

Reguladores del ciclo celular

El sistema de control central del ciclo celular. Ciclinas, quinasas dependientes de ciclinas (Cdk) y el APC/C.

 [Google Classroom](#)  [Facebook](#)  [Twitter](#)  [Correo electrónico](#)

Introducción

En el artículo de [puntos de control del ciclo celular](#), analizamos el *porqué* de las transiciones del ciclo celular: los factores que considera una célula cuando decide si avanza o no en el ciclo celular. Estas incluyen señales externas (como las señales moleculares) e internas (como el daño del ADN).

Las señales como estas actúan al cambiar la actividad de los reguladores centrales del ciclo celular dentro de la célula. Estos reguladores centrales del ciclo celular pueden causar eventos clave, tales como la replicación del ADN o la separación de los cromosomas. También se cercioran de que los eventos del ciclo celular ocurran en el orden correcto y que una fase (como G_1) active el inicio de la fase siguiente (como S).

En este artículo, veremos algunos de los más importantes reguladores del ciclo celular: proteínas llamadas ciclinas, enzimas llamadas Cdk y un complejo enzimático llamado APC/C.

Ciclinas

Las **ciclinas** están entre los reguladores centrales más importantes del ciclo celular. Las ciclinas son un grupo de proteínas relacionadas, y en seres humanos y la mayoría de los demás eucariontes existen cuatro

tipos básicos: ciclinas de G_1 , ciclinas de G_1/S , ciclinas de S y ciclinas de M.

Como los nombres sugieren, cada ciclina está asociada a una fase, transición o grupo de fases particular en el ciclo celular y ayuda a impulsar los eventos de esa fase o período. Por ejemplo, la ciclina de M promueve los eventos de la fase M, tales como la descomposición de la envoltura nuclear y la condensación de los cromosomas^{1,2}.

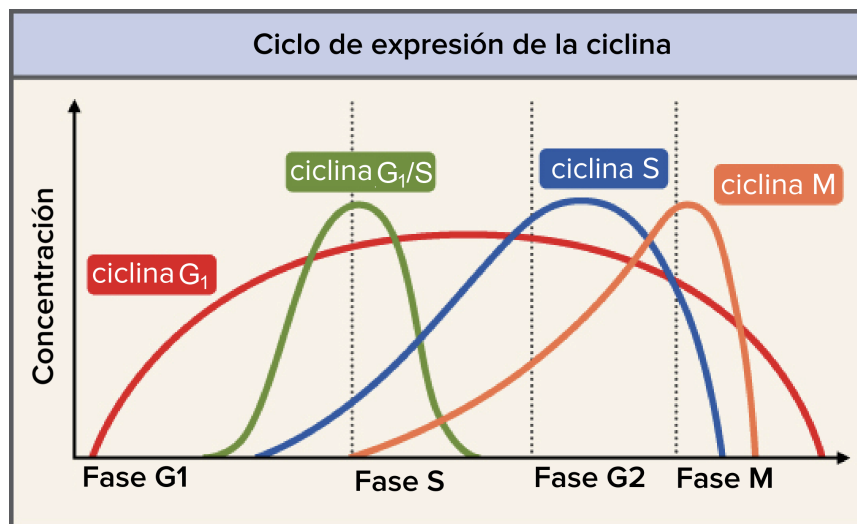


Imagen modificada de "Control del ciclo celular: Figura 2", de OpenStax College, Biología (CC BY 3.0). Modificación del trabajo original de WikiMaMa.

