



¿Que repasar de la clase pasada?



- Fases del ciclo celular
 - ¿qué ocurre en cada una? ¿cantidad de ADN? ¿cantidad de citoplasma?
- Puntos de control de ciclo celular
- Mecanismo de activación y acción de los complejos Cdk/Ciclina.
- Complejos Cdk/Ciclina y su relación con el paso desde una fase a la siguiente.
- MITOSIS
- CITOQUINESIS

Muerte Celular

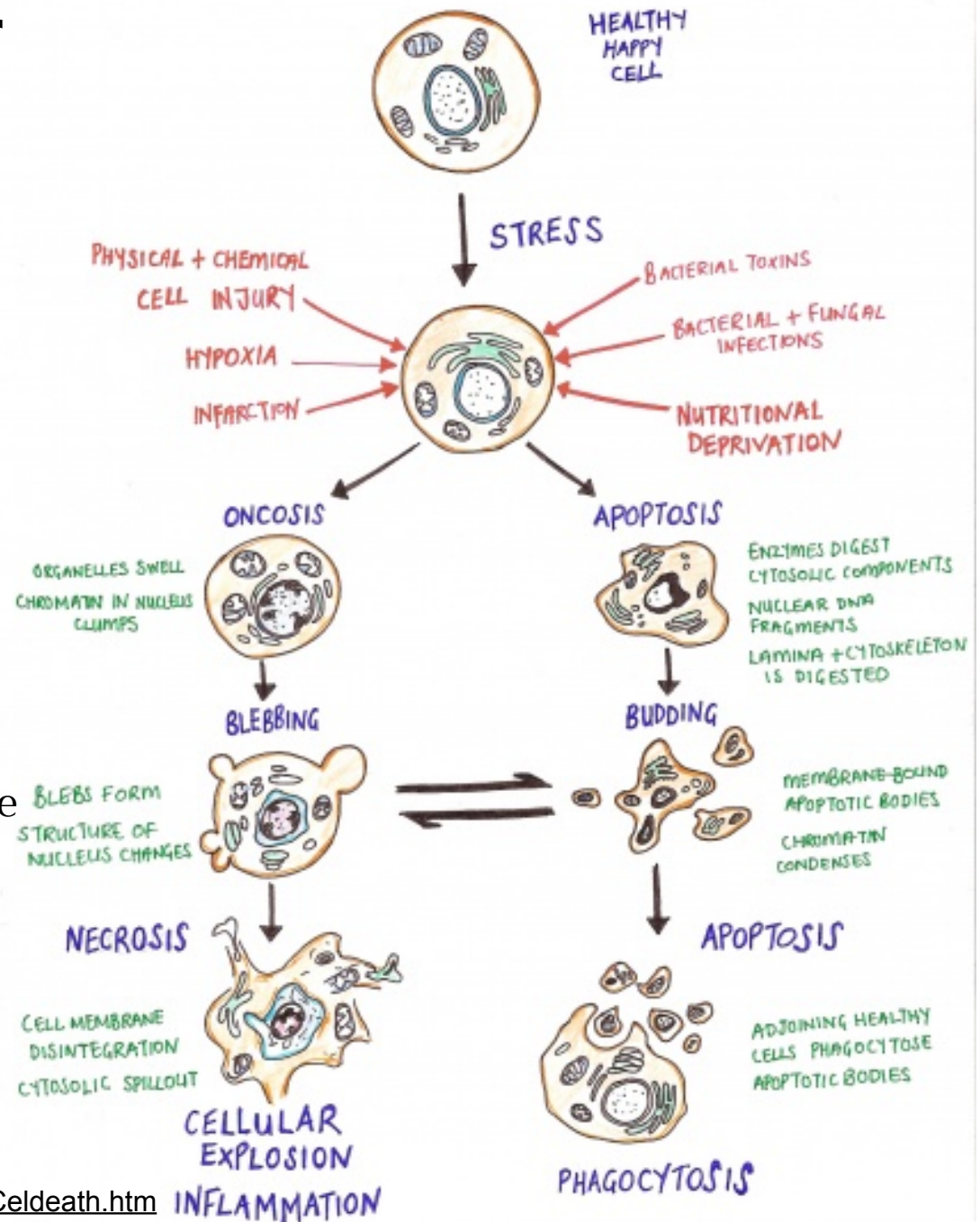


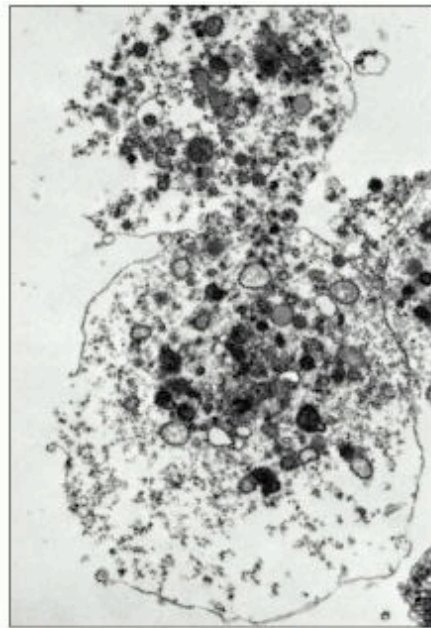
Muerte Celular

- Programada
 - Apoptosis (“caída de las hojas”)
 - Autofagia
- Accidental
 - Necrosis (“cadaver”)
 - Muerte celular por factores extrínsecos
 - Producida por trauma, falta de oxígeno, toxinas, infección,
 - Desencadena procesos inflamatorios.
 - Características patológicas

VIDEO:

<http://www.susanahalpine.com/anim/KubyHTML/Celdeath.htm>



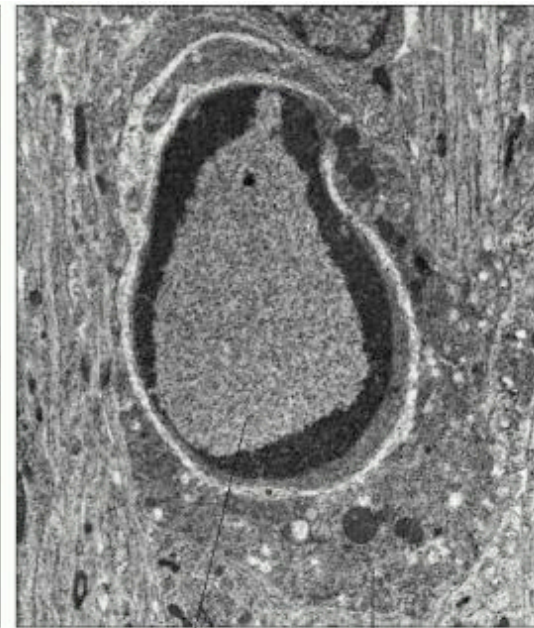


(A)



(B)

10 μm

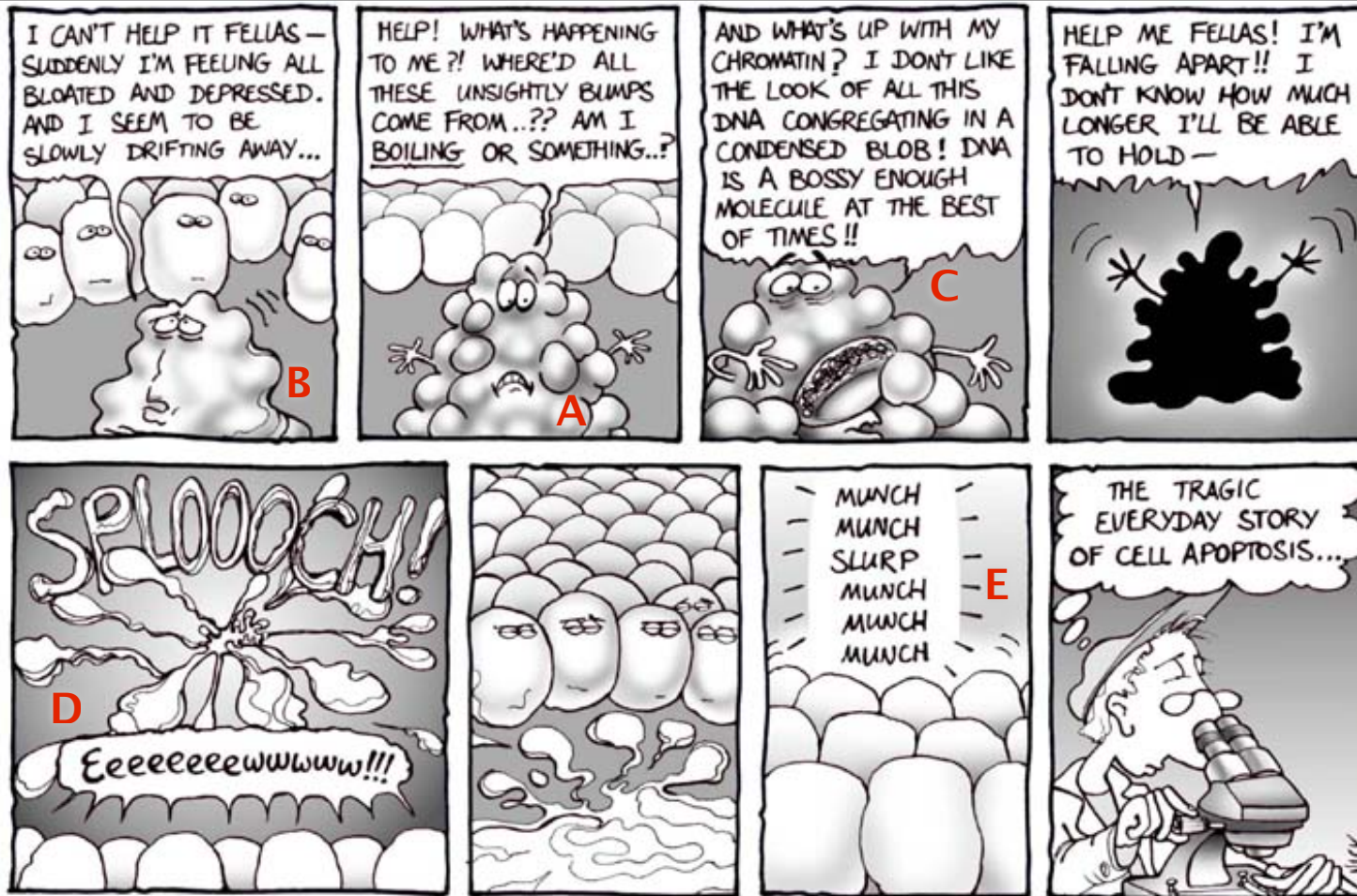


(C)

engulfed dead cell

phagocytic cell

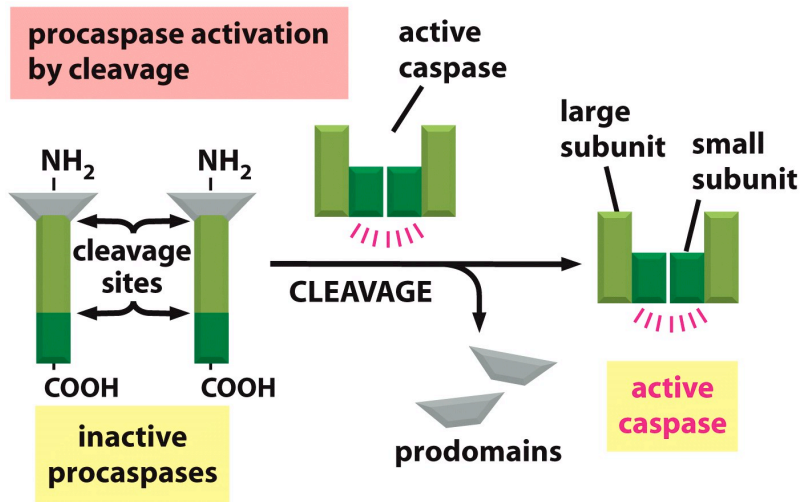
	APOPTOSIS	NECROSIS
Mecanismo	Programada genéticamente	Accidental
Tamaño celular	Disminuye	Aumenta
Membrana	Se mantiene	Se rompe
Organelos	Se preserva	Se desintegra
Fragmentación DNA	Temprana	Tardía (fragmentos grandes)
Fragmentación celular	En cuerpos apoptóticos rodeados por membrana.	Los contenidos de organelos se liberan
Restos celulares	Son reconocidos y fagocitados	Inducen inflamación local



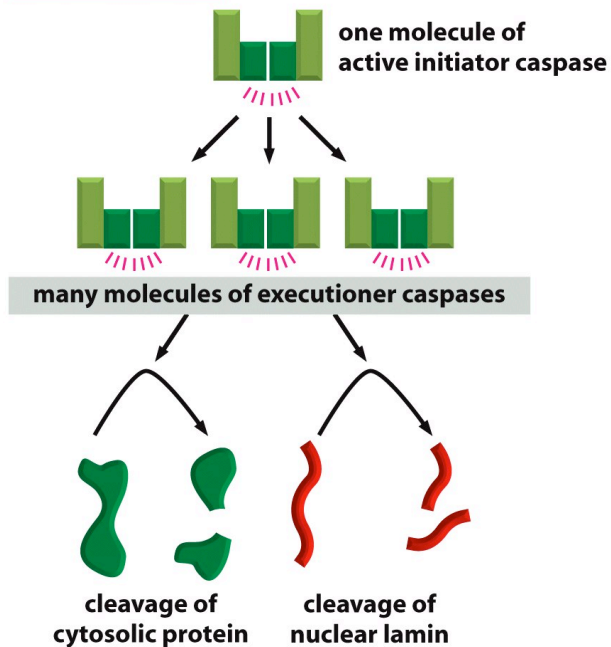
Cambios inducidos por proceso de **apoptosis**:

1. Membrana: *blebbing* (**A** deformación), pérdida de asimetría de fosfolípidos (exposición de fosfatidilserina en la superficie) y pérdida de anclaje celular (**B**).
2. Pérdida de volumen celular
3. Fragmentación nuclear, condensación de la cromatina (**C**) y fragmentación de ADN.
4. Formación de cuerpos apoptóticos (**D**) que pueden ser removidos por otras células (**E**).

Maquinaria de muerte celular



caspase cascade



- ➔ **Caspasas (proteasas específicas de cisteína y aspartato)**
- ➔ **Inhibidores de caspasas**

Amplificación: Cascada de Caspasas.

Procaspasa= proenzima inactiva.

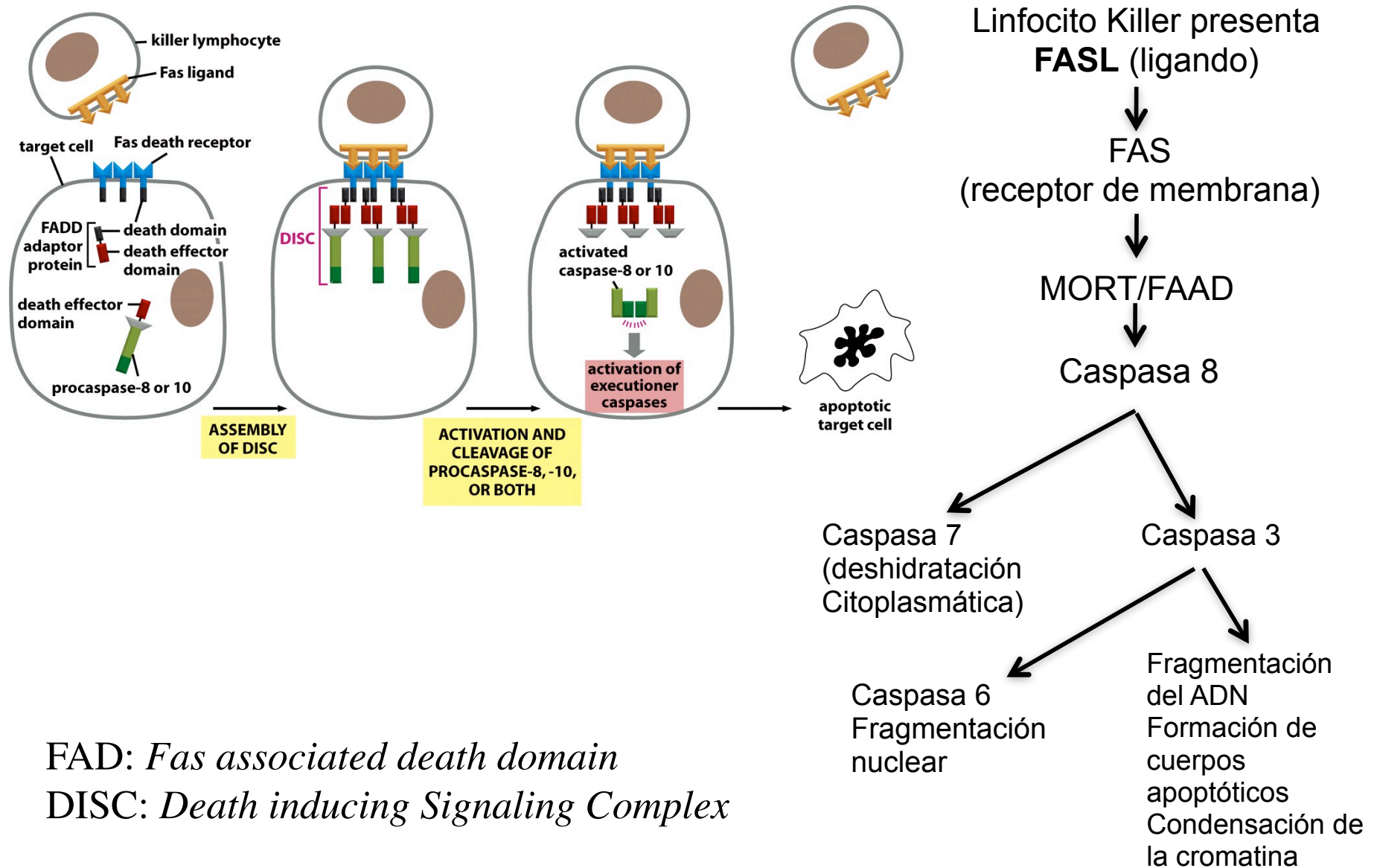
Otra caspasa la activa y tenemos:
Enzima activa.

Caspasas:

Cortan:

1. Proteínas citosólicas (ej: citoesqueleto)
2. Proteínas de la lámina nuclear.

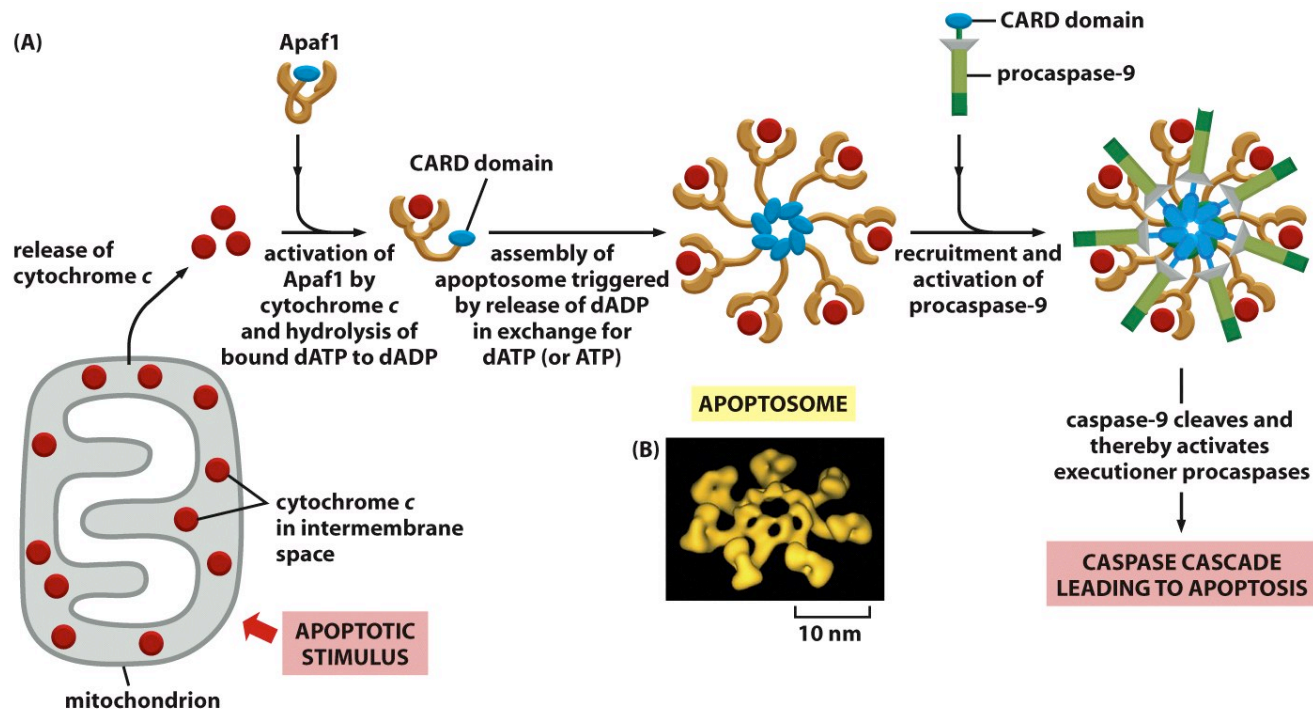
Vía Extrínseca: otra célula induce muerte



FAD: *Fas associated death domain*

DISC: *Death inducing Signaling Complex*

Vía Intrínseca: la célula decide morir (Iniciado desde la mitocondria)



Señales:

- Daño oxidativo
- Daño al ADN
- Falta de Oxígeno o nutrientes
- Falta de señales de crecimiento

Respuesta: MITOCONDRIAL

1. Liberación de Citocromo C
2. Unión de CitC al complejo Apaf1
3. Formación de **apoptosoma**
4. Reclutamiento de caspasas

Inducción de Apoptosis Intrínseca



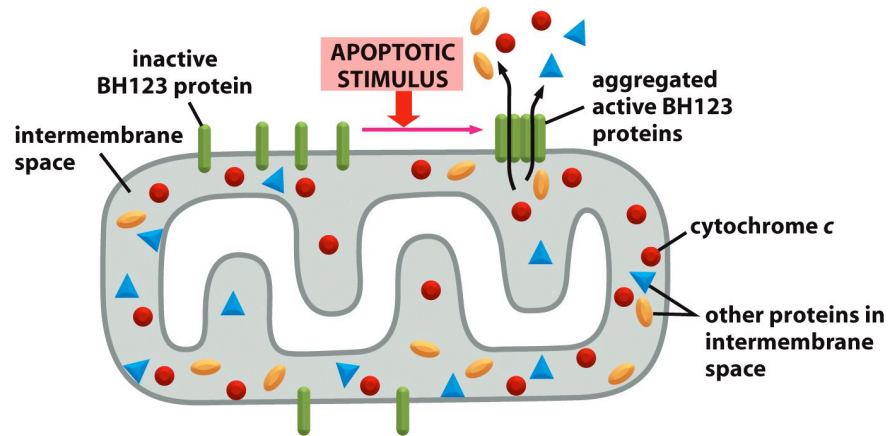
Familia de proteínas Bcl-2

Algunas son pro-apoptóticas (permiten que se libere citocromo c). Ejemplo: **Bax**

Otras son anti-apoptóticas (impiden que salga el citocromo c). Ejemplo: **Bcl-2**.

