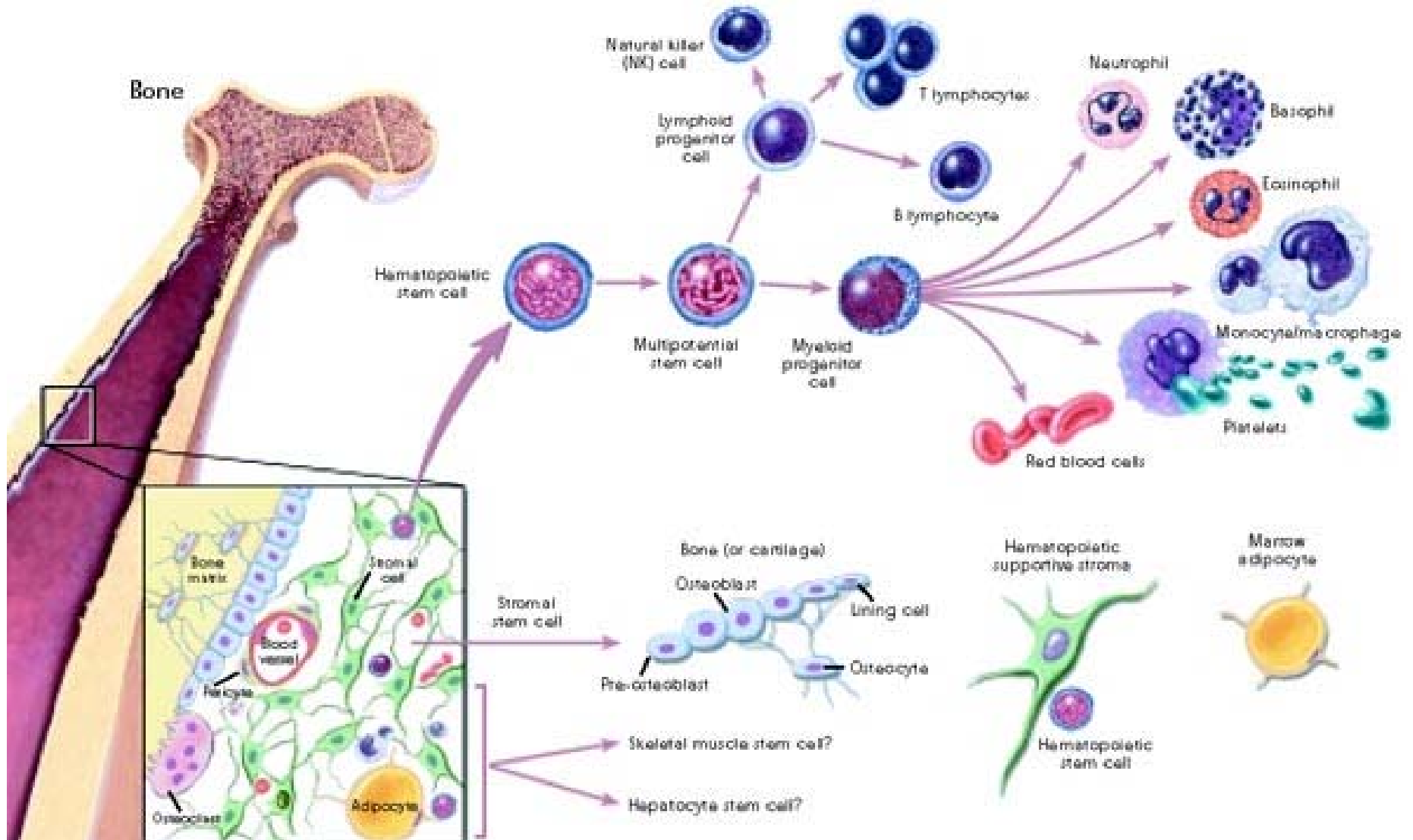


DIFERENCIACIÓN CELULAR



Hematopoietic and stromal stem cell differentiation.

DEFINICIÓN

Corresponde a la especialización de la(s) célula(s) en una función determinada, adquiriendo para ello características específicas (como forma).

Distinto:

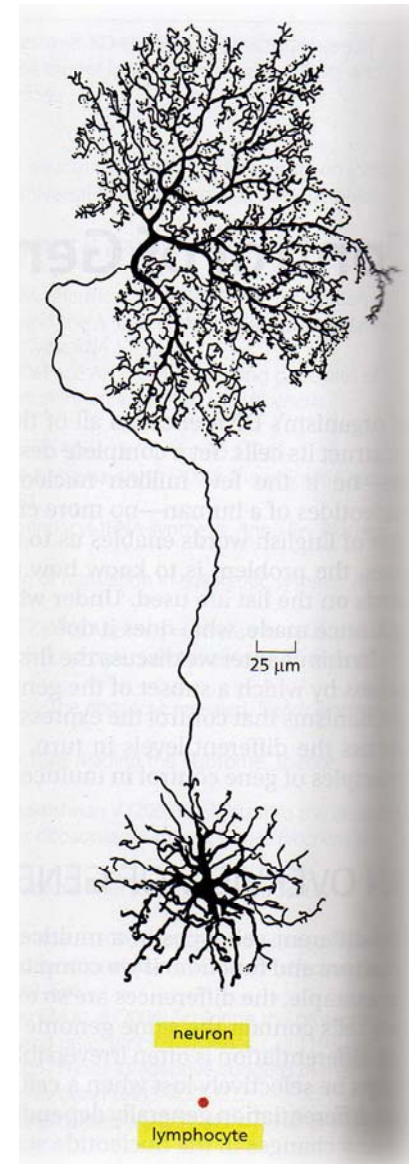
Determinación celular: se refiere a cambios autopetruantes en características internas de la célula que la hace distinguible a ella y su progenie de otras durante el estado embrionario, determinando un desarrollo especializado.

→ Normalmente: 1° determinada, 2° diferenciada

Características

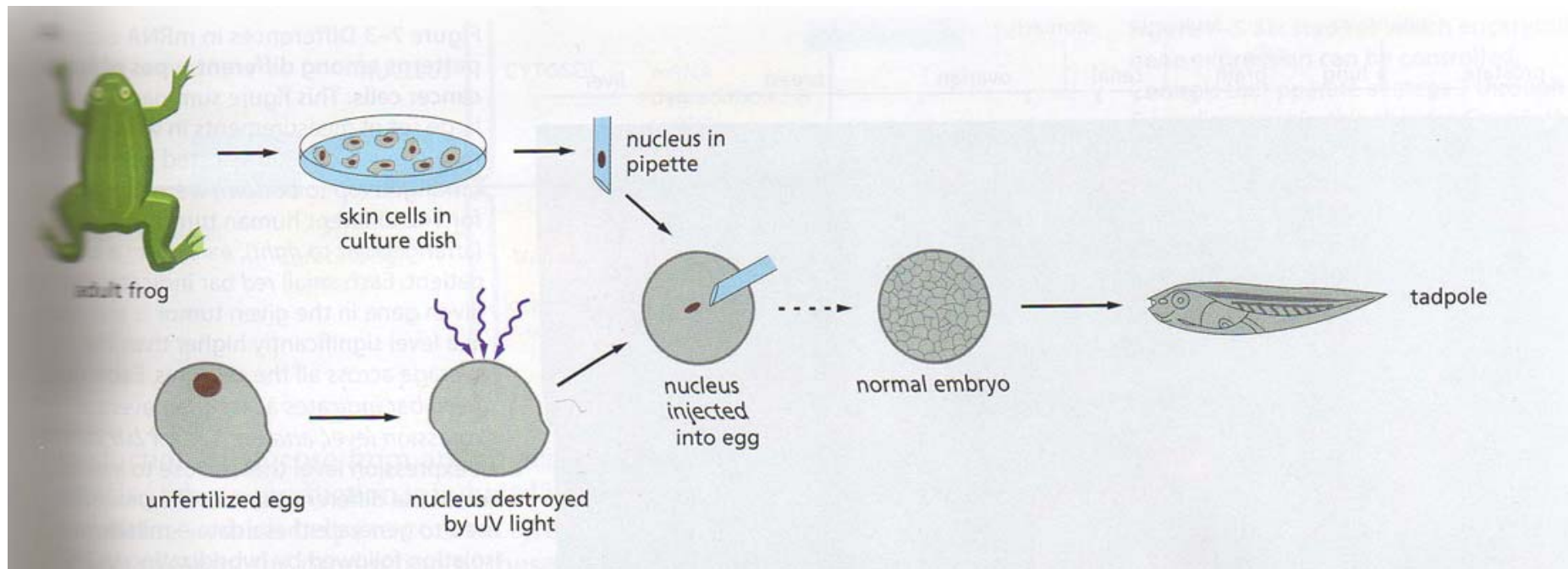
- La diferenciación celular es normalmente irreversible.
- Depende de cambios en la expresión génica más que de cambios en la secuencia nucleotídica del genoma celular.

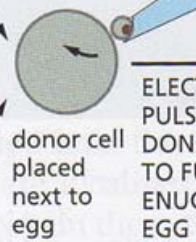
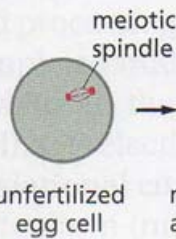
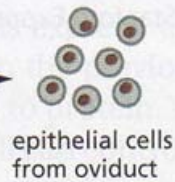
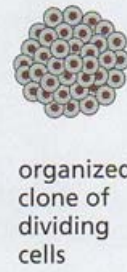
¿Qué tienen en común estas células?



Los distintos tipos celulares en un organismo se generan porque sintetizan y acumulan distintos sets de proteínas y moléculas de RNA, sin alterar la secuencia de DNA.

¿Evidencias?

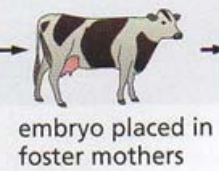




ELECTRIC PULSE CAUSES DONOR CELL TO FUSE WITH ENUCLEATED EGG CELL



CELL DIVISION



Entonces podemos decir que:

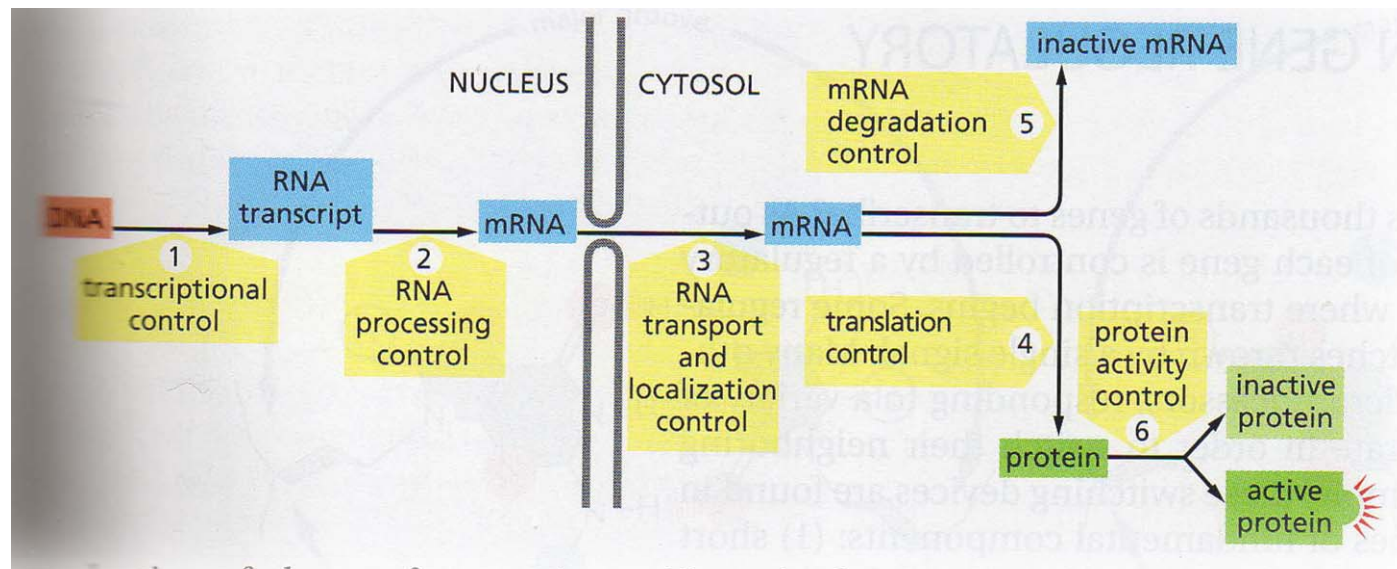
1. Como muchos procesos o reacciones son comunes entre las distintas células, también hay muchas proteínas en común. Ej: Rna pol, enzimas reparadoras del DNA, etc.
2. Otras proteínas son abundantes en células especializadas en la función que ellas realizan. Ej: Hb, sólo detectada en glob. rojos.
3. Existe una variación en el patrón de expresión de los mRNAs entre distintos tipos celulares, independiente de los genes que presenten las células. (Sólo se expresa (=) 30-60% de los 25000 genes en cél. hum)
4. Aunque existe variación en el patrón de expresión de mRNAs, la variación es mucho mayor a nivel proteico, debido a las modificaciones post-traduccionales

Clasificación de la expresión génica

1. Espacial
 1. Órganos, tejidos, células
 2. Distintos tipos celulares
 3. Específicos
2. Temporal
 1. Expresión permanentemente activa
 2. Expresión génica inducida

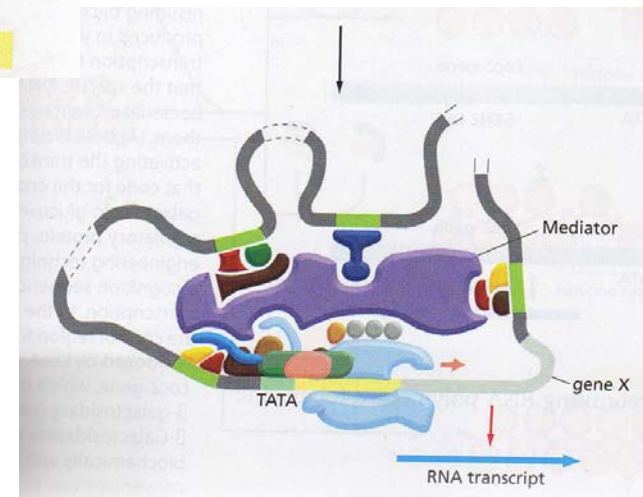
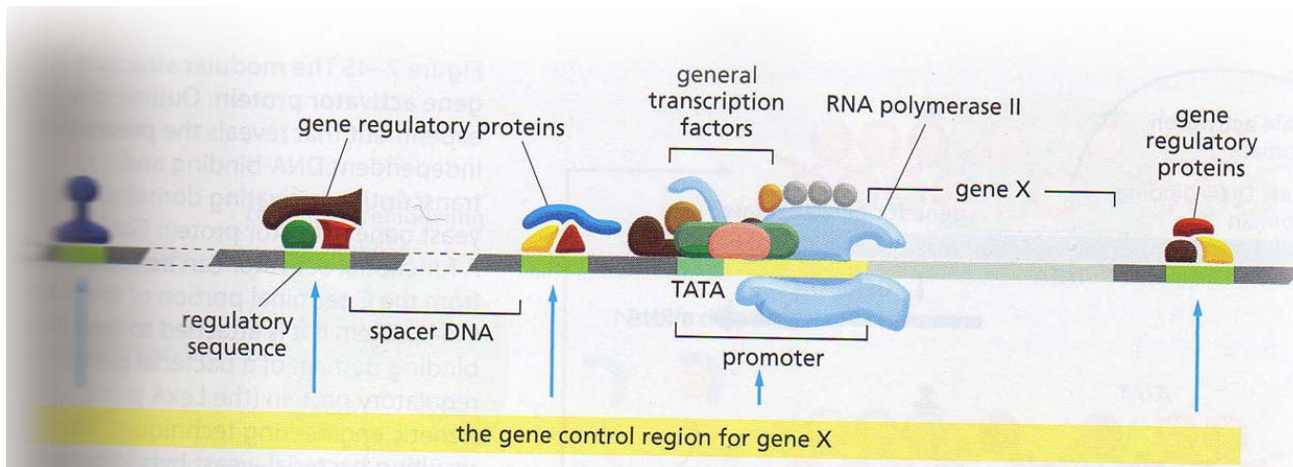
Etapas en las que se puede regular la expresión génica (regulación genética)

1. Control transcripcional: cuándo y cuán a menudo se transcribe un gen
2. Control en procesamiento de RNA: splicing y otros procesamientos en el transcrito
3. Control en localización y transporte de RNA: seleccionar cuáles mRNAs son exportados y dónde se ubican en el citosol.
4. Control traduccional: determinando cuál mRNA será traducido en el citoplasma
5. Control en la degradación de mRNA: seleccionando ciertos mRNAs para degradación.
6. Control en la actividad proteica: activar, inactivar, degradar o localizar proteínas



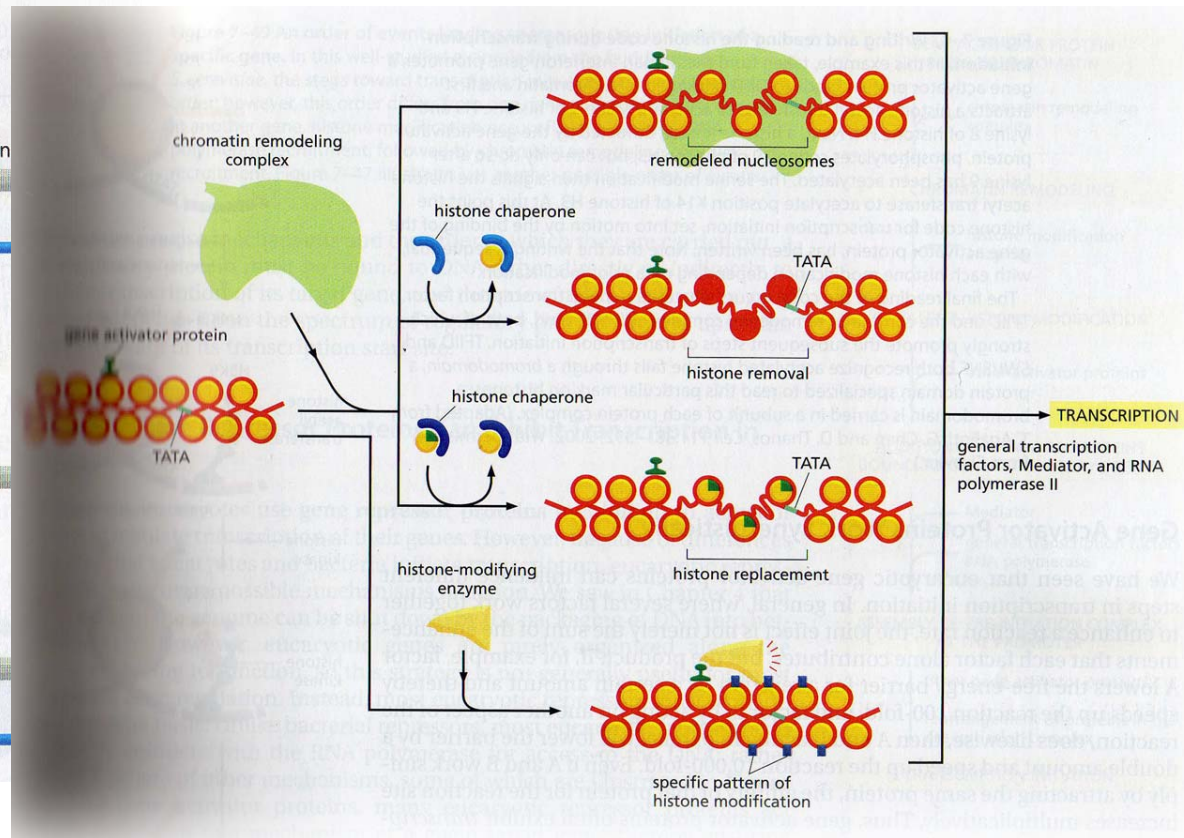
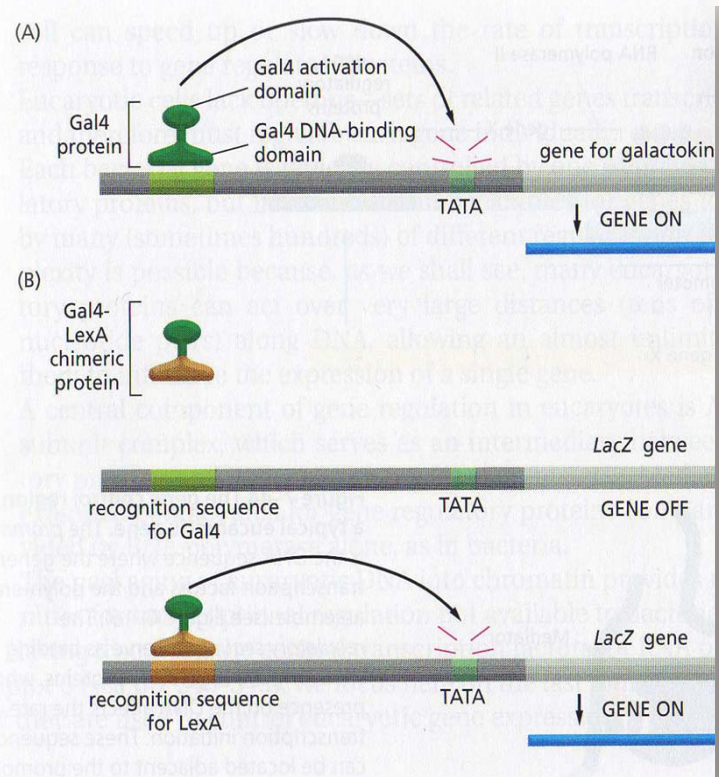
Control transcripcional

En eucariontes, Región controladora del gen: segmento del DNA que está involucrado en regular e iniciar la transcripción de un gen. Incluye promotor (ensamblaje de los factores de transcripción general, ensamblaje de la polimerasa y secs. regulatorias).



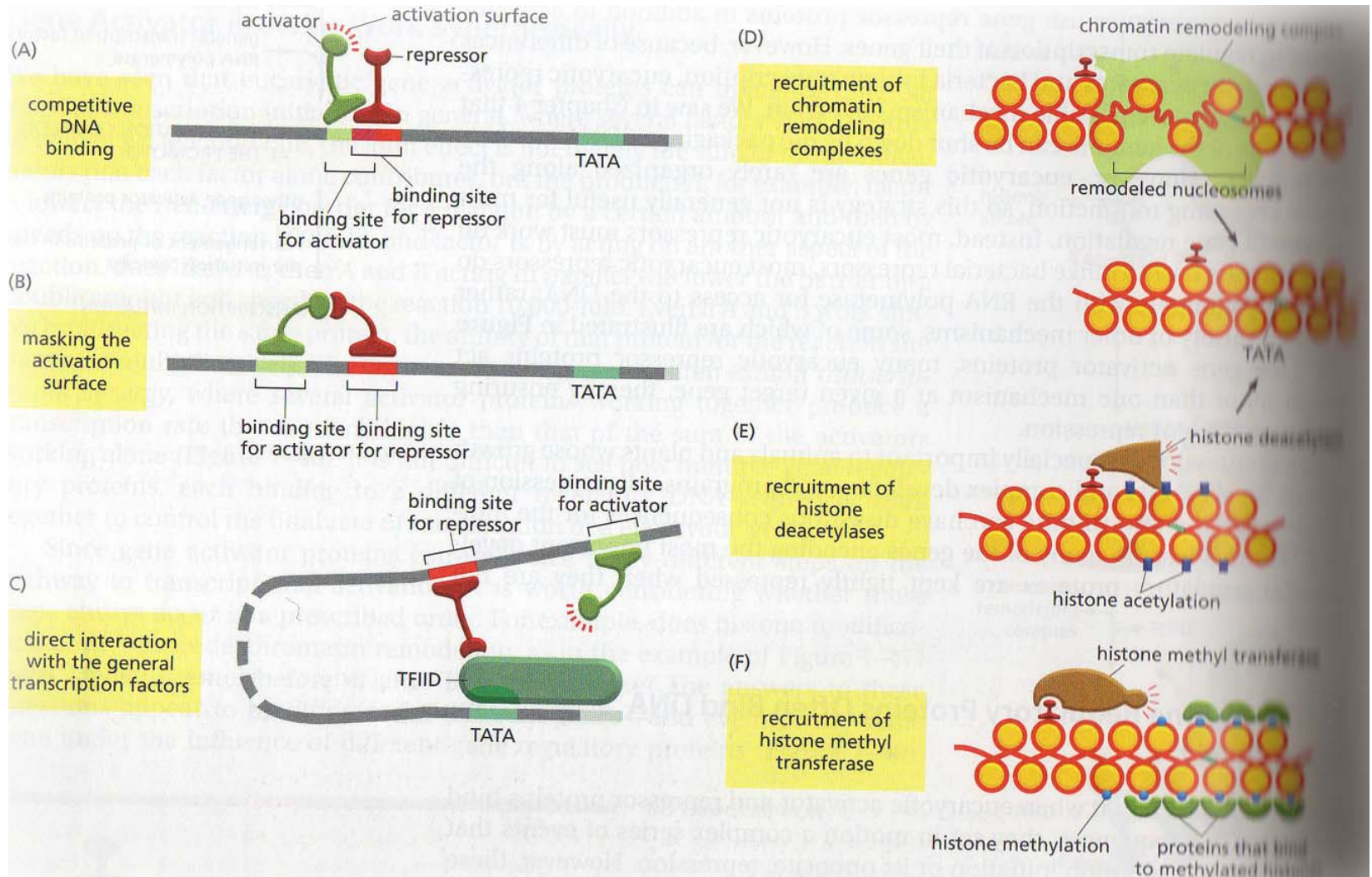
Proteínas que regulan el inicio de la transcripción

1.- **Enhancers o Activadores:** prots que activan un gen
Se ubican 100-200 pb río arriba del inicio de la transcripción



Proteínas que regulan el inicio de la transcripción

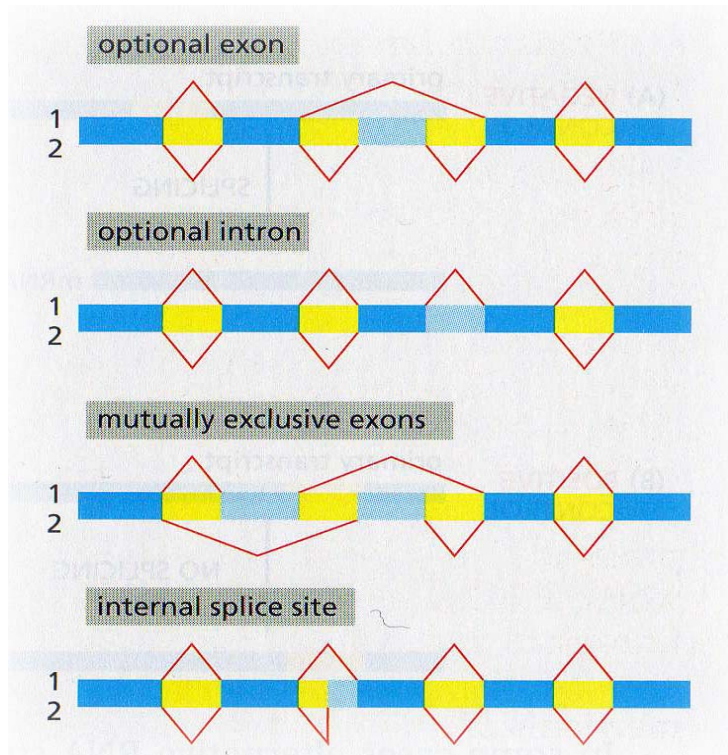
2.- Represores: proteínas que suprimen la transcripción



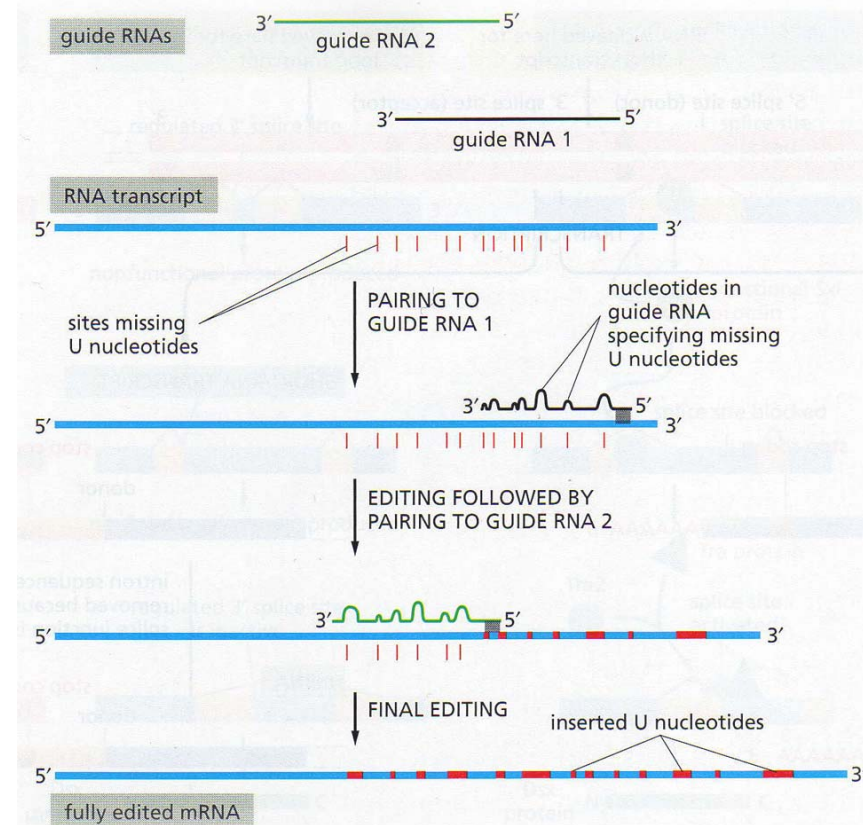
Control en el procesamiento del mRNA

- Splicing alternativo: A partir de un gen, se pueden formar distintas proteínas “saltándose” algunos exones.

Ej: en la mosca este procesamiento det el sexo.



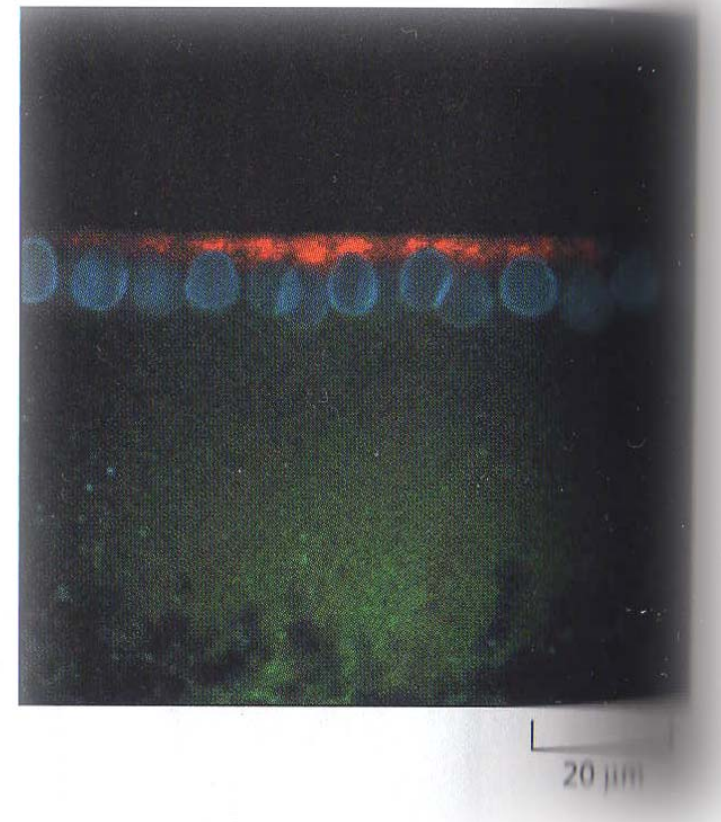
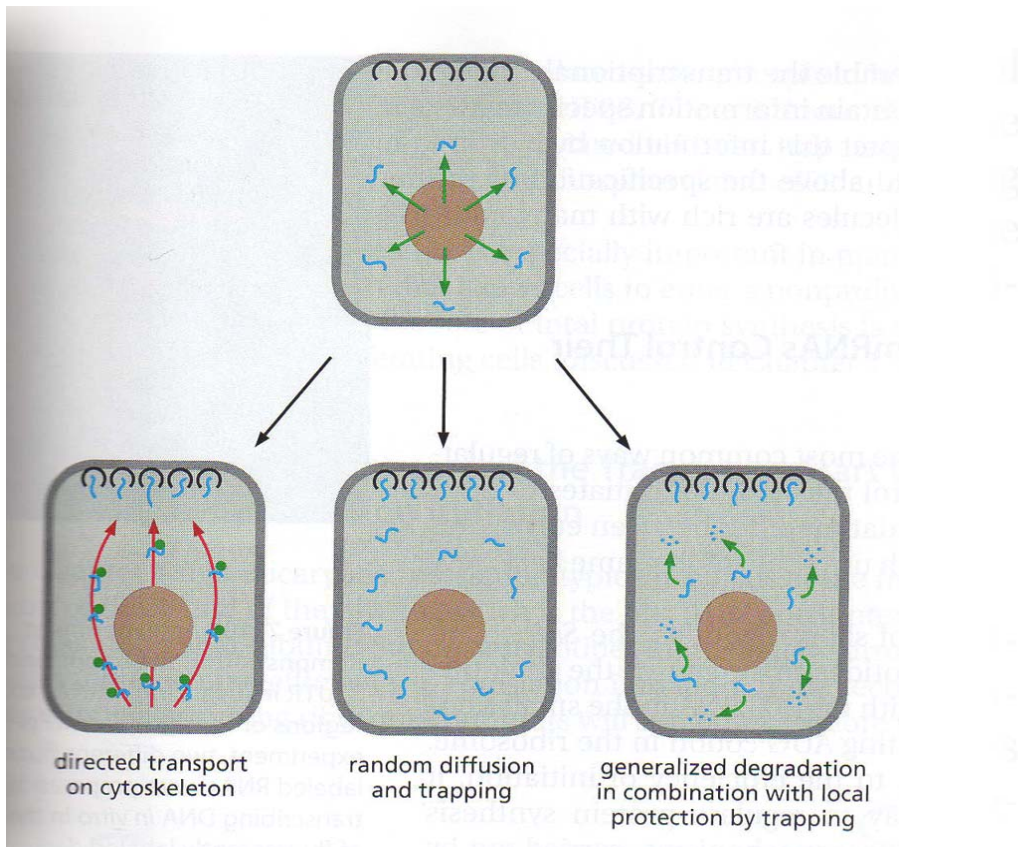
- Edición del RNA: Alteración de la secuencia nucleotídica del transcrito RNA



Control en la localización de los mRNA

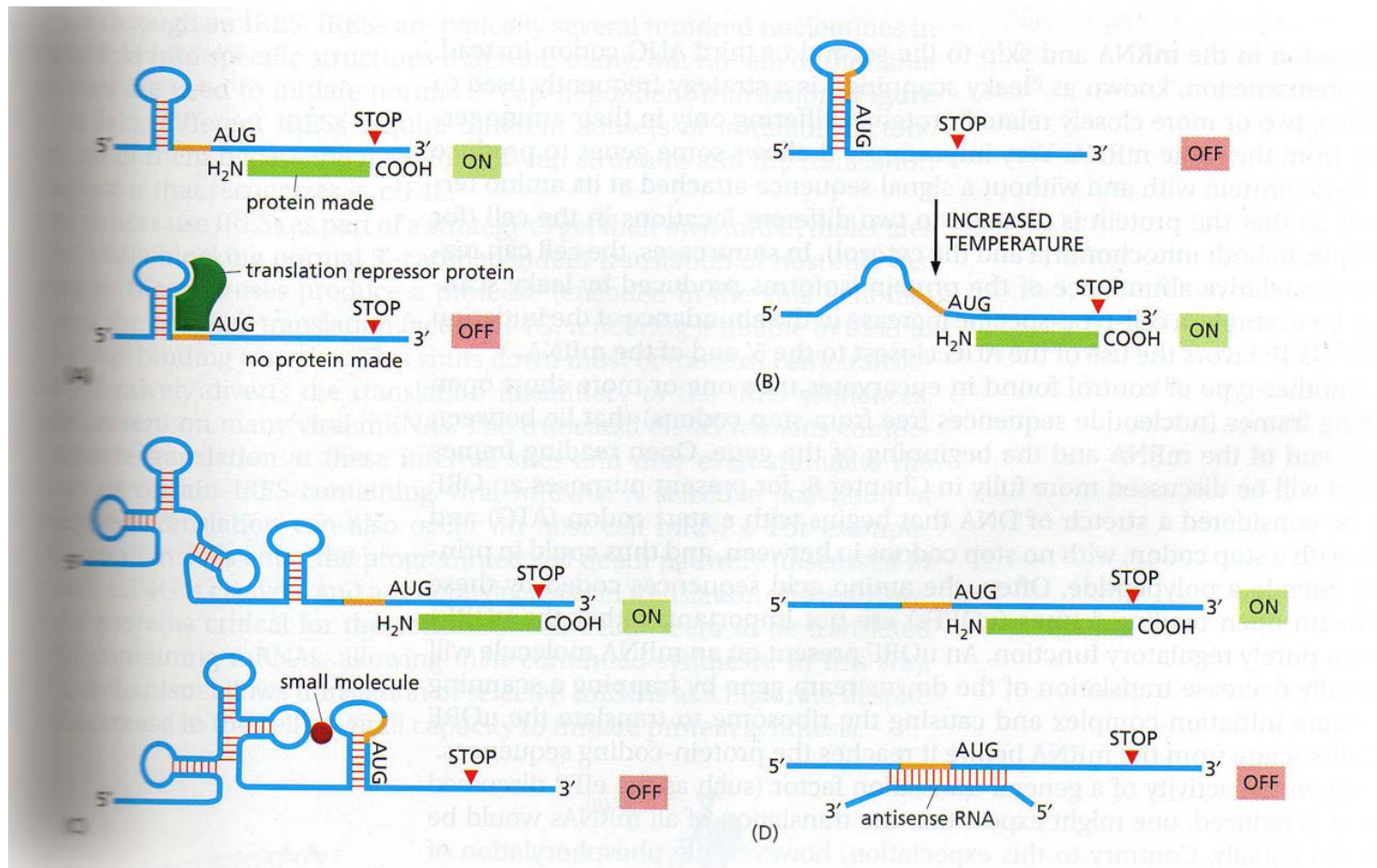
La localización de los mRNA en el citoplasma puede producirse de distintas maneras.

Depende de secuencias señales que se ubican en el extremo 3'-UTR

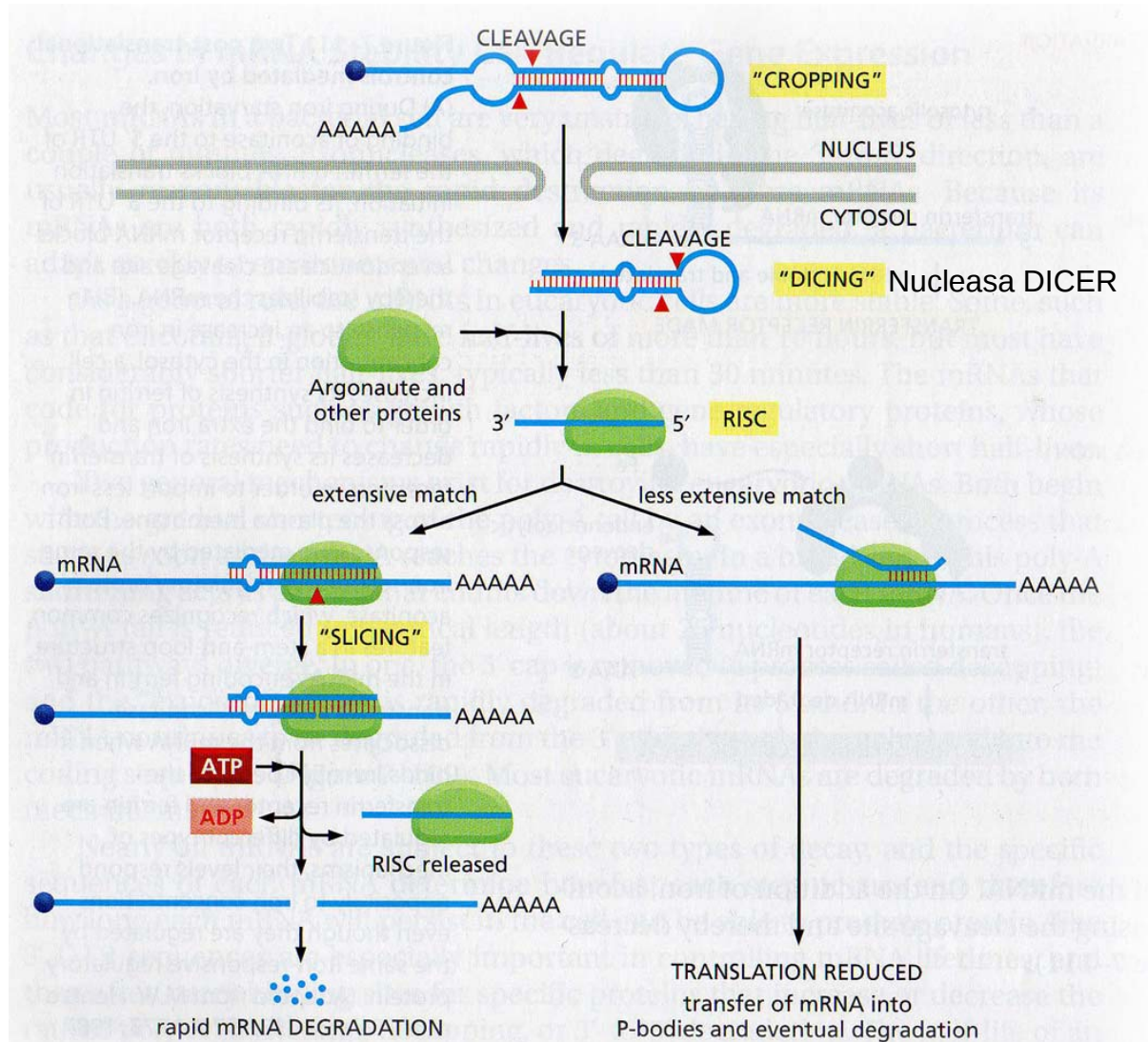


Control traduccional

Ej: en bacterias sec shine-dalgarno, ubicada cercano al inicio de traducción río arriba. Permite el correcto posicionamiento del AUG en ribosoma.



Procesamiento de miRNA y si-RNA mecanismos de acción



Mecanismo de miRNA

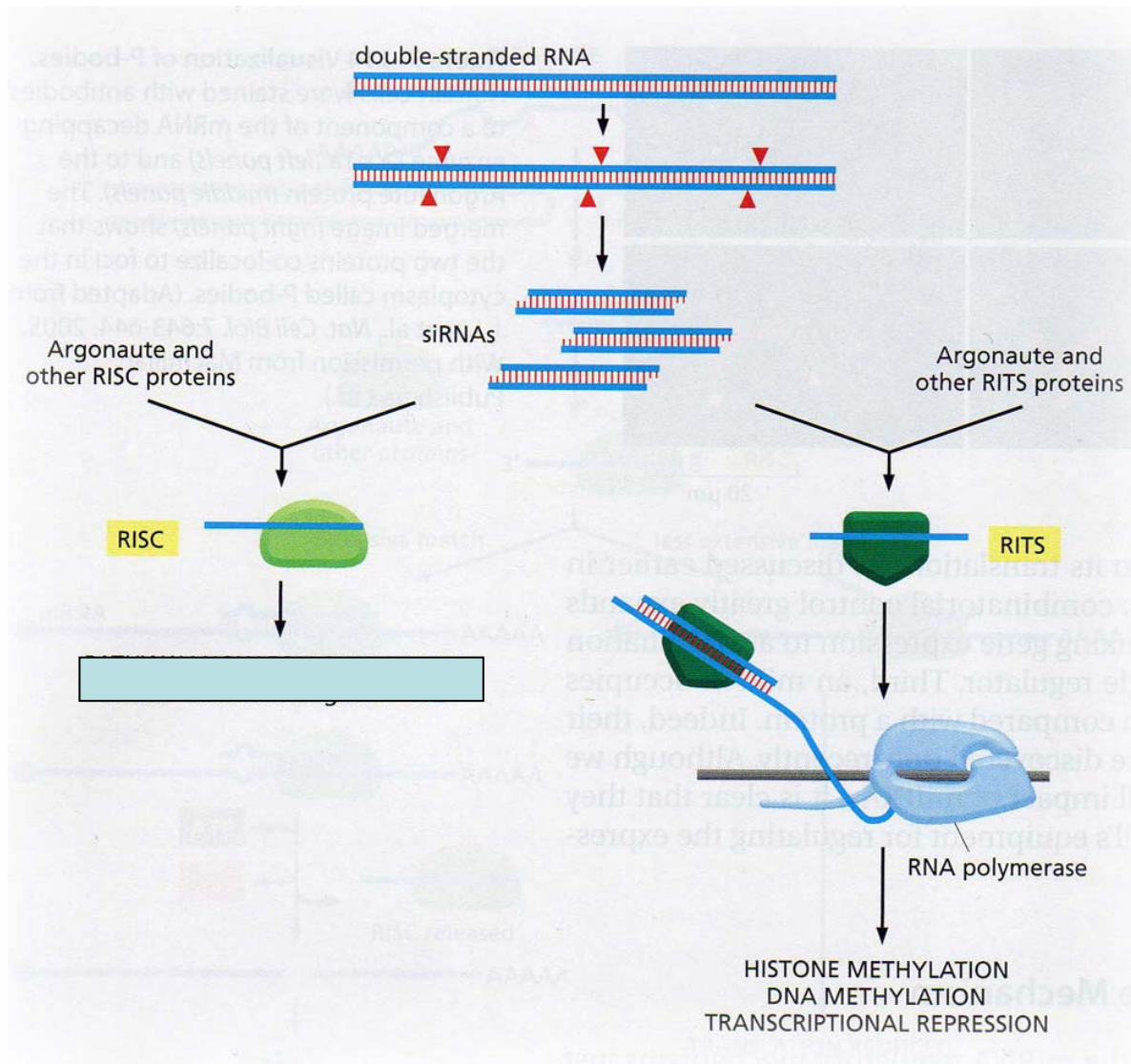
RISC: Complejo de
silenciamiento
inducido por RNA

Procesamiento de miRNA y siRNA

mecanismos de acción

RITS: silenciamiento
transcripcional inducido por
RNA

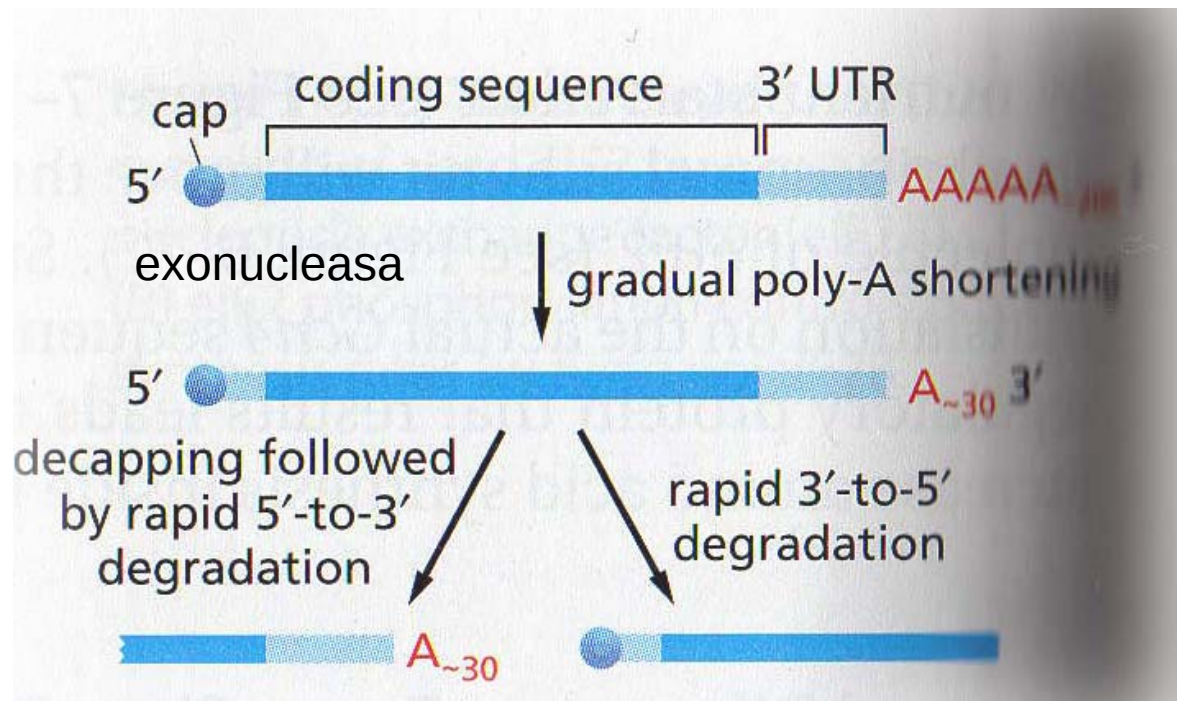
Mecanismo de siRNA



Cambios en la estabilidad del mRNA

En gral. Los mRNAs son estables, algunos con vidas medias largas y otros con vidas más cortas.

Los mecanismos de destrucción del mRNA son 2 y se inician una vez que el mRNA llega al citoplasma:



Estos mecanismos pueden ser independientes o simultáneos en una misma molécula

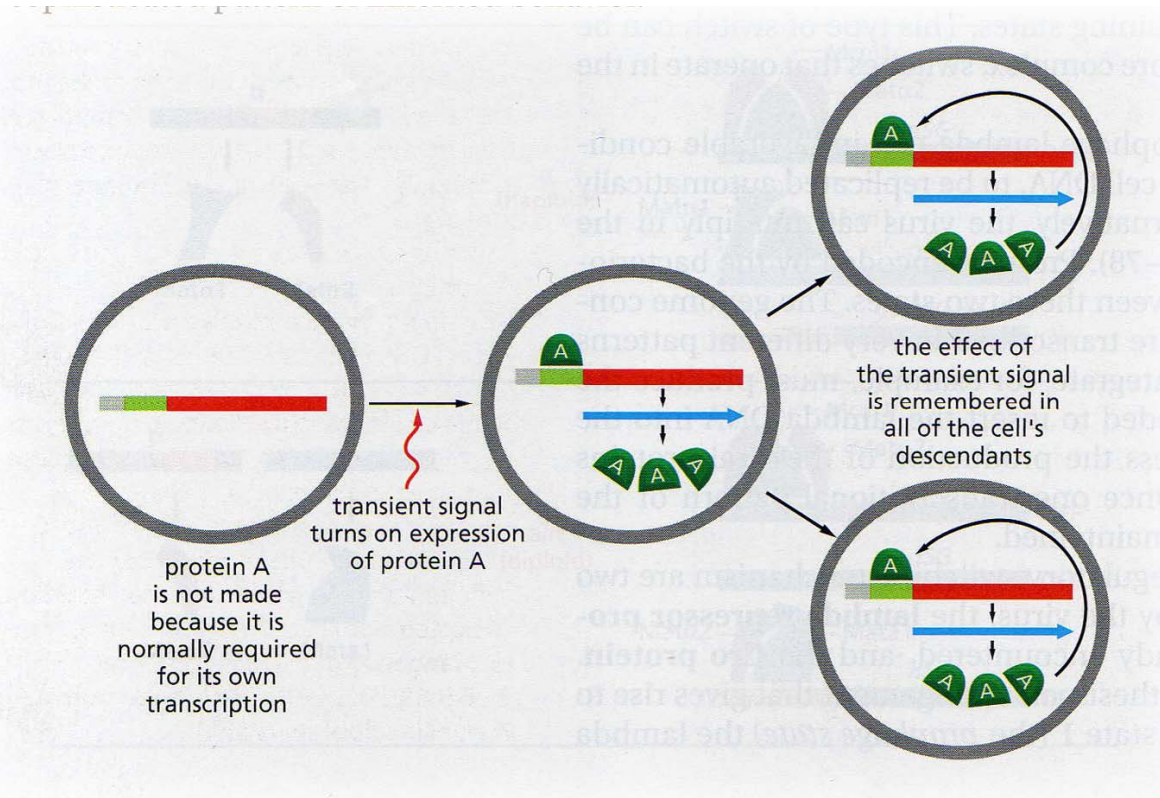
Regulación epigenética en la expresión génica diferencial

Se refiere a la modificación covalente del DNA o del core de histonas que regulan la actividad génica sin alterar la secuencia del DNA.

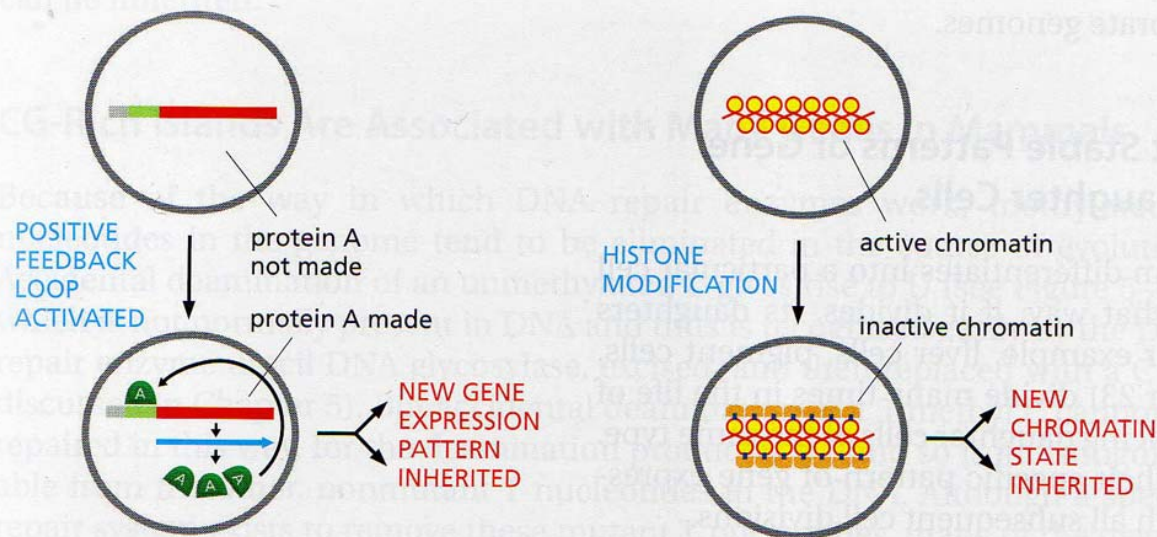
La principal característica es que son heredables.

Memoria Celular

El compromiso que ha adquirido una célula para diferenciarse en un tipo particular de célula especializada, se mantiene en las generaciones celulares sucesivas (está dado por la evolución, **se recuerdan los cambios genéticos**).

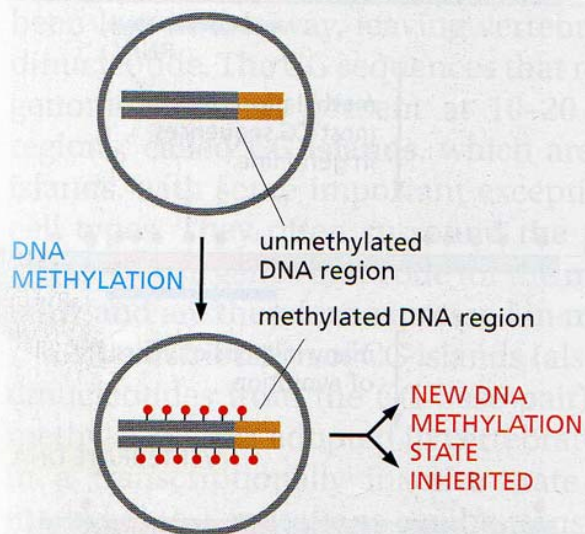


Metilación de
islas CpG a
través de las
generaciones,
en la C.
Reprime
expresión
génica



(A) POSITIVE FEEDBACK

(B) HISTONE MODIFICATION



(C) DNA METHYLATION

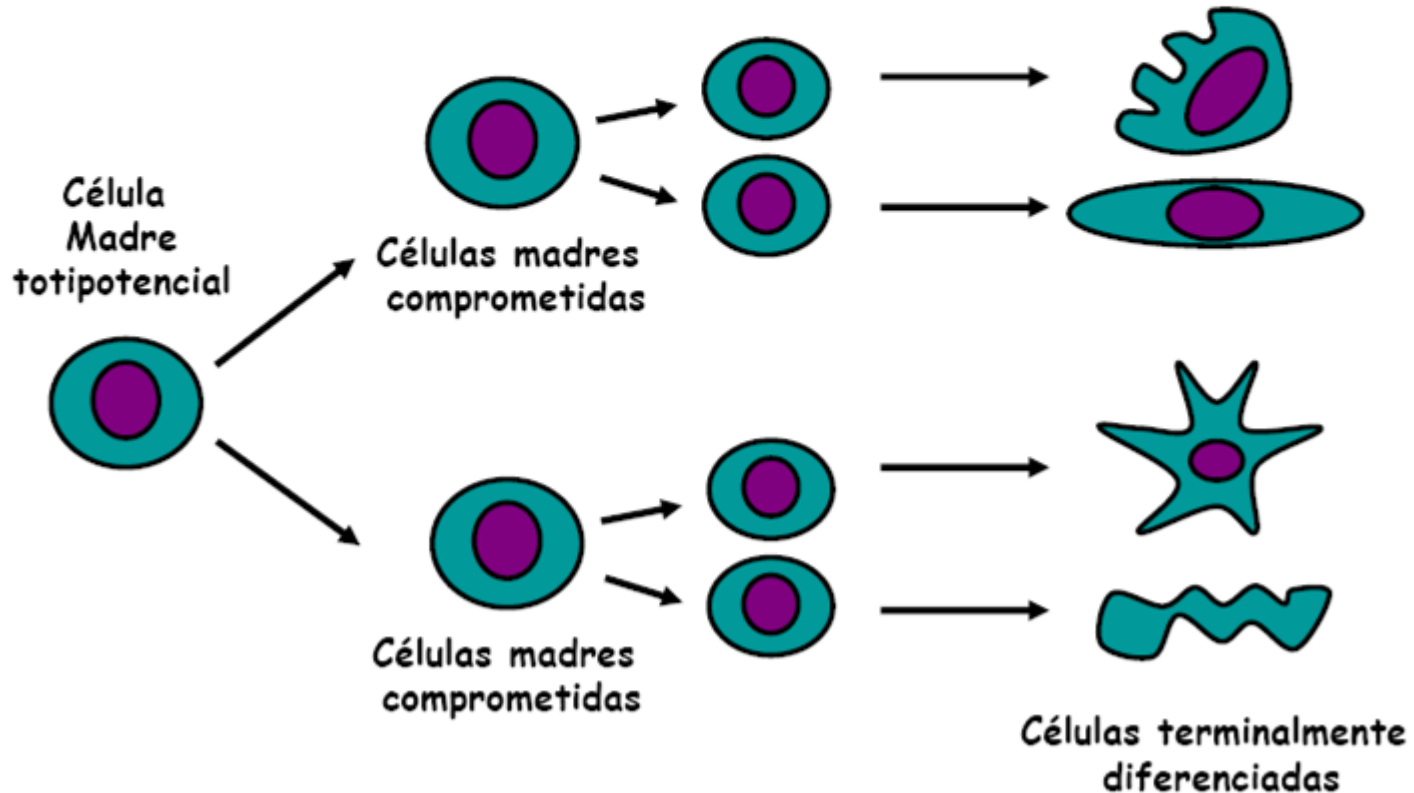
¿Cómo se renuevan las células diferenciadas de un tejido?

A PARTIR DE CÉLULAS PRECURSORAS

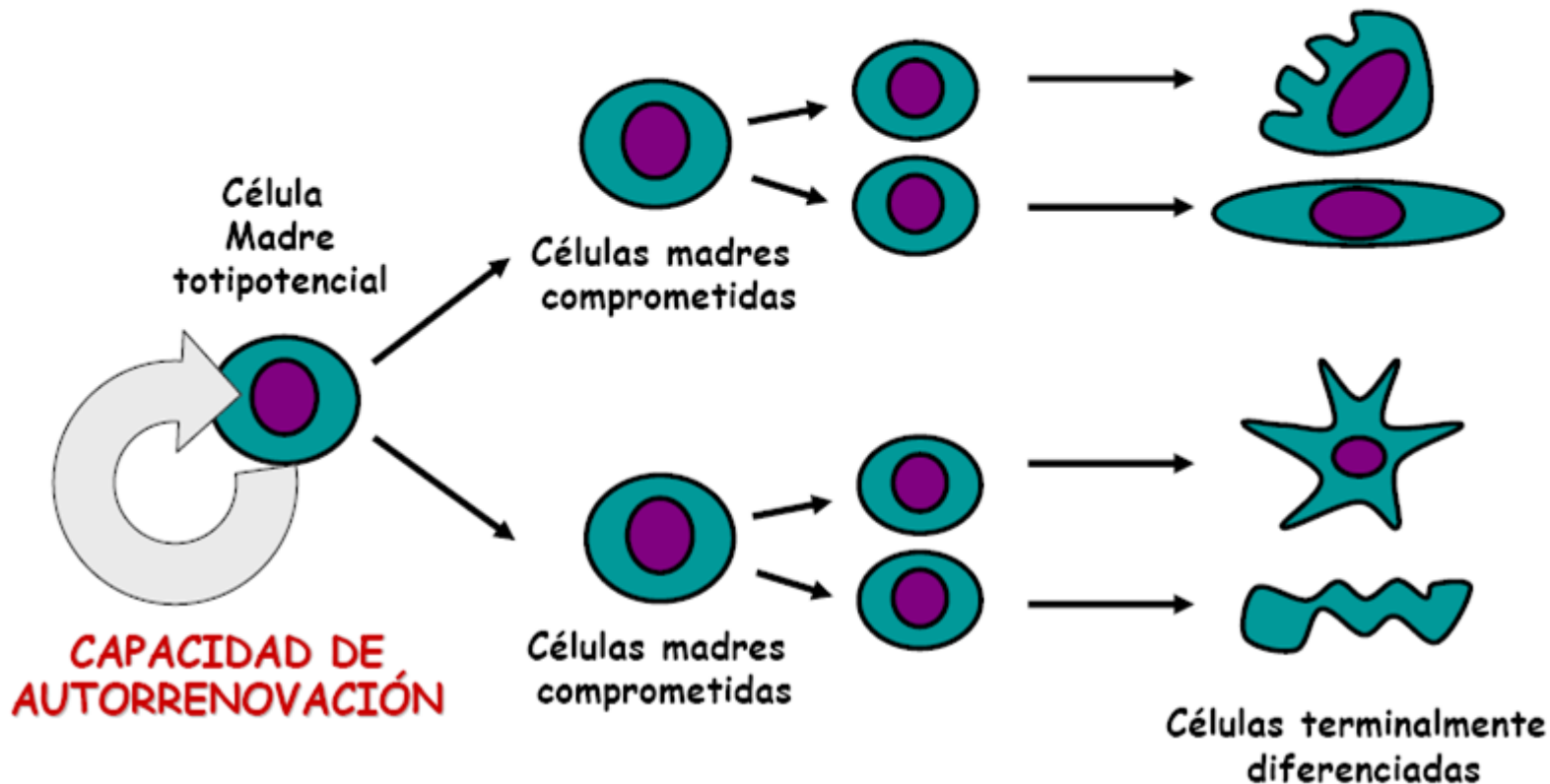
Células "stem" o células madre

Responsables de la generación, regeneración y mantenimiento de la producción celular a lo largo de toda la vida del individuo

¿Qué características debe tener una célula para ser considerada célula madre?

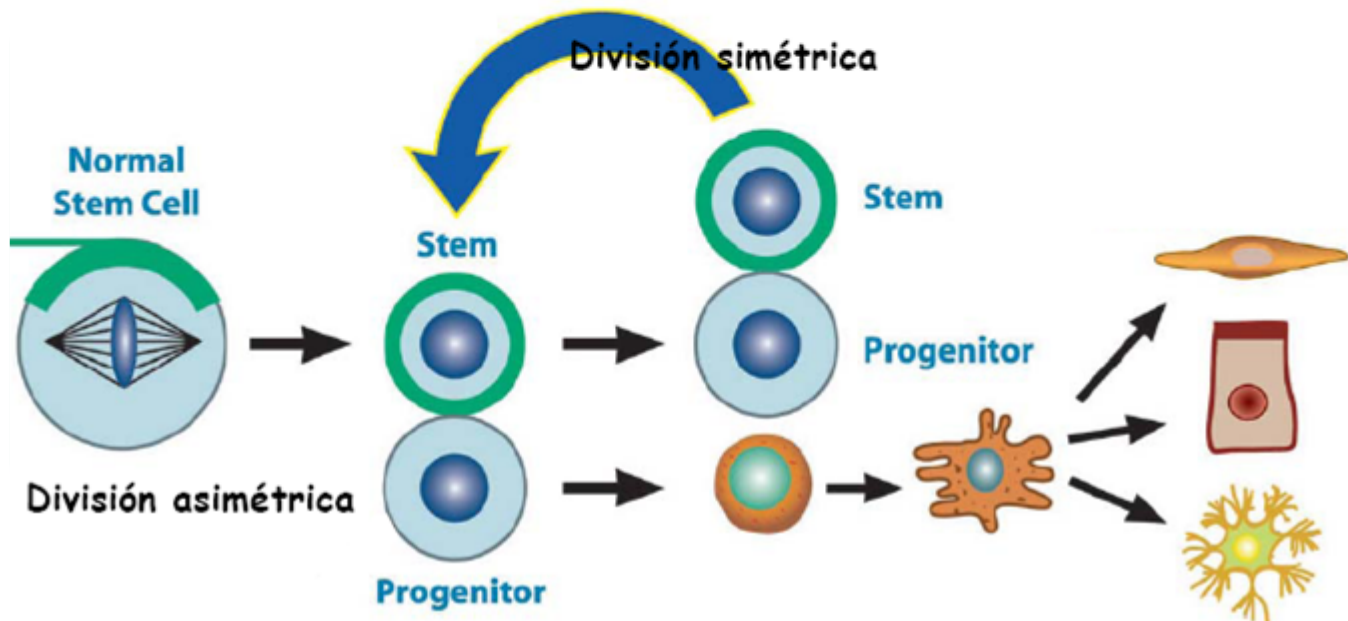


¿Qué características debe tener
una célula para
ser considerada célula madre?

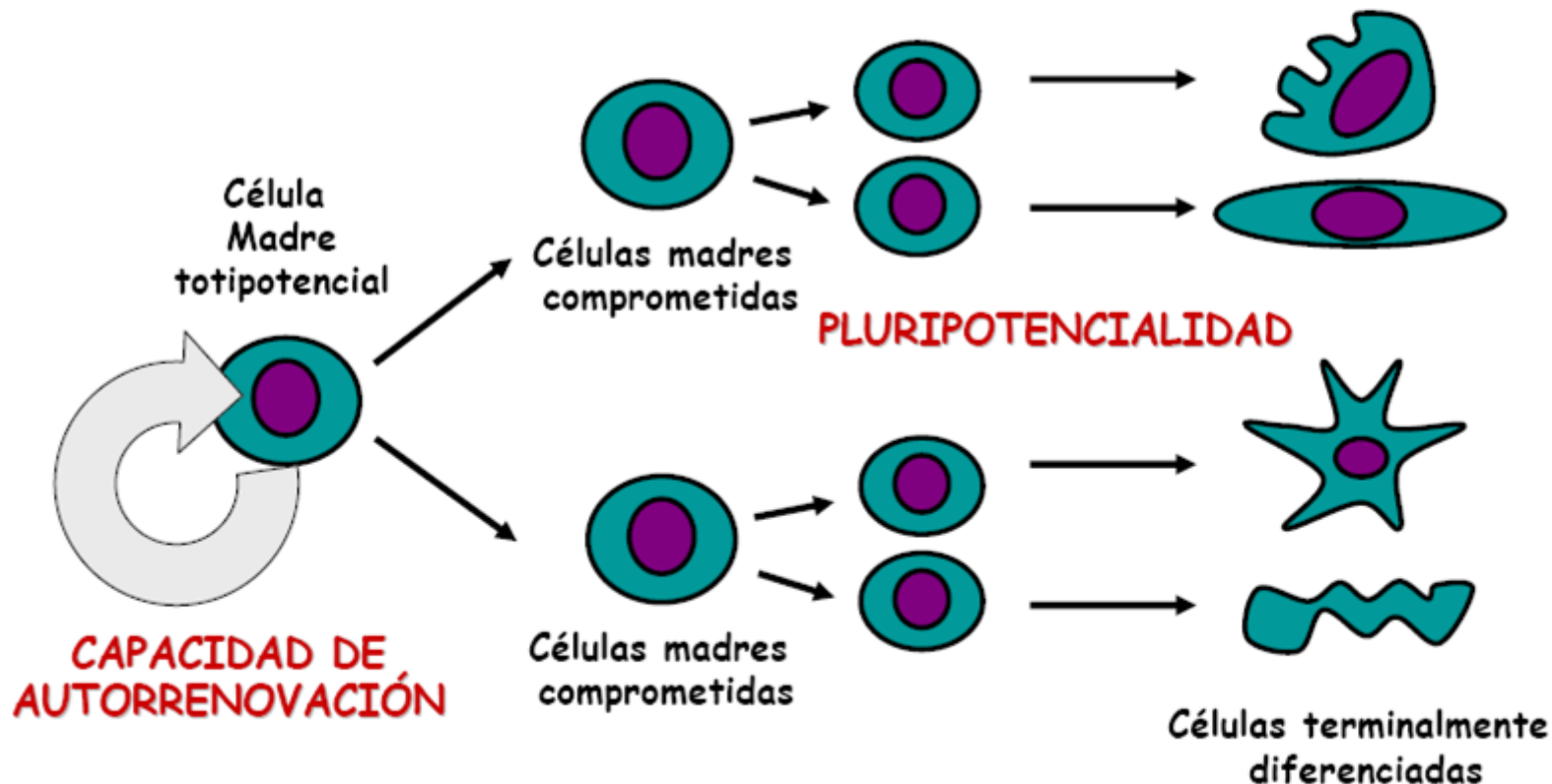


¿Qué características debe tener una célula para ser considerada célula madre?

CAPACIDAD DE AUTORRENOVACIÓN



¿Qué características debe tener una célula para ser considerada célula madre?



Tipos de células madre

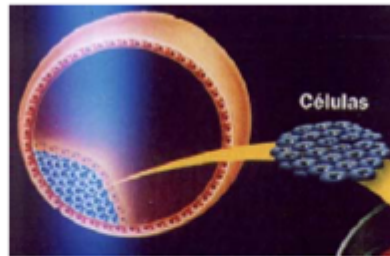
Células madre embrionarias

Se obtienen de pre-embryones en fase de blastocisto

Huevo o cigoto
(óvulo fecundado)



Blastocisto



Célula pluripotente



Embrión



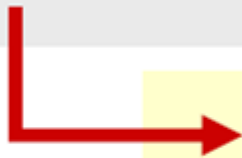
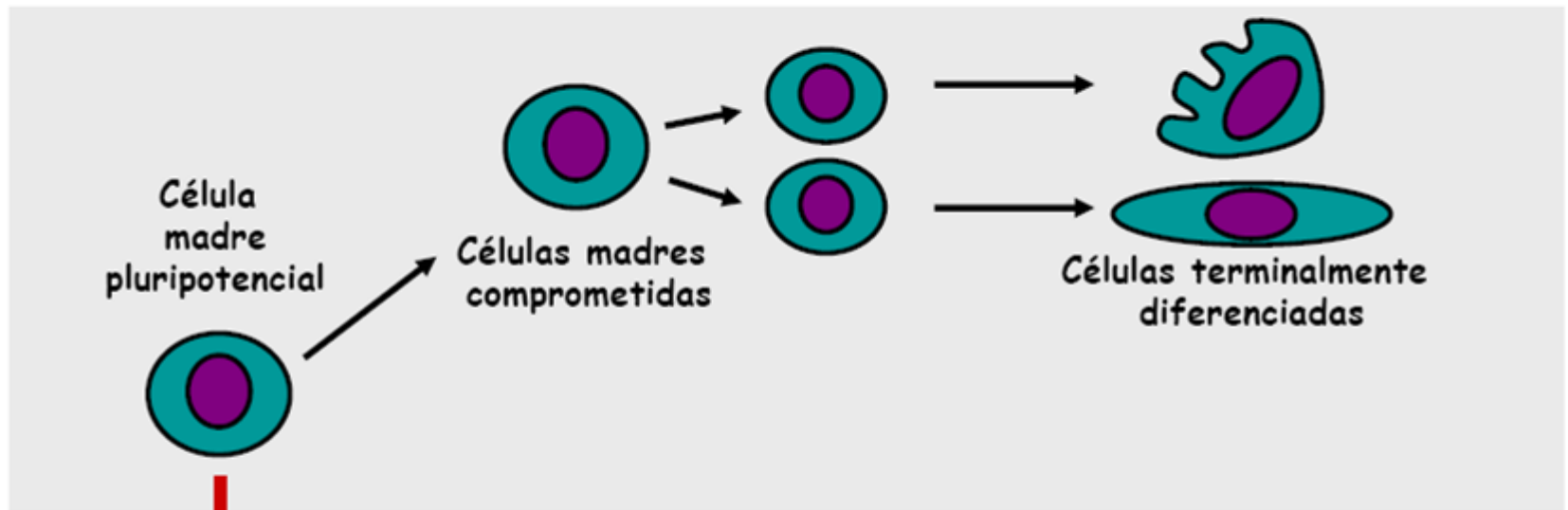
Célula totipotente



Generación de todos los
tipos celulares del organismo

Características de las células madre

Plasticidad o "flexibilidad"



TRANSDIFERENCIACIÓN

Características de las células madre

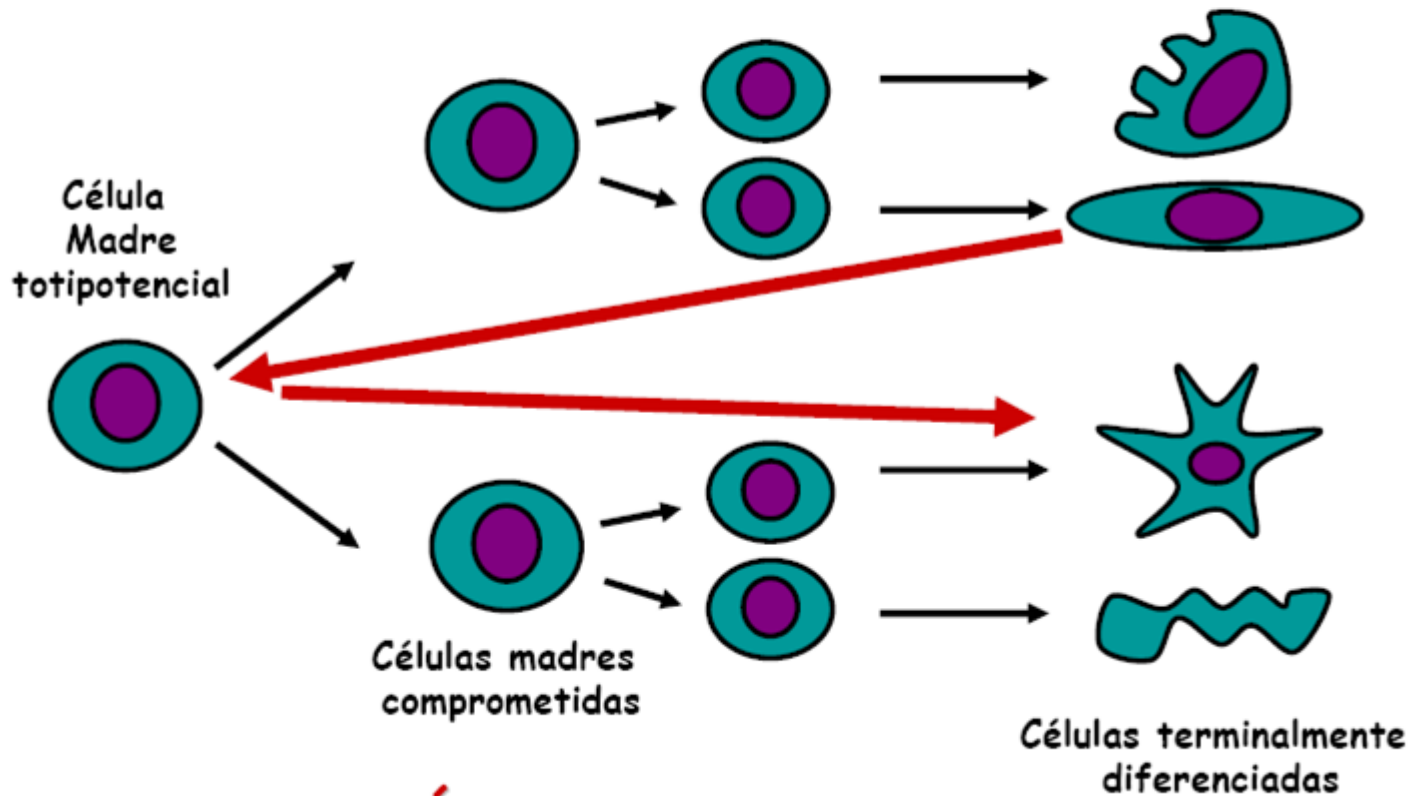
Plasticidad o "flexibilidad"

TRANSDIFERENCIACIÓN

- Células cerebrales que dan origen a células hematopoyéticas
- Células de MO que originan células de la microglía y astrogía
- Células de MO que dan lugar a hepatocitos
- Células de MO que generan células musculares
- Células neurales que originan células del músculo esquelético

Características de las células madre

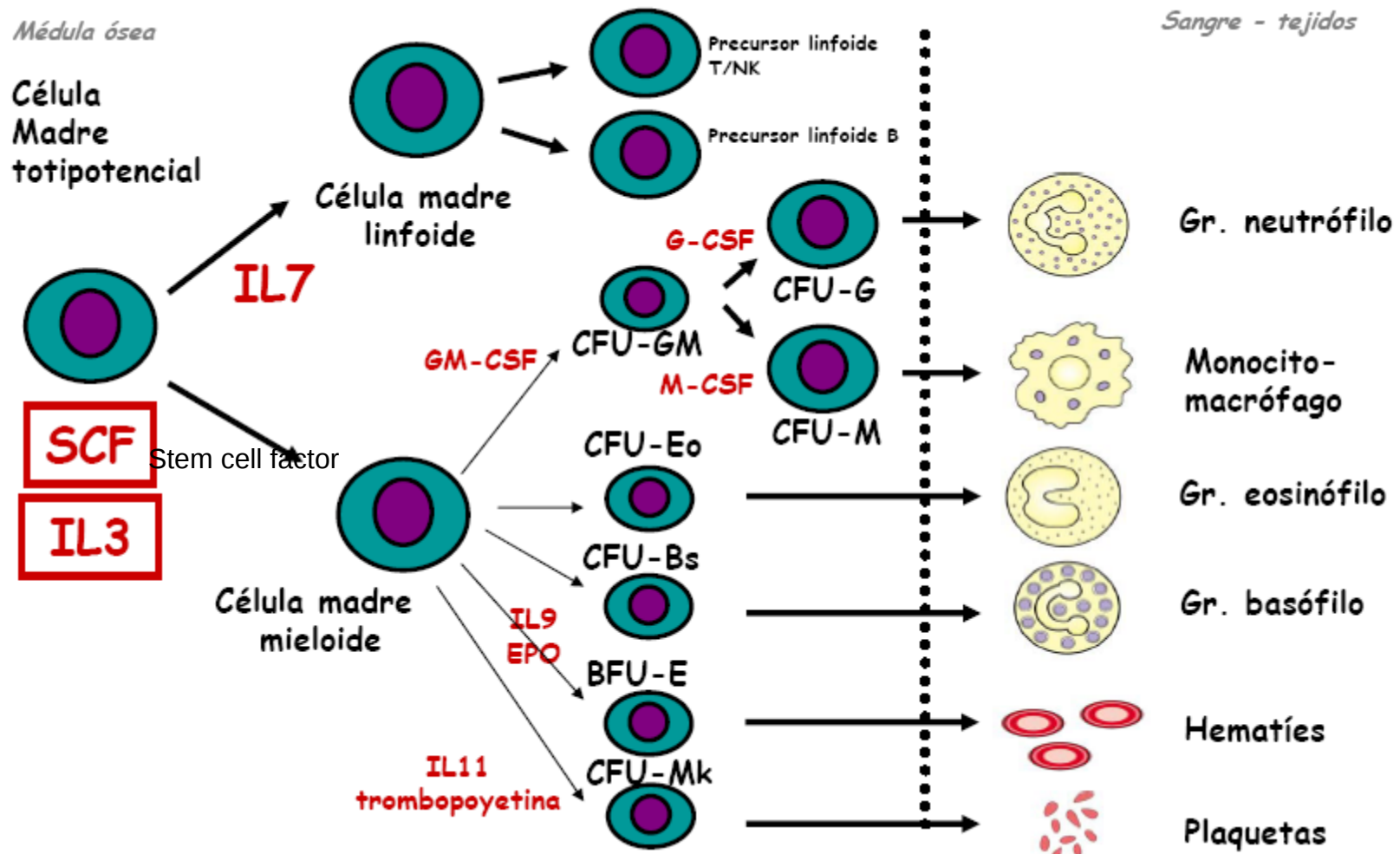
Plasticidad o "flexibilidad"



DESDIFERENCIACIÓN

Ejemplo de diferenciación celular: Hematopoiesis

Células pluripotenciales (de médula ósea), se dividen y diferencian pasando a través de muchas etapas intermedias, para generar glóbulos rojos, glóbulos blancos, plaquetas, etc. Esta diferenciación está mediada por distintos factores de crecimiento e IL.



LÍNEA LINFOIDE

IL7

CÉLULA MADRE PLURIPOTENCIAL

LINOCITOS

TIMO

IL3

MÉDULA ÓSEA

IL4

LINOCITOS T

LINOCITOS B

CÉLULA PLAMÁTICA

ANTICUERPOS

LÍNEA MIELOIDE

IL3

CELULA MIELOIDE

IL3

GRANULOCITOS

CELULAS PRESENTADORAS

MACRÓFAGO

MONOCITO

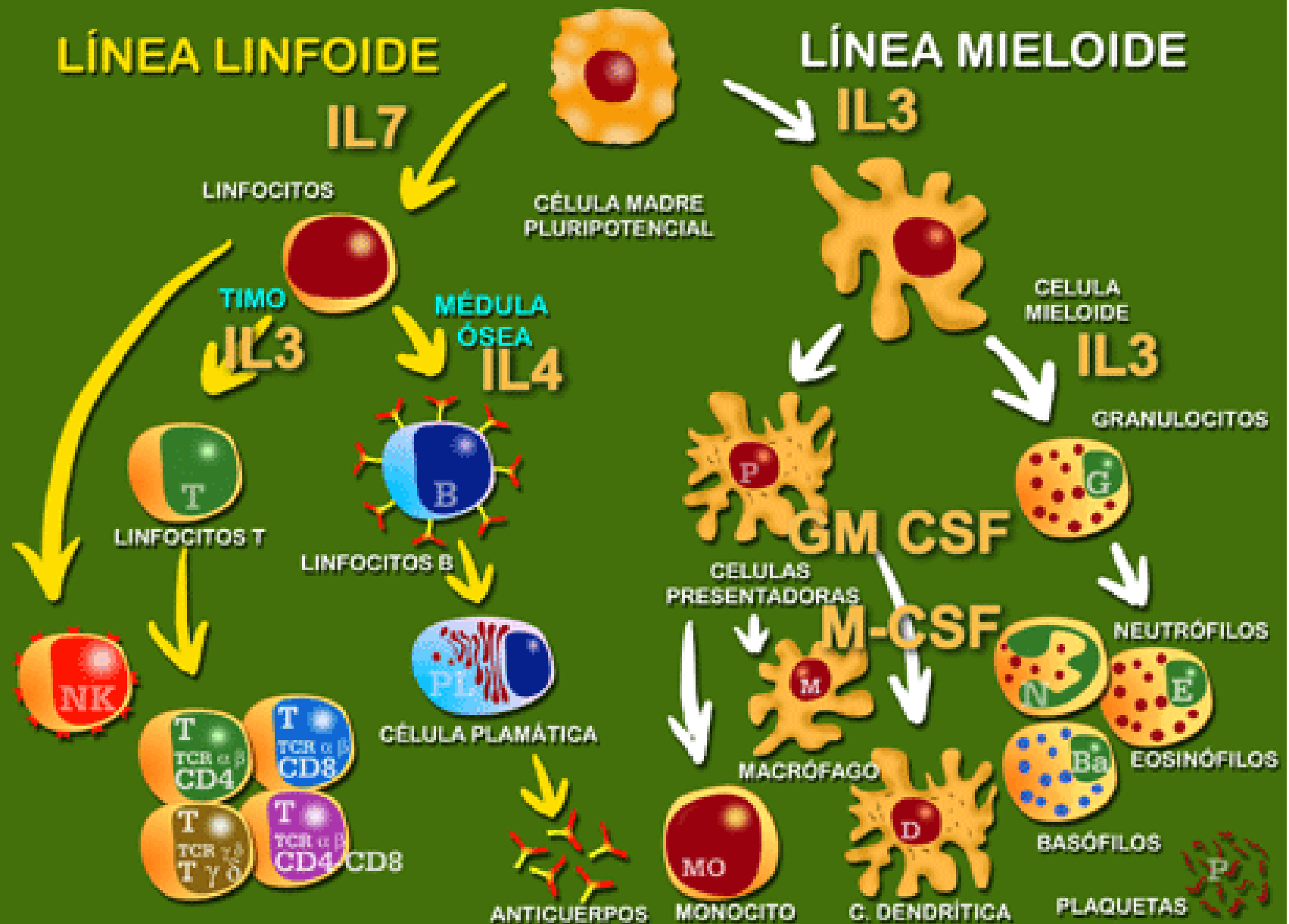
C. DENDRÍTICA

BASÓFILOS

PLAQUETAS

NEUTRÓFILOS

EOSINÓFILOS



Ejemplo: Gametogénesis

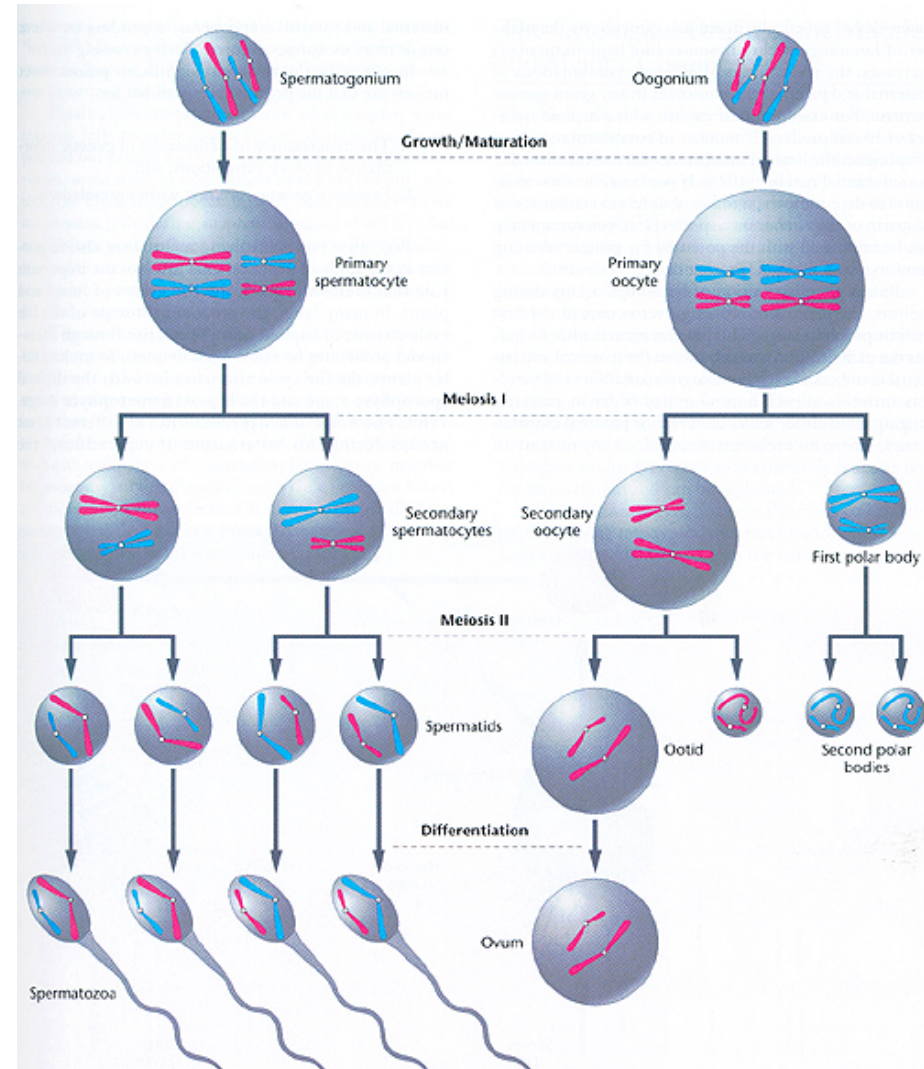
Proceso de meiosis y diferenciación celular que convierte las células germinales en gametos femeninos y masculinos. Se denominan:

- **Espematogénesis**

- Proliferación o multiplicación: por mitosis forman espermatogonios (pubertad)
- Crecimiento: espermatocito 1°
- Maduración: meiosis I, da espermatocito 2°, meiosis II da espermátidas
- Espermiogénesis: de espermátidas a espermatozoides

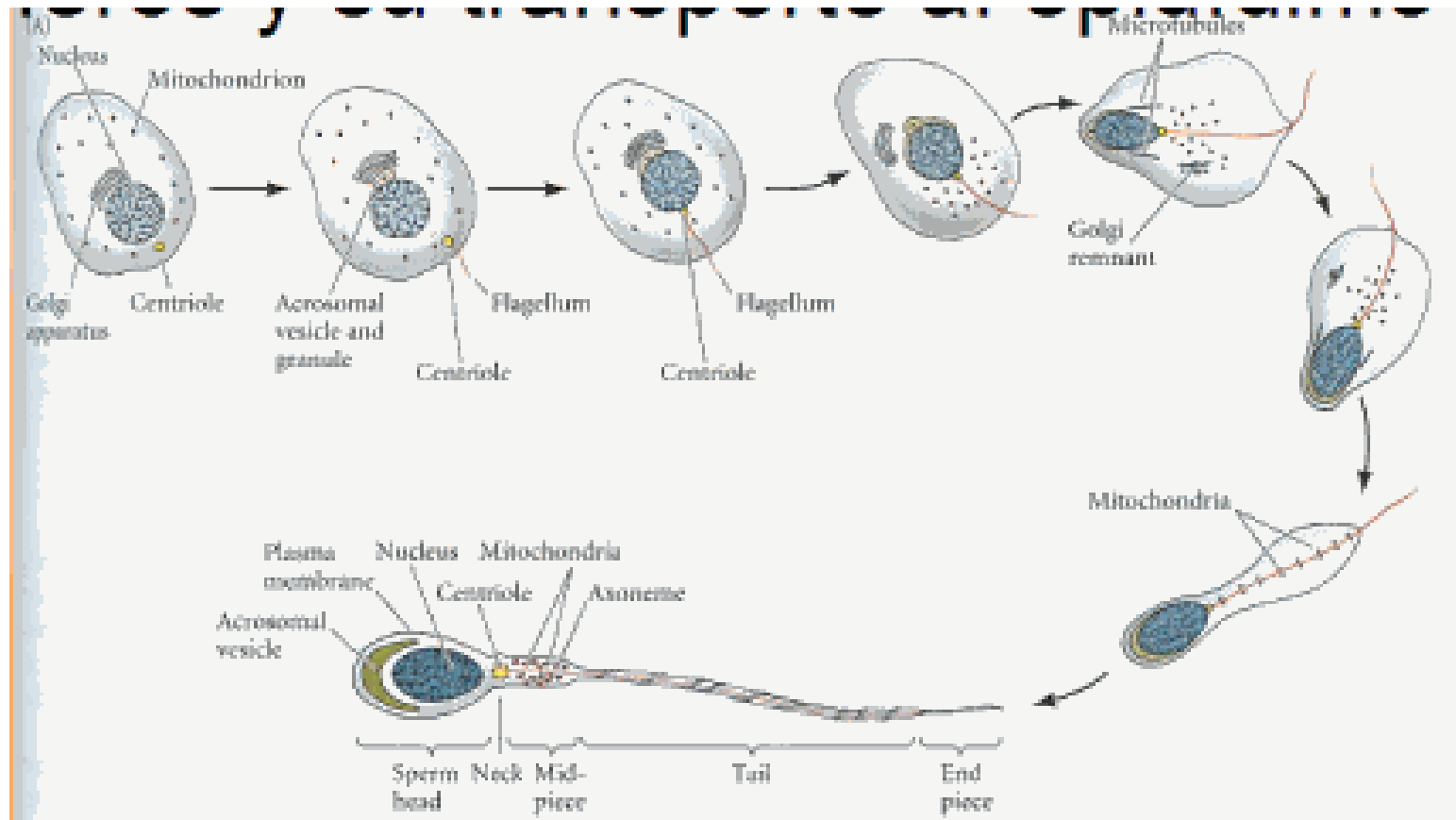
- **Ovogénesis:**

- Proliferación o maduración: por mitosis generan ovogonios (pre-natal)
- Crecimiento: ovocitos I (pre-natal)
- Maduración: prenatal: inicio de la meiosis I (detiene en profase). Inicio de pubertad, termina meiosis I del ovocito 1° y genera ovocito 2° y polocito 1; inicia meiosis II, ovulación y finalmente si es fecundado por espermio termina la meiosis II (metafase) y se inician las primeras divisiones celulares del embrión.



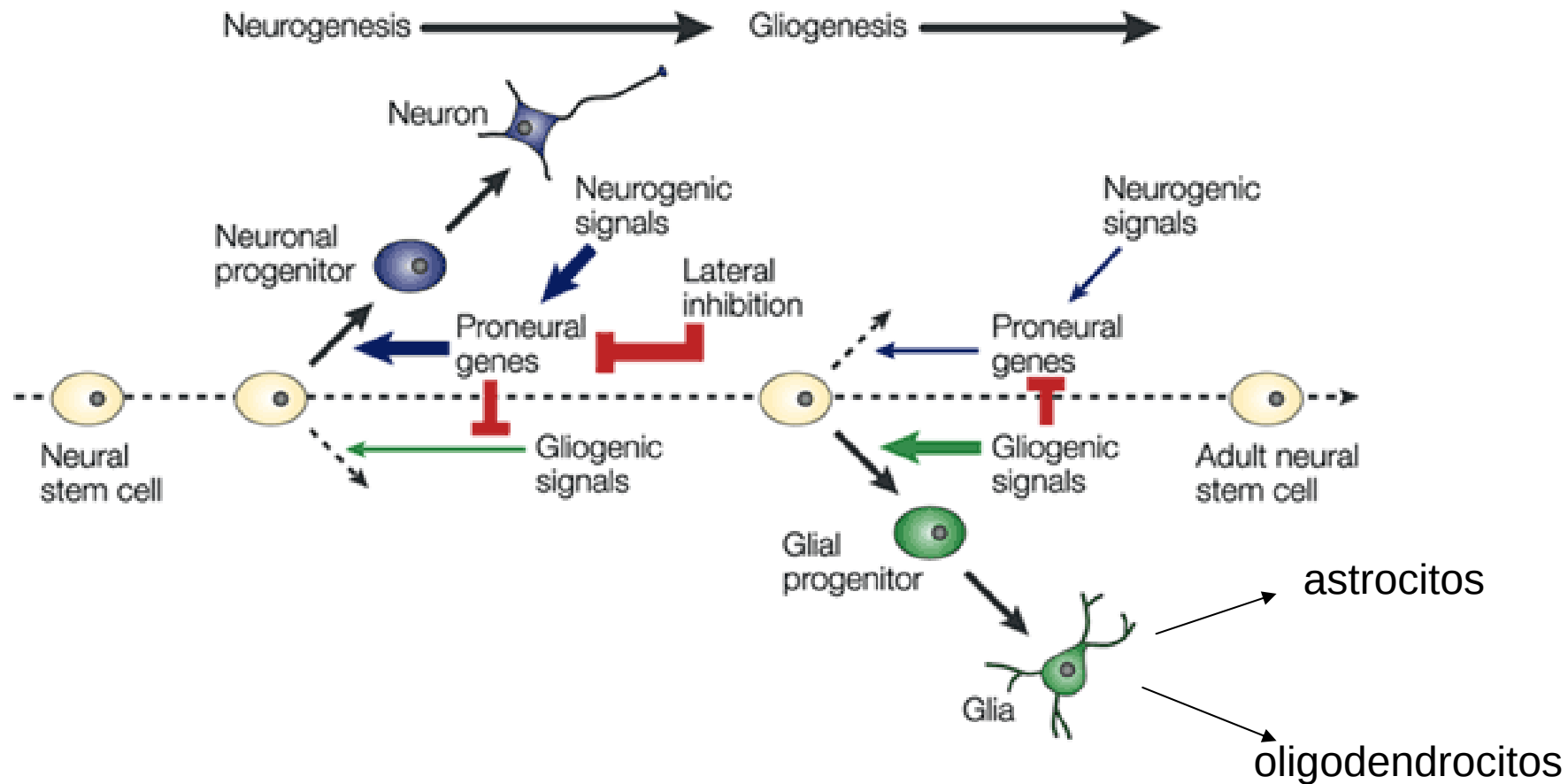
Espermioogénesis

- Condensación nuclear
- Formación del acrosoma
- Pérdida de gran parte del citoplasma
- Entrada de las formas maduras en los túbulos seminíferos y transporte al epidídimo



Ejemplo: Neurogénesis

Formación de células del SNC



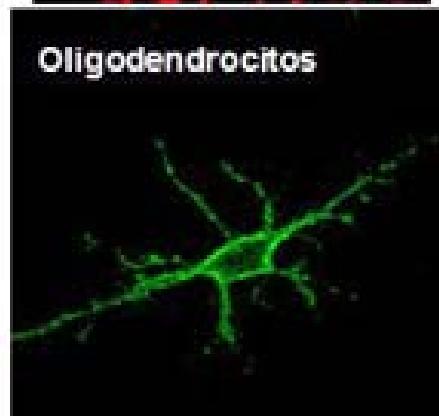
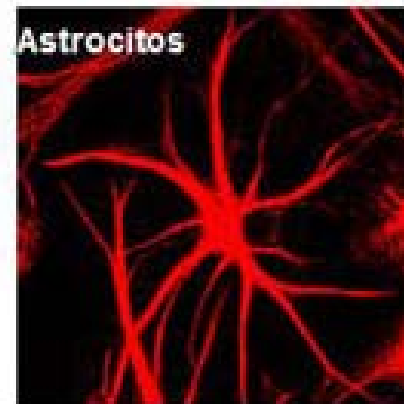
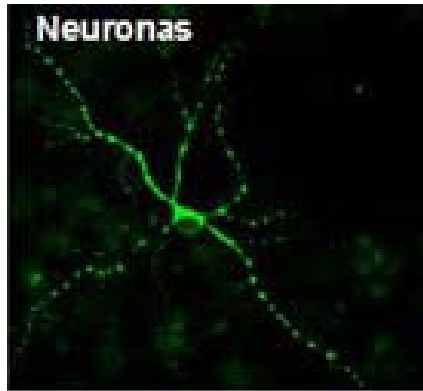
Algunas funciones de la Neuroglia:

- Estructura de soporte del encéfalo (dan la resistencia).
- Separan y aíslan grupos neuronales entre sí.
- Guían a las neuronas durante el desarrollo del cerebro.
- Algunas participan en la nutrición de la neurona.
- Participan en procesos de reparación del Sistema Nervioso

Son importantes almacenes de glucógeno

Forman la mielina en los axones de las neuronas en el SNC

Células Gliales
Sostén de células neuronales



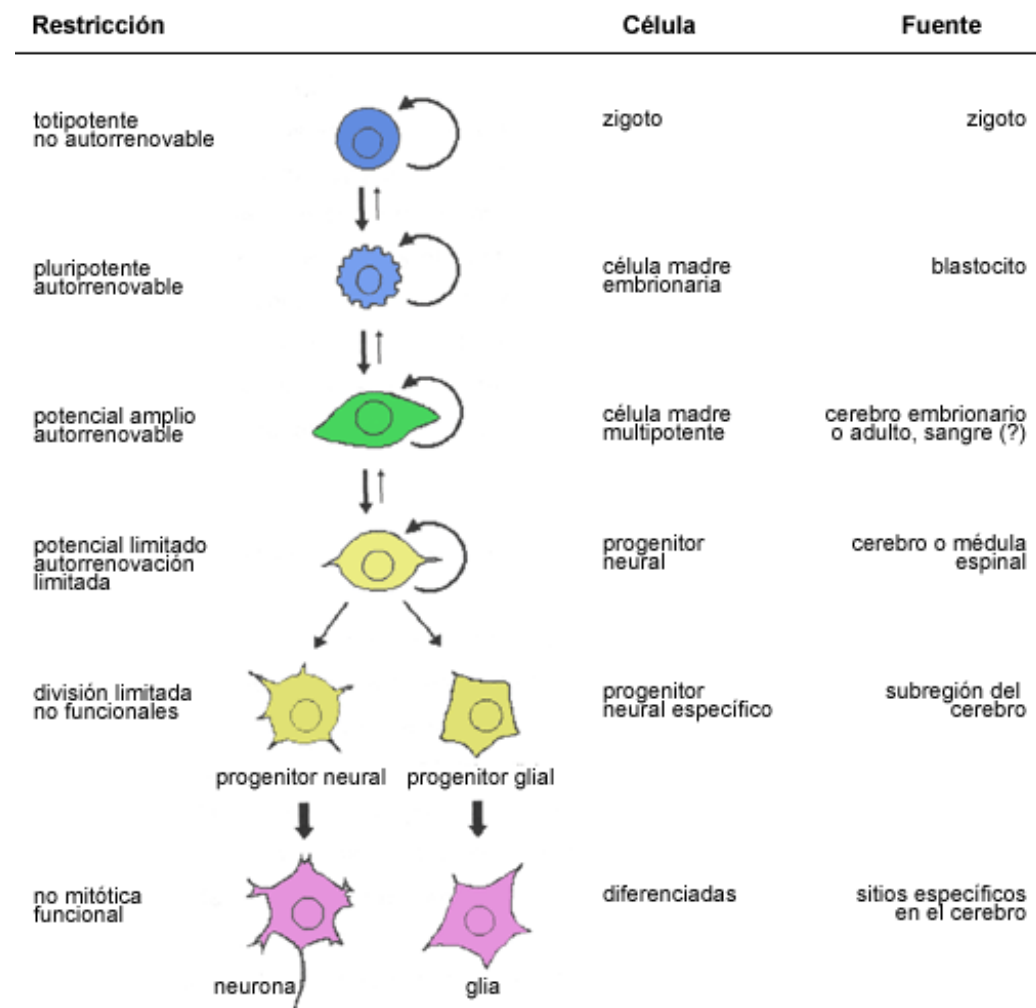


Figura 1. Células pluripotentes con potencial capacidad neural

Clases de células madres que dan origen a neuronas. El esquema muestra las células en orden jerárquico empezando con las más primitivas y multipotentes hacia las más restringidas