

**Lippincott
Illustrated
Reviews**

Biología molecular y celular

2.^a EDICIÓN



**Nalini Chandar
Susan Viselli**



Wolters Kluwer

Lippincott's Illustrated Reviews: Biología molecular y celular 2.^a edición

Nalini Chandar, PhD

Professor of Biochemistry
Midwestern University
Downers Grove, Illinois

Susan Viselli, PhD

Professor of Biochemistry
Midwestern University
Downers Grove, Illinois

 Wolters Kluwer

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Av. Carrilet, 3, 9.a planta, Edificio D-Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat
Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18
Fax: 93 344 47 16
Correo electrónico: consultas@wolterskluwer.com

Revisión científica

Dra. en C. Ma. Dolores Álvarez Rodríguez
Jefe del Departamento de Histología y Biología Celular del Instituto de Ciencias Biológicas
de la Universidad Autónoma de Guadalajara

Traducción

Dra. Gabriela Enriquez Cotera

Dirección editorial: Carlos Mendoza

Editor de desarrollo: Cristina Segura Flores

Gerente de mercadotecnia: Juan Carlos García

Cuidado de la edición: Olga Sánchez Navarrete

Maquetación: Eric Aguirre, Aarón León, Ernesto Aguirre

Adecuación de portada: Jesús Mendoza

Impresión: C&C Offset-China / Impreso en China

Se han adoptado las medidas oportunas para confirmar la exactitud de la información presentada y describir la práctica más aceptada. No obstante, los autores, los redactores y el editor no son responsables de los errores u omisiones del texto ni de las consecuencias que se deriven de la aplicación de la información que incluye, y no dan ninguna garantía, explícita o implícita, sobre la actualidad, integridad o exactitud del contenido de la publicación. Esta publicación contiene información general relacionada con tratamientos y asistencia médica que no debería utilizarse en pacientes individuales sin antes contar con el consejo de un profesional médico, ya que los tratamientos clínicos que se describen no pueden considerarse recomendaciones absolutas y universales.

El editor ha hecho todo lo posible para confirmar y respetar la procedencia del material que se reproduce en este libro y su copyright. En caso de error u omisión, se enmendará en cuanto sea posible. Algunos fármacos y productos sanitarios que se presentan en esta publicación sólo tienen la aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) para uso limitado al ámbito experimental. Compete al profesional sanitario averiguar la situación de cada fármaco o producto sanitario que pretenda utilizar en su práctica clínica, por lo que aconsejamos consultar con las autoridades sanitarias competentes.

Derecho a la propiedad intelectual (C. P. Art. 270)

Se considera delito reproducir, plagiar, distribuir o comunicar públicamente, en todo o en parte, con ánimo de lucro y en perjuicio de terceros, una obra literaria, artística o científica, o su transformación, interpretación o ejecución artística fijada en cualquier tipo de soporte o comunicada a través de cualquier medio, sin la autorización de los titulares de los correspondientes derechos de propiedad intelectual o de sus cesionarios.

Reservados todos los derechos.

Copyright de la edición en español © 2019 Wolters Kluwer

ISBN de la edición en español: 978-84-17370-11-4

Depósito legal: M-19703-2018

Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Lippincott's Illustrated Reviews. Cell and Molecular Biology, 2th ed.*, de Nalini Chandar y Susan Viselli publicada por Wolters Kluwer.

Copyright © 2018 Wolters Kluwer

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103

ISBN de la edición original: 978-1-4963-4850-0

Dedicatoria

A la memoria de nuestros padres. Este libro está dedicado a aquellos a quienes enseñamos y a los que nos enseñaron.

Agradecimientos

Estamos agradecidos con el equipo de Wolters Kluwer. Agradecemos a Crystal Taylor, cuyo apoyo ha sido invaluable a lo largo de los trabajos para la primera y la segunda ediciones de este libro. También agradecemos de manera especial a Matt Chansky, quien con experiencia y paciencia transformó nuestros esbozos en las obras de arte que aparecen como figuras en todo este libro.

Valoramos el respaldo de nuestros colegas que leyeron y aportaron sus críticas a las versiones iniciales de los capítulos, a aquellos que fungieron como revisores expertos, y a quienes han adoptado el título de este libro para sus cursos. Esperamos que esta segunda edición constituya un recurso útil para los estudiantes de las profesiones de la salud.

In Memoriam

Richard A. Harvey, PhD

1936–2017

Cocreador y editor de la serie *Lippincott Illustrated Reviews*, en colaboración con Pamela C. Champe, PhD (1945–2008).

Ilustrador y coautor de los primeros libros de la serie:
Bioquímica, Farmacología, Microbiología e Inmunología.

