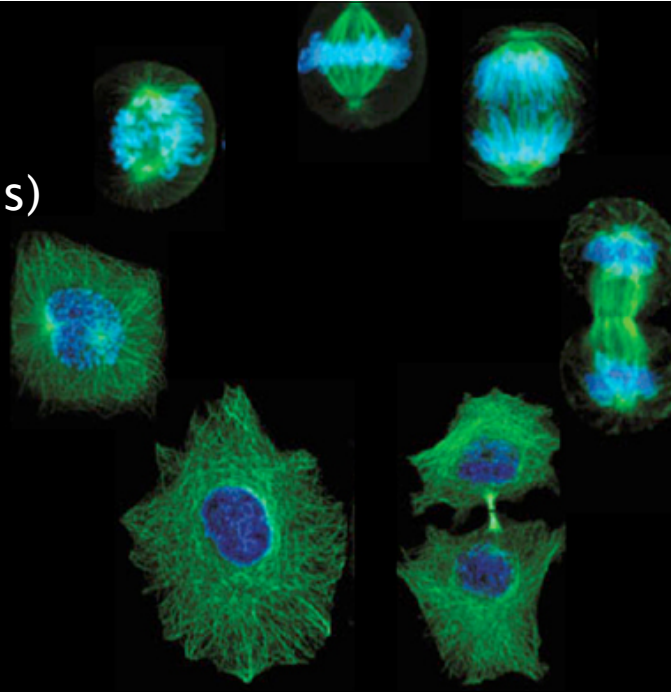


Ciclo Celular: División y Muerte (Mitosis y Apoptosis)



Alejandro Roth
Facultad de Ciencias
U. Chile

Yong Wan, Ph.D.
Molecular and Cellular Biology Program
University of Pittsburgh Cancer Institute

Ciclo Celular

Hoy veremos:

Etapas del Ciclo Celular
Mecanismos de Control del Ciclo
División Celular.

•OBJETIVO: Replicar la célula

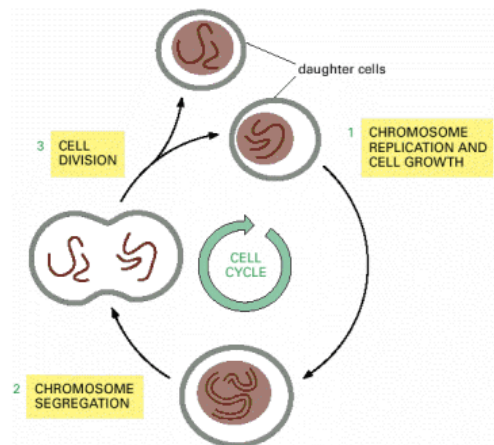
- La única forma de hacer una célula es reproducir una pre-existente: *omnis cellula ex cellula* (Rudolph Virchow)
- Las células se reproducen siguiendo una secuencia ordenada de eventos que culminan en la división.

Se debe controlar que una etapa ha terminado satisfactoriamente y que las condiciones de inicio de la siguiente son adecuadas.

- La división celular es indispensable para los organismos multicelulares:

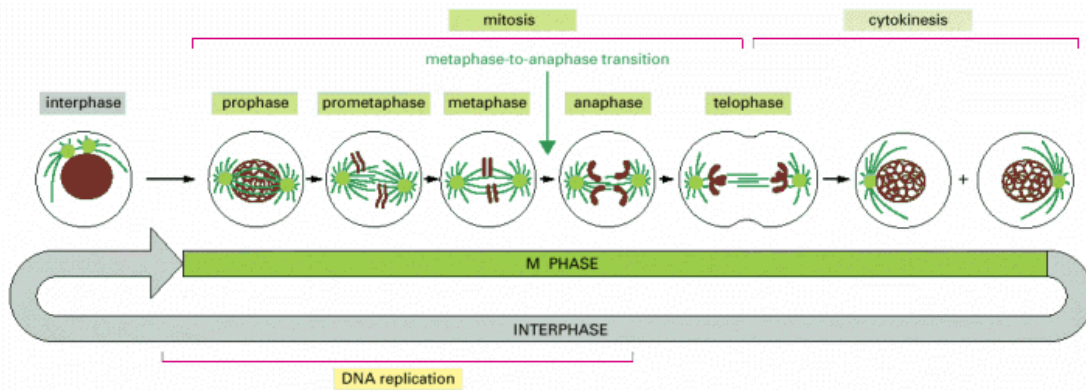
stop = muerte (por ejemplo, radiación de rayos X)

exceso = Tumor (cáncer)



Eventos mínimos del Ciclo Celular:
División de una célula eucariota de dos cromosomas

Los Eventos que suceden en una División celular Eucariota vistos en el microscopio:



Ciclo Celular -> Serie ordenada de sucesos.

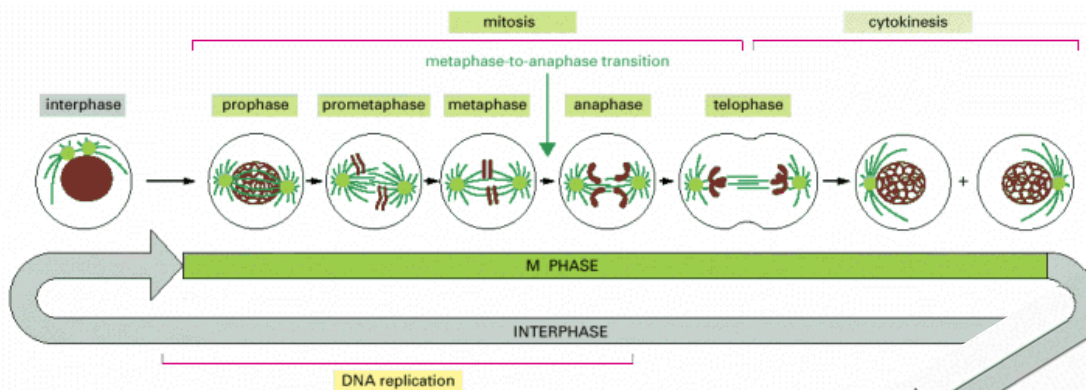
Interfase:

- G1
- S (síntesis ADN)
- G2 (crecimiento)

Fase M: División nuclear o Mitosis

División celular o Citoquinesis

Los Eventos que suceden en una División celular Eucariota vistos en el microscopio:



Ciclo Celular -> Serie ordenada de sucesos.

Interfase:

- G1
- S (síntesis ADN)
- G2 (crecimiento)

Fase M: División nuclear o Mitosis

División celular o Citoquinesis

G0

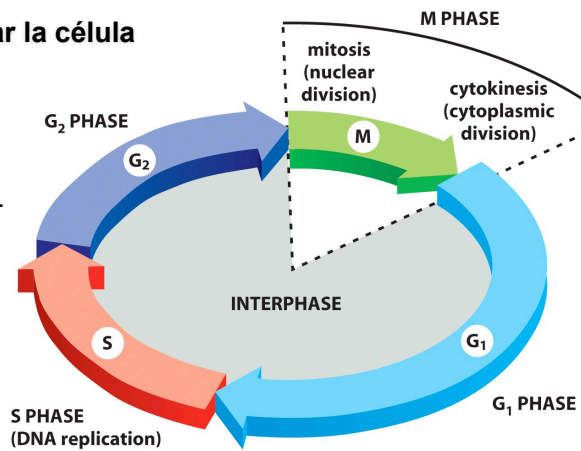
Pero: ¿que no vemos en el Microscopio?

OBJETIVO del Ciclo celular: Replicar la célula

En célula humana

Interfase = 23 hrs.
(solo S: 12 hrs)

Fase M = 1 hora



Fases del Ciclo Celular:

En Interfase:

G1 y G2: crecimiento celular, monitoreo del ambiente externo e interno.

En G1 si el ambiente es desfavorable, o hay instrucciones de no mantener la proliferación → G0

S: síntesis de ADN

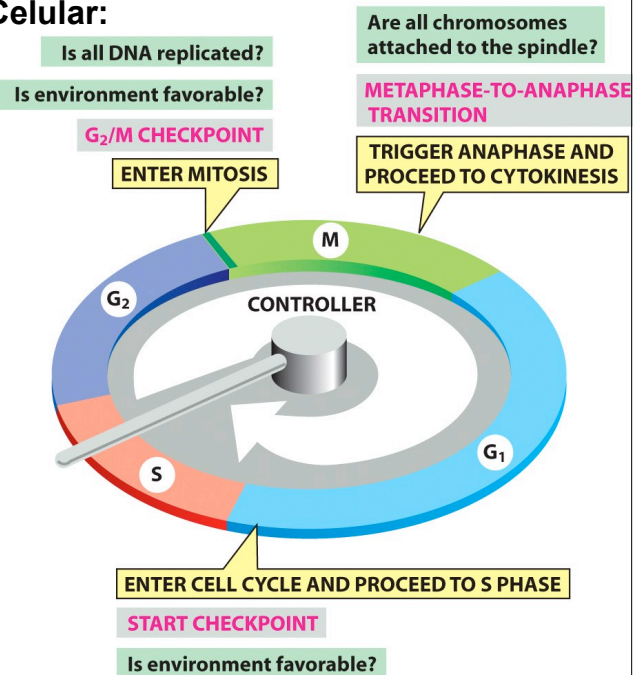
Sistema de Control del Ciclo Celular:

Objetivo: Asegurar que la división celular solo ocurre en condiciones de:

- Síntesis del ADN sin errores
- Problemas en los pasos de la Mitosis:
 - Condensación de los cromosomas incompleta.
 - Alineamiento de los cromosomas
 - Formación del Huso Mitótico
 - Ruptura de la membrana nuclear incompleta.

“Checkpoints”

1. Start (en G1 tardío)
2. G2/M
3. Transición Metafase/Anafase



Si se detectan problemas se bloquea en estos puntos.

¿Cómo se regula el ciclo? ¿Qué determina el paso de una fase a otra?

Proteínas Clave del Control del Ciclo Celular: **Complejo Ciclina-Cdk.**

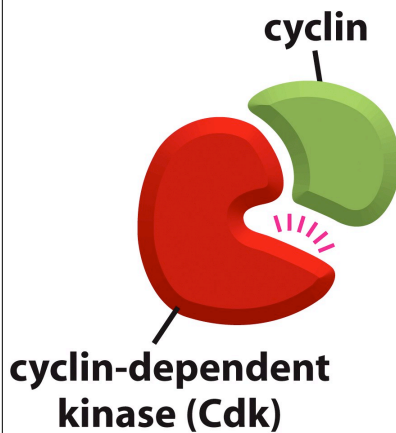


Figure 17-15 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- **Cdks** fosforilan proteínas que participan en los eventos claves de la mitosis, regulando su actividad. Pero...

- La actividad de **CDKs** depende necesariamente la asociación con **Ciclina**s, por lo que...

- La actividad de **Cdks** varía a lo largo del ciclo celular dependiendo de la presencia de cada ciclina en particular.

- La actividad **Cdk** se detiene al degradarse la **ciclina** que tenía asociada.

- **Por ejemplo:** en el control de G₂/M: Se fosforilan proteínas que controlan la condensación de cromosomas, la ruptura de la membrana nuclear (eventos del inicio de la Mitosis).

NIVELES de CICLINA: modulan la actividad del complejo Ciclina-Cdk y el Control del Ciclo Celular

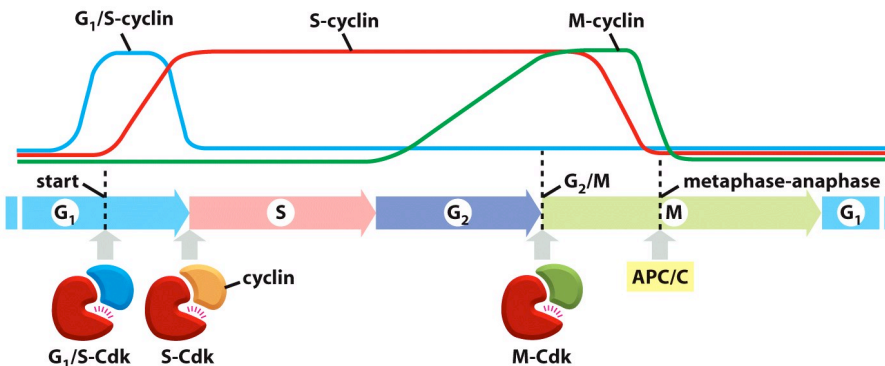


Figure 17-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- El sistema **básico** requiere de la actividad de 3 grupos de ciclinas: **G1/S**; **S** y **M**.

- Existen las ciclinas-**G1** que regulan las actividades de **G1/S**

- El complejo **APC/C** (*Anaphase promoting complex/cyclosoma*) ubiquitina (marca para destrucción) la ciclina-**M** y a las proteínas que mantienen unidas las cromátidas (complejo de cohesinas).

