

CICLO CELULAR

Carlos Mario Muñetón Peña, Biol, MSc.
 Profesor Asistente, Unidad de Genética Médica,
 Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

Introducción

De acuerdo con la teoría celular las células nuevas se originan a partir de células preexistentes, en lo que se conoce como división celular. Mediante este mecanismo los seres vivos crecen ó se propagan. Los organismos multicelulares realizan numerosas divisiones celulares (mitosis) para construir un organismo de mayor complejidad y organización celular. Además, esta división celular tiene gran importancia para la renovación de células defectuosas, asociada en gran medida a los mecanismos de la muerte celular programada (apoptosis).

Pero además de ser responsable del crecimiento y renovación de los organismos, un tipo de división celular, la meiosis, es la que permite la reproducción sexual de los eucariotes. En la figura 1 se presenta la diferencia fundamental entre mitosis y meiosis.

El ciclo de división celular es un proceso que depende de una serie de etapas por las cuales transita (progres) la célula desde una división celular a la siguiente. Estas etapas son secuenciales y dependientes de las anteriores. Entre los eventos que la célula debe realizar para cumplir la división celular se encuentran fenómenos como la replicación del ADN y la segregación de cromosomas duplicados, lo cual permite que se originen dos células hijas genéticamente idénticas en el caso de la mitosis.

En cada ciclo celular las células también doblan su masa y duplican sus organelas citoplasmáticas. En consecuencia, durante el ciclo celular un conjunto de procesos citoplasmáticos y nucleares complejos deben coordinarse entre sí. El tiempo de duración del ciclo celular varía entre los diferentes tipos de células, pero es relativamente uniforme dentro de cada tipo de célula específica.

Los mecanismos moleculares responsables del ciclo celular se encuentran muy conservados evolutivamente en la mayoría de los eucariotes. Gracias al gran número de estudios realizados en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, estos organismos se han convertido en un excelente modelo para los estudios celulares y moleculares de los genes y proteínas involucrados en el ciclo celular. Gracias a éste se ha podido demostrar una gran homología de las secuencias de nucleótidos (genes) y aminoácidos (proteínas) con respecto a las de los humanos.

El ciclo celular se divide en dos grandes fases o etapas, la interfase (I) en la cual la célula no se divide y la mitosis (M) etapa en la cual se presenta la división celular. Ambas etapas presentan, a su vez, subetapas. Debe tenerse en cuenta que todas las etapas del ciclo celular se caracterizan por una progresión ordenada de procesos metabólicos. En este capítulo se presentarán los aspectos básicos de los procesos del ciclo celular.

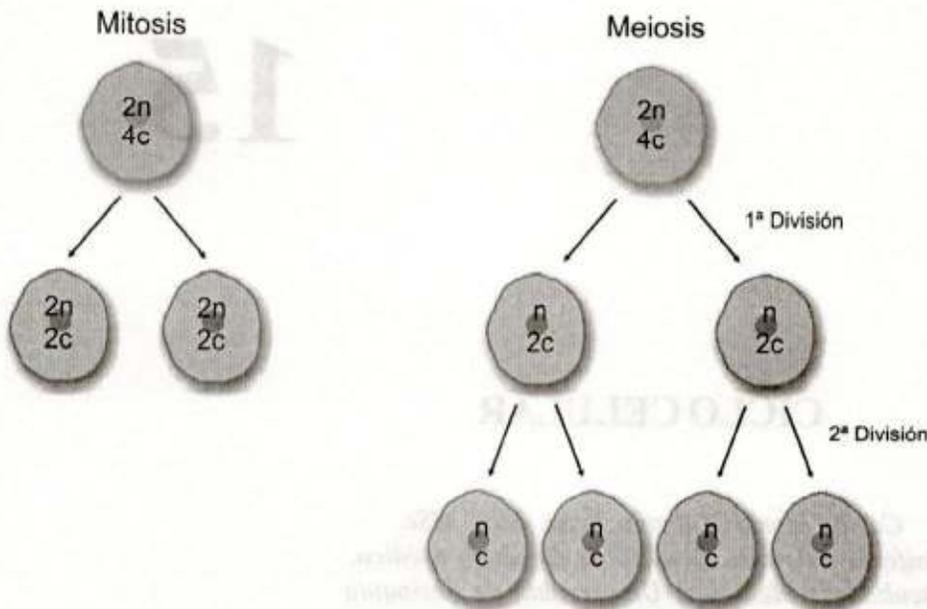


Figura 1. La mitosis es el proceso de división celular mediante el cual se producen dos células idénticas a la célula madre, proceso que es esencial para el crecimiento y renovación de los organismos. Por su parte la meiosis permite que a partir de células diploides se formen las células haploides (gametos) necesarias para la reproducción sexual de los organismos eucarióticos.

Interfase

La interfase comprende el periodo que transcurre entre cada mitosis o división celular, lo cual significa que durante esta etapa no hay división celular. Es un periodo de crecimiento continuo de la célula y se constituye en el más prolongado del ciclo celular. Además se caracteriza por una gran actividad metabólica de complejos procesos de preparación para la división celular. La interfase presenta tres subetapas (Figura 2) :

Fase G1 (G: "Gap" o intervalo). Esta fase comprende el intervalo desde el final de la fase M hasta el comienzo de la fase S, tiene un tiempo de duración entre 8 y 10 horas. En esta fase se realiza una intensa actividad metabólica, especialmente la síntesis de diferentes tipos de macromoléculas (RNA, proteínas, hormonas, etc.), un crecimiento continuo de la célula (se incluye duplicación de organelas), que evalúa su entorno o ambiente y cuando está preparada avanza hacia la fase S. Sin embargo, no todas las células pasan a la fase S. La célula que no ingresa a la fase S entra a otra fase comúnmente llamada **Go**,

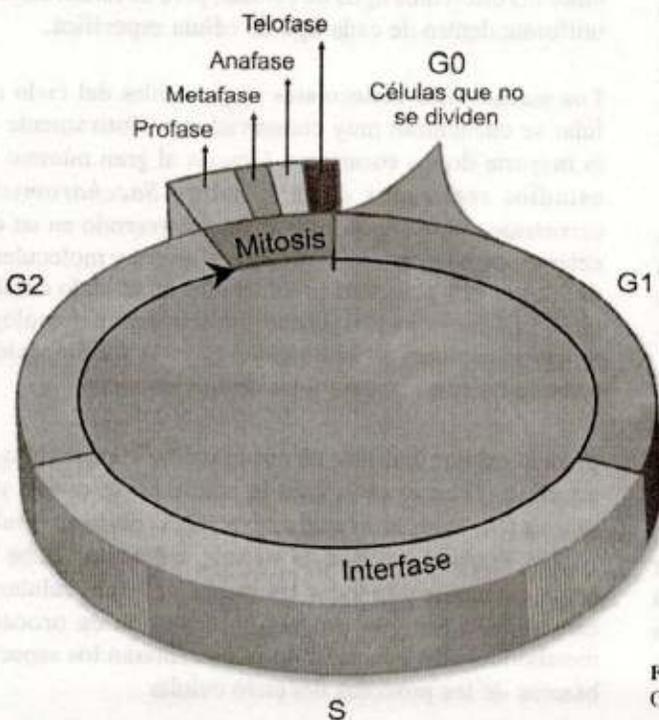


FIGURA 2. El ciclo celular comprende las fases de la interfase (G1, S, G2) y la fase M (Profase, Metafase, Anafase, Telofase y Citocinesis).

estado quiescente o de reposo, donde permanecerá horas, días o años antes de volver a ingresar al ciclo celular, como en el caso de ciertos tipos de células, entre ellas las neuronas.

