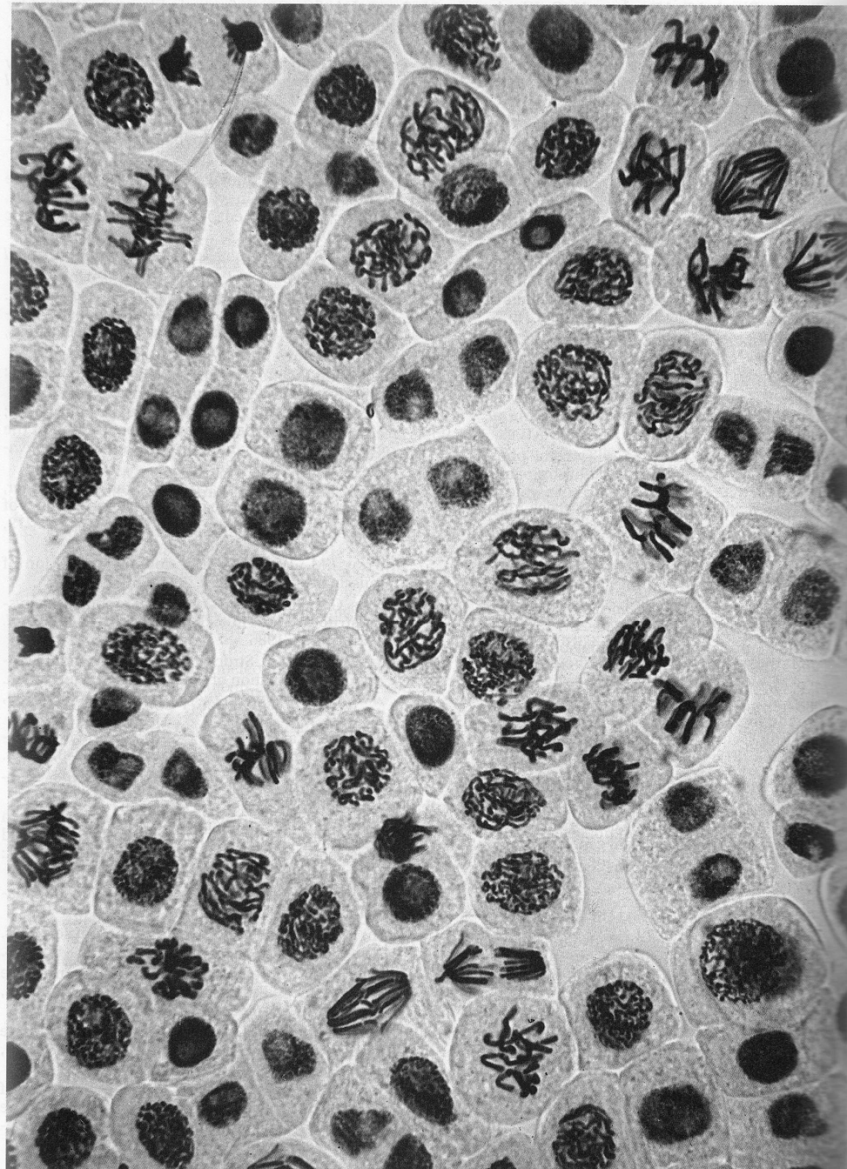


CICLO CELULAR Y SU REGULACIÓN

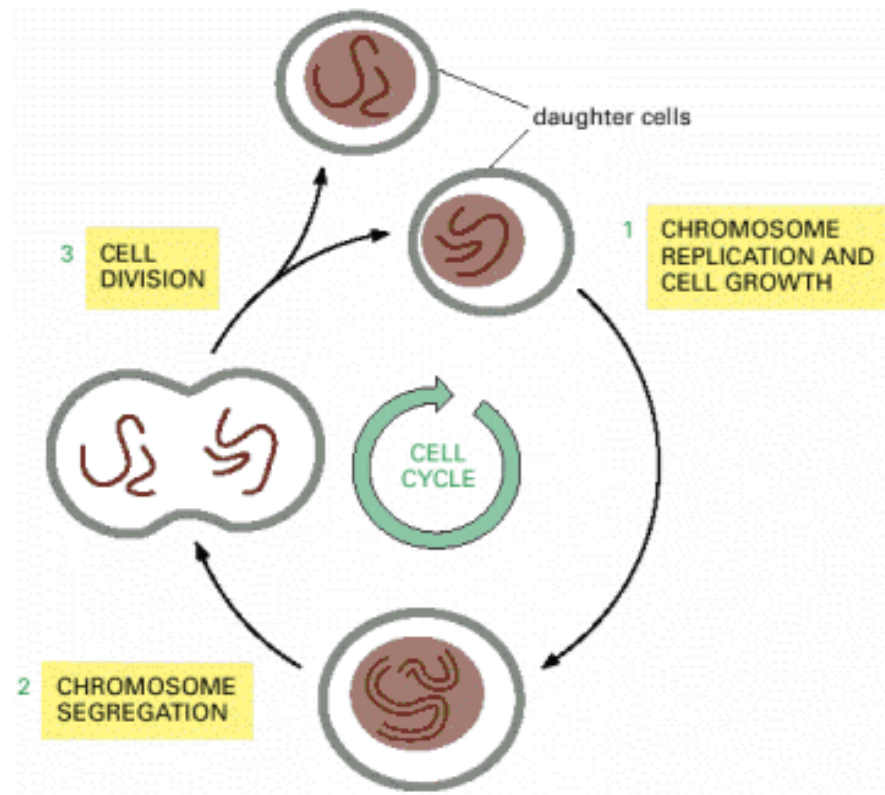


Cells from a root tip of a plant in various stages of the cell cycle.
(Courtesy of John McLeish.)

¿Qué es?

- Es el mecanismo principal por el que todos los organismos vivientes se reproducen.
- Es una secuencia ordenada de eventos en que las células se reproducen duplicando su contenido y luego dividiéndose en dos células hijas.

Control del Ciclo Celular



El Ciclo Celular: División de una célula eucariota de dos cromosomas

Ciclo Celular:

Crecimiento celular

Replicación del ADN

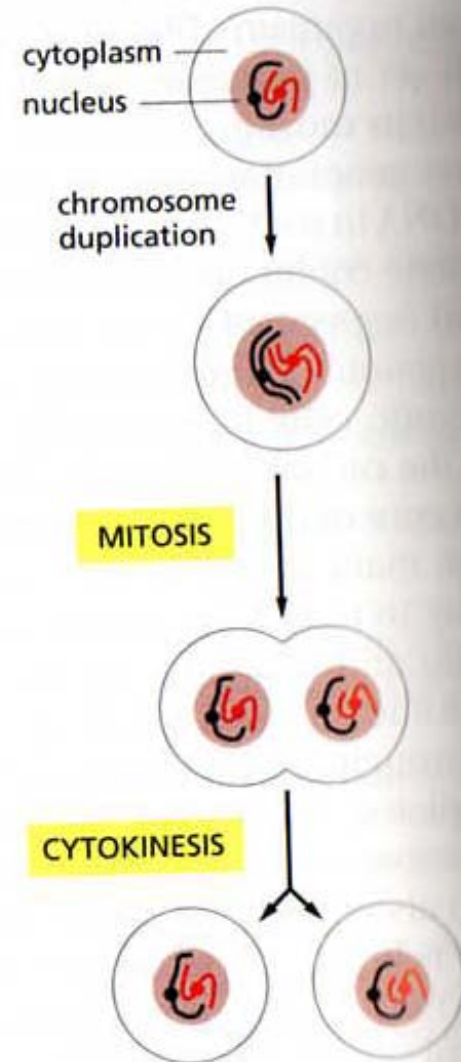
Distribución cromosómica (segregación) a las células hijas

División Celular

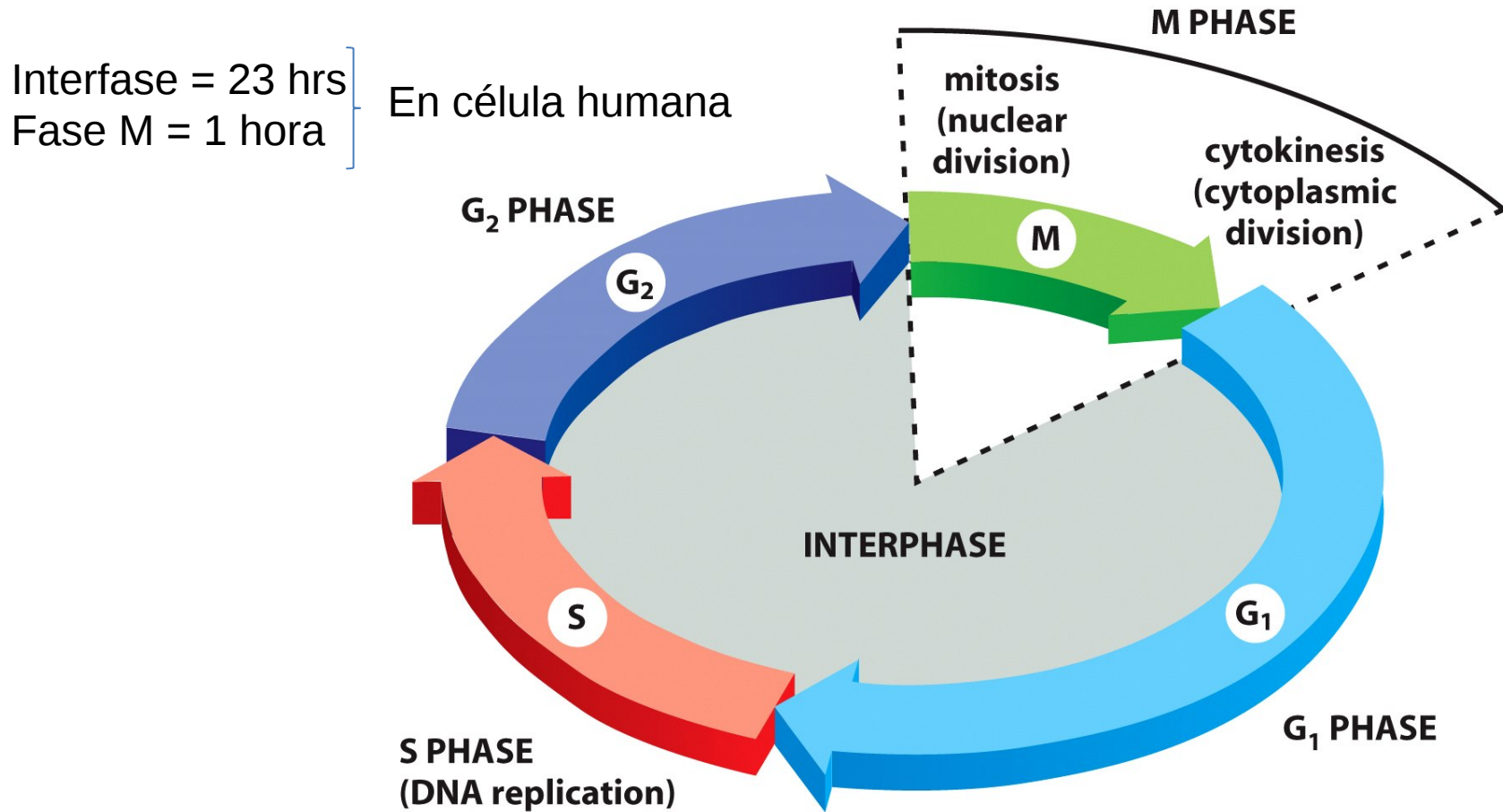
Principales eventos en el ciclo celular

Los principales hechos que suceden durante el ciclo celular son:

- duplicación del DNA en los cromosomas: Fase S (síntesis) → 10-12 hrs.
- segregación cromosómica y división celular: Fase M (mitosis) → 1 hr. (Div. nuclear y citosólica)



Las Fases del ciclo Celular



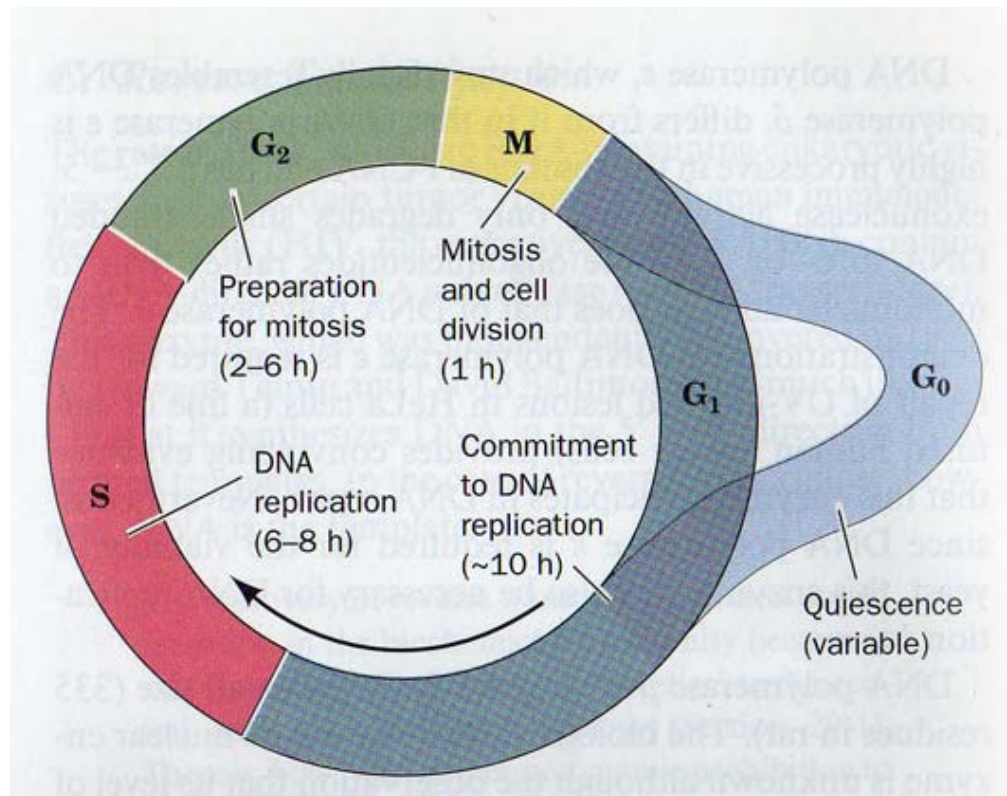
Fases del Ciclo Celular:

En Interfase:

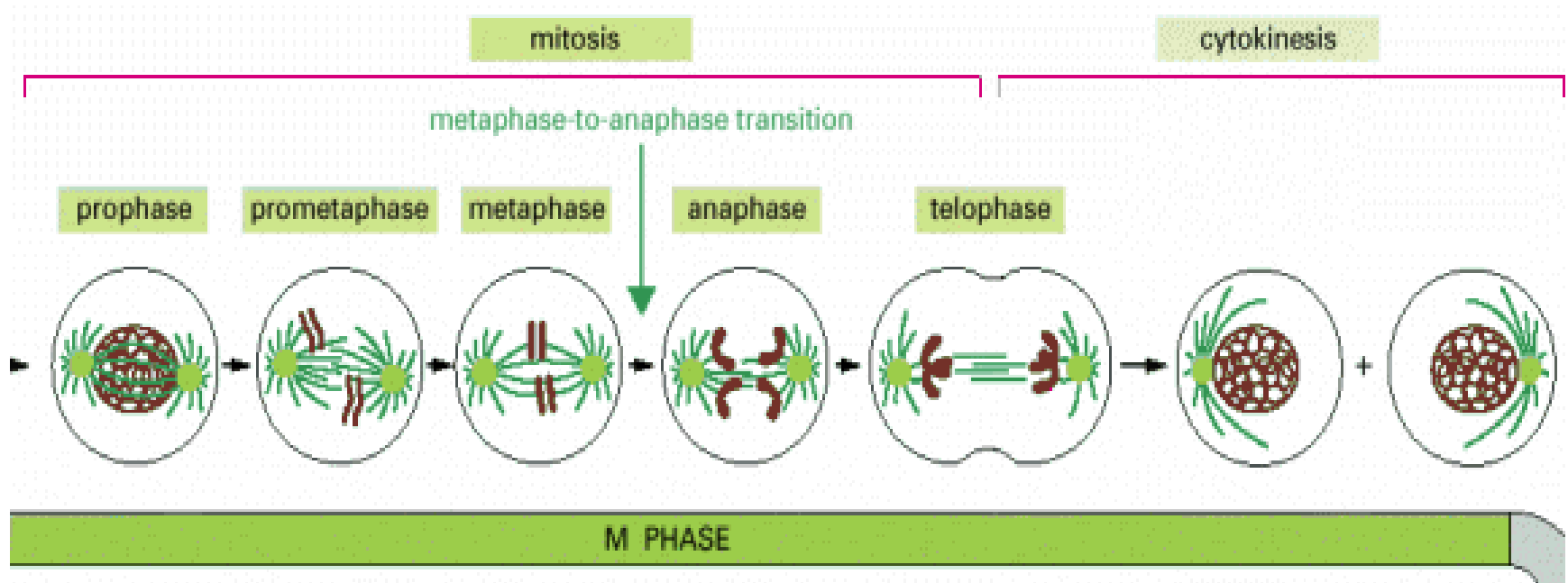
G₁ y G₂: crecimiento celular, monitoreo del ambiente externo e interno.

S: síntesis de ADN

En G₁ si el ambiente es desfavorable, o hay instrucciones de no mantener la proliferación -> G₀ Estado Quiescente. Duración: días, semanas o incluso años. (algunas células mueren permaneciendo en este estado)



¿Qué ocurre durante Fase M?