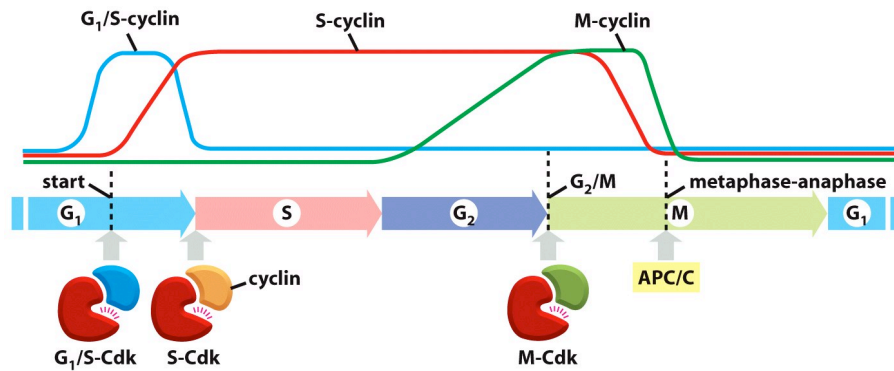


Figure 17-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Complejo G1/S-Cdk:
entrada a S (progresión a través de Start) (ayudada por complejo G1-Cdk)

Complejo S-Cdk:
duplicación cromosómica

Complejo M-Cdk:
estimula la entrada a Mitosis

Table 17-1 The Major Cyclins and Cdks of Vertebrates and Budding Yeast

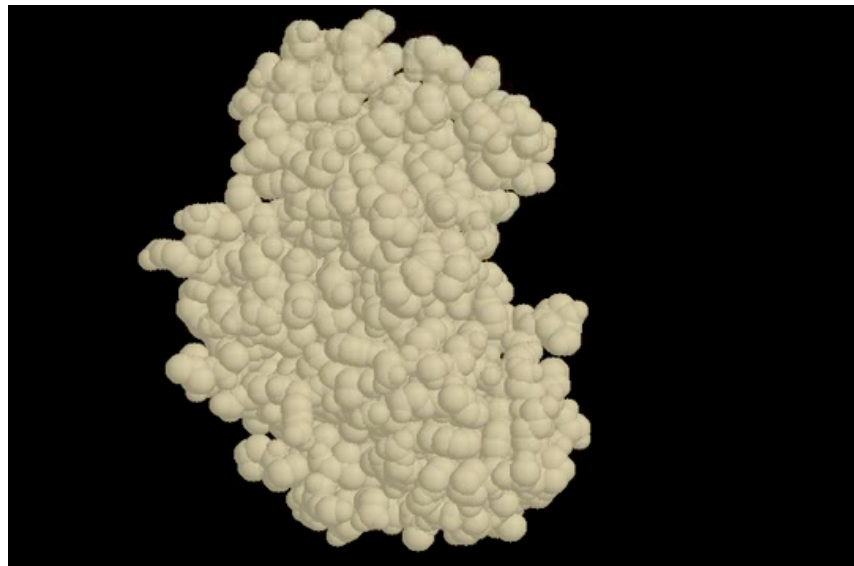
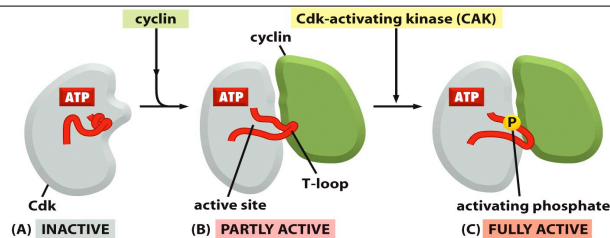
CYCLIN-CDK COMPLEX	VERTEBRATES		BUDDING YEAST	
	CYCLIN	CDK PARTNER	CYCLIN	CDK PARTNER
G ₁ -Cdk	cyclin D*	Cdk4, Cdk6	Cln3	Cdk1**
G ₁ /S-Cdk	cyclin E	Cdk2	Cln1, 2	Cdk1
S-Cdk	cyclin A	Cdk2, Cdk1**	Clb5, 6	Cdk1
M-Cdk	cyclin B	Cdk1	Clb1, 2, 3, 4	Cdk1

* There are three D cyclins in mammals (cyclins D1, D2, and D3).

** The original name of Cdk1 was Cdc2 in both vertebrates and fission yeast, and Cdc28 in budding yeast.

Table 17-1 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

¿Cómo se activa CDK por la unión de ciclinas?



Otras formas de regular CDK: CKI, proteína inhibitoria de la Cdk que se une al complejo ciclina-Cdk.

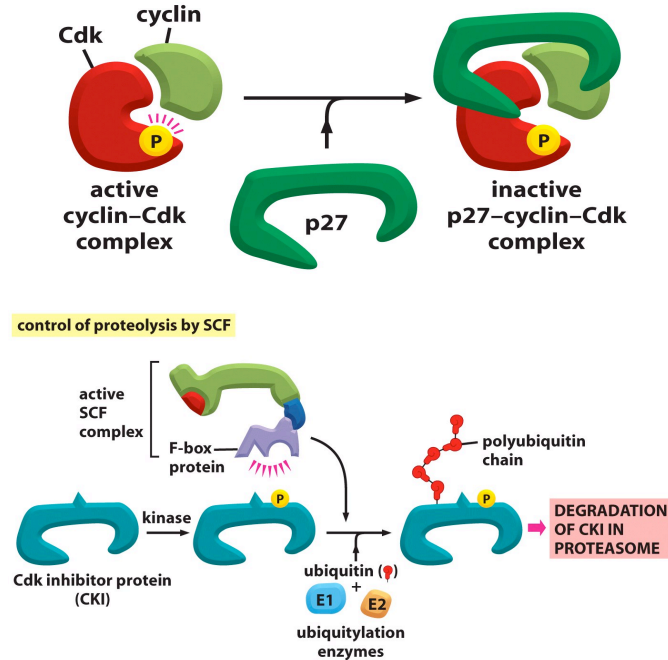


Figure 17-20b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

¿Cómo se inactiva CDK?

control of proteolysis by APC /C

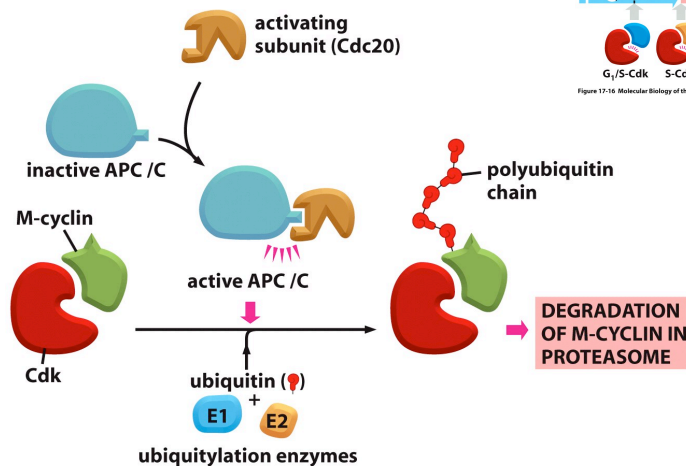
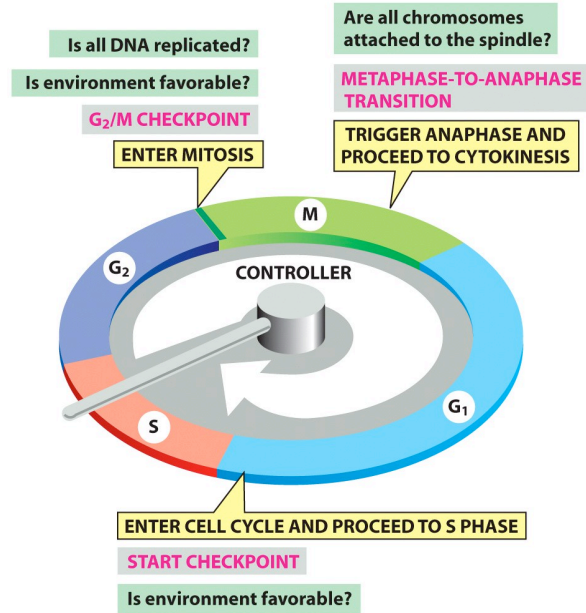


Figure 17-16 *Molecular Biology of the Cell* 5/e (© Garland Science 2008)

La Actividad Cdk se regula por Degradación de la Ciclinas.

Pero, APC cumple otras funciones, que y veremos....

Figure 17-20a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



Visión del Control del Ciclo Celular

favorable
extracellular
environment

G₁-Cdk

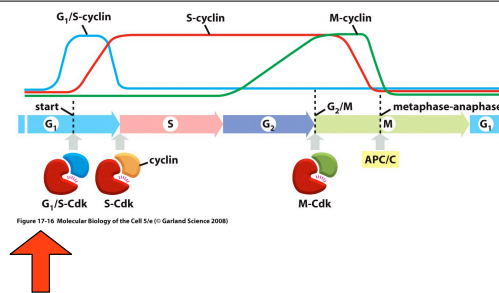


Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Visión del Control del Ciclo Celular

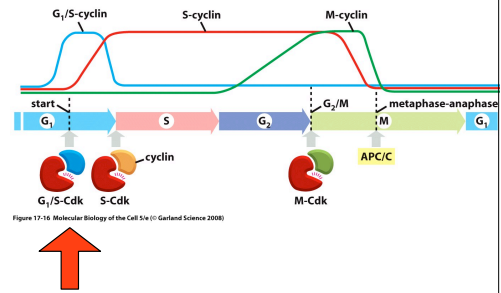
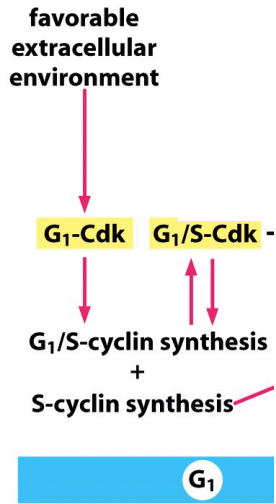


Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

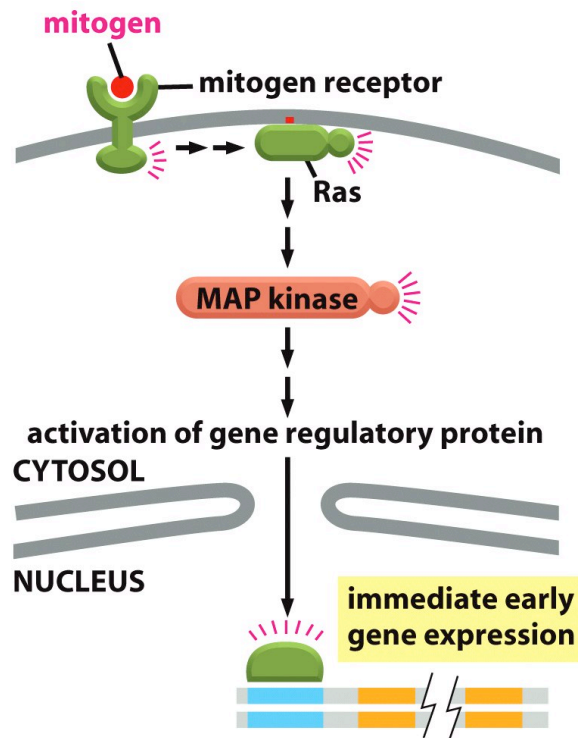
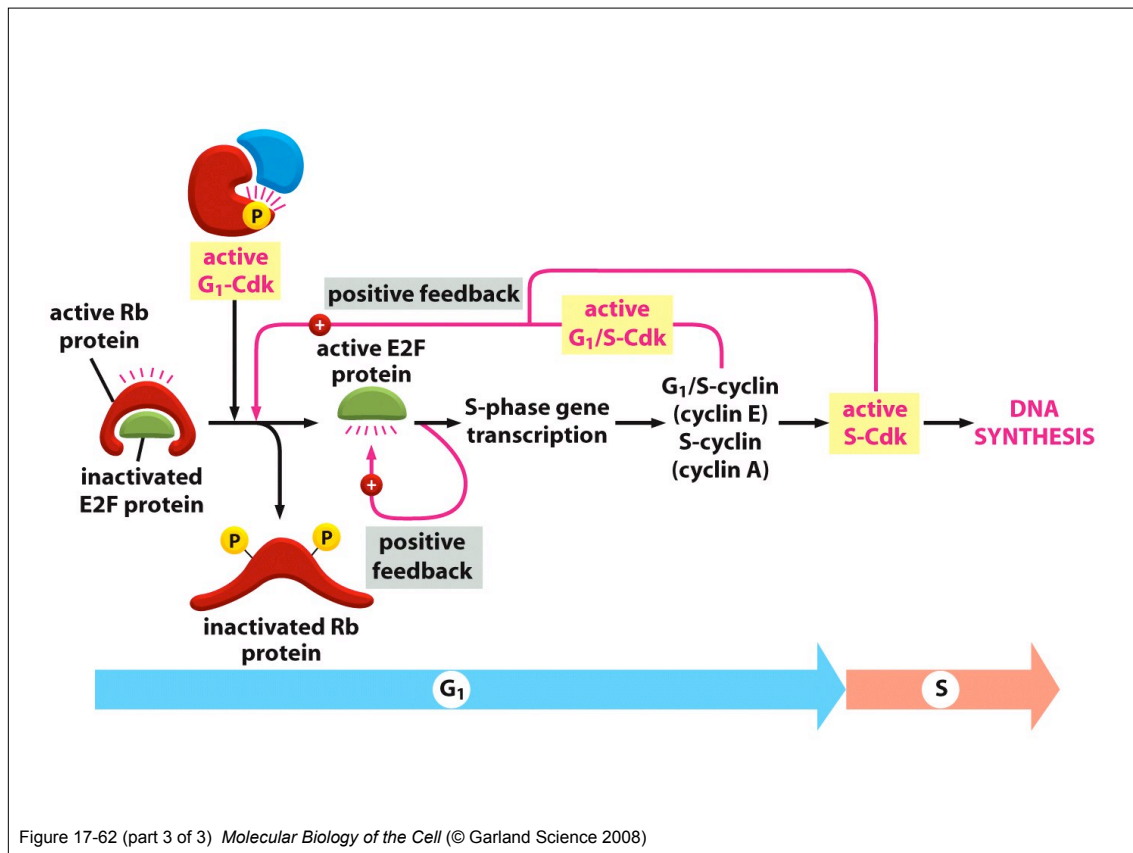
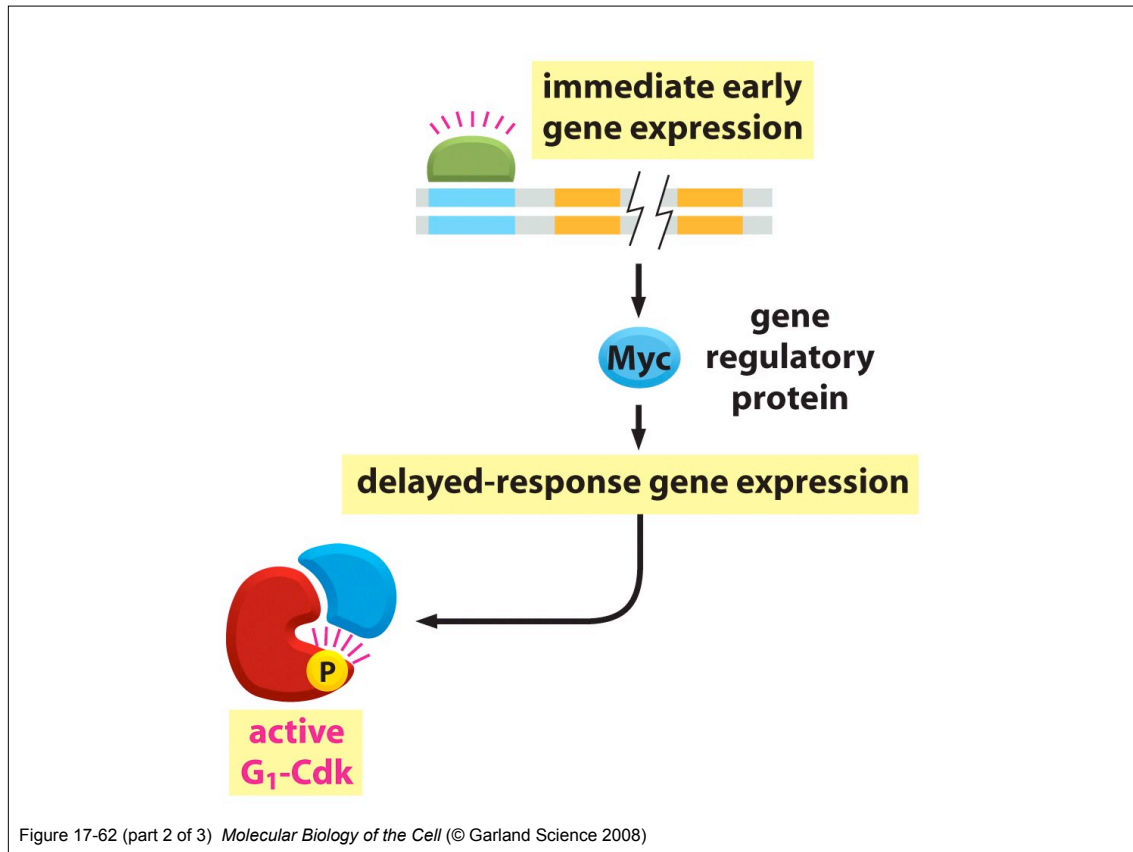


Figure 17-62 (part 1 of 3) Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)



Avance a S !!