Fase S (Síntesis). Durante la fase S se lleva a cabo el proceso complejo de la replicación o síntesis del ADN nuclear, en el que participa una gran cantidad de procesos enzimáticos. En la mayoría de las células tiene una duración promedio entre 6 y 8 horas.

Fase G₂. Esta fase comprende el intervalo desde el final de la fase S y el inicio de la fase M (mitosis), tiene un tiempo de duración entre 2 y 4 horas. Al igual que la fase G₁ se caracteriza por presentar una gran actividad metabólica. En esta fase la célula se asegura que la síntesis (duplicación) del ADN se realice completamente, su volumen se haya duplicado mediante un crecimiento continuo y por lo tanto está preparada para entrar a la fase de mitosis.

Mitosis

La mitosis es un proceso básico para todos los organismos, durante la fase **M** ocurre el proceso de división celular que consiste en una división del núcleo (cariocinesis) y una división del citoplasma (citoquinesis) (Figura 3). Como resultado final se obtiene dos células hijas que portan el material genético idéntico al de la célula progenitora. La mitosis es esencial para mantener el número de cromosomas y generar nuevas células para el crecimiento, conservación y reparación de los organismos; este proceso se lleva a cabo tanto en células diploides como haploides. La mayor parte de la actividad metabólica y funciones de la célula, tales como la transcripción y la traducción, están notablemente disminuidas durante esta fase. En la mayoría de las células eucariotas la fase M tiene un tiempo de duración de aproximadamente 1h, tiempo muy corto cuando se compara con la duración total del ciclo celular.

La fase M también se caracteriza por la ruptura de la envoltura nuclear, previo desensamblaje de la lámina nuclear, condensación de la cromatina, duplicación de los cromosomas y formación del huso mitótico bipolar, compuesto por una compleja red de microtúbulos indispensable para la segregación de los cromosomas.

Como se mencionará más adelante, para que una célula entre a la fase M es requisito indispensable que en la etapa final de la interfase (G₂/M) se ensamble el factor promotor de la fase M o **FPM**, lo cual induce el inicio de todo el fenómeno de la mitosis.

Generalmente, la mitosis se divide en 5 subetapas principales (Figura 3), cada una caracterizada por una serie particular de eventos que ocurren como un proceso continuo.

Profase

La célula sufre una serie de cambios morfológicos y fisicoquímicos. Los cromosomas profásicos tienen una apariencia de filamentos enrollados y extendidos como en forma de cinta muy delgadas y largas. En la medida que progresa la mitosis, los cromosomas se acortan y son más gruesos (condensación). La cromatina se observa difusa. Cada cromosoma previamente se ha duplicado en la fase S y los dos filamentos que constituyen cada cromosoma se llaman cromátides y el par de cromátides se denomina cromátides hermanas, las cuales son genéticamente idénticas. Las cromátides están unidas por el centrómero, esta estructura es de gran importancia para el movimiento de los cromosomas. En la profase el nucléolo se hace más pequeño (Figura 3).

Existe una fase intermedia entre la profase y la metafase llamada **Prometafase**, en la que ocurre el rompimiento de la envoltura nuclear y desaparece el nucleolo. Los cromosomas continúan condensándose y se ensambla, fuera del núcleo, el huso mitótico bipolar entre los dos **centrosomas**, compuesto por microtúbulos (astrales, cinetocóricos y polares) y proteínas asociadas.

El centrosoma localizado en el citoplasma es el principal centro organizador de microtúbulos en las células interfásicas y mitóticas; éste se duplica y se divide en dos para luego dirigirse hacia los polos opuestos del núcleo y así formar los dos polos del huso mitótico. El centrosoma de células animales posee un par de estructuras cilíndricas denominadas **centríolos**, los cuales se localizan cerca de la envoltura nuclear. El conjunto de microtúbulos radiales que emergen del centrosoma o del polo de un huso mitótico se conoce con el nombre de **aster**. Los dos ásteres se desplazan a los polos opuestos del núcleo formando los dos polos del huso mitótico. En la etapa final de la profase se desestabiliza la envoltura nuclear hasta desaparecer.

Metafase

Durante esta etapa los cromosomas alcanzan el máximo estado de condensación de la cromatina, proceso que se inicia en la profase, lo cual permite que normalmente sean visibles al microscopio de luz. Los microtúbulos emergen desde los polos del huso mitótico y son capturados por una estructura de proteínas especializadas localizada en el

centrómero de los cromosomas, llamada **cinetocoro**, la cual es esencial para que los cromosomas se unan a los microtúbulos del huso mitótico; de esta manera se logra una distribución correcta de los cromosomas en las células hijas, (Figura 3) tanto en la mitosis como en la meiosis. Errores en esta vía conducen a una no disyunción durante la segregación de los cromosomas. Las proteínas del cinetocoro (CENP) pertenecen a una familia de proteínas tipo motor (quinesina).

Durante la metafase los cromosomas se alinean en un plano ecuatorial o placa metafásica a una distancia equidistante de los polos del huso mitótico, esta disposición está dirigida por la fuerza ejercida por los microtúbulos cinetocóricos. Dichos microtúbulos están formados por subunidades moleculares de tubulina.

Anafase

Es la fase más corta de la mitosis y tiene que ver con la distribución de los cromosomas durante la división celular. Los cinetocoros de cada cromosoma se separan lo que permite la distribución de las cromátides. Para que ocurra una separación completa, los centrómeros se dividen en dos, lo cual hace que las cromátides hermanas se separen y migren hacia los polos opuestos del huso, en

este momento cada cromátide se denomina cromosoma hijo. En esta fase los microtúbulos cinetocóricos se acortan, mientras que los polares se alargan, permitiéndose así la separación de los dos polos del huso, lo cual hace que las cromátides exhiban una forma de V. Adicionalmente, el huso también se alarga gracias a la acción de las proteínas motoras tipo quinesina y dincina, lo cual conduce al alargamiento final de la célula. En la anafase tardía los polos del huso se han desplazado más hacia los polos, aumentándose la separación de los grupos de cromosomas en los dos polos (Figura 3).

La anafase es fundamental para proporcionar a cada célula hija una dotación idéntica de cromosomas. En esta fase la célula humana debe contener 46 cromosomas en cada polo. Errores en la anafase conducen a la no disyunción de los cromosomas y por lo tanto a alteraciones cromosómicas numéricas, tales como monosomias, trisomias, etc.

