

TEMA 9. O CICLO CELULAR E O CANCRO

1. O CICLO CELULAR
 - 1.1. INTERFASE
 - 1.2. DIVISIÓN CELULAR: FASE M OU MITOSE
 - 1.3. SIGNIFICADO DA MITOSE
2. MEIOSE
 - 2.1. MEIOSE I
 - 2.2. MEIOSE II
 - 2.3. IMPORTANCIA E SIGNIFICADO DA MEIOSE
3. O CONTROL DO CICLO CELULAR E O CANCRO
 - 3.1. MOLÉCULAS QUE REGULAN O CICLO CELULAR
 - 3.2. APOPTOSE
 - 3.3. O CANCRO E O CICLO CELULAR
 - 3.4. OS AXENTES CARCINÓXENOS E OS HÁBITOS DE VIDA

1. O CICLO CELULAR

As células teñen a capacidade de reproducirse. Para os organismos unicelulares é un proceso de reprodución, mentres que aos pluricelulares lles serve para medrar, formar tecidos e órganos, e substituír ás células que morren. De todo isto ocúpase a **división celular**, que permite obter dúas células fillas idénticas á proxenitora. Para a célula nai supón **duplicar** o seu material xenético, que logo ten que repartirse entre ás dúas células fillas, e **dividir** o seu citoplasma.

O **ciclo celular** é o conxunto de cambios que sofre unha célula desde que se formou ata que se divide para dar orixe a dúas células fillas. A súa duración varía entre unhas poucas horas a varios anos, segundo o tipo celular. Nas eucariotas divídese en **interfase**, na que a célula medra e sintetiza certas substancias, e a **fase M**, na que teñen lugar a mitose a a citocinese.

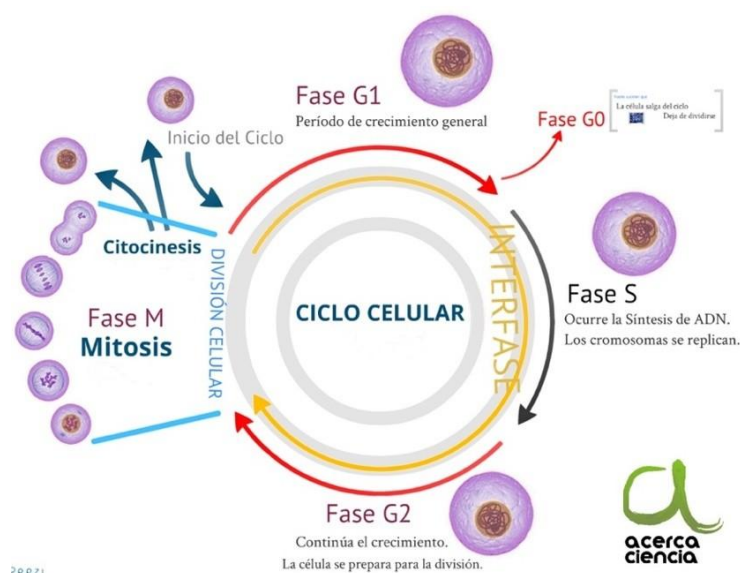


Fig 1. Ciclo celular.

1.1. INTERFASE

É o período que transcorre entre dúas mitoses sucesivas e ocupa a maior parte do ciclo celular. Durante a interfase hai unha grande actividade metabólica, a célula aumenta o seu tamaño e duplica o seu material xenético en preparación para a división celular. Conta con tres fases:

Fase G₁ (do inglés *gap*, “intervalo”). Nesta etapa sintetízanse as proteínas necesarias para que a célula aumente o seu tamaño. Comeza ao rematar a fase M e remata cando se inicia a fase S. A súa duración é moi variable e depende do tipo de célula. Para algunhas células o ciclo detense nesta fase e despois entran nun período de repouso chamado fase G₀; nesta fase quédanse as células que non se van dividir (tradicionalmente pensábase que isto sucede coas neuronas dos adultos, pero na actualidade sábese que nalgúns zonas do cerebro se crean novas neuronas).

Fase S (síntese). Prodúcese a replicación do ADN e sintetízanse novas histonas. Como resultado desta duplicación, cada cromosoma está formado por dúas cromátides iguais, unidas polo centrómero, que se farán visibles durante a fase M. Nesta fase tamén se duplica o centrosoma.

Fase G₂. Ten unha duración moi curta (arredor de tres horas nos mamíferos) e nela a célula pode aumentar lixeiramente de tamaño. Transcríbense e tradúcense os xenes que codifican as proteínas (coma a tubulina) que son precisas para que a célula se divida. Esta fase remata no momento en que se inicia a condensación dos cromosomas para comezar a mitose.

O ciclo celular pódese representar graficamente proxectando a variación no contido xenético fronte ó tempo, por exemplo, deste xeito.

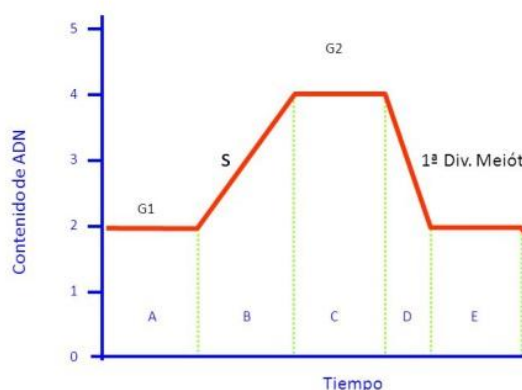


Fig 2. Representación gráfica do ciclo celular a partir da proxección do contido de ADN fronte o tempo. O ciclo iníciase coa fase G₁, na que a célula ten un número determinado de moléculas de ADN (2 neste gráfico), que durante a fase S se duplican (pasando a 4), manténdose estable o número durante a fase G₂. Durante a fase M a célula divide o seu contido xenético entre as dúas células fillas, quedando cada unha delas coa metade dos cromosomas que tiña a célula na fase G₂ (2). Tamén podemos entender o gráfico considerando nº de cromátides.

