



CONTROL DEL CICLO CELULAR

Bibliografía:

•De Robertis, E. y Hib, José. Fundamentos de Biología Celular y Molecular de De Robertis. 4ta edición (y todas las posteriores). Ed. El Ateneo. Buenos Aires, 2004. Capítulo 18.

Ciclo celular

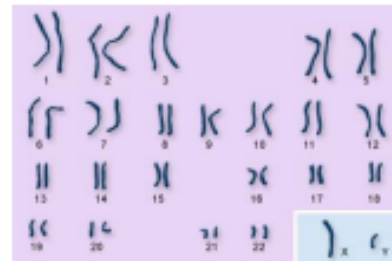
Interfase:

G1 y G2:

- Crecimiento celular
- Duplicación de organelos.
- Duplicación del centrosoma
- Chequeo de condiciones internas y externas

S:

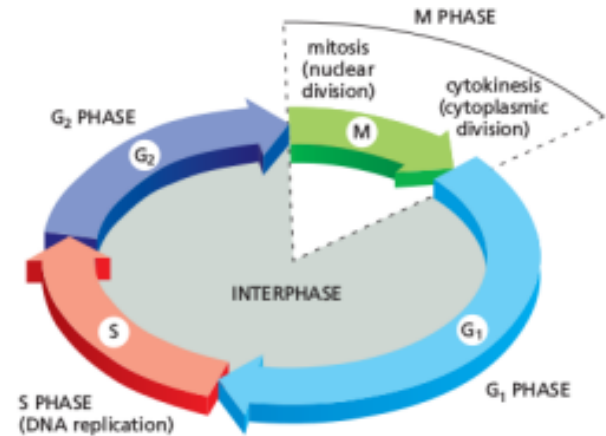
duplicación fidedigna del ADN:



G1



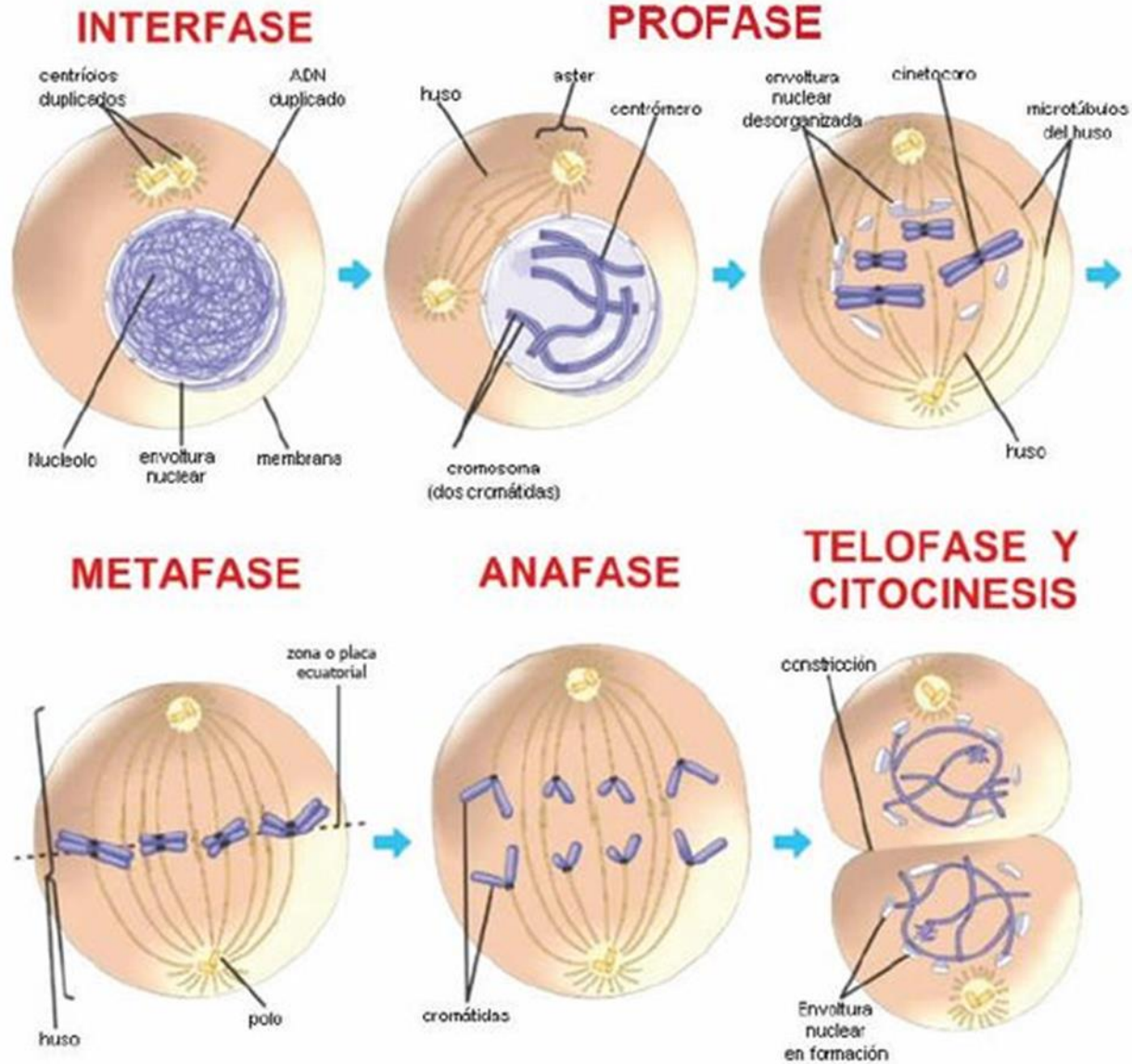
G2



Fase M

- **Mitosis** (división nuclear)
- **Citocinesis** (división del citoplasma)

FASE M

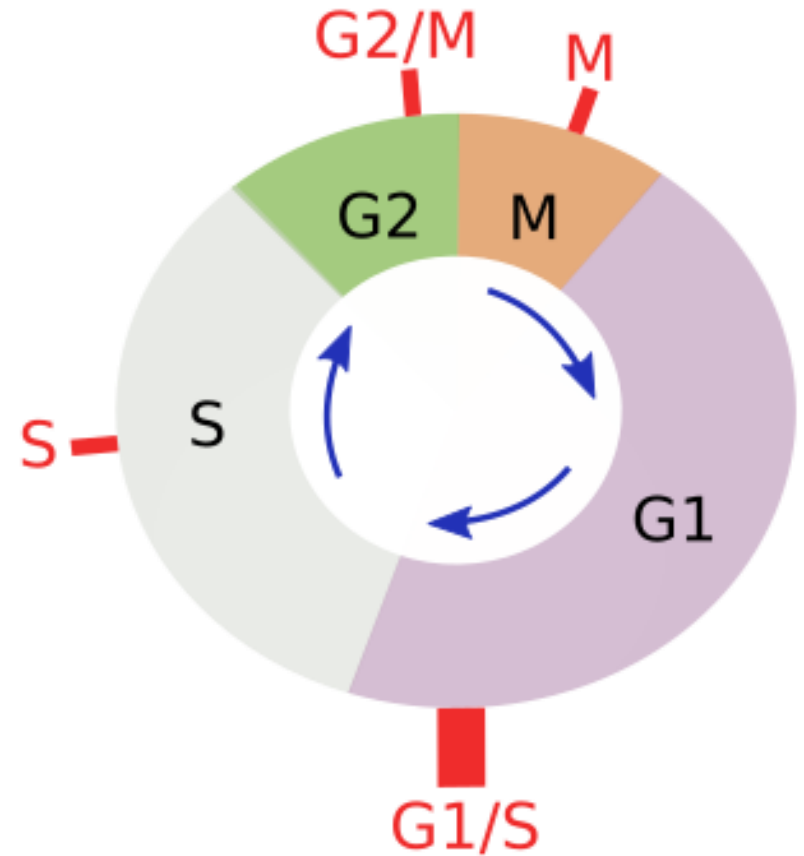


¿Como se regula el ciclo celular?

