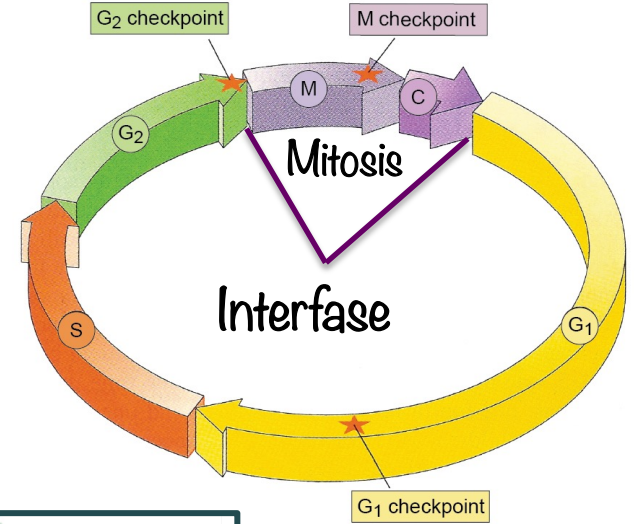
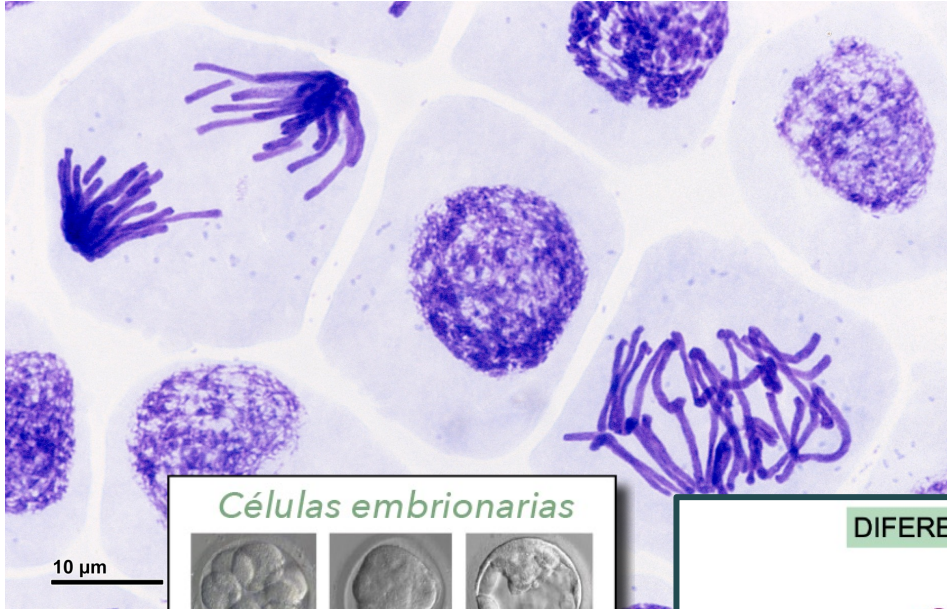


EL CICLO CELULAR EUCARIONTE Y SU REGULACIÓN

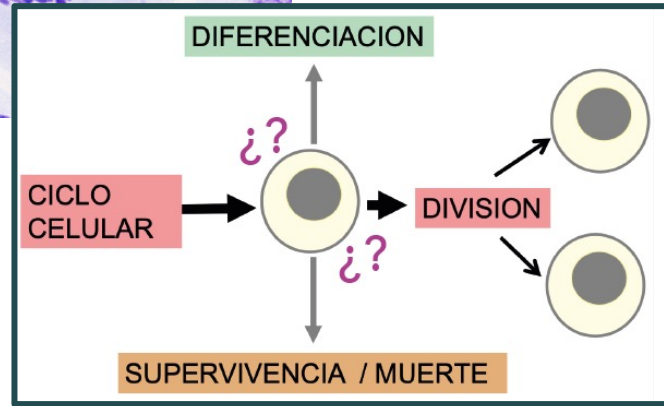


Células embrionarias

Células epiteliales

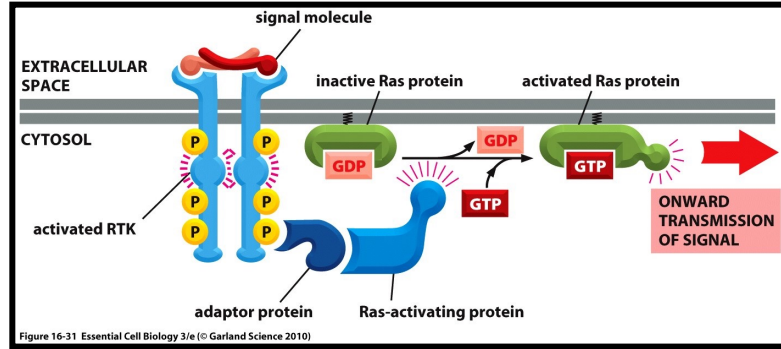
Neuronas Corticales

A composite box showing three types of cells. At the top, three grayscale images of embryonic cells. Below them, two micrographs: one of pink-stained epithelial cells and one of blue-stained cortical neurons with green arrowheads pointing to specific features.



