

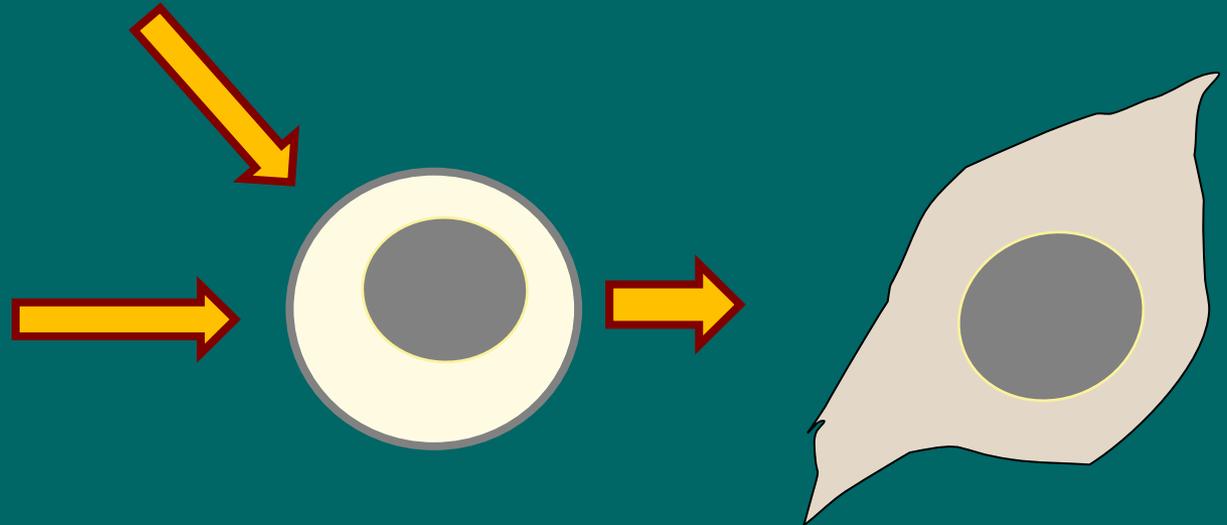
MITOSIS



DIFERENCIACION

DIVISION

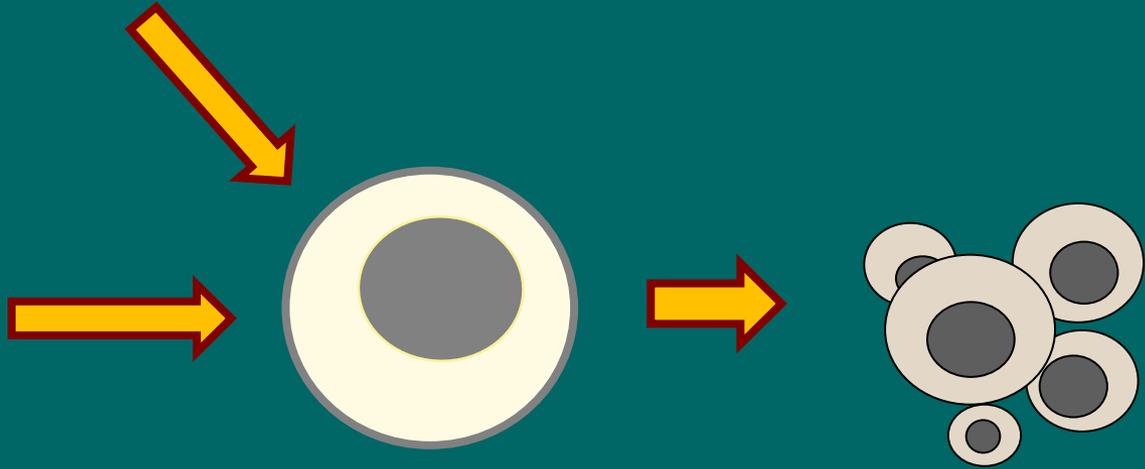
MUERTE



DIFERENCIACION

DIVISION

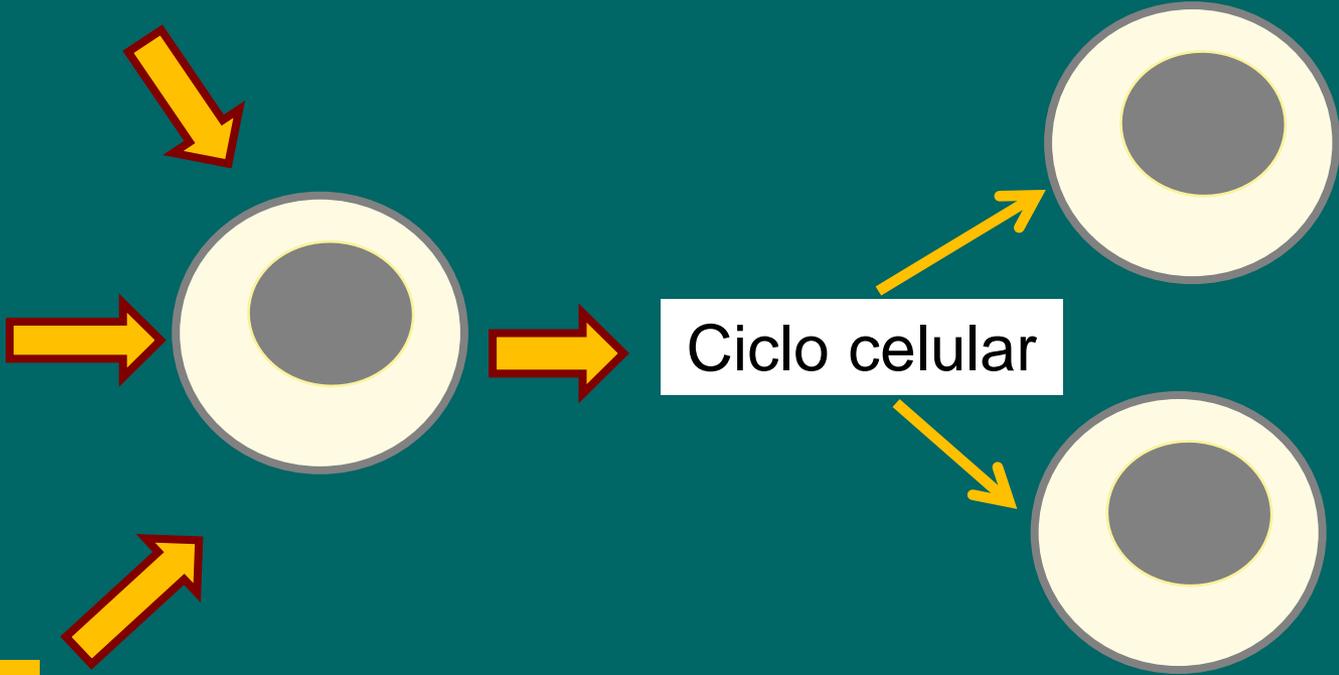
MUERTE



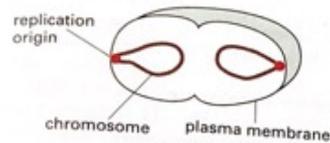
DIFERENCIACION

DIVISION

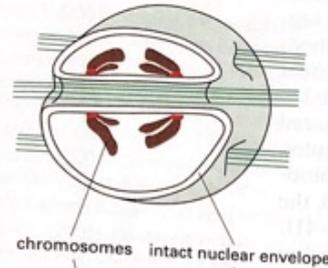
MUERTE



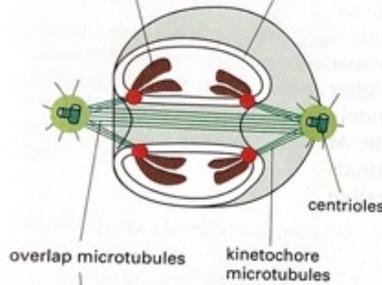
Ciclo celular



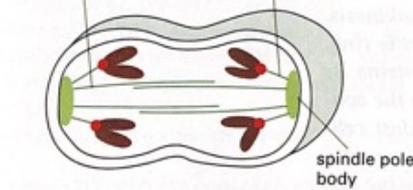
BACTERIA
daughter chromosomes segregate by means of their replication origin and are separated by the ingrowth of plasma membrane between them



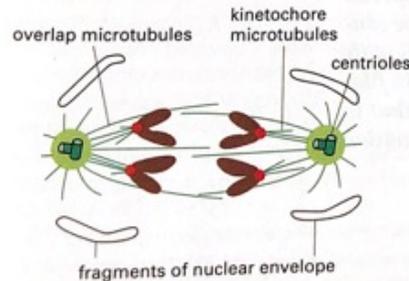
TYPICAL DINOFLAGELLATES
several bundles of microtubules pass through tunnels in the intact nuclear envelope to establish the polarity of division; chromosomes move apart in association with the inner nuclear membrane without being attached to the microtubule bundles



HYPERMASTIGOTES AND SOME UNUSUAL DINOFLAGELLATES
a single central spindle between two centriole pairs is formed in a tunnel through the intact nuclear envelope; chromosomes are attached by their kinetochores to the nuclear membrane and interact with the spindle poles via kinetochore microtubules



YEASTS AND DIATOMS
nuclear envelope remains intact; spindle microtubules form inside the nucleus; they are nucleated by spindle pole bodies and associated with the nuclear envelope; a single kinetochore microtubule attaches each chromosome to a pole



ANIMALS
the spindle begins to form outside the nucleus; at prometaphase, the nuclear envelope breaks down to allow chromosomes to capture spindle microtubules, which now become kinetochore microtubules

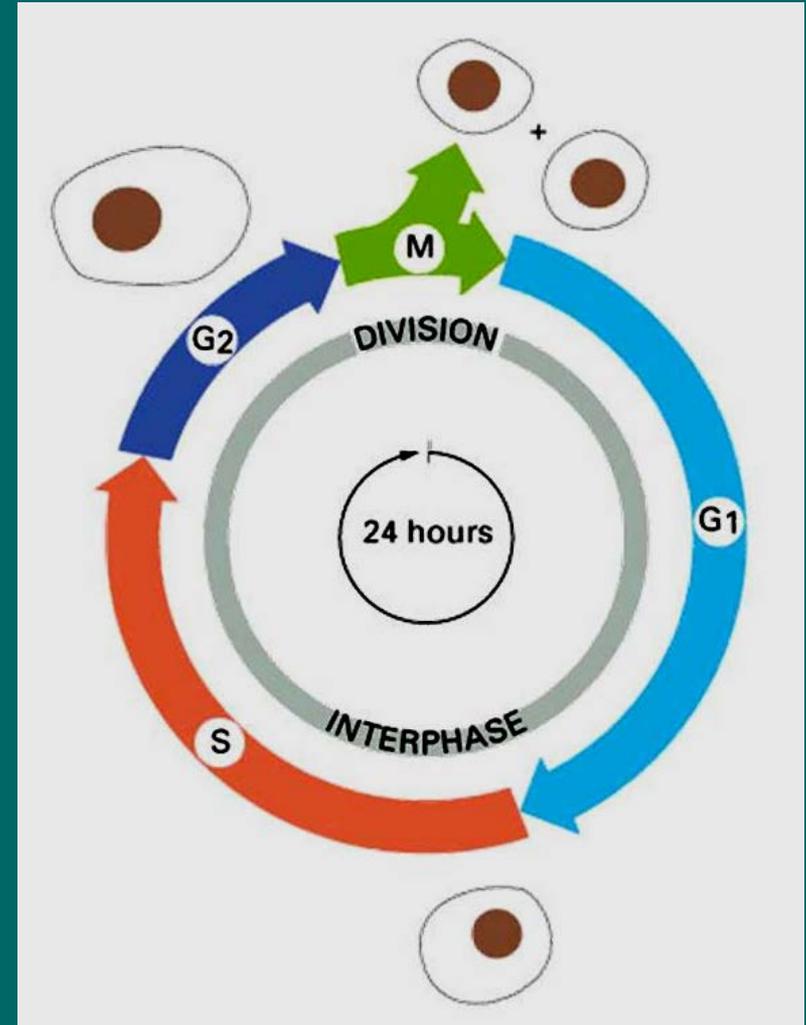
VISIÓN GENERAL DEL CICLO CELULAR

Fases del ciclo

- Proceso de multiplicación celular, células hijas genéticamente idénticas a la cel. madre.
- Fundamento del desarrollo, del crecimiento, reparación tisular y de la reproducción asexual.

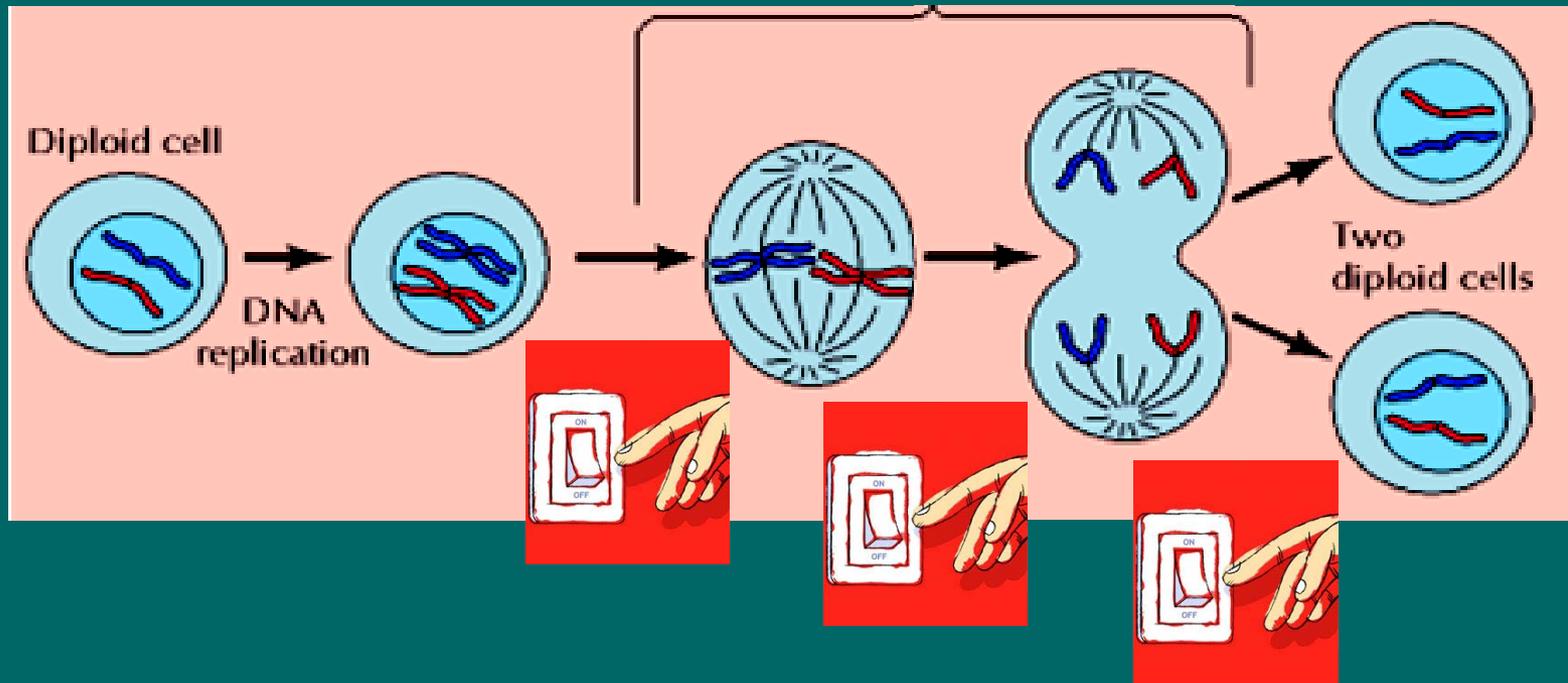
DIVISION:

M



Cél. Eucariotas → sistema de control del ciclo celular

Regula la progresión del ciclo.

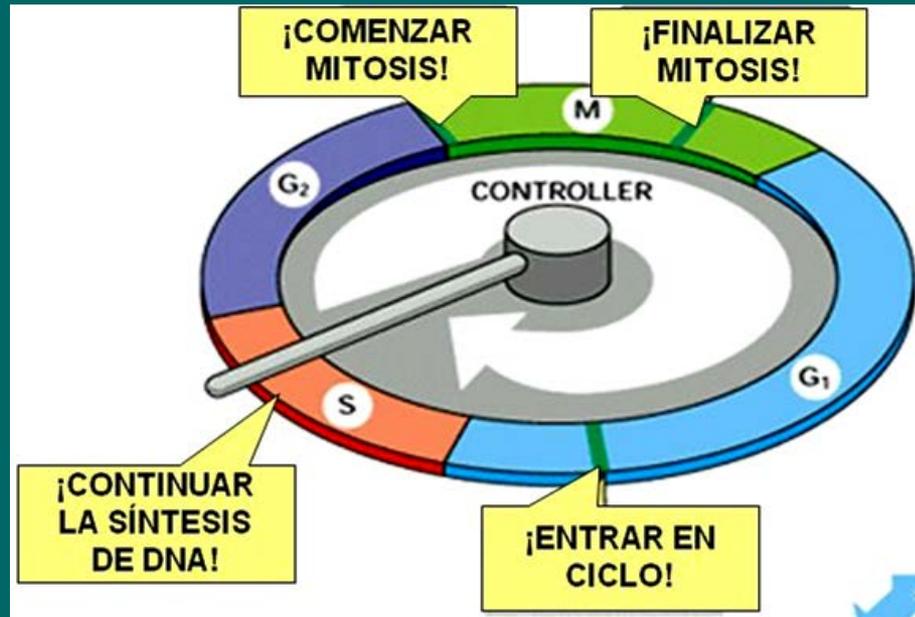


- Animales pluricelulares: sistema de control del ciclo celular responde a señales intracelulares o de otras células, hormonas, cambios de temperatura o pH. Estimulan o bloquean la división.
- Regulación del ciclo también involucra una inhibición dependiente de la densidad de células.
- La división depende en la etapa de la vida en que se encuentra la célula.

Componentes del control del ciclo celular



III



Controlador central dispara cada proceso en una forma ordenada

Puntos de control (checkpoints) del del ciclo celular



Ciclo celular en números

El cuerpo humano esta formado: **60 billones de células**

Cada **minuto** se reemplazan: **100 millones de células.**

GENERALIDADES:

El control del ciclo celular está basado en una familia de proteínas quinasas activadas cíclicamente (Cdk)

Cdk → Son activadas cíclicamente



Su actividad es dependiente de **ciclinas**: Cdk



Aumentar o disminuir durante la progresión del ciclo



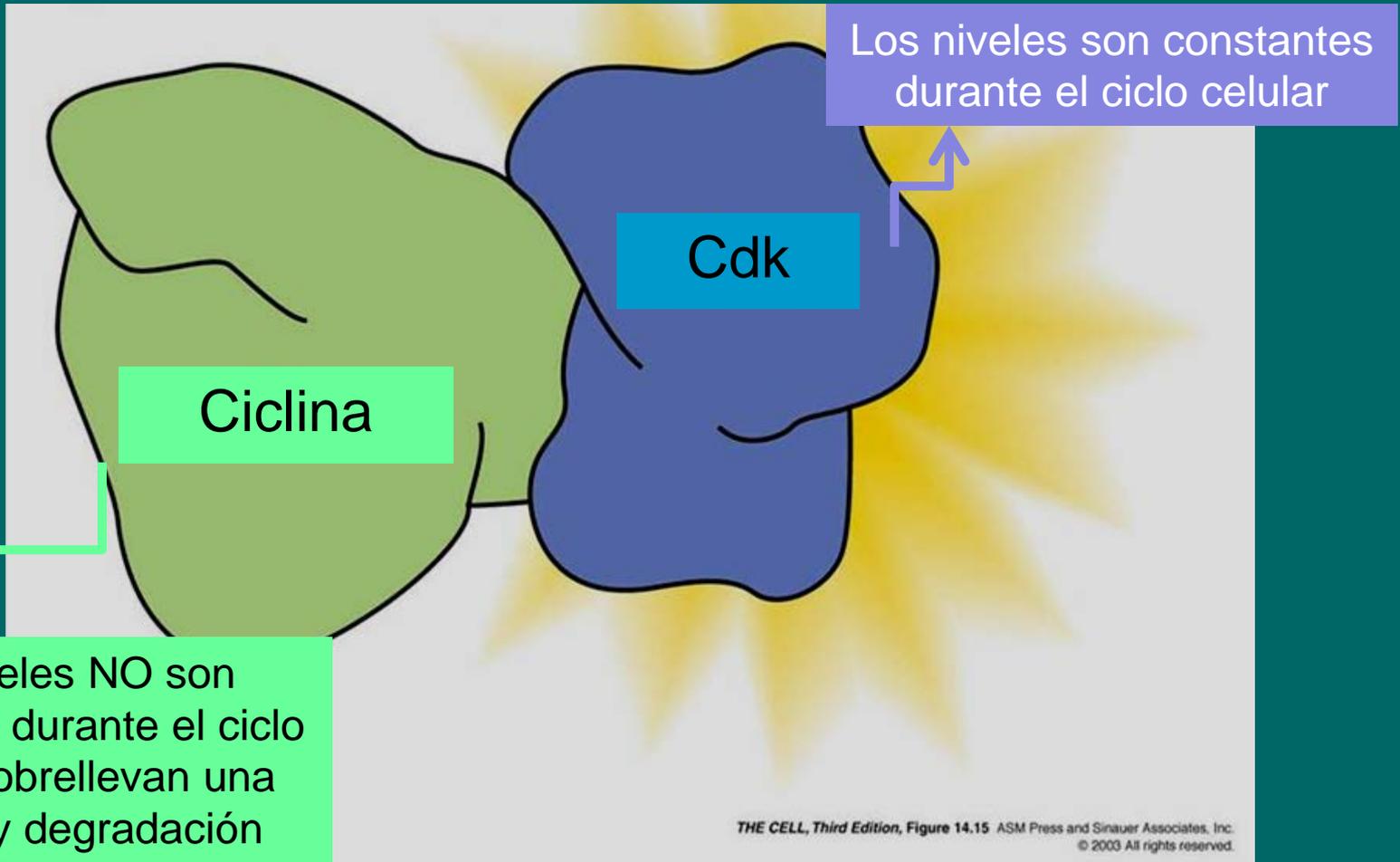
Catalizan la transferencia de un grupo fosfato del ATP al OH de serinas y treoninas de diferentes proteínas dianas:

Replicación del DNA

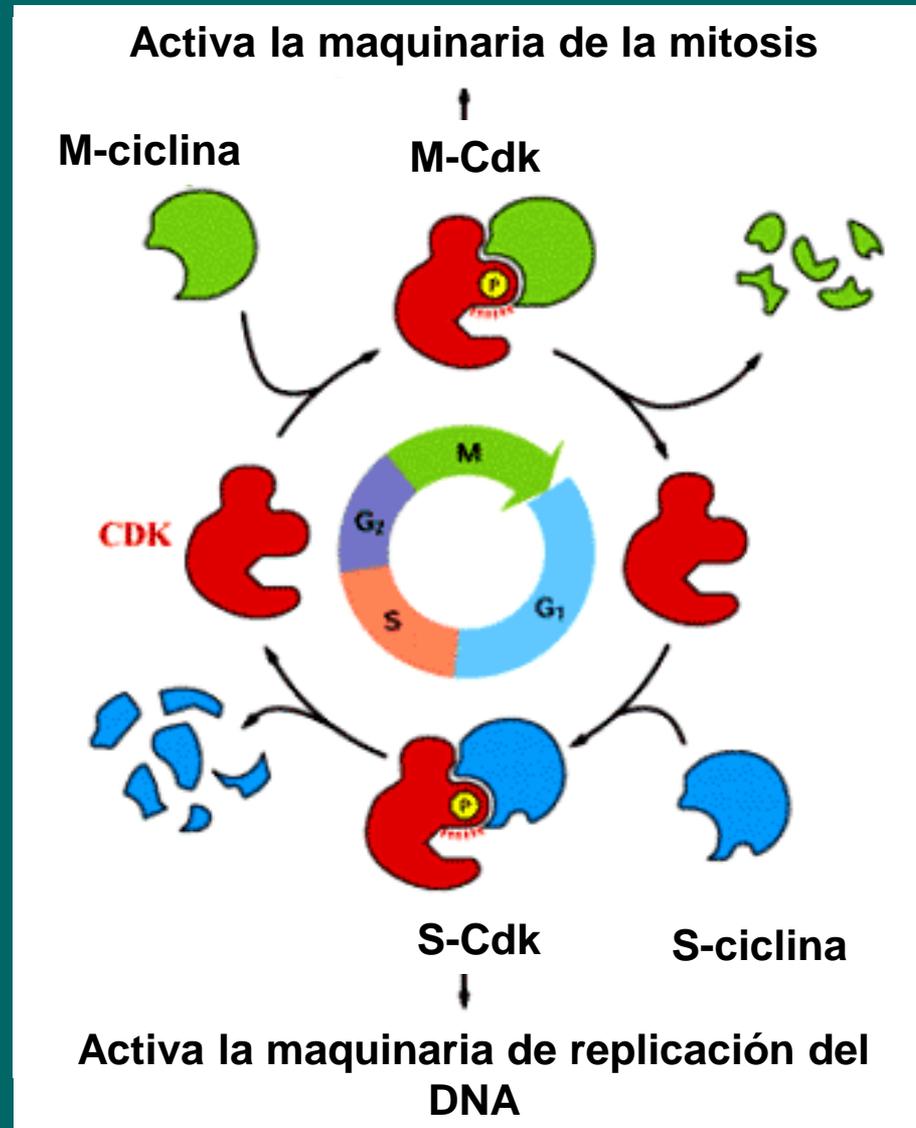
Mitosis

Citocinesis

La actividad de las Cdk es controlada por un conjunto de proteínas, de los cuales uno de sus reguladores más importantes son las ciclinas.



El cambio cíclico en los niveles de las ciclinas resulta en el ensamblaje cíclico y activación de los complejos **Cdk-ciclinas**

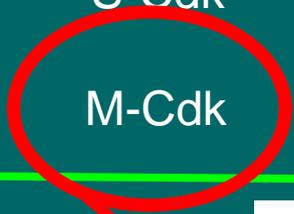


Durante el ciclo celular aparecen 4 clases de ciclinas diferentes que se unen a las Cdks y las activan.

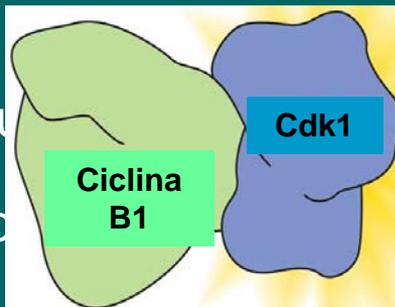
- 1) **G1/S-ciclinas** se unen a Cdks al final de G1 y obliga a la célula a replicar su DNA.
- 2) **S-ciclinas** se unen a Cdks durante la fase S y son requeridas para la replicación del DNA.
- 3) **M-ciclinas** promueven los eventos de la mitosis.
- 4) **G1-ciclinas** ayuda a promover el pasaje de a través Start o el punto de restricción al final de G1.

Tabla: Principales Ciclinas y Cdks de vertebrados y levaduras de gemación.

Complejo ciclina-Cdk	VERTEBRADOS		LEVADURAS DE GEMACIÓN	
	Ciclina	Cdk	Ciclina	Cdk
G1-Cdk	Ciclina D	Cdk4, Cdk6	Cln3	Cdk1
G1/S-Cdk	Ciclina E	Cdk2	Cln1,2	Cdk1
S-Cdk	Ciclina A	Cdk2	Cln5,6	Cdk1
M-Cdk	Ciclina B	Cdk1	Cln1,2,3,4	Cdk1



En levadura
En vertebrados

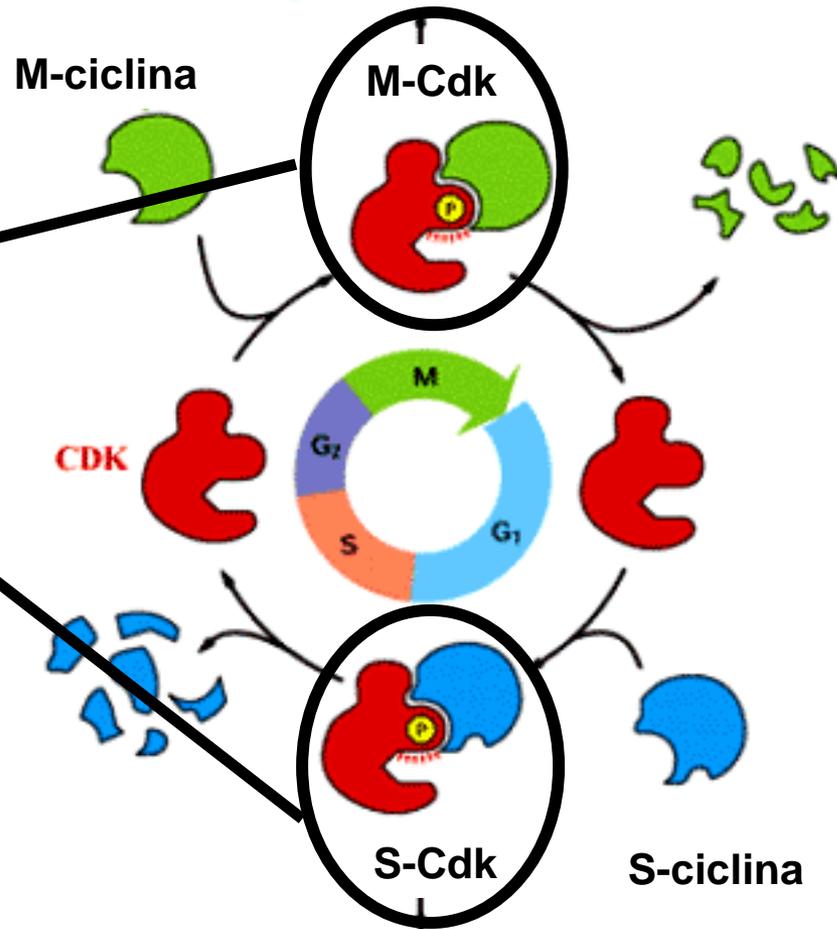


Cdk se unen a todas las clases de ciclinas, respectivamente, para conducir a los distintos eventos de la mitosis.

Las ciclinas no simplemente activan a sus respectivos complejos de Cdk, sino que también dirigen hacia proteínas dianas específicas de cada complejo fosforilando un diferente sustrato.

Factor Promotor de la Mitosis (FPM)

Activa la maquinaria de la mitosis



Estos complejos son interruptores que disparan un evento intracelular específico

Sistema de control asegura que estos eventos sean realizados sólo una vez por ciclo.

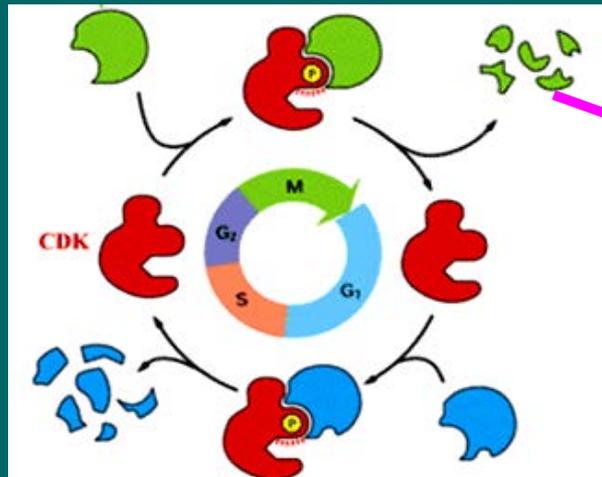
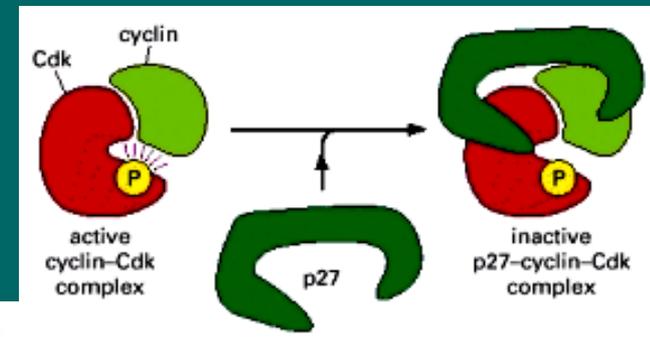
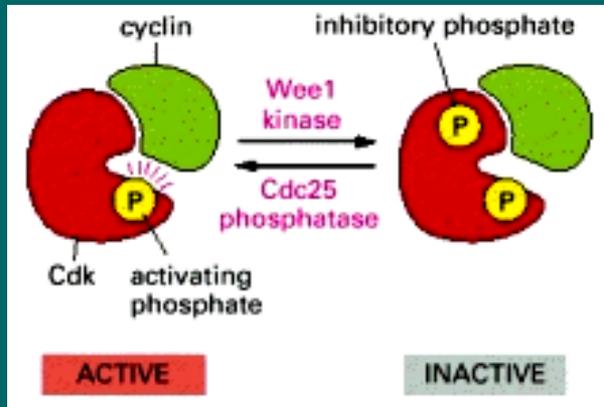
Activa la maquinaria de replicación del DNA

ACTIVIDAD DE Cdk

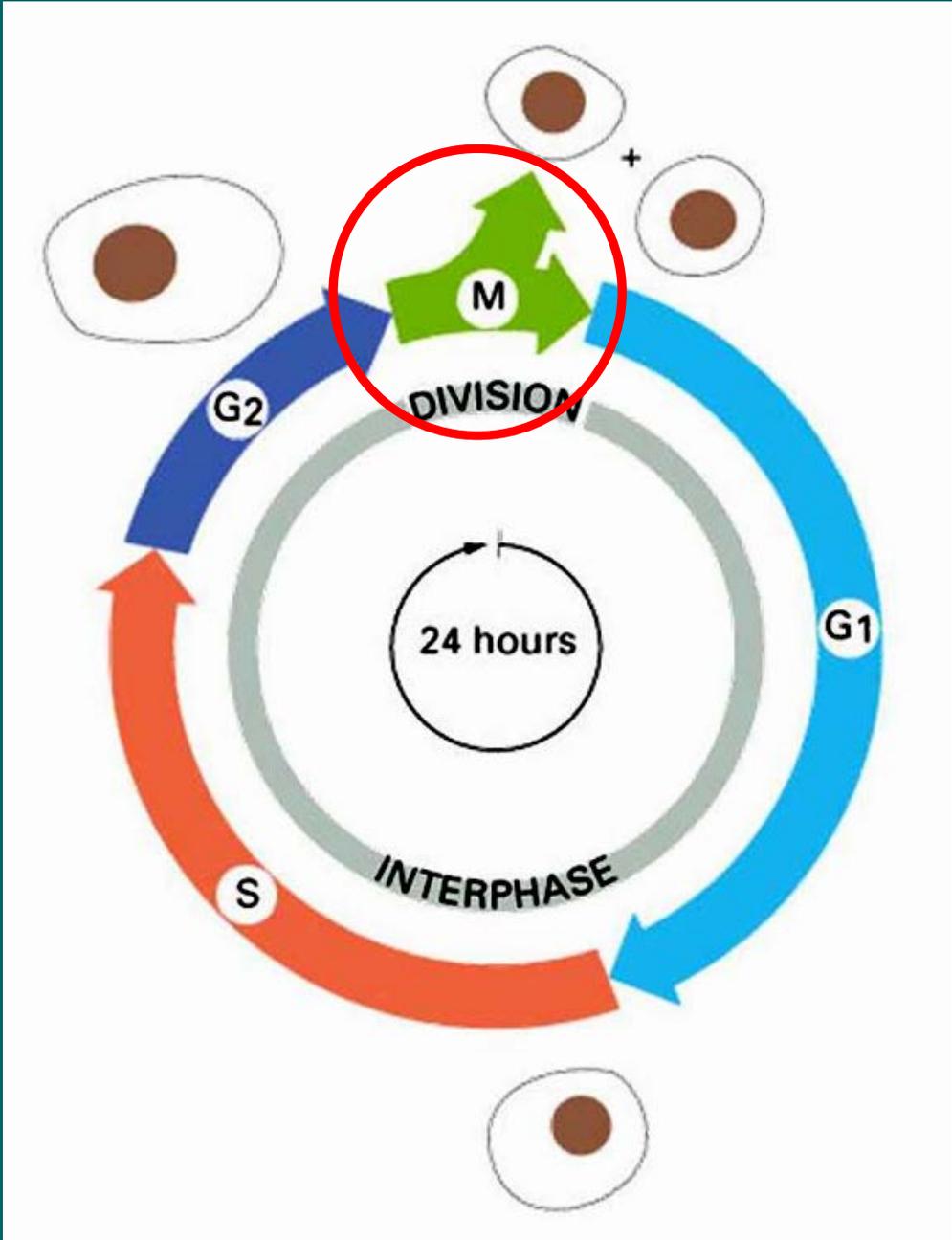
Regulada

fosforilación/desforilación

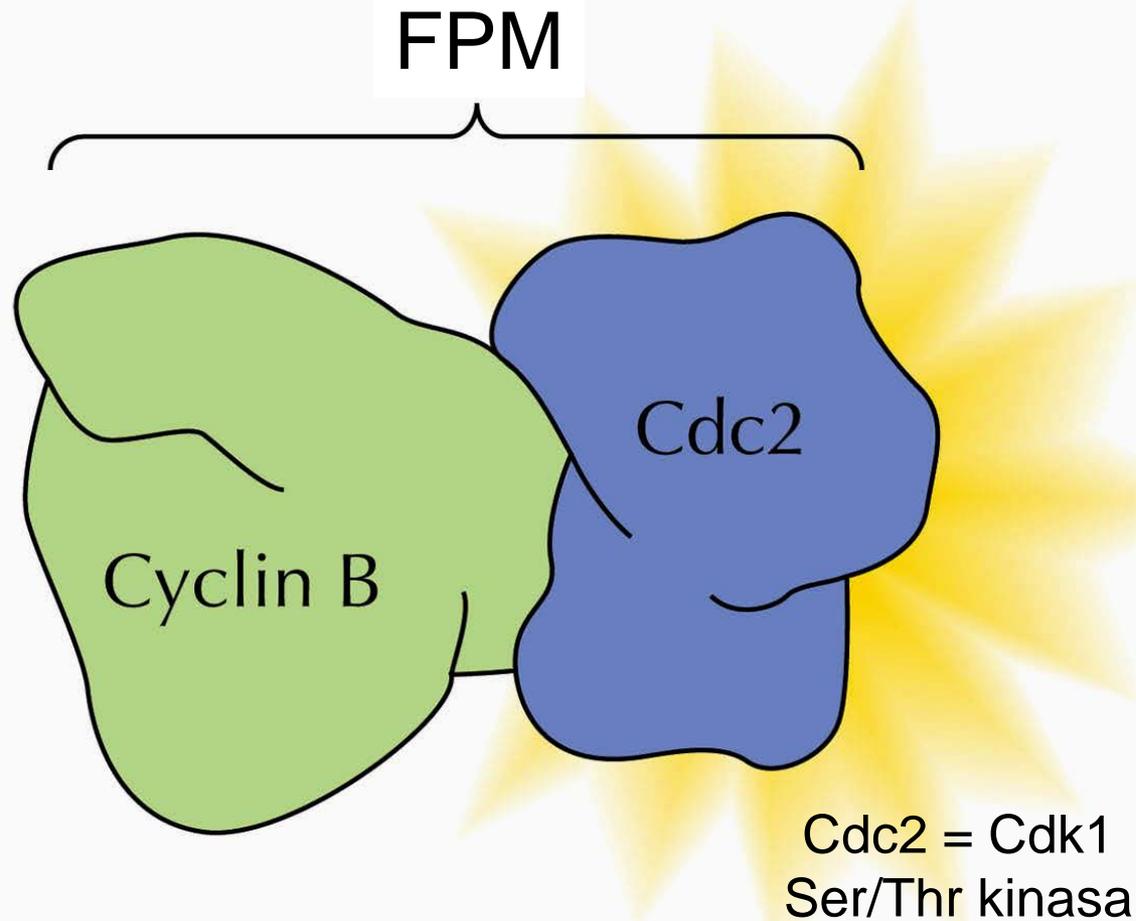
Unión de proteínas inhibitorias



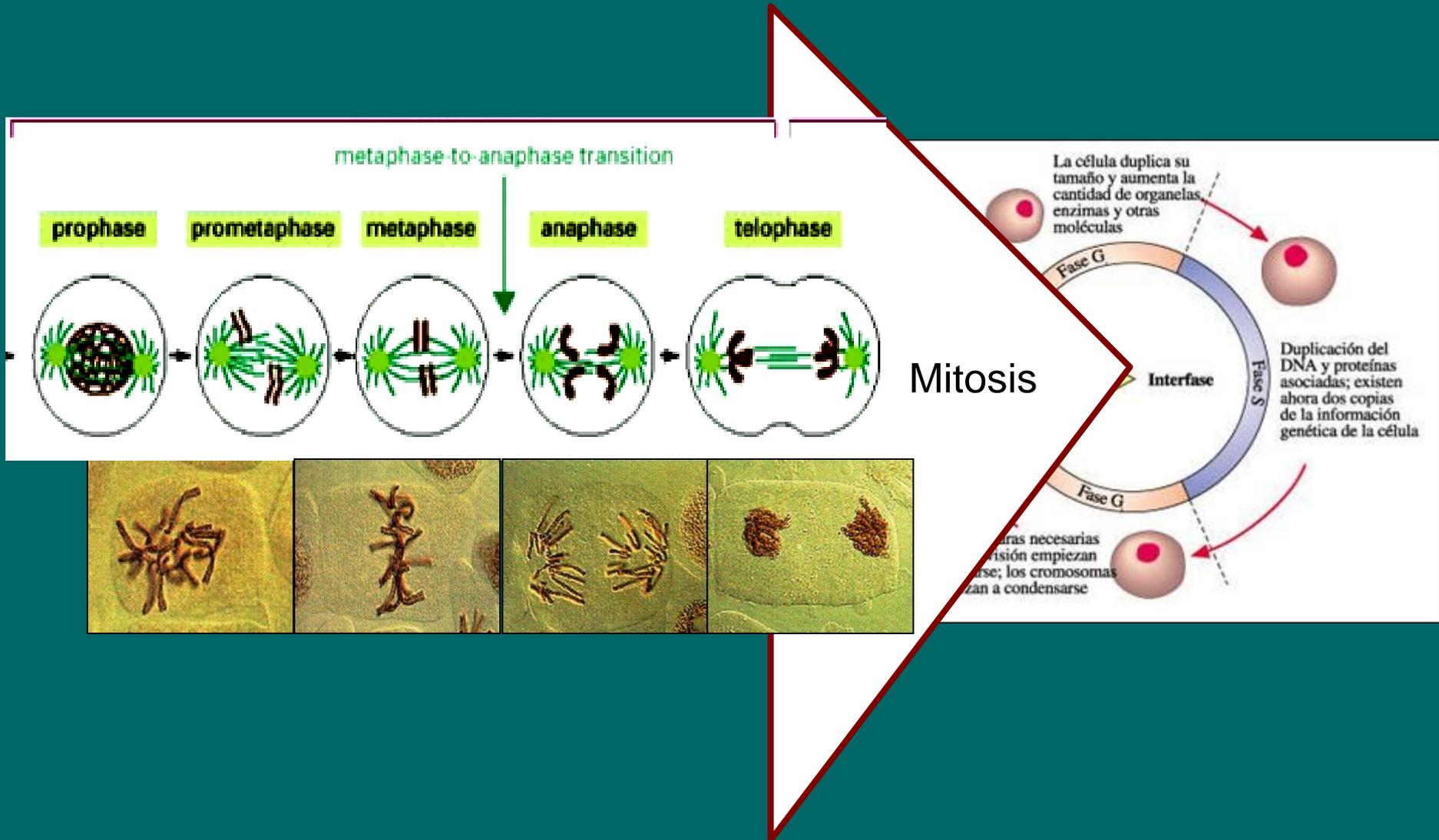
Mecanismos de degradación dependientes de ubiquitina:
Ligasas de ubiquitinas



Factor Promotor de la Mitosis (FPM)



Durante la mitosis ocurren 6 eventos



La activación del complejo **Cdk-ciclina M (FPM)** inicia la entrada en la mitosis

VERTEBRADOS

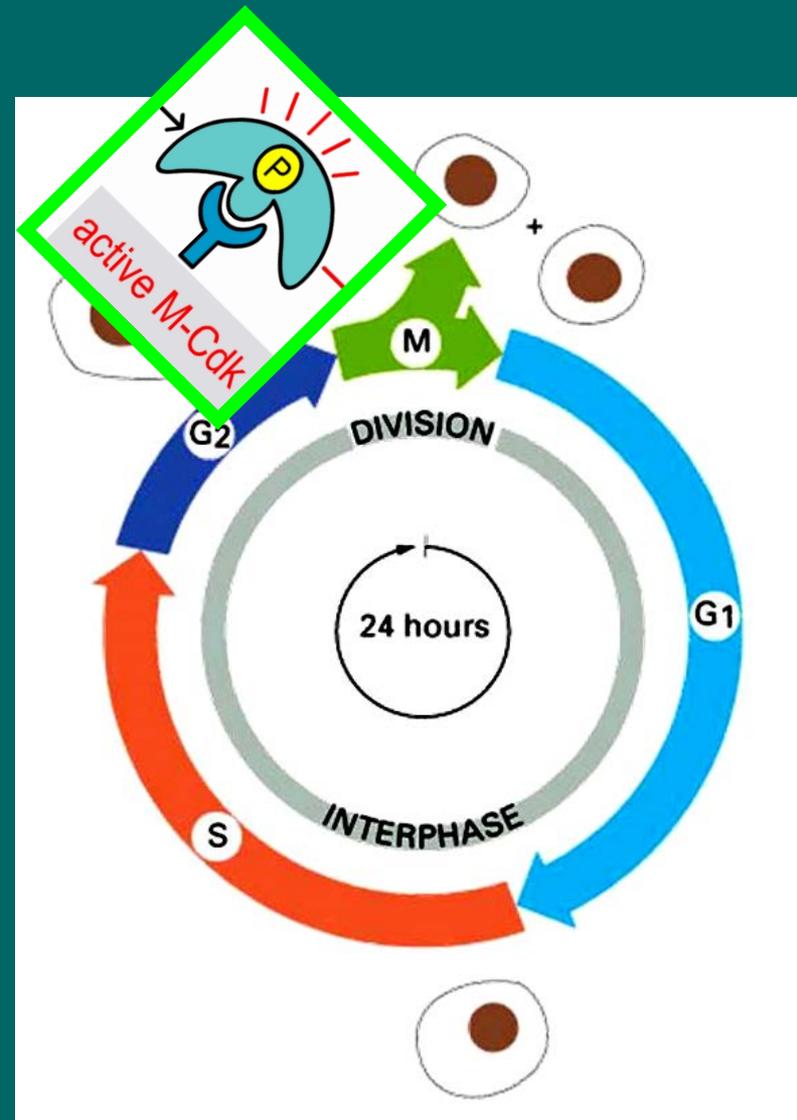
Complejo ciclina-Cdk

¿Cómo se activa?

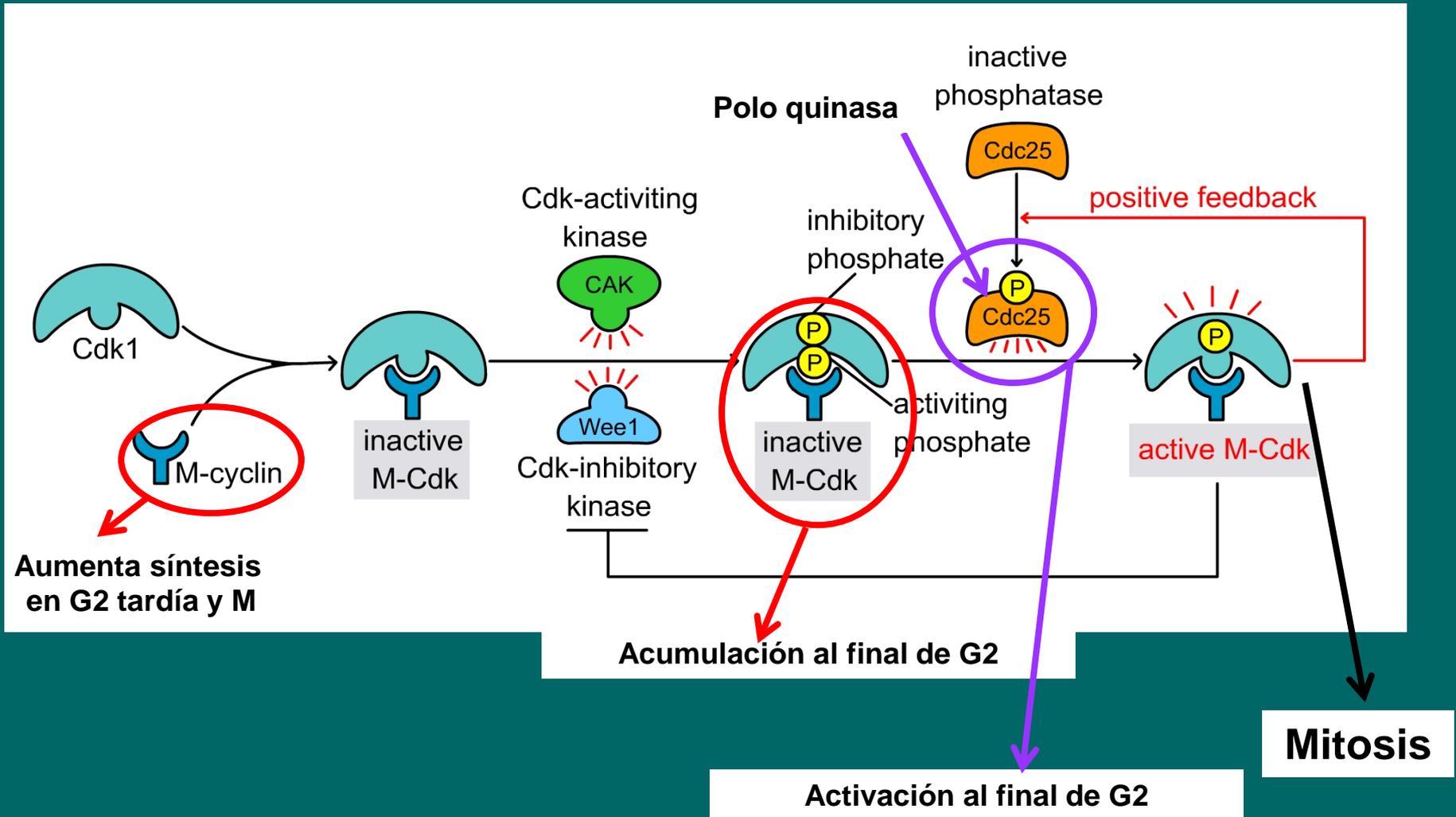
G1-Cdk	→	Cdk4, Cdk6
G1/S-Cdk	→	Cdk2
S-Cdk	→	Cdk2
M-Cdk	→	Cdk1



active M-Cdk



La activación del complejo **Cdk-ciclina M** inicia la entrada en la mitosis.



La ACTIVACIÓN del complejo **Cdk-ciclina M** inicia la entrada en la mitosis

Mediante la fosforilación de proteínas específicas (algunas no identificadas), se lleva a cabo los primeros reordenamientos de la mitosis:

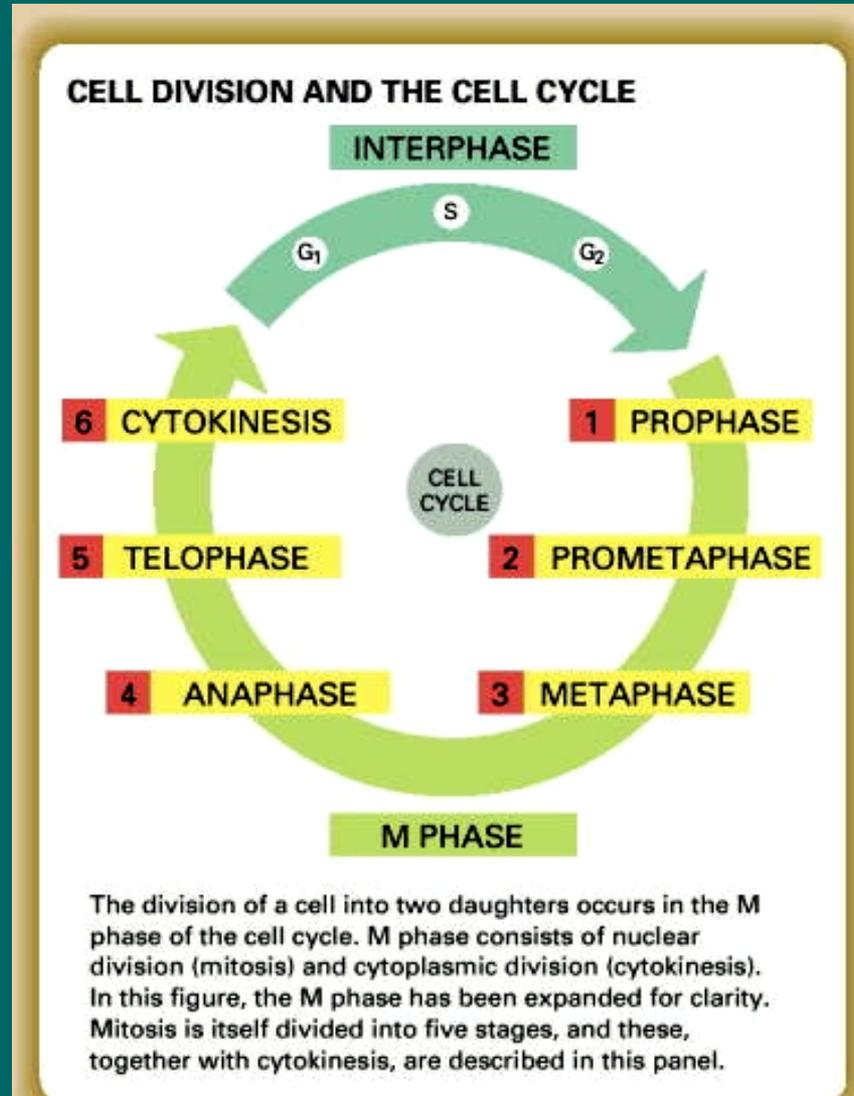


- ✓ La fosforilación de condensinas, cohesinas.
- ✓ La fosforilación de proteínas de la lámina nuclear.
- ✓ La fosforilación de prot. que generan un reordenamiento el Ap. de Golgi y RE.
- ✓ Células pierden adhesión entre ellas y con la ME.
- ✓ Reorganización del citoesqueleto para segregar cromosomas y dividir la célula en dos hijas.

La Fase M (mitosis y citocinesis) está dividida en 6 eventos

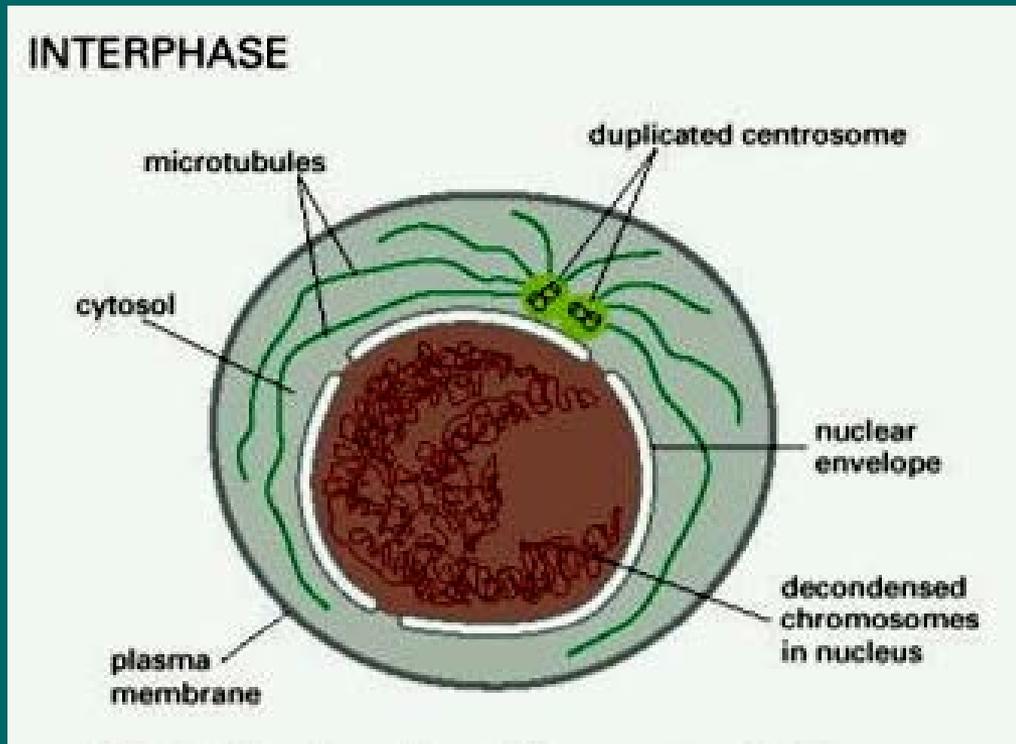
División nuclear:
mitosis

División
citoplasmática:
citocinesis



En orden
secuencial.
La citocinesis
comienza en
la Anafase

La célula se prepara para la fase M



➡ La célula aumenta su tamaño

➡ La célula duplica su DNA

➡ El centrosoma es duplicado



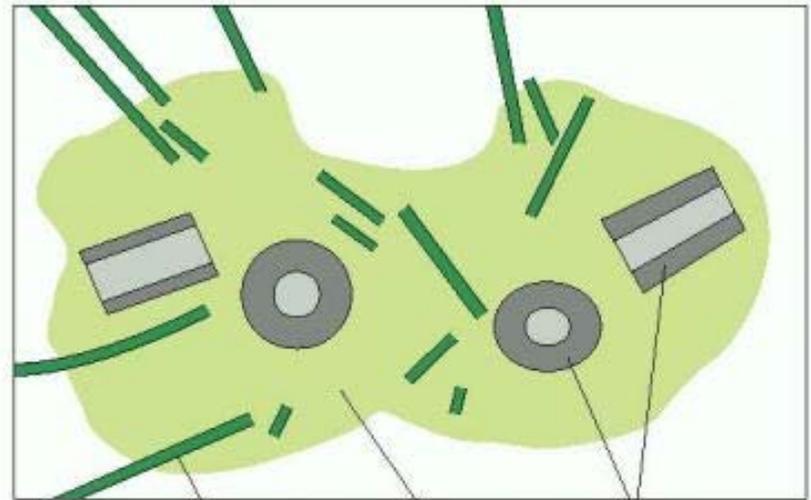
Mitosis

Centrosomas



(A)

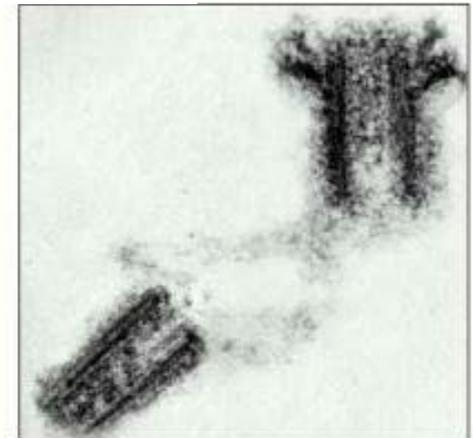
1 μ m



microtúbulos

matriz del centrosoma

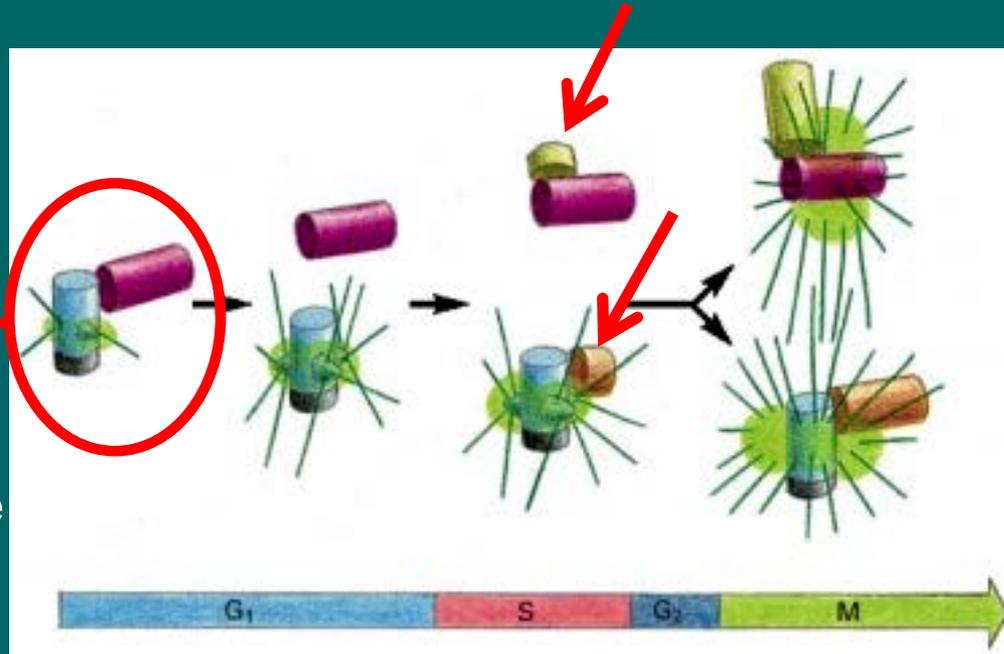
par de centriolos



(C)

200 μ m

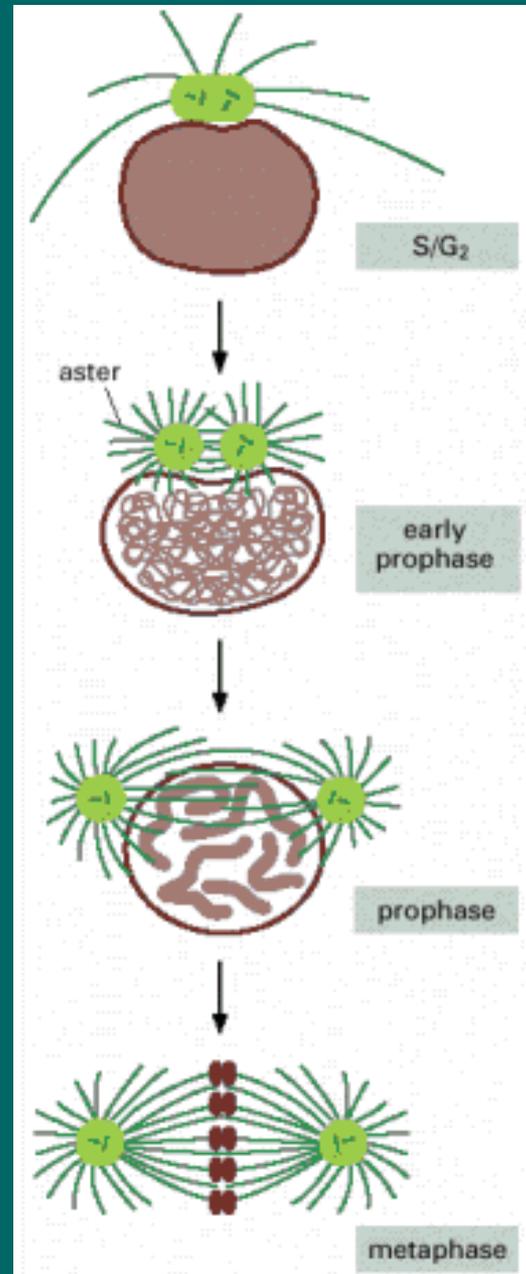
Ciclo del centrosoma



Centrosoma: par de centriolos y matriz asociada

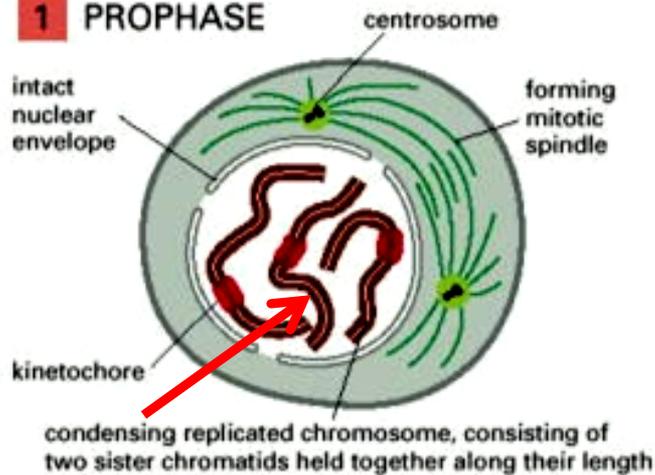
Cada centrosoma nuclea ahora sus propios microtúbulos

Ciclo del centrosoma



Fases de la mitosis en una célula animal

1 PROPHASE



At **prophase**, the replicated chromosomes, each consisting of two closely associated sister chromatids, condense. Outside the nucleus, the mitotic spindle assembles between the two centrosomes, which have replicated and moved apart. For simplicity, only three chromosomes are shown. In diploid cells, there would be two copies of each chromosome present.



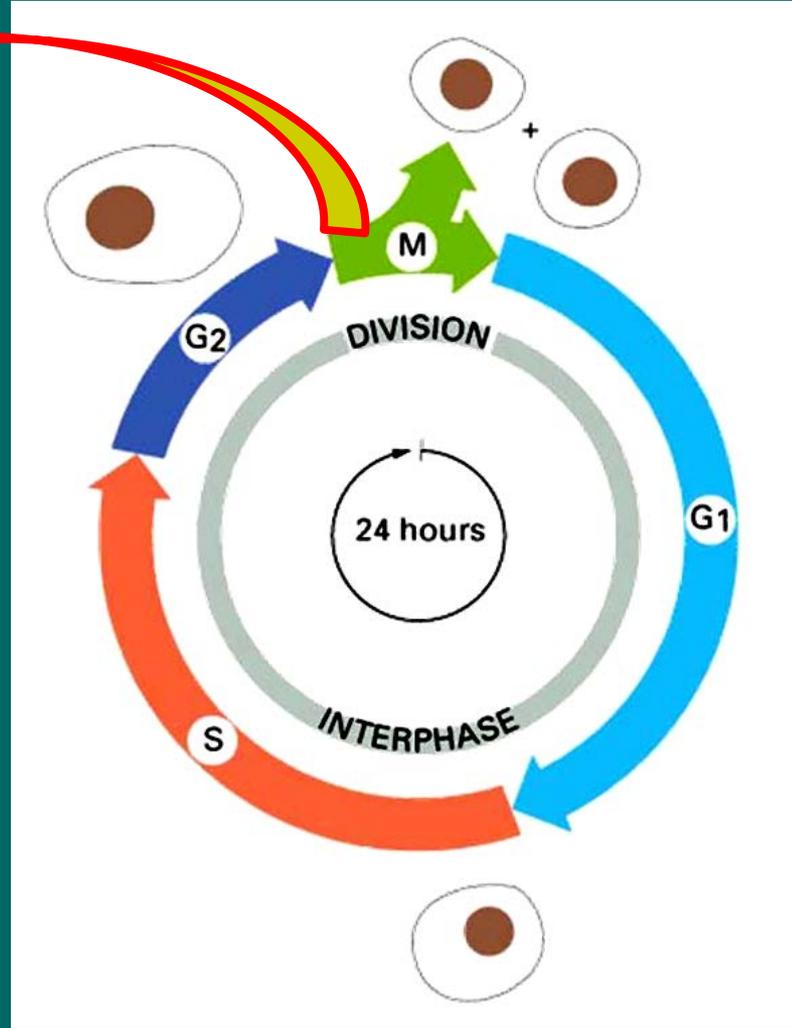
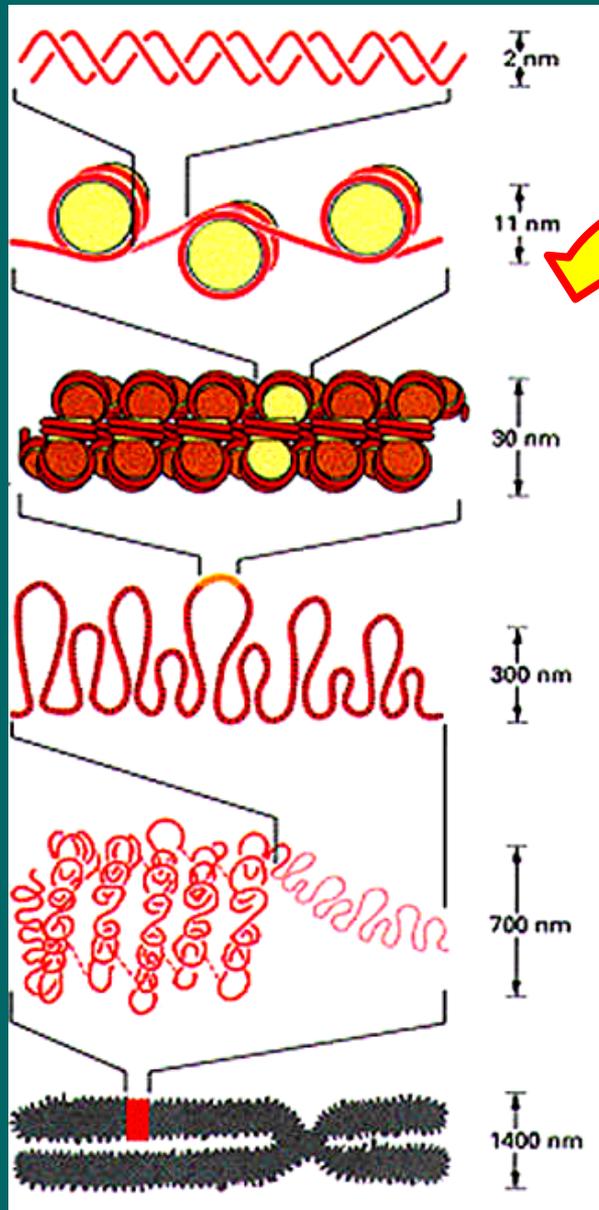
time = 0 min

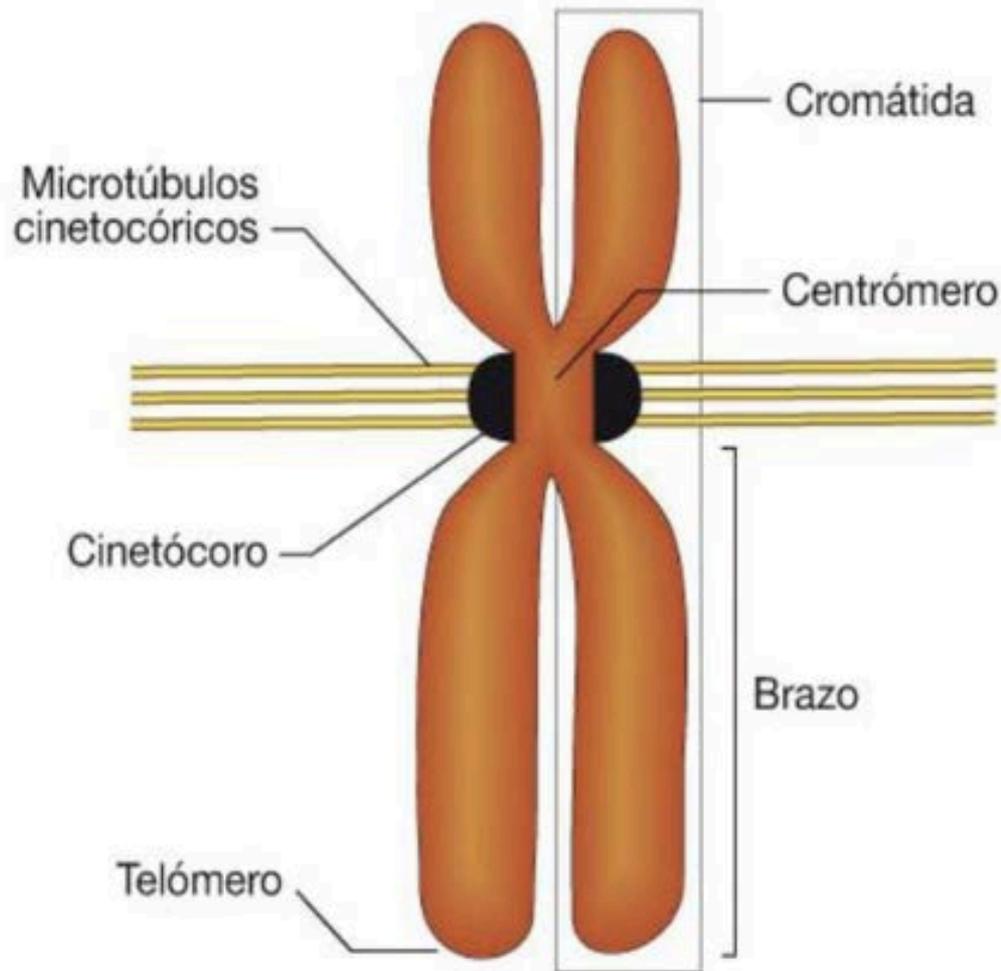
La ACTIVACIÓN del complejo **Cdk-ciclina M** inicia la entrada en la mitosis

Mediante la fosforilación de proteínas específicas (algunas no identificadas), se lleva a cabo los primeros reordenamientos de la mitosis:



- ✓ La fosforilación de condensinas, cohesinas.
- ✓ La fosforilación de proteínas de la lámina nuclear.
- ✓ La fosforilación de prot. que generan un reordenamiento el Ap. de Golgi y RE.
- ✓ Células pierden adhesión entre ellas y con la ME.
- ✓ Reorganización del citoesqueleto para segregar cromosomas y dividir la célula en dos hijas.





Los cromosomas

En un cromosoma puede distinguirse: El **centrómero**, estrechamiento que divide al cromosoma en dos partes, denominadas **brazos**.

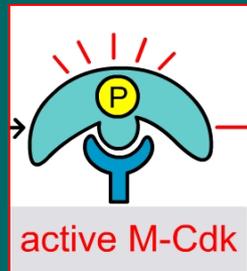
El **cinetocoro** es una estructura que hay en cada centrómero, a la que se pueden unir los microtúbulos.

Los **telómeros** son los extremos del cromosoma.

Las **cromátidas** son dos en los cromosomas metafásicos y una en los anafásicos. Cada cromátida contiene una molécula de DNA.

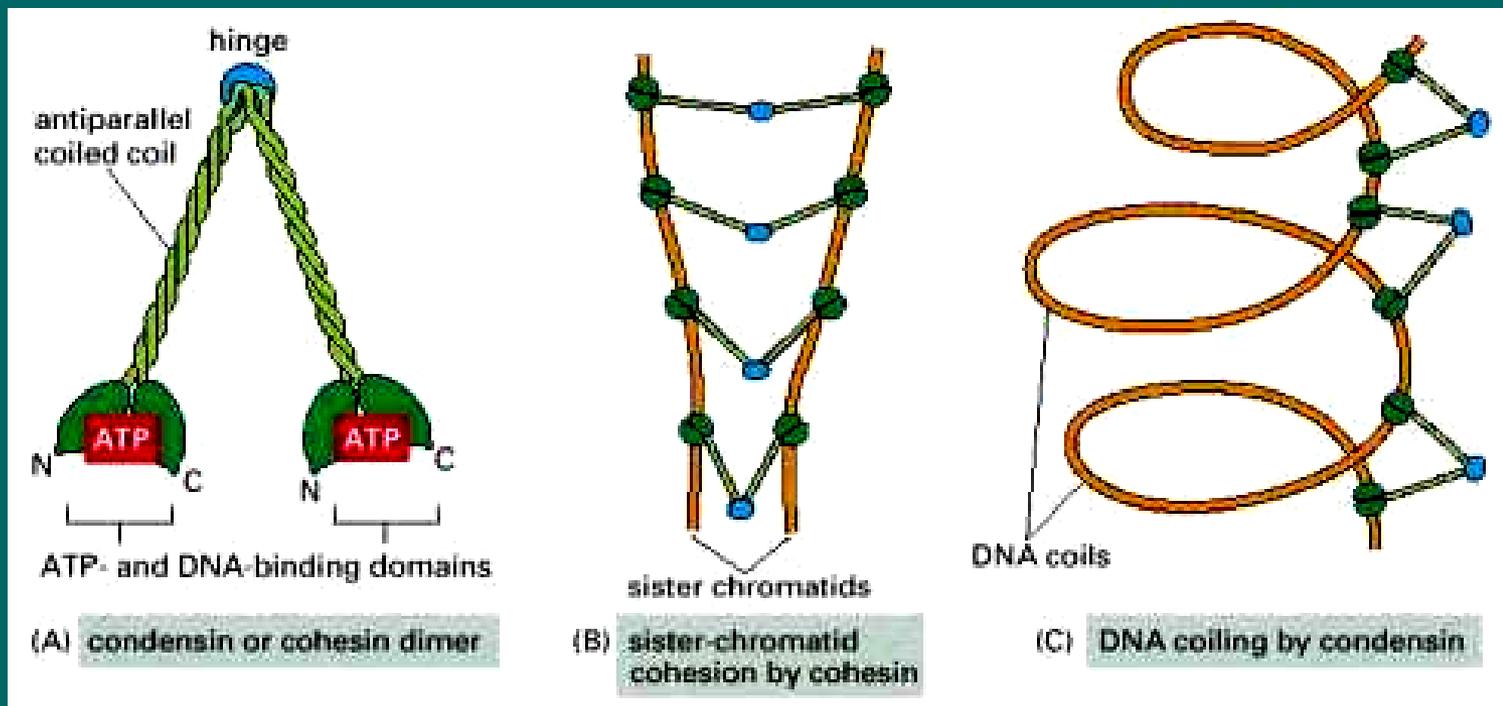
Condensinas condensan el DNA

Cohesinas mantienen unidas a las cromátidas hermanas

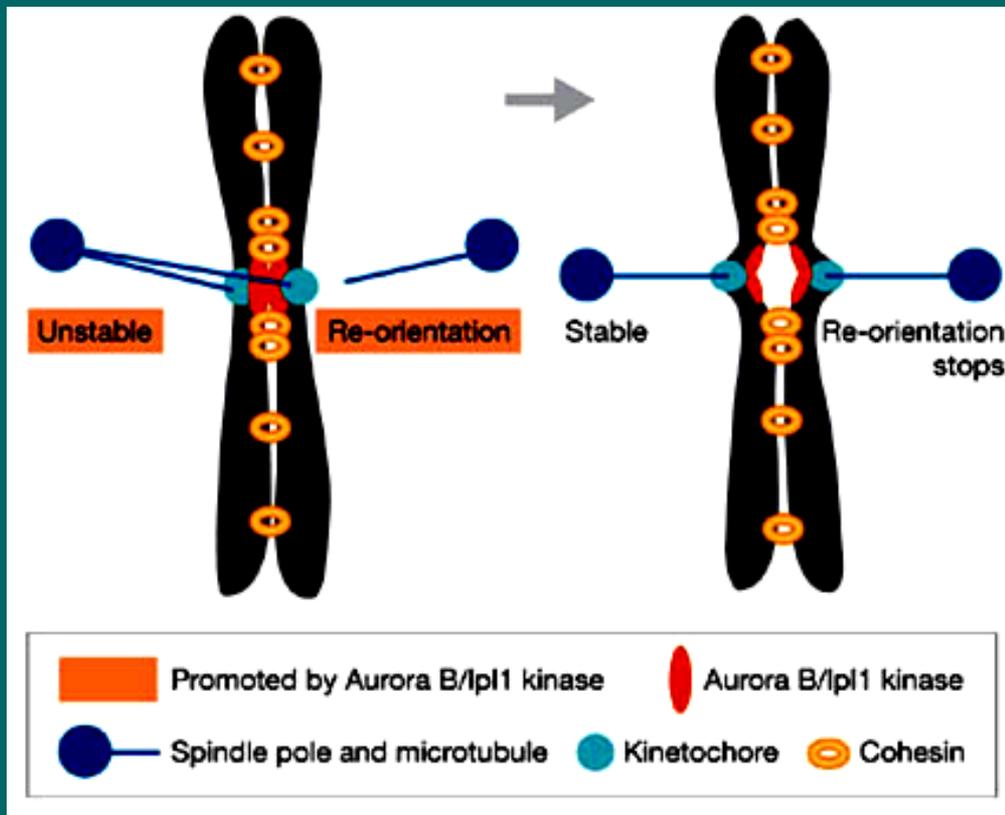


Fosforilación

Condensinas
Cohesinas



Las condensinas y cohesinas ayudan a configurar el DNA replicado para la segregación



Cohesión entre las cromátidas hermanas es importante para el proceso de segregación de las cromátidas

Fases de la mitosis en una célula animal

2 PROMETAPHASE

centrosome
at spindle
pole

fragments of
nuclear envelope

kinetochore
microtubule

chromosome in active motion

Prometaphase starts abruptly with the breakdown of the nuclear envelope. Chromosomes can now attach to spindle microtubules via their kinetochores and undergo active movement.



time = 79 min

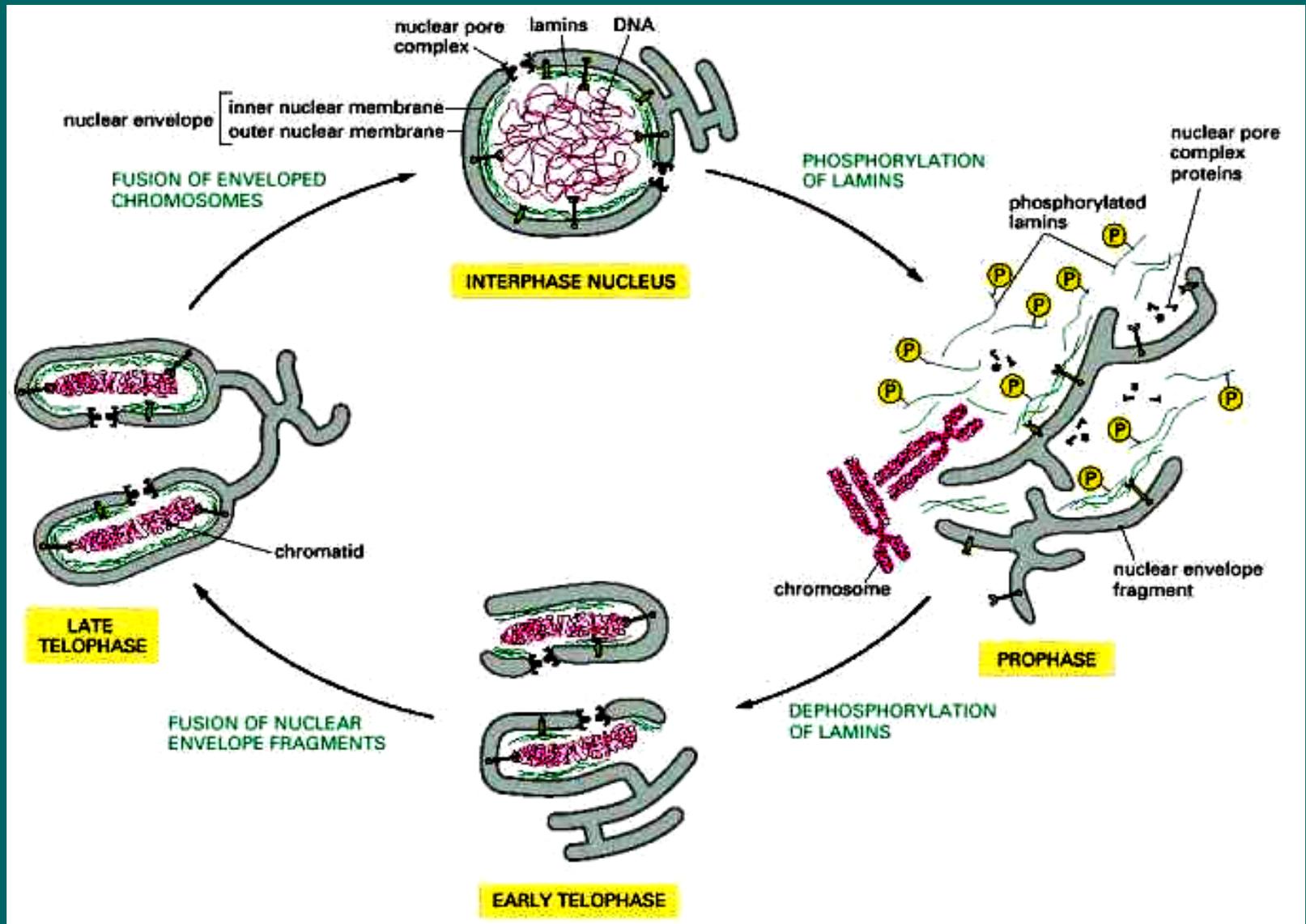
La ACTIVACIÓN del complejo **Cdk-ciclina M** inicia la entrada en la mitosis

Mediante la fosforilación de proteínas específicas (algunas no identificadas), se lleva a cabo los primeros reordenamientos de la mitosis:



- ✓ La fosforilación de condensinas, cohesinas.
- ✓ La fosforilación de proteínas de la lámina nuclear.
- ✓ La fosforilación de prot. que generan un reordenamiento el Ap. de Golgi y RE.
- ✓ Células pierden adhesión entre ellas y con la ME.
- ✓ Reorganización del citoesqueleto para segregar cromosomas y dividir la célula en dos hijas.

Prometafase: rotura de la envoltura nuclear

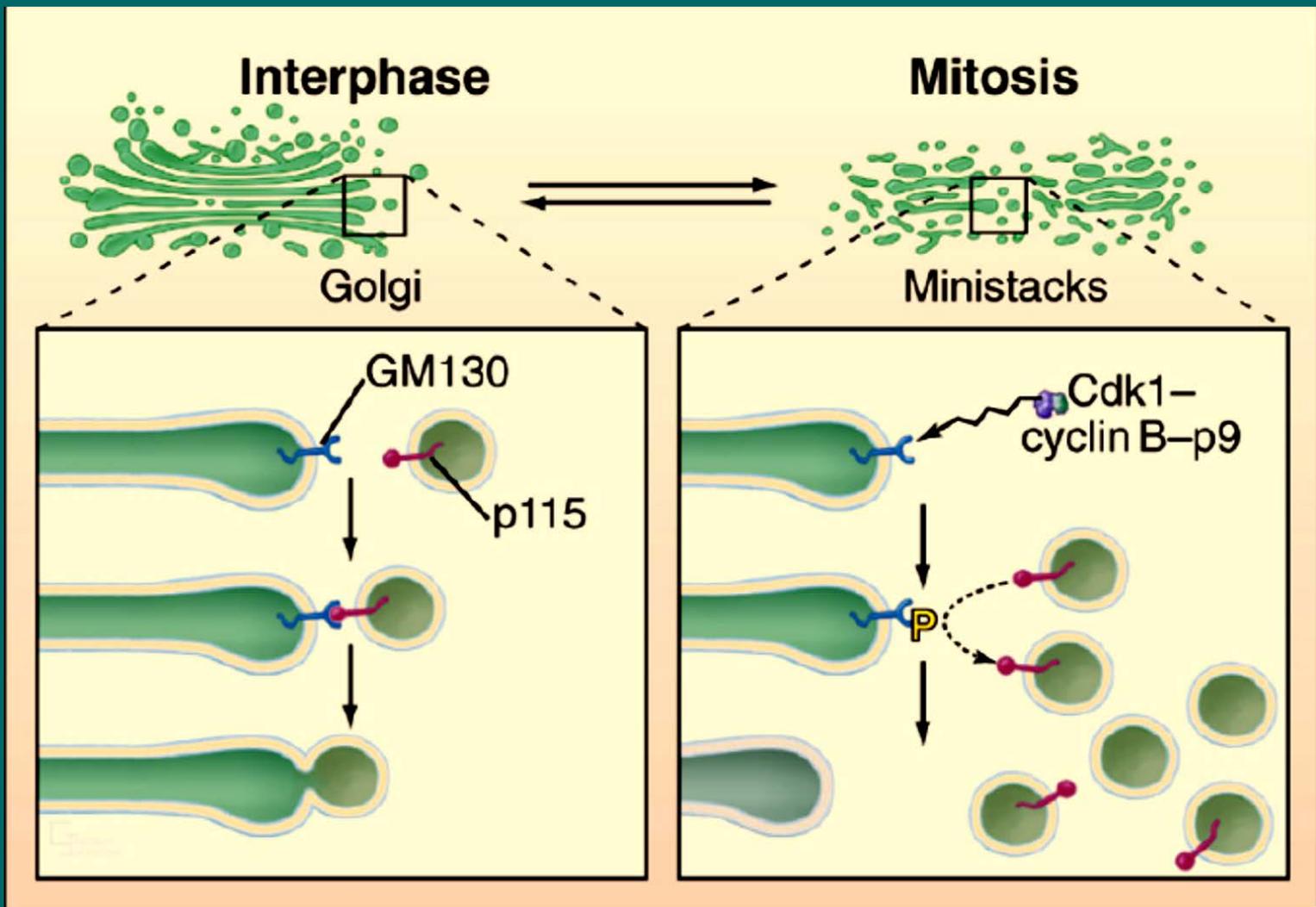


La ACTIVACIÓN del complejo **Cdk-ciclina M** inicia la entrada en la mitosis

Mediante la fosforilación de proteínas específicas (algunas no identificadas), se lleva a cabo los primeros reordenamientos de la mitosis:



- ✓ La fosforilación de condensinas, cohesinas.
- ✓ La fosforilación de proteínas de la lámina nuclear.
- ✓ La fosforilación de prot. que generan un reordenamiento el Ap. de Golgi y RE.
- ✓ Células pierden adhesión entre ellas y con la ME.
- ✓ Reorganización del citoesqueleto para segregar cromosomas y dividir la célula en dos hijas.

