

# El ciclo celular

Leonardo David Lomanto Díaz\*

Óscar Leonel Ortiz Cala\*

César Orlando Bretón Pinto\*

Álvaro Iván Gómez Lizcano\*

Viviana Matilde Mesa Cornejo, Biol., PhD\*\*

## Resumen

El proceso conocido como ciclo celular es de gran importancia para la célula ya que tiene como función la formación completa de una nueva célula, evitando en lo posible la creación de células con múltiples errores, lo cual le permite al organismo permanecer en un constante equilibrio, previniendo así aquellos desórdenes que puedan perjudicar su salud; de esta manera, todas las células están controladas por proteínas que no permiten que se presenten situaciones desastrosas para un ser vivo. [Lomanto LD, Ortiz OL, Bretón CO, Gómez AI, Mesa VM. *El ciclo celular. MEDUNAB 2003; 6(16): 21 - 29*]

**Palabras clave:** Ciclo celular, factor promotor de mitosis, proteína Rb o 104, ciclinas, cinasas.

## Introducción

El ciclo celular es la base para la reproducción de los organismos. Su función no es solamente originar nuevas células sino asegurar que el proceso se realice en forma debida y con la regulación adecuada. Un ciclo celular típico se da en dos fases gigantes que son: la interfase que se divide en tres fases: G1, S y G2 y la mitosis que se divide en profase, prometáfase, metafase, anafase, telofase y citocinesis;<sup>1</sup> En la Interfase, en G1 se produce la acumulación del ATP necesario para el proceso de división y el incremento de tamaño celular; la fase S se caracteriza por la replicación del DNA nuclear; finalmente, en G2, que es el tiempo que transcurre entre la fase S y el inicio de la Mitosis, la célula se prepara para mitosis.<sup>1, 2</sup> Por último, el ciclo celular culmina con la mitosis, donde se divide la cromatina duplicada de modo tal que cada célula hija obtenga una copia del material genético o sea un cromosoma de cada tipo. El final de la mitosis da cabida a un nuevo ciclo en G1 o puede que la célula entre en fase Go que corresponde a un estado de reposo especial característico de algunas células, en el cual puede permanecer por días, meses y a veces años.<sup>1-3</sup>

Como todo proceso orgánico, el ciclo celular está sujeto a regulación. Ésta es realizada en sitios específicos llamados puntos de control o de chequeo, que pueden frenar o disparar diversos procesos que le permitan a la célula proseguir con su ciclo normal de replicación del material genético, crecimiento y división. La función de la regulación, básicamente es realizada por proteínas específicas conocidas como cinasas (kdc) y ciclinas (ciclinas A ó B).<sup>4</sup>

El objetivo de esta revisión contempla principalmente la regulación del ciclo celular, por lo cual se hace énfasis en los puntos de control y sólo mencionaremos brevemente el significado de la mitosis de las etapas que comprenden la interfase.

## Definición

El ciclo de división celular es el mecanismo a través del cual todos los seres vivos se propagan.<sup>3</sup> En los organismos unicelulares la división celular implica una verdadera reproducción, ya que por este proceso se producen dos células hijas que maduran y se convierten en dos individuos distintos. En los organismos multicelulares se requieren muchas más secuencias de divisiones celulares para crear un nuevo individuo; la división celular también es necesaria en el cuerpo para reemplazar las células perdidas por desgaste, mal funcionamiento o por muerte celular programada.<sup>1, 5</sup> Es importante señalar que en las células somáticas, la células producidas son genética, estructural y funcionalmente idénticas tanto a la célula materna como entre sí, a menos que hayan sufrido mutaciones. Las células nuevas heredan un duplicado exacto de la información “hereditaria” (genética) de la célula “materna” (madre). Para que esto se lleve a cabo es necesario que la célula coordine un conjunto complejo de procesos citoplasmáticos y nucleares.<sup>1, 6</sup>

En las células eucariotas, el problema de dividir exactamente el material genético es muy complejo por la serie de procesos que deben ocurrir para lograr este objetivo. La solución a este problema está dada por un conjunto de pasos llamado ciclo celular, el cual a su vez se divide en dos estados: mitosis e interfase (figura 1).

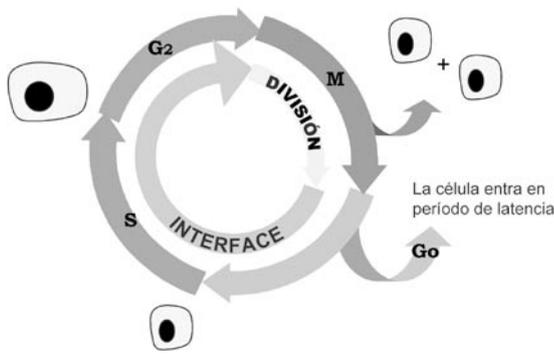
Antes de que una célula pueda comenzar la mitosis y dividirse efectivamente debe duplicar su ADN cromosómico, sintetizar mayor cantidad de histonas y otras

\* Estudiante de medicina, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Bucaramanga, Colombia.

\*\* Profesor Asociado, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Colombia.

**Correspondencia:** Sr. Lomanto, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Bucaramanga, Calle 157 # 55-19, Cañaveral Parque, Bucaramanga, Colombia. E-mail: culebro3@hotmail.com

Artículo recibido: agosto 14 de 2002; aceptado: febrero 16 de 2003.