Percepción de la señal

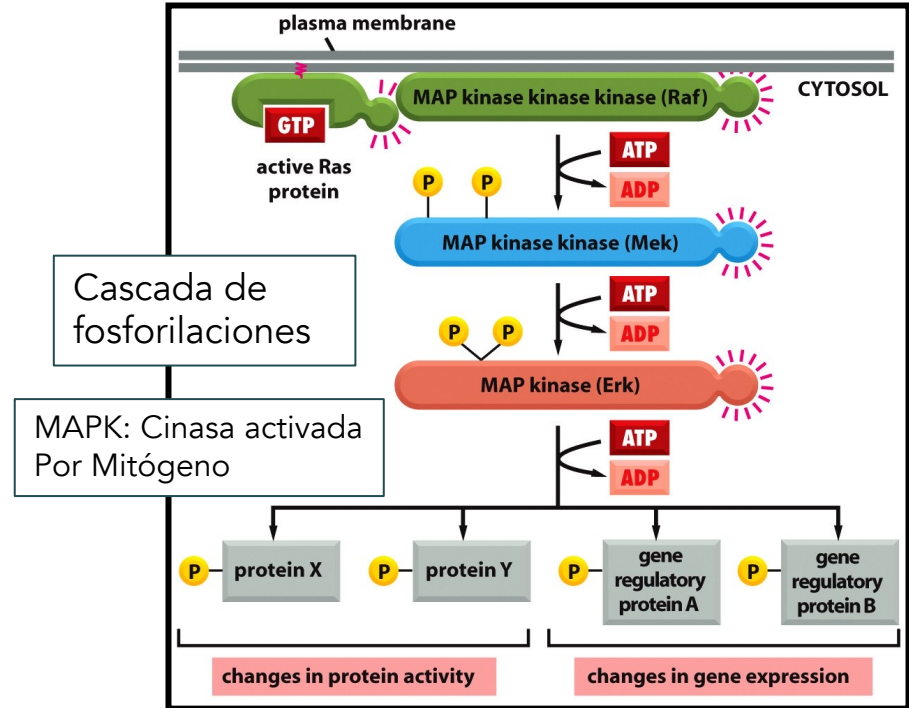
Superfamilia Ras (GTPasa): Proteína asociada a membrana en el interior celular (**proto-oncogen**)



Ligando → Fosforilación de Receptor →
Activación de Ras → Fosforilación de sustratos

Activación del ciclo celular

Transducción de la señal



Activación de PROTEÍNAS REGULADORAS

Ejecutor de la señal

MPF: Factor promotor de la fase M (mitosis): **CICLINA**

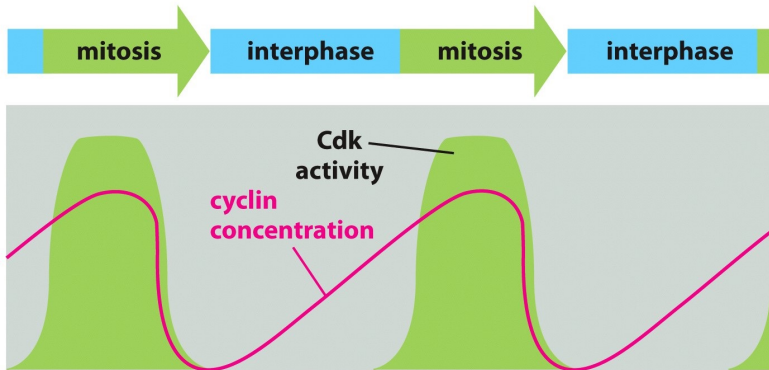
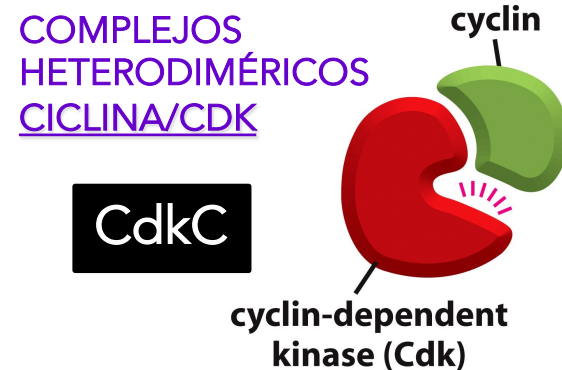


Figure 18-5 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Cdk: CINASA DEPENDIENTE de CICLINA

