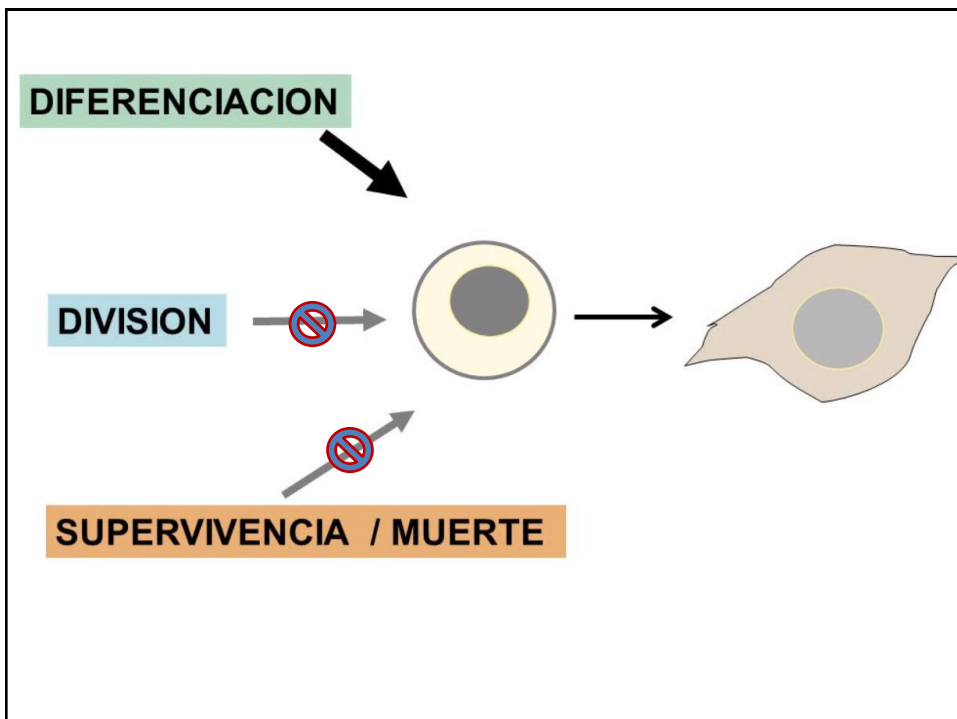
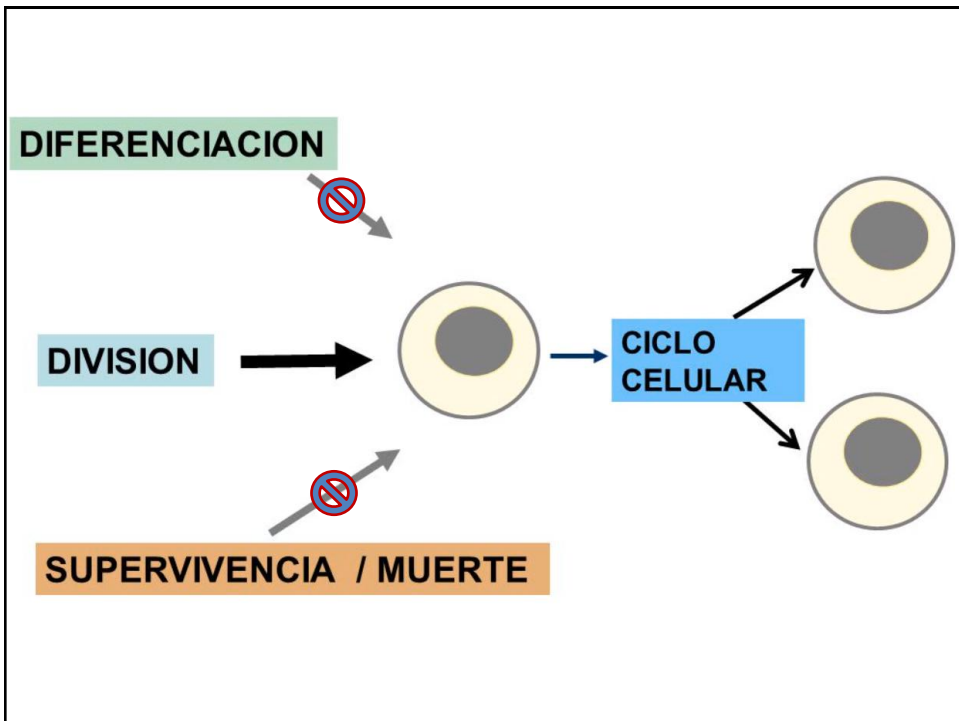
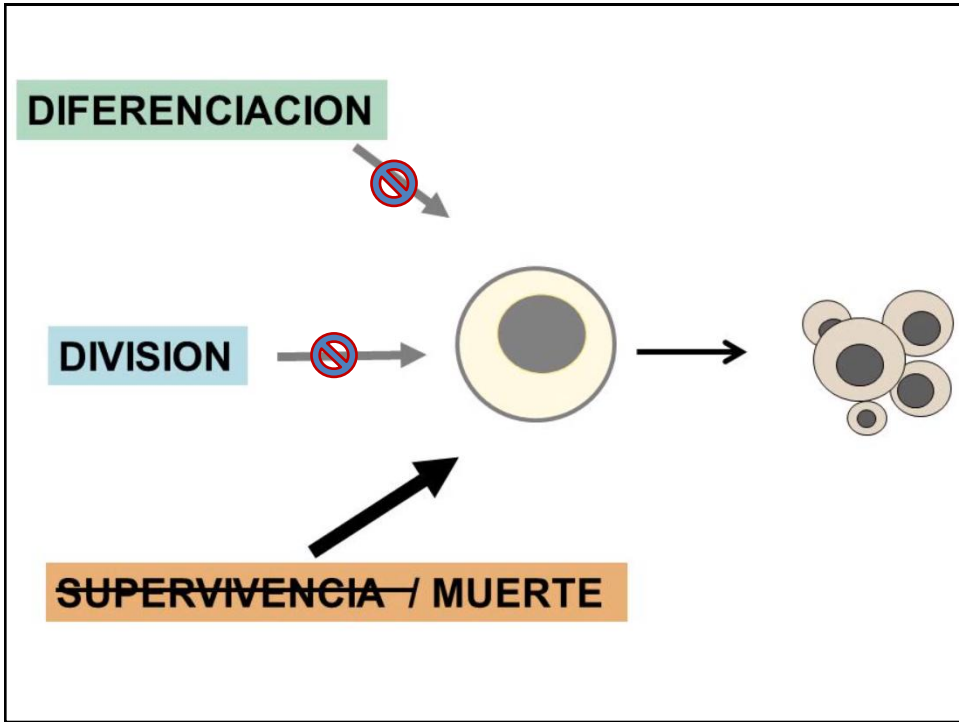
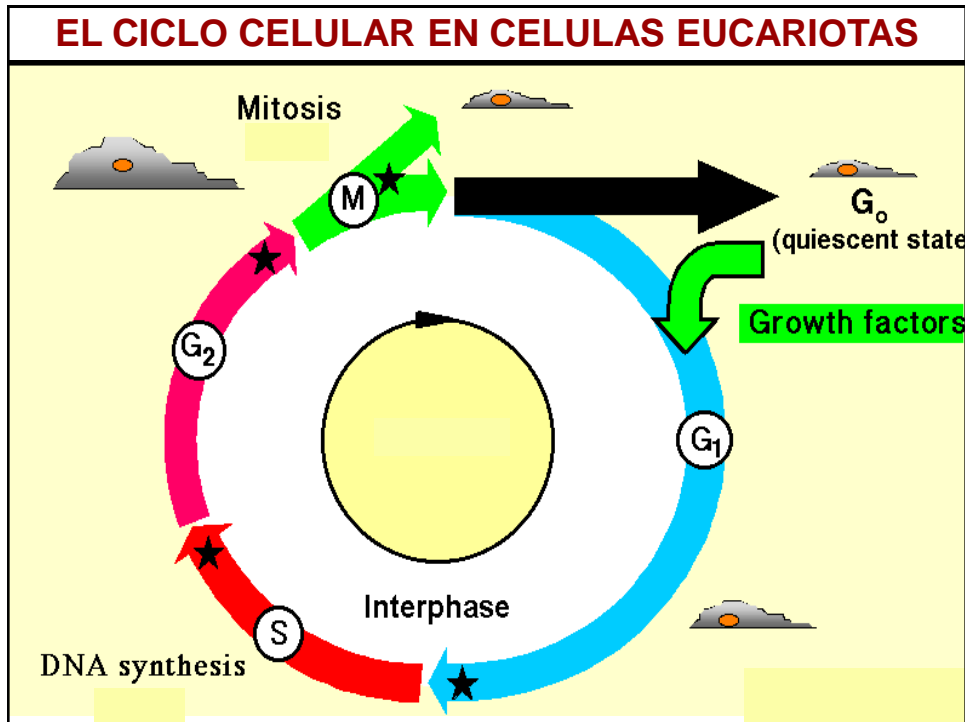


