

---

# EL CONTROL DEL CICLO CELULAR

Autores:

- Estela García Jimenez
  - Vanesa Herrada Rojas
  - Guillermo Gambero Mota
-

# CONTROL DEL CICLO CELULAR

## 1-. INTRODUCCIÓN

- DEFINICIÓN CICLO CELULAR
- FASES DEL CICLO

## 2-. CONTROL INTRACELULAR

- PUNTOS DE CONTROL
- REGULADORES DE LA PROGRESIÓN CELULAR. FAMILIAS CDK Y CICLINAS
- ENTRADA EN MITOSIS Y SALIDA A INTERFASE
- DETENCIÓN DEL CICLO CELULAR
  - P53 Y RB
  - INHIBIDORES DE LA CDK
- MUERTE CELULAR PROGRAMADA (APOPTOSIS). MECANISMO MOLECULAR

## 3-. CONTROL EXTRACELULAR

- ACTIVADORES DE LA PROGRESIÓN: MITÓGENOS, F. CRECIMIENTO Y F. SUPERVIVENCIA
  - INHIBIDORES
-

---

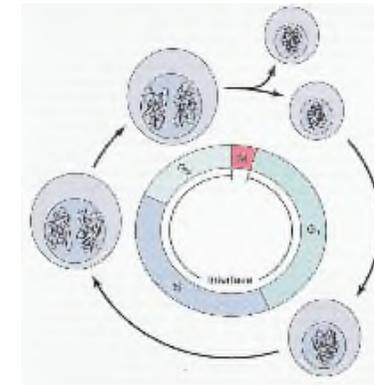
# INTRODUCCIÓN

---

# INTRODUCCIÓN

**DEFINICIÓN CICLO CELULAR:** Mecanismo por el cual una célula, siguiendo una secuencia ordenada de acontecimientos, duplica su contenido y se divide en dos.

El objetivo más importante, no obstante, será transmitir su información genética correctamente a la descendencia lo cual exige la **replicación** fiel y **segregación** correcta de dicha información.

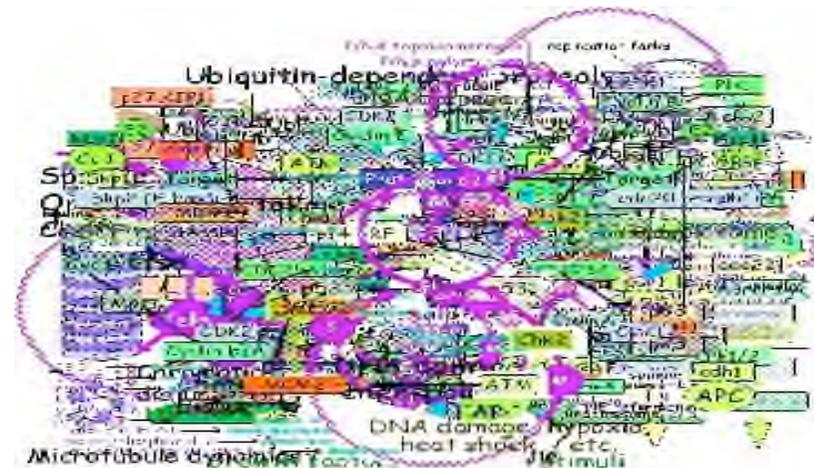


-Diferencia entre **procariotas** y **eucariotas** (red compleja de proteínas reguladoras muy conservadas evolutivamente que definen el llamado **sistema de control del ciclo celular**).

# SISTEMA DE CONTROL DEL CICLO CELULAR

Este sistema asegura:

- Sucesión de los distintos procesos en una **secuencia ordenada** en el tiempo.
- Cada proceso ocurra **una sola vez** por ciclo.
- Una vez se activa un proceso, éste ocurra de manera **completa e irreversible**.
- Pueda funcionar correctamente incluso cuando algunas partes vayan mal.

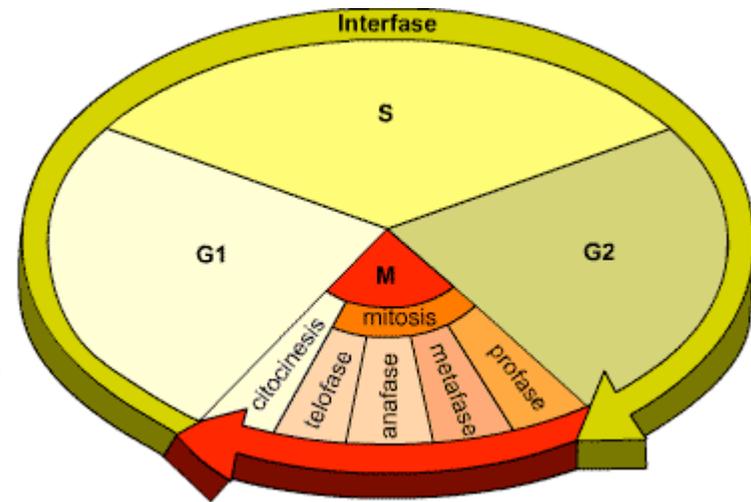


# FASES DEL CICLO CELULAR

## FASES FUNDAMENTALES:

-**Fase S** o de síntesis en la que ocurre **replicación** del genoma.

-**Fase M** o de mitosis en la que ocurre la **segregación** de los cromosomas y la división celular.



## FASES DE “DESCANSO”:

-**Fase G<sub>1</sub>** (gap 1): la célula es **metabólicamente activa**. Puede llegar a entrar en fase G<sub>0</sub>.

-**Fase G<sub>2</sub>** preparativos para la entrada en mitosis.

---

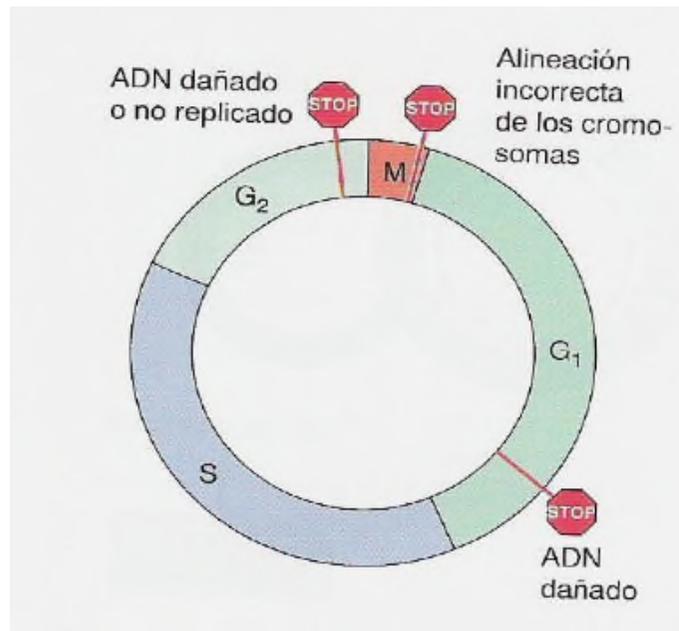
# CONTROL INTRACELULAR

---

# PUNTOS DE CONTROL

La progresión a través del ciclo se regula por mecanismos inhibidores, como ya se ha dicho, que van a detenerlo en los **puntos de control** específicos cuando los acontecimientos no se ha completado, se ha producido daño en el DNA o las condiciones son desfavorables.

Los puntos de control más importantes:



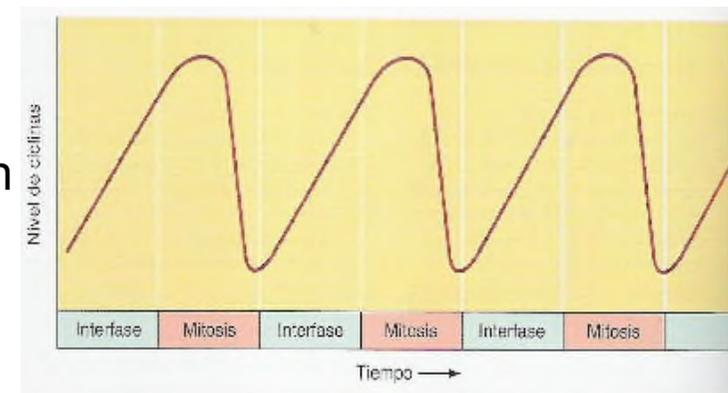
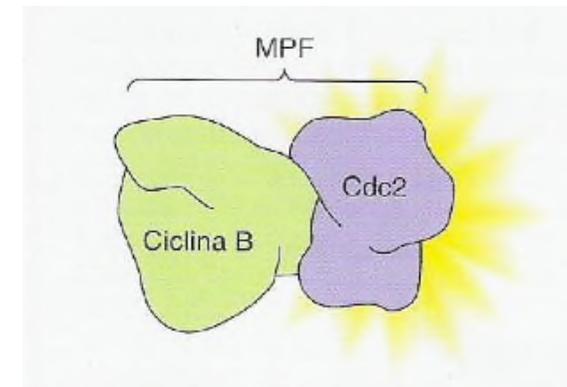
# REGULADORES DE LA PROGRESIÓN CELULAR

(Por orden de descubrimiento)

- **MPF** (factor promotor de la maduración): Propiciaban la entrada en la fase M.

- **Cdc2** (descubierto en mutantes de ciclo de división celular): detenían crecimiento en determinados puntos del ciclo. Es una proteína cinasa de expresión constitutiva.

- **Ciclina B**: Se degradan en M y se acumulan durante interfase.



# ACTIVACIÓN DE MPF

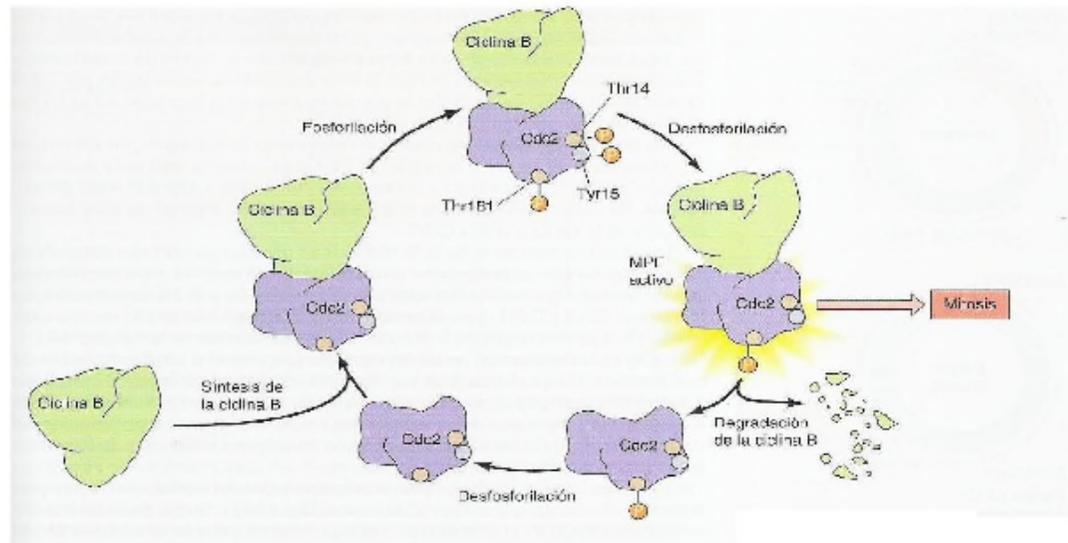
## Pasos:

- **Síntesis** de **cyc B** comienza en S.
- El complejo **Cdc2/cycB** ahora activo permite que se fosforilen ahora dos lugares concretos en cdc2:

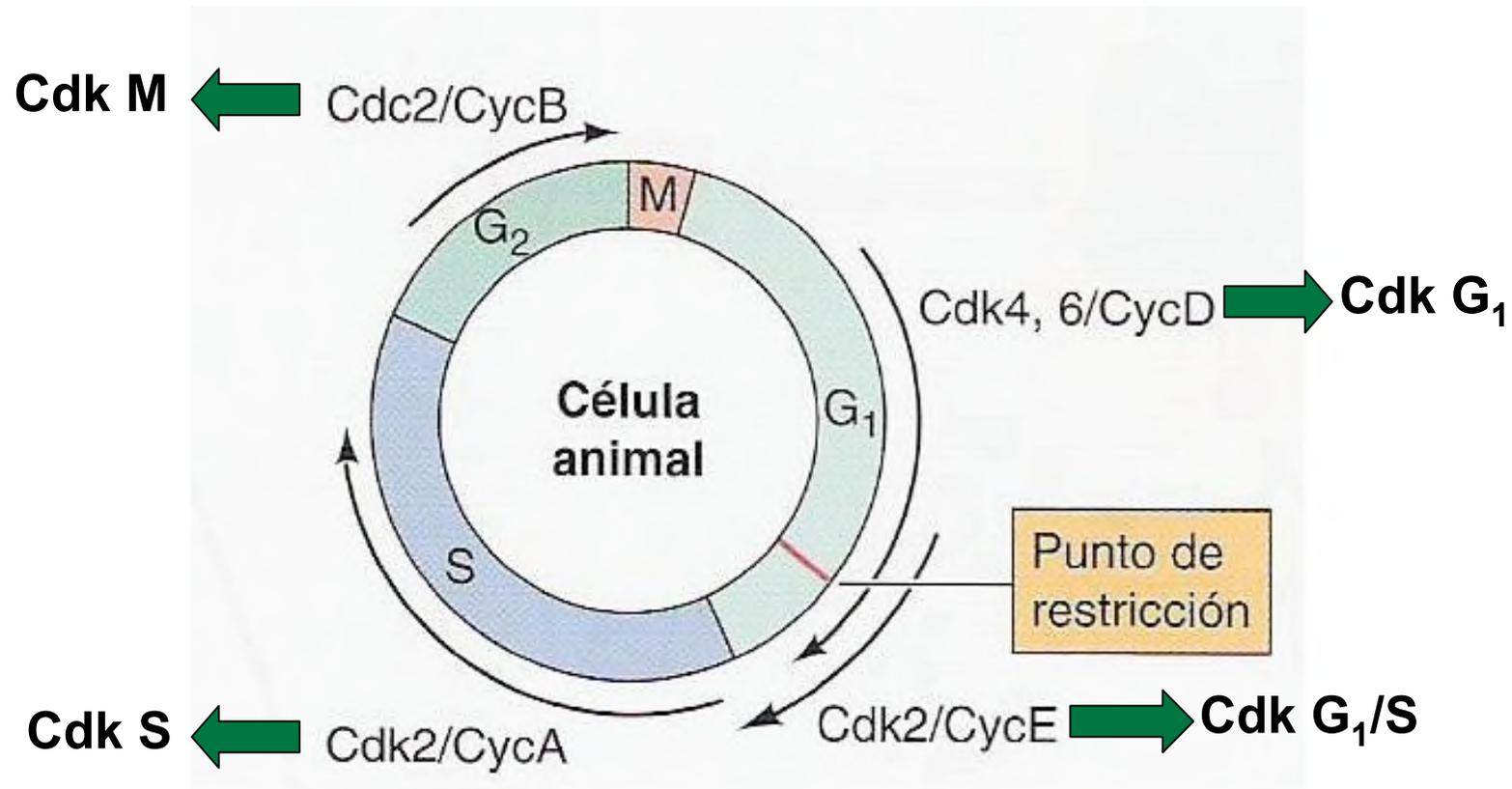
-Thr 161: requerida para la **actividad** cinasa de cdc2.