Las ciclinas son las responsables del avance de cada fase del ciclo celular

Las cinasas dependientes de ciclina (Cdk) se activan y fosforilan sustratos



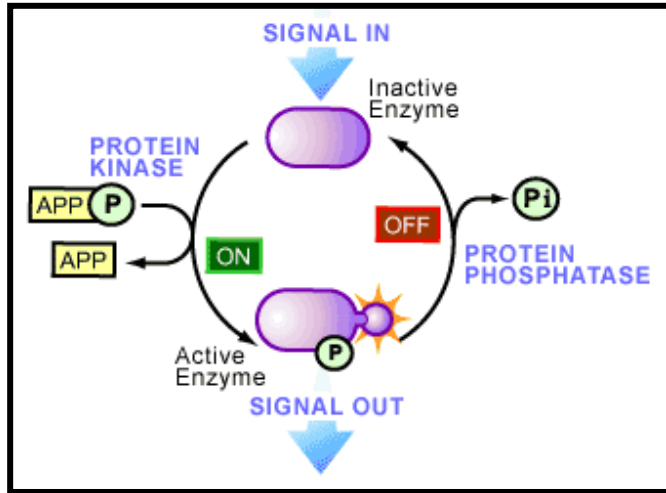
Regulación por:

- Fosforilación activadora
- Fosforilación inactivadora
- Proteínas inhibidoras
- Ubiquitinación – degradación

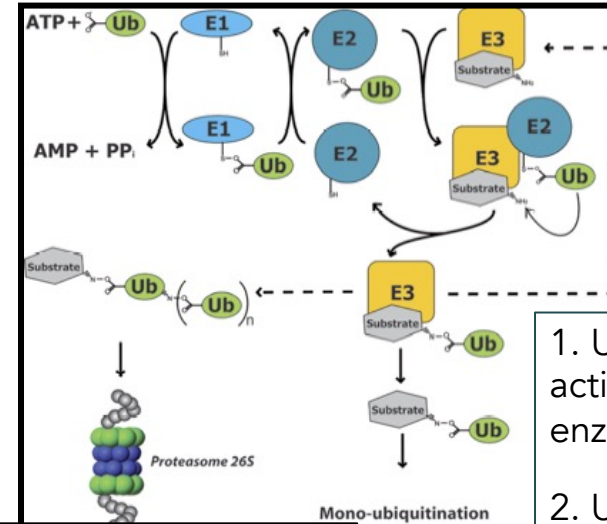
Fosforilación de proteínas

Aminoácidos que se fosforilan: Ser, Thr, Tyr

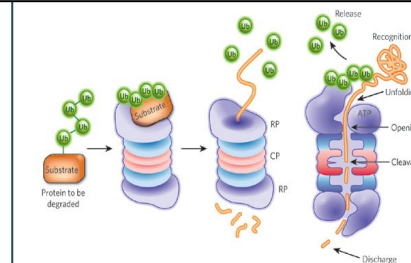
La fosforilación es utilizada como una señal intracelular transitoria



Ubiquitinación de proteínas



Las proteínas **poli-ubiquitinadas** son degradadas por el Proteasoma



1. Ubiquitina (Ub) es activada por la enzima E1

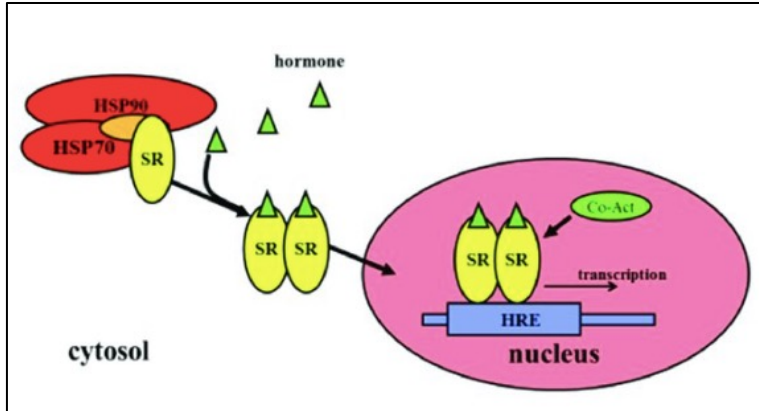
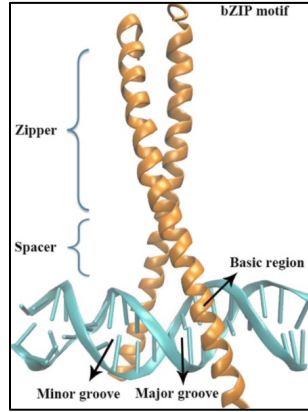
2. Ub se transfiere a una enzima de conjugación E2