**Figura 1. Las cuatro fases sucesivas del ciclo de una célula eucariota típica.** Durante la interfase la célula crece continuamente; durante la fase M se divide. La replicación del ADN se produce únicamente durante la fase S de la interfase.

proteínas asociadas al ADN de los cromosomas, producir una reserva adecuada de organelos para las dos células hijas y ensamblar las estructuras necesarias para que se lleven a cabo la mitosis y la citocinesis. Estos procesos preparatorios ocurren durante la interfase, que a su vez se divide en tres etapas: G1, S, G2.<sup>1, 7, 8</sup>

## Etapas de la interfase

*El inicio de un nuevo ciclo: fase G1.* La fase G1 que sigue a la citocinesis y precede a la fase S es un período de actividad bioquímica intensa. La célula incrementa el material enzimático, sus organelos se replican, así como otras moléculas y estructuras citoplasmáticas también aumentan en número; en consecuencia, la célula aumenta en tamaño. Algunas estructuras son sintetizadas por la célula; entre estas se encuentran microtúbulos, microfilamentos de actina y los ribosomas, los cuales están compuestos por subunidades proteicas.<sup>2, 9, 10</sup> Las estructuras membranosas como el aparato de Golgi, los lisosomas, las vacuolas y las vesículas se derivan del retículo endoplásmico, el cual se renueva y aumenta en tamaño por la síntesis de proteínas y lípidos. También hay replicación de mitocondrias y cloroplastos previamente existentes. Las células en G1 pueden detener su progresión en el ciclo y entrar en un estado de reposo especial, llamado Go (G cero), donde pueden permanecer durante días, semanas o años antes de volver a proliferar y en ocasiones nunca más dividirse, como por ejemplo las fibras musculares esqueléticas que no se dividen, pero sí renuevan sus organelos citoplasmáticos.<sup>11, 12</sup>

*Senescencia celular: fase Go.* El estado de Go es de reposo y ausencia de crecimiento, que difiere de todos los estados que experimenta el ciclo celular. La ausencia de factores de crecimiento apropiados llevan a las células a una especie de latencia en el ciclo celular, en el cual el sistema de control no avanza a través de G1, ya sea porque es incapaz o porque no lo necesita; además, si se suprimen los nutrientes a la célula, ésta no podría proseguir con el ciclo.<sup>13-15</sup> Por ejemplo, en la ausencia de aminoácidos la

síntesis de proteínas no se llevaría a cabo óptimamente y por tanto la célula no continuaría con su división.<sup>1, 2, 9, 16</sup>

El estado de Go depende de la historia de la célula a largo plazo de una manera compleja: en cada tipo celular, cada estado del desarrollo del animal obedece a unas leyes ligeramente distintas, lo cual refleja las diferencias en su maquinaria de control interno; por ejemplo, en el cuerpo humano algunas células como las neuronas que no continúan replicándose sino manteniendo y creando comunicaciones intercelulares.<sup>2, 14</sup>

El estado de Go no está relacionado con el comportamiento de los telómeros (secuencias de ADN repetitivo especiales por ser los "sellantes" en los extremos de los cromosomas). Cuando una célula se divide los telómeros no se replican de la misma forma que el resto del genoma sino que son sintetizados por una enzima llamada telomerasa, la cual actúa con menos precisión, creando una variación aleatoria en el número de repeticiones de la secuencia telomérica del ADN. El estado Go está muy relacionado con la reducción progresiva del número de estas repeticiones, lo cual sugiere que Go puede estar provocada por la incapacidad de mantener la longitud de los telómeros, quizá porque estas células son deficientes en telomerasas.<sup>17, 18</sup>

## Fase S: síntesis

La replicación del ADN comienza cuando la célula adquiere el tamaño suficiente, las proteínas necesarias se han sintetizado y se tiene el ATP necesario. Dado que el ADN lleva la información genética de la célula, antes de la mitosis debe generarse dos juegos o complementos de ADN idénticas para ser repartidas entre las dos células hijas. Durante la interfase el ADN asociado a las histonas constituye la cromatina, que se encuentra desenrollada en largas y delicadas hebras. El ADN es una doble hélice que durante la replicación se abre y cada cadena es utilizada como molde para la producción de una nueva doble cadena, que queda unida a la original y que sirve como guía. Por esta razón, la replicación del ADN se denomina semi-conservativa. Estas dos dobles cadenas de DNA quedan unidas por el centrómero hasta la mitosis, recibiendo el nombre de cromátides hermanas. El proceso clave de la replicación del ADN ocurre durante la fase S (síntesis) del ciclo celular, momento en el cual las histonas (H1, H2a, H2b, H3 y H4) y otras de las proteínas asociadas al ADN son sintetizadas (ADN polimerasas, ligasas, topoisomerasas entre otras).<sup>1, 4, 19, 20</sup>

## Fase G2

Durante la fase G2 ocurre la preparación para la mitosis en la cual se producirá repartición equitativa del material genético; todos los organelos y la maquinaria necesaria esencial para la división de la célula progenitora en dos células hijas idénticas en contenido, aunque de menor tamaño, se adquieren en esta etapa. La cromatina recién duplicada, que está dispersa en el núcleo en forma de cor-

dones filamentosos, comienza a enroscarse lentamente y a condensarse en una forma compacta llamada cromosoma; además, la célula realiza una confirmación completa del ADN duplicado anteriormente. Durante este periodo la célula empieza a ensamblar las estructuras especiales requeridas para asignar un conjunto completo y equitativo de cromosomas a cada célula hija lo cual se desarrollará durante la mitosis.<sup>1, 3, 21</sup>