-Tyr 15 (y Thr14) por Wee1 (quinasa). **Inactivan** a cdc2.

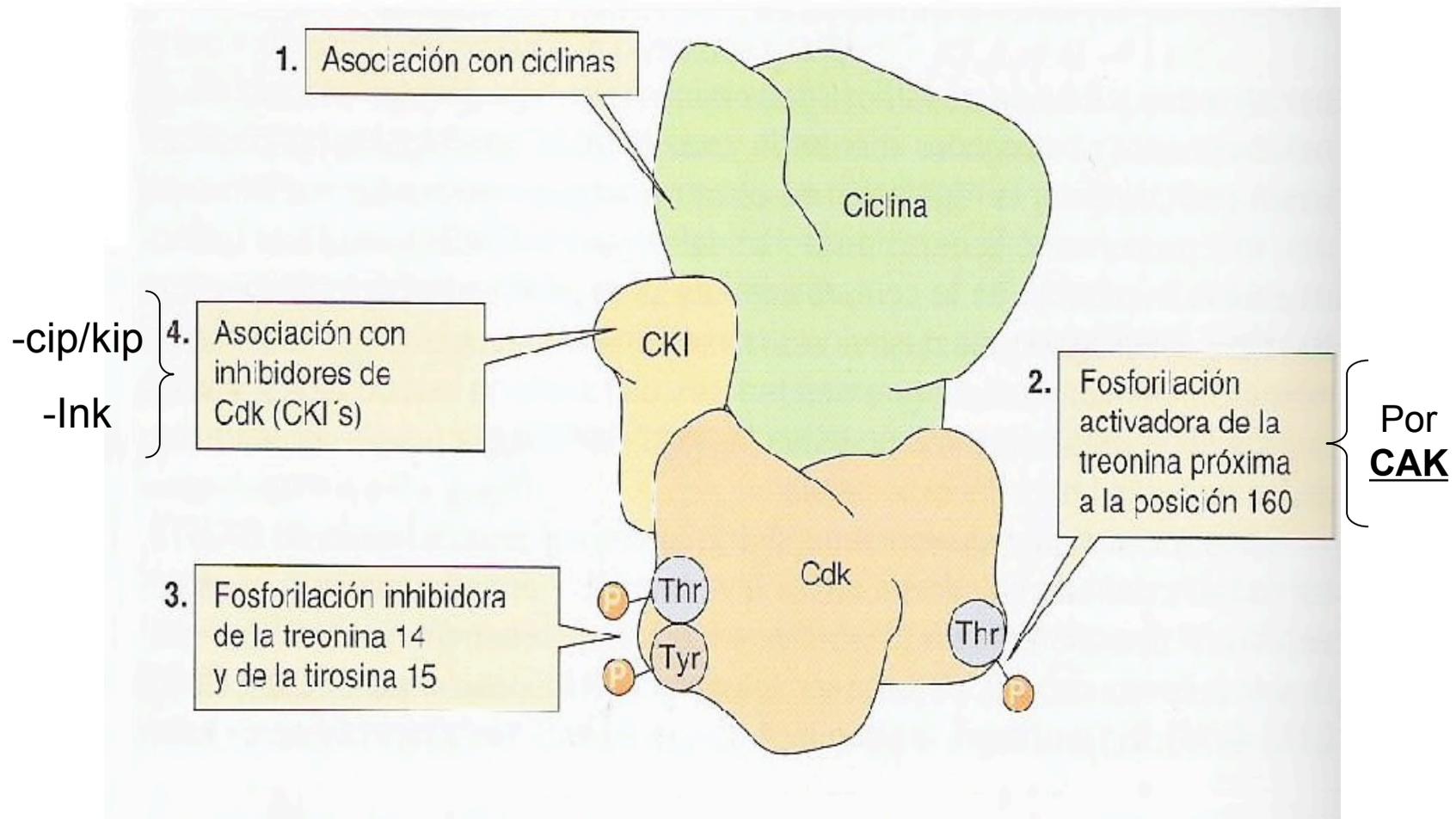
• En M actúa fosfatasa (cdc25) que elimina P de Tyr 15: se activa cdc2 y, por tanto, se activan los procesos de la mitosis.



# FAMILIAS DE CICLINAS Y QUINASAS DEPENDIENTES DE LAS CICLINAS (CDK)



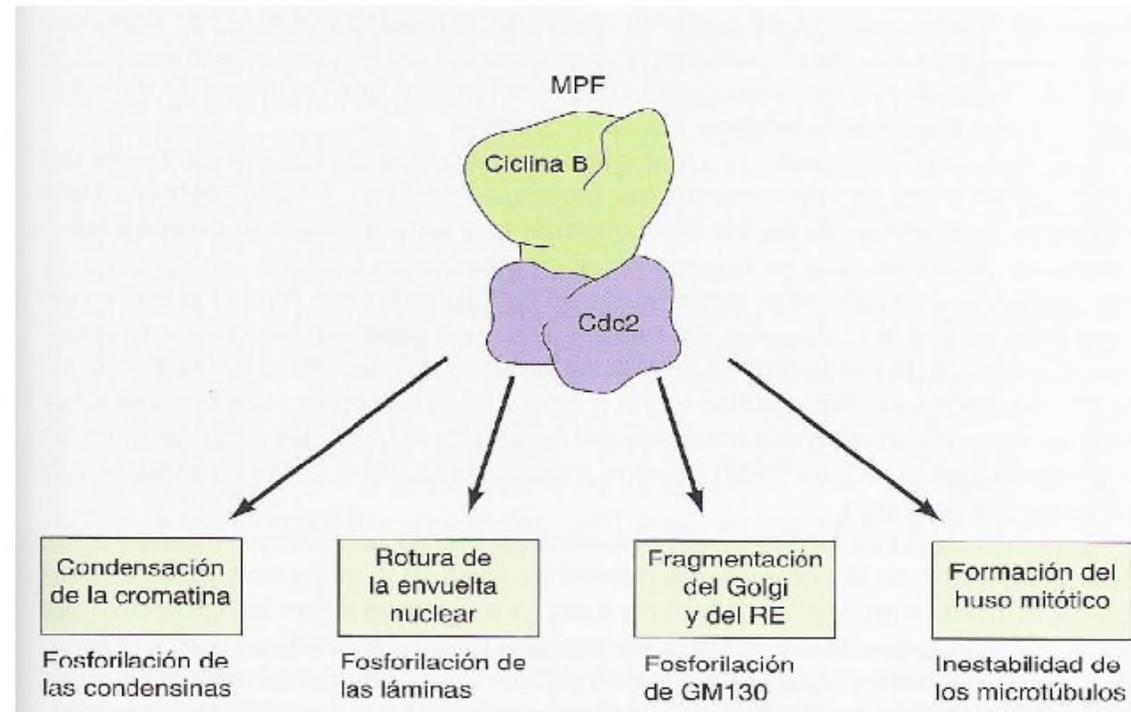
# MECANISMOS DE REGULACIÓN DE CDK



# ENTRADA EN MITOSIS

**MPF** regula el paso  $G_2 \rightarrow M$  de forma directa fosforilando a **proteínas estructurales involucradas** en mitosis e indirectamente por fosforilación de otras cinasas posteriores (Fig).

Una vez ha ocurrido Metafase, se da proteólisis de dichas proteínas estructurales mediada por ubiquitinización la cual es llevada a cabo por **APC** (complejo promotor de anafase) que es activada precisamente por el propio MPF al inicio de M (aunque no se activa hasta que no se rebasa metafase).

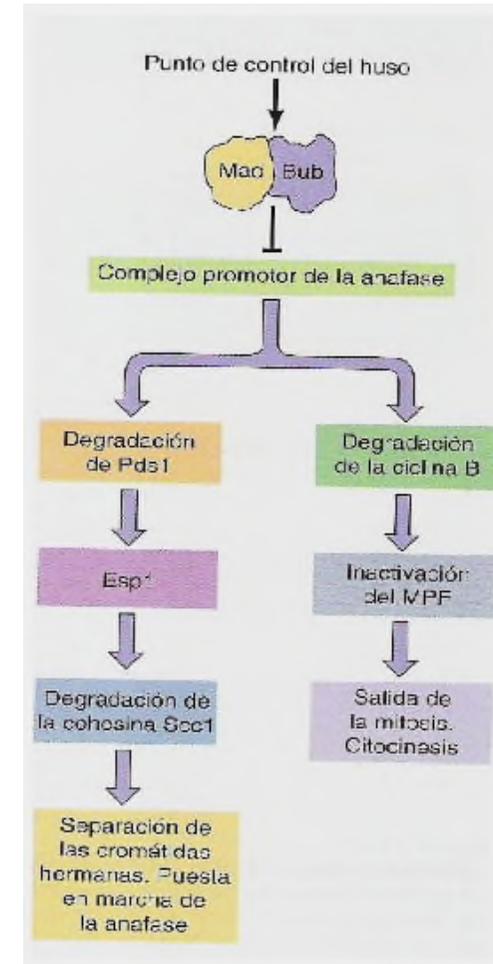


# PUNTO DE CONTROL DEL HUSO. SALIDA DE MITOSIS

Un solo cromosoma no alineado (señal negativa) induce producción de **complejos Mad/Bub** (dímero) que inhiben a APC (no se avanza hacia anafase).

Cuando todos alineados, no se produce Mad/Bub, APC se activa produciéndose:

- Degradación proteolítica de componentes del complejo de **cohesinas** (Scc1, mantienen las cromátidas unidas) de forma indirecta (Fig).
- Degradación mediada por ubiquitinación de la **ciclina B**: se inactiva MPF por lo que ocurren procesos contrarios que en entrada en M y se produce citocinesis y entrada en interfase.



# DETENCIÓN DEL CICLO CELULAR

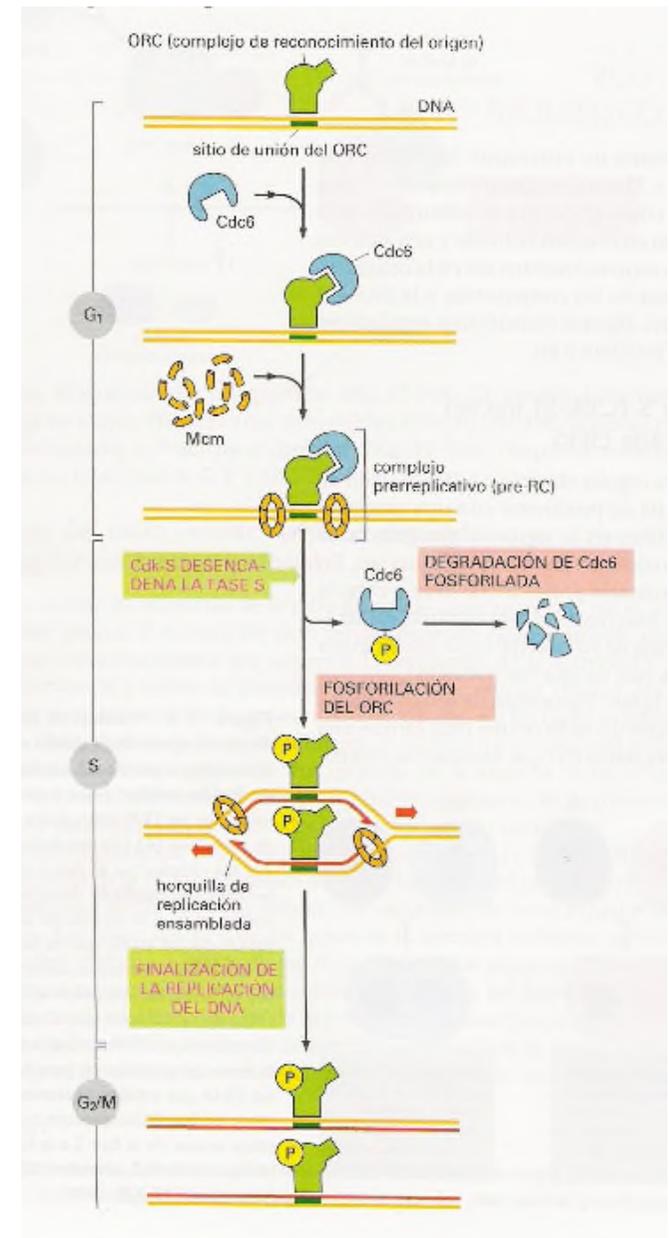
## 1.-DNA SIN REPLICAR TOTALMENTE

(Restricción de la replicación a una vez por ciclo)

Para que se produzca replicación se requiere:

- **ORC** (complejo de reconocimiento del origen)
- **Cdc6** se une a ORC y lo activa. Sus niveles aumentan al principio de G<sub>1</sub>
- **MCM** su unión a ORC está regulada para que solo ocurra durante G<sub>1</sub> permitiéndose que replicación se inicie cuando entre en fase S.

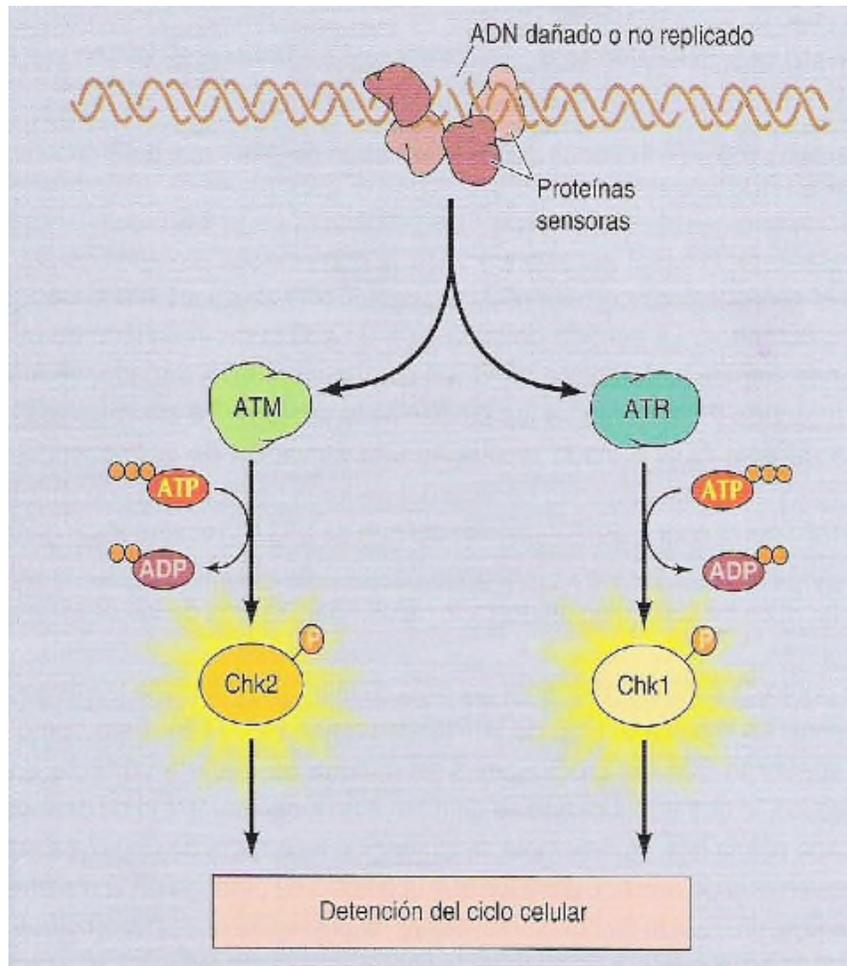
Esto constituye el complejo prerreplicativo (Pre RC) al cual se une **Cdk-S** activándolo y evitando doble replicación (Fig). CDK-M colabora manteniendo este proceso.



