

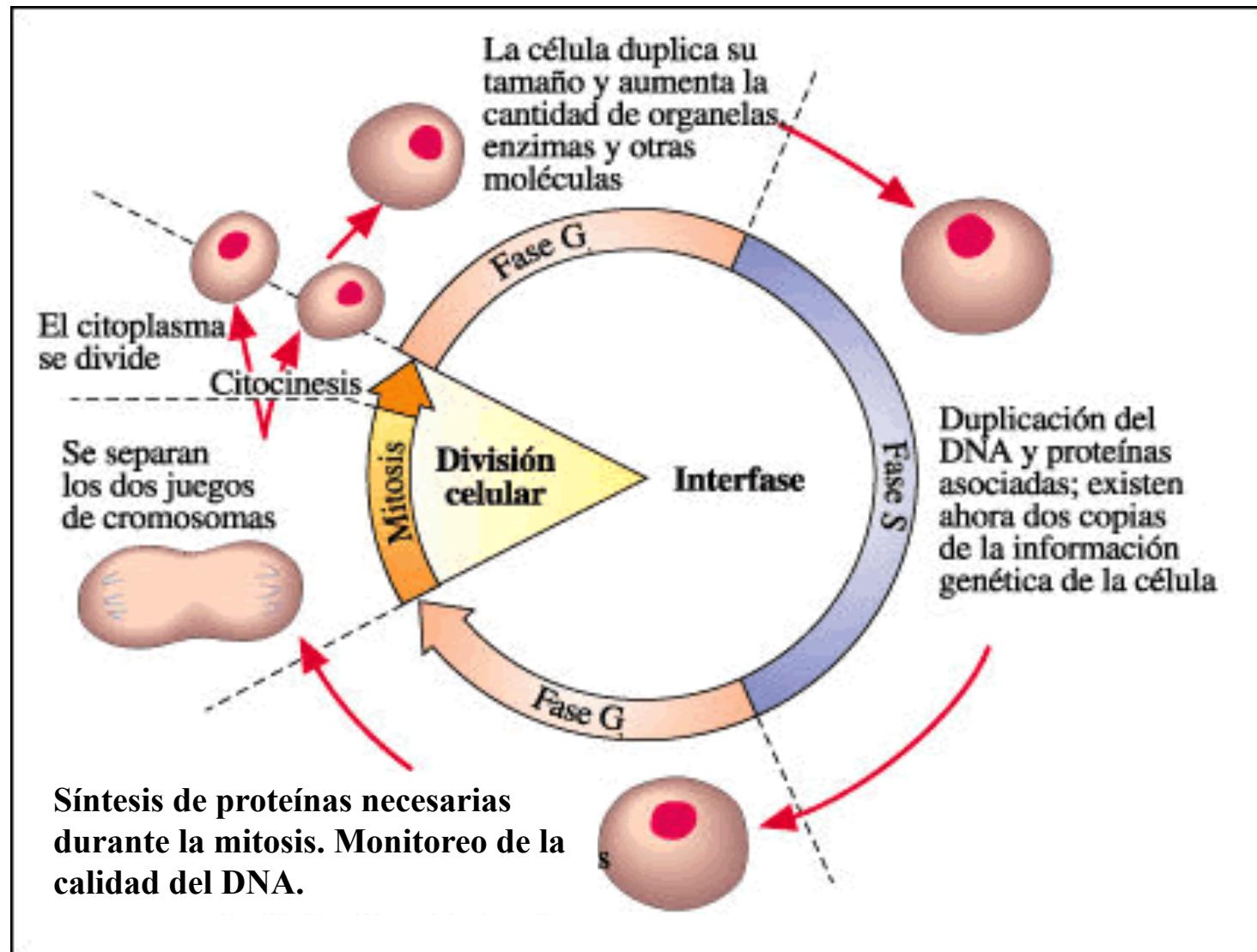
Regulación del ciclo celular

El ciclo celular es el ciclo vital de las células

La mayoría de las células eucariontes vive de acuerdo a un programa que incluye un período de crecimiento celular durante el cual se elaboran proteínas, se duplican los organelos y se replica el DNA seguido por una división celular cuyo resultado es la aparición de dos células hijas.

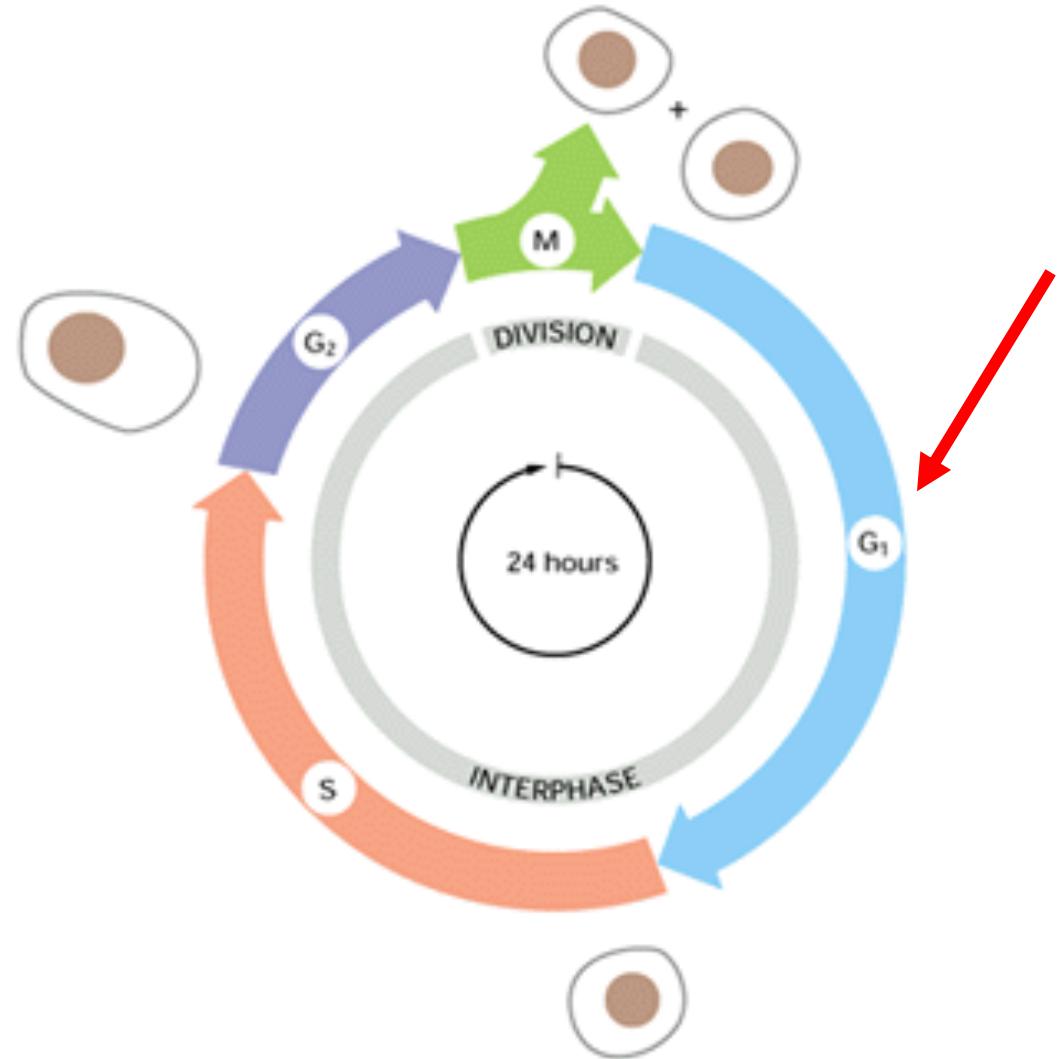
Etapas del ciclo celular

- Dos fases principales:
 - **Interfase**
 - G1 (gap1), S (síntesis) y G2 (gap2)
- **División celular (Mitosis Meiosis)**
La célula se divide
 - Profase
 - Metafase
 - Anafase
 - Telofase



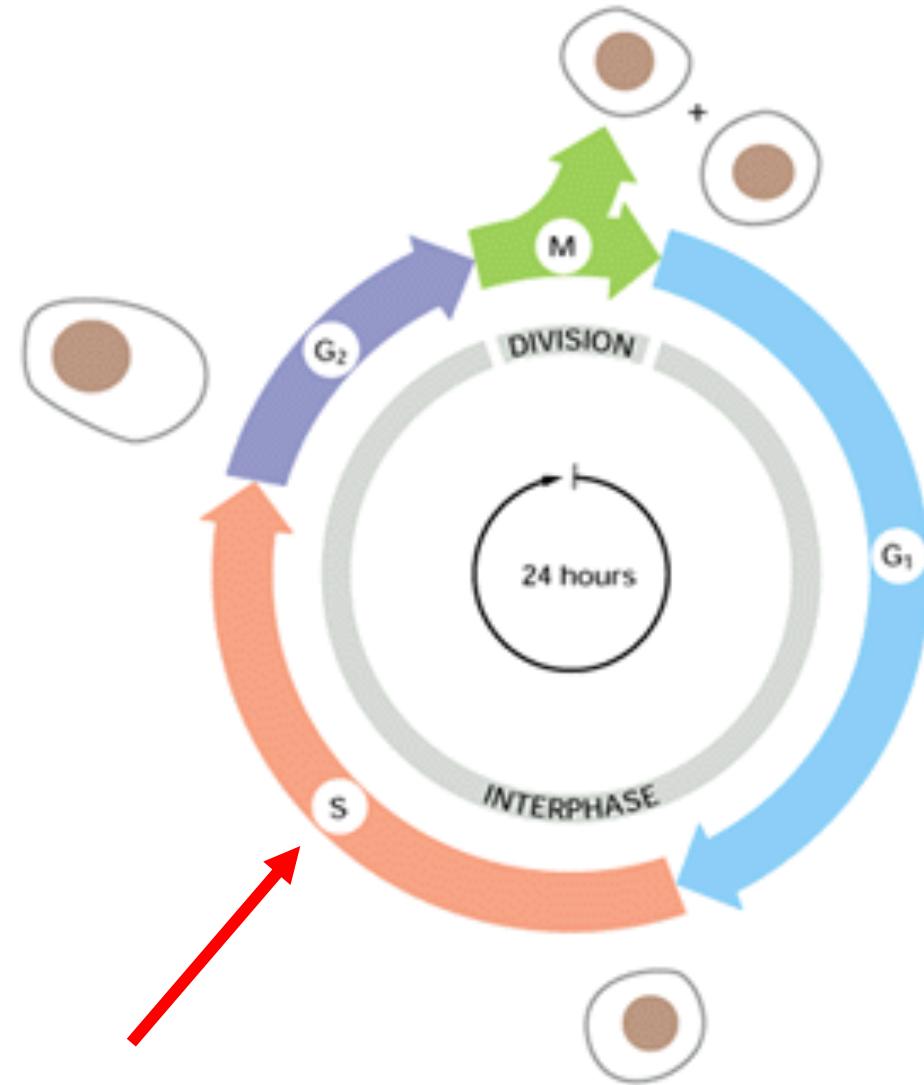
G₁

- Toda célula que va a dividirse debe entrar en la fase G₁
- Período anterior a que se inicie la síntesis del DNA
- Se llama fase G por “gap” y G₁ se refiere al espacio de tiempo entre la división celular y la síntesis del DNA
- Durante este período la célula crece en masa, sintetiza las proteínas, los centriolos, el ER, ribosomas, citosol y organelos requeridos para producir dos nuevas células funcionales



S: Fase de síntesis del DNA

- Una vez que todos los organelos se han duplicado la célula entra en fase S
- El objetivo de la replicación es copiar en forma precisa y completa la información genética que está en el núcleo, de modo que cada célula hija tenga una copia exacta del DNA