Contenido

UNIDAD I – Estructura y organización de la célula y el tejido

- Capítulo 1:** Las células troncales y su diferenciación...2
 - Capítulo 2:** Matriz extracelular y adhesión celular...11
 - Capítulo 3:** Membranas biológicas...31
 - Capítulo 4:** Citoesqueleto...40
 - Capítulo 5:** Organelos...55
-

UNIDAD II – Organización del genoma eucariótico y expresión genética

- Capítulo 6:** El genoma eucariótico...66
 - Capítulo 7:** Replicación del ADN...77
 - Capítulo 8:** Transcripción...92
 - Capítulo 9:** Traducción...102
 - Capítulo 10:** Regulación de la expresión genética...116
 - Capítulo 11:** Tráfico de proteínas...127
 - Capítulo 12:** Degradación de las proteínas...138
-

UNIDAD III – Transporte de membrana

- Capítulo 13:** Conceptos básicos del transporte...146
 - Capítulo 14:** Transporte activo...155
 - Capítulo 15:** Transporte de la glucosa...162
 - Capítulo 16:** Transporte de fármacos...170
-

UNIDAD IV – Señalización celular

- Capítulo 17:** Señalización mediada por proteínas G...176
 - Capítulo 18:** Señalización de receptores catalíticos...185
 - Capítulo 19:** Señalización de receptores de esteroides...194
-

UNIDAD V – Regulación del crecimiento y la muerte de las células

- Capítulo 20:** El ciclo celular...204
- Capítulo 21:** Regulación del ciclo celular...212
- Capítulo 22:** Crecimiento celular anormal...221
- Capítulo 23:** Muerte celular...231
- Capítulo 24:** Envejecimiento y senescencia...244

Índice alfabético de materias...253

Regulación del crecimiento y la muerte de las células

La vida es agradable. La muerte es pacífica. Es la transición la que resulta problemática.

—Isaac Asimov (escritor de ciencia ficción y bioquímico estadounidense, 1920–1992)

Puede argumentarse que los eventos más importantes en la vida de una célula son su generación a partir de una progenitora y, luego, al final de su periodo de vida, su muerte por un proceso natural o patológico. La regulación tanto de la generación como de la muerte de la célula resulta crítica para asegurar que exista el número apropiado de células funcionales en el organismo. También se requieren salvaguardas para proteger del crecimiento descontrolado, que pudiera generar enfermedad maligna y la muerte de todo el organismo.

Esta unidad comienza con una descripción del ciclo celular, la secuencia ordenada de eventos bioquímicos que culmina con la generación de dos células nuevas a partir de una célula progenitora. Las células que entran en las fases activas del ciclo celular a menudo lo hacen tras descansar en la interfase durante periodos variables, lo que depende del tipo de célula. Una vez que una célula se compromete para dividirse y transmitir su información genética, ingresa a un periodo de transición crítico que, de no tener éxito, implicará que la célula es incapaz de reproducirse y es muy probable que muera. Es curioso que si el resultado del ciclo celular es exitoso, la célula progenitora deja de existir y quedan dos réplicas exactas que la sustituyen.

El segundo capítulo de esta unidad concierne a la regulación del ciclo celular, y el tercero se concentra en el crecimiento anómalo de las células. Se requieren verificaciones y balances durante el ciclo celular para permitir el proceso ordenado de duplicación celular. Al tiempo que avanza el conocimiento en torno al crecimiento anómalo de las células, se pueden desarrollar mejores tratamientos para detener el crecimiento carente de regulación. El cuarto capítulo de esta unidad se concentra en la muerte celular, en particular el proceso fisiológico de apoptosis, en el que se minimiza el daño colateral. Esta unidad concluye con un capítulo final, una exploración del envejecimiento y la senescencia de la célula y el organismo.

20

El ciclo celular

I. GENERALIDADES

Los organismos multicelulares están integrados por distintas células especializadas que se organizan en una comunidad celular. Cuando un organismo necesita células adicionales, ya sea para crecer o sustituir las dañadas o envejecidas, deben producirse células nuevas mediante **división**, o **proliferación celular**. Las células somáticas se forman por la división de las células existentes en una secuencia ordenada de eventos. Estas duplican su contenido y luego se dividen para dar origen a dos **células hijas** idénticas. Tal secuencia de duplicación se conoce como **ciclo celular**, y es el mecanismo esencial de la reproducción eucariótica.

La división celular ocurre a lo largo de la vida del organismo, si bien distintos tipos de células se dividen con más o menos frecuencia que otros. Las células muestran una variación notoria en cuanto a su capacidad de proliferación, que depende del tipo celular y la edad del individuo. Por ejemplo, los fibroblastos obtenidos de neonatos pueden completar cerca de 50 rondas de división, no obstante los aislados de los adultos tan sólo completan cerca de la mitad de ese número de ciclos celulares.

Aplicación clínica 20-1: renovación celular

La homeostasia, o el mantenimiento estable del sistema, tiene como requisito que al tiempo que las células mueren o se pierden (p. ej., mediante abrasión o esfacelación) sean sustituidas por células específicas de ese tejido. El recambio celular es una función normal. El recambio para algunas células en el organismo adulto requiere periodos prolongados o no ocurre, como en los sistemas endocrino y nervioso central, en tanto en otras células es muy rápido. Cada humano adulto tiene alrededor de 2×10^{13} eritrocitos. Puesto que la vida media de un eritrocito se aproxima a 115 días, ¡el organismo humano debe sustituir alrededor de 10^{11} células rojas de la sangre cada día! Los leucocitos más abundantes, los neutrófilos, tienen una vida media aproximada de 10.5 h, lo que implica que el organismo necesita sustituir cerca de 6×10^{10} neutrófilos por día. Las células de los epitelios también muestran un recambio rápido. El periodo de vida de las células que recubren el estómago es de entre 3 y 5 días, y para los enterocitos que cubren el intestino delgado, de 5 a 6 días.

