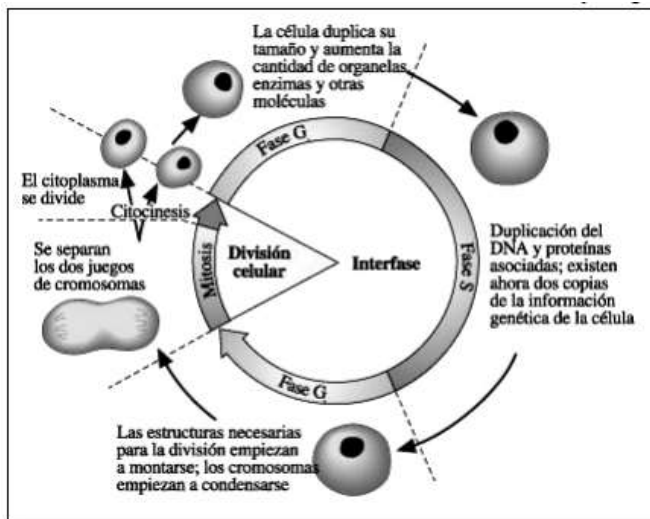




Guía complementaria N°1 Biología Segundo Medio

CONTROL DEL CICLO CELULAR

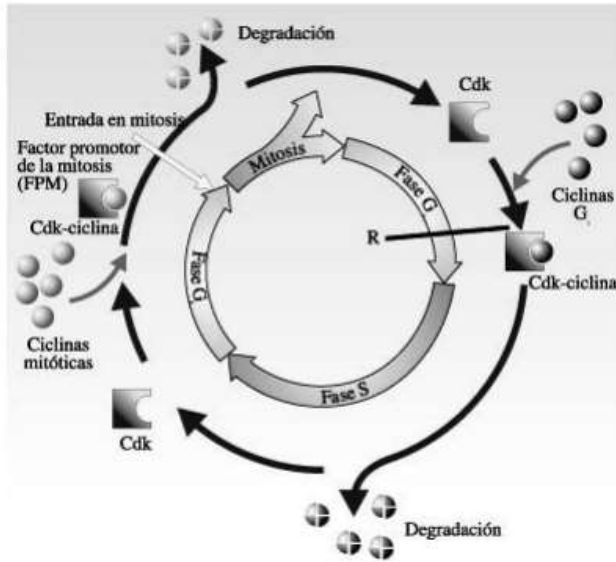
El ciclo celular consiste en tres fases: interfase, mitosis, y citocinesis. Antes de que una célula eucariótica pueda comenzar la mitosis y dividirse efectivamente, debe duplicar su DNA, sintetizar histonas y otras proteínas asociadas con el DNA de los cromosomas, producir una reserva adecuada de organelos para las dos células hijas y ensamblar las estructuras necesarias para que se lleven a cabo la mitosis y la citocinesis. Estos procesos preparatorios ocurren durante la interfase, en la cual, a su vez, se distinguen tres etapas: las fases G₁, S y G₂.



En la fase G₁, las moléculas y estructuras citoplasmáticas aumentan en número; en la fase S, los cromosomas se duplican; y en la fase G₂, comienza la condensación de los cromosomas y el ensamblado de las estructuras especiales requeridas para la mitosis y la citocinesis. Durante la mitosis, los cromosomas duplicados son distribuidos entre los dos núcleos hijos, y en la citocinesis, el citoplasma se divide, separando a la célula materna en dos células hijas.

El ciclo celular está finamente regulado. Esta regulación ocurre en distintos momentos y puede involucrar la interacción de diversos factores, entre ellos, la falta de nutrientes y los cambios en temperatura o en pH, pueden hacer que las células detengan su crecimiento y su división. En los organismos multicelulares, además, el contacto con células contiguas puede tener el mismo efecto.

En cierto momento del ciclo celular, la célula "decide" si va a dividirse o no. Cuando las células normales cesan su crecimiento por diversos factores, se detienen en un punto tardío de la fase G₁, –el punto R ("restricción"), primer punto de control del ciclo celular–. En algunos casos, antes de alcanzar el punto R, las células pasan de la fase G₁ a un estado especial de reposo, llamado G₀, en el cual pueden permanecer durante días, semanas o años. Una vez que las células sobrepasan el punto R, siguen necesariamente a través del resto de las fases del ciclo, y luego se dividen. La fase G₁ se completa rápidamente y, en la fase S, comienza la síntesis de DNA y de histonas. Existe otro mecanismo de control durante el



proceso mismo de duplicación del material genético, en la fase S, que asegura que la duplicación ocurra sólo una vez por ciclo. Luego, la célula entra en la fase G2 del ciclo.

En G2, existe un segundo punto de control en el cual la célula “evalúa” si está preparada para entrar en mitosis. Este control actúa como un mecanismo de seguridad que garantiza que solamente entren en mitosis aquellas células que hayan completado la duplicación de su material genético. El pasaje de la célula a través del punto R depende de la

integración del conjunto de señales externas e internas que recibe. El sistema de control del ciclo celular está basado en dos proteínas clave, las ciclinas y las proteínas quinasas dependientes de ciclinas (Cdk), que responden a esta integración de señales.