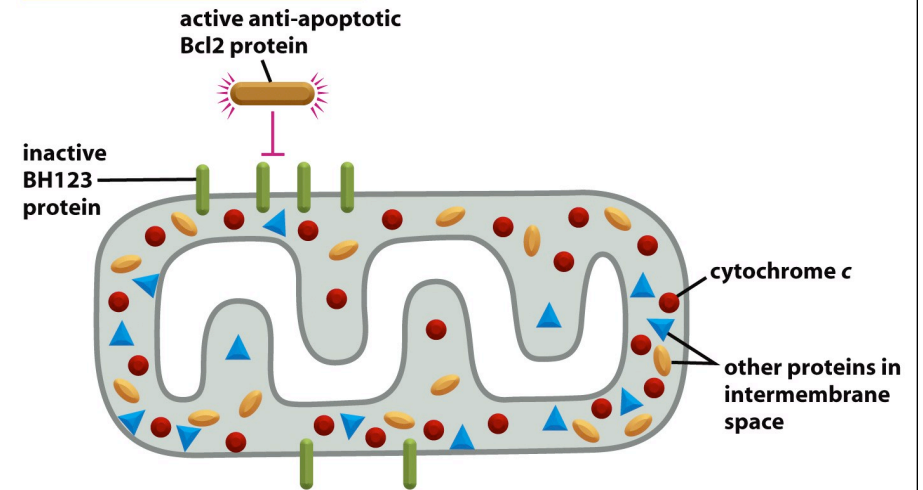
La proteína Bcl-2 se ubica en la superficie de la membrana externa de la mitocondria.

BAX: pro-apoptosis



Bcl-2: anti-apoptotic

INACTIVE INTRINSIC PATHWAY



ACTIVATION OF INTRINSIC PATHWAY

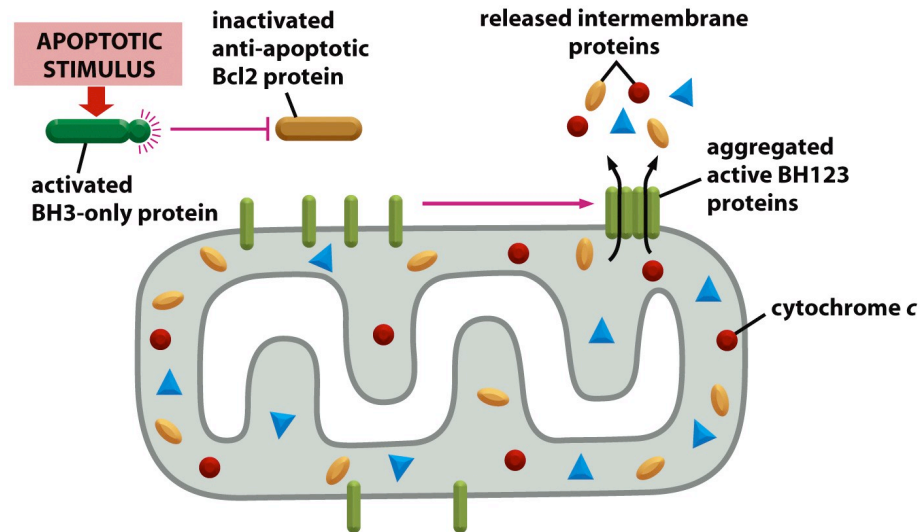


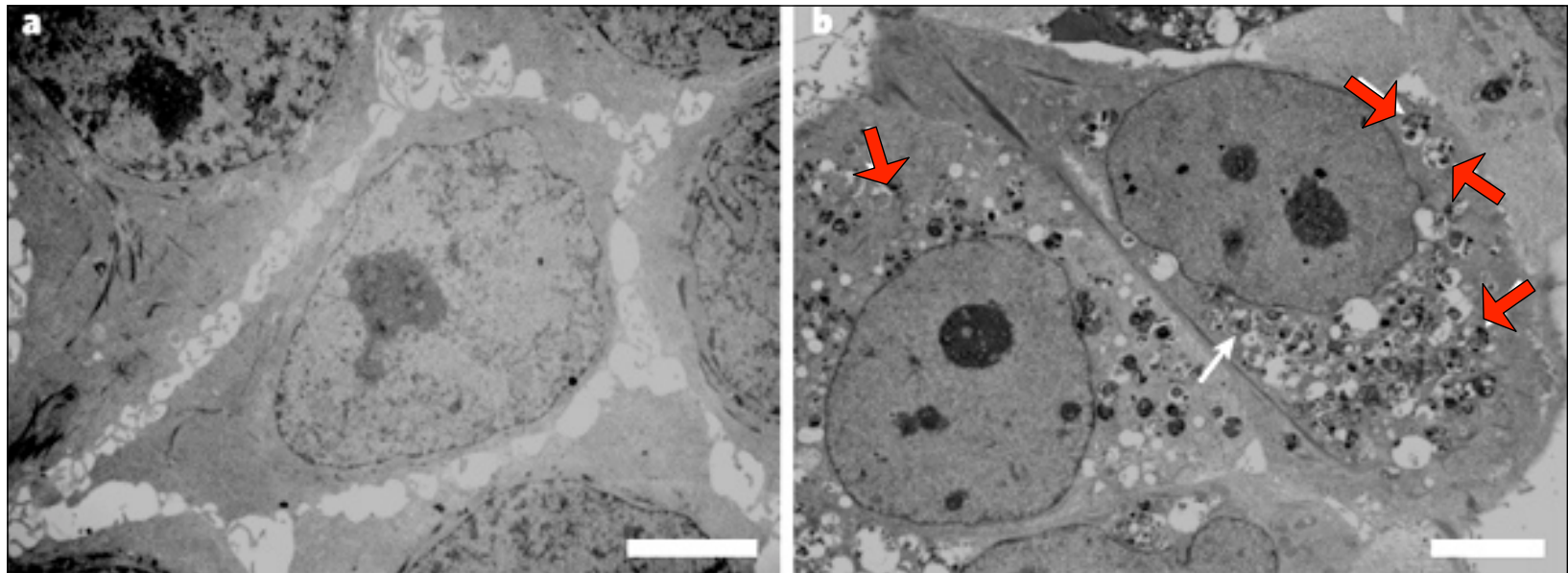
Figure 18-10 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Autofagia

- “Auto-canibalismo celular”
 - Proceso mediante el que membranas internas de la célula realizan una captura de elementos citoplasmáticos (organelos, acúmulos de proteínas, membranas, etc..) dentro de una vesícula de doble membrana, denominada autofagosoma, la cual es destinada a lisosomas, donde el contenido es degradado.
- Mecanismo de las células para:
 - Reciclaje de organelos dañados o superfluos
 - Requerimientos energéticos (“hambruna”)
 - Evitar la acumulación de agregados proteicos
- **Presente en células de plantas, hongos y animales.**
- **Altamente regulado por una cascada de señales fosforilativas**
- **Actúa como una vía alternativa de suicidio celular, previniendo la aparición de tumores.**

Control

Tamoxifen

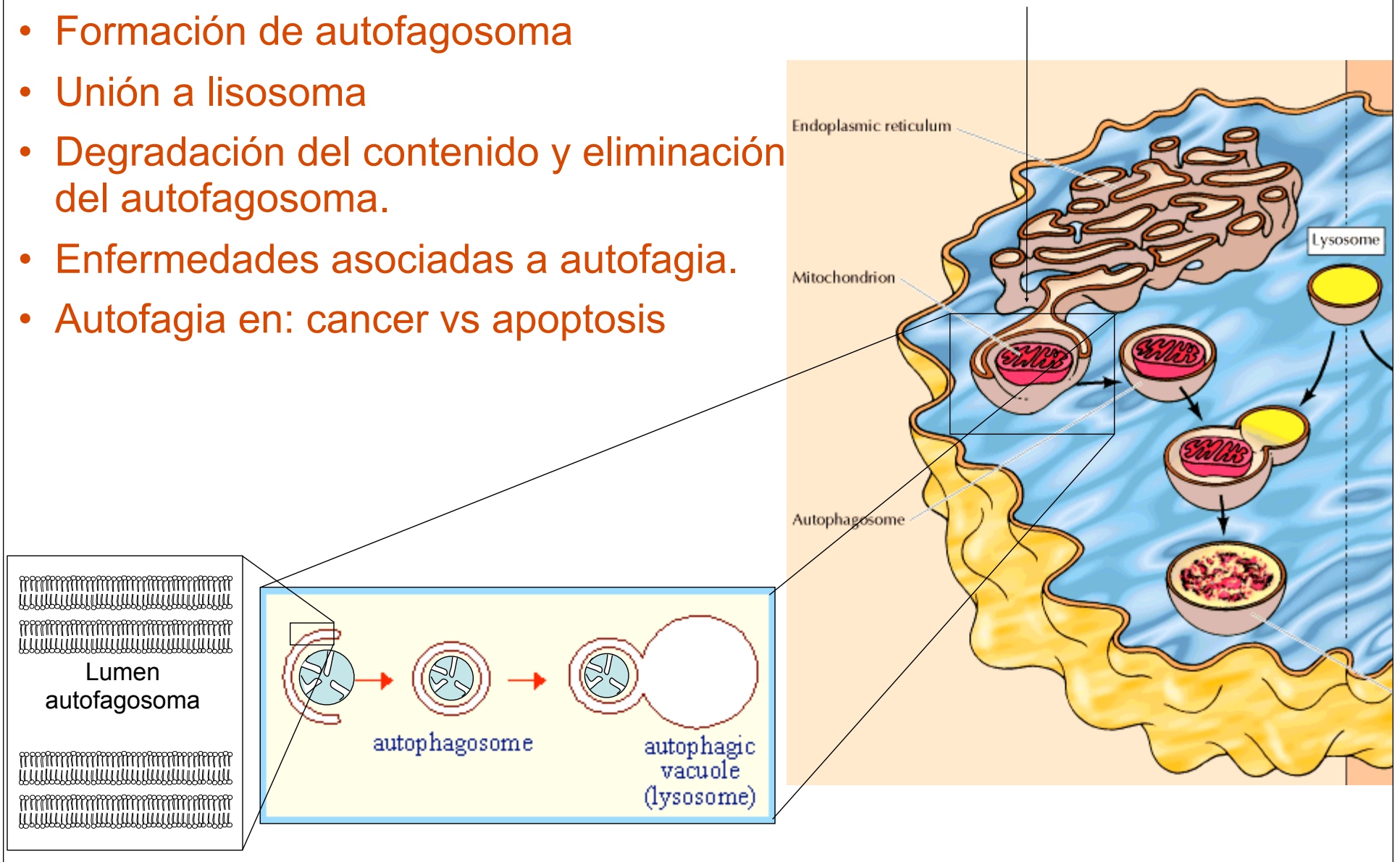


Células de cáncer de mama, tratadas con Tamoxifen (b) presentan fagosomas (flechas)

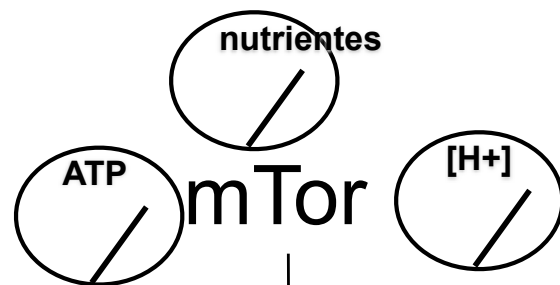
Autofagia: etapas

- Inducción:
- Formación de autofagosoma
- Unión a lisosoma
- Degradación del contenido y eliminación del autofagosoma.
- Enfermedades asociadas a autofagia.
- Autofagia en: cancer vs apoptosis

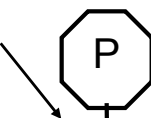
No hay consenso



- Inducción:



P76S6K (quinasa)



ribosomal

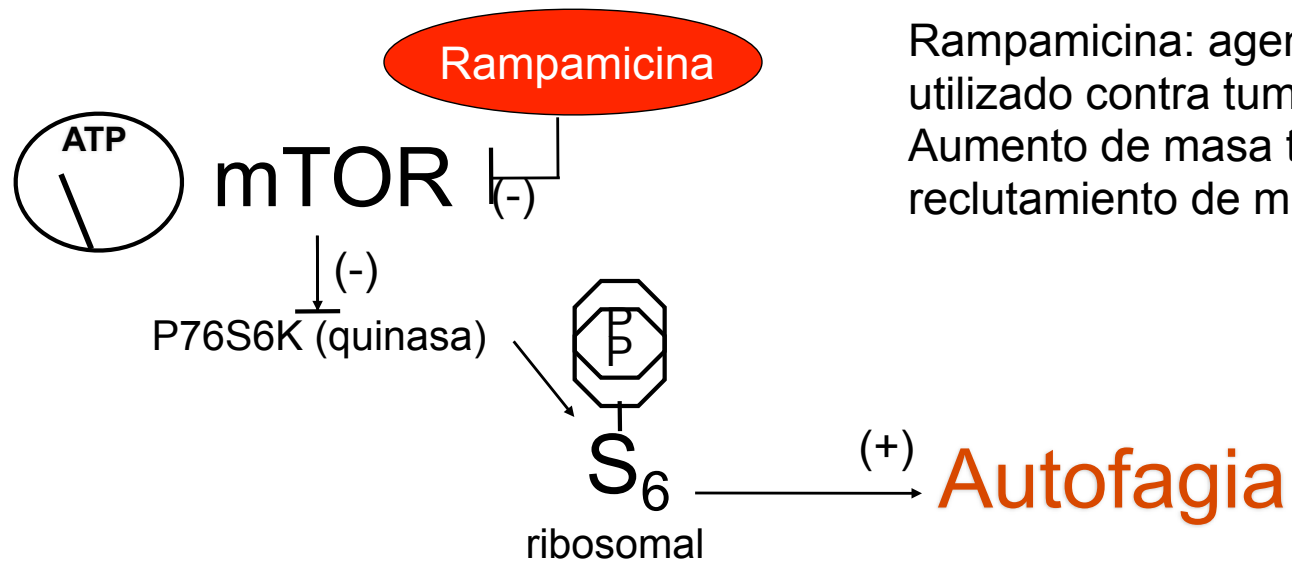
- mTor actúa como un sensor de los niveles de ATP (¿qué procesos fallan en caso de falta de ATP?), nutrientes y estado Redox celular.
- Si existe suficiente ATP, se inhibe la autofagia.

(-) **Autofagia:**
Texto

mTor: mammalian target of rapamycin

- Inducción:

Autofagia: etapas



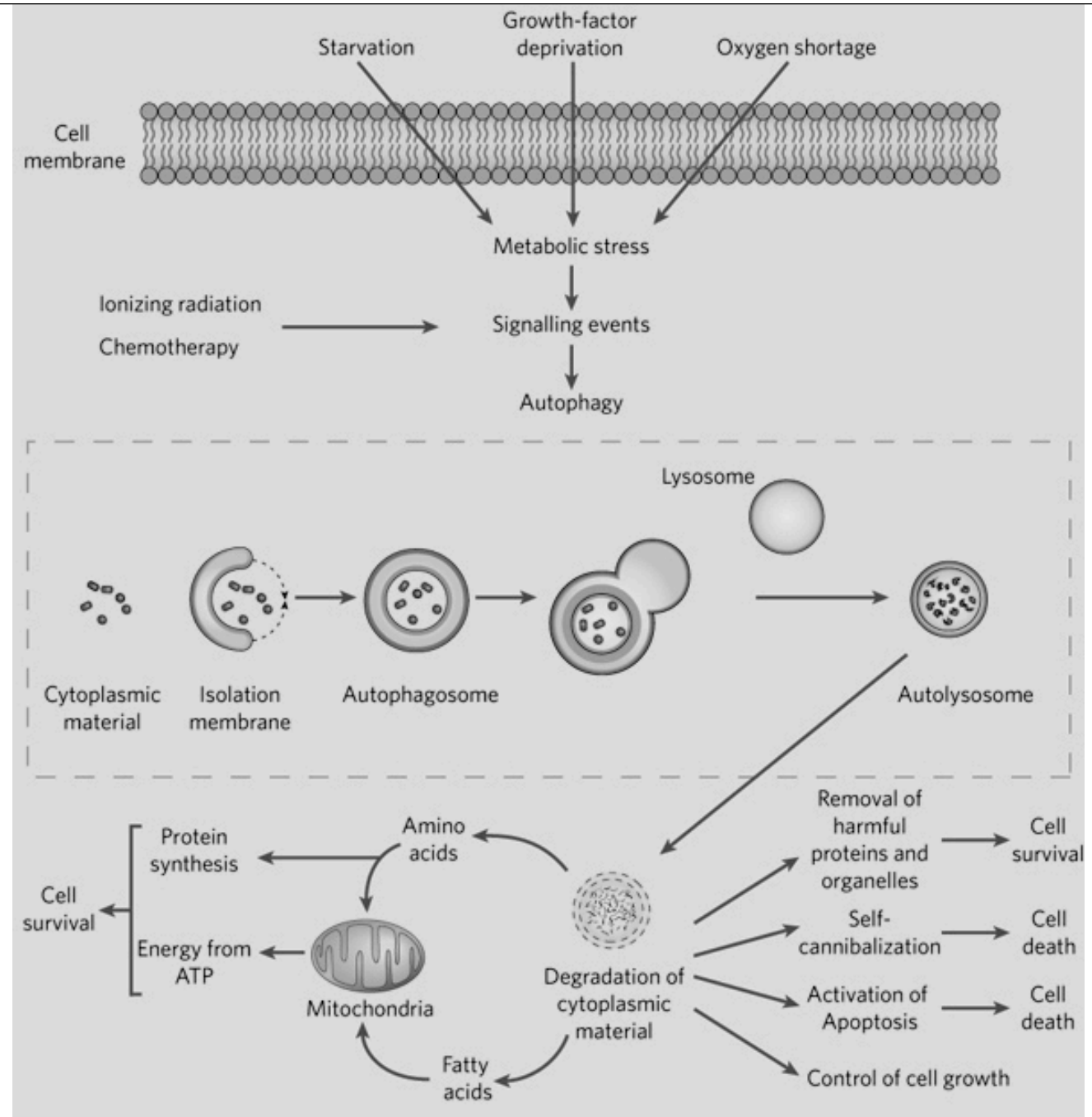
Rapamycin: agente anticancerígeno utilizado contra tumores sólidos.
Aumento de masa tumoral depende del reclutamiento de mitógenos y nutrientes.

•Disminución en [nutrientes]>> mTOR (FRAP) controla la síntesis de ribosomas y los niveles de crecimiento.

mTor: mammalian target of rapamycin

Klionsky et al.(2000) Science **290**: 1717

Autofagia: Resumen



Mitosis VS. Meiosis

- Veremos la importancia de la meiosis en las clases de genética, sin embargo...

El sexo no es necesario.