Para que una célula dé origen a dos células hijas deben hacerse copias completas de todos los constituyentes celulares. La información genética que contienen los distintos cromosomas debe duplicarse; los organelos citoplásmicos y los filamentos del citoesqueleto deben copiarse y compartirse entre las dos células hijas recién formadas.

En general el ciclo celular puede dividirse en tres fases distintas: interfase, mitosis y citocinesis. La **interfase** es el periodo entre rondas sucesivas de división

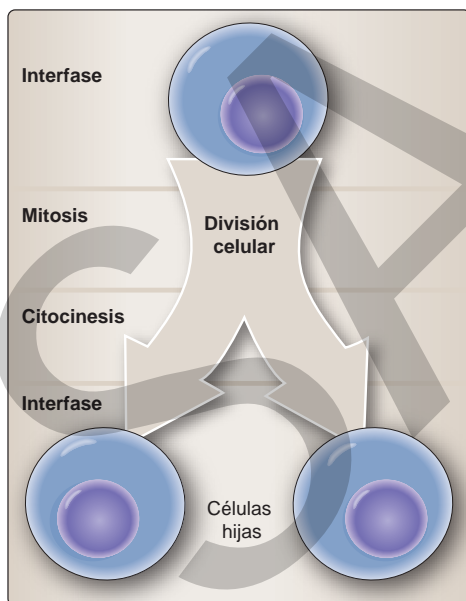


Figura 20-1

Fases de la división celular y el ciclo celular.

nuclear y se caracteriza por el crecimiento celular y la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN) nuevo. Esta puede subdividirse en tres fases denominadas **fase G₁**, **fase S** y **fase G₂** (fig. 20-1). La división de la información genética ocurre durante la fase conocida como **mitosis**, que puede dividirse en cinco fases distintas denominadas **profase**, **prometáfase**, **metáfase**, **anafase** y **telofase**. La mitosis asegura que cada célula hija tenga copias funcionales idénticas y completas del material genético de la célula progenitora. La tercera fase, la división citoplásmica o **citocinesis**, culmina con la separación en dos células hijas independientes que ingresan a la interfase.

II. INTERFASE

Todas las células, ya sea que estén o no en ciclado activo, pasan la mayor parte de su vida en interfase. La **interfase** es un periodo intenso e importante del ciclo celular, y está compuesta por las fases G₁, S y G₂ (fig. 20-2). El crecimiento celular y la síntesis del ADN ocurren durante la interfase, lo que da origen a la duplicación del contenido celular de modo que exista material suficiente para dos células hijas nuevas completas.

A. Fases G₁ y G₀

La **fase G₁**, cuya inicial deriva del vocablo inglés *gap* (brecha), que hace referencia al periodo que transcurre entre la mitosis y la ronda siguiente de síntesis de ADN, es tanto una fase de crecimiento como un periodo de preparación para la síntesis del ADN en la fase S (fig. 20-3). Durante la fase G₁ también ocurre la síntesis de ácido ribonucleico (ARN) y proteínas. Además, durante esta fase se duplican los organelos y las estructuras intracelulares, y la célula crece. La duración de la fase G₁ es la que más varía entre los distintos tipos celulares. Las células con división rápida, como las células embrionarias en crecimiento, pasan muy poco tiempo en fase G₁. Por otra parte, las células maduras que ya no muestran ciclado activo permanecen en esta fase. Las células que se encuentran en fase G₁ y no se dedican a la síntesis de ADN se hallan en un estado de reposo especializado denominado **G₀** (que se pronuncia "ge cero"). Algunas células inactivas o silentes en fase G₀ pueden reingresar a las fases activas del ciclo celular con una estimulación apropiada. El **punto de restricción** se encuentra en la fase G₁ y, si se rebasa, obliga a la célula a avanzar hacia la síntesis del ADN en la fase S. El punto de restricción es crítico para la regulación del ciclo celular y se detalla en el capítulo 21.

B. Fase S

La síntesis del ADN nuclear, también conocida como **replicación** del ADN, ocurre durante la fase S (Fig. 20-4). Cada uno de los 46 cromosomas de la célula humana se copia para formar una **cromátida** hermana. El desenrollamiento de la cromatina dependiente de ATP mediado por la **ADN helicasa** deja expuestos los sitios de unión para la polimerasa del ADN, que cataliza la síntesis del ADN nuevo en dirección 5' a 3'. Se activan horquillas de replicación múltiples en cada cromosoma para asegurar que todo el genoma se duplique en la fase S. Una vez que la síntesis del ADN se completa, las cadenas cromosómicas se condensan en una heterocromatina enrollada con firmeza. El tiempo que se requiere para terminar este proceso es relativamente constante en todos los tipos celulares. Las células en ciclado activo invierten alrededor de 6 h en la fase S. La replicación del ADN se describe en detalle en el capítulo 7.