# EL CICLO CELULAR

Dr. Miguel Angel Sosa (PhD)  
Universidad Nacional de Cuyo



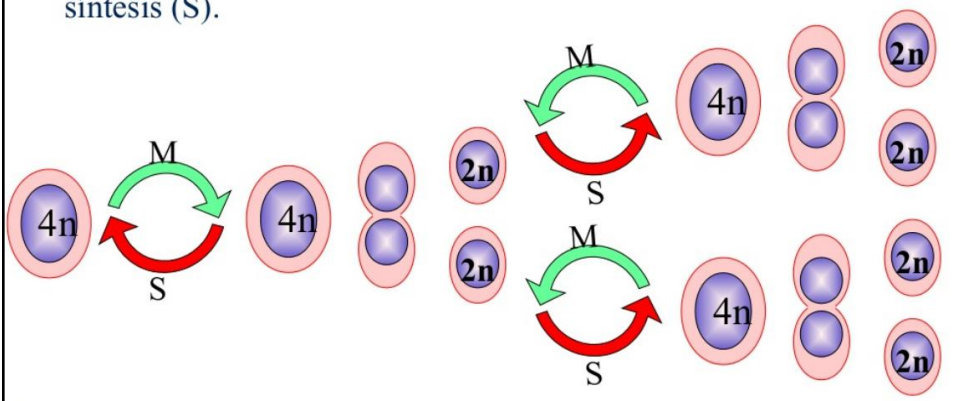




### CICLO CELULAR: VARIACIONES

#### 1. Células con alta capacidad proliferativa.

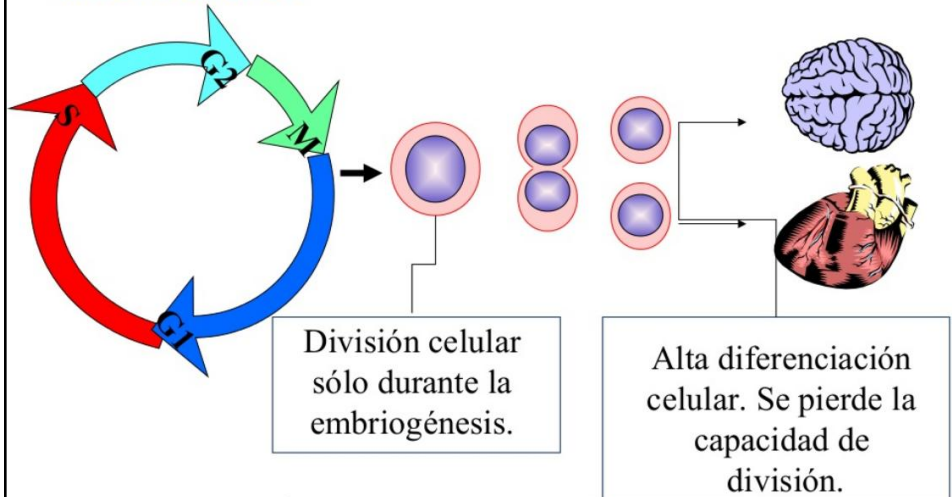
Es característica de células que se dividen a gran velocidad, como sucede en las primeras fases de la embriogénesis y ciertos tipos tumorales. El ciclo celular puede durar 30 minutos. No hay fases G<sub>1</sub> y G<sub>2</sub>, la Mitosis (M) alterna con la fase de síntesis (S).



## CICLO CELULAR: VARIACIONES

### 2. Células con nula capacidad proliferativa

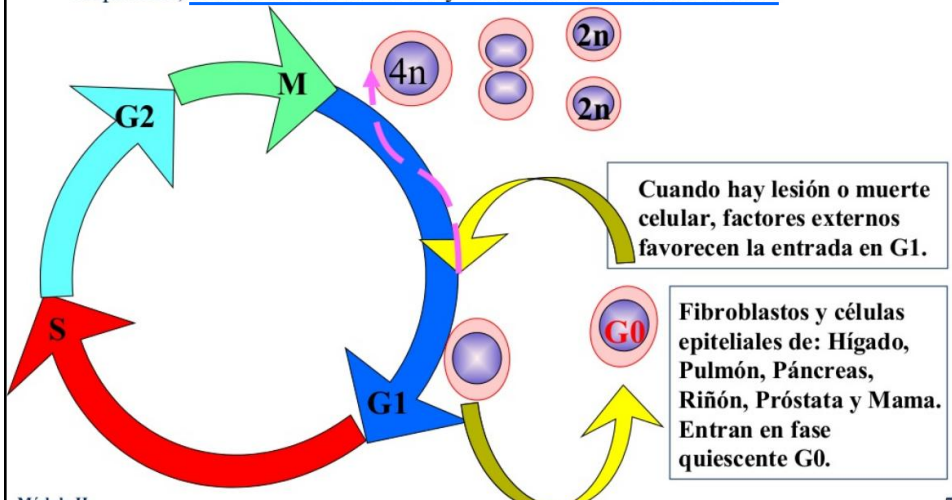
Son grupos celulares altamente diferenciados y que han perdido su capacidad de división. Por ejemplo, células nerviosas y músculo cardíaco.