3. Una ubiquitin ligasa E3 transfiere Ub al sustrato

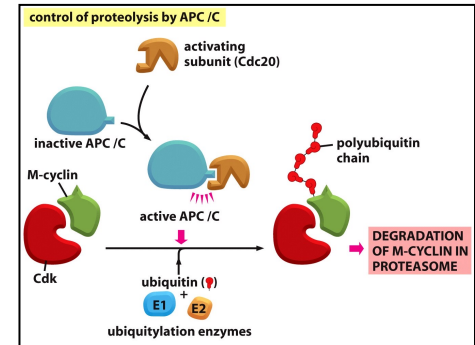
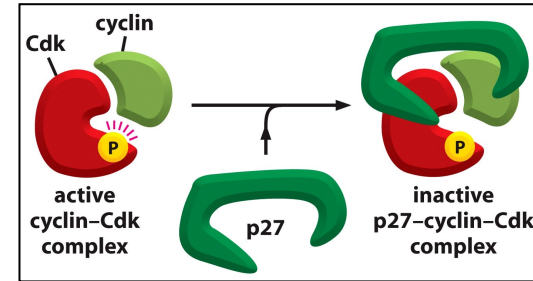
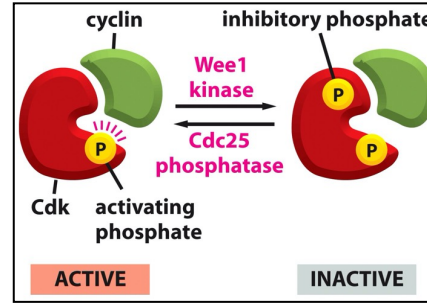
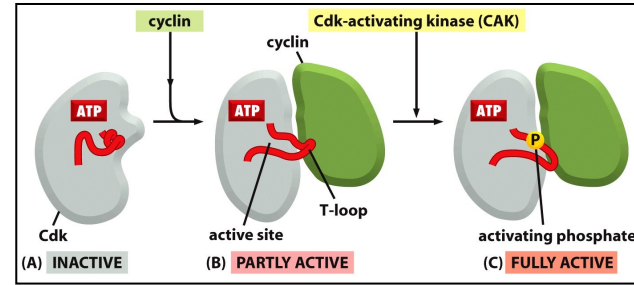
Interacción con otras proteínas

Ejemplos que hemos visto:

- La interacción de un FT con DNA requiere dimerización
- La interacción del receptor a hormonas esteroideas con inhibidores lo mantiene inactivo en citosol, hasta que aparezca la hormona

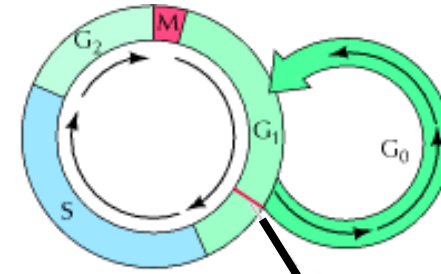
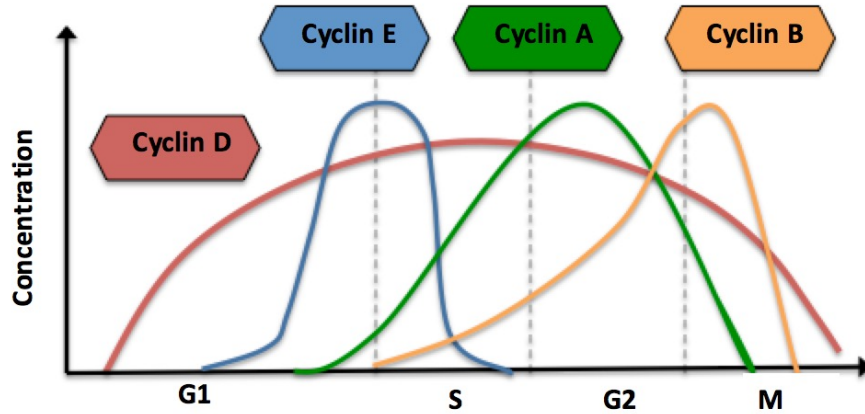


Para CdkC



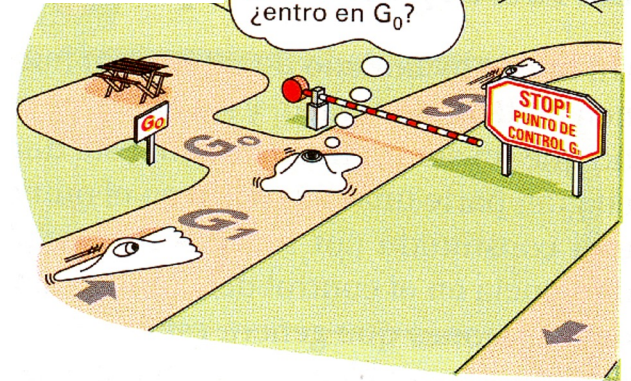
- Regulación por:
- Fosforilación activadora
 - Fosforilación inactivadora
 - Proteínas inhibidoras
 - Ubiquitinación – degradación

Las ciclinas determinan el paso por cada fase del Ciclo Celular



Punto de restricción

¿continúo a S?
¿descanso?
¿entro en G₀?