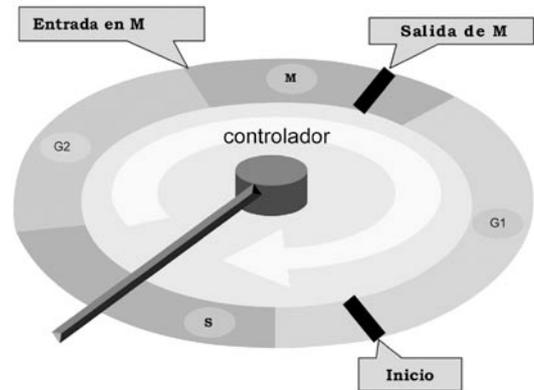
## Duración del ciclo celular

La duración del ciclo celular presenta variaciones de un tipo de célula a otra y entre las especies (tabla 1).<sup>3</sup> Existen tres tipos o clases de células básicamente en el organismo: la primera clase con alta especialización estructural como las células nerviosas, las células musculares y los eritrocitos que maduran y pierden su capacidad de división. La segunda clase, que normalmente no se divide, pero que puede iniciar un ciclo de división celular como respuesta a un estímulo apropiado; ejemplo de ellas, los hepatocitos y linfocitos. La tercera clase de células, con un alto nivel de división celular, tales como las células epiteliales, entre otras.<sup>3, 5, 22</sup>

En un organismo multicelular es de importancia crítica que los diferentes tipos celulares se dividan a velocidad suficiente como para producir todas las células que sean necesarias para el crecimiento y reemplazo únicamente de la cantidad de células que son eliminadas por el organismo, ya sea por muerte celular programada o por deterioro. Si en este proceso se crea un desbalance, por ejemplo un aumento exagerado en la división de una célula en particular cuando no es necesario, se ocasiona una interrupción en el funcionamiento normal del órgano y finalmente del organismo. Este es el curso de los acontecimientos en algunos casos de cáncer.<sup>3, 10, 23</sup>

## Regulación del ciclo celular

Los procesos básicos tales como la replicación del ADN, la mitosis y la citocinesis se ponen en marcha mediante un sistema de control central del ciclo celular. Éste es un dispositivo bioquímico que actúa cíclicamente, compuesto por un conjunto de proteínas interactivas y dependientes



**Figura 2. Regulación del ciclo celular.** Los procesos básicos tales como la replicación del DNA, la mitosis y la citocinesis se ponen en marcha mediante un sistema de control central del ciclo celular.

entre sí que inducen y coordinan los procesos subordinados básicos (aquellos procesos que ocupan una posición inferior en la jerarquía del control del ciclo celular) que duplican y dividen los contenidos de la célula.<sup>9, 24</sup> Durante un ciclo celular típico, el sistema de control está regulado por unos factores de retraso que pueden parar el ciclo en unos puntos de control determinados. En ellos existen señales de retroalimentación que pueden retrasar el propio sistema de control, evitando que se desencadene el proceso siguiente sin que el anterior haya terminado adecuadamente.<sup>4, 5, 25</sup>

## Coordinación de la replicación y crecimiento de la célula en el ciclo celular: los puntos de chequeo o puntos de control

Los puntos de chequeo actúan en lugares cruciales del ciclo celular, es decir, entre el final de una etapa y el inicio de la siguiente; uno de ellos se encuentra en G1, justo antes de entrar en fase S y el otro en G2 antes de la mitosis. En estos puntos de control se examina el estado nutricional, la masa celular, procesos de crecimiento, estado del ADN, estados de las partículas, entre otros elementos necesarios para a un ciclo celular típico normal.<sup>9, 26, 27</sup>

El sistema de control del ciclo celular está basado en dos familias claves de proteínas. La primera es la familia de las proteínas cinasas dependientes de ciclinas (kdc), las cuales sufren fosforilación sobre sus aminoácidos (serinas y treoninas). La segunda familia son las ciclinas (cdc) (llamadas así debido a que aparecen y desaparecen a lo largo del ciclo), las cuales se unen a las kdc's y controlan sus reacciones de fosforilación. El ensamblaje cíclico entre estos dos compuestos, ciclinas y kdc, su activación y desensamblaje son los procesos centrales que dirigen el ciclo celular.<sup>1, 2, 18, 28, 29</sup>

Existen dos clases de ciclinas: las ciclinas mitóticas, las cuales se unen a las kdc's durante G2, forman el Factor

**Tabla 1.** Duración del ciclo celular.<sup>1</sup>

Interfase			Mitosis
G1	S	G2	M
5 horas	7 horas	3 horas	1 hora
Mitosis			
Profase	Metafase	Anafase	Telofase
36 minutos	3 minutos	3 minutos	18 minutos

Promotor de la fase M (FPM), el cual induce a la célula a entrar en mitosis; la segunda clase son las ciclinas G1, las cuales se unen a las kdc durante G1 e inducen el paso de G1 a fase S.<sup>15</sup>

### Factor promotor de la fase M: FPM

También conocido como factor promotor de la maduración, actúa como inductor para mitosis y para el mantenimiento e iniciación de la profase. Corresponde al punto de control G2 del ciclo celular. El FPM consta de dos subunidades: una subunidad catalítica llamada kdc (p34 en los mamíferos y cdc2 en levaduras), que lleva a cabo la transferencia de grupos fosfatos del ATP a residuos específicos de serina y treonina. Otra subunidad reguladora (ciclina) llamada p45 necesaria en la función de la cinasa con sustratos apropiados. Los nombres específicos de estas subunidades varían de una especie a otra (tabla 2).<sup>3, 29, 30</sup>

### Activación

En levaduras la ciclina del FPM, aunque es necesaria, no es suficiente para activar la cdc2; sin embargo, una vez adherida a la ciclina B durante la interfase, la cdc2 se convierte en sustrato para dos proteínas cinasas. La primera cinasa fosforila un residuo tirosina cerca del lugar catalítico de cdc2, bloqueando su actividad cinasa e impidiendo que actúe prematuramente como FPM.