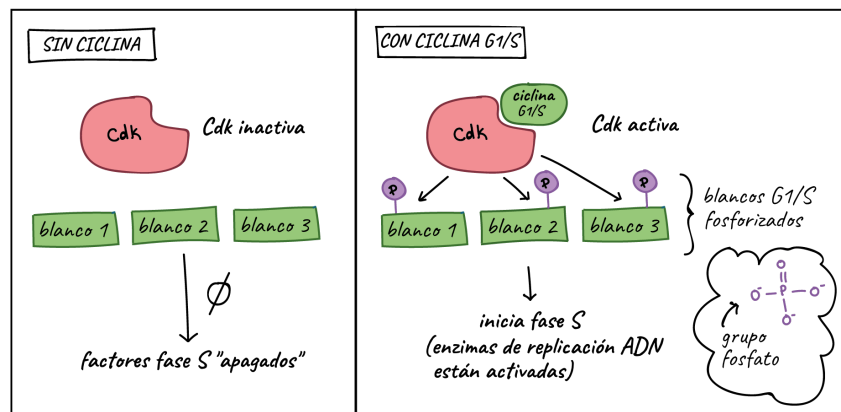
Los niveles de las diferentes ciclinas varían considerablemente a lo largo del ciclo celular, como se muestra en el diagrama de la derecha. Una ciclina típica se presenta en niveles bajos en la mayor parte del ciclo, pero aumenta intensamente en la fase donde es necesaria. La ciclina M, por ejemplo, alcanza dramáticamente su pico en la transición de la fase G_2 a la M. Las ciclinas G_1 son diferentes en que son necesarias durante la mayor parte del ciclo celular.

Cinasas dependientes de ciclinas

Para promover el ciclo celular, una ciclina debe activar o inactivar muchas proteínas blanco en el interior de la célula. Las ciclinas dirigen

los acontecimientos del ciclo celular mediante la asociación con una familia de enzimas llamadas **quinasas dependientes de ciclina (Cdks)**. Una Cdk solitaria es inactiva, pero la unión a una ciclina la activa, la vuelve una enzima funcional y le permite que modifique proteínas blanco.

¿Cómo funciona esto? Las Cdk son **quinasas**, enzimas que fosforilan (unen a grupos fosfatos) proteínas blanco específicas. La unión del grupo fosfato actúa como un interruptor y hace a la proteína más o menos activa. Cuando una ciclina se une a Cdk, tiene dos efectos importantes: activa la Cdk como una quina, pero también dirige a la Cdk a un conjunto específico de proteínas blanco, las apropiadas para el periodo del ciclo celular controlado por la ciclina. Tal sería el caso de las ciclinas G_1/S que envían las Cdk a blancos de la fase S (y así estimulan la replicación del ADN por ejemplo), mientras que las ciclinas M envían las Cdk a blancos de la fase M (y provocan que se rompa la membrana nuclear, entre otros).



En general, los niveles de Cdk se mantienen relativamente constantes a lo largo del ciclo celular, pero la actividad de Cdk y las proteínas blanco cambian a medida que los niveles de las diversas ciclinas suben y bajan. Además de necesitar una compañera ciclina, las Cdk también deben fosforilarse en un sitio en particular para estar activas (no se muestra en los diagramas de este artículo) y también pueden regularse negativamente mediante la fosforilación de otros sitios^{3,4}.

Las ciclinas y las Cdk están muy conservadas evolutivamente, lo que significa que se encuentran en muchos tipos diferentes de especies, desde las levaduras hasta las ranas y los humanos. Los detalles del sistema varían un poco: por ejemplo, las levaduras tienen solo una Cdk, mientras que los humanos y otros mamíferos tienen varias Cdk que se utilizan en diferentes fases del ciclo celular. (Sí, esta es una pequeña excepción a la regla "los niveles de las Cdk no cambian"). Pero los principios básicos son muy similares, así que las Cdk y los diferentes tipos de ciclinas pueden encontrarse en cada especie.⁵

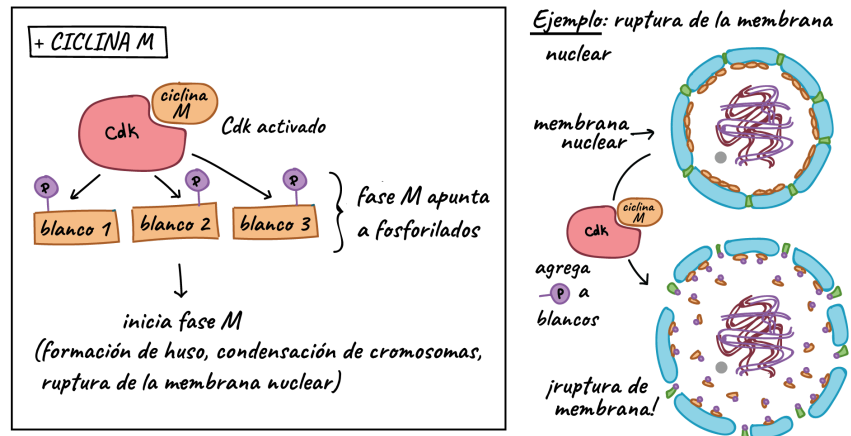
Factor promotor de la maduración (MPF)