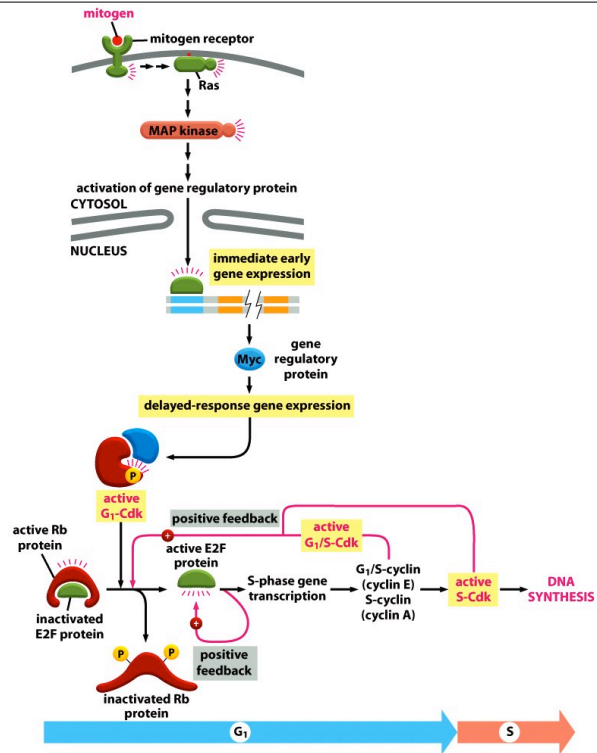
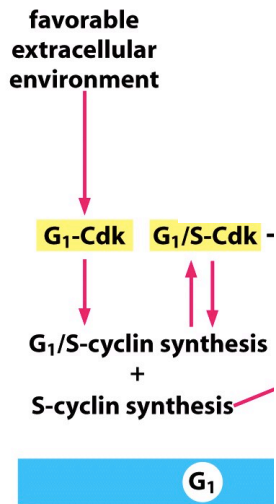


Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Visión del Control del Ciclo Celular

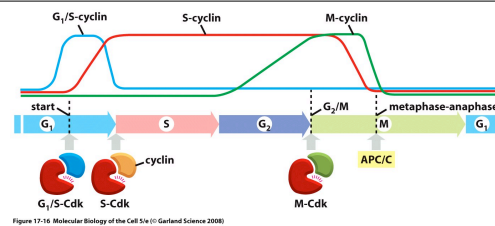
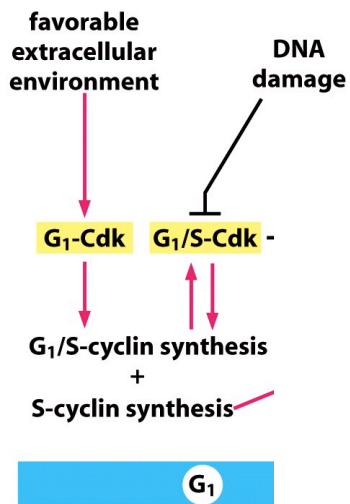


Figure 17-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

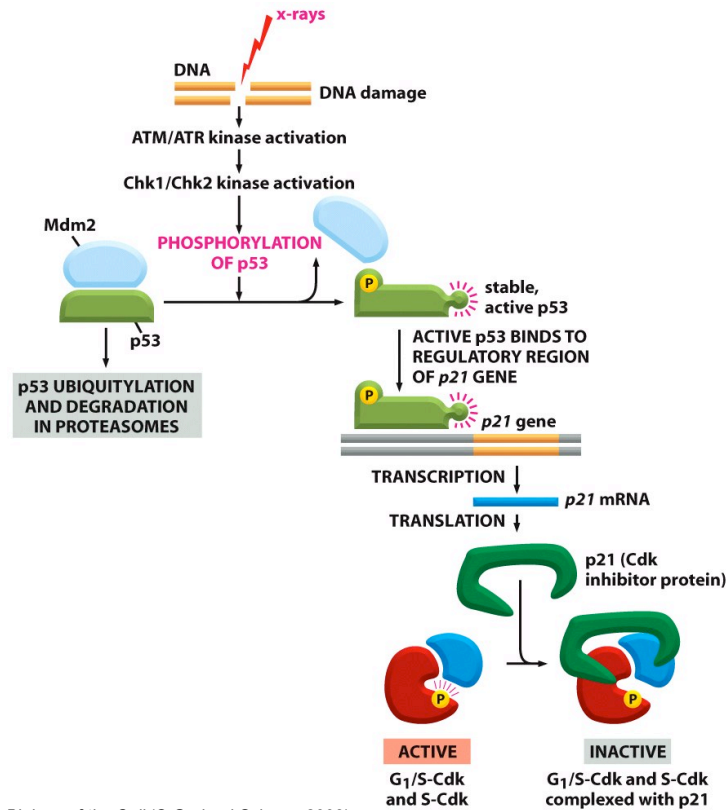


Figure 17-63 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Bloqueo del avance a S !!

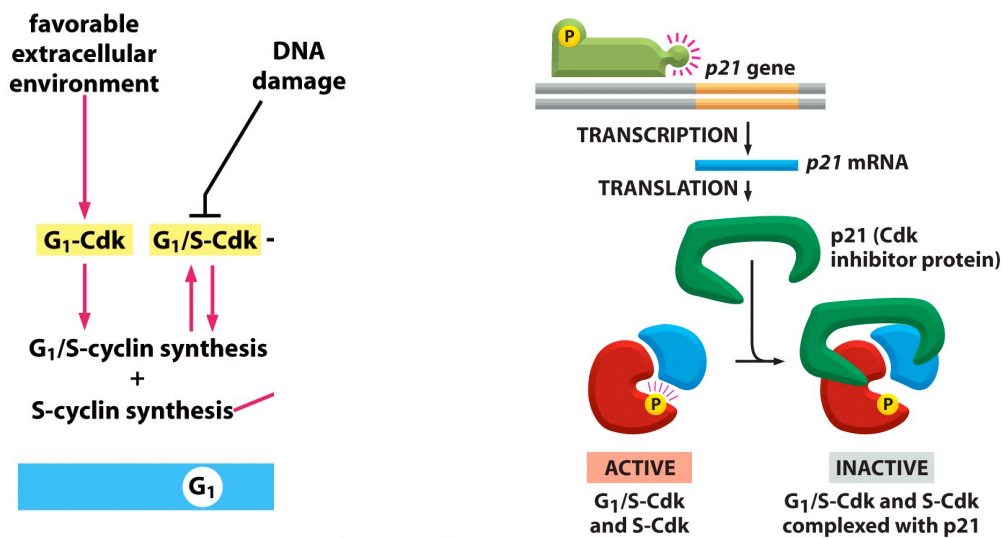


Figure 17-21 *Molecular Biology of the Cell* 5/e (© Garland Science 2008)

Visión del Control del Ciclo Celular

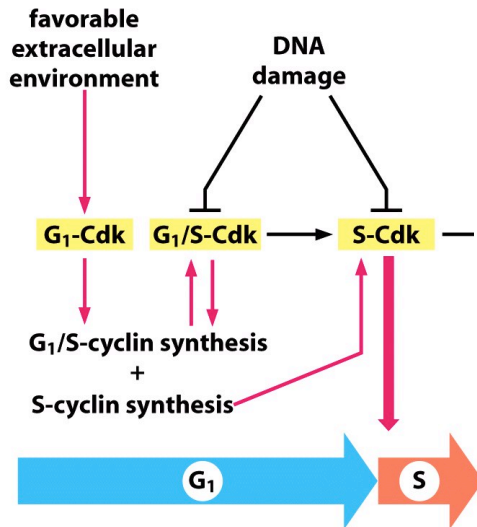


Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

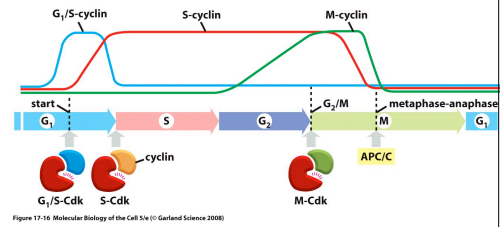


Figure 17-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Visión del Control del Ciclo Celular

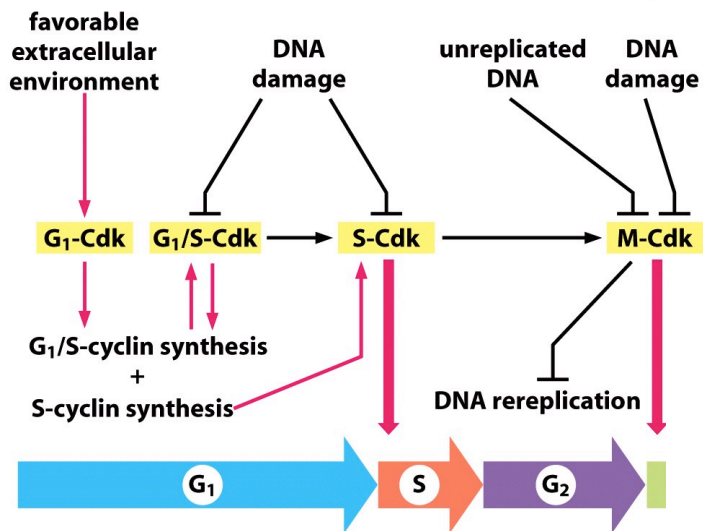


Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

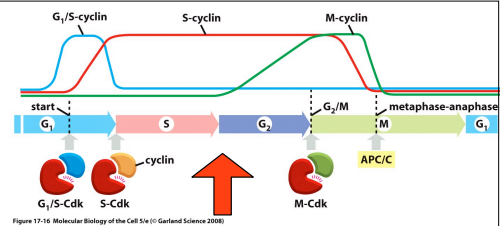


Figure 17-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Visión del Control del Ciclo Celular

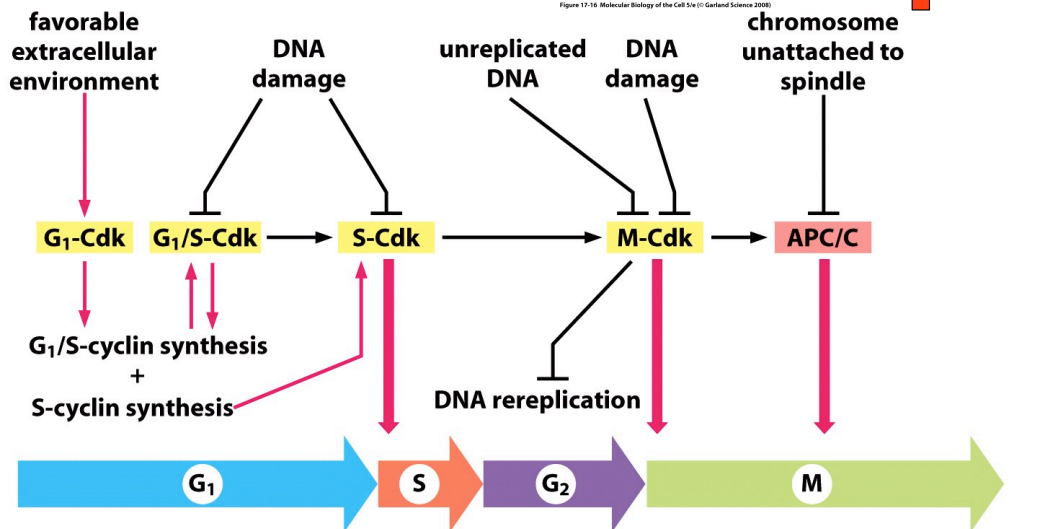


Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Entrada en Fase S

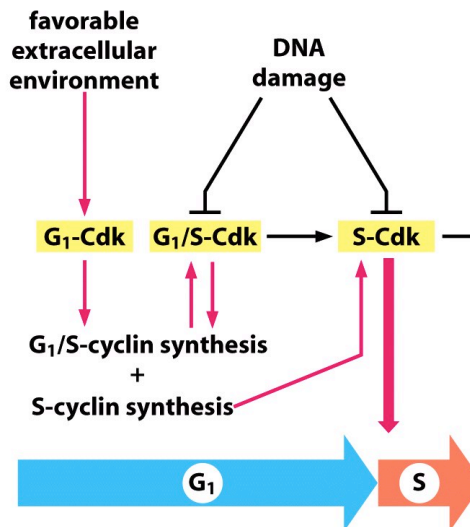


Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

•La Fase S (Síntesis del ADN)

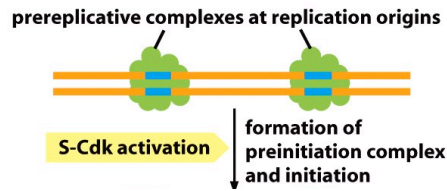
requiere dos procesos:

- Iniciación de la Replicación
- Terminación

•La copia del ADN debe ser una **sola** y **debe ser fiel**

•No solo se debe **copiar el ADN**, se debe **replicar el empaquetamiento** de las hebras.

•La doble-copia se evita debido a que el sistema está dividido en **dos fases** (temprana y tardía)

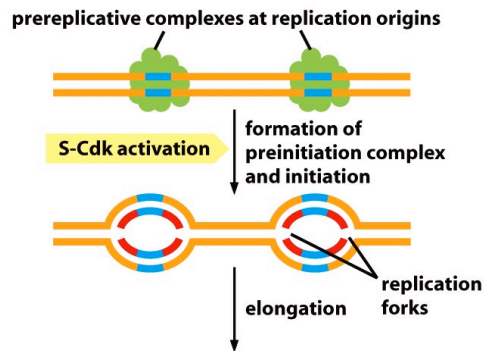


Fase Temprana

Depende de complejos de **pre-replicación** formados durante G1.