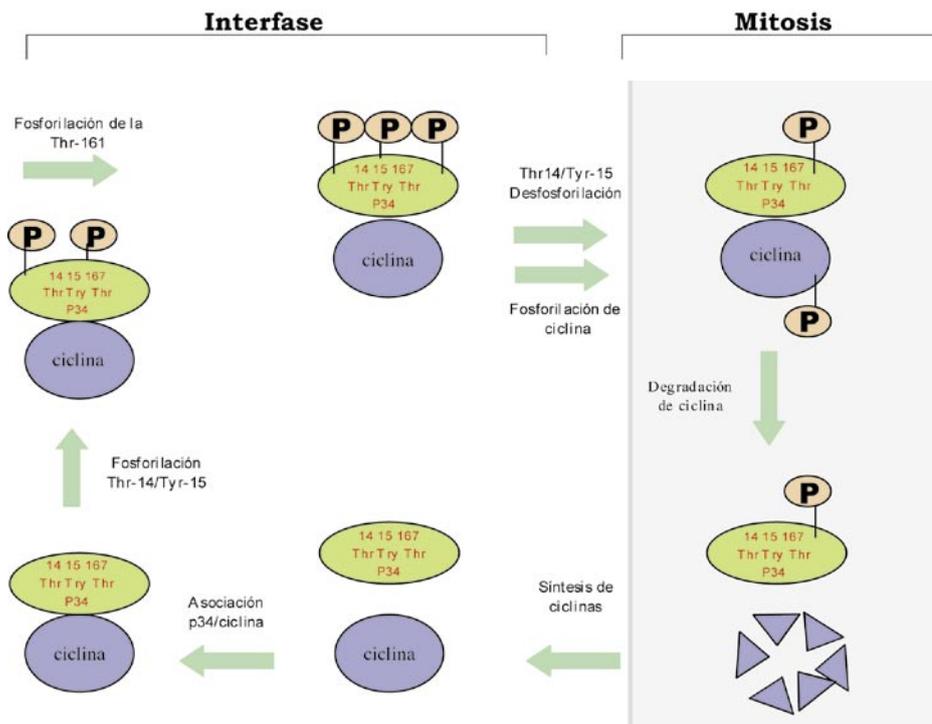
**Tabla 2.** Diferentes nombres que reciben la proteínas de control por especies para el FPM.<sup>1-3</sup>

Factor promotor de mitosis		
Especie	Cinasa	Ciclina
Levaduras	Cdc2 Cdc28	Cdc13 CLB1-4
Rana mamíferos	p34	Ciclinas A, B1, B2

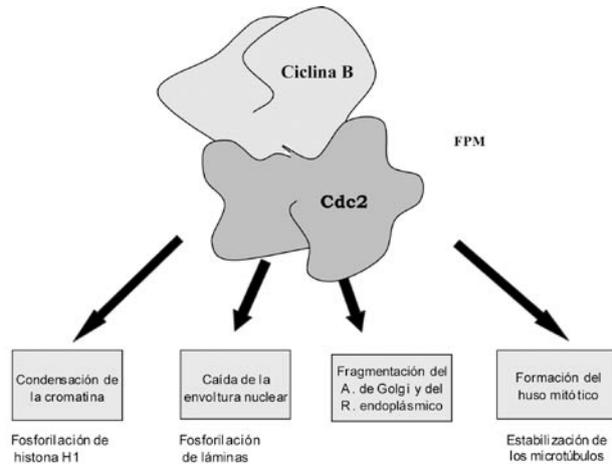
La segunda cinasa fosforila un residuo de treonina en otra región de la molécula de cdc2; en este momento el FPM continua inactivo. Este último fosfato permanece mientras el primero es retirado de la tirosina (desfosforilación) por una fosfatasa, quedando así el complejo FPM activo. La función de la fosfatasa sobre el fosfato unido a la tirosina mantiene la relación entre la activación y la inactivación del FPM con lo cual controlan el inicio de mitosis.<sup>2, 3, 31</sup>

El FPM activo estimula la activación de más FPM, probablemente estimulando la actividad de la fosfatasa y la inhibición de la primera cinasa, creando así una retroalimentación negativa.<sup>32</sup>

Entre otras funciones del FPM está el inducir con la condensación de la cromatina, el rompimiento de la



**Figura 3.** La actividad de la quinasa en la fase M es regulada por fosforilación, desfosforilación y proteólisis de proteínas. Los tres aminoácidos fosforilados son en orden: Thr-14, Tyr15, Thr-161. Tomado de Lewin Benjamin. Genes, 5 Ed., Oxford, 2000



**Figura 4. Funciones del FPM.** El FPM induce cambios nucleares y citoplasmáticos durante la fase M, gracias a la activación de otras proteínas cinasas y por la fosforilación de proteínas estructurales como la histona H1 y las laminas nucleares.

membrana nuclear y la reorganización del citoesqueleto formando el huso mitótico, gracias a su actividad cinasa. Estas funciones se pueden realizar fosforilando otras cinasas. En la degradación de la membrana nuclear fosforila los residuos de serinas.<sup>1, 2, 3, 33, 34</sup>

Otra de las moléculas que puede fosforilar el FPM directamente es la histona H1, la cual interviene en el empaquetamiento del ADN en los nucleosomas. El FPM cambia el comportamiento de los microtúbulos en mitosis, fosforilando las proteínas asociadas a ellos. Esto promueve la formación del huso mitótico (figura 4).<sup>2</sup>

## Inactivación

El FPM controla el tamaño celular, por ejemplo cuando el tamaño es inadecuado (muy grande o muy pequeño) se activa la primera cinasa y se inactiva la fosfatasa, evitando que la célula entre a la fase M.<sup>2</sup>