REGULACIÓN

EXPRESIÓN de GENES

- transcripcional
- traduccional
- Modificaciones post-traduccionales (Fosforilación, Ubiquitinación)

CRECIMIENTO

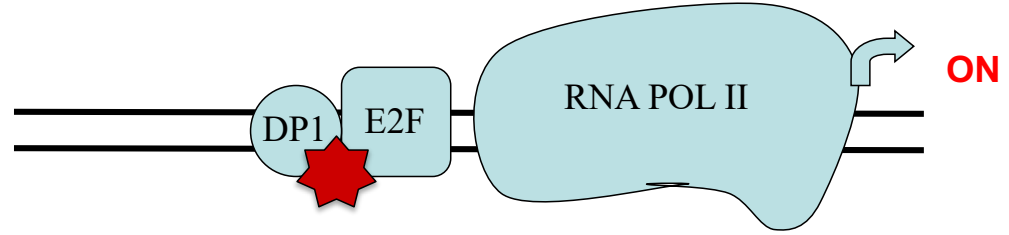
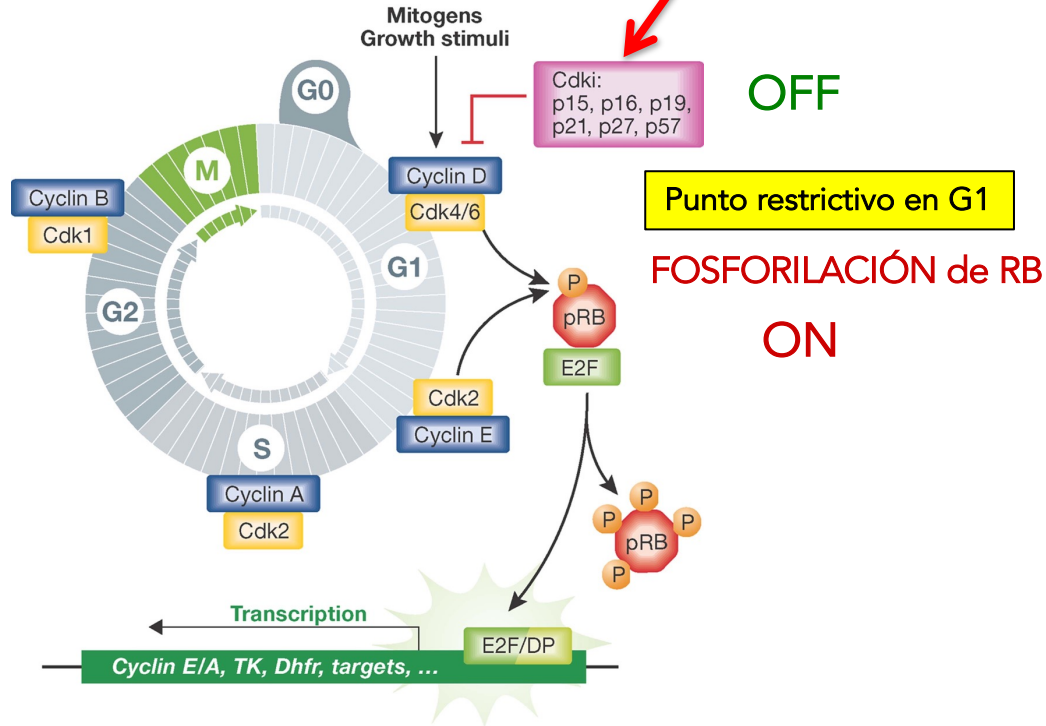
DIFERENCIACIÓN

APOPTOSIS

DESCANSO G₀

Regulación del punto restrictivo en G1

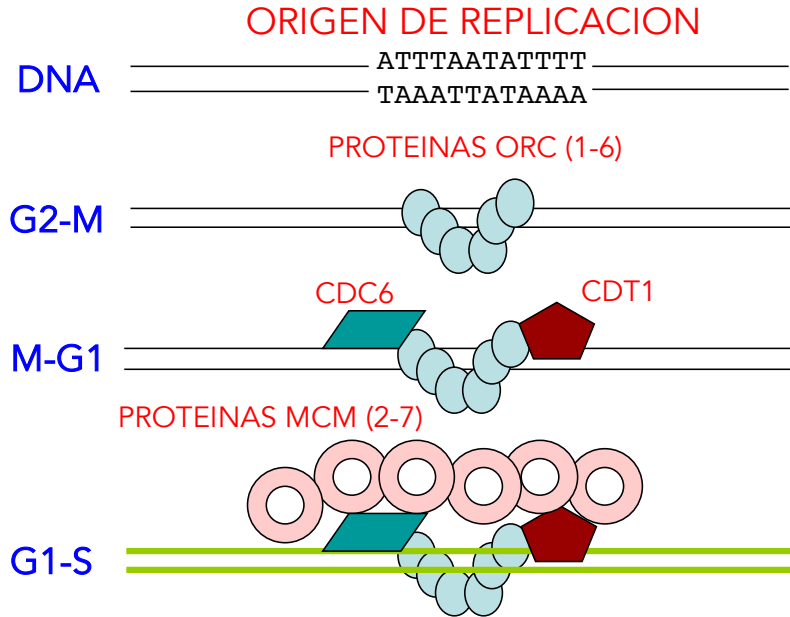
Proteína de Retinoblastoma RB
Factor transcripcional E2F
Proteínas INHIBIDORAS
Factor transcripcional p53