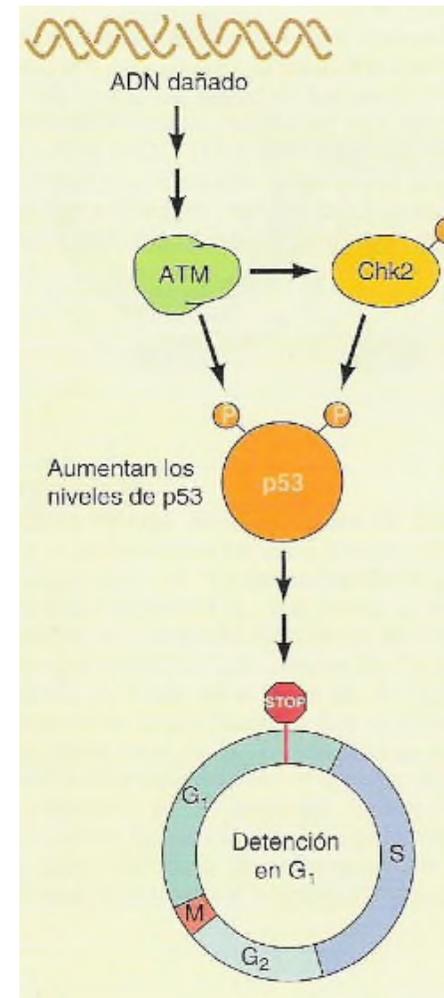
# DETENCIÓN DEL CICLO CELULAR

## 2.-DNA DAÑADO: (en cualquier punto de control)

Mecanismo general:

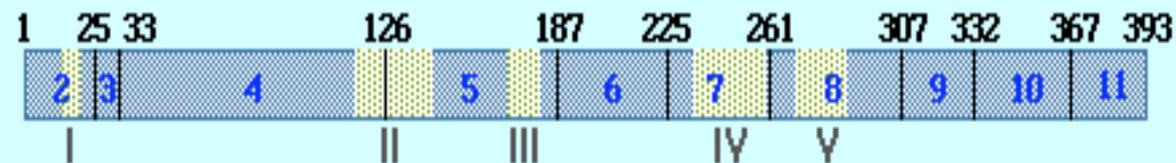


Mecanismo específico de mamíferos:



# P53: ORGANIZACIÓN ESTRUCTURAL

## Structural organization of p53 protein



  
Transcriptional  
activation Domain

  
Sequence-specific  
DNA binding Domain

  
Tetramerization  
Domain

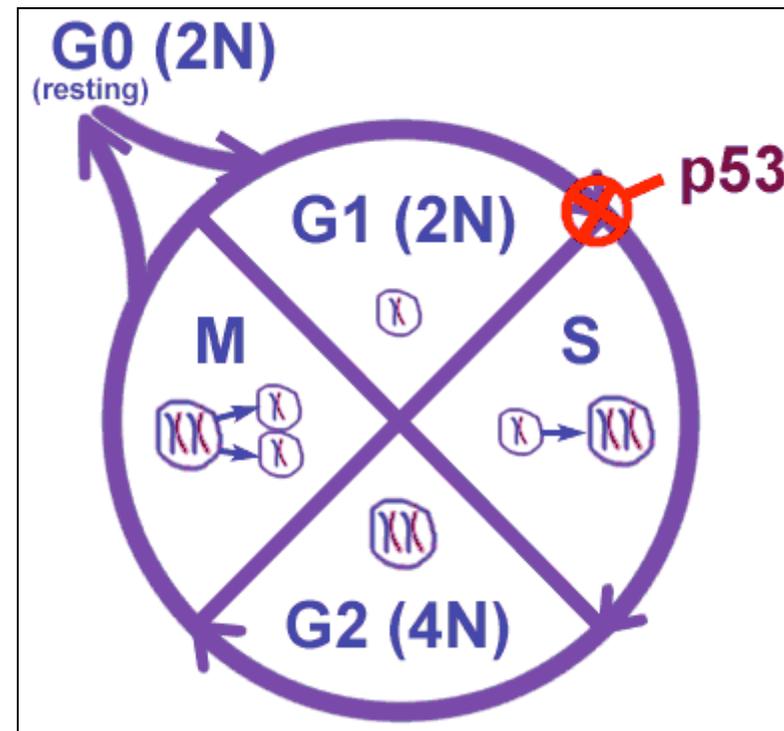
 : Exon

 : Evolutionarily conserved regions

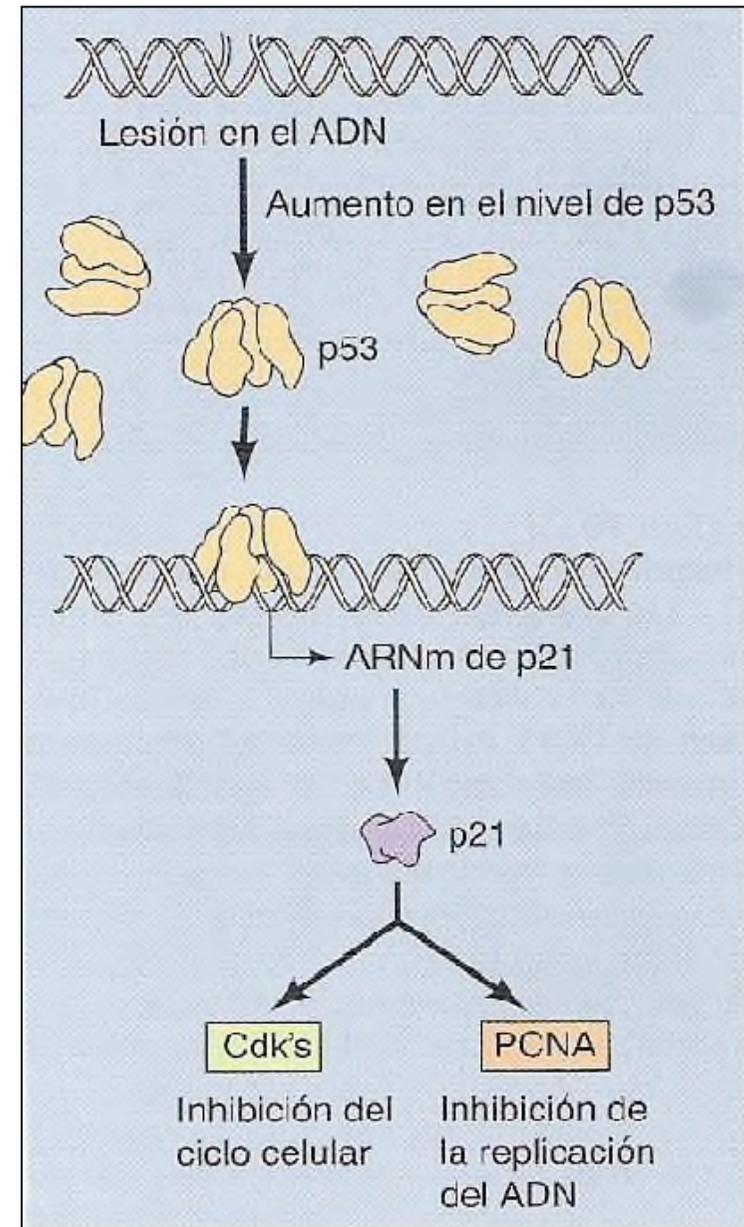
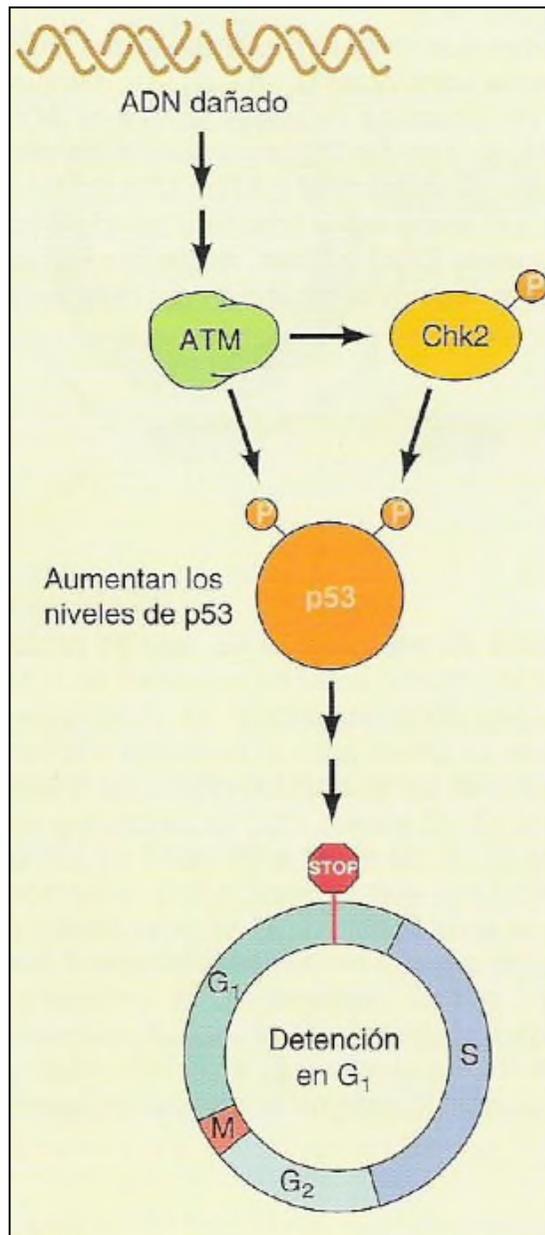


# FUNCIONES DE P53

- Supresor de tumores
- Inhibe el crecimiento celular
  - Induce una parada del ciclo celular en G1
  - Activa la apoptosis.
- Regulación de la transcripción
  - Inhibidores del ciclo celular
  - Activa la reparación de los daños en el DNA
  - inhibición de la angiogénesis
  - inducción de la apoptosis.
  - MDM2
    - Quien a su vez regula a p53