En ausencia de síntesis de proteínas, al final de la interfase se producirá una inactivación del FPM y, por consiguiente, la mitosis no se dará.<sup>2</sup>

Las ciclinas se caracterizan porque se acumulan de manera continua durante la interfase hasta la transición metafase-anafase, donde se destruyen progresivamente. Esto nos demuestra que la destrucción de la ciclina inactiva el FPM y permite también la salida de la célula de la mitosis. Con un umbral bajo de ciclinas se aumentan las posibilidades de inactivación, lo que explica que la relación ciclina-activación es directamente proporcional. La destrucción de la ciclina se lleva a cabo por una proteólisis. Este proceso necesita una secuencia señal en la cadena polipeptídica de ciclina, que dirige a la molécula a su degradación (proporcionando un lugar de unión de la ubiquitina) y que depende de la activación o inactivación

del FPM; es necesario que haya esa proteólisis de la ciclina para la entrada a la interfase.<sup>1, 3</sup>

## Control principal en G1: punto de inicio

Corresponde al punto de control principal en ciclo celular. Si la célula supera dicho inicio, también superará el punto de control de entrada a la mitosis una vez ha completado la fase S. Este punto, como el paso por el punto de control G2, depende de una cinasa dependiente de ciclina.<sup>1, 7, 34, 35</sup> Para que la célula supere este punto se necesitan tres condiciones:

- Tamaño adecuado de la célula.
- Disponibilidad de alimento.
- Demandas reproductivas.

Si en algún momento una de estas falla, el sistema de control se detiene para proporcionar tiempo al crecimiento.<sup>1, 2, 36, 37</sup>

Para el control de estos procesos se ha encontrado una proteína, la cdc2, que tiene distintas actividades en los dos puntos de control importantes y que se asocia con dos diferentes ciclinas. En G2 se asocia con una ciclina para formar el FPM; mientras en G1 se asocia con la ciclina G1 para formar el complejo cinasa de inicio. Las ciclinas con las cuales se únala cdc2, determinan las proteínas blanco que se van a fosforilar y dirigir la actividad metabólica de G1 y no el cdc2.<sup>2, 33, 38, 39</sup>

La ciclina G1 posee tres fenotipos (dependiendo del organismo) que le permiten superar el paso de inicio, aunque con uno o dos de ellos ya puede lograrlo de manera rápida definitiva e irreversible. El estímulo para la producción de estas ciclinas es por retroalimentación positiva, pues cuando una ciclina G1 se une a la cinasa cdc2, crean un complejo activo que induce la transcripción de los genes para formar las otras dos ciclinas y estas a su vez se unen a la cinasa cdc2, activando nuevamente esta vía para incrementar su producción. Una vez la célula haya pasado del inicio, las

**Tabla 3.** Diferentes nombres que reciben las proteínas de control por especies antes de síntesis.<sup>1-3</sup>

Transición G1/S		
Especie	Cinasa	Ciclina
Levaduras	Cdc2 Cdc28	Puc 1 CLN1-3
Rana mamíferos	Kdc2 (p33) Kdc4	Ciclinas A, C, D1, D2, D3, E

ciclinas G1 como las G2 desaparecen de la célula hasta que no vuelve a sus fases correspondientes. En el punto de inicio también actúan proteínas que se denominan de forma distinta entre las especies (tabla 3).<sup>1, 2, 3, 40, 41</sup>

En esta fase el tamaño celular y la talla determinada es la condición indispensable para superar el inicio; así pues, las células que en este punto poseen un tamaño pequeño tomarán más tiempo en pasar este control, mientras aquellas que son muy grandes superaran G1 más rápido de lo normal.<sup>1, 3, 41, 43</sup>

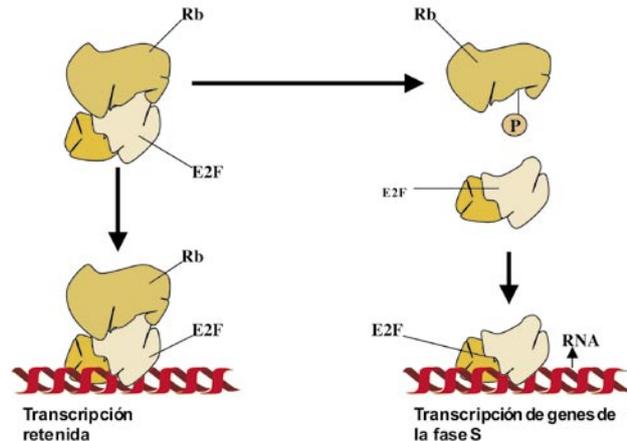
Los factores ambientales regulan el paso por el inicio, pues una deficiencia en nutrientes y factores de transcripción reduce la producción de ciclinas respecto a su degradación, lo que disminuye su concentración. Como consecuencia, la célula no podrá alcanzar el umbral para la unión ciclina-cdc2 y así desencadenar la destrucción de la cinasa de inicio.<sup>3, 42, 43</sup>

La replicación del DNA requiere de un complejo enzimático como DNA polimerasas, ligasas, topoisomerasas, etc., para la síntesis de nucleótidos, estructuras proteicas como las histonas, entre otras. Los genes de estas proteínas se transcriben en la fase S, exceptuando a las histonas que permanecen durante todo el ciclo. Aparentemente la activación de la transcripción de estas proteínas se debe a la acción de la cinasa de inicio. Sin embargo, no está muy claro su método de acción, pues no se conoce con certeza cómo actúa la cinasa de inicio, si mediante fosforilación de los componentes reguladores para activar esta maquinaria o en la fase S desencadena la fabricación de ésta.<sup>2, 3, 44, 45</sup> Las acciones principales del sistema de control del ciclo celular requieren cierto intervalo de tiempo para completarse. Si un punto de control desencadena la siguiente fase sin que haya terminado la anterior puede ocasionar en la célula daños fatales para ella y sus hijas; en la mayoría de las células estos percances se evitan, ya que están controlados por una retroalimentación que detiene a la célula hasta que no culmine la fase completamente.