La proliferación celular tiene lugar de un **modo controlado** de acuerdo a las necesidades generales del organismo.

El ADN y las moléculas que lo acompañan se duplican durante la fase S del ciclo celular. La duplicación de los componentes citoplasmáticos abarca las fases G_1 y G_2 principalmente.

En la célula existen mecanismos especiales para coordinar los procesos de síntesis en el núcleo y en el citoplasma y determinar el inicio y la conclusión de las fases del ciclo celular: *Mecanismos de regulación del ciclo celular.*



Puntos de control en el ciclo celular

Premio Nobel en Fisiología/Medicina, 2001



Leland Hartwell (1939), Seattle, USA

- Utilizó como modelo *Saccharomyces cerevisiae*
- Identificó genes asociados al ciclo de división celular (cdc)
- Uno de esos genes, "start" (inicio), juega un papel fundamental en la regulación del primer paso con el que se inicia el ciclo celular.
- Introdujo el concepto de "checkpoints" (puntos de verificación) para identificar los genes que regulan el ciclo celular.

Paul Nurse (1949) Londres, UK



- Utilizó como modelo *Schizosaccharomyces pombe*
- Identificó el gen *cdc2* que codifica la principal CDK y caracterizó a las kinasas dependientes de ciclinas
- Demostró que su función es la responsable de modular el ciclo celular por la modificación química de otras proteínas, la fosforilación.
- estableció que el mecanismo "básico" de regulación del ciclo celular, es común a todos los organismos eucariotas.



Timothy Hunt (1943), Londres, UK

Utilizó ovocitos de *Xenopus*

Descubrió y describió las ciclinas, proteínas que se asocian a las CDK y son indispensables en su regulación.

Demostró que las ciclinas se degradan periódicamente en cada división celular y es el mecanismo esencial para todo el control del ciclo celular.