(si eres unicelular o tienes tejidos muy sencillos)

Ventajas principales:

1. Un solo individuo puede colonizar un nuevo medio y poblarlo rápidamente.
2. Barato, no requiere maquinaria extra

Desventajas principales:

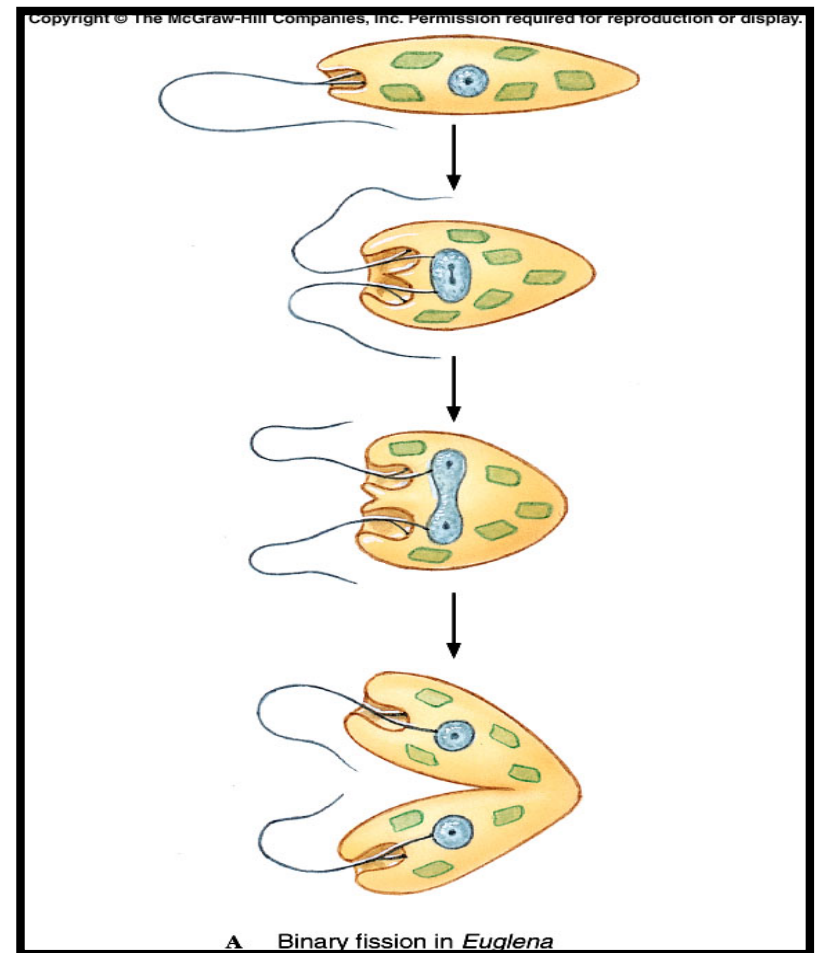
1. Toda la progenie es genéticamente idéntica
2. El tiempo requerido para la aparición de diversidad es mayor, exponiendo la población a la desaparición ante un cambio del medio ambiente.

–Mecanismos:

- Fisión
- Gemación
- Gemulación
- Fragmentación

Reproducción asexual

- Reproducción que no involucra **meiosis**, cambios de **ploidía** o **fertilización**.
- Solo se requiere la acción de un individuo parental.
- Mecanismo reproductivo organismos arquea, bacterias y protistas. Sin embargo, muchas plantas, hongos y animales la utilizan.
- Si bien es el mecanismo obligado de reproducción de procariontes, sus limitaciones son suplidas por mecanismos de transferencia genética:
 - Conjugación y transformación
- Como todos los individuos se reproducen, la población puede crecer al doble de velocidad que los reproductores sexuales



Mecanismos

Binarios:

1. Fisión: 1 parental da origen a 2 hijos similares
2. Yemación: La célula madre de origen a una célula más pequeña en su costado. (ejemplo, levaduras).
3. Reproducción vegetativa (plantas): se da origen a otro individuo a través de una estructura conectante (ej: malamadre).
4. Partenogénesis: un huevo no fecundado da origen a un individuo (invertebrados, ppalmente insectos, pero también en peces (tiburones), anfibios, serpientes, lagartos, aves y HUMANOS, Hwang Woo-Suk y cols.).

Múltiples:

1. Esporogénesis mitótica (existe una versión meiótica)



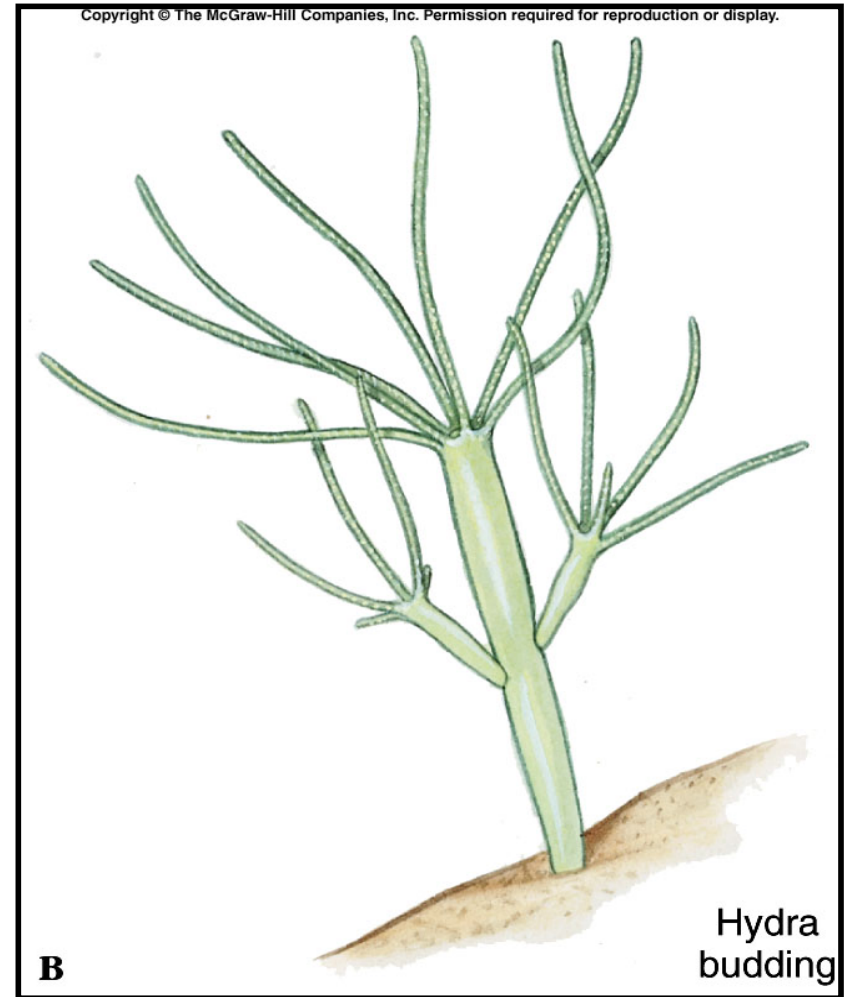
Reproducción asexual en Eumetazoos

La multiplicación asexual sólo se presenta en aquellos organismos cuyas células conservan aún la totipotencia embrionaria, es decir, la capacidad no sólo de multiplicarse, sino también de diferenciarse en distintos tipos celulares para lograr la reconstrucción de las partes del organismo que pudieran faltar.

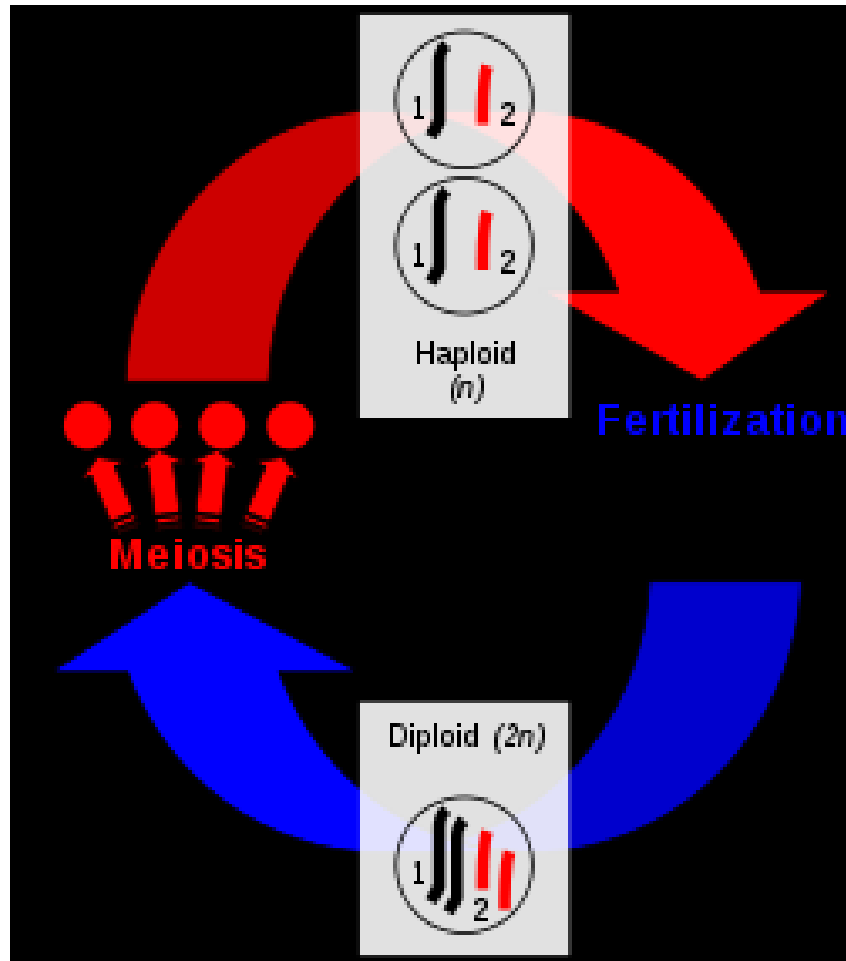
Métodos:

- Gemación
- Fragmentación
- Partenogénesis:

Ocurre en al menos 6 especies de lagartijas y una de serpientes. El óvulo es estimulado y se divide, dando origen a un animal fenotípicamente normal, pero...



Tal vez el sexo no sea necesario. (pero tiene muchas ventajas)



Reproducción Sexual

Ciclo de cantidad de ADN
de $2n$ a n y volviendo a $2n$.

- Dos eventos claves:
 - Meiosis
 - Fertilización

Comparando

Ventajas:

- Mayor diversidad de la descendencia, mayor “fitness de la población”.
- Permitir reparación de segmentos cromosómicos por medio de recombinación.
- Reunir mutaciones:
 - Benéficas, se potencia el individuo.
 - Dañinas, se eliminan de la población.

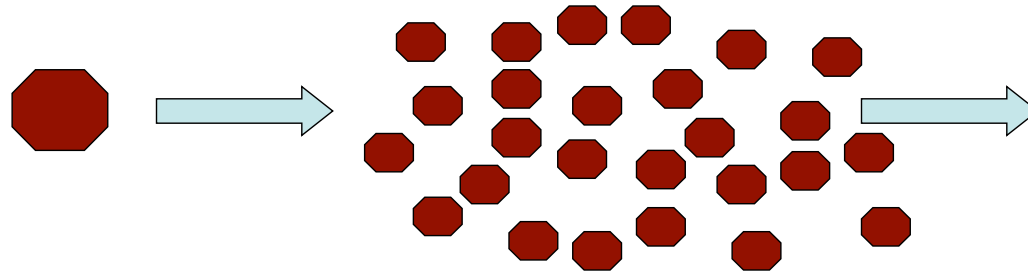
Desventajas

- Costo de producir gametos y cigotos
- Solo la mitad de la población puede dar origen a nuevos individuos.

Ejemplo:

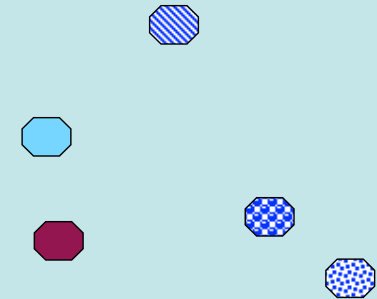
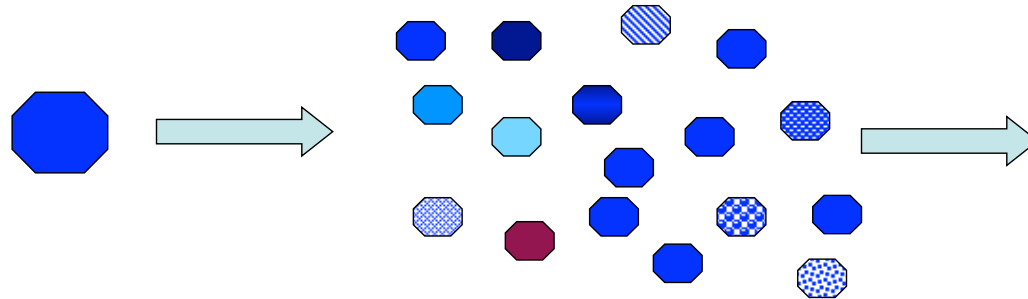
Cepa de Levaduras con mutación que previene la reproducción sexual es más sensible a cambios bruscos del medio ambiente.

Sin Meiosis

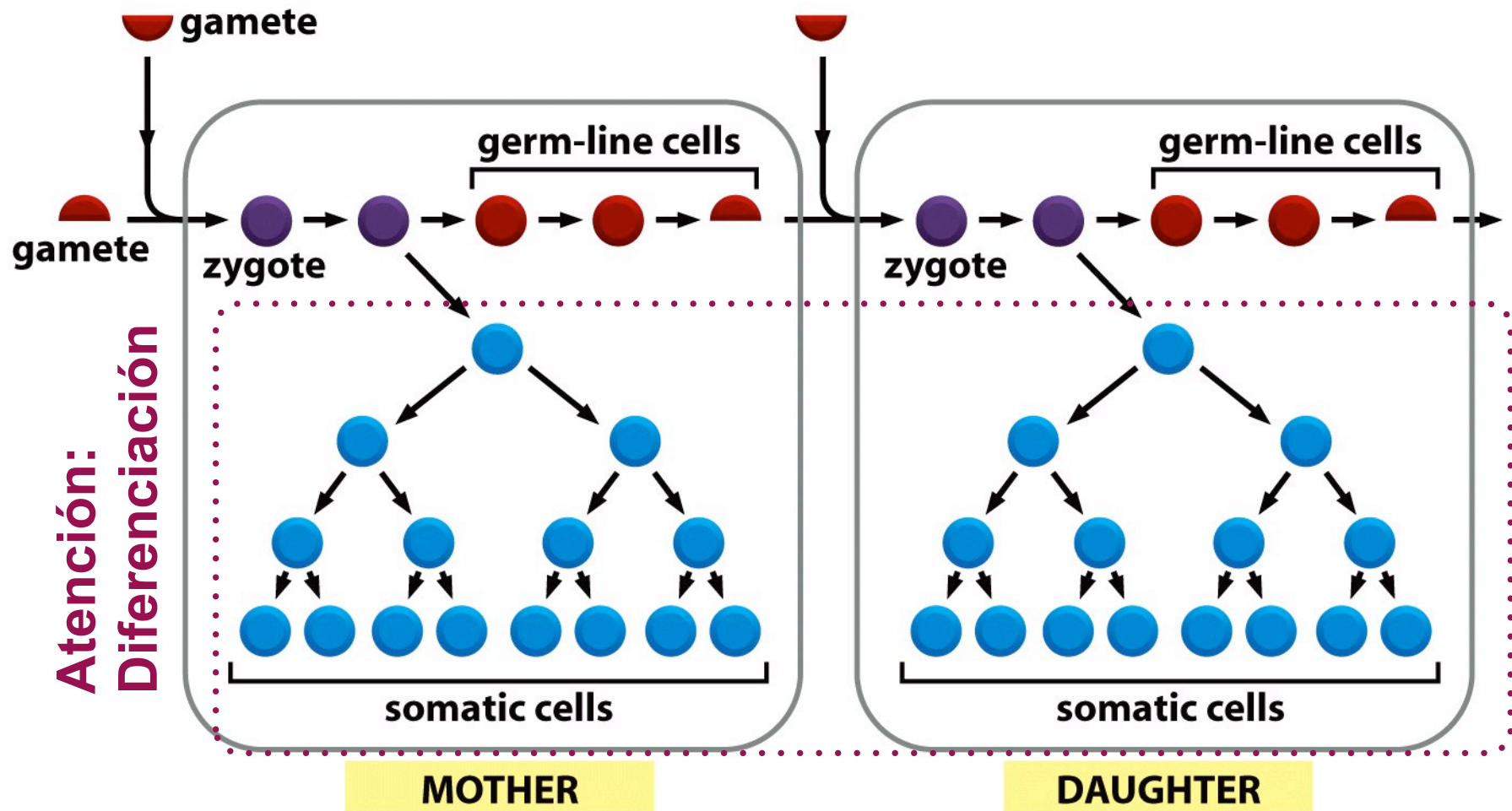


Antibiótico

Con Meiosis



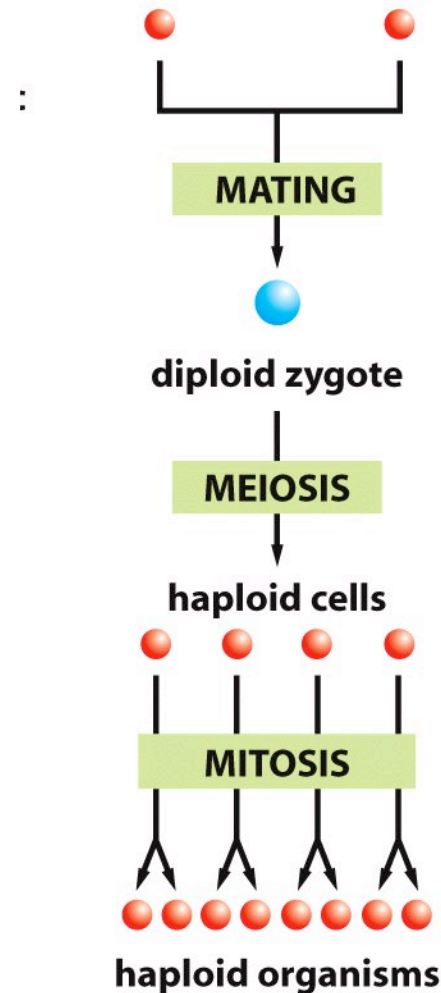
Diferenciación entre líneas germinales y líneas somáticas.



La mayoría de los organismos realizan
ciclos de tipo:
Diploide- > Haploide- > Diploide

Las levaduras en cambio, viven y crecen
en estado haploide y solo pasan por una
breve fase de zygote diploide

(B) haploid organisms



SOME LOWER EUKARYOTES

Meiosis:

La base de la reproducción sexual.

Objetivos:

Generar gametos con ploidía "n" que puedan juntarse y reconstituir la ploidía "2n".

Aumentar la variabilidad genética de la siguiente generación.