## CICLO CELULAR: VARIACIONES

### 3. Células con capacidad proliferativa ocasional

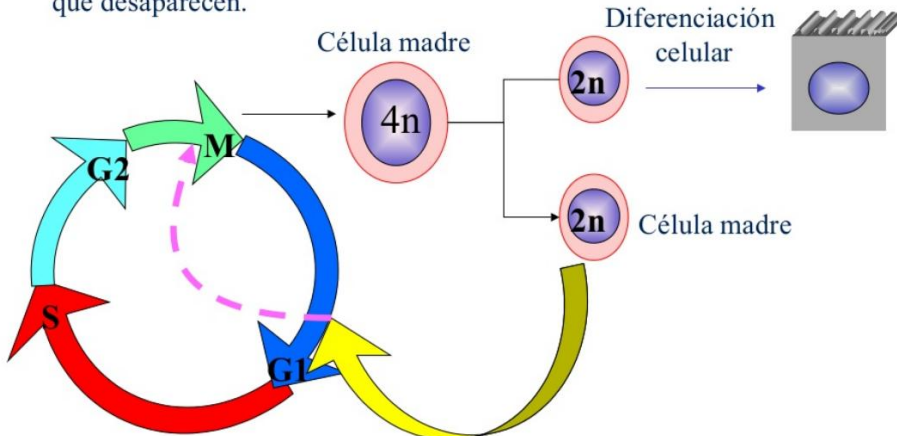
Algunos tejidos se caracterizan porque sus células abandonan la fase G1 y entran en fase G0, que se caracteriza por tener baja actividad metabólica y nula proliferación (quiescencia). Sin embargo, cuando las condiciones lo requieren, entran de nuevo en G1 y continúan la división celular.



## CICLO CELULAR: VARIACIONES

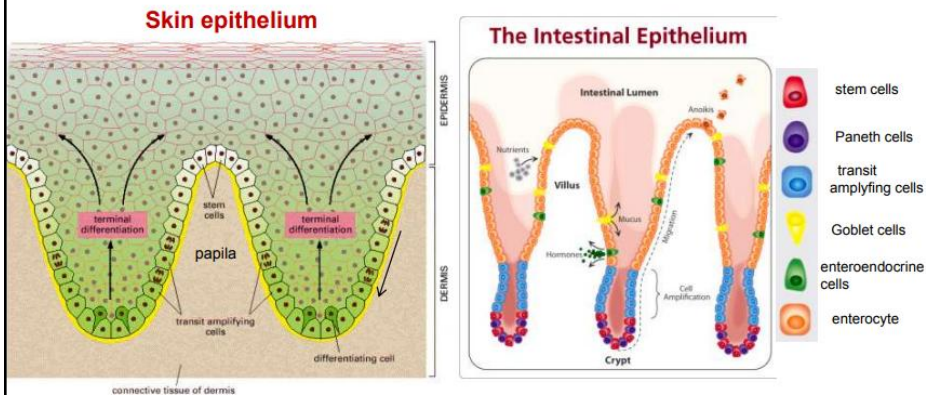
### 4. Células con capacidad proliferativa constante.

En los tejidos con alta tasa de proliferación y muerte celular, como tejido epitelial, tracto digestivo y sangre existen células con gran capacidad de división, son las *células madre*, que reemplazan a las células diferenciadas que desaparecen.



Algunos tumores se caracterizan por presentar sólo células madre; no hay diferenciación celular.

Las *células madre* poseen un *potencial replicativo ilimitado* y son una fuente de renovación celular en los tejidos adultos



Epitelio intestinal: células madre – células en tránsito que se dividen activamente y se diferencian.

Epitelio de la piel: células hijas pierden adherencia y migran hacia estratos superficiales.

## Etapas generales del Ciclo Celular

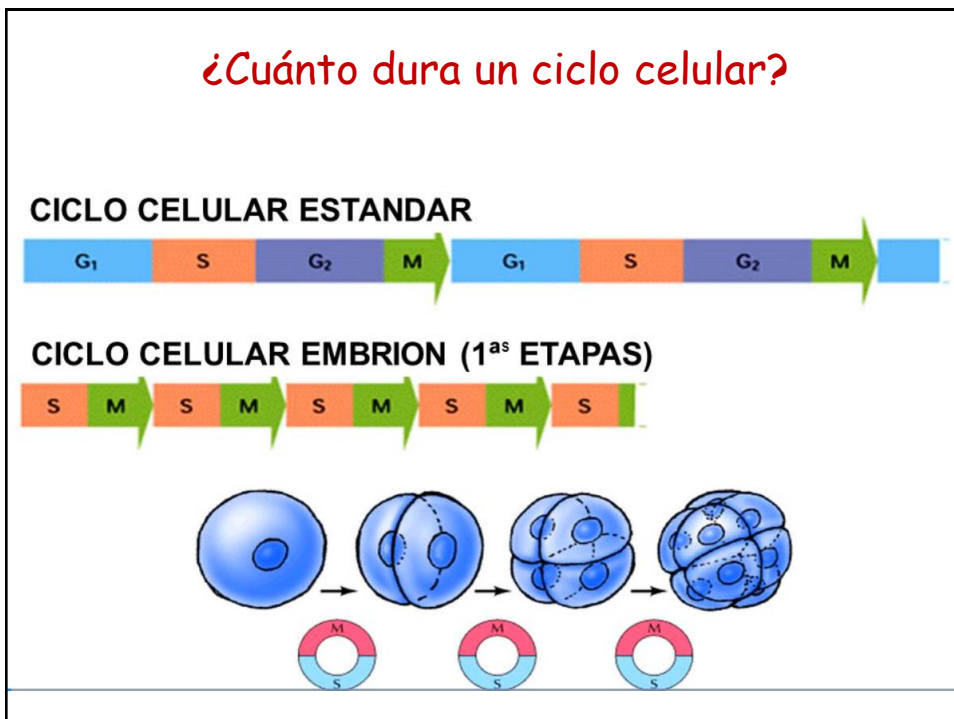
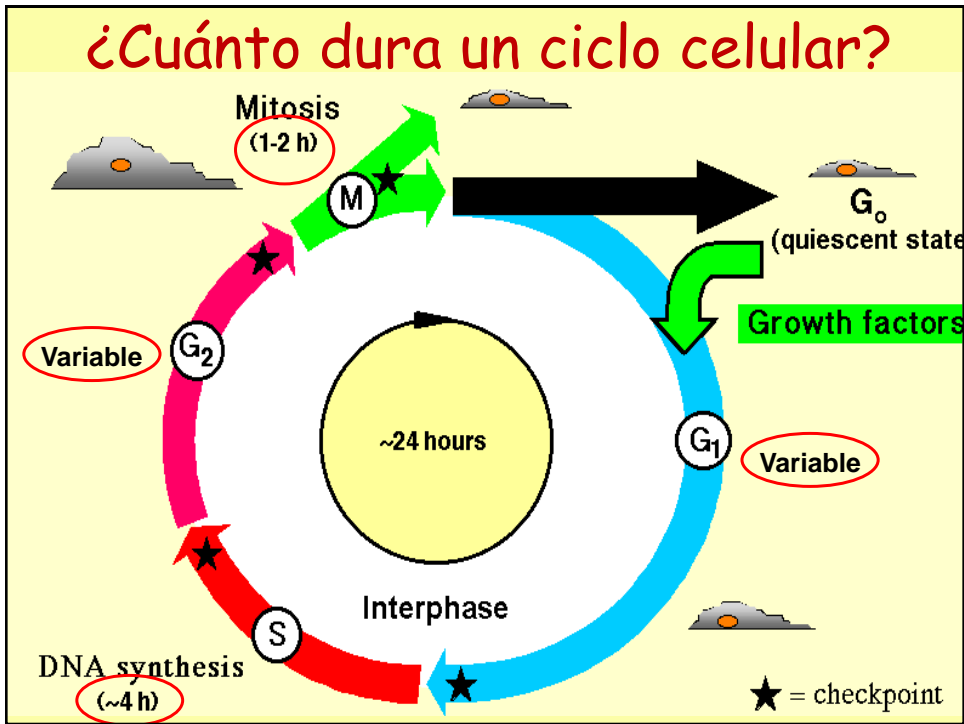
- **INTERFASE:** Crecimiento

