

CICLO CELULAR

Rudolf Virchoff – “las células sólo provienen de células”

Elaborado por: MPSS Mariela Moreno Valdivia

Revisado por: Dr. Enrique Antonio Pedernera Astegiano.

¿Qué es?

Es una serie ordenada de pasos en la cual una célula existente se divide; este proceso implica el aumento de tamaño y de los componentes de la misma, así como la duplicación de su material genético. Es relevante aprenderlo y comprenderlo para entender desde el crecimiento del embrión hasta los procesos fisiopatológicos de diversas enfermedades, por ejemplo las neoplasias.

El ciclo celular se divide en dos fases: Interfase y Fase M.

→ **Interfase:** Ocurren todos los procesos celulares y bioquímicos necesarios para que la mitosis se pueda llevar a cabo, consiste en:

- a) **Fase G₁: (Gap1 o primer intervalo)** Las células crecen y sintetizan las proteínas necesarias para la división celular.
- b) **Fase de síntesis (S):** En esta fase se duplica el DNA.
- c) **Fase G₂ (intervalo, Gap2):** Se verifica que la duplicación del material genético haya concluido y que el DNA nuclear no presente daño.

→ **Fase M:** Mitosis. Se caracteriza por la separación de las dos cromátidas hermanas y la formación de dos células hijas idénticas. Consta de las siguientes fases:

- a) Profase
 - En donde los cromosomas se condensan y pueden visualizarse en el microscopio óptico; en el citoplasma se forma el huso mitótico a partir de los centrosomas
 - Al final de la profase desaparece la membrana nuclear y se observa la unión de microtúbulos del huso a los cinetocoros de cada una de las cromátidas hermanas (prometáfase).
- b) Metafase
 - Los cromosomas se encuentran unidos al huso por los cinetocoros y se alinean en un solo plano ecuatorial con respecto a los dos centrosomas. Un punto de control garantiza que cada cromosoma se encuentre fijado a las fibras del huso mitótico.
- c) Anafase
 - Se separan las cromátidas hermanas y migran a los polos opuestos
- d) Telofase
 - Los cromosomas llegan a los polos y se descondensan; la membrana nuclear se reintegra la formación de los dos núcleos.
- e) Citocinesis
 - Aquí el citoplasma se divide por el anillo contráctil, dando como resultado dos células hijas idénticas.

El resultado del ciclo celular es la formación de dos células idénticas a partir de una progenitora; las células son idénticas entre sí e idénticas a la célula que les dio origen. Esta identidad se produce porque durante la fase "S" se duplica el DNA formándose para cada cromosoma dos cromátidas hermanas con la misma secuencia génica. Durante la fase M se garantiza la correcta separación de las cromátidas y su integración al núcleo de cada célula hija manteniendo el número cromosómico original.

Al finalizar la Mitosis, ahora la célula puede reiniciar el ciclo celular pasando nuevamente a la fase G₁, o entrar en la fase G₀; aquí la célula entra en "latencia divisional", así que necesita de un estímulo para volver a dividirse, y poder pasar de G₀ a G₁. Ejemplo: fibras musculares cardiacas y neuronas.

Regulación del ciclo celular.

El ciclo celular es un proceso altamente regulado. El elemento principal de la regulación son los complejos **ciclina-cinasa**. Dicho complejo está compuesto por dos tipos de proteínas, las ciclinas y las cinasas dependiente de ciclina (**CDK**, por sus siglas en inglés). Las ciclinas se expresan de manera específica para cada una de las fases del ciclo celular. Dentro de las ciclinas las más importantes durante el ciclo celular son la **D, E, A, B**, las cuales actúan en ese orden durante el ciclo, Por ejemplo, la ciclina **D** que participa en el proceso de transición de la fase G₁ a la fase S. Dentro del complejo Ciclina-CDK, las cinasas en presencia de la ciclina se encuentran en su forma activa y fosforilan residuos de **serina y treonina** en proteínas blanco. La incorporación de grupos fosfatos desencadena procesos moleculares característicos de cada una de las fases; por ejemplo, la duplicación de los organelos de la fase G₁ o la síntesis de DNA en la fase S.

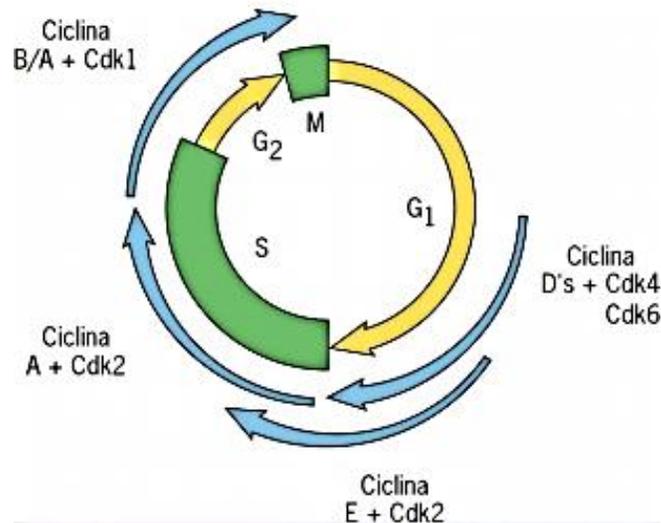


Figura 1. Representación de las oscilaciones de ciclinas y cinasas en las diferentes fases del ciclo celular. Modificado de "Biología molecular y celular" Karp 7 edición.