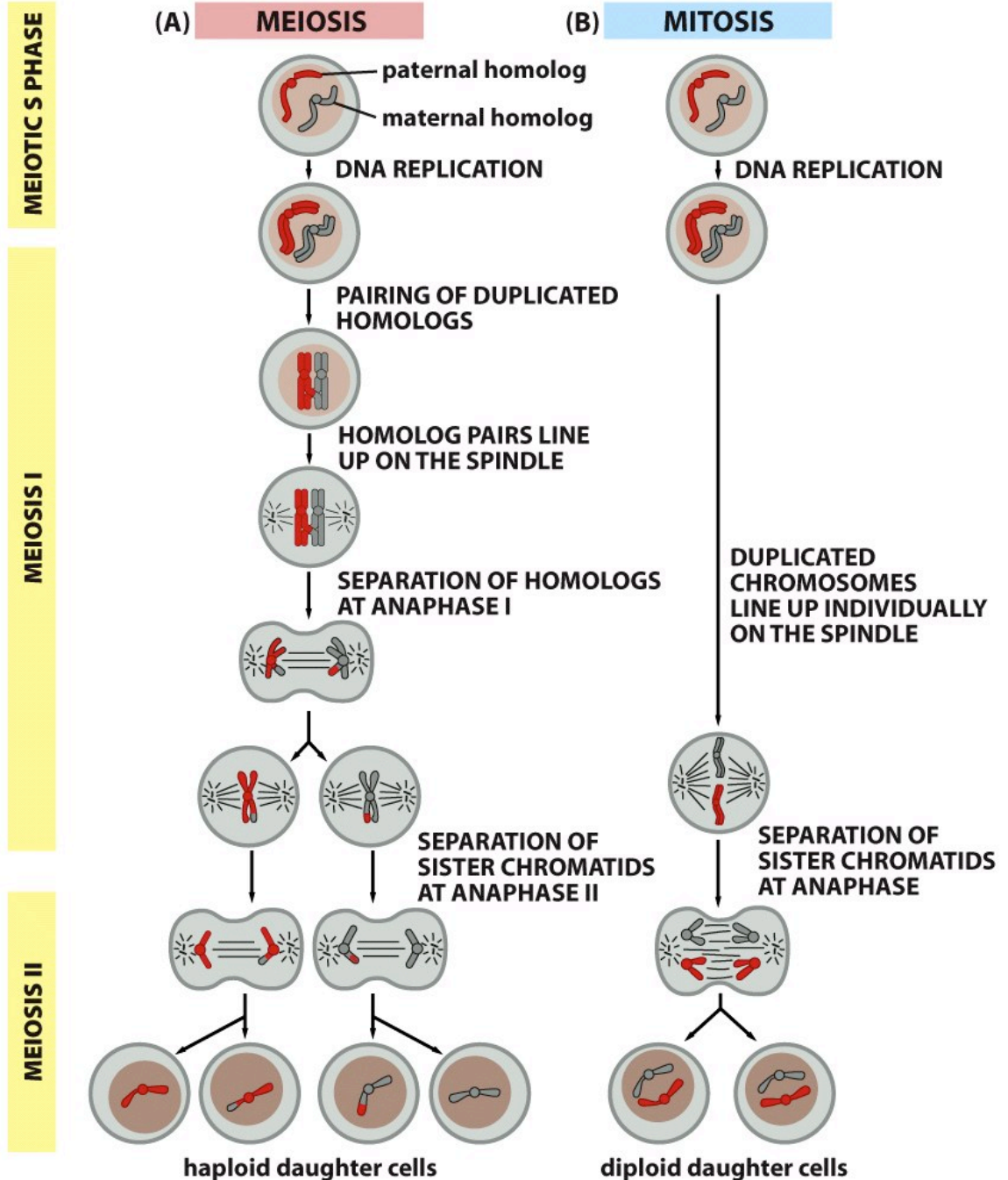
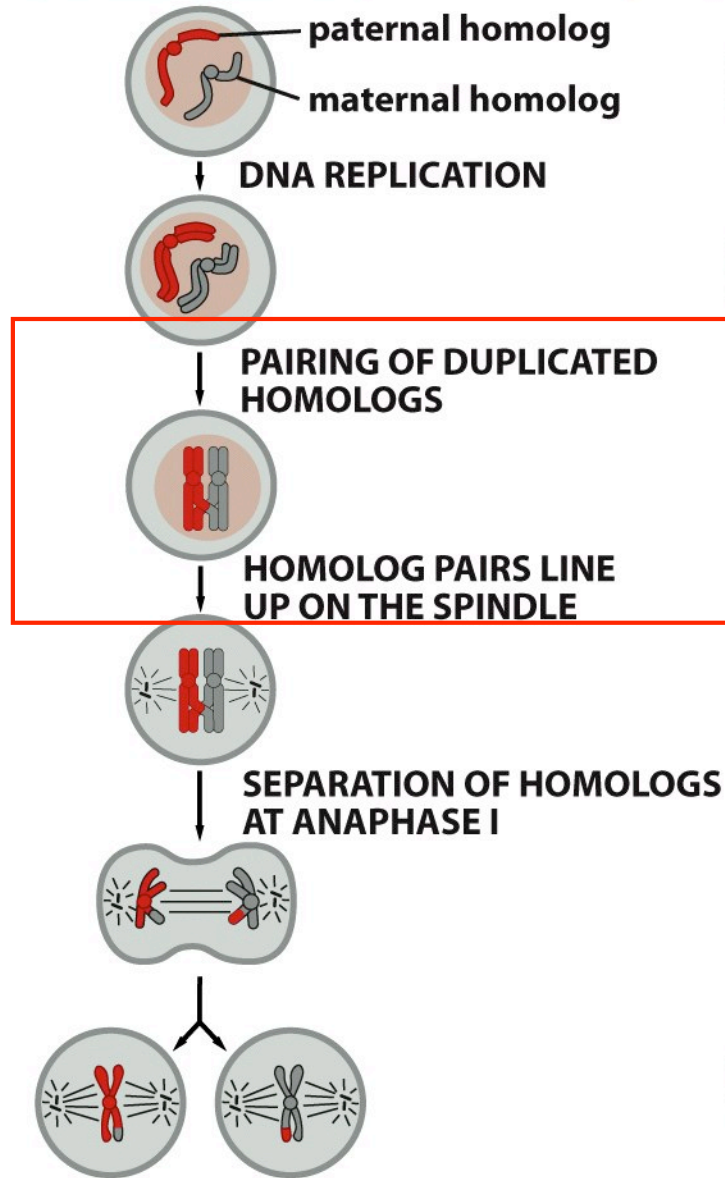


Figure 21-5 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

MEIOTIC S PHASE

MEIOSIS I

(A) MEIOSIS



(B) MITOSIS

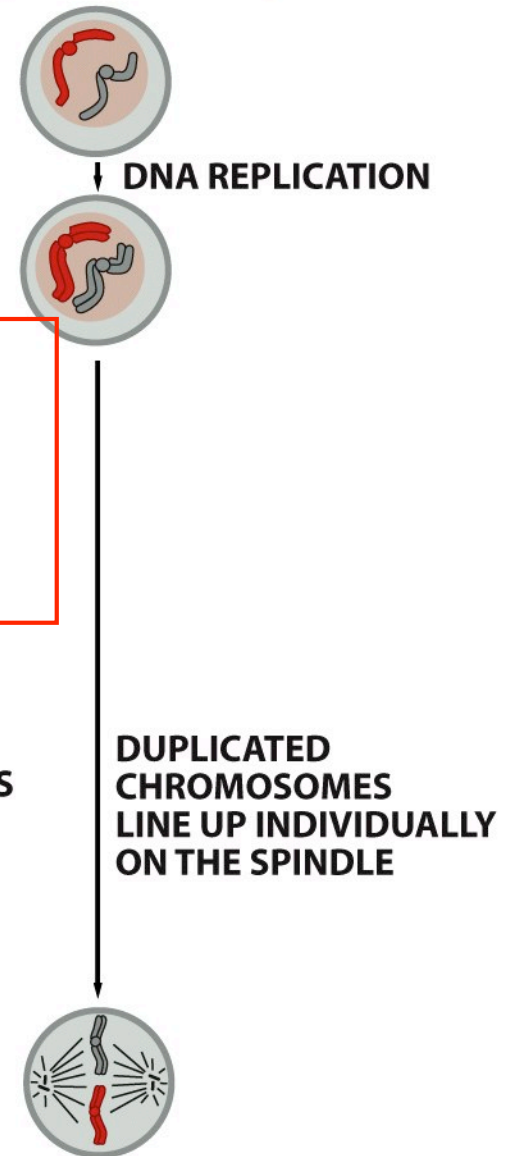
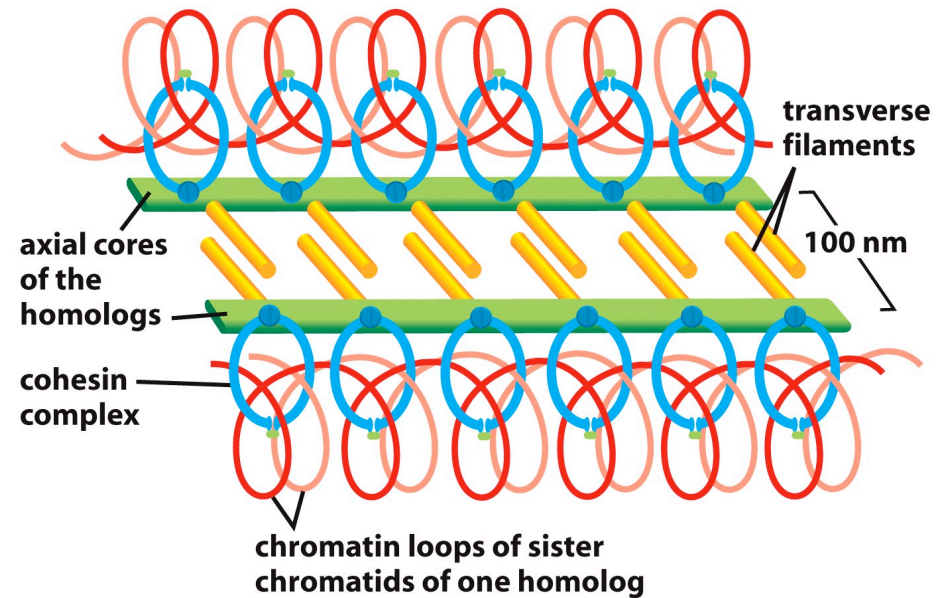
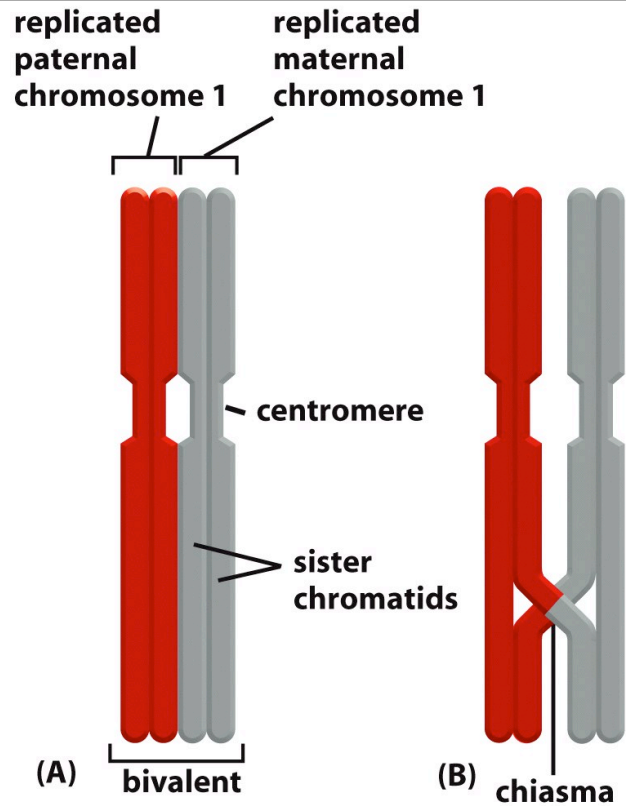
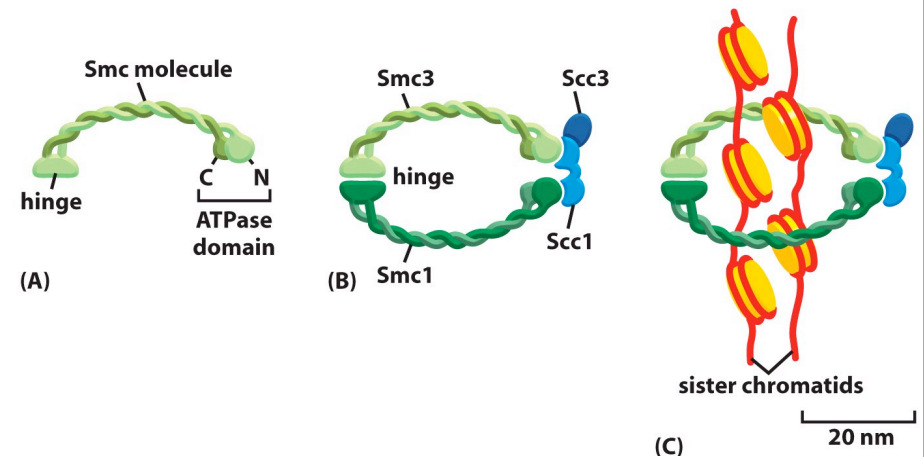


Figure 21-5 (part 1 of 2) *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



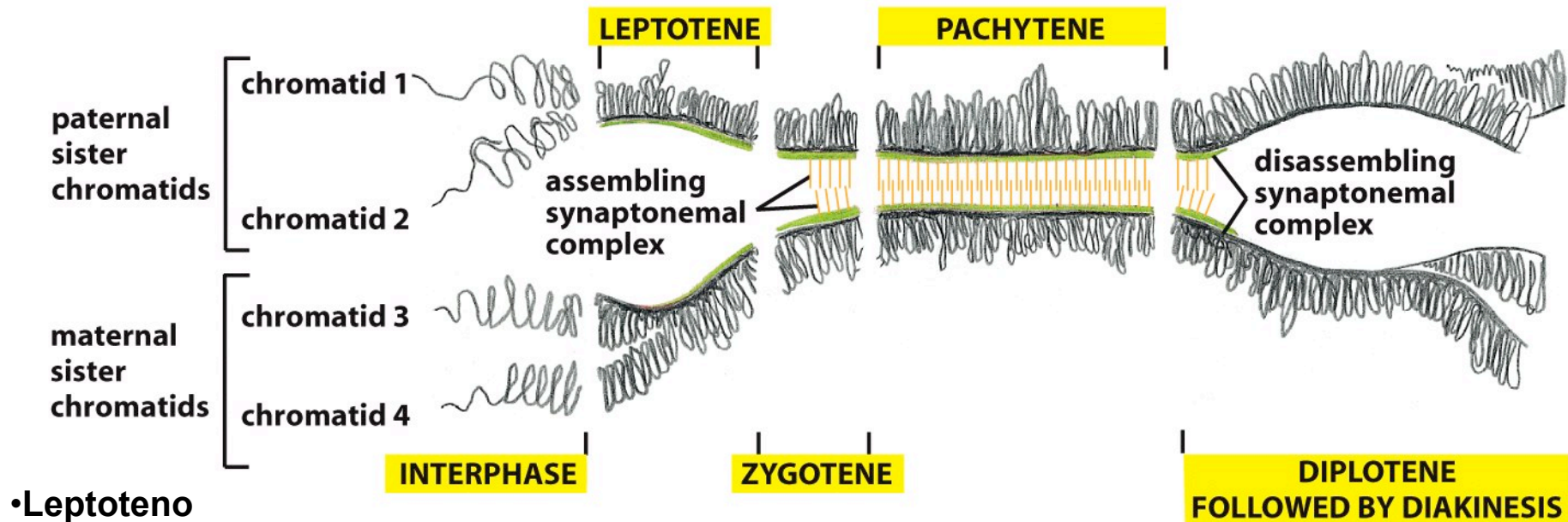
Las cromátidas hermanas se mantienen unidas por acción del complejo de Coesina (4 subunidades).

Las cromátidas homólogas se mantienen asociadas debido a cortes de la doble hebra y recombinación entre las hebras homólogas. Algunas de estas recombinaciones resultarán en cruces de material genético.



Profase I de la Meiosis

Apareamiento de cromátidas hermanas y cromátidas homólogas



•Leptoteno

- Los homólogos se aparéan y condensan. Comienza la recombinación.

•Zigoteno

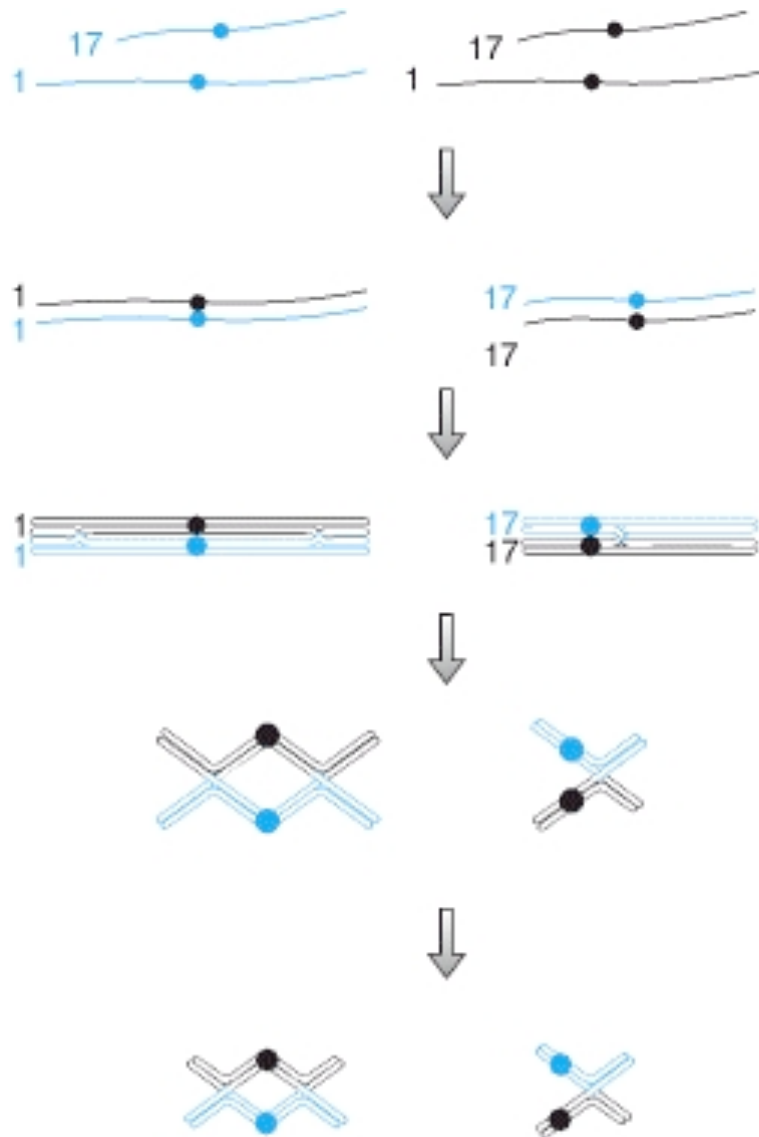
- Ensamble de los complejos sinapto-tegmales en zonas de recombinación o muy cercanas entre los homólogos.

•Paquiteno:

- Complejos formados en toda la extensión del cromosoma

•Diploteno

- Desensamblaje de los complejos y separación de las cromátidas homólogas



Leptotene

Chromosomes are unpaired fine threads consisting of two tightly bound sister chromatids

Zygotene

Maternal and paternal homologs pair together to form bivalents

Pachytene

Chromosomes thicken
Crossing-over occurs

Diplotene

Homologs separate but are held together by chiasmata

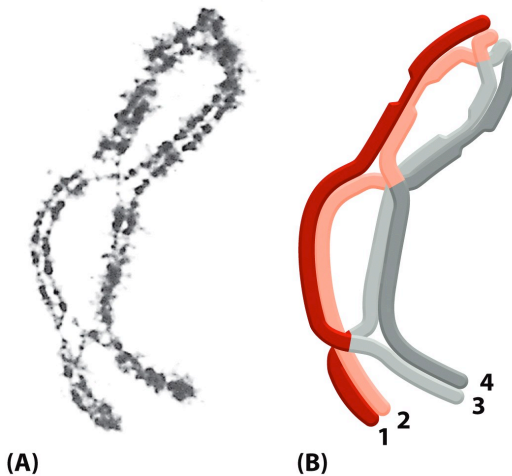
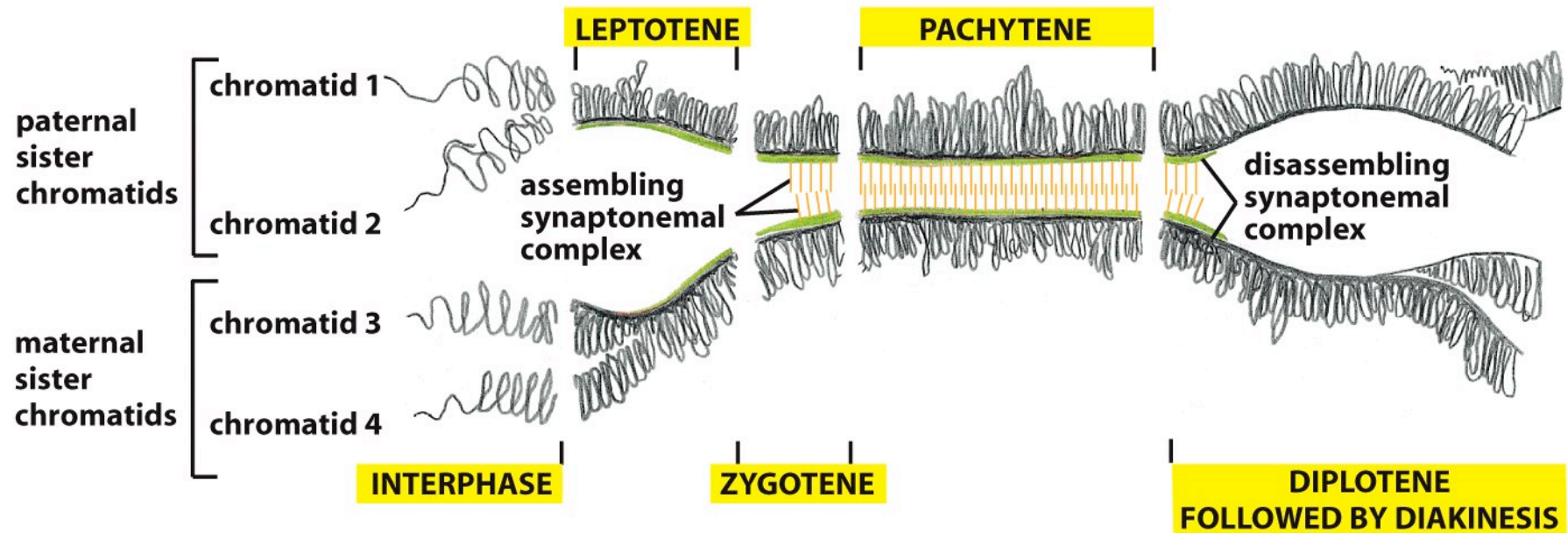
Crossovers can be counted and positions recorded