Esta retroalimentación es un dispositivo de seguridad que se utiliza muy poco, pues en cada fase existe el tiempo necesario para que ocurran todos los procesos; los controles por retroalimentación del ciclo celular aún no han sido especificados.<sup>9, 46, 47</sup>

## Control inhibitor de la proteína Rb y señales Ckis en Go/G1 y G1/S

Las señales de retroalimentación reprimen el sistema de control celular hasta que se hayan terminado algunas condiciones particulares. Los cromosomas que no están adheridos al huso mitótico generan una señal de retroalimentación que bloquea la inactivación del FPM. Otro control por retroalimentación actúa en punto de entrada a la mitosis evitando que las células con su ADN dañado entren a mitosis antes reparar su alteración.<sup>2,13, 48</sup>



**Figura 5. Regulación del ciclo celular mediado por Rb y E2F.** La fosforilación de la Rb por el complejo kdc4/ciclina D conlleva a la separación de Rb- E2F.

El retinoblastoma o proteína Rb(104) es abundante en el núcleo de las células de mamífero, la Rb es sustrato de los complejos kdc-ciclina D y kdc2-ciclina E. En estado de reposo o al principio de G1 el Rb actúa inactivando a la familia de los factores de transcripción E2F. El complejo Rb-E2F asegura que la fase S no se inicie, porque genes cuyos productos son esenciales para las fases S y M dependen de la actividad del E2F.<sup>2, 8, 21, 29, 30</sup>

En G1 o Go, la Rb es fosforilada por las cinasas kdc4, 6-ciclina y permite la liberación de E2F. Por tanto, se libera la represión mantenida por el complejo E2F-Rb y los genes requeridos para la fase S y M se activan. El Rb fosforilado se asocia principalmente con la kdc4,6 ciclina D1, 2,3, aunque dentro del ciclo existen complejos Rb-kdc2, ciclinas E. La porción D1 tiene una estrecha relación con la Rb; la producción excesiva de D1 dispara la entrada temprana de la célula a la fase S; por lo tanto, en determinado momento D1 puede inactivar la función de control de la proteína Rb y permitir a la célula el paso a S (figura 5).<sup>2, 14, 15, 31, 36</sup>

La proteína Rb es un camino hacia la inhibición del crecimiento celular y es el sitio por el cual las señales inhibitorias de crecimiento mantienen a la célula en G1 o Go. Las señales inhibitorias se denominan ckis. Se han descrito y nombrado tres proteínas ckis de acuerdo con pesos moleculares: p16, p21 y p27. La p16 se liga específicamente con las cinasas kdc4 y kdc6 y no permite la adición de la ciclina D importante para la formación del complejo kdc/ciclina y, además, bloquea la actividad de la enzima cinasa para la fosforilación. Por otra parte, la p21 es un kdc inhibitor universal porque puede ligarse a todos los complejos de cinasas kdc 2, 4, 6. Sobre la p27 se tiene poca información.<sup>3, 6, 7, 40, 42, 47</sup>

La importancia de las proteínas ckis para el control del ciclo celular in vivo es indicada por la demostración que la

p16 es supresora de tumores inhibiendo las cinasas pendientes de ciclinas durante las fases de G1 y S. Además, la vía kci hacia la proteína Rb enfatiza el hecho de que los tumo-supresores son encontrados en todas las fases, incluyendo ckis, ciclinas D1,2 y Rb, Esta vía está claramente centrada controlar el crecimiento normal celular y es la clave para restringir una célula en fase Go.<sup>1,2,3, 37, 39, 40</sup>

## p53: inhibidor de la progresión del ciclo celular

El ciclo celular se detiene en respuesta a un ADN alterado, el cual es mediado por la p53 que se acumula en la célula como respuesta al daño y detiene a la célula en fase G1 regulando la transcripción de una kdc inhibitoria la p21.<sup>2, 11, 27, 32, 36</sup>

La proteína p21 actúa inhibiendo complejos kdc's/ciclinas por lo que evita la fosforilación del Rb necesaria para que la célula penetre en la fase S, bloqueando la progresión del ciclo celular en presencia de un ADN dañado permitiendo la reparación de éste o actuando directamente frenando la replicación del ADN, ya que esta proteína se une a un antígeno (PCNA) que es una subunidad de la DNA polimerasa SIGMA(figura 6).<sup>1, 43-48</sup> Si la reparación del ADN es satisfactoria, la p53 activará un gen denominado *mdm2* cuyo producto se une e inhibe a la propia p53, levantando así el bloqueo del ciclo celular; por el contrario, si no se logra reparar la lesión del DNA, la proteínas p53 inducirá la activación de genes promotores de la apoptosis como lo son el *bax* y el *IGF-BP3*.<sup>49</sup>