Telofase

La telofase es la fase final de la mitosis en la que los cromosomas hijos separados llegan a los polos. Los cromosomas comienzan a desenrollarse y a descondensarse, por consiguiente la cromatina se difun-

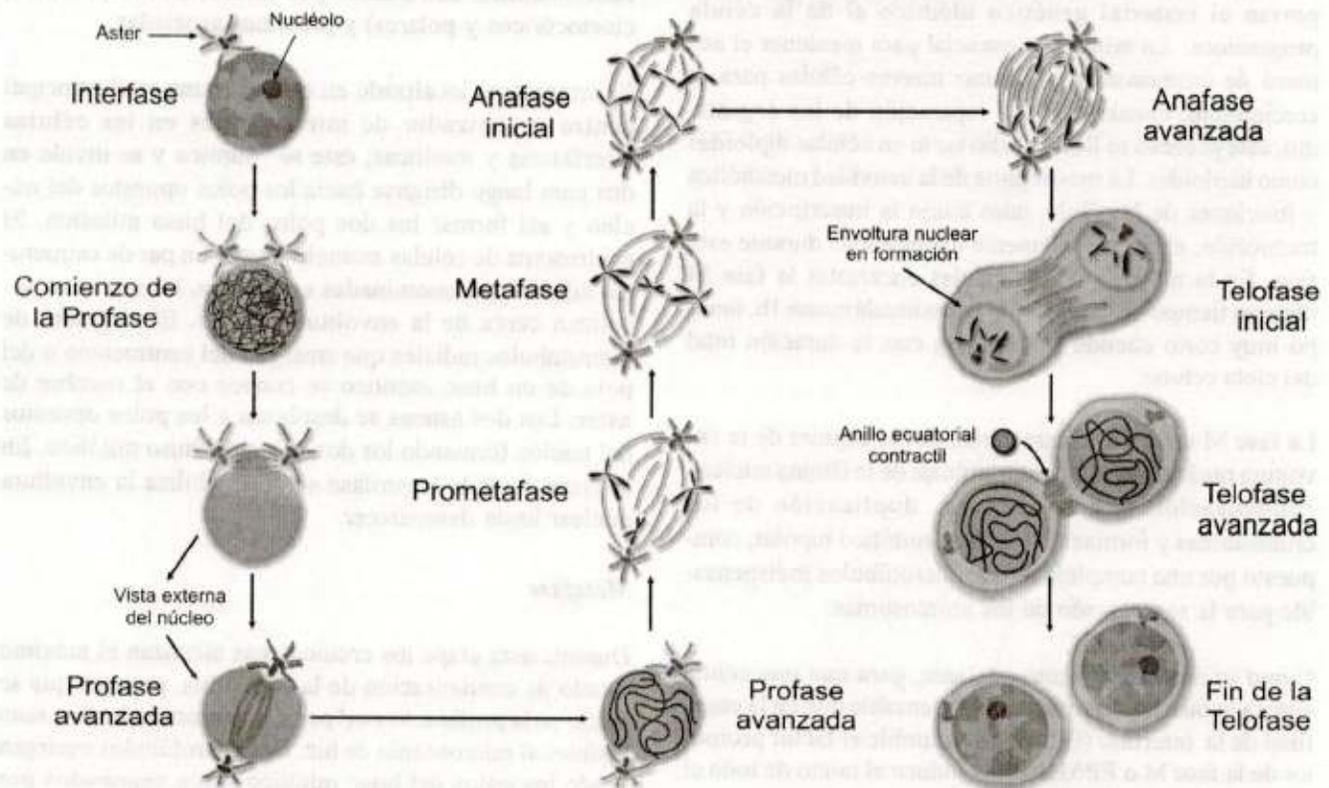


FIGURA 3. Representación esquemática de las fases de la mitosis. En el texto se describe las características de cada una de ellas.

de nuevo en el núcleo, el huso mitótico comienza a desensamblarse (desaparecen los microtúbulos cinetocóricos), se forma de nuevo la envoltura nuclear y reaparece el nucléolo. Podría decirse que la telofase recapitula la profase en sentido inverso. Al final de la telofase se inician otros procesos celulares necesarios para la transición de la mitosis a interfase. Antes de entrar la célula a la siguiente interfase, ocurre la división citoplasmática o citoquinesis.

Citoquinesis

Se inicia en la telofase tardía, el citoplasma se divide por un proceso conocido como segmentación que conduce a la división de los núcleos, dando lugar a las dos células hijas. Las organelas citoplasmáticas se distribuyen equitativamente. Este proceso requiere un mecanismo de contracción y la expansión de la membrana celular. En la zona central ecuatorial de la célula se presenta una constricción hacia la parte interna originando el surco de segmentación, estrechándose cada vez más hasta romperse por ambos lados, para dar origen así a dos células hijas completas e independientes.

Meiosis

La meiosis es un proceso de división celular por el cual se producen las células germinales haploides (n), gracias a dos divisiones nucleares sucesivas (**meiosis I y II**), proceso que es esencial para la reproducción sexual (Figura

4). Durante la meiosis solo se lleva a cabo un solo ciclo de replicación o fase S del ADN, en consecuencia una célula progenitora diploide ($2n$) da origen a cuatro células hijas haploides, pero a diferencia de la mitosis, estas células hijas son genéticamente diferentes a la progenitora, debido a que ocurre un intercambio de material genético mediante recombinación, lo cual permite generar en las especies una amplia variabilidad genética.

Las principales características de la meiosis son el apareamiento de cromosomas, su entrecruzamiento (recombinación), la posterior segregación de cromosomas y la reducción en el número de cromosomas. La meiosis es un proceso universal en organismos eucariotes y los mecanismos moleculares son muy conservados evolutivamente.

En el proceso de diferenciación que ocurre durante la meiosis se forman gametos, uno femenino (óvulo) y otro masculino (espermatozoide) que posteriormente deben fusionarse para formar un cigoto diploide en un proceso conocido como la fecundación, dentro de la reproducción sexual. Sin la meiosis la reproducción sexual sería imposible.