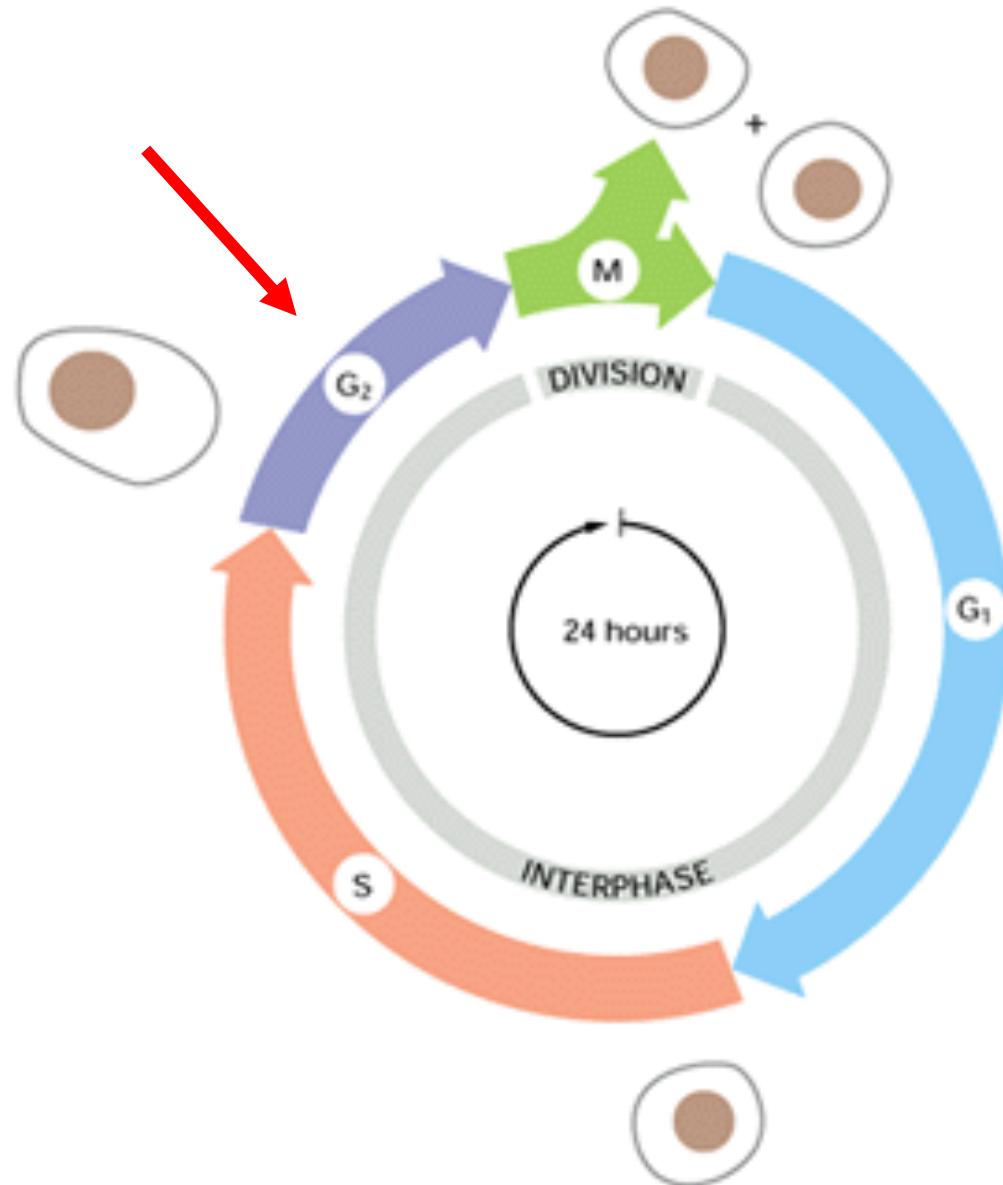
- Desenrollamiento y replicación del DNA



Este proceso produce dos copias idénticas de DNA
llamadas cromátidas hermanas

G₂

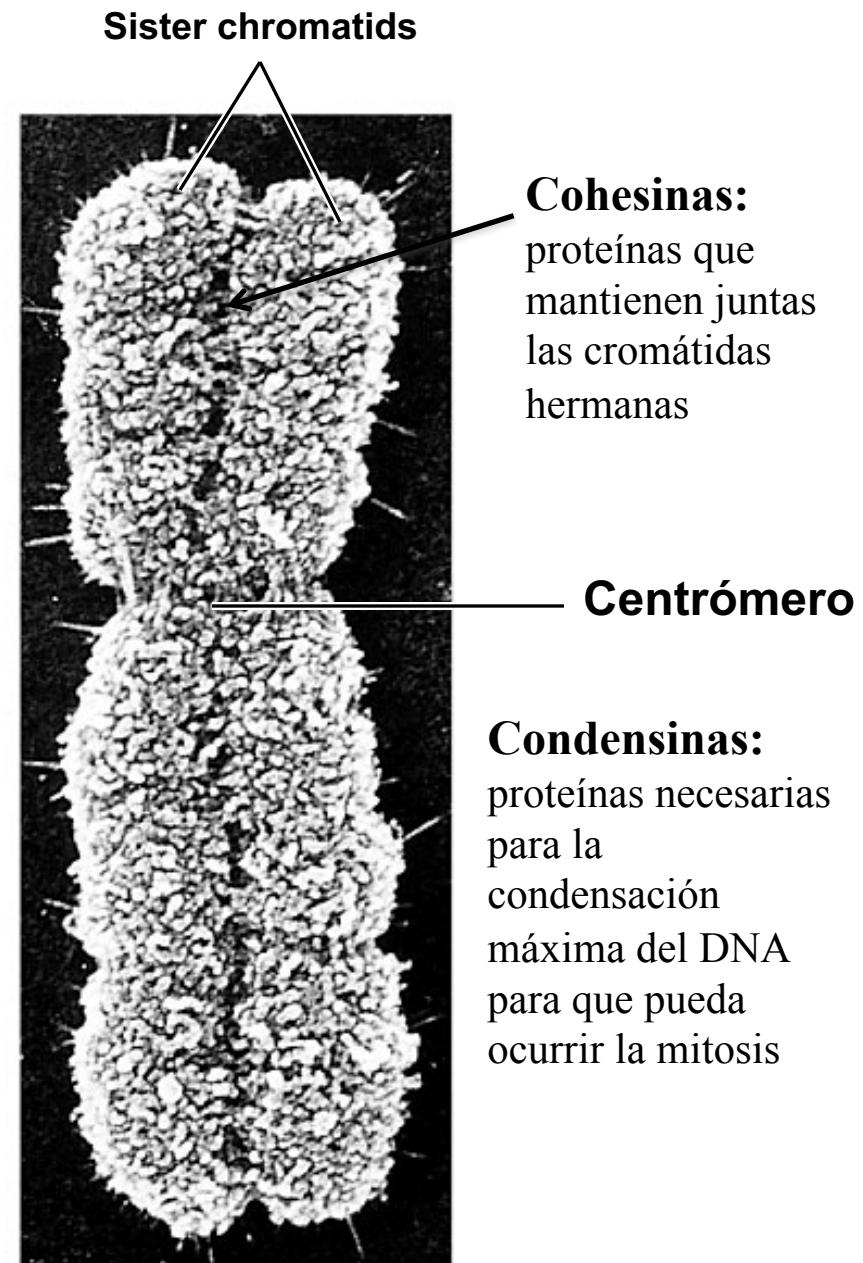
- Esta fase corresponde al tiempo entre que se ha completado la síntesis del DNA y el inicio de la división celular
- En esta fase la célula sintetiza las proteínas requeridas para entrar en Mitosis y asegurarse que el DNA este correctamente copiado



Mitosis

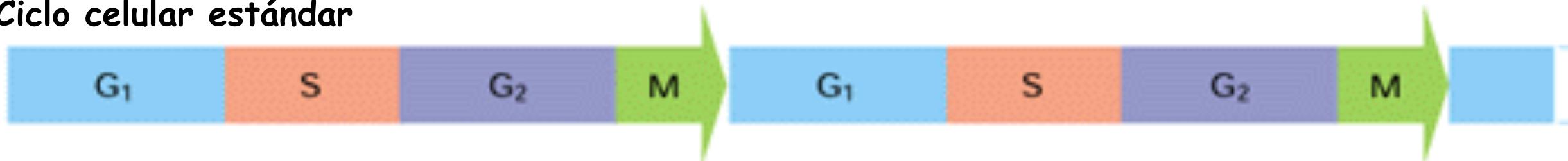
- Mitosis se refiere específicamente a la división del núcleo celular
- Se separan y distribuyen las cromátidas hermanas en dos núcleos hijos
- La Mitosis es un proceso continuo pero se pueden distinguir estados o fases.
 - Profase
 - Metafase
 - Anafase
 - Telofase

- Durante la mitosis la célula debe primero condensar el DNA recién duplicado
- Este proceso de condensación o sobre enrollamiento produce las cromátidas hermanas del cromosoma
- Luego se produce la separación de estas cromátidas