El ciclo celular. La división celular, constituida por la mitosis (división del núcleo) y la citocinesis (división del citoplasma), ocurre después de completarse las tres fases preparatorias que constituyen la interfase. 8 Durante la fase S (de síntesis) se duplica el material cromosómico. Entre la división celular y la fase S hay dos fases G (del inglés gap, intervalo). La primera de ellas (G1) es un período de crecimiento general y duplicación de las organelas citoplasmáticas. Durante la segunda (G2), comienzan a ensamblarse las estructuras directamente asociadas con la mitosis y la citocinesis. Después de la fase G2 ocurre la mitosis, que usualmente es seguida de inmediato por la citocinesis. En las células de diferentes especies o de diferentes tejidos dentro del mismo organismo, las diferentes fases ocupan distintas proporciones del ciclo celular completo.

Las proteínas quinasas (Cdk) se asocian con distintas ciclinas en las diferentes etapas del ciclo celular, formando el complejo Cdk-ciclina. La activación de este complejo dispara procesos que conducen a la célula a través de las distintas fases del ciclo. La degradación de las ciclinas inactiva el complejo. El número de veces que una célula se ha dividido anteriormente también influye en la división celular. Cuanto mayor edad tiene el organismo de donde se toman las células, menor será el número de veces que las células se dividan en cultivo. A este fenómeno se lo denomina senescencia o envejecimiento celular. Esta restricción en el número de divisiones se correlaciona con el acortamiento progresivo de los extremos de los cromosomas –los telómeros– a lo largo de los sucesivos ciclos celulares. Esto no ocurre en ciertos tipos celulares, como en las células germinales o en algunas células de la sangre. En estas células, se encuentra activa una enzima llamada telomerasa, que agrega continuamente DNA a los extremos de los cromosomas, evitando su acortamiento. Esta enzima también se encuentra activa en células cancerosas.



ORIGEN DEL CÁNCER:

La carcinogénesis o aparición de un cáncer es el resultado de dos procesos sucesivos: el **aumento descontrolado de la proliferación** de un grupo de células que da lugar a un tumor, y la posterior **adquisición por estas células de capacidad invasiva**, que les permite diseminarse desde su sitio natural en el organismo y colonizar y proliferar en otros tejidos u órganos, proceso conocido como **metástasis**.

Si sólo tiene lugar un aumento del crecimiento de un grupo de células en el lugar donde normalmente se hallan, se habla de un **tumor benigno**, que generalmente es eliminable completamente por cirugía. Por el contrario, cuando las células de un tumor son capaces de invadir los tejidos circundantes o distantes, tras penetrar en el torrente circulatorio sanguíneo o linfático, y formar metástasis se habla de un **tumor maligno o cáncer**.

Las metástasis son las responsables de la gran mayoría de los tratamientos fallidos y, por tanto, de las muertes por cáncer.

1. La primera fase de un tumor es la **alteración** de la capacidad de proliferación de una célula como resultado de una mutación en uno de los genes que la controlan. Es la iniciación, y al agente que la causa se le llama iniciador. Esta célula "iniciada" crece con una velocidad ligeramente superior a las normales, y puede pasar inadvertida durante un período muy largo.

Los **carcinógenos** actúan modificando los genes implicados en el control de la proliferación celular, de modo que su papel es colaborar con la mutación iniciadora, y sólo causan cáncer cuando actúan de modo repetido tras el carcinógeno iniciador.

2. Es la segunda fase, **promoción**, durante la cual el agente promotor estimula el crecimiento de las escasas células iniciadas que con una sola mutación tenían ligeramente alterado su crecimiento. Este aumento de células con una mutación favorece la posibilidad de que alguna de ellas acumule una nueva mutación que la haga crecer aún más deprisa, ya que la división celular aumenta el riesgo de adquirir mutaciones. La reducida probabilidad de mutaciones espontáneas hace que la duración de esta fase en que el tumor no es aún visible sea muy larga, puesto que se necesitan millones de células con una mutación para que alguna desarrolle un segundo cambio genético. Ello se deduce claramente del retraso en 5 a 20 años.
3. La tercera fase es la **progresión tumoral** o adquisición de nuevas (tercera, cuarta...) alteraciones genéticas que provocan un aumento de la malignidad, con adquisición de capacidad invasiva y metastásica. El cáncer es la consecuencia de mutaciones que producen la expresión anormal de un número reducido de nuestros genes: los oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes de reparación del ADN. 9

Los **oncogenes** son, en realidad, formas mutadas de genes normales (los proto-oncogenes). Es al mutar éstos, y originar proteínas con función alterada que estimulan el crecimiento o la invasividad celular, cuando se convierten en oncogenes.



Se dice que los oncogenes son las formas "activadas" de los proto-oncogenes, consecuencia de mutaciones que causan una "ganancia de función", es decir, un efecto biológico distinto del que tienen los proto-oncogenes.

Así, el término **proto-oncogenes** debiera reservarse a los genes normales, y el de oncogenes a las formas mutadas de los mismos.

Un segundo grupo lo constituyen los llamados **genes supresores de tumores o antioncogenes**, cuya función normal es controlar el ciclo de división celular, evitando el crecimiento excesivo, o el mantenimiento de las características que especifican la localización de las células en un lugar determinado. Estos genes inducen la aparición de cánceres cuando al mutar dejan de expresarse (por delección) o producen una proteína no funcional. El antioncogen mejor estudiado se llama P53.