1.2. DIVISIÓN CELULAR: FASE M OU MITOSE

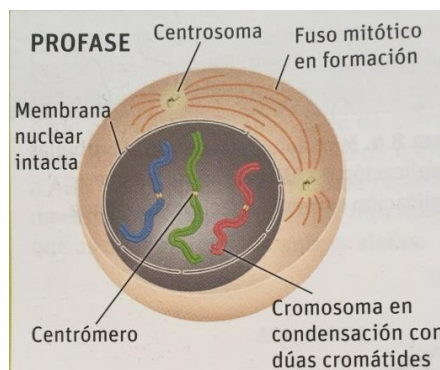
A **división celular** é o proceso mediante o cal a partir da célula nai se orixinan dúas células fillas xeneticamente idénticas entre si e idénticas á célula da que proceden. Este proceso comprende a **mitose** ou división do núcleo e a **citocinese** ou división do citoplasma. A mitose é un proceso continuo que, para o seu estudo, se divide en 5 fases idénticas en tódalas células, mentres que a

citocinese varía entre células animais e vexetais.

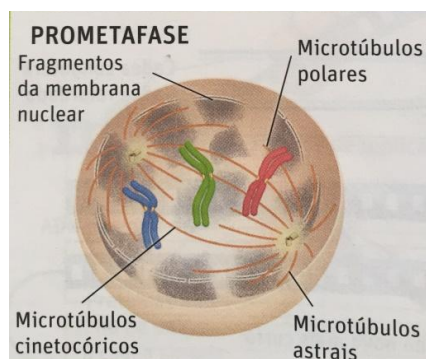
- **PROFASE:** é a etapa máis longa da mitose e se desenvolve segundo os seguintes pasos:

- Comeza no momento do ciclo celular no que **os cromosomas condensados empezan a ser visibles** en forma de filamentos no interior do núcleo. Ó longo da profase continúa a condensación dos cromosomas facéndose cada vez máis curtos e grosos. Cada cromosoma aparece formado por **dúas cromátidas irmás** unidas polo centrómero. A partir dos cinetocoros empézanse a organizar microtúbulos que intervirán no desprazamento dos cromosomas cara o plano ecuatorial da célula e posteriormente no reparto de cromátidas. O nucléolo desaparece gradualmente, dispersándose os seus compoñentes polo núcleo.
- Mentres que no núcleo teñen lugar estes cambios, no citoplasma empézase a formar o **fuso acromático** ou **mitótico** que é unha estrutura composta de microtúbulos. Existen diferencias entre a célula animal e vexetal:

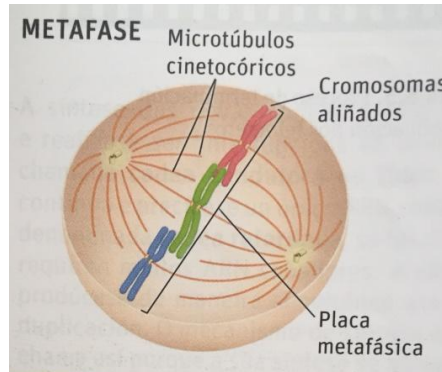
Nas células animais, a formación do fuso está relacionada co centrosoma que consta de dous pares de centríolos, que se duplicaron durante o período S da interfase. Durante a profase o centrosoma divídese e cada centrosoma fillo diríxese cara un polo da célula, organizándose entre eles o fuso acromático. Nas células vexetais, que carecen de centríolos, fórmase o fuso acromático a partir dos centros organizadores de microtúbulos.



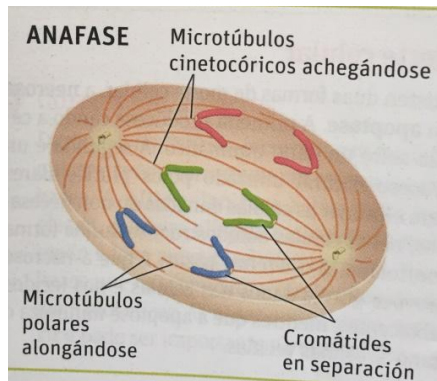
- **PROFASE TARDÍA** ou **PROMETAFASE** iníciase coa brusca desintegración da membrana nuclear, de forma que os microtúbulos do fuso poden entrar na rexión nuclear. Os cromosomas desenvolven os cinetocoros, que se unirán a algún dos microtúbulos do fuso (microtúbulos cinetocóricos). O resto dos microtúbulos pasan a denominarse polares.



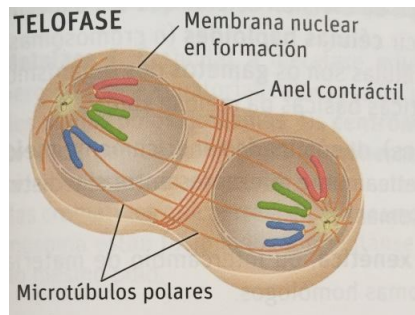
- **METAFASE.** O fuso acromático esténdese entre os dous polos da célula. Os microtúbulos cinetocóricos empuxan os cromosomas de maneira lenta e progresiva ata situálos no plano medio do fuso, formando a denominada **placa metafásica**. En cada cromosoma, cada unha das cromátides quedará orientada cara un polo da célula.