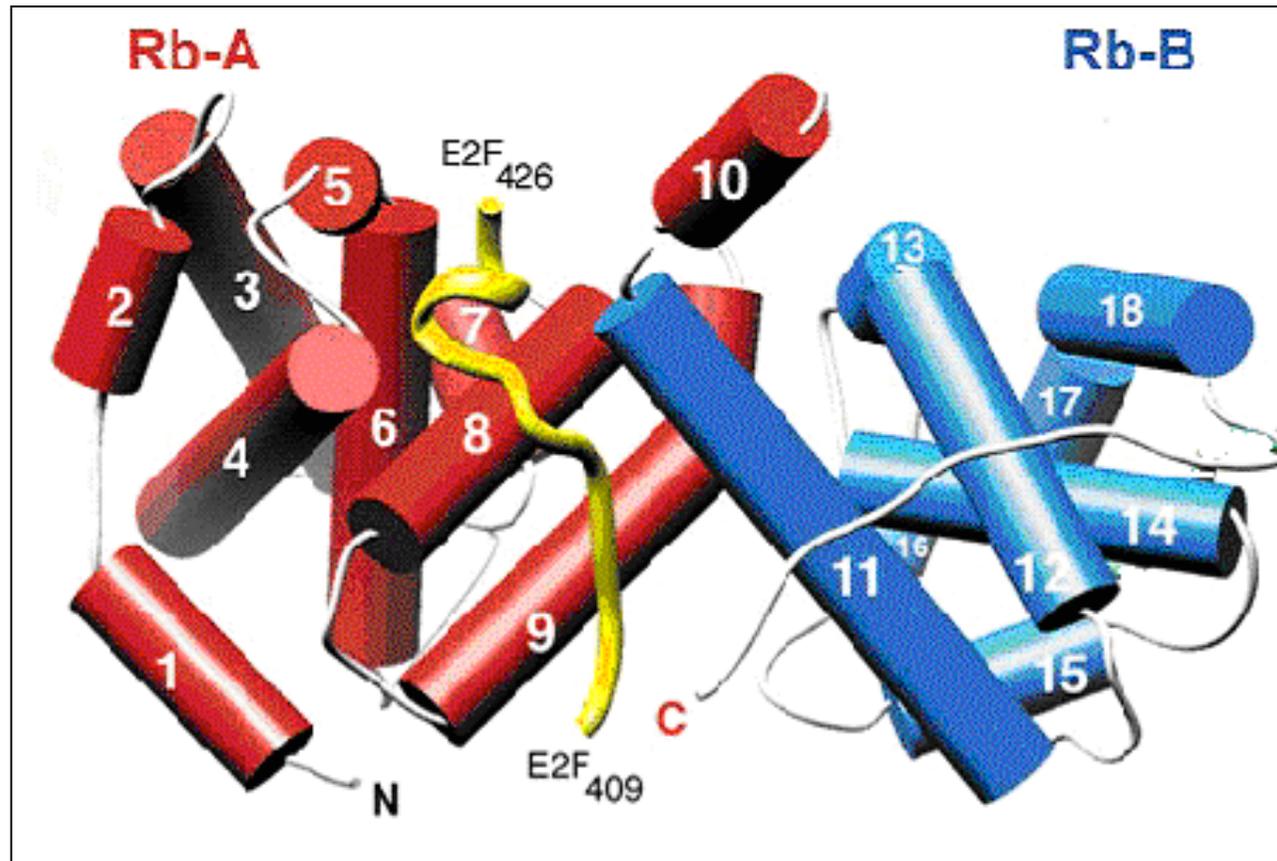


# MECANISMO DE ACCIÓN DE P53



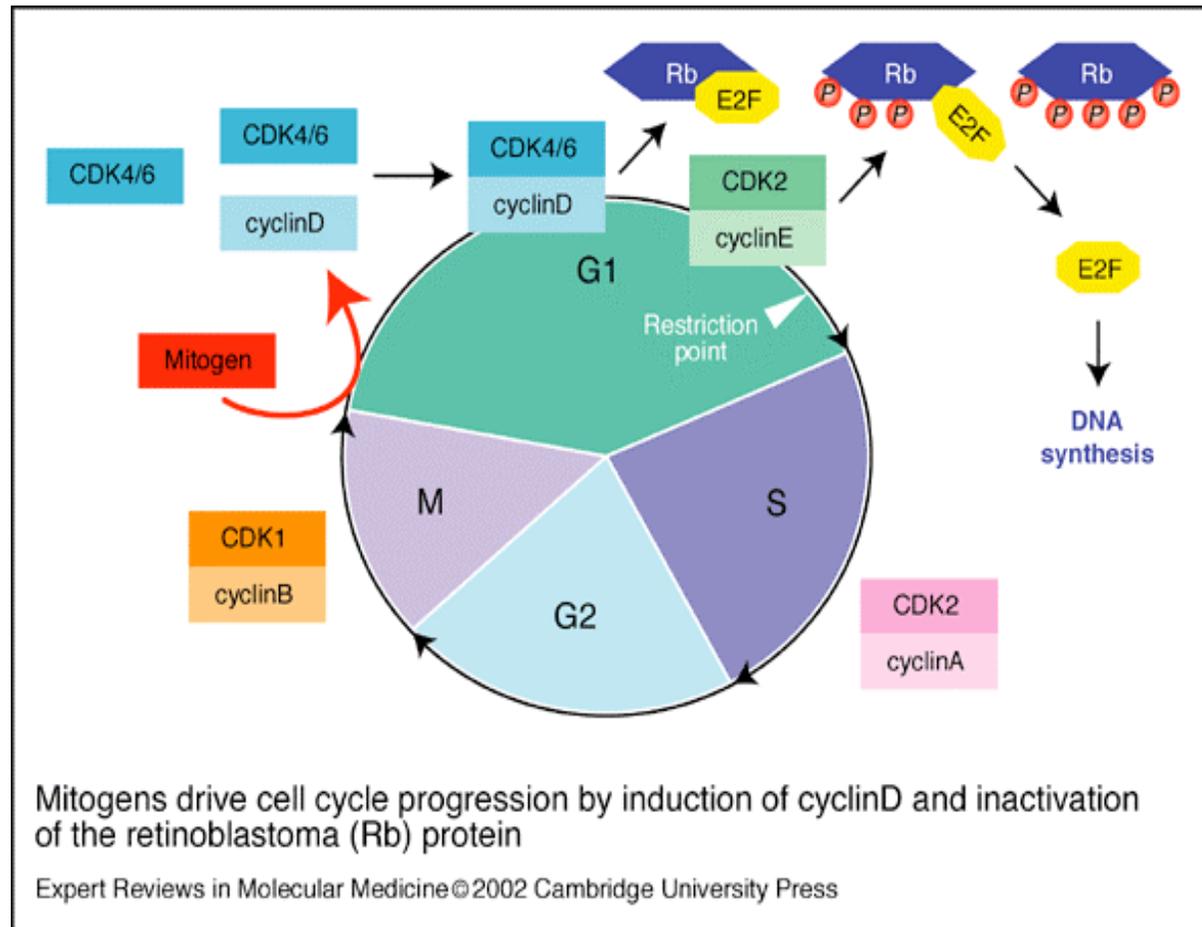
# RETINOBLASTOMA (RB)

- Supresor de tumores
- Inhibidor de la proliferación celular por unión a E2F.
- Actúa como factor de transcripción de genes que inhiben el ciclo como TGF-b1 y TGF-b2 en queratinocitos (inhibe en G1).
- Puede participar en apoptosis mediada por p53.



# MECANISMO DE ACCIÓN DE RB

- Activa (Hipofosforilada)
  - Se une a E2F
    - Evita la transcripción de genes relacionados con la progresión del ciclo celular
- Inactiva (hiperfosforilada)
  - Fosforilación mediada por complejos Cdk G1/S



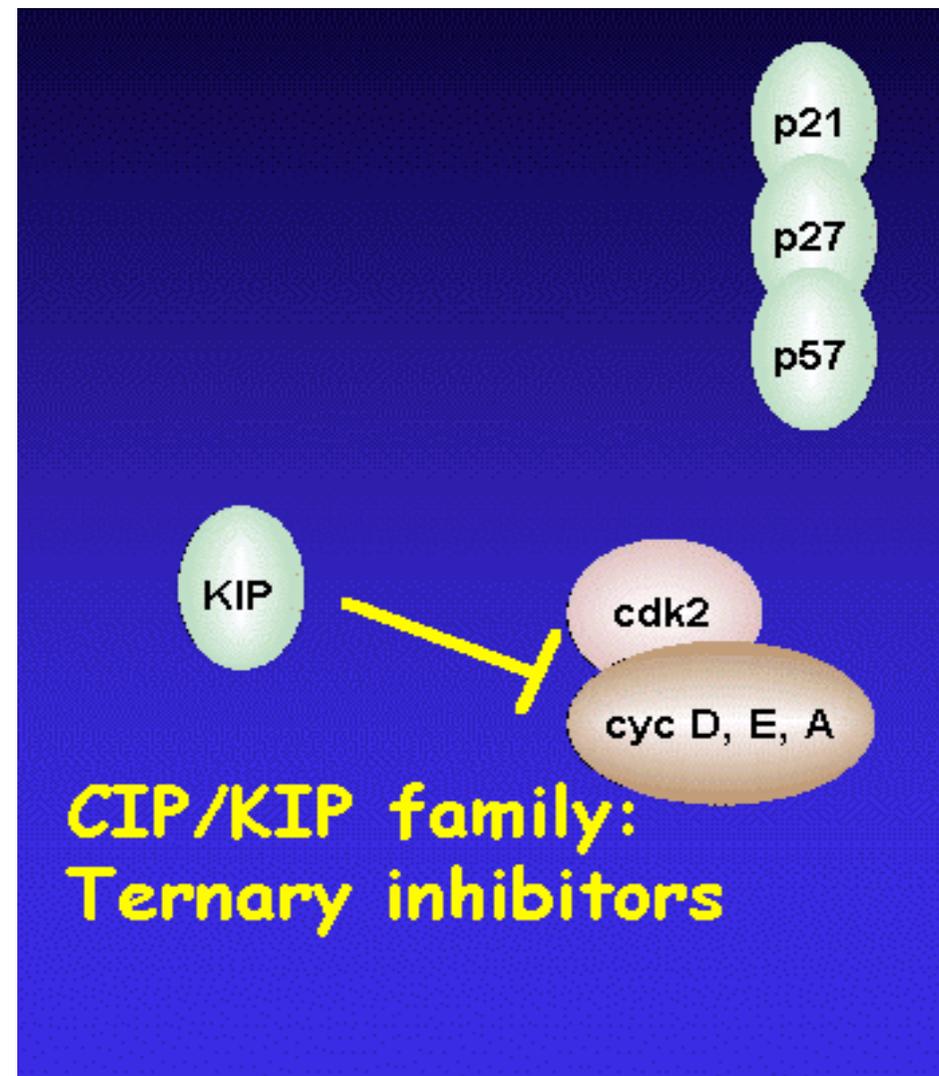
---

# INHIBIDORES DE LOS COMPLEJOS CICLINA/CDK

- Recordemos que hay diversas señales que inhiben la progresión del ciclo.
  - Los efectos de señales inhibitoras pueden ser mediados por los reguladores de la maquinaria del ciclo celular, con frecuencia a través de la activación de inhibidores de los complejos ciclina-CDK. Dos familias de estos inhibidores en el control del ciclo celular en los mamíferos:
    - 1) Familia KIP/CIP
    - 2) Familia INK4
-

## FAMILIA KIP/CIP

- p21, p27 y p57
- Interactúan e inhiben la actividad cinasa de los complejos cdk G1, cdk G1/S, cdk S y cdk G2.



# MIEMBROS DE LA FAMILIA KIP/CIP:

## ■ p21

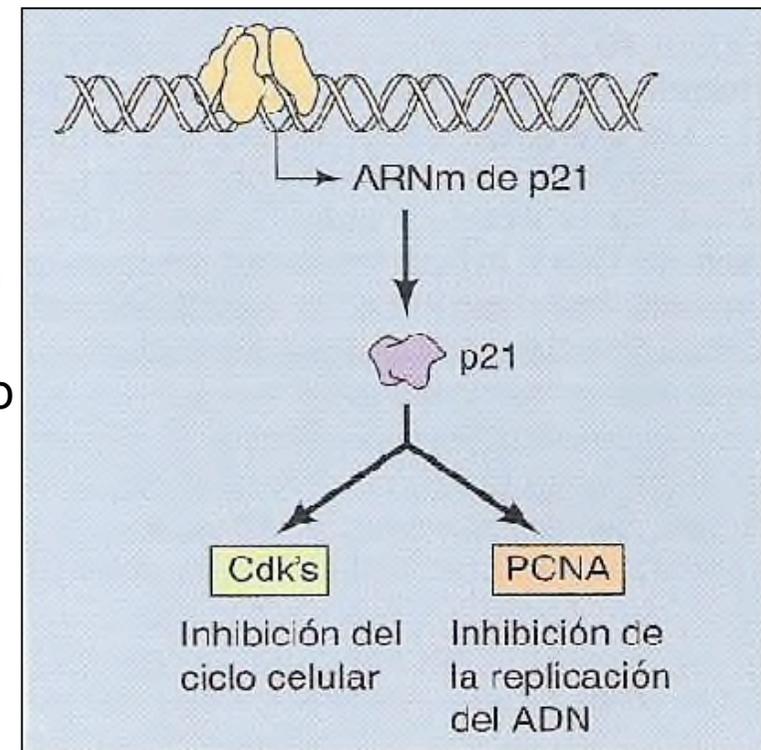
- Inducido por la proteína p53.
- interactúa con:
  - Complejos cdk G1(parada en fase G1)
  - PCNA
  - subunidad de DNA polimerasa
    - Inhibición directa de síntesis de DNA.

## ■ p27

- Media señales inhibitoras del crecimiento como TGF- $\beta$ .
- Bloquea en G0 y G1 por unión al complejo ciclina E/CDK2.
- Diana de agentes mitógenos: los niveles de p27 disminuyen  $\rightarrow$ proliferación celular.

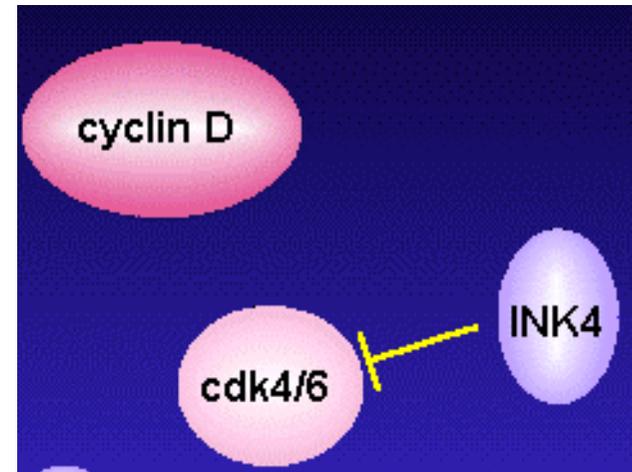
## ■ p57

- Ruta de expresión tejido-específica que sugiere un papel especializado en el control del ciclo celular.



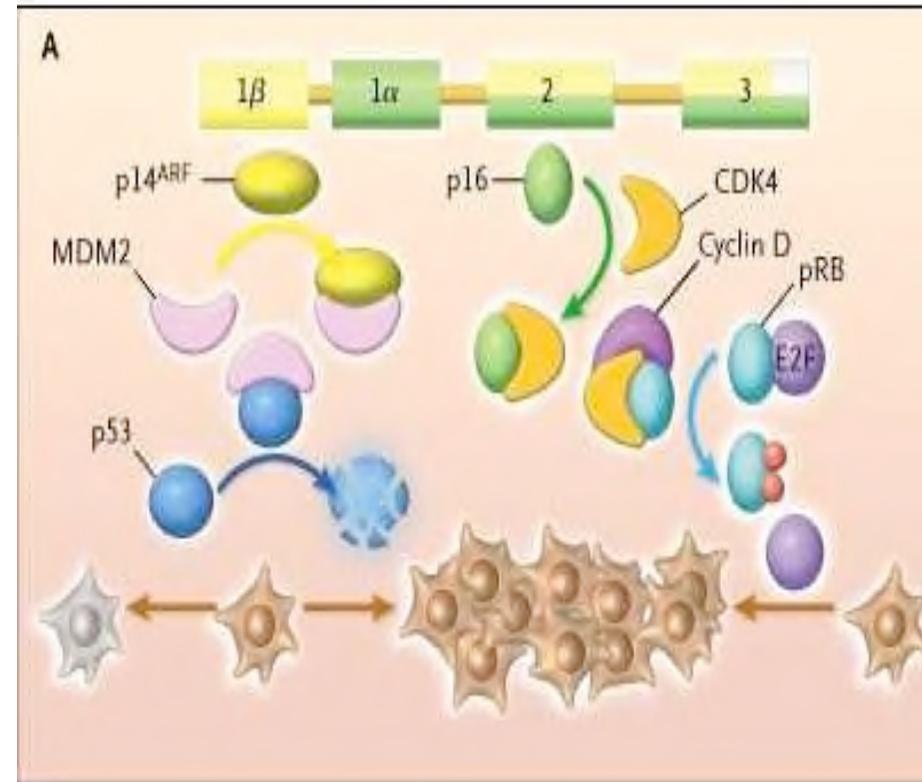
## FAMILIA INK4

- **Varias proteínas** de pequeño tamaño: p14, p15, p16, p18 y p19.
- Inhibición específica de cdk G1.
- Se unen a CDK4/6 bloqueando la interacción de éstas con la ciclina D.
- **p15**
  - gran homología estructural con p16 pero presentan funciones biológicas distintas.
  - inducido por TGF- $\beta$ .
- **p18** y **p19** también responden a estímulos extracelulares. Por ejemplo, algunos tipos de células tratadas con interferón alteran la expresión de p18.