ACTIVACIÓN DE LA TRANSCRIPCIÓN

- DNA POLIMERASAS
- PROTEINAS MCM
- PCNA
- DNA LIGASA
- CICLINA A
- CICLINA E
- PROTEINA CDC6
- CDKs
- MUCHAS OTRAS

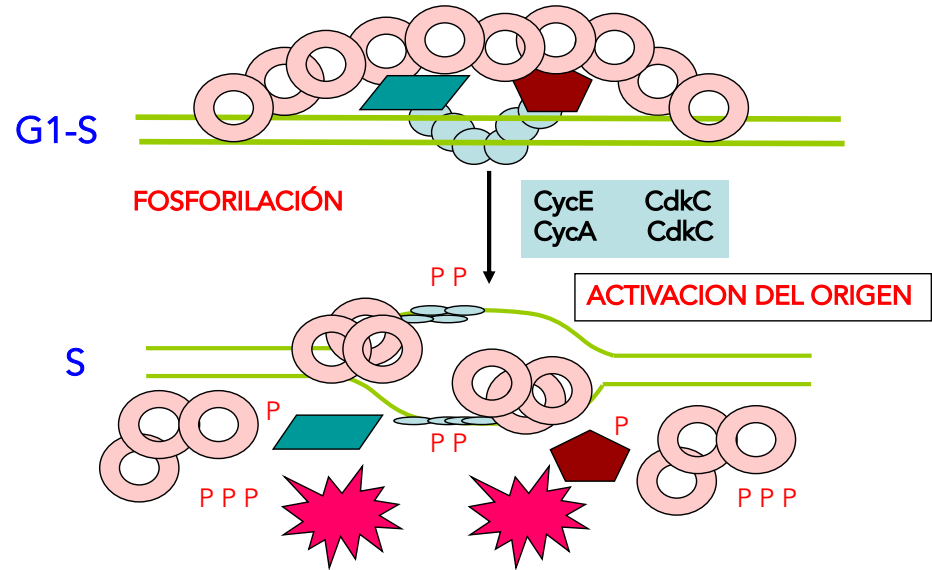
Al entrar a interfase, se forman complejos pre-replicativos en los orígenes de la replicación



Antes del punto restrictivo G1

Después del punto restrictivo G1

Activación de los orígenes de replicación

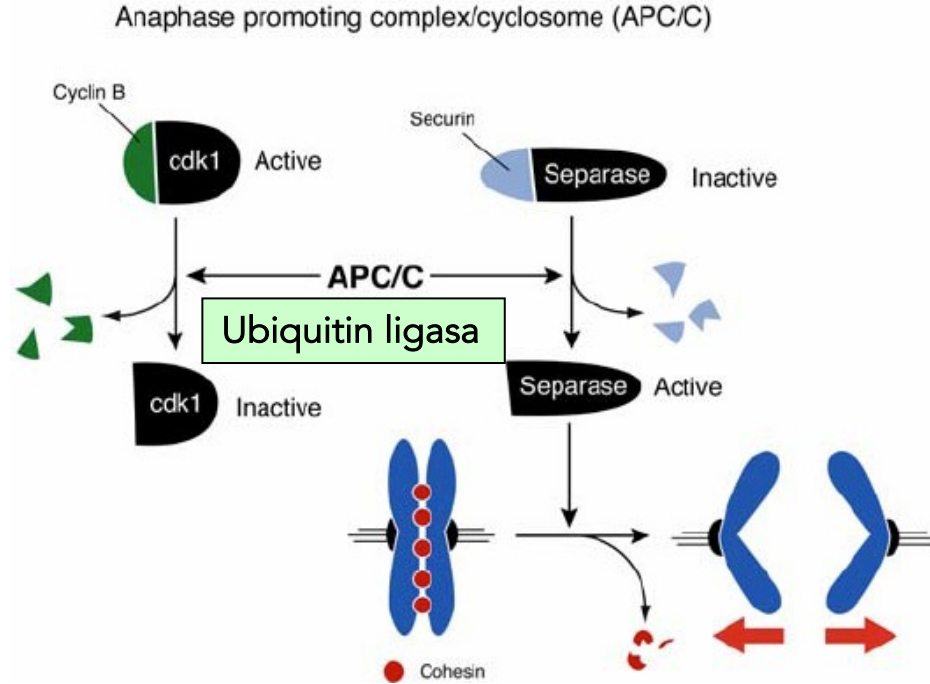


E2F: Factor transcripcional que **ESTIMULA** la expresión de GENES para la replicación de DNA