Ac
Ve

Saccharomyces cerevisiae



Schizosaccharomyces pombe



Arbacia punctulata

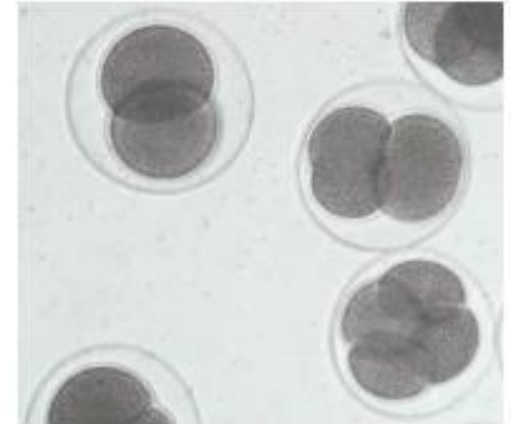


Photo from the Nobel Foundation archive.
Leland H. Hartwell

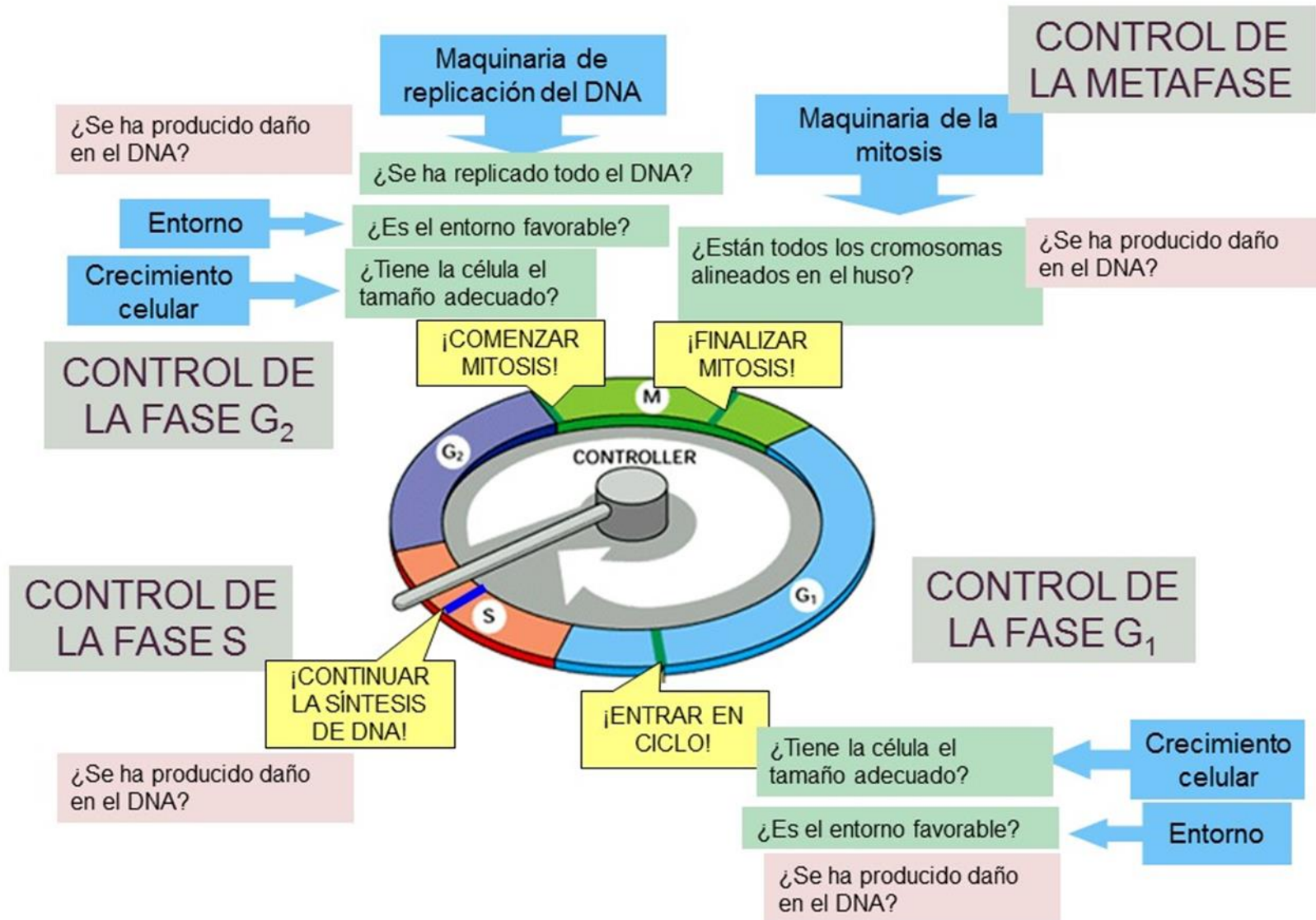


Photo from the Nobel Foundation archive.
Sir Paul M. Nurse

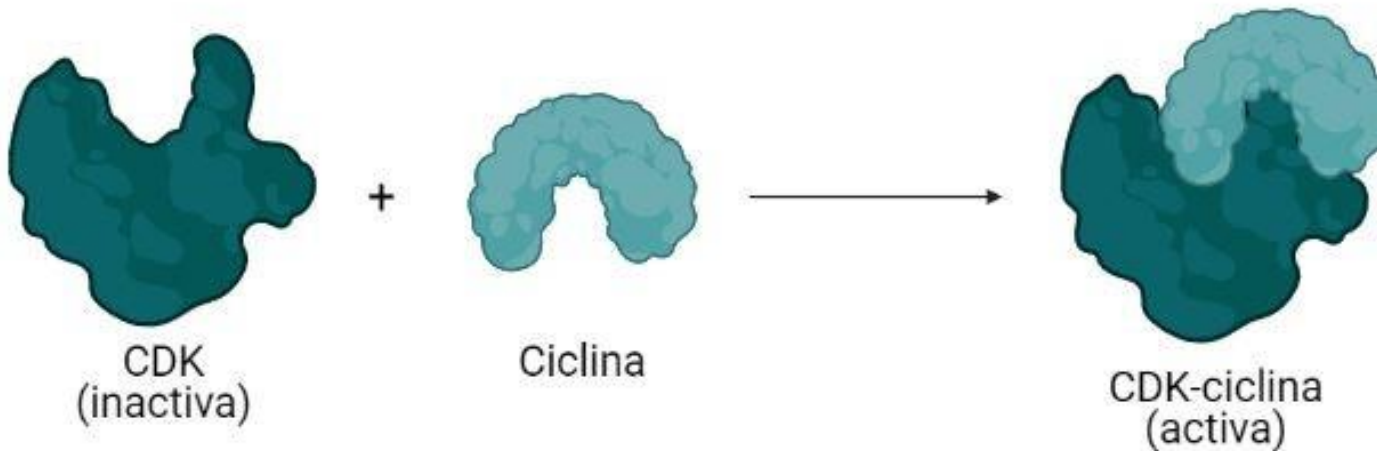


Photo from the Nobel Foundation archive.
Tim Hunt

PUNTOS DE CONTROL DEL CICLO CELULAR



En el control del ciclo celular intervienen dos tipos de moléculas: Las *ciclinas* y las *quinasas dependientes de ciclinas*



- ❑ **Ciclinas**, su nombre se debe a que en el curso de cada ciclo celular alternan un período de síntesis creciente seguido por otro de rápida degradación.
- ❑ **Quinasas dependientes de ciclinas (CDK)**, al interactuar con las ciclinas se activan, fosforilan y activan a las moléculas responsables de la división celular. Su concentración a lo largo del ciclo es casi constante.

Las CDKs se asocian con diferentes ciclinas. Estas determinan el sustrato que debe ser fosforilado.

Tres grupos de Ciclinas cambian sus niveles de actividad durante el Ciclo Celular:

Ciclinas G1: D y E.

Ciclinas S: A y E.

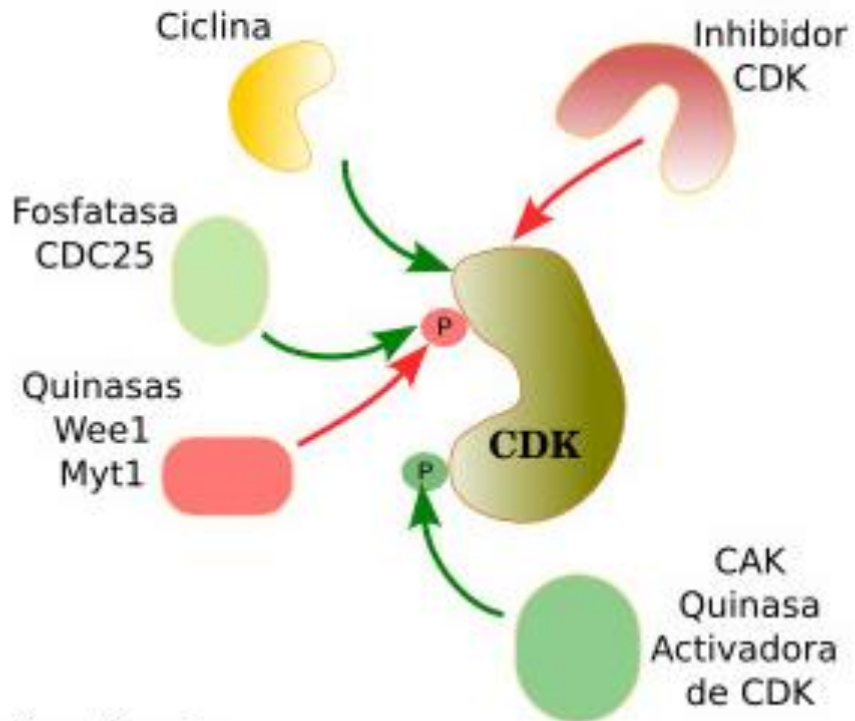
Ciclinas M: A y B.

Tres grupos de CDKs permanecen prácticamente constantes durante el ciclo celular:

G1 CDK: Cdk2, Cdk4, Cdk6

S-CDKs: Cdk2

M-CDKs: Cdk1 (o también llamado Cdc2) Sus niveles en la células permanecen estables, pero cada una debe unirse a la ciclina apropiada, cuyos niveles fluctúan, para ser activada. Ellas fosforilan una gran variedad de proteínas que controlan el proceso en el ciclo celular