Complejo CDK-Ciclina	Ciclina	Cinasa
CDK-G1	Ciclina D	CDK4, CDK6
CDK-G1/S	Ciclina E	CDK2
CDK-S	Ciclina A	CDK2, CDK1
CDK-M	Ciclina B	CDK1

Figura 2. Resumen de las ciclinas y cinasas participan en la regulación positiva del ciclo celular.

Inhibidores del ciclo celular.

Los complejos CDK-Ciclina pueden ser inhibidos por un grupo de proteínas que tienen la capacidad de llevarlos a un estado inactivo, lo que detiene la progresión del ciclo. Estas proteínas inhibidoras son importantes para evitar una proliferación descontrolada de las células, por lo que se conocen como **proteínas supresoras de tumores**, ya que mutaciones en estas proteínas se observa frecuentemente en células neoplásicas. Ejemplos: de inhibidores del complejo CDK-ciclina son la **p16, p21 y la p27**.

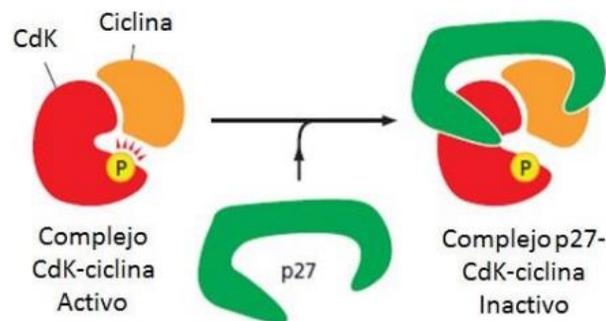


Figura 3. Imagen que representa la inhibición del complejo ciclina-cinasa por p27. El mecanismo es similar para **p21 y p16**. Modificado de "Biología molecular de la célula" Alberts 6 edición.

Punto de restricción y puntos de control.

Durante el ciclo celular hay puntos clave que se requieren para el inicio y progresión del ciclo celular cuando las condiciones de la célula cuando sean adecuadas, o cuando se haya duplicado completamente el DNA y no ocurran errores en su duplicación.

a) Punto de restricción.

Cuando la célula se encuentra en G1, existe el primer punto de verificación del ciclo celular, también conocido como el “punto de no retorno”, ya que las células que lo superan deben concluir el ciclo o sufrir apoptosis (muerte celular programada), el inicio de este proceso de verificación se produce con la activación del complejo CDK-G1 (**CDK4, 6 y Ciclina D**). En presencia de un mitógeno y con las condiciones ambientales idóneas, el complejo CDK-G1 se encuentra en estado activo por la inactivación de la proteína p16 que es su inhibidor. La activación del complejo CDK-G1 permite continuar con el ciclo celular. La clave de este avance es la activación del factor de transcripción **E2F** el cual es necesario para iniciar la duplicación del ADN, el paso de la fase G1 a la S. El factor **E2F**, se encuentra inactivo cuando está unido a la proteína **RB** (Retinoblastoma), **RB** es parte de la familia de las proteínas inhibidoras del ciclo, cuando **RB** es hiperfosforilado por el complejo CDK-G1, se desacopla **E2F** y permite la progresión del pasaje de la fase G1 a S.

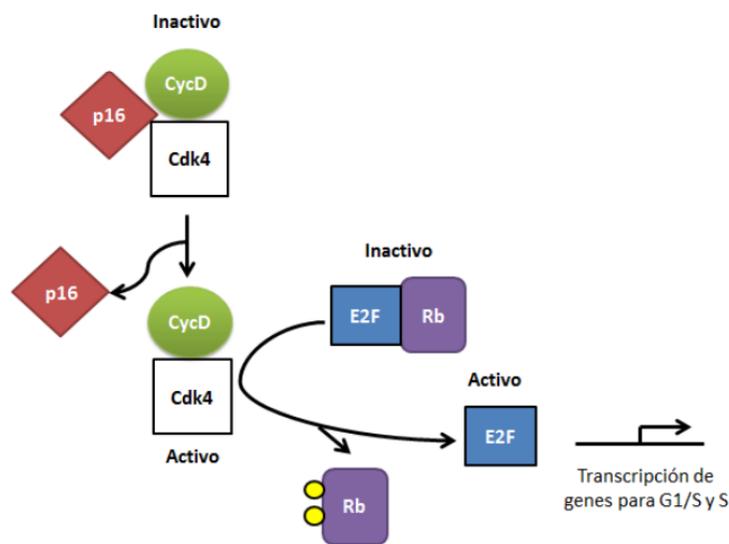


Figura 4. Imagen que representa el paso del punto de restricción y los eventos asociados. Se observan las inhibiciones a diferentes niveles, así como el papel que tiene p16 y RB durante este proceso.

b) Primer punto de control.