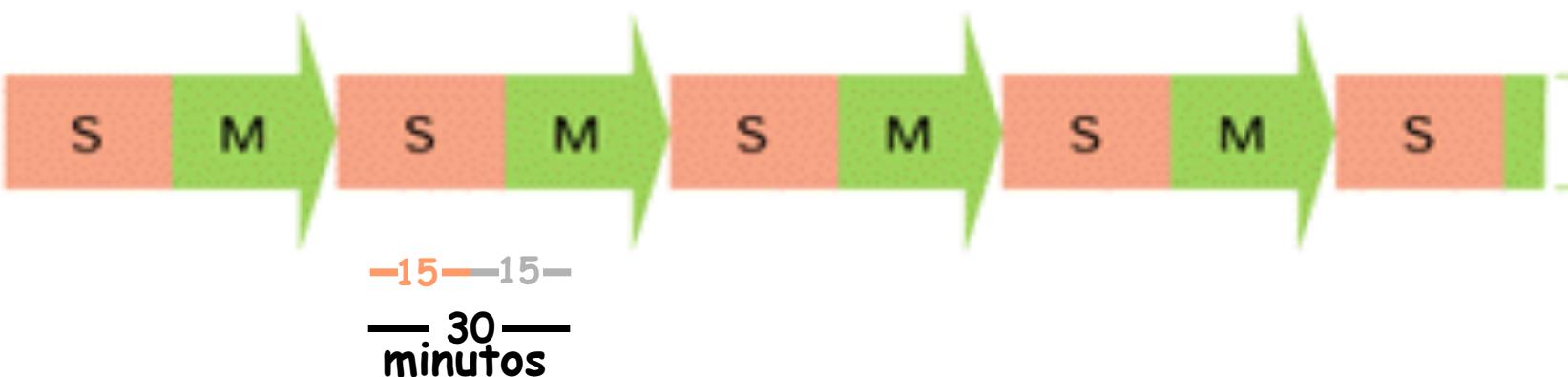


Ciclo celular durante el desarrollo embrionario temprano

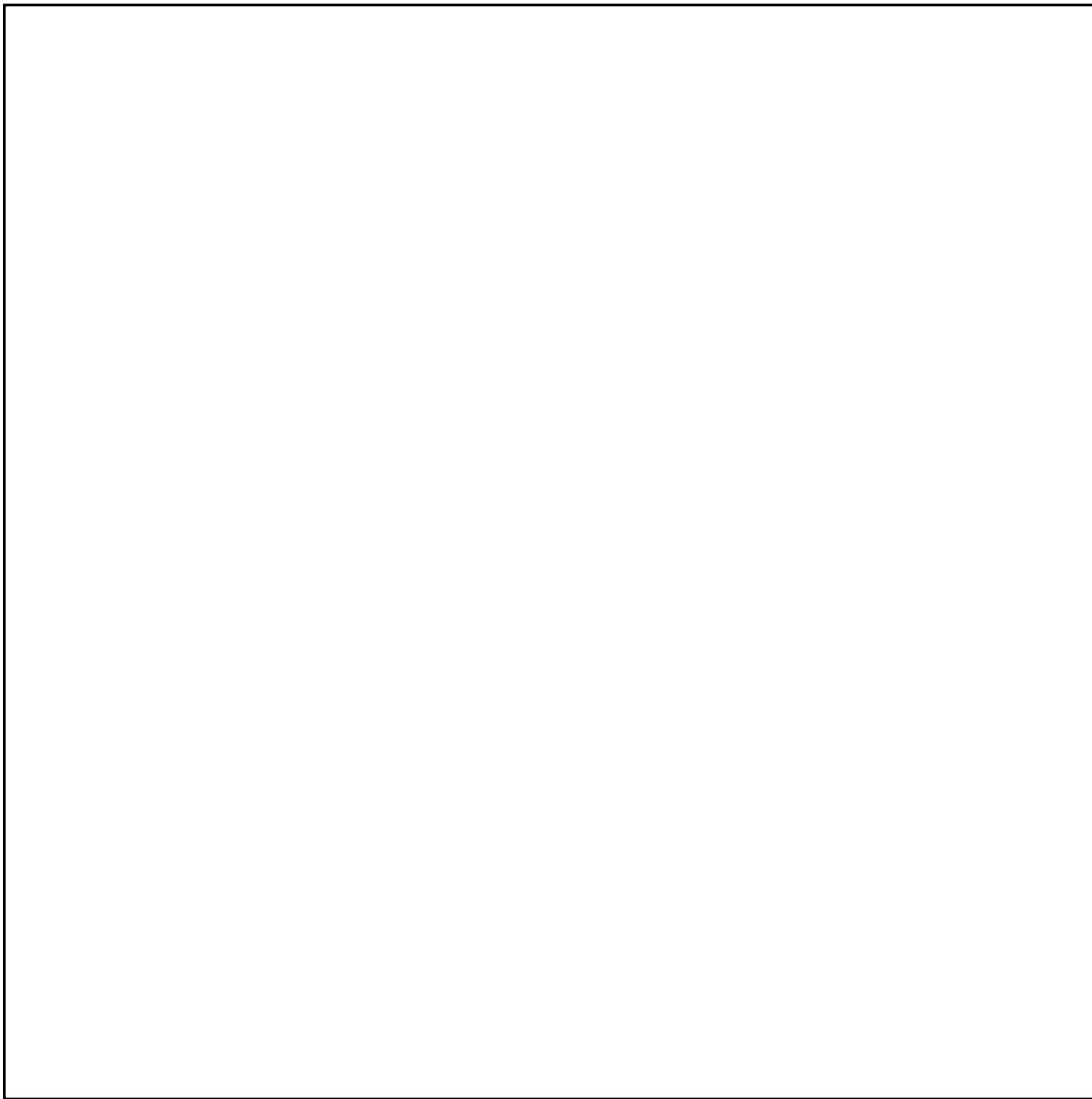
Ciclo celular estándar



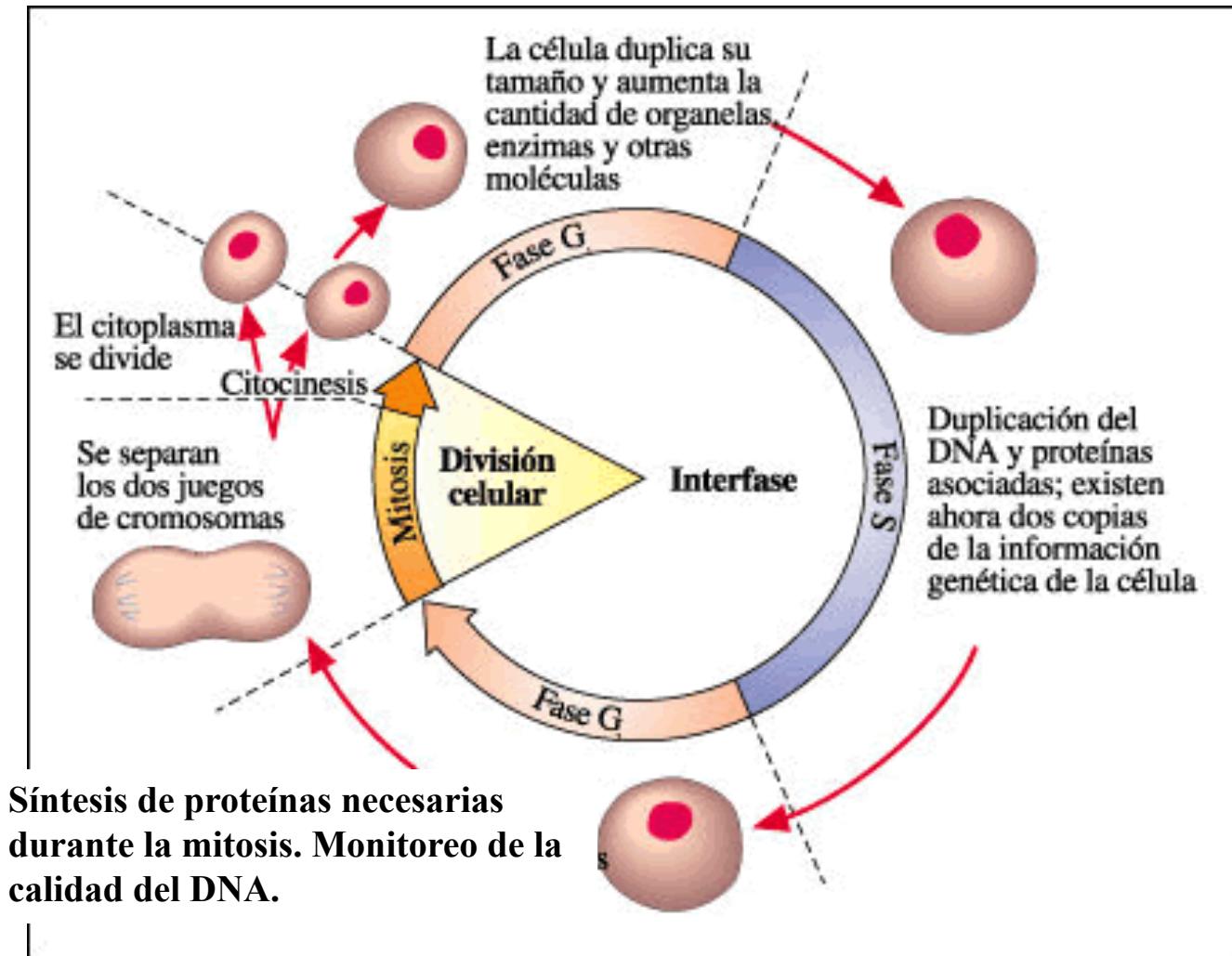
Ciclo celular en embriones tempranos (Xenopus)



Ciclo celular en embriones tempranos de *Xenopus laevis*



Control del ciclo celular



El ciclo celular ocurre en una secuencia ordenada de eventos, el mecanismo de control del ciclo celular debe asegurar que:

- Cada evento se inicie en forma irreversible (interruptor binario On/Off)
- Los procesos se inicien siempre en el orden correcto.
- Cada evento o proceso ocurra solo una vez por ciclo.
- Cada proceso o evento cuente con el tiempo adecuado para permitir que se complete
- Pueda adaptarse a las condiciones del medio

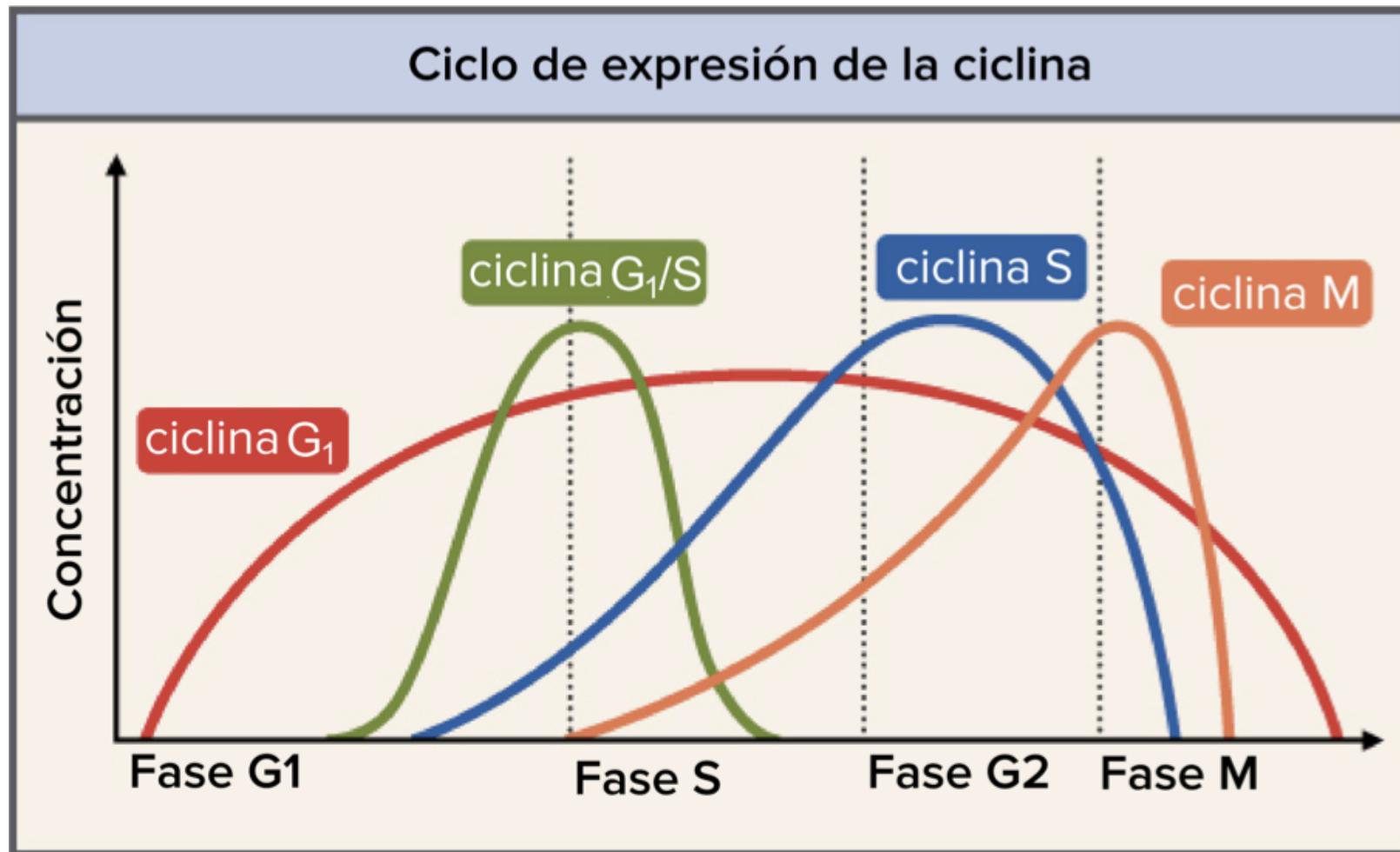
Reguladores moleculares del ciclo celular

Promotores del ciclo celular (permiten el avance del ciclo)

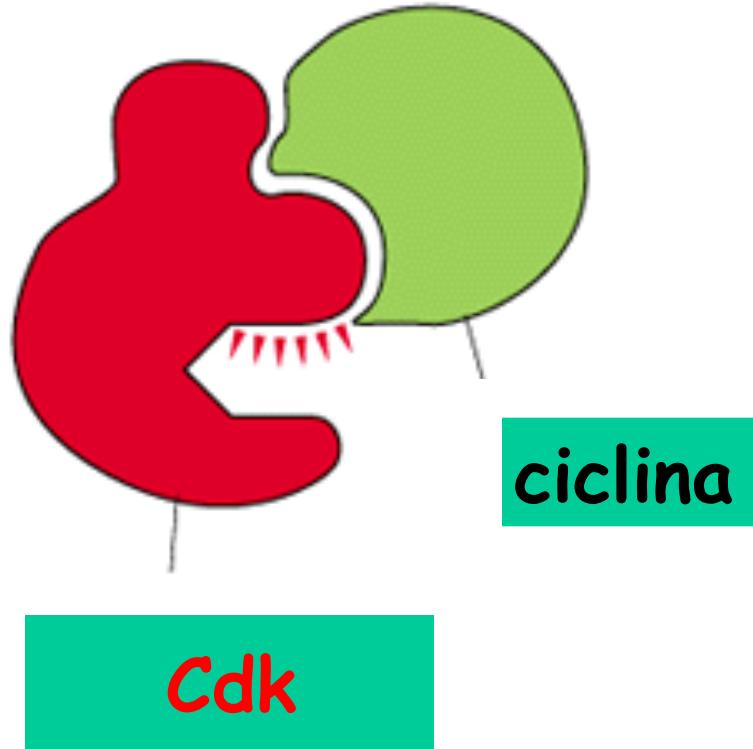
- Ciclinas
- Cdks (quinasas dependientes de ciclinas)
- Complejo APC/C

Frenos del ciclo celular: actúan en los puntos de control (check points)

Ciclinas: son un grupo de proteínas centrales en la regulación del ciclo celular. Cada ciclina está asociada a una fase, transición o grupo de fases.



Las ciclinas dirigen los eventos del ciclo celular mediante su asociación con una familia de enzimas llamadas **Cdks** (quinasas dependientes de ciclinas)