Estados inactivados



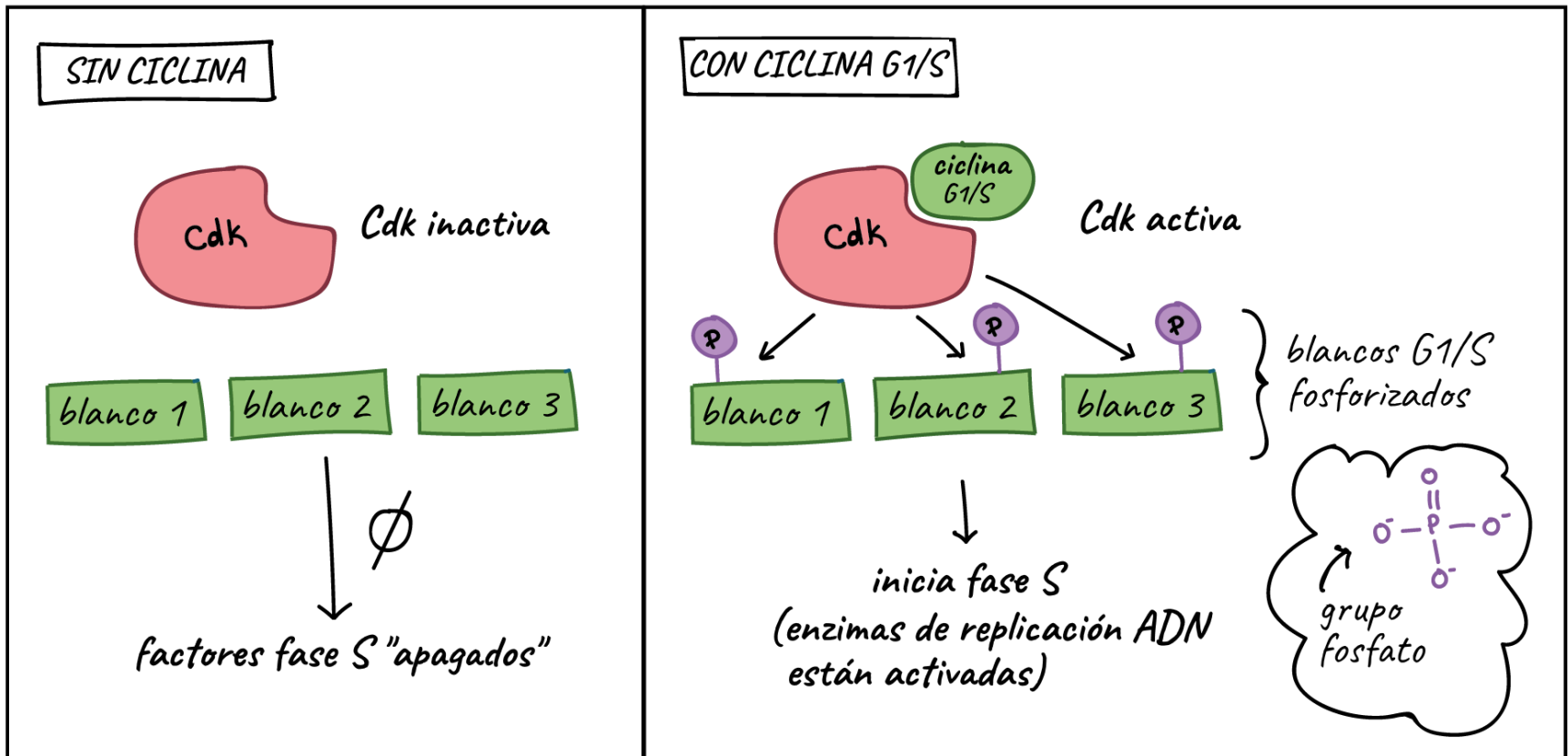
Estado activado



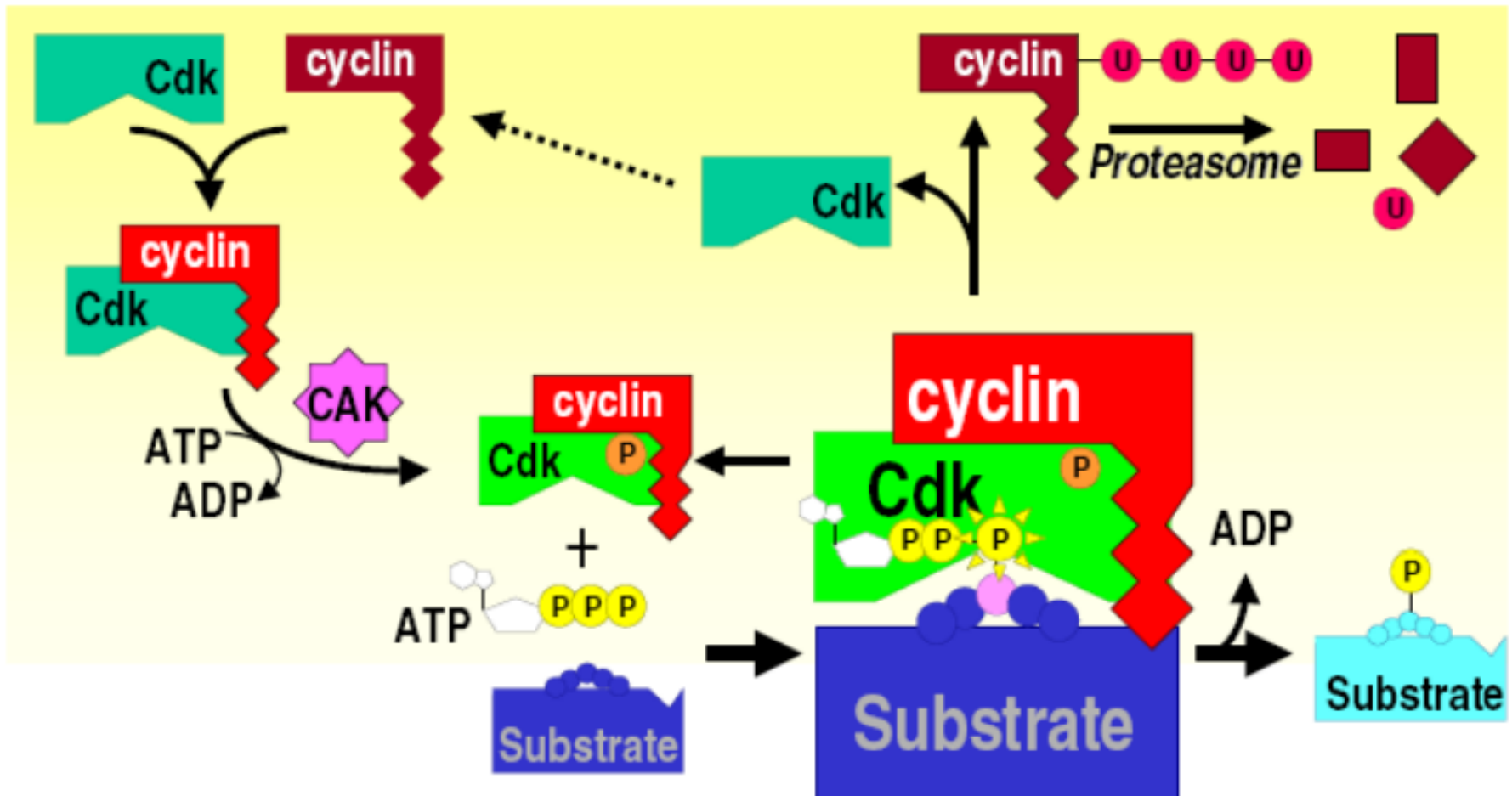
Elementos que activan (verde) e inhiben (rojo) la actividad de las proteínas CDK (Modificado de Pennycoot y Barr, 2020). Fuente: <https://mmegias.webs.uvigo.es/5-celulas/ampliaciones/8-regulacion.php>

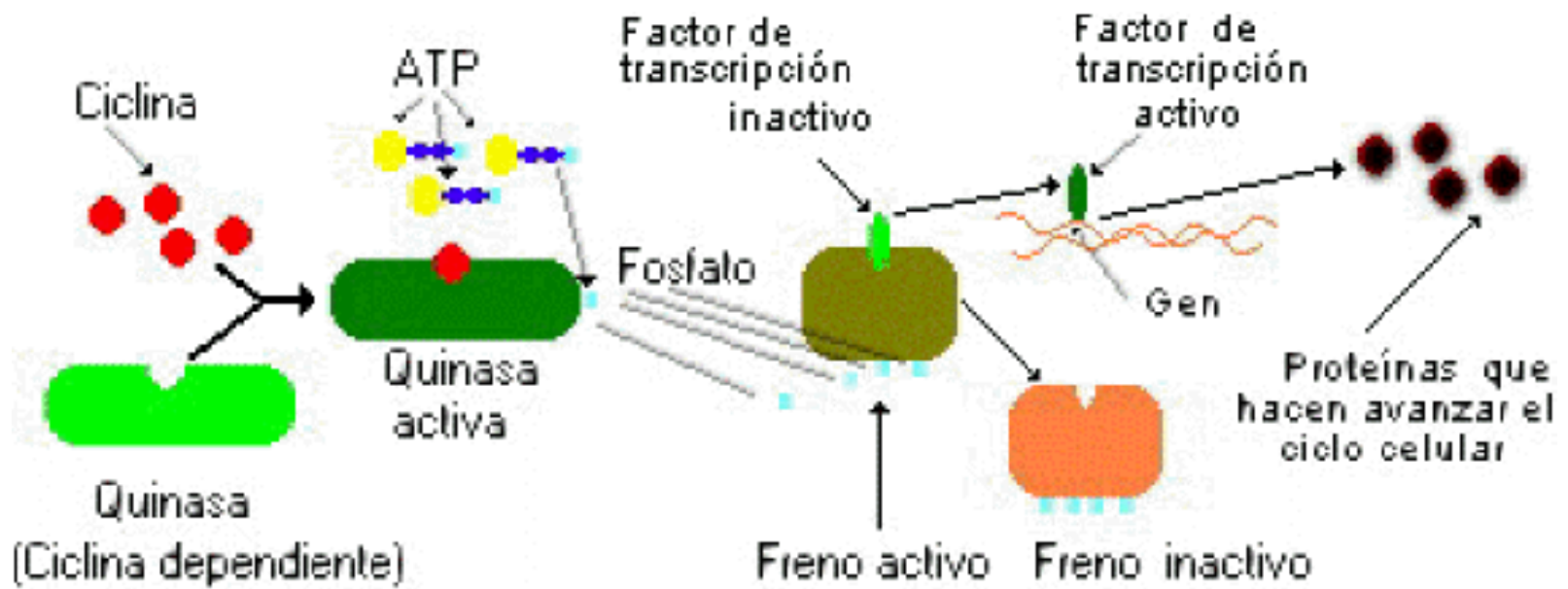
¿Cómo funcionan los complejos ciclina-quinasa dependiente de ciclina?