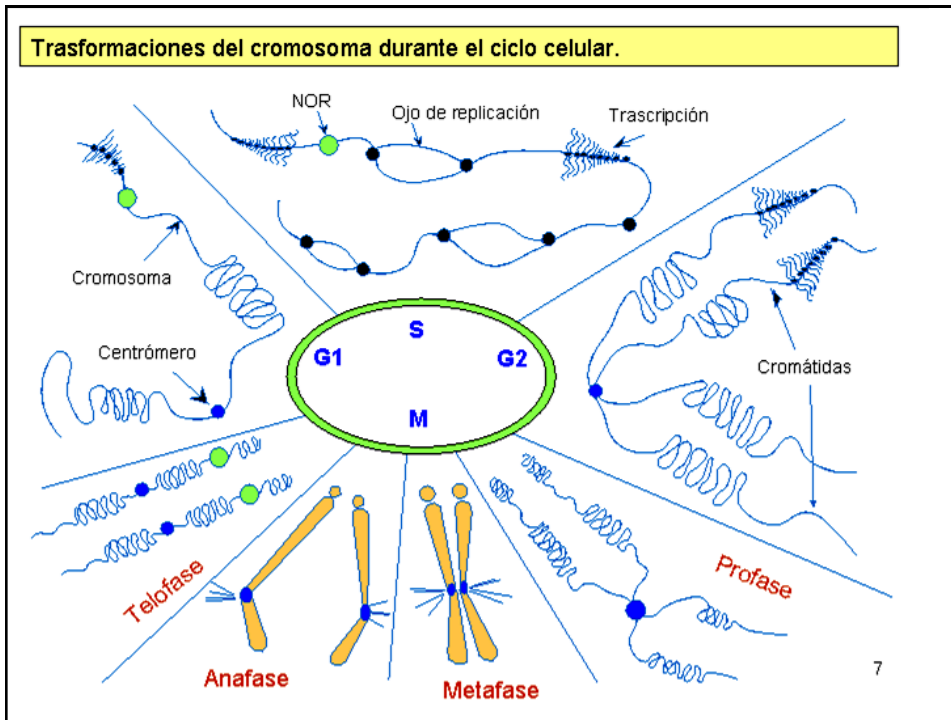
La célula duplica:

- El ADN
  - Todos los componentes celulares
- **DIVISION:** Se producen dos células hijas
  - Segregación del material genético
  - División del citoplasma

## ¿Cuánto dura un ciclo celular?

| Tipo celular   | Duración del ciclo celular |
|--|----------------------------|
| Células de embrión de rana en una fase evolutiva temprana. | 30 minutos                 |
| Células de levadura.                                       | 1,5 a 3 horas              |
| Células del epitelio intestinal de mamífero.               | ~12 horas                  |
| Fibroblastos de mamíferos en cultivo.                      | ~20 horas                  |
| Células hepáticas humanas                                  | ~1 año                     |





## ¿Qué ocurre en G1?

- Intensa actividad biosintética (ARN y proteínas)
- Aumento de tamaño celular
- Preparación para la duplicación de ADN (salvo las que se diferencian)



## ¿Cómo se avanza en el ciclo celular?

El avance del ciclo celular está condicionado por:

- **Señales externas:** adhesión, factores tróficos o mitógenos que emiten otras células del organismo.
- **Señales internas:** Son aquellas que informan del estado de salud de la célula, como una correcta dotación de elementos celulares tras la división, una segregación correcta de los cromosomas, etcétera.

Si todas estas señales son propicias la célula crecerá en tamaño y se preparará para entrar en la fase S.

## Fase S - Principales características

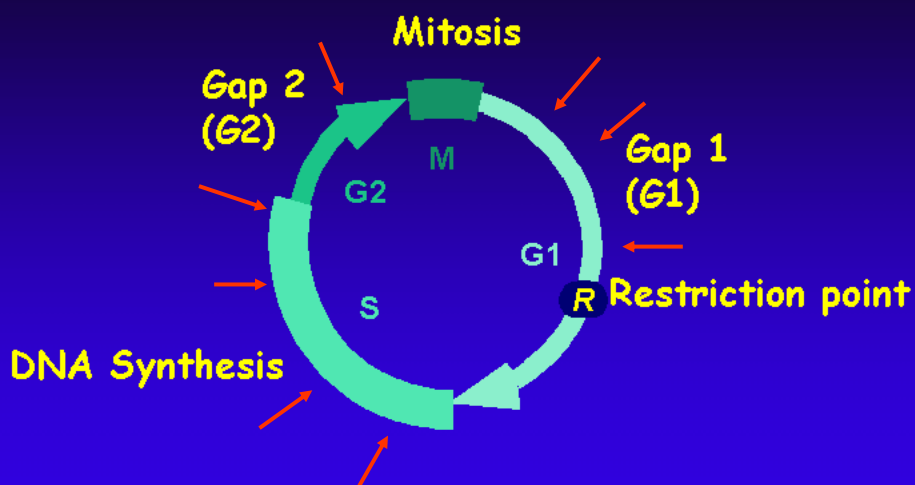
- Se duplica el ADN
- Síntesis de HISTONAS
- Comienza la duplicación de centriolos
- Cromosomas con dos cromátides unidas por un centrómero

No todo el ADN se replica a la vez. En cualquier momento de la fase S se está replicando entre el 10-15% del ADN.