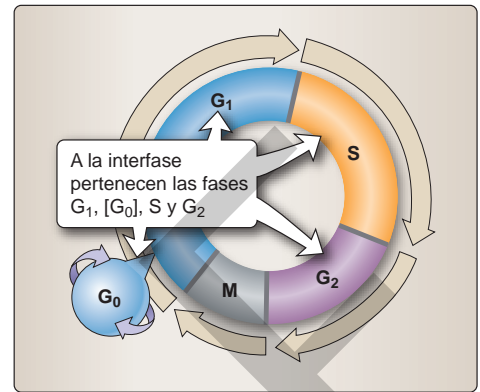


Figura 20-2
Interfase.

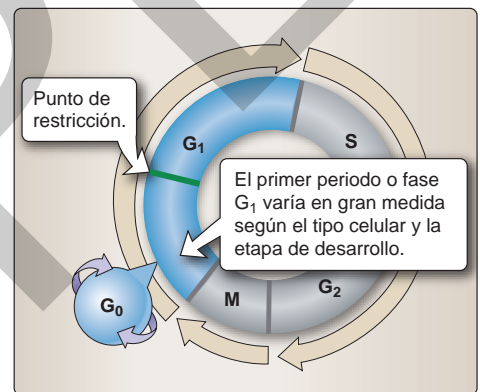


Figura 20-3
Fases G₁ y G₀.

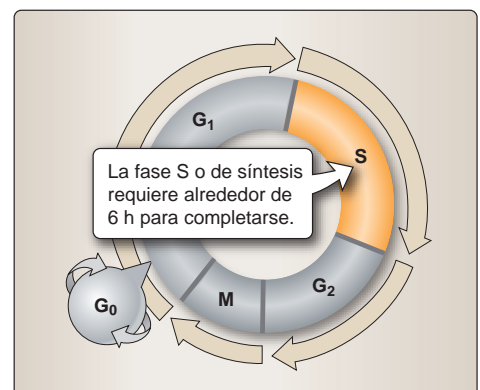


Figura 20-4
Fase S.

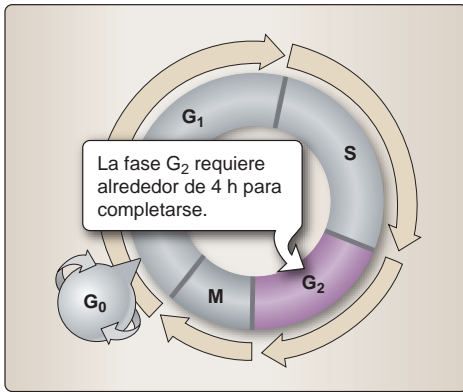


Figura 20-5
Fase G_2 .

C. Fase G_2

El periodo que transcurre entre la conclusión de la fase S y el inicio de la mitosis, conocido como G_2 , es una etapa de preparación para la división nuclear de la mitosis (fig. 20-5). Este periodo de seguridad permite a la célula confirmar que la síntesis del ADN está terminada y fue correcta, antes de proceder a la división nuclear en la mitosis. La fase G_2 también cuenta con un punto de revisión en que las moléculas reguladoras intracelulares verifican la integridad del núcleo (véase el cap. 21, sección III). De manera característica esta fase dura alrededor de 4 horas.

III. MITOSIS

La mitosis, la división del núcleo, es un proceso continuo que puede separarse en cinco fases descriptivas con base en el progreso que se hace en la división nuclear en general. Las células en división invierten alrededor de 1 hora en la mitosis (fig. 20-6). Una vez que la división nuclear en la mitosis se completa ocurre la citocinesis, la división del citoplasma. Al terminar la citocinesis se han formado dos células hijas independientes.

A. Profase

En la profase la cubierta nuclear permanece intacta, en tanto la cromatina que se duplicó durante la fase S se condensa en estructuras cromosómicas definidas llamadas **cromátidas** (fig. 20-7A). Los cromosomas de las células mitóticas contienen dos cromátidas conectadas entre sí en un **centrómero**. Complejos proteicos especializados, llamados **cinetocoros**, se forman y asocian con cada cromátida. Los microtúbulos del huso mitótico se unen a cada cinetocoro al tiempo que los cromosomas se desplazan para separarse más tarde en la mitosis. Los microtúbulos del citoplasma se desensamblan y luego se reorganizan en la superficie del núcleo para formar el **huso mitótico**. Dos pares de centriolos son alejados uno de otro mediante la elongación de los haces de microtúbulos que forman el huso mitótico. El **nucleolo**, el organelo ubicado en el núcleo en que se forman los ribosomas, se desintegra en la profase.

B. Prometafase

La desintegración de la cubierta nuclear marca el inicio de la prometafase (fig. 20-7B). Los microtúbulos del huso se unen a los cinetocoros, y los cromosomas son arrastrados por los primeros.

C. Metafase

La metafase se caracteriza por la alineación de las cromátidas en el ecuador del huso mitótico, en un punto equidistante respecto de ambos polos (fig. 20-7C). Las cromátidas alineadas forman la placa de la metafase. Las células pueden detenerse en la metafase cuando se utilizan inhibidores de los microtúbulos (véase también el cap. 21). Los análisis del cariotipo que se realizan para determinar la composición general y la estructura de los cromosomas suelen requerir células en metafase.