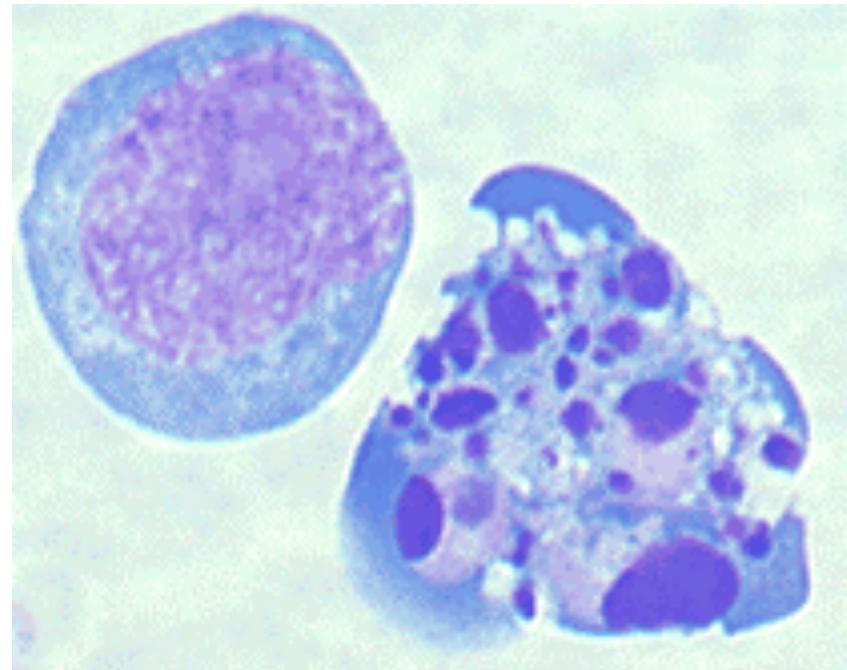
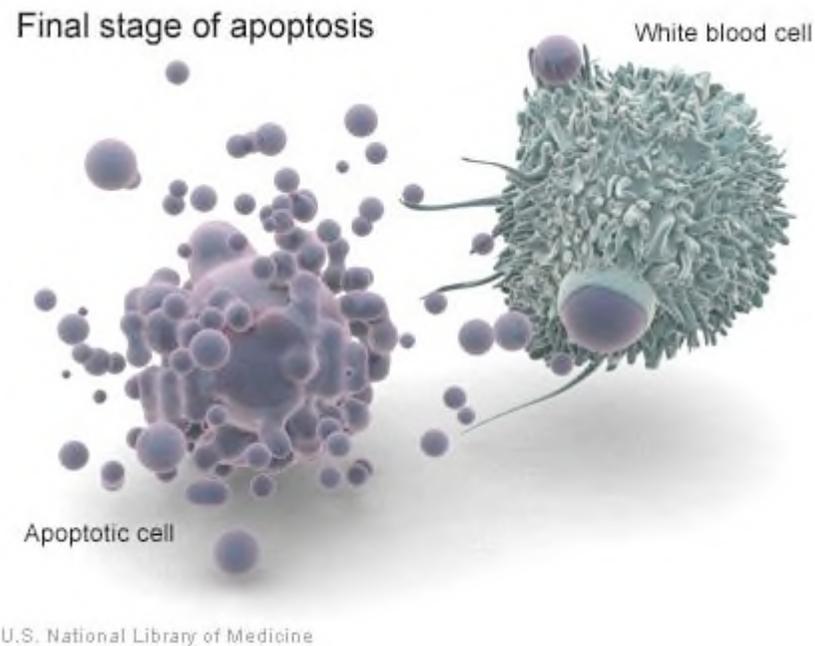
## FAMILIA INK4: p14 y p16

- **p14**
  - Codificada en el gen CDKN2A
  - Inhibidor de MDM2 (actividad ubiquitina ligasa).
    - amplía el tiempo en el que p53 permanece activo.
- **P16**
  - Codificada en el gen CDKN2A
  - inhibidor del CDK4 (G1/S)
    - Se inhibe la fosforilación de Rb
- La pérdida de CDKN2A contribuye a la génesis tumoral por medio de alterar la vía del Rb y de p53



# MUERTE CELULAR PROGRAMADA (APOPTOSIS)

**APOPTOSIS:** proceso fisiológico, controlado genéticamente, mediante el cual las células dañadas o células que ya han cumplido su ciclo vital, activan mecanismos que conducen a su propia destrucción.



# APOPTOSIS y NECROSIS

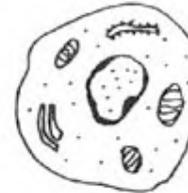
## ❖ NECROSIS

- Lesión mecánica, biológica o química
- Pérdida de la capacidad de regulación osmótica
- Hinchamiento y rotura de la membrana plasmática
- Liberación del contenido celular a las células adyacentes
- Respuesta inflamatoria

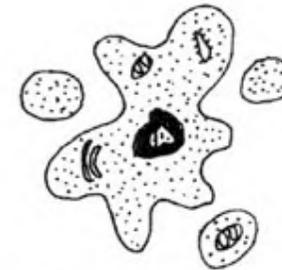
## ❖ APOPTOSIS

- Célula dañada o que ya ha cumplido su ciclo vital
- Encogimiento y condensación celular
- Colapso del citoesqueleto
- Desensamblaje de la envoltura nuclear y fragmentación del DNA nuclear
- Alteración de la superficie celular, cuerpos apoptóticos y fagocitosis

## NECROSIS



## APOPTOSIS



# PASOS DE LA APOPTOSIS

## ✓ CAMBIOS EN LA MEMBRANA PLASMÁTICA

-Cambios en la simetría de los fosfolípidos

## ✓ CAMBIOS EN LA MITOCONDRIA

-Desacoplamiento de la cadena de transporte de electrones y detención del metabolismo energético

-Producción de especies reactivas de  $O_2$

-Liberación de citocromo c

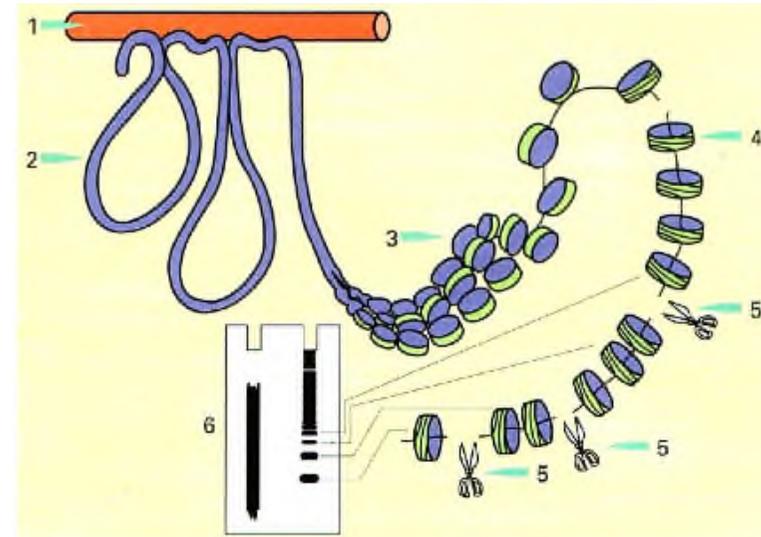
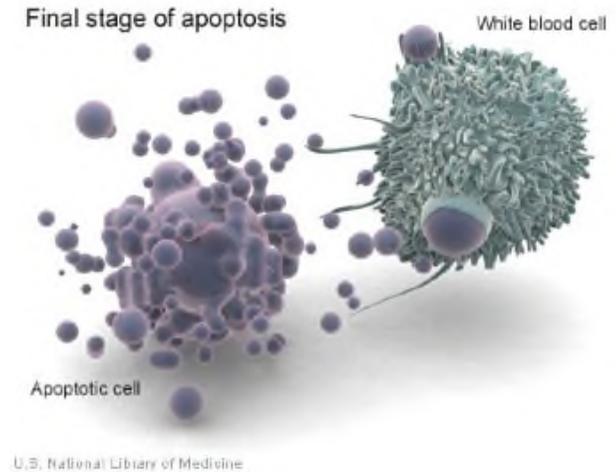
## ✓ CAMBIOS NUCLEARES

-Ruptura de la lámina nuclear

-Fragmentación del DNA (DNA espaciador)

## ✓ ELIMINACIÓN DE LA CÉLULA APOPTÓTICA

-Los cambios de la membrana plasmática son reconocidos por receptores específicos de los macrófagos



# MECANISMO MOLECULAR

- **CASPASAS** (cisteína-aspartato-proteasas)

- Precusores inactivos:  
**PROCASPASAS**

-Activación de procaspasas a través de **PROTEÍNAS ADAPTADORAS**

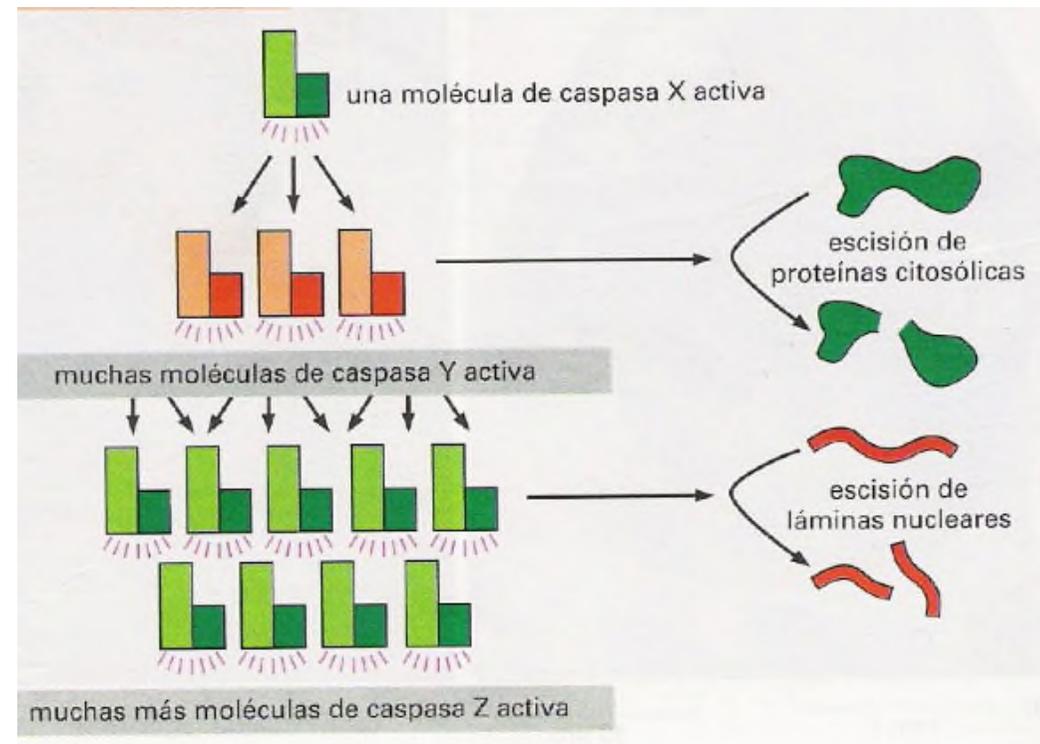
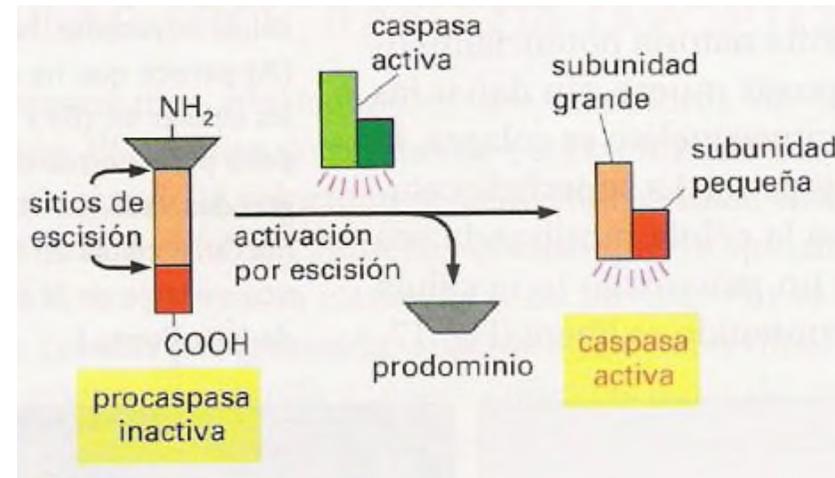
-**CASCADA PROTEOLÍTICA AMPLIFICADORA**

-**PROCASPASAS ACTIVADAS** escinden a proteínas clave de la célula

-Apoptosis puede ser inducida por dos vías:

- vía extrínseca

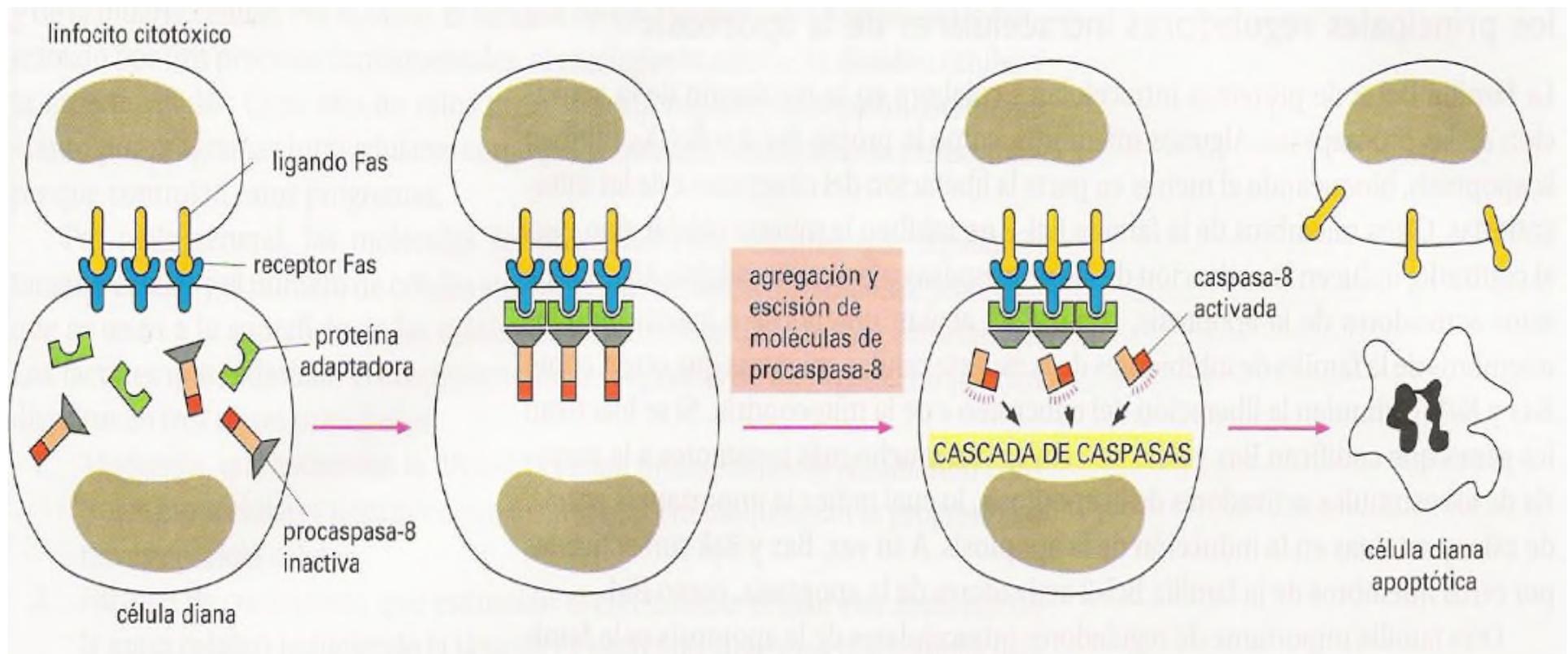
- vía intrínseca



# MECANISMO MOLECULAR

## 1) VÍA EXTRÍNSECA:

- Activación de los receptores de la superficie celular
- Ejemplo: linfocitos citotóxicos