Un ejemplo: ciclinas G₁/S que envían las Cdk a blancos de la fase S (y así estimulan la replicación del ADN)

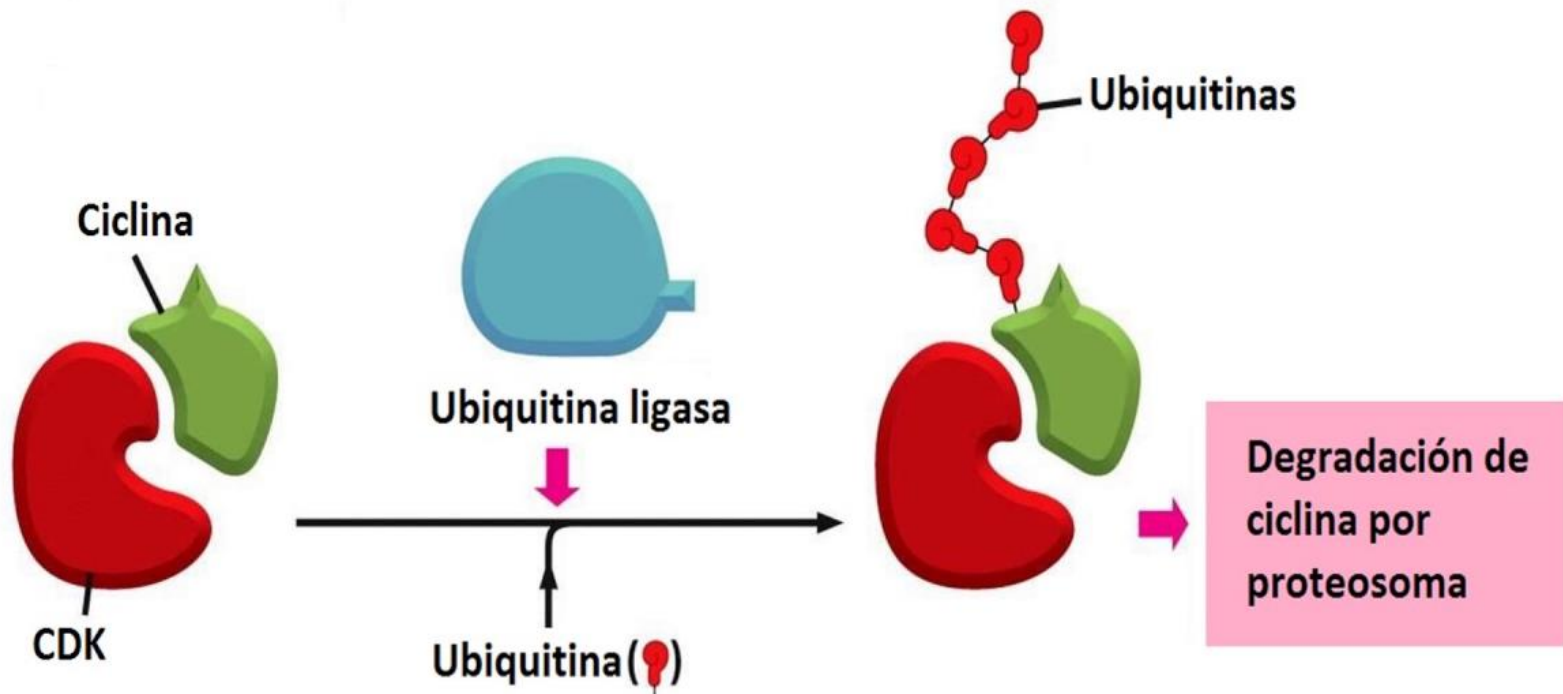


Los complejos son activados por fosforilación con **Quinasas Activadoras de cdk (CAK)**. Este sistema activado **fosforila** otras proteínas. Su actividad finaliza por degradación por ubiquitinación.





Diferentes tipos de complejos ciclina-CDK inician diferentes eventos del ciclo celular

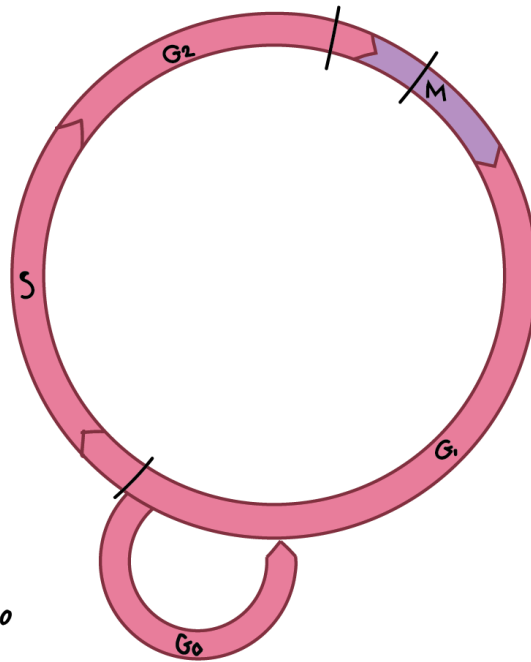


La degradación de la ciclina en momentos clave del ciclo celular es tan importante como su síntesis para que el ciclo celular avance adecuadamente.

La unión de muchas **ubiquitinas** por la enzima **ubiquitina ligasa** marca a la proteína ciclina para su degradación o para modificar su función.

La degradación de las ciclina está mediada por varios complejos.

Primer punto de control: Punto de arranque o de control G_1



PUNTO DE CONTROL G_1

Verifica:

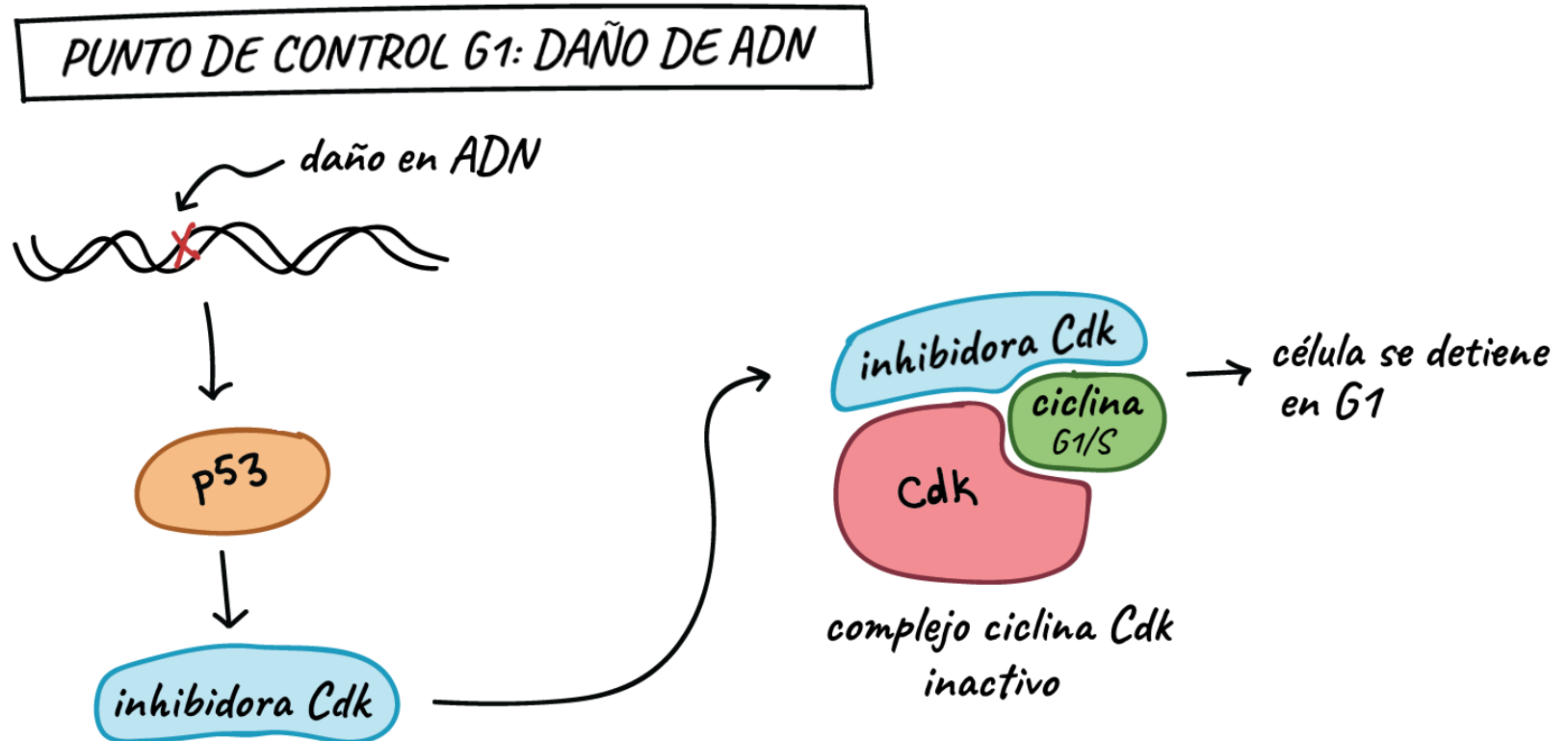
- Tamaño de la célula
- Nutrientes
- Factores de crecimiento
- Daño al ADN

