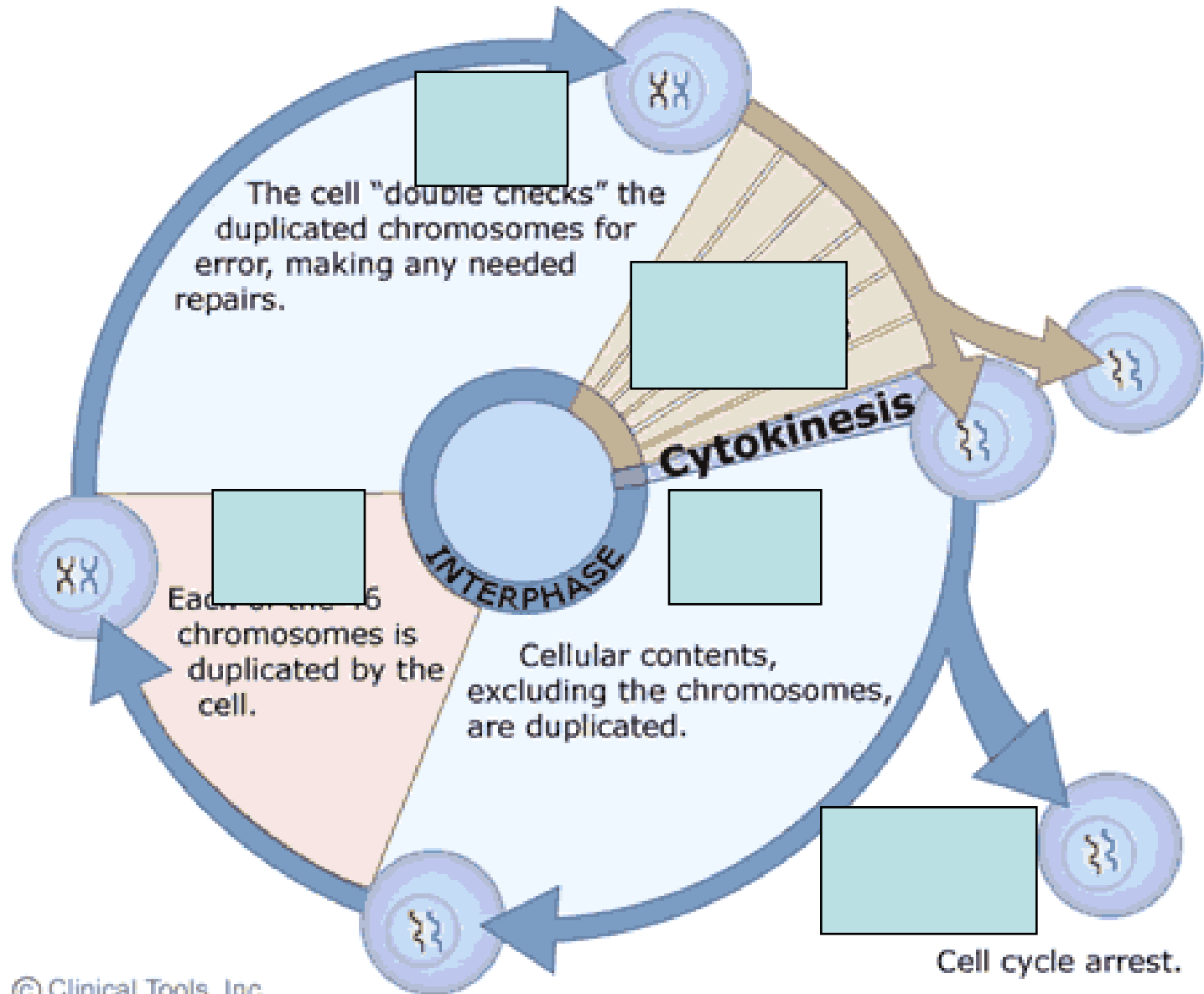
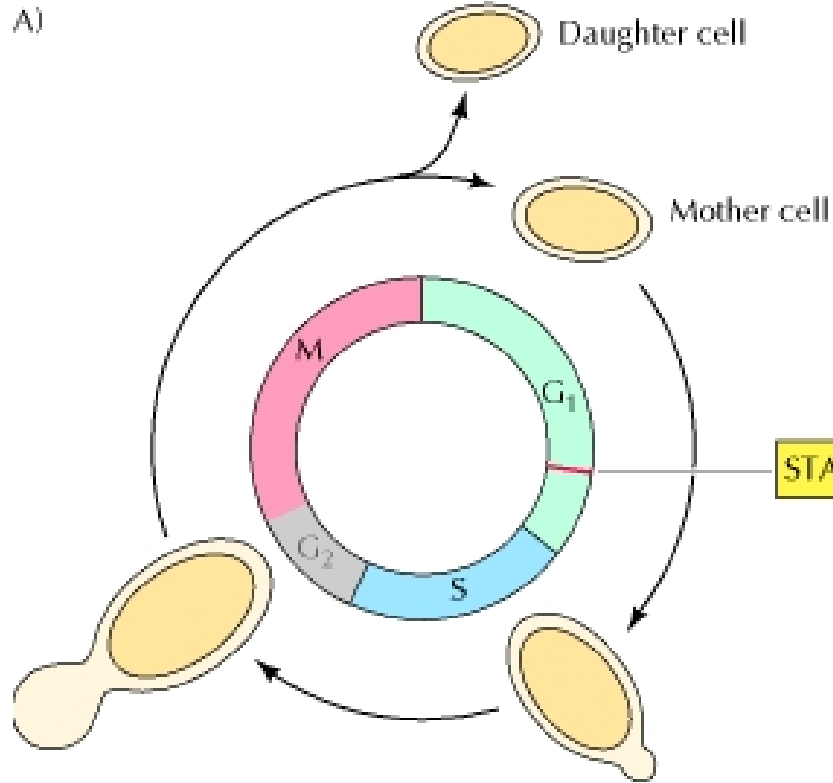


Regulación del Ciclo celular

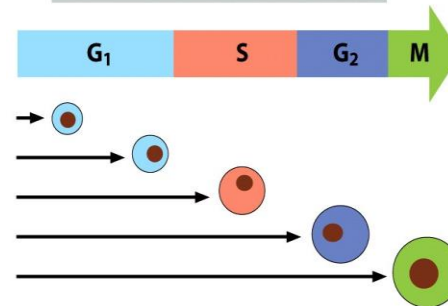
Ciclo celular



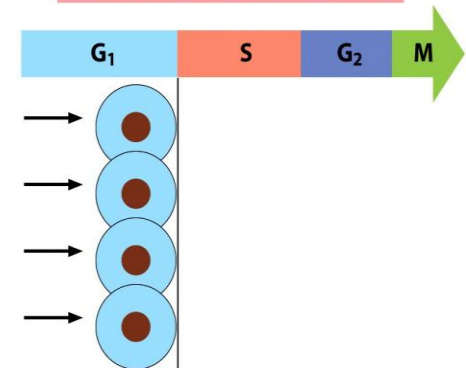
En organismos unicelulares, el avance en el ciclo celular depende fuertemente del ambiente



(A) PERMISSIVE (LOW) TEMPERATURE



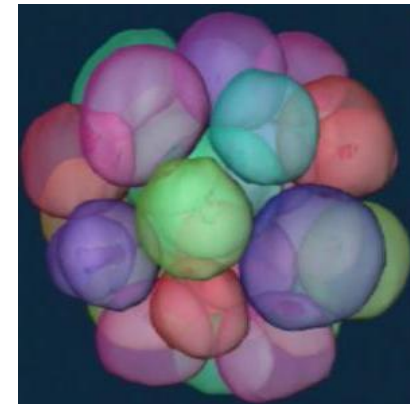
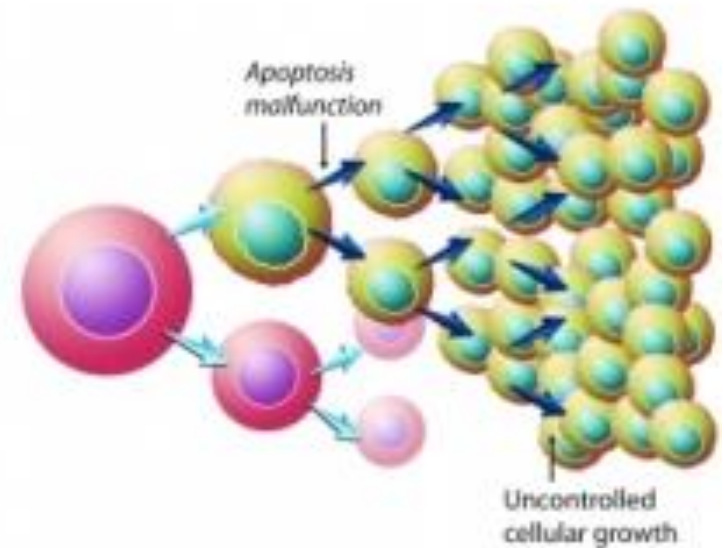
(B) RESTRICTIVE (HIGH) TEMPERATURE



La frecuencia de división y/o crecimiento depende del tipo celular

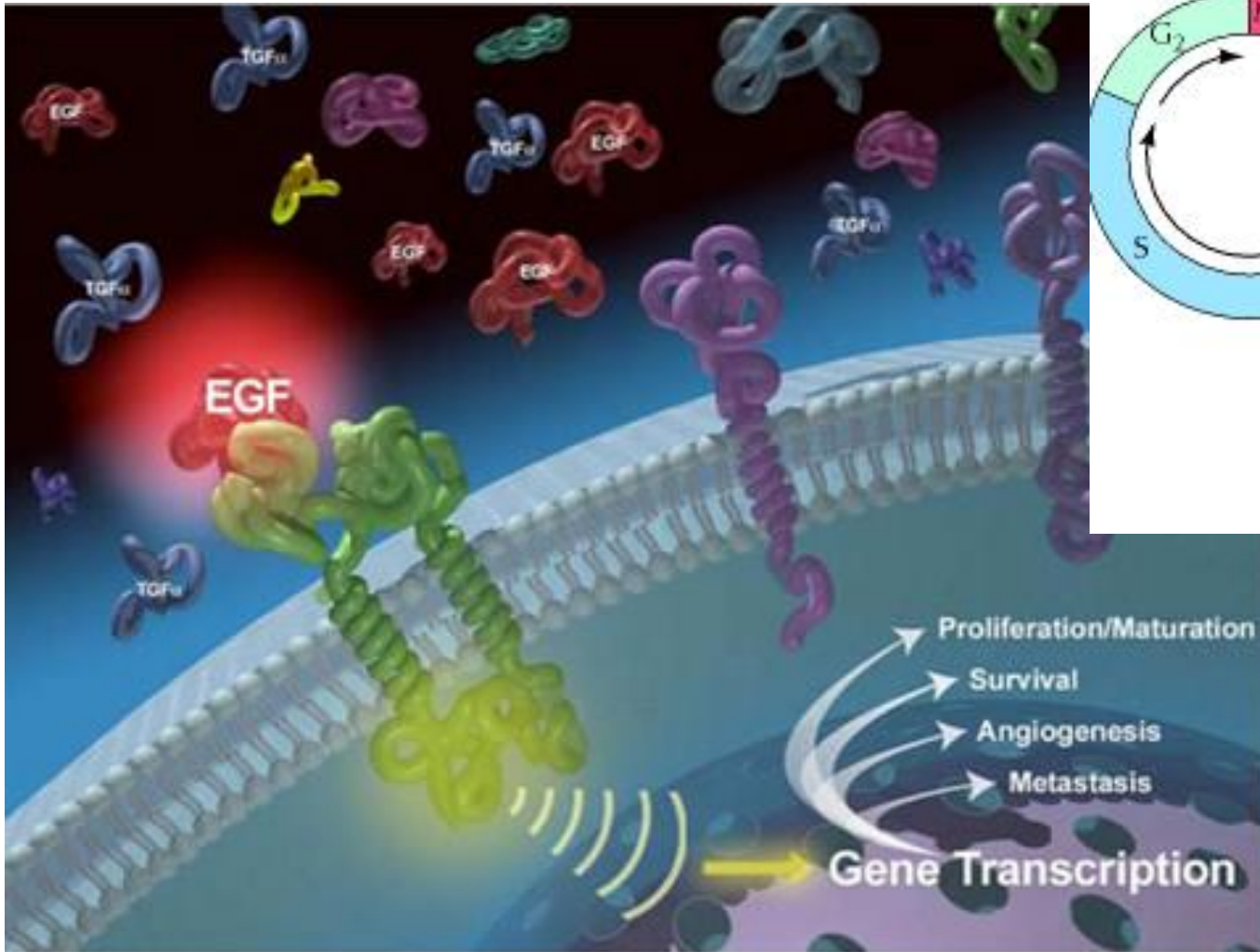
- La mayor parte de las células diferenciadas de los organismos pluricelulares permanecen en G0 indefinidamente.
- Las neuronas nunca vuelven a entrar en G1
- Las células cancerosas son incapaces de entrar en G0 y se dividen de manera continua
- Las células embrionarias se dividen cada treinta minutos

Cancer Cell Division



Células embrionarias

Los factores de crecimiento y las hormonas son señales para continuar o detener el crecimiento/división celular