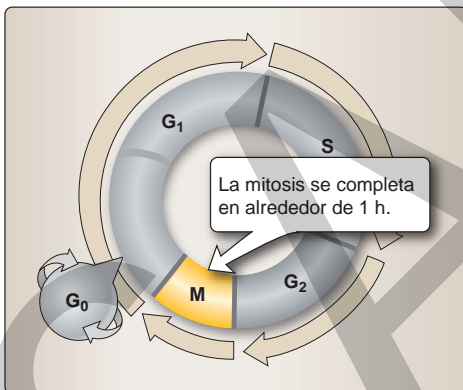


Figura 20-6
Fase M.

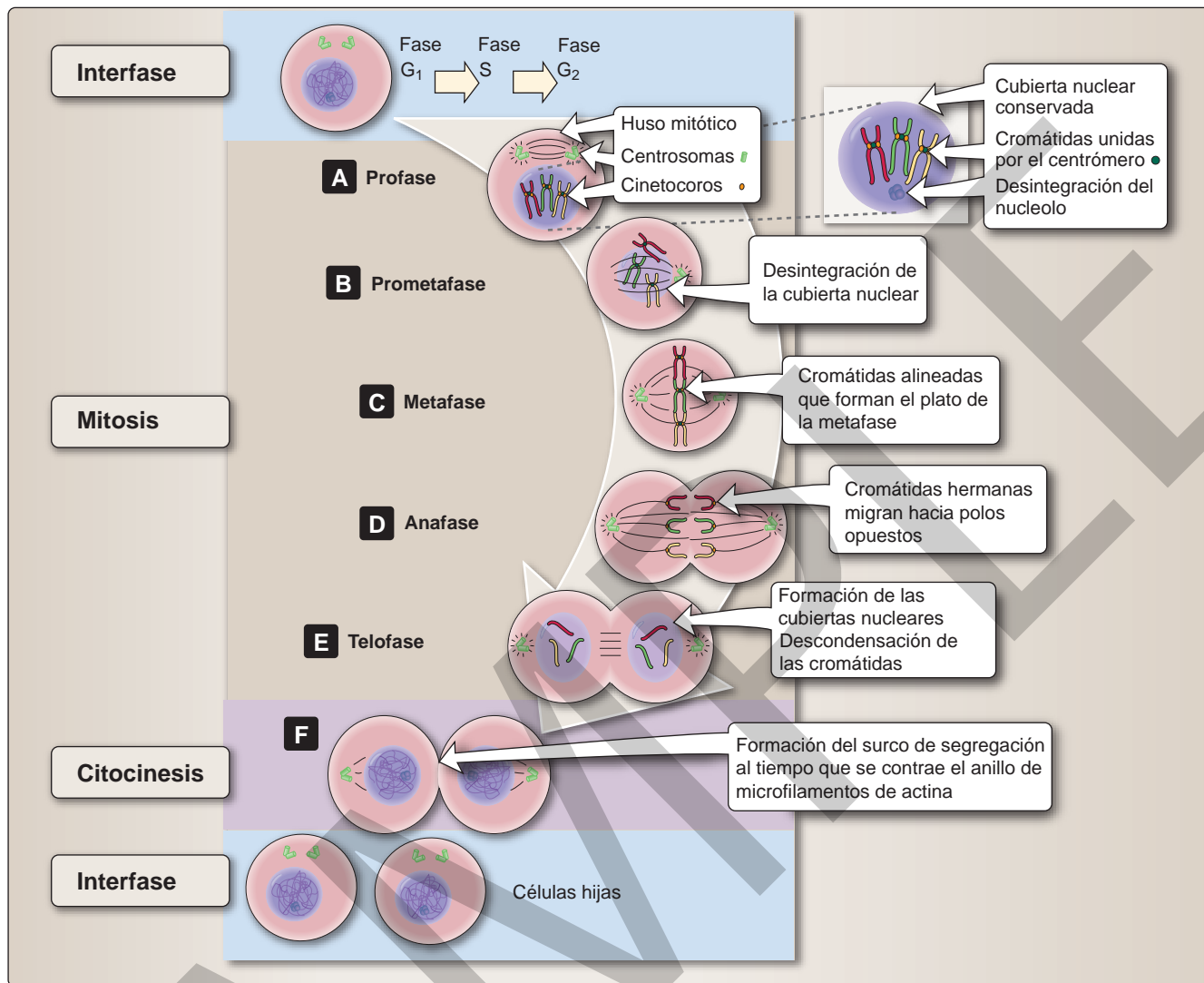


Figura 20-7
Mitosis. Con fines ilustrativos se muestran tres cromosomas.

D. Anafase

En la anafase los polos mitóticos son impulsados para separarse aún más, como consecuencia de la elongación de los microtúbulos polares (fig. 20-7D). Cada centrómera se divide en dos y los cinetocoros pareados también se separan. Las cromátidas hermanas migran hacia polos opuestos del huso.

E. Telofase

La última fase de la división nuclear, la telofase, se caracteriza por el ensamblaje de los microtúbulos del cinetocoro y la disociación del huso mitótico (fig. 20-7E). Se forman cubiertas nucleares en torno a cada uno de los dos núcleos que alojan las cromátidas. Las cromátidas pierden condensación y se dispersan a manera de cromatina, y los nucleolos vuelven a formarse en los núcleos de las células hijas.

