

Ciclo celular: maquinaria y frenos

Emilio Rojas del Castillo

OBJETIVO: conocer la secuencia que sigue el ciclo celular y sus mecanismos de control.

INTRODUCCION

La naturaleza ha creado elegantes soluciones para el complejo problema de la regulación del ciclo celular: numerosos procesos constitutivos necesarios para el crecimiento de las células y estrictos controles que la preparan para la división. Cualquier error o mal funcionamiento de estos controles llevaría a la destrucción celular y representaría el origen molecular de desórdenes proliferativos, como en el caso del cáncer.

Mediante diversas técnicas se han identificado muchas de las proteínas que regulan estos procesos del ciclo de la división celular. La estrategia clásica para entender las funciones de las proteínas ha sido la genética, que utiliza genes mutados para alterar la función de las proteínas. Otro método consiste en modificar la función de la proteína mediante ligandos que permean la membrana celular y se unen a la proteína en su ambiente intracelular. Esta técnica, al igual que la utilización de mutantes sensibles a la temperatura, permite alterar la función de la proteína sólo bajo ciertas condiciones; estas alteraciones incluyen la pérdida total o la reactivación de la función de la proteína.

CICLO CELULAR

Los dos sucesos fundamentales de la proliferación celular son la replicación del DNA y la división celular, cuyo resultado es la formación de dos células hijas a partir de una progenitora. De esta manera, la replicación debe ocurrir necesariamente antes de la segregación de los cromosomas y de la división celular para asegurar la fidelidad de la transmisión de toda la información genética. El ciclo celular ha sido dividido tradicionalmente en dos periodos: interfase y mitosis. Posteriormente la interfase se dividió en tres subfases: G₁ o fase "gap 1", en la cual la célula se

prepara para la replicación del DNA; fase S o de síntesis del DNA, en la que es generada una copia de todo el genoma, y fase G₂ o "gap 2", momento en el cual la célula se prepara para entrar en división.

La mitosis es el periodo en el que las dos copias del DNA se segregan y la célula se divide en dos células genéticamente iguales. El inicio y el término del ciclo celular ocurren mientras las células pasan de un estado de proliferación a uno quiescente, también conocido como estado o fase G₀, en el cual el metabolismo fundamental de la célula es bajo, incluidas muchas de las funciones habitualmente activas, como la transcripción y la síntesis de proteínas. La falta de factores de crecimiento puede propiciar el ingreso de una célula al estado de G₀; de igual manera, la adición o la presencia de estos factores pueden hacer que una célula vuelva a entrar en las otras fases del ciclo celular. Una célula también puede salir del ciclo celular para llevar a cabo procesos de diferenciación o de muerte celular programada (apoptosis). Muchas señales complejas interactúan para determinar el destino celular y especifican cuándo la célula debe estar en estado quiescente, cuándo dividirse, diferenciarse o bien caer en fase de apoptosis.

LA MAQUINARIA CELULAR Y SUS FRENOS

Los elementos responsables del control del ciclo celular de una fase a la otra son las proteínas conocidas como cinasas y fosfatasas, que se activan y desactivan mutuamente.

Las cinasas dependientes de ciclinas (Cdk) son las encargadas de fosforilar varios sustratos críticos durante la progresión del ciclo celular. Los niveles de las Cdk se mantienen invariables durante todo el ciclo celular, aunque sus actividades son reguladas por su interacción con otras proteínas llamadas ciclinas, cuyos niveles fluctúan durante el ciclo.

El punto del ciclo celular en el cual las ciclinas se expresan en su máximo nivel varía de una célula a otra y puede cambiar notablemente entre células transformadas y no transformadas. Se ha notificado la presencia de varias ciclinas a lo largo de toda la escala evolutiva; en mamíferos, la ciclina D se relaciona con la fase G_1 , la ciclina E con la transición entre la fase G_1 y la fase S, la ciclina A con el avance de la fase S, así como con la transición entre la fase G_2 y la fase M, y la ciclina B con el paso de la fase G_2 a la fase M.

Fase G_1 y transición G_1 -S

La fase G_1 es un punto crítico en el cual la célula "decide" si se debe entrar o no a otra ronda de división. Debido a esto, no es de sorprender que las proteínas participantes en la progresión de la fase G_1 estén mutadas con frecuencia en la mayoría de los cánceres humanos; en realidad, han sido en los últimos años uno de los blancos más atractivos para el desarrollo de nuevos agentes antineoplásicos.

La progresión de G_0 a G_1 es desencadenada por la unión de factores de crecimiento extracelulares con receptores de superficie específicos. Las cascadas de transducción de señales, después de esta precipitación, activan procesos intracelulares requeridos para la proliferación, incluyendo la transcripción y la traducción de muchos factores necesarios durante el ciclo celular. De estos factores, las ciclinas G_1 (en particular las de la familia D) son las que forman complejos activos con varias Cdk. Los complejos Cdk-ciclina liberan el freno en el ciclo celular, lo cual permite a la célula evolucionar hacia la fase S.