Dos características importantes de la primera división de la meiosis son el apareamiento de cromosomas homólogos y su segregación hacia los polos opuestos del huso meiótico. La primera división meiótica (**MI**) también se denomina etapa de la reducción, porque se reduce el número de cromosomas de $2n$ a n , mientras que en la se-

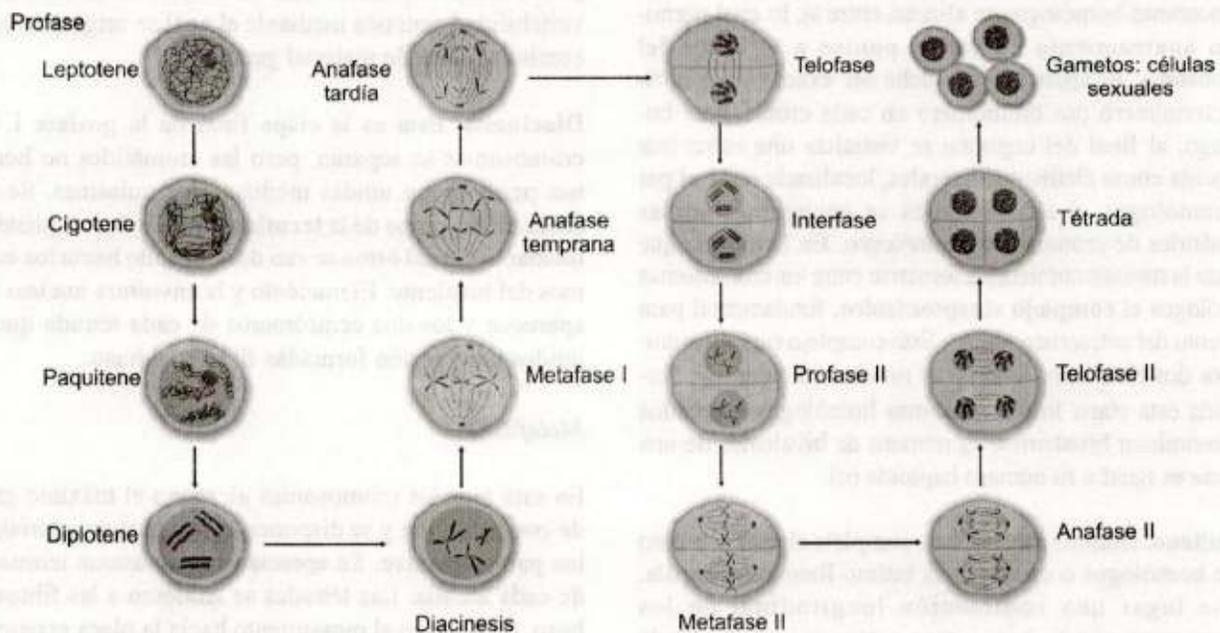


Figura 4. La meiosis comprende dos divisiones consecutivas, conocidas como meiosis I y meiosis II. La profase I presenta 5 subetapas. En la meiosis ocurre la recombinación del material genético y la formación de tétradas. El resultado final son cuatro células haploides.

gunda división meiótica (**MII**) las cromátides hermanas se separan y no se produce otra replicación del ADN. En resumen los procesos que se llevan a cabo durante la meiosis I son muy diferentes a los que ocurren en la meiosis II.

Primera división meiótica

Profase I

En la meiosis esta fase presenta una mayor duración que la profase mitótica. Así mismo, es la más larga y compleja de la meiosis y como ocurre en la mitosis, durante la profase I ocurre el fenómeno de condensación de los cromosomas. En la profase, además de los complejos cambios morfológicos en los cromosomas, ocurre un hecho de gran importancia como es la recombinación. Esta fase se caracteriza por presentar 5 subetapas secuenciales (Figura 4).

Leptoteno. Durante esta etapa la cromatina comienza a condensarse, los cromosomas se hacen visibles en forma de estructuras delgadas y largas similares a filamentos. Los cromosomas presentan un engrosamiento o **cromómeros** en toda su extensión, estas estructuras son regiones de condensación con una apariencia similar a las de un rosario. En esta etapa se inician los procesos preparatorios para el apareamiento de los cromosomas homólogos en el cigoteno.

Cigoteno. Los cromosomas continúan condensándose, los cromosomas homólogos se alinean entre sí, lo cual permite su apareamiento en varios puntos a lo largo del cromosoma. El apareamiento debe ser exacto y específico, cromómero por cromómero en cada cromosoma homólogo; al final del cigoteno se visualiza una estructura conocida como elementos laterales, localizada entre el par de homólogos, y en los cuales se encuentran unidas cromátides de cromosomas homólogos. En la medida que avanza la meiosis comienza a formarse entre los cromosomas homólogos el **complejo sinaptonémico**, fundamental para el evento del entrecruzamiento. Este complejo está constituido por dos elementos laterales y un elemento central. Terminada esta etapa los cromosomas homólogos apareados se denominan **bivalentes**. El número de bivalentes de una especie es igual a su número haploide (n).

Paquiteno. Durante esta etapa se completa el apareamiento entre homólogos o estadio más íntimo llamado **sinapsis**. Tiene lugar una contracción longitudinal de los cromosomas que se hacen más cortos y gruesos. Cada cromosoma homólogo es doble, de tal manera que cada bivalente tiene cuatro **cromátides**, estructura conocida

como tetrada, es decir que cada tetrada tiene dos pares de cromátides hermanas. Al igual que en la mitosis las cromátides se llaman cromátides hermanas, mientras que las cromátides paternas respecto a las maternas de un par de homólogos son las **cromátides no hermanas**. Los complejos sinaptonémicos se rompen en los puntos homólogos de las cromátides homólogas en contacto, posteriormente continúa una fusión intercambiada de las cromátides, produciéndose de esta manera un intercambio recíproco de fragmentos homólogos de cromátides homólogas. Estos intercambios constituyen los **entrecruzamientos** de las cromátides. El intercambio es facilitado por la formación de un **nódulo de recombinación**, localizado en el elemento central del complejo sinaptonémico. En el paquiteno se observa la presencia de cúmulos densos de cromatina y poca cromatina laxa, además, se caracteriza por ser la etapa de mayor duración de la profase de la primera división meiótica.

Dioteno. En esta etapa cada cromosoma homólogo de cada bivalente está conformado por dos cromátides. Se hace más evidente cada tetrada, constituida por dos parejas de cromátides hermanas y comienza la separación de los cromosomas homólogos de cada bivalente. Los complejos sinaptonémicos poco a poco van desapareciendo. Los puntos de contacto que aún permanecen entre los cromosomas homólogos se denominan **quiasmas**, sitios en los cuales previamente ha ocurrido el intercambio genético entre las cromátides no hermanas mediante el entrecruzamiento. En los quiasmas permanecen los complejos sinaptonémicos. Este fenómeno es una fuente de variabilidad genética mediante el cual se originan nuevas combinaciones de material genético.

Diacinesis. Esta es la etapa final de la profase I. Los cromosomas se separan, pero las cromátides no hermanas permanecen unidas mediante los quiasmas. Se presenta el fenómeno de la **terminalización** de los quiasmas, mediante el cual éstos se van desplazando hacia los extremos del bivalente. El nucléolo y la envoltura nuclear desaparecen y los dos centrómeros de cada tetrada quedan unidos a las recién formadas fibras del huso.

Metafase I

En esta fase los cromosomas alcanzan el máximo grado de condensación y se disponen en la placa ecuatorial, listos para separarse. Se aprecian los quiasmas terminales de cada tetrada. Las tétradas se adhieren a las fibras del huso, facilitando el movimiento hacia la placa ecuatorial. El par de cromátides hermanas se mantiene unido por el centrómero, el cual no se divide (Figura 4).