Solo se pueden formar en esa fase del ciclo

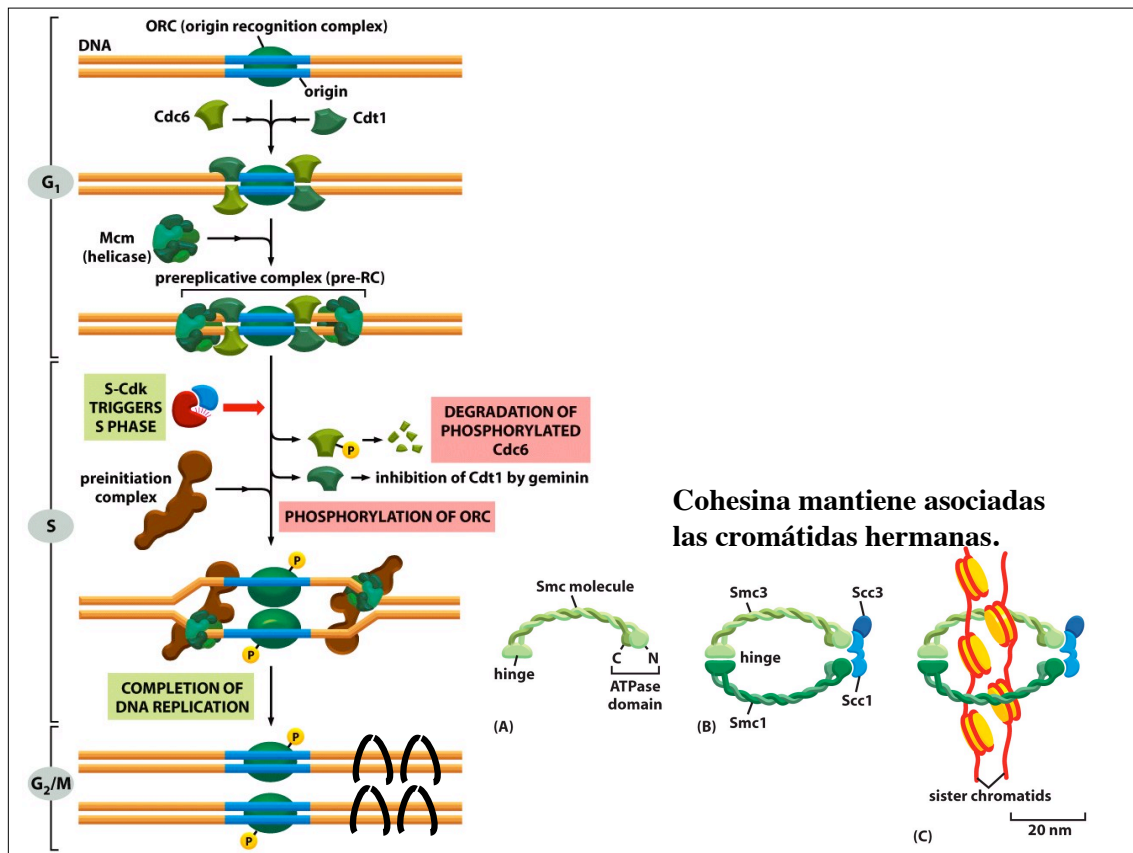
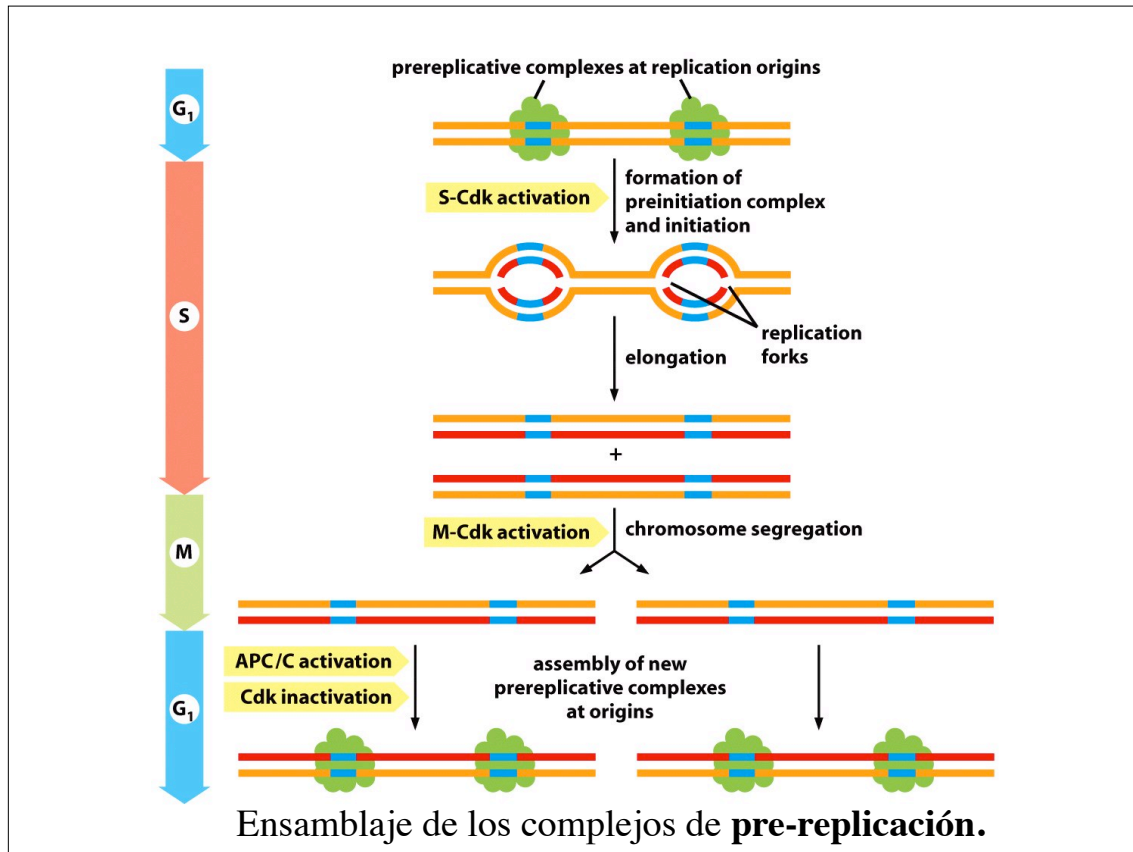
Figure 17-22. *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



Fase Tardía

Los complejos de **pre-replicación** se han desarmado. Solo queda replicar en los lugares donde ya se insertó la maquinaria de replicación.

Figure 17-22. *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



DNA REPLICATION

¿visto?

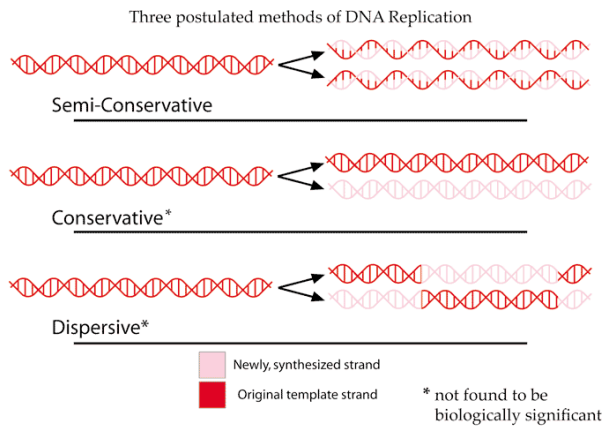
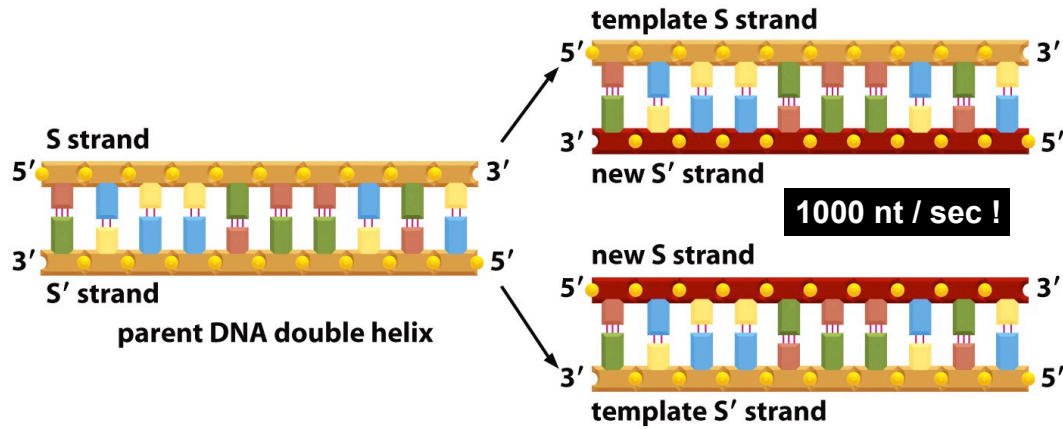


Figure 5-2 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Horquilla de REPLICACION



Primero:
Desenrollar y separar las
hebras complementarias:

Helicasa de ADN

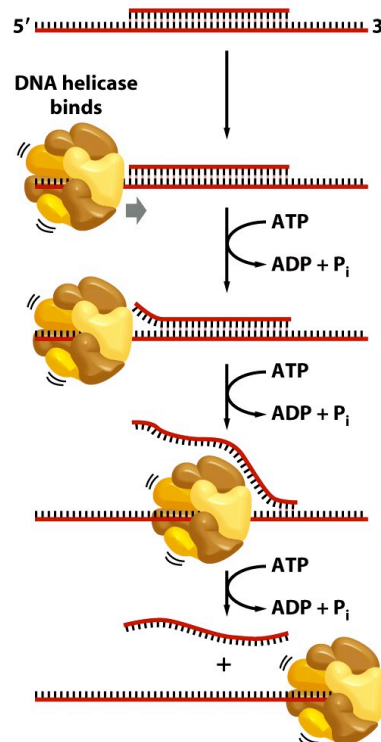


Figure 5-14 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Segundo:
Mantener la estructura lineal (proteínas de unión a hebra simple)

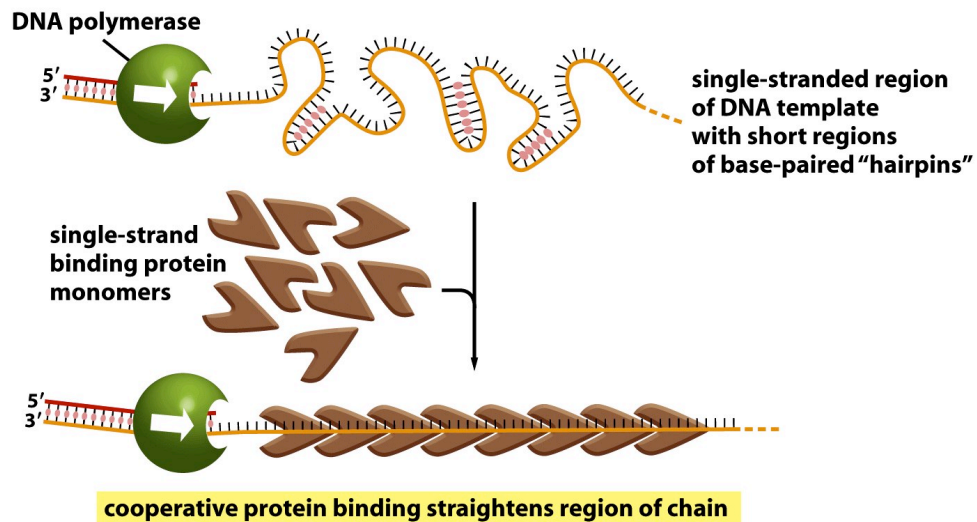
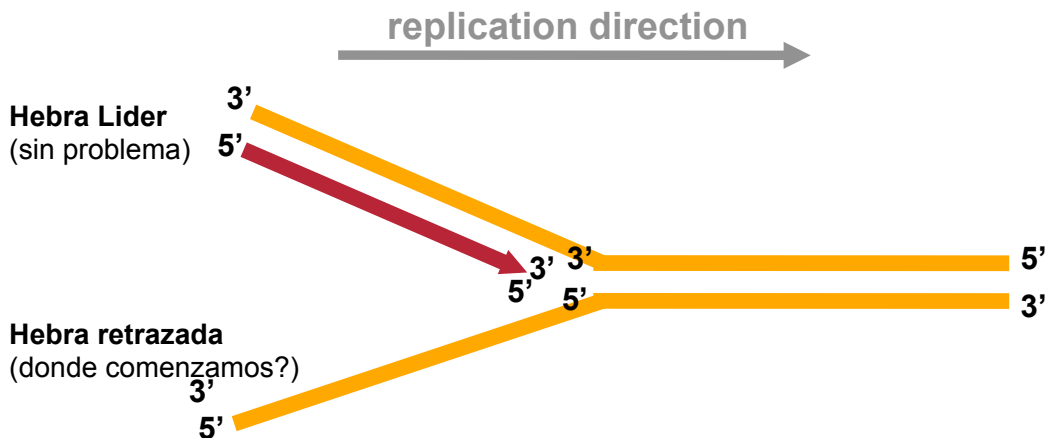


Figure 5-16 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Tercero:
¡Resolver que hacemos con la síntesis
UNIDIRECCIONAL!

La ADN polimerasa sintetiza en dirección 5' → 3'



ADEMAS!!

¡La ADN polimerasa no puede iniciar una nueva hebra!