RB (proteína de retinoblastoma): **INHIBE** a E2F

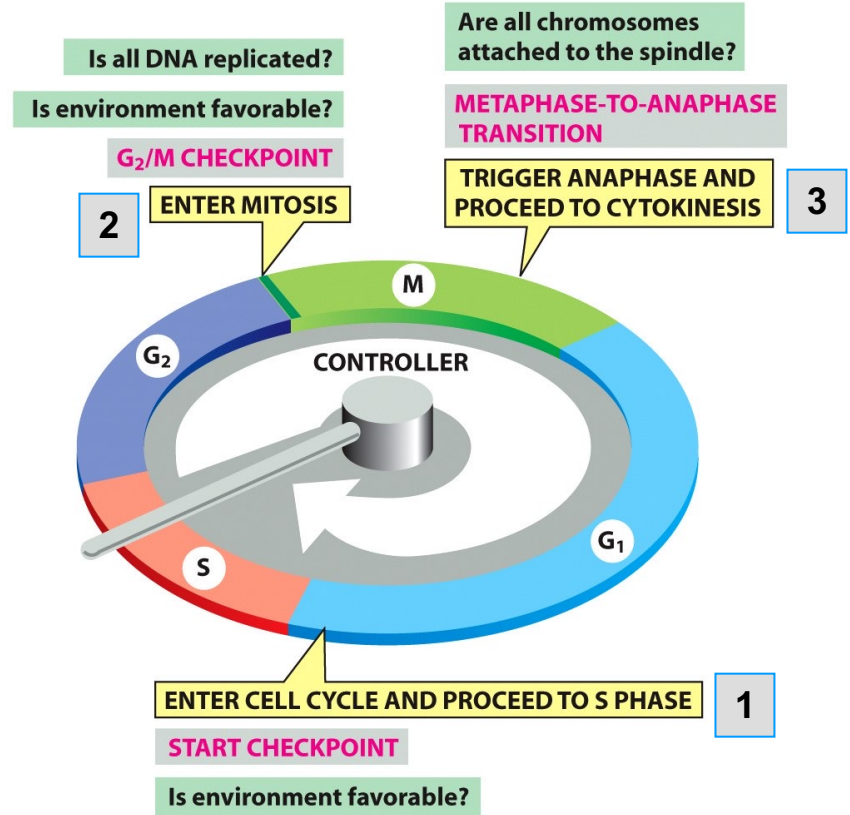
p53: Factor transcripcional que **activa** la expresión de proteínas **INHIBIDORAS** de CdkC

Punto de Control M "M Checkpoint"



ACTIVACION DE ANAFASE

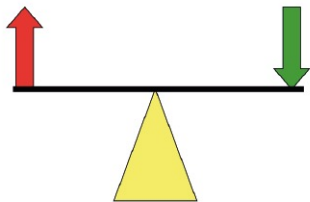
Puntos de control del ciclo celular



Los tejidos de un organismo multicelular mantienen su tamaño gracias a una estricta regulación de **CICLO CELULAR** acorde a las señales extracelulares e intracelulares que perciben las células

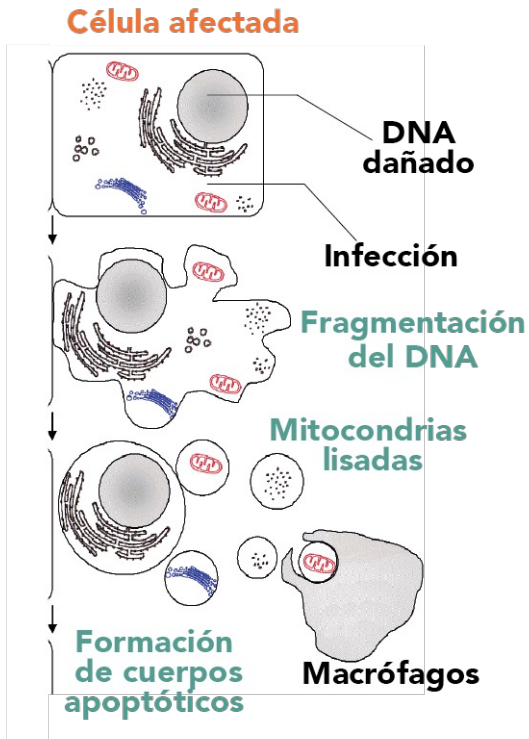
Mitogenos
Hormonas
Factores de crecimiento