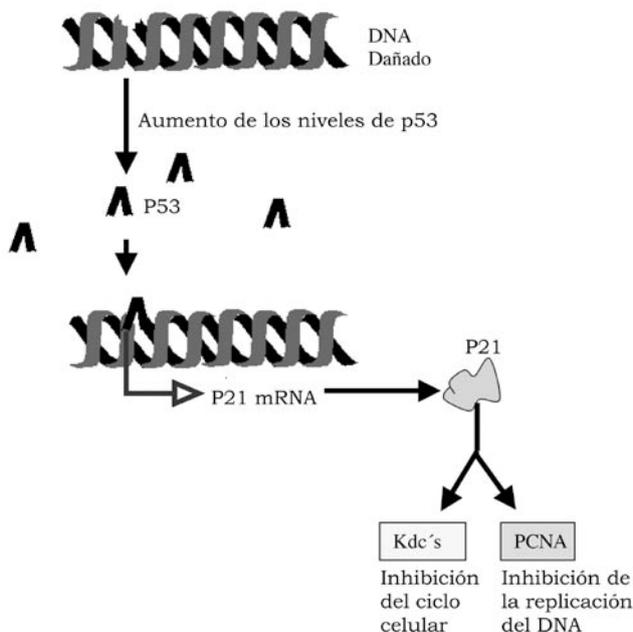


Figura 6. Inducción de la p21 por el DNA dañado.<sup>2</sup>

## Mitosis

Durante la mitosis la cromatina se condensa para formar cromosomas, la membrana nuclear se rompe, el citoesqueleto se organiza para formar el huso mitótico y los cromosomas se mueven a los polos opuestos. La segregación cromosómica es seguida usualmente por la división celular (citoquinesis).<sup>1</sup>

Muchos de los detalles de la mitosis varían de unos organismos a otros; sin embargo, la mitosis está dividida convencionalmente en cuatro etapas -profase, metafase, anafase, telofase-, las cuales tienen como función realizar los movimientos necesarios para repartir equitativamente el material genético. La ruptura de la envoltura nuclear marca el inicio de la profase. Cada cromosoma está formado por dos cromátides dispuestas muy juntas longitudinalmente y conectadas por el centrómero. Durante la metafase los pares de cromátides se mueven dentro del huso y finalmente se dispone en el plano medial de la célula. En la anafase las cromátides hermanas se separan bruscamente y son conducidas a los polos opuestos del huso, mientras que el alargamiento del huso aumenta la separación entre los polos, cada cromátida se transforma en un cromosoma separado. Al iniciarse la telofase, los cromosomas alcanzan los polos opuestos y el huso comienza a dispersarse en dímeros de tubulina y finalmente se vuelven a formar envolturas nucleares alrededor de los conjuntos de cromosomas.<sup>1, 13</sup>

**Profase.** La transición de la fase G2 a la fase M del ciclo celular no es un proceso estrictamente definido, aunque se ha encontrado la presencia de los genes supresores tumorales LATS1, que in vitro, regulan negativamente la proliferación celular en este punto de control, modulando la actividad de la CDC2/ciclina A, pero el proceso es mucho más complejo y al parecer las quinasas p38 y Chk1 guardan una estrecha relación en el paso de G2 a M.<sup>20, 22</sup> La cromatina, que en la interfase se halla difusa, se condensa lentamente formando cromosomas definidos, cuyo número exacto es característico de cada especie. Cada cromosoma se ha duplicado durante la fase S precedente y ahora consta de dos cromátides hermanas, cada una de las cuales contiene una secuencia de ADN específica conocida como centrómero que permite la unión de las dos cromátides por proteínas específicas, necesarias para la correcta segregación del cromosoma. Hacia el final de la profase los microtúbulos citoplasmáticos que forman parte del citoesqueleto interfásico se despolimerizan y empieza a formarse el huso mitótico.<sup>1, 13</sup>

**Prometáfase.** Se inicia con la desintegración de la envoltura nuclear que se rompe originando vesículas de membrana indiferenciables de las vesículas de retículo endoplásmico. En este momento los microtúbulos del huso entran en la región nuclear. En cada centrómero maduran complejos proteicos llamados cinetocoros que se unen a los

microtúbulos del huso, que ejercen una tensión sobre los cromosomas, los cuales se ven sometidos a movimientos agitados.<sup>1</sup>

**Metafase.** Los microtúbulos del cinetocoro alinean los cromosomas en un plano ecuatorial de la célula. Cada cromosoma se mantiene en tensión en esta placa metafásica por los cinetocoros apareados y por sus microtúbulos asociados, los cuales están unidos a los polos opuestos del huso (centríolos).<sup>1</sup>

**Anafase.** Inicia cuando los cinetocoros apareados se separan, permitiendo que cada cromátida sea arrastrada lentamente hacia un polo del huso.<sup>1</sup>

**Telofase.** Los cromosomas hijos separados llegan a los polos y los microtúbulos del cinetocoro desaparecen. Los microtúbulos polares se alargan aún más y se vuelve a formar la envoltura nuclear. La cromatina condensada se expande y los nucleolos reaparecen; la mitosis ha llegado a su fin.<sup>13</sup>

**Citocinesis.** La citocinesis habitualmente es la división del citoplasma, pero no siempre acompaña a la mitosis. Durante la citocinesis el citoplasma se divide mediante un proceso denominado segmentación, el cual es normalmente dirigido por el huso mitótico, que es una reorganización de los microtúbulos del citoesqueleto y es quien determina dónde y cuándo ocurre. La partición en dos células hijas se da gracias a movimientos contráctiles producidos por los filamentos de actina y miosina presentes en el momento de la citocinesis.<sup>1, 13</sup>

## Conclusión

El ciclo celular es un proceso altamente complejo que le permite en lo posible a la célula mantener el equilibrio del organismo, previniendo errores que pueden llevar a problemas en la salud. Existen diversos mecanismos de control encargados de proteger a la célula de posibles alteraciones, entre estos los puntos de control que son muy eficientes como reguladores y se encuentran ubicados en el paso entre una etapa y otra del ciclo. Infortunadamente no son infalibles, por lo que se debe tener en cuenta que se pueden ver afectados por una gran cantidad de factores físicos y/o químicos que en determinadas situaciones pueden ocasionar o predisponer a diferentes lesiones en las estructuras celulares.