Al final de G1 y para la activación del complejo CDK-G1/S es importante la integridad del DNA de la célula. El daño del material genético desencadena un proceso que detiene el ciclo celular, e induce su reparación. En caso de daño al DNA se activan los complejos **ATM/ATR** lo que produce una elevación de la proteína **p53**; el aumento de **p53** induce la expresión de **p21** que inhibe los complejos **CDK-Ciclina** y detiene el ciclo celular, en caso de que el daño al DNA no pueda ser reparado **p53** inducirá el proceso de apoptosis. Dada la importancia de prevenir la duplicación de una célula con daño en el DNA, a la proteína **p53** también se le conoce como “el guardián del genoma”.

<Las mutaciones de **p53** se encuentran frecuentemente en células cancerosas>.

En la **ataxia telangiectasia** la falta de una copia funcional de **ATM** predispone para a la

aparición de cáncer o neoplasias.

c) Segundo punto de control.

Al final de fase G2, se verifica la integridad del material genético y en caso de que se encuentre dañado, **p21** activará los mecanismos para detener el ciclo. Al proseguir el ciclo celular se activa CDK-M e inicia la fase M que tiene un complejo mecanismo de control, que también está altamente regulado.

d) Tercer punto de control.

Al concluir el proceso de duplicación del material genético, las cromátidas hermanas se encuentran unidas por unas proteínas conocidas como **cohesinas**; la degradación de las **cohesinas** se realiza a través de una proteína conocida como **separasa**. La actividad enzimática de la **separasa** está bloqueada por otra proteína conocida como **segurina**. Cuando todos los cromosomas se han unido la huso mitótico, el complejo promotor de la anafase (**APC**, de sus siglas en inglés), se une a **Cdc 20** y degrada la **segurina**, en consecuencia se activa la **separasa**, que degrada las **cohesinas**, libera las cromátidas hermanas y permite la progresión de la anafase. Todo este complejo de proteínas que regulan la fase M, se denomina complejo promotor de la mitosis.

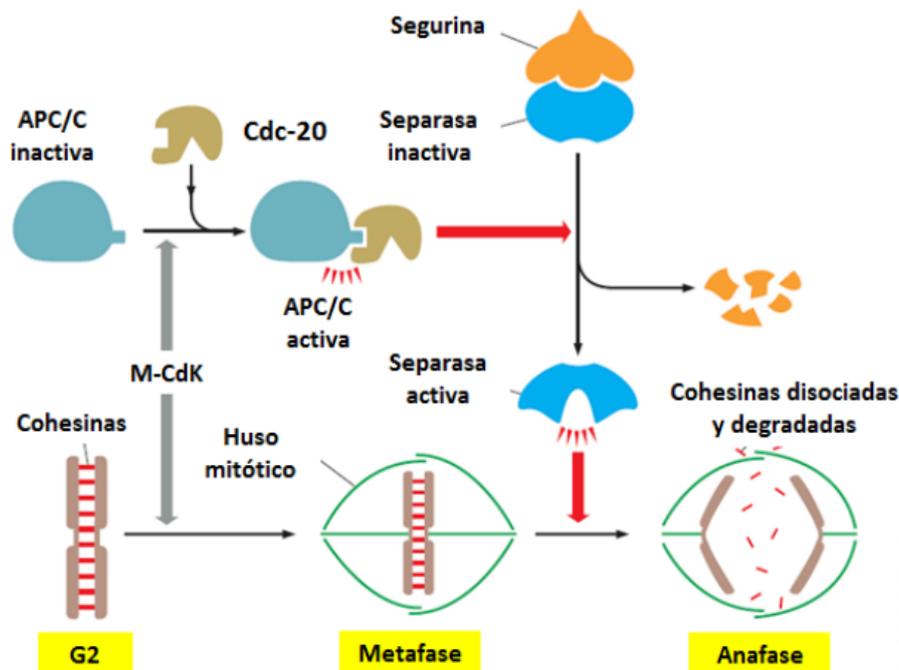


Figura 5. Imagen que representa el paso del punto de control que se encuentra entre metafase y anafase. Se observan las activaciones e inhibiciones a diferentes niveles, así como el papel que tienen **segurina** y **separasa** durante este proceso de separación de las cromátidas. Modificado de "Biología molecular de la célula" Alberts 6 edición.

Referencia:

- Escalona Múgica, Rene J. Ciclo celular. Departamento de Embriología y Genética. Facultad de Medicina UNAM.
- De Ita Ley Marlon. Sánchez Bringas MD. Fundamentos de Ciclo celular y conceptos básicos sobre su regulación. Departamentos de Embriología y Genética. Facultad de Medicina. UNAM