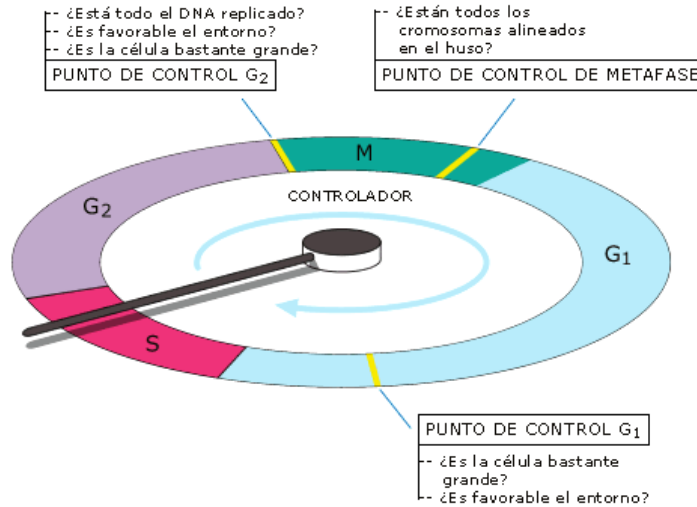
## Fase G2 - Principales características

- Segunda fase de **CRECIMIENTO**, ligero aumento de tamaño.
- Se sintetizan proteínas necesarias para la inminente división celular
- Termina con el inicio de la condensación de los cromosomas y la entrada a división
- Evalúa si hubo errores en la replicación del ADN (daños o duplicación incompleta) y se toma el tiempo para corregir.

## El control del ciclo celular



## Principales puntos de control del ciclo celular



## Regulación del Ciclo Celular

**Cdk**, Se sintetiza constitutivamente y puede fosforilar varios sustratos



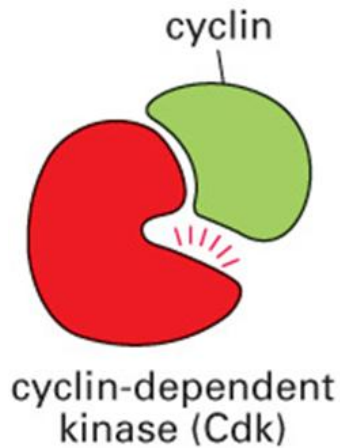
cyclin-dependent kinase (Cdk)

cyclin

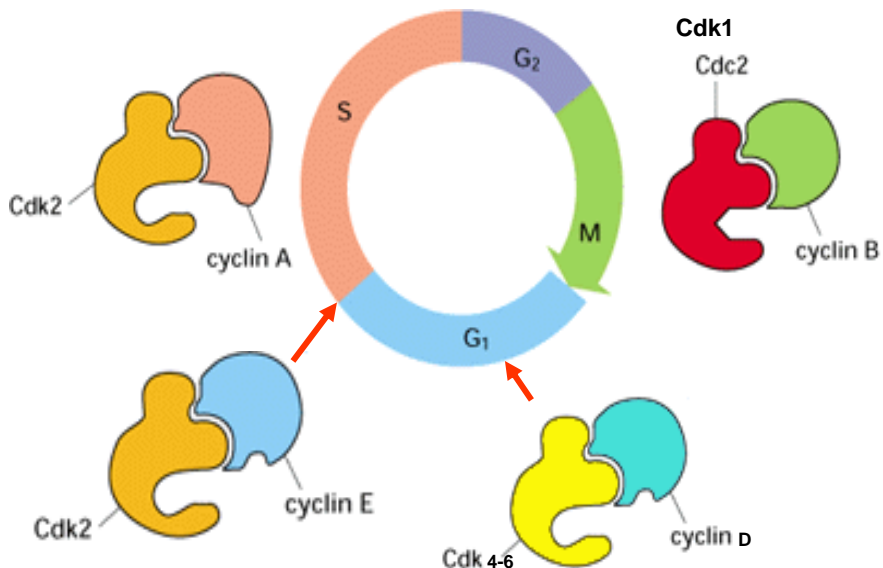


**Ciclina**, se sintetiza en forma regulada. Activa a las Cdks y luego se degrada.

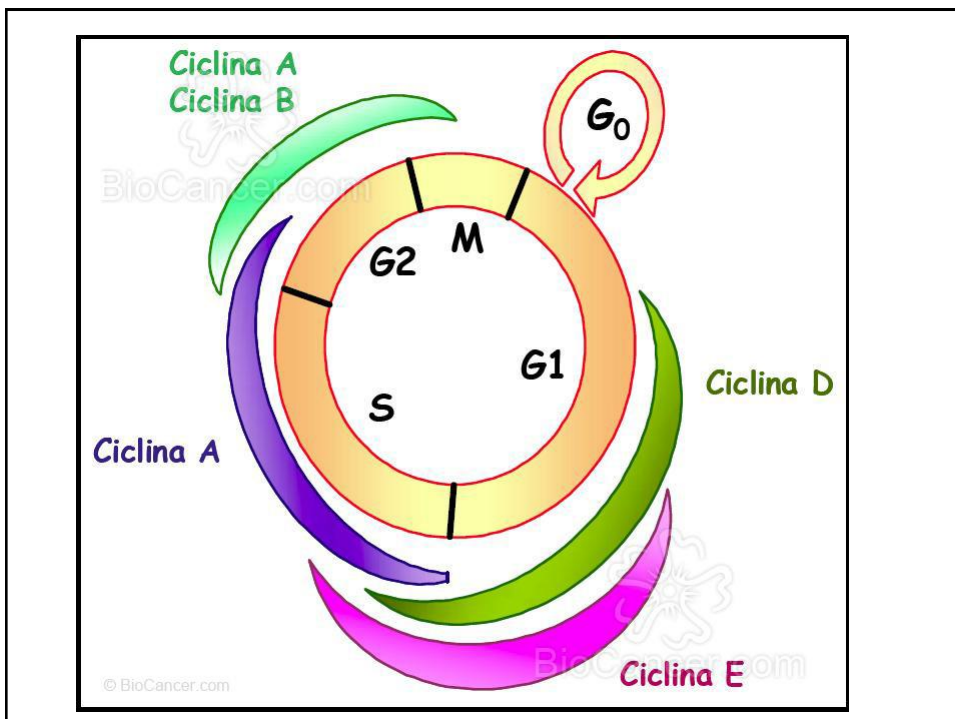
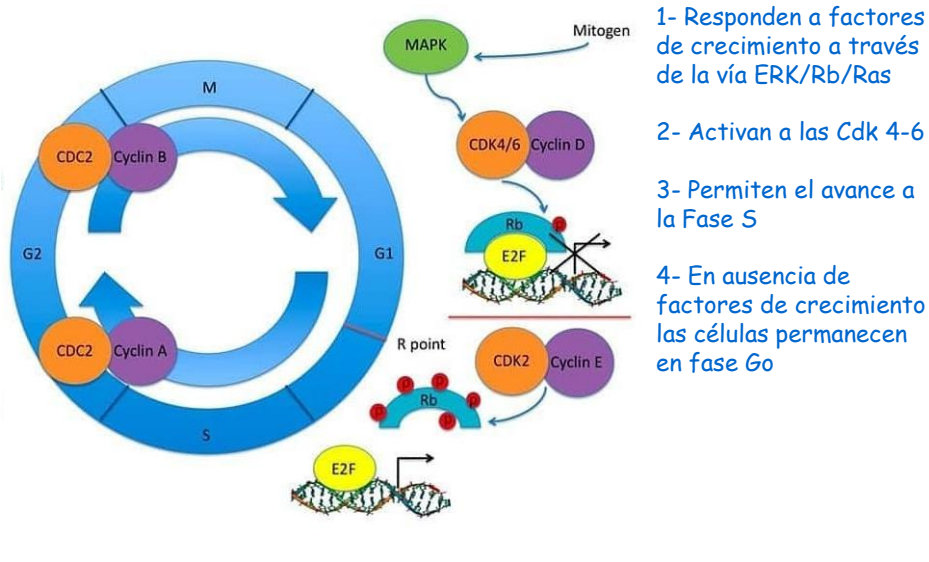
Las ciclinas activan a las Cdk's y fosforilan sustratos necesarios para el avance del ciclo celular



