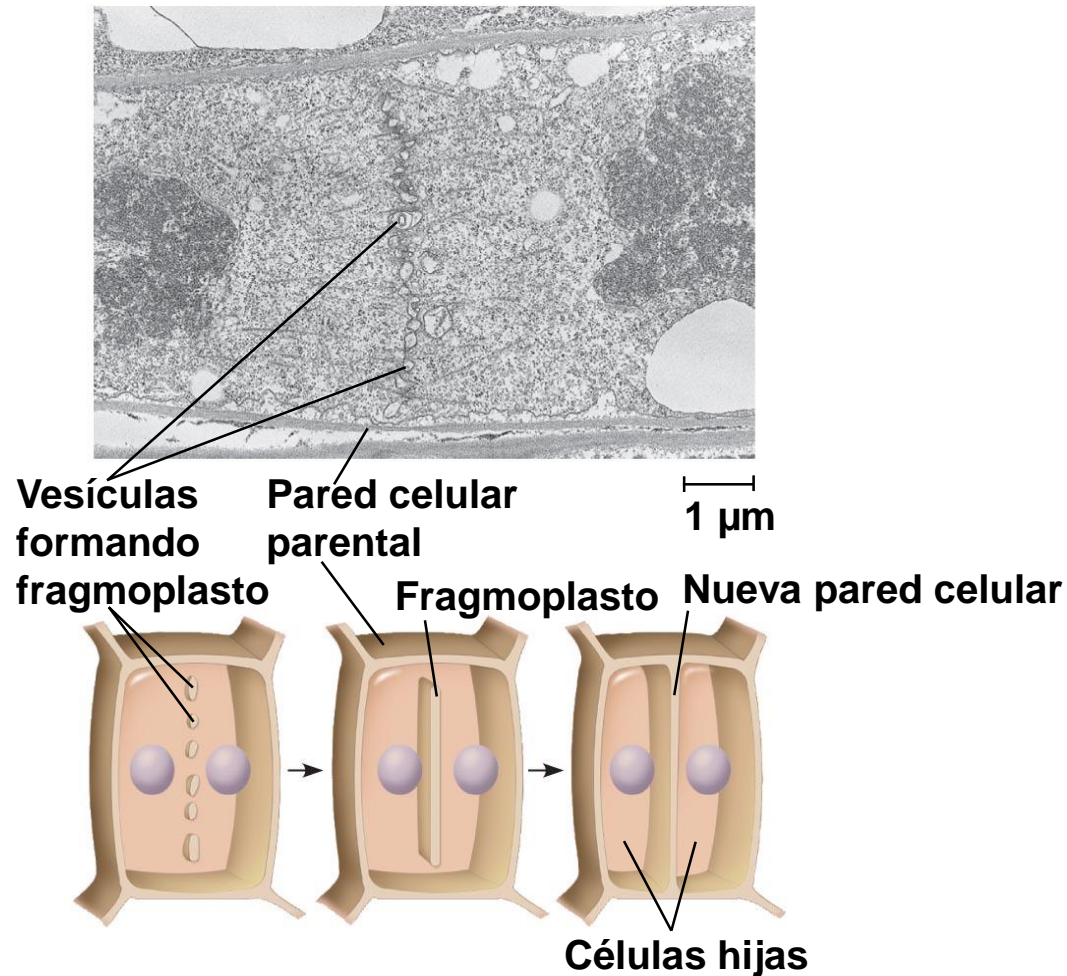
No existe estrangulamiento del citoplasma.