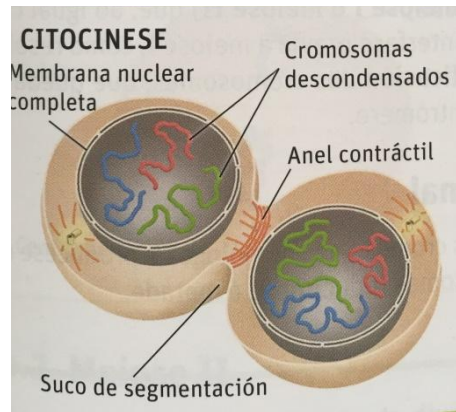
- **ANAFASE.** As dúas cromátides de cada cromosoma sepáranse de forma simultánea e desprázanse cara a polos opostos, arrastradas polos microtúbulos cinetocóricos, que se acurtan por depolimerización. A separación de ambas as cromátides iníciase polo centrómero e de forma sincronizada en tódolos cromosomas da placa metafásica. Os microtúbulos polares alóganse por polimerización e separan cada vez máis os dous polos do fuso acromático. A anafase remata cando os cromosomas, agora formados por unha única cromátide, chegan ós polos.



- **TELOFASE.** Os cromosomas fillo separados chegan aos polos e os microtúbulos cinetocóricos desaparecen, mentres que os polares se alongan aínda máis. Os nucléolos reaparecen e os cromosomas comezan a descondensarse, polo que volve aparecer arredor de cada grupo de cromosomas a membrana nuclear, formada a partir do retículo endoplasmático. Desta maneira delimítanse dúas zonas nucleares, unha en cada polo da célula.

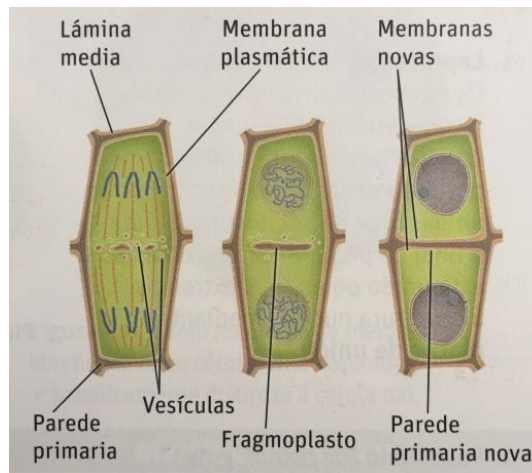


- **CITOCINESE.** A citocinese é a última etapa da fase M: o citoplasma e os orgánulos citoplasmáticos repártense de maneira equitativa entre as dúas células fillas.



Nas **células animais** prodúcese por **estrangulamento**, que divide en dúas a célula nai. Á altura da placa ecuatorial aparece un **anel contráctil** formado por filamentos de actina e miosina, que se axusta para formar un **suco de segmentación** que cada vez se fai máis estreito ata que se produce o estrangulamento total e a separación das dúas células fillas.

Nas **células vexetais** se forma á altura da placa ecuatorial un septo de separación entre as dúas células fillas, denominado fragmoplasto, que está constituído por restos dos microtúbulos que formaban o fuso mitótico e do retículo endoplasmático, así como pola fusión das vesículas do aparato de Golgi. Isto termina por dar lugar á lámina media da parede celular, sobre a que se depositarán os demais compoñentes.



1.3. SIGNIFICADO DA MITOSE (IMPORTANCIA BIOLÓXICA DA MITOSE).

A mitose é un proceso, común a todo tipo de células eucarióticas, mediante o cal se garante que as células fillas teñan os mesmos cromosomas ca célula nai e, polo tanto, a mesma información xenética.

Nos organismos pluricelulares é necesario que durante o seu crecemento e desenvolvemento, as novas células que se forman teñan a mesma información xenética co resto de células do organismo. De igual forma cando se reparan os tecidos danados as novas células deben ser idénticas ás que substitúen. A mitose asegura que isto sexa así.

Na reprodución asexual, os fillos son idénticos ós proxenitores posto que son producidos como resultado da división celular por mitose. Como consecuencia, a descendencia ten as mesmas vantaxes e desvantaxes cos pais para sobreviviren nun medio.

2. MEIOSE

A meiose é un tipo de división celular que ten por finalidade producir células haploides (n cromosomas), é dicir, coa metade do contido de ADN. Estas células son os **gametos** dos organismos que se reproducen sexualmente. As características básicas da meiose son:

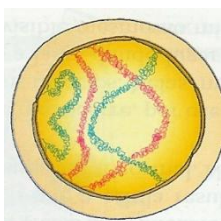
- A partir dunha célula diploide ($2n$ cromosomas) obtéñense catro células haploides.
- Prodúcese un fenómeno de **recombinación xenética**, ou intercambio de material xenético, entre as cromátides dos cromosomas homólogos.

A meiose consta de dúas divisións sucesivas (**meiose I** e **meiose II**, que, ao igual que a mitose, están divididas en varias etapas. Na interfase previa á meiose I prodúcese a **duplicación** dos cromosomas, que quedan formados por dúas cromátides unidas polo centrómero.

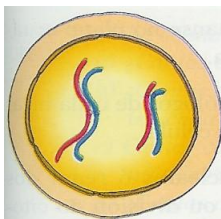
2.1. MEIOSE I

Nesta primeira división meiótica aparéanse os cromosomas homólogos e prodúcese o intercambio de material hereditario. Os cromosomas redúcense á metade.

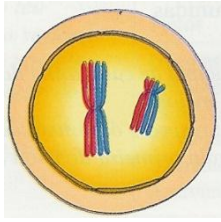
- **PROFASE I:** é a etapa máis complexa e está dividida en 5 subfases:



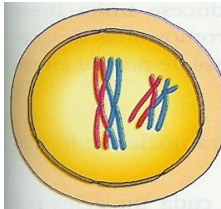
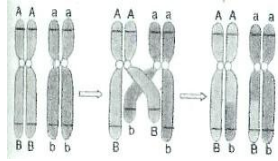
Leptoteno (de *lepto*, “delgado”). Os cromosomas condénsanse e fanse visibles. Cada cromosoma está formado por dúas cromátides estreitamente unidas, que non se distinguen ata o final da profase. Cada cromosoma está unido polos seus extremos á envoltura nuclear.