Solo puede continuar una que ya esté empezada

(Pero, las polimerasas de ARN si pueden comenzar hebras partiendo solo desde la hebra molde, por lo que pueden sintetizar partidores para la ADN-Pol)

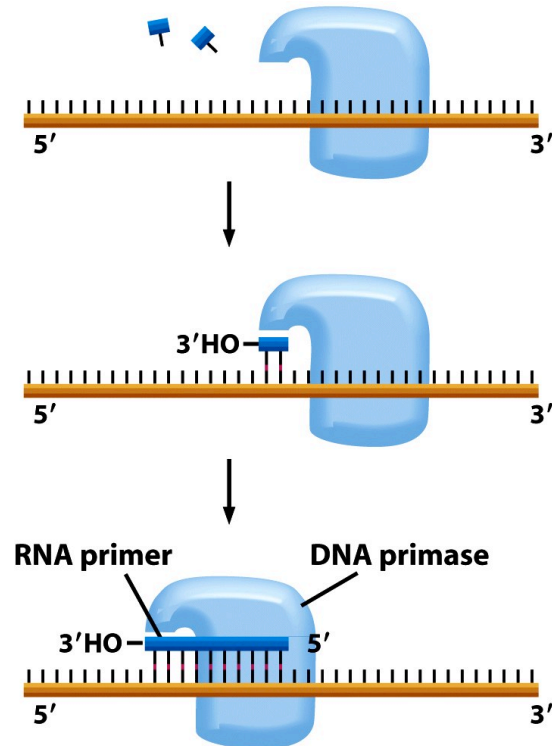
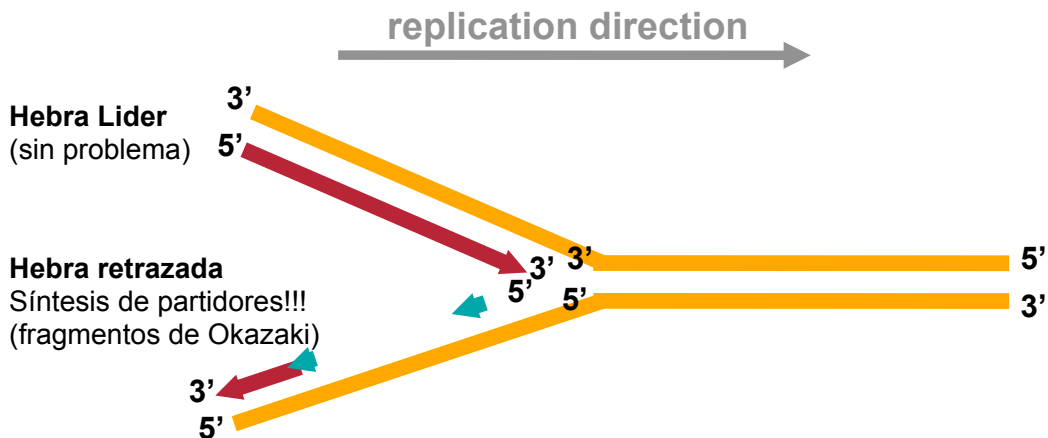


Figure 5-11 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Tercero:

Se sintetizan partidores que le permitan a la ADN-Pol acoplarse a la hebra retrazada.

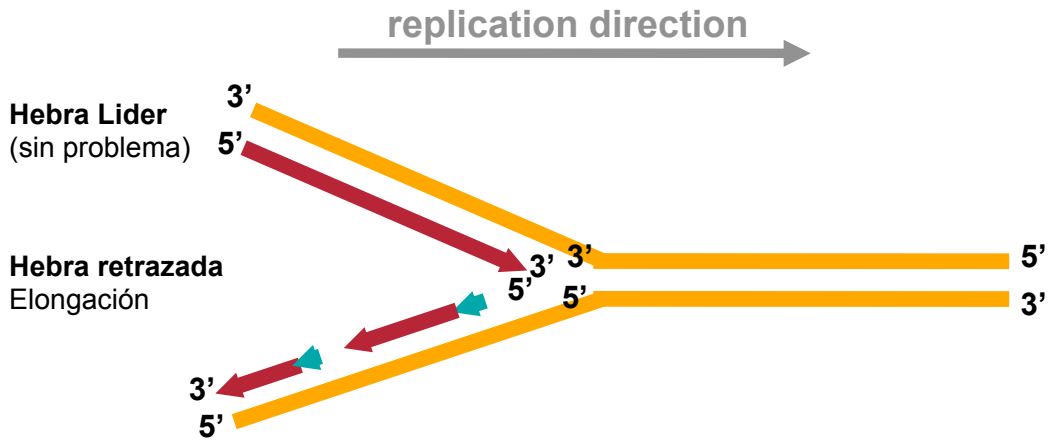
La ADN polimerasa sintetiza en dirección 5' → 3'



Tercero:

Se sintetizan partidores que le permitan a la ADN-Pol acoplarse a la hebra retrazada.

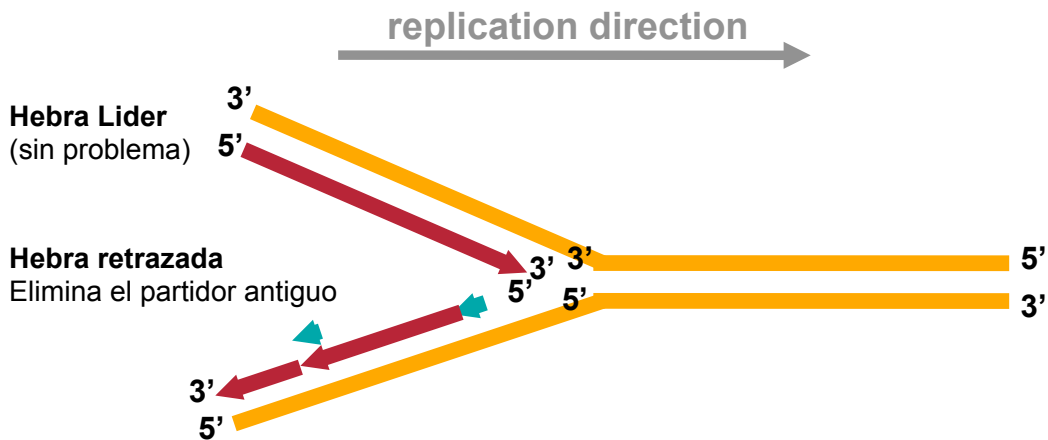
La ADN polimerasa sintetiza en dirección 5' → 3'



Tercero:

Se sintetizan partidores que le permitan a la ADN-Pol acoplarse a la hebra retrazada.

La ADN polimerasa sintetiza en dirección 5' → 3'



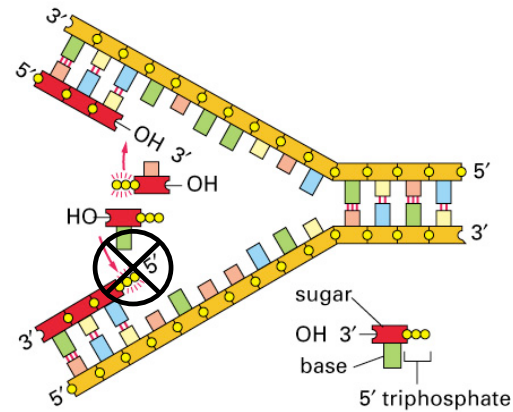
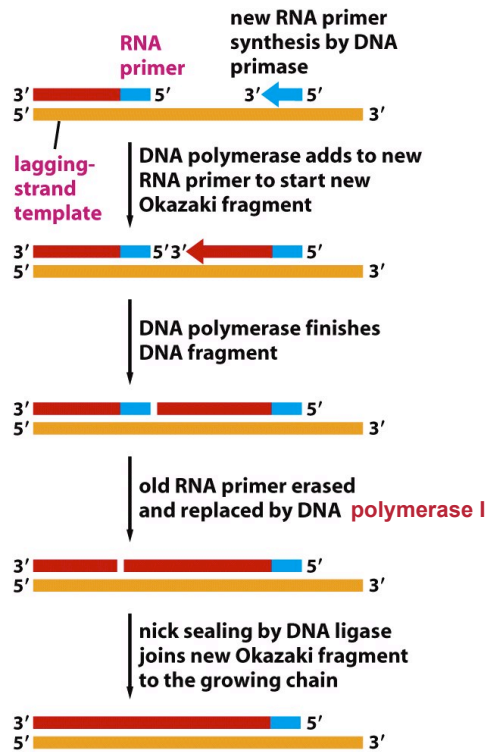


Figure 5-7. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 5-12. Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

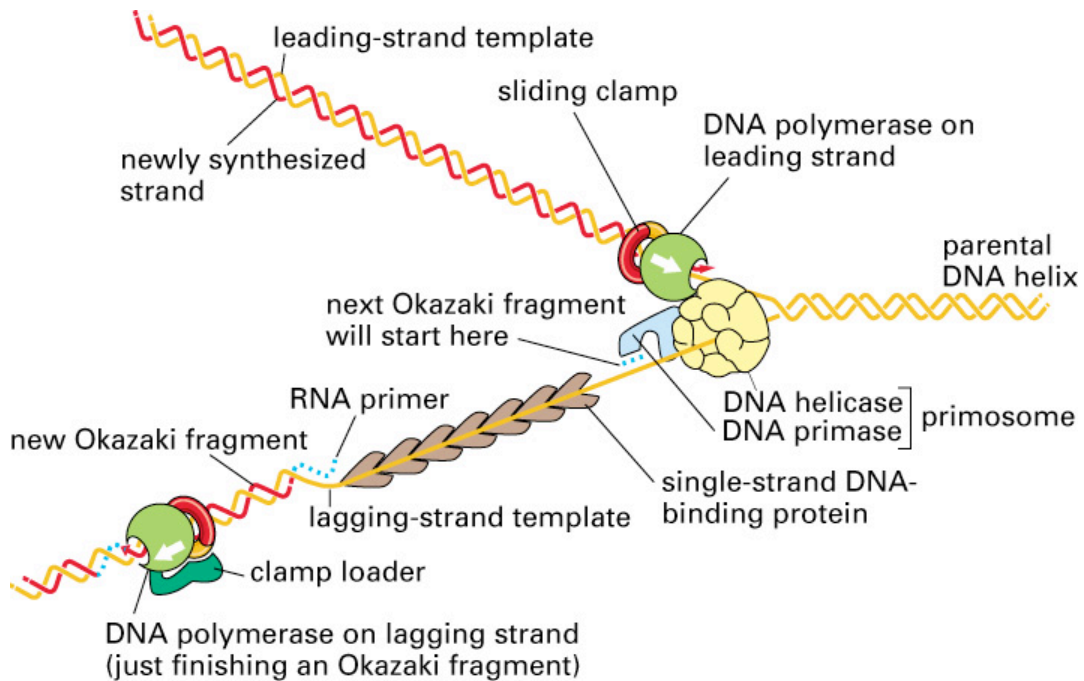
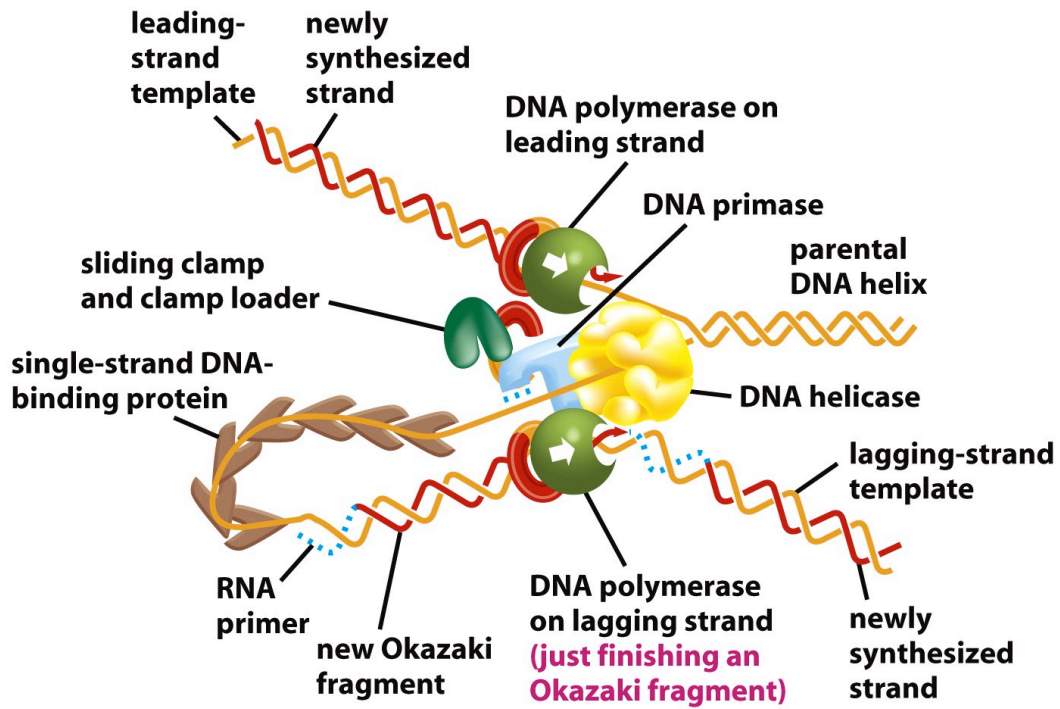
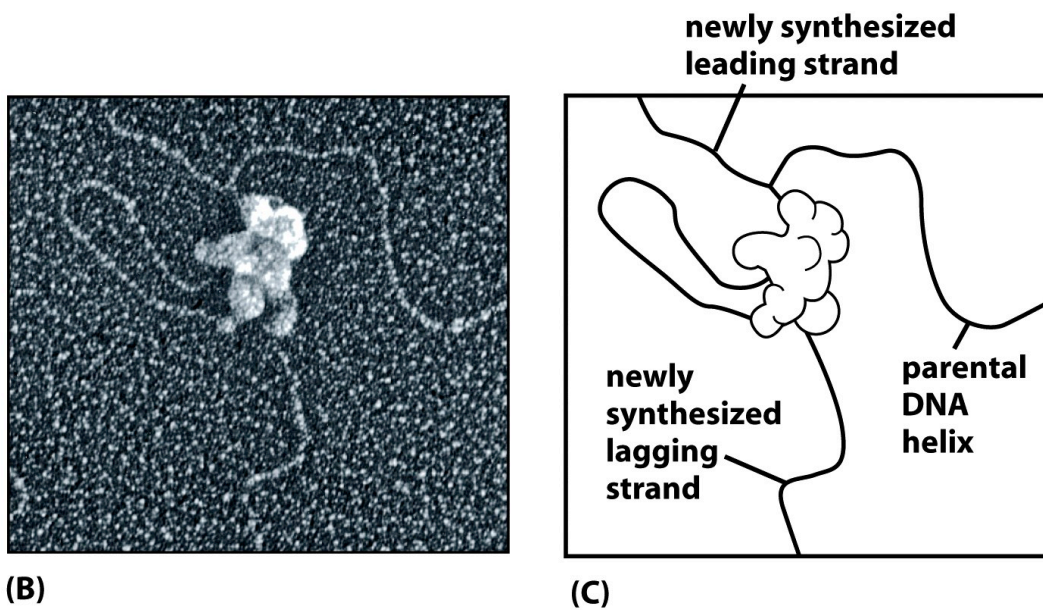


Figure 5-21. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.