Diakinesis

Bivalents more contracted

Profase I de la Meiosis

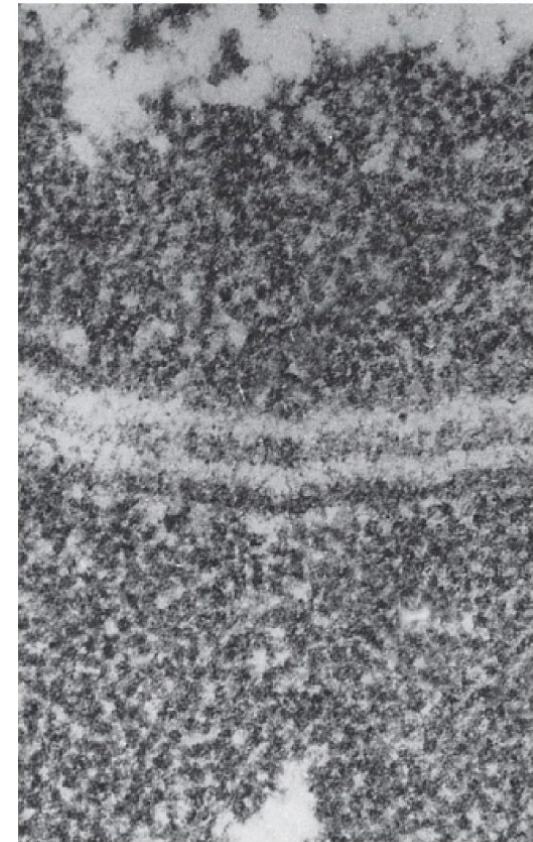
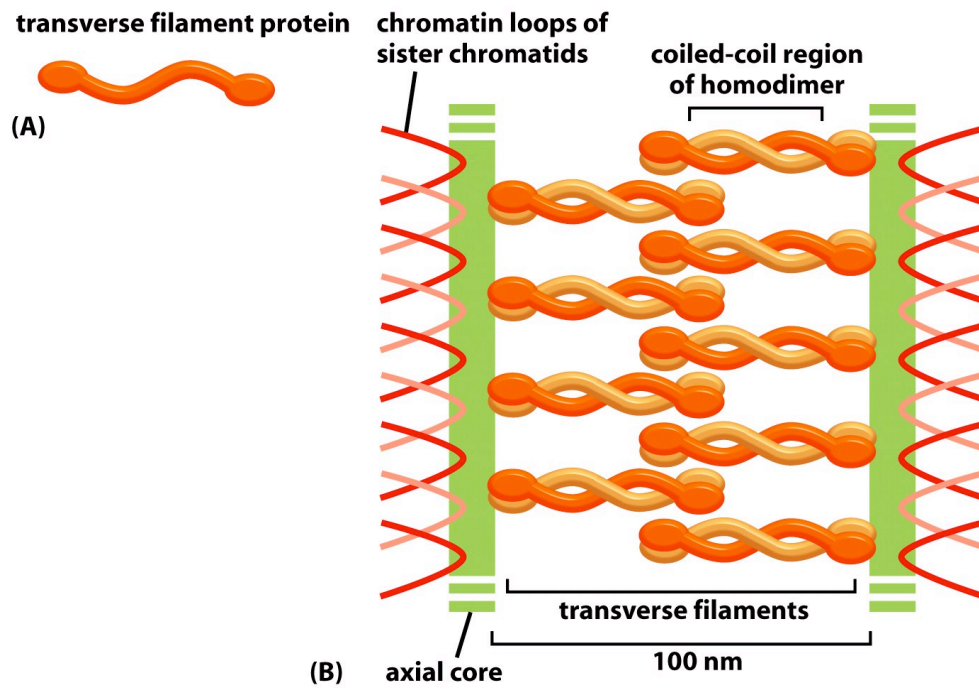
Apareamiento de cromátidas hermanas y cromátidas homólogas



Notar recombinación entre:

1->3,

2->3, 3->4



0.1 μm

Figure 21-11 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

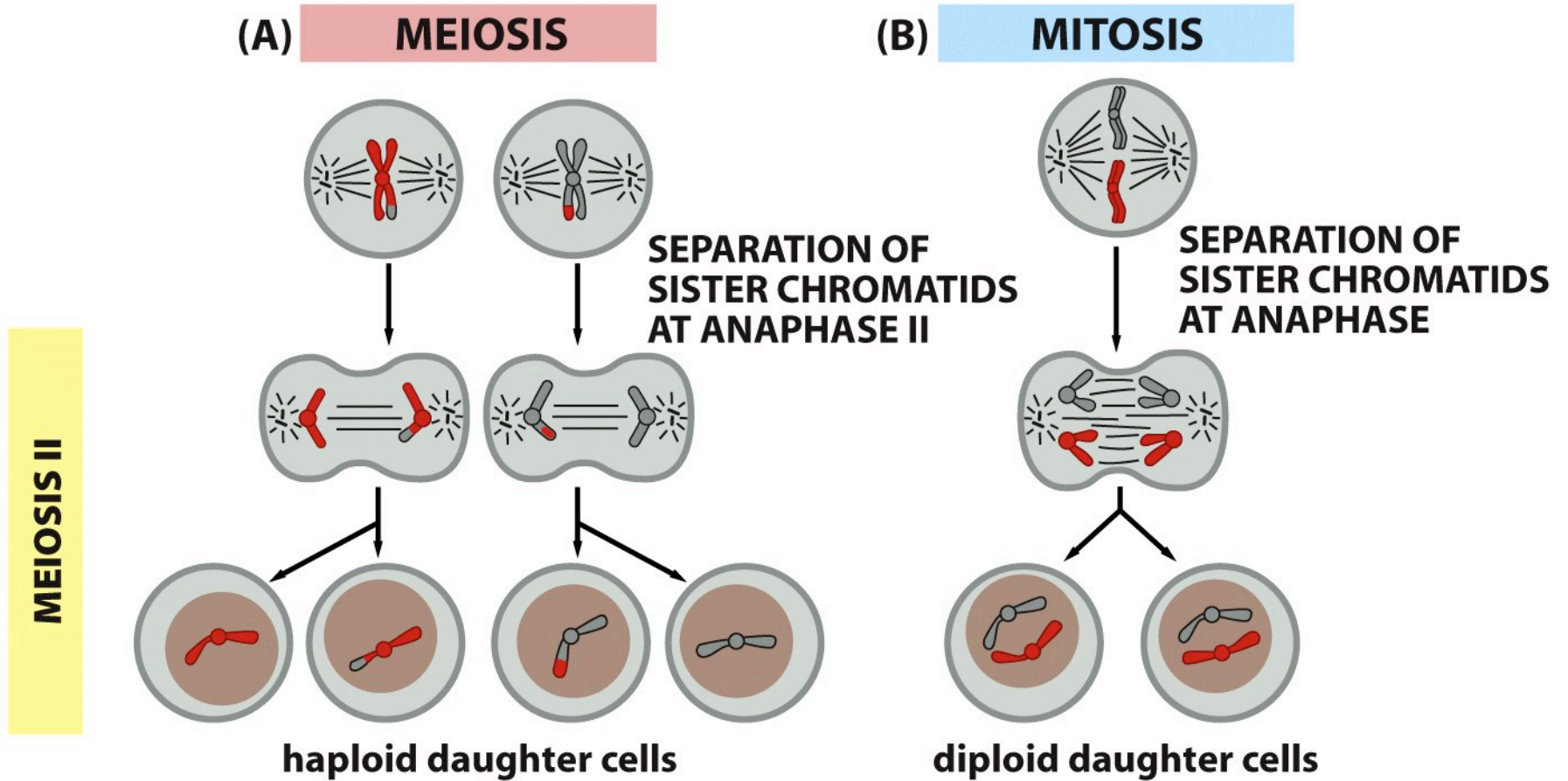
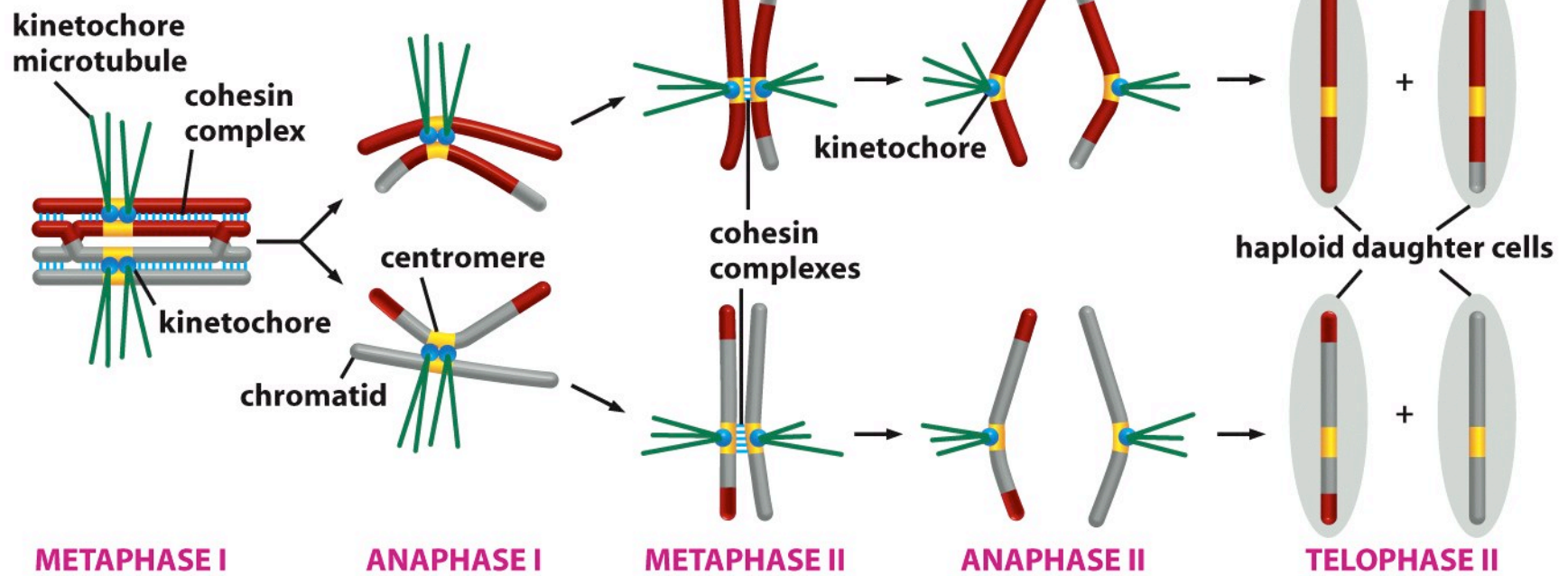


Figure 21-5 (part 2 of 2) *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

(A) MEIOSIS



(B) MITOSIS

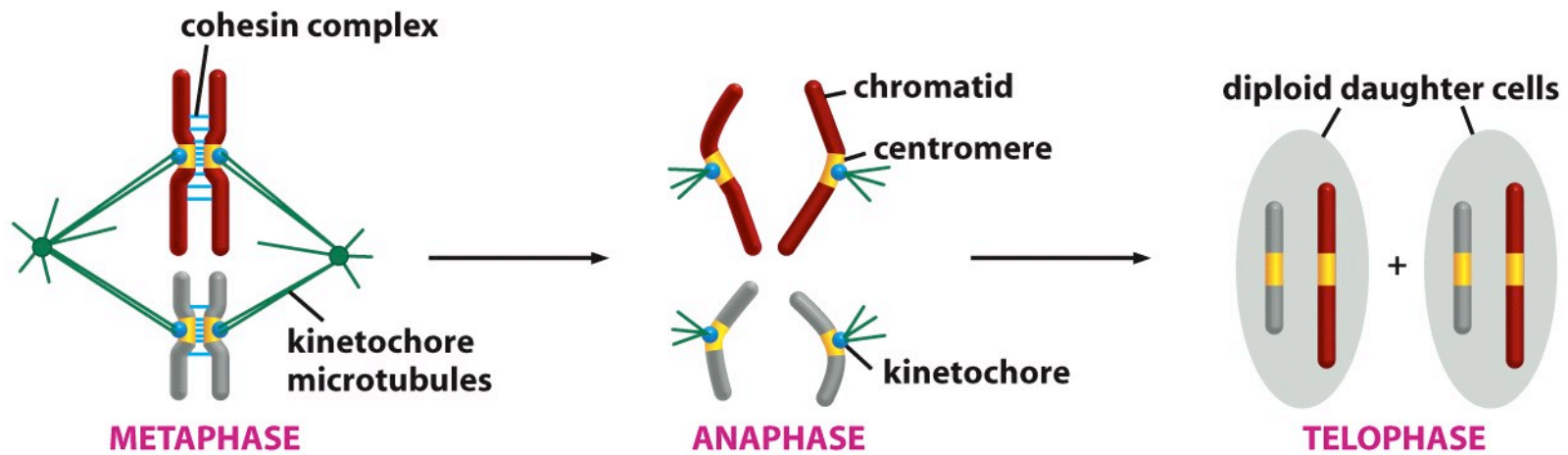


Figure 21-12 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

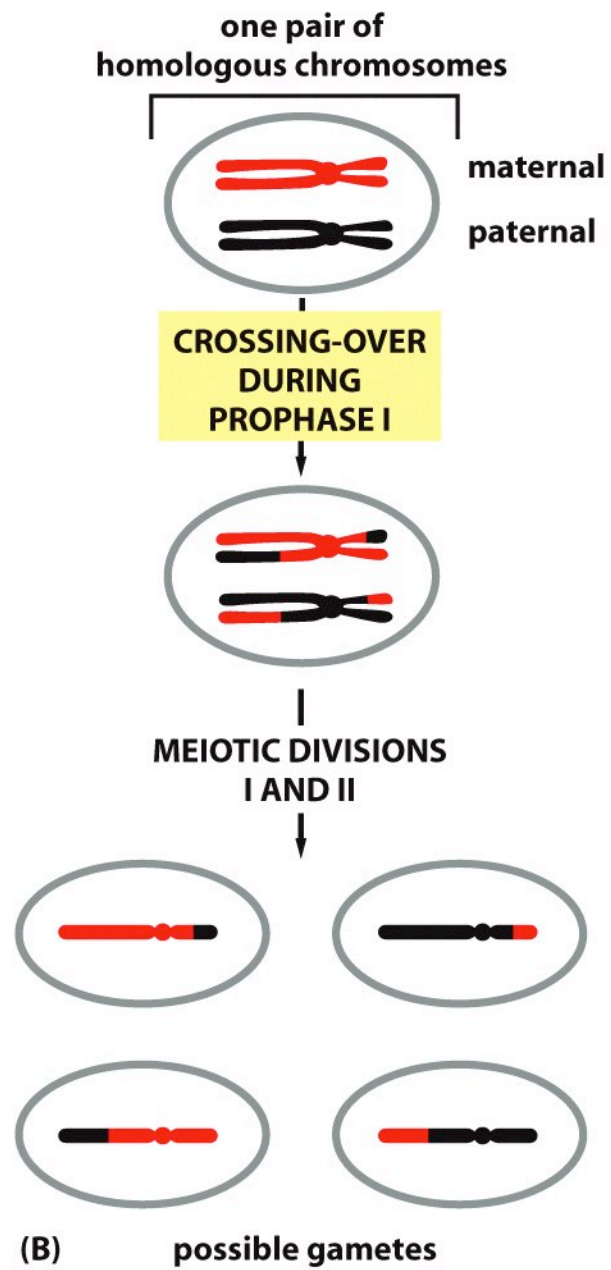
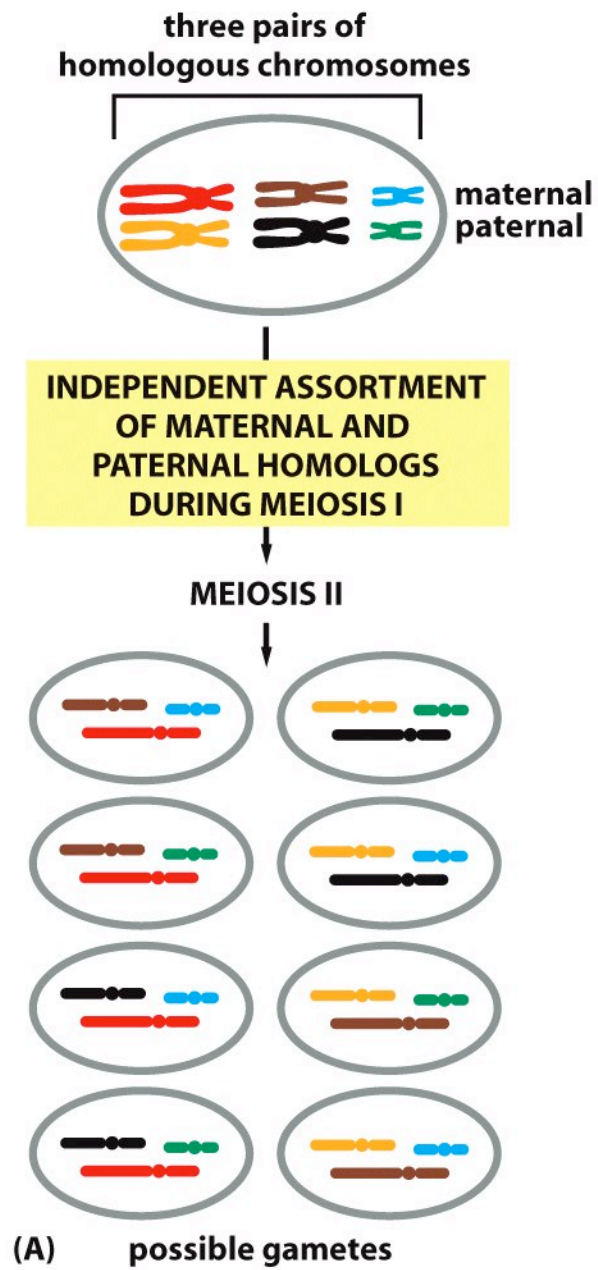


Figure 21-13 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

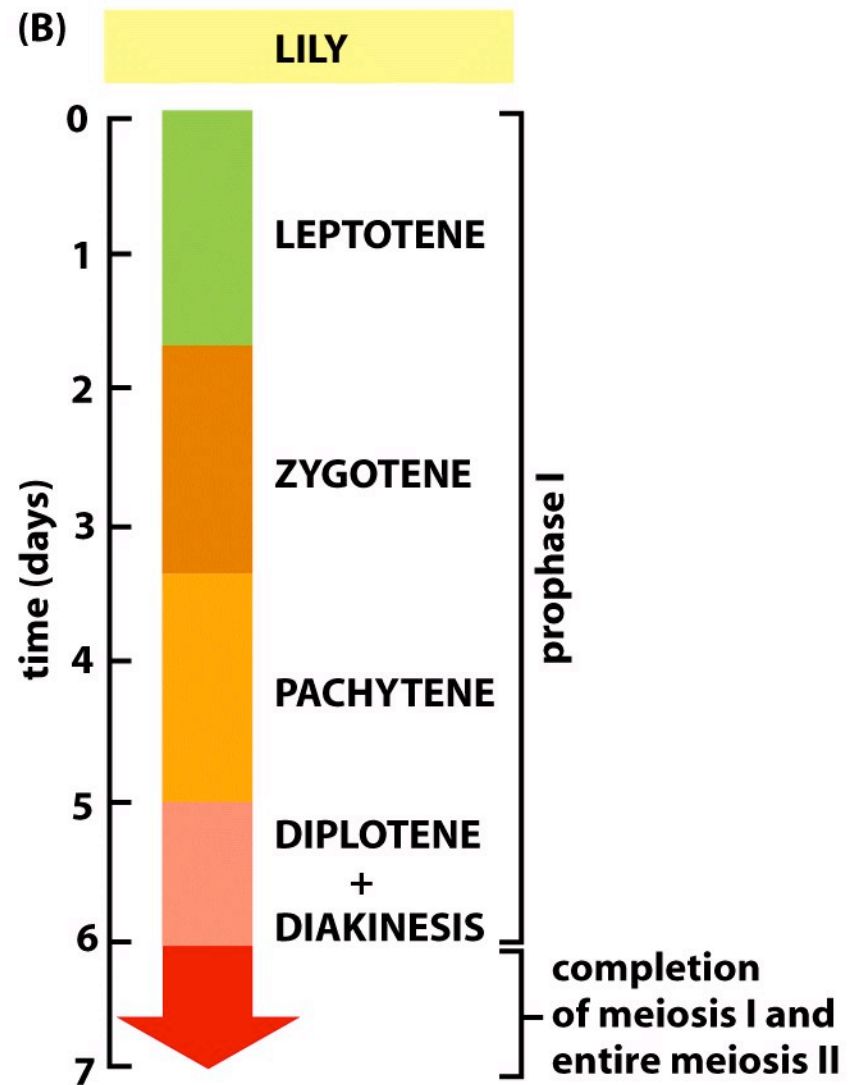
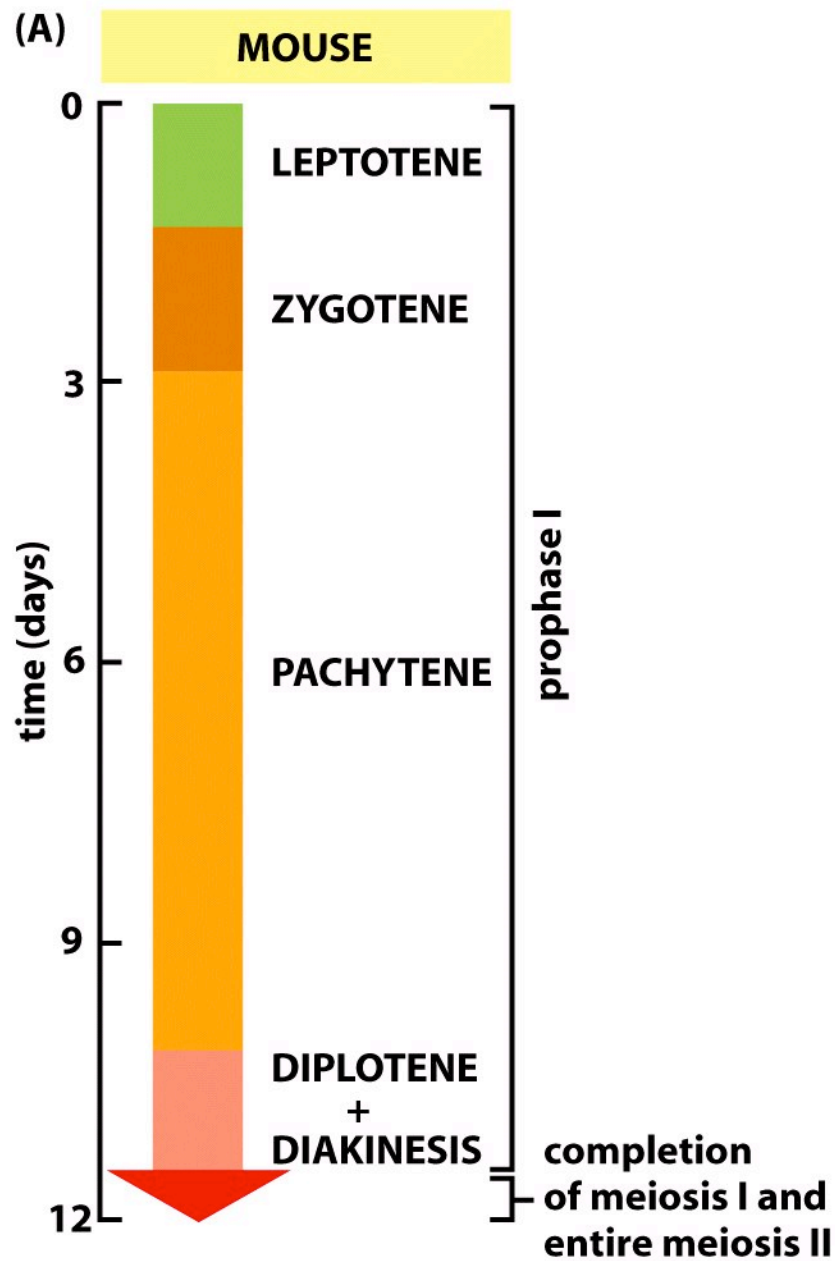


