

## El cycle cel.lular i el seu control. Informe adicional pel professorat

### Introducció

Les cèl·lules proliferen augmentant el seu contingut de molècules i orgànuls (creixement en massa o mida) i duplicant i segregant els seus cromosomes, per a posteriorment dividir-se en dues cèl·lules filles que són genèticament iguals. La proliferació cel·lular té lloc d'una manera controlada d'acord a les necessitats generals de l'organisme.

S'ha detectat l'existència d'un "rellotge central bioquímic" u oscil·lador que "instrueix" als nuclis sobre com controlar les fases de la divisió.

Totes les cèl·lules eucariotes tenen un "rellotge molecular" que determina quan s'han de dividir. Per programar aquests esdeveniments el "rellotge del cycle cel·lular" es val de diverses molècules proteiques. Els dos "engrenatges" moleculars d'aquest rellotge són les ciclines i les quinases (les CDK).

Les CICLINES es diuen així perquè alternen, durant el cycle cel·lular, períodes de síntesi amb períodes de degradació.

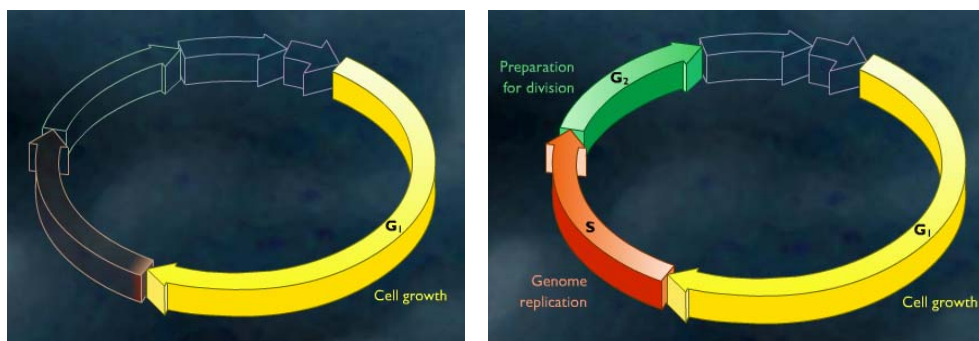
Les QUINASES (CDK) dependents de les ciclines, actuen quan són activades per una ciclina, unint-se a elles i formant complexos actius, fosforilant i activant certes molècules o bé desactivant-ne unes altres.

### Cycle cel·lular (activitat d'introducció de conceptes)

En l'animació següent s'explica com succeeix el cycle cel·lular

[http://highered.mcgraw-hill.com/sites/0072437316/student\\_view0/chapter20/animations.html#](http://highered.mcgraw-hill.com/sites/0072437316/student_view0/chapter20/animations.html#)

El cycle de creixement i divisió d'una cèl·lula es pot caracteritzar per un seguit de processos que determinen unes fases.



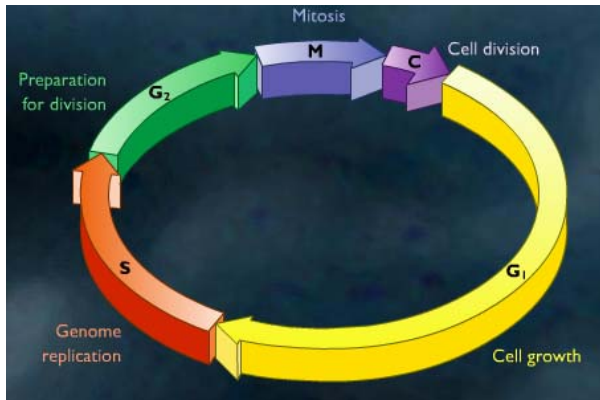
Fase G1: correspon a la fase de creixement cel·lular

Fase S: fase d'autoduplicació o replicació del genoma cel·lular

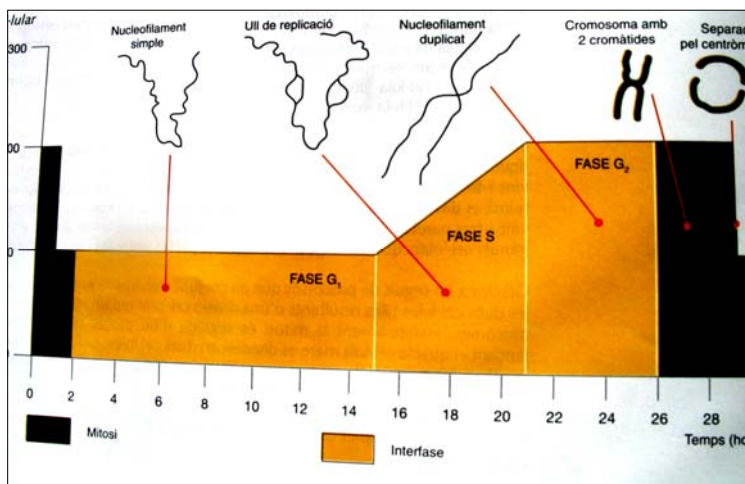
Fase G2: continua el creixement de la cèl·lula que també es prepara per dividir-se

Durant la fase M té lloc la mitosi, la divisió cel·lular. En la fase C té lloc el procés de citocinesi que tanca el procés de divisió cel·lular. Ara ja hi ha dues cèl·lules germanes.