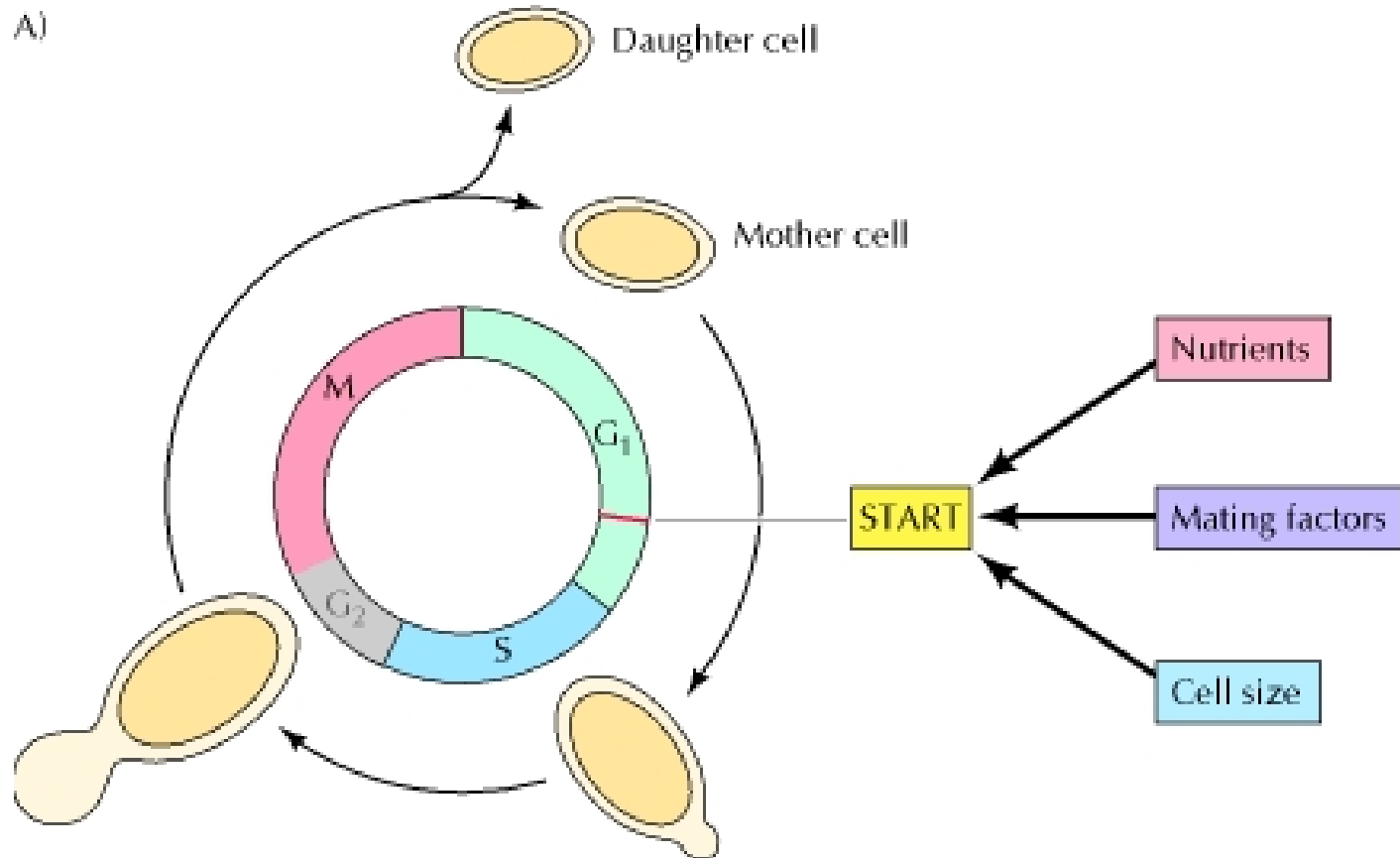


Factores de crecimiento y citocinas

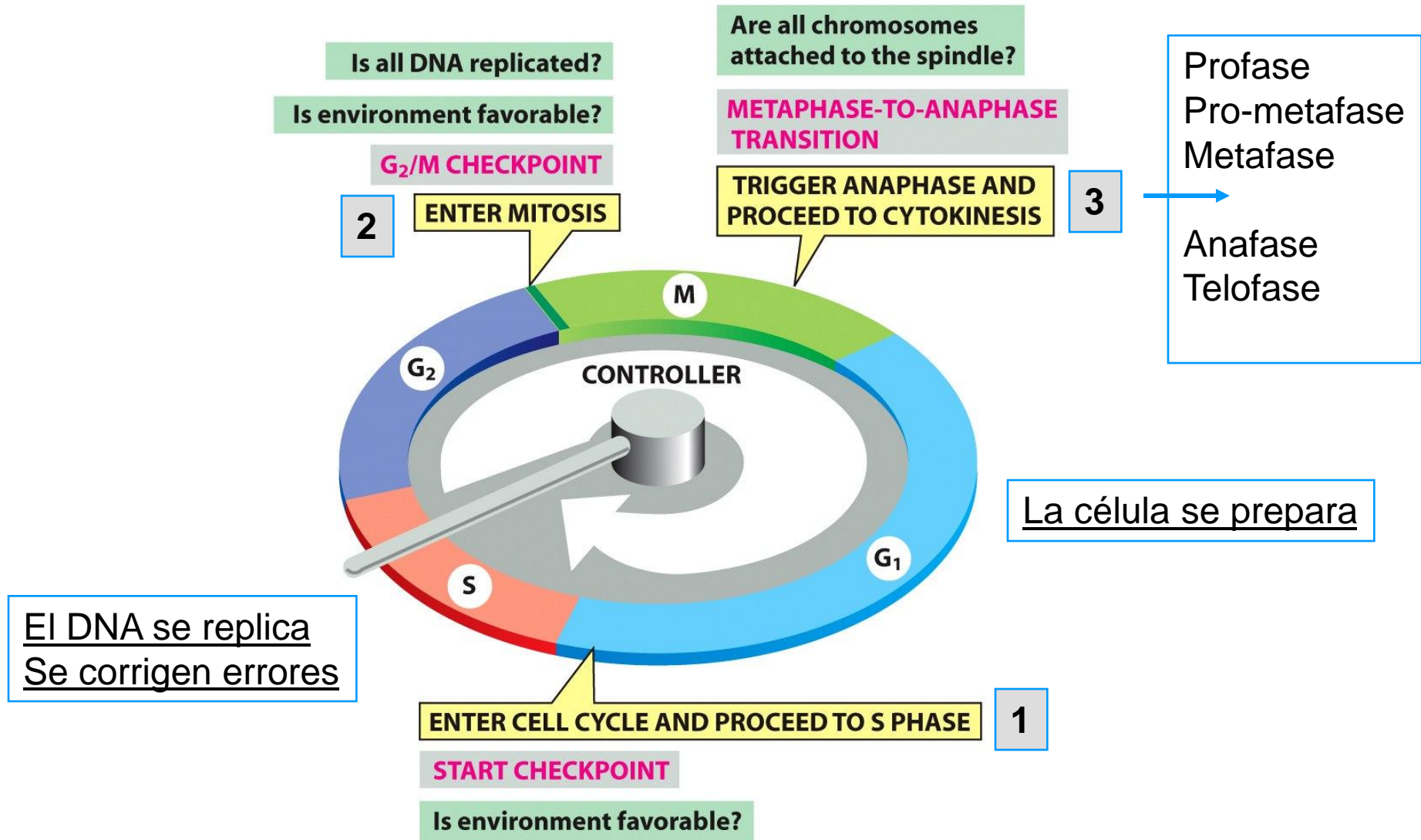
Factor	Fuente	Actividad
EGF/ Factor de crecimiento epidérmico	Glándula submaxilar	Promueve proliferación de células del mesénquima, glía y epiteliales
Eritropoietina	Riñón	Promueve proliferación y diferenciación de eritrocitos
TGF β / Factor de transformación β	Células T y NK	Inhibe proliferación de macrófagos y linfocitos
Interleucina 3	Células T activadas	Crecimiento de células hemetopoiéticas progenitoras
Interleucina 12	Células B, macrófagos	Proliferación de células NK
Interferones	Macrófagos, neutrófilos	Inducción de síntesis de proteínas de membrana MHC

El ciclo celular está estrictamente regulado en distintos puntos

- En levaduras, el principal punto de control ocurre en G1 y está definido por señales externas

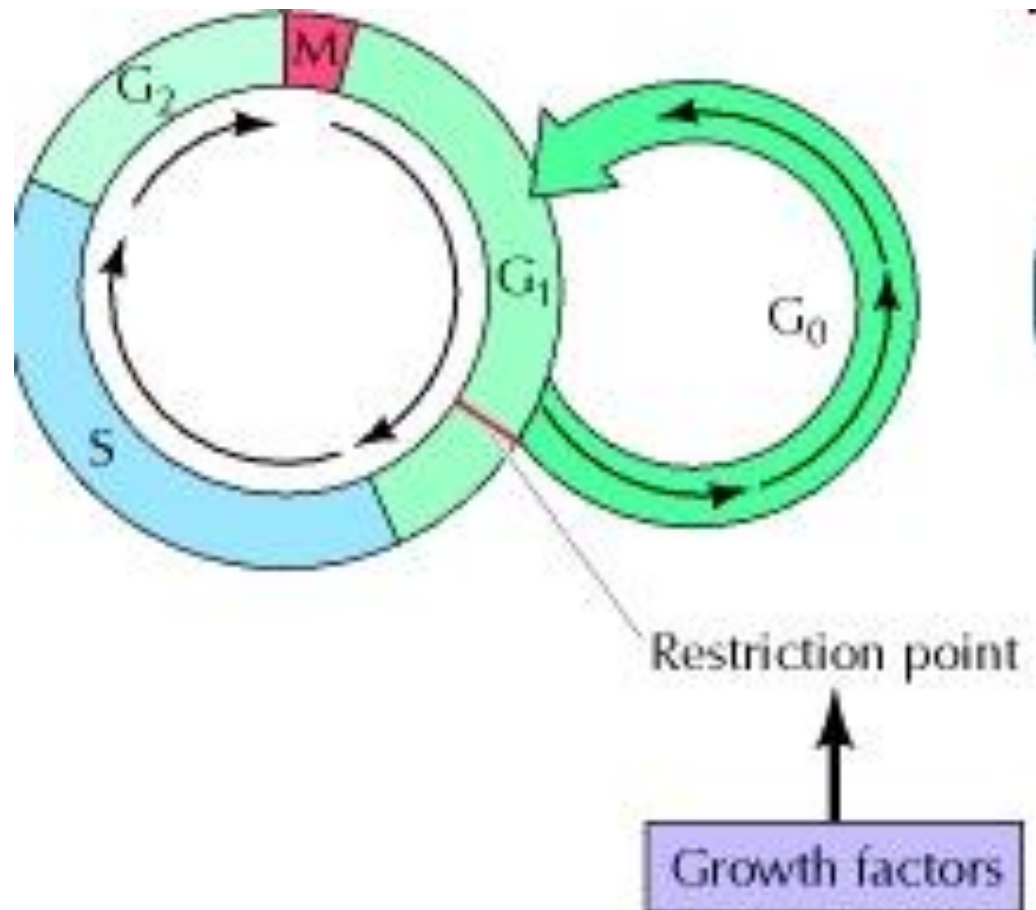


En mamíferos hay tres puntos de control principales



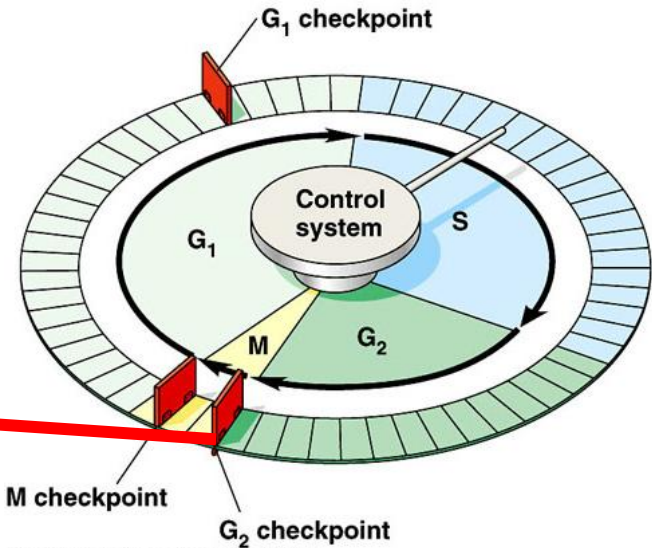
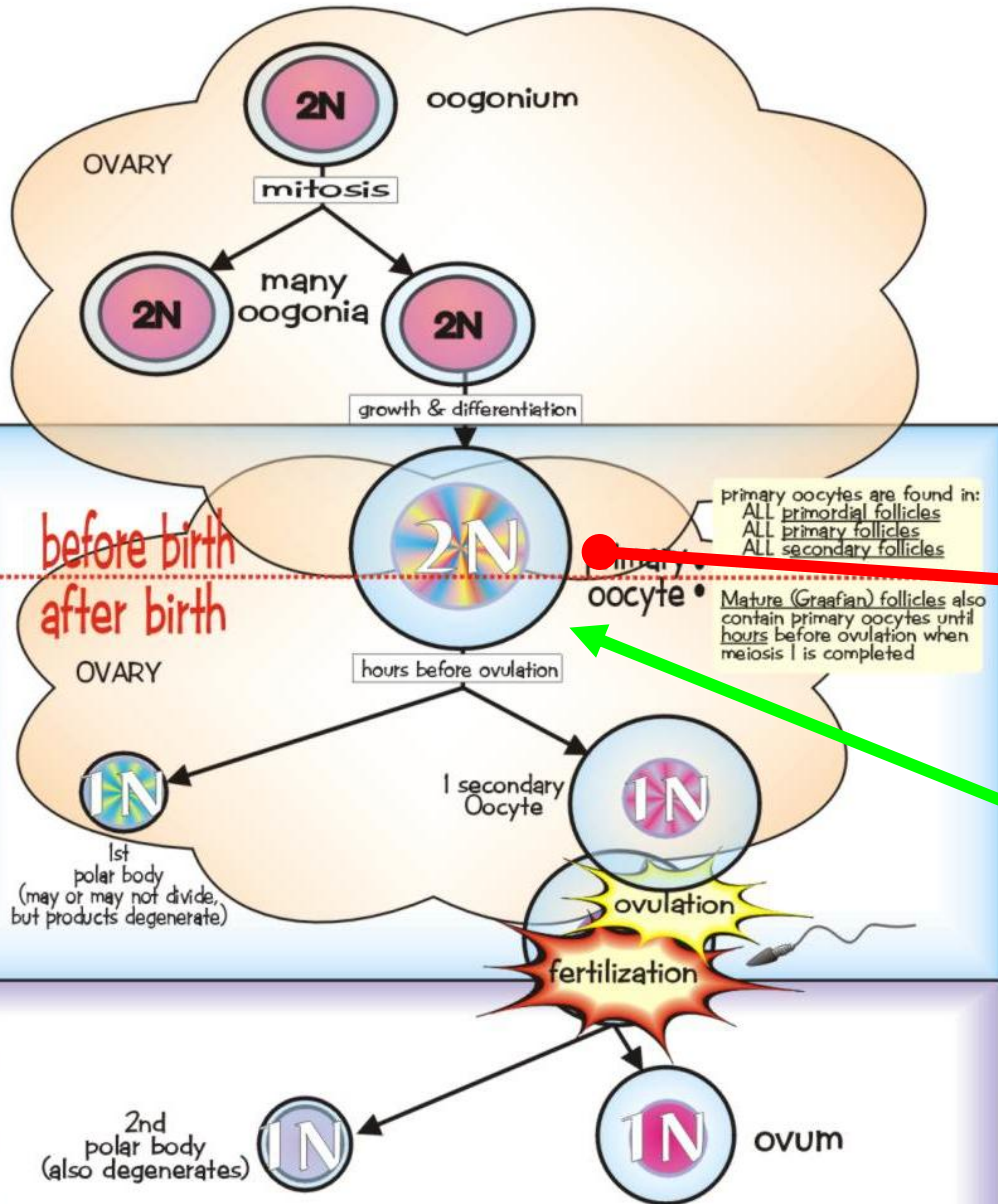
G1/S, en mamíferos depende de Factores de crecimiento