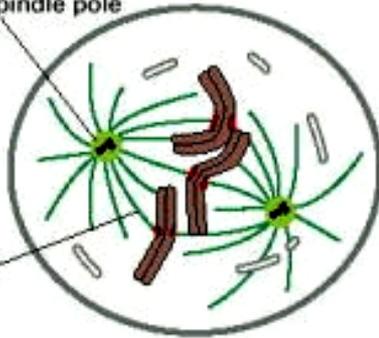


The endoplasmic reticulum and Golgi apparatus similarly fragment into small vesicles, which can then be distributed to daughter cells at cytokinesis. The breakdown of these membranes is also induced by MPF, and may in part be mediated by Cdc2 phosphorylation of the Golgi matrix protein GM130, which is required for the docking of COPI-coated vesicles to the Golgi membrane. Phosphorylation and inactivation of GM130 by Cdc2 inhibits vesicle docking and fusion, leading to fragmentation of the Golgi apparatus. However, additional targets of Cdc2 may also be involved, and the mechanisms by which MPF leads to membrane fragmentation remain to be fully elucidated.

Fases de la mitosis en una célula animal

3 METAPHASE

centrosome at spindle pole



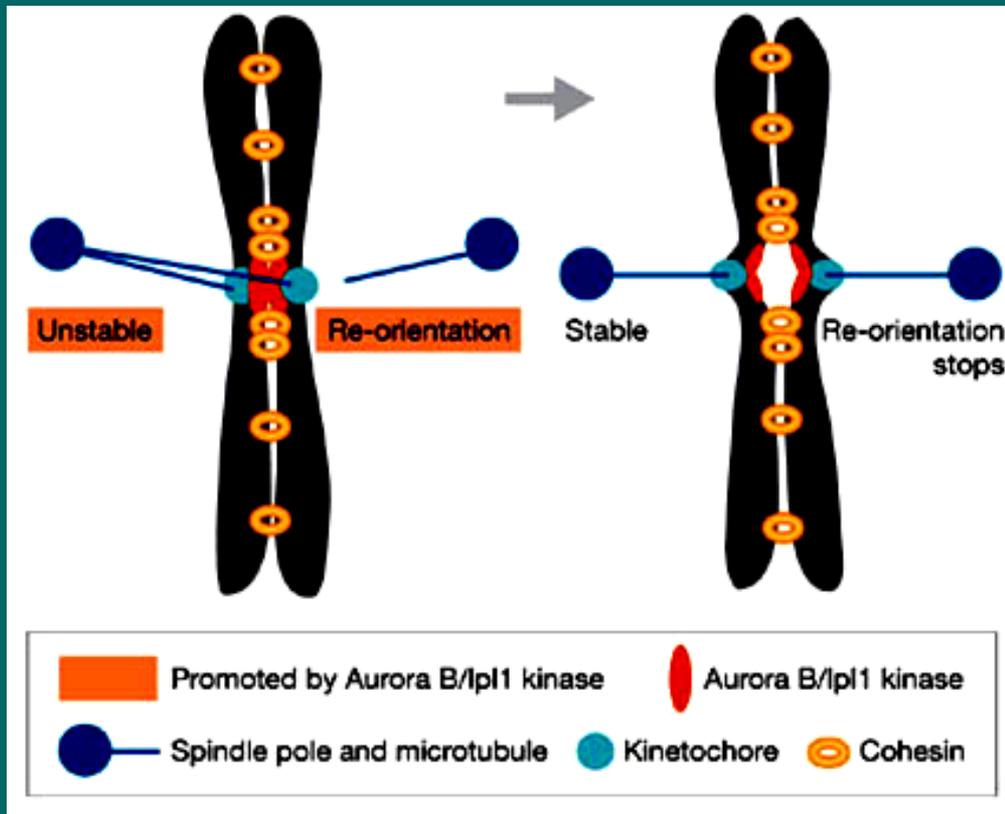
kinetochore
microtubule

At **metaphase**, the chromosomes are aligned at the equator of the spindle, midway between the spindle poles. The kinetochore microtubules attach sister chromatids to opposite poles of the spindle.



time = 250 min

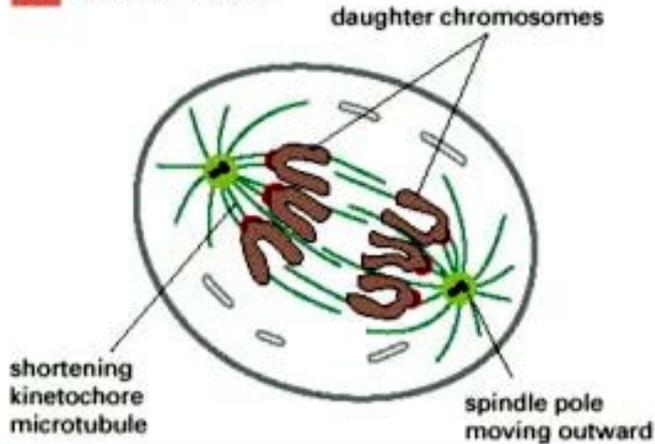
Las condensinas y cohesinas ayudan a configurar el DNA replicado para la segregación



Cohesión entre las cromátidas hermanas es importante para el proceso de segregación de las cromátidas

Fases de la mitosis en una célula animal

4 ANAPHASE



At **anaphase**, the sister chromatids synchronously separate to form two daughter chromosomes, and each is pulled slowly toward the spindle pole it faces. The kinetochore microtubules get shorter, and the spindle poles also move apart; both processes contribute to chromosome separation.



time = 279 min

ANAFASE

APC es Activado

Cliva e inactiva MPF

Activación de fosfatasas

Desfosforilación de proteínas
fosforiladas por MPF

Cliva Securinas

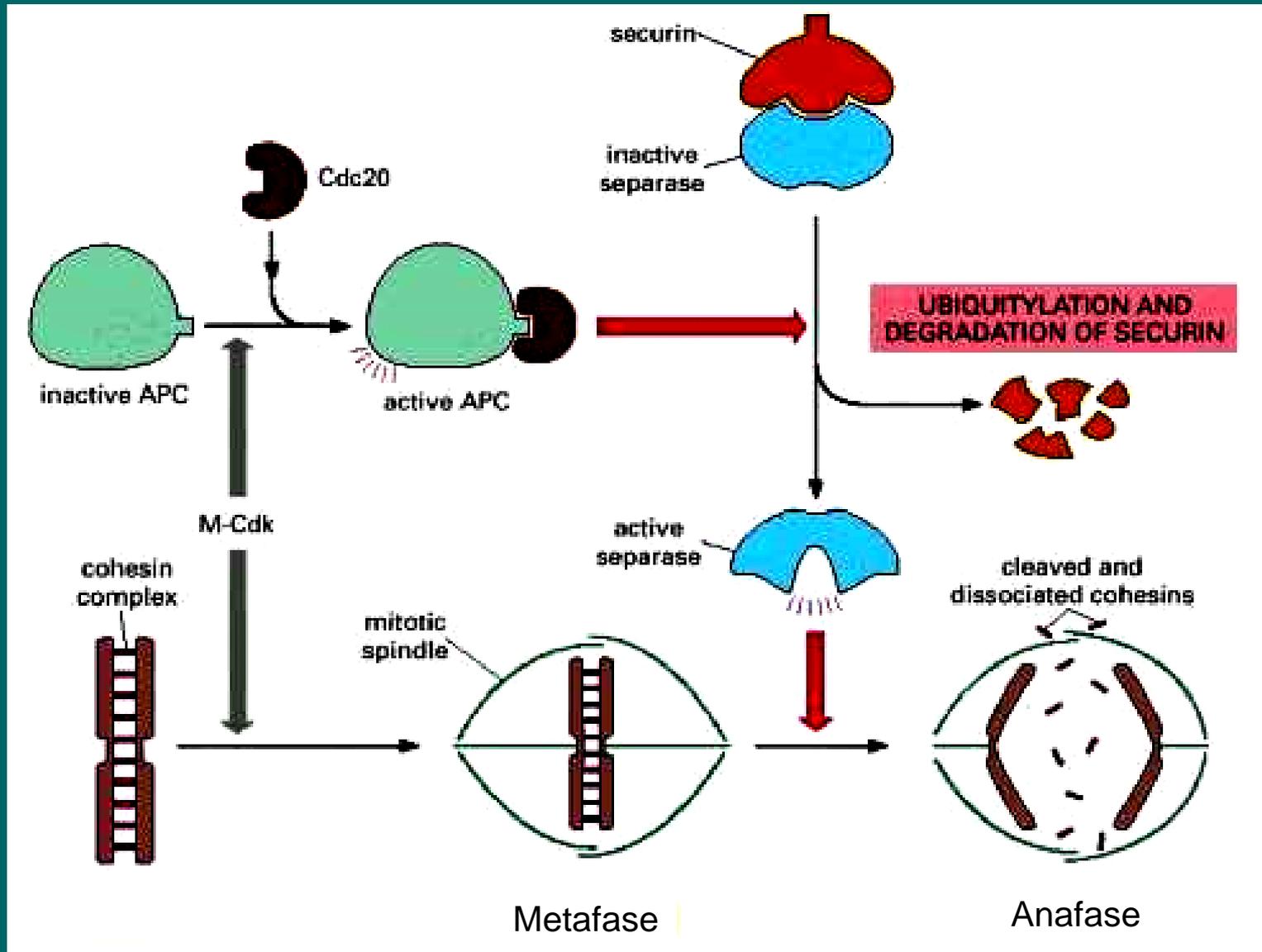
Activa Separasa

Cliva Cohesinas en
cromátides hermanas

Movimiento de
cromosomas hijos

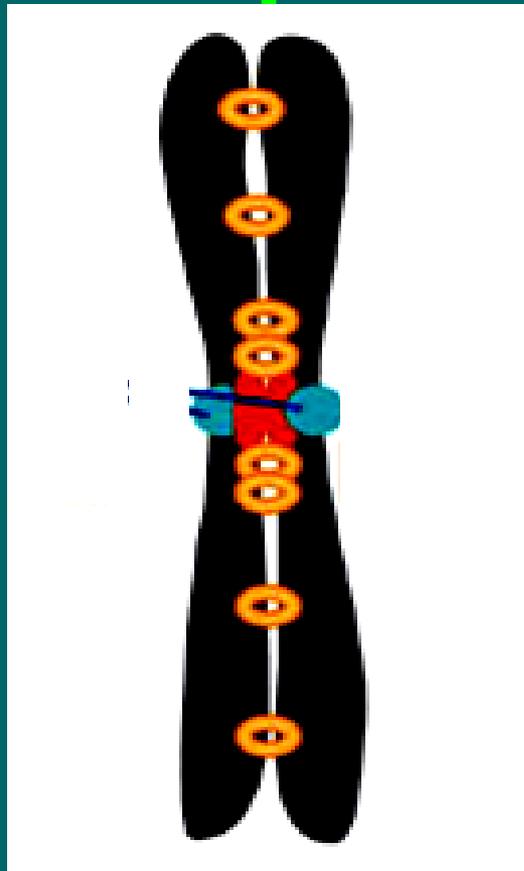
Se mantiene activo hasta G1 del próximo ciclo

Separación de las cromátidas hermanas es disparada por proteólisis



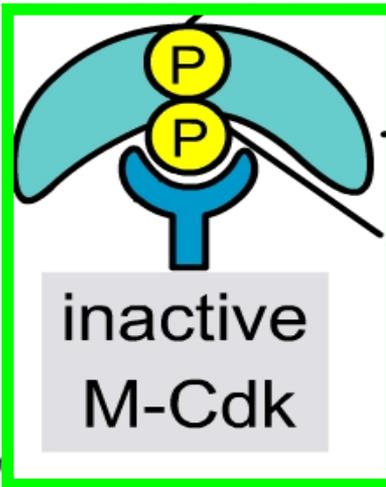
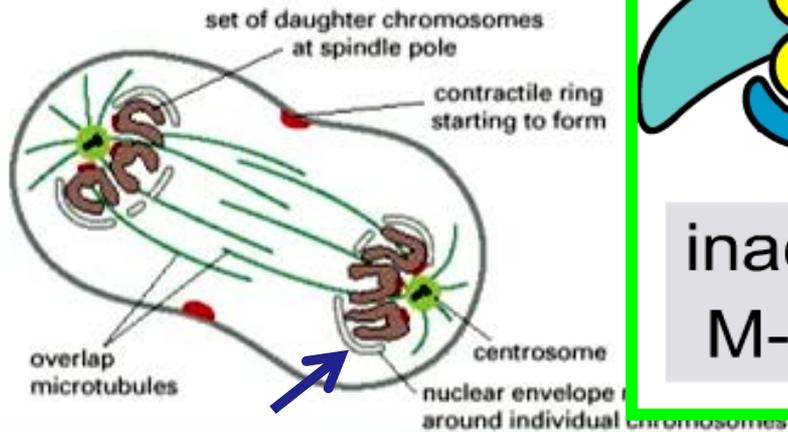
¿Cómo se separan las cromátidas hermanas?

Anafase

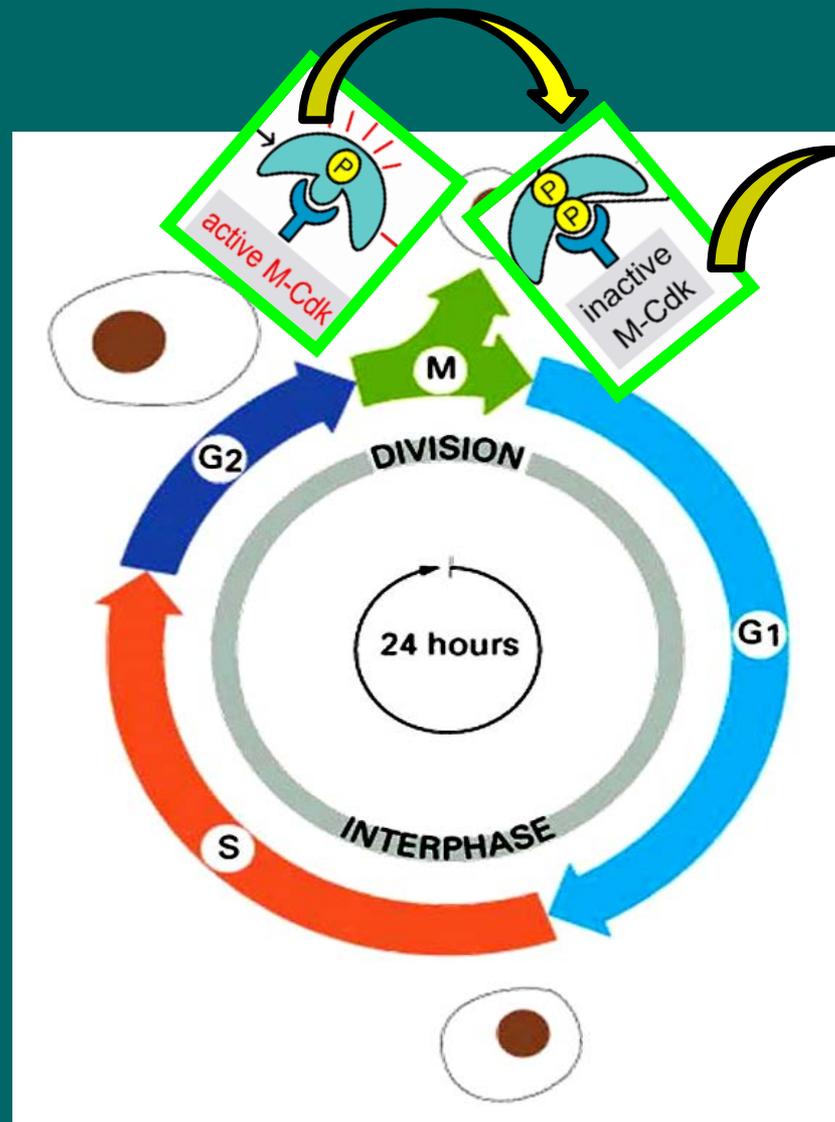


Fases de la mitosis en una célula animal

5 TELOPHASE



La salida de la mitosis requiere la inactivación del complejo Cdk-ciclina M (FPM)

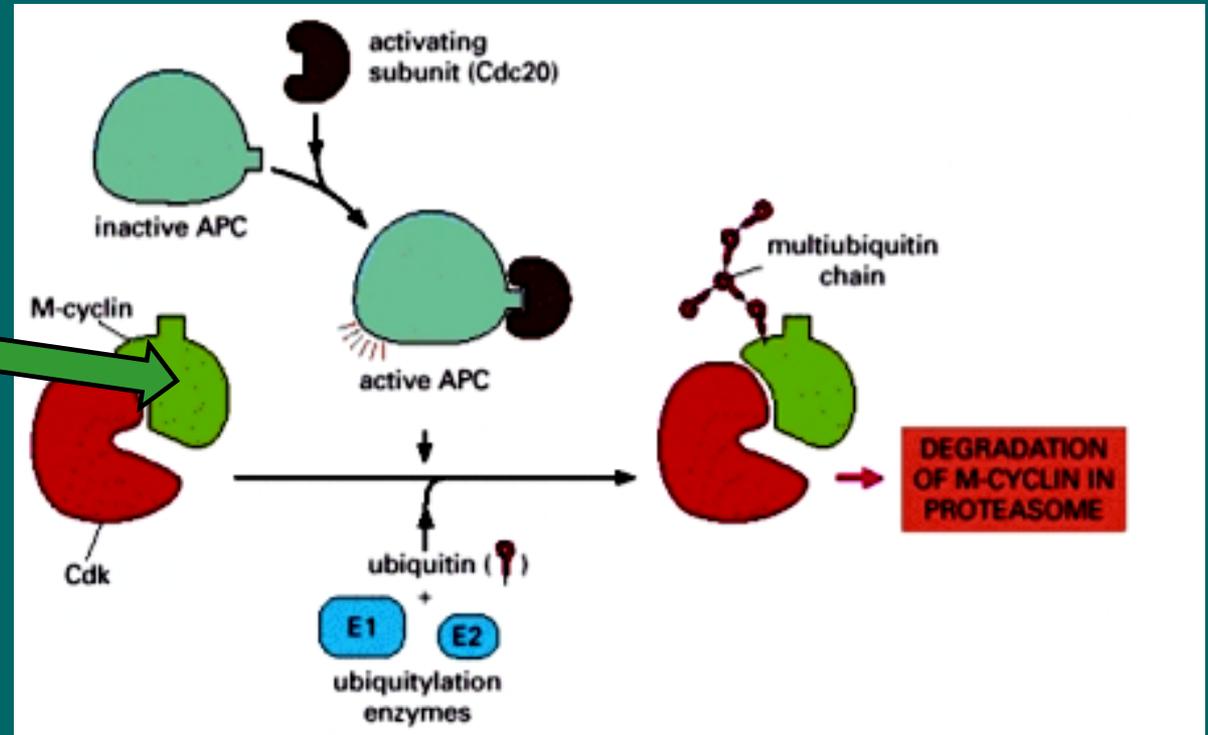
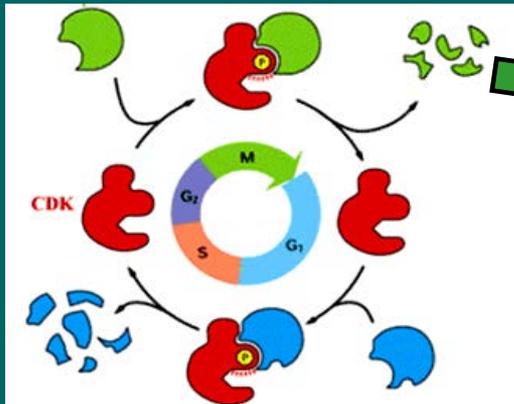


Ligasas de ubiquitina:
*APC

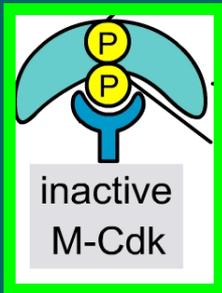
*APC: Complejo Promotor de la Anafase

Degradación de ciclina en proteosomas

Inactivación del FPM: degradación de ciclina-M por APC



La INACTIVACIÓN del complejo **Cdk-ciclina M** se inicia la salida de la mitosis

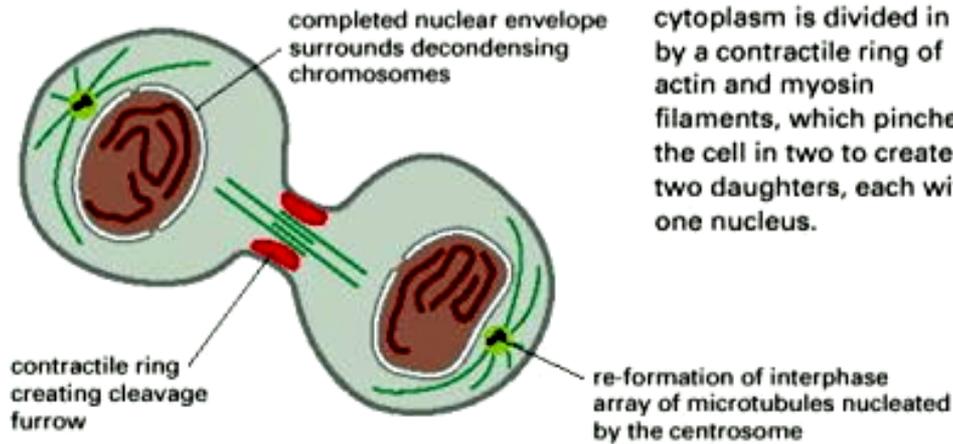


Mediante la inactivación del FPM o activación de fosfatasas o ambos:

- ✓ Descondensación de los cromosomas.
- ✓ Disgregación del huso mitótico.
- ✓ Reorganización de la envoltura nuclear.

Fases de la mitosis en una célula animal

6 CYTOKINESIS

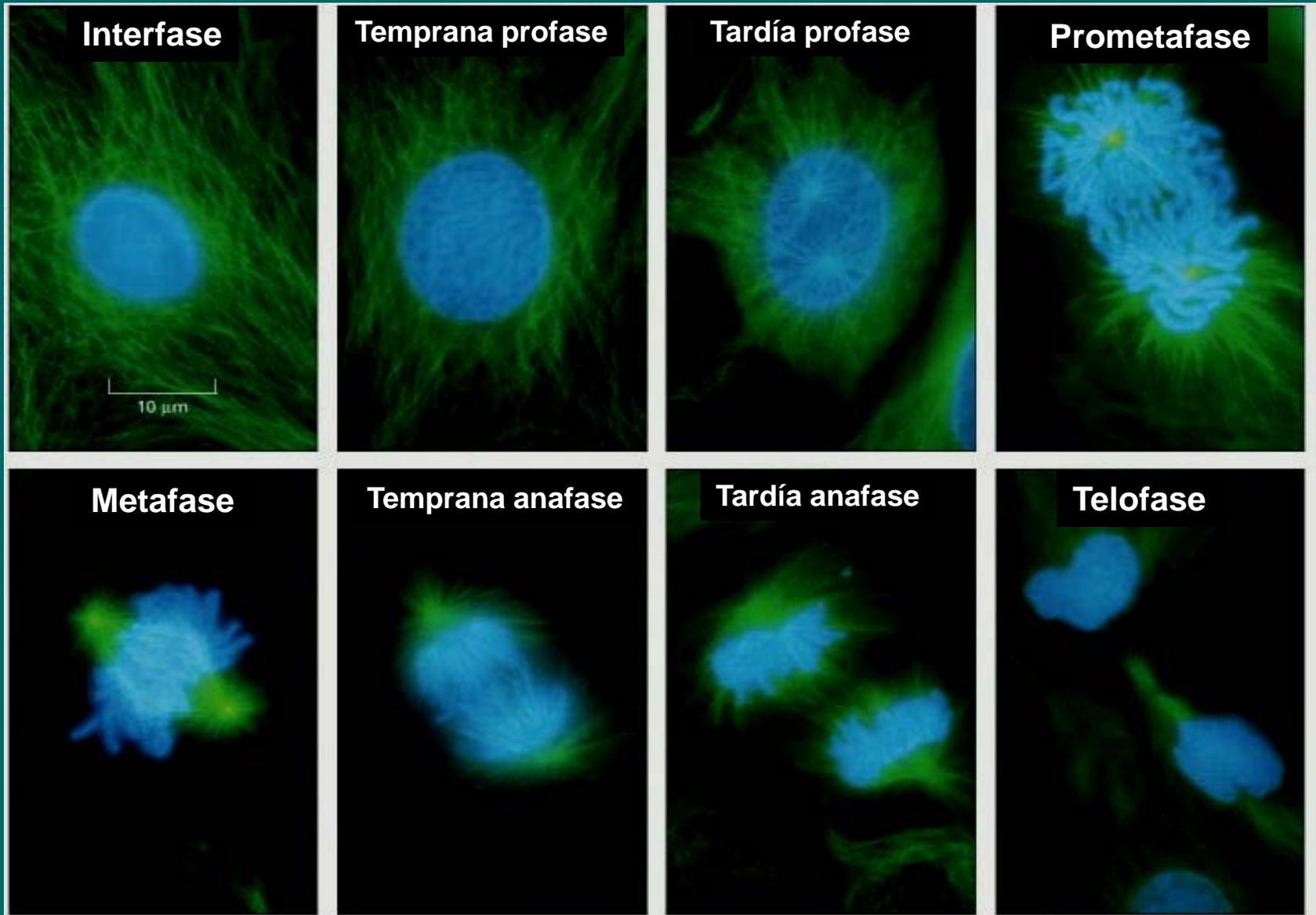


During **cytokinesis**, the cytoplasm is divided in two by a contractile ring of actin and myosin filaments, which pinches the cell in two to create two daughters, each with one nucleus.



time = 362 min

Mitosis en una célula animal



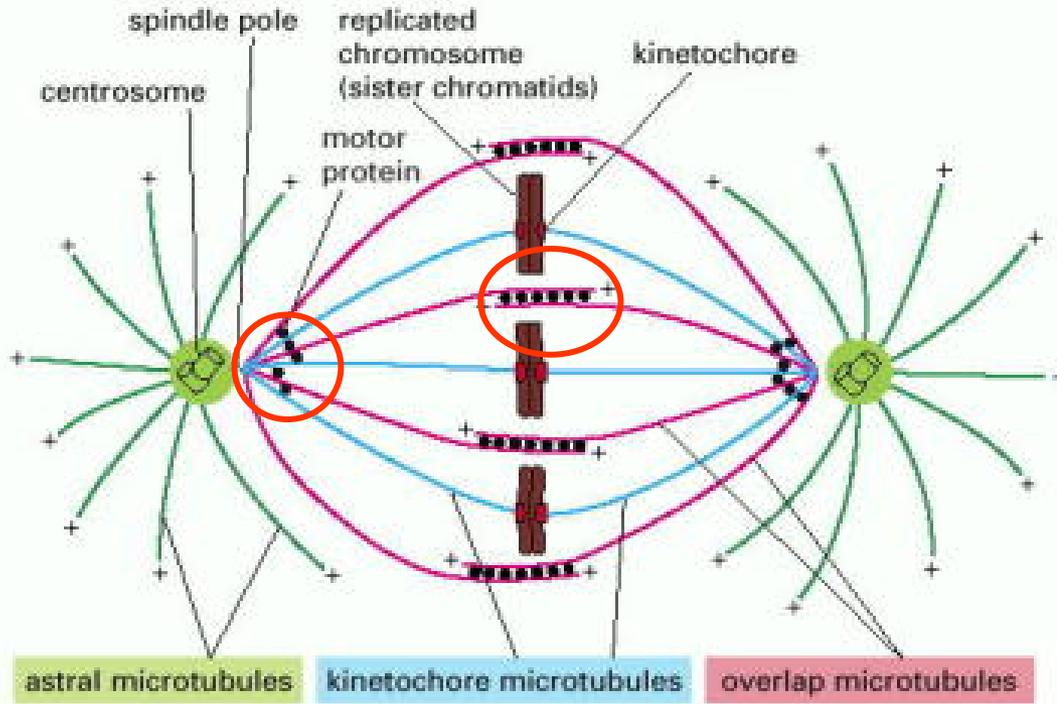
La ACTIVACIÓN del complejo **Cdk-ciclina M** inicia la entrada en la mitosis

Mediante la fosforilación de proteínas específicas (algunas no identificadas), se lleva a cabo los primeros reordenamientos de la mitosis:

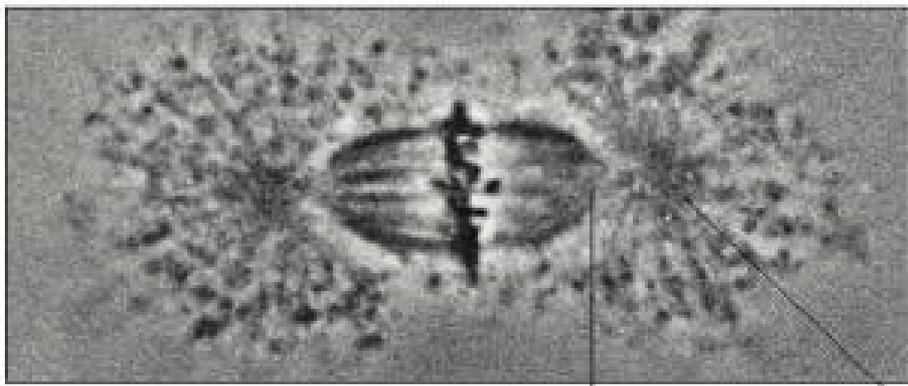


- ✓ La fosforilación de condensinas, cohesinas.
- ✓ La fosforilación de proteínas de la lámina nuclear.
- ✓ La fosforilación de prot. que generan un reordenamiento el Ap. de Golgi y RE.
- ✓ Células pierden adhesión entre ellas y con la ME.
- ✓ **Reorganización del citoesqueleto para segregar cromosomas y dividir la célula en dos hijas.**

Clases de Microtúbulos (MTs) en el huso mitótico



(A)



(B)

Las proteínas motoras dependientes de MTs regulan el ensamble y la función de los MT en el huso mitótico.

- Kinesinas: se mueven hacia los polos +.
- Dineínas: se mueven hacia los polos -.
- Extremos de los MTs son sitios de producción de fuerza.

MTs astrales:

- fuerza para separación de polos
- controlan la orientación y posicionamiento de huso

MTs cinetocóricos:

- unen cromosomas al huso

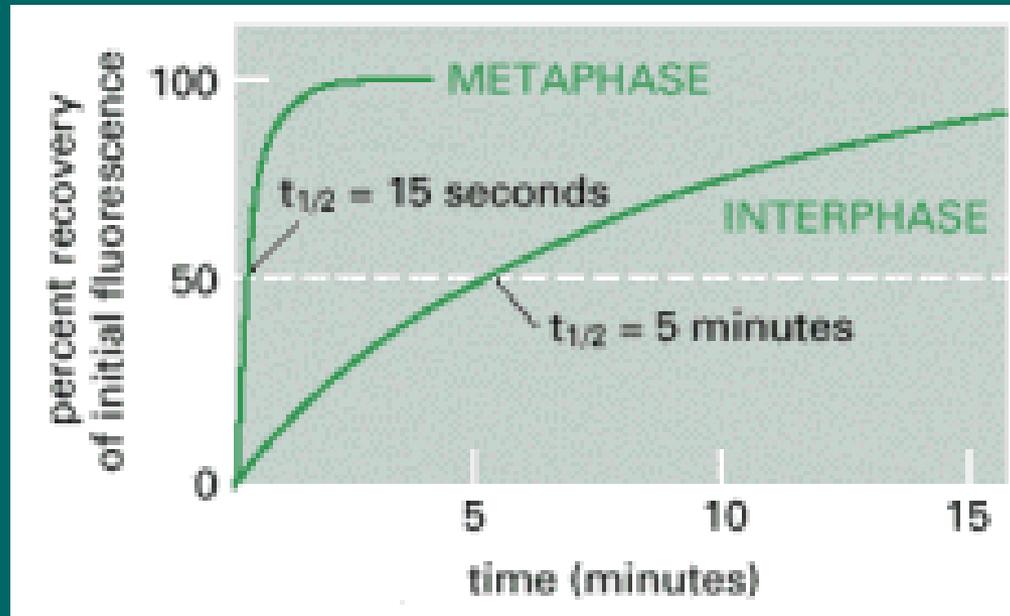
MTs Superpuestos:

- forma bipolar simétrica del huso
- interaccionan en el ecuador

PROFASE

- . MTs son más inestables que en Interfase.
- . Los MTs largos se despolimerizan y se polimerizan nuevos. Estos son más cortos y de mayor número. Este efecto en la catástrofe se logra por la acción del MPF sobre:
 - Proteínas motoras.** Kinesinas (alargan) y Dineínas (acortan).
 - Proteínas asociadas a MTs (MAPs).** Al fosforilarse no estabilizan los MTs.
 - Catastrofinas.** Desestabilizan los MTs.

Tiempo de vida-media ($t_{1/2}$) de Mts en mitosis



MAPs

- estabiliza MTs
- ↑ frecuencia de rescates
- ↑ velocidad de crecimiento o
- ↓ la velocidad de acortamiento
- fosforilación: inhibe MAPs (MPF)

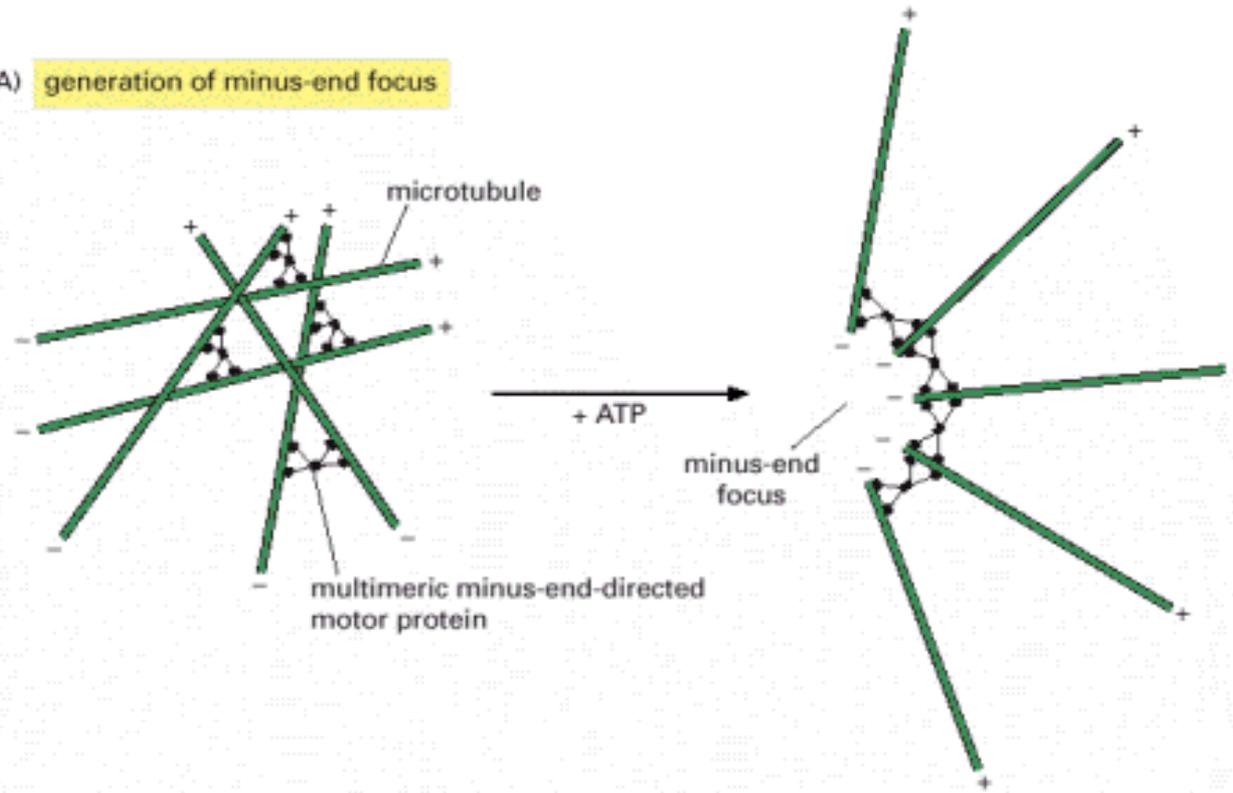


Catastrofina

- desestabiliza MTs

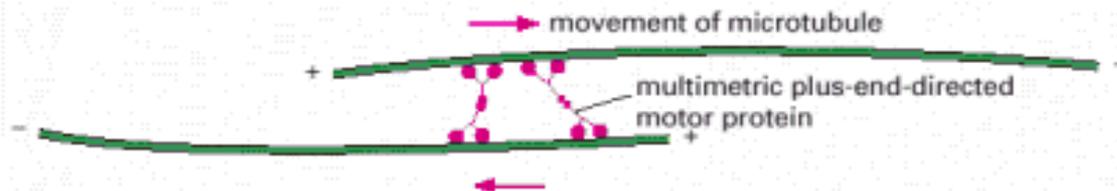
Proteínas motoras forman multímeros para el ensamble y función del huso mitótico

(A) generation of minus-end focus



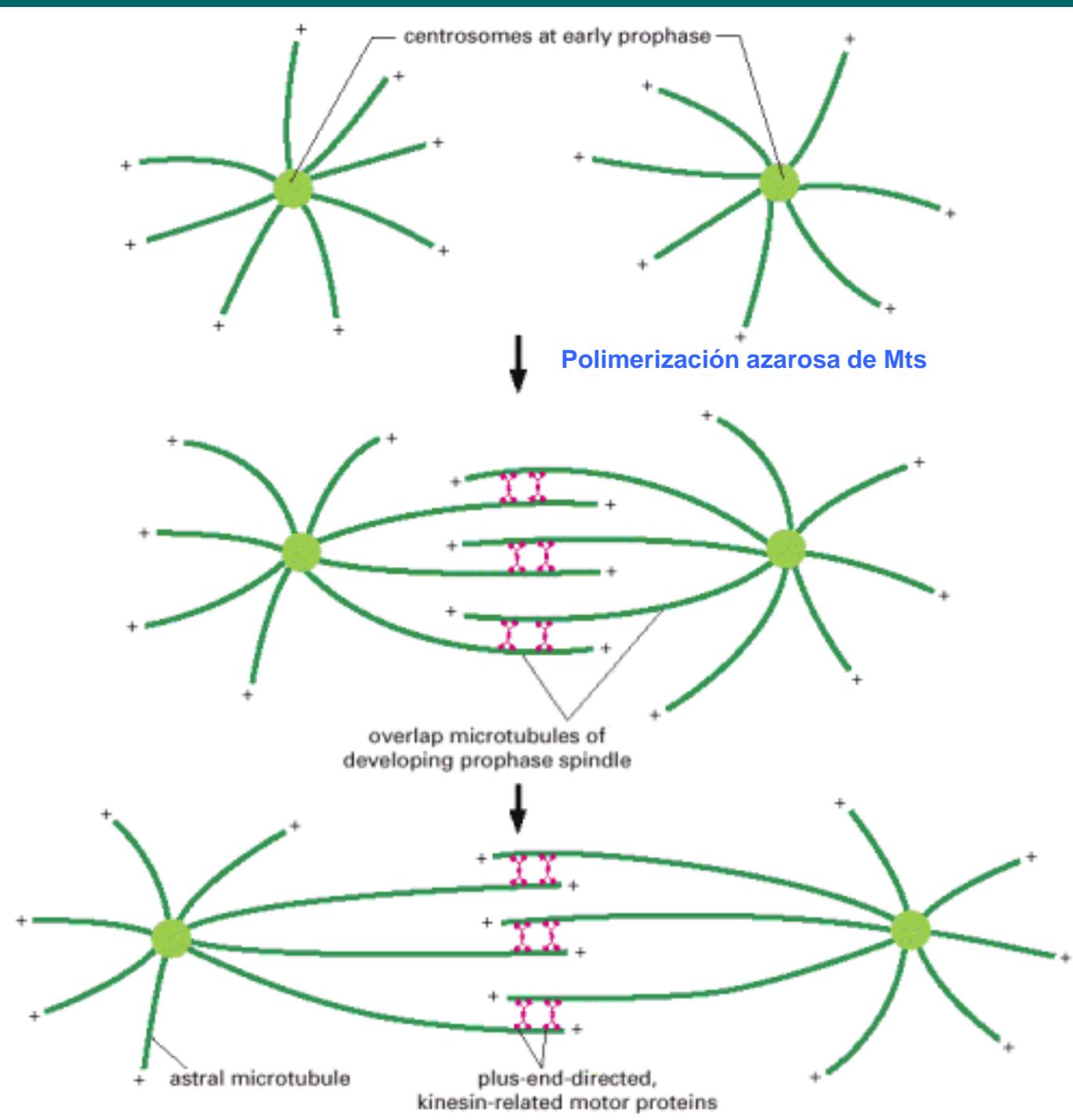
Formación de los dos polos del huso

(B) sliding of antiparallel microtubules



Elongación del huso

Separación de los polos del huso en profase

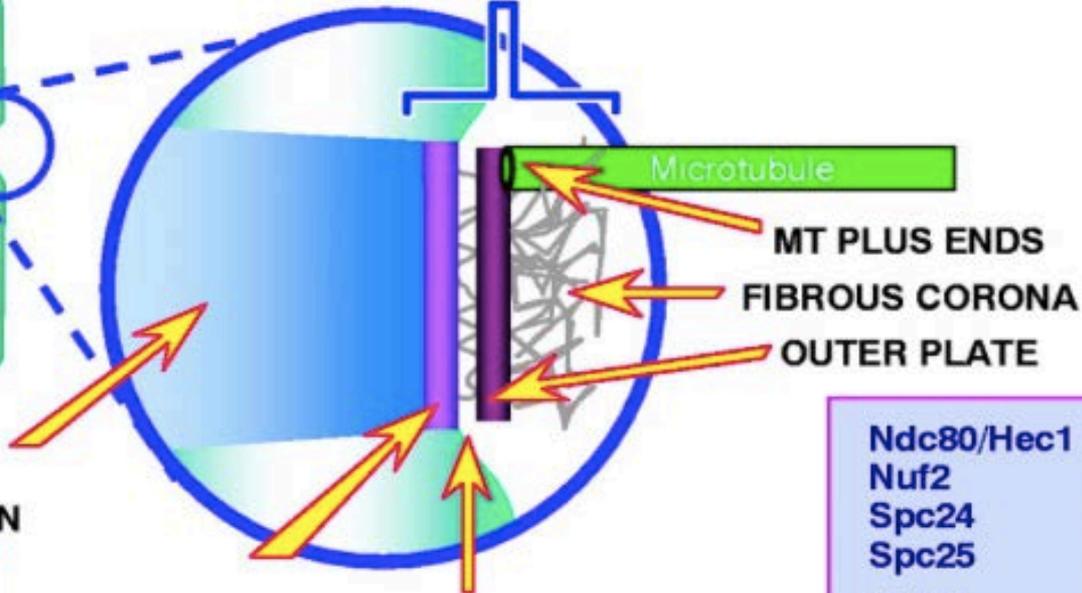


PROFASE

- . MTs son más inestables que en Interfase.
- . Los MTs largos se despolimerizan y se polimerizan nuevos. Estos son más cortos y de mayor número. Este efecto en la catástrofe se logra por la acción del MPF sobre:
 - Proteínas motoras. Kinesinas (alargan) y Dineínas (acortan).
 - Proteínas asociadas a MTs (MAPs). Al fosforilarse desestabilizan los MTs.
 - Catastrofinas. Desestabilizan los MTs.
- . Al final de la profase, se agregan los cinetocoros a los cromosomas (condensados).

CENTROMERE

KINETOCHORE



Microtubule

MT PLUS ENDS

FIBROUS CORONA

OUTER PLATE

CENTROMERIC HETEROCHROMATIN

CENP-B
MCAK
INCENP
Aurora B
Survivin
Borealin/Dasra B
ICIS

Chromatid pairing,
structural support,
& MT attachment
error correction

INNER PLATE

CENP-A
CENP-C
CENP-G
CENP-H
CENP-I/hMis6
CeKNL-1
hMis12

Kinetochore assembly
& size determination

INTERZONE

3F3/2 antigens

Tension receptors &
checkpoint signalling

Ndc80/Hec1
Nuf2
Spc24
Spc25

BUB1
BUBR1
BUB3
MPS1
MAD1

MAD2
Cdc20
CENP-E

RanGAP1
RanBP2
CENP-F
Plk
PP1

Zw10
Zwint-1
Rod
Dynein
LIS1

CLASPs
CLIP-170
EB1
APC

MT attachment,
regulation of MT dynamics,
& checkpoint signalling



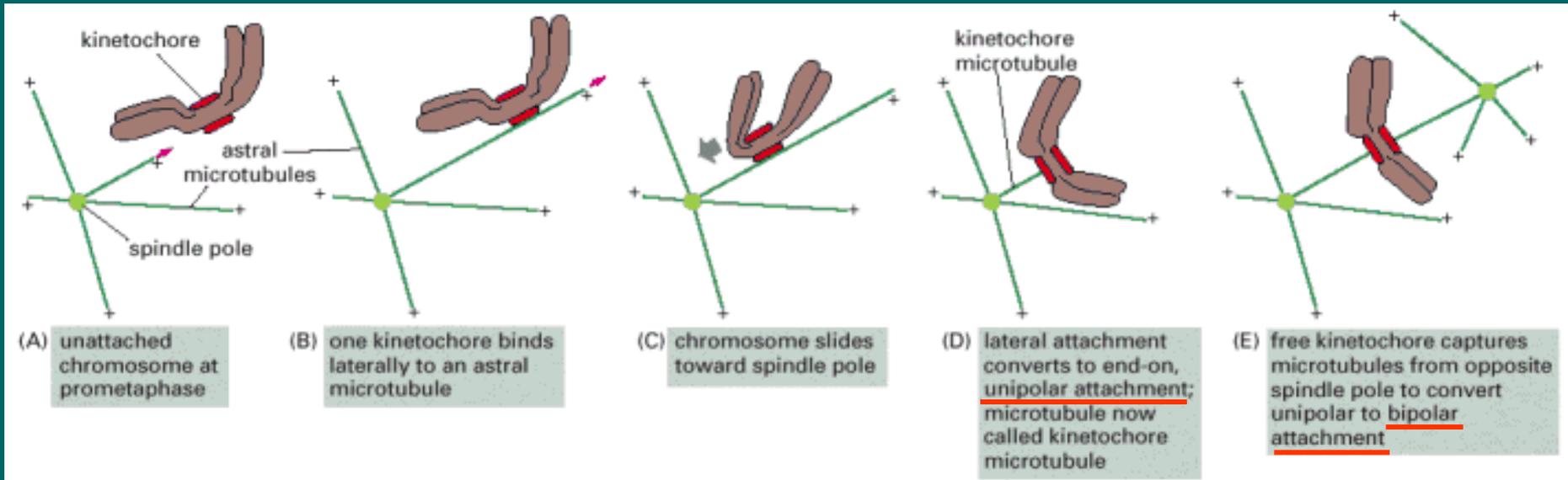
INNER KINETOCHORE



OUTER KINETOCHORE

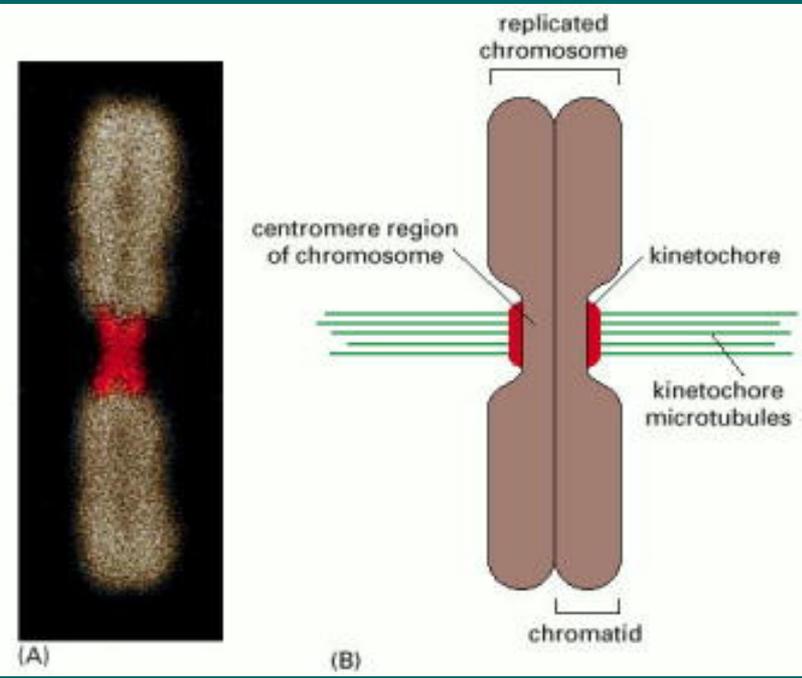
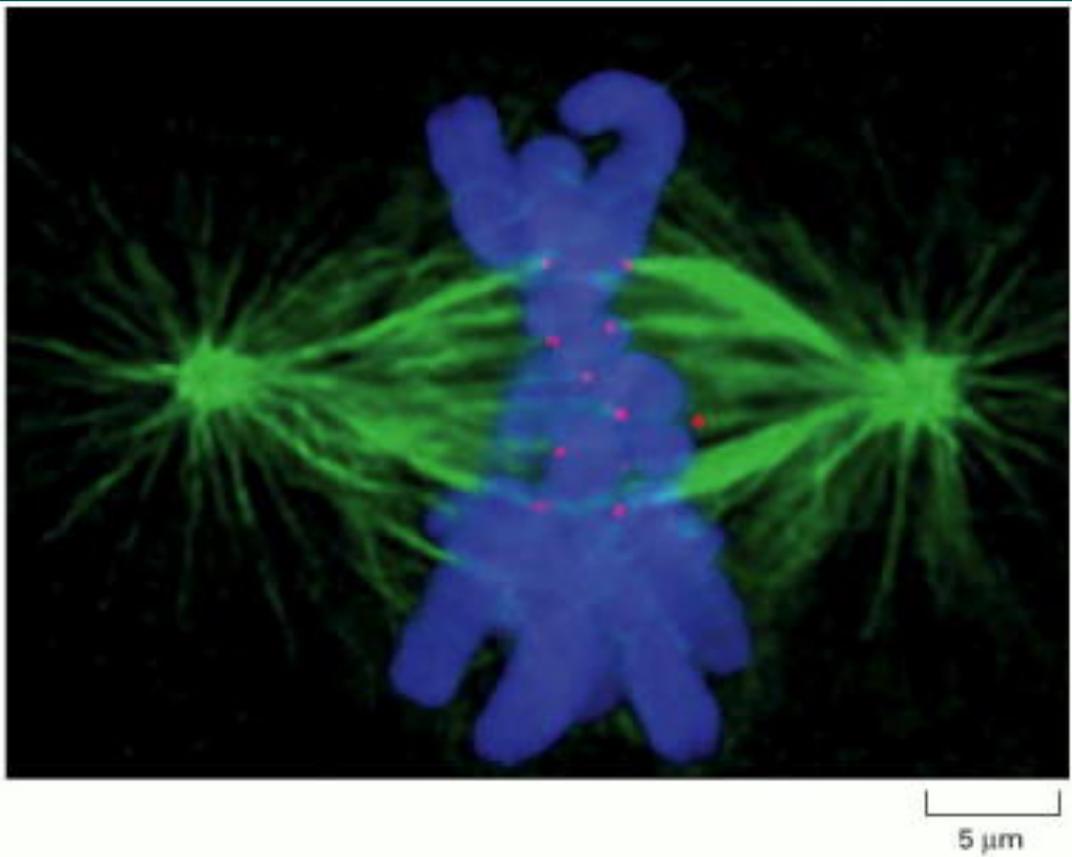
PROMETAFASE

. MPF fosforila la lámina nuclear y desarma la envoltura. Mecanismo de "búsqueda y captura"



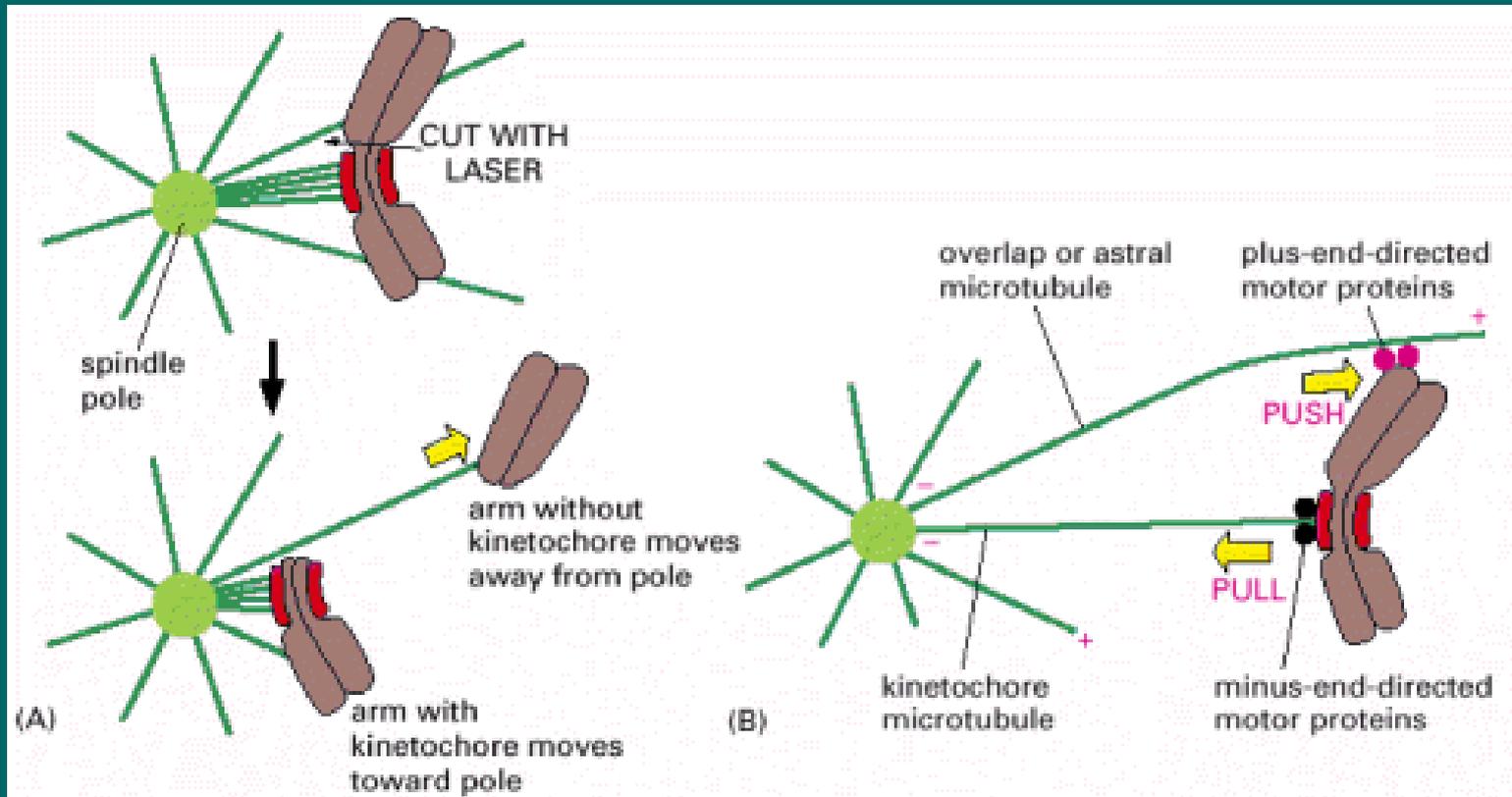
. MTs creciendo de los centrosomas son anclados por los cinetocoros: **MTs Cinetocóricos**. Son estables, no sufren catástrofes.
. 1-40 MTs x cromosoma en Metafase.

METAFASE



Movimiento de cromosomas en el plano ecuatorial en metafase

- **Acercamiento al polo (P)**: movimiento de cromosomas hacia el extremo – de MTs cinetocóricos. Impulsada por proteínas motoras presentes en los cinetocoros.
- **Alejamiento del polo (AP)**: movimiento de cromosomas hacia el extremo + de MTs astrales. Fuerza de eyección astral mediada por proteínas motoras presentes en los brazos del cromosoma



METAFASE

Checkpoint de unión al huso mitótico

Señal del cinetocoro no unido a MTs del huso



Acumulación de
Mad2

Frena el pasaje a Anafase por inhibir la
activación de APC-Cdc20

ANAFASE

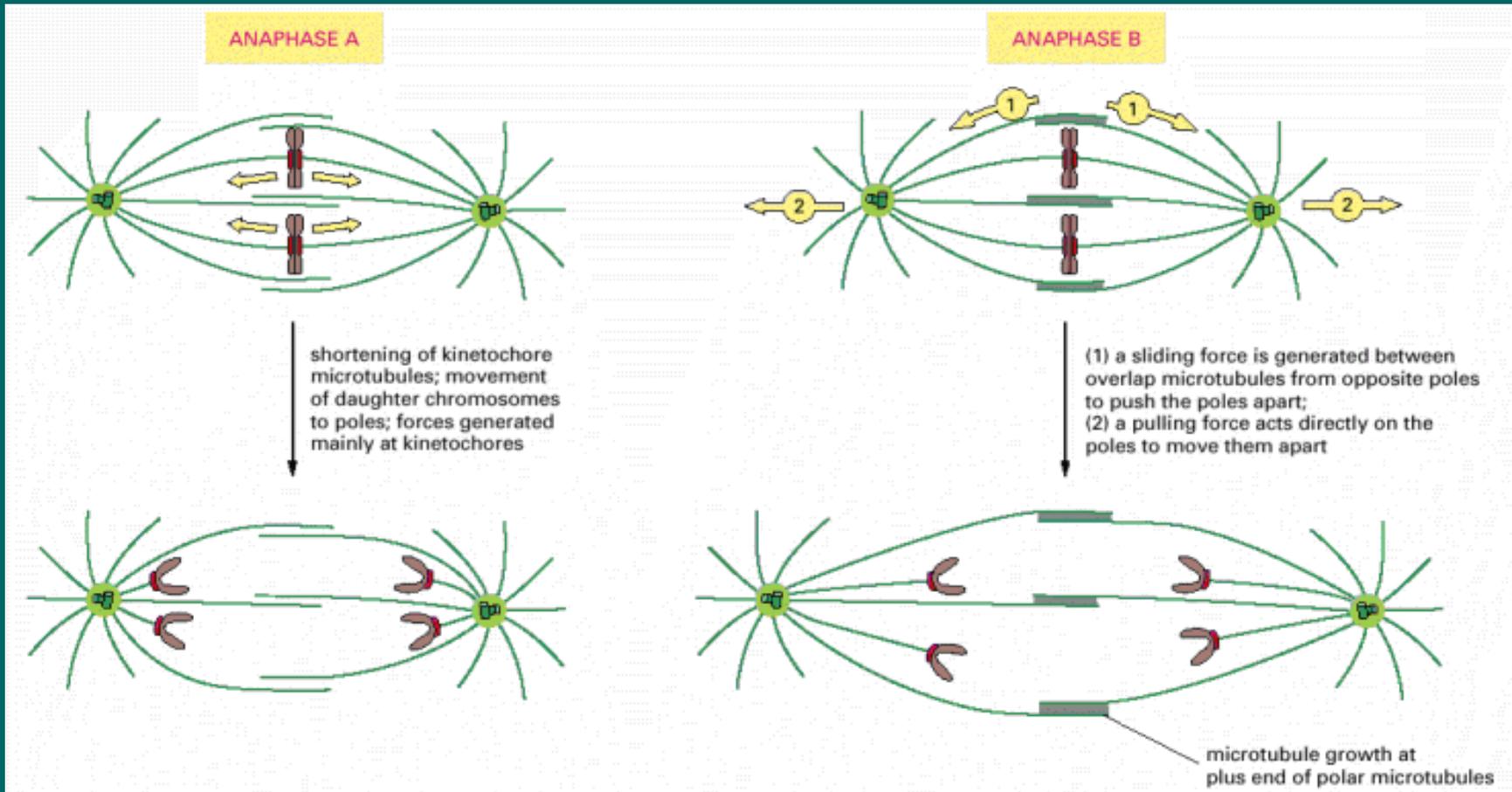
Fuerzas que separan cromosomas hijos en Anafase

ANAFASE A

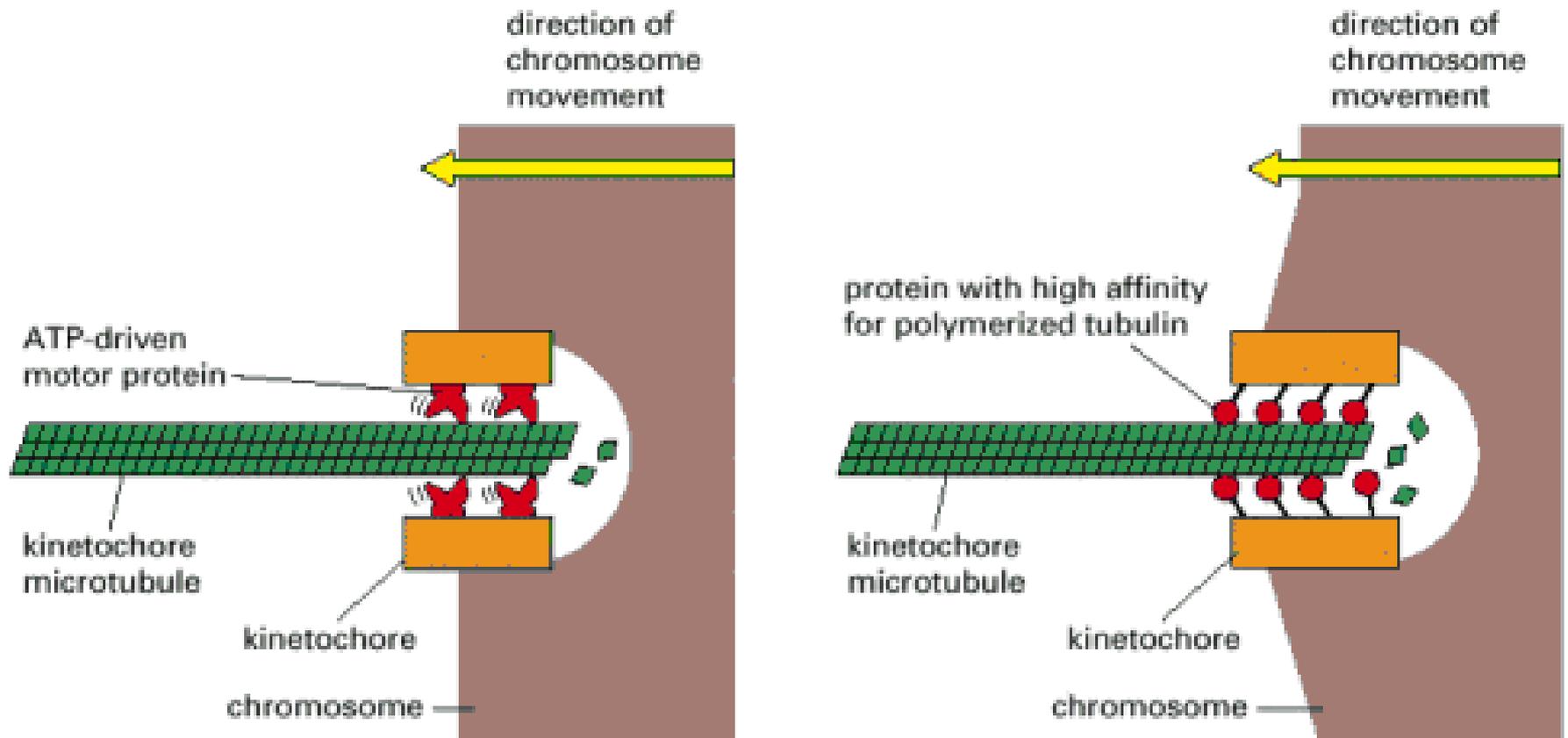
- Acortamiento de los MTs cinetocóricos.
- Movimiento de cromátides mediado por proteínas motoras presentes en el cinetocoro.

ANAFASE B

- Separación de los polos luego que los cromosomas se han alejado una determinada distancia.
- MTs superpuestos se deslizan alargando el huso mediante proteínas motoras (1).
- Proteínas motoras en los polos – de MTs astrales en contacto con el cortex celular (2).



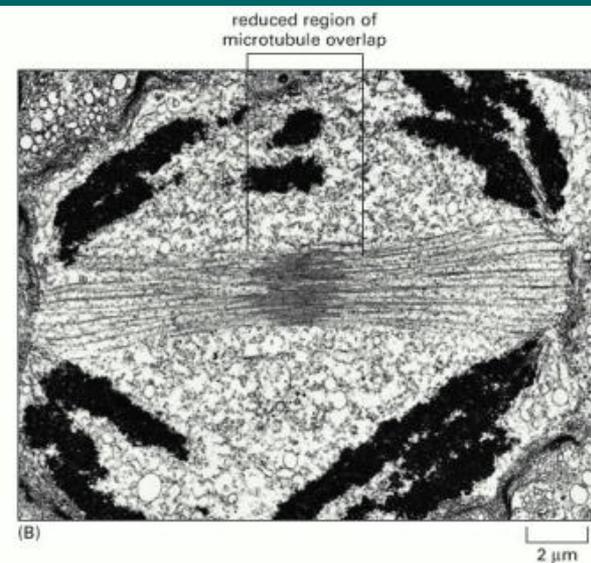
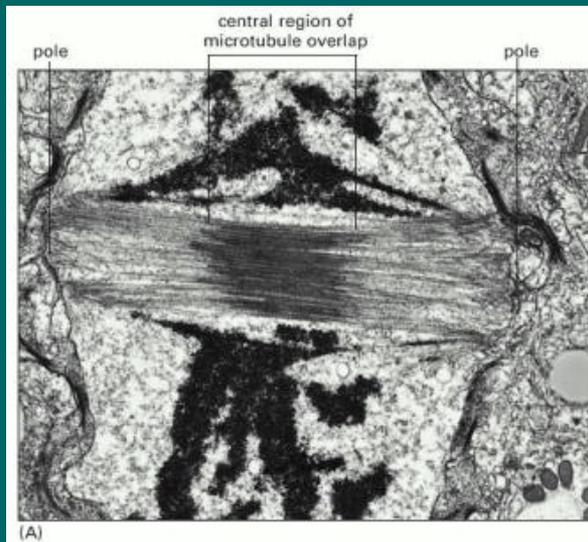
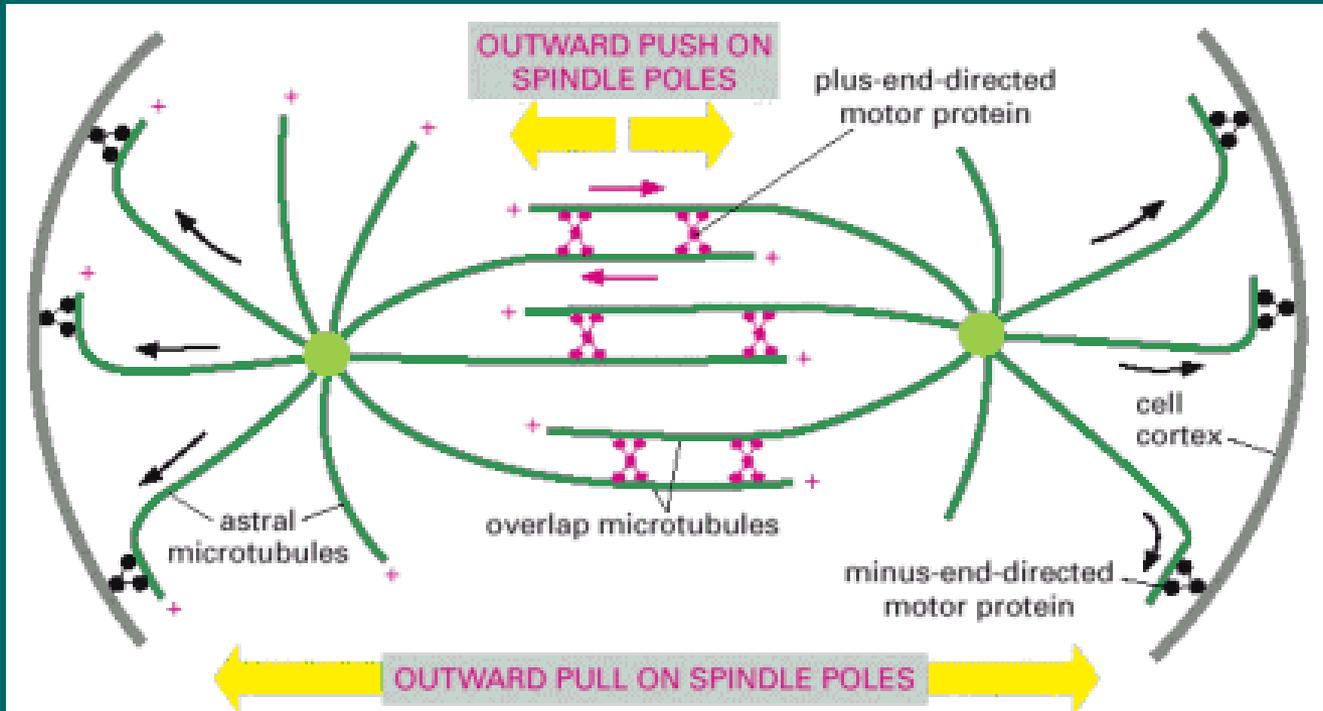
Dos modelos para explicar como el cinetocoro genera las fuerza para transportar los cromosomas en **Anafase A**



(A) ATP-driven motor protein drives both chromosome movement and microtubule disassembly

(B) microtubule disassembly drives chromosome movement

Fuerzas que separan cromosomas hijos en **Anafase B**



TELOFASE

Desfosforilación de la lámina



Se une la lámina y envoltura nuclear a los cromosomas hijos formando fragmentos



Unión de los fragmentos

Reconstitución de los núcleos hijos

CITOCINESIS

- división del citoplasma
- comienza junto con la anafase y termina en telofase
- se evidencia su inicio por la aparición de un surco de clivaje

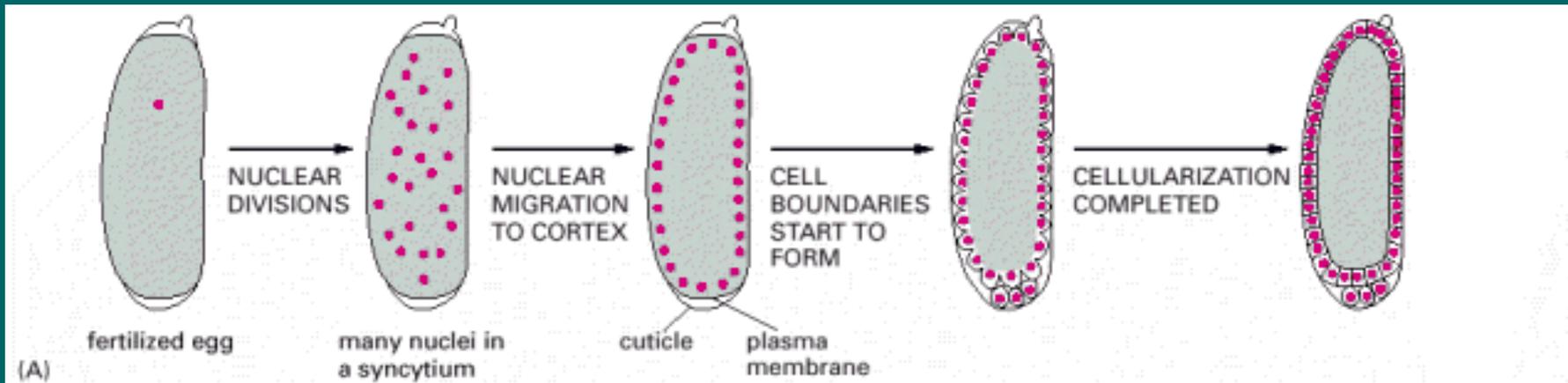
- Plano de división depende del tipo celular:
 - en algunas células lo determina los MTs astrales
 - en otros tipos los MTs superpuestos antiparalelos

- Anillo contráctil: células animales
- Fragmoplasto: células vegetales

- mitosis sin citocinesis: células multinucleadas
 - embriones de Drosophila
 - osteoclastos de vertebrados

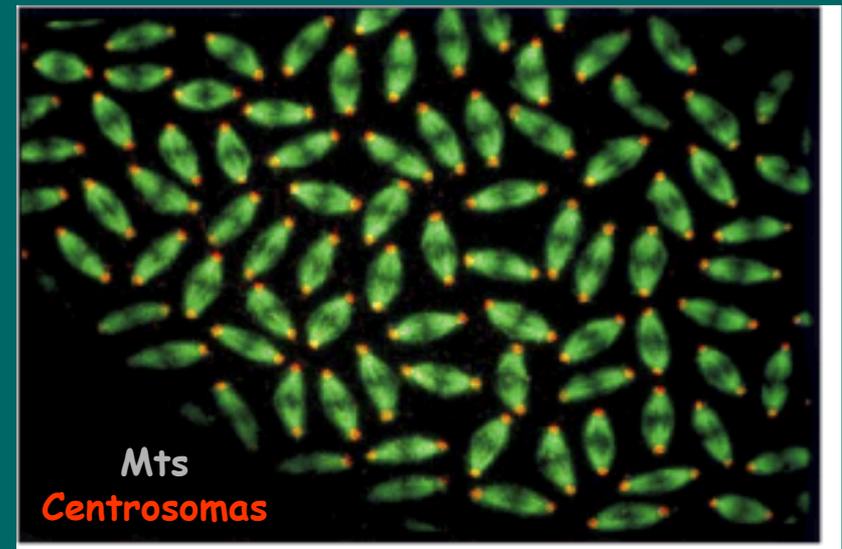
Mitosis sin citocinesis

Embrión de *Drosophila*:



13 divisiones nucleares

Microscopía de fluorescencia: células en metafase



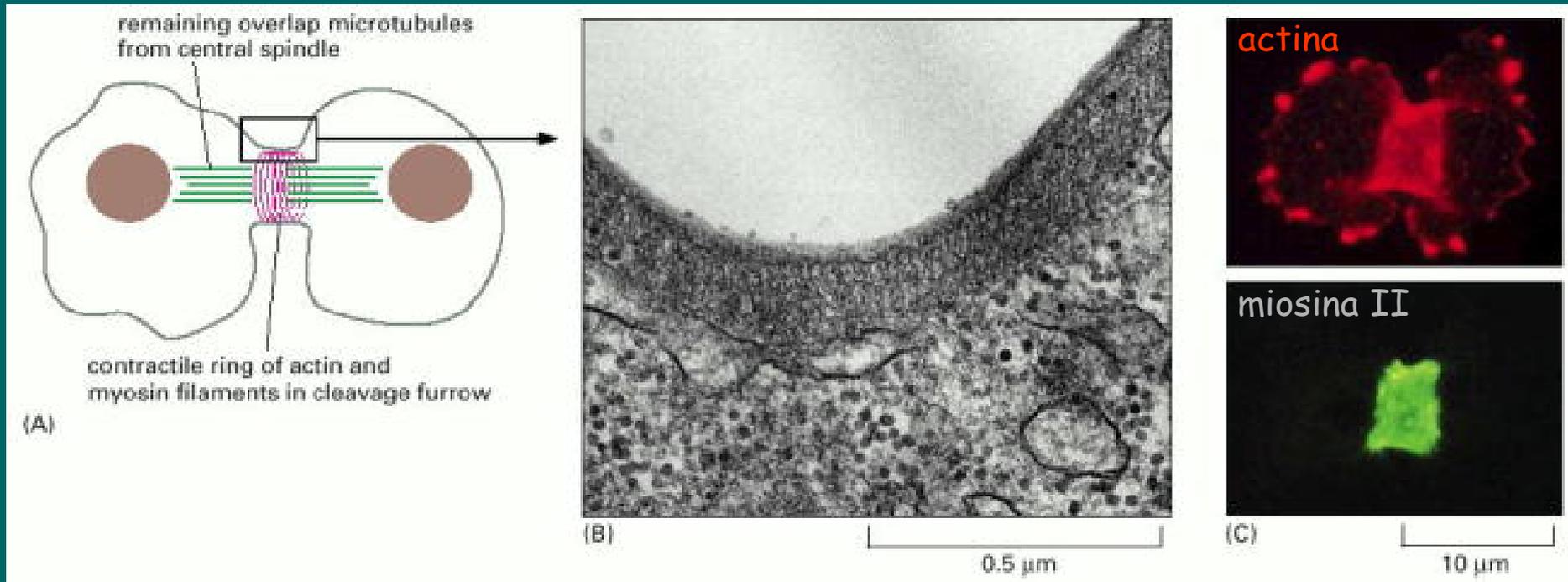
Ejemplos en mamíferos

- Osteoclastos
- Trofoblastos
- Algunos hepatocitos

El anillo contráctil

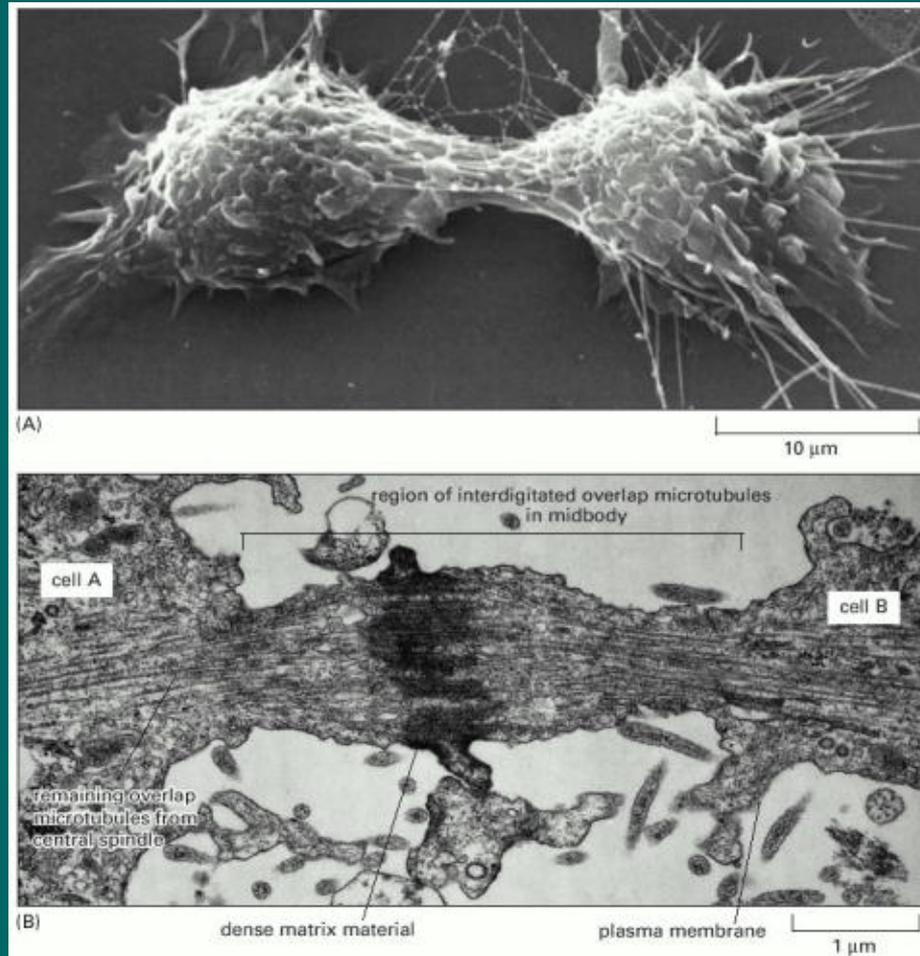
En interfase: - actina y miosina presentes en el corteza celular
- fibras de estrés en algunos tipos celulares

Iniciada mitosis: esas estructuras se desensamblan para formar el anillo contráctil



Cuerpo medio ("midbody")

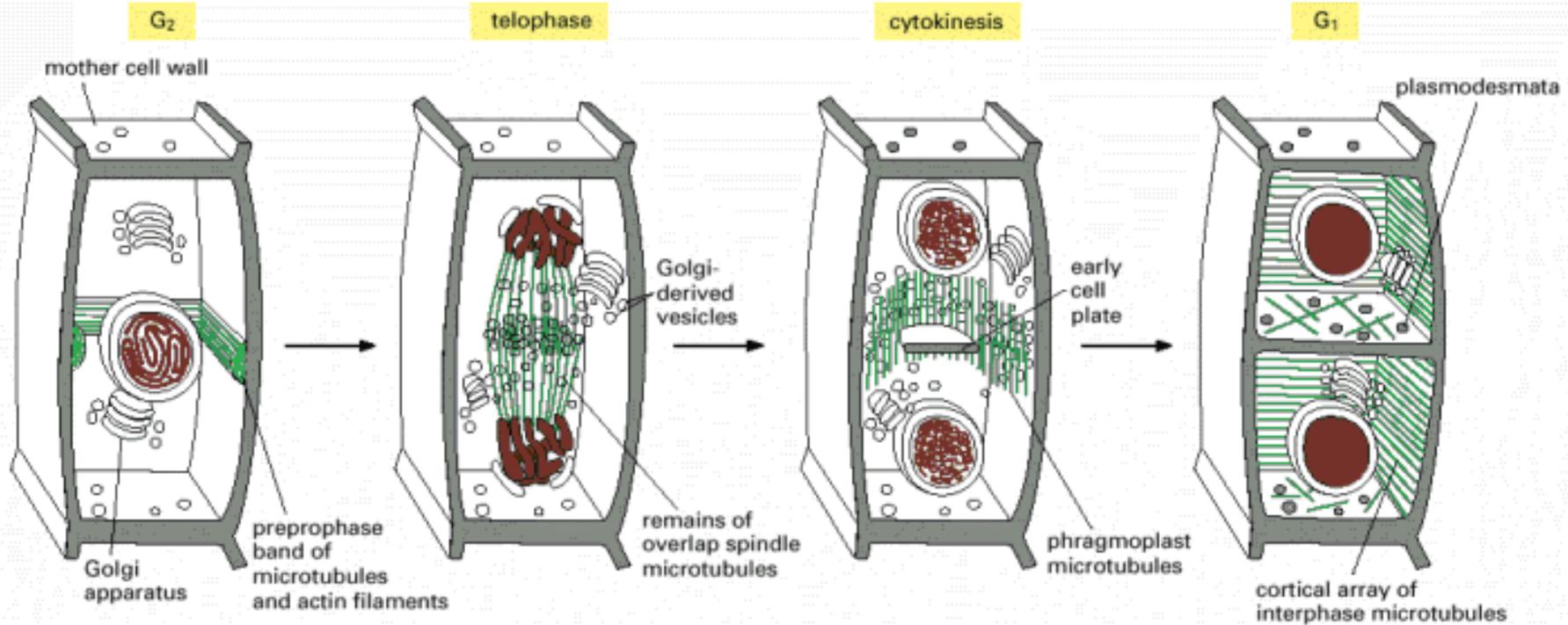
- puente que mantiene unida las células hijas
- **MTs antiparalelos superpuestos** empaquetados
- después que las células se separan, queda en contacto con la membrana plasmática **residuos del cuerpo medio**: este sitio puede ser una marca para que la corteza ayude a **orientar el huso** el siguiente división celular.



Distribución de las organelas en Mitosis

- Cromosomas
- Mitocondrias y cloroplastos: alto número (\approx doble en cada ciclo)
- ER y envoltura nuclear: fragmentación – fusión
- GOLGI: fragmenta
 - en algunos tipos celulares se redistribuye junto con el ER
 - fragmentos asociados a proteínas motoras unidas a los Mts de huso

Citocinesis en plantas: fragmoplasto



At some point in G₂, the cortical microtubules and actin filaments rearrange to form a band that encircles the cell, just below the plasma membrane. This preprophase band gradually narrows and exactly predicts where the new cell wall will join the mother cell wall when the cell divides.

The phragmoplast is formed by the overlap spindle microtubules at telophase. Golgi-derived vesicles carrying cell-wall precursors associate with microtubules, accumulate in the equatorial region, and fuse to form the early cell plate.

Phragmoplast microtubules re-form at the periphery of the early cell plate. New Golgi-derived vesicles are recruited into this region, fuse with edge of the cell plate, and extend it outward.

The membrane of the extending cell plate fuses with the plasma membrane of the mother cell, completing the new cell wall. The cortical array of interphase microtubules is reestablished in each of the two daughter cells.

(A) 0 minutes



(B) 15 minutes



(C) 17 minutes



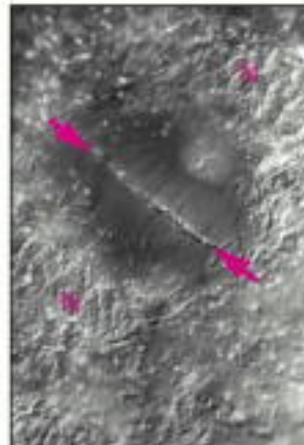
(D) 54 minutes



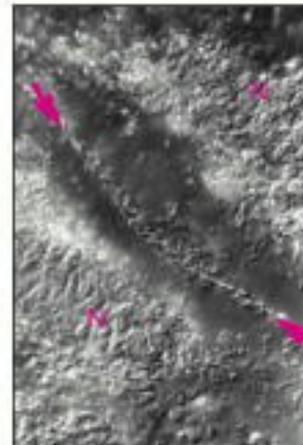
(E) 83 minutes



(F) 124 minutes



(G) 169 minutes



(H) 199 minutes

20 μ m