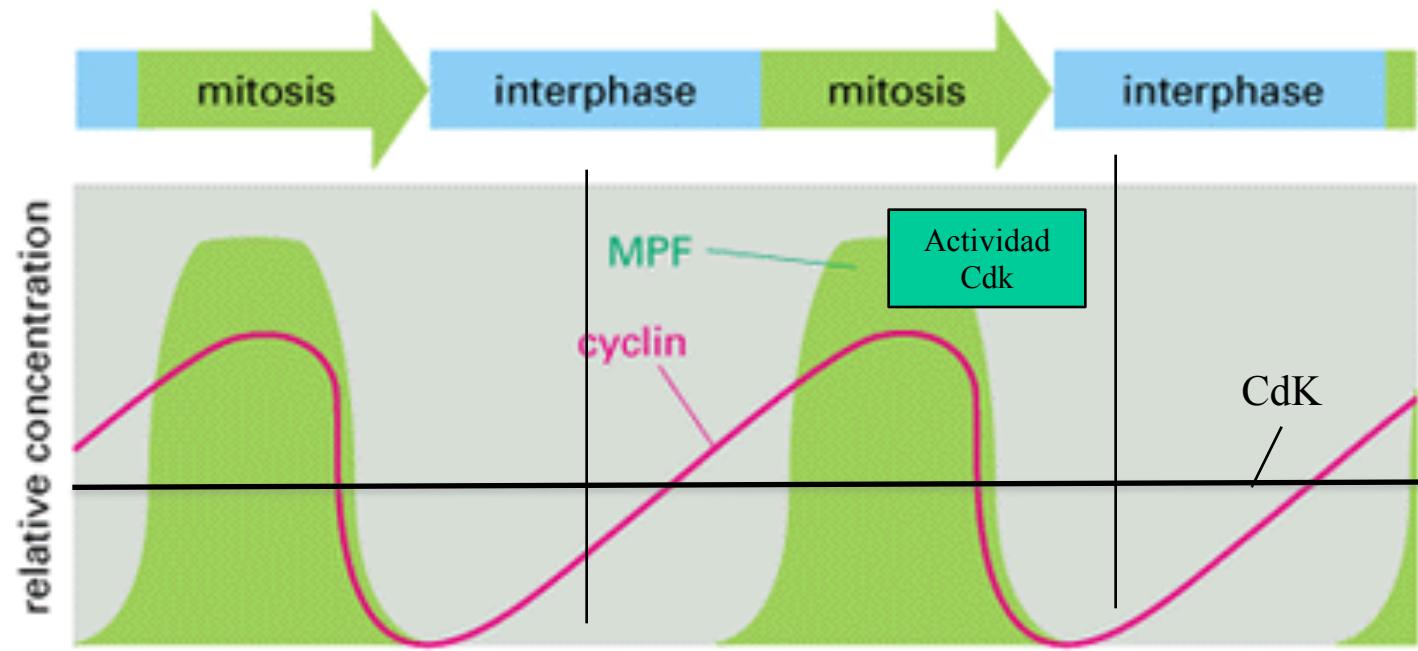


Complejo ciclina/Cdk

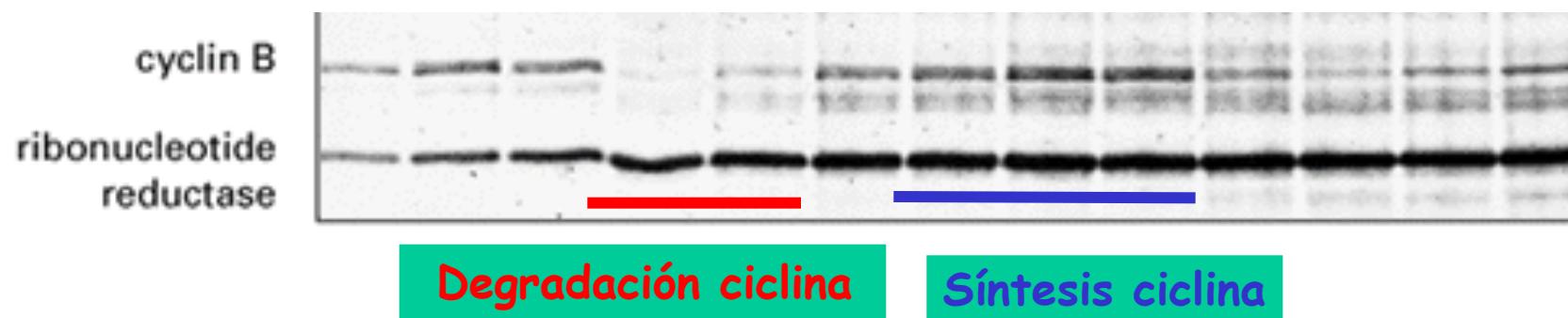
Ejemplo: MPF (Factor Promotor de la Maduración que es necesario en su forma activa para que las células entren en la fase de Mitosis)

Cuando una ciclina se une a una Cdk la activa y la dirige a un grupo específico de proteínas blanco que corresponden al período del ciclo celular controlado por la ciclina. Las proteínas blanco son entonces fosforiladas y por lo tanto activadas por la Cdk

La variación en la concentración de las ciclinas regula la actividad de las Cdk



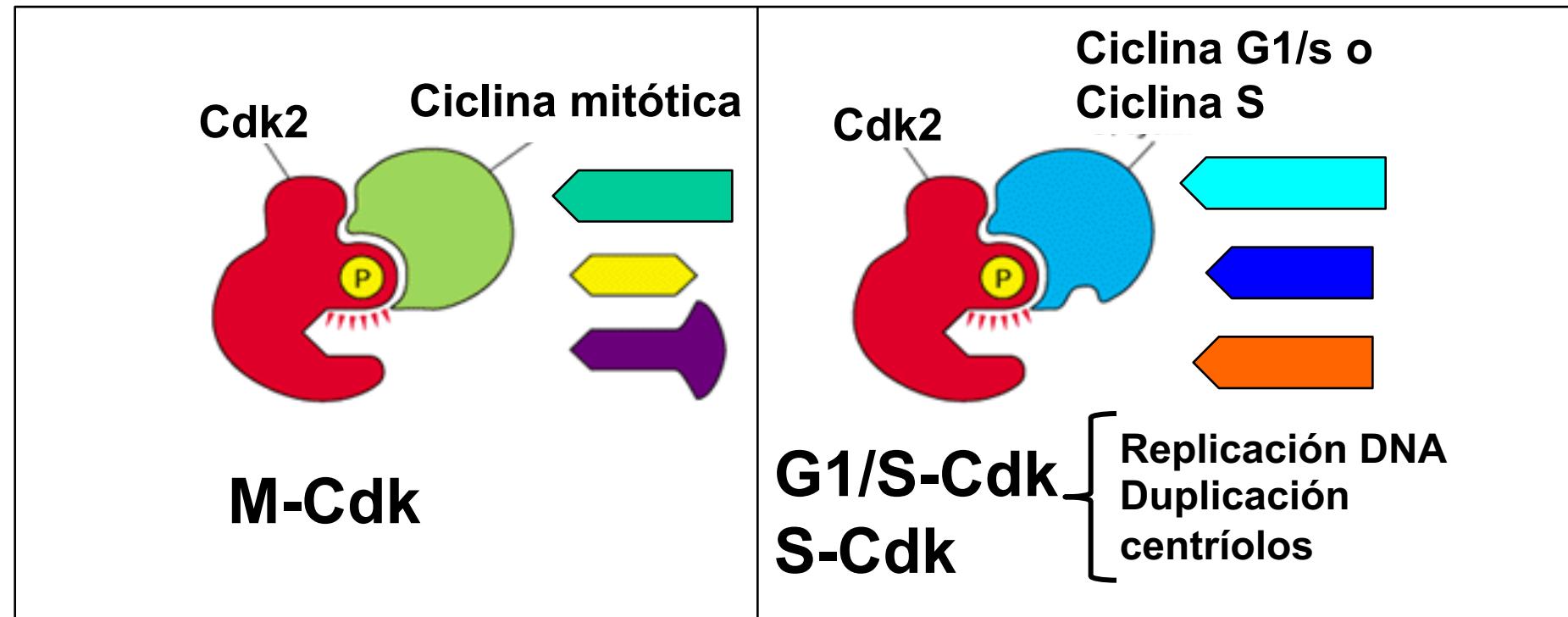
Ejemplo:
complejo
proteico
formado por la
ciclina y Cdk,
que gatilla la
fase de Mitosis
(MPF)



Distintos complejos Ciclina-Cdk desencadenan diferentes pasos del ciclo celular

ciclina/cdk	ciclina	cdk	etapa
G1-Cdk	Ciclina D	Cdk4, 5	Punto de partida
G1/S-Cdk	Ciclina E	Cdk2	entrada S
S-Cdk	Ciclina A	Cdk2	inicio replicación
M-Cdk (MPF)	Ciclina B	Cdk1	promueve mitosis

Regulación del inicio de la replicación y entrada a M: por fosforilación sustratos de S-Cdk y M-Cdk



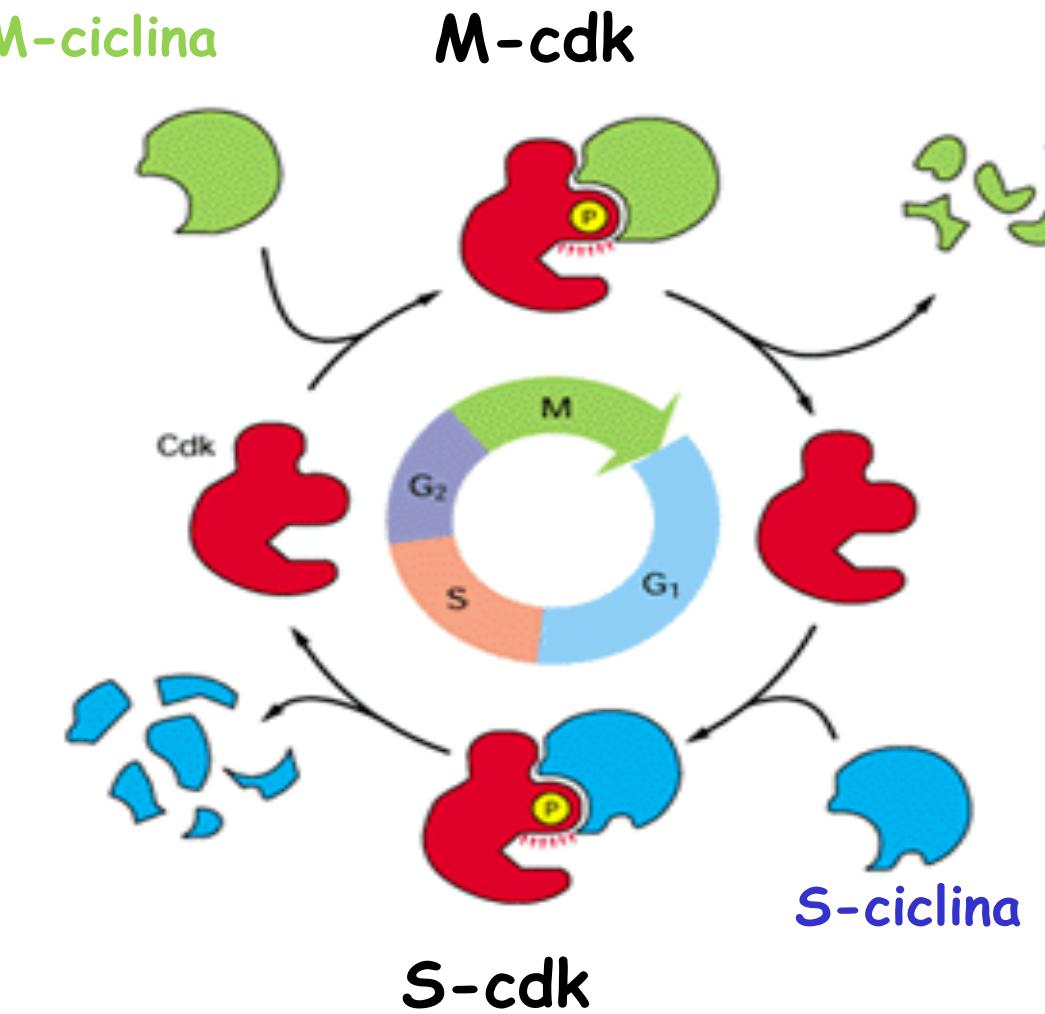
M-Cdk: Condensación del DNA, ensamblaje del complejo condensinas (fosforilación de algunas subunidades de las condensinas).

Ensamblaje del uso mitótico (fosforilación de MAPs- proteínas de unión a microtúbulos).

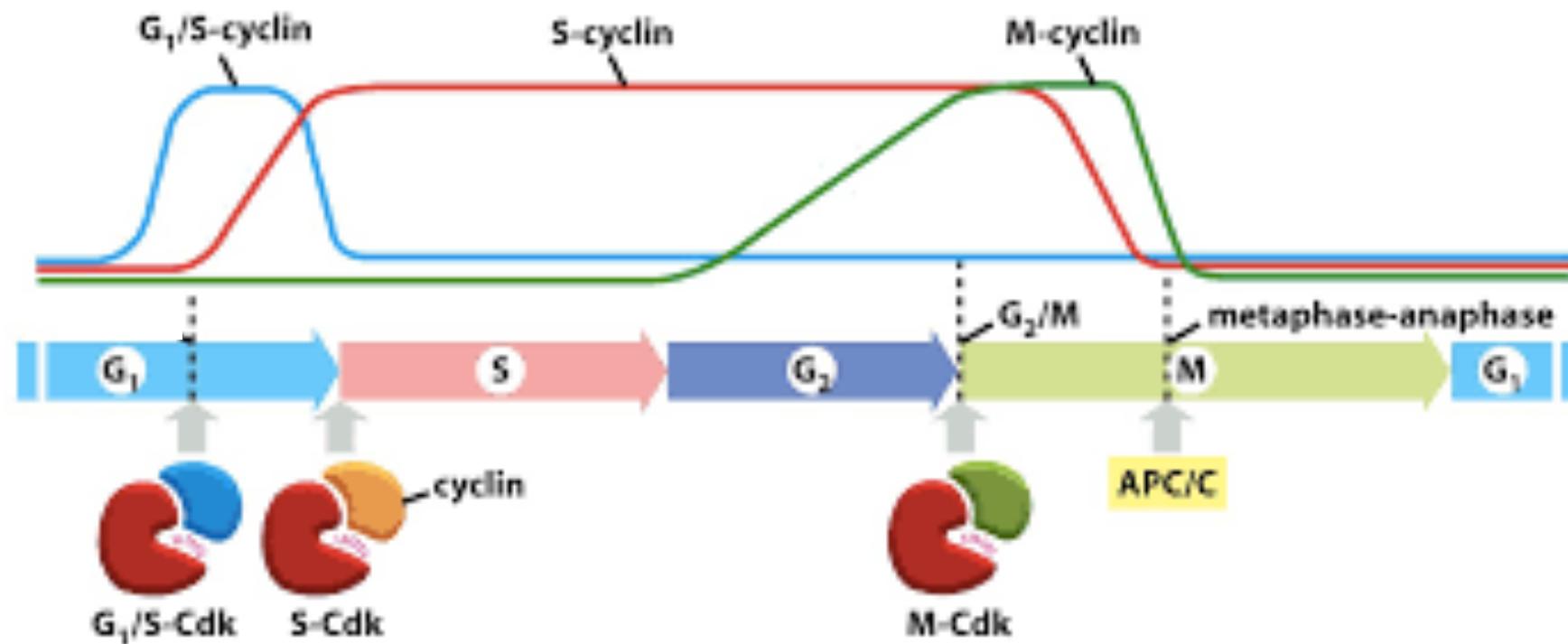
Unión de microtúbulos a las cromátidas hermanas (también por fosforilación MAPs).