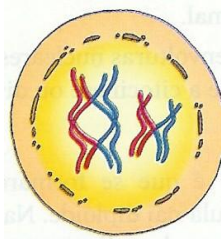
Cigoteno (de *cigo*, “unión”). Os cromosomas homólogos aparéanse ata quedar completamente aliñados en toda a súa lonxitude. Este apareamento chámase **sinapse** e a parella de cromosomas recibe o nome de **bivalente**.



Paquiteno (de *paqui*, “grosso”). As cromátides dos cromosomas bivalentes (4 en total, tétrada) acúrtanse, engordan e se produce o sobre cruzamento, ou intercambio de material cromatídico, entre as cromátides dos cromosomas homólogos. A consecuencia deste sobre cruzamento é o intercambio de xenes ou **recombinación xenética**.

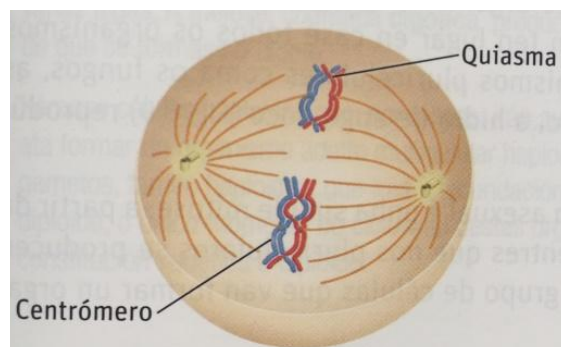


Diploteno (de *diplo*, “dobre”). Os cromosomas homólogos inician a súa separación pero permanecen unidos polos puntos nos que tivo lugar o sobre cruzamento, que reciben o nome de **quiasmas**.

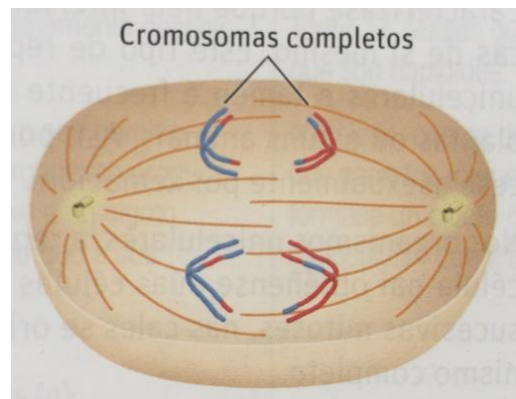


Diacinese. Os cromosomas condénsanse ao máximo e as súas dúas cromátides xa son visibles. Cada par de cromátides irmás está unido polo centrómero, mentres que cada par de cromosomas está unido polos quiasmas que se producen entre cromátides non irmás. Desaparece o **nucléolo** e a **envoltura nuclear**, fórmase o **fuso acromático** e comezan a formarse as **fibras cinetocóricas**.

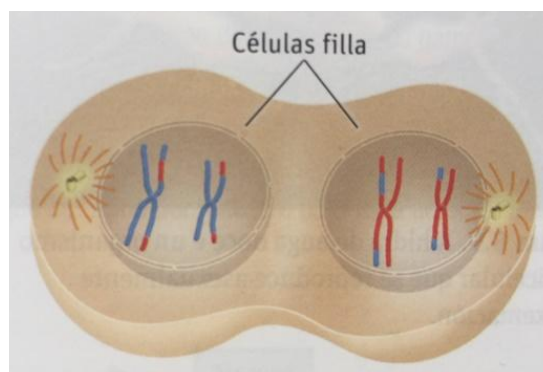
- **METAFASE I.** É similar á metafase mitótica, pero na placa ecuatorial colócanse os bivalentes, que seguen unidas polos quiasmas. Os centrómeros de cada par de homólogos dispóñense en lados opostos da placa.



- **ANAFASE I.** Os pares de cromosomas homólogos empezan a separarse cara a polos opostos. Cada cromosoma dun par de homólogos, formado por dúas cromátides nas que houbo recombinación xenética, diríxese a un polo da célula.



- **TELOFASE I.** Reaparece a membrana nuclear e o nucléolo, os cromosomas sofren unha pequena descondensación; ten lugar a citocinese. Obtéñense dúas células fillas coa metade dos cromosomas que tiña a célula nai e con dúas cromátides cada unha delas, recombinadas ó azar.



2.2. MEIOSE II

Desenvólvese do mesmo xeito que a mitose e faino simultaneamente nas dúas células filla. Antes de comezar hai unha pequena interfase na que non se produce síntese de ADN. As etapas son as seguintes:

- **PROFASE II.** Desaparece a membrana nuclear, os cromosomas condénsanse e fórmase o fuso acromático.
- **METAFASE II.** Os cromosomas sitúanse na placa ecuatorial. Cada un está composto por dúas cromátides unidas polo centrómero, e cada unha ten asociado un cinetocoro.
- **ANAFASE II.** Sepáranse os centrómeros e cada cromátide emigra cara polos opostos.
- **TELOFASE II.** Fórmanse as membranas nucleares en torno a cada un dos catro núcleos. Prodúcese a citocinese e obtéñense **catro células filla**, cada unha das cales ten a metade dos cromosomas da célula nai. Son células **haploides e xeneticamente distintas**, xa que teñen algúns dos seus cromosomas recombinados.