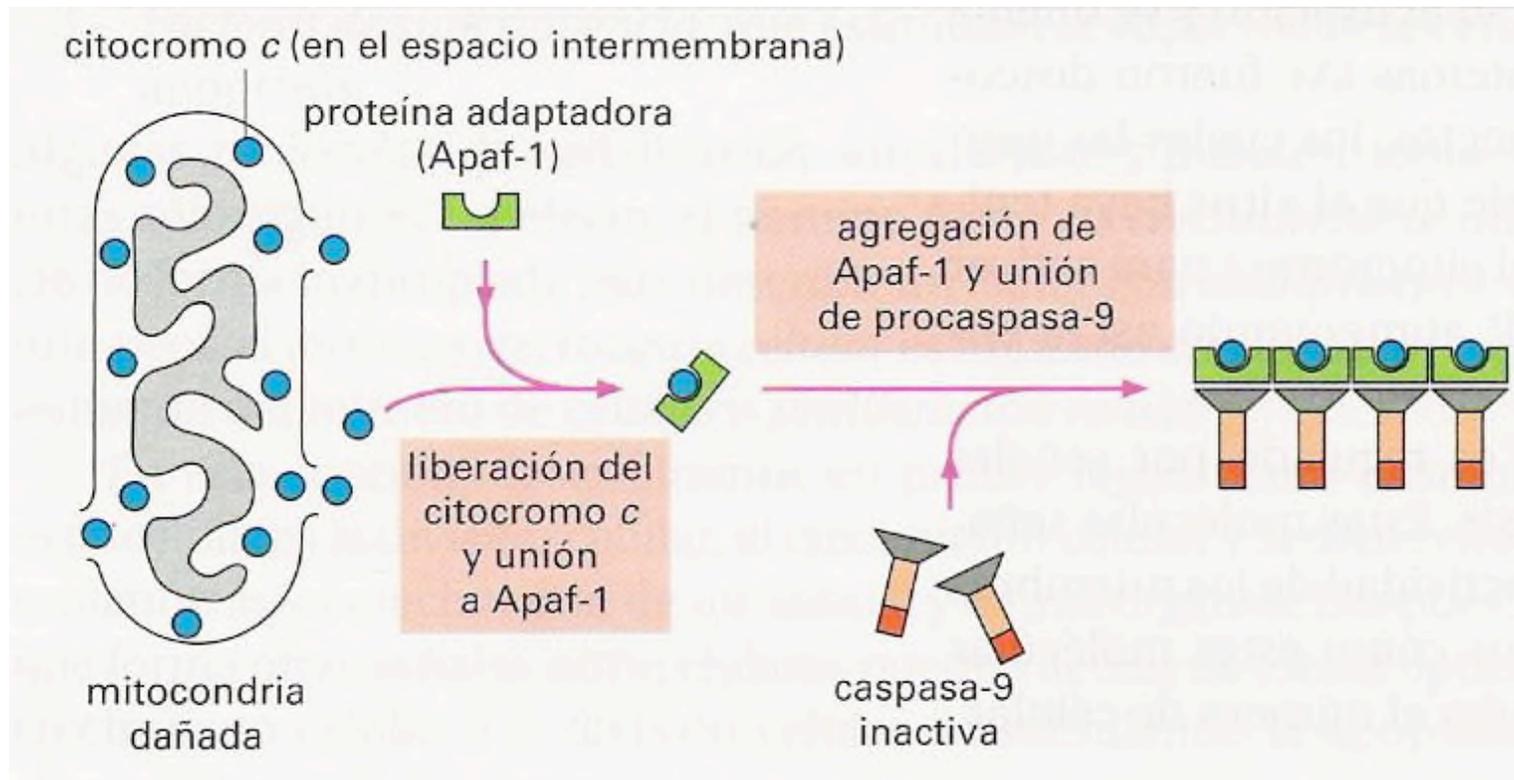


# MECANISMO MOLECULAR

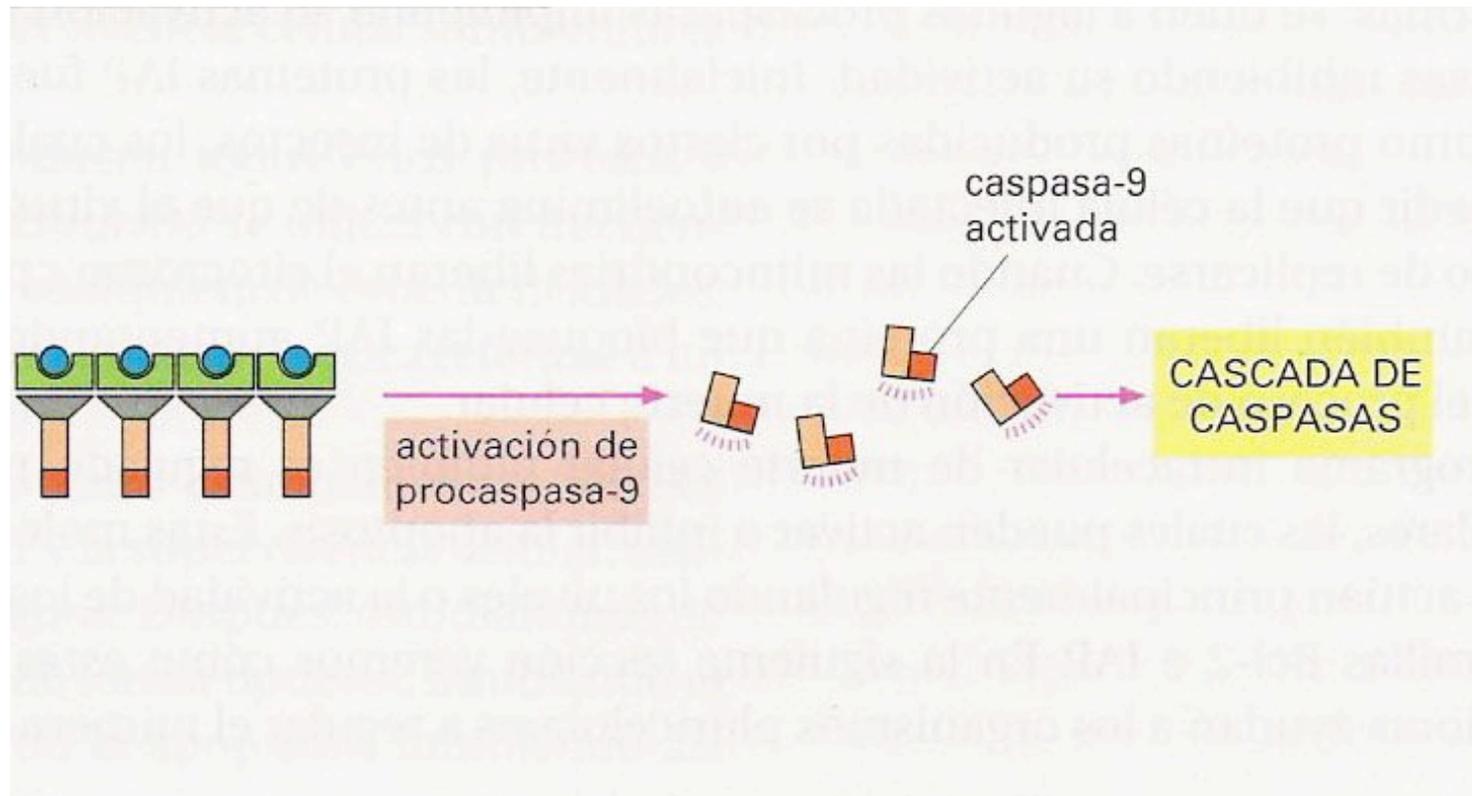
## 2) VÍA INTRÍNSECA:

-Células dañadas o estresadas pueden autoeliminarse induciendo la agregación y activación de las procaspasas desde el interior celular

-Ejemplo: daño irreversible en el DNA (p53)

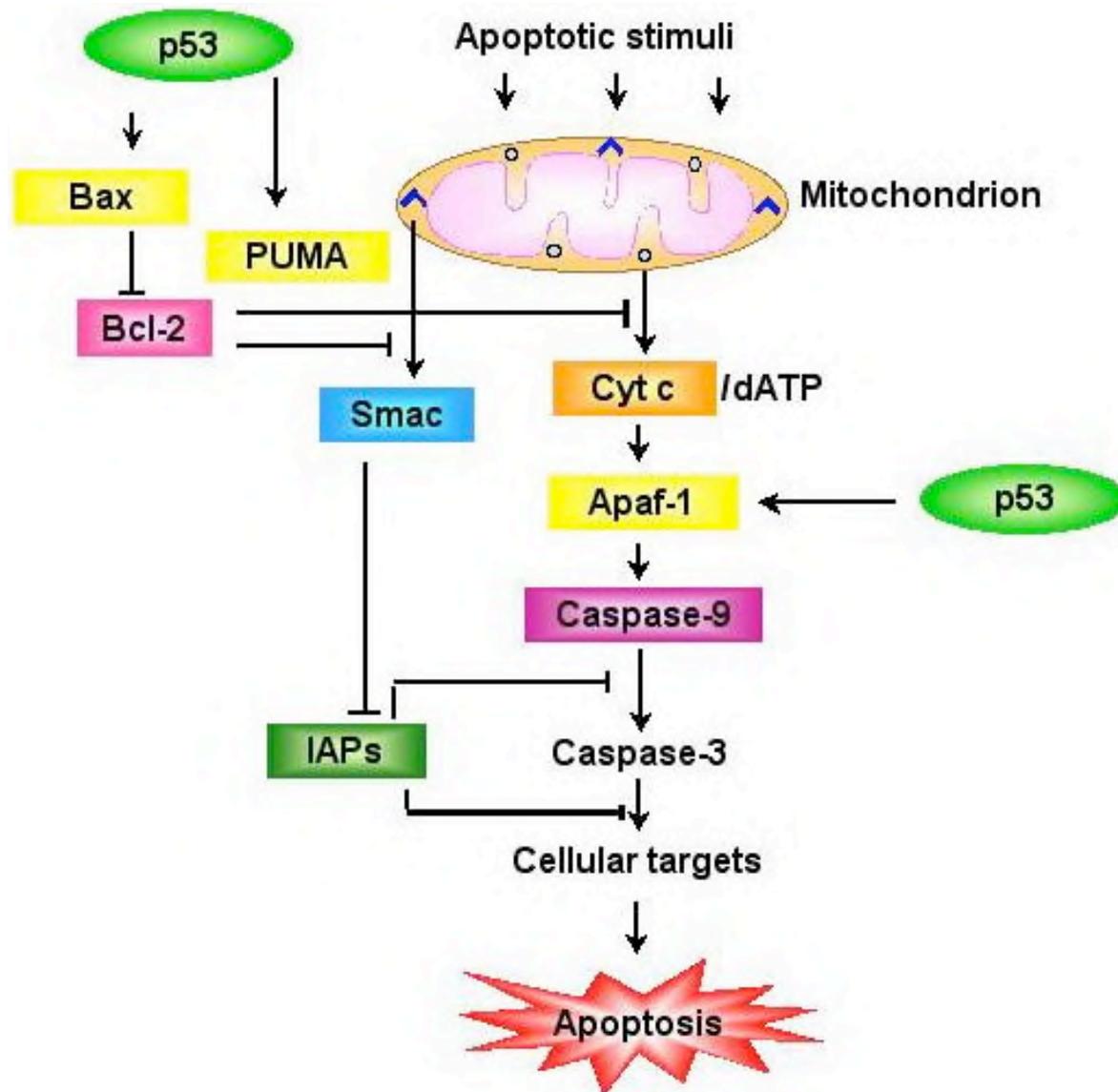


# MECANISMO MOLECULAR



- Principales reguladores intracelulares de la apoptosis:  
Bcl-2 e IAP (inhibidor de la apoptosis)

# RESUMEN DEL MECANISMO MOLECULAR



---

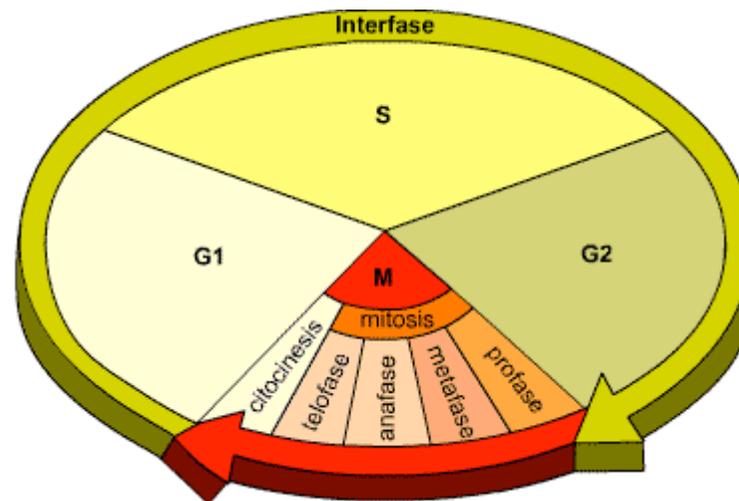
# CONTROL EXTRACELULAR

---

---

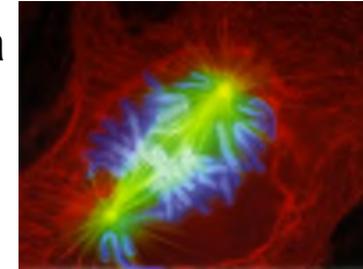
# CONTROL EXTRACELULAR DEL CICLO

- ✓ CONTROL DE LA DIVISIÓN CELULAR
- ✓ CONTROL DEL CRECIMIENTO CELULAR
- ✓ CONTROL DE LA APOPTOSIS

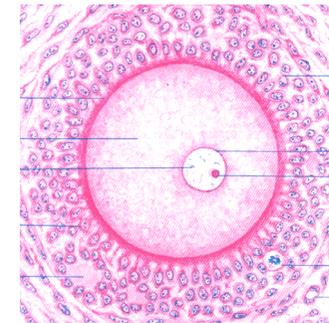


# CONTROL EXTRACELULAR DEL CICLO

- **MITÓGENOS:** estimulan la división celular principalmente eliminando controles intracelulares negativos que bloquean la progresión a través del ciclo celular



- **FACTORES DE CRECIMIENTO:** estimulan el crecimiento celular induciendo la síntesis de proteínas y de otras macromoléculas e inhibiendo su degradación