Un ejemplo famoso de cómo las ciclinas y las Cdk trabajan juntas para controlar la transición del ciclo celular es el del **factor promotor de la maduración (MPF)**. El nombre se remonta a la década de 1970, cuando los investigadores encontraron que las células en la fase M contenían un factor desconocido que podría forzar a los óvulos de la rana (atoradas en la fase G_2) a entrar a la fase M. En la década de los 80 se descubrió que esta misteriosa molécula, llamada MPF, era una Cdk unida a su pareja ciclina M^6 .

MPF es un buen ejemplo de cómo las ciclinas y Cdk pueden trabajar juntas para promover una transición del ciclo celular. Igual que una ciclina típica, la ciclina M se mantiene en niveles bajos durante la mayoría del ciclo celular, pero se acumula a medida que la célula se aproxima a la transición G_2/M . Conforme la ciclina de M se acumula, se fija a las Cdk ya presentes en la célula, y forma los complejos que se preparan para activar la fase M. Una vez que estos complejos reciben una señal adicional (fundamentalmente, una confirmación de que el ADN de la célula está intacto), se activan y ponen en acción los eventos de la fase M^7 .

Los complejos de MPF agregan etiquetas de fosfato a varias proteínas diferentes en la envoltura nuclear, lo que resulta en su descomposición

(un evento clave de la fase M temprana); también activan blancos que promueven la condensación de los cromosomas y otros eventos de la fase M. El papel de MPF en la descomposición de la envoltura nuclear se muestra en forma simplificada en el diagrama siguiente.



El complejo promotor de la anafase/ciclosoma (APC/C)

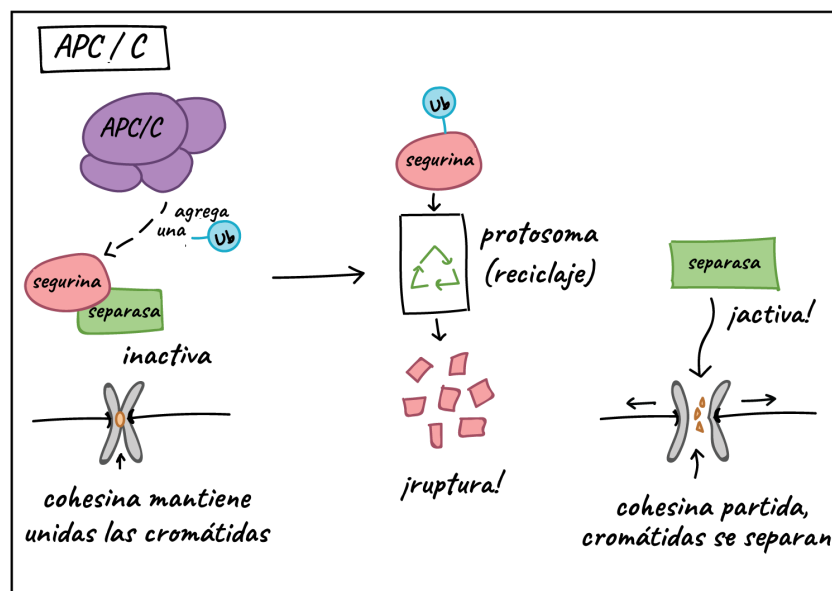
Además de inducir los eventos de la fase M, el MPF también provoca su propia destrucción mediante la activación del **complejo promotor de la anafase/ciclosoma (APC/C)**, un complejo proteico que causa que las ciclinas M se destruyan a partir de la anafase. La descomposición de las ciclinas M expulsa a la célula de la mitosis y permite que las nuevas células hijas entren a G₁. El APC/C también causa la destrucción de las proteínas que mantienen las cromátidas hermanas juntas y permite que se separen en la anafase y se muevan hacia polos opuestos de la célula.