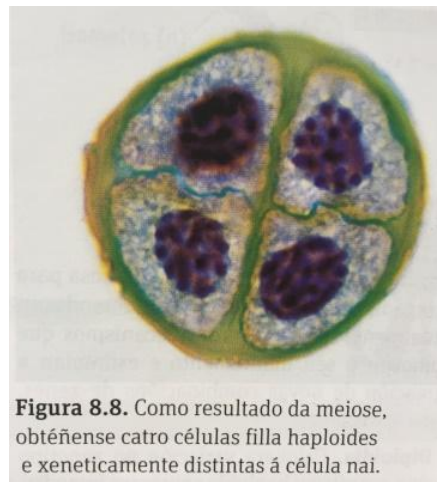
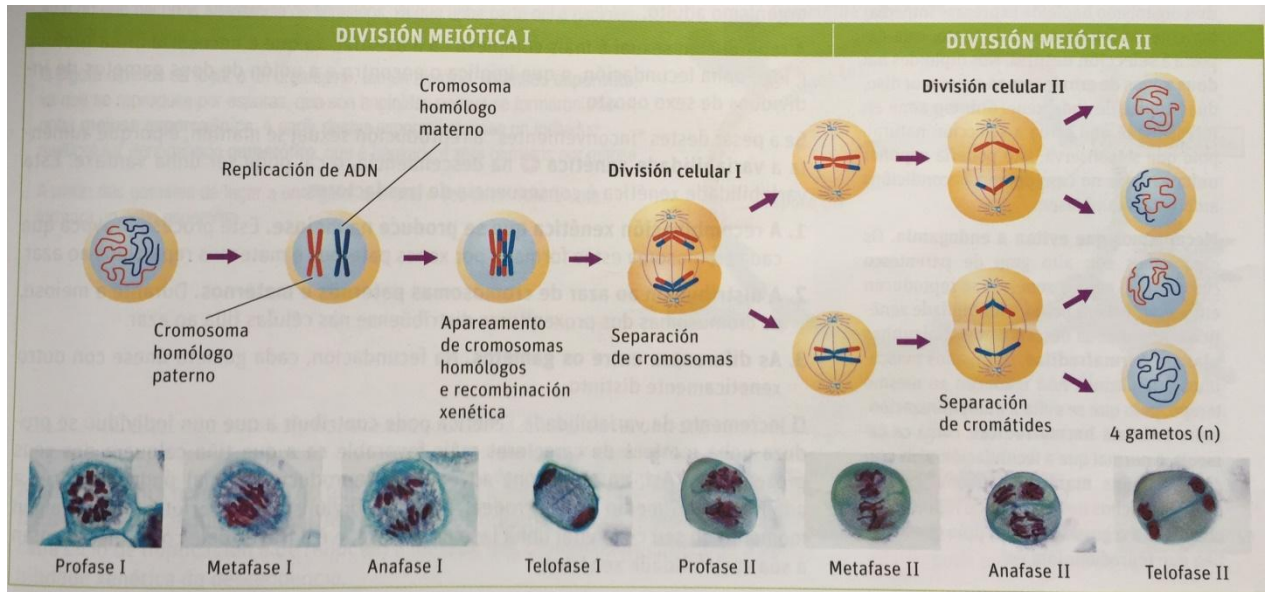


Figura 8.8. Como resultado da meiose, obtéñense catro células filla haploides e xeneticamente distintas á célula nai.

2.3. IMPORTANCIA E SIGNIFICADO DA MEIOSE

A importancia da meiose xira en torno a dous eixos esenciais: a reprodución sexual e a evolución.

Para que exista a reprodución sexual é necesario que se reduza o número de cromosomas á metade cando se sintetizan os gametos. Se isto non sucedese, ó producirse a fecundación, é dicir, a unión dos gametos, a célula resultante tería o dobre de cromosomas que as células dos proxenitores. Así, de xeración en xeración o número de cromosomas iría duplicándose. A meiose permite a conservación do número de cromosomas propio de cada especie, xeración tras xeración.

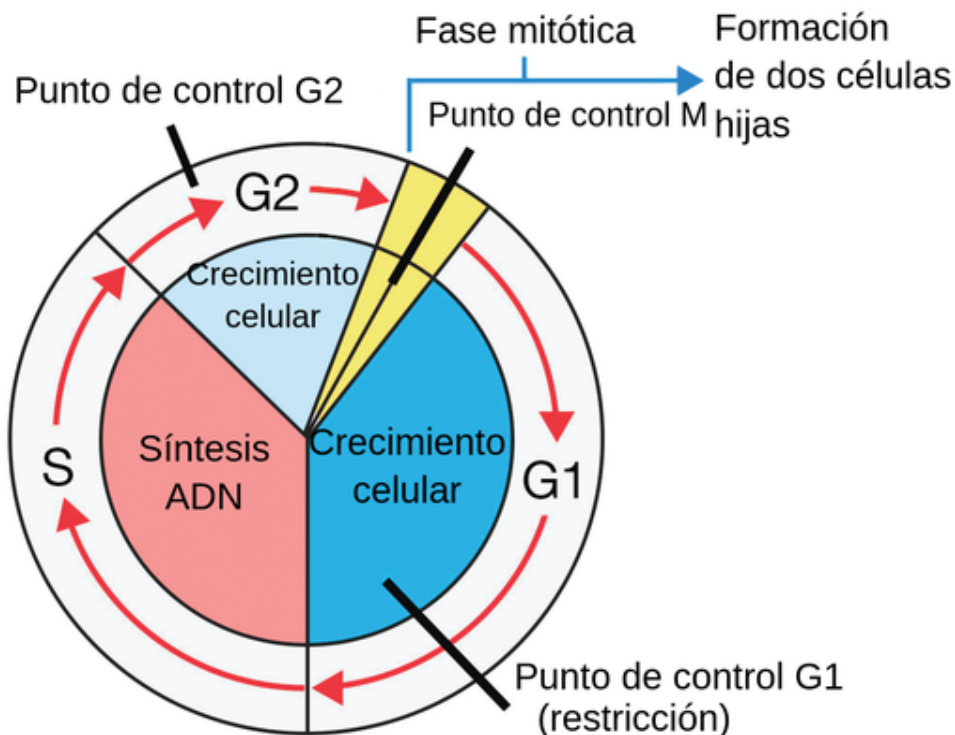
Ademais, a meiose aumenta a variabilidade xenética dos individuos e das especies. A recombinación de xenes entre os cromosomas dos proxenitores permite que as células resultantes (gametos) teñan un contido xenético que non é igual a ningún dos proxenitores, xa que tivo lugar un intercambio de segmentos dos cromosomas procedentes do pai e a nai. As combinacións neste sentido son case infinitas, de xeito que a posibilidade de creación de gametos distintos tamén o é. Este aumento de variabilidade xenética é sobre a que actúa a evolución, por medio da selección natural.