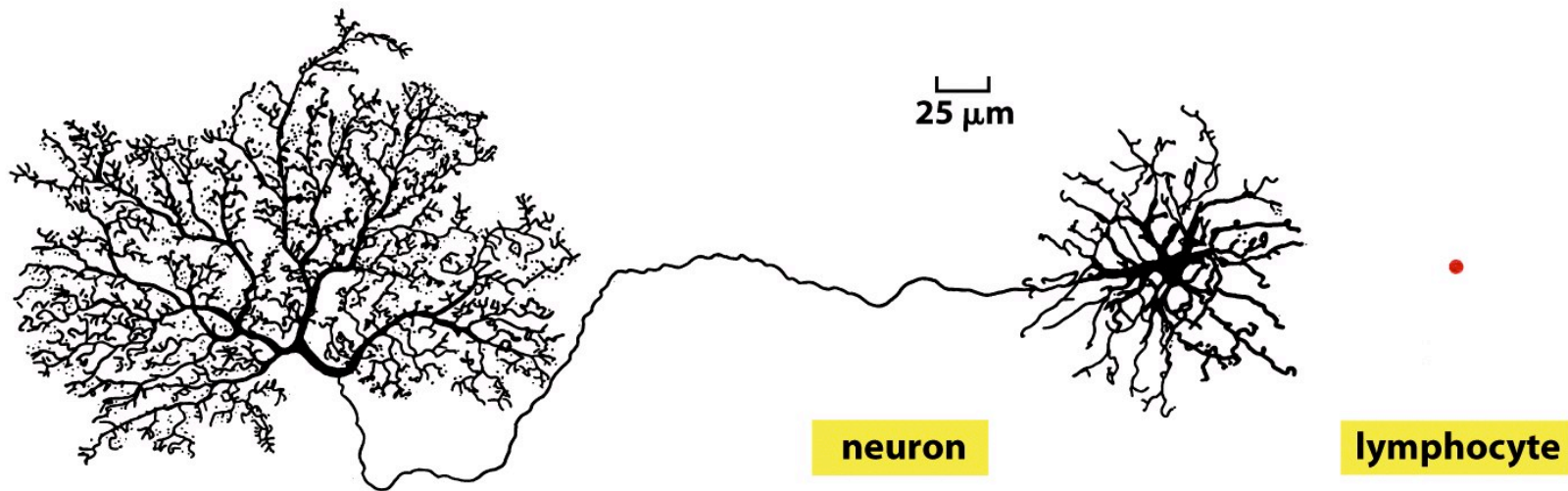
Figure 21-15 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Sistemas reproductivos

- Órganos primarios
 - Gónadas
 - Producen gametos
 - Ovario – óvulos
 - Testículos - espermatozoides
 - Producen hormonas
- Órganos accesorios
 - Asisten en la formación de gametos y pueden dar sostén al embrión
 - Conductos (espermáticos, oviductos)
 - Órganos para transferir espermatozoides a la hembra
 - Almacenaje de espermatozoides o de vitelo
 - Órganos de nutrición (placenta)

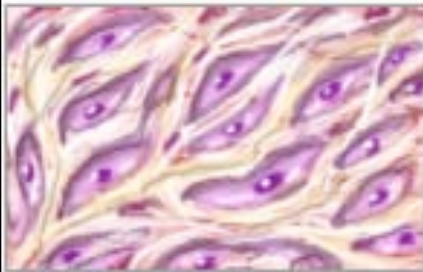
Diversidad celular

- Las células presentan los mismos genes. ¿Cómo deciden formar tejidos diferentes?
- Expresión Génica diferencial
- Diferenciación Celular

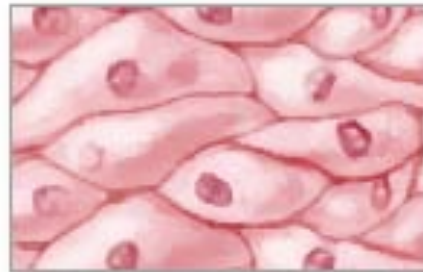


Reconocemos 4 tipos de tejidos (y varios subtipos):

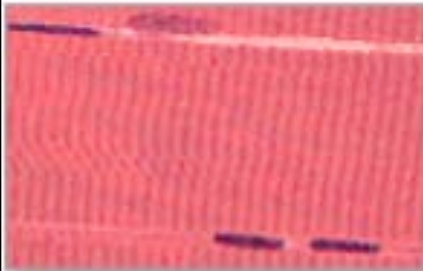
Cuatro tipos de tejido



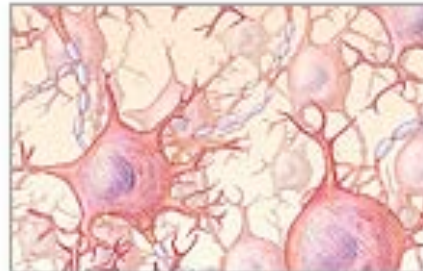
Tejido conectivo



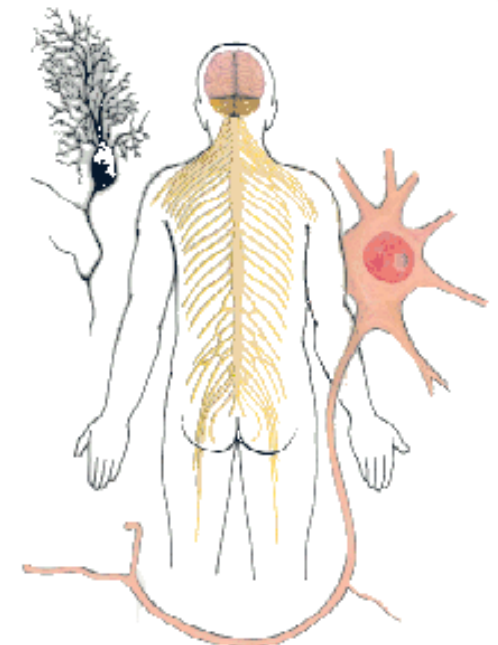
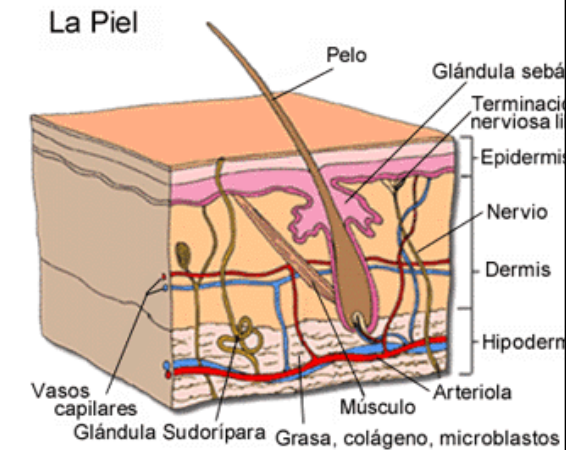
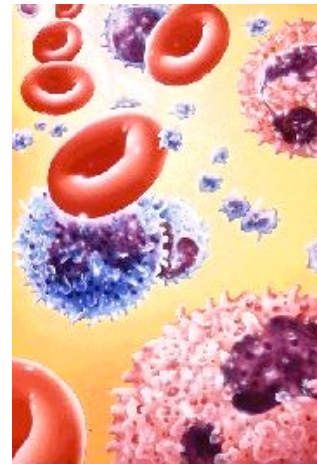
Tejido epitelial



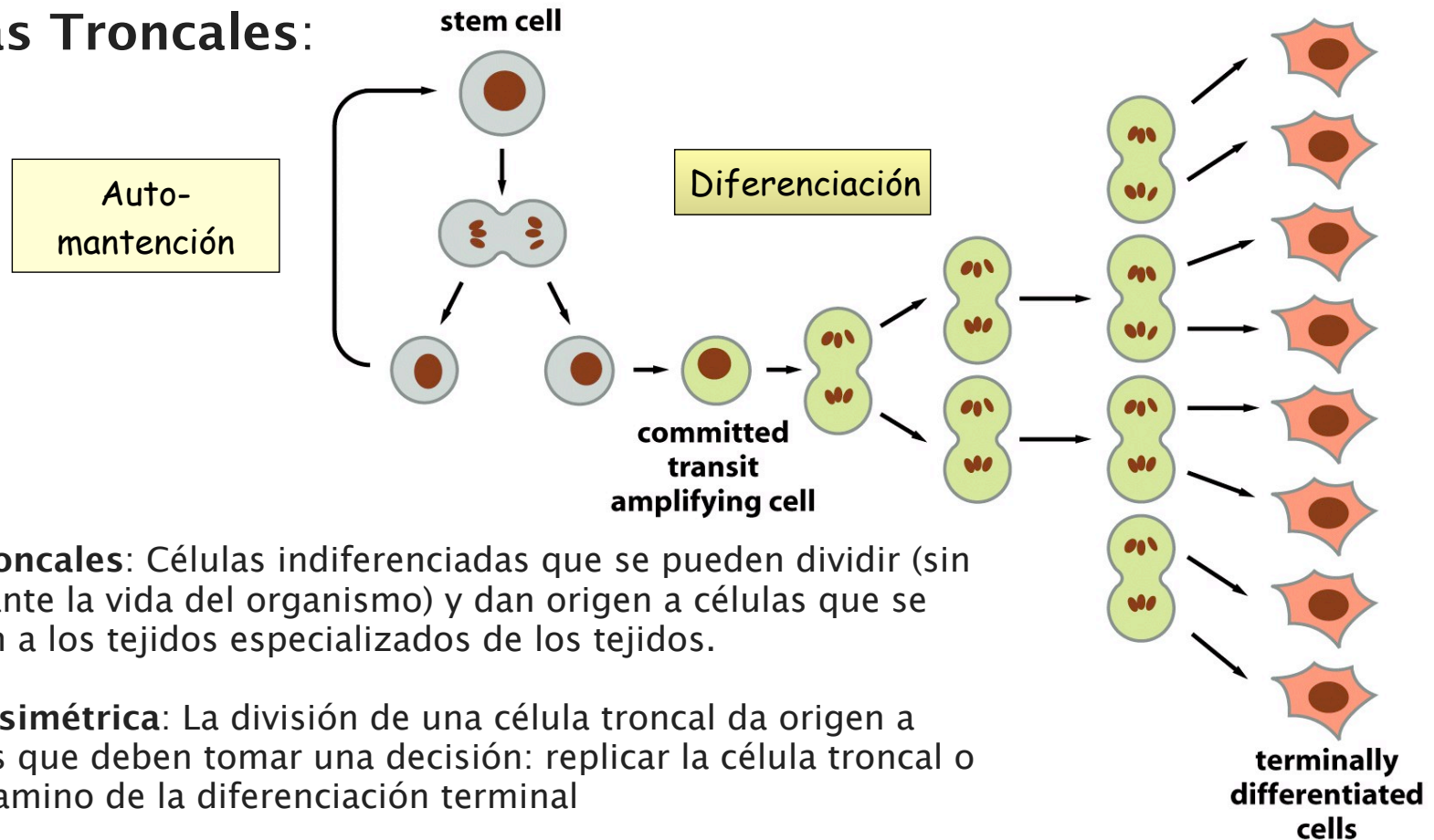
Tejido muscular



Tejido nervioso



Células Troncales:



Células troncales: Células indiferenciadas que se pueden dividir (sin límite durante la vida del organismo) y dan origen a células que se diferencian a los tejidos especializados de los tejidos.

División asimétrica: La división de una célula troncal da origen a dos células que deben tomar una decisión: replicar la célula troncal o iniciar el camino de la diferenciación terminal

Totipotenciales: Capaces de formar todos los tejidos de un animal adulto

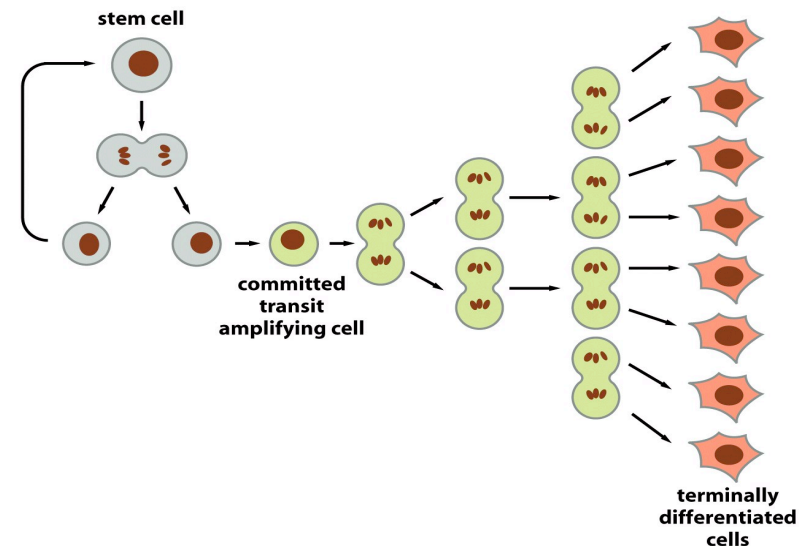
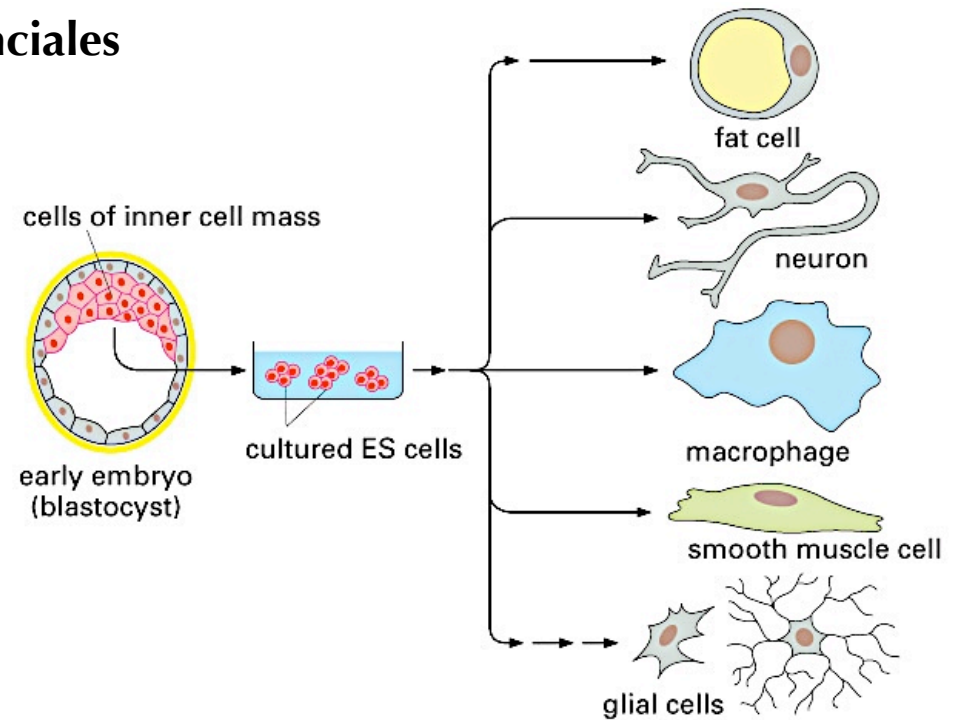
Pluripotenciales: Capaces de formar algunos tejidos

Comprometidas: Capaces de formar solo algunos (o un) tipo de célula diferenciada.

Células Troncales Embrionarias: Totipotenciales

Embryonic stem cells (ES cells);

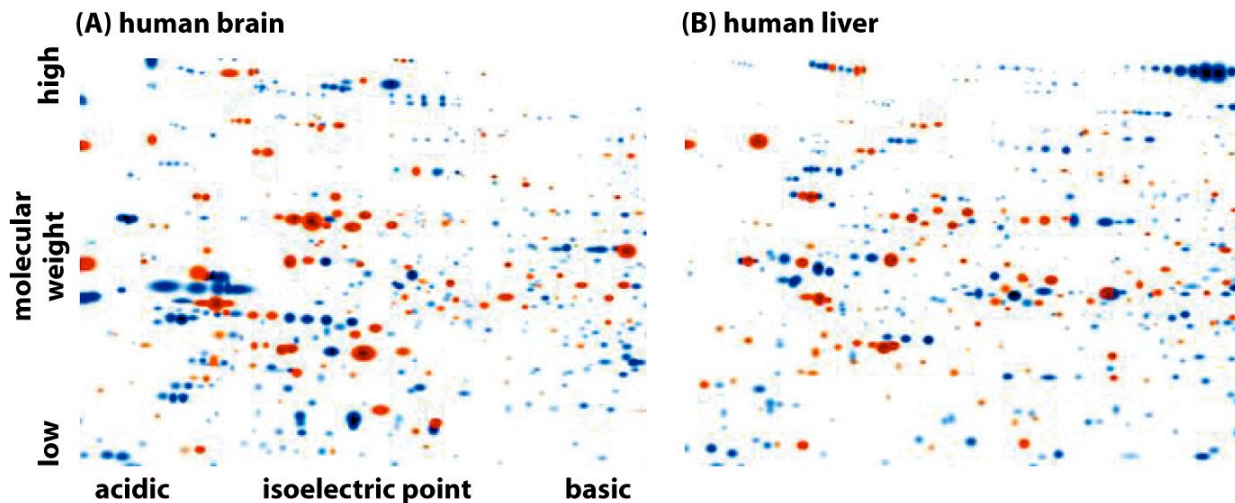
- Células huevo recientemente fertilizadas y células embrionarias tempranas pueden dar origen a todos los tipos celulares. Son **Totipotenciales**
- El “destino” celular se va restringiendo a lo largo del desarrollo en un proceso denominado diferenciación
- La diferenciación posee tres etapas:
 - **Especificación:** la identidad celular no es absoluta y puede ser modificada.
 - **Determinación:** Ya se ha definido el tejido al que se dará origen y no se puede alterar.
 - **Diferenciación terminal:** Las células adquieren las características de las células funcionales del tejido y no pueden dar origen a otros tipos celulares



¿Cómo se pierde la totipotencialidad?

La identidad celular es el reflejo de las proteínas que expresa la célula

- **Cambios Radicales al ADN de cada célula**
 - Linfocitos B (sintetizan anticuerpos) alteran los genes que componen las cadenas pesadas de las IgG
 - Globulos rojos: enucleación.
- **Diferenciación terminal:**
 - Pérdida de la capacidad de dividirse: miotubos, neuronas, etc...
- **Cambios en la regulación génica** (mecanismo más común)
 - Regulación de la transcripción.