La membrana nuclear se desarma (fosforilación lamina nuclear).

Control del ciclo celular: Cdk/ciclinas



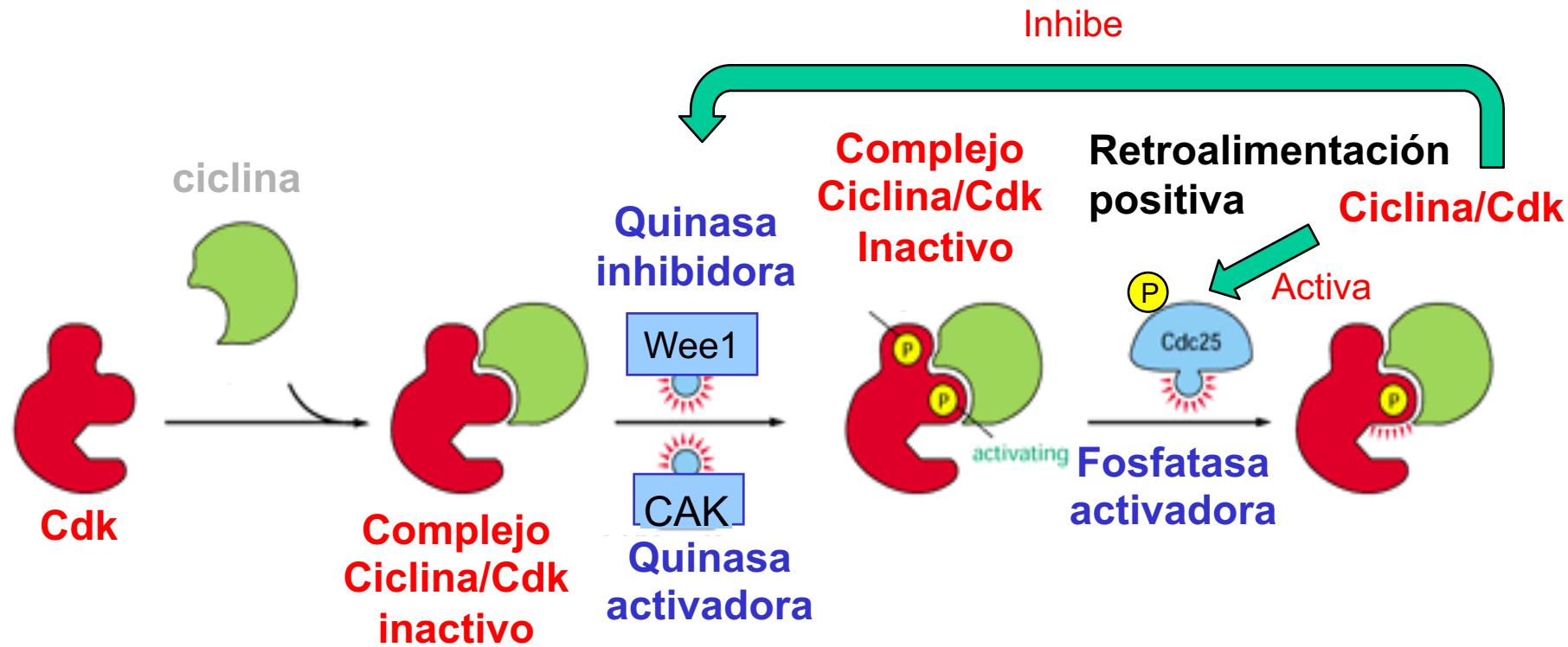
Diferentes Cdks se asocian con diferentes ciclinas para desencadenar los distintos acontecimientos del ciclo celular



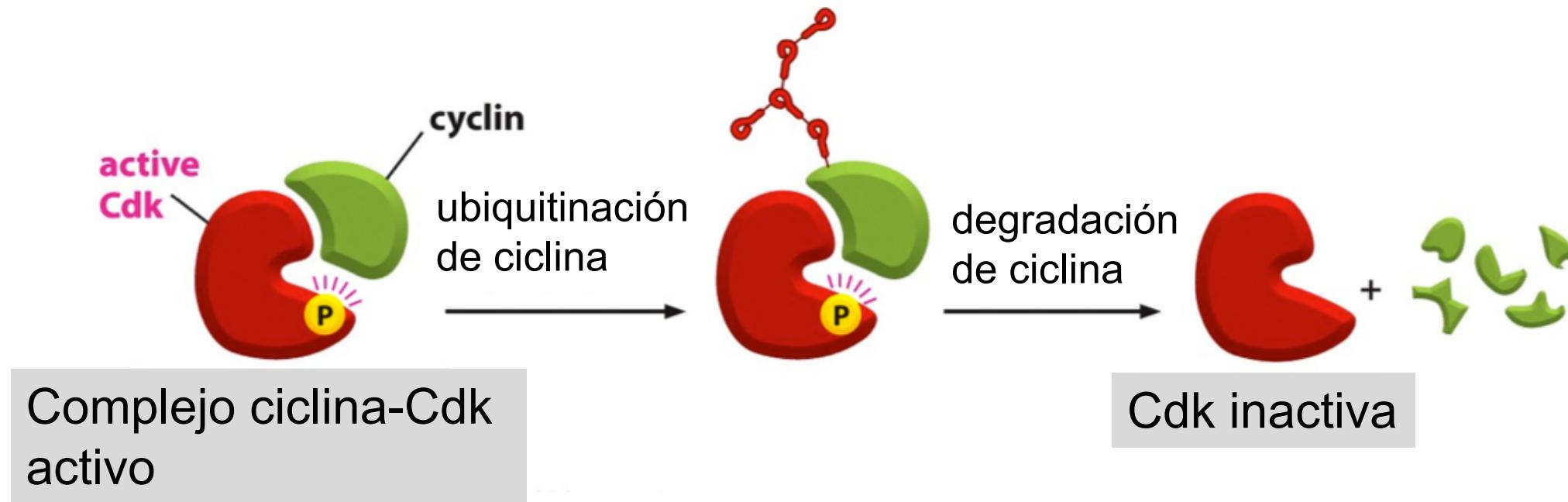
El sistema de control del ciclo celular también depende de proteólisis cíclica

Otras proteínas reguladoras de Cdk:

Para que una Cdk esté activa, además de estar unida a una ciclina, debe estar fosforilada en un sitio y desfosforilada en otro

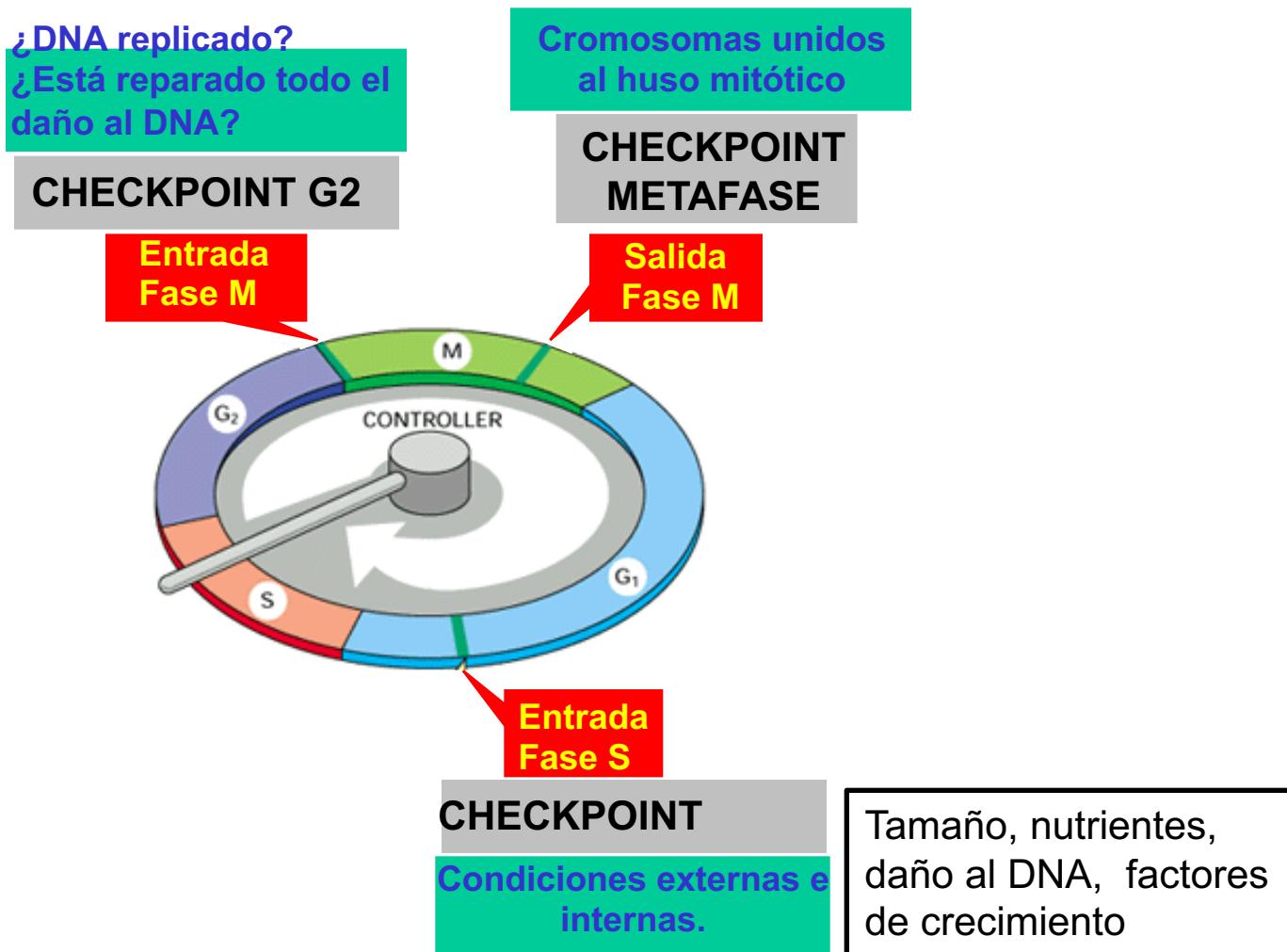


La actividad de las Cdks está regulada por la degradación de las ciclinas en el proteosoma