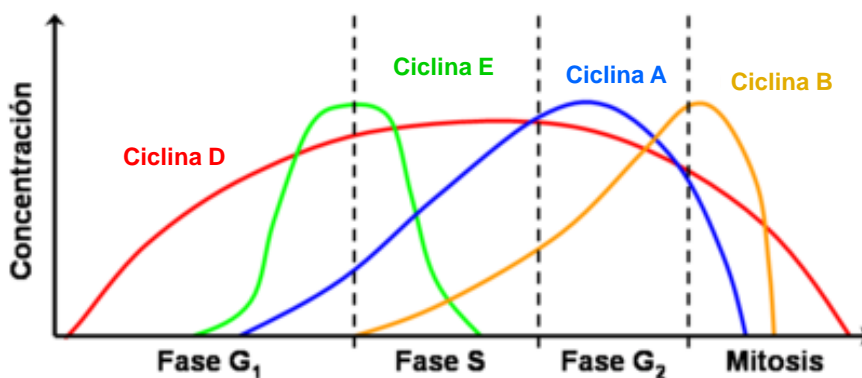
Diferentes ciclinas activan Cdk's en cada etapa del ciclo celular



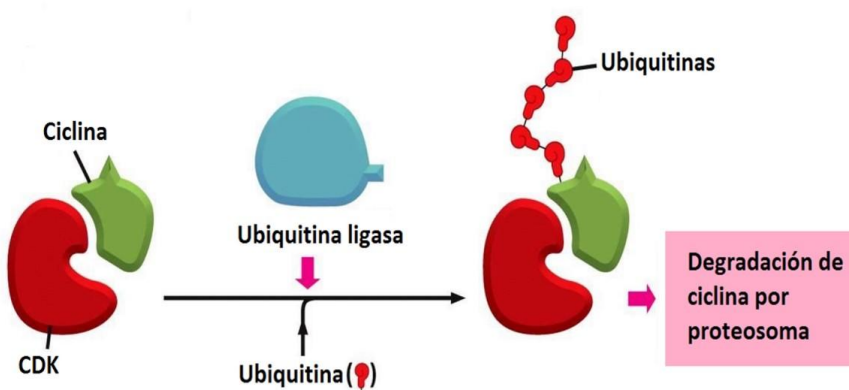
## Ciclinas D (G1)

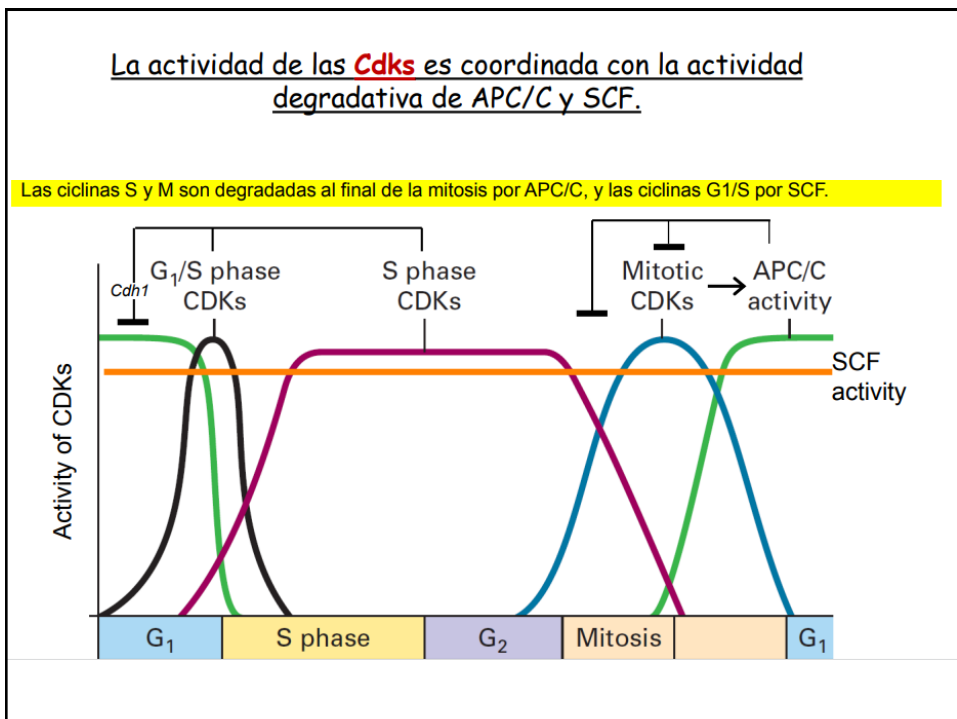
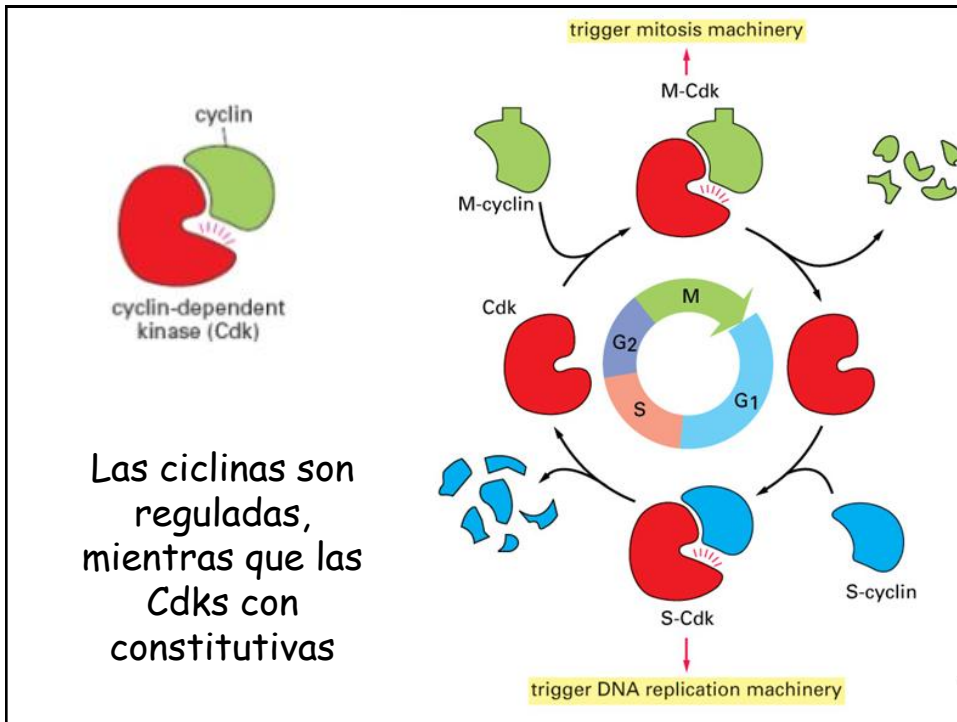