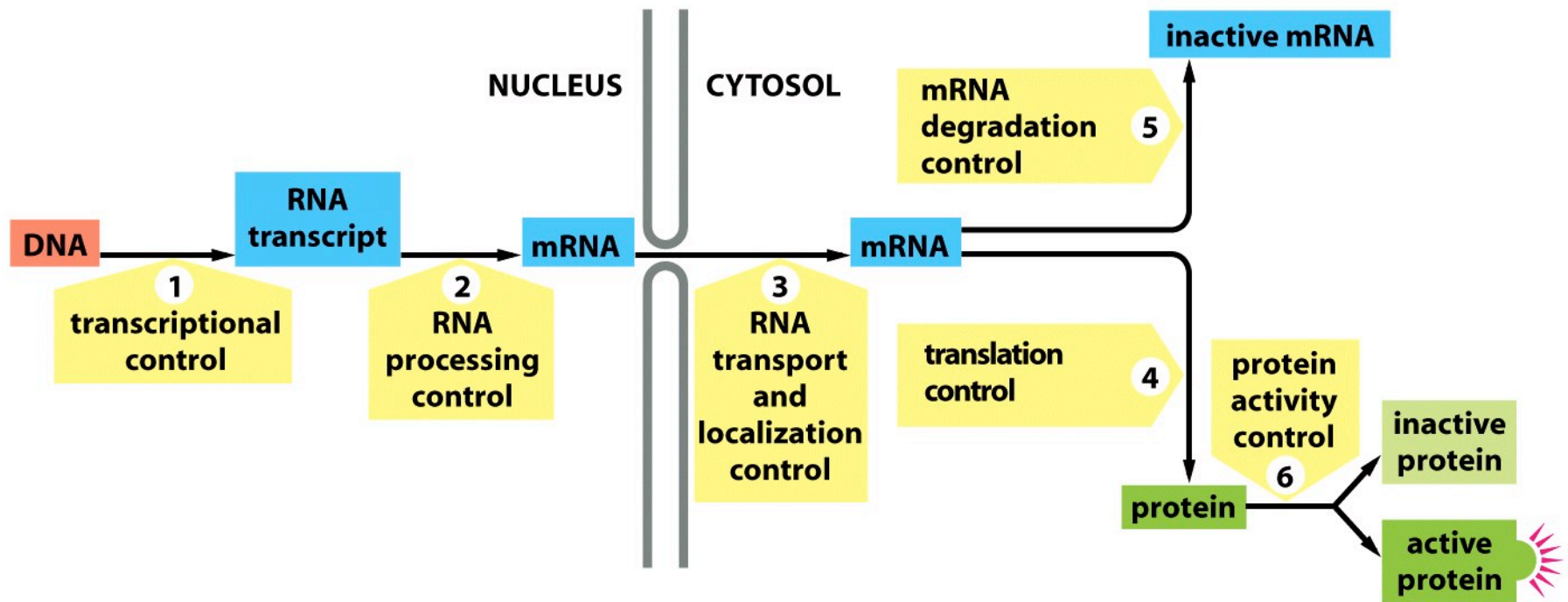


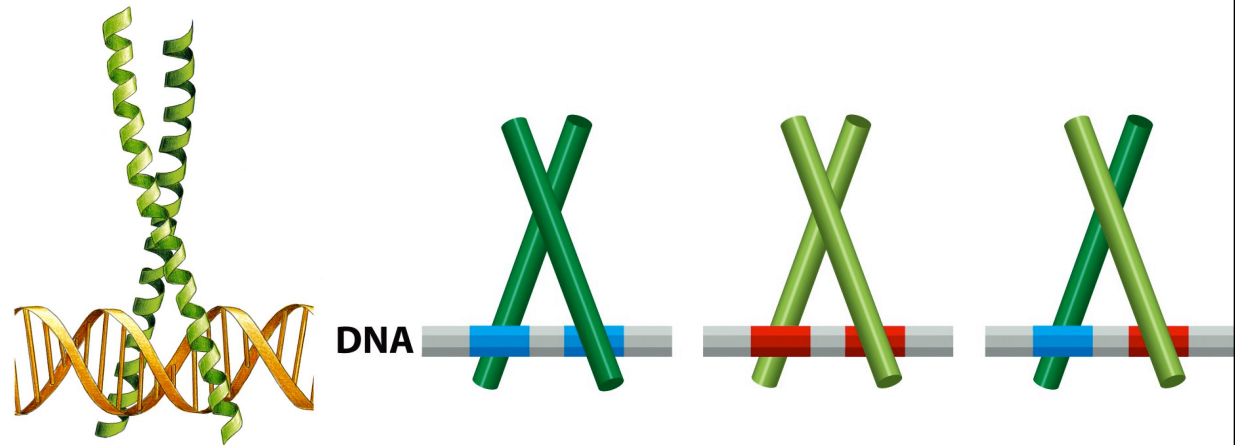
Figure 7-5 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Unión de factores de transcripción al ADN: Familia: “Zinc-Fingers”



Unión de p53

Cierres de Leucina



Helix-Loop-Helix

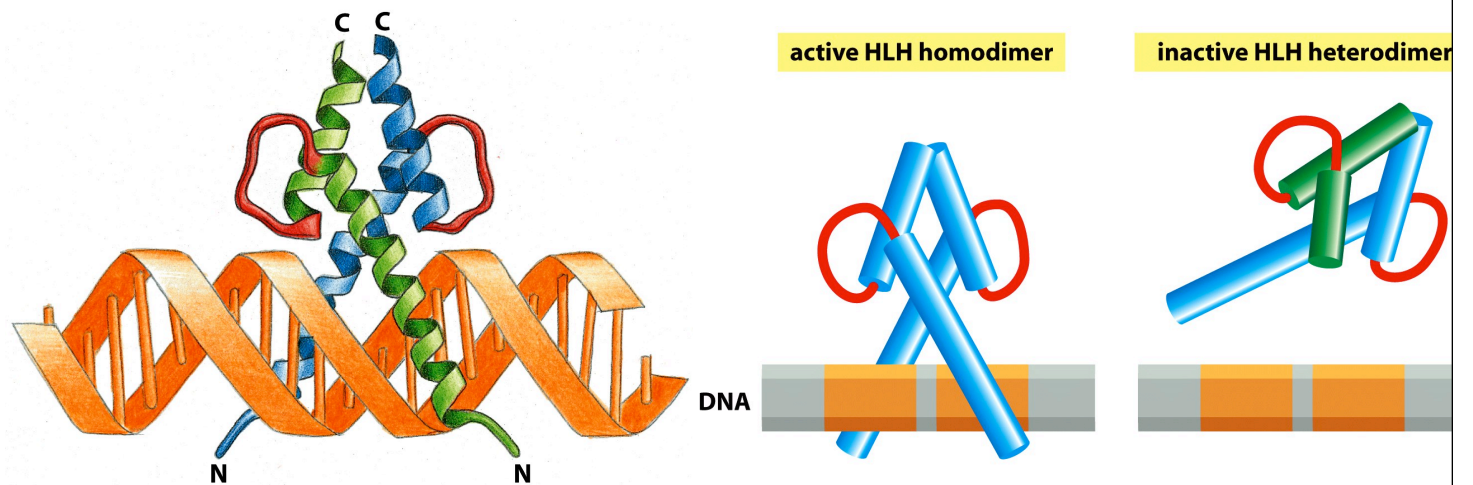
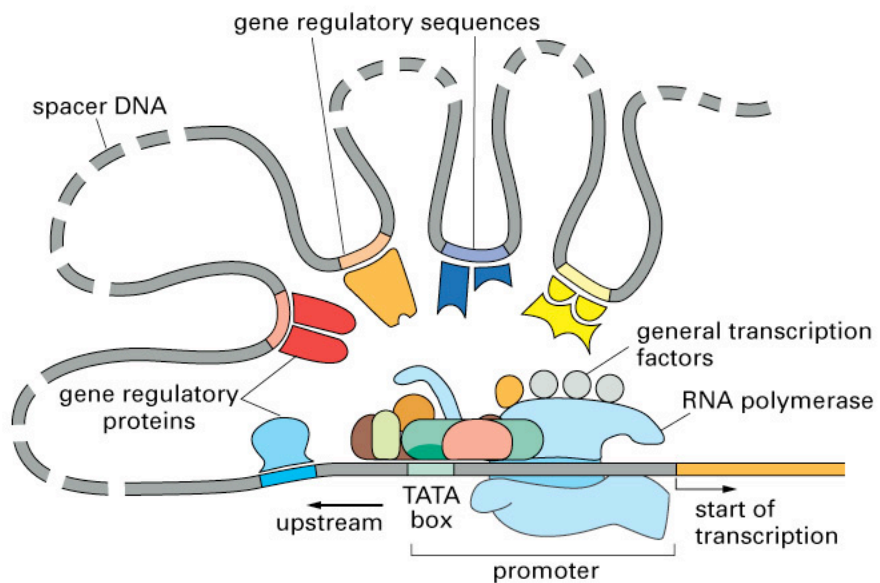
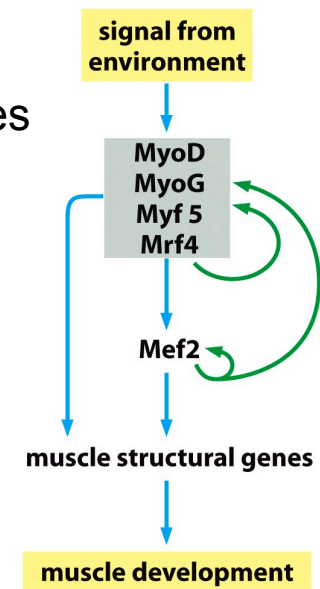


Figure 7-19 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

Los cambios en la expresión génica especifican la identidad de cada célula



Especificación de las células Musculares



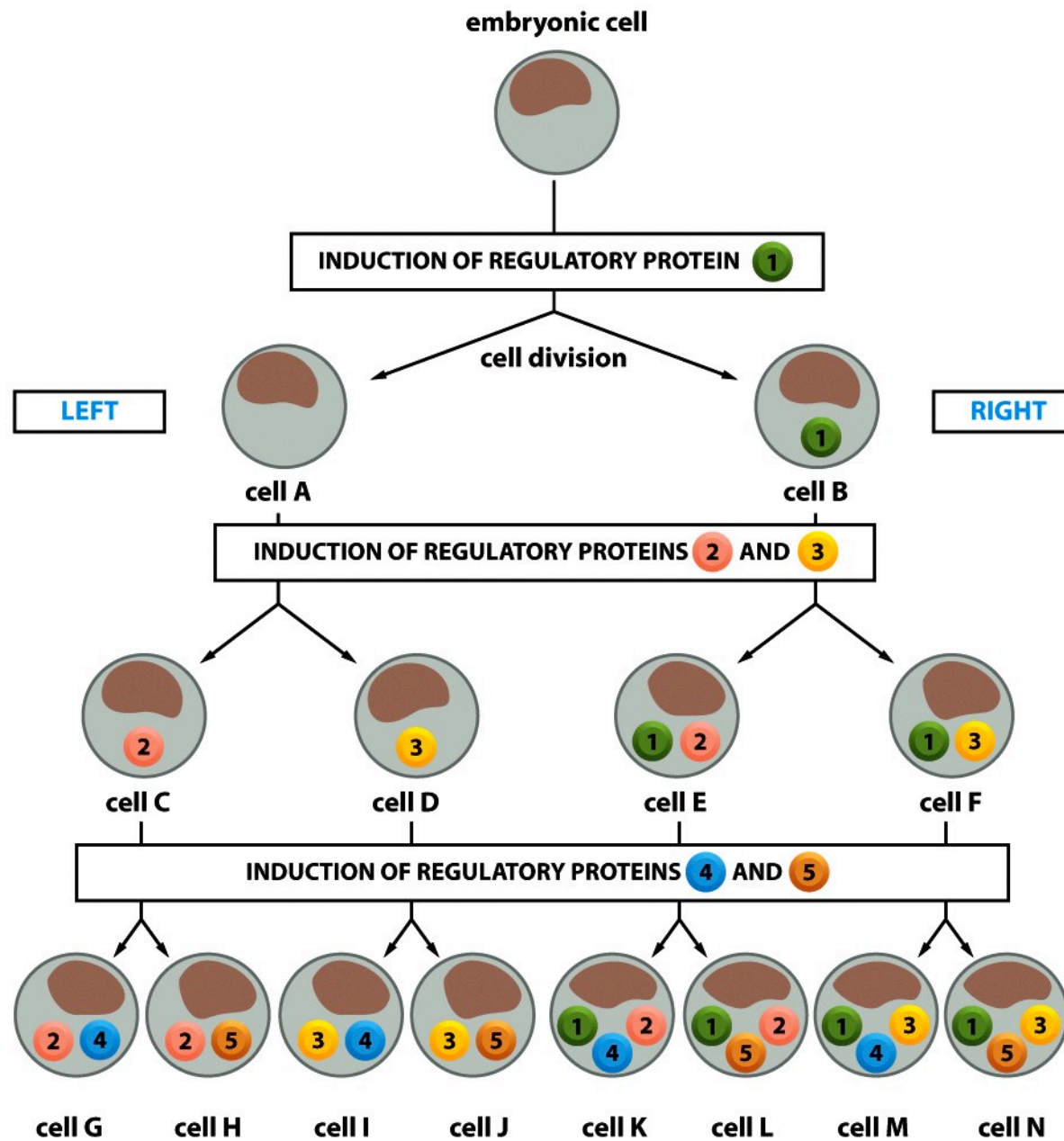
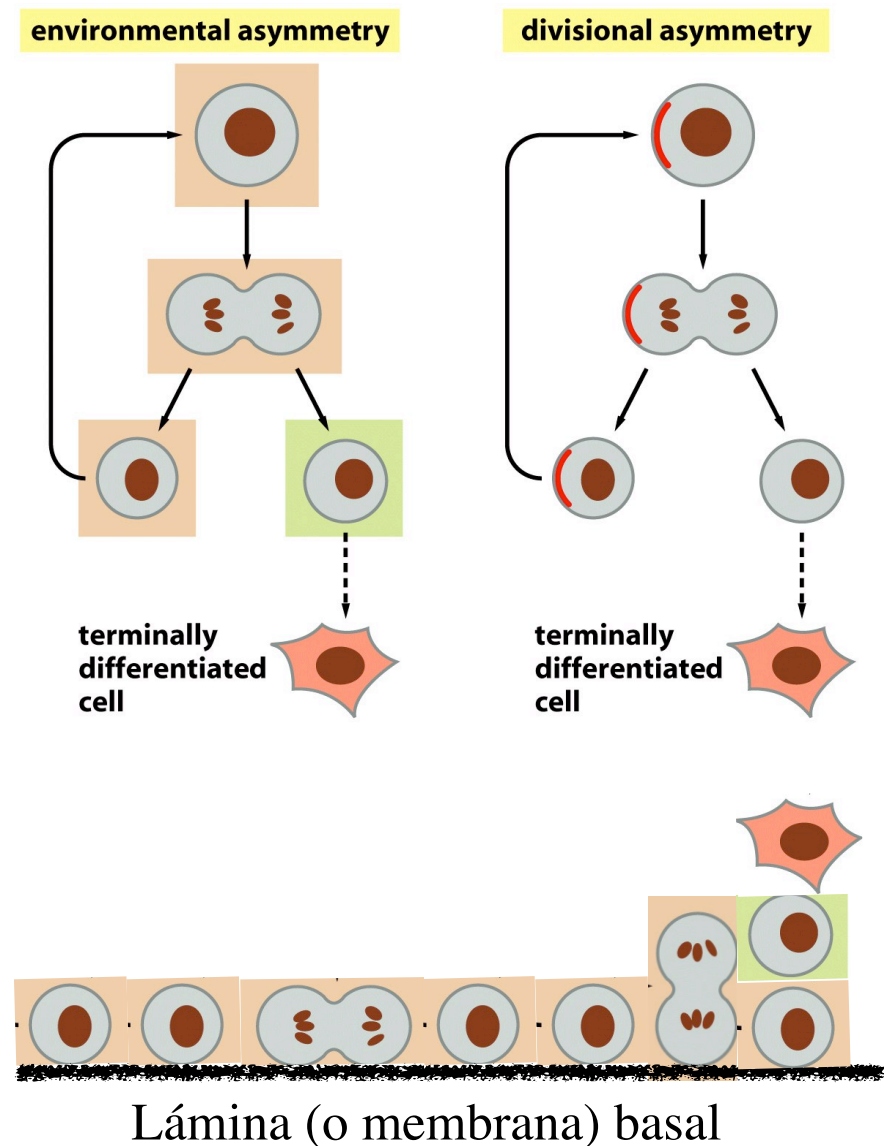


Figure 7-76 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)

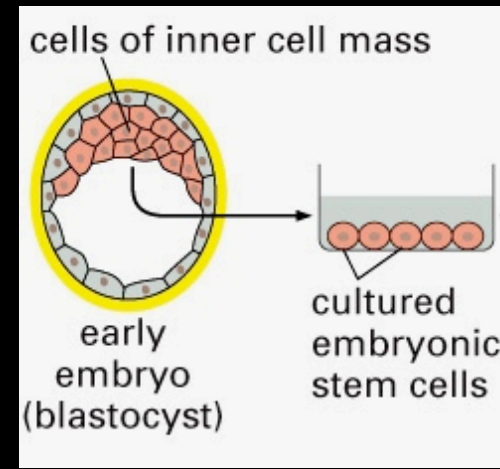
División asimétrica

- Para mantener el estado estable, el 50% de las células de cada generación debe permanecer con células troncales.
- Existen dos mecanismos generales:
 - Asimetría divisional.
 - * las células localizan un factor en una u otra hija.
 - * La que posee el factor mantiene su carácter estaminal
 - * Si las células troncales se pierden por daño, no hay forma de reproducirlas a partir de tejido intacto
 - Asimetría inducida por el medio:
 - * las células deciden su futuro en base a señales del medio. Puede ocurrir que ambas permanezcan como troncales.
 - * Si se daña la epidermis, las células a los lados de la lesión migran para recubrir la zona dañada.
 - * El contacto con la lámina basal podría ser el determinante de diferenciación.



Stem Cells -- therapeutic use?

- Embryonic stem cells donated embryos from In Vitro Fertilization clinics
- 4-5 days old (blastocyst stage)
- cultured cells grow in petri plates (30 cells --> millions after ~6 months)
- Conduct research to try to induce them to differentiate into specialized cell type of interest
- Great potential for therapeutic uses:
 - inject patient with stem cells that are induced to differentiate into defective cell, tissue





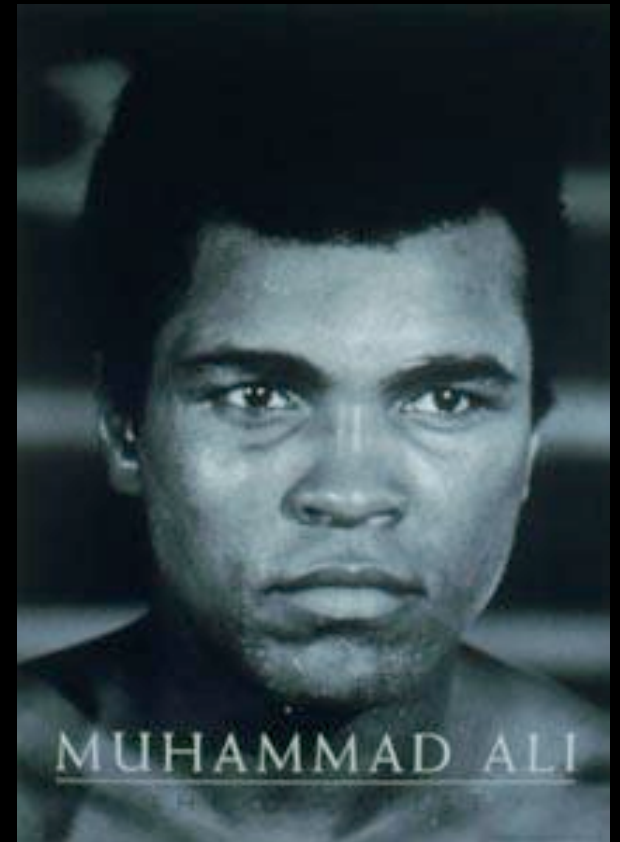
Parkinson's disease

Loss of dopamine-producing cells in the brain

Goal: stem cell replacement



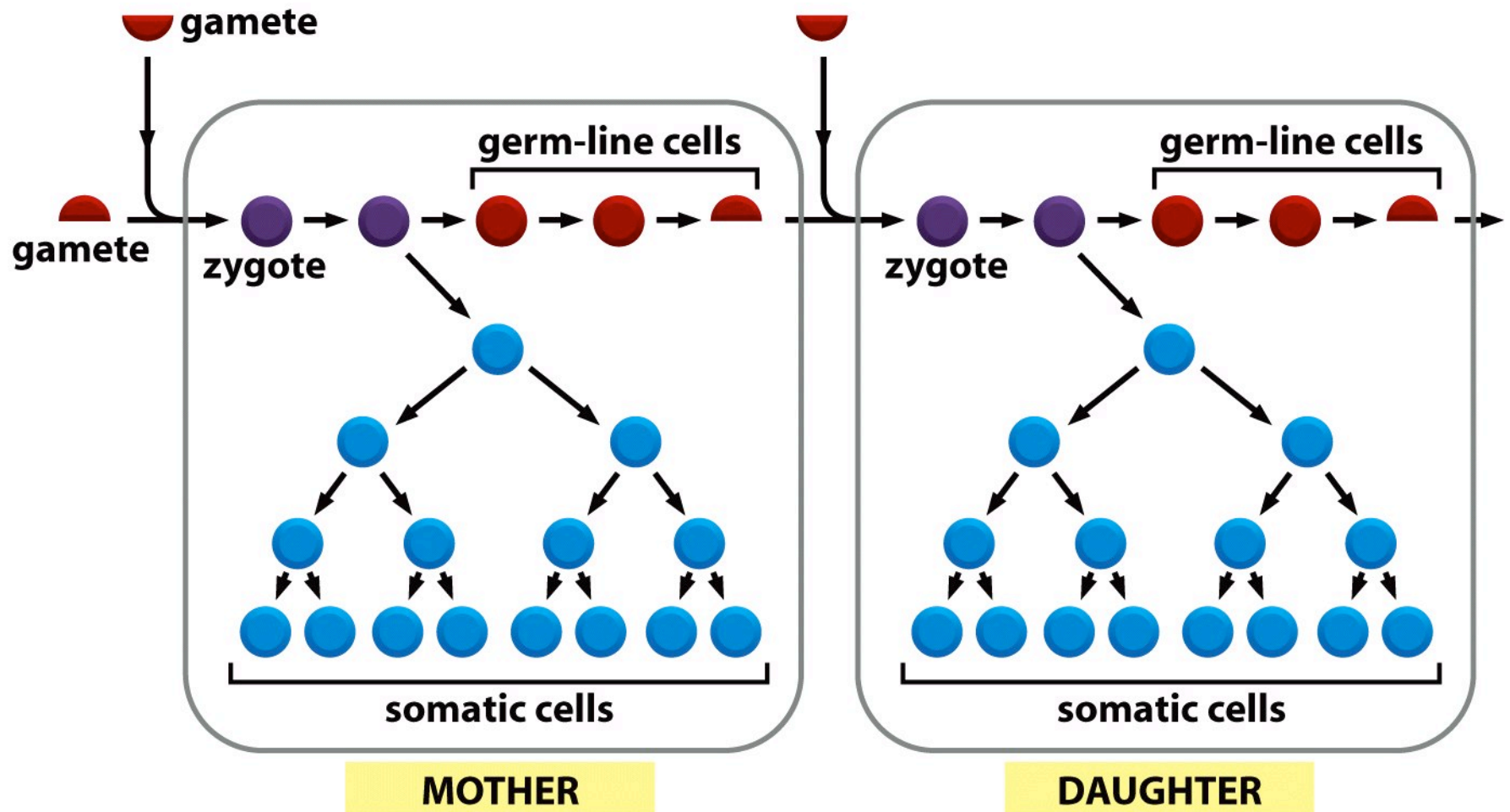
Mouse embryonic stem
cells -- cured mouse
Parkinson's disease
(model system)