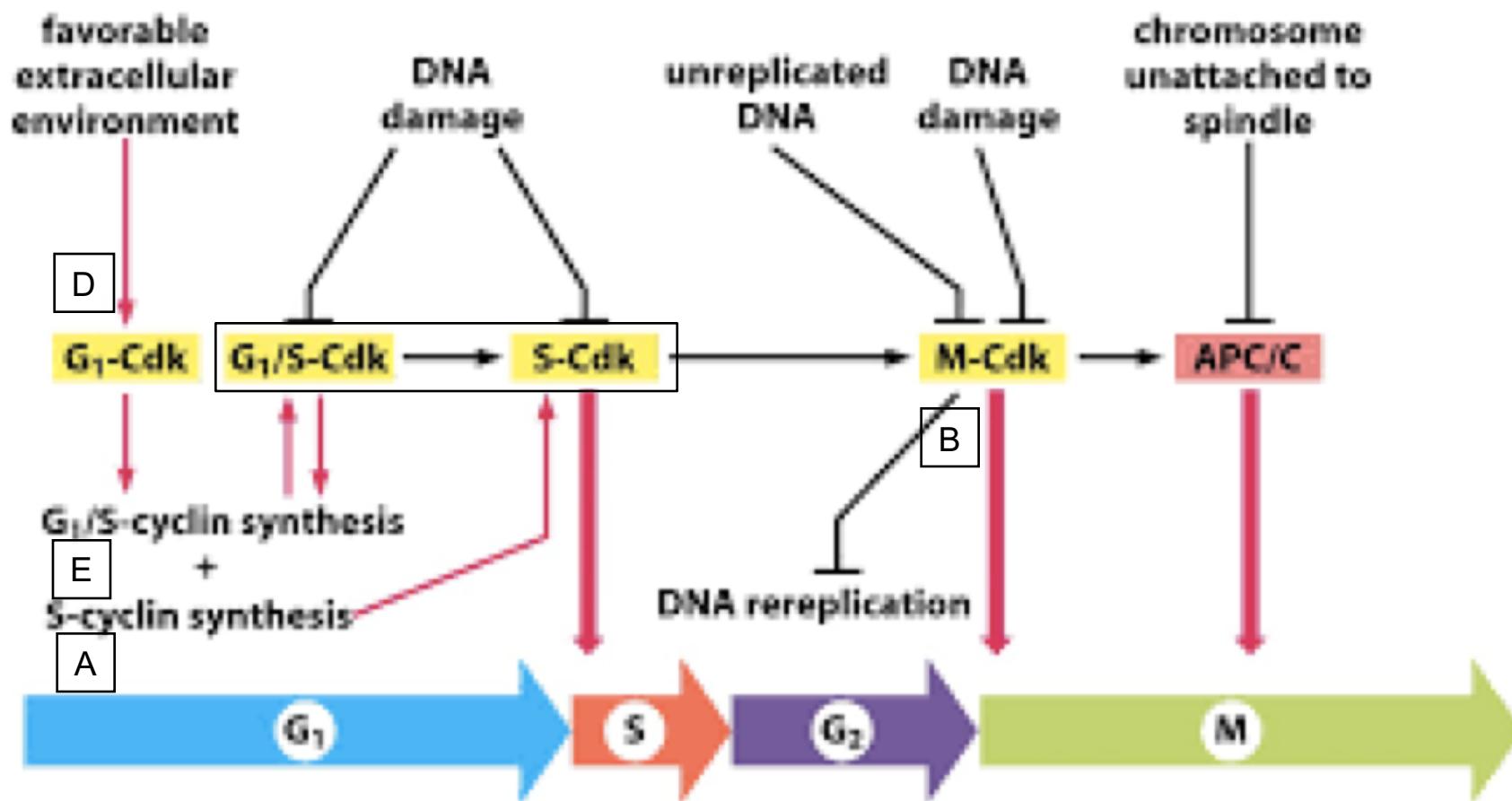


Puntos de control del ciclo celular

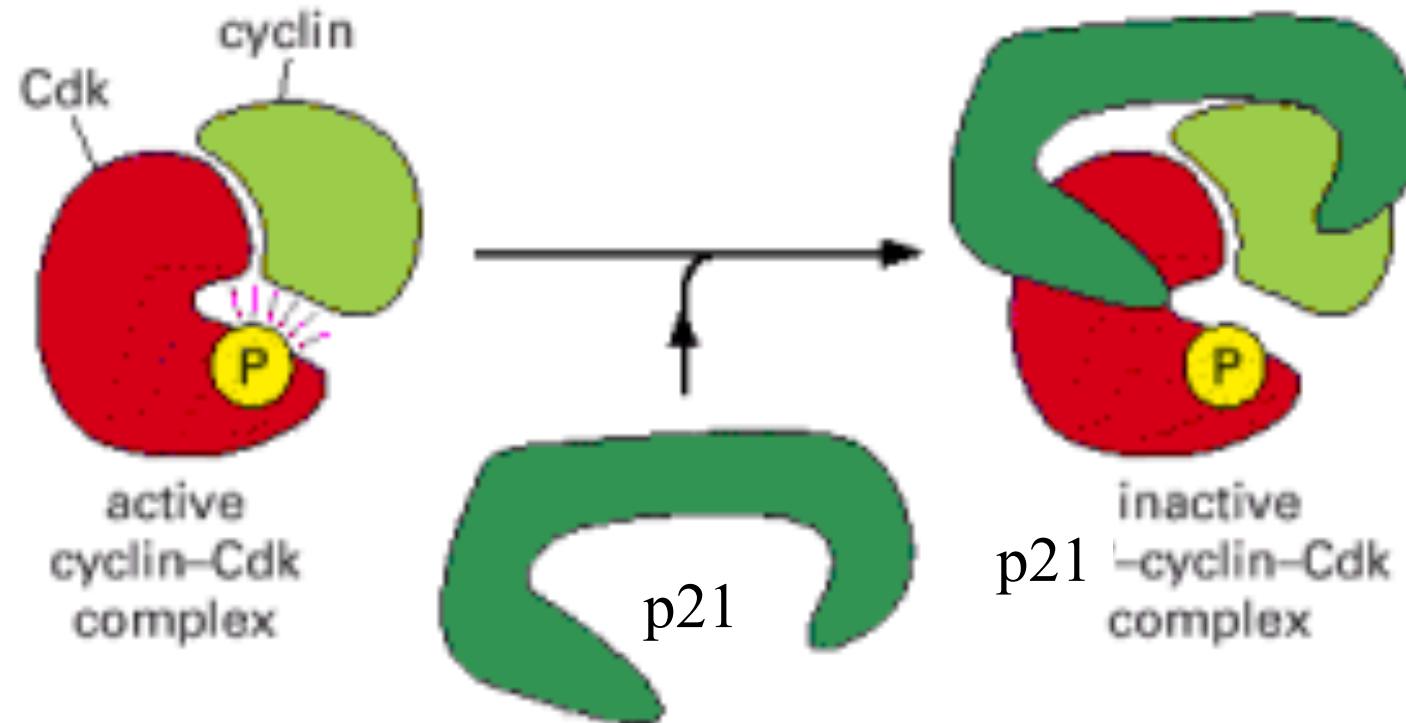
CHECKPOINTS



El sistema de control del ciclo celular puede detener el ciclo en distintos puntos de control



Algunas proteínas reguladoras de los complejos ciclina/Cdk interrumpen la progresión del ciclo celular en los distintos puntos de control

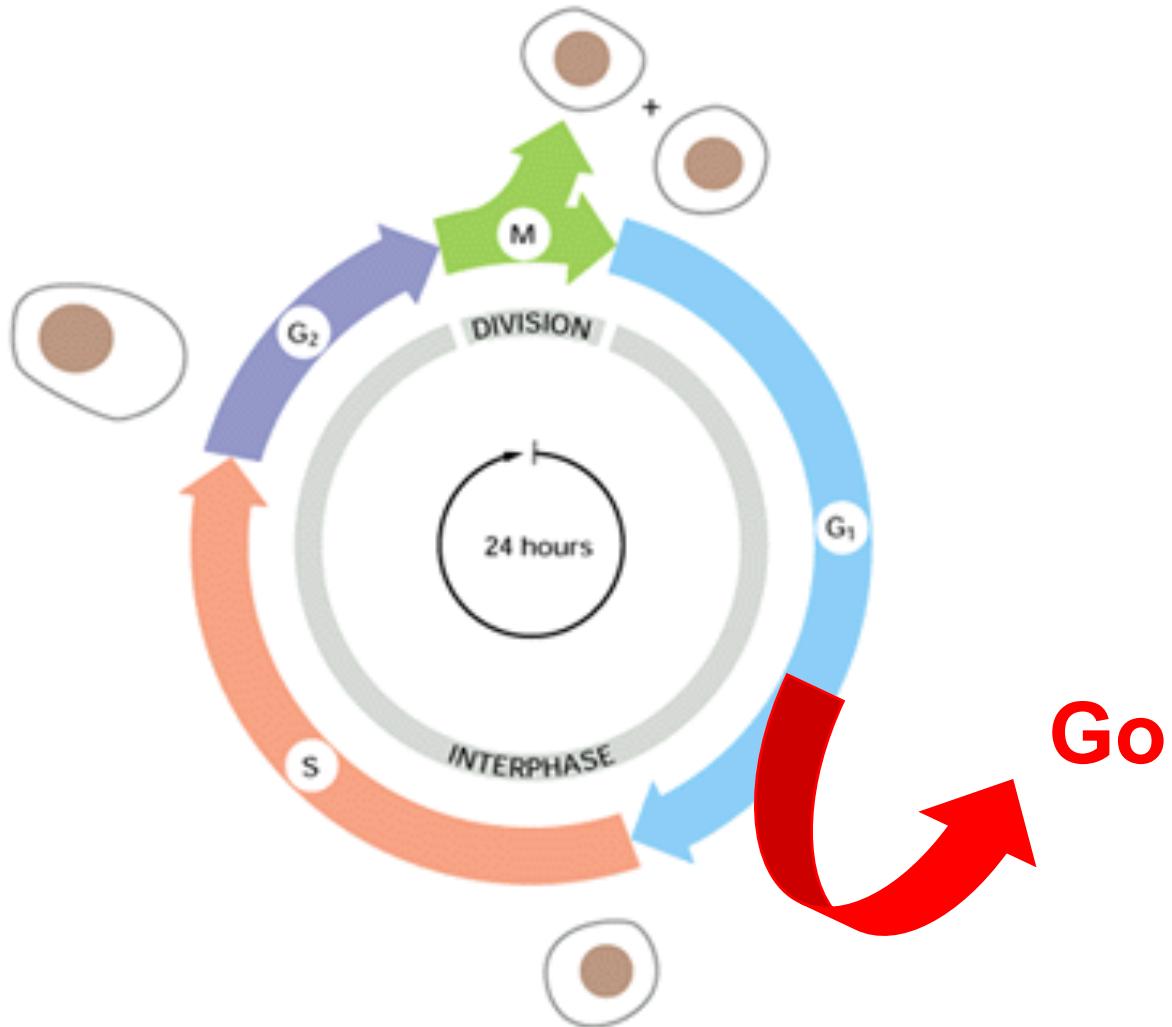


El daño al DNA puede detener el ciclo celular en un punto de control. En el caso de p21 inhibe el complejo ciclina-Cdk de G1/S

Proteínas reguladoras de Cdk

Cdk-activating kinase (CAK)	Fosforila y activa Cdk
Wee quinasa	Fosforila e inactiva Cdk
Fosfatasa Cdc25	Remueve fosfato inhibitorio de Cdk
p21, p27 y p16	Proteínas inhibidoras de Cdk/ciclinas
SCF, APC/C	Enzimas catalizadoras de la ubiquitinación de ciclinas
p53	Promueve transcripción de genes que detienen ciclo celular (p21)

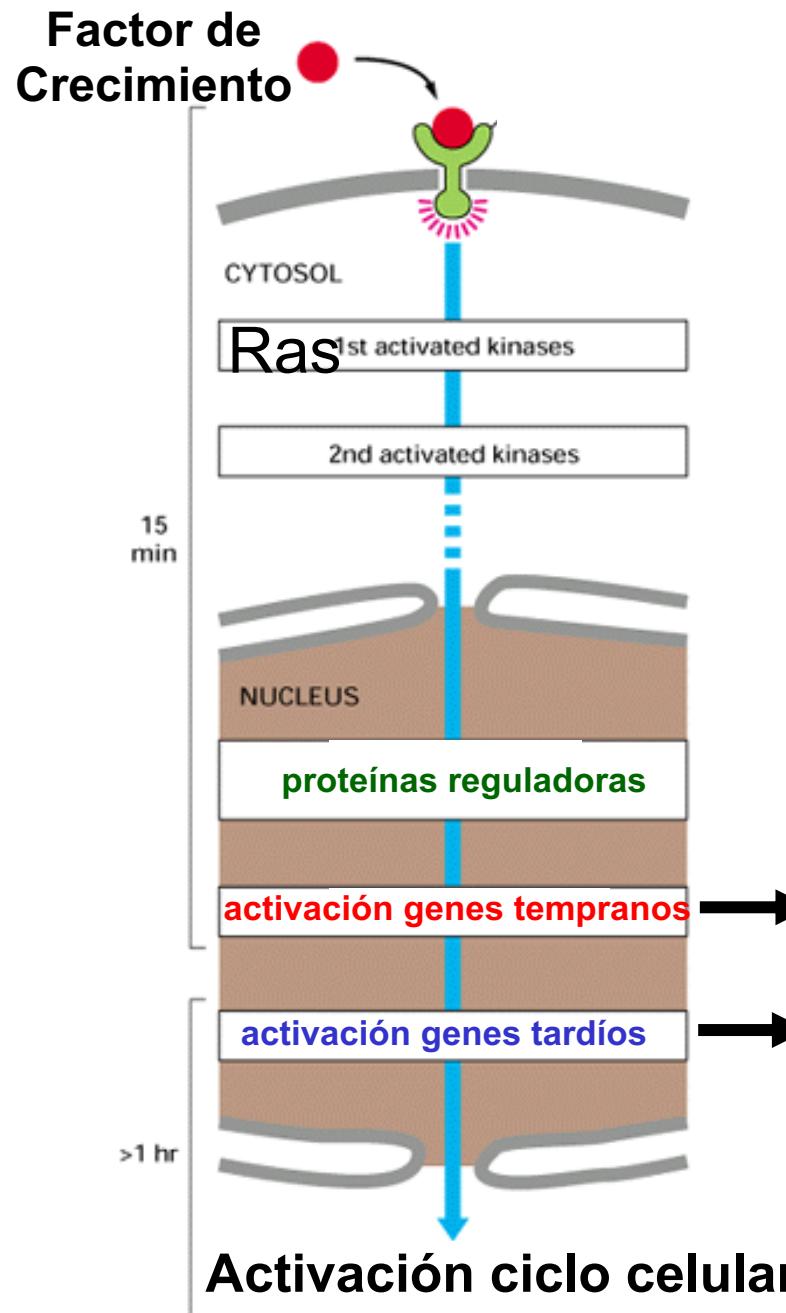
Fase G₀



Go

- Durante esta fase la célula realiza funciones metabólicas normales.
- Sin embargo no se prepara para la división.
- Las células diferenciadas están en Go.
- Algunas células como las neuronas y células musculares permanecen indefinidamente en Go y puede que nunca se dividan.