Anafase I

Durante la anafase I los cromosomas homólogos de cada bivalente, unidos por su centrómero, se separan hacia cada uno de los polos opuestos. Los cromosomas presentan forma de V. Esta separación de cromosomas también se conoce como **disyunción**. Al igual que en la mitosis en la meiosis pueden ocurrir errores en la separación de los cromosomas, lo cual conduce a una **no disyunción**, teniéndose como resultado células con alteraciones cromosómicas, que en muchos casos son no viables. Debido al intercambio de material genético entre cromátides homólogos, los homólogos tienen una composición genética diferente de los correspondientes maternos y paternos, de esta manera las cromátides del mismo cromosoma difieren entre sí.

Telofase I

Durante la telofase I se forma la envoltura nuclear, pero sin una real separación de las células hijas. Como ya se mencionó los cromosomas tienen dos cromátides. Después de esta fase las células pueden entrar a un corto periodo de interfase antes de iniciar la segunda división meiótica. La telofase meiótica es más corta que la de la mitosis.

Segunda división meiótica

El resultado de la primera división meiótica es la formación de los núcleos hijos, que están listos para realizar la segunda división meiótica. Al final de esta segunda división cada gameto recibe sólo una cromátide de cada una de las tétradas, por lo tanto es esencial que se lleve a cabo una segunda división de las cromátides hermanas que forman cada díada (Figura 4). Aunque la célula puede entrar en interfase, durante este intervalo entre las divisiones meióticas no hay duplicación del ADN (no hay fase S). Los cromosomas están en número haploide, pero cada uno está constituido por dos cromátides, lo cual significa que tienen n cromosomas y $2c$ de contenido de ADN. La segunda división meiótica es similar a una mitosis en la que las células llegan con una dotación haploide de cromosomas en lugar de diploide.

Profase II

Esta fase es muy corta, no se presentan la subetapas de la profase I y es similar a la de la mitosis. Cada díada está formada por un par de cromátides hermanas, unidas por un centrómero común.

Metafase II

Durante esta fase los centrómeros se dirigen hacia la placa ecuatorial y ocurre la división del centrómero.

Anafase II

Las cromátides hermanas de cada díada se separan hacia los polos opuestos. El número de díadas es igual al número haploide.

Telofase II

En esta fase un miembro de cada pareja de cromosomas homólogos se encuentra en cada polo. Luego de la citocinesis se producen cuatro gametos haploides, cada uno contendrá una cromátide de lo que inicialmente fue una tétrada. Como se describió, estas cromátides son genéticamente diferentes a las presentes en los cromosomas maternos y paternos, es decir que existe una combinación de información genética paterna y materna, como consecuencia del intercambio de material entre cromátides homólogas. Cada núcleo posee un número haploide en el que cada cromosoma está representado una sola vez, lo cual asegura que cada uno de los cuatro núcleos hijos tenga una composición genética diferente. De esta manera, la meiosis es un proceso en el cual se distribuye las estructuras hereditarias o genes, que permite la recombinación independiente y aleatoria.

En conclusión podría mencionarse que la meiosis es un mecanismo responsable de mantener y preservar la información genética entre las generaciones y de producir una amplia variación genética en poblaciones. En la Tabla 1 se presenta las diferencias más relevantes entre la meiosis y la mitosis.

Regulación de la progresión del ciclo celular: Ciclinas y CDK

El paso de las células por las diferentes etapas del ciclo celular es dirigido y regulado por la activación de dos grandes familias de proteínas: las **ciclinas** y las **quinzas dependientes de ciclinas (CDKs)**, por su sigla en inglés (Figura 5). Estas proteínas junto con sus genes juegan un papel importante en la regulación del ciclo celular. Los mecanismos de acción de estas proteínas son muy conservados a lo largo de la evolución.

Las ciclinas comprenden un conjunto de proteínas activadoras especializadas, con un periodo de vida muy corto, que se sintetizan y se degradan por proteólisis de manera cíclica durante cada ciclo de división de la célula,

Tabla 1. Diferencias revelantes entre mitosis y meiosis.

MITOSIS	MEIOSIS
Células Somáticas	Células Germinales
Una división celular que da origen a dos células hijas	Dos divisiones celulares que dan origen a cuatro células hijas
El número de cromosomas por núcleo se conserva (células diploides $2n \rightarrow 2n$)	El número de cromosomas se reduce a la mitad en los productos meióticos haploides ($2n \rightarrow n$)
Una fase S premitótica por cada división celular	Una fase S premeiótica para las dos divisiones celulares MI y MII
No se presenta apareamiento de cromosomas homólogos	Apareamiento completo o sinapsis de cromosomas homólogos en la Profase I
Normalmente no se presenta el proceso de entrecruzamiento	Se presenta al menos un entrecruzamiento por par de cromosomas homólogos
Los centrómeros se dividen en la anafase	Los centrómeros no se dividen en anafase I, sino que lo hacen en anafase II
Proceso conservativo: los genotipos de las células hijas son idénticos al genotipo parental.	Se produce una gran variación o nuevas combinaciones alélicas entre los productos de la meiosis
La célula que sufre mitosis puede ser diploide o haploide.	La célula que sufre meiosis es diploide.

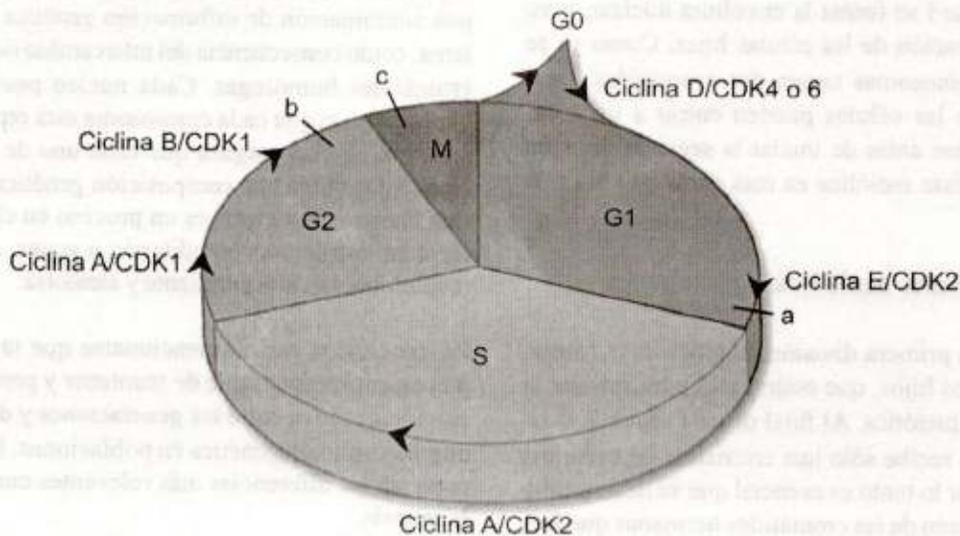


FIGURA 5. Etapas del ciclo celular que involucran una activación en serie de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas las cuales forman un complejo que actúa en las diferentes etapas del ciclo. Los puntos a, b y c son los puntos donde se realiza el control del ciclo celular

es decir, durante toda la interfase hasta la metafase (Figura 6). Estas proteínas son codificadas por distintos genes. En eucariotas superiores se han identificado por lo menos seis diferentes tipos de ciclinas: **A, B, C, D, E y F**, las cuales se sintetizan en fases específicas a lo largo del ciclo celular. Las ciclinas pueden clasificarse en tres grupos: ciclinas de la fase G1 (D y E), ciclinas de la fase S y ciclinas mitóticas o de la fase M (A y B). Estas ciclinas son necesarias para que la célula progrese hacia las fases S y M del ciclo celular.