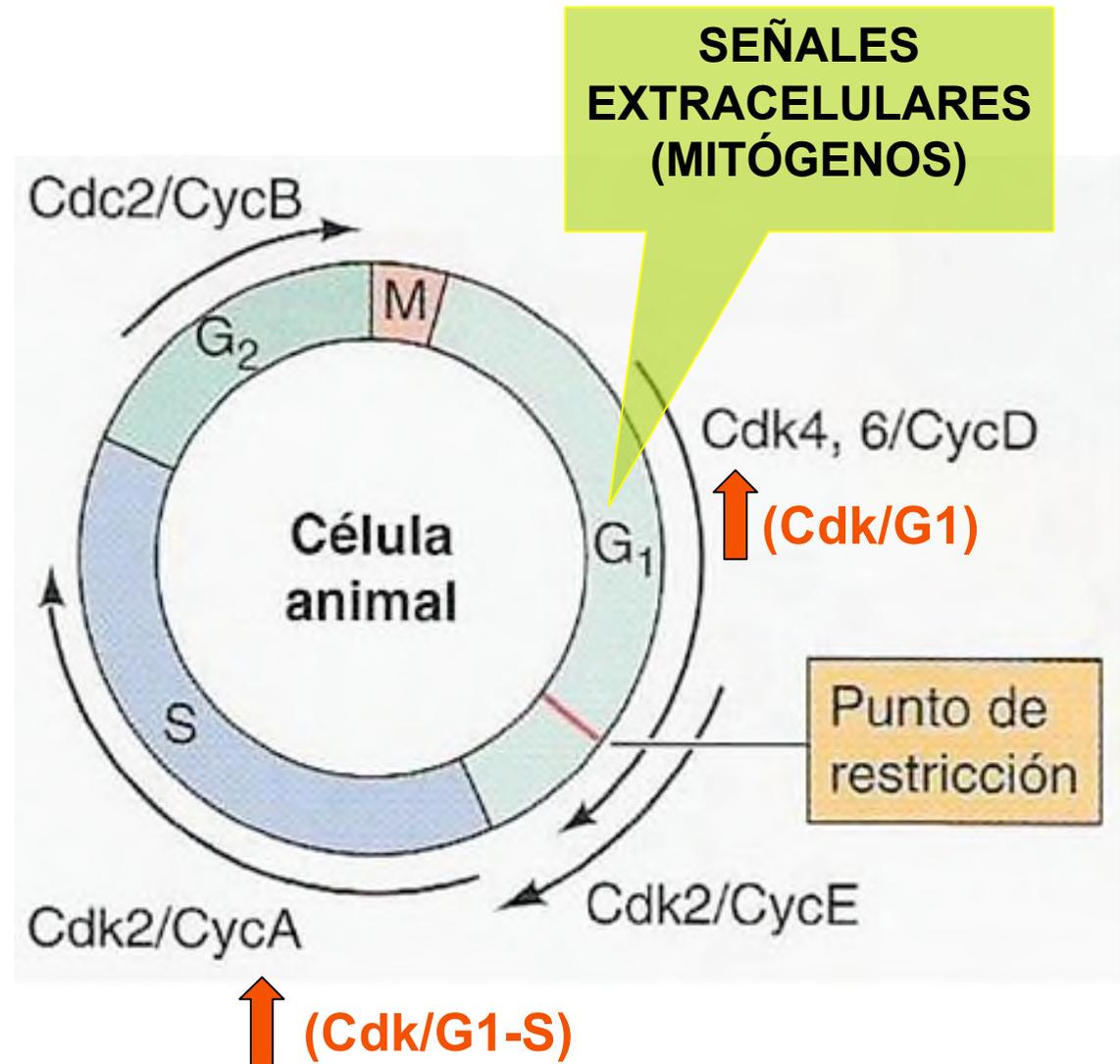
- **FACTORES DE SUPERVIVENCIA:** estimulan la supervivencia celular inhibiendo la apoptosis



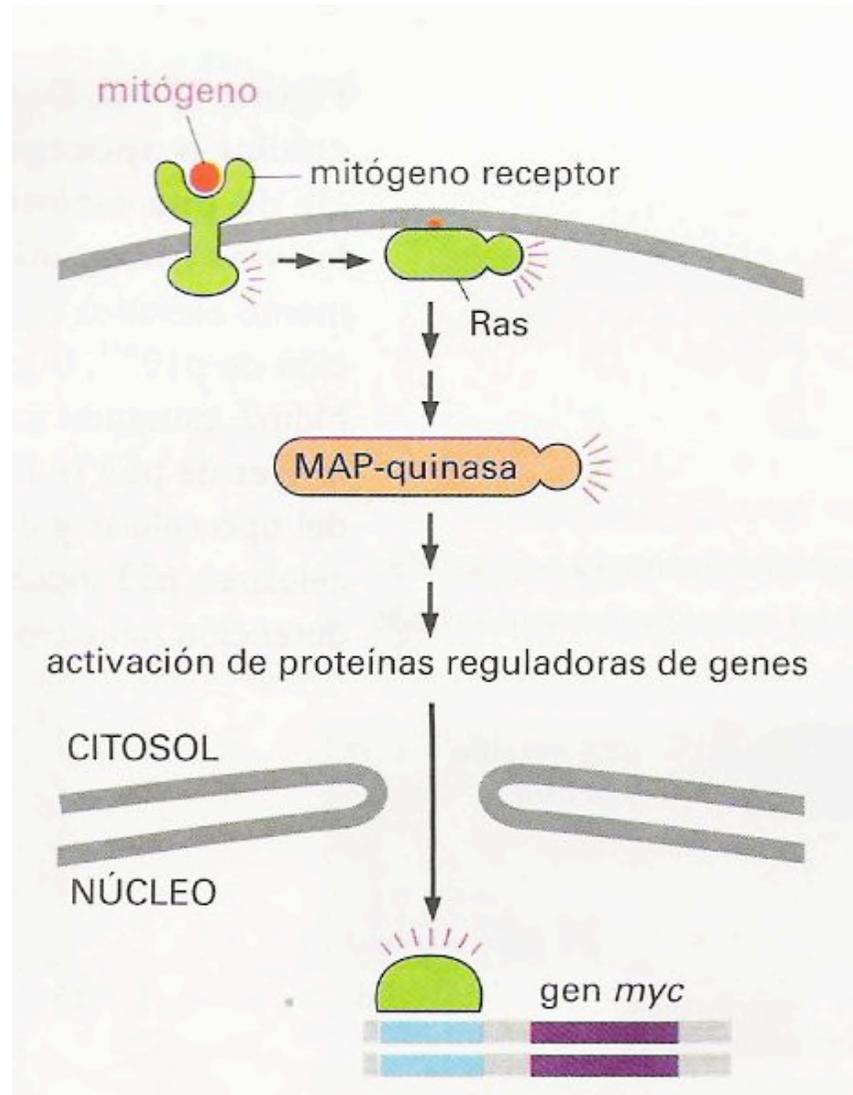
# CONTROL DE LA DIVISIÓN CELULAR

## ❖ MITÓGENOS:

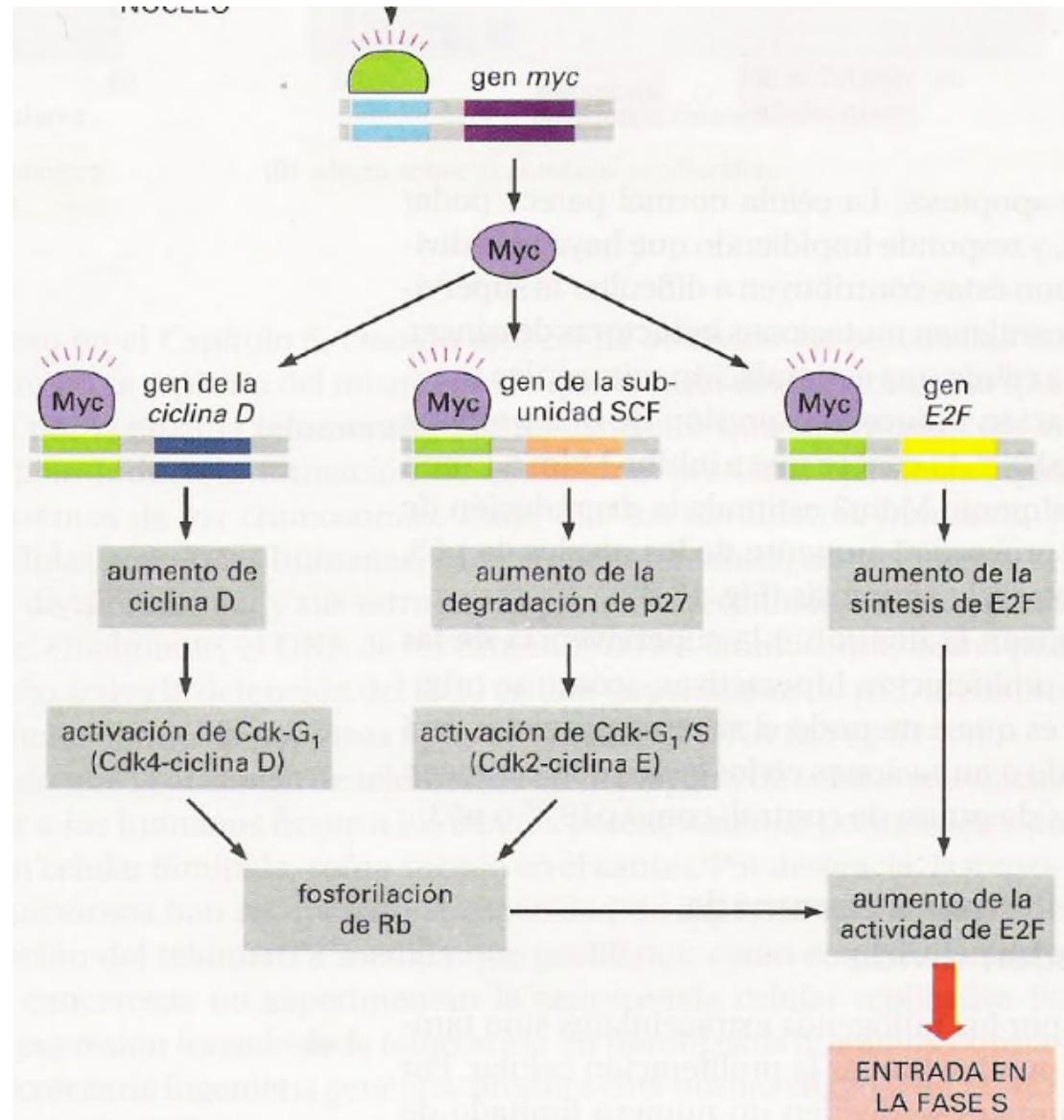
- Estimulan la división celular
- Factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)
- Factor de crecimiento epidérmico (EGF)
- Unión a los receptores de superficie celular y activación de los complejos Cdk-G1 y Cdk G1/S
- Progresión hacia la fase S



# MECANISMO MOLECULAR



# MECANISMO MOLECULAR

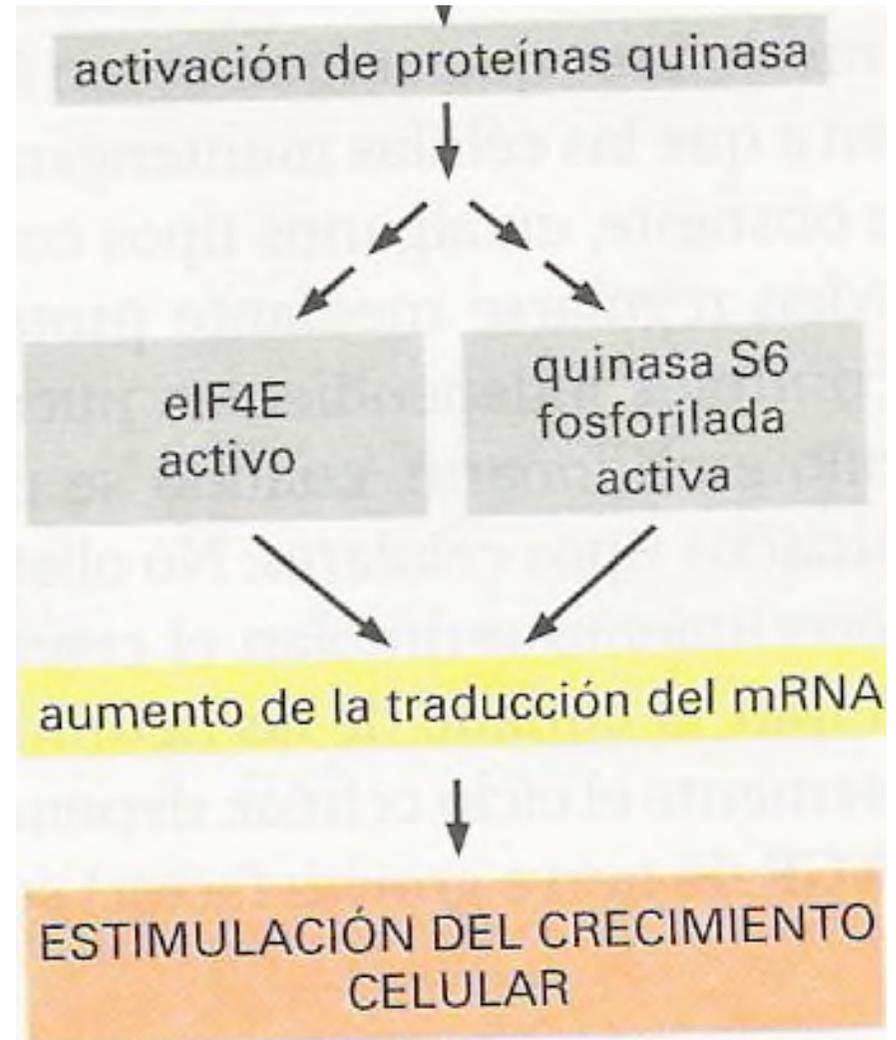
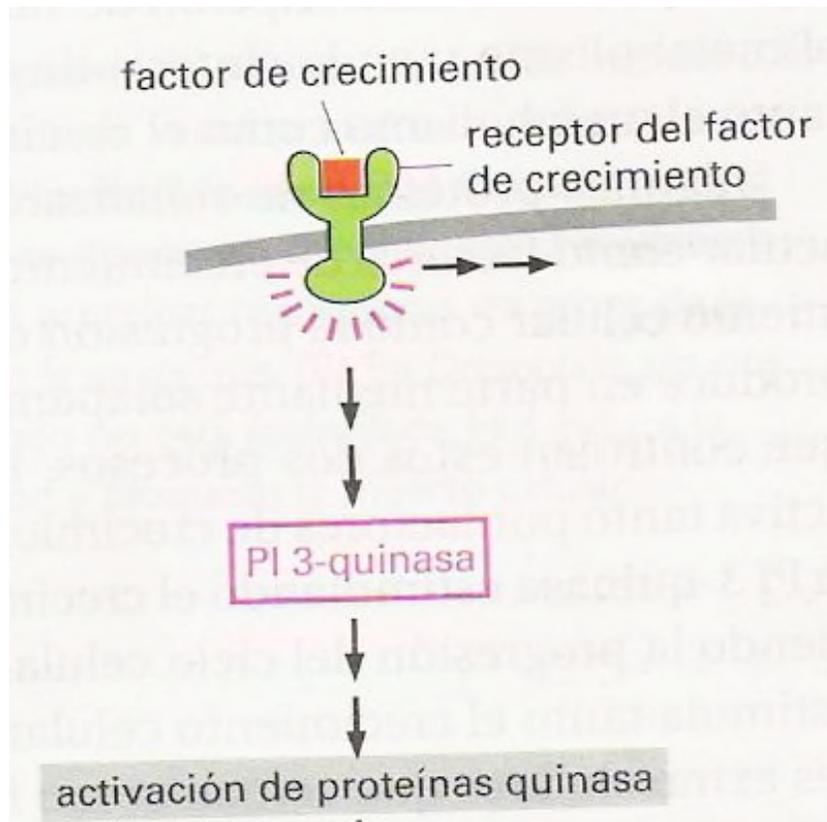