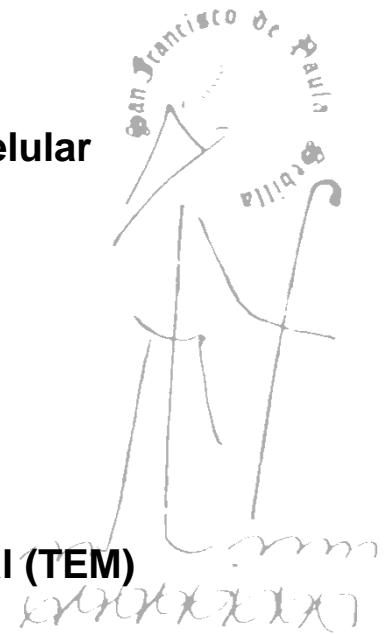
in L. m m
XXXXXX



Citocinesis en células vegetales



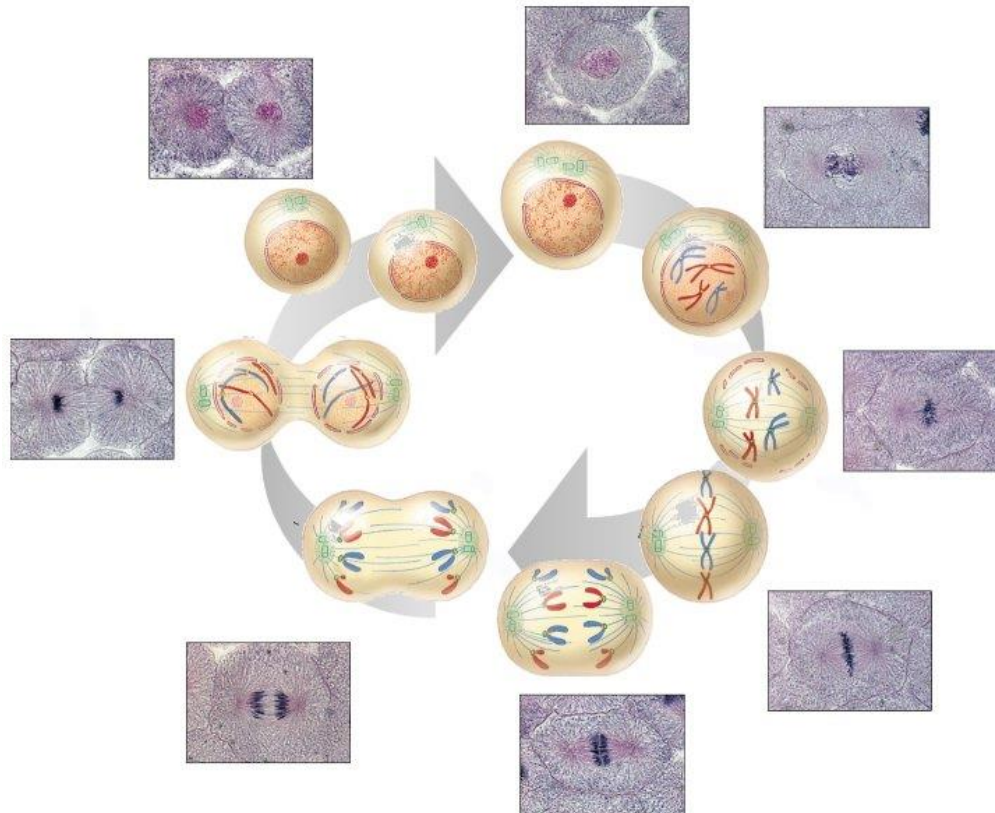
(b) Formación pared celular de una célula vegetal (TEM)





Resultado de la división celular

- La división celular por mitosis y citocinesis origina dos células hijas genéticamente idénticas entre sí y también idénticas a la célula precursora que se divide. No crea, por tanto, variabilidad. Por esto, en los organismos unicelulares este proceso puede considerarse una **reproducción asexual**.



Web7





HABILIDAD: Determinación del índice mitótico

- El índice mitótico es el ratio entre el número de células en mitosis en un tejido y el número total de células observadas, por lo que puede calcularse con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice mitótico} = \frac{\text{Número de células en mitosis}}{\text{Número total de células visibles}}$$

- Determina el IM de la siguiente muestra:

