



Universidad del sureste

Biología del desarrollo

Asesor: QFB. Marco A. Gordillo

Investigación documental

Mi Universidad

Alumno: Noé Agustín Nájera Zambrano

Medicina humana

PROLIFERACIÓN CELULAR

De acuerdo con la teoría celular establecida por el biólogo alemán Rudolf Vircho en el siglo XIX, las células sólo provienen de células. La vida de una célula se inicia con su formación a través de la división de una célula madre y termina con la formación de sus células hijas o con su muerte. Las etapas a través de las cuales pasa la célula desde una división celular a la siguiente constituyen el ciclo de la célula.

Sin embargo, este ciclo no lo realizan todas las células:

Células lábiles: son células que se dividen y mueren continuamente. Ej: epidermis, epitelios de mucosa, tracto gastrointestinal.

Células estables: suelen estar en reposo G₀, teniendo una escasa capacidad de división. Sin embargo, pueden entrar en el ciclo celular tras una agresión. Ej: hepatocitos, epitelio tubular renal, acinos pancreáticos.

Células permanentes: son aquellas que pierden su capacidad de división al nacer el individuo, presentando una diferenciación terminal. Ej: neuronas, cardiomiocitos, músculo esquelético.

La función básica del ciclo celular es la de duplicar en forma exacta la gran cantidad de DNA cromosómico y luego distribuir las copias en células hijas genéticamente iguales

Fases del ciclo celular.

El ciclo celular se divide en dos fases principalmente:

1. Interfase, que consta de:

Fase de síntesis (S): En esta etapa la célula duplica su material genético para pasarle una copia completa del genoma a cada una de sus células hijas.

Fase G₁ y G₂ (intervalo): Entre la fase S y M de cada ciclo hay dos fases denominadas intervalo en las cuales la célula está muy activa metabólicamente, lo cual le permite incrementar su tamaño (aumentando el número de proteínas y organelos), de lo contrario las células se harían más pequeñas con cada división.

2. Fase M

Mitosis (M):

En esta fase se reparte a las células hijas el material genético duplicado, a través de la segregación de los cromosomas. La fase M, para su estudio se divide en:

Profase

Metafase

Anafase

Telofase

Citocinesis

Cuando ya no se requieren más células, estas entran en un estado denominado G0, en el cual abandonan el ciclo celular y entran en un periodo de latencia. Esto no significa que entren en reposo, ya que estas células siguen presentando un metabolismo activo. Ahora bien, si estas células reciben el estímulo adecuado abandonan el estado G0 y entran al G1

COMPONENTES DEL SISTEMA DE CONTROL DEL CICLO CELULAR

Puntos de control del ciclo celular.

En el ciclo celular hay tres puntos controlados por sistemas de vigilancia del núcleo celular, diseñados para evitar que las células se puedan replicar si están dañadas, sobre todo a nivel del ADN. Una célula detenida en el ciclo por estos mecanismos puede: activar los mecanismos de reparación del ADN o, si fallan, empezar el proceso de apoptosis para eliminarse.

1. Punto de control G1 : Revisa que las composiciones del medio sean favorables para la proliferación de la célula (temperatura adecuada, presencia de nutrientes, sales), que esta haya crecido lo suficiente y que el material genético esté intacto. El punto de control G1 es el más importante ya que coincide con el punto de Restricción del ciclo celular.
2. Punto de control G2-M : garantiza que las células no ingresen en la fase de Mitosis hasta que no se haya reparado el ADN y se complete su replicación.
3. Punto de control M : se encuentra en la fase de mitosis, entre la metafase y la anafase. Se encarga de revisar que todos los cromosomas se hayan unido al huso mitótico.

Sustancias que controlan el ciclo celular.

CICLINAS: la entrada y la progresión de las células en el ciclo celular está controlado por cambios en las concentraciones y actividades de una familia de proteínas denominadas ciclinas.

Estas proteínas no ejercen actividad enzimática por sí mismas, pero se han de unir a las cinanas (quinanas) para que estas últimas se activen. Hay al menos 6 tipos de ciclinas distintas en mamíferos: A, B, C, D, E, F

CDK o QUINASA. Las cdk junto con ciclinas forman complejos, siendo los mayores controladores del ciclo celular. En los seres superiores se identificaron dos principales:

Cdc

Cdk (quinasa dependiente de ciclina)

FPM o Factor Promotor de la Maduración: El FPM está formado por dos subunidades: cdk y ciclinas.

Para que la célula abandone la fase G1 e ingrese a la fase S, es decir, inicie la replicación del ADN, la ciclina G1 aumenta su concentración a partir del punto R y activa la quinasa cdk2. A partir de este momento ambas moléculas proteicas conforman un FACTOR PROMOTOR DE LA REPLICACIÓN (FPR) que activa la síntesis del ADN.

Superada la fase G2, se activa el inicio de la mitosis. Al final de la G2 aumenta la concentración de ciclina mitótica y al alcanzar una determinada concentración se une a la cdc2 componiendo el FACTOR PROMOTOR DE LA MITOSIS (FPM) que se encarga de fosforilar proteínas con funciones esenciales durante la mitosis. Cuando todos los cinetocoros se han ligado a las fibras del huso se desactiva este complejo.

Punto de Restricción del ciclo celular

El punto de restricción se encuentra casi al final de G1, se conoce así puesto que si la célula lo pasa, se encuentra comprometida irreversiblemente a entrar en ciclo celular, independientemente de lo que suceda en el exterior. Ello ocurre a través de este proceso:

Las ciclinas D y E aumentan su nivel y se combinan con quinasas dependientes de ciclinas (enzimas fosforilantes).

Las quinasas activas transfieren fosfatos del ATP a la proteína pRB (el "freno" del ciclo celular). Cuando la pRB se fosforila libera factores de transcripción que actúan sobre los genes. Estos genes estimulados producirán las proteínas necesarias para que avance el ciclo celular. El sistema de control del ciclo celular depende de la proteólisis cíclica. Las reacciones de fosforilación que controlan el ciclo celular son llevadas a cabo por un conjunto específico de proteincinasas (Cdk), enzimas que transfieren un grupo fosfato a una célula diana.

Estas Cdk, se encuentran presentes durante todo el ciclo celular en las células en proliferación. Sin embargo, estas proteínas sólo se activan en momentos determinados del ciclo, cuando se unen a las ciclinas, pasando con rapidez después al estado de desactivación. Por lo tanto la actividad de estas cinasas fluctúa cíclica en cuanto a su activación y desactivación.

INHIBICIÓN DEL CRECIMIENTO CELULAR

Además de la síntesis y degradación de las ciclinas, en la regulación de los complejos ciclina-CDK también interviene su unión a los inhibidores de CDK. Estos adquieren una importancia especial en la regulación de los cambios de etapa del ciclo celular (G1→S Y G2→M), momentos en los que la célula “percibe” si ya existe una duplicación suficiente de ADN y si se han reparado todos los errores antes de proseguir. Si la fidelidad de la duplicación del ADN no se controla adecuadamente, se producirá una acumulación de mutaciones y será posible una transformación maligna. Por ejemplo, cuando hay una lesión del ADN (p.ej., por radiación ultravioleta), la proteína supresora de tumores TP53 (antes p53) se estabiliza e induce la transcripción de CDKN1A (antes p21), un inhibidor de la CDK. Este inhibidor detiene las células en G1 o G2 hasta que se produce la reparación del ADN; cuando ello ocurre, las concentraciones de TP53 descienden, así como las de CDKN1A, y la célula continúa el proceso.

Los niveles de p53 están aumentados en células lesionadas como por ejemplo por radiaciones ionizantes, con lo que se aumenta el tiempo para reparar el ADN por bloqueo del ciclo celular. Las mutaciones de la p53 son las más frecuentes encontradas en el cáncer. Las mutaciones de la p53 heredables producen el síndrome de Li Fraumeni que conduce a una alta frecuencia de cáncer en los individuos afectados. p27 : Es una proteína que se une a ciclinas y cdk bloqueando la entrada en fase S y está bajo el control de la "proteína supresora de tumores (p53). Se ha demostrado que niveles bajos de p27 predicen un mal pronóstico para las pacientes con cáncer de mama. p21 : puede actuar inhibiendo la duplicación en células que ya se encuentran en fase S.

Cuando la pRb es fosforilada por las CDKs se libera el E2F, que induce el paso de G1 a S al activar la maquinaria de síntesis del ADN. p15 y p16 : ambas están bajo el control de la p53 y bloquean la actividad del complejo CDK-ciclina D impidiendo que el ciclo progrese de G1 a S. CONTROL EXTRACELULAR DE LA DIVISIÓN CELULAR Los organismos unicelulares, como las bacterias y las levaduras, tienen que crecer y dividirse con la mayor rapidez posible

La mayoría de las moléculas de señalización extracelular son proteínas solubles secretadas por otras células o proteínas unidas a la superficie de otras células o a la matriz extracelular

Equivalencia genética y expresión genética

La **equivalencia genética** entre cromosomas homeólogos se manifiesta citológicamente por una cierta proximidad espacial de dichos cromosomas en el núcleo de células meióticas o somáticas.

La **expresión génica** es el proceso por medio del cual todos los organismos, tanto procariotas como eucariotas transforman la información codificada por

los [ácidos nucleicos](#) en las [proteínas](#) necesarias para su desarrollo, funcionamiento y reproducción con otros organismos. La expresión génica es clave para la creación de un [fenotipo](#).

En todos los organismos el contenido del [ADN](#) de todas sus células (salvo en los [gametos](#)) es esencialmente idéntico. Esto quiere decir que contienen toda la información necesaria para la síntesis de todas las proteínas. Pero no todos los [genes](#) se expresan al mismo tiempo ni en todas las [células](#).

Exceptuando a los genes constitutivos, (genes que se expresan en todas las células del organismo y codifican proteínas que son esenciales para su funcionamiento general) todos los demás genes se expresan o no dependiendo de la función de la célula en un tejido particular. Por ejemplo, genes que codifican proteínas responsables del transporte [axonal](#) se expresan en [neuronas](#) pero no en [linfocitos](#) en donde se expresan genes responsables de la [respuesta inmune](#). También existe especificidad temporal, esto quiere decir que los diferentes genes en una célula se encienden o se apagan en diferentes momentos de la vida de un organismo. Además, la regulación de los genes varía según las funciones de estos.

Remodelación de la cromatina

Partiendo desde un estado condensado del ADN, el [cromosoma](#). Se debe llegar a un estado donde el ADN esté expuesto y habilitado físicamente para su lectura y decodificación. Para este proceso es necesario la distensión de los [nucleosomas](#) y que el ADN esté abierto.

Procesamiento del ARN

La transcripción de genes que codifican proteínas crea un transcrito primario de ARN en el lugar donde se encuentra el gen. Este puede ser alterado antes de ser traducido, esto es particularmente común en las células eucariotas. El procesamiento del ARN más común es el [empalme](#) para eliminar los [intrones](#). Los intrones son segmentos de ARN que no se encuentran en el ARN maduro, a pesar de que pueden funcionar como precursores, por ejemplo, para [ncARNs](#), que son ARN que realizan la modificación directa de los nucleótidos en otros ARNs. Los intrones son comunes en los genes eucariotas, pero rara en los procariotas.

Del mismo modo, se lleva a cabo la adición del [caperuza 5'](#), una metil-guanina. Y una [cola poli-A](#), una serie de [adeninas](#) añadidas al final del mensajero para protegerlo de la degradación en el [citoplasma](#).

El procesamiento del ARN extenso puede ser una ventaja evolutiva posible por el núcleo de los eucariotas. En los procariotas la transcripción y la traducción (ver abajo) suceden al mismo tiempo, mientras que en los eucariotas la [envoltura nuclear](#) separa los dos procesos que dan tiempo para que el procesamiento del ARN se produzca.

Maduración del ARN no codificante

En la mayoría de los organismos los genes no codificantes (ncARN) se transcriben como precursores para someterse a una transformación posterior. En el caso de [ARN ribosómico \(rARN\)](#), a menudo se transcribe como un pre-rARN que contiene uno o más rARN, la pre-rARN se rompe, con modificaciones (2'-O-[metilación](#) y la formación de pseudouridina) a sitios específicos de [nucleolo](#), aproximadamente 150 diferentes especies restringidas pequeñas de ARN, llamadas ARN pequeño nucleolar (snoARNs), que, como ARNs's, snoARNs están asociados con proteínas, formando snoPRNs. En los eucariotas, en particular, un snoPRN, llamado RNasa MRP rompe el pre-45S rRNA en el 28S, 5,8 S, y 18S rARN. El rARN y los factores de procesamiento del ARN son agregados de forma grande llamado el [nucleolo](#).

En el caso de ARN de transferencia (tARN), por ejemplo, la secuencia 5' se elimina por la RNasa P, mientras que el extremo 3' se elimina por la enzima Z tRNase. En el caso de micro ARN (miARN), los miARNs se transcriben primero como transcripciones de primaria o pri-miARN con una gorra y cola poli-A y procesados cortamente como, 70-madre de nucleótidos, estructuras de bucle conocidas como pre-miARN en el núcleo celular por las enzimas Drosha y Pasha, luego de ser exportados, es luego procesada para madurar los miRNAs en el citoplasma por la interacción con la [endonucleasa](#) Dicer, que también se inicia la formación del RNA-inducido silenciando el complejo (RISC), integrada por la proteína Argonauta.

La exportación del ARN

En los eucariotas más maduros el ARN debe ser exportados del núcleo al citoplasma. Si bien algunas funciones de ARN en el núcleo, muchas moléculas de ARN son transportados a través de los poros nucleares y en el [citósol](#). En particular, esto incluye todos los tipos de ARN que participan en la síntesis de proteínas. En algunos casos el ARN es además transportado a una parte específica del citoplasma, como la sinapsis, que son luego arrastrados por las proteínas motoras a través de proteínas que se unen a secuencias específicas de vinculador (llamados "códigos postales") en el ARN.

Traducción

La síntesis de proteínas consta de dos etapas: la [traducción del ARN mensajero](#), mediante el cual los aminoácidos arriban al [ribosoma](#) sobre [ARN de transferencia](#) de aminoácidos, donde se unen formando un [polipéptido](#) según la secuencia de nucleótidos del ARN mensajero. La segunda etapa consta de modificaciones postraducción que sufren los polipéptidos hasta alcanzar su estado funcional o conformación nativa.

Regulación

La regulación genética comprende todos aquellos procesos que afectan la acción de un gen a nivel de traducción o transcripción, regulando sus productos finales.

Estos procesos incluyen: alteración de la cromatina, modificaciones de las [histonas](#), [metilaciones](#) del DNA, etc.

Para fines [biotecnológicos](#), se puede interactuar con estos procesos regulatorios y alterar la expresión de ciertos genes