Una vez llegados al punto de control G₁/S han de ocurrir dos cosas para pasarlo y continuar con el ciclo celular:

- La activación de complejos ciclina G₁/S: actor promotor de la fase S (FPS).
- La hiperfosforilación de las proteínas **retinoblastoma**, que al estar inactiva “secuestra” factores de transcripción e inhibe la transcripción de muchos genes que son necesarios para que se inicie y desarrolle correctamente la fase S.
- La degradación de la **proteína APC/C**. Esta es una ligasa de ubiquitina que degrada, entre otras, a la ciclina necesaria para la actividad de la CDK2 durante la fase S.

Durante el progreso de la fase G_1 se activan los complejos de CiclinaD–CDK4 y CiclinaE–CDK2, los cuales fosforilan a E2F (conjunto de factores de transcripción).

Un ejemplo de señal negativa que bloquean el avance del ciclo celular en G_1 : Daño al ADN



El supresor tumoral P53 trabaja en múltiples niveles:

- Detiene el ciclo celular en el punto de control G_1
- Activa enzimas de reparación del ADN
- Activa la apoptosis celular

Punto de control en la fase S

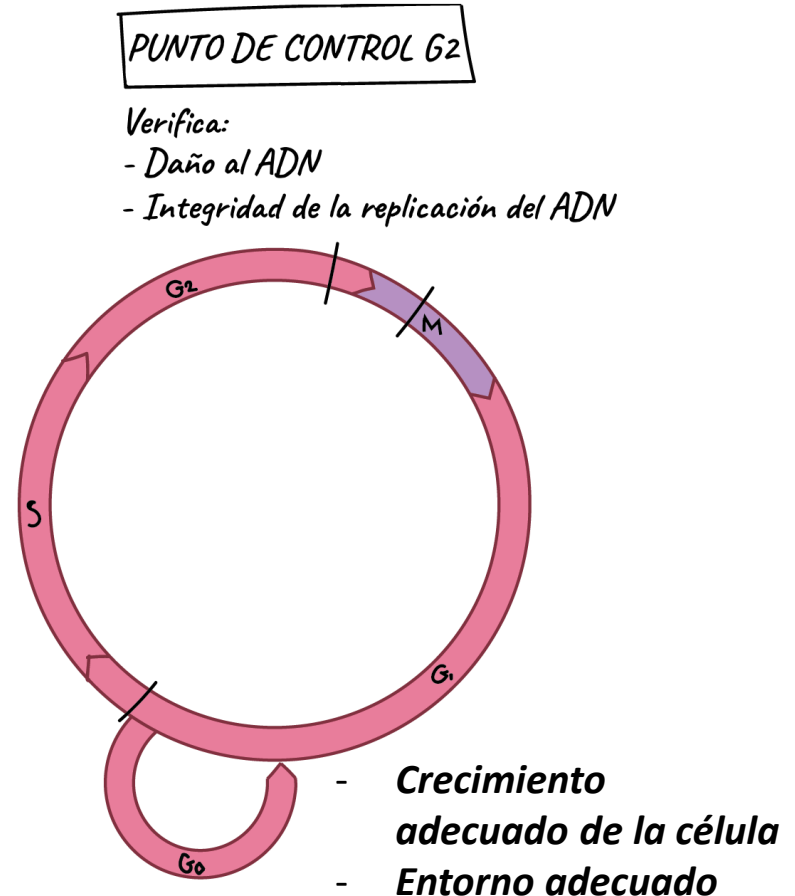
En la fase S hay un punto de control que vigila que la replicación del ADN se produzca correctamente: que sea completa y que se produzca sin fallos.

Señales que activan los mecanismos de control:

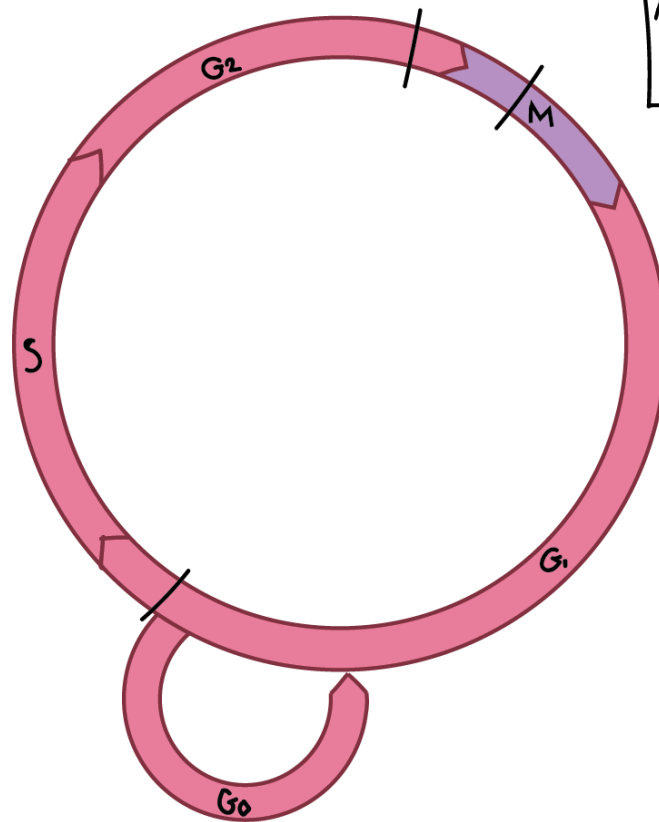
- Cuando la replicación en alguna horquilla de replicación se detiene (se atasca).
- Cuando lo que ocurre es un daño en el ADN.

Punto de control G₂/M

- Activación del complejo CDK1-B (que se encuentra inhibido porque está fosforilado): factor promotor de la fase M o mitosis (FPM).
- Degradación de la ciclina B. Esta empieza en metafase y continúa a lo largo de G₁. La eliminación de la ciclina B es necesaria para acabar la fase M.