- Si no hay factores de crecimiento la célula permanece en estado quiescente (G_0) hasta que haya un estímulo

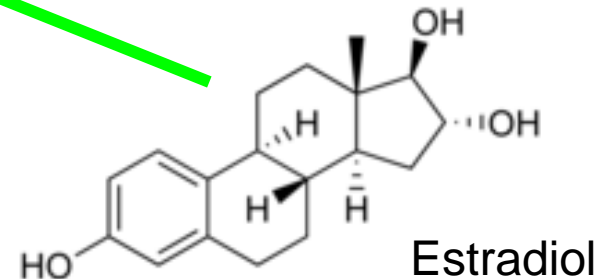


OOGENESIS

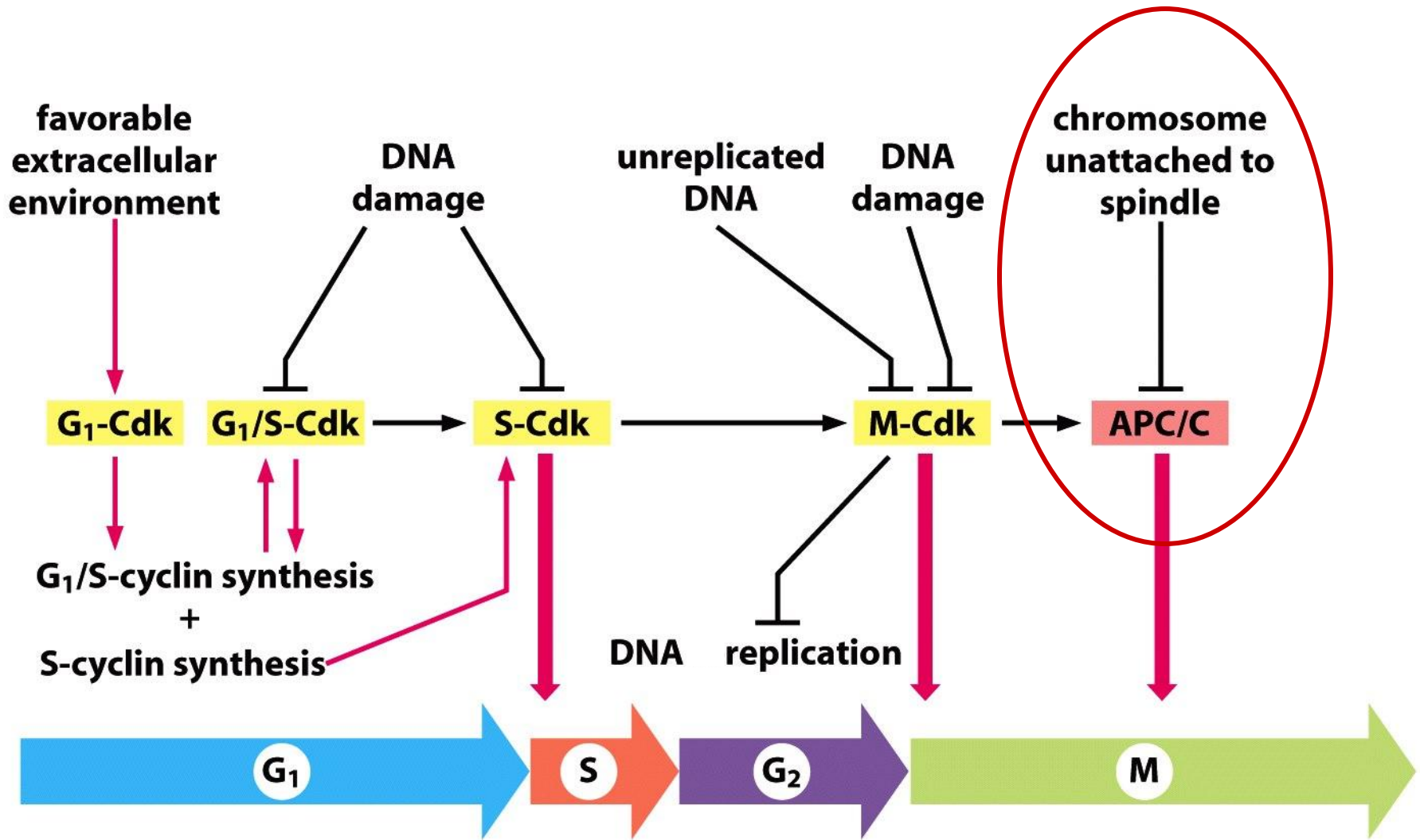
G2/M y ovogenesis



Copyright © Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

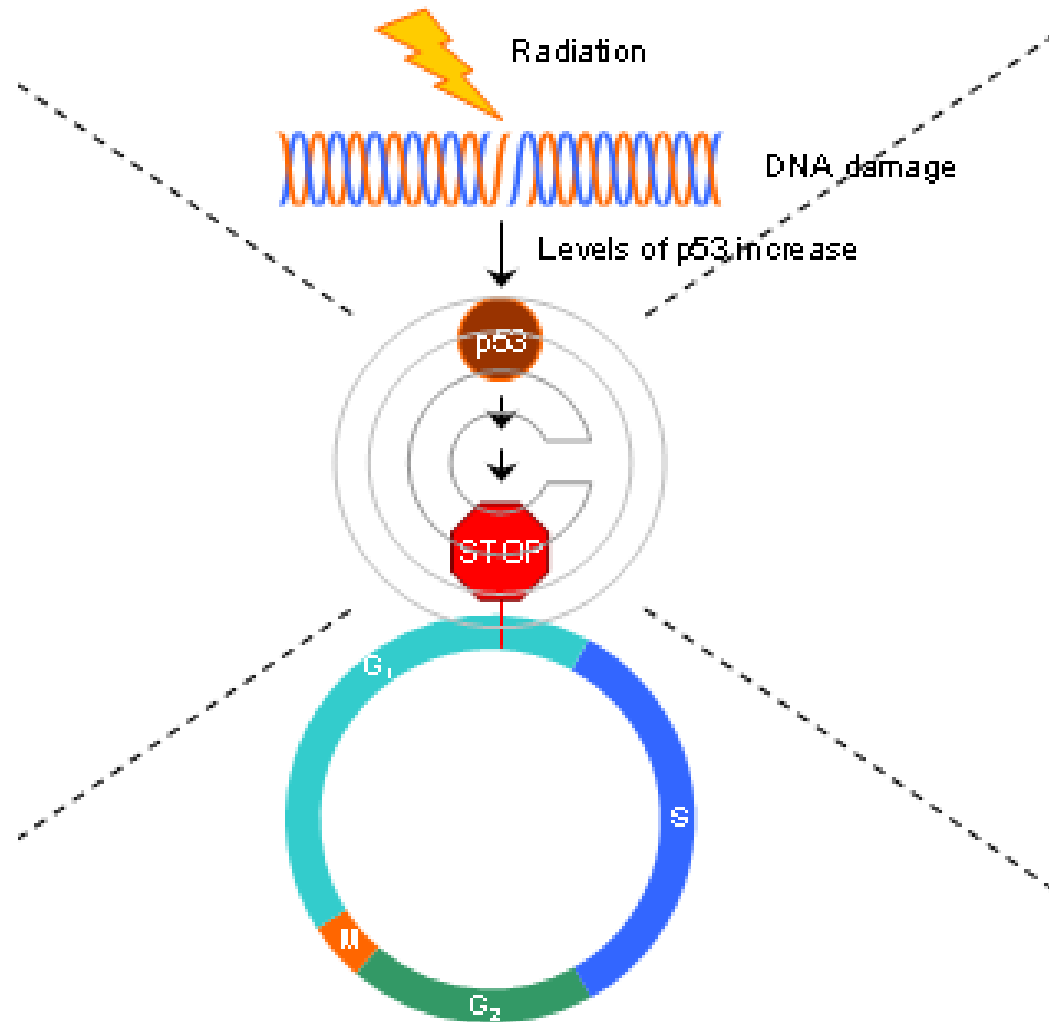


El ciclo celular progresa solo si las condiciones son las óptimas

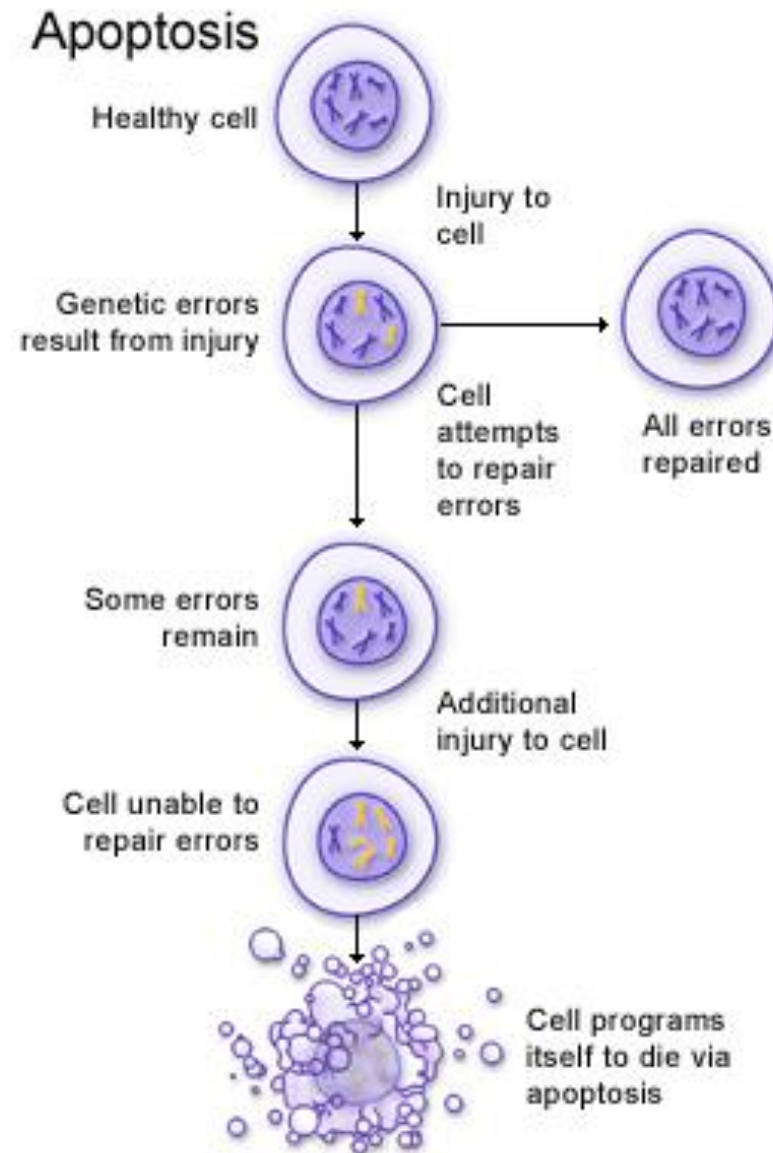


p53 censa el daño al DNA

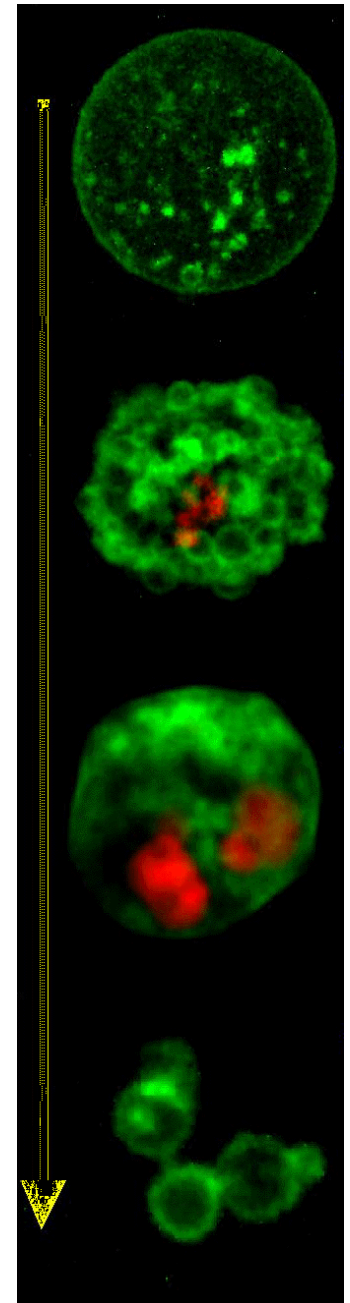
Role of p53 in G1 arrest induced by DNA damage