Las ciclinas interactúan con las proteínas CDKs para formar complejos proteicos (ciclina-CDKs); en ausencia

de ciclinas las proteínas CDKs se encuentran inactivas. Las CDKs son codificadas por **genes cdc** (genes del ciclo de división celular), los cuales existen en gran número en las células animales. Estas CDK tienen como función adicionar grupos fosfatos a los residuos de serina y treonina de los complejos formados por ciclina-CDKs, así como a una variedad de proteínas lo que permite activar procesos celulares, entre ellos, el control del ciclo celular. Se ha podido establecer que la fosforilación la realiza una quinasa activadora de CDK (**CAK**), que en las células humanas corresponde a la **CDK7**. A diferencia de las ciclinas, la concentración de las CDKs permanece constante a lo largo del ciclo celular; sin embargo, la ac-

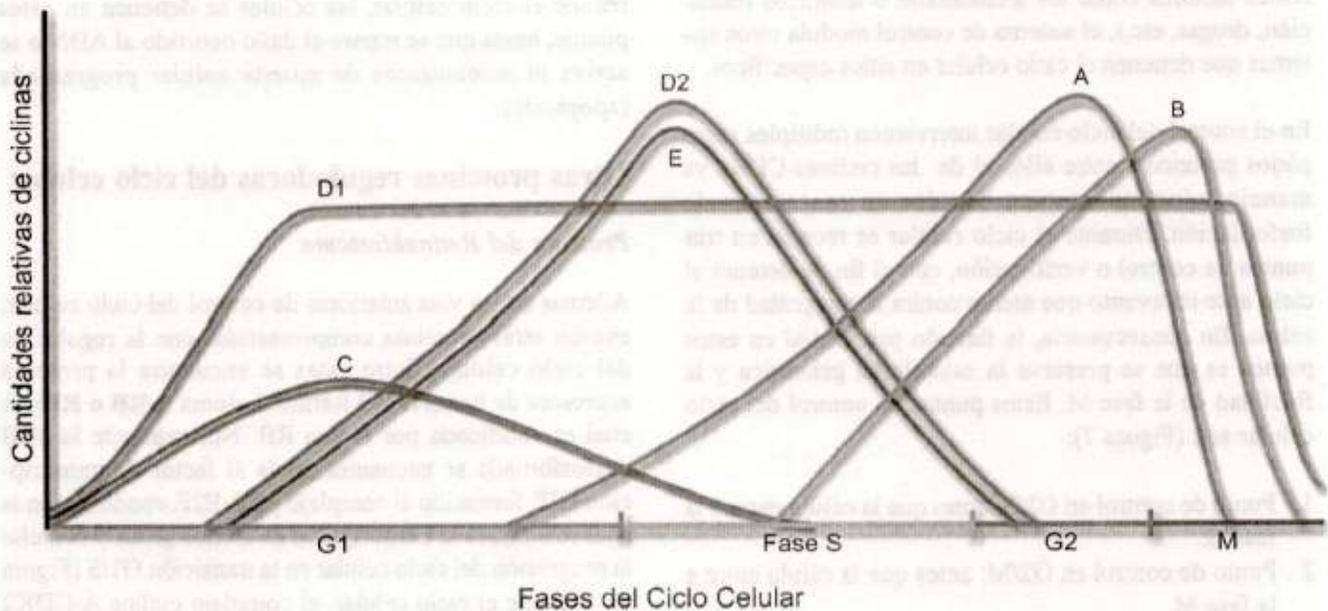


FIGURA 6. Síntesis y degradación de las ciclinas a lo largo del ciclo celular. Las ciclinas D1 y C se acumulan en G1 y se degradan en M y S respectivamente.

tividad de las CDKs finaliza con la degradación de la ciclina. Al igual que las ciclinas, las CDKs también se agrupan en tres grupos: CDKs de la fase G1, CDKs de la fase S y CDKs de la fase M (Figura 5). Cada uno de estos grupos presenta varios subtipos.

Durante la progresión del ciclo celular se forman simultáneamente diferentes combinaciones de complejos ciclina-CDKs (Figura 5). De tal forma, que a lo largo de la fase G1, las ciclinas D y sus subtipos las ciclinas D1, D2 y D3 (ciclinas G1 junto con la E) activan las CDK4 y CDK6, para formar los respectivos complejos ciclina D-CDK4/6. A continuación en la fase temprana de la fase S (G1/S), se forma el complejo ciclina E-CDK2 para inducir los mecanismos de replicación del ADN de las células. Luego se forma el complejo ciclina A-CDK2 en la fase media y la ciclina A-CDK1 en la fase final de S y hasta la transición S/G2. Posteriormente, en G2 se acumula gradualmente la ciclina mitótica o B para formar el complejo ciclina B-CDK1, luego este complejo se fosforila y se convierte en un complejo activo durante la transición de G2/M.

El complejo proteico ciclina B-CDK1 corresponde al Factor Promotor de la Mitosis (FPM), que se mencionó antes como esencial para inducir los procesos de la mitosis, la condensación de cromosomas y formación del huso mitótico. Esta CDK1, codificada por el gen *cdc2*, fue la primera quinasa dependiente de ciclina en ser identificada y aislada en levaduras hace más de una década; a partir de

entonces se ha demostrado que es una proteína evolutivamente muy conservada. A final de la mitosis es requisito indispensable que la ciclina mitótica se degrade en la meta-anafase, para que de esta manera el FPM se inactive y permita la salida de la célula de la fase M.

En resumen, la progresión de las células durante de cada ciclo celular, se realiza mediante un ensamble estricto y específico de complejos proteicos activados por reacciones de fosforilación en cada fase del ciclo.

Si bien los complejos ciclina-CKDs activan el ciclo celular, por otra parte las células responden a señales extracelulares de diversos mitógenos, tales como, hormonas y factores de crecimiento, que a su vez activan las diversas y complejas vías de señalización del ciclo celular que conducen a la proliferación y diferenciación celular.

Puntos de control y regulación del ciclo celular

Los conocimientos actuales que se tienen sobre los puntos de control (*checkpoints*) o restricción del ciclo celular, indican que existe un sistema de control que coordina el ciclo celular en toda su extensión. Un conjunto de genes y sus productos inducen y coordinan los procesos bioquímicos que ejercen este control. Estos genes y proteínas aparecieron tempranamente en los organismos y se han conservado a lo largo de la evolución. Simultá-

neamente, cuando se presenta un daño en el ADN por diferentes factores como los ambientales o químicos (radiación, drogas, etc.), el sistema de control modula otros sistemas que detienen el ciclo celular en sitios específicos.