Fase G0: Correspon a una cèl·lula diferenciada, senescent...

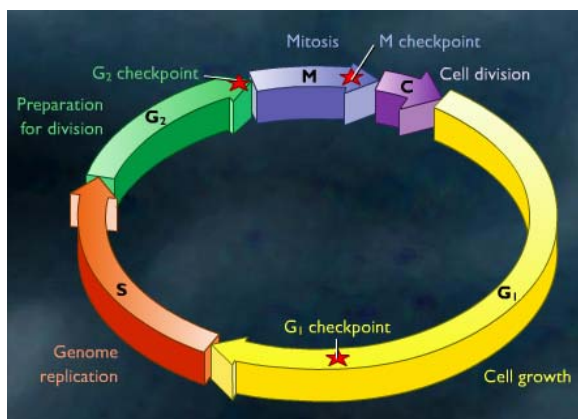


**Problema:**



Es determina la quantitat de DNA continguda en el nucli durant diferents moments del cicle cel·lular. Els resultats obtinguts s'indiquen a la taula següent:

**Control cicle cel·lular (activitat d'introducció de conceptes)**

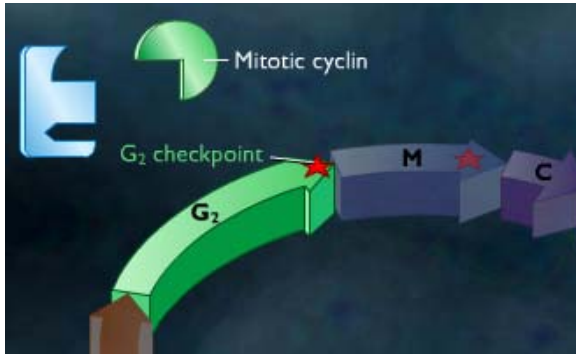


Als eucariotes, existeixen tres llocs de control del cicle cel·lular, són els anomenats punts de control o **checkpoints control**: El checkpoint G<sub>1</sub> pren la decisió clau pel que fa a si la cèl.lula s'ha de dividir, o bé si ha de retardar la seva divisió o quedar en una etapa de quiescència.

El checkpoint G<sub>2</sub> avalua l'èxit de la replicació del DNA i provoca el començament de la mitosi. Si se supera amb èxit aquest control, la cèl.lula inicia el seu procés de divisió, comença la mitosi.

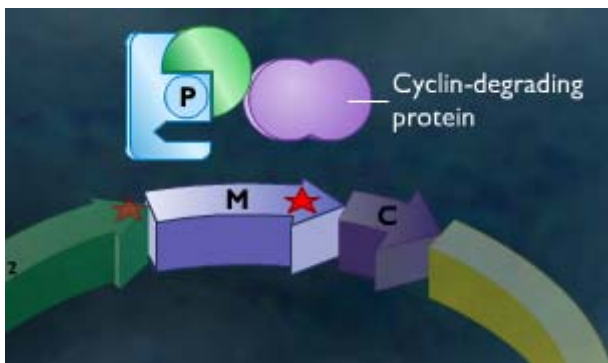
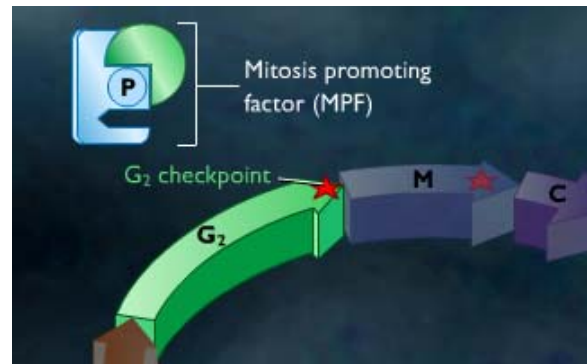
La precisió de la mitosi és controlada pel M-checkpoint, que actua durant la metafase i provoca el pas de la mitosi cap a la citocinesi i el començament d'una nova fase G1.

Com es regulen aquests punts de control?