Si la
célula no
puede
reparar
los daños,
entra en
Apoptosis

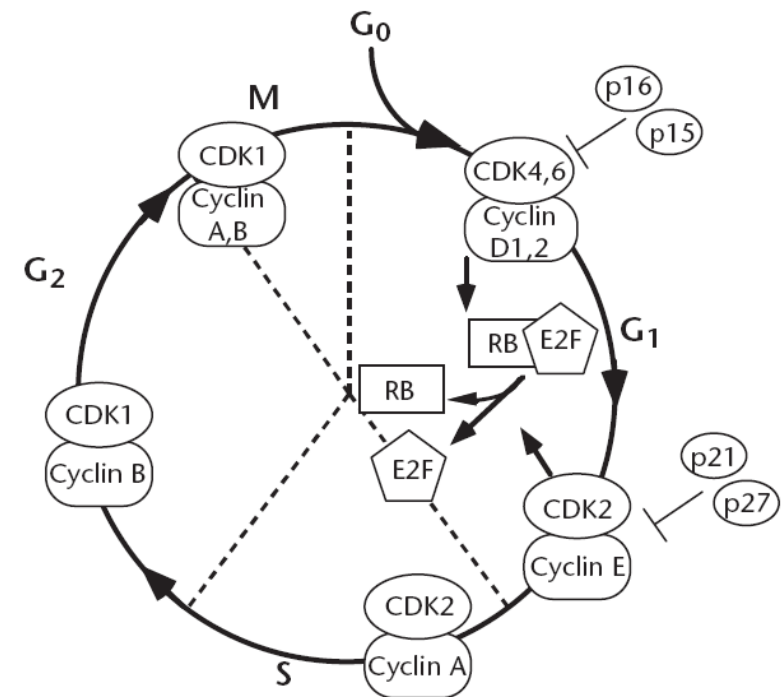
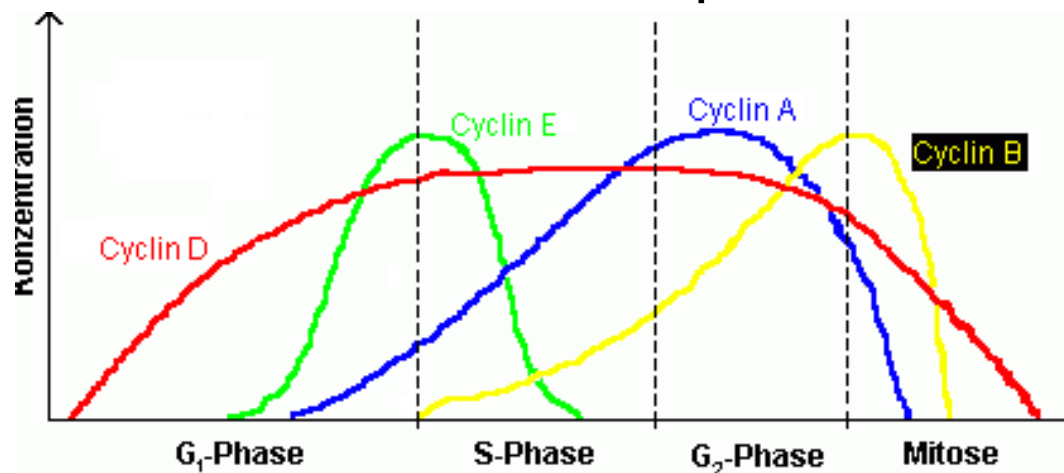
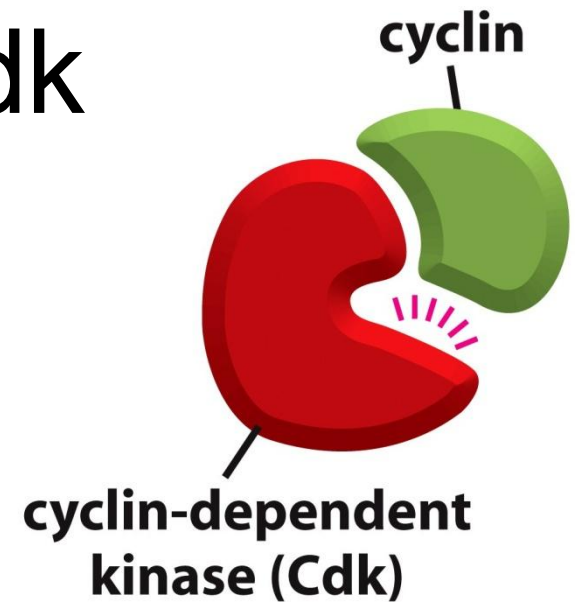


U.S. National Library of Medicine



Ciclinas y Cdk

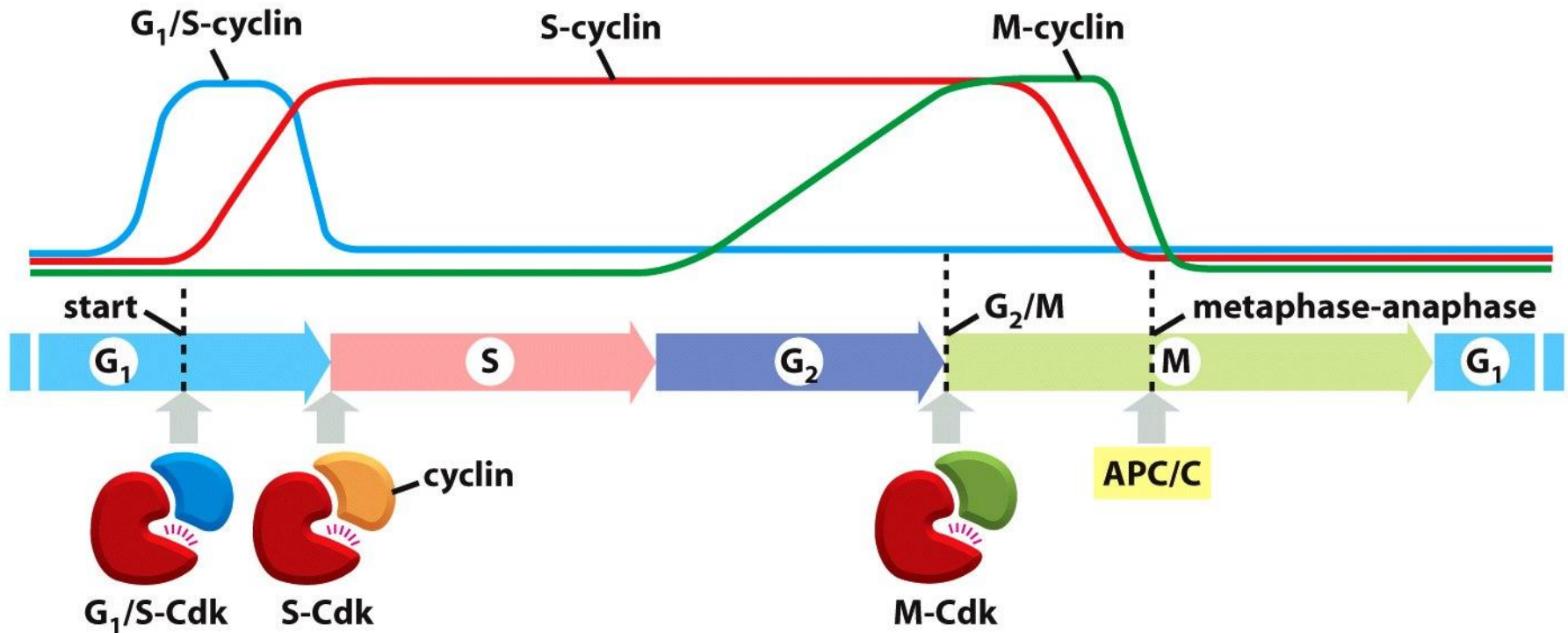
- Los encargados del control del ciclo celular son dos tipos de proteínas:
 - - ciclinas
 - - cinasas dependientes de ciclinas (CDK)
- El patrón o tipo de ciclinas
- presentes en cada fase del
- ciclo celular es específico.



Tipos principales de Ciclinas

- Ciclinas G₁/S: promueven el crecimiento de la célula y la preparan para la replicación de su DNA
- Ciclinas S: son indispensables para la replicación del DNA
- Ciclinas M: regulan los eventos de la mitosis
- Ciclinas D: determinan si la célula entra o no en G₀

Cada tipo de ciclina fosforila proteínas diferentes, las cuales están presentes de manera específica en cada fase del ciclo celular



Complejos Ciclina-Cdk a lo largo del ciclo celular

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

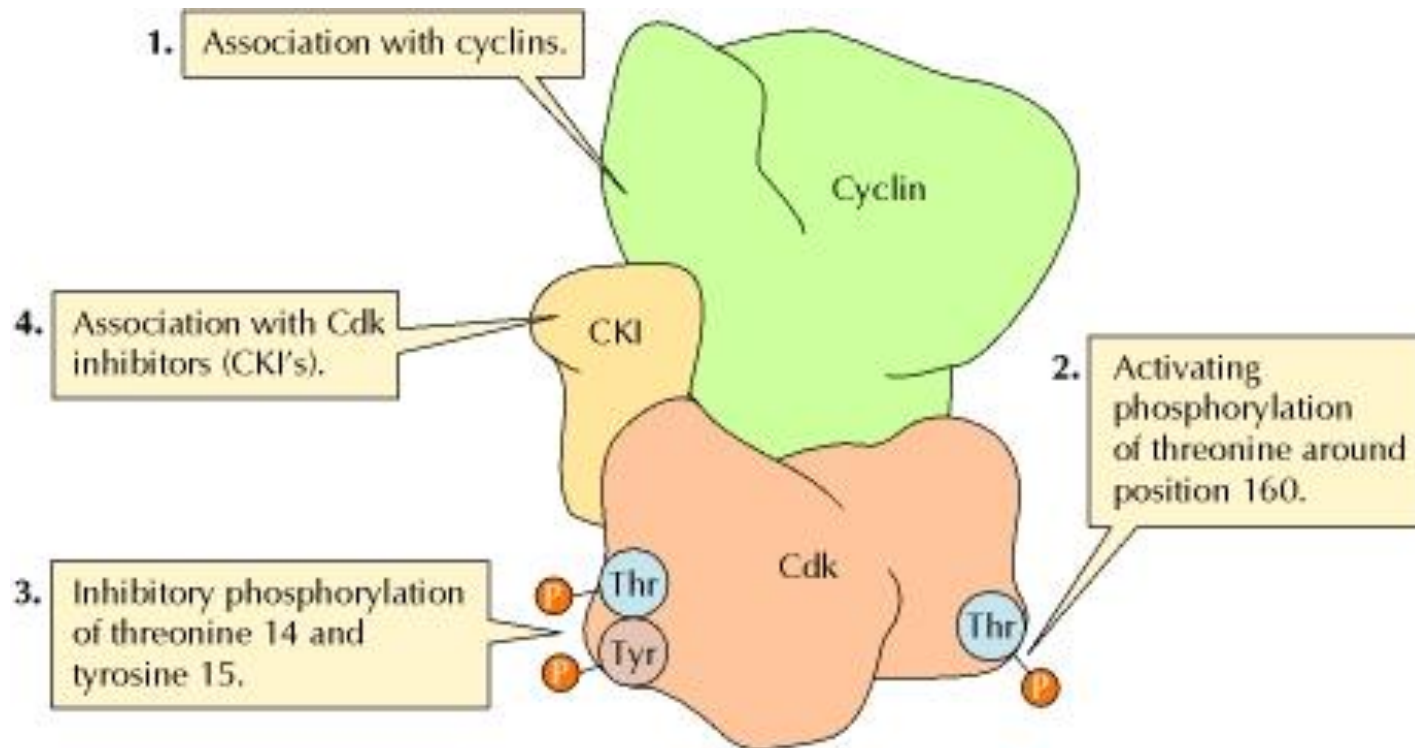
* There are three D cyclins in mammals (cyclins D1, D2, and D3).