## Summary

**Cellular cycle.** The well-known process as cellular cycle has a great importance for the cell itself, since it has as a function to complete the new cell formation, avoiding as much as possible, the creation of cells with multiple errors. This allows the organism to remain in a constant equilibrium, preventing in this way, those disorders that they can harm our health. Due to this process all the cells are controlled by proteins which will prevent harmful situations for the living being.

**Key words:** cellular cycle, mytosis promotor factors, Rb protein, cyclins, kinases.

## Referencias

1. Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, et al. *Biología molecular de la célula*. Barcelona, Omega, 3 ed, 1996:596-614.
2. Cooper GM. *The cell, a molecular approach*. Washington, ASM Press and Sinauer Associated Inc, 1999:1191-205.
3. Lewin B. *Genes*. Oxford, McGraw-Hill, 5 ed, 2000:2850-912.
4. Nashmyt K. Putting the cell cycle in order. *Science* 1996; 277: 2854-80.
5. Aguirre A. *Guía práctica del ciclo celular y mitosis*. Norma, Cali, 8 ed, 2000; 651-76.
6. Weinberg RB. Así se produce el cáncer. *Investig Ciencia* 1996; 242:234-40.
7. Manuel P. Cáncer del fenotipo mutador de microsatélites. *Investig Ciencia* 1998; 261:3057-69
8. Webster K, Cavenee R, White L. Bases genéticas del cáncer. *Investig Ciencia* 1997; 224:92-104.
9. Blow J. Preventing rereplication of DNA in a single cell cycle: evidence for a replication licensing factor. *Cell Biol* 1997; 122: 143-52
10. Celada A. Factores de transcripción y control de la expresión génica. *Investig Ciencia* 1996; 179:179-85
11. Félix AM, Karsenti E. La división celular. *Mundo Científico* 1997; 154:123-30.
12. Duke R, Ojcius D, Ding-E Young J, Suicidio celular en la salud y en la enfermedad. *Investig Ciencia* 1997; 245:21-7.
13. Castrillo JL. Factores de transcripción específicos de tejido. *Investig Ciencia* 1995; 186:160-9.
14. Moyzis RK. El telómero humano. *Investig Ciencia* 1997; 181: 211-6.
15. Nishitani H, Iygerou Z. Control of DNA replication licensing in cell cycle. *Genes Cells* 2002; 523-34.
16. Zarrov P, Decottignies A, Balldacci G, Nurse P. G1/S CDK is inhibited to restrain mitotic onset when DNA replication is blocked in fission yeast. *EMBO J* 2002; 21:337-6.
17. Shtivelman E, Sussman J, Stoke D. A role for PI 3-kinase and PKB Activity in the G2/M Phase of the cell Cycle. *Curr Biol* 2002; 12:919-24.
18. Zink D, Mayr C, Janz C, Weismuller L. Association of p53 and MSH2 with recombinative repair complex during S phase. *institute fur anthropologie und humangenetik. LMU Munchen Goethestr* 2002; 21:4788-800.
19. John PC, Mews M, Moore R. Cyclin/Cdk complexes: their involvement in cell cycle progression and mitotic division. *Protoplasm* 2001; 216:119-42.
20. Bulavin DV, Amundson SA, Fornace AJ. P38 and Chk1 kinases: different conductors for the G(2)/M checkpoint symphony. *Curr Opin Genet Dev* 2002; 12:92-7.
21. Polager S, Kalma Y, Berkovich E, Ginsberg D. E2Fs up-regulate expressions of genes involved in DNA replication, DNA repair and mitosis. *Oncogene* 2002; 21:437-46.
22. Xia H, Qi H, Li Y, et al. LATS1 tumor supresor regulates G2/M transition and apoptosis. *Oncogene* 2002; 21:123-41.
23. Kohn EA, Ruth ND, Brown MK, et al. Abrogation of the phase S DAN damage checkpoint results in S phase progreiton or premature mitosis depending on the concentration of 7-hydroxystaurosporine and the kinetics of Cdc25C activation. *J Biol Chem* 2002; 277:26553-64.
24. McCarthy N. Apoptotic proteins p53 and c-myc related pathways. *Cardiol Clin* 2001; 19:75-89.
25. Darzynkiewicz Z. Use of flow and laser scanning cytometry to study mechanisms regulating cell cycle and controlling cell death. *Hematol Clin North Am* 2002; 16:339-45.

26. Fisher D. Pathways of apoptosis and the modulation of cell death in cancer. *Hematol Oncol Clin North* 2001; 15:931-56.
27. Black JD. Protein kinase C-mediated regulation of the cell cycle. *Front Biosci* 2000; 5:406-23.
28. Fisher D, Darzynkiewicz Z. Apoptosis and modulation. *Hematol Clin North Am* 2001; 15:891-9.
29. Orłowski C. The mammalian cell cycle in normal and abnormal growth. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25: 491-502.
30. Olumi AF. A critical analysis of the use of p53 as a marker for management of bladder cancer. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 75-82.
31. Korkolopoulou P, Christodoulou P, Kapralos P, et al. The role of p53, MDM2 and c-erb B-2 oncoproteins, epidermal growth factor receptor and proliferation markers in the prognosis of urinary bladder cancer. *Pathol Res Pract* 1997; 193:767-75.
32. Kovalev S, Marchenko N, Swendeman S, et al: Expression level, allelic origin, and mutation analysis of the p73 gene in neuroblastoma tumors and cell lines. *Cell Growth* 1998; 