En control G2, les Cdk (kinases dependents de ciclines) fosforilen les histones i altres proteïnes que intervenen en la mitosi, activant-les. Quan tots els cinetocors s'han unit a les fibres del fus acromàtic, es desactiva aquest complex.

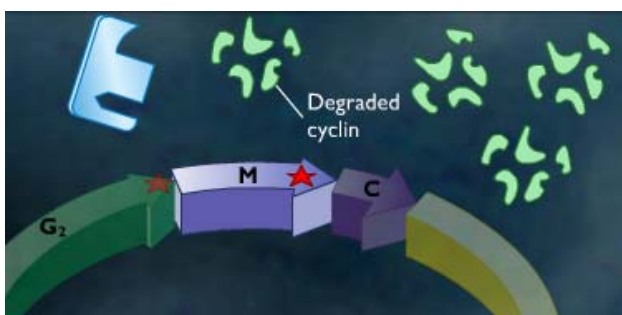
Durant aquesta fase G2, la cèl.lula va acumulant ciclines G2, també anomenades ciclines de la mitosi. Aquestes ciclines, s'uneixen a les Cdk formant un complex anomenat MPF (factor promotor de la mitosi). Quan la concentració de MPF excedeix el llindar necessari per a provocar la mitosi, la fase G2 acaba i la mitosi comença.



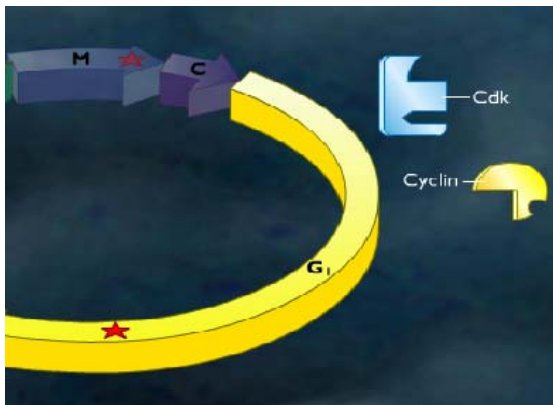
Una de les moltes funcions que té el complex MPF és activar proteïnes que degraden les ciclines.

Quan la mitosi arriba al final de la metafase, els nivells de Cdk són relativament constants, però les ciclines G2 s'han degradat, causant progressivament la desactivació dels MPF i per tant

finalitza la mitosi.



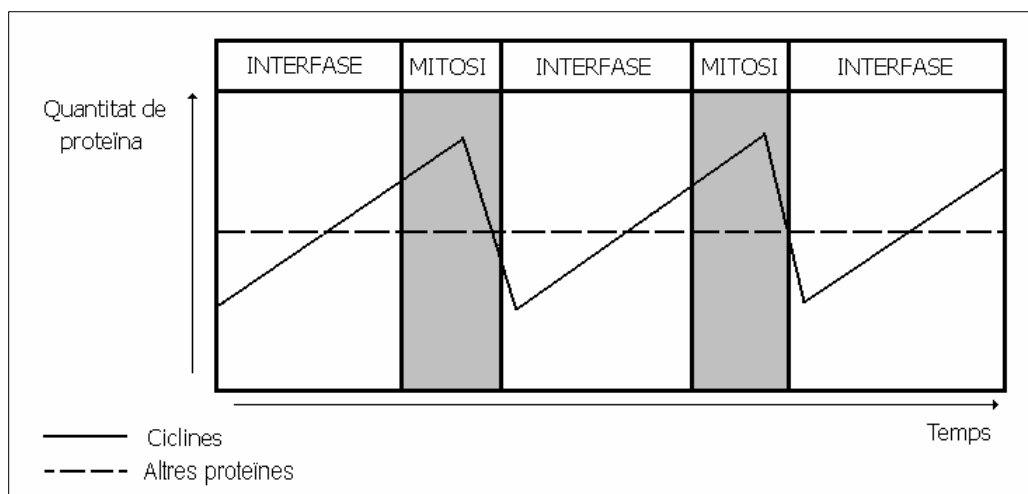
Després de la mitosi, l'increment gradual de ciclines, dispara el torn d'un nou cicle cel·lular



El punt de control G1, està regulat d'una manera similar, és a dir per l'activació del complex ciclina/Cdk (complex promotor de la replicació o RPF). Quan el nivell de complexos promotors de la replicació (RPF) excedeix un llindar, la fase G1 acaba i la replicació comença.

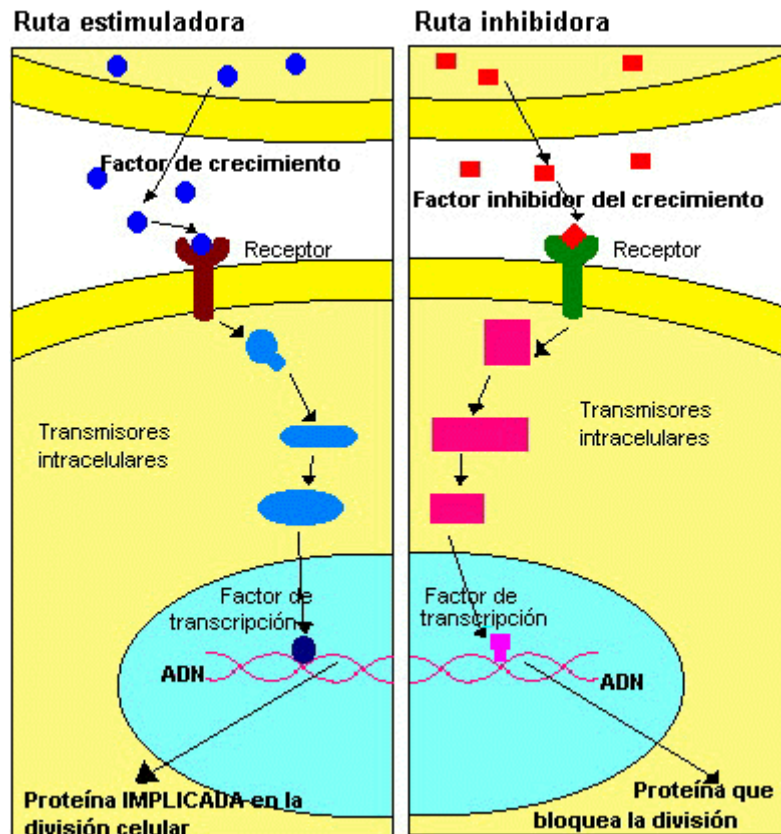
Posteriorment, quan la concentració de ciclins disminueix, les Cdk s'alliberen i el complex RPF es desactiva, i el cicle comença de nou.

- Com creieu que varia el nivell de proteïnes ciclins, al llarg de tot el cicle cel·lular? Indiqueu-ho al gràfic següent:



Un instant crucial del cicle és el que ocorre en el punt R (restrictiu) de la fase G1 moment en el qual la cèl·lula decideix si deu o no avançar en la prossecució del cicle. La "clau" d'aquest pas és un commutador molecular que passa "d'apagat" a "encès". Als vertebrats, el franqueig del punt R està regulat pels factors de creixement que s'uneixen als receptors de la superfície cel·lular. Això produeix una "cascada" de reaccions destinades a activar quinases mitogèniques que migren al nucli i fosforilen les proteïnes. Aquestes últimes, que controlen els gens de proteïnes (valgui la redundància) implicades en la divisió cel·lular (ciclins), són les que desencadenen la mitosi.

Les cèl·lules normals es reproduïxen en resposta a una "cascada" de senyals que els envien els factors de creixement externs i detenen la seva divisió en resposta a factors inhibidors que, òbviament, actuen també per mitjà d'una cascada de senyals.



### Fre a la divisió cel·lular

Un important regulador del cicle cel·lular el constitueix una proteïna denominat p53, la qual d'una banda exerceix un control de tipus negatiu frenant la divisió a nivell de G1, abans de punt R. Aquesta proteïna és sintetitzada per la pròpia cèl·lula en resposta a l'aparició d'alteracions de l'ADN, s'origina al gen p53 pertanyent a la categoria de gens supressors de tumors. Les cèl·lules, en no replicar el seu ADN s'estabilitzen en la fase G1, però si l'ADN replicat té un mal perillós per a les cèl·lules filles, la proteïna p53 s'encarrega de la mort cel·lular o apoptosi (mort cel·lular programada).

### ACCIÓ PROTEÏNES SUPRESSORES DE TUMORS (com la p53)

- Control de la integritat de l'ADN
- Acabament correcte de les diferents fase del cicle
- Detenció del "creixement cel·lular" (duplicació cel·lular) o senescència
- Posada en marxa del suïcidi cel·lular o apoptosi, quan existeix defecte en l'ADN o els sistemes de control perden la seva acció

Durant cada cicle de divisió cel·lular es produeix un escurçament (es perden uns 50-200 nucleòtids) dels extrems dels cromosomes, anomenats telòmers. Avui es creu que aquest mecanisme és part del "rellotge" cel·lular que explica el nombre de divisions i és responsable de la limitació de la vida de les cèl·lules. En arribar a un punt crític d'escurçaments dels telòmers les cèl·lules entren en un procés de senescència i perden la capacitat de dividir-se.