** The original name of Cdk1 was Cdc2 in both vertebrates and fission yeast, and Cdc28 in budding yeast.

Regulación de los complejos ciclina/CDK

Los complejos ciclina/CDK se regulan por cuatro mecanismos:

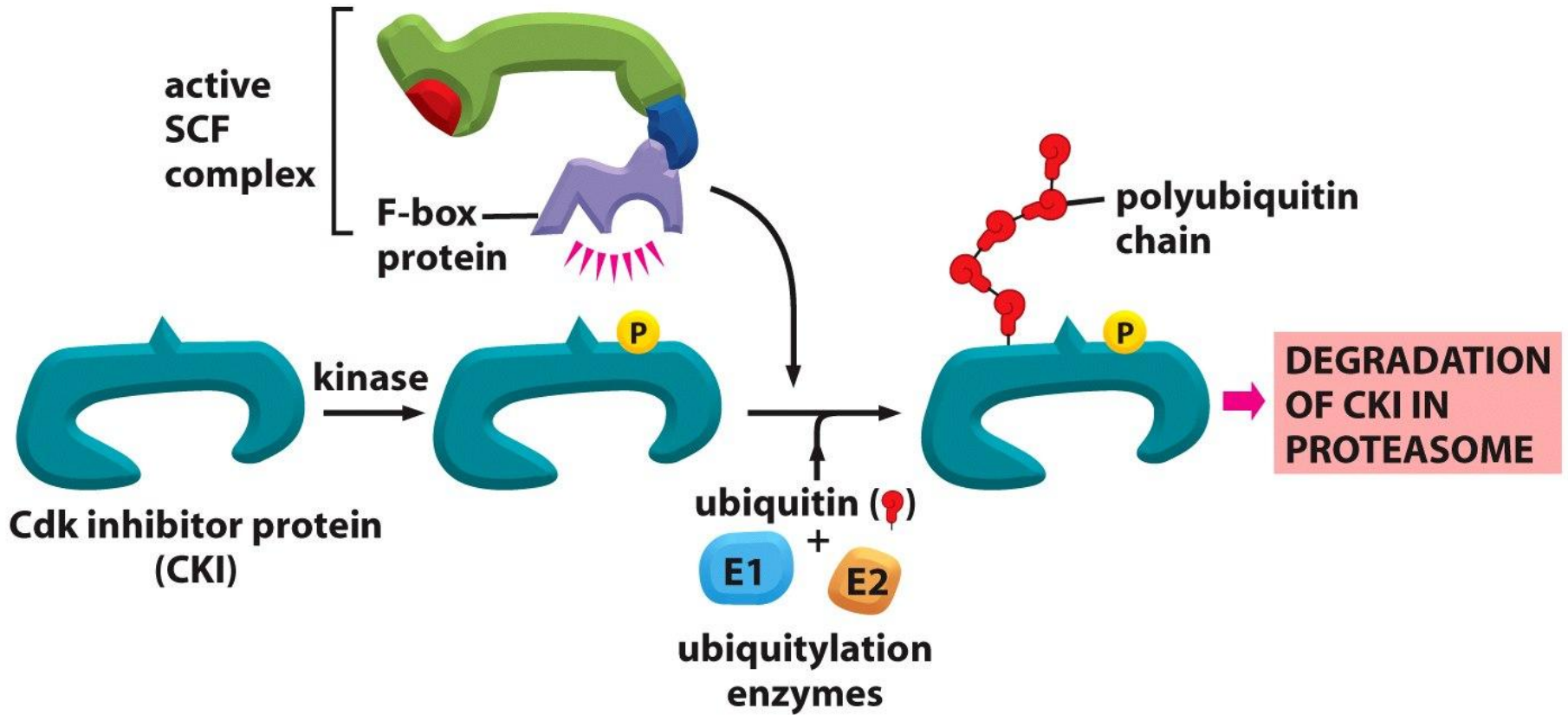
- Asociación de la CDK con su ciclina específica: niveles de síntesis y degradación de ciclinas
- Activación/Inactivación del complejo mediante fosforilación
- Transporte
- Unión a proteínas inhibitorias



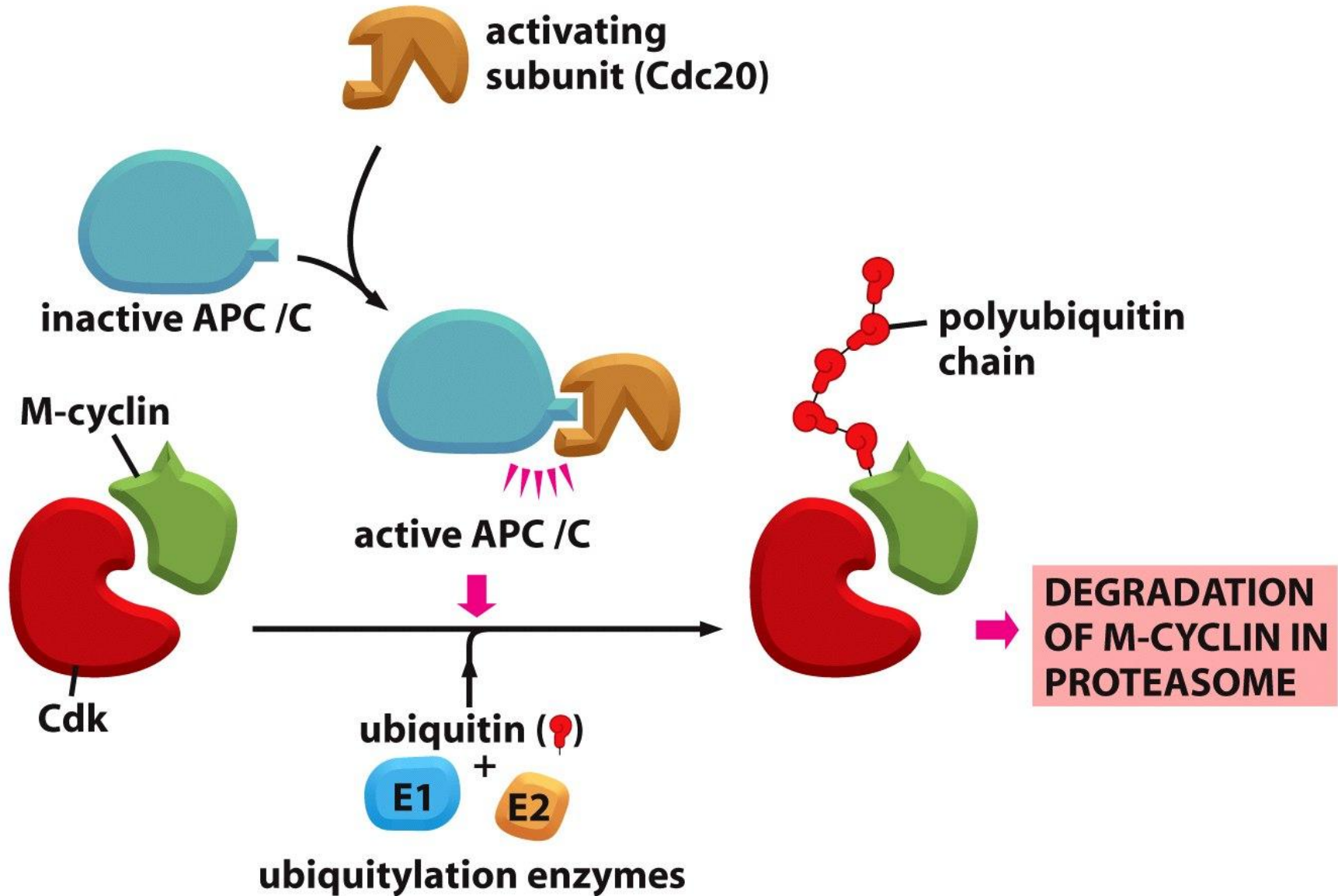
Asociación de la CDK con su ciclina específica: niveles de síntesis y degradación de ciclinas

- Para que los pasos a través del ciclo celular sean irreversibles, la ciclina se degrada por un mecanismo ubiquitina-dependiente, se lleva a cabo por ubiquitin-ligasas, las dos más importantes son:
 - SCF: actúa en las ciclinas G1 y S
 - APC: actúa sobre ciclinas M

control of proteolysis by SCF

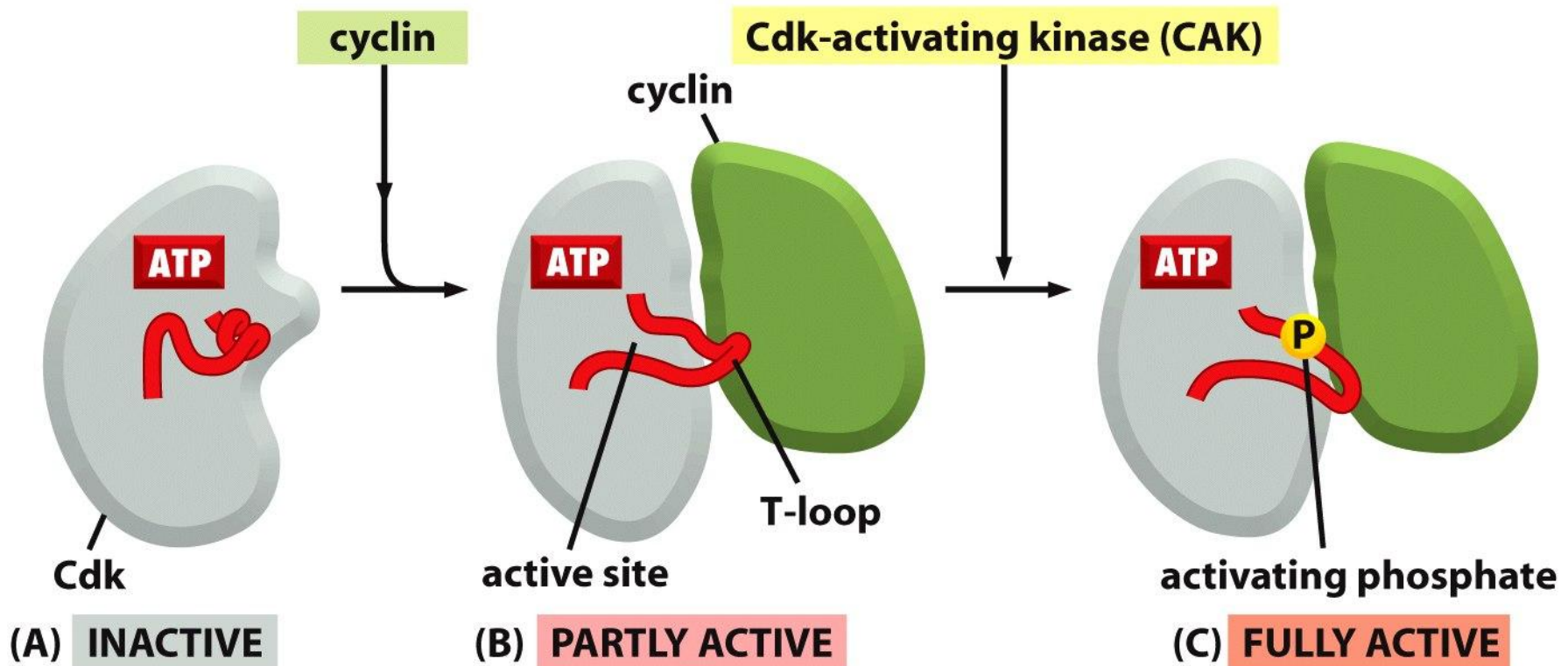


control of proteolysis by APC /C



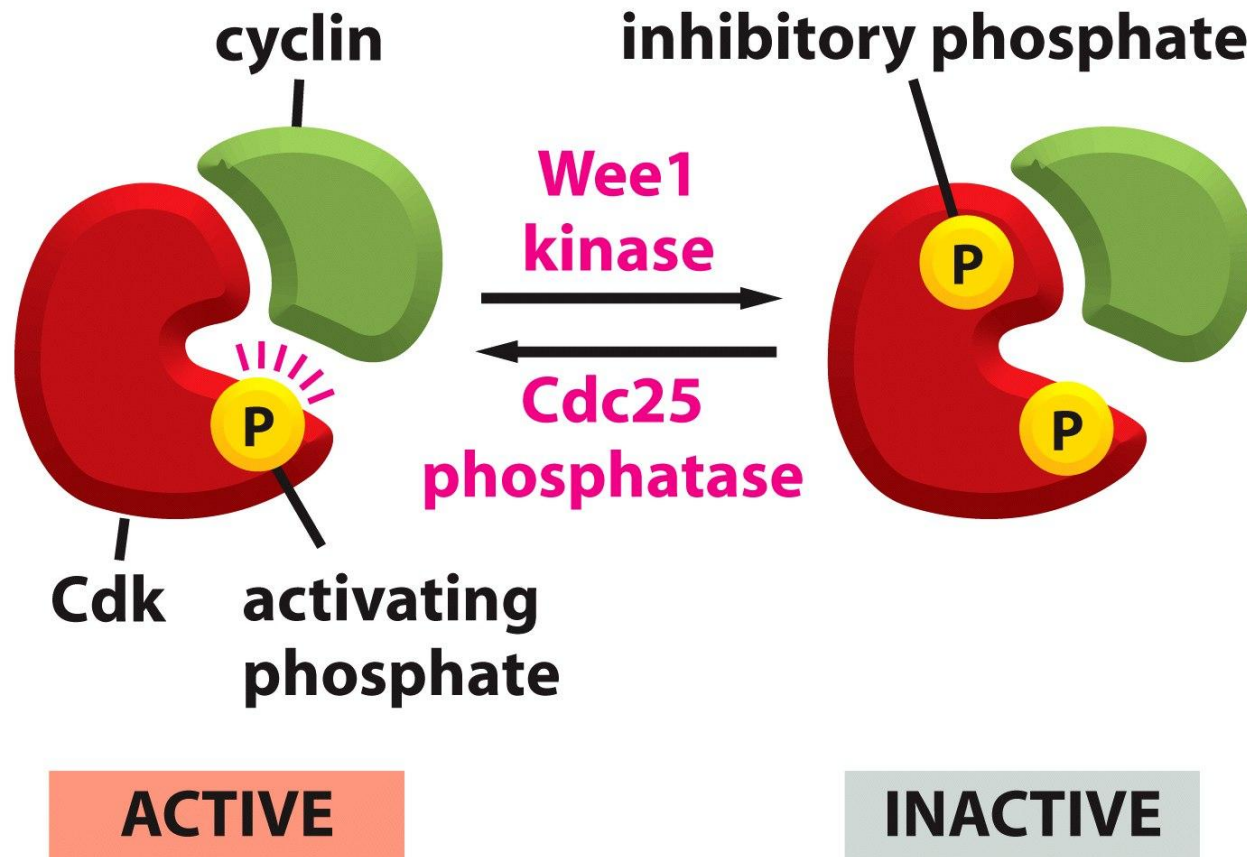
Activación del complejo mediante fosforilación

- Se fosforila un residuo de treonina en la posición 160 de la CDK por acción de la enzima CAK (CDK-activating kinase), la cuál a su vez es una CDK (Cdk 7) unida a la ciclina H
- La ciclina y su correspondiente cinasa se pueden unir pero el complejo no es funcional hasta que es activado por la CAK