Fases S y G_2 y transición G_2 -M

Durante el control de los complejos Cdk-ciclina G_1 , la célula progresa hacia la fase S, donde un complicado acoplamiento de DNA, polimerasas, primasas, helicasas, topoisomerasas y factores accesorios duplica el genoma. De manera independiente, la replicación de los centros organizadores de microtúbulos debe ocurrir para asegurar los sitios de unión bipolar para la formación del huso mitótico. Al concluir la replicación del DNA, la célula ingresa a la fase G_2 , que es un periodo activo en la producción de proteínas necesarias para la división celular.

Fase M o mitosis

Aunque existe desde hace algunas décadas un consenso general sobre la mitosis, los detalles de su regulación han suscitado interés en fechas recientes. Después de la activación del complejo Cdk-ciclina (Cdk₂-ciclina B) y la condensación de los cromosomas, las cromátides hermanas son separadas hacia los polos mediante el

huso mitótico. La formación del huso requiere una reorganización de los microtúbulos y un aumento de la despolimerización de los microtúbulos, lo cual provoca una reducción de su tamaño.

Puntos de vigilancia

Para asegurar la integridad de la célula y su material genético, los procesos del ciclo celular deben ocurrir en una secuencia bien definida; ciertos fenómenos deben concluir antes de empezar otros. Las vías de señalización de la vigilancia existen en el ciclo celular para asegurar el orden y el tiempo adecuados para llevar a cabo los procesos requeridos durante el ciclo celular.

En general, la función de estos puntos de vigilancia es proporcionar el tiempo necesario para que termine alguna función (p. ej., la replicación del DNA o su reparación); sin embargo, algunas lesiones del DNA pueden inducir o activar un punto de vigilancia.

Un factor relevante en el ciclo es la interfase G_1 -S (denominado en los organismos multicelulares punto de restricción), en la cual la célula debe estar capacitada para completar todo el ciclo celular. En levaduras, se vigila en este punto el tamaño de la célula y también la cantidad de nutrientes necesarios para completar el ciclo celular. Si estas condiciones no se presentan, entonces la célula se detiene en la fase G_1 .

Mediante análisis genéticos se han identificado algunos genes cuyos productos controlan la integridad y la replicación del DNA. En mamíferos existe un punto de restricción dependiente del daño al DNA en la fase G mediado por el gen supresor de tumor p53. Sin embargo, este gen no es necesario para el crecimiento normal de la célula, pero sí para reconocer el daño del DNA por irradiación con rayos X, que causa una detención en el ciclo celular que permite la reparación del daño.

Existe también otro punto de vigilancia, éste en la fase G_2 , que puede ser activado por inhibición de la topoisomerasa II. Las topoisomerasas regulan la topología del DNA, el desenrollamiento del DNA durante la transcripción, la replicación y la condensación del mismo durante la división celular. Mientras que la topoisomerasa I es constitutivamente activa, la expresión y la actividad de la topoisomerasa II es mayor durante las fases G_2 y M. En ausencia de daño al DNA, la supresión selectiva de la topoisomerasa II provoca la detención durante la fase G_2 .

Se ha informado también la existencia de un punto de vigilancia en la mitosis que revisa la formación del huso mitótico. Una señal de unión incorrecta a los cinetocoros, o también una falla en la estructura del huso, previene la separación de los cromosomas y la salida de la mitosis. De esta forma, si la célula pasa este último punto de revisión se divide y las dos células hijas entran en la fase G_1 , con lo cual se completa el ciclo celular.

BIBLIOGRAFIA

- Belshaw PJ, Ho SN, Crabtree GR et al. Controlling protein association and subcellular localization with a synthetic ligand that induces heterodimerization of proteins. *Proc Natl Acad Sci: USA* 1996; 93:4604-4607.
- Brown EJ, Beal PA, Keith CT et al. Control of p70 kinase by kinase activity of FRAP in vivo. *Nature* 1995;377:441-446.
- Downes CS, Clarke DJ, Mullinger AM et al. A topoisomerase II-dependent G2 cycle checkpoints in mammalian cells. *Nature* 1994;372:467-470.
- Hartwell LH, Weinert TA. Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science* 1989;246:629-634.
- Hunter T. Braking the cycle. *Cell* 1993;75:839-841.
- Johnston GC, Pringle JR, Hartwell LH. Coordination of growth with cell division in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Exp Cell Res* 1977;105:79-98.
- Murray AW. Creative blocks: cell-cycle checkpoints and feedback controls. *Nature* 1992;359:599-604.
- Weinert TA, Hartwell LH. The RAD9 gene controls the cell cycle response to DNA damage in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* 1988;241:317-322.
- Williams GT, Smith CA. Molecular regulation of apoptosis: genetic controls of cell death. *Cell* 1993;74:777-779.
- Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. *Int Rev Cytol* 1980;68:251-306.