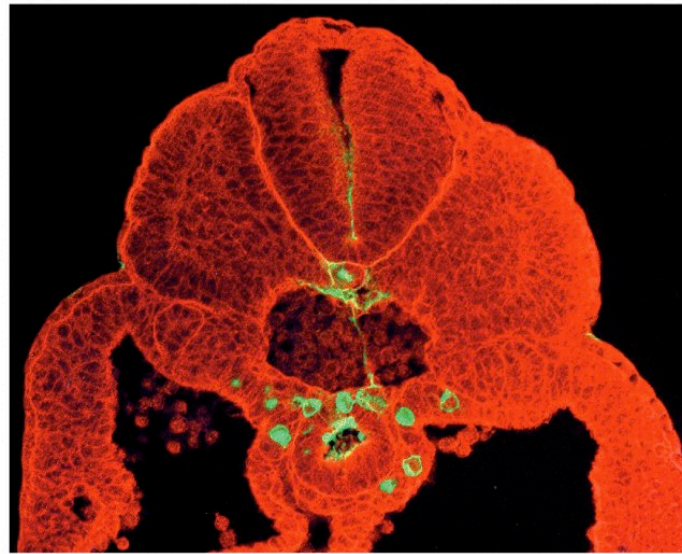


Hope for treatment of diabetes, osteoarthritis etc.

Using embryonic stem cells from patient would eliminate risk of rejection

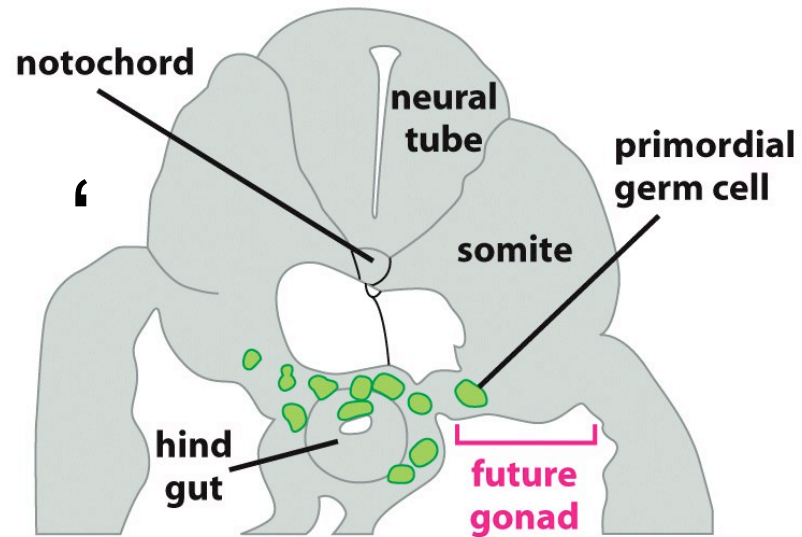
Diferenciación entre líneas germinales y líneas somáticas.





(A)

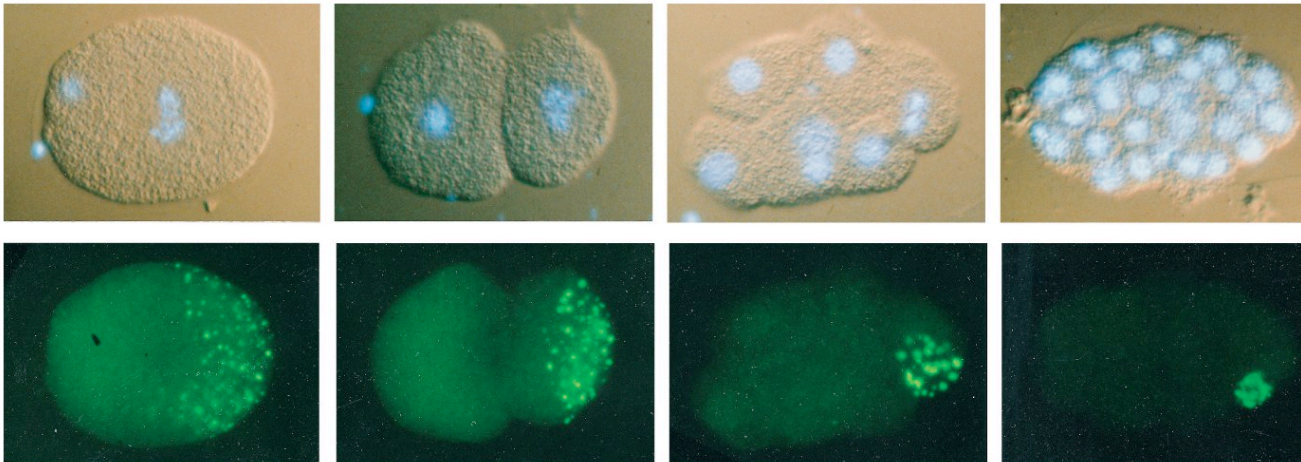
100 μ m



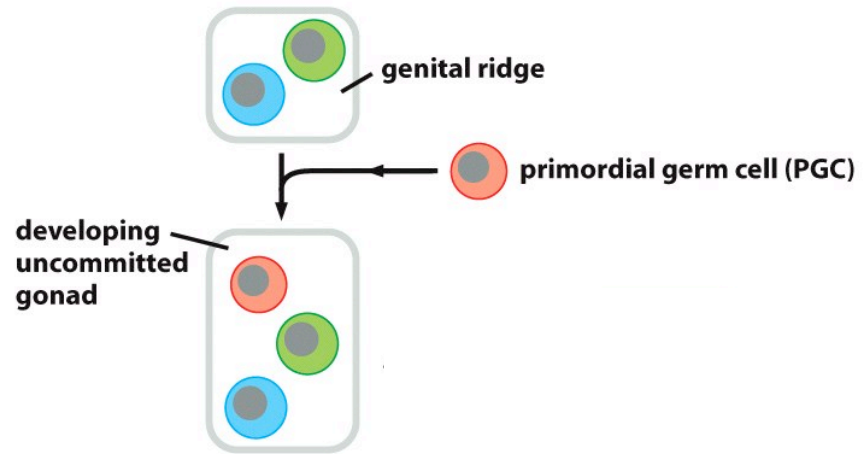
(B)

Células Troncales embrionarias

Estas células son **pluri-potenciales** ya que pueden dar origen a cualquier tejido del embrión (pero no membranas extra embrionarias)



Resguardo y diferenciación de línea germinal



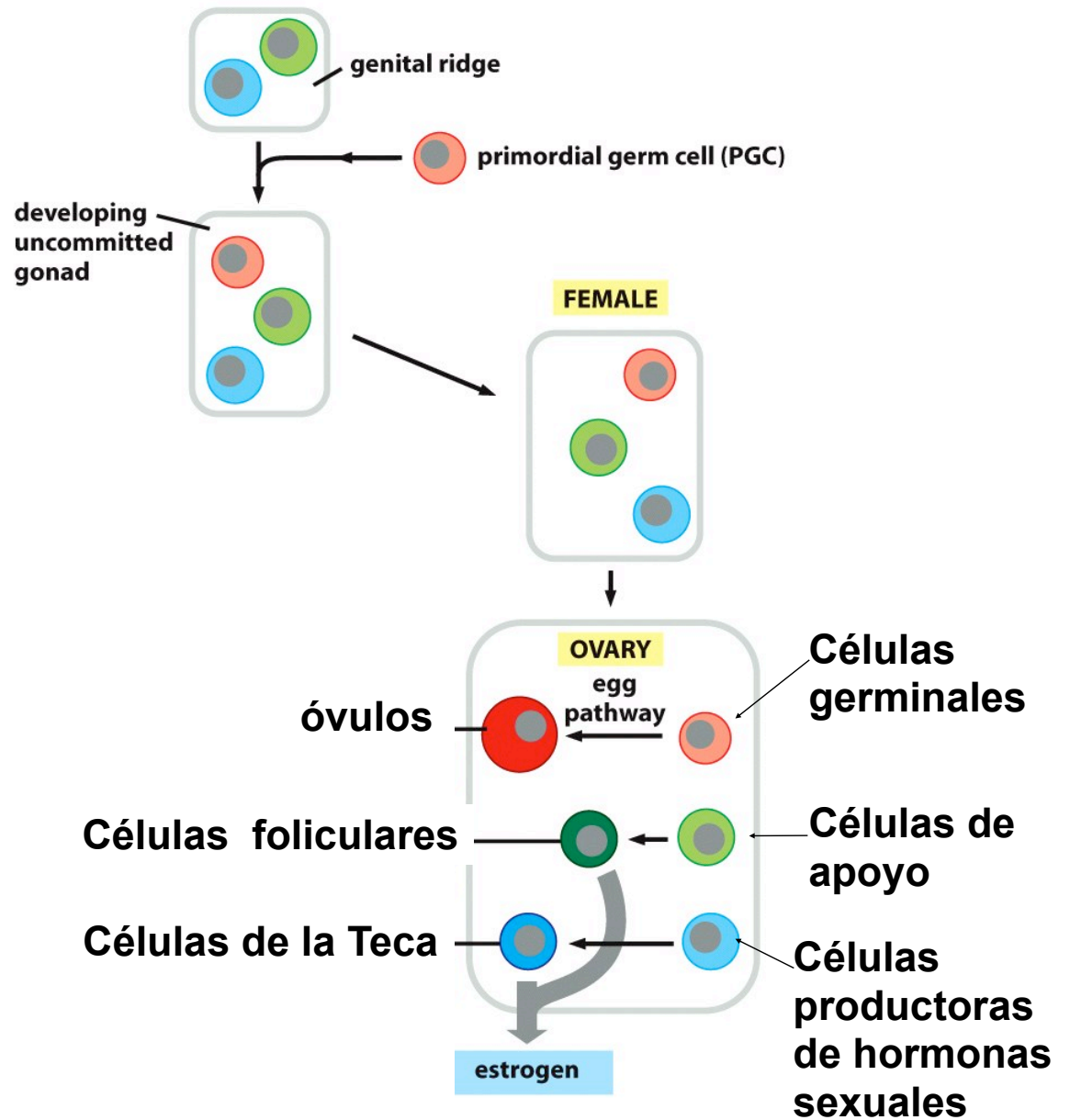
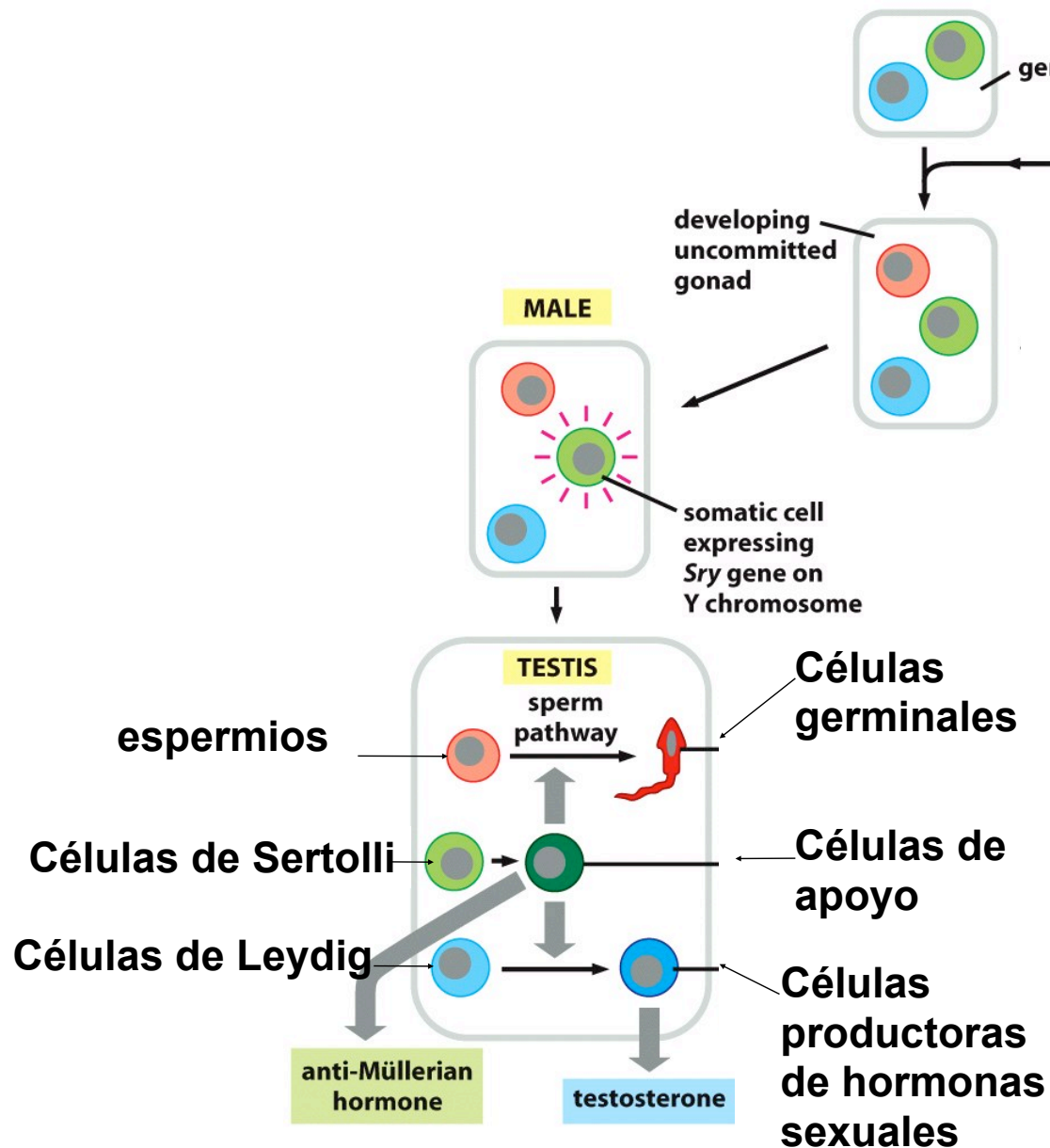


Figure 21-19 *Molecular Biology of the Cell* (© Garland Science 2008)



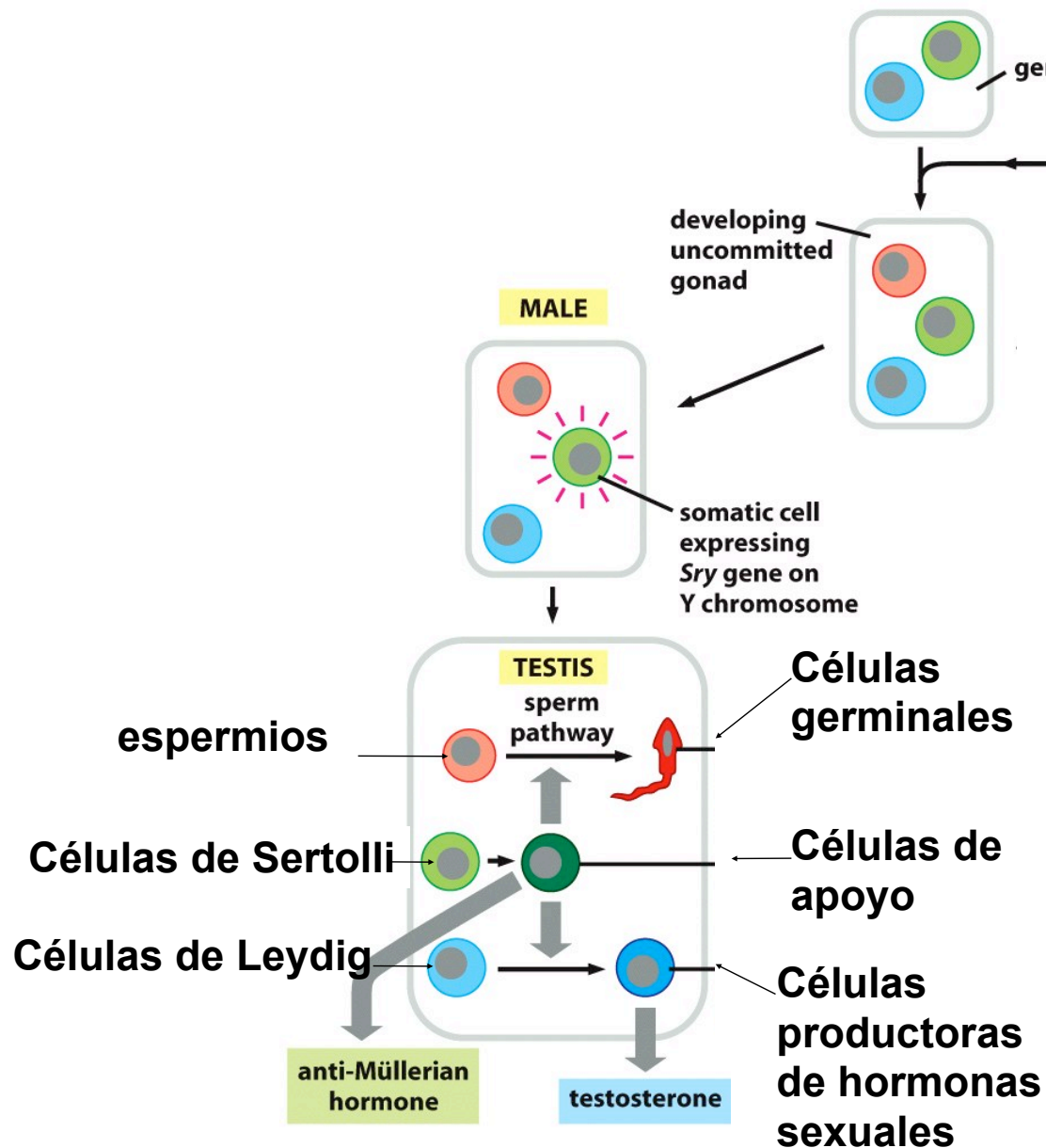
Sexo de la gónada está determinada por el cromosoma Y. (En mamíferos)

1. Expresión de Sry (sex determining region of Y) por células somáticas las diferencia a célula de Sertóli.

2. Diferenciación de célula de Leydig (secreción de Testosterona).

3. Secreción de Factor inhibidor de Müller (solo se mantienen los conductos de Wolf).

4. Inducción de diferenciación de otros tejidos.



Sexo de la gónada está determinada por el cromosoma Y. (En mamíferos).

¿Cómo? Existe una secreción de ác. Retinóico por las células del Mesonefro (cercano a la gónada). Sry induce la expresión de una enzima que degrada Ac Ret.

Ac. Retinóico induce el fin de la proliferación y el inicio de la meiosis (hasta diploteno de profase I)