Aplicación clínica 20-2: límite de Hayflick

En los primeros años del siglo XX los investigadores observaron que los tumores cancerosos que surgían en roedores podían trasplantarse de manera serial a otros roedores en forma indefinida. Para la mitad del siglo se demostró que las células cancerosas eran inmortales en cultivos celulares. En la década de 1960 el Dr. Leonard Hayflick hizo la impactante observación de que las células normales no cancerosas tienen una capacidad limitada de replicación y son mortales. Hayflick descubrió que los fibroblastos del cordón umbilical humano dejaban de dividirse después de sufrir cerca de 50 divisiones en un cultivo—un fenómeno que ha llegado a conocerse como límite de Hayflick. Los fibroblastos cultivados de adultos podían dividirse muchas menos veces. La capacidad de replicación depende del número de divisiones celulares y no de la edad de las células.

Al límite de Hayflick contribuye el acortamiento irreversible de cada telómero del cromosoma (una secuencia de repetición hexamérica de ADN, TTAGGG, ubicada en el extremo de cada cromosoma humano) cada vez que la célula se divide. Si bien la telomerasa, un complejo de ARN y proteína, ayuda a mantener y reparar los telómeros mediante la adición de repeticiones teloméricas, de manera eventual se pierde material del telómero, lo que contribuye a la senescencia o el envejecimiento celular. Los telómeros suelen ayudar a movilizar los cromosomas hacia los polos opuestos de la célula durante la telofase. Cuando los telómeros se acortan demasiado los cromosomas ya no pueden segregarse y las células ya no pueden dividirse.

Algunos tejidos requieren un remplazo celular continuo, como la piel, el epitelio intestinal y los eritrocitos. Estas células derivan de células troncales progenitoras que no exhiben un límite de Hayflick. Otras células sujetas al límite de Hayflick rara vez se dividen, como las del sistema endocrino, o bien nunca lo hacen, como las neuronas, durante la edad adulta.

IV. CITOCINESIS: CONCLUSIÓN DEL CICLO CELULAR

Para poder generar dos células hijas independientes bien definidas, la división citoplásmica sigue a la división nuclear. Se forma un anillo de microfilamentos de actina para constituir la maquinaria necesaria. La contracción de esta estructura derivada de actina da origen a la formación de un **surco de segmentación**, que se identifica al inicio de la anafase (fig. 20-7F). El surco se profundiza hasta que sus extremos opuestos se encuentran. Las membranas plasmáticas se fusionan a cada lado del profundo surco de segmentación, y el resultado es la formación de dos células hijas independientes, cada una idéntica a la otra y a la célula progenitora original.

Aplicación clínica 20-3: cinasas aurora

Descubiertas por vez primera en los huevos del sapo con garras africano *Xenopus laevis*, las cinasas aurora son una familia de cinasas de serina/treonina que desempeñan papeles importantes durante la mitosis, de manera específica al controlar la segregación de las cromátidas. En las células del mamífero se han descubierto tres miembros de la familia de las cinasas aurora. La aurora A participa en la profase y resulta crítica para la formación apropiada del huso mitótico y el reclutamiento de proteínas para la estabilización de los microtúbulos del centrosoma. Sin la aurora A el centrosoma no acumula una cantidad suficiente de tubulina γ para la anafase y nunca madura del todo. La aurora A también es necesaria para la separación apropiada de los centrosomas una vez que se forma el huso mitótico. La aurora B participa en la fijación del huso

mitótico al centrosoma y también en la citocinesis para la formación del surco de segmentación. La aurora C es un componente de un complejo regulador clave de la mitosis, denominado complejo de pasajero cromosómico. Este complejo asegura que los cromosomas se alineen y segreguen en forma apropiada, y se requiere el huso de microtúbulos para el ensamblaje. En muchos tumores humanos se ha observado una expresión intensa de los tres miembros de la familia de cinasas aurora. Se ha valorado a los inhibidores de las cinasas aurora como fármacos contra el cáncer. Sin embargo, han tenido una eficacia limitada en estudios clínicos con tumores sólidos. Una explicación para la falta de detención del crecimiento con estos inhibidores es que la velocidad de proliferación celular en los tumores sólidos es a menudo bastante baja. Las neoplasias hematopoyéticas parecen ser más susceptibles a la inhibición del crecimiento inducido por estos agentes terapéuticos potenciales, toda vez que su velocidad de crecimiento tiende a ser mucho mayor que la de los tumores sólidos. El uso de inhibidores de las cinasas aurora junto con otros fármacos anticancerosos pudiera resultar benéfico.

V. VALORACIÓN DEL CICLO CELULAR

Las valoraciones de la proliferación celular y el ciclo celular tienen relevancia clínica para la evaluación del avance tumoral. Igual importancia tanto para la biología celular como para la investigación para el descubrimiento de fármacos tienen los métodos utilizados para evaluar la proliferación celular y el papel de los agentes que promueven o disminuyen la velocidad del ciclo celular. Si bien existen herramientas y métodos diversos para estimar la proliferación, de manera básica pueden dividirse en aquellos que se utilizan para analizar la proliferación celular y los que se usan para valorar el ciclo celular.

A. Valoración de la proliferación celular

La proliferación de las células puede valorarse ya sea al cuantificar la síntesis de ADN nuevo (naciente) o mediante la dilución seriada de proteínas citoplásmicas marcadas al tiempo que las células se dividen.

- Síntesis del ADN:** la replicación del ADN puede valorarse al utilizar análogos modificados de timidina, uno de los nucleósidos que permiten la construcción del ADN. En una estrategia experimental se agrega timidina etiquetada o marcada, o un análogo de la misma (p. ej., BrdU) al medio del cultivo tisular en el que se desarrollan las células. Debido a que la timidina se utiliza de manera exclusiva para la síntesis del ADN, las células que lo sintetizan de manera activa incorporan la timidina marcada o su análogo, lo que puede cuantificarse (fig. 20-8).
- Dilución de una sonda citoplásmica:** también es posible utilizar sondas citoplásmicas para valorar la proliferación celular. En esta estrategia las células se incuban con el éster succinimidilo del diacetato de carboxifluoresceína (CFSE) que atraviesa con facilidad las membranas plasmáticas e ingresa al citoplasma. En ese sitio las esterasas intracelulares hidrolizan los grupos acetato, lo que vuelve al compuesto fluorescente y a la membrana impermeable, por lo que el CFSE queda atrapado dentro de la célula. Los grupos éster succinimidilo del CFSE se unen con avidéz y de manera irreversible a las aminas disponibles (por lo general en la lisina) de las proteínas intracelulares citoplásmicas y de la membrana. Al tiempo que las células se dividen, sus proteínas citoplásmicas con marcado fluorescente se dividen por igual entre las dos células hijas. Cada célula hija cuenta con la mitad de la fluorescencia de la generación previa, lo que puede cuantificarse mediante citometría de flujo (fig. 20-9).

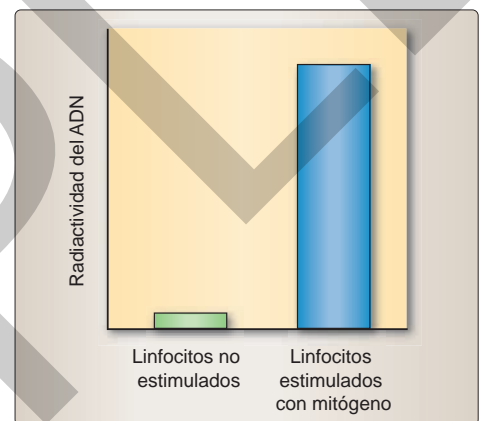


Figura 20-8

Proliferación celular valorada mediante la incorporación de ^3H -timidina por los linfocitos estimulados.

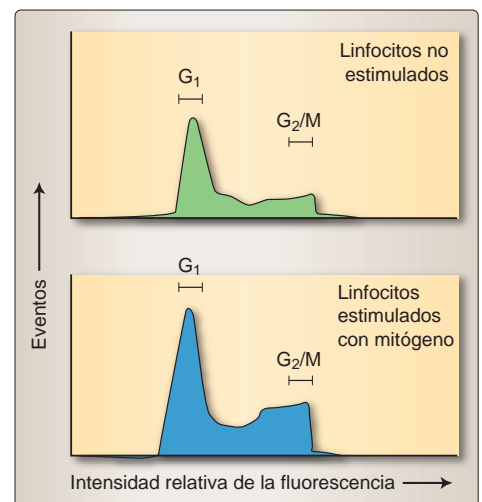


Figura 20-9

Proliferación celular de linfocitos estimulados valorada mediante uso de CFSE.

B. Análisis del ciclo celular

La cantidad de ADN que contiene una célula depende de la fase del ciclo celular y varía entre $1n$ en la fase G_1 y $2n$ en las fases G_2 y M. La distribución de las células en una población en las distintas fases del ciclo celular puede valorarse mediante citometría de flujo, para evaluar los tratamientos en los linfomas y las leucemias, y como instrumento de investigación para el análisis de los mecanismos de los oncogenes y los genes supresores tumorales. Puede utilizarse cualquiera de una gran variedad de tinciones fluorescentes que se unen al ácido nucleico para marcar el ADN. La fluorescencia es proporcional al contenido de ADN en la célula. El análisis de un histograma de citometría de flujo muestra las proporciones de células de la población que se encuentran en las fases G_1 , S y G_2 del ciclo celular (Fig. 20-9).

Resumen del capítulo

- Mediante división celular, a partir de las células somáticas, se forman células nuevas para mantener el crecimiento o sustituir las perdidas por lesión o enfermedad.
- La secuencia de duplicación y división se conoce como ciclo celular.
- El ciclo celular se divide en tres fases: interfase, mitosis y citocinesis.
- Todas las células, incluidas aquellas en ciclo activo, pasan la mayor parte de su tiempo en la interfase, que está integrada por las fases G_1 , S y G_2 .
- La interfase es un periodo de intensa actividad que incluye el crecimiento celular, la síntesis de proteínas y ARN en la fase G_1 , la síntesis de ADN en la fase S, así como la preparación para la mitosis en la fase G_2 .
- En la mitosis la división nuclear sigue a la interfase y culmina con la formación de dos núcleos independientes idénticos entre sí y al núcleo de la célula progenitora que fue copiada.
- Las fases de la mitosis son profase, prometafase, metafase, anafase y telofase.
- La citocinesis, o división del citoplasma, ocurre después de la mitosis y da origen a dos células hijas independientes bien delimitadas, idénticas entre sí y a la célula progenitora.