Figure 5-19a *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)Figure 5-19b,c *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Replicación de ADN de una bacteria: 1 sitio de origen

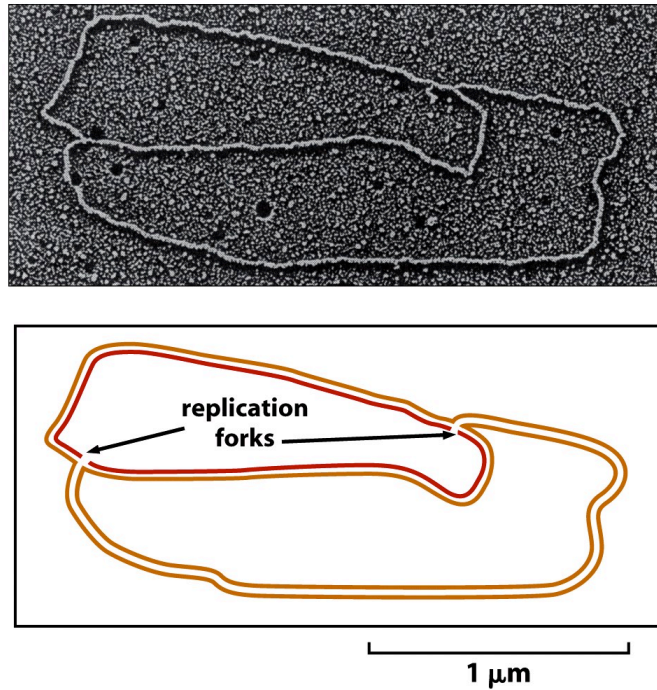
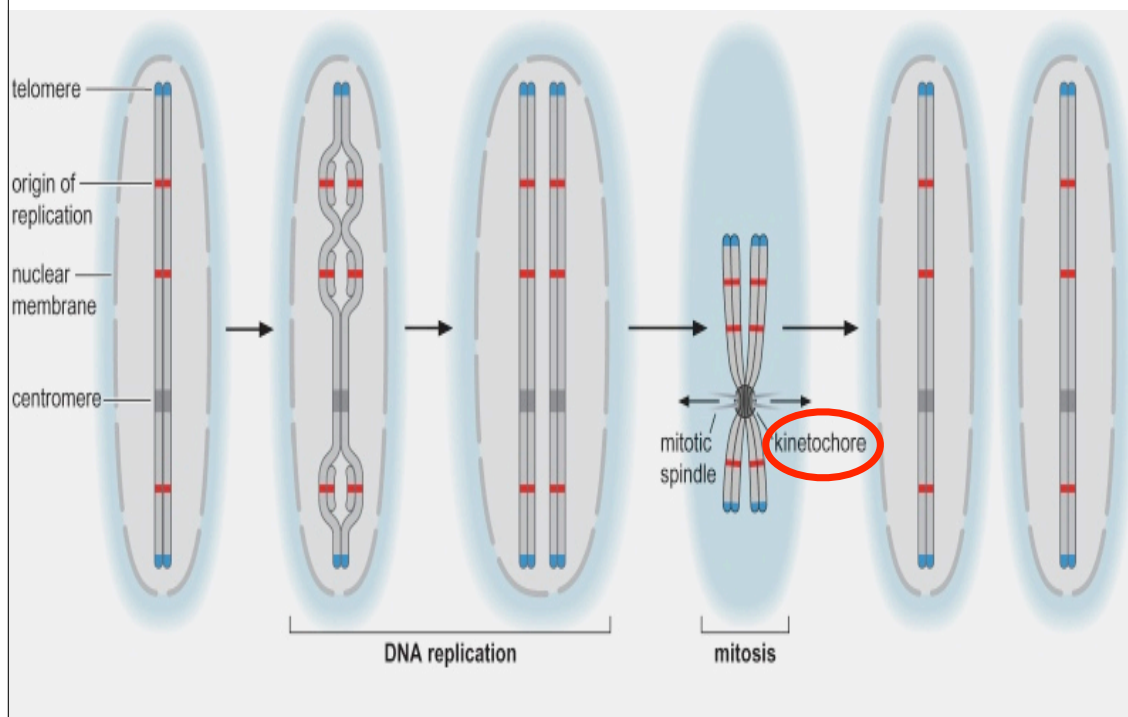
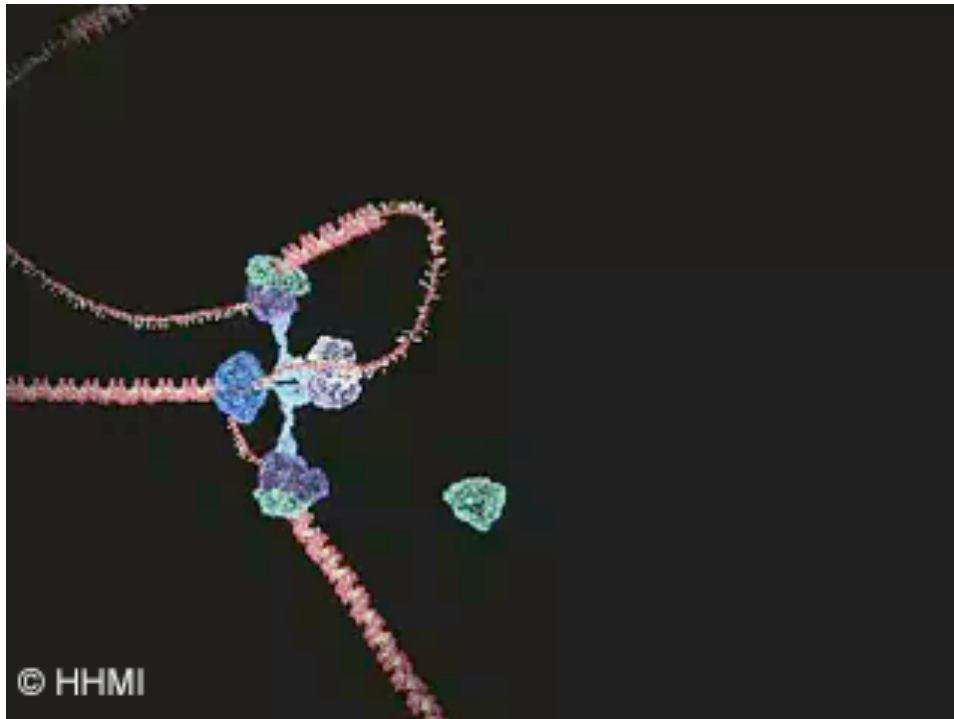


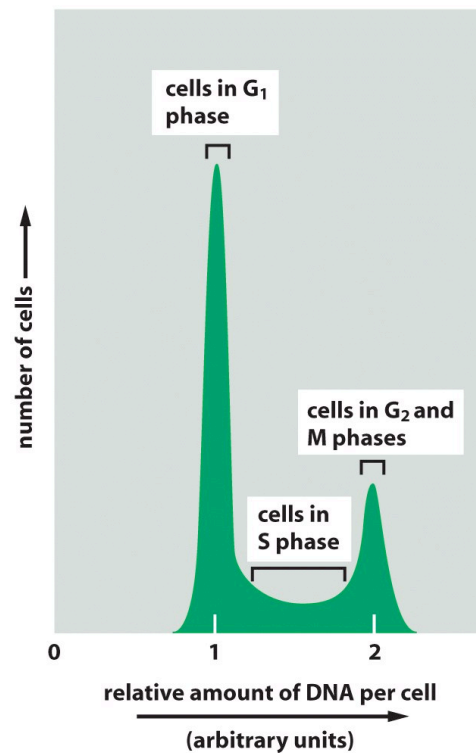
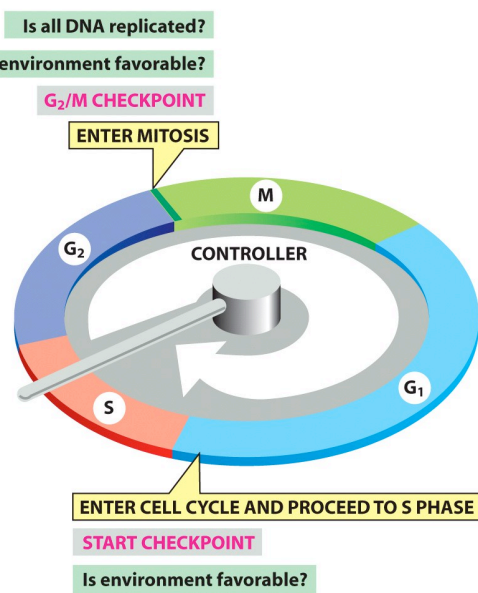
Figure 5-6 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Replicación de ADN en Eucariontes: muchos sitios de origen





48

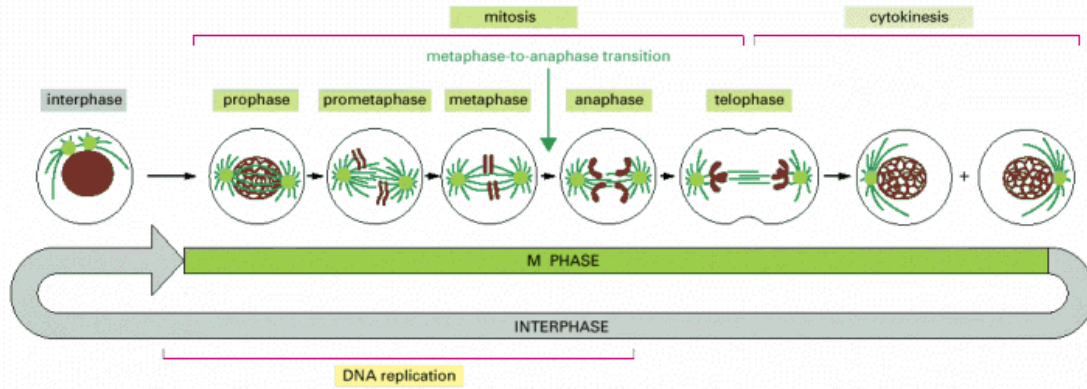


Mitosis

La entrada a esta etapa es regulada por M-Cdk

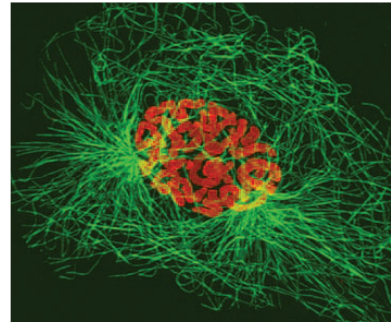
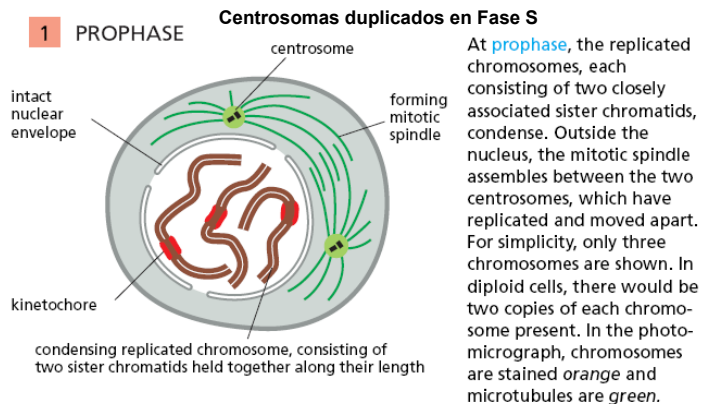
Son 5 etapas: Profase, Prometafase, Metafase, Anafase y Telofase.

(Centrosomas duplicados en Fase S)



Profase:

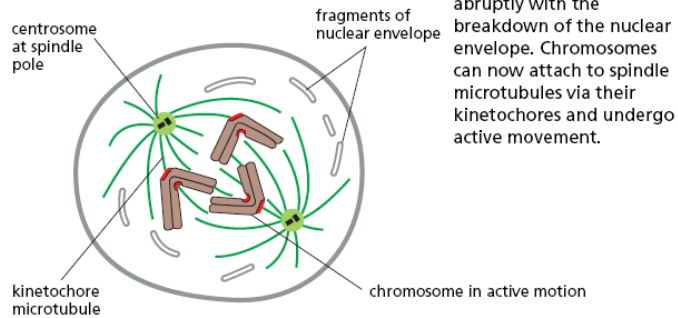
- Condensación de los cromosomas (cromátidas hermanas)
- Formación de Uso Mitótico



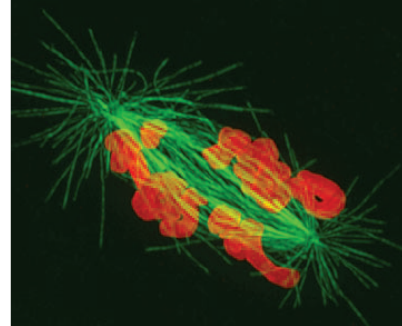
Prometafase:

- Ruptura de la Membrana Nuclear.
- Unión de las cromátidas hermanas al Uso Mitótico

2 PROMETAPHASE



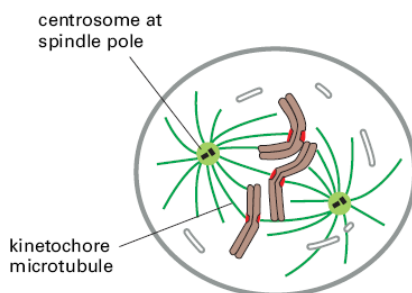
Prometaphase starts abruptly with the breakdown of the nuclear envelope. Chromosomes can now attach to spindle microtubules via their kinetochores and undergo active movement.



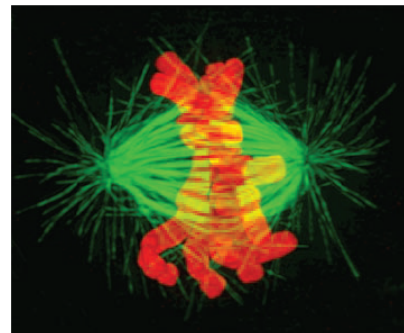
Metafase:

- Alineamiento de las cromátidas hermanas.

3 METAPHASE



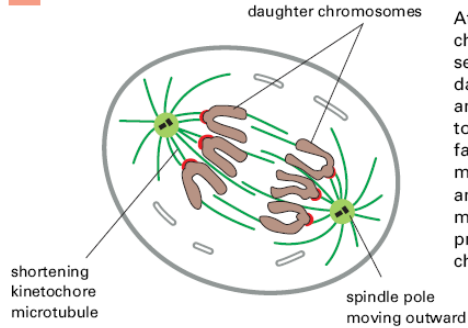
At metaphase, the chromosomes are aligned at the equator of the spindle, midway between the spindle poles. The kinetochore microtubules attach sister chromatids to opposite poles of the spindle.



Anafase:

- Inicia la separación de las cromátidas hermanas, se forman los cromosomas hijos.
- Inician su movimiento a los polos opuestos de la célula.

4 ANAPHASE



At **anaphase**, the sister chromatids synchronously separate to form two daughter chromosomes, and each is pulled slowly toward the spindle pole it faces. The kinetochore microtubules get shorter, and the spindle poles also move apart; both processes contribute to chromosome segregation.