Falta de nutrientes
Radiación UV
Infección viral
Estrés térmico

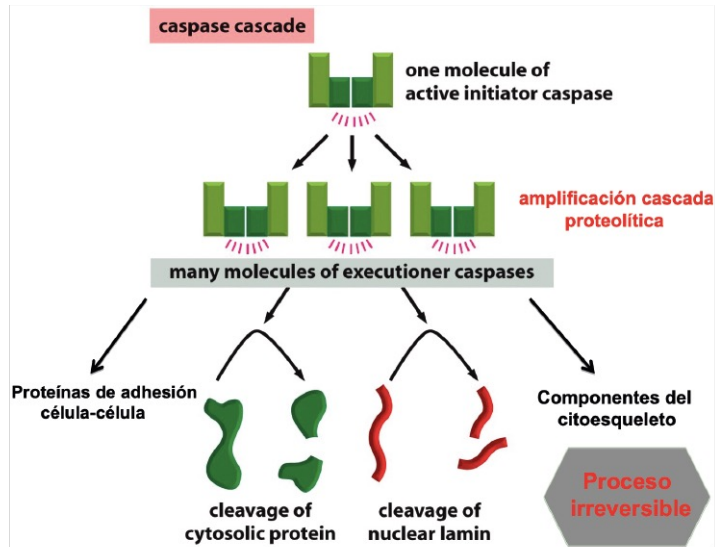
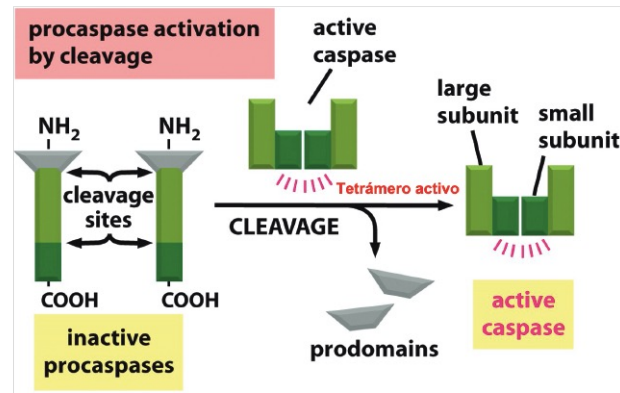


**Desbalance =
Transformación celular**

La apoptosis: muerte celular programada



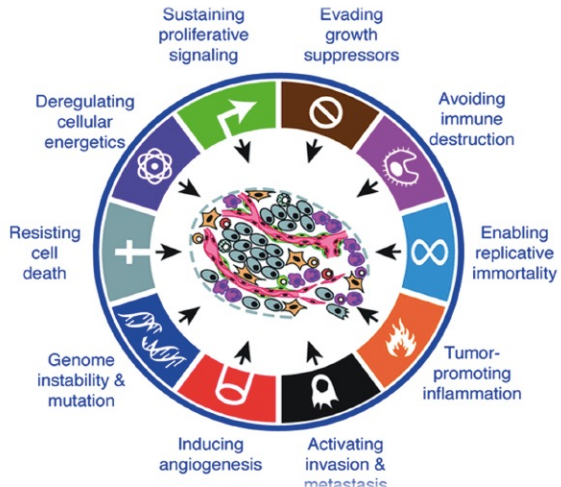
el contenido celular se empaqueta en membranas para ser fagocitados



Cáncer y ciclo celular

Cáncer

- Mal funcionamiento celular
- Producto de varias mutaciones
 - Proliferación y crecimiento desmedido
 - Evasión de los chek-point del ciclo celular



Proto-oncogenes

genes cuyos productos **promueven el crecimiento y la división celular.** Aumentan su actividad en el cáncer

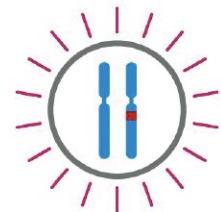
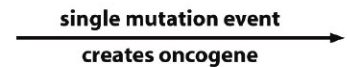
Oncogenes

Proteínas super-activas

(A) **overactivity mutation** (gain of function)



normal cell



activating mutation enables **oncogene** to promote cell transformation

Se requiere sólo 1 mutación (ganacia de función) para promover cáncer.

Genes Supresores de Tumor

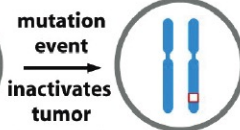
genes cuyos productos **inhiben la proliferación celular excesiva** Disminuye su actividad en el cáncer

Se requieren 2 mutaciones sobre el gen supresor (2 alelos) para eliminar su actividad y promover cáncer

(B) **underactivity mutation** (loss of function)

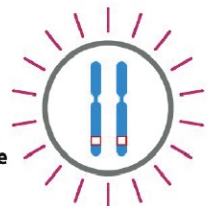


normal cell



mutation event
inactivates tumor suppressor gene

second mutation event
inactivates second gene copy



two inactivating mutations functionally eliminate the **tumor suppressor gene**, promoting cell transformation

Virus en la Transformación Celular y Cáncer

Presentación Equipo 1