Preguntas de estudio

Elija la RESPUESTA correcta.

- 20.1 Una célula troncal de la médula ósea se encuentra en la interfase del ciclo celular. ¿Cuál de los siguientes pudiera observarse en esta célula?
- Degradación del nucleolo.
 - Desintegración de la cubierta nuclear.
 - Migración de las cromátidas hermanas hacia polos opuestos.
 - Separación de los cinetocoros pareados.
 - Síntesis del ADN nuclear.

Respuesta correcta = E. La síntesis del ADN ocurre durante la fase S, una de las tres fases que constituye la interfase. G_1 y G_2 son las otras fases de la interfase. La degradación del nucleolo ocurre en la profase de la mitosis. La desintegración de la cubierta nuclear ocurre en la prometafase de la mitosis. Tanto la migración de las cromátidas hermanas hacia los polos opuestos como la separación de los cinetocoros pareados ocurren en la anafase de la mitosis.

20.2 Un hepatocito participa en forma activa en el ciclo celular y se observa que aumenta de tamaño y duplica sus organelos durante una fase específica. ¿En qué fase se encuentra en el momento este hepatocito?

- A. Fase G_1 .
- B. Fase G_2 .
- C. Profase.
- D. Fase S.
- E. Telofase.

Respuesta correcta = A. La fase G_1 se caracteriza por el incremento del tamaño celular y la duplicación de los organelos, antes de la replicación del ADN nuclear en la fase S. La fase G_2 es un periodo de seguridad previo a la división nuclear de la mitosis. La profase y la telofase son fases de la mitosis.

20.3 Se indica que una célula en mitosis se encuentra en telofase. ¿Cuál de los siguientes pudiera observarse en estas células?

- A. Alineación de los cromosomas en el ecuador de la célula.
- B. Formación del surco de segregación.
- C. Disociación del huso mitótico.
- D. Síntesis de ARN y proteínas.
- E. Desenrollamiento de la cromatina.

Respuesta correcta = C. La disociación del huso mitótico y el desensamblaje de los microtúbulos del cinetocoro caracterizan a la telofase. La alineación de los cromosomas en el ecuador sucede en la metafase de la mitosis. La formación del surco de segregación ocurre durante la citocinesis, que tiene lugar una vez que se completa la mitosis. La síntesis de ARN y proteínas se observa en las células en fase G_1 de la interfase, en tanto el desenrollamiento de la cromatina ocurre en la fase S de la interfase.

20.4 Se observa que un linfocito en ciclo activo presenta separación de sus cinetocoros pareados y migración de las cromátidas hermanas hacia los polos opuestos del huso mitótico. Este linfocito en mitosis se encuentra en el momento en

- A. Anafase.
- B. Metafase.
- C. Prometafase.
- D. Profase.
- E. Telofase.

Respuesta correcta = A. La anafase se caracteriza por la división de los dos centrómeros y la separación de los cinetocoros pareados, junto con la migración de las cromátidas hermanas hacia los polos opuestos del huso mitótico.

20.5 Una célula a la que se estimula para dividirse carece de aurora A. Esta célula no podrá completar la

- A. Anafase.
- B. Fase G_1 .
- C. Metafase.
- D. Prometafase.
- E. Fase S.

Respuesta correcta = A. Sin aurora A, el centrosoma no acumula tubulina y suficiente para la anafase y nunca madura del todo. Las fases de la mitosis que suceden antes de la anafase (profase, prometafase y metafase), así como las de la interfase (G_1 , S y G_2) pueden ocurrir con normalidad sin aurora A.

Lippincott Illustrated Reviews:

Biología molecular y celular

2.^a EDICIÓN

Nalini Chandar
Susan Viselli

Con el clásico estilo de la serie *Lippincott Illustrated Reviews*, **LIR: Biología molecular** y celular presenta los conocimientos más recientes en la materia, lo que permitirá al lector comprender y volver a enfatizar los conceptos esenciales de la biología molecular y celular. Esta 2.^a edición continúa brindando cientos de ilustraciones a todo color, recuadros azules de aplicación clínica, resúmenes de capítulos y preguntas de estudio con respuestas explicadas al final de cada capítulo que vinculan la ciencia básica con situaciones clínicas reales.

El contenido se divide en cinco secciones que abordan la estructura y organización de la célula y el tejido; la organización del genoma eucariótico y la expresión genética; el transporte de membrana; la señalización celular, y la regulación del crecimiento y la muerte de las células.

Características destacadas:

- **Resúmenes al final de cada capítulo** para enfatizar los conocimientos
- **Conciso y claro**, con la información esencial
- **Cientos de ilustraciones** al margen que ayudan a comprender visualmente conceptos abstractos
- **Recuadros de aplicación clínica** que refuerzan conceptos clave
- **Casos clínicos** para correlación al final de cada capítulo