3. O CONTROL DO CICLO CELULAR E O CANCRO

O ciclo celular é un proceso moi regulado, de xeito que as células controlan o paso dunha fase a outra evitando que se produzan erros. Analízase tanto o medio interno coma o medio externo, de modo que a célula non se dividirá se as condicións non son favorables (por exemplo, se o ADN está danado ou se non hai máis espazo para as células nun tecido ou órgano).

En certos lugares do ciclo celular existen puntos de control, que permiten ou non o avance do ciclo. Os principais puntos de control son os seguintes:

- **Control G1-S:** É o punto R, punto de non retorno ou punto de restrición e está ao final de G1. Se a célula supera ese punto de control, pasará á fase S, a célula proseguirá todo o ciclo e dividirase (agás erros de duplicación do ADN, por exemplo). Compróbase, entre outras cousas, se a célula ten o tamaño axeitado, se o ADN está danado ou se existen sinais doutras células que estimulan a división cando se necesitan células ou a inhiben cando non son necesarias.
- **Control G2-M.** Compróbase que o ADN se replicase completamente e que non está danado. Se se detectan erros, detense o ciclo en G2 e repárase o ADN ou complétase a replicación. Se os danos son irreparables pode producirse a morte da célula.
- **Control M.** Sitúase entre a metafase e a anafase e compróbase que tódolos cromosomas estean correctamente unidos ás fibras do fuso acromáticos dos polos opostos da célula. Se algún deles non está unido correctamente, detense a mitose ata que se produza a unión correcta.

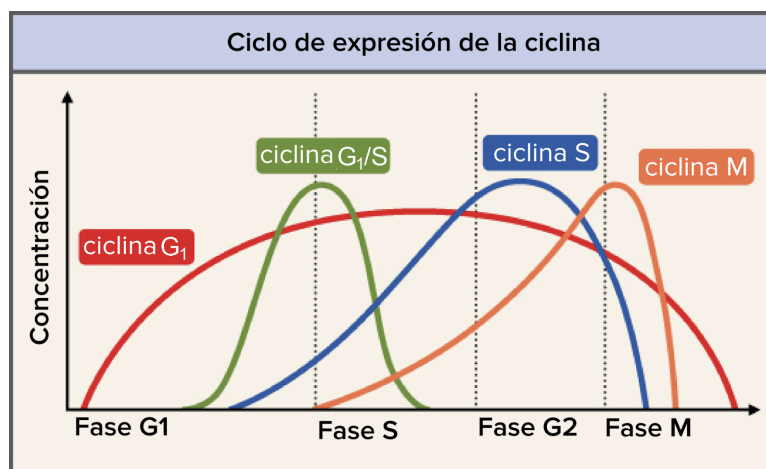


3.1. MOLÉCULAS QUE REGULAN O CICLO CELULAR

As principais moléculas que regulan cada un dos puntos de control son as **ciclinas** e as quinases dependentes de ciclina, tamén chamadas **cinases dependentes de ciclina (Cdk)**.

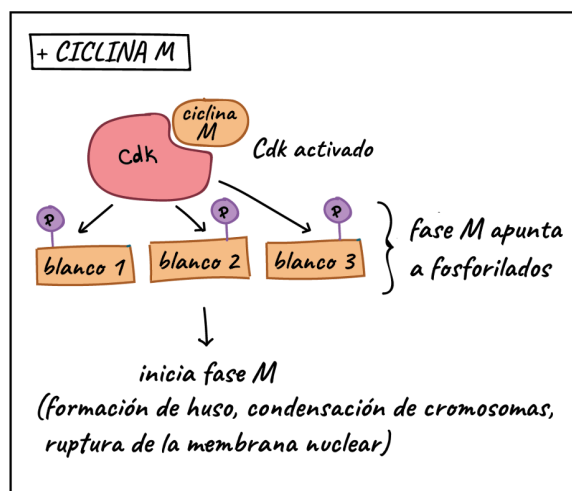
As quinases dependentes de ciclina son uns enzimas que activan ou desactivan outras proteínas (proteínas *branco* ou “albo”) mediante fosforilación, que actúa como un interruptor da luz. Pero estas quinases só poden exercer a súa función cando se unen a unha ciclina.

As ciclinas son unhas proteínas cuxa concentración varía de forma cíclica ao longo das etapas do ciclo celular. Cada unha delas impulsa, ao unirse a unha Cdk, os acontecementos propios de cada fase e o paso á seguinte.

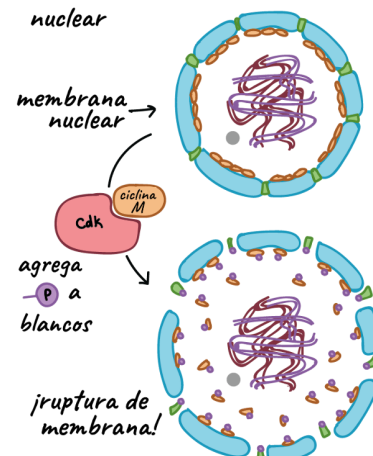


Para ilustrar estes procesos imos presentar algún exemplo de regulación do ciclo celular:

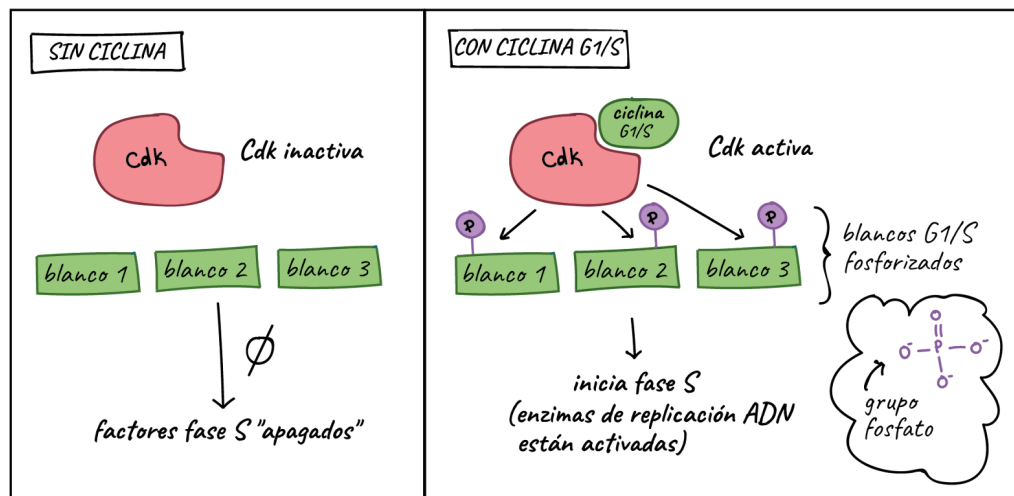
Para que a célula entre na fase M é necesario o chamado factor promotor da mitose (MPF), formado por unha Cdk unida á ciclina da fase M. O MPF activa a fosforilación das proteínas necesarias para que se produza a mitose. Cando a mitose finaliza, o MPF activa á súa destrución e diminúe a concentración da ciclina da fase M, polo que a célula comeza unha nova interfase.



Ejemplo: ruptura de la membrana nuclear



Outros factores similares a MPF son responsables do tránsito dunha fase a outra do ciclo. Deste modo, a variación na concentración de ciclinas regula o paso dunha fase a outra. Se os danos son irreparables, na célula pode producirse a morte celular ou apoptose.



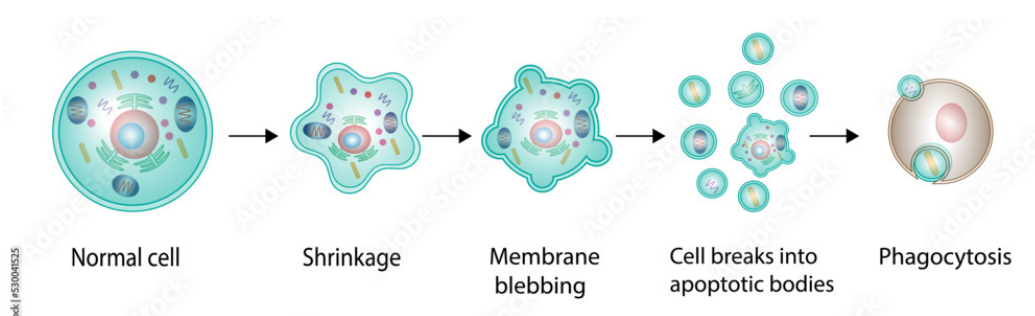
O ciclo celular meiótico tamén está regulado polo complexo ciclina Cdk. Ademais, na interfase entre a primeira e a segunda división hai outro control que asegura que nesta interfase non se produce a fase S.

3.2. APOPTOSE

Nos organismos pluricelulares hai un equilibrio entre a xeración de novas células e a morte doutras. A apoptose é a morte celular programada. É un proceso de “morte natural” mediante o que se eliminan células non desexadas ou danadas. Por exemplo, durante o desenvolvemento embrionario as persoas eliminan mediante apoptose as células das membranas interdixitais.

Na apoptose rompe o núcleo e fórmanse burbullas na membrana plasmática, o que provoca a desintegración da célula en fragmentos rodeados de membrana que son fagocitados polos macrófagos. O contido celular non se verte ao exterior, polo que a apoptose non xera resposta inflamatoria.

A necrose é outro tipo de morte celular, pero está provocada por algunha outra causa accidental que provoca danos graves: golpes, exposición a toxinas, falta de osíxeno, etc. A célula rompe e verte o seu contido ao exterior, o que dá lugar á inflamación, que pode causar problemas graves, incluída a morte se a necrose é moi extensa.



3.3. O CANCRO E O CICLO CELULAR

O cancro é unha das principais causas de morte no mundo, con aproximadamente 10 millóns de mortes ó ano. Aínda que os avances no tratamento foron moitos nos últimos anos e a supervivencia dos pacientes se duplicou nas últimas catro décadas, segue habendo algúns tipos de cancro que teñen mal pronóstico.

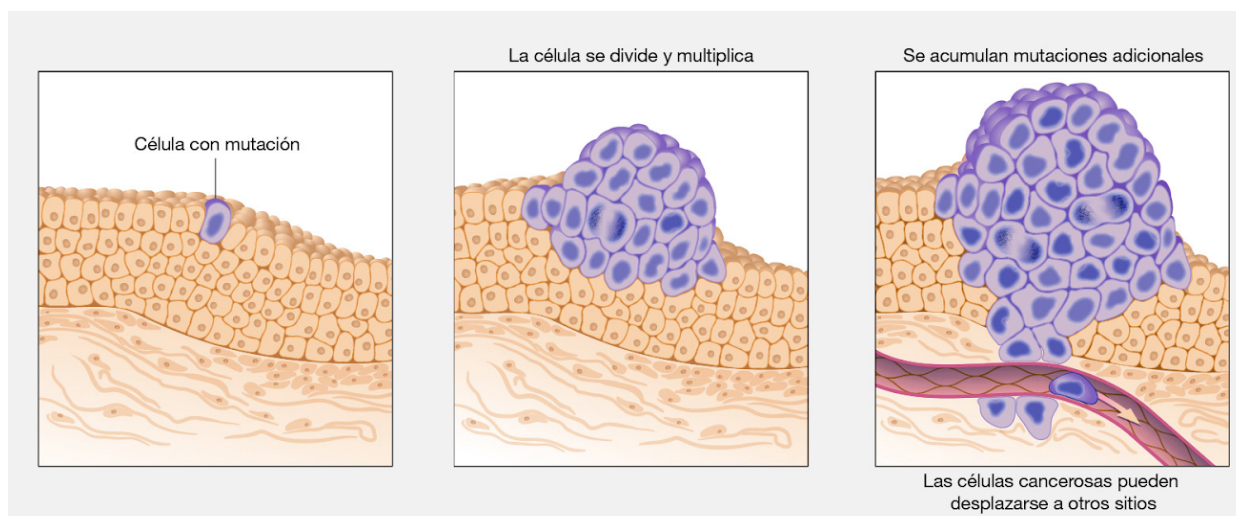
O estudo do control do ciclo celular é moi importante para loitar contra enfermidades coma o cancro, xa que as células cancerosas perderon a capacidade de regulalo.