## Cuantificación de ciclinas durante el Ciclo Celular



Las ciclinas tienen una vida media muy corta: actúan una sola vez y son degradadas por proteosomas

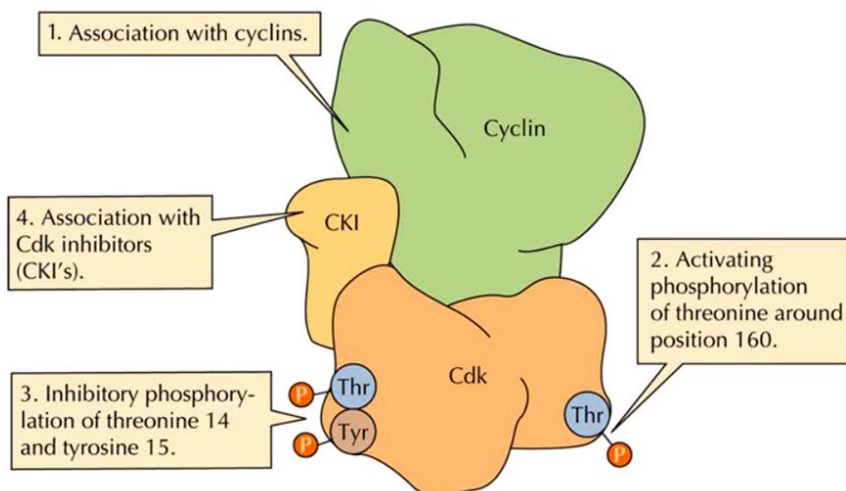




## ¿Cómo se regula la actividad de las cdk-ciclinas?

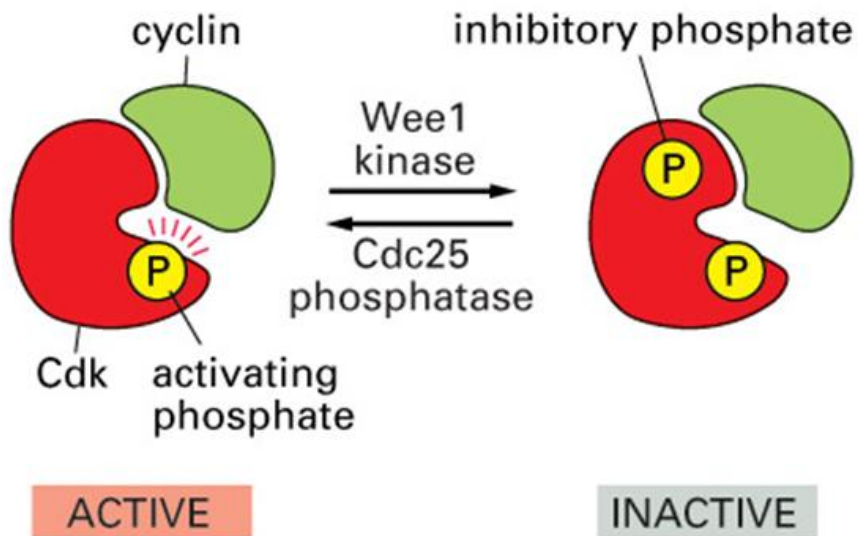
iii La formación del complejo Cdk-ciclina no es suficiente para activar la quinasa!!!