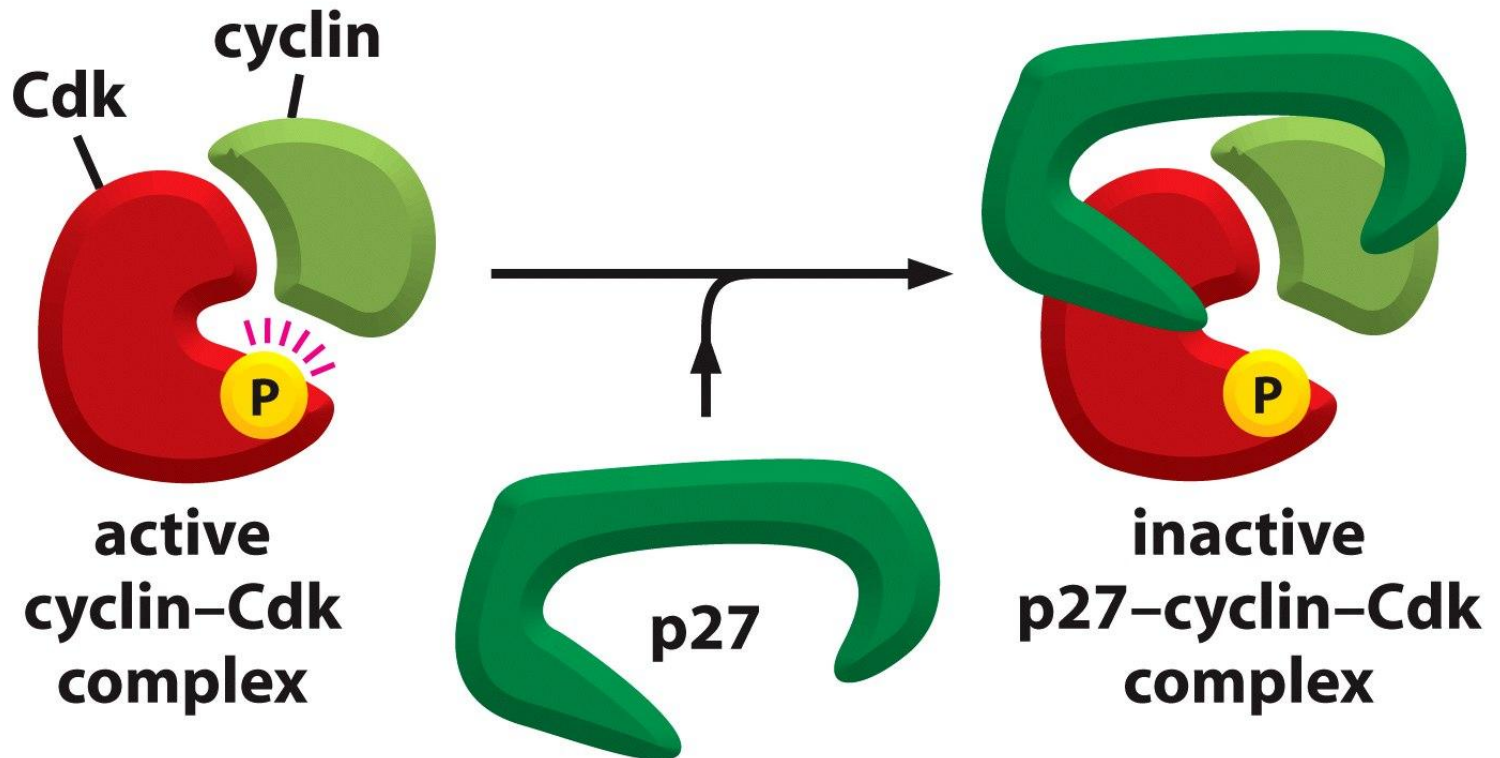
Fosforilación inhibitoria

- Fosforilación de los residuos de tirosina 15 en levaduras o treonina 14 en vertebrados, dichos aminoácidos se encuentran en el amino terminal de la Cdk
- Proceso catalizado por la cinasa Wee1.



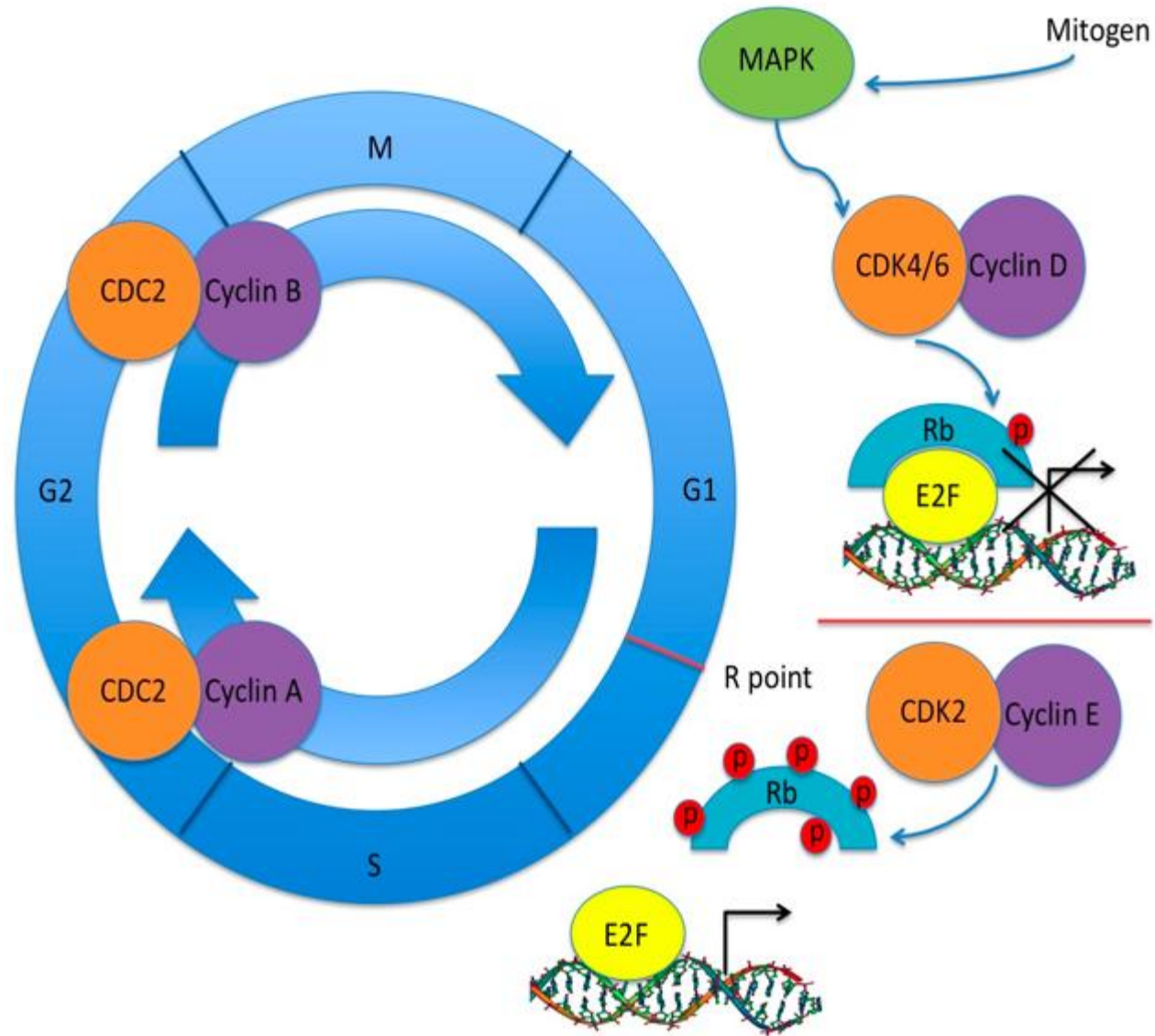
Proteínas que inhiben la actividad de los complejos Ciclina/CDK

- Los complejos Cdk/ciclina también pueden ser regulados por la unión a proteínas inhibidoras llamadas CKIs, en células de mamífero las CKIs principales son:
 - Proteínas de la familia Cip/Kip, regulan la interfase G1/S
 - Proteínas de la familia Ink4 presentes en el punto de restricción en G1



Ciclinas D

- Responden a factores de crecimiento a través de la vía Ras/Rb/ERK
- Se encargan de proseguir a la fase S, si el factor de crecimiento no está presente, la célula entra en G0

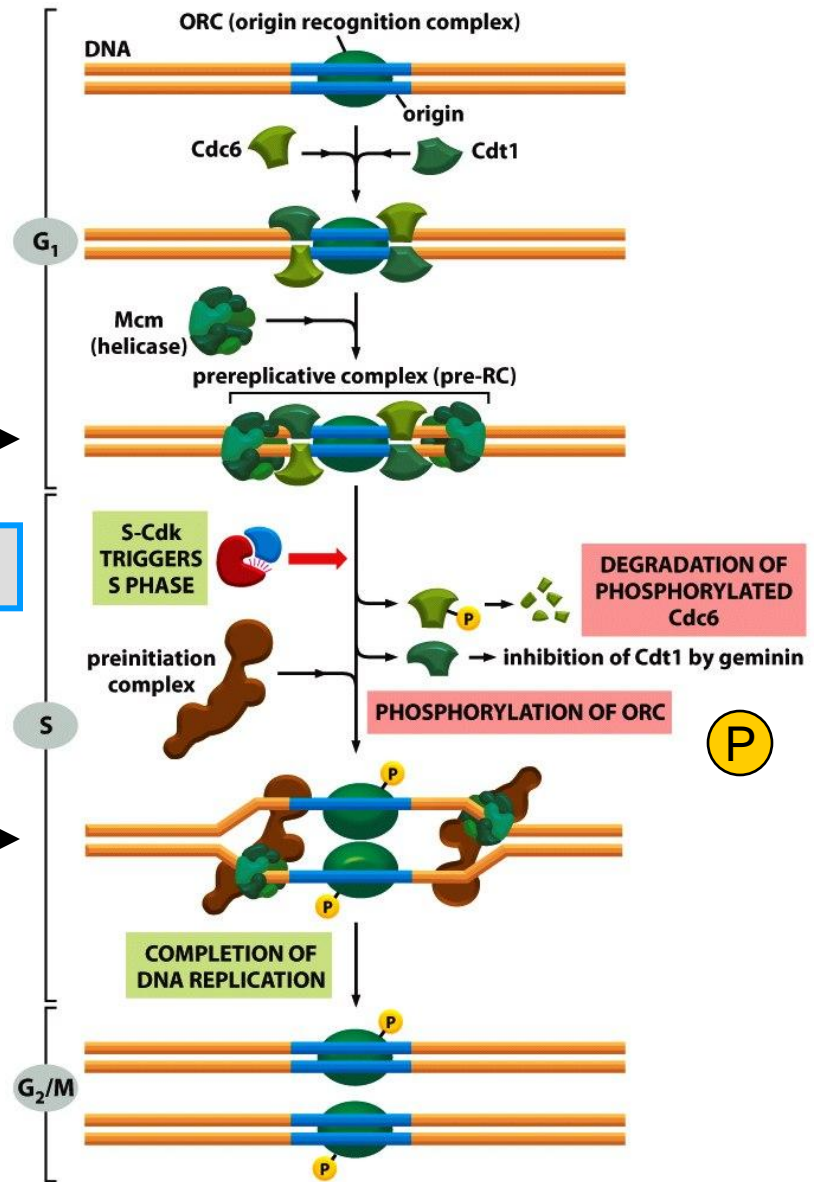


Regulación de la replicación del DNA

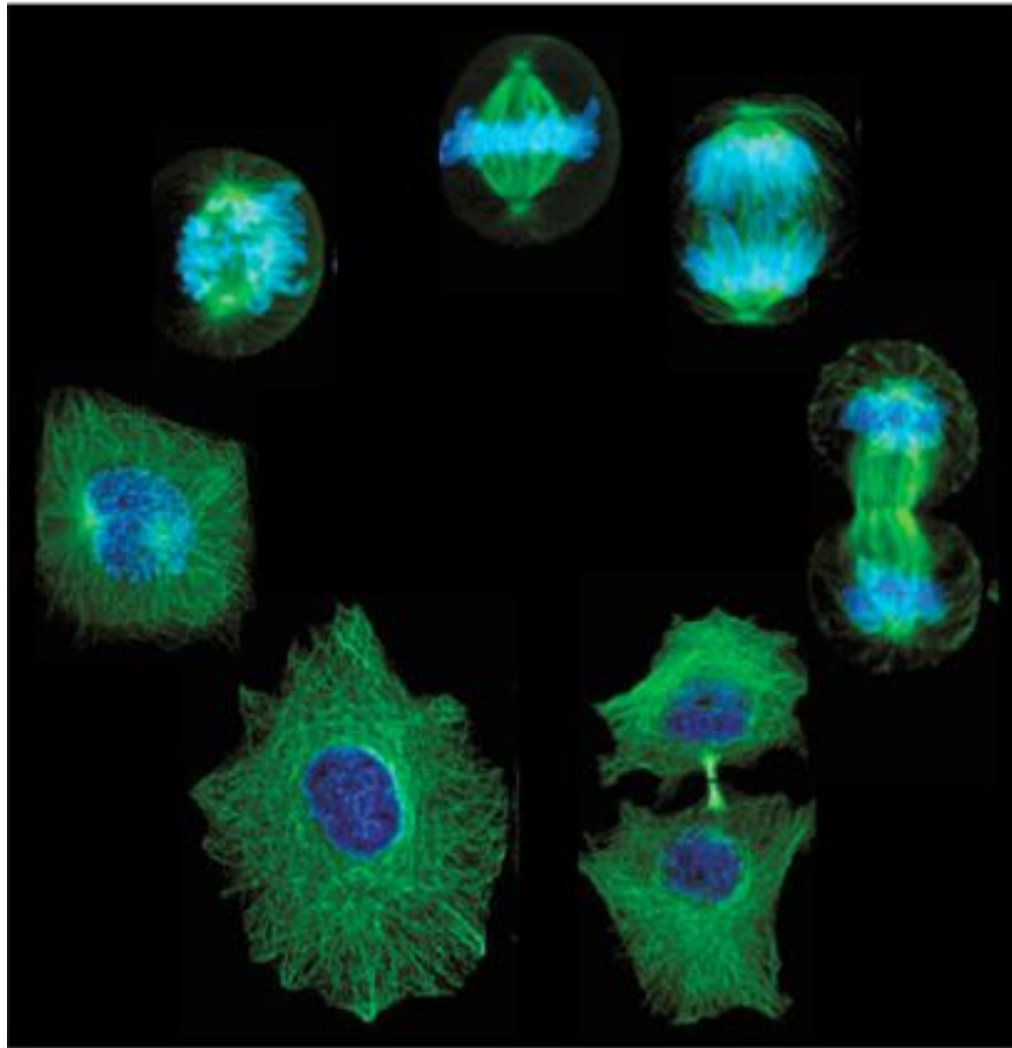
Complejo pre-replicativo

S-Cdk/Ciclina A

Inicio Replicación

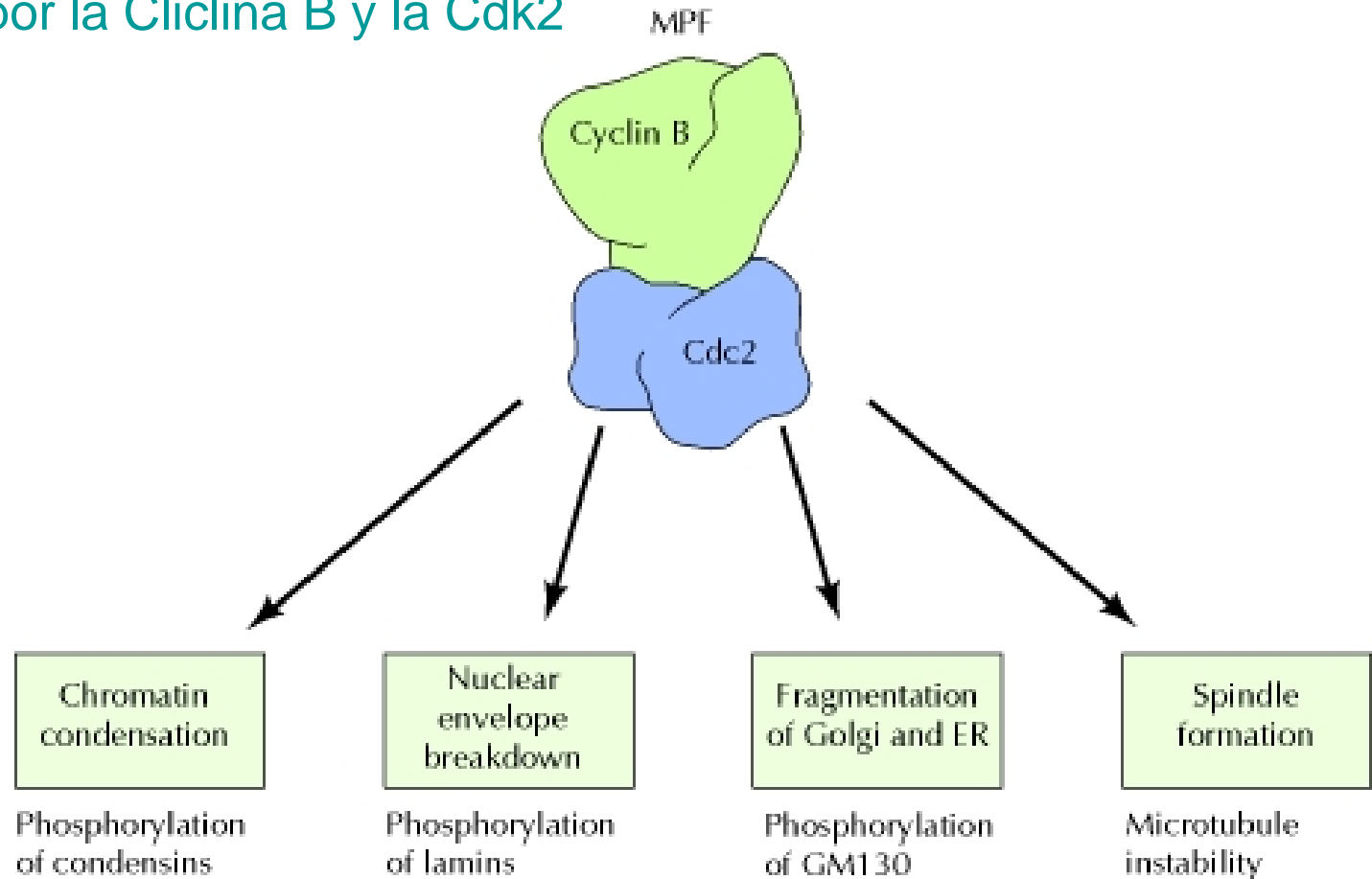


Regulación de la Mitosis



MPF es el regulador maestro de la Mitosis

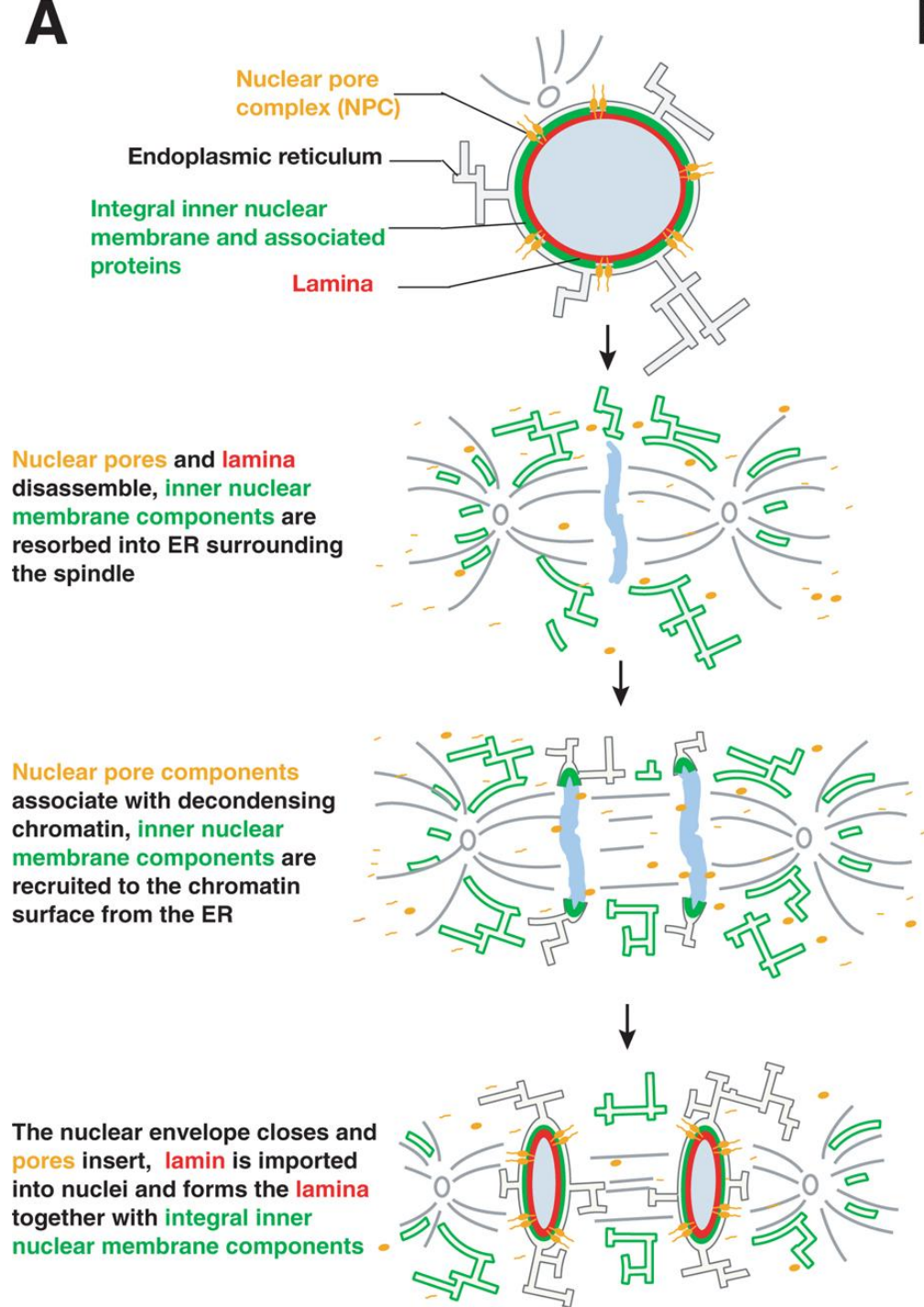
- MPF (Maturation Promoting Factor) está formado por la Ciclina B y la Cdk2



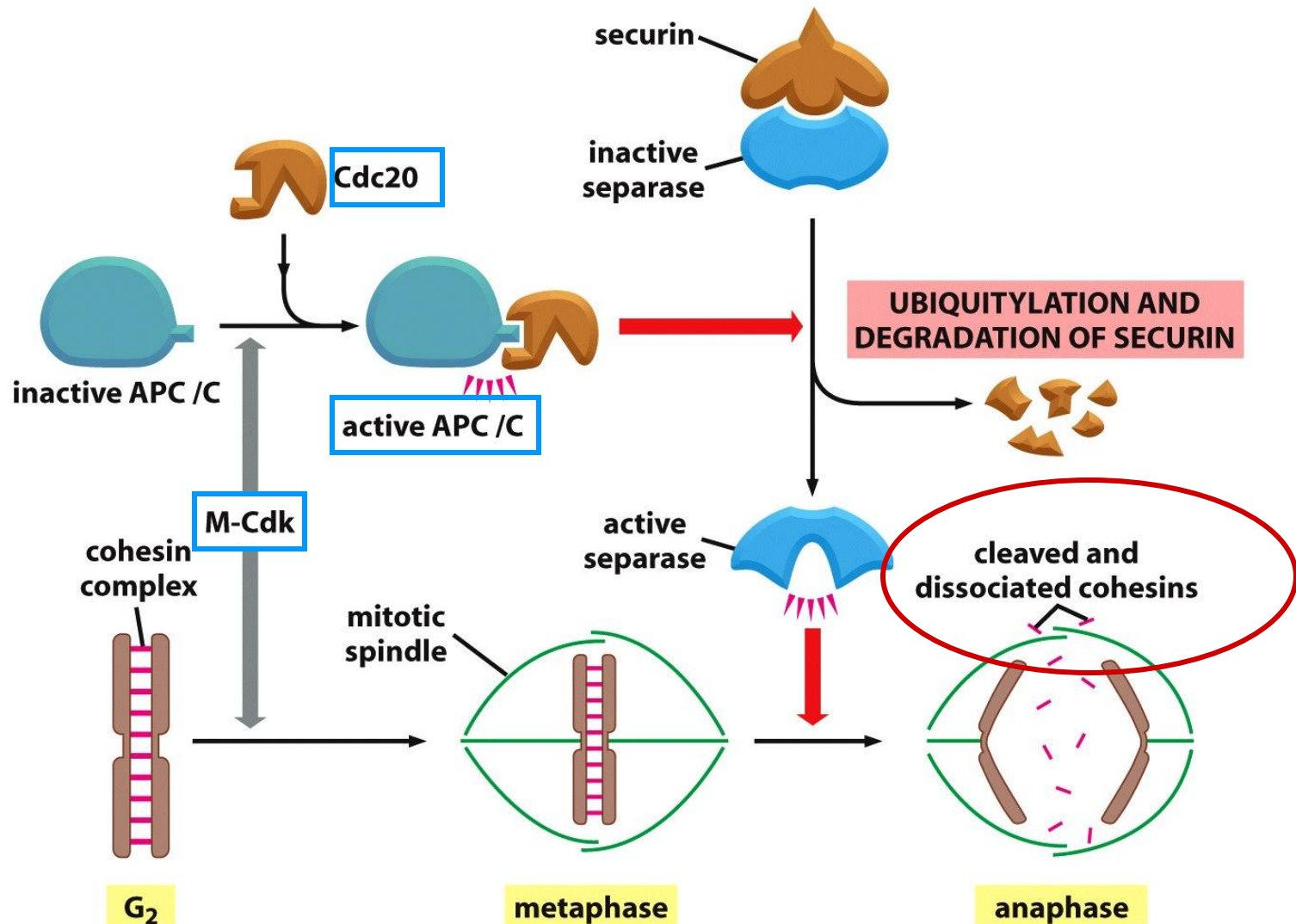
Ruptura de la membrana nuclear

Los componentes principales de la membrana nuclear se ven afectados por la actividad del MPF

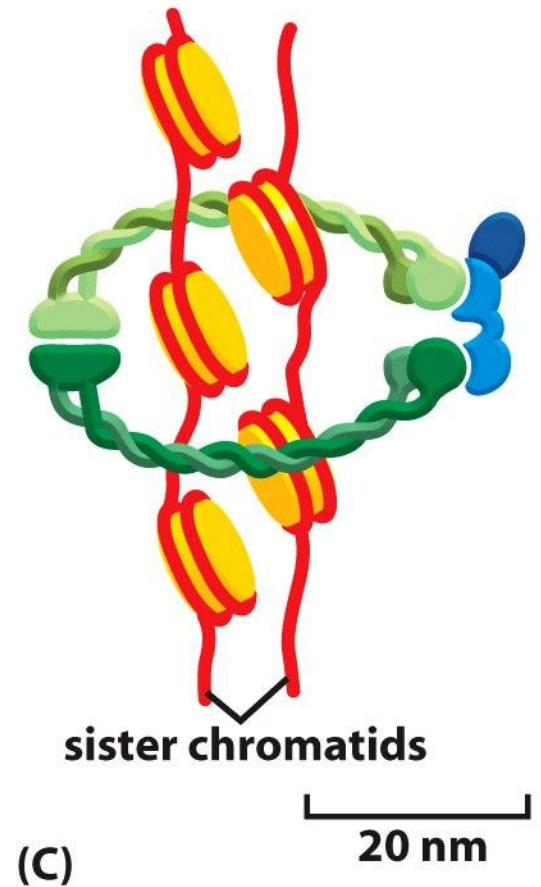
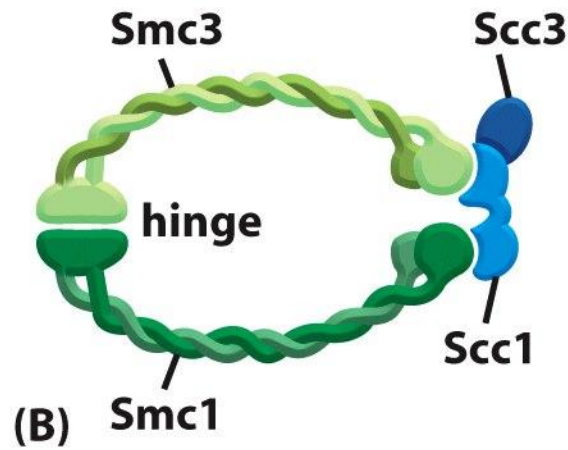
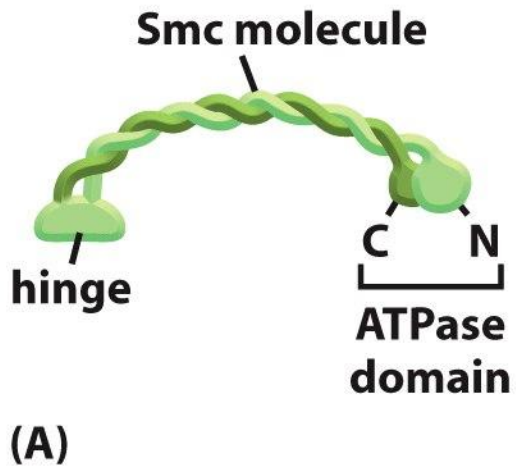
- La membrana nuclear se fragmenta en vesículas
- Los poros nucleares se disocian
- La lámina nuclear se despolimeriza