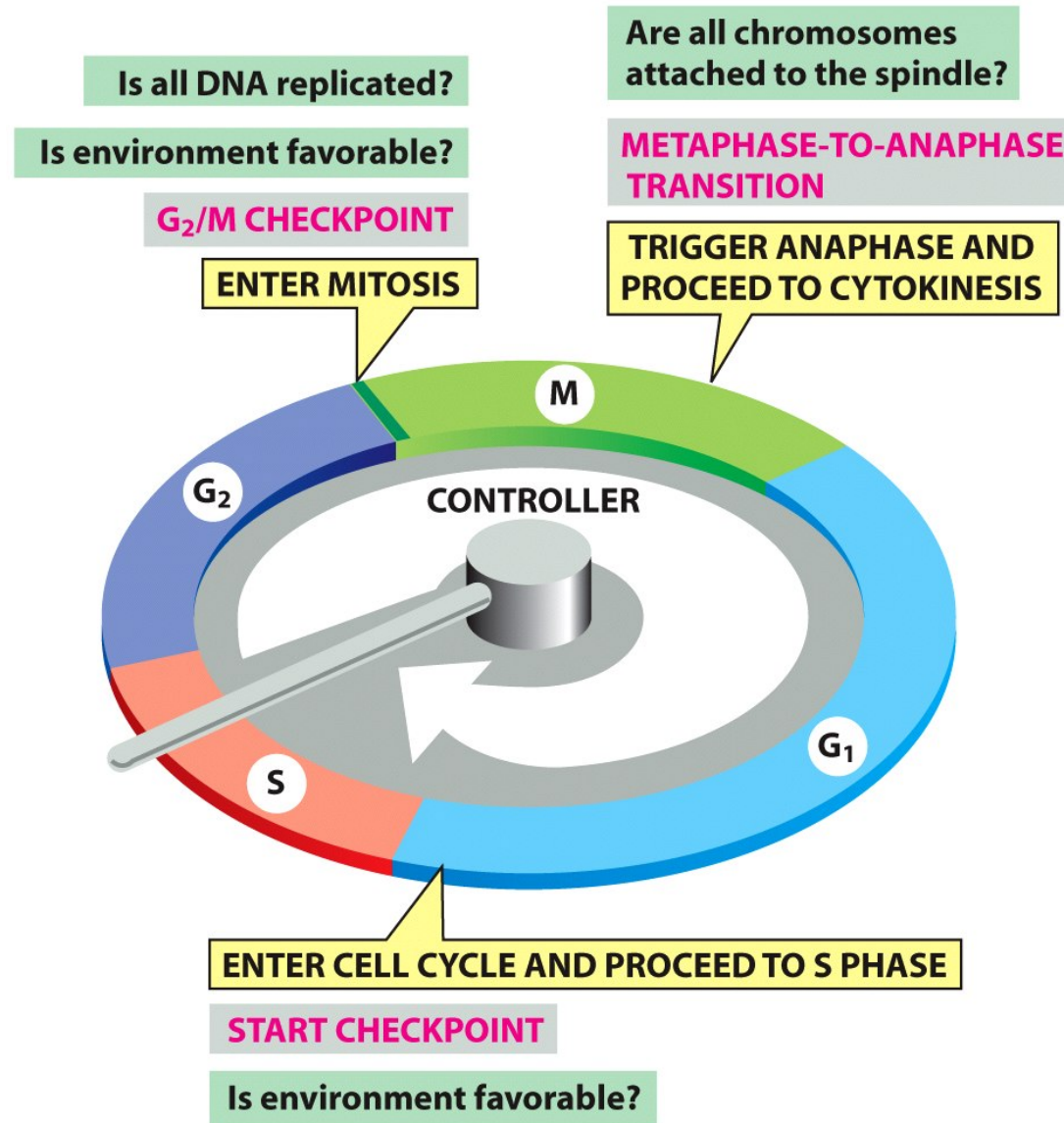
Control del Ciclo Celular:

Asegurar que la división celular sólo 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.

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

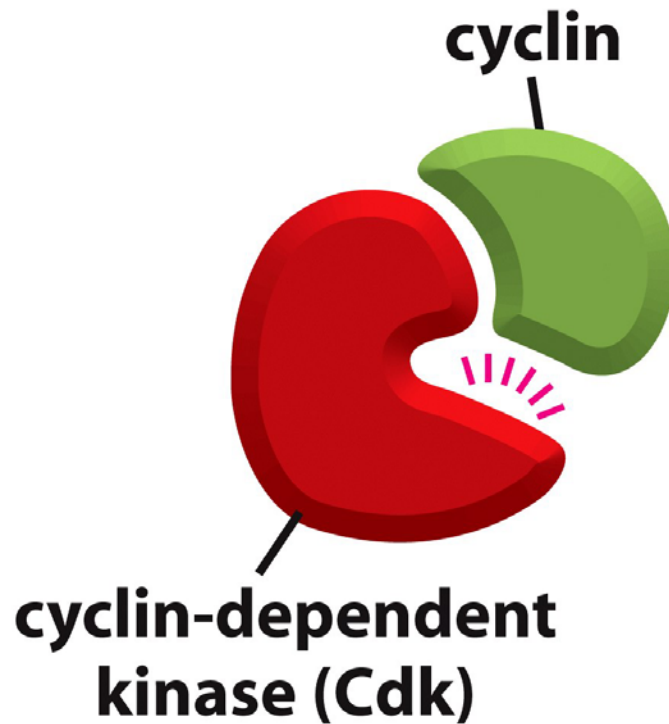


Figure 17-15 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

- Cdks fosforilan las proteínas que participan en los eventos claves de la mitosis.
 - Es necesaria la asociación ciclina-a-Cdk para que se gatillen los eventos del ciclo.
 - La actividad de Cdks varía a lo largo del ciclo celular dependiendo de la presencia de ciclinas.
La actividad Cdk finaliza al degradarse la ciclina.
- 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: directamente proporcionales a la actividad del complejo Ciclina-Cdk y el Control del Ciclo Celular

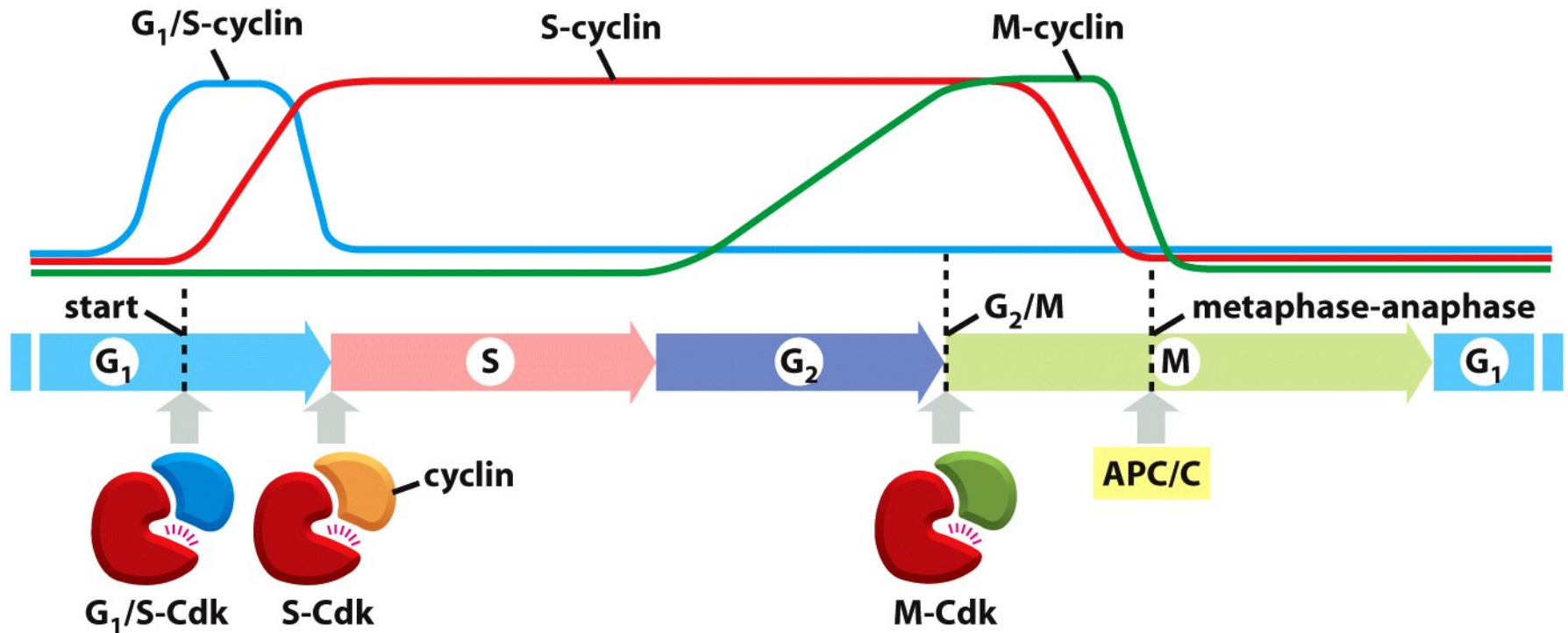
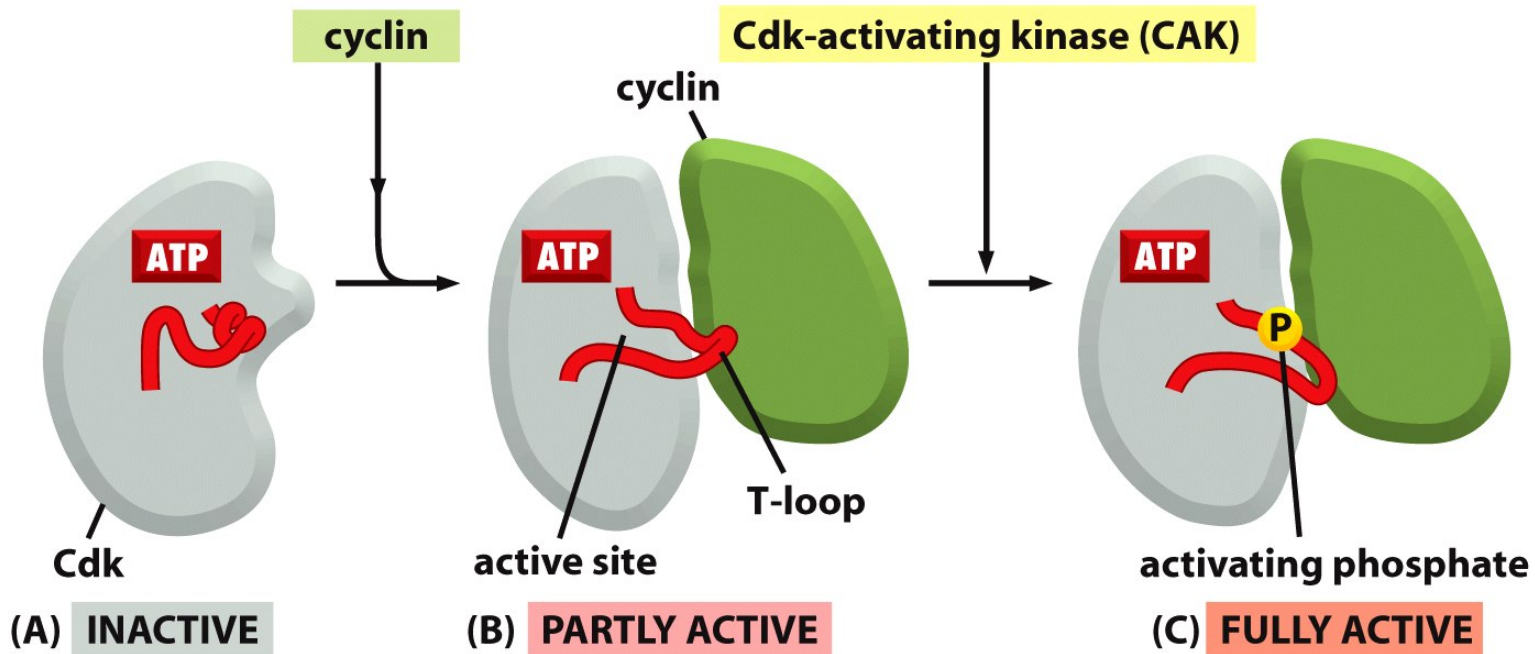


Figure 17-16 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

La concentración de ciclinas es oscilante durante el ciclo celular. La concentración de Cdks es invariable y excede las cantidades de ciclinas.

ACTIVACIÓN DE Cdk



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

- cambio conformacional aumenta act. Cdk
- Cdk fosforila su proteína blanco
- se llevan a cabo los procesos del ciclo cel.

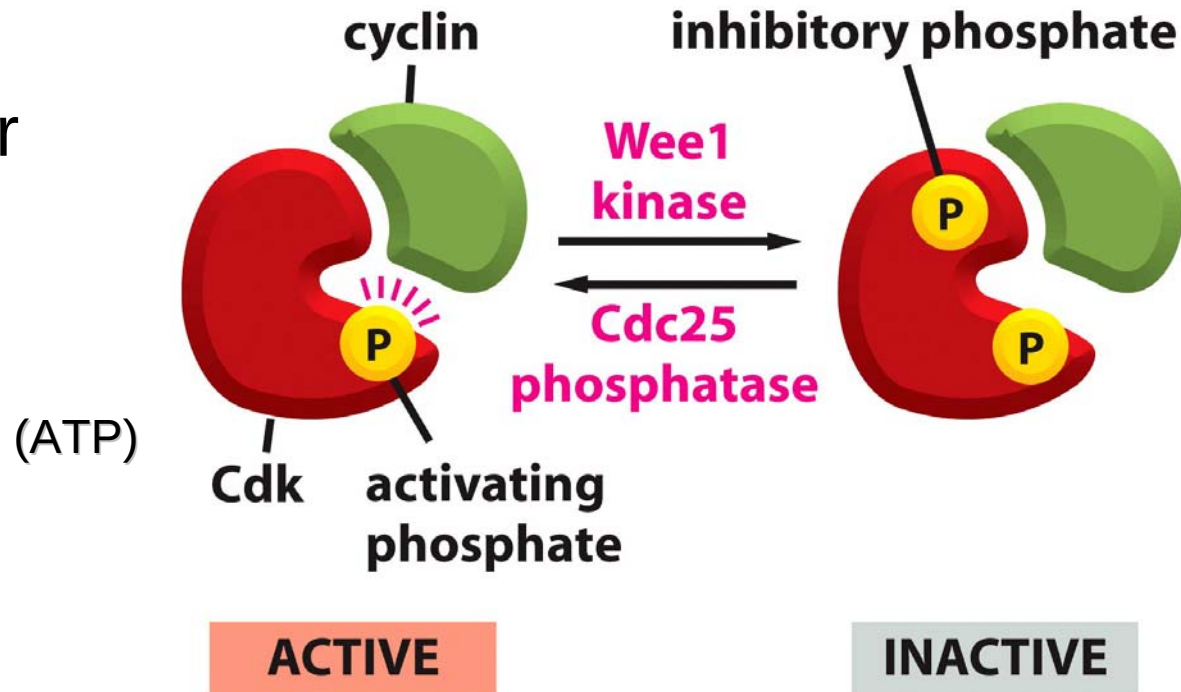
Table 17–1 The Major Cyclins and Cdks of Vertebrates and Budding Yeast

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.

La Actividad Cdk también se regula por fosforilación inhibitoria.



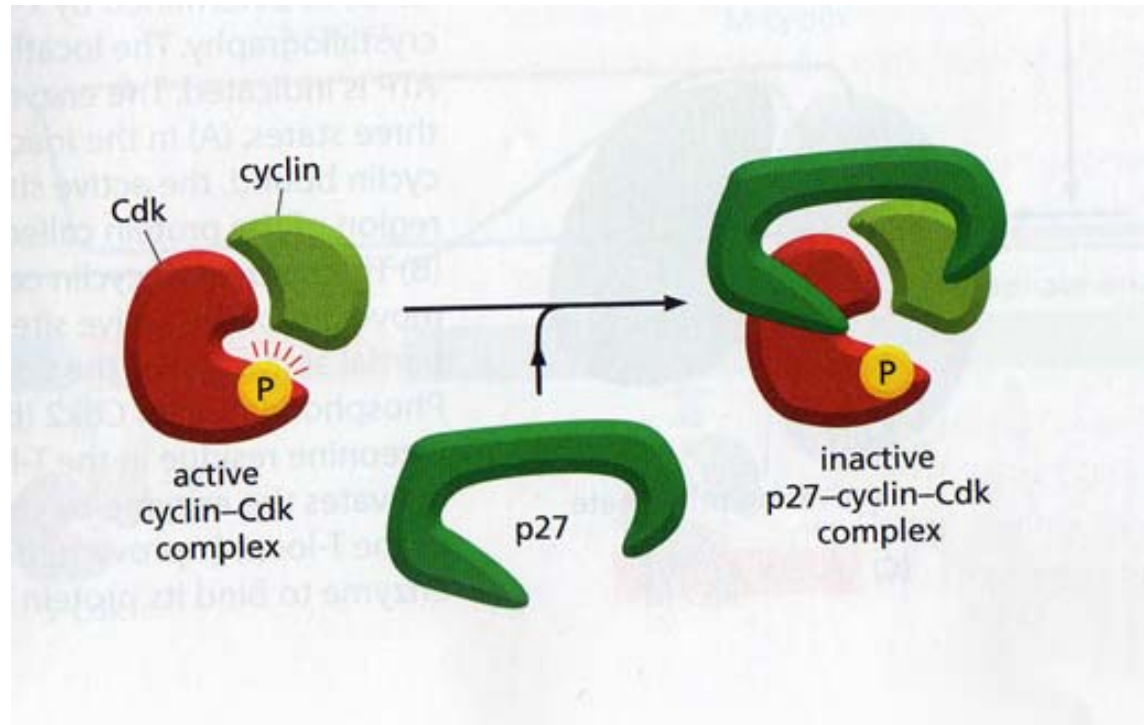
Wee1 fosforila dos sitios en la Cdk.

Cdc25 remueve uno de estos grupos fosfato y activa a la Cdk.

Otro nivel de regulación: **CKI**, proteína inhibitoria de la Cdk que se une al complejo ciclina-Cdk.

Participan en la regulación de:

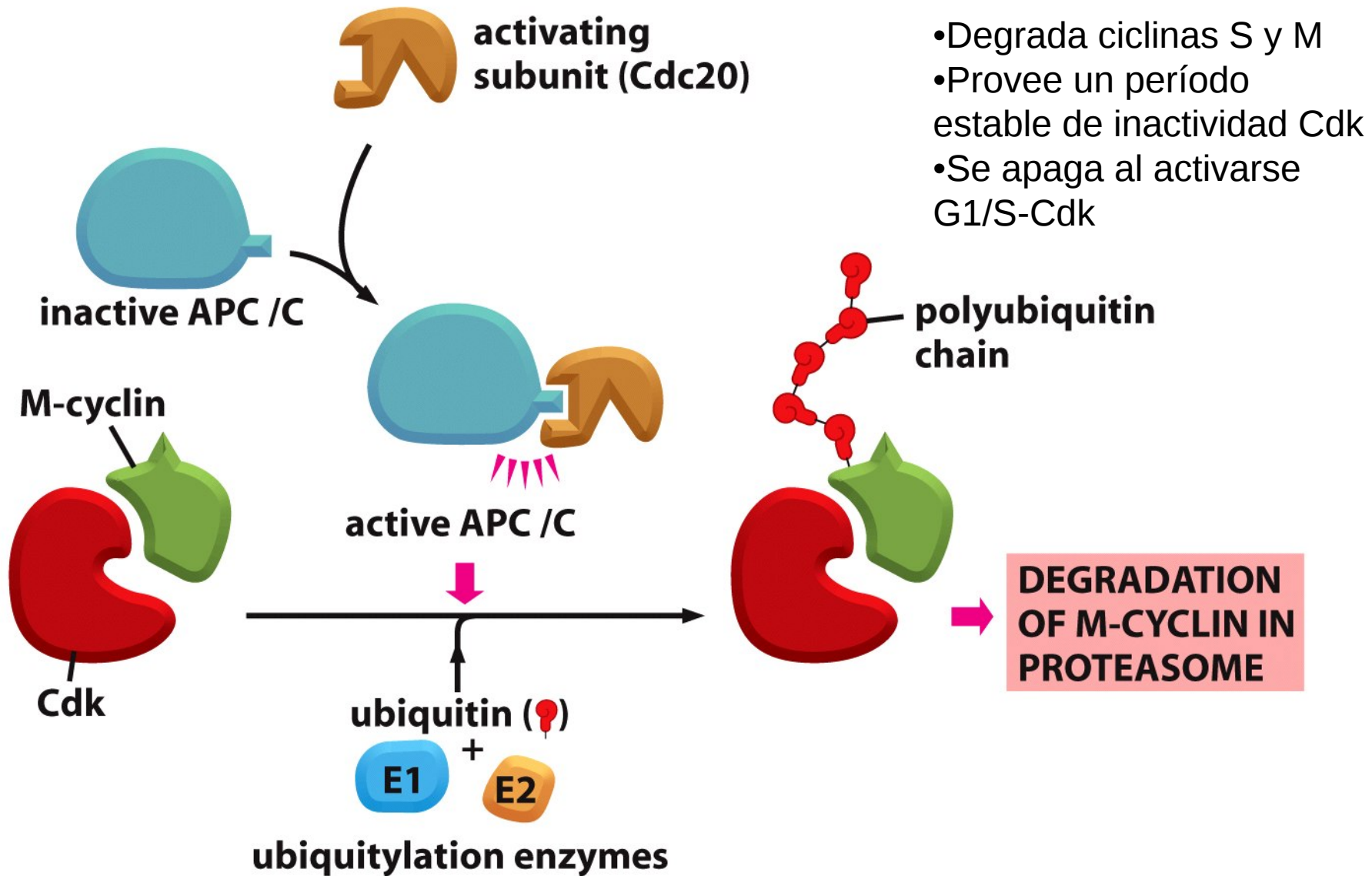
- G1/S-Cdk
- S-Cdk



Además de la regulación por fosforilación de proteínas, se encuentra un mecanismo de regulación por destrucción de proteínas (proteólisis).

En Fase M: metafase-anafase: Complejo que promueve la anafase o ciclosoma (APC/C) → ubiquitina ligasa

control of proteolysis by APC /C



Otra ubiquitina ligasa: SCF → ubiquitila proteínas CKI al final de G1, por lo tanto controla la activación de S-Cdks y replicación del DNA

control of proteolysis by SCF

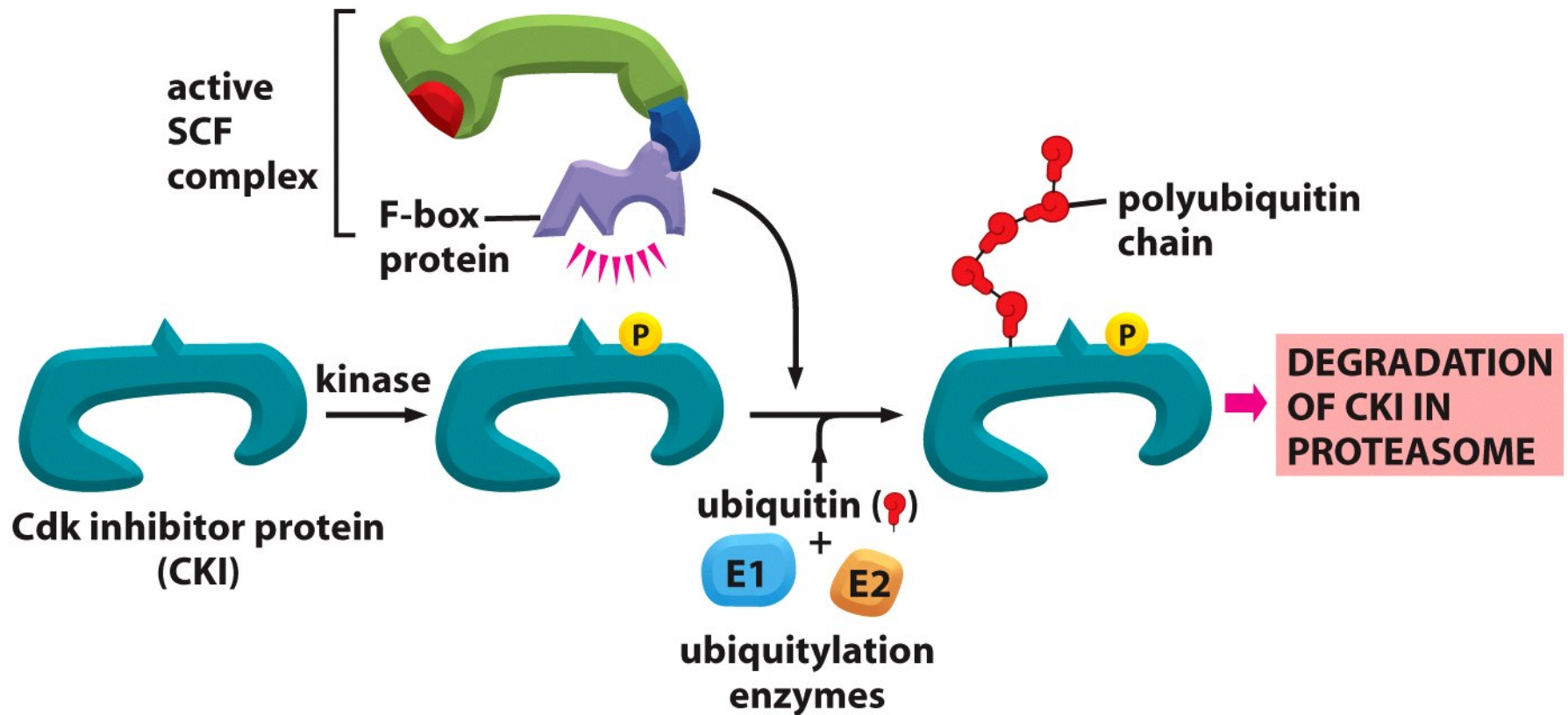


Table 17–2 Summary of the Major Cell-Cycle Regulatory Proteins

GENERAL NAME	FUNCTIONS AND COMMENTS
Protein kinases and protein phosphatases that modify Cdk	
Cdk-activating kinase (CAK)	phosphorylates an activating site in Cdk
Wee1 kinase	phosphorylates inhibitory sites in Cdk; primarily involved in suppressing Cdk1 activity before mitosis
Cdc25 phosphatase	removes inhibitory phosphates from Cdk; three family members (Cdc25A, B, C) in mammals; primarily involved in controlling Cdk1 activation at the onset of mitosis
Cdk inhibitor proteins (CKIs)	
Sic1 (budding yeast)	suppresses Cdk1 activity in G ₁ ; phosphorylation by Cdk1 at the end of G ₁ triggers its destruction
p27 (mammals)	suppresses G ₁ /S-Cdk and S-Cdk activities in G ₁ ; helps cells withdraw from cell cycle when they terminally differentiate; phosphorylation by Cdk2 triggers its ubiquitylation by SCF
p21 (mammals)	suppresses G ₁ /S-Cdk and S-Cdk activities following DNA damage
p16 (mammals)	suppresses G ₁ -Cdk activity in G ₁ ; frequently inactivated in cancer
Ubiquitin ligases and their activators	
APC/C	catalyzes ubiquitylation of regulatory proteins involved primarily in exit from mitosis, including securin and S- and M-cyclins; regulated by association with activating subunits
Cdc20	APC/C-activating subunit in all cells; triggers initial activation of APC/C at metaphase-to-anaphase transition; stimulated by M-Cdk activity
Cdh1	APC/C-activating subunit that maintains APC/C activity after anaphase and throughout G ₂ ; inhibited by Cdk activity
SCF	catalyzes ubiquitylation of regulatory proteins involved in G ₁ control, including some CKIs (Sic1 in budding yeast, p27 in mammals); phosphorylation of target protein usually required for this activity

Visión del Control del Ciclo Celular

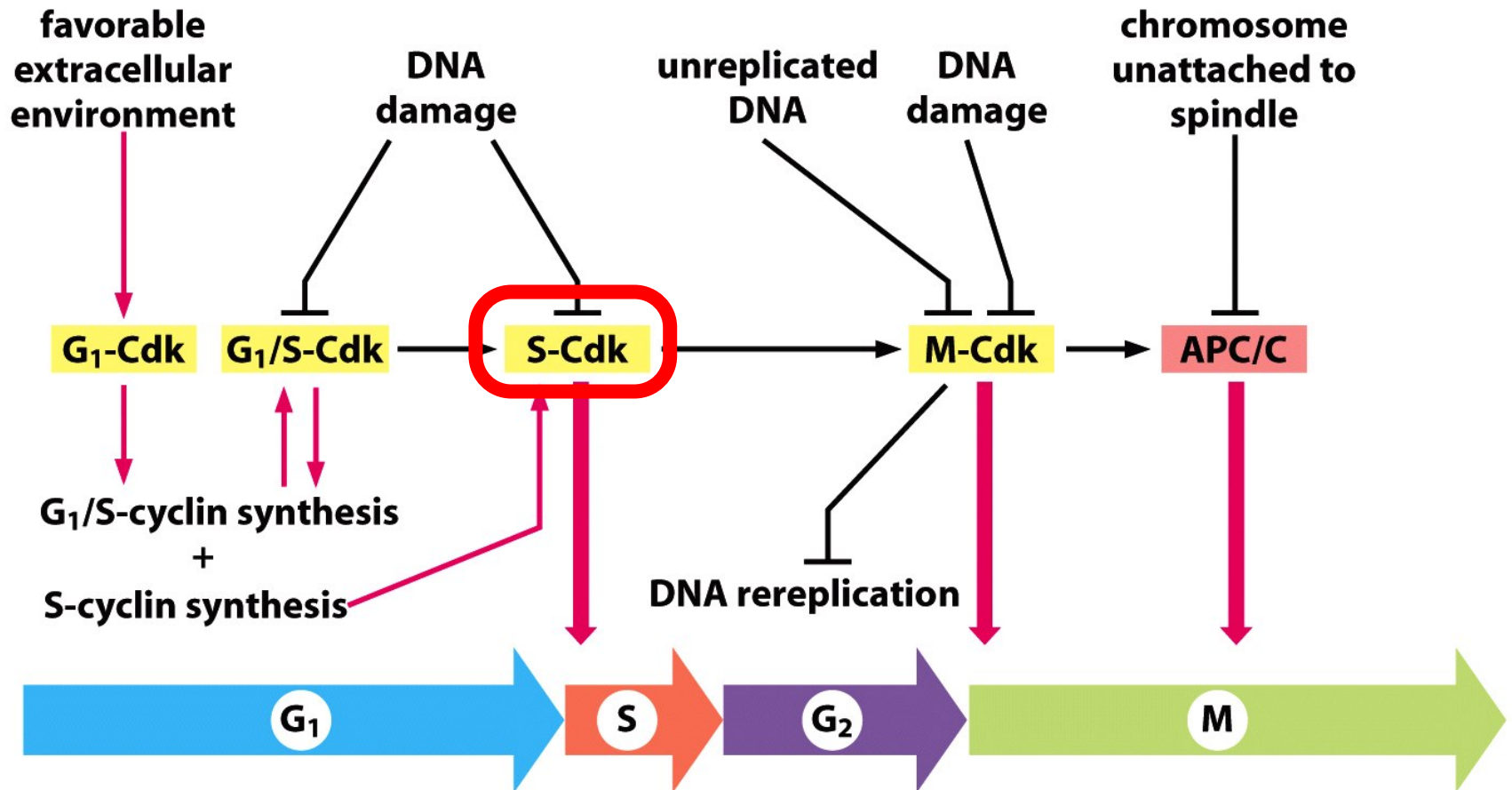
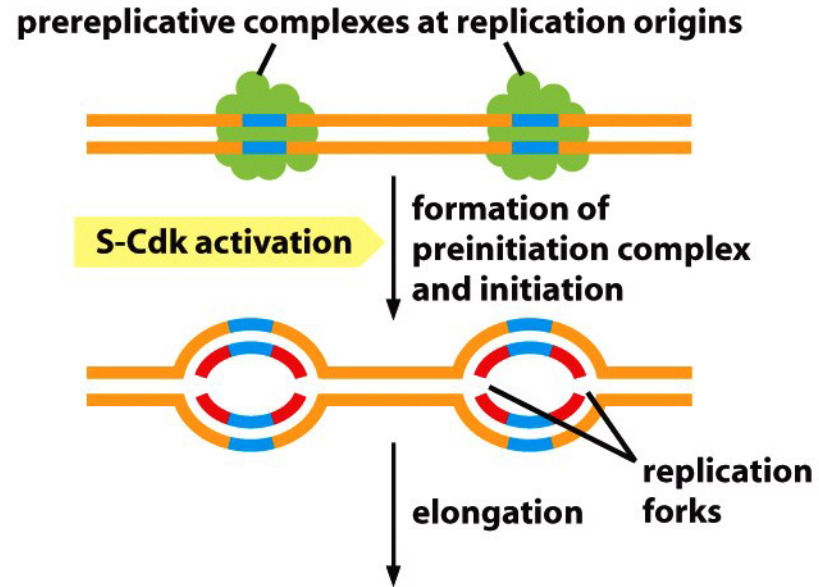
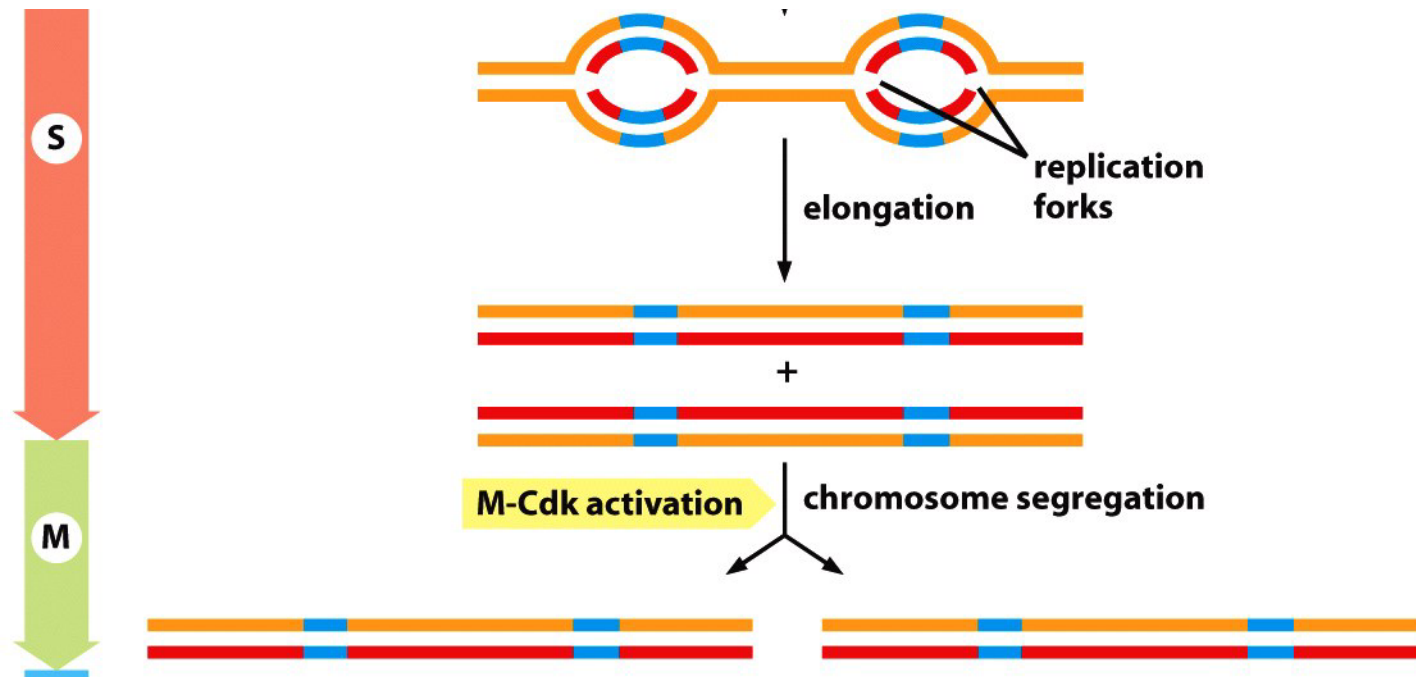


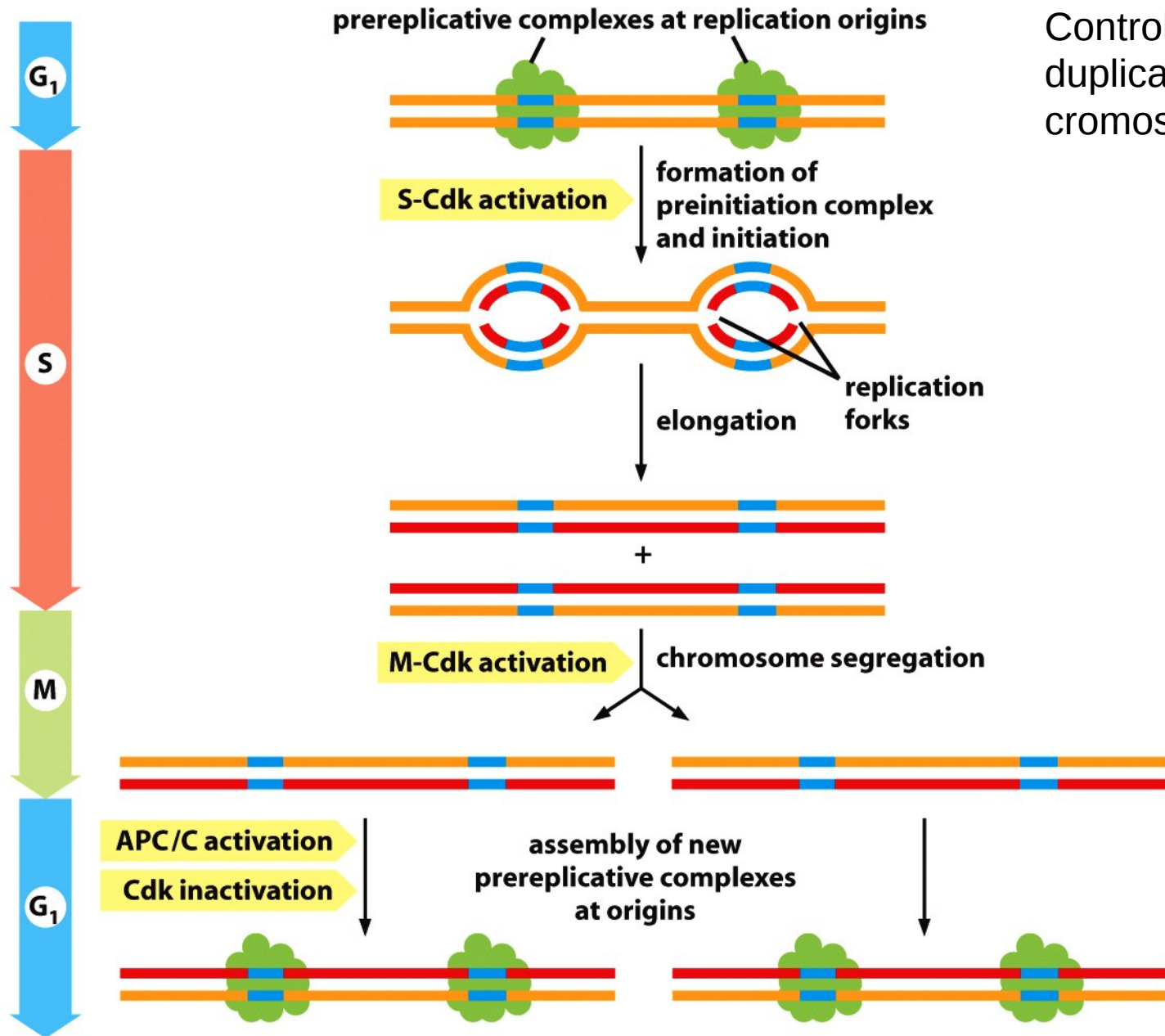
Figure 17-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



Control de la
duplicación de los
cromosomas

Control de la duplicación de los cromosomas





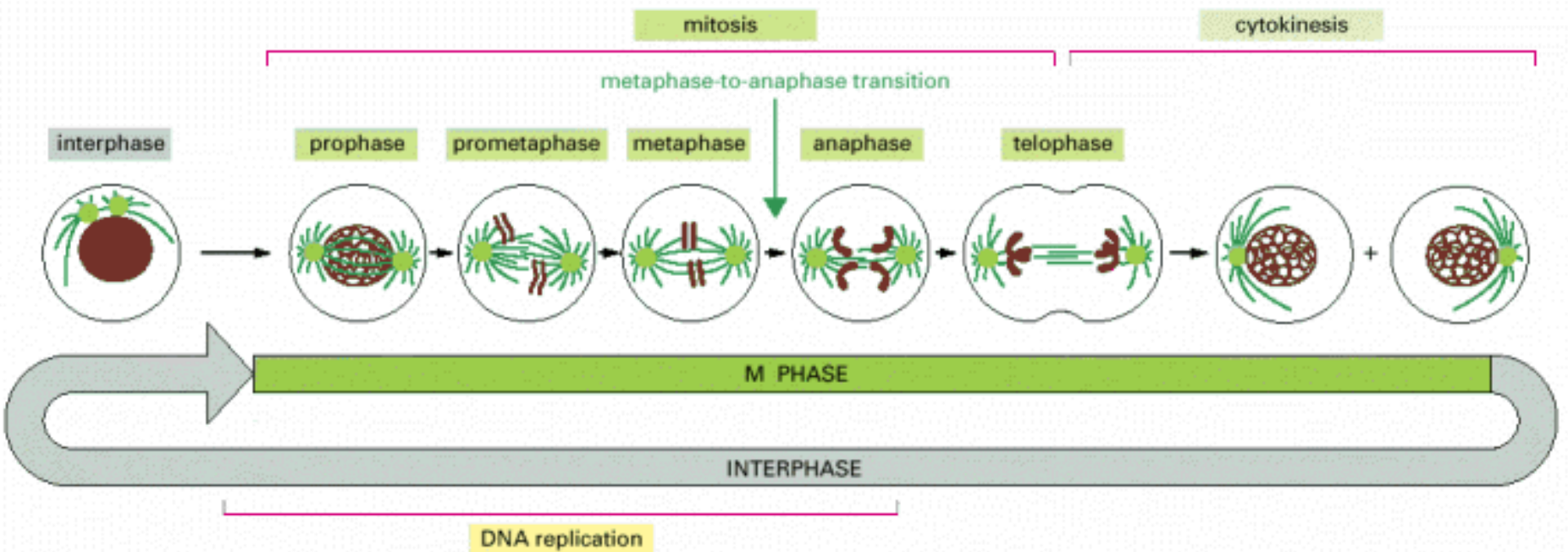
Control de la
duplicación de los
cromosomas

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)



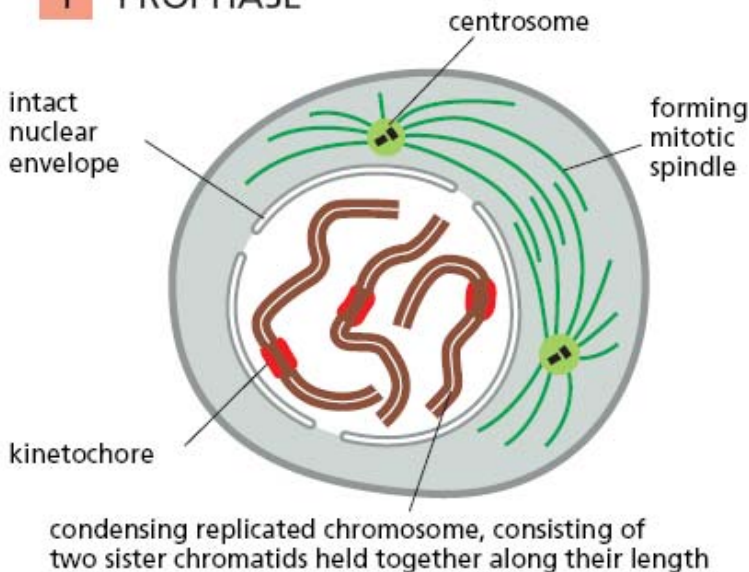
Profase:

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

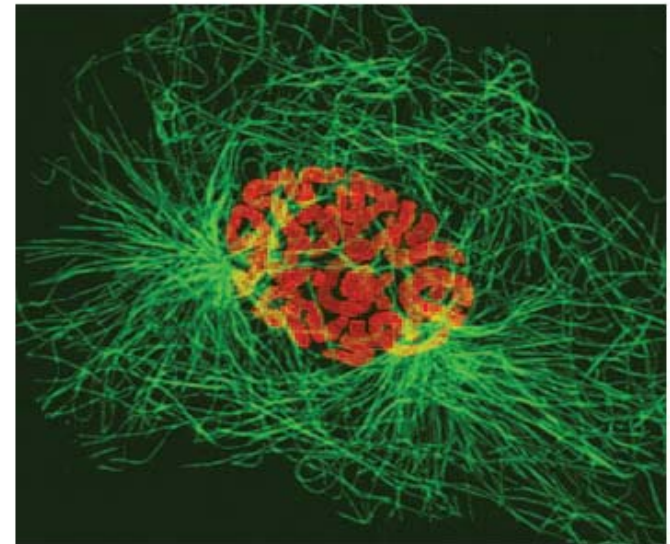
1

PROPHASE

Centrosomas duplicados en Fase S



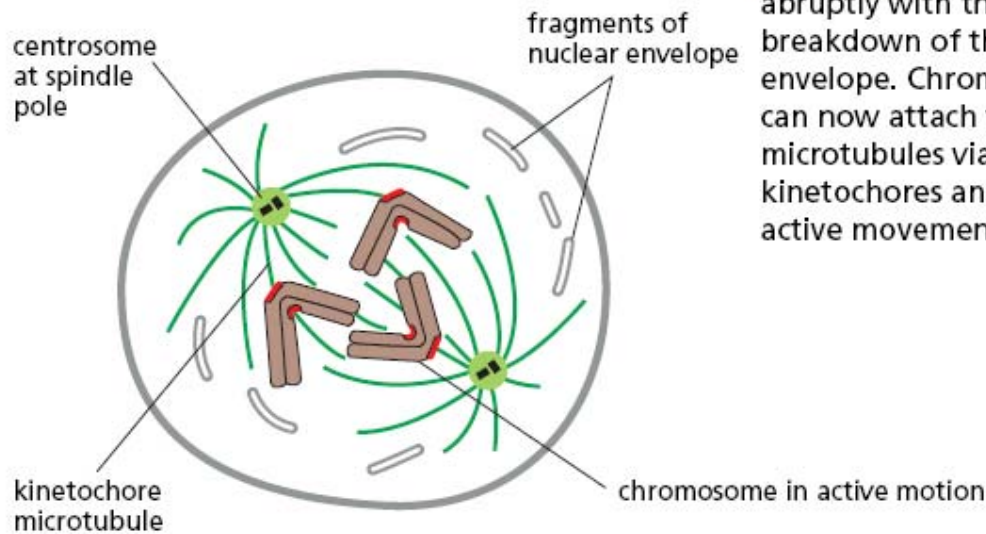
At **prophase**, the replicated chromosomes, each consisting of two closely associated sister chromatids, condense. Outside the nucleus, the mitotic spindle assembles between the two centrosomes, which have replicated and moved apart. For simplicity, only three chromosomes are shown. In diploid cells, there would be two copies of each chromosome present. In the photomicrograph, chromosomes are stained **orange** and microtubules are **green**.



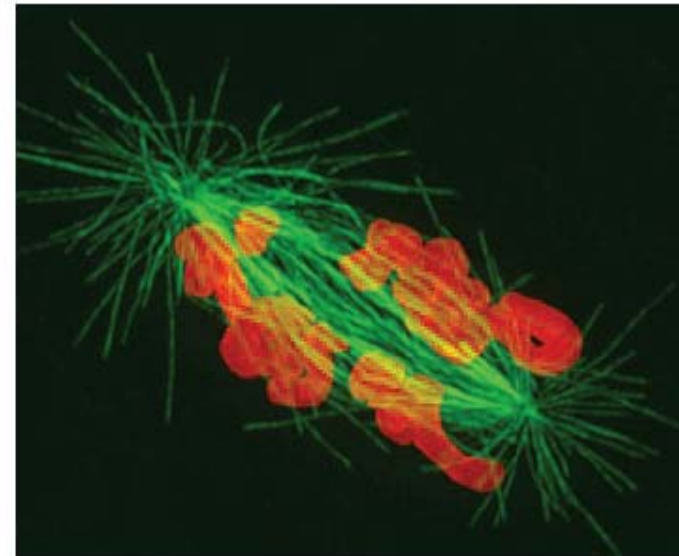
Prometáfase:

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

2 PROMETAPHASE



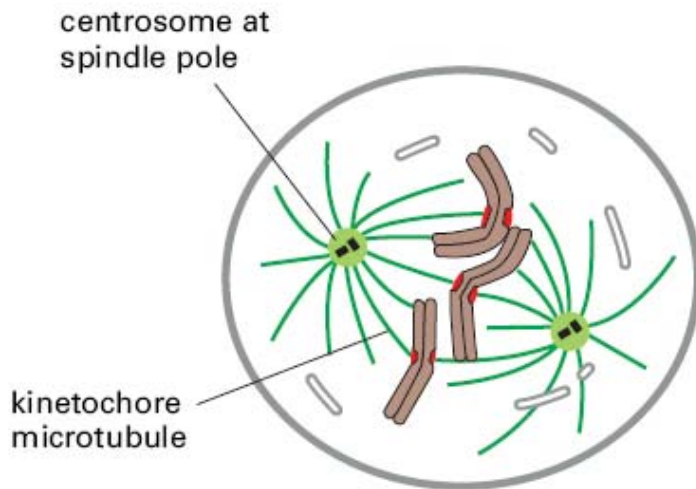
Prometaphase starts abruptly with the breakdown of the nuclear envelope. Chromosomes can now attach to spindle microtubules via their kinetochores and undergo active movement.



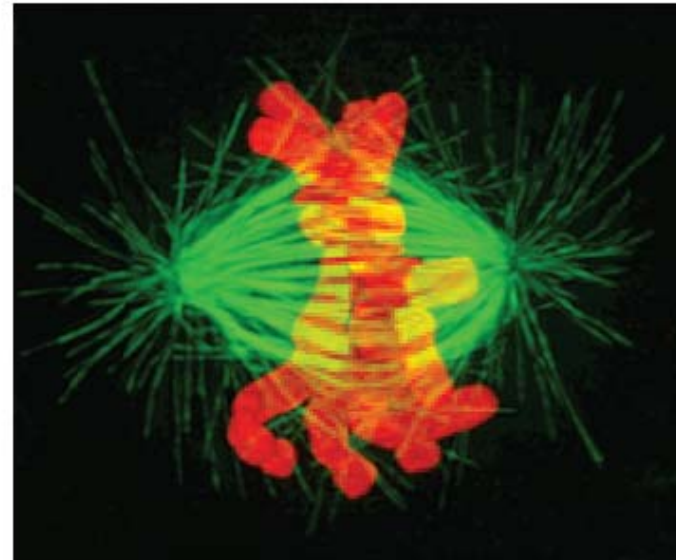
Metafase:

- Alineamiento de las cromátidas hermanas.

3 METAPHASE



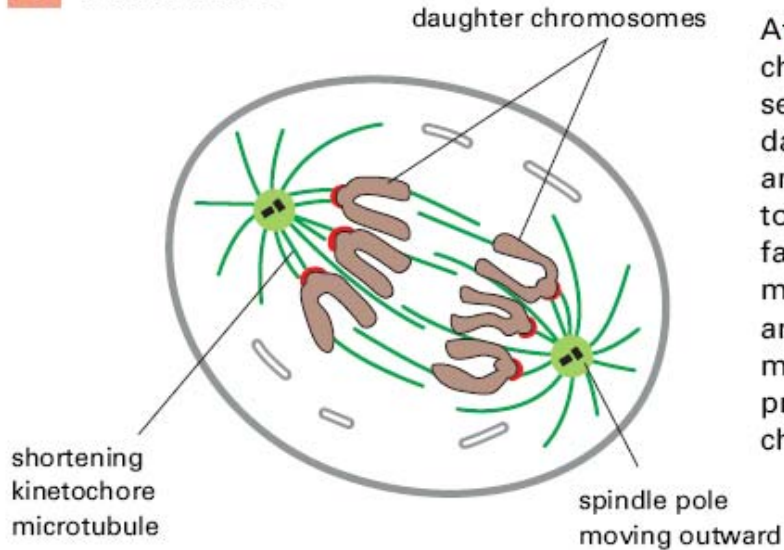
At **metaphase**, the chromosomes are aligned at the equator of the spindle, midway between the spindle poles. The kinetochore microtubules attach sister chromatids to opposite poles of the spindle.



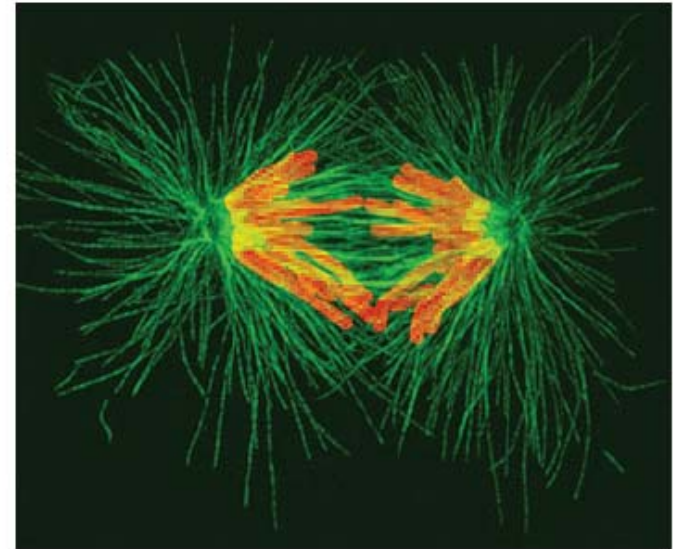
Anafase:

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

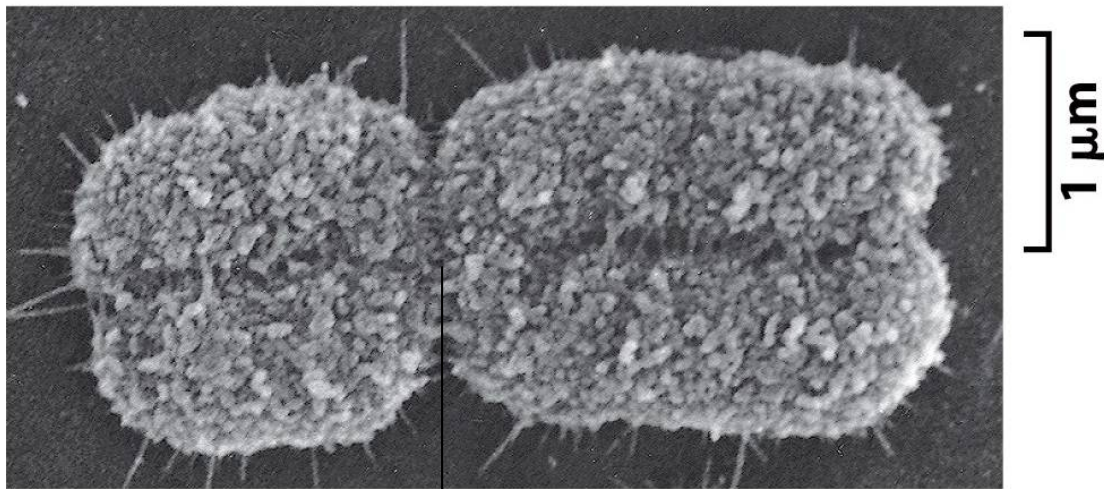
4 ANAPHASE



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.



- Durante las primeras etapas de la fase M, la célula invierte gran ctd. de E para reorganizar las cromátidas hermanas en estructuras más pequeñas, de tal forma que puedan segregarse más fácil hacia los polos durante la anafase.
- 2 procesos dependientes de **condensina**:
 - Condensación cromosómica: compactación de las cromátidas
 - Resolución de cromátidas hermanas: capacidad de distinguir entre las dos cromátidas hermanas.

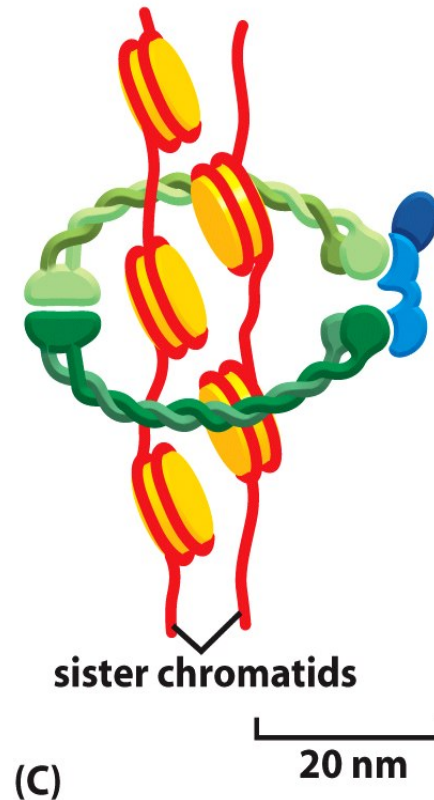
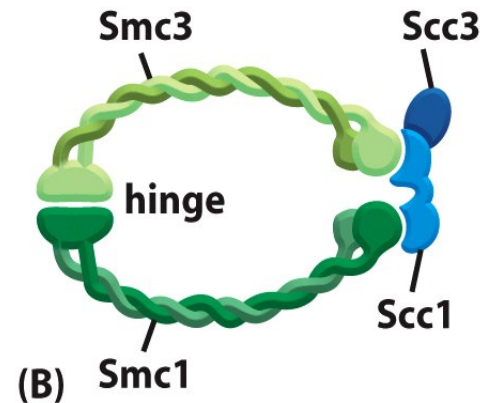
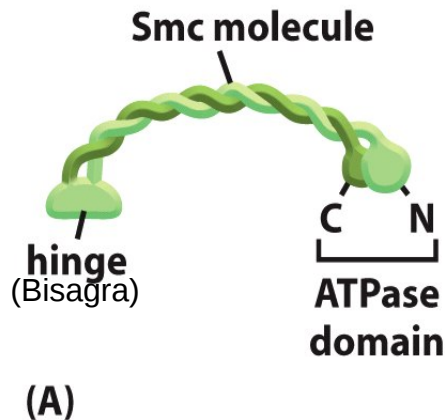


centrómero

Resultado de:

- Desencadenamiento DNAs hijas
- Remoción parcial de cohesinas en el cromosoma

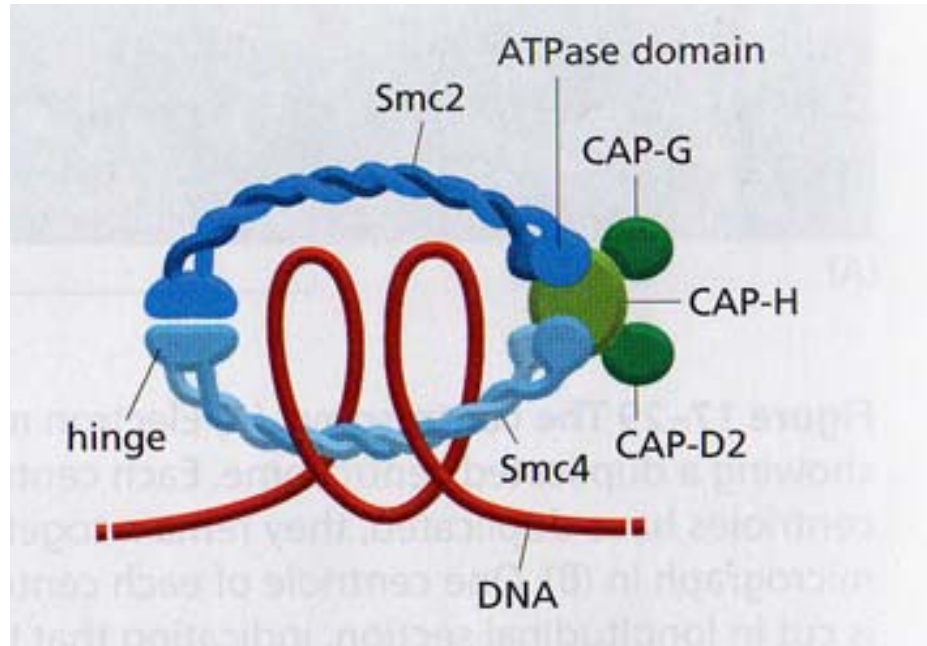
Cohesina:
Complejo
proteico que se
ubica a lo largo
de cada una de
las cromátidas
del DNA
replicado durante
la fase S.



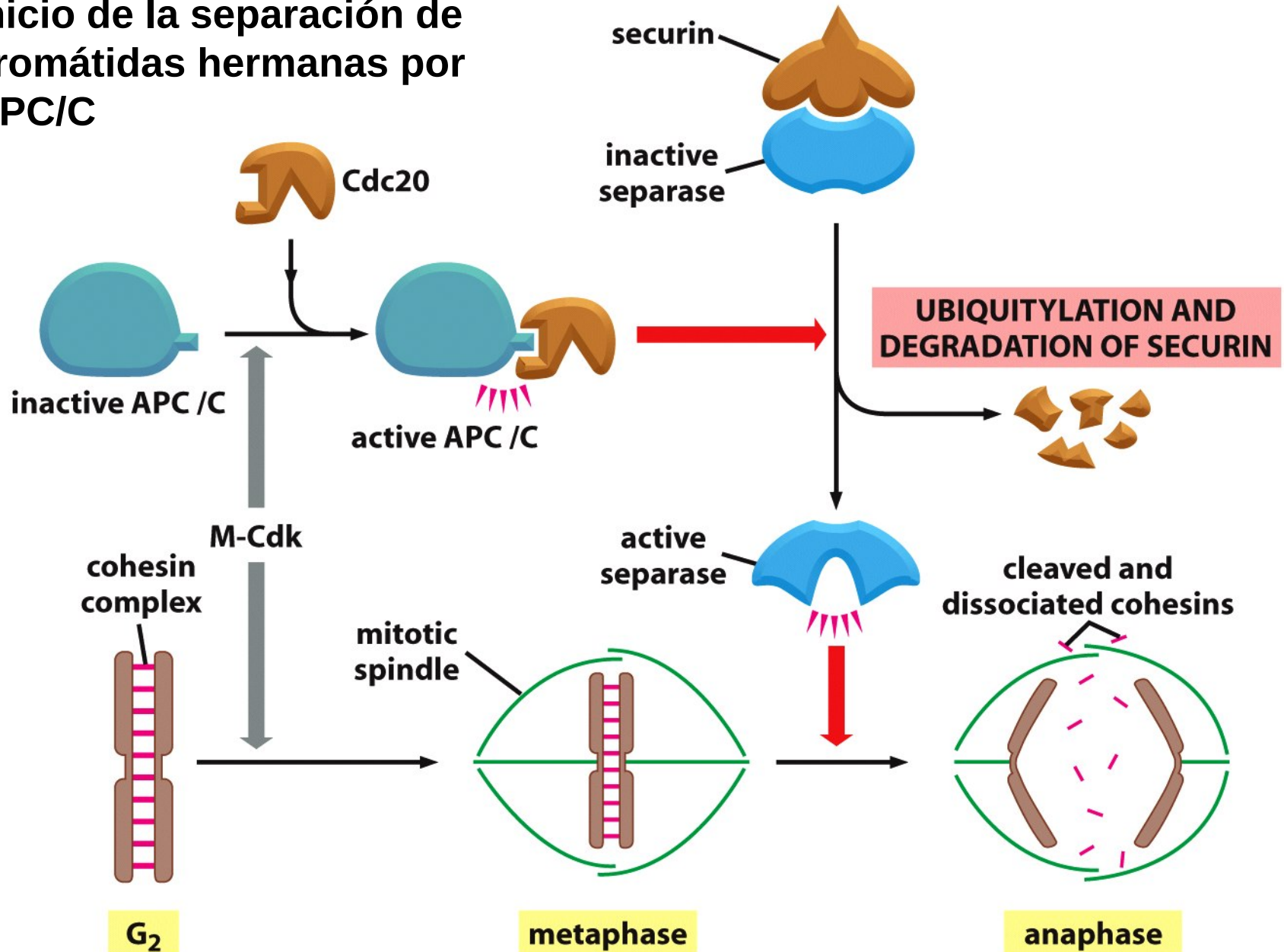
Smc: mantención estructural del cromosoma

Estructura de la condensina

Complejo proteico de 5 subunidades semejante a cohesina. Forma un anillo que encierra los loops del DNA.



Inicio de la separación de cromátidas hermanas por APC/C



Mitosis en Células Animales

Tres Clases de Microtúbulos forman el Huso Mitótico.

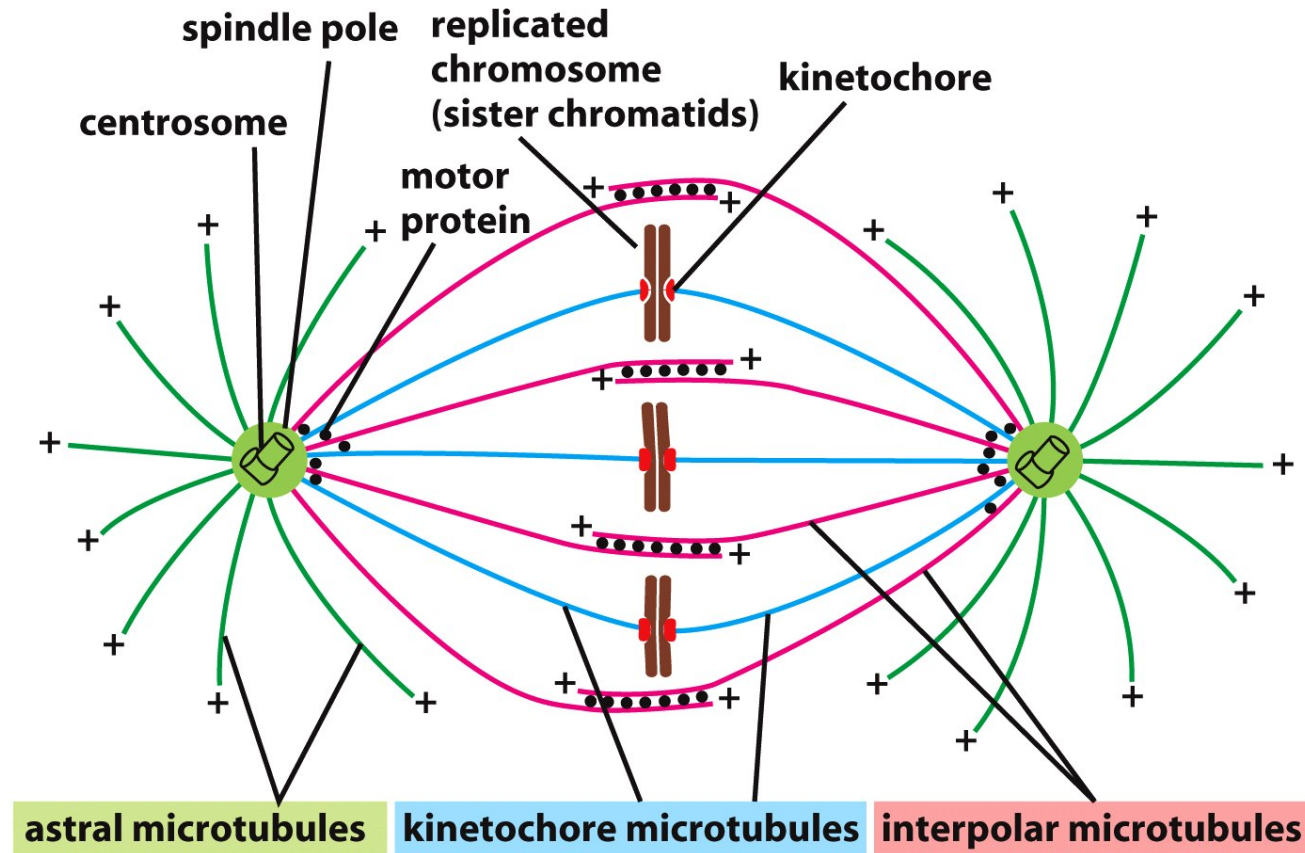
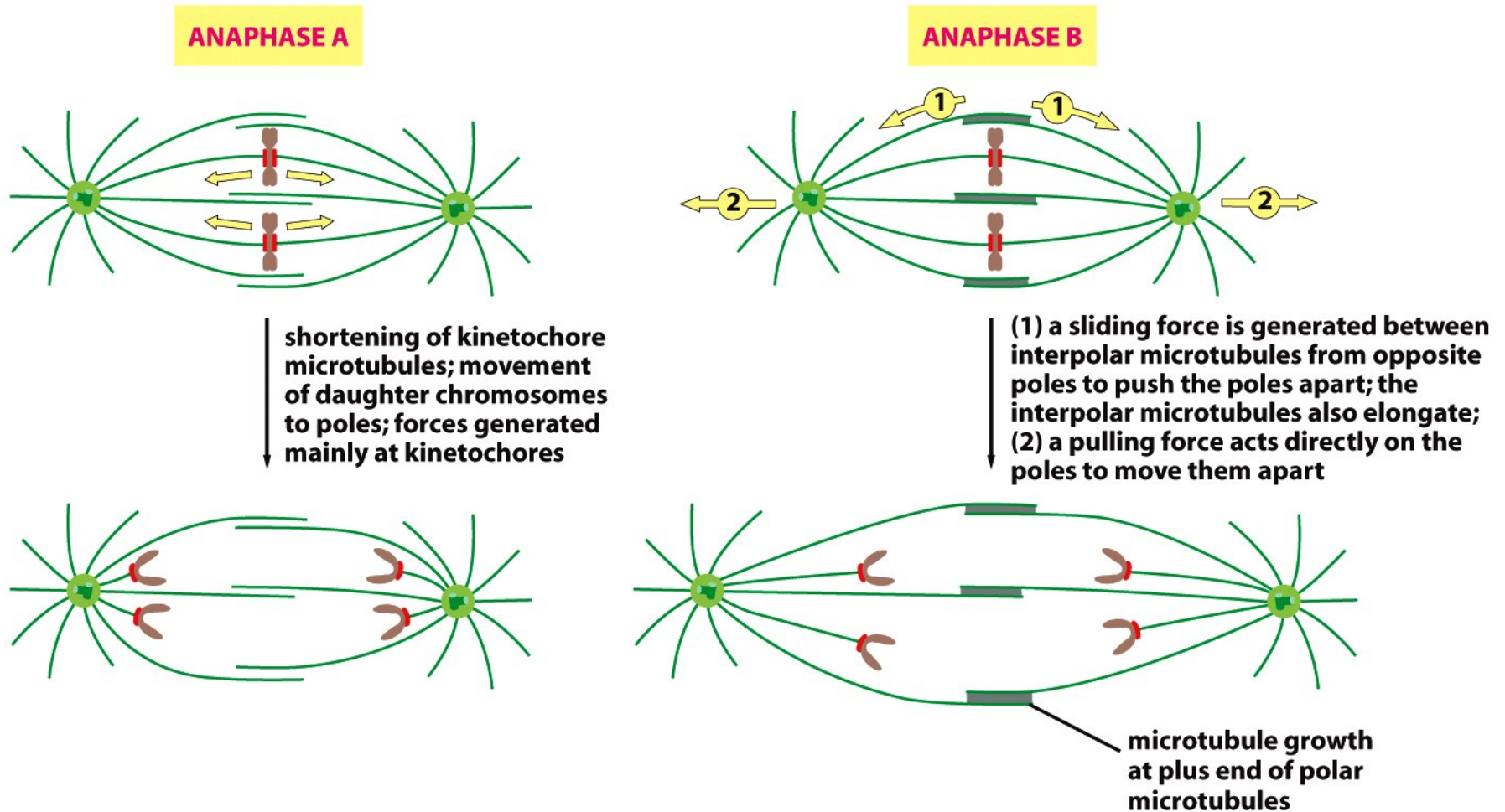


Figure 17-28 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

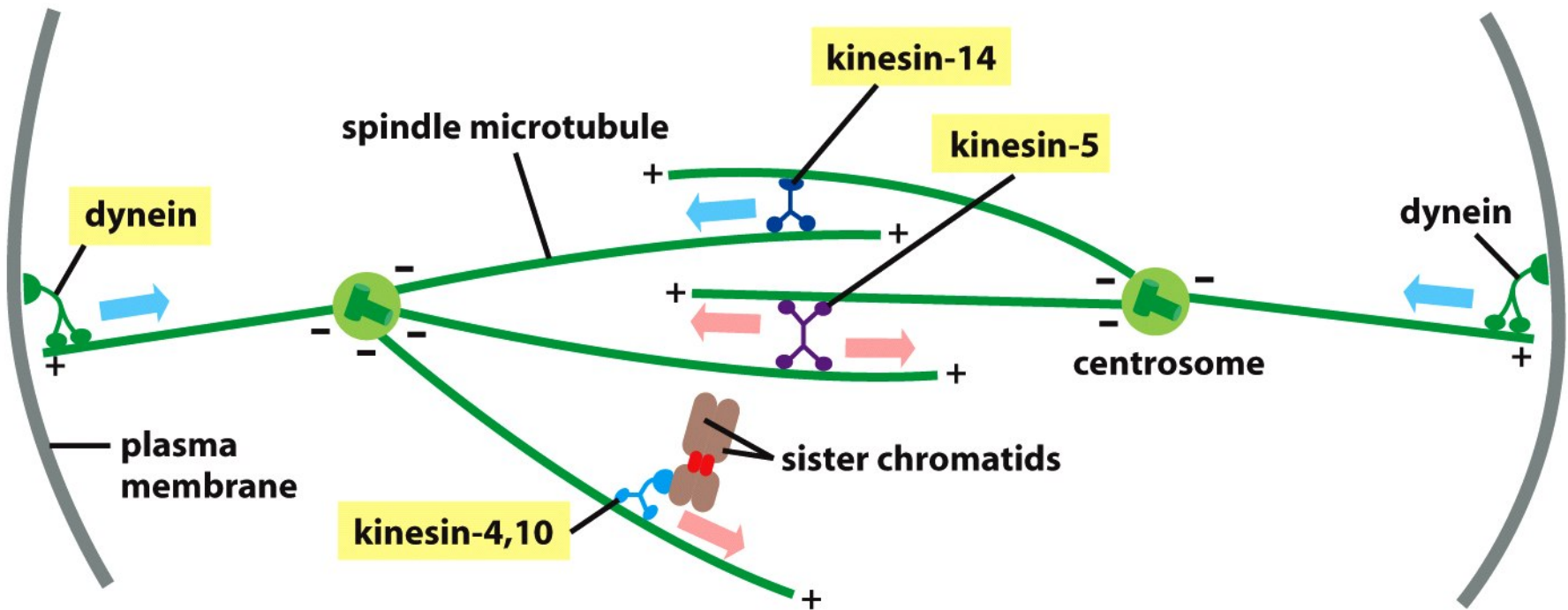
Anafase A: participan microtúbulos del cinetocoro

Anafase B: participan microtúbulos astrales e interpolares

Principales fuerzas que separan las cromátidas durante la anafase en mamíferos



Principales proteínas motoras del huso mitótico



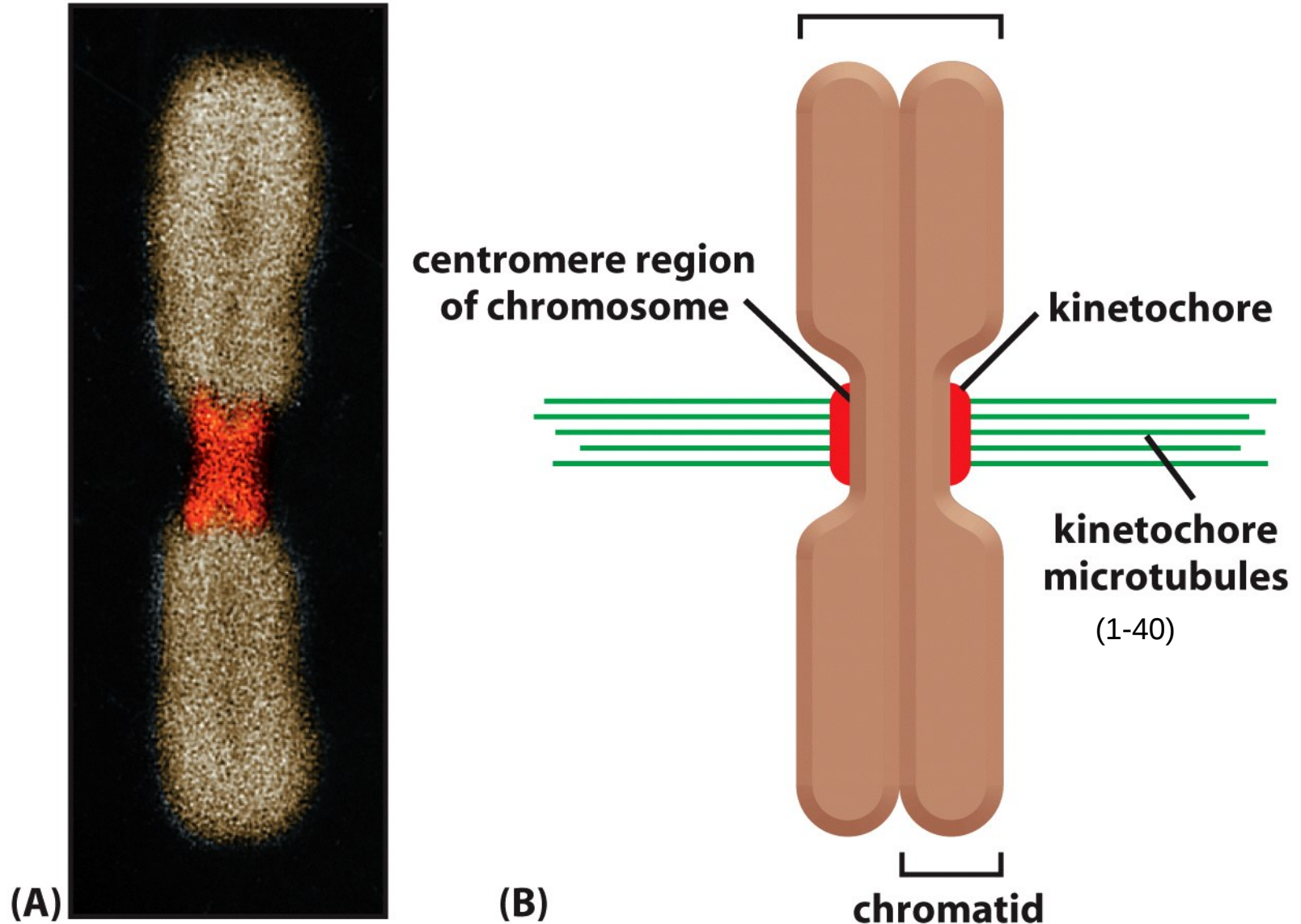
Dineína: U Ext (+) microt. Astrales a filamentos de actina de la CC; mov. hacia el ext (-) del microtúbulo → tira el huso hacia la CC

Kinesina 4,10: U a brazos del cromosoma. Lo empuja lejos del centríolo

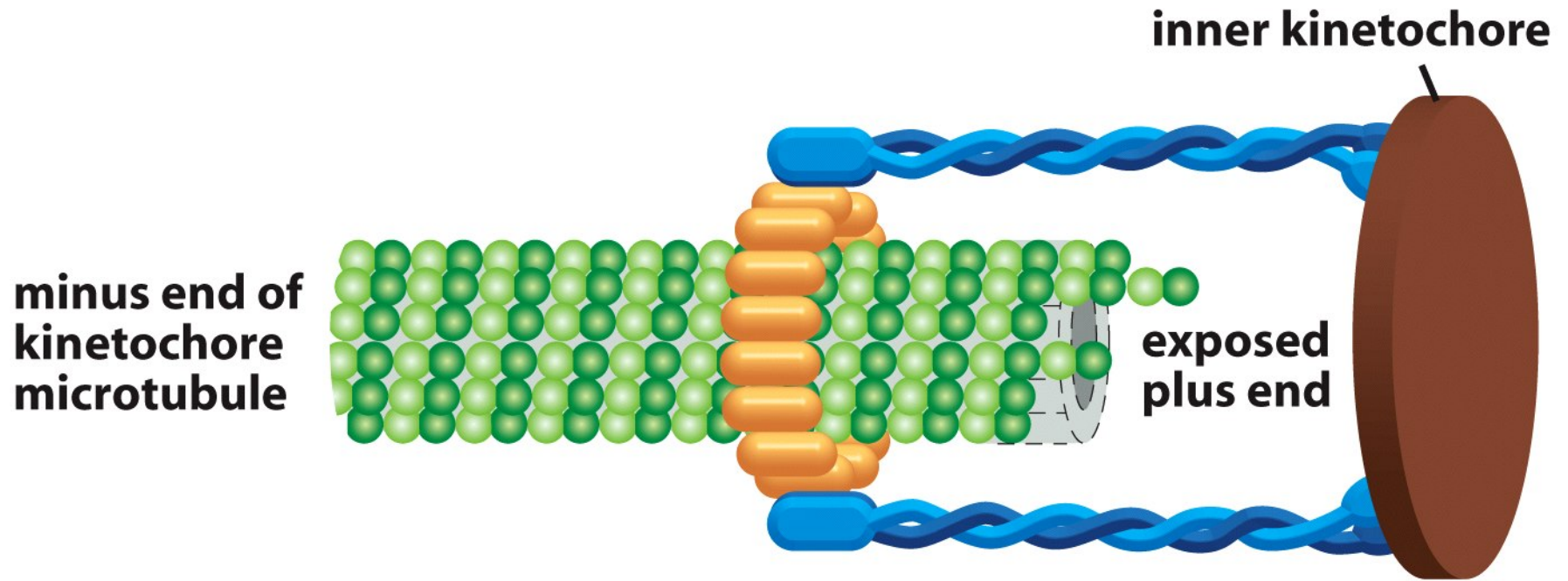
Kinesina 5: dos dominios que interactúan con ext (+) de microtúbulos interpolares antiparalelos.

Kinesina 14: un dominio hacia ext (-). Entrecruzan mic interpolares antiparalelos y los tira juntos a los polos.

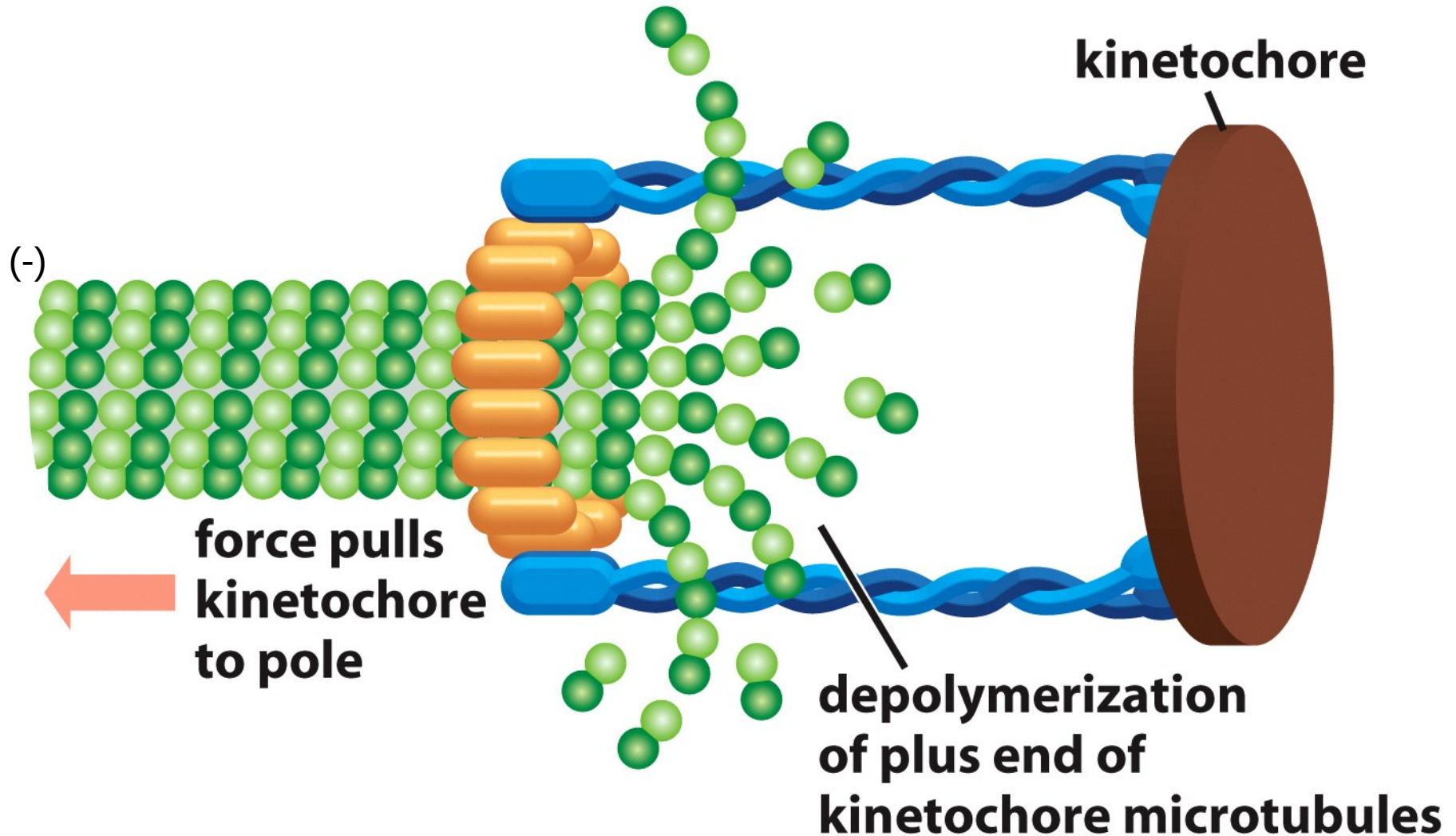
Cinetocoro: capas de proteínas que se ubican sobre la heterocromatina formada en la región centromérica del cromosoma



Unión del microtúbulo al cinetocoro



¿Cómo se mueve el cinetocoro hacia el polo del huso?



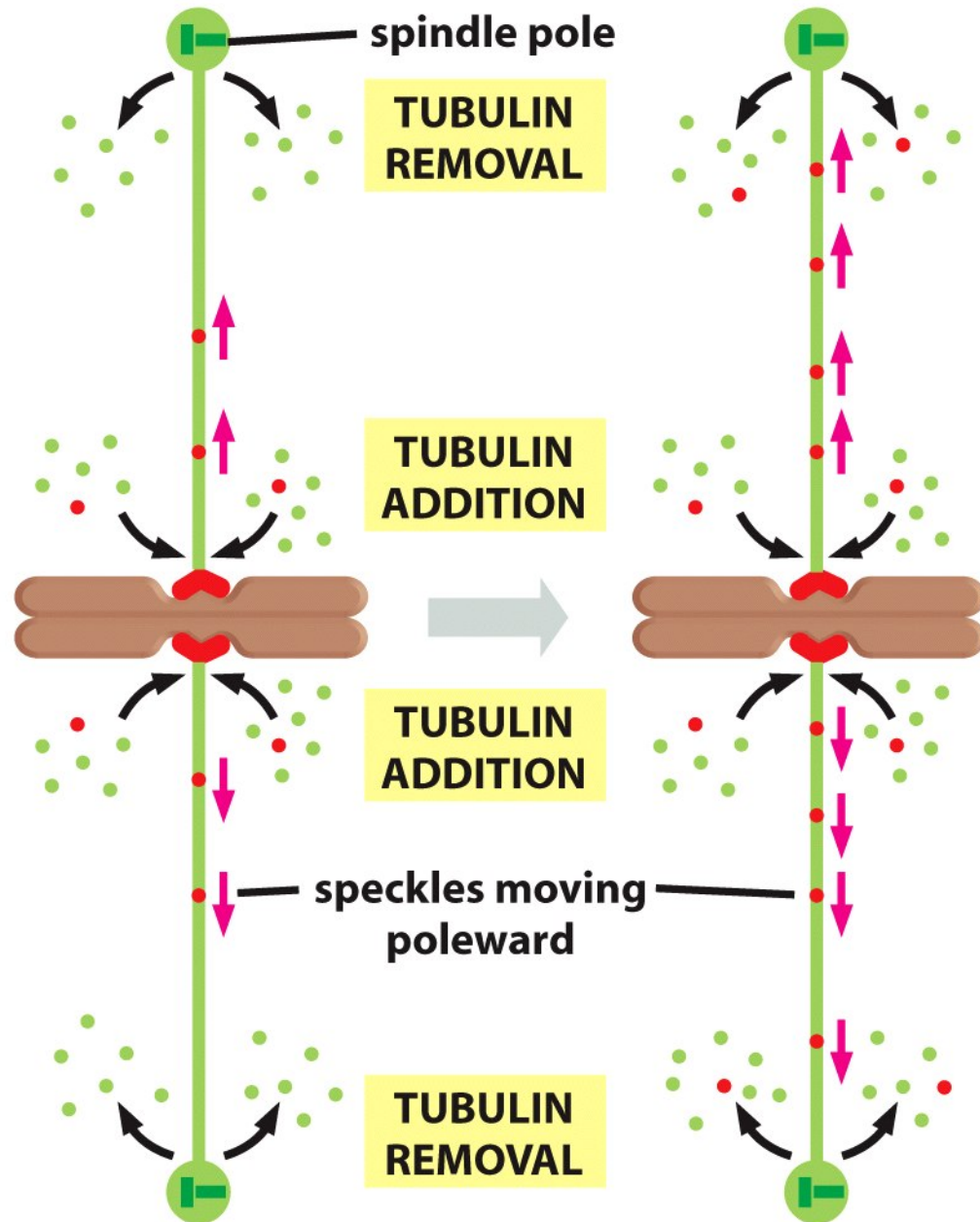
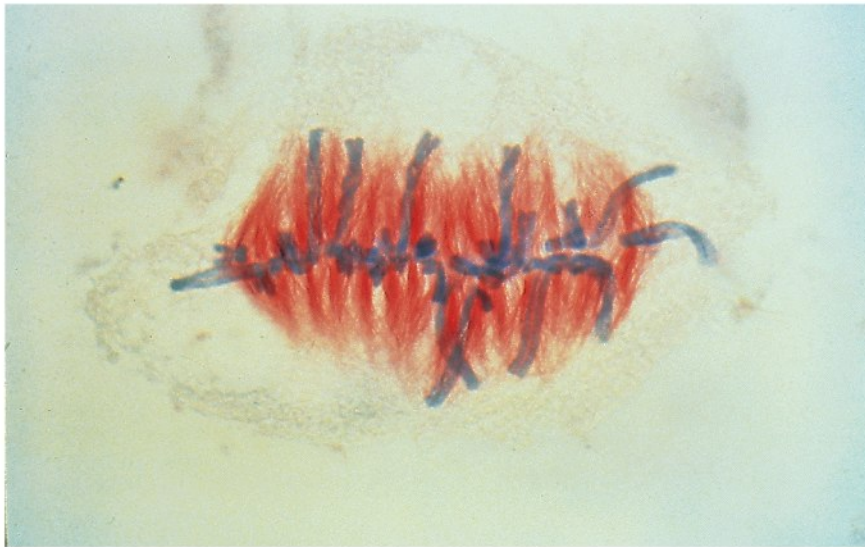


Figure 17-41d Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

Separación de cromátidas hermananas

Metafase



(A)

20 μm

Anafase



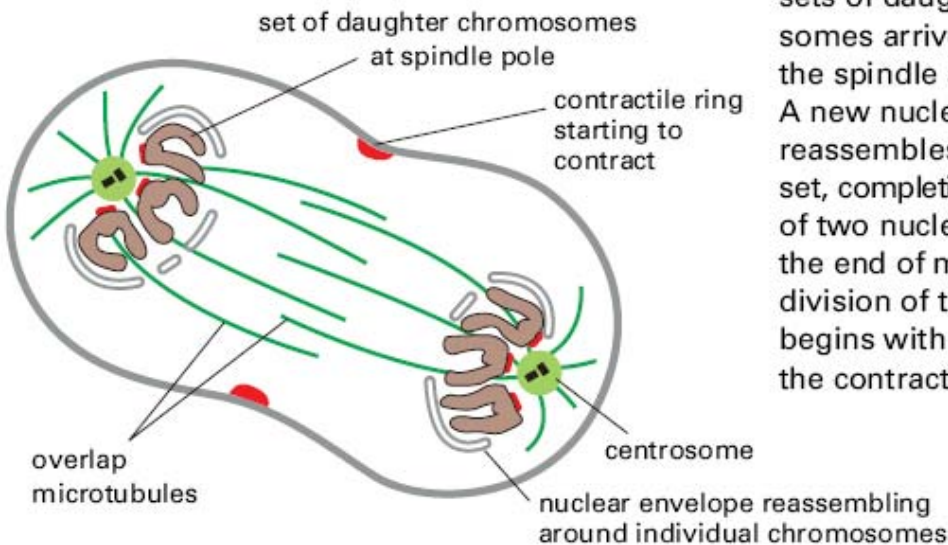
(B)

Telofase:

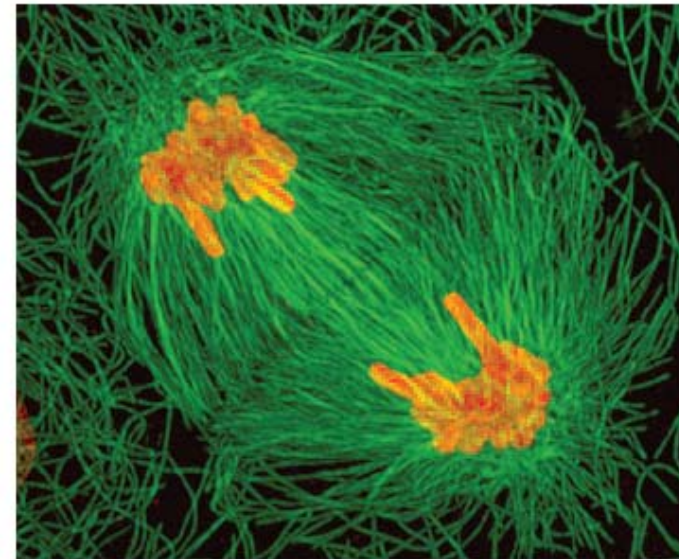
- Los cromosomas llegan a los extremos de la célula (polos).
- Inician su descondensación
- Comienza a formarse nuevamente la membrana nuclear alrededor de los cromosomas.

5

TELOPHASE



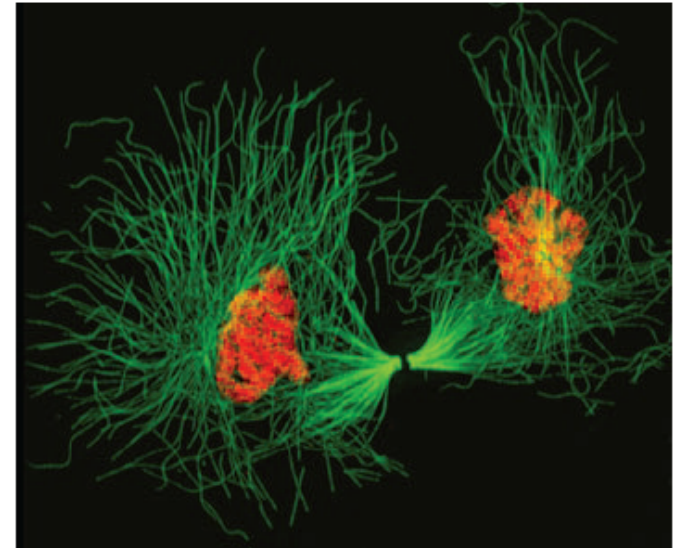
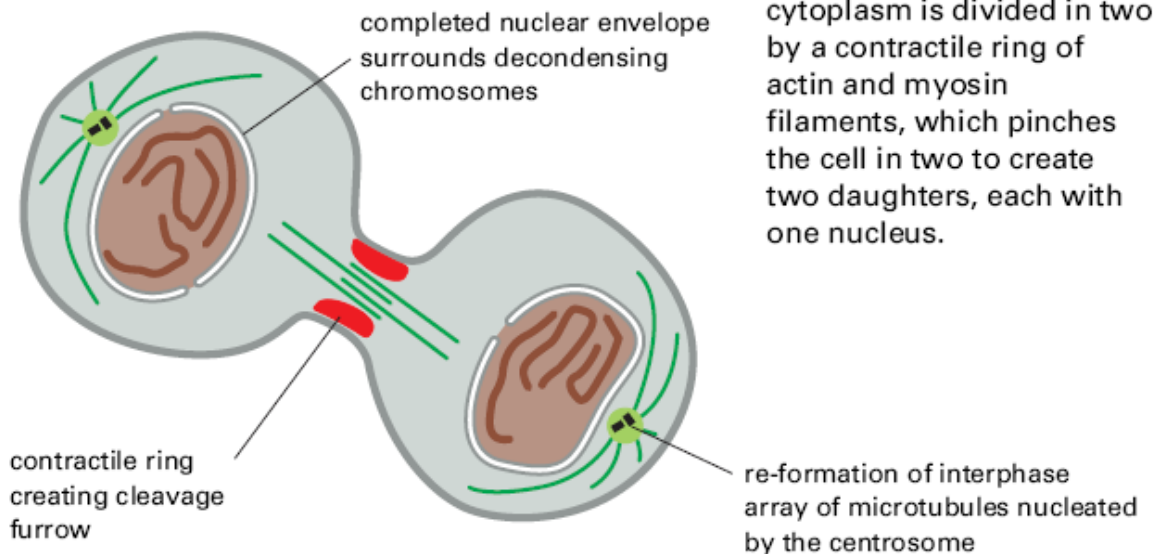
During **telophase**, the two sets of daughter chromosomes arrive at the poles of the spindle and decondense. A new nuclear envelope reassembles around each set, completing the formation of two nuclei and marking the end of mitosis. The division of the cytoplasm begins with contraction of the contractile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



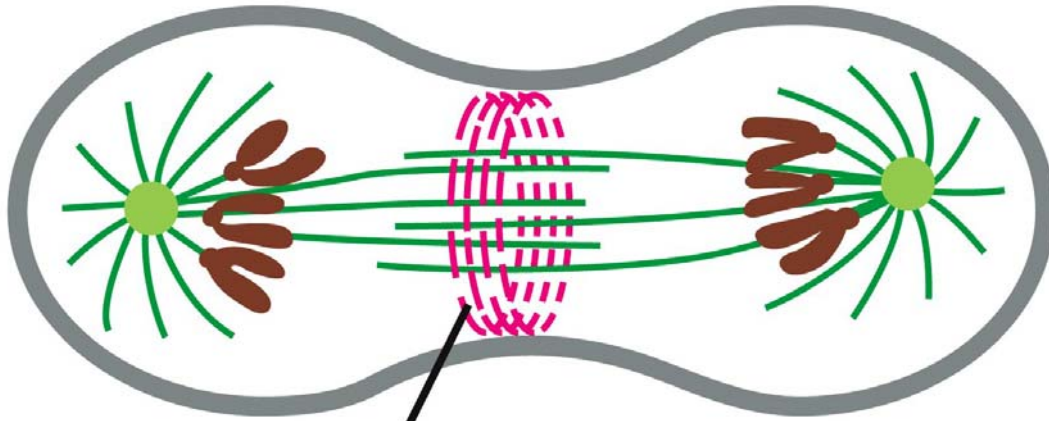
Citoquinesis:

- 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)

Ocurre en 4 etapas:

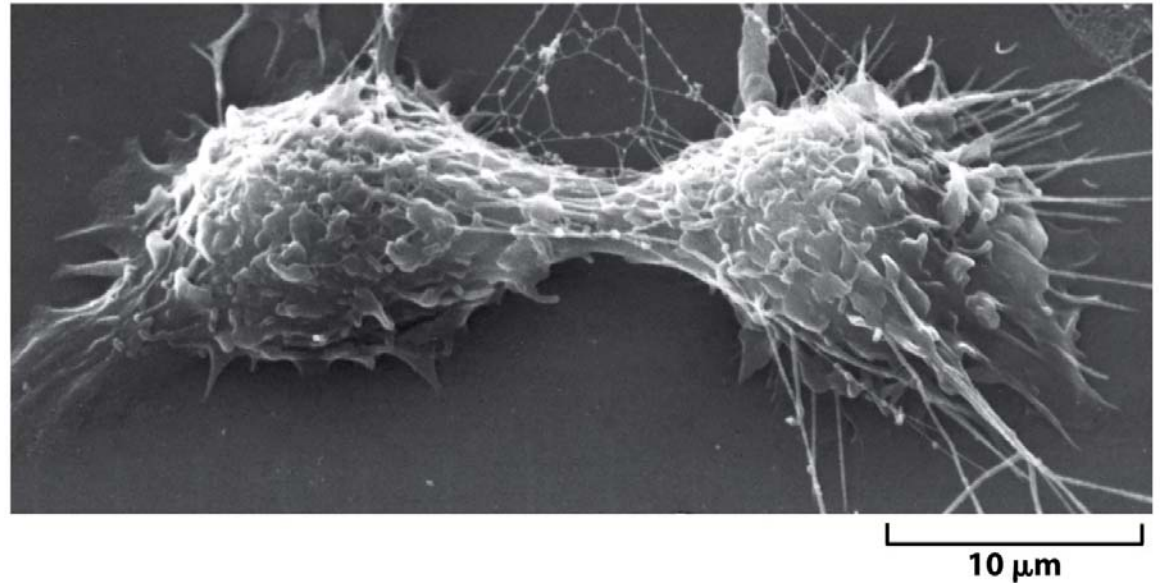
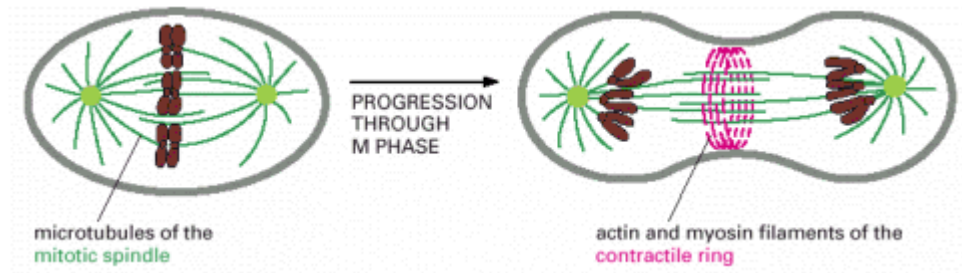
- Inicio: generación de anillo contráctil bajo mb plasmática durante anafase
- contracción: por acción de actina y miosina
- Inserción de membrana: fusión de vesículas citoplasmáticas con la mb. celular.
- finalización: cuando se completa la contracción del anillo



200 μm

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

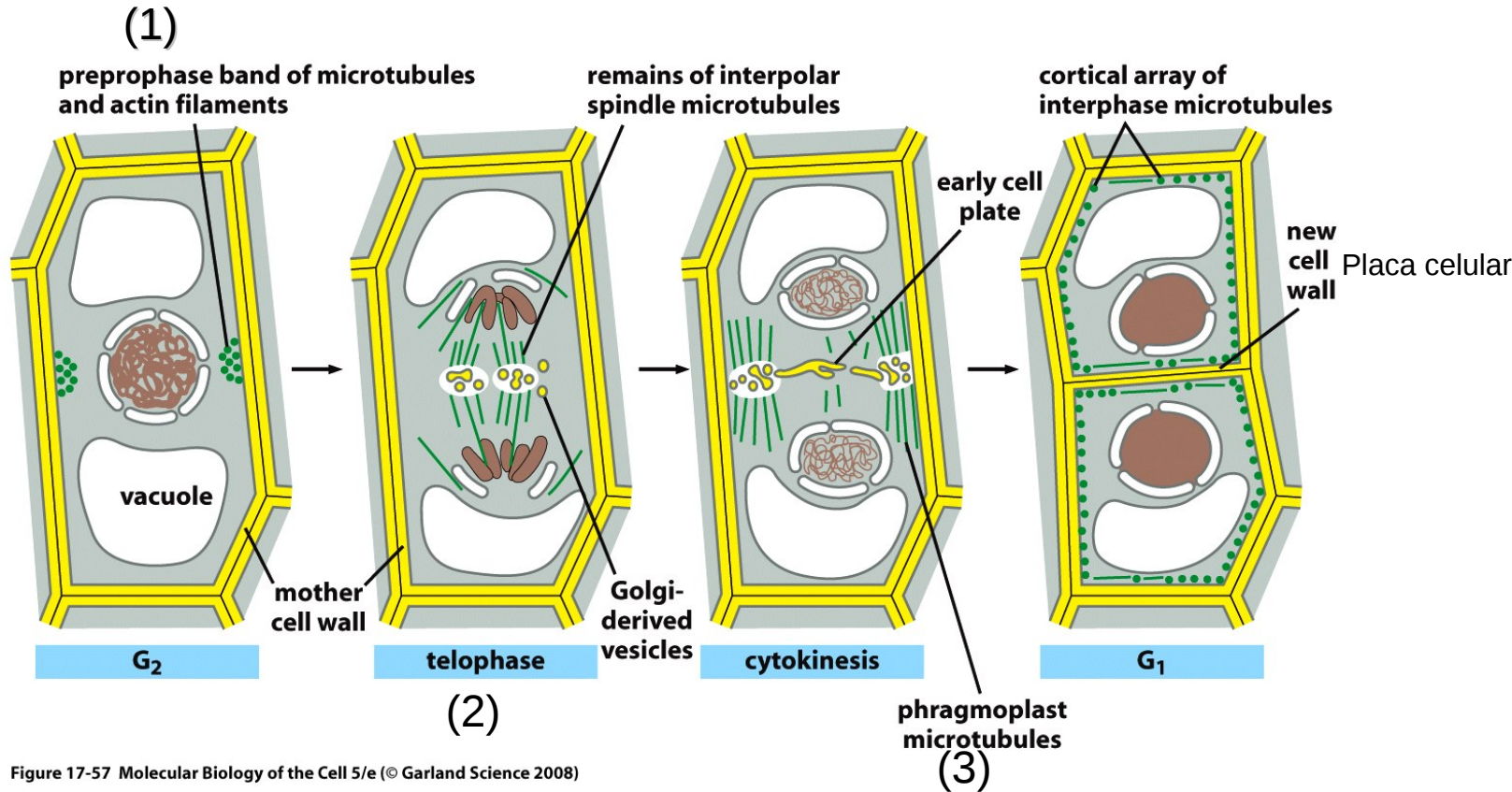
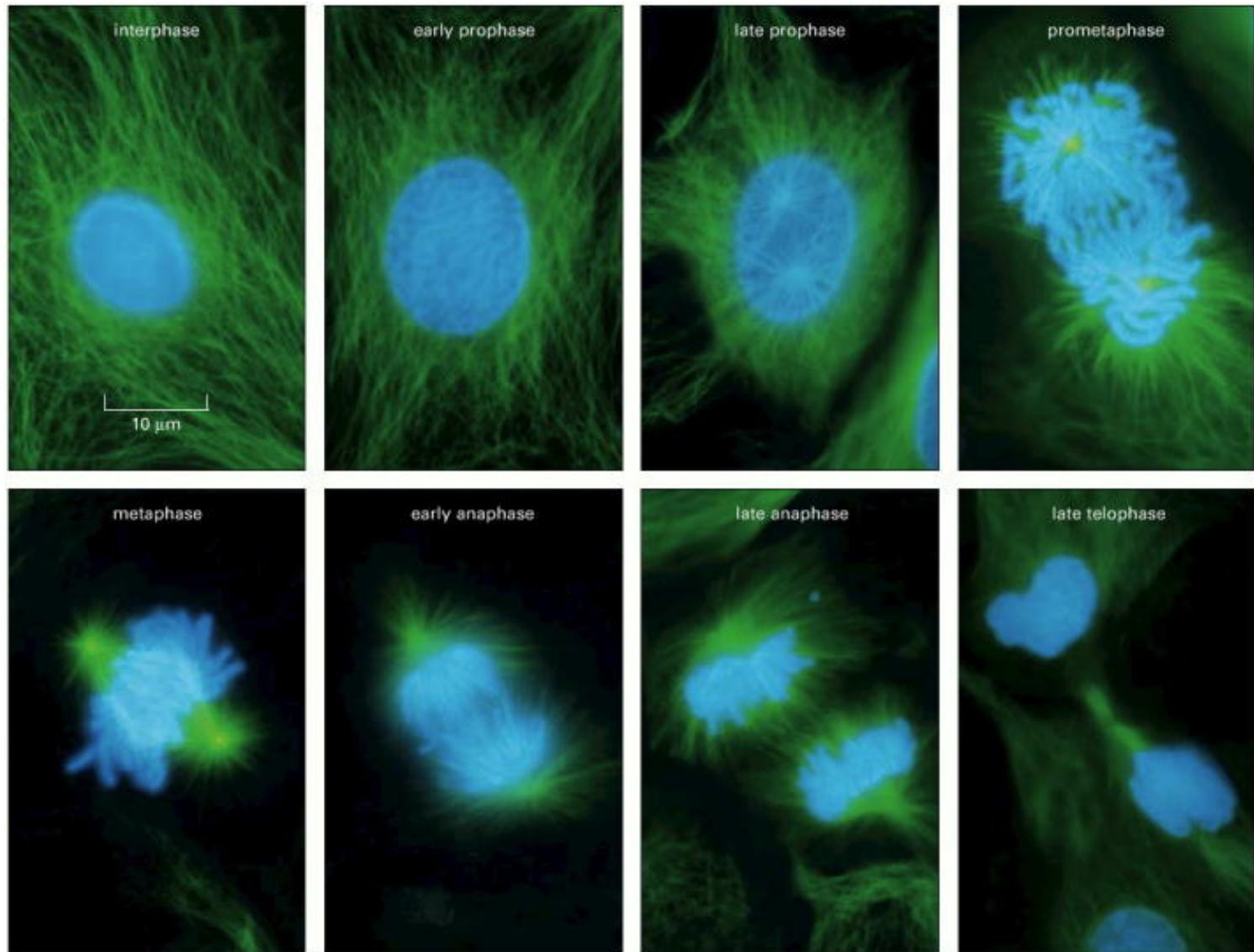


Figure 17-57 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

(2) Inicio de la formación de la Pared Celular

(3) Se forma el fragmoplasto (microtúbulos derivados del huso mitótico)

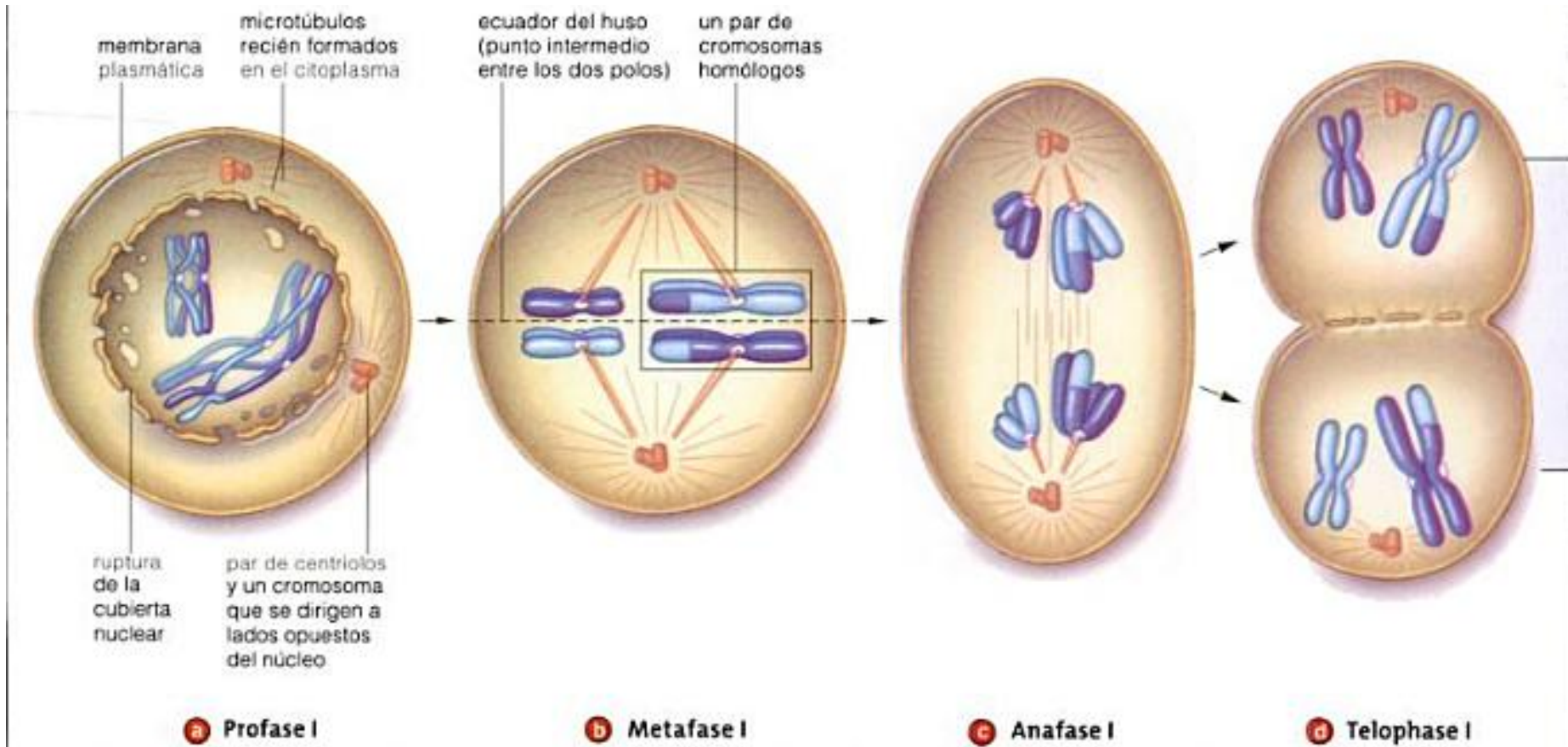
Mitosis en una Célula Animal.



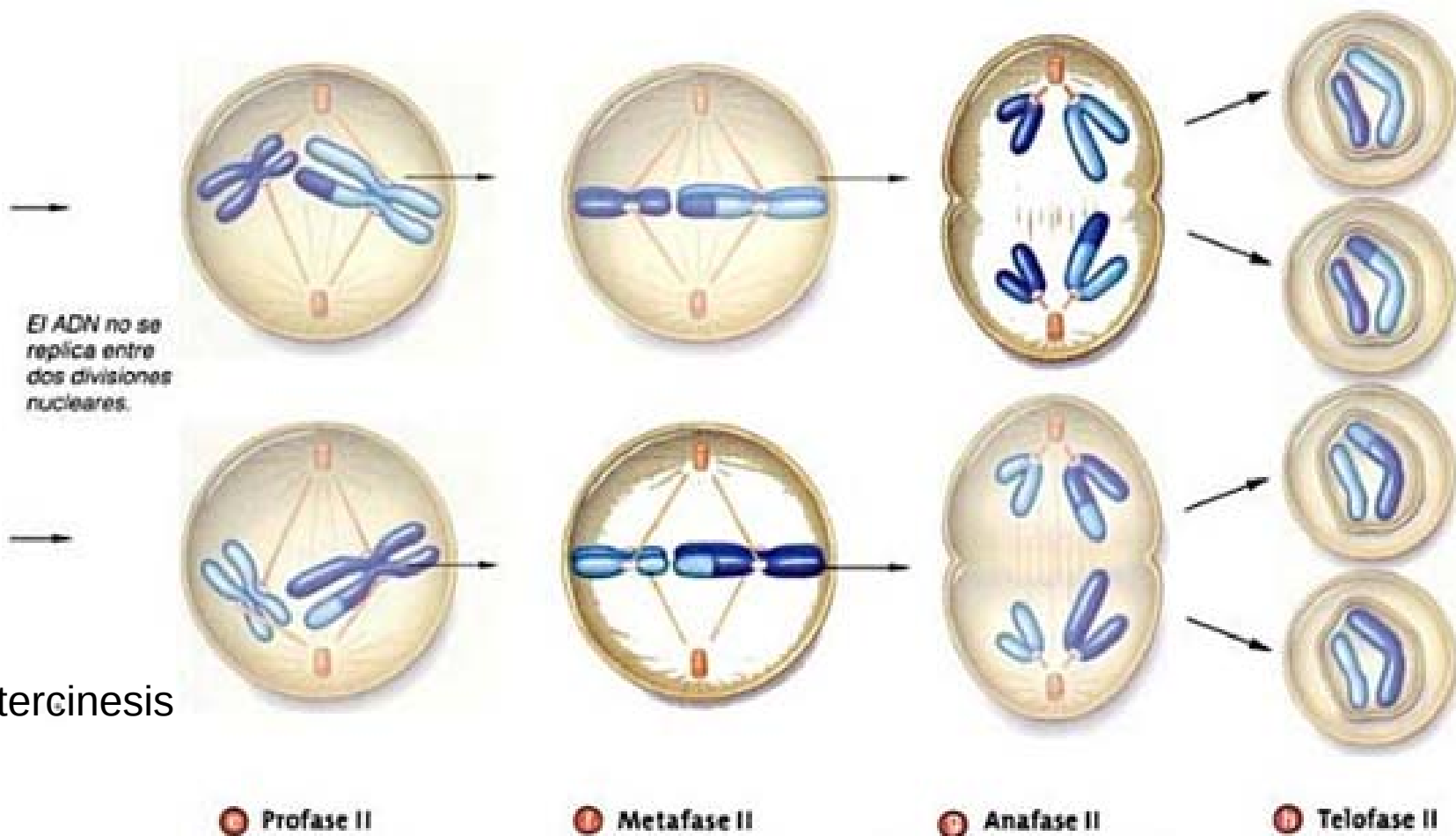
MEIOSIS

- Proceso de división celular que ocurre en la reproducción sexual.
- La característica principal es que genera células haploides (con sólo 1 copia de cada cromosoma n) con diferentes combinaciones de genes a partir de células diploides ($2n$).
- Entonces, 2 objetivos:
 - Reducción en el n° de cromosomas
 - Intercambio de material genético entre los cromosomas homólogos $\rightarrow$ variabilidad genética $\rightarrow$ evolución y supervivencia

ETAPAS DE LA MEIOSIS



INTERFASE : Replicación del material genético, similar a la mitosis.
Previo a la Profase I



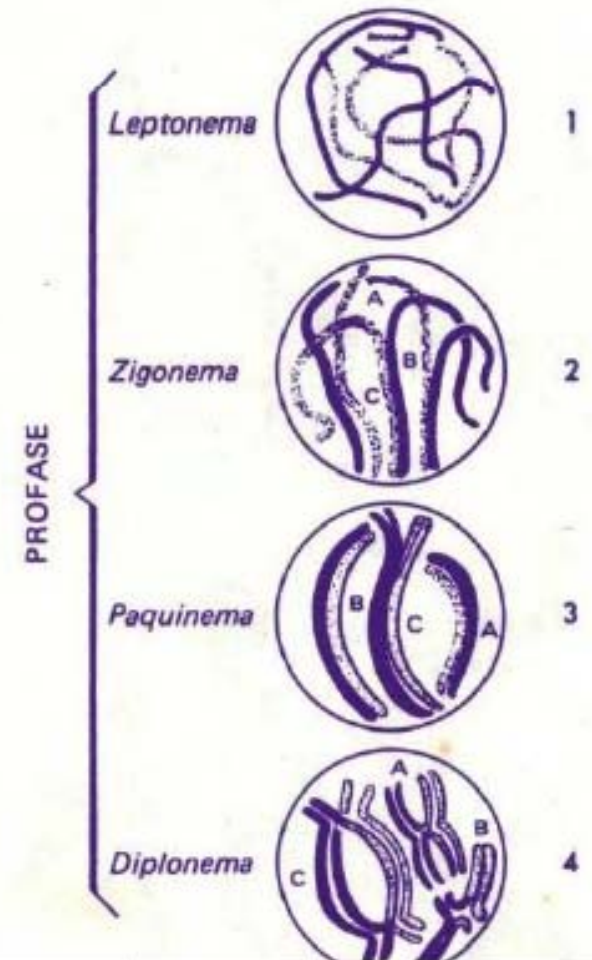
intercinesis

Temprana: desaparece envoltura y nucleolo

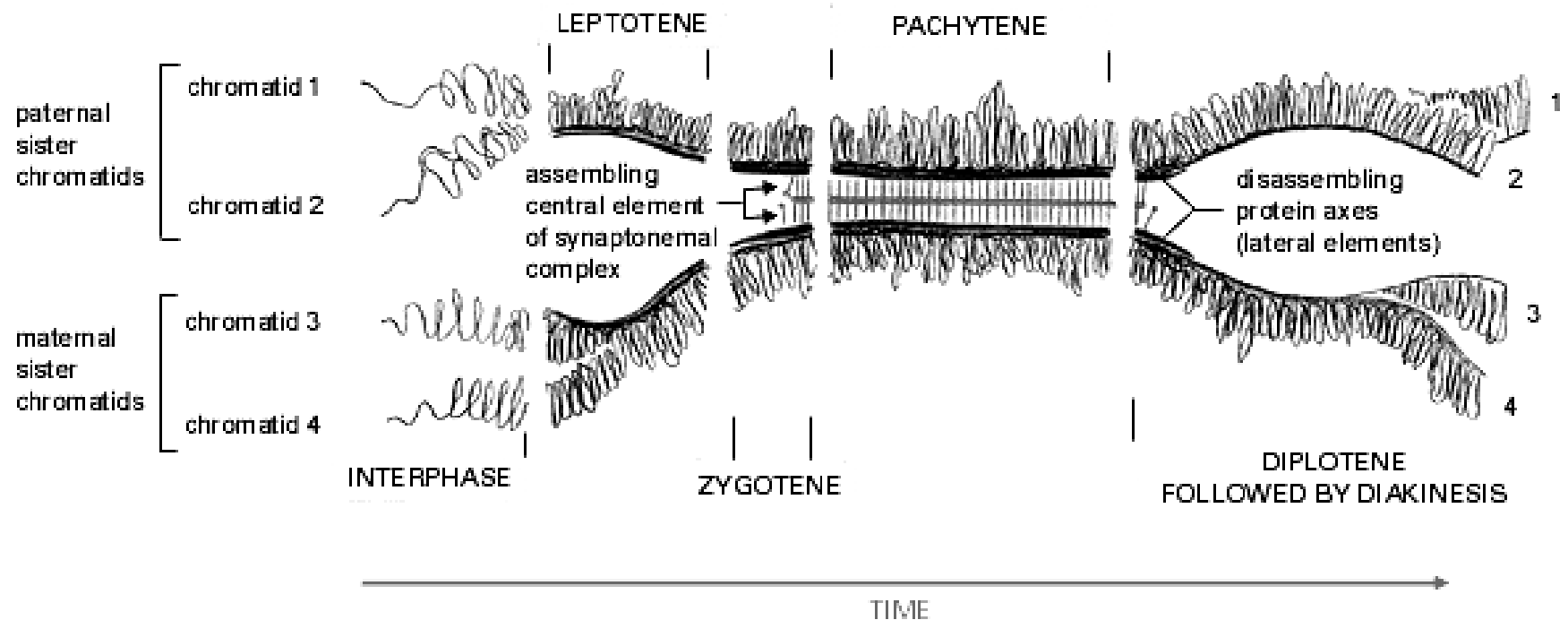
Tardía: cromosomas se engrosan y achican; aparece el huso entre los centriolos

Etapas de la Profase I

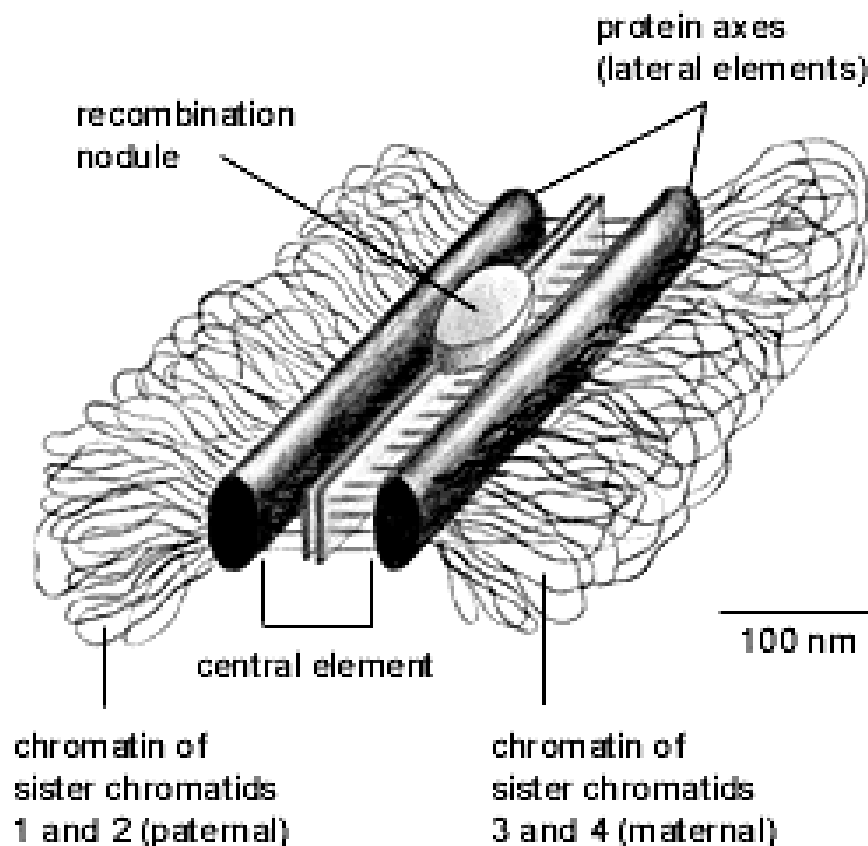
- Leptoteno: Apareamiento entre hebras de DNA complementario
- Zigoteno: Comienza la sinapsis o asociación cercana de cromosomas homólogos. Se forma el complejo sinaptonémico (estructura proteica con forma de cierre) a lo largo de los cromosomas apareados.
- Paquiteno: Se mantiene el complejo sinaptonémico y se lleva a cabo la recombinación génica entre cromosomas homólogos (cromosomas unidos en el sitio del crossing-over o quiasma)
- Diploteno: Desaparece el complejo sinaptonémico y los cromosomas se separan, pero siguen unidos por el quiasma.
- Diacinesis: Final de la Profase I y transición a metafase I. Cromosomas totalmente condensados.



Esquema de la etapas de Profase I



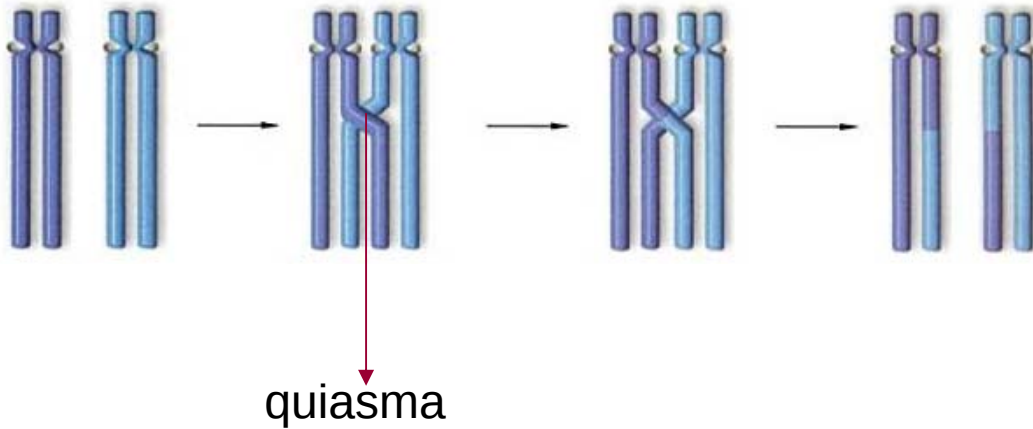
Complejo sinaptonémico (paquitenio)



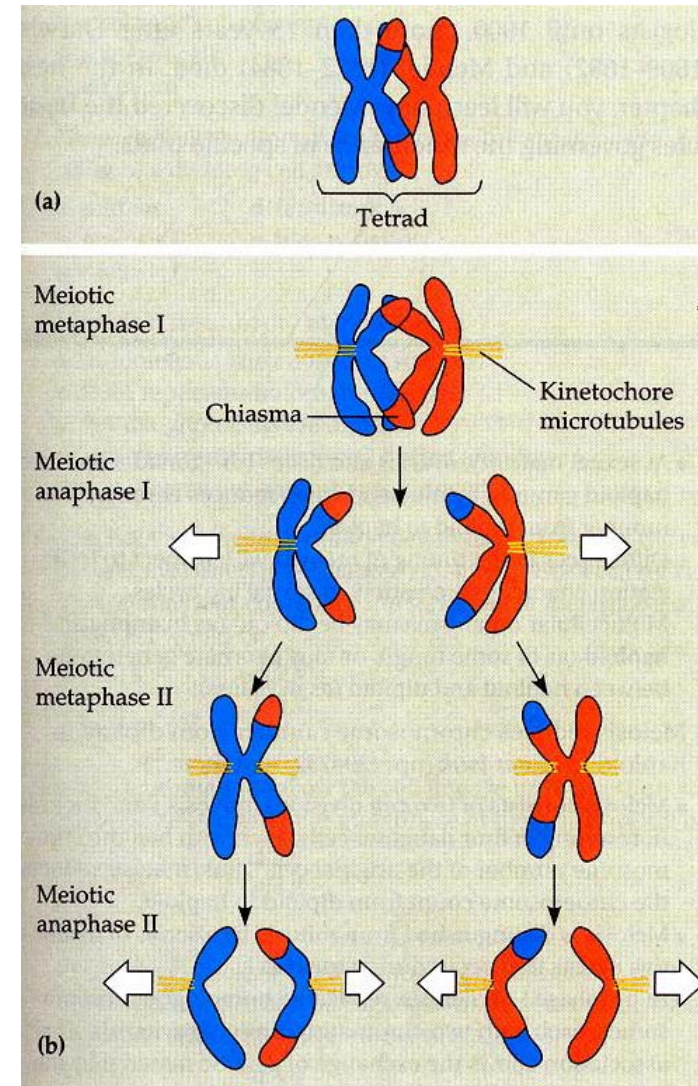
Nódulo de recombinación: Ezs.
Necesarias para este efecto:
ligasas, DNA polimerasas.

Puede persistir por varios días.

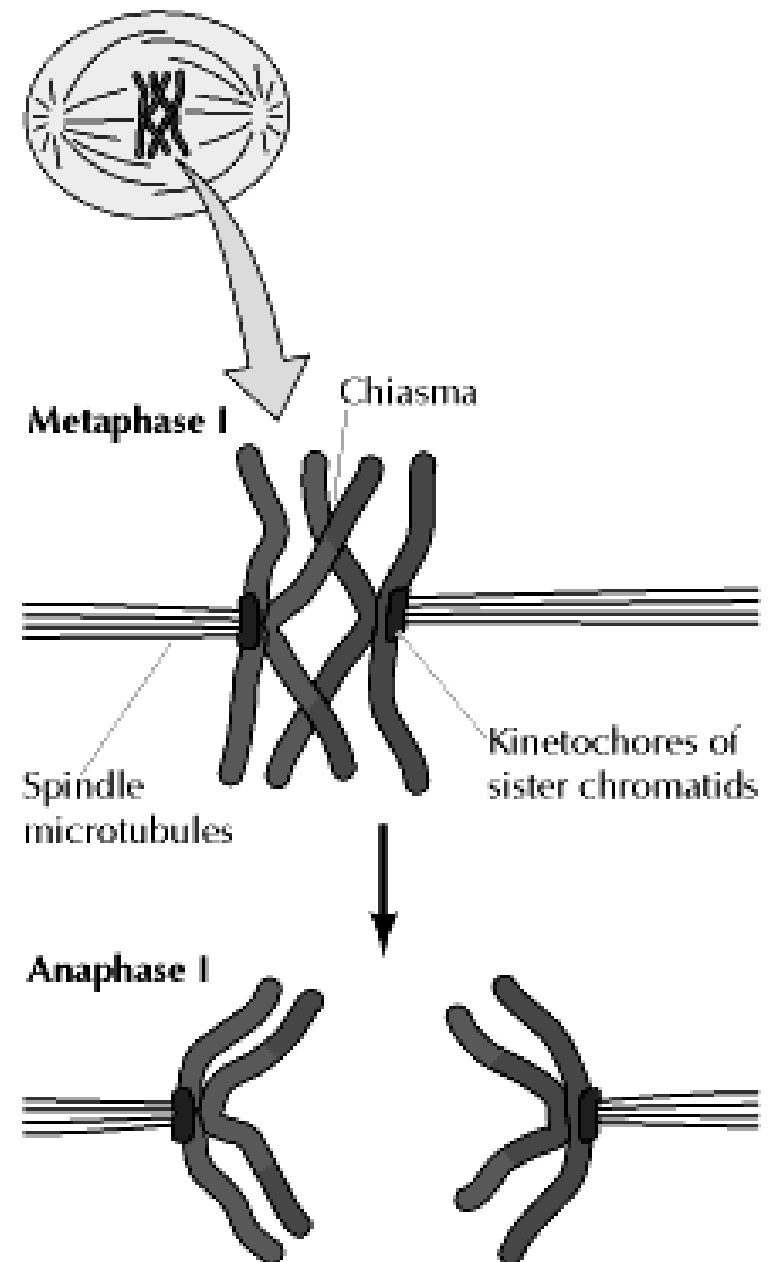
Crossing-over entre cromosomas homólogos



El quiasma se mantiene durante la metafase I, momento del alineamiento de los cromosomas homólogos en el ecuador y formación de los microtúbulos del cinetocoro que conectan con los centriolos.



La pérdida de cohesión entre cromátidas hermanas, hace que se separen los cromosomas homólogos. Esto sería mediado por la activación de APC/C → degradación de securina y activación de separasa. Durante la anafase I los cromosomas homólogos son destinados cada uno hacia uno de los polos.



Esquemas comparativos entre mitosis y meiosis