- A. Se nunha célula fallan os puntos de control do ciclo celular, enpézase a dividir de forma descontrolada, orixinando unha masa de células chamada tumor ou neoplastia. Se o tumor non invade outros tecidos e as súas células se reproducen lentamente dise que o tumor é bencigno.
- B. Se o tumor crece rapidamente e as súas células migran invadindo outro tecido é un tumor maligno ou cancro. A metástase é o proceso polo que as células canceríxenas que orixinaron o tumor primario migran e invaden outro tecido formando tumores secundarios.

Célula con mutación

A

B

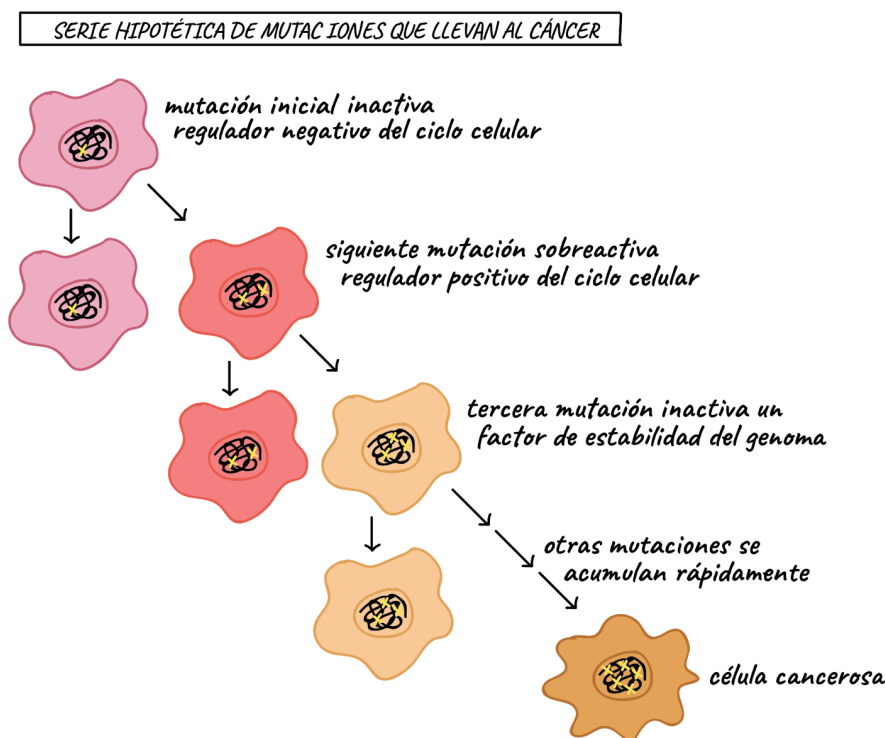


Como se desenvolve o cancro?

Crese que o cancro se desenvolve por unha acumulación de erros. Este pode ser o motivo polo que a probabilidade de ter cancro aumenta coa idade: canto máis tempo pasa, máis probabilidade de ir acumulando erros. Os fallos no control do ciclo celular poden ter lugar nos inhibidores do ciclo e nos estimuladores da división.

Os inhibidores evitan que as células se dividan se as condicións non son as axeitadas, polo que algún erro nos inhibidores pode promover o cancro, xa que permitiría a división de células con erros.

Por outra banda, se os estimuladores da división celular son demasiado activos, poden conducir ao cancro, xa que as células poderían dividirse indefinidamente.



Mutacións: erros. Regulador negativo: inhibidor. Regulador positivo: estimulador.

3.4. OS AXENTES CARCINÓXENOS E OS HÁBITOS DE VIDA SAUDABLES

Denomínanse axentes carcinóxenos ou canceríxenos aos axentes físicos, químicos ou biolóxicos que poden provocar cancro.

Axentes físicos: son principalmente as radiacións, entre as que se encontran os raios UV do sol, os raios X, as radiacións ionizantes das desintegracións nucleares.

Axentes químicos: os benzopirenos presentes no fume do tabaco, o alcohol, as aflatoxinas que poden atoparse nalgúns alimentos, o arsénico que pode localizarse na auga, o amianto empregado comomaterial de construción (prohibido nalgúns países, coma no noso).

Axentes biolóxicos: son algúns virus e bacterias, como o virus do papiloma humano (pode provocar cancro de colo de útero), o virus da hepatitis B (pode causar cancro de fígado), a bacteria *Helicobacter pylori* (que poda dar lugar a cancro de estómago).

Arredor do 50% dos cancros poden previr-se, especialmente os relacionados co tabaco, xa que aproximadamente o 20% dos cancros están relacionaos directamente co tabaquismo. Outro factor de risco é o alcohol. Así, a maiores doses de alcohol e tabaco, maiores probabilidades de padecer cancro. A obesidade, o excesivo consumo de alimentos procesados, o baixo consumo de froitas e verduras e a ausencia de actividade física son tamén importantes factores de risco, ó igual que a exposición a carcinóxenos ambientais e fontes de radiación.