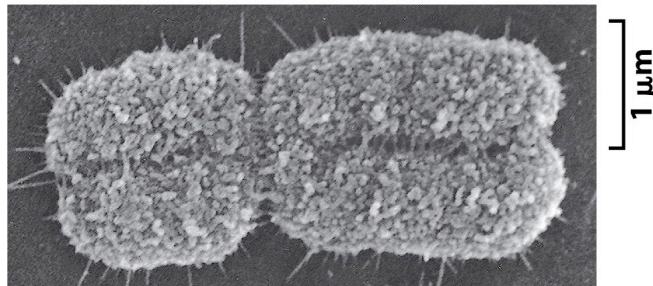
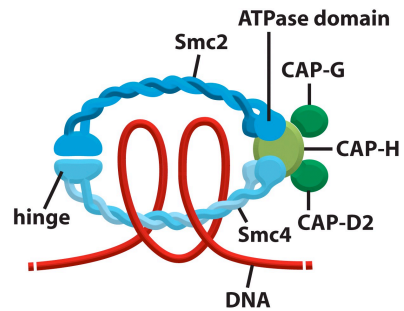
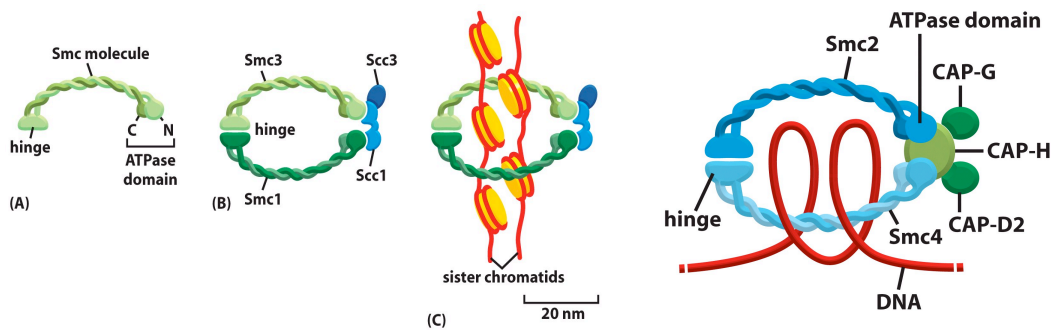
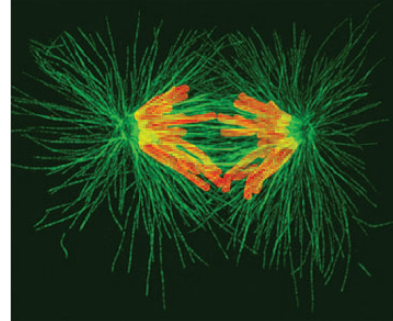


Figure 17-24 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

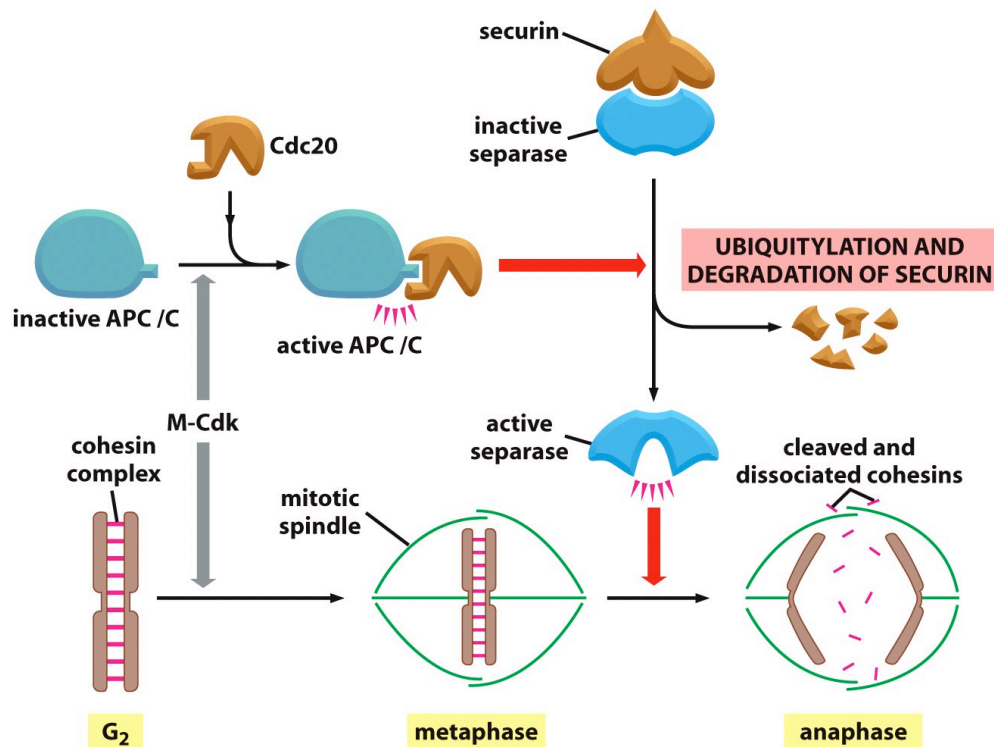


Figure 17-44 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

Mitosis en Células Animales

Tres Clases de Microtúbulos forman el Huso Mitótico.

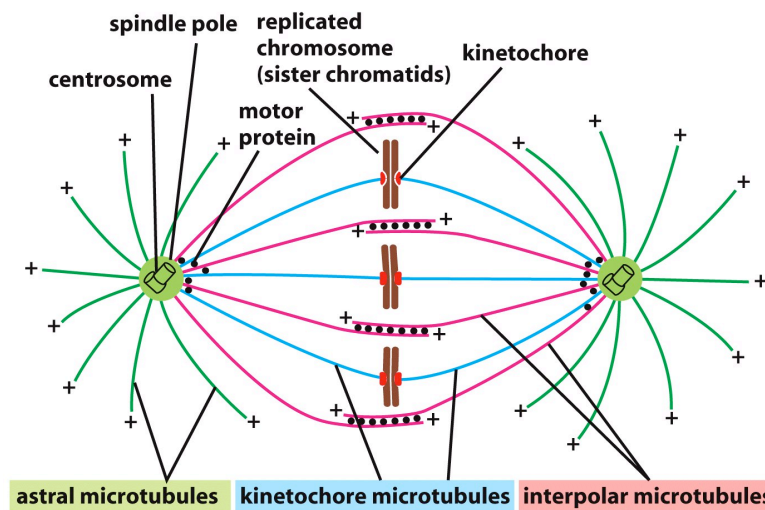


Figure 17-28 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Anafase A: participan microtúbulos del cinetocoro