Los factores de crecimiento controlan la entrada al ciclo celular



NOMBRE	ACCION
PDGF	Proliferación tejido conectivo
EGF	Proliferación de varios tipos celulares
FGF	Proliferación de varios tipos celulares

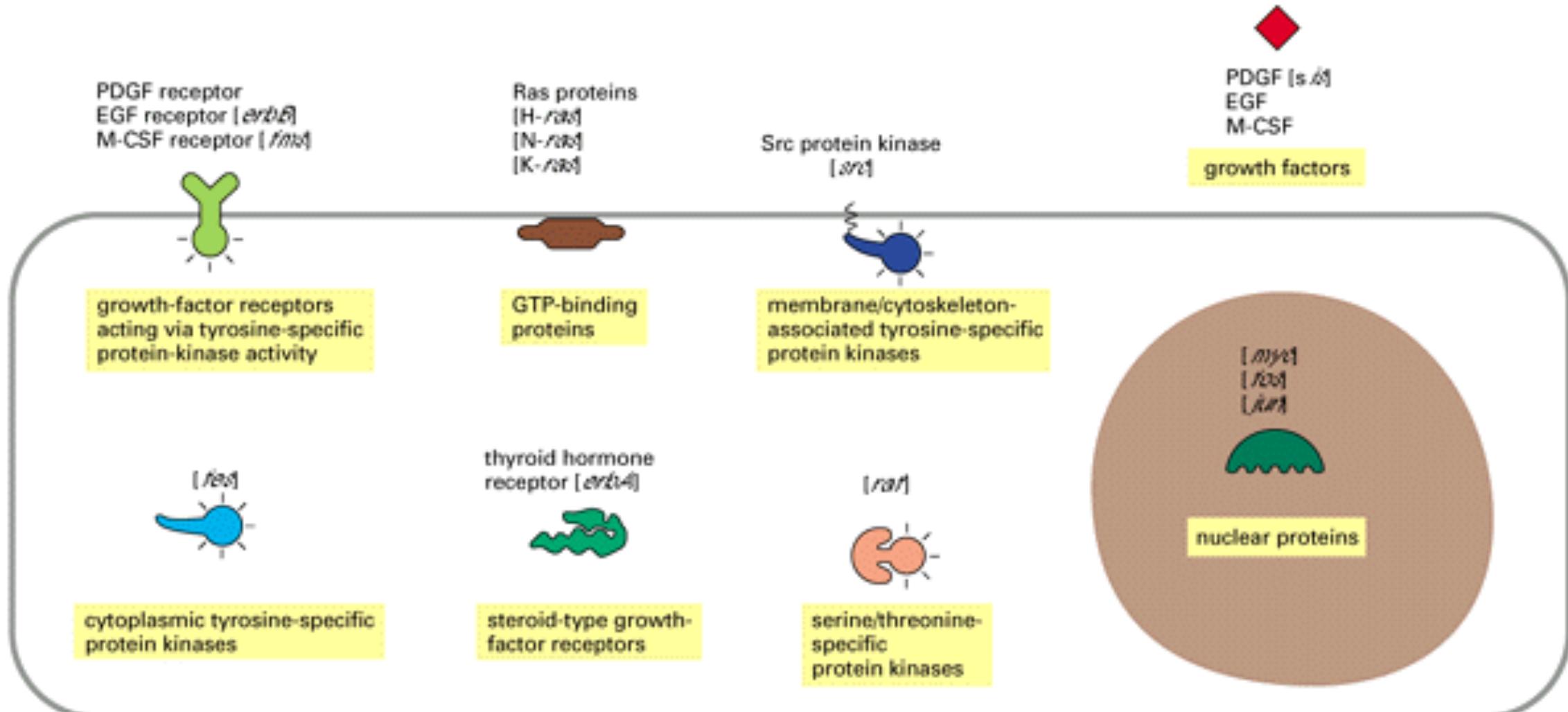
c-myc, c-jun, c-fos (factores de transcripción)

Genes que gatillan el inicio y el paso de G1 a S

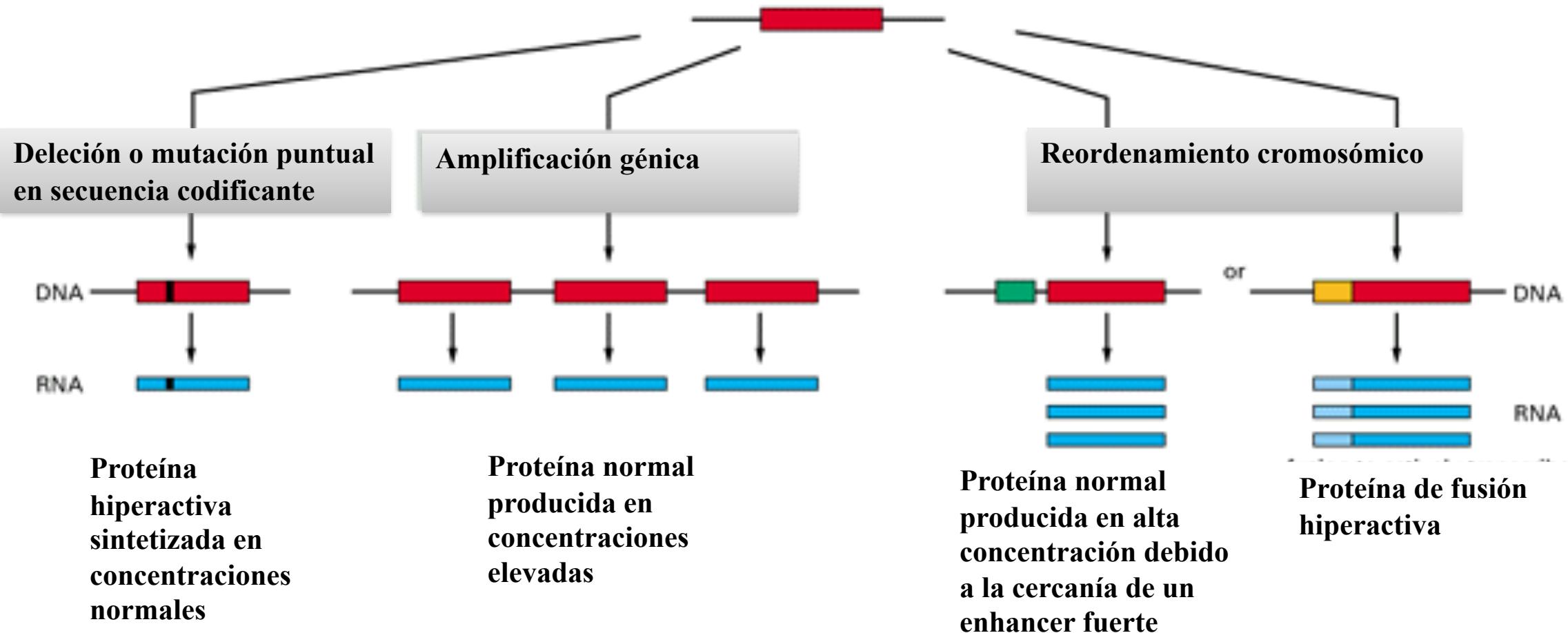
Características de una célula tumoral

- Disminuye la adhesión. División independiente de adhesión
- Menor requerimiento de factores de crecimiento
- Ausencia de fibras de estrés (actina)
- Crecimiento a alta densidad (ausencia de inhibición por contacto)
- Proliferación indefinida

Proto-oncogenes



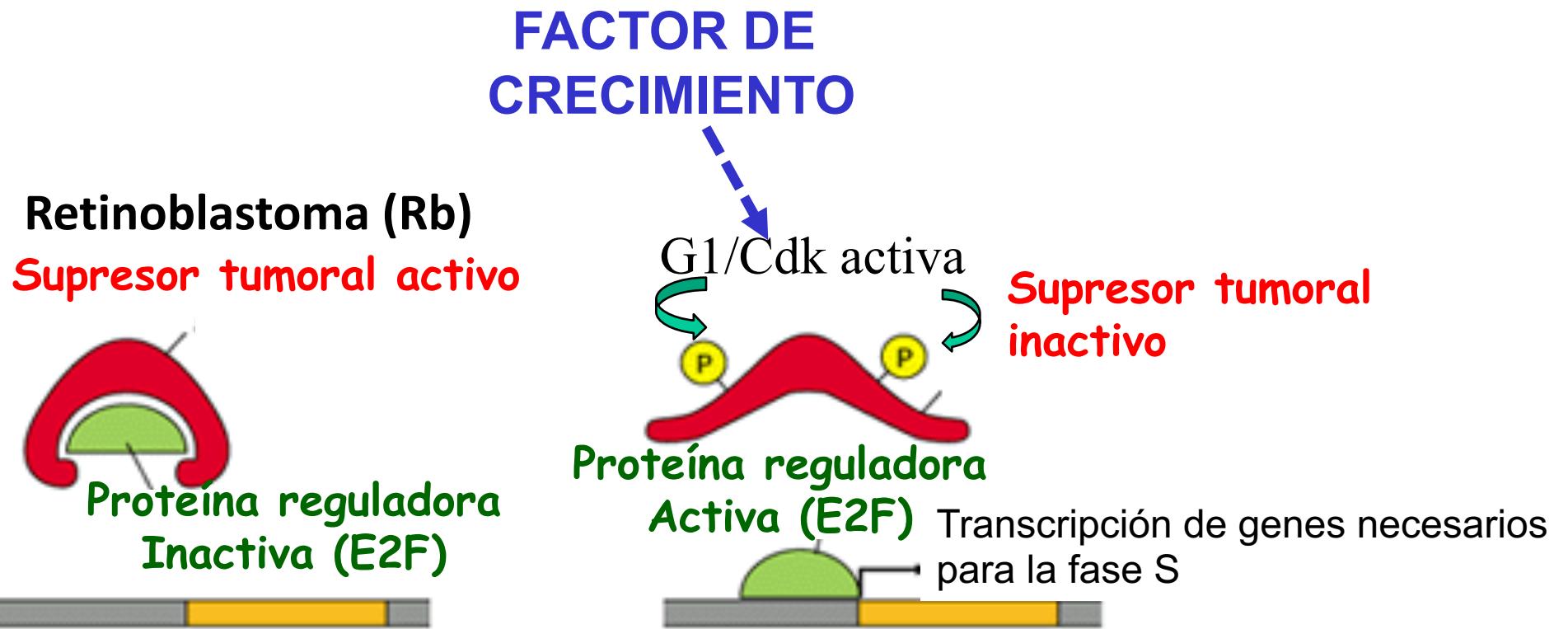
De proto-oncogen a oncogen



La hiperactividad o aumento en la concentración de un proto-oncogen puede transformarlo en un oncogen

Supresores tumorales: impiden la progresión del ciclo celular cuando las condiciones externas y/o internas no son las adecuadas