# CONTROL DEL CRECIMIENTO

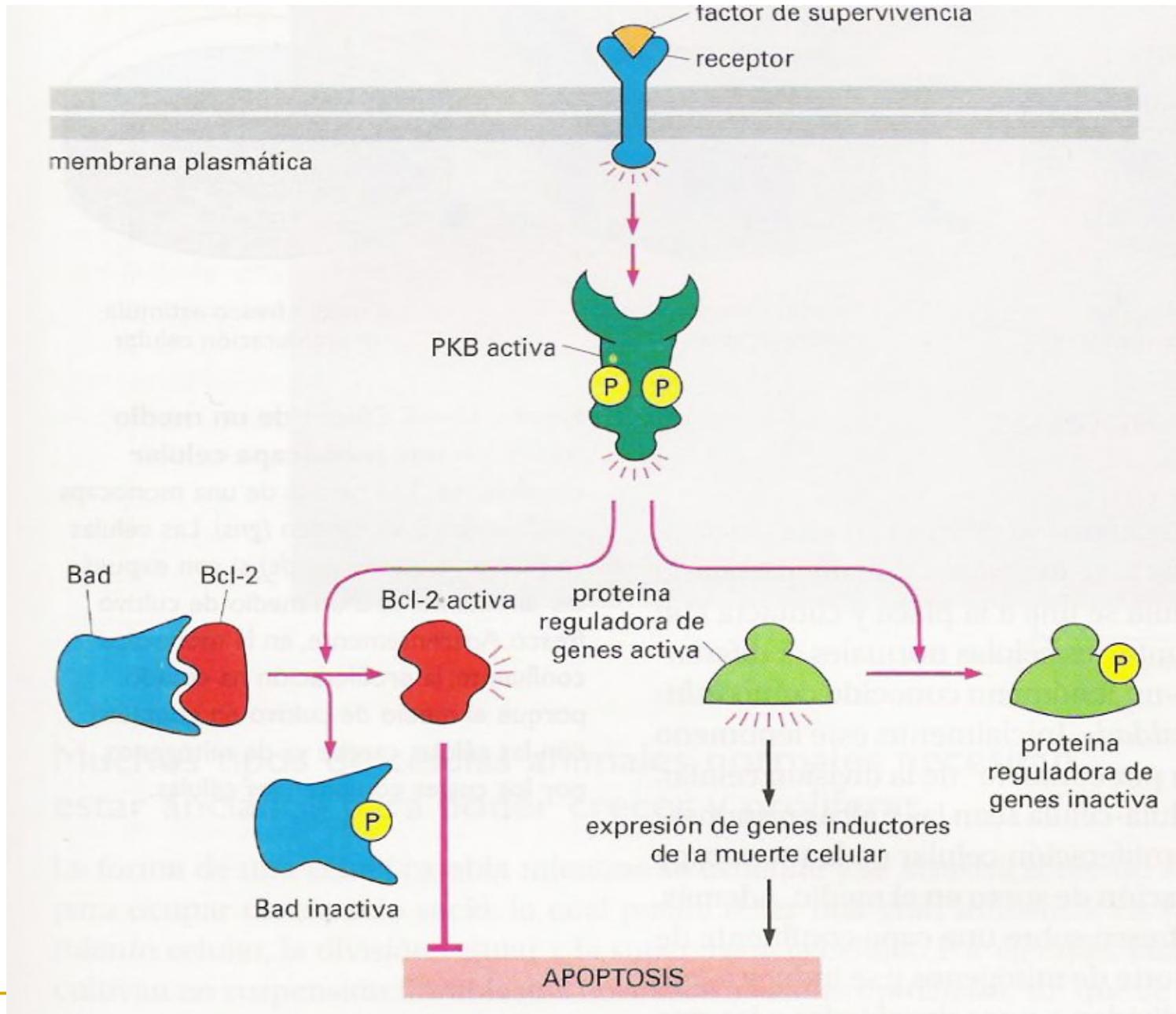
## ❖ FACTORES DE CRECIMIENTO:

-Estimulan el crecimiento celular (en masa)

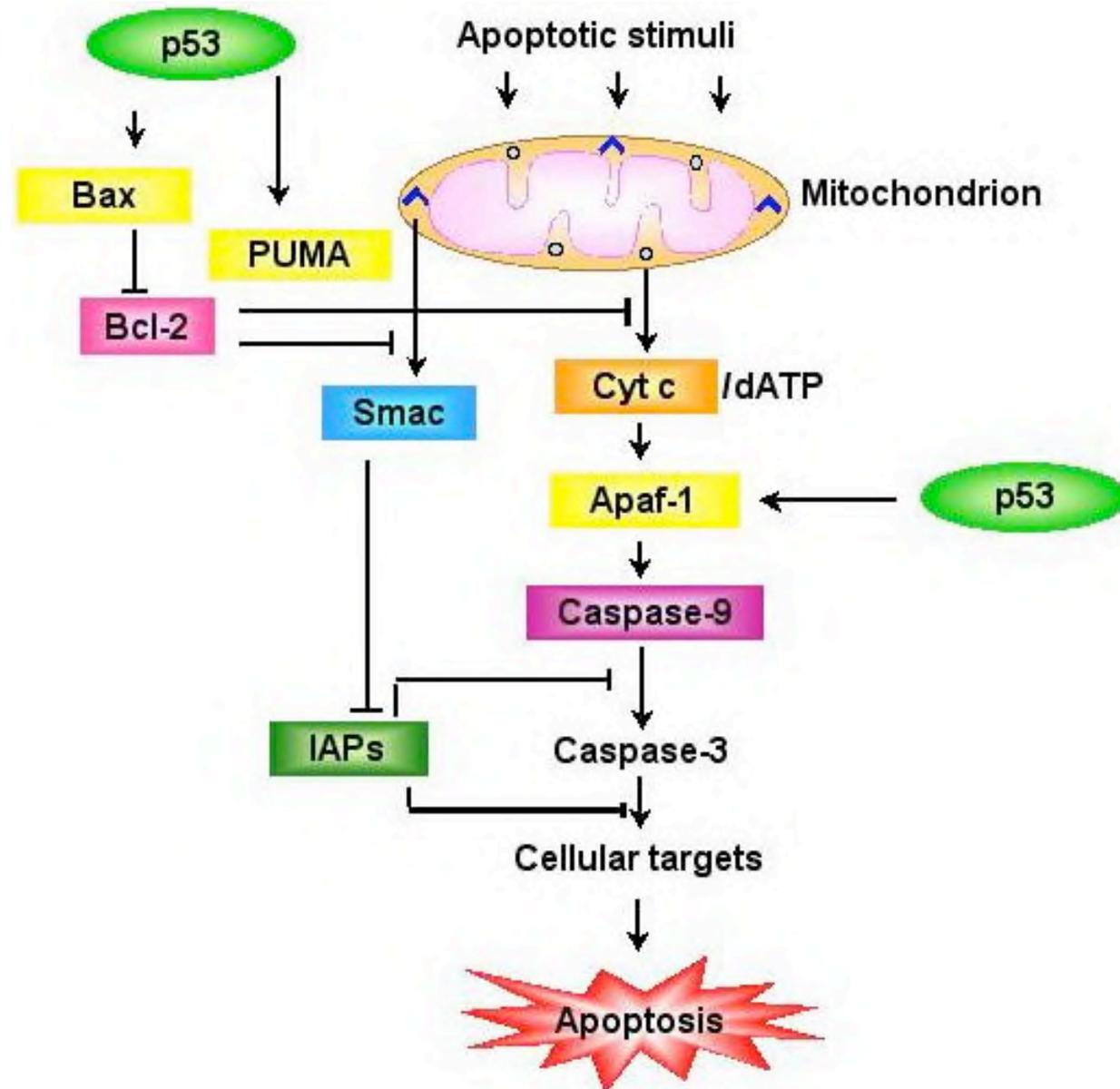
-Ejemplo: PDGF, factor de crecimiento nervioso (NGF)



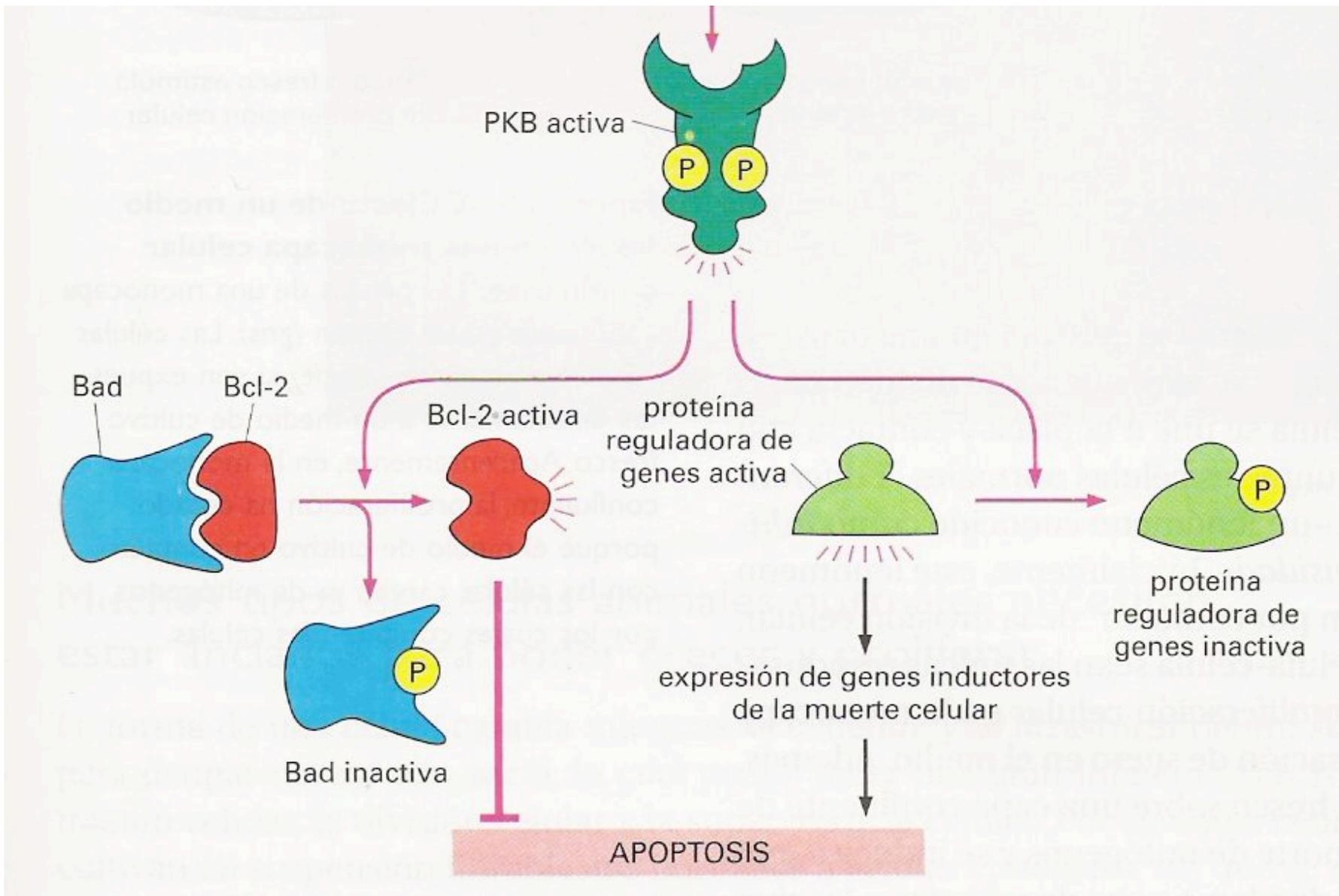
# CONTROL DE LA APOPTOSIS



# CONTROL DE LA APOPTOSIS



# CONTROL DE LA APOPTOSIS



# ANTIMITÓGENOS

- TGF- $\beta$ 
  - actúa como un antimitógeno extracelular
    - proteína supresora de tumores.
  - Genera una activación de p15 y p27,
    - inhibición de los complejos ciclina D-CDK4 y ciclina E-CDK2 (en G1), impidiendo la fosforilización de Rb
  
- Vinblastina y vincristina
  - Inhibición en fase M
  
- Colchicina y colcemida
  - inhibición en fase M
  
- Cafeína
  - Parada en fase G2.



---

## BIBLIOGRAFÍA

- *Biología molecular de la célula*. Alberts y cols. Ediciones Omega. 4ª Edición.
  - *La célula*. Cooper's. Editorial Marbán. 3ª Edición.
  - ***Biología celular y molecular***. Gerald Karp. Editorial McGraw Hill. 4ª Edición.
  - *Introducción a la biología celular*. Arberts y cols. Editorial Panamericana. 2ª Edición.
  - *Molecular Cell Biology*. Lodish and cols. Editorial Freeman. 5ª Edición.
  - *Bioquímica*. Devlin. Editorial Reverté. 4ª Edición.
  - *Bioquímica y biología molecular para ciencias de la salud*. Editorial McGraw Hill. 3ª Edición.
  - *Biología molecular e ingeniería genética*. José Luque, Ángel Herráez. Editorial Harcourt. 1ª Edición.
  - *Genes VII*. Benjamín Lewis. Editorial Marbán.
-

---

# BIBLIOGRAFÍA

Algunas páginas consultadas:

[www.biologia.edu.ar](http://www.biologia.edu.ar)

[naturalsciences.sdsu.edu](http://naturalsciences.sdsu.edu)

[www.ugr.es](http://www.ugr.es)

[www.ucm.es](http://www.ucm.es)

[www.cromatina.icb.ufmg.br](http://www.cromatina.icb.ufmg.br)

[www.sb-roscoff.fr](http://www.sb-roscoff.fr)

[bioweb.wku.edu](http://bioweb.wku.edu)

[www.nature.com](http://www.nature.com)

[www-bmb.med.uth.tmc.edu](http://www-bmb.med.uth.tmc.edu)

[www.biology.duke.edu](http://www.biology.duke.edu)

[www.bio.umass.edu](http://www.bio.umass.edu)

[www.science.mcmaster.ca](http://www.science.mcmaster.ca)

---