M-Cdk regula al complejo, quien promueve la separación de las cromátidas

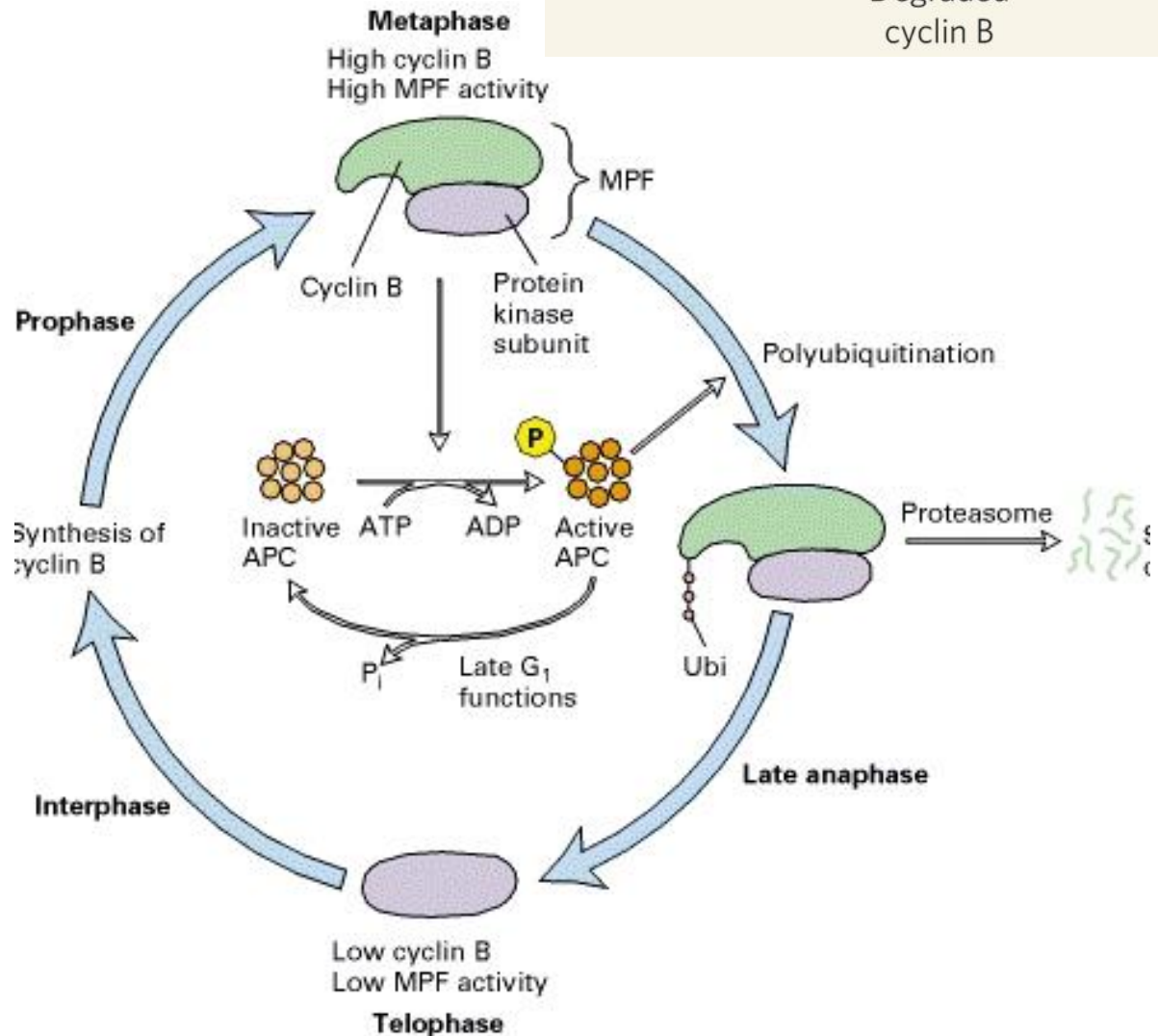
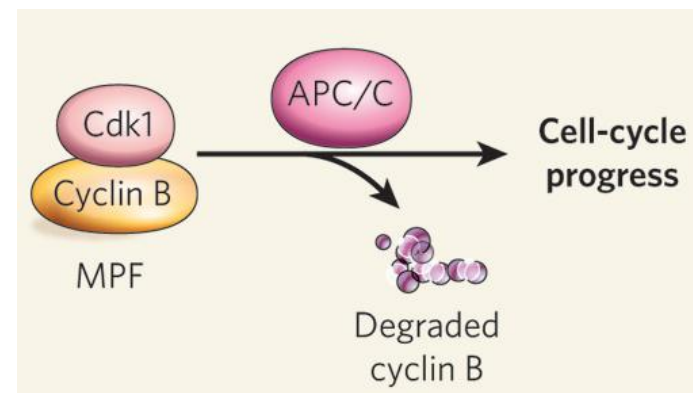


Las cohesinas unen a las dos cromátidas hermanas

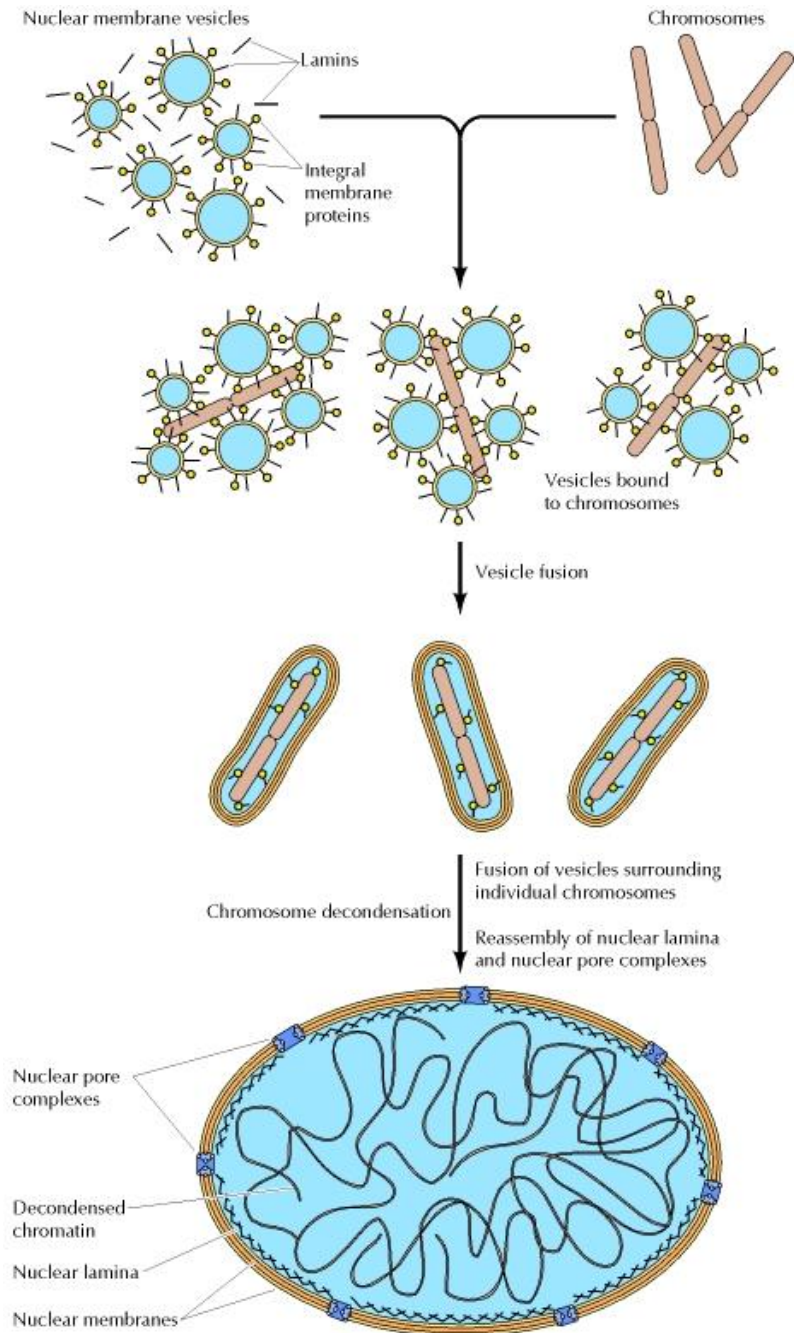


Transición metafase/anafase

Degradación de
las proteínas
Smc1 (cohesina)
y de la ciclina B



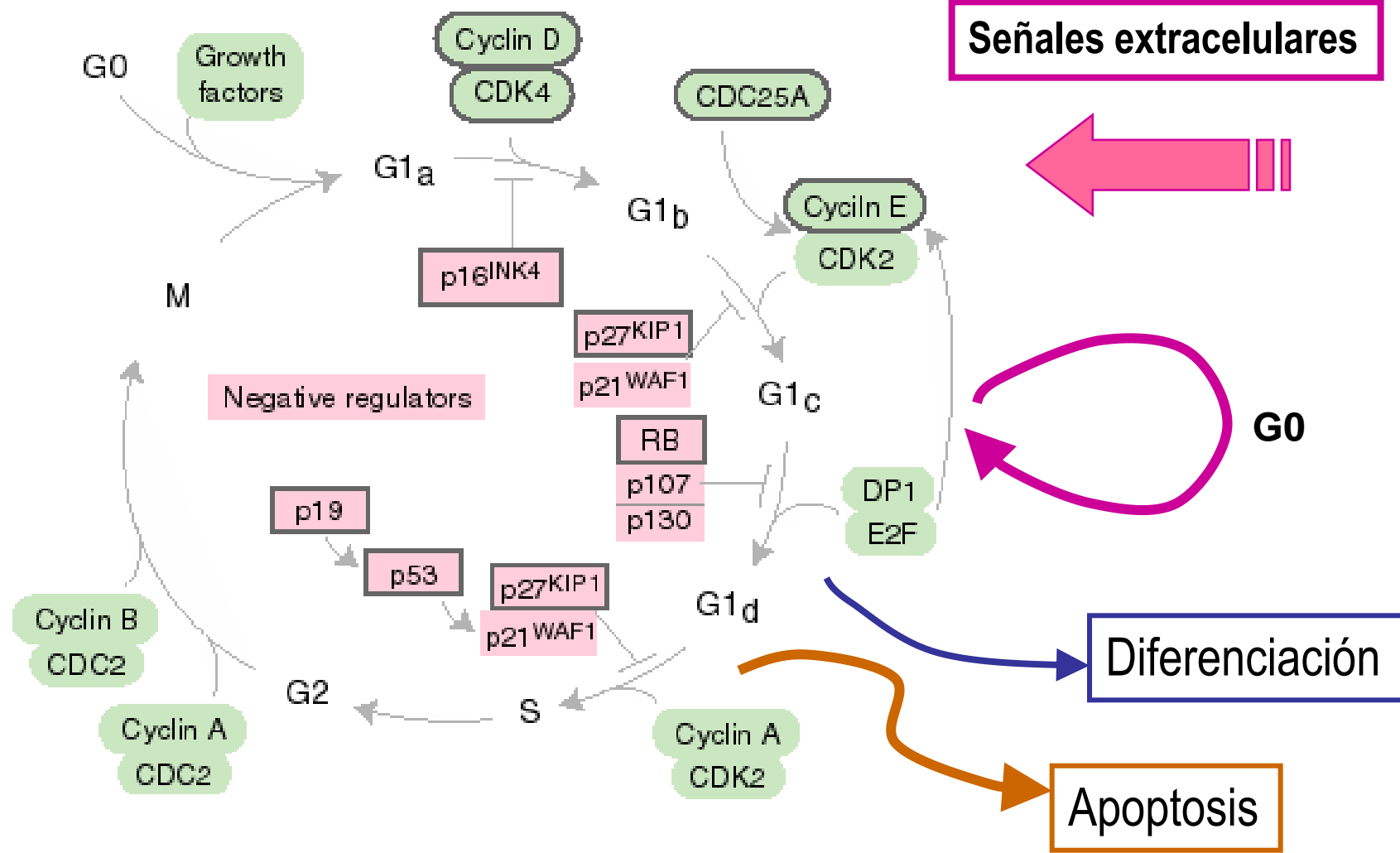
Reensamblaje de la membrana nuclear



Regulación del ciclo celular

Positive regulators

Señales extracelulares



Proteins bordered in gray have been found to be defective (mutant) in some cancer cells