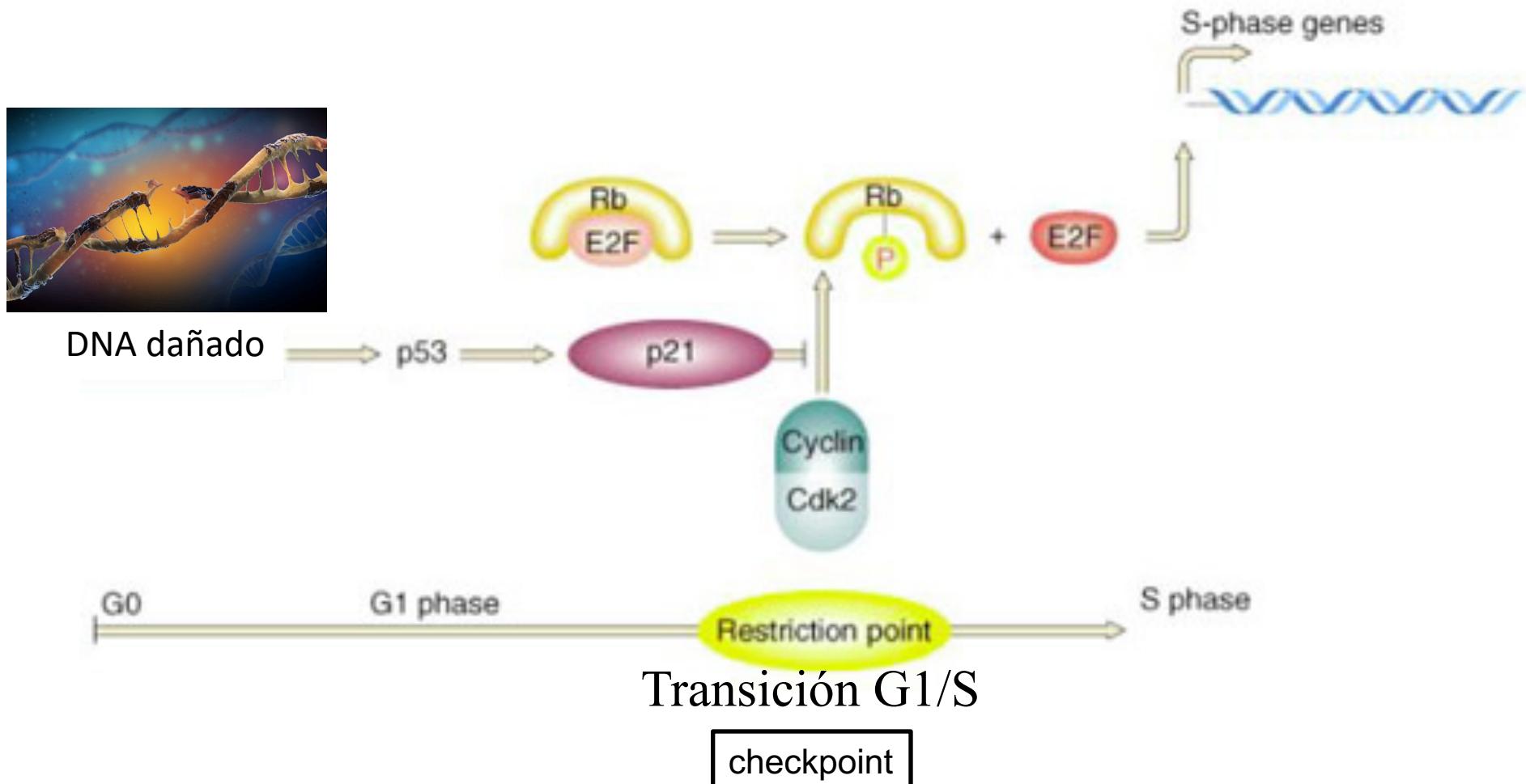
Funcionan en los puntos de control



Célula estancada en G1
que puede abandonar el ciclo a Go

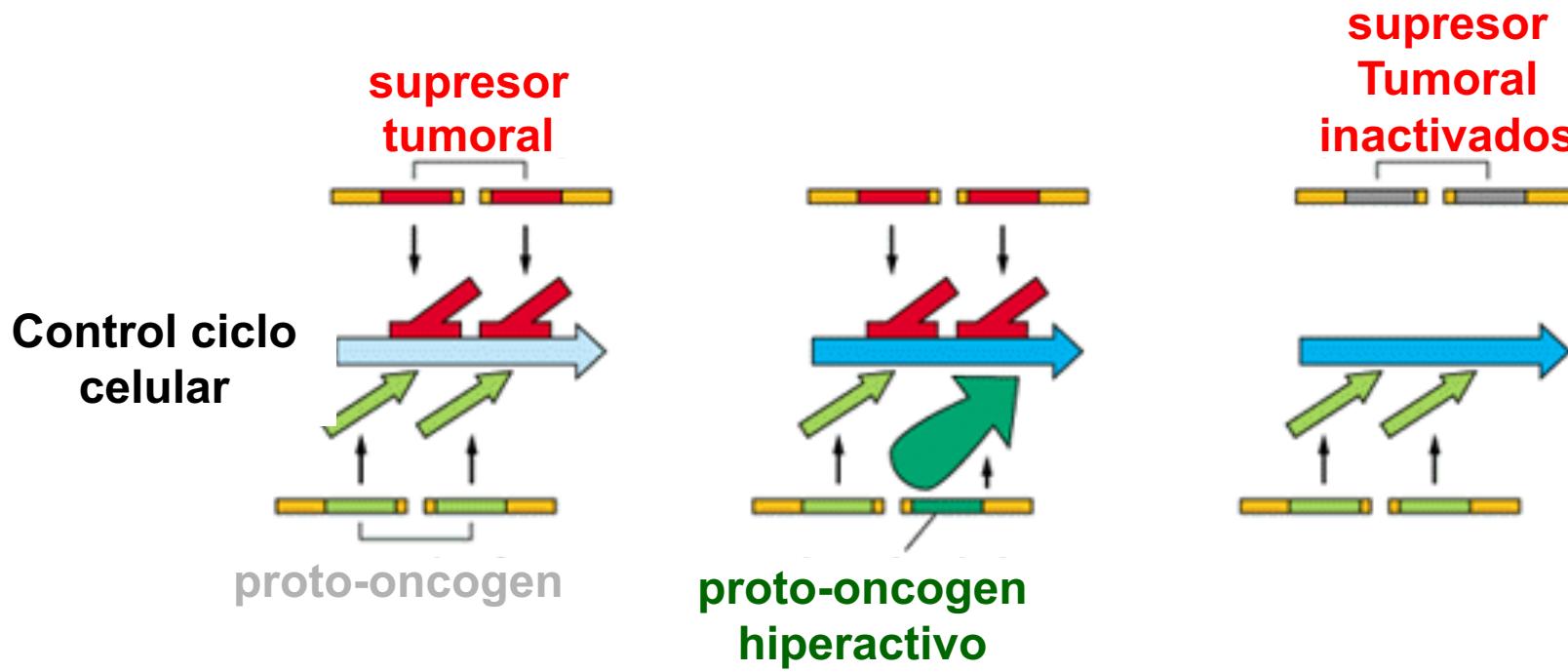
Célula en proliferación

Supresores tumorales que impiden la progresión del ciclo celular cuando el DNA está dañado: p53, p21, Rb (retinoblastoma)



La inactivación o pérdida de función de proteínas supresoras de tumores (mutaciones que ocasionan pérdida de función) puede dar lugar a la formación de tumores.

Proto-oncogenes y supresores tumorales

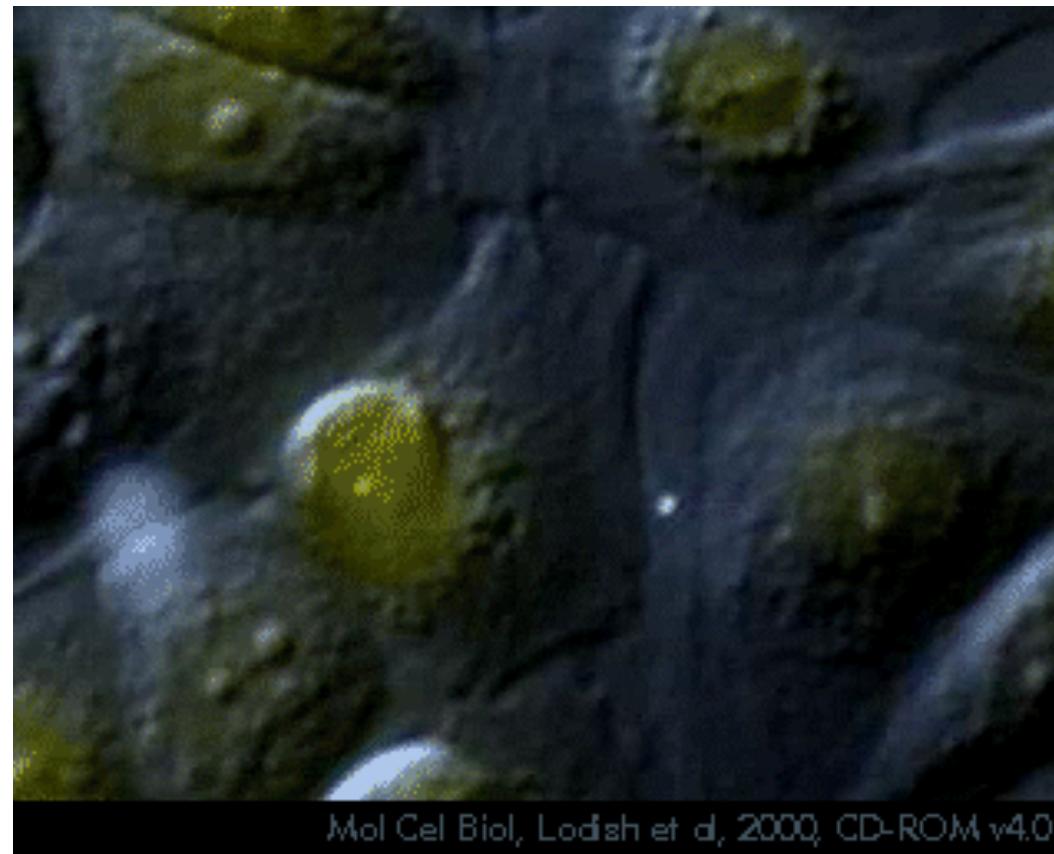


Proliferación
normal

Exceso
Proliferación

Exceso
Proliferación

Muerte celular: apoptosis vs necrosis



Mol Cel Biol, Lodish et al, 2000, CD-ROM v4.0

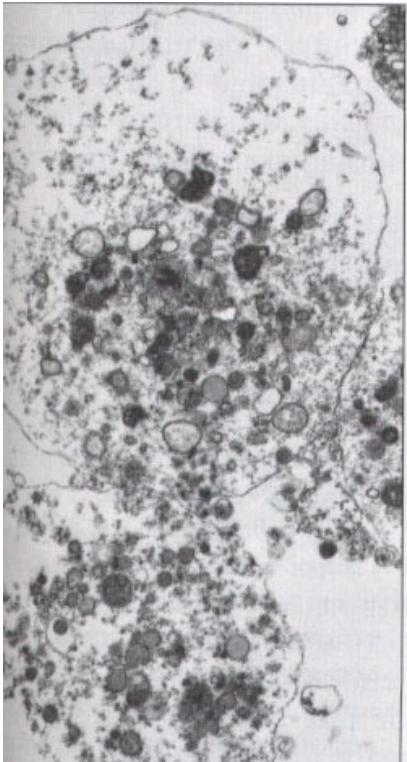
Daño celular: necrosis

- Causado por agentes externos (químicos, mecánicos)
- Células explotan por daño a la membrana
- Contenidos celulares son liberados al exterior
- Inflamación

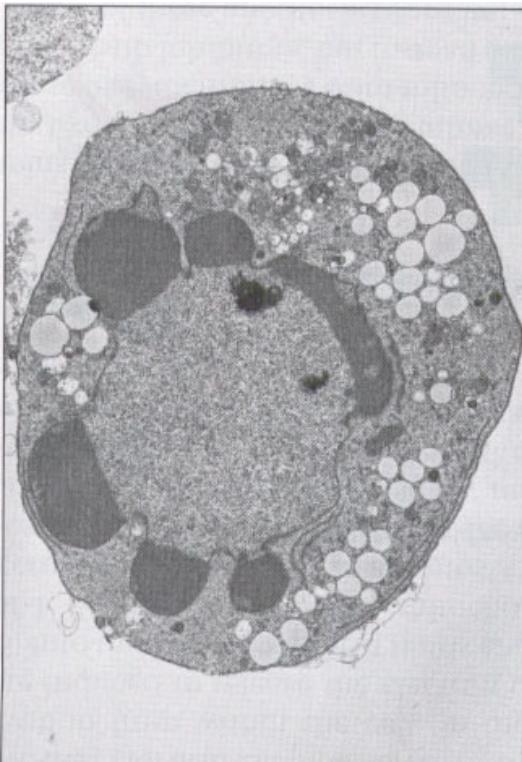
Apoptosis: muerte celular programada

- Disminución del tamaño celular
- Destrucción de mitocondrias (liberación de citocromo C)
- Fragmentación del núcleo
- Fagocitosis por macrófagos (NO hay inflamación)

Morfología de células apópticas y necróticas



NECROSIS



APOPTOSIS



¿Cuándo cometen suicidio las células?

Durante el desarrollo

Metamorfosis de la cola en anfibios

Remoción del tejido entre los dedos

Remodelación de sinapsis

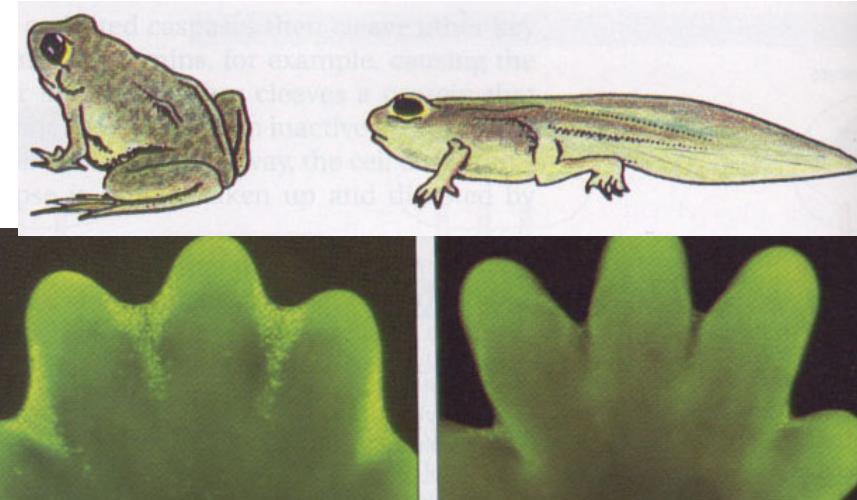
Mantenimiento de tejidos

Eliminación de células viejas

Destrucción de células que representan un peligro para el organismo

Células infectadas con virus

Células con daños en su DNA (evitar cáncer)



¿Qué lleva a una célula a cometer suicidio?

- Programa genético de la diferenciación
- Ausencia de señales positivas
 - Factores de supervivencia
- Llegada de señales negativas
 - Aumento de los niveles oxidantes en la célula
 - Daño al DNA (oxidantes, luz UV, rayos X, etc)
 - Factores proteicos que activan vías de señalización de muerte que inducen apoptosis (TNF, Fas,etc)