¿Cómo hace su trabajo el APC/C? Como una Cdk, el APC/C es una enzima, pero tiene un tipo de función diferente al de una Cdk. En lugar de unir un grupo fosfato a su objetivo, se añade una pequeña etiqueta proteica llamada **ubiquitina (Ub)**. Cuando un blanco es marcado con ubiquitina, se envía al **proteasoma**, que puede considerarse como la papelera de reciclaje de la célula, y se destruye. Por ejemplo, el APC/C adhiere una etiqueta de ubiquitina a las ciclinas M, lo que causa que

estas sean degradadas por el proteasoma y permite que las células hijas recién formadas entren en la fase G_1 ⁸.

El APC/C también utiliza etiquetas de ubiquitina para provocar la separación de las cromátidas hermanas durante la mitosis. Si el APC/C recibe las señales adecuadas en la metafase, pone en marcha una cadena de eventos que destruye la **cohesina**, el adhesivo proteico que mantiene juntas a las cromátidas hermanas^{8,9}.

- El APC/C primero adiciona una etiqueta de ubiquitina a una proteína llamada segurina, que la envía a reciclaje. La **segurina** normalmente se une e inactiva una proteína llamada separasa.
- Cuando la segurina es enviada a reciclaje, la separasa se activa y puede hacer su trabajo. La **separasa** disgrega la cohesina que mantiene unidas a las cromátidas hermanas y les permite separarse.



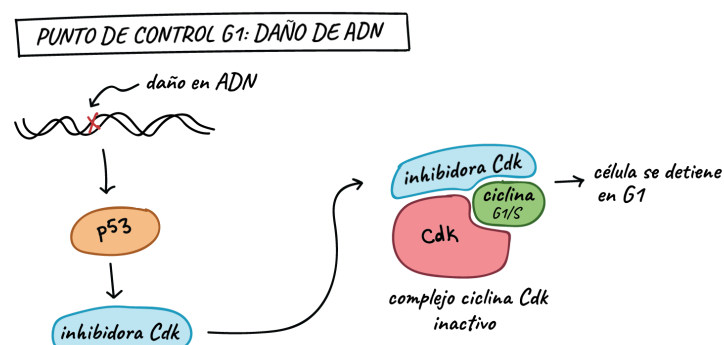
Puntos de control y reguladores

Las Cdk, ciclinas y APC/C son reguladores directos de las transiciones del ciclo celular, pero no siempre están al mando. Por el contrario,

responden a las señales que provienen de dentro y fuera de la célula. Estas señales influyen sobre la actividad de los reguladores centrales para determinar si la célula avanza en el ciclo celular. Las señales positivas, como los factores de crecimiento, típicamente aumentan la actividad de las Cdk y ciclinas, mientras que las negativas, como el daño al ADN, generalmente disminuyen o bloquean la actividad.

A modo de ejemplo, veamos cómo el daño del ADN detiene el ciclo celular en G_1 . El daño del ADN puede suceder, y sucederá, en muchas células del cuerpo humano durante la vida de una persona (por ejemplo, debido a los rayos UV del sol). Las células deben ser capaces de hacer frente a este daño, reparándolo si es posible y previniendo la división celular si no es posible. Una proteína llamada p53 es clave en la respuesta al daño del ADN, es un famoso supresor tumoral a menudo descrito como "el guardián del genoma".¹⁰

El p53 trabaja en múltiples niveles para asegurar que las células no transmitan su ADN dañado a través de la división celular³. Primero, detiene el ciclo celular en el punto de control G_1 al activar la producción de las proteínas **inhibidoras de Cdk (CKI)**. Las proteínas CKI se fijan a los complejos Cdk-ciclina y bloquean su actividad (ve el diagrama siguiente), ganando tiempo para la reparación del ADN. El segundo trabajo de p53 es activar las enzimas de reparación del ADN. Si el daño al ADN no es reparable, p53 desempeñará su tercer y último papel: activar la muerte celular programada para que el ADN dañado no sea transmitido.