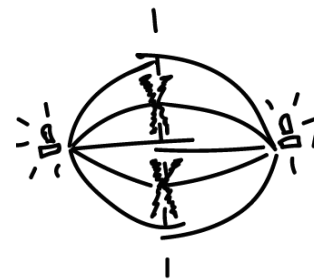
Punto de control del huso (metafase)



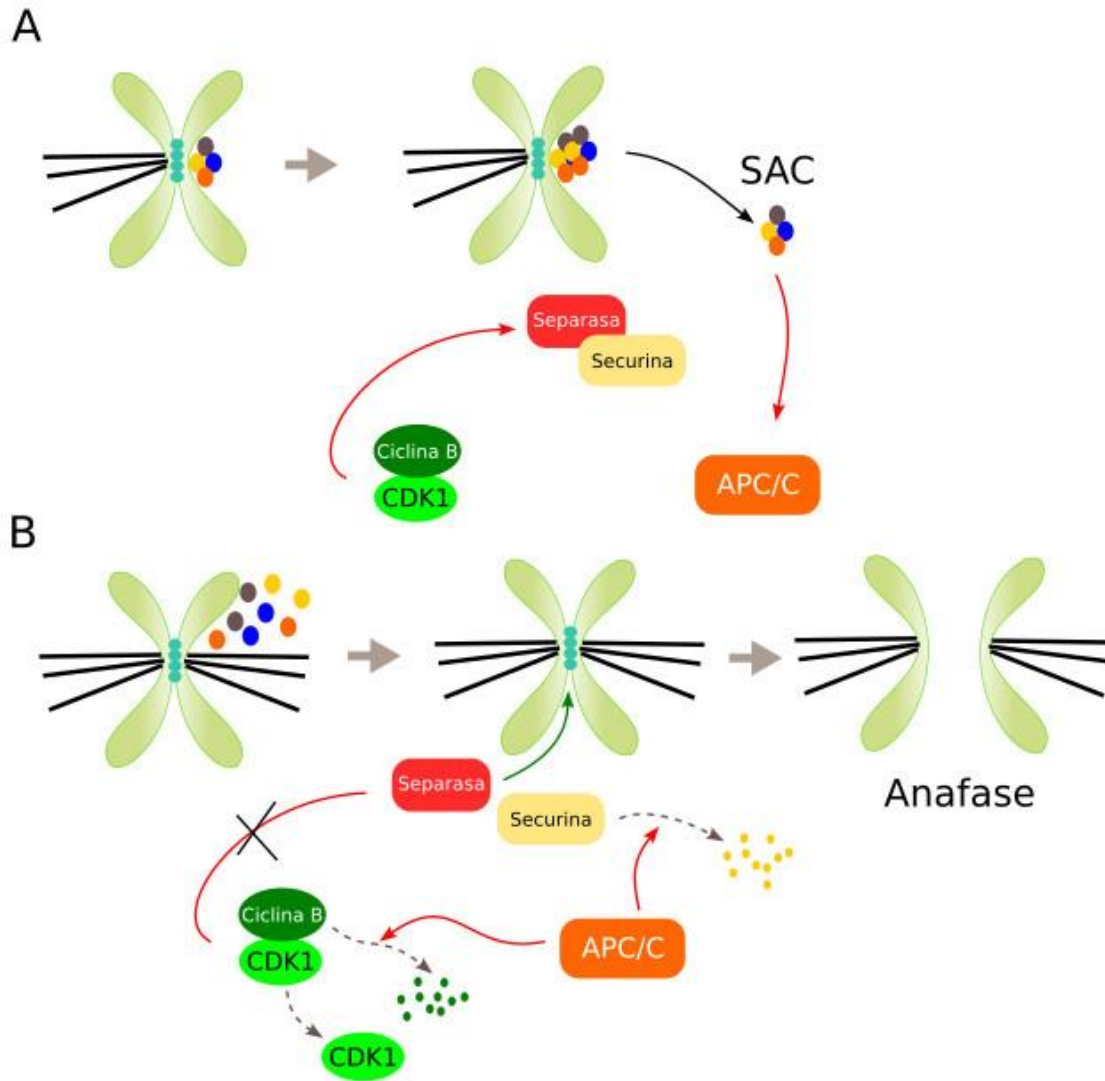
PUNTO DE CONTROL
DEL HUSO

Verifica:

- Acoplamiento del cromosoma al huso en la placa metafásica



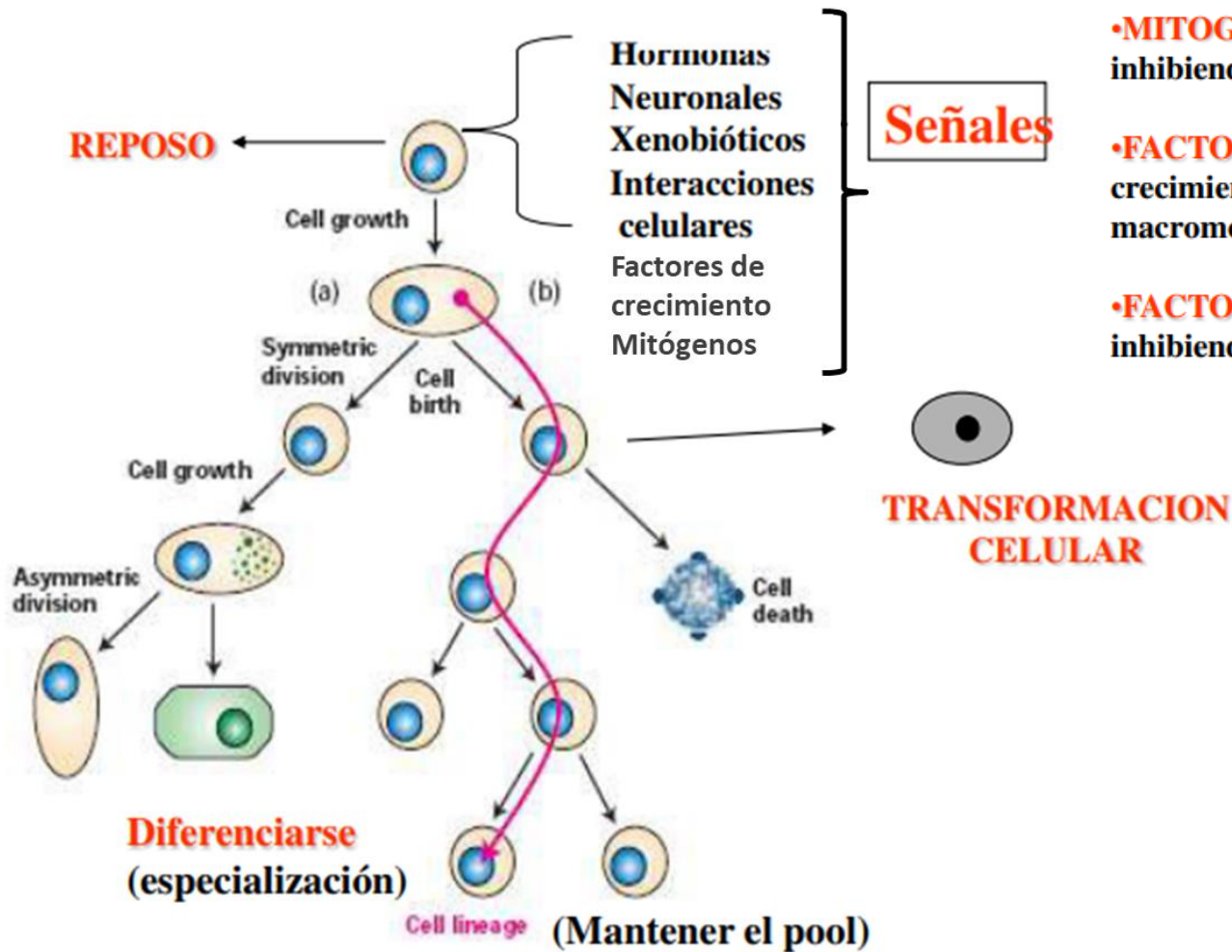
Ejemplo de cómo se activa el punto de control M



A: Cuando hay cinetocoros sin unir a los microtúbulos se inhibe APC y CDK1-B está activa, con lo que la separasa no degrada la unión de las cromátidas de los cromosomas. B: Cuando todos los cinetocoros están contactados por microtúbulos, y se igualan las fuerzas de tracción desde los centrosomas, se activa APC/C, que degrada a la securina y a la ciclina B, con lo cual la separasa queda libre para degradar a SCC1, que mantenía unidas a las cromátidas.

¿Cómo se entera la célula que debe dividirse, continuar o no con el ciclo celular?