### Mecanismos de regulación de las Cdk



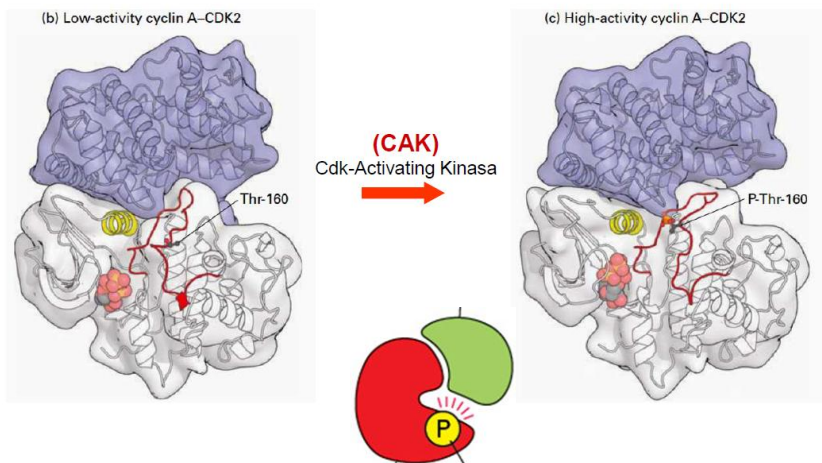


La actividad de las Cdk puede suprimirse por fosforilación inhibitoria

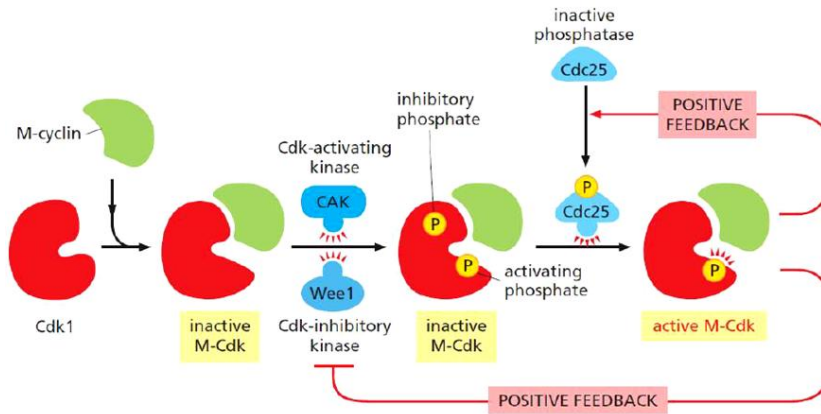


La fosforilación de *Cdk1* y *2* por *CAK* regula positivamente su actividad

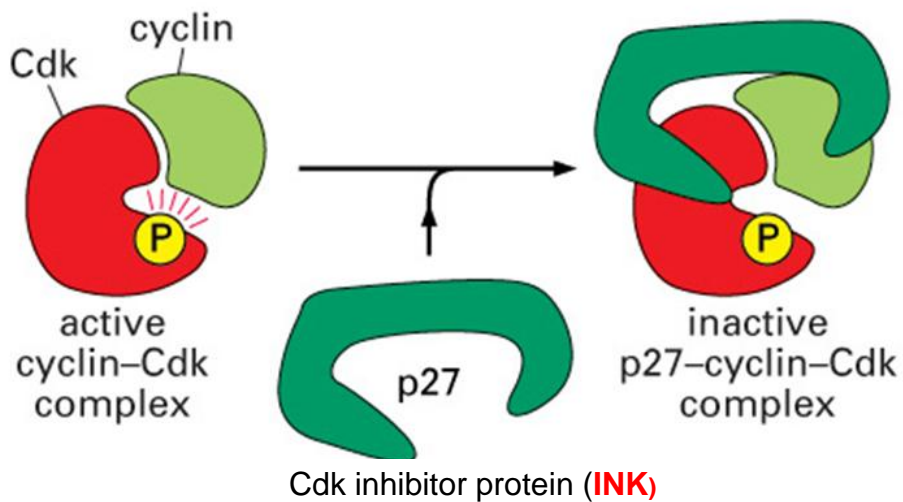
La kinasa **CAK** fosforila la treonina 160 en el bucle flexible (T-loop) del dominio catalítico de Cdk1 y Cdk2 lo cual estabiliza una conformación de alta afinidad por el sustrato y potencia ~ 150 veces su actividad.



## Activación de MPF por desfosforilación

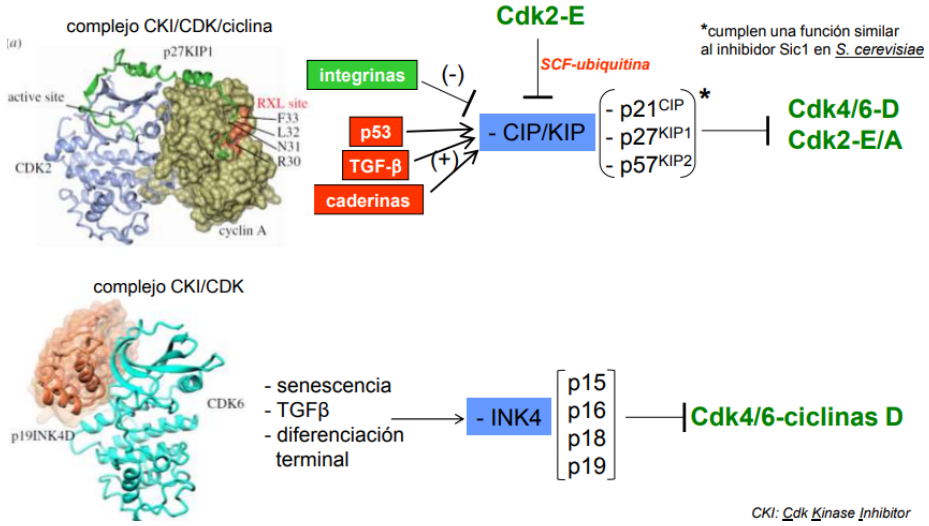


## La actividad Cdk puede ser suprimida por proteínas inhibitorias (INKs)



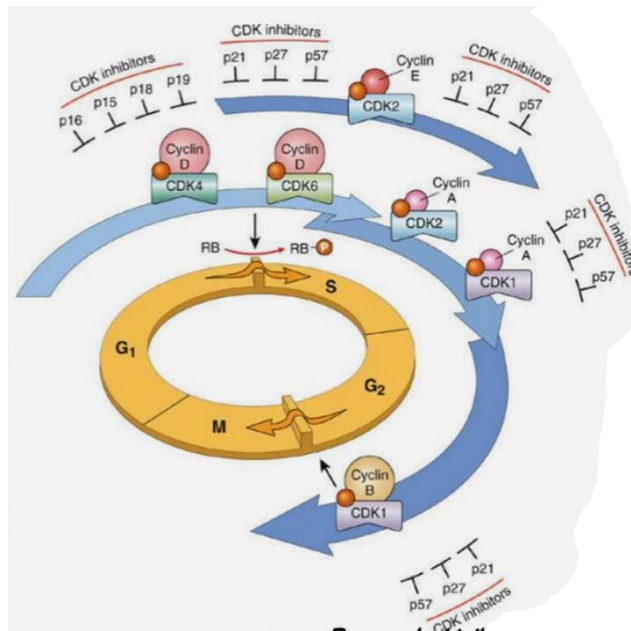
### Existen varias proteínas inhibidoras de Cdk's o **CKIs**

Los inhibidores difieren en el rango de CDKs que inhiben y en el mecanismo de acción. Los inhibidores INK4 interactúan directamente con las CDK4 y 6 e inhiben alostéricamente su asociación con las ciclinas D. Los inhibidores CIP/KIP interactúan con ambos componentes de los complejos CDK-ciclinas y su rango de inhibición es más amplio.



### Inhibidores de Kinasas (INKs)

**p16**  
**p19**  
**p21**  
**p27**  
**p57**



**BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR**

Capítulo 14. Reproducción celular

**p27<sup>-/-</sup>**

**Figura 14.10** p27, un inhibidor de Cdk que detiene la progresión del ciclo celular. (a) Estructura tridimensional de un complejo entre p27 y ciclina A-Cdk2. La interacción con p27 altera la conformación de la subunidad catalítica Cdk, lo que inhibe su actividad de proteínas cinasas. (b) Un par de hermanos de camada a las 12 semanas de edad. Además de poseer distintos genes para el color del pelo, el ratón con pelo oscuro se modificó mediante ingeniería genética de tal manera que carece de ambas copias del gen p27 (indicado como *p27<sup>-/-</sup>*), lo que explica su tamaño mayor. (c) Comparación de los timos de un ratón normal (izquierda) y uno *p27<sup>-/-</sup>* (derecha). La glándula del ratón con eliminación de p27 es mucho más grande por la mayor cantidad de células. (a: reimpresa con autorización de Alicia A. Russo et al., *Nature* 382:327, 1996; fig. 2a, cortesía de Nikola Pavletich Howard Hughes Medical Institute; reimpresa con autorización de Macmillan Publishers Limited; b,c: tomadas de Keiko Nakayama et al. Cortesía de Keiichi Nakayama, *Cell* 85:710-711, 1996; con autorización de Elsevier.)