Al asegurar que las células no se dividen cuando su ADN está dañado, p53 previene que las mutaciones (cambios en el ADN) se transmitan a las células hijas. Cuando p53 está defectuoso o ausente, las mutaciones se acumulan rápidamente, lo que puede conducir al cáncer. De hecho, de todo el genoma humano completo, p53 es el gen que está mutado con mayor frecuencia en los cánceres.¹¹ p53 y la regulación del ciclo celular son los temas principales de estudio de los investigadores que trabajan en nuevos tratamientos contra el cáncer.

[\[Ocultar referencias\]](#)

Este artículo está autorizado bajo una licencia [CC BY-NC-SA 4.0](#).

Referencias citadas:

1. Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V. y Jackson, R. B. (2011). The cell cycle (El ciclo celular). En *Campbell biology* (10a ed.). San Francisco, CA: Pearson, 244.
2. Cooper, GM. (2000). The nucleus during mitosis (El núcleo durante la mitosis). En *The cell: a molecular approach*. (2a ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates. Consultado en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9890/>.
3. OpenStax College, Biología. (29 de septiembre de 2015). Control of the cell cycle (Control del ciclo celular). En *OpenStax CNX*. Consultado en <http://cnx.org/contents/185cbf87-c72e-48f5-b51e-f14f21b5eabd@9.87:53/Control-of-the-Cell-Cycle>.
4. Raven, P. H., Johnson, G. B., Mason, K. A., Losos, J. B. y Singer, S. R. (2014). How cells divide (¿Cómo se dividen las células?). En *Biology (Biología)* (10a ed., AP ed.). Nueva York, NY: McGraw-Hill, 200-201.

5. Lim, Shuhui y Kaldis, Philipp. (2013). Cdks, cyclins and CKIs: Roles beyond cell cycle regulation (Cdk, ciclinas y CKI: papeles más allá de la regulación del ciclo celular). *Development* 140, 3079. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.091744>.
6. Masui, Y. (2001). From oocyte maturation to the in vitro cell cycle: the history of discoveries of Maturation-Promoting Factor (MPF) and Cytostatic Factor (CSF) [De la maduración de oocitos al ciclo celular in vitro: la historia de los descubrimientos del factor promotor de la maduración (MPF) y el factor citostático (CSF)]. En *Differentiation* 69, 1-17.
7. Mailand, Neils, Podtelejnikov, A. V., Groth, A, Mann, M, Bartek, J. y Lukas, J. (2002). *The EMBO Journal* 21(21), 5911-5920. <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/cdf567>.
8. Cooper, G. M. (2000). The events of M phase (Los eventos de la fase M). En *The cell: A molecular approach* (2a ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates. Consultado en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9958/>.
9. Raven, P. H., Johnson, G. B., Mason, K. A., Losos, J. B. y Singer, S. R. (2014). How cells divide (¿Cómo se dividen las células?). En *Biology* (10a ed., AP ed.). Nueva York, NY: McGraw-Hill, 201.
10. Lane, D. P. (1992). Cancer. p53, guardian of the genome (Cáncer. p53, el guardián del genoma). *Nature* 358(6381), 15-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614522>.
11. Vogelstein, B., Sur, S. & Prives, C. (2010). p53: the most frequently altered gene in human cancers (p53: el gen alterado con más frecuencia en los cánceres humanos). *Nature Education*, 3(9), 6. Consultado en <http://www.nature.com/scitable/topicpage/p53-the-most-frequently-altered-gene-in-14192717>.

Referencias:

Anaphase-promoting complex (Complejo promotor de la anafase). (9 de octubre de 2015). Extraído el 13 de octubre, 2015 de Wikipedia: https://en.wikipedia.org/wiki/Anaphase-promoting_complex.

CDK. (2014). En *Scitable*. Tomado de <http://www.nature.com/scitable/topicpage/cdk-14046166>.

CDK-activating kinase (Cinasa que activa CDK). (5 de agosto de 2015). Extraído el 13 de octubre de 2015 de Wikipedia: https://en.wikipedia.org/wiki/CDK-activating_kinase.