En el control del ciclo celular intervienen múltiples complejos proteicos, entre ellos el de las ciclinas-CDKs ya mencionados, que actúan basados en reacciones de fosforilación. Durante el ciclo celular se reconocen tres puntos de control o verificación, con el fin de detener el ciclo ante un evento que atente contra la integridad de la célula. En consecuencia, la función primordial en estos puntos es que se preserve la estabilidad genómica y la fidelidad de la fase M. Estos puntos de control del ciclo celular son (Figura 7):

1. Punto de control en G1/S: antes que la célula entre a la fase S.
2. Punto de control en G2/M: antes que la célula entre a la fase M.
3. Punto de control del ensamble del huso mitótico: permite detectar fallas en el ensamble del huso, específicamente detiene el ciclo en la meta-anafase.

En general, si las condiciones no son óptimas para que se realice el ciclo celular, las células se detienen en estos puntos, hasta que se repare el daño ocurrido al ADN o se activa el mecanismos de muerte celular programada (apoptosis).

Otras proteínas reguladoras del ciclo celular

Proteína del Retinoblastoma

Además de las vías anteriores de control del ciclo celular, existen otras proteínas comprometidas con la regulación del ciclo celular. Entre éstas se encuentra la proteína supresora de tumores del Retinoblastoma (**pRB o RB**), la cual es codificada por el gen RB. Normalmente la pRB desfosforilada se encuentra unida al factor de transcripción E2F, formando el complejo pRB-E2F, condición en la cual se bloquea la transcripción de ciertos genes y con ello la progresión del ciclo celular en la transición G1/S (Figura 8). Durante el ciclo celular, el complejo ciclina A-CDK2 fosforila la pRB, lo que reduce su afinidad por el E2F, lo libera y este factor se activa para inducir la transcripción de diferentes genes, permitiendo así el paso de las células de G1 hacia S, culminando con la proliferación celular.

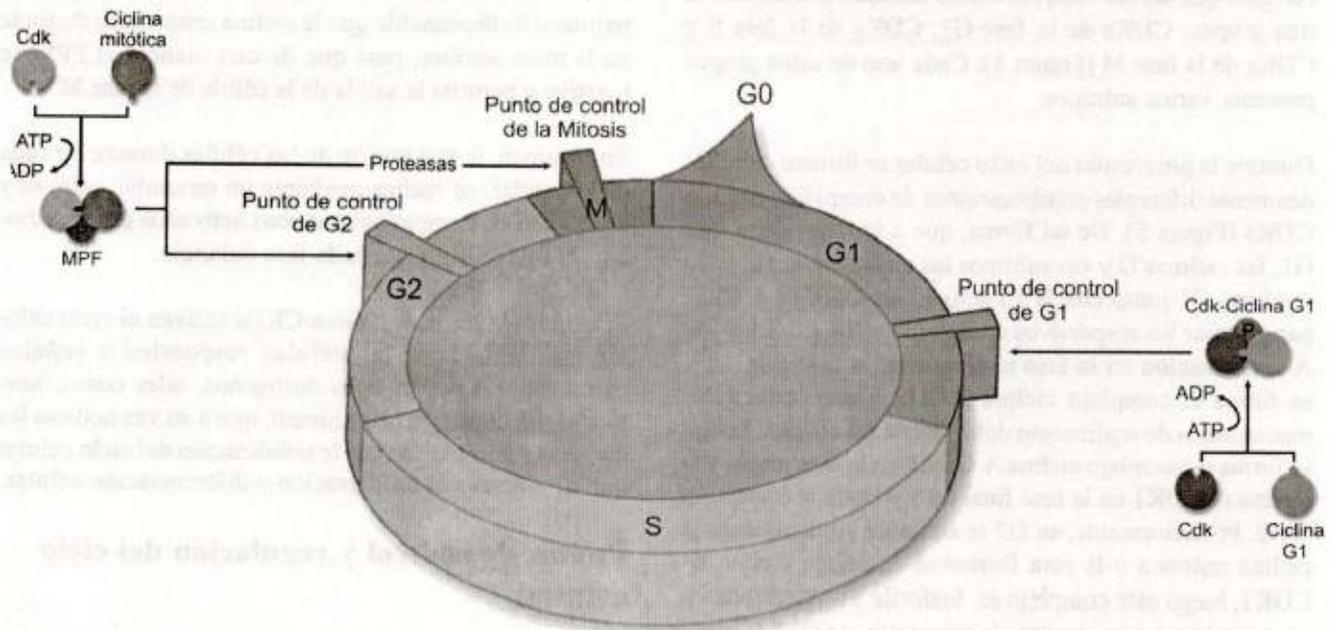


FIGURA 7. El ciclo celular está regulado por los puntos de control G1/S y G2/M. En estos puntos de control se ensamblan complejos transitorios entre las ciclinas y Cdk, éstas últimas adicionan grupos fosfato a las proteínas. La fosforilación de este complejo activa una cascada de reacciones que le permite a la célula progresar durante el ciclo celular.

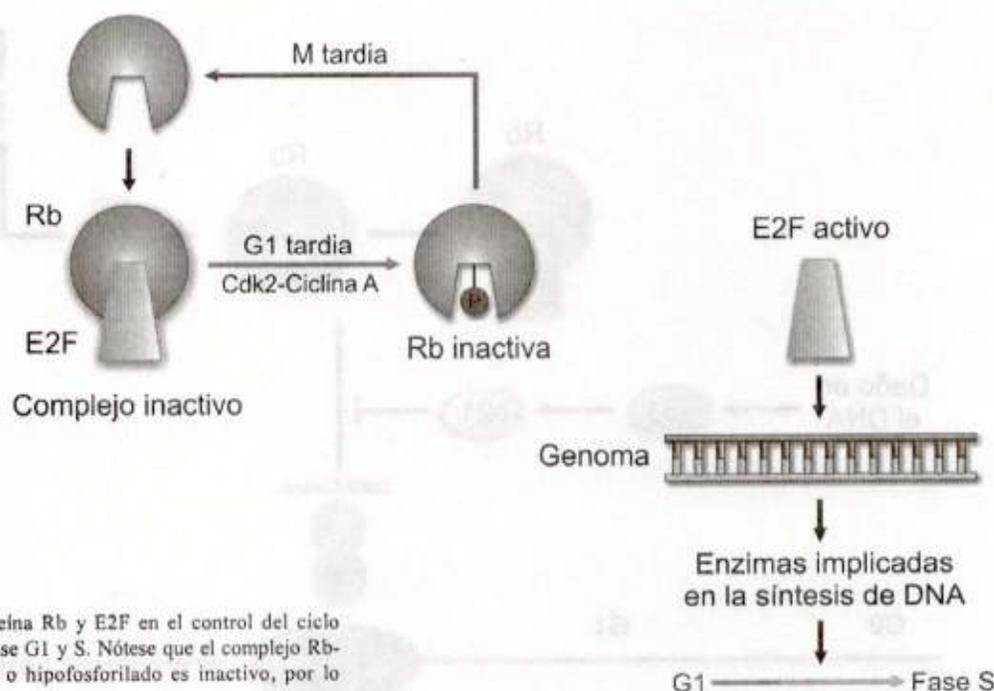


FIGURA 8. Función de la proteína Rb y E2F en el control del ciclo celular en la transición entre la fase G1 y S. Nótese que el complejo Rb-E2F cuando esta desfosforilado o hipofosforilado es inactivo, por lo tanto el ciclo se detiene.