Anafase B: participan microtúbulos astrales e interpolares

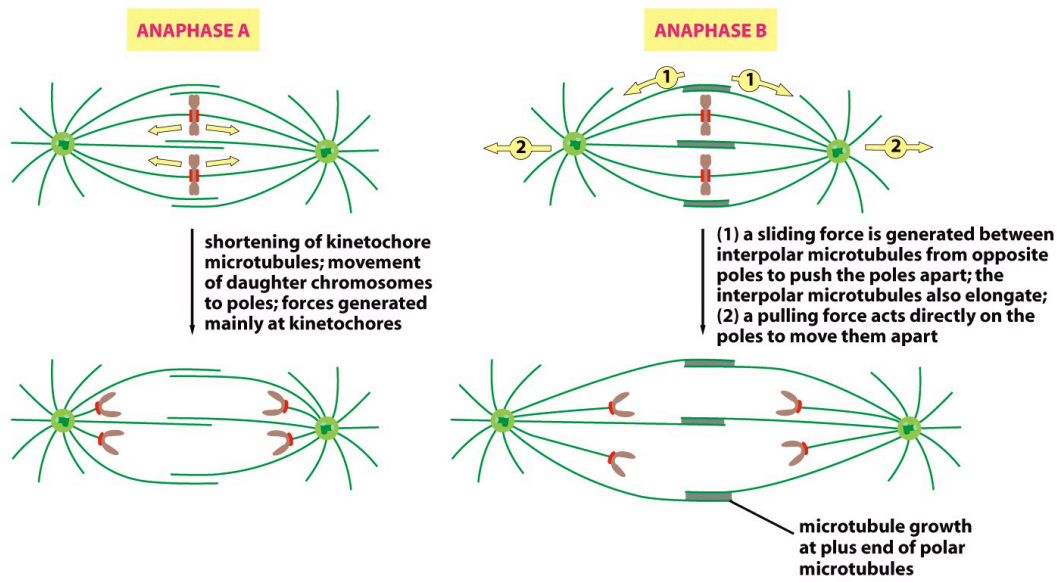


Figure 17-46 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

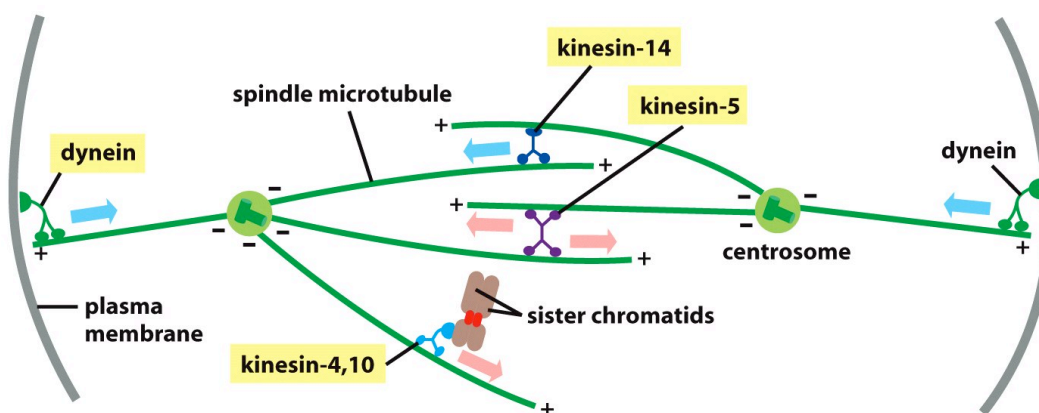


Figure 17-30 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

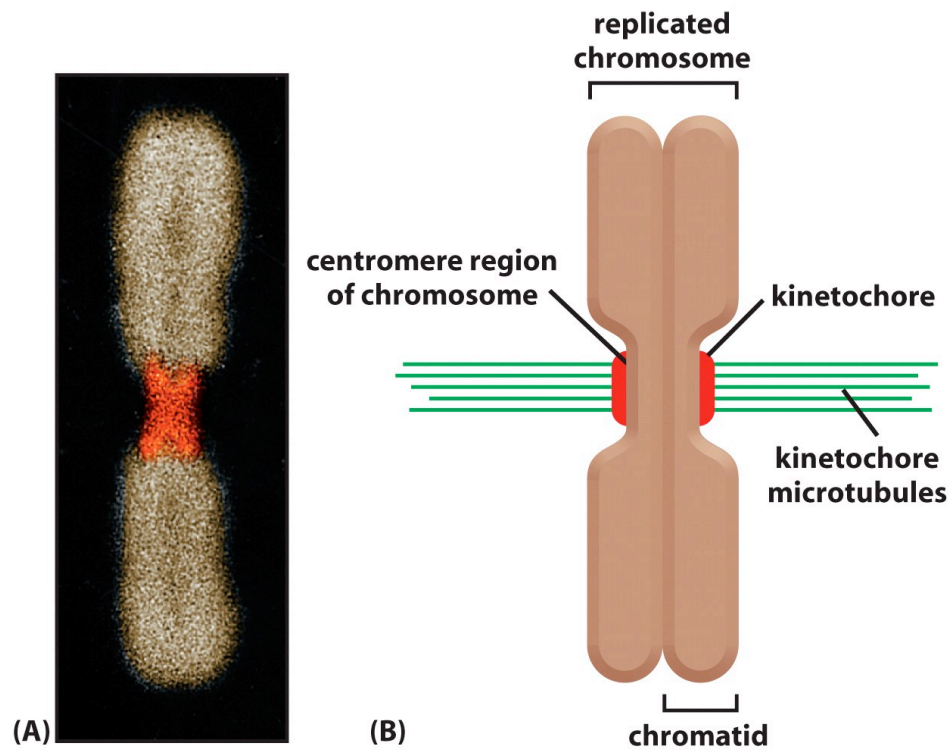


Figure 17-36a,b *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

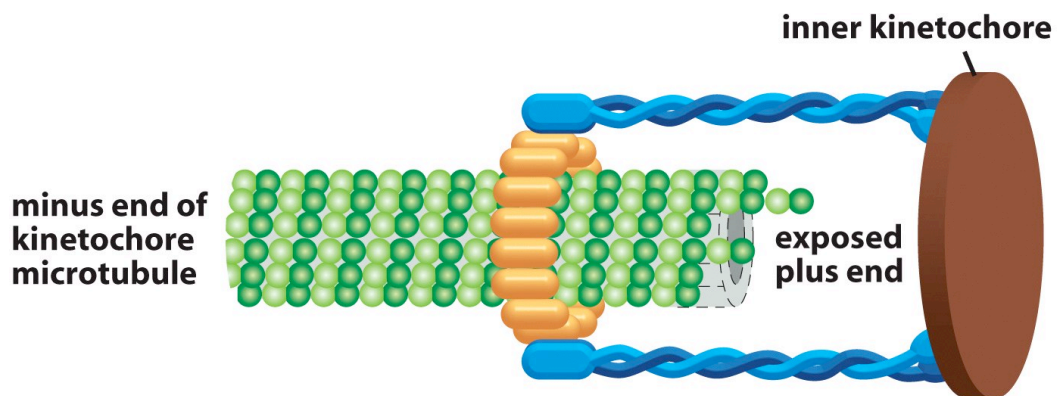


Figure 17-37 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

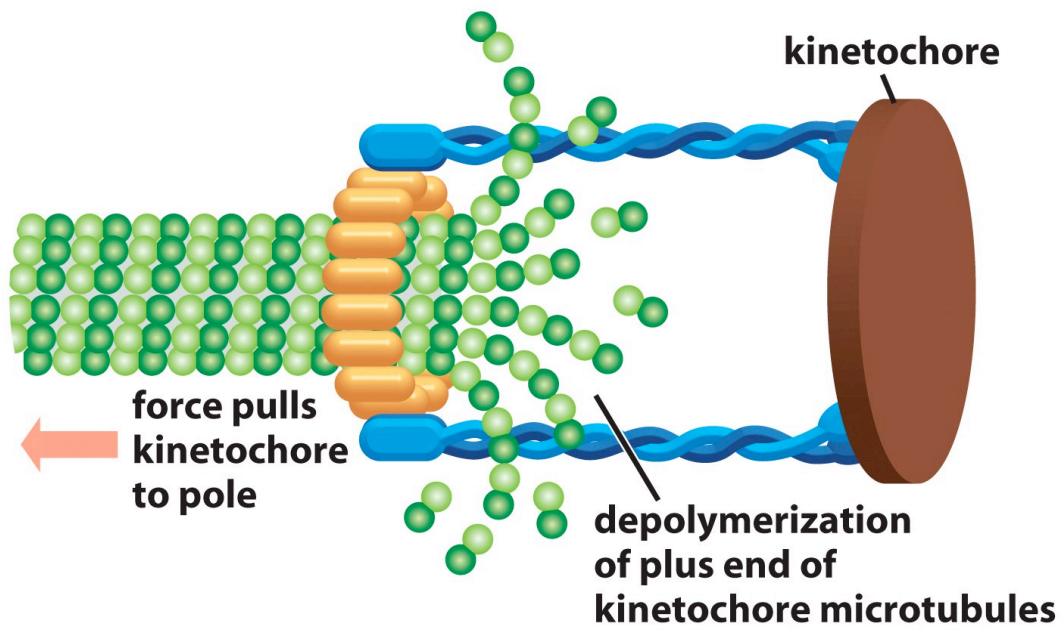


Figure 17-40 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

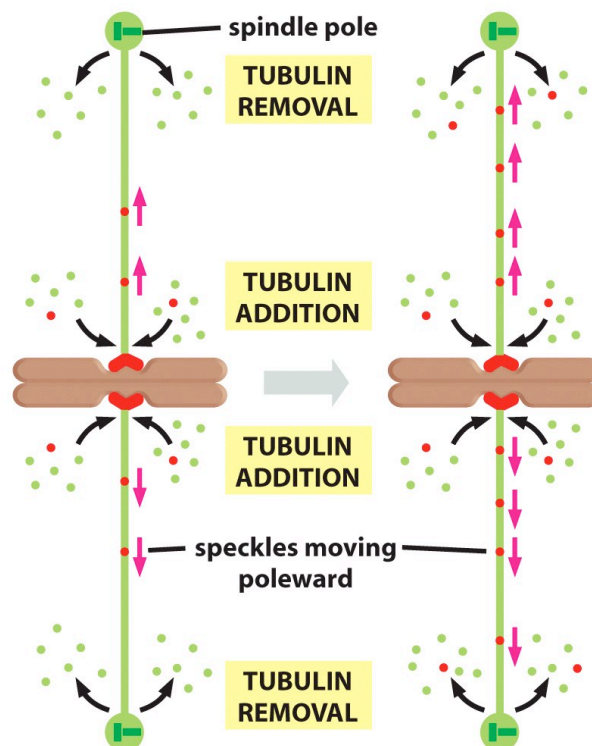


Figure 17-41d *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

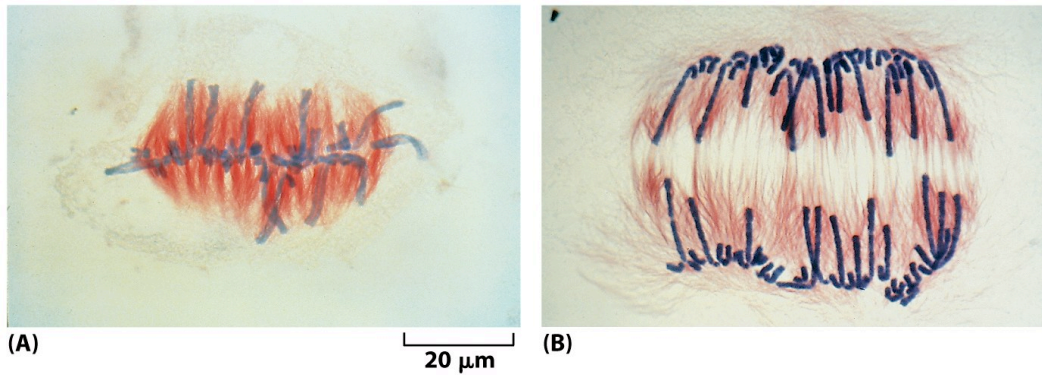
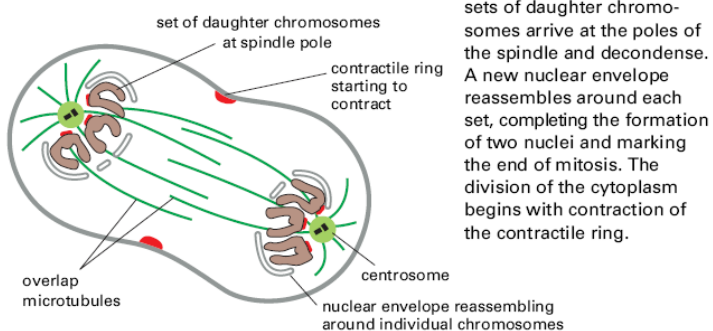


Figure 17-43 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

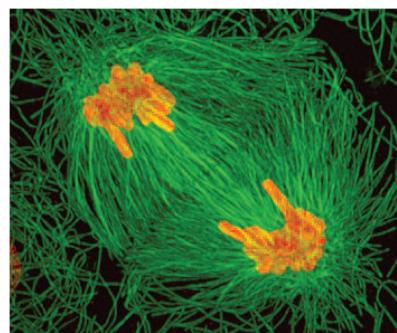
Telofase:

- Los cromosomas llegan a los extremos de la célula (polos).
- Inician su descondensación
- Comienza a reformarse la membrana nuclear

5 TELOPHASE



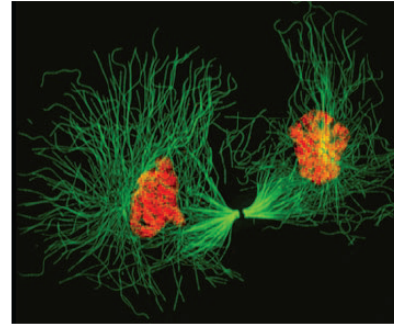
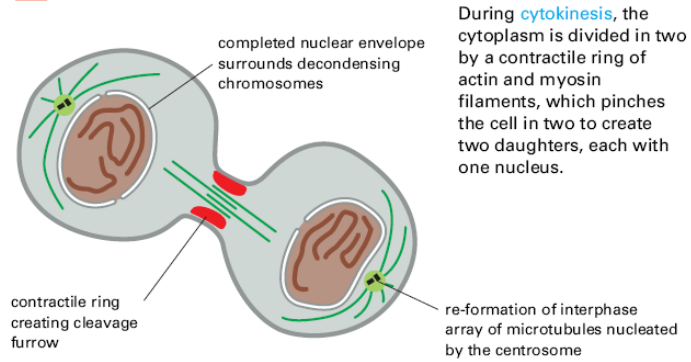
During **telophase**, the two sets of daughter chromosomes arrive at the poles of the spindle and decondense. A new nuclear envelope reassembles around each set, completing the formation of two nuclei and marking the end of mitosis. The division of the cytoplasm begins with contraction of the contractile ring.



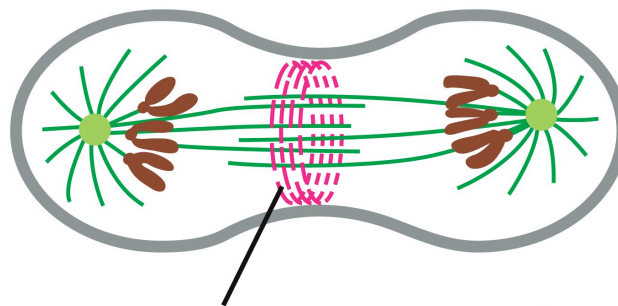
Citoquinesis:

- Se forma el anillo contráctil en la zona ecuatorial
- Se divide el citoplasma.

6 CYTOKINESIS



(Micrographs courtesy of Julie Canman and Ted Salmon.)



Citodiéresis o Citocinesis

actin and myosin filaments of the **contractile ring**

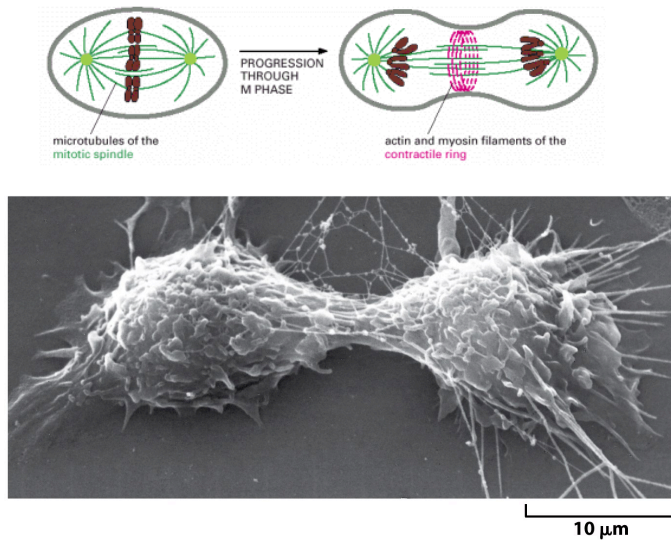
Figure 17-49a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



200 μ m

Figure 17-49b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Mitosis en Células Animales



Proteínas de Citoesqueleto que actúan en Fase M.

Huso Mitótico=microtúbulos

Anillo Contráctil=Actina y Miosina tipo II

Citocinesis en una Célula Vegetal

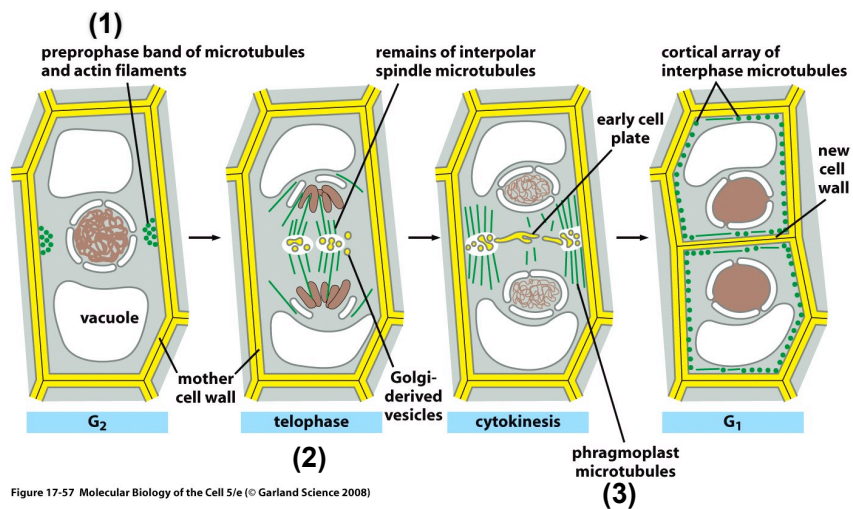
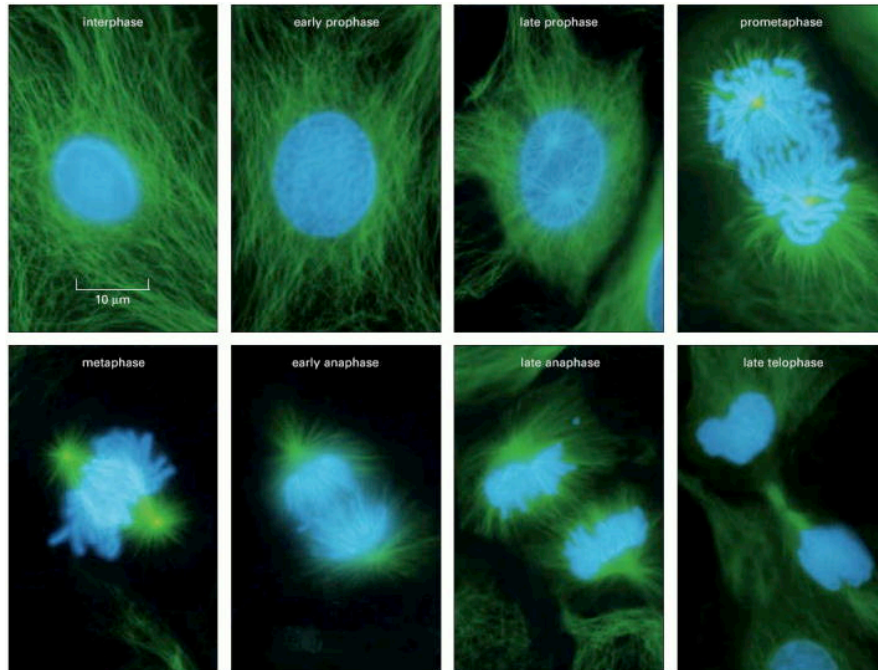


Figure 17-57 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

(2) Inicio de la formación de la Pared Celular

(3) Se forma el fragmoplasto (microtúbulos y actina)

Mitosis en una Célula Animal.



Célula: Ciclo Celular versus Apoptosis.

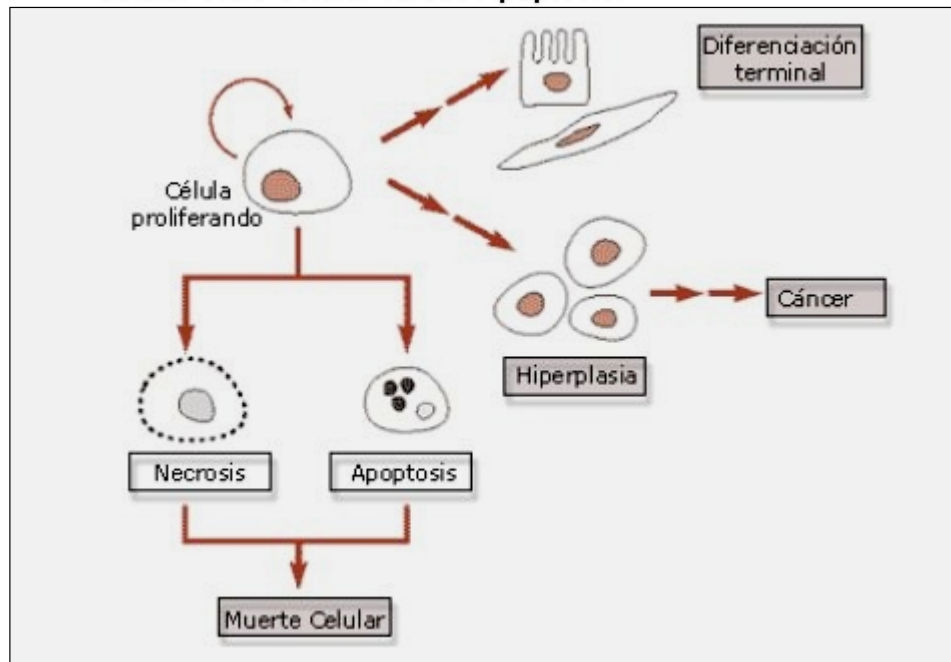




Figure 17-69 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