La célula examina las señales internas y externas



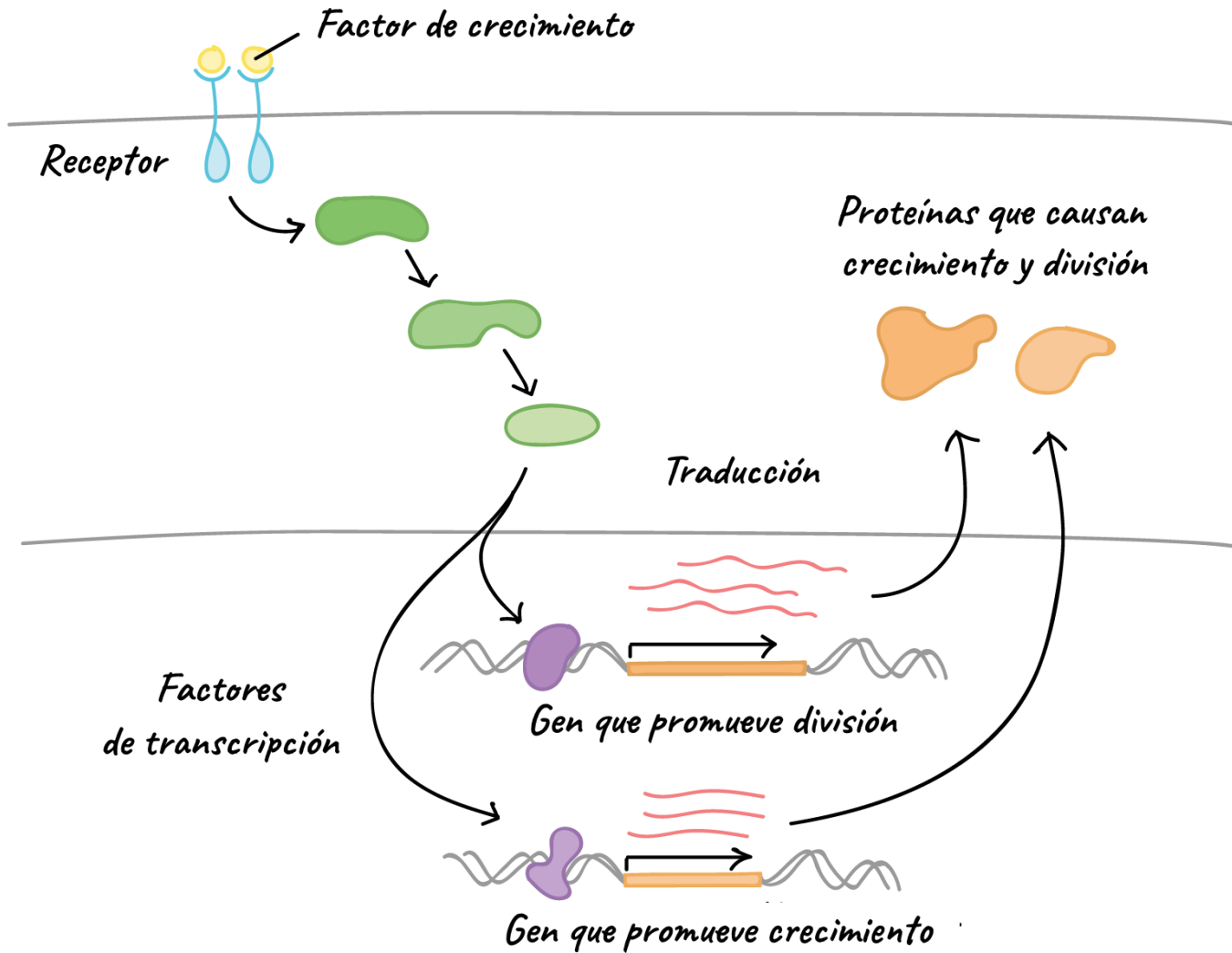
•**MITOGENOS**: estimulan la división celular inhibiendo los puntos de controles intracelulares.

•**FACTORES DE CRECIMIENTO**: estimulan el crecimiento celular promoviendo la síntesis de macromoléculas.

•**FACTORES DE SOBREVIVENCIA**: actúan inhibiendo la apoptosis.

El ciclo celular está coordinado con la **diferenciación**, **morfogénesis** y la **apoptosis** o muerte celular en un contexto multicelular.

¿Cómo es el mecanismo?



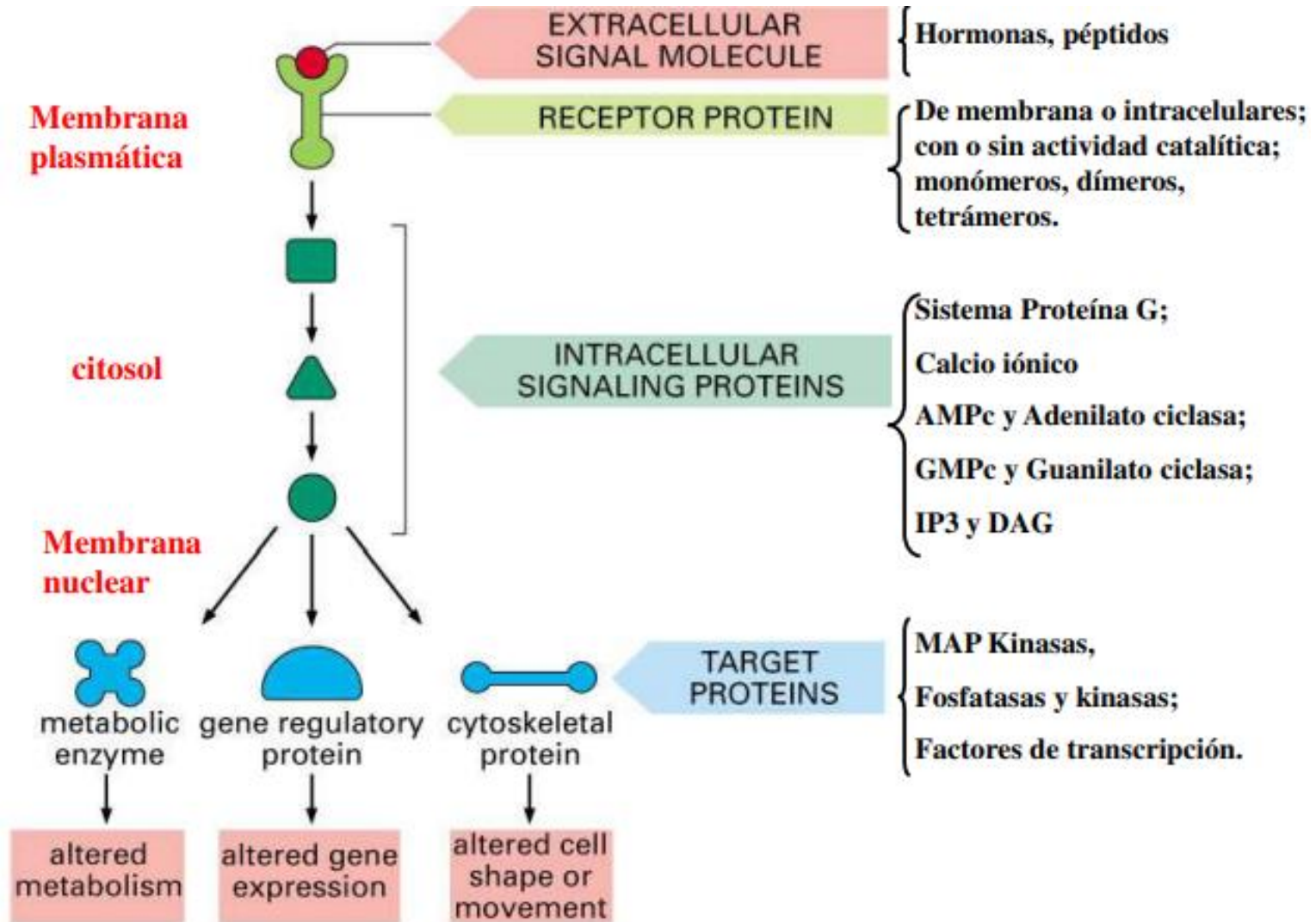


Figure 15-1. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.