

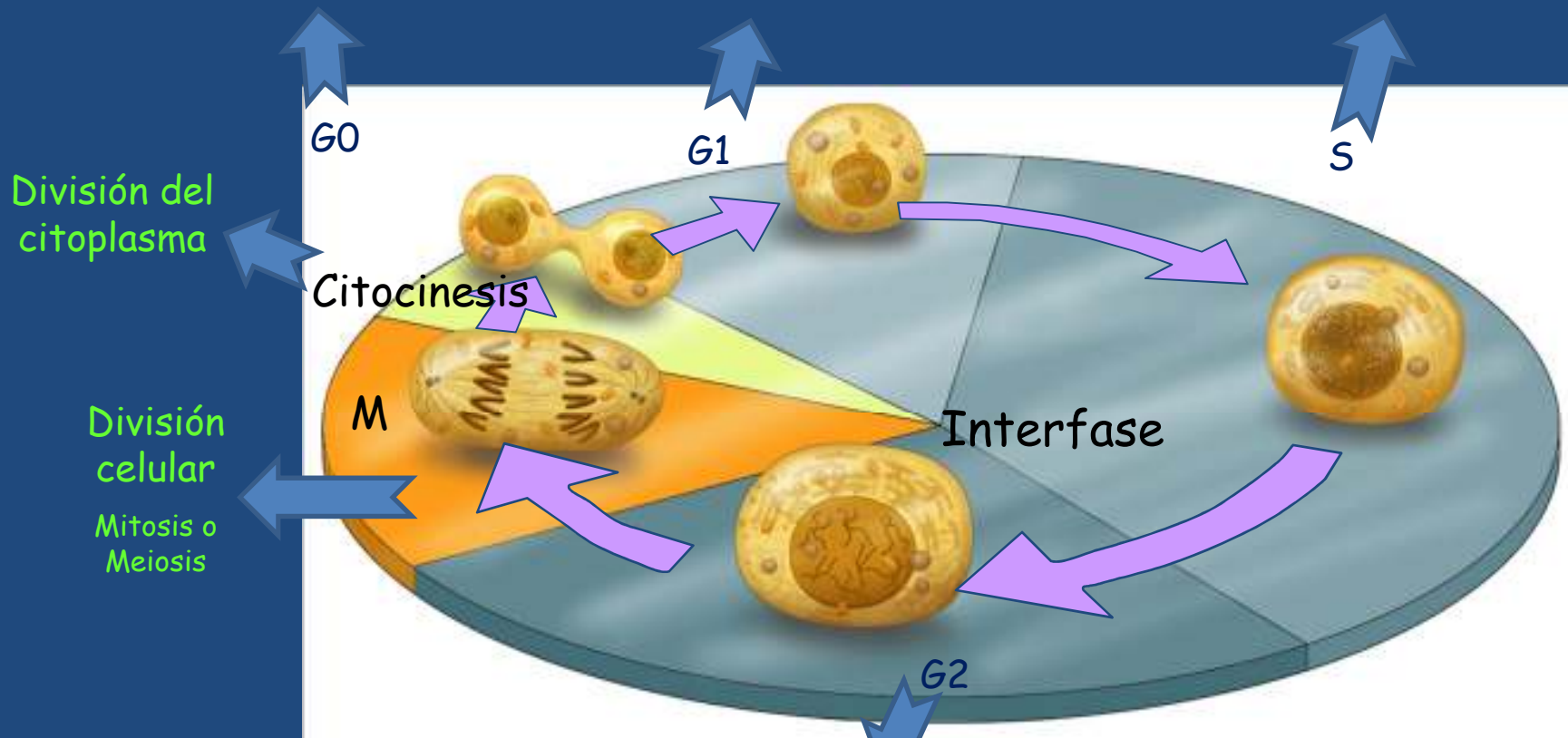
Ciclo Celular



Fase permanente en células que no entran nunca en mitosis. Estado de quiescencia.

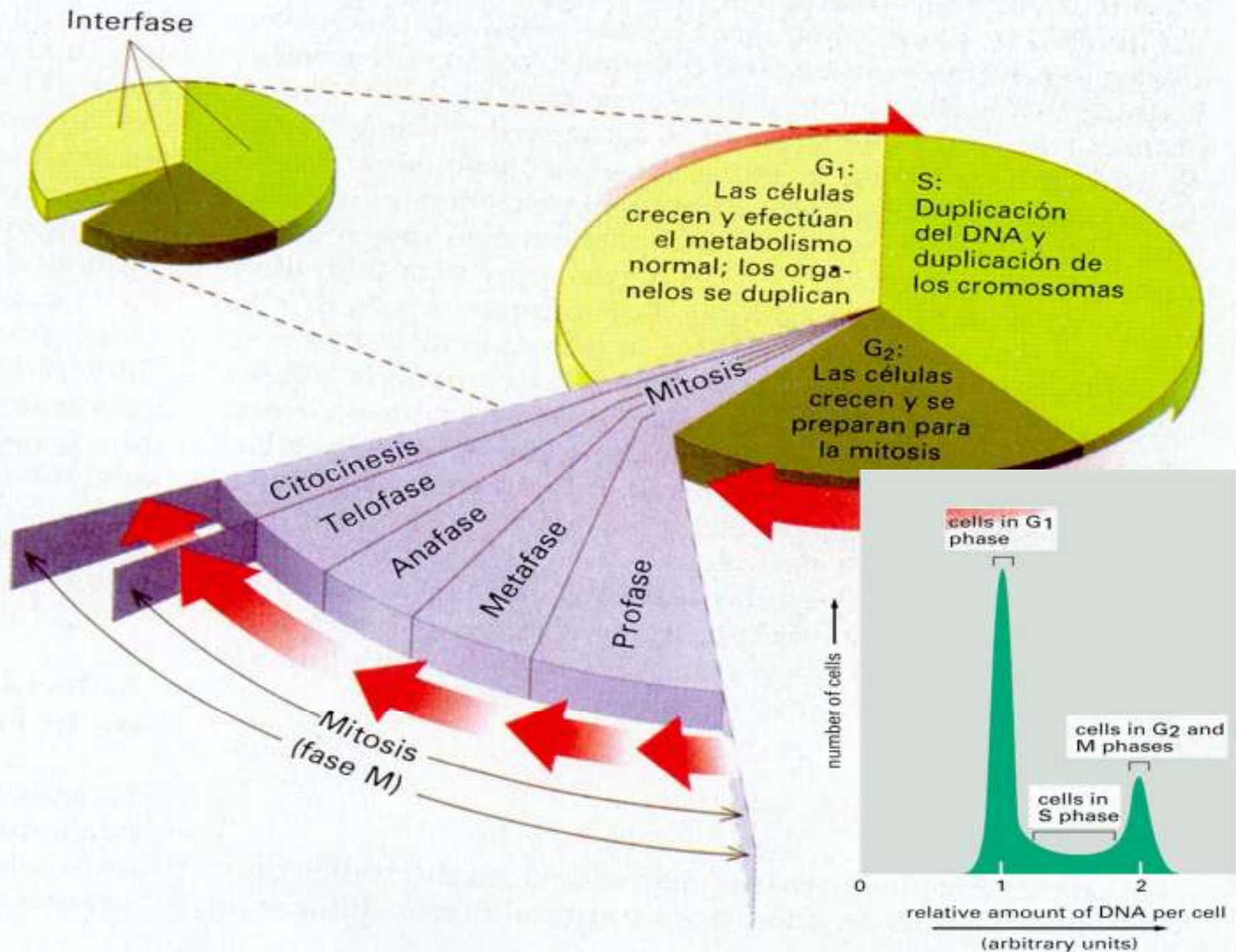
Síntesis de proteínas y aumento del tamaño celular.

Replicación del ADN y síntesis de histonas.

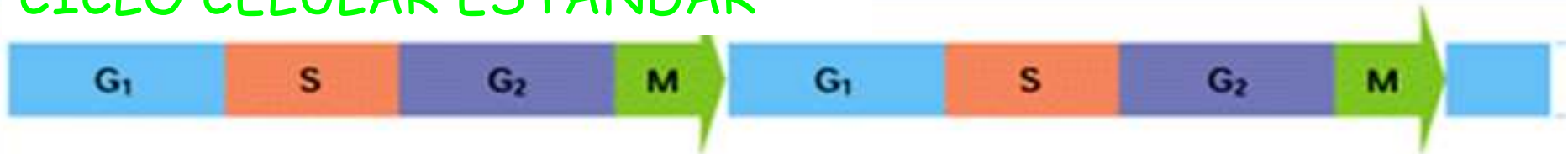


Transcripción y traducción de genes que codifican proteínas necesarias para la división. Duplicación de los centriolos

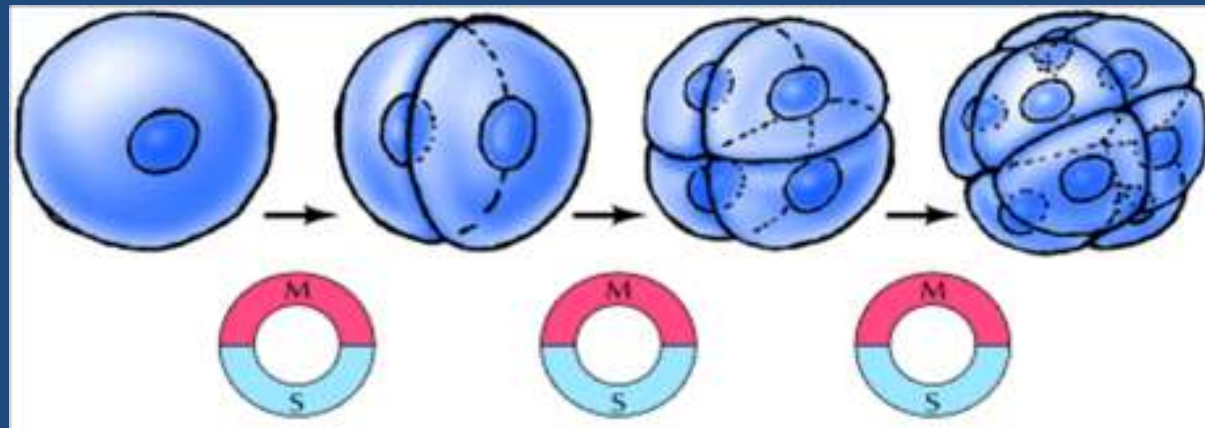
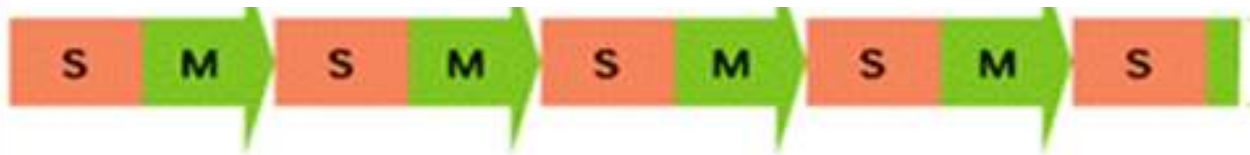
G1: 4 HORAS
S: 9 HORAS
G2: 4 HORAS
MITOSIS: 1 HORA



CICLO CELULAR ESTANDAR



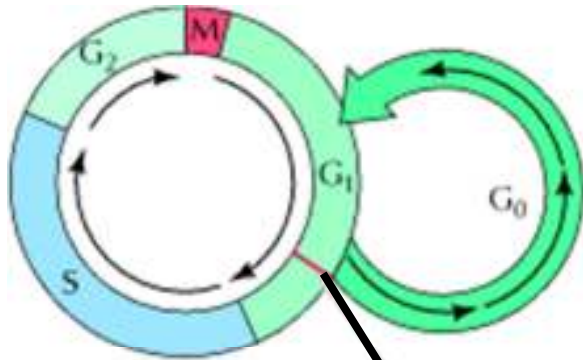
CICLO CELULAR EMBRION (1^ª ETAPAS)



Algunas células se dividen rápidamente, otras como los glóbulos rojos pierden la capacidad de dividirse.

Algunas (hepatocitos), conservan, aunque la utilizan muy escasamente. Se dividen si se remueve parte del hígado. Hasta que retorna a su tamaño normal.

REGULACIÓN DEL CICLO CELULAR



Punto de restricción

FACTORES DE
CRECIMIENTO

CÉLULAS
ANIMALES

Si no se cumplen condiciones de tamaño celular, presencia de nutrientes, temperatura, el ciclo se detiene y la célula deja de crecer o dividirse.



G1

Intervalo entre mitosis y comienzo de la replicación del ADN. La célula es metabólicamente activa y está creciendo.

La célula supervisa su entorno, su propio tamaño.

Los complejos ciclinas-quinasas se expresan.

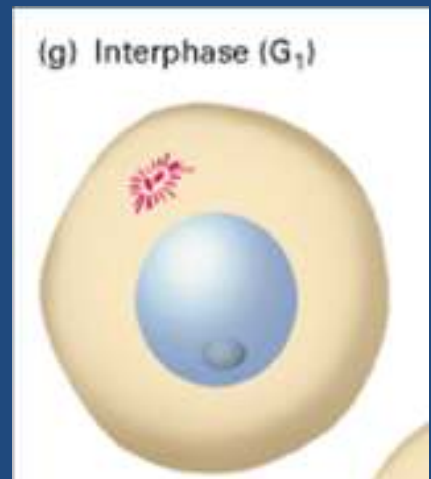
La célula decide si continúa en el ciclo proliferativo que lo conducirá a la replicación del ADN o si deriva a la diferenciación.

Se defosforilan determinadas proteínas encargadas de activar a las ADN polimerasas.

Para terminar la G1 e ingresar a la fase S, la **ciclina G1** aumenta su concentración a partir del **punto R** y activa la quinasa **cdk2**.

FACTOR PROMOTOR DE LA REPLICACIÓN (FPR): activa la síntesis del ADN.

Cuando la concentración de ciclina decrece, la cdk2 se libera y el complejo FPR se desactiva. Los niveles de cdk2 son constantes en todo el ciclo.

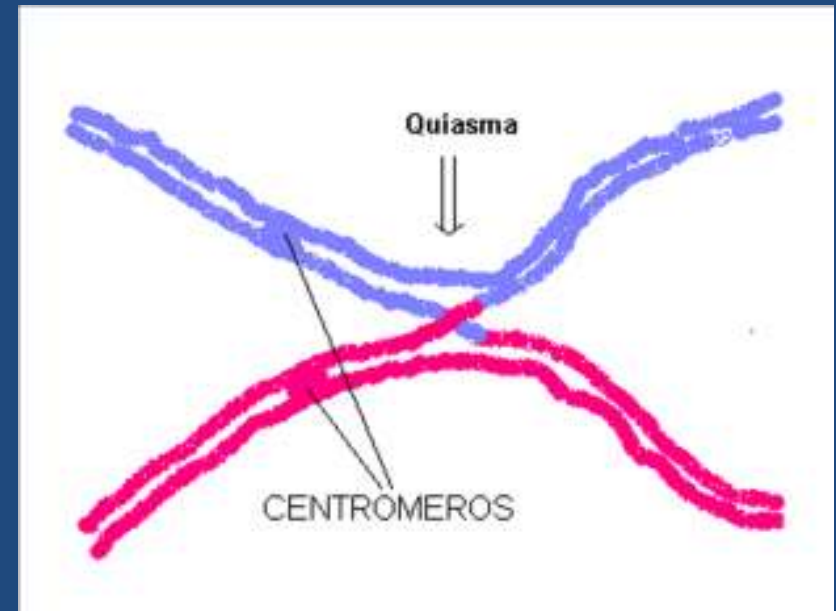
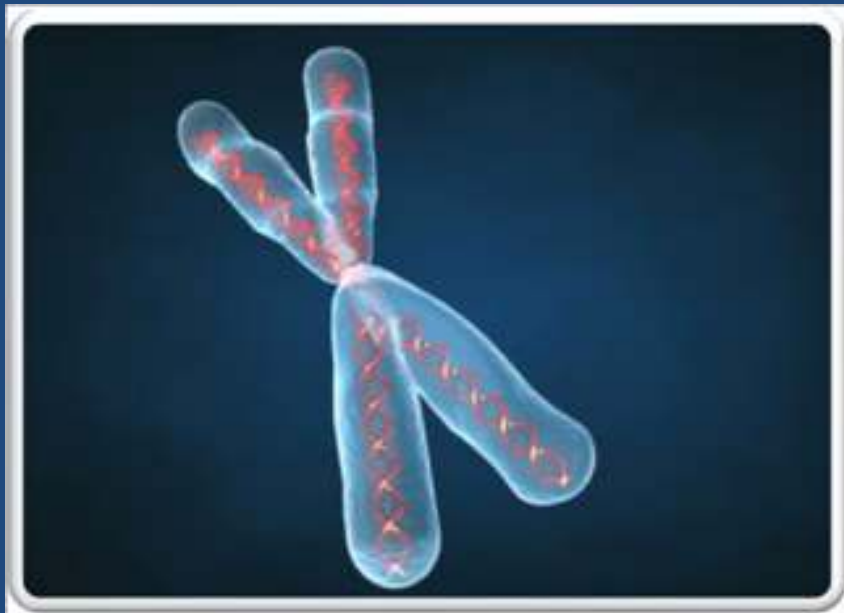


Fase S

Duplicación o síntesis. Se produce la replicación del ADN y de los centrómeros. Comienza cuando la célula adquiere el tamaño suficiente y ATP necesario.

Los nuevos "ADNs" quedan unidos por el centrómero hasta la mitosis, recibiendo el nombre de cromátidas hermanas, la fase S tiene una duración de 8 horas aprox.

Se sintetiza ADN e Histonas



G₂

Tiempo que transcurre entre la duplicación del ADN y el inicio de la mitosis.

Prosigue el crecimiento de la célula, hay síntesis de proteínas que constituirán el huso mitótico.

Se asegura que se ha completado la replicación y no sintetizan más ciclinas.

Se repara el ADN que se ha replicado.

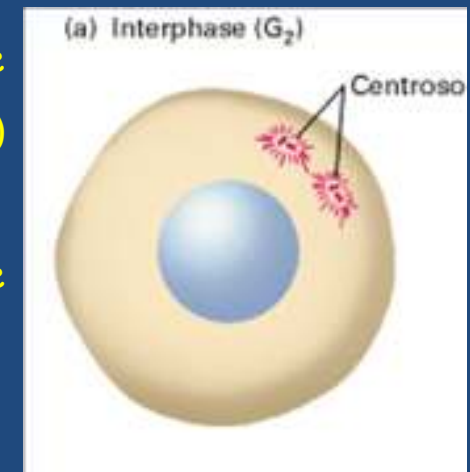
Se transcriben y traducen genes para proteínas implicadas en la división celular.

Los cromosomas empiezan a condensarse.

Sólo entran en mitosis las células que hayan completado la duplicación del ADN.

Al final de la G₂ aumenta la concentración de **ciclina mitótica** que se une a la **cdK2** componiendo el **FACTOR PROMOTOR DE LA MITOSIS (FPM)** que fosforila proteínas esenciales.

Cuando todos los cinetocoros se han ligado a las fibras del huso se desactiva este complejo.





Interfase:

Replicación Cromosómica (ADN/Prot). Transcripción de la eucromatina (Cromatina activa).

Mitosis:

Comienza con la condensación de la eucromatina. Pérdida de transcripción.

Metafase: Máxima condensación cromosómica. Fibra cromatina (30nm).

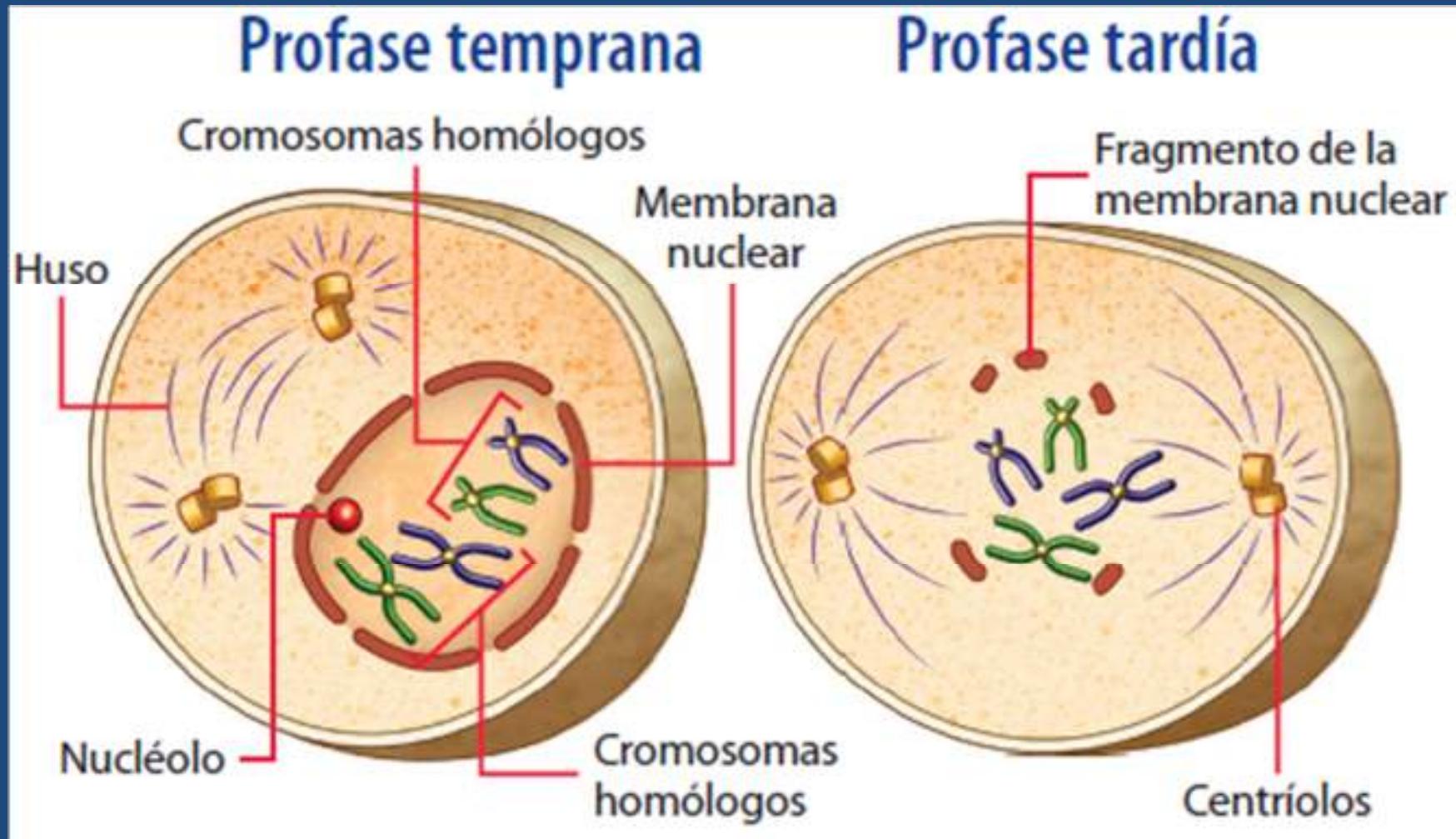
Cromosoma metafásico: contiene 2 cromátidas hermanas unidas por su centrómero.

Anafase: Separación de cromátidas hermanas.

Células embrionarias y de recién nacidos se dividen entre
80 y 90 veces en cultivos celulares.

Células de personas de 70 años, se dividen 20 a 30 veces,
en igual unidad de tiempo.

M → Mitosis: División Celular: separación de las cromátidas hermanas.



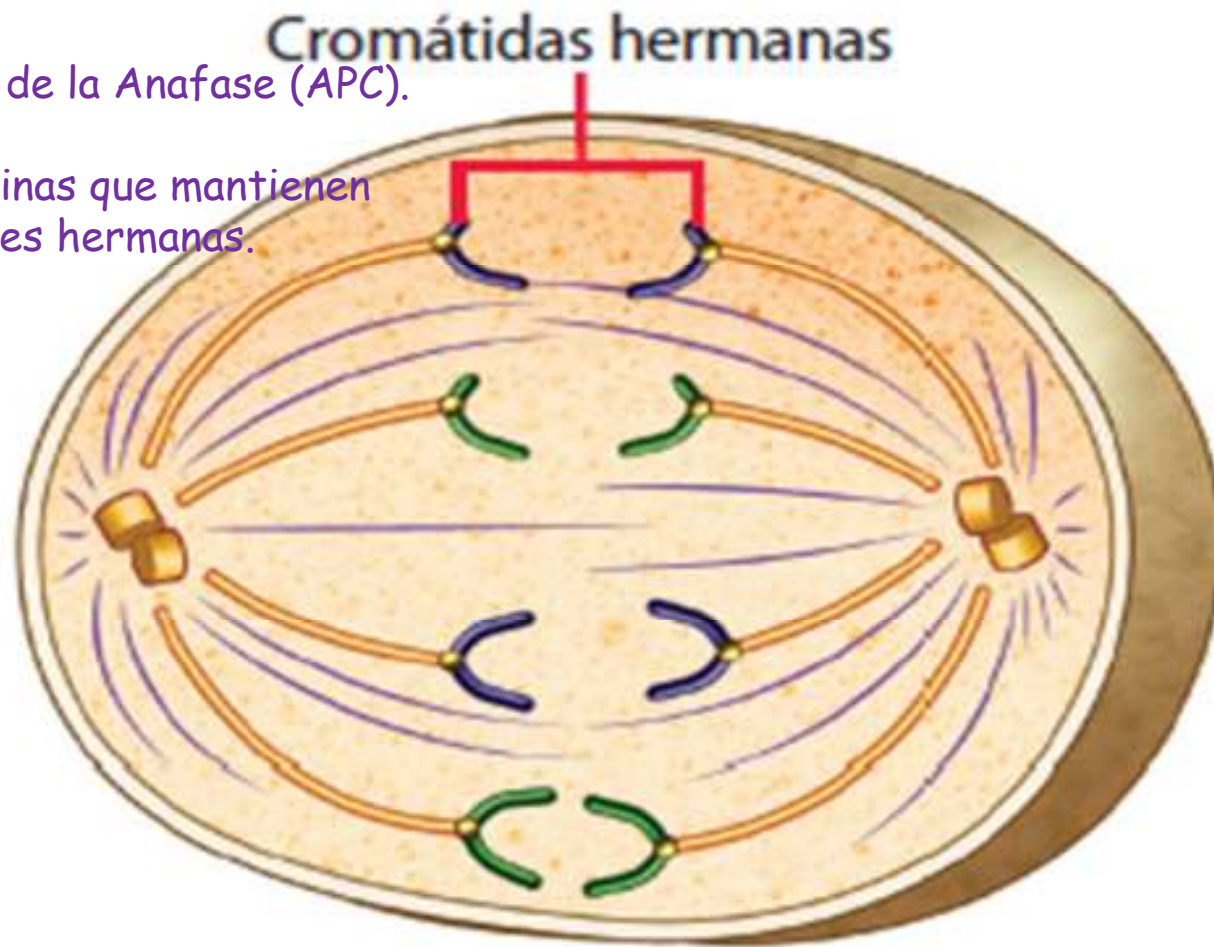
Anafase

- Separación de las cromátidas hermanas.
- Migración de los cromosomas simples hacia los polos.

Enzimas:

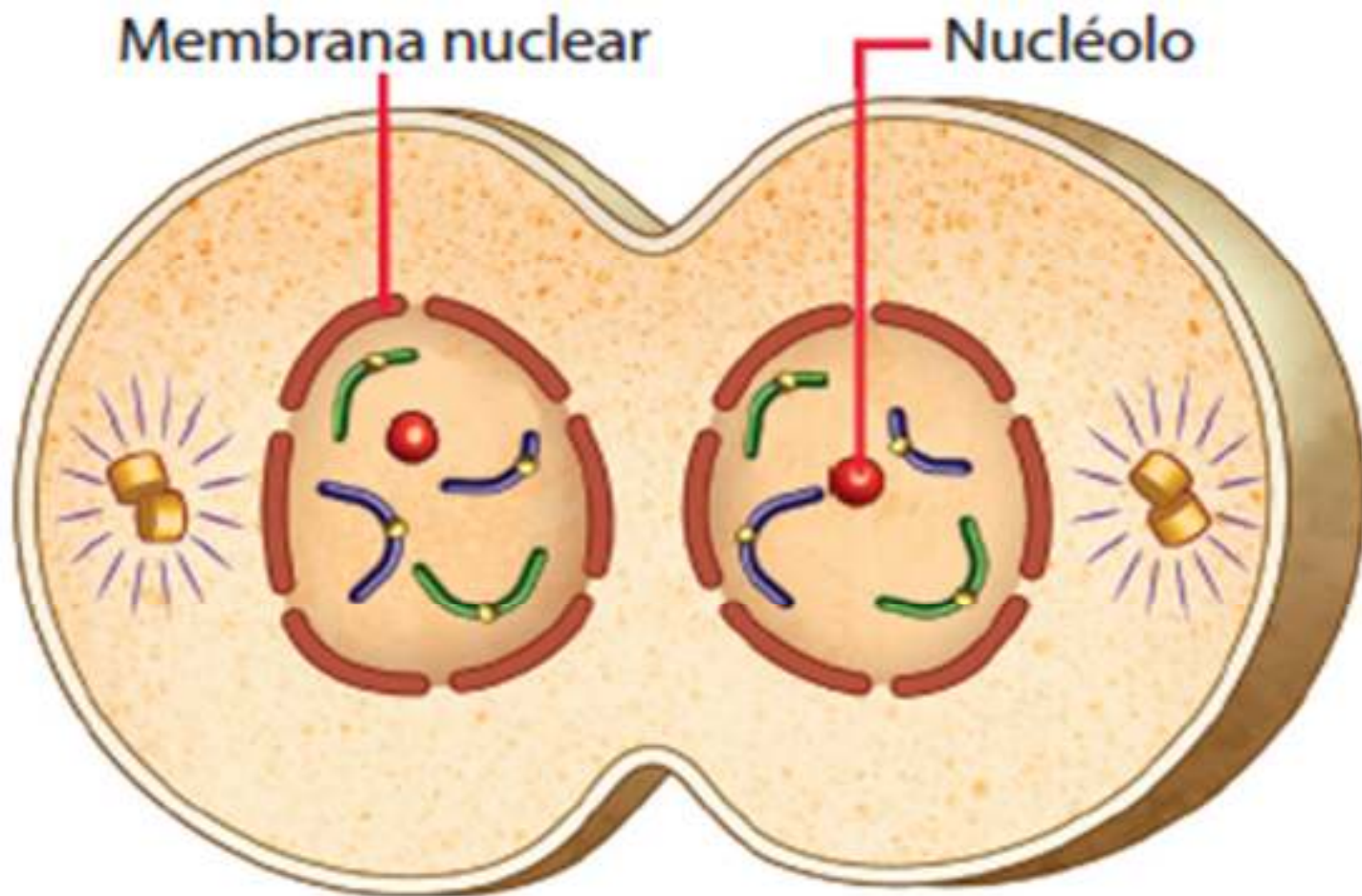
Complejo Promotor de la Anafase (APC).
Inician la anafase.

Degradan las cohesinas que mantienen
unidos las cromátides hermanas.



Telofase

- Recuperación de la membrana nuclear y el nucléolo.
- Desintegración del huso.



Cambios de la Cromatina durante el Ciclo Celular



Fosforilación, metilación, desacetilación
compactación, heterocromatinización e inactivación.

Defosforilación, hipometilación, acetilación
Expresión génica!

Heterocromatinización → silenciamiento génico, condensación.
Eucromatina → actividad en la expresión génica.

Hetero-Cromatina inactiva, muy condensada → Se replica tardíamente
en Fase S. *La fase S ocurre una sola vez en el ciclo.*

Eu-Cromatina activa, poco condensada → Se replica temprano en Fase S.

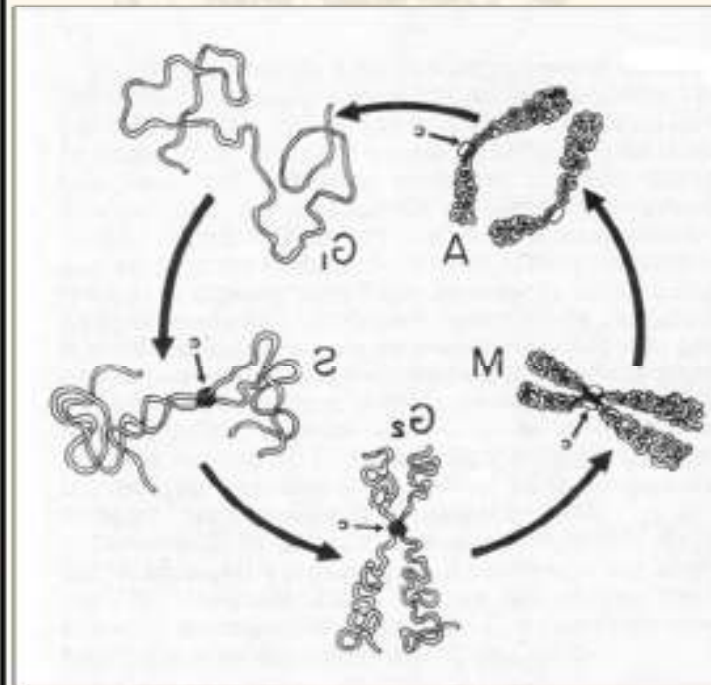
CICLO DE CONDENSACIÓN-DECONDENSACIÓN CROMOSÓMICA

INTERFASE

G1: Cromatina decondensada
Cromosomas dispersos de una sola cromátida.

S: Duplicación cromosómica.

G2: Cromosoma con dos cromátidas hermanas.



METAFASE

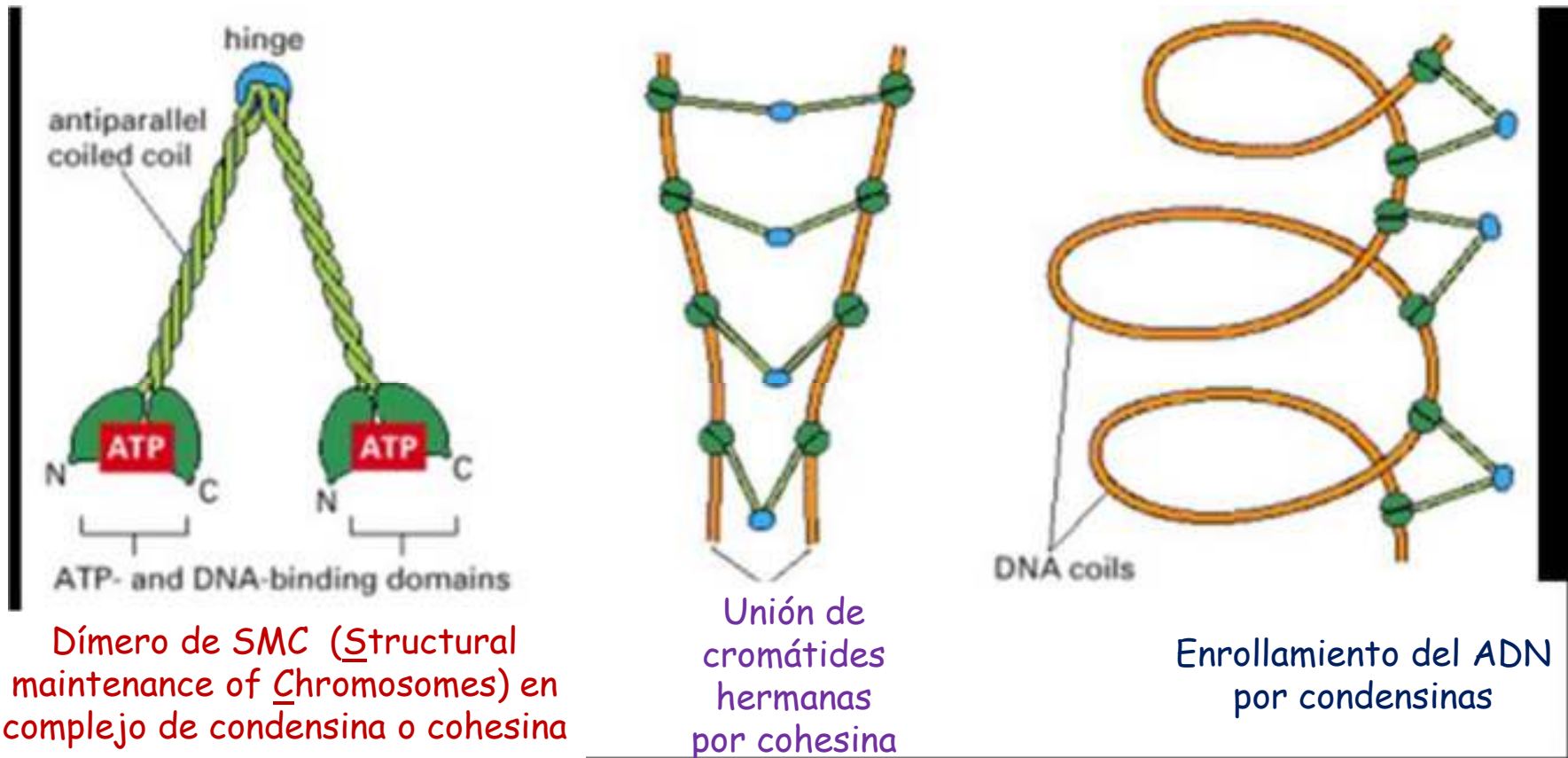
y

ANAFASE:

Condensación máxima y segregación cromosómica

Cohesinas y condensinas

Son complejos proteicos que contienen dímeros de proteínas SMC y pueden unirse al ADN por sus extremos globulares



Dímero de SMC (Structural maintenance of Chromosomes) en complejo de condensina o cohesina

Unión de cromátides hermanas por cohesina

Enrollamiento del ADN por condensinas

Las cohesinas "unen" a las cromátides hermanas a lo largo de toda su extensión

Las condensinas hidrolizan ATP y pueden "enrollar" el ADN bajo condiciones experimentales. No se conoce el mecanismo preciso de condensación por condensina

Control del ciclo celular

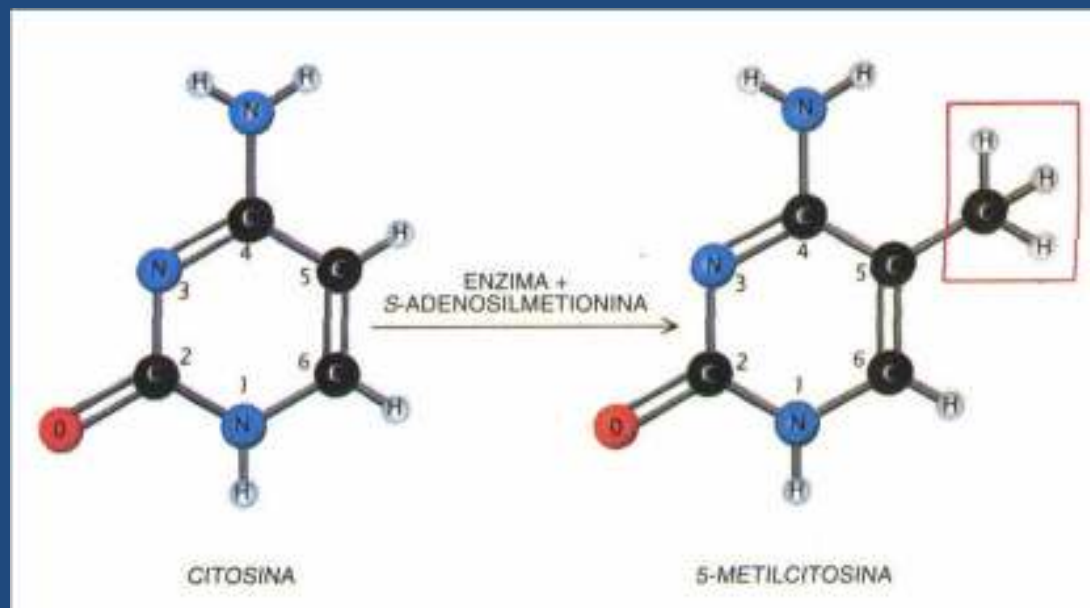
A) patrón de metilaciones de citocinas (introducción de grupos metilos - CH_3 en el anillo de citocinas del ADN).

B) longitud de los telómeros, telomerasa.

C) expresión de genes necesarios para que ocurra el ciclo celular.

En la replicación del ADN que precede a cada división celular se puede producir una metilación de las citocinas.

Si éstas forman parte del promotor y quedan metiladas, **se reprime la expresión del gen.**



Proteínas de Control del ciclo celular

Genes que codifican proteínas para el ciclo: enzimas y precursores de la síntesis de ADN, enzimas para la síntesis y ensamblaje de tubulina, etc.

Genes que codifican proteínas que regulan positivamente el ciclo (Protooncogenes). Activan la proliferación celular, para que células pasen a la fase S. Sistema de ciclinas (**C**) y quinasas dependientes de ciclinas (**CDK**).

C → proteínas reguladoras de vida corta: **CG1**, **CS**, **CM**.

CDK → enzimas que activan o inactivan otras proteínas fosforilándolas.

Las **C** y **CDK** se asocian formando el complejo **C-Cdk** y determinan la ocurrencia de las distintas etapas del ciclo.

Antioncogenes o Genes Supresores de Tumores.

Genes que codifican proteínas que regulan negativamente el ciclo.

Regulan el ciclo evitando que la mitosis continúe si se ha producido una alteración del proceso normal.

La mayoría de las moléculas de señalización extracelular que afectan la división crecimiento y supervivencia celular son proteínas solubles secretadas por otras células o presentes en la matriz extracelular:

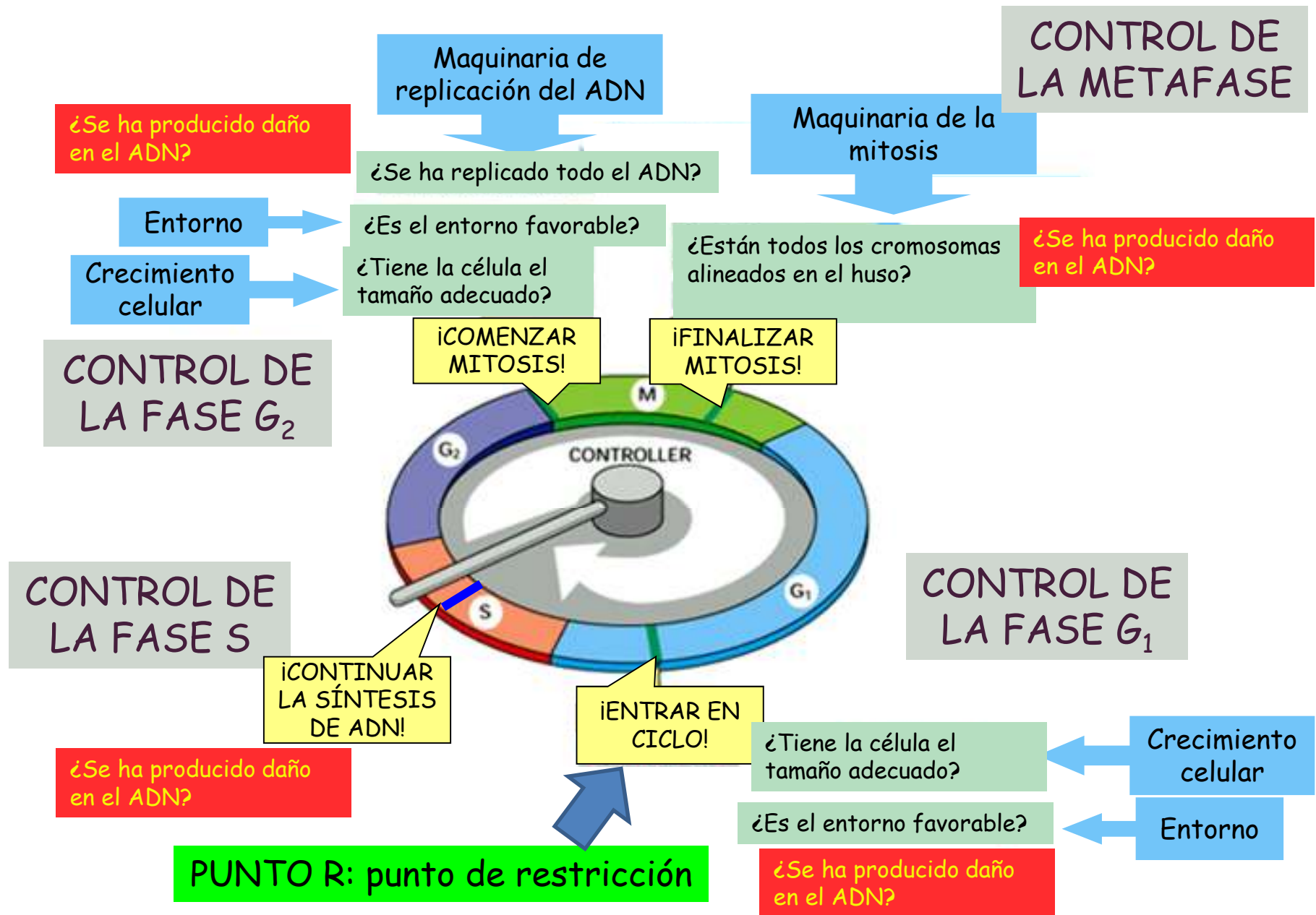
Mitógenos. Sustancias (mayormente proteínas) que estimulan la división celular contrarrestando los mecanismos intracelulares de freno que bloquean la progresión del ciclo celular

Factores de Crecimiento. Estimulan el crecimiento celular (aumento de la masa celular) mediante la promoción de la síntesis y la inhibición de la degradación de proteínas y otras macromoléculas.

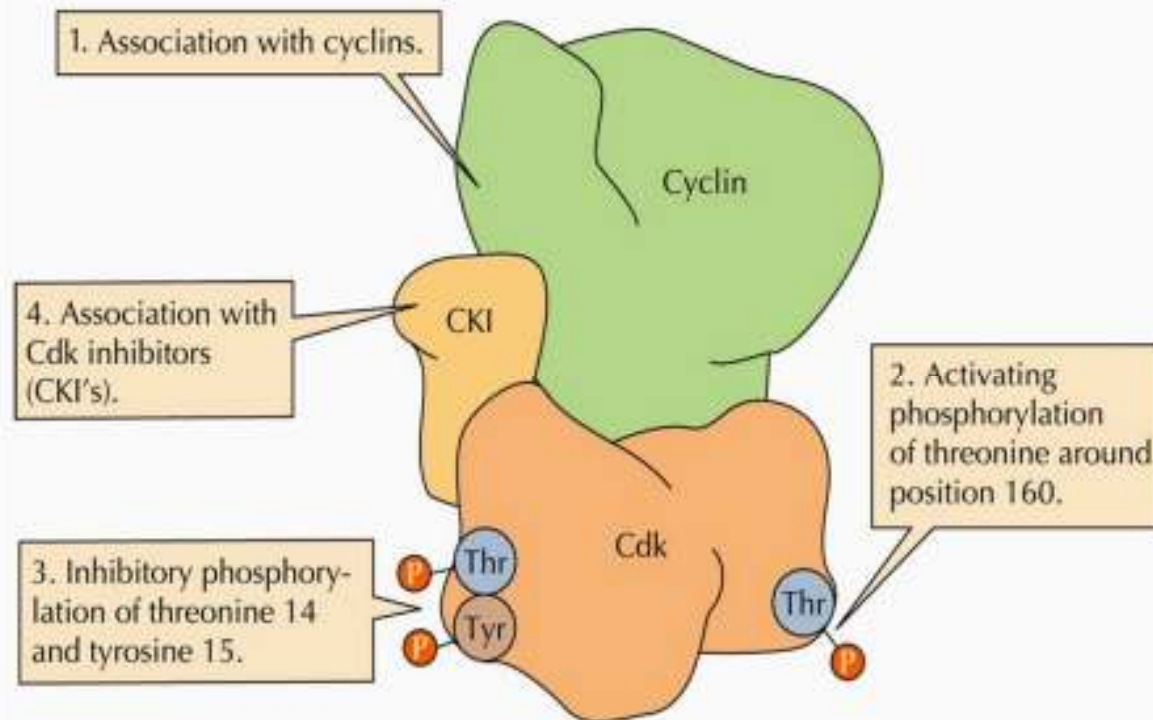
Factores de Supervivencia. Promueven la supervivencia celular por supresión de la apoptosis.

Estas categorías no se excluyen mutuamente ya que numerosas moléculas de señalización cumplen más de una de las funciones señaladas.

PUNTOS DE CONTROL DEL CICLO CELULAR



REGULADORES DEL CICLO CELULAR → Mecanismos de regulación de las Cdk

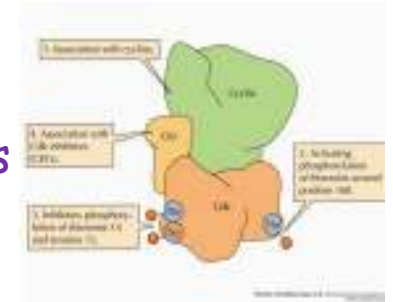


Genes 'de verificación', codifican:

- productos que evitan mutaciones de genes reguladores del ciclo.
- proteínas que inactivan las CDK por fosforilación/desfosforilación.
- proteínas inhibidoras del ciclo (por ej., p53).
- proteínas que inducen la salida del ciclo hacia un estado celular diferenciado o hacia la apoptosis.

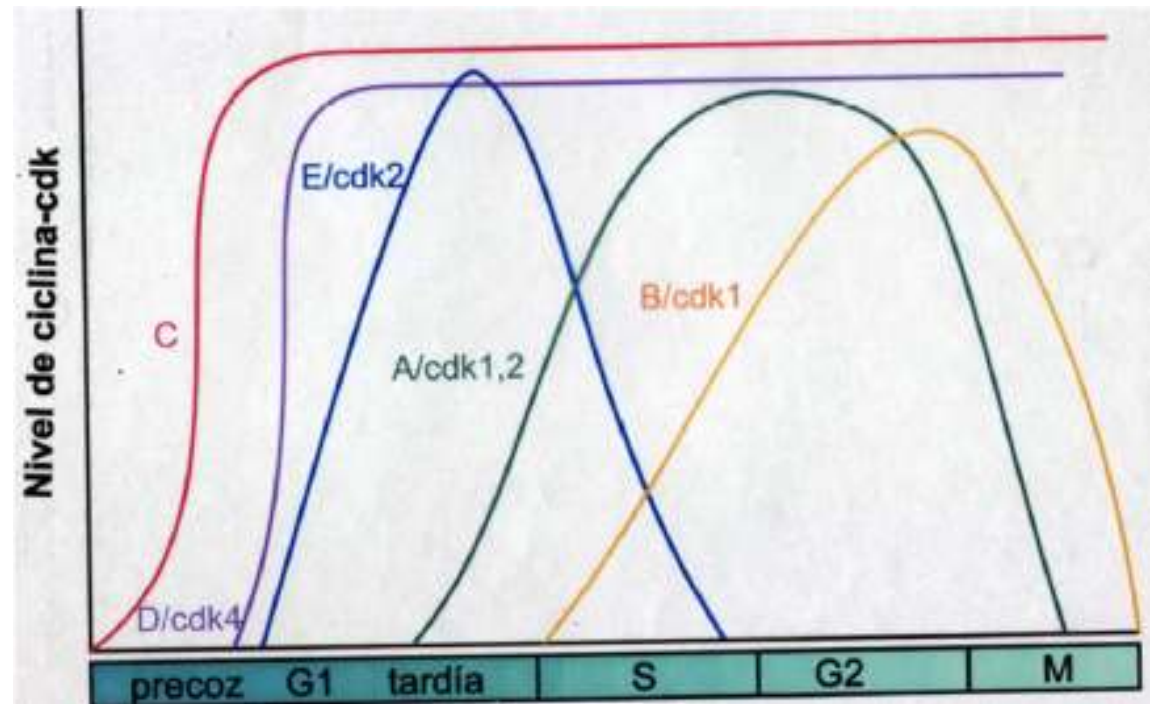
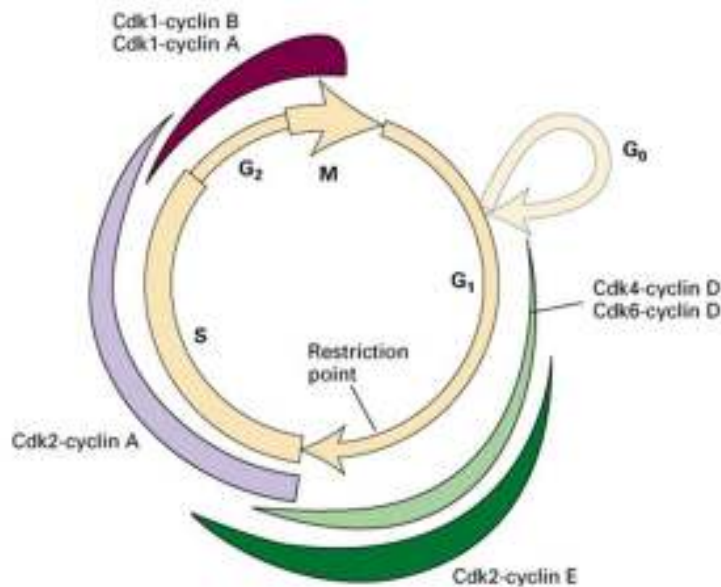
Actividad de los complejos cdk-ciclinas

1. Síntesis y acumulación de las ciclinas de la fase G1 de interfase.
2. Formación de complejo G1 CDK-ciclina. Fosforilación de proteínas que promueven actividades en G1. Primer punto de control (R).



1. Síntesis y acumulación de las ciclinas de la mitosis.

4. Formación del complejo CDK-ciclina mitóticas. Fosforilación de proteínas que promueven inicio de mitosis y del complejo de enzimas que promueve la anafase (complejo APC, Complejo Promotor de la Anafase).



REGULADORES DEL CICLO CELULAR

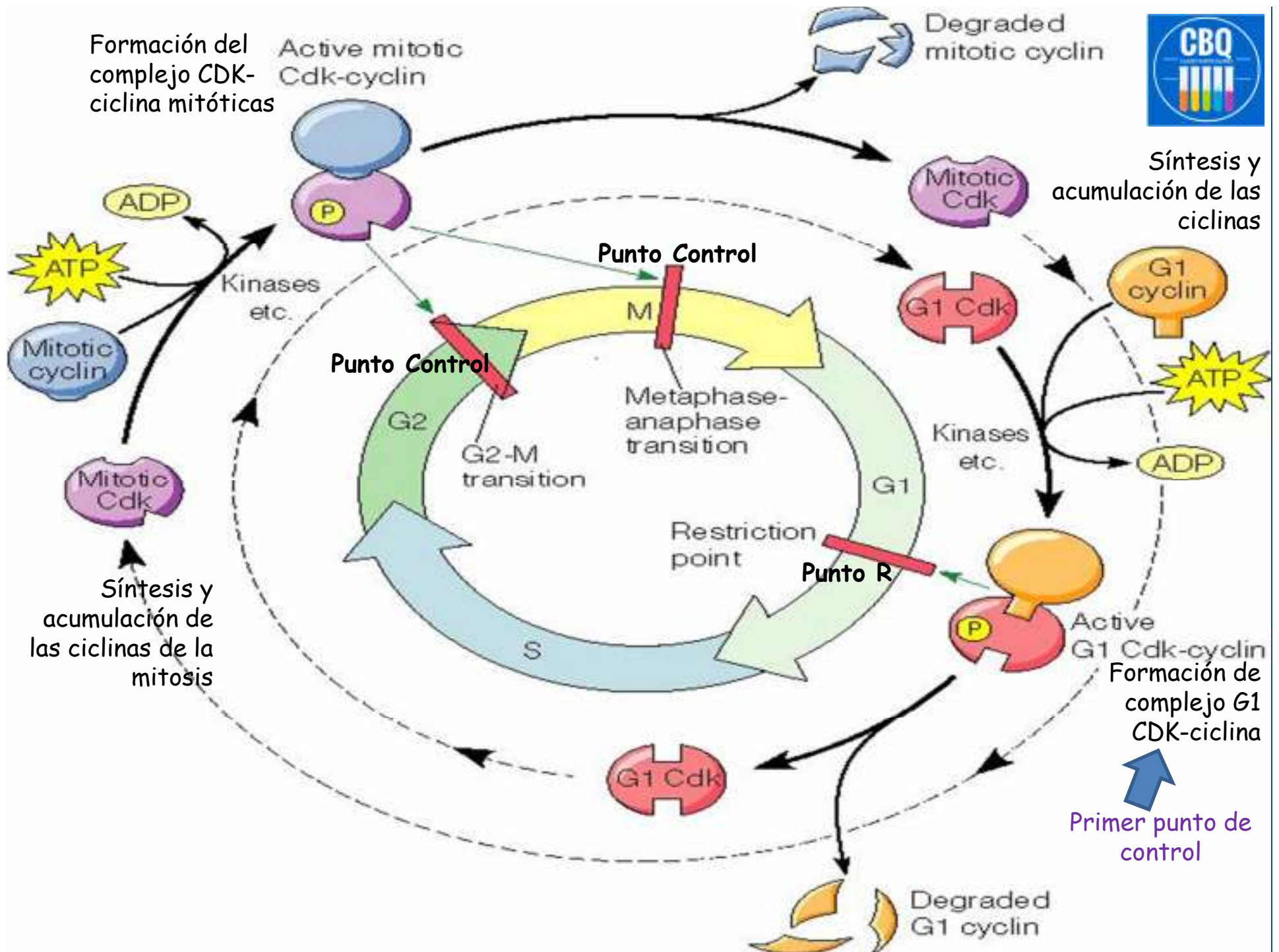
Inhibidores de las Cdk

Familia	Complejos Cdk/ciclina	Fase del ciclo afectada
Cip/Kip (p21,p27,p57)	Cdk4/ciclina D	G ₁
	Cdk6/ciclina D	G ₁
	Cdk2/ciclina E	G ₁ /S
	Cdk2/ciclina A	S
Ink4 (p15,p16,p18, p19)	Cdk4/ciclina D	G ₁
	Cdk6/ciclina D	G ₁

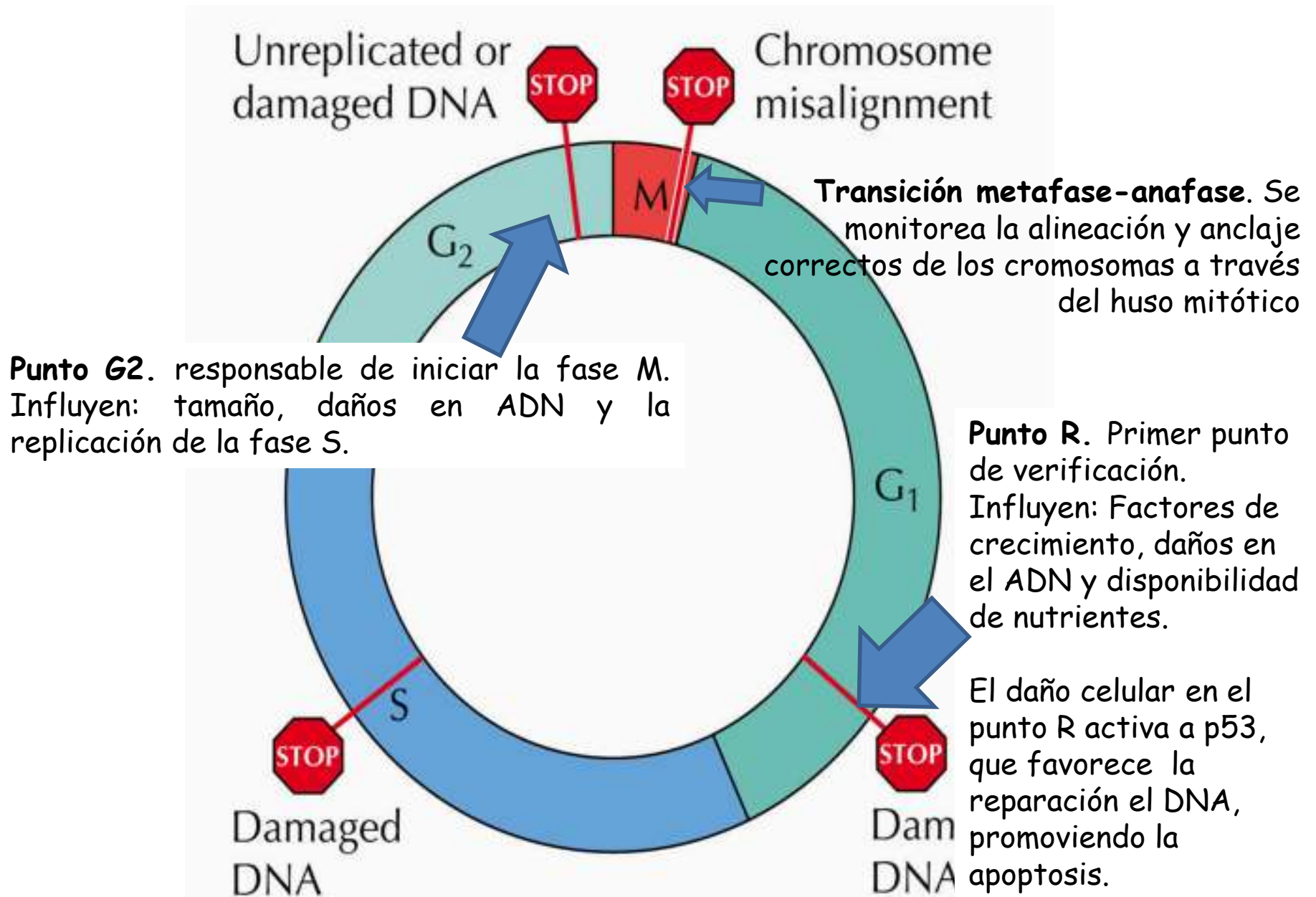
La proteína p53 hace que se expresen otros genes de proteínas reguladoras como los p21 y p16 que bloquean la actividad de la cdk2.

Las células, al no replicar su ADN se estabilizan en la fase G₁.

Si el ADN replicado tiene un daño peligroso para las células hijas, la p53 se encarga de la muerte celular o apoptosis (muerte celular programada).



CONTROL DEL CICLO CELULAR



Punto R.

Primer punto de verificación, al final de *G1*. La célula decide si debe o no avanzar en el ciclo.

La mayoría de las células se paran en esta etapa y entran en *G0*.

Factores verificados: factores de crecimiento, tamaño celular, daños en el ADN y disponibilidad de nutrientes.

Las células detienen el ciclo si las condiciones ambientales son inhóspitas.

La detección de daño celular en el punto R activa a p53, proteína que favorece la reparación del DNA, lo cual detiene el ciclo promoviendo la apoptosis.

Punto G2.

Final de la fase *G2*. Responsable de iniciar la fase *M*.

Se verifica: tamaño, daños en ADN y si la replicación (*S*) ocurrió sin errores.

Si se pasa, la célula iniciará la mitosis.

Punto metafase-anafase.

Ocurre en metafase luego de la alineación de los cromosomas al huso.

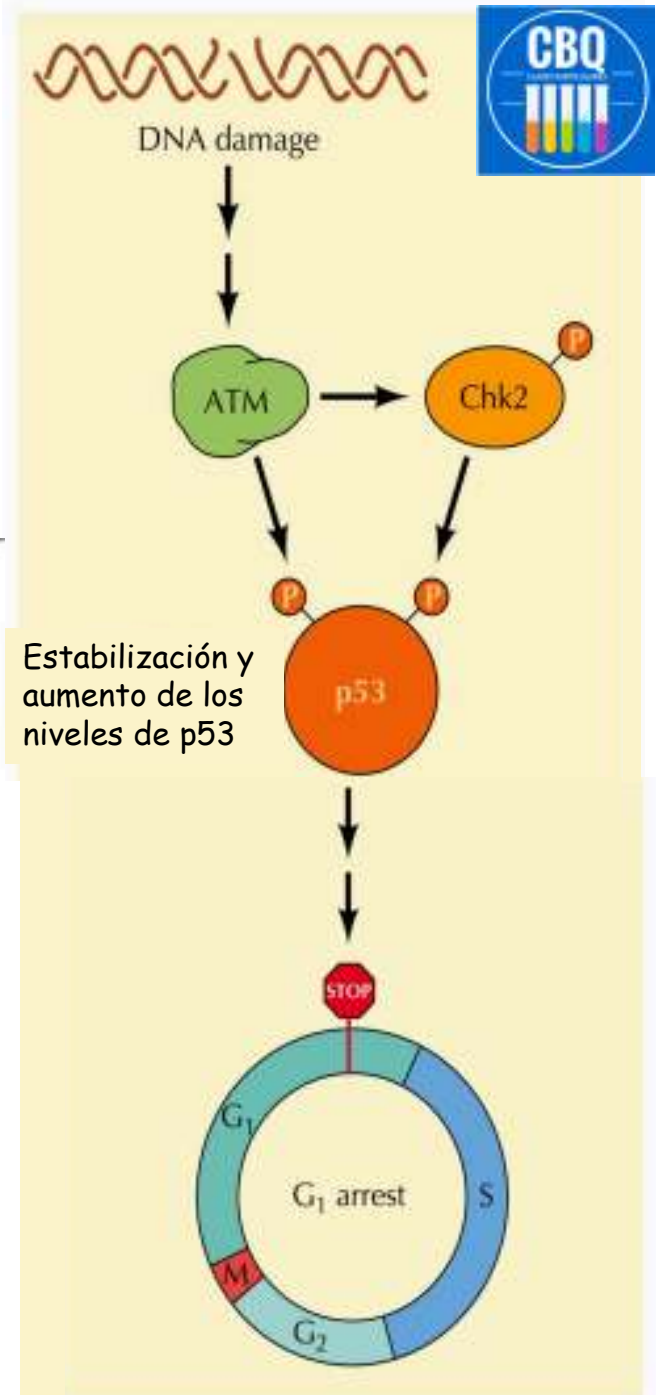
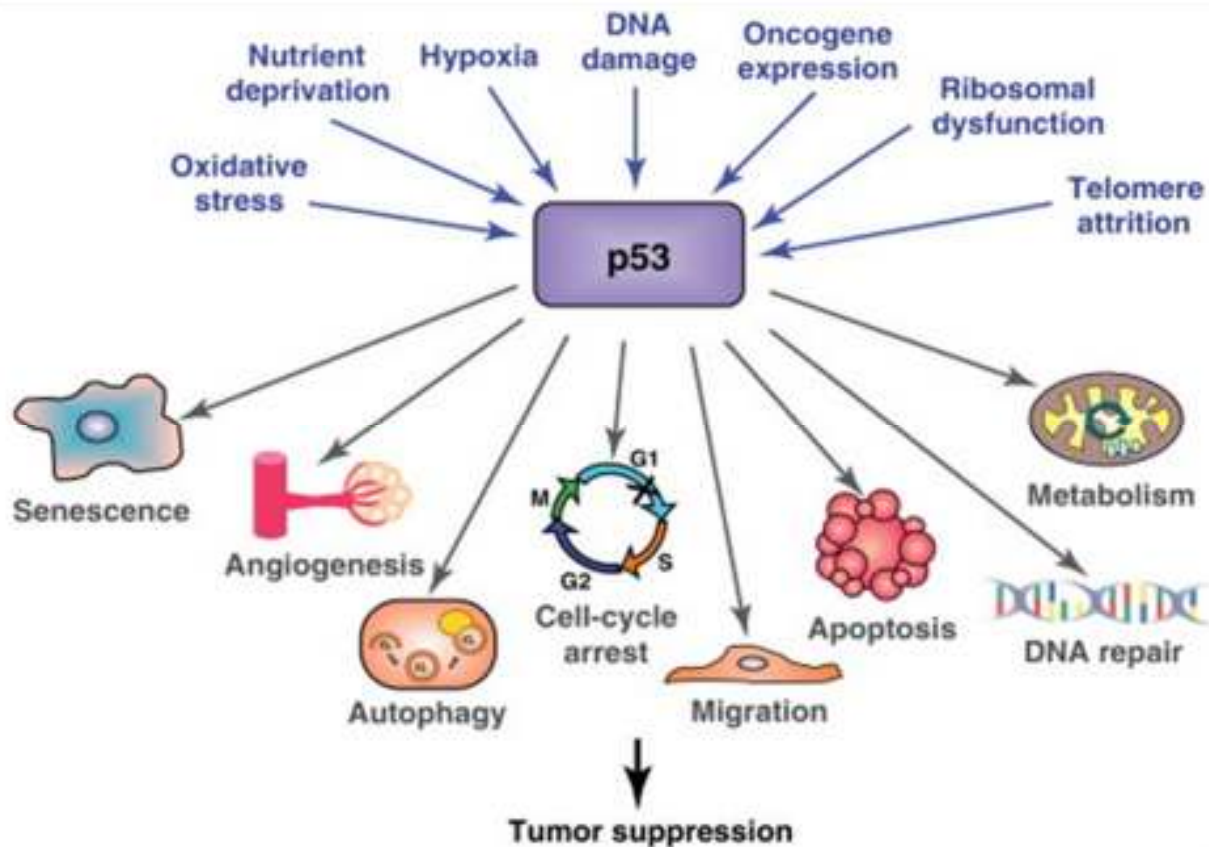
Se verifica: alineación y anclaje correctos de los cromosomas a través del huso mitótico.

Proteína p53: punto de control G_1

Ejerce control de tipo negativo frenando la división a nivel de G_1 , antes de punto R.

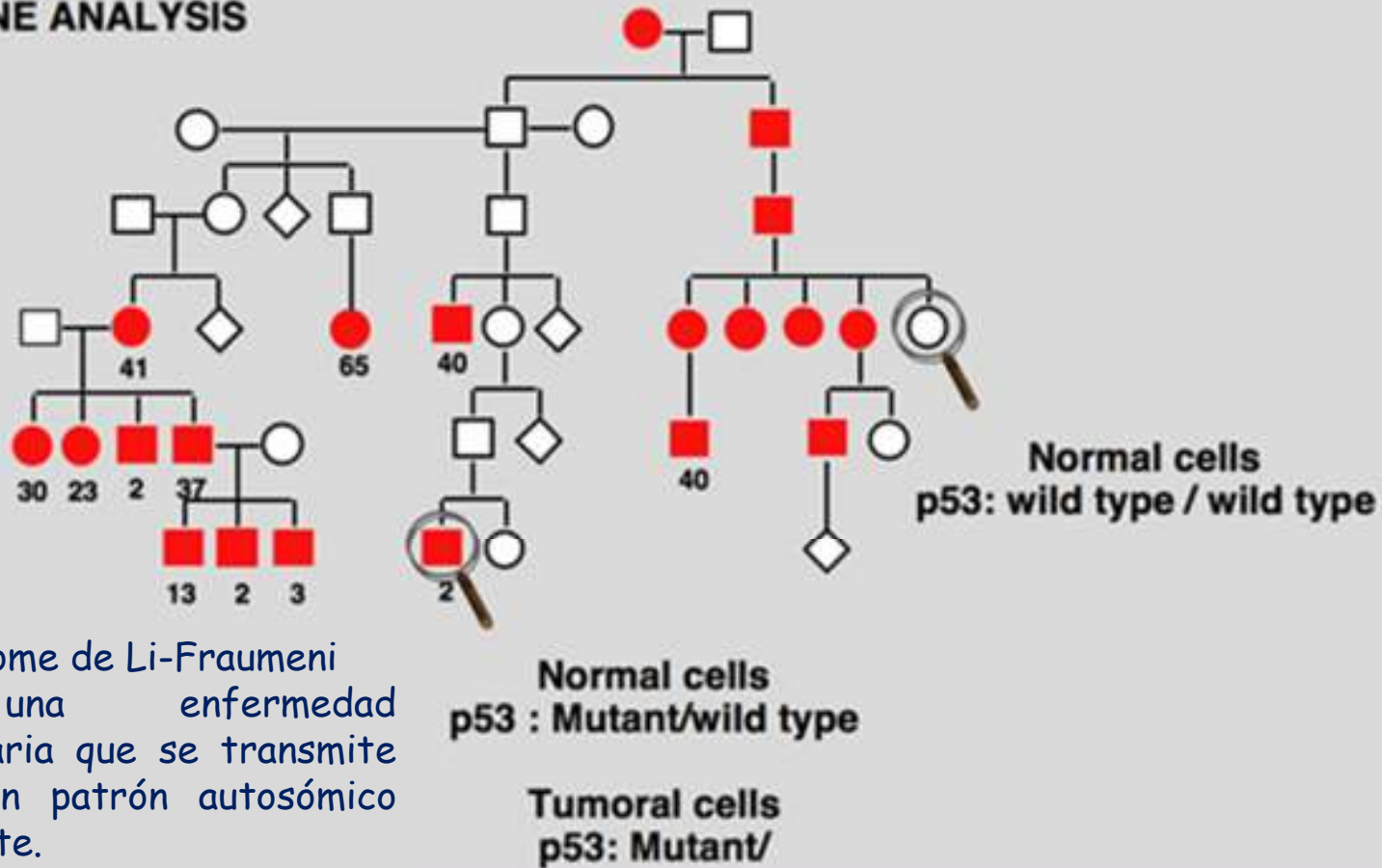
Es sintetizada por la propia célula en respuesta a alteraciones del ADN.

Se origina por el gen p53 perteneciente a la categoría de genes supresores de tumores.



p53: A TUMOR SUPPRESSOR GENE ? (IV)

p53 GENE ANALYSIS



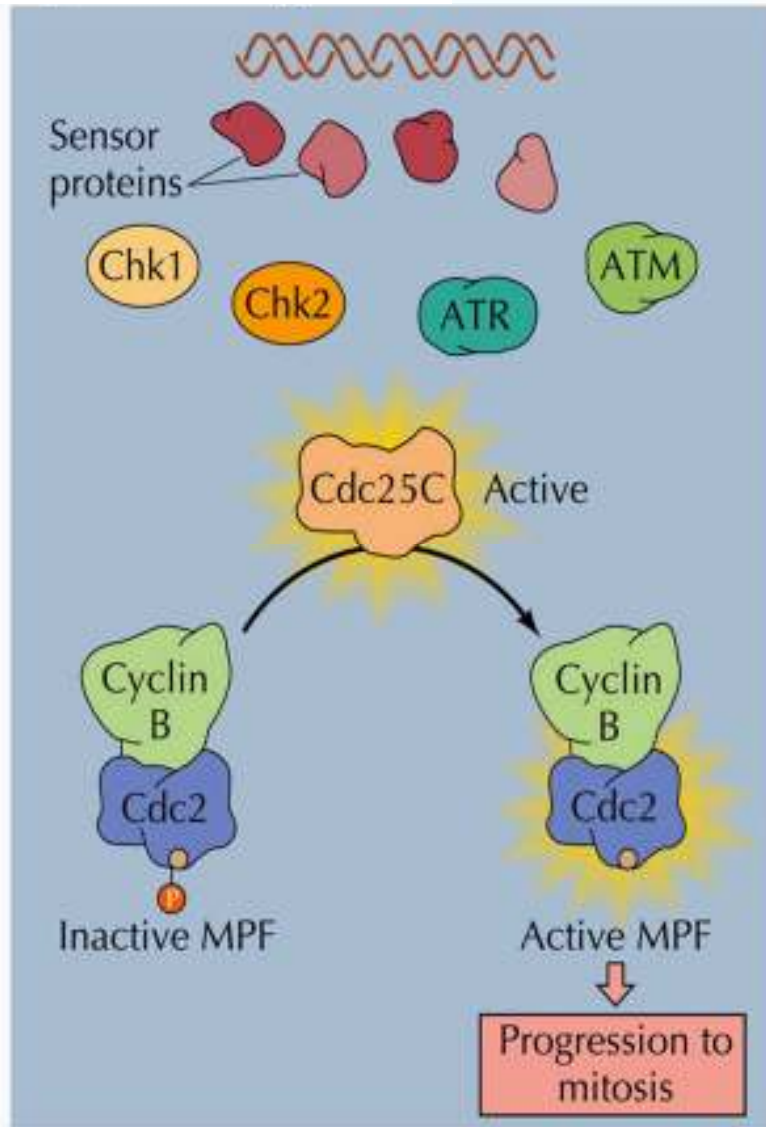
El síndrome de Li-Fraumeni es una enfermedad hereditaria que se transmite según un patrón autosómico dominante.

Mutación del gen supresor tumoral TP53 situado en el cromosoma 17p.

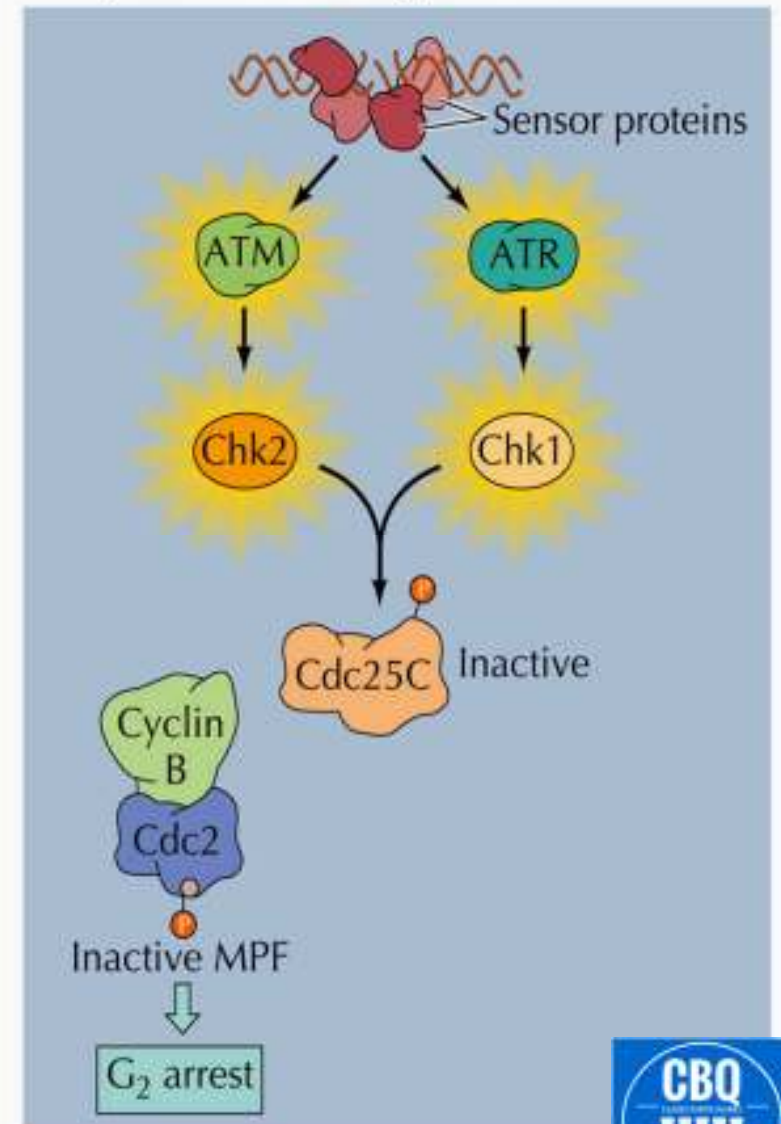
Los pacientes son propensos a desarrollar diferentes tipos de cáncer a edades tempranas: osteosarcomas, sarcomas, cáncer de mama, leucemias, linfomas y tumores cerebrales.

CONTROL DEL CICLO CELULAR EN G₂

Replicación completa

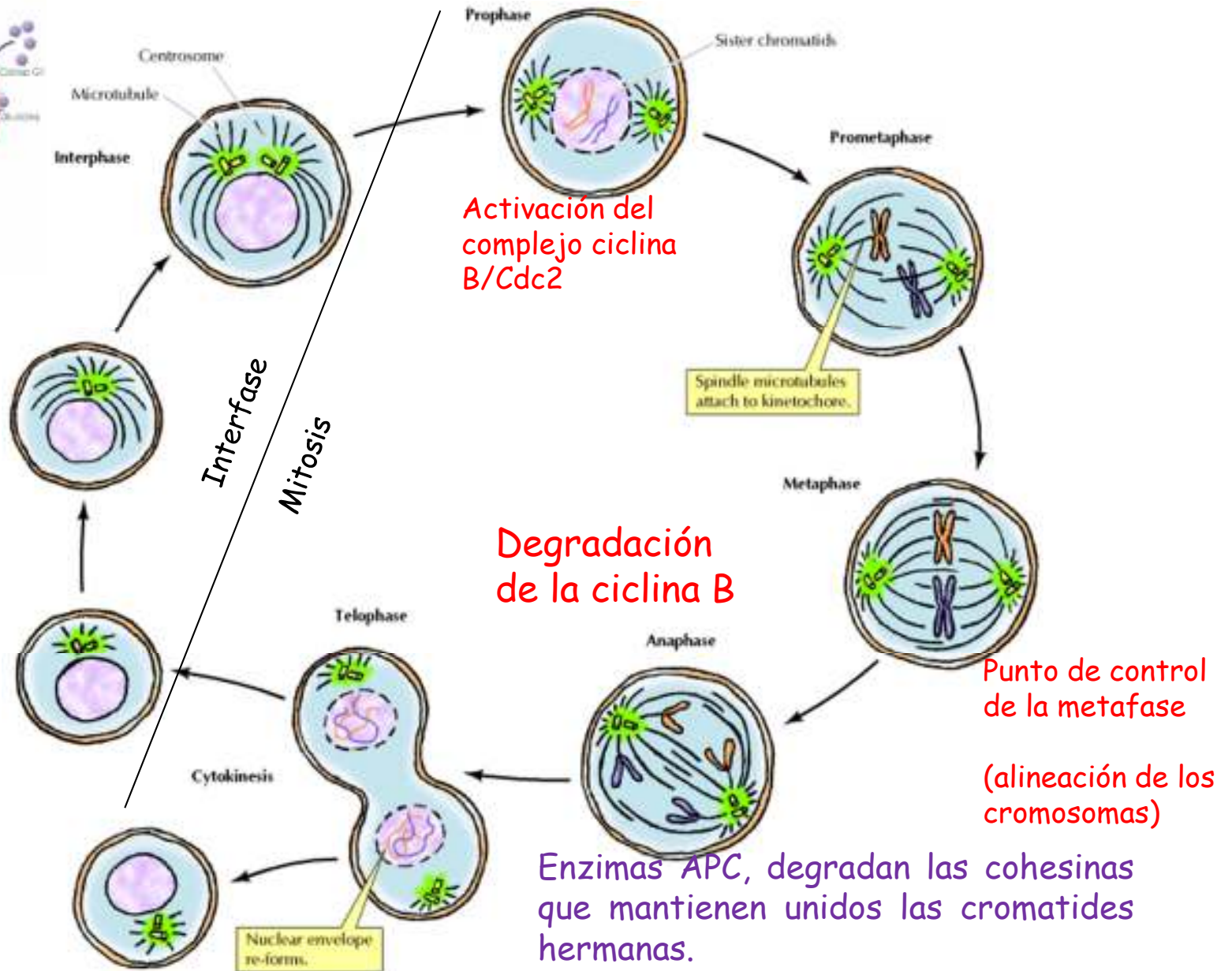
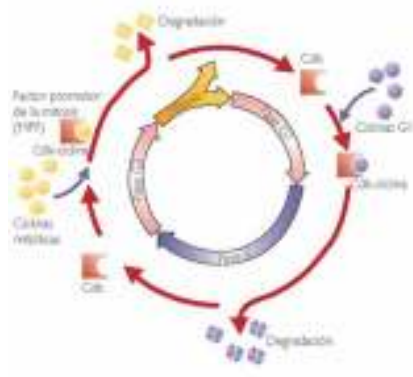


Replicación incompleta o ADN dañado



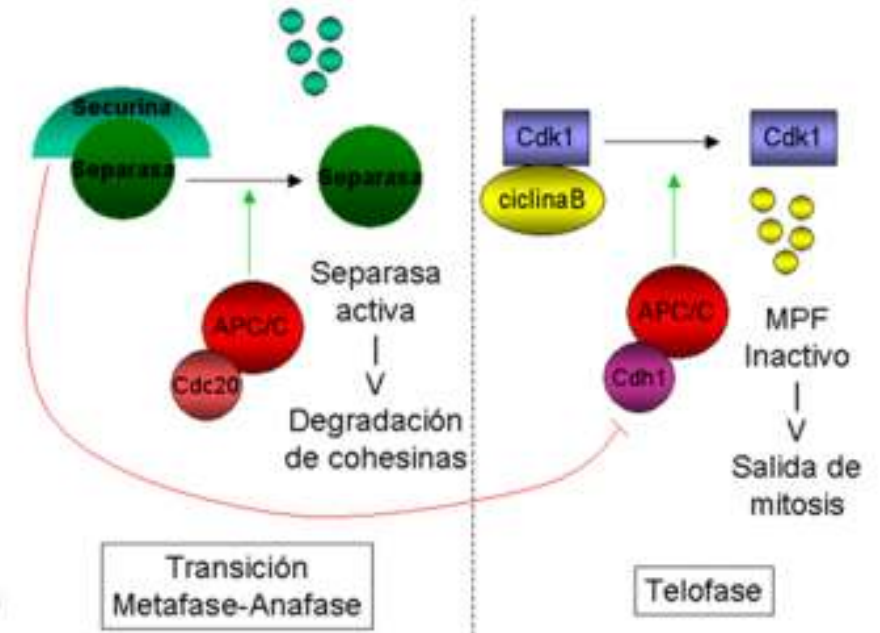
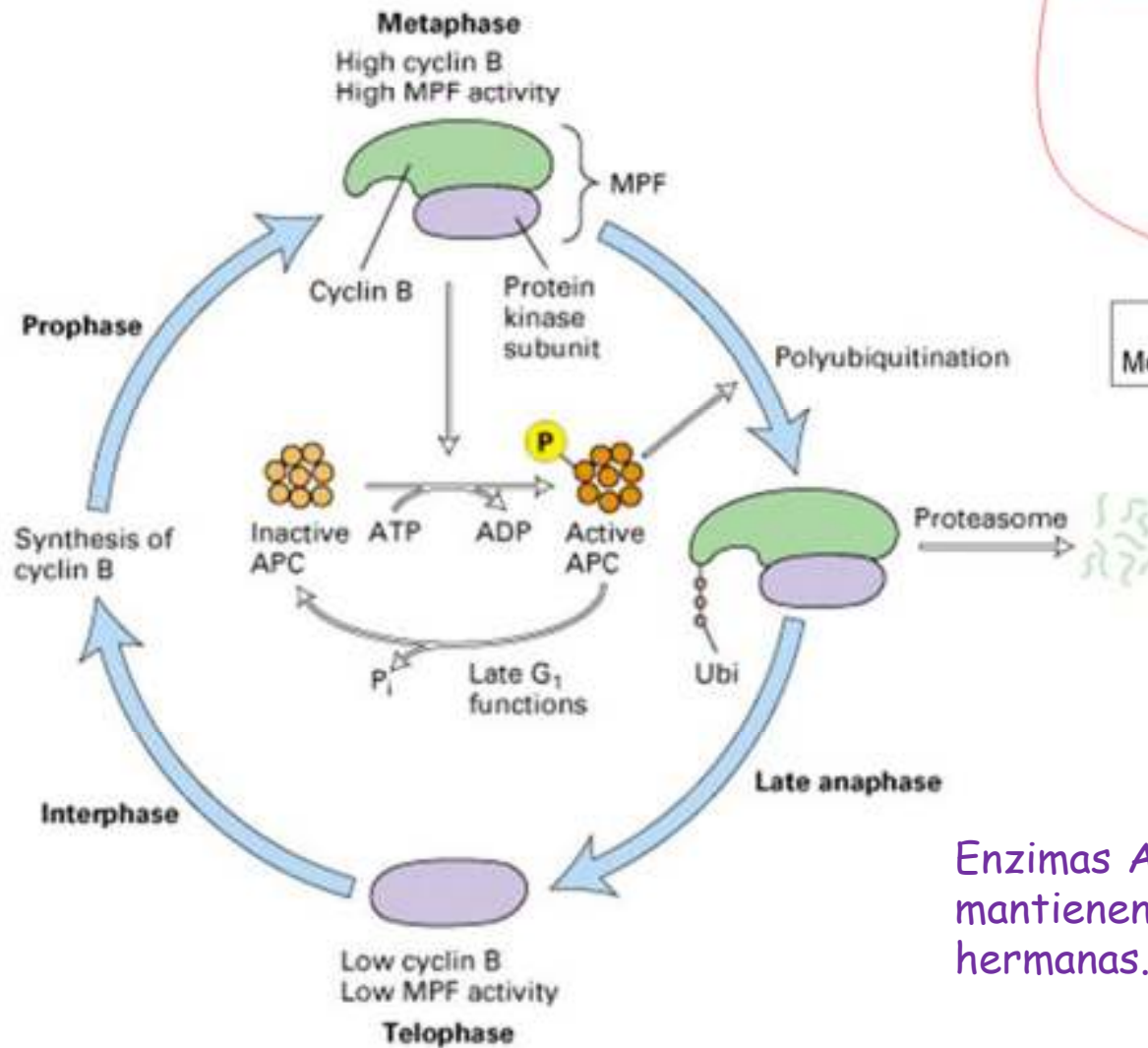
MITOSIS

El número de veces que una célula se ha dividido influye en la división celular: envejecimiento celular. Se correlaciona con el acortamiento de los telómeros



Regulación de las concentraciones de Ciclinas mitóticas

Las **proteínas MCM** forman un complejo hexamérico que es un componente clave del complejo pre-replicative (pre-RC).



Enzimas APC, degradan las cohesinas que mantienen unidos los cromátidos hermanos.

Resumen

Factores que regulan el pasaje por los puntos de control del ciclo celular

1. Disponibilidad de factores tróficos: lo estimulan (protooncogenes).
2. Integridad del ADN: su alteración lo detiene (proteínas supresoras de tumores: retinoblastoma, p53, p21).
3. Duplicación completa del ADN: la falta de la misma detiene el ciclo (proteínas supresoras de tumores).
4. Alineación de los cromosomas en el plano ecuatorial durante la metafase con los cinetocoros de cada cromátide unidos a los microtúbulos respectivos: fenómeno necesario para la activación del complejo promotor de la anafase.

El ADN no se duplica dos veces en el mismo ciclo celular ya que durante la replicación del ADN se separan del sitio de inicio de la replicación las proteínas MCM que no pueden volver a unirse a dicho sitio hasta la interfase siguiente.

Telómeros

Mecanismo destinado a "contar" el número de duplicaciones. Los telómeros se acortan en cada replicación. Cuando el acortamiento llega a cierto límite las células entran en senescencia.

Durante cada ciclo celular se pierden unos 50-200 nucleótidos de los telómeros porque DNA polimerasa no puede replicar los extremos del DNA. La telomerasa evita el acortamiento.

La telomerasa es muy activa en células fetales, pero poco activa en células de tejidos adultos. Las células tumorales expresan niveles elevados de telomerasa y su inhibición podría ser terapia contra el cáncer.

La reactivación de la telomerasa coopera durante tumorigénesis con mutaciones en oncogenes como ras y genes supresores como p53 y Rb.

La eliminación de la telomerasa, (acortamiento de los telómeros), causa inestabilidad cromosómica, errores en la segregación y aparición de anomalías y diversos tipos de mutaciones. La inducción del gen supresor p53 puede provocar la muerte celular y evitar así la acumulación de mutaciones y malignización de las células.

Si la expresión de p53 se anula por mutación se produce una "catástrofe genética», con masiva acumulación de mutaciones.

Apoptosis



Muerte celular programada. Implica la activación de mecanismos específicos. Se produce de modo natural durante el desarrollo embrionario y postnatal temprano en múltiples tejidos.

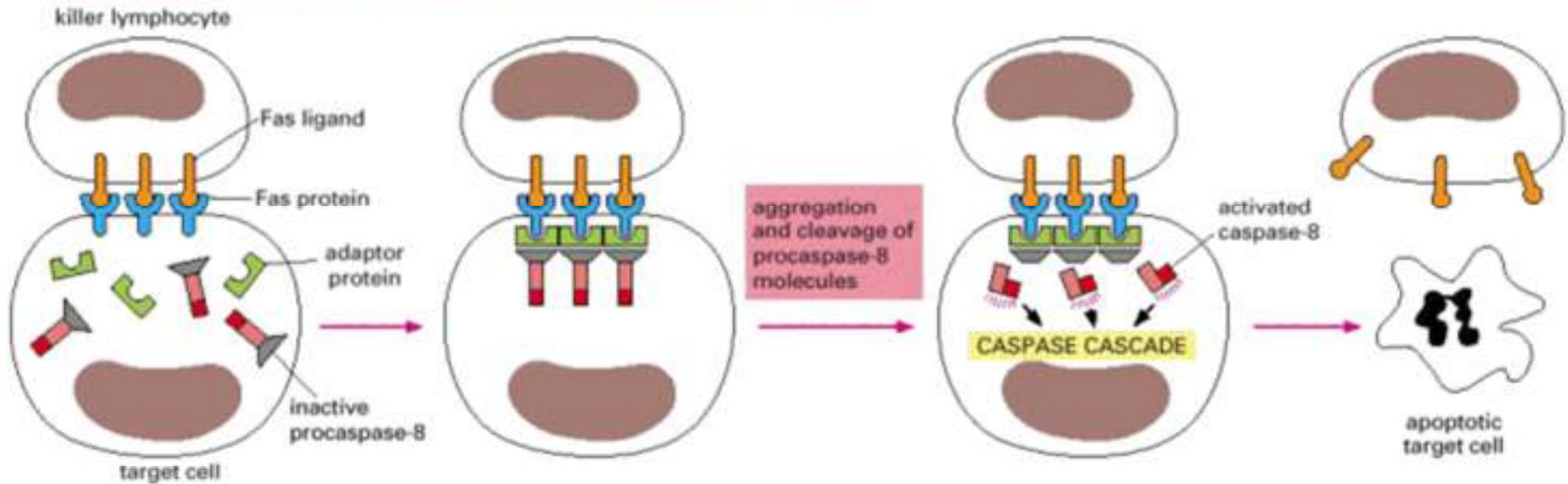
Durante el ciclo celular, se produce apoptosis mediada por el gen supresor p53 entre otros, en casos que ADN replicado presente alteraciones, evitándose así la generación de células anormales.

Cuando una célula normal completa su función fisiológica o percibe un daño genético o celular pone en funcionamiento el proceso fisiológico de la apoptosis que induce su propia muerte. En este proceso interviene un factor inductor de la apoptosis (AIF) que se encuentra en las mitocondrias y que al desencadenarse el proceso migra hacia el núcleo provocando la destrucción del ADN.

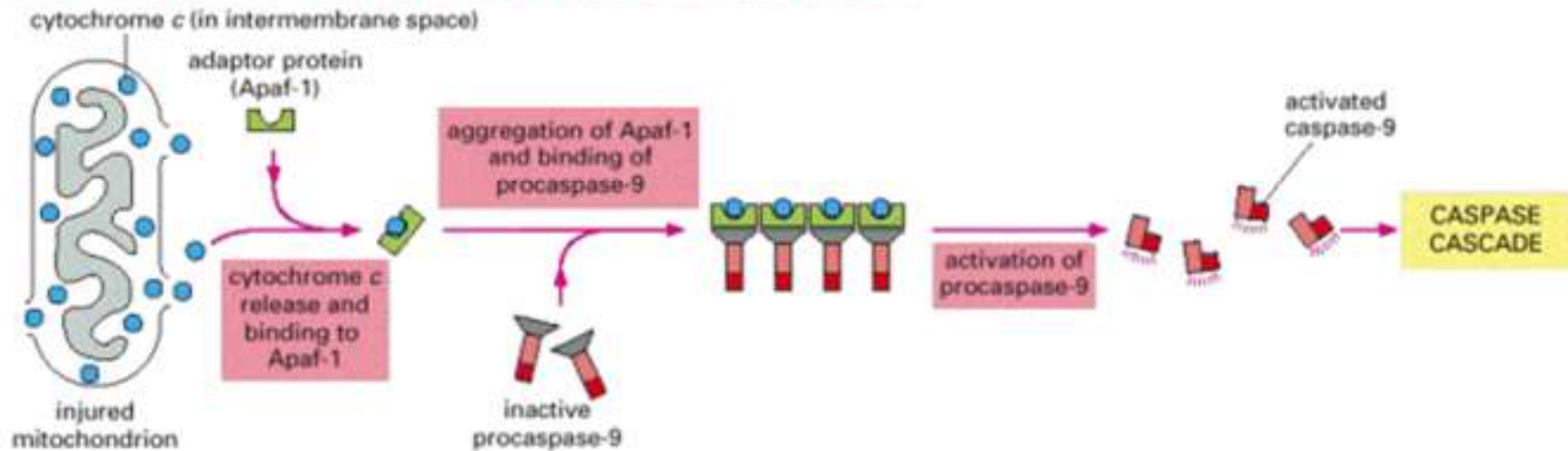
Las enzimas proteasas activas iniciando y ejecutando la apoptosis son llamadas caspasas.

Apoptosis

(A) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM OUTSIDE THE CELL (EXTRINSIC PATHWAY)

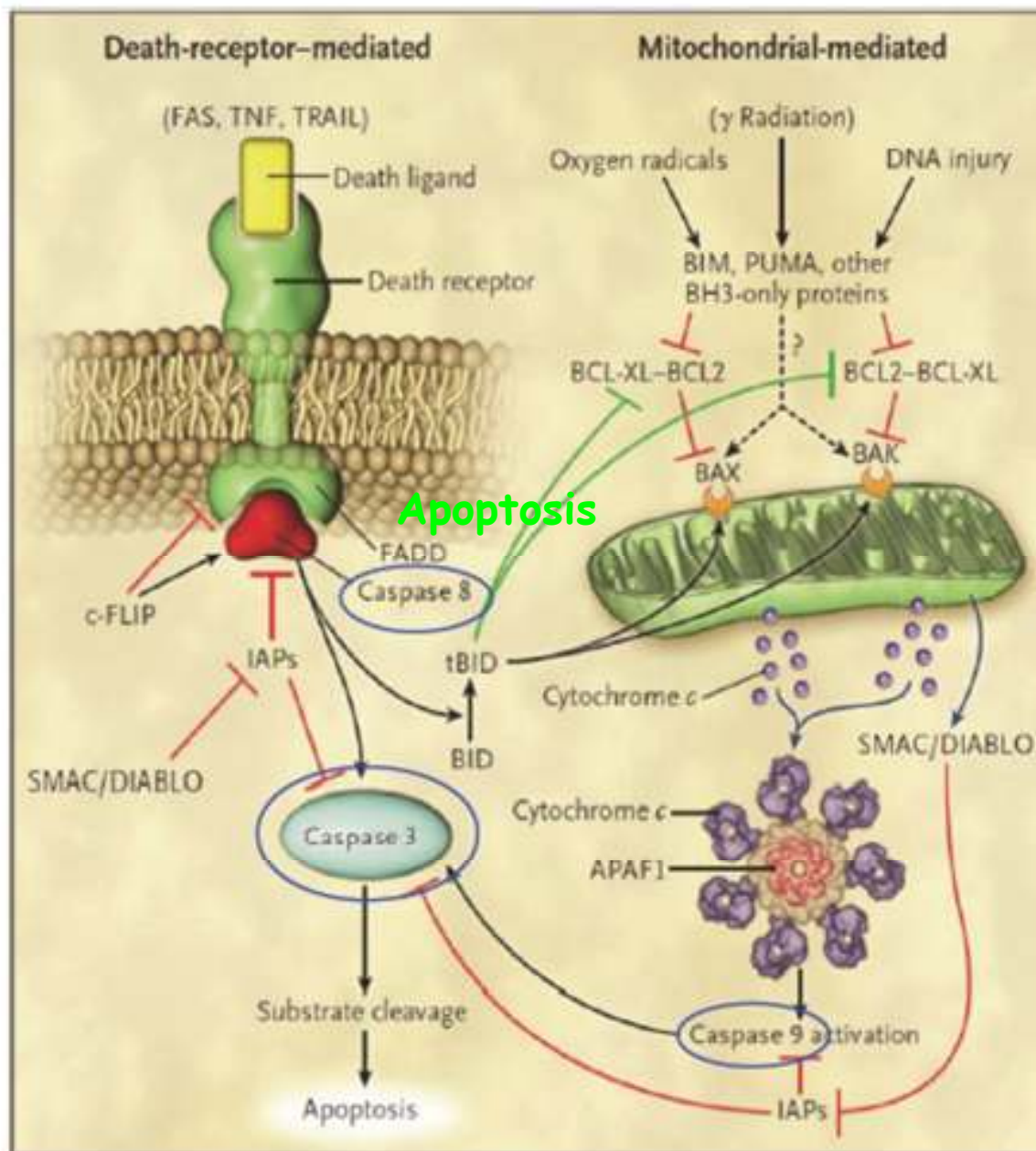


(B) ACTIVATION OF APOPTOSIS FROM INSIDE THE CELL (INTRINSIC PATHWAY)



Receptores de muerte (DR) - Extrínseca

Mitocondria - Intrínseca



Caspasa ejecutora (E) inactiva (zimógeno)

H₂N  COOH

Corte por otra caspasa iniciadora (I)

Fragmentos resultantes

Subunidad grande

Subunidad pequeña

Agregación de las subunidades de las caspasas ejecutotas

Caspasa ejecutora (E) activa

Proteólisis de las proteínas diana

Inactivación de la proteína secuestradora de la endonucleasa de DNA

Fragmentación del DNA

Activación de la proteína que corta la actina

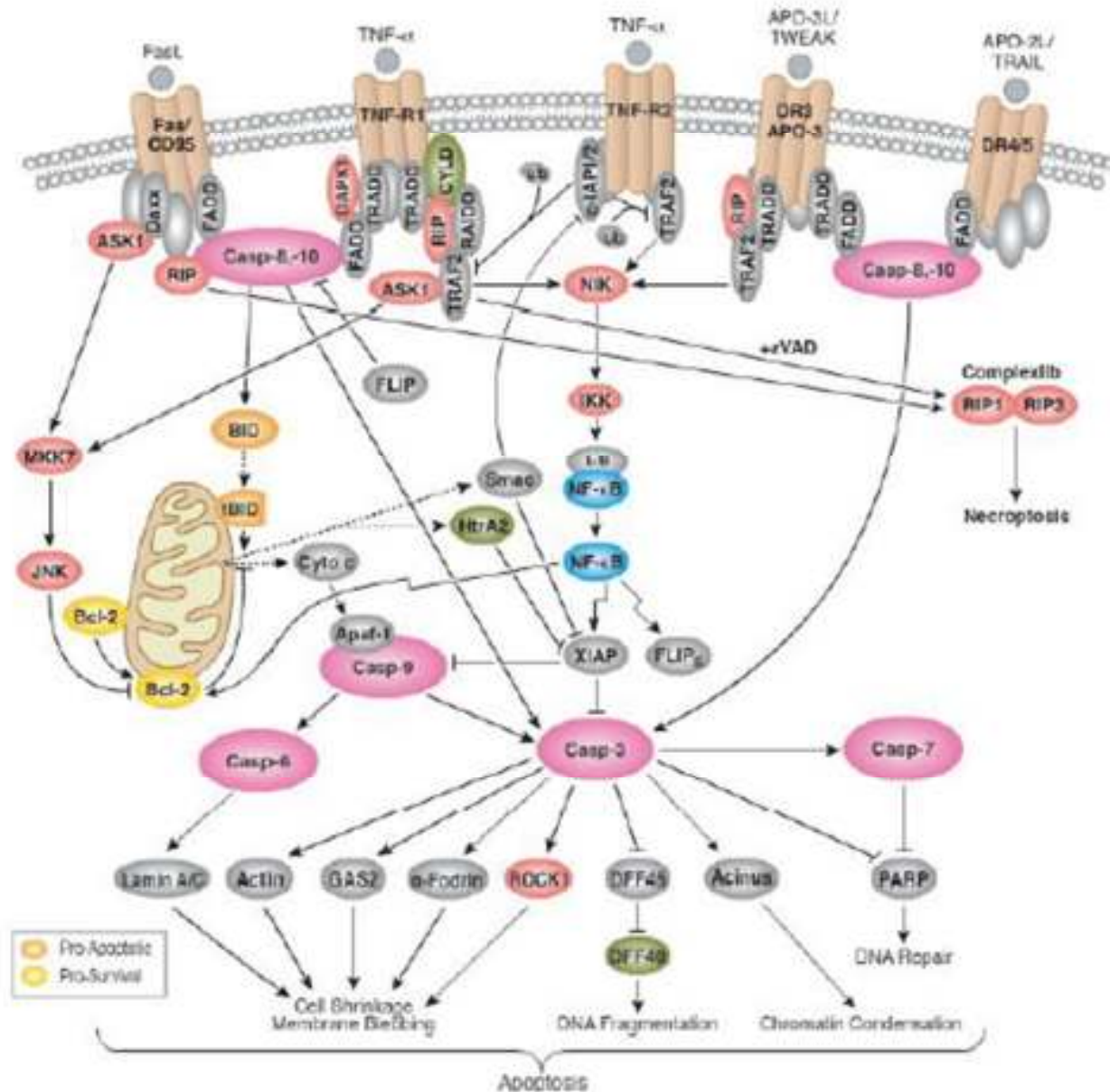
Pérdida de la morfología celular normal

Otras dianas

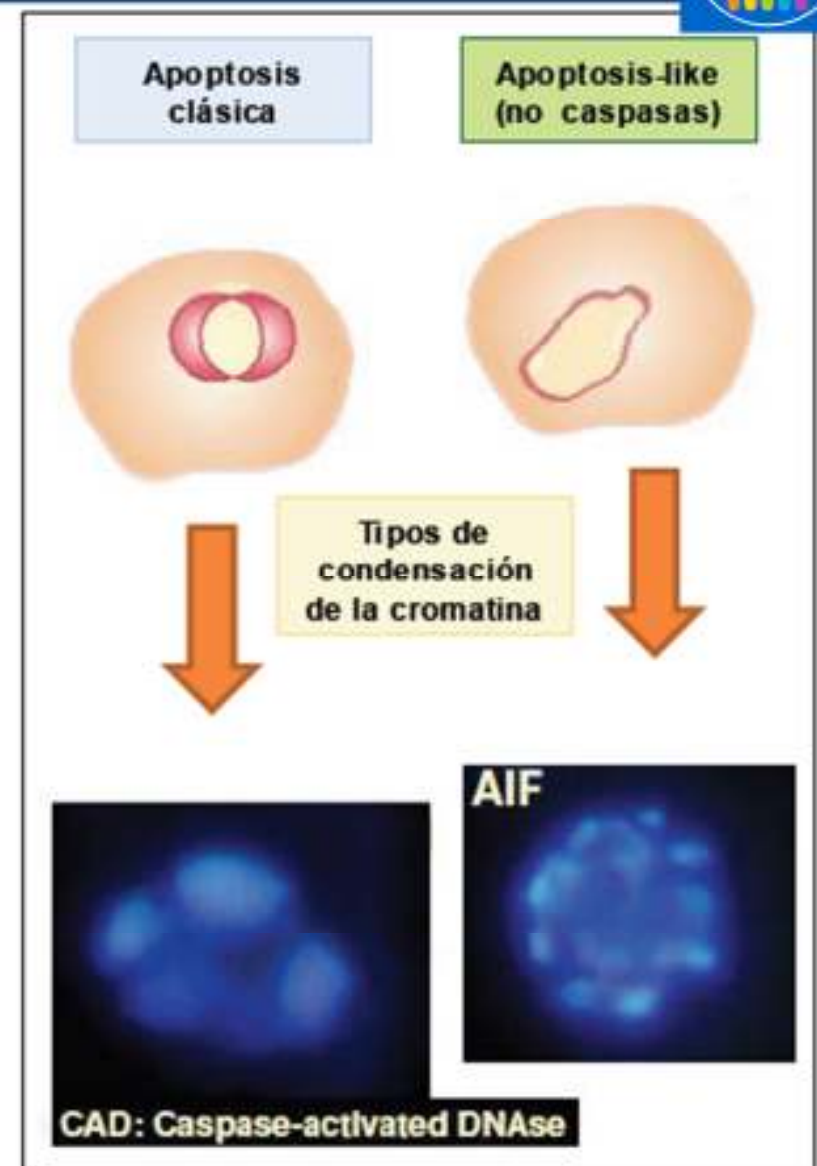
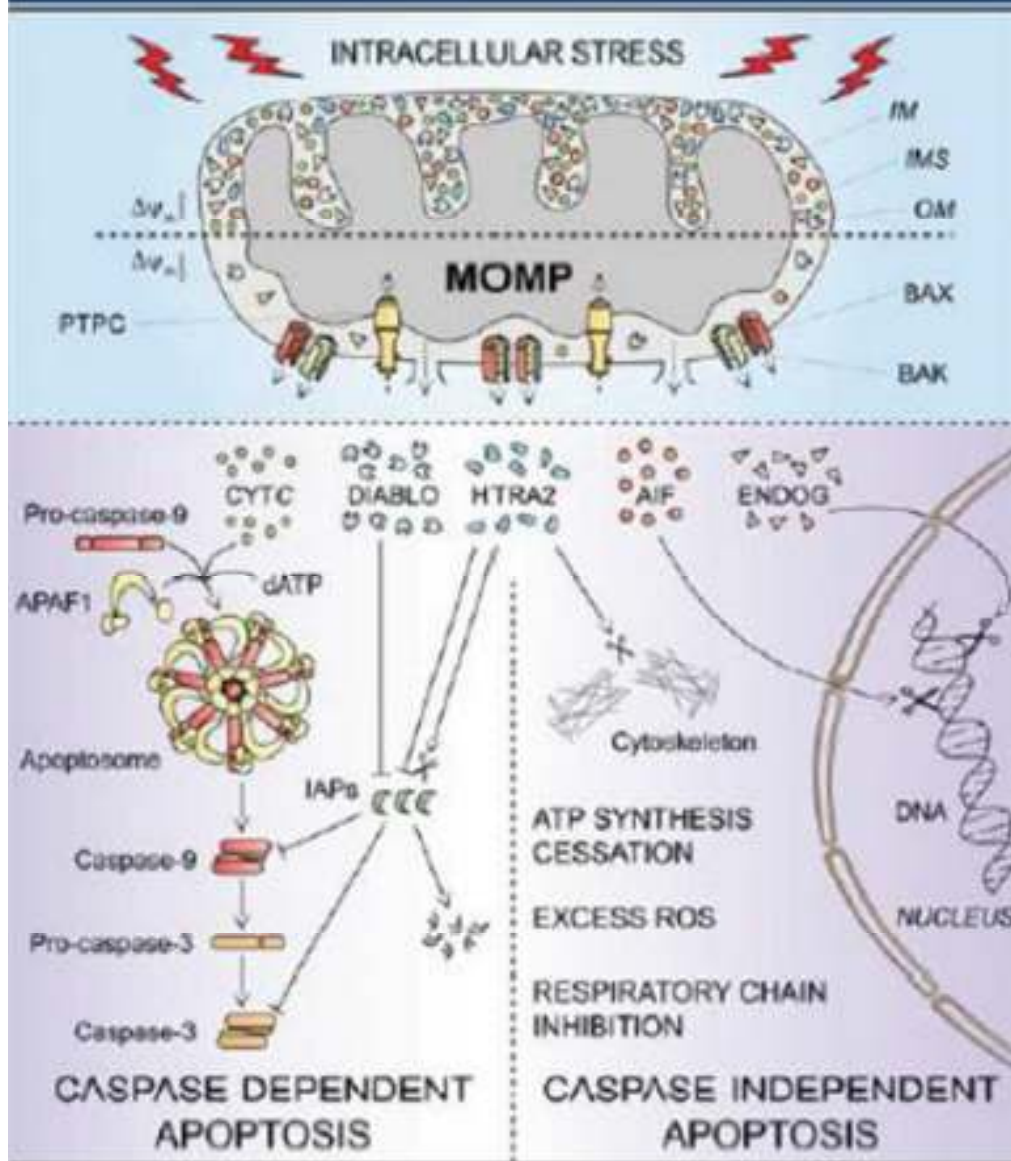
Descomposición de orgánulos

Fragmentación de la célula

Death Receptor Signaling



Intrínseca



Carcinogénesis: aumento descontrolado de la proliferación de un grupo de células que da lugar a un tumor o neoplasia, 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 (metástasis).

Protooncogenes: genes normales que estimulan la proliferación celular. Su alteración se denomina **oncogén**, que dan lugar a la excesiva y descontrolada proliferación celular.

Genes supresores de tumores o antioncogenes: genes que inhiben la producción anormal de células. La función normal de estos genes es codificar proteínas que bloquean la división celular en casos en que haya errores. Se conocen 15 genes supresores de tumores, siendo el más importante **p53**.