La vía de control de la pRB puede ser bloqueada por la proteína p16, que actúa como un inhibidor cuando se une al complejo ciclina A-CDK2, deteniendo el ciclo celular en el punto de control G1/S. Es de anotar que la pRB interactúa con otras proteínas diferentes en los puntos de control de la interfase y por tanto juega un papel importante en el control del ciclo celular.

Proteína p53

La proteína p53 recibe este nombre por que tiene una masa molecular de 53 kDa; está codificada por el gen TP53 y al igual que el gen RB codifica para una proteína supresora de tumores. Este gen es conocido como “**guardián del genoma humano**”. La p53 es una proteína clave en el control del ciclo celular y está involucrada en otros procesos importantes celulares como la apoptosis, replicación, reparación y en general en la estabilidad genómica.

La proteína p53 se considera como un sensor del daño al ADN; puede detener el ciclo en los puntos de control G1/S y G2/M, de tal manera que cuando la célula sufre un daño en el ADN, inmediatamente se activa la p53 en la transición G1/S, deteniendo el ciclo celular en este punto y evitando así la replicación del ADN. p53 estimula la activación de la proteína p21, una proteína inhibidora que se une al complejo ciclina A-CDK2, de esta manera se

bloquea la progresión del ciclo celular (Figura 9). Este mecanismo de inhibición también afecta la fosforilación de pRB en G1/S antes mencionado. Asimismo, p53 tiene la propiedad de activar la proteína GADD45 que induce el mecanismo de reparación del ADN; una vez se ha reparado el daño se revierte el proceso de bloqueo del ciclo y las células continúan hacia la fase S.

Por otra parte, la proteína p53 también juega un papel importante en el mecanismo de apoptosis, pues dirige las células envejecidas o defectuosas a la muerte celular, mediante la activación de una vía de proteínas proapoptóticas tales como bax. De otro lado, se ha demostrado ampliamente la relación del gen TP53 con el cáncer; mas de la mitad de todos los cánceres en humanos presentan mutaciones en el gen TP53 o alteraciones en el funcionamiento de la p53.

Otras proteínas

Las anteriores proteínas actúan participando fundamentalmente en el control del ciclo celular en la interfase, pero existen otras proteínas, entre las cuales se encuentra **MAD** que actúa en la fase M especialmente en el ensamble del huso mitótico y detiene el ciclo en la entrada a la anafase de la mitosis (meta-anafase). En esta fase M, además del complejo FPM, también actúa el complejo promotor de la anafase (**APC**) que participa en la detección de fallas en el ensam-

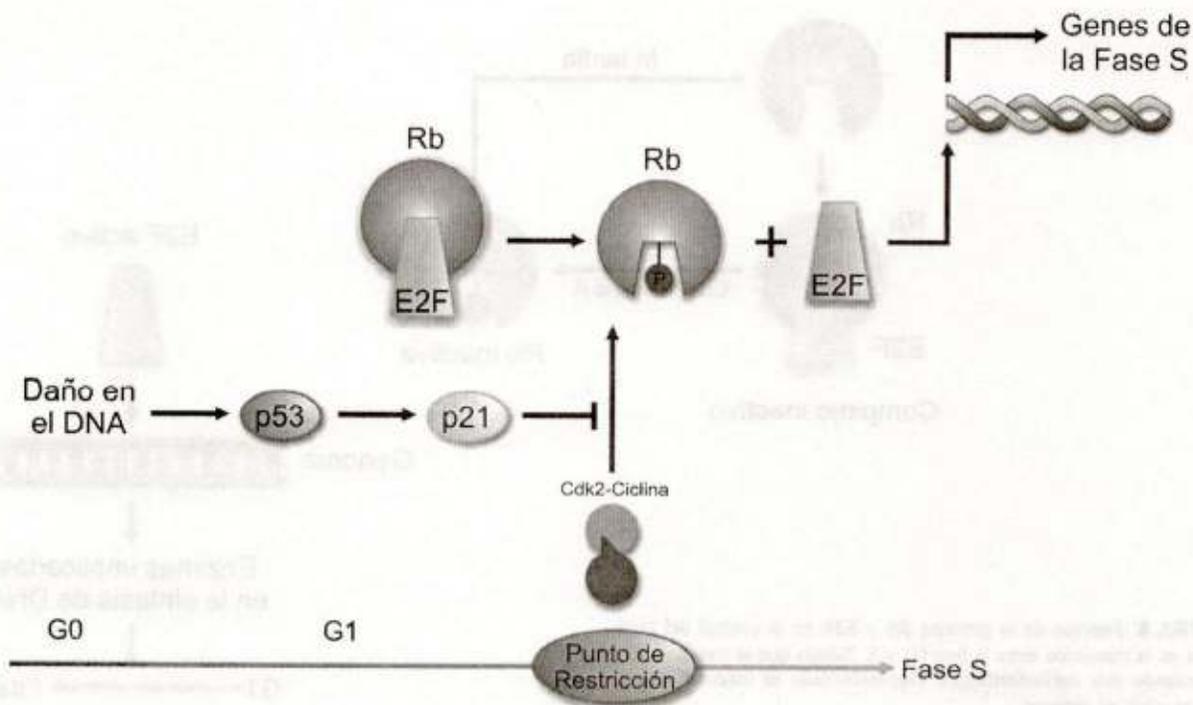


FIGURA 9. Control del ciclo celular dirigido por p53. Ante un daño esta proteína activa la p21, quien a su vez inhibe el complejo Cdk2-Ciclina. De esta manera se detiene el ciclo celular en el punto de control G1/S.

ble del huso mitótico y en la degradación de la ciclina M, para permitir la salida de las células de esta fase.

Finalmente, es importante anotar dentro del control del ciclo celular que una serie de proteínas CDK inhibitoras están involucradas en la regulación de los puntos de con-

trol antes mencionados, de la siguiente forma: las proteínas p15, p16 y p18 específicamente inhiben los complejos ciclinas D-CDK4/6, conduciendo a una detención en la fase G1 del ciclo celular. Mientras que otros inhibidores como p21, p27 y p57 inhiben todos los complejos ciclina-CDK, por lo tanto pueden detener el ciclo celular en los diferentes puntos de control.