Cooper, GM. (2000). The nucleus during mitosis (El núcleo durante la mitosis). En *The cell: a molecular approach*. (2a ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates. Tomado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9890/>.

Cooper, G. M. (2000). The events of M phase (Los eventos de la fase M). En *The cell: A molecular approach* (2a ed.). Sunderland, MA: Sinauer Associates. Consultado en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9958/>.

Cyclin (Ciclina). (29 de julio de 2015). Extraído el 13 de octubre de 2015 de Wikipedia: <https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclin>.

Cyclin-dependent kinase (Cinasa dependiente de ciclina). (14 de septiembre de 2015). Extraído el 13 de octubre de 2015 de Wikipedia: https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclin-dependent_kinase.

Cyclin-dependent kinase inhibitor protein (Proteína inhibidora de cinasa dependiente de ciclina). (4 de febrero de 2015). Extraído el 13

de octubre de 2015 de Wikipedia: https://en.wikipedia.org/wiki/Cyclin-dependent_kinase_inhibitor_protein.

Lane, D. P. (1992). Cancer. p53, guardian of the genome (Cáncer. p53, el guardián del genoma). *Nature* 358(6381), 15-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1614522>.

Lim, Shuhui y Kaldis, Philipp. (2013). Cdks, cyclins and CKIs: Roles beyond cell cycle regulation (Cdk, ciclinas y CKI: papeles más allá de la regulación del ciclo celular). *Development* 140, 3079-3093. <http://dx.doi.org/10.1242/dev.091744>.

Liu, Y. y Kulesz-Martin, M. (2001). p53 protein at the hub of cellular DNA damage response pathways through sequence-specific and non-sequence-specific DNA binding (La proteína p53 en el eje de las vías de respuesta de daño en el DNA celular a través de la unión de ADN de secuencia específica y no específica). *Carcinogenesis*, 22(6), 851-860. <http://dx.doi.org/10.1093/carcin/22.6.851>.

Mailand, Neils, Podtelejnikov, A. V., Groth, A, Mann, M, Bartek, J. y Lukas, J. (2002). *The EMBO Journal* 21(21), 5911-5920. <http://dx.doi.org/10.1093/emboj/cdf567>.

Masui, Y. (2001). From oocyte maturation to the in vitro cell cycle: the history of discoveries of Maturation-Promoting Factor (MPF) and Cytostatic Factor (CSF) [De la maduración de oocitos al ciclo celular in vitro: la historia de los descubrimientos del factor promotor de la maduración (MPF) y el factor citostático (CSF)]. En *Differentiation* 69, 1-17.

OpenStax College, Biología. (29 de septiembre de 2015). Control of the cell cycle (Control del ciclo celular). En *OpenStax CNX*. Extraído de <http://cnx.org/contents/185cbf87-c72e-48f5-b51e-f14f21b5eabd@9.87:53/Control-of-the-Cell-Cycle>.

P21. (6 de julio de 2016). Consultado el 24 de julio de 2016 en Wikipedia: <https://en.wikipedia.org/wiki/P21>.

P53. (11 de octubre de 2015). Extraído el 13 de octubre de 2015 de Wikipedia: <https://en.wikipedia.org/wiki/P53>.

Raven, P. H., Johnson, G. B., Mason, K. A., Losos, J. B., y Singer, S. R. (2014). How cells divide (¿Cómo se dividen las células?). En *Biology (Biología)* (10a ed., AP ed., págs. 187-206). Nueva York, NY: McGraw-Hill.

Reece, J. B., Urry, L. A., Cain, M. L., Wasserman, S. A., Minorsky, P. V., y Jackson, R. B. (2011). The cell cycle (El ciclo celular). En *Campbell biology (Biología de Campbell)* (10a ed., págs. 232-250). San Francisco, CA: Pearson.

Vogelstein, B., Sur, S. & Prives, C. (2010). p53: the most frequently altered gene in human cancers (p53: el gen alterado con más frecuencia en los cánceres humanos). *Nature Education*, 3(9), 6. Consultado en <http://www.nature.com/scitable/topicpage/p53-the-most-frequently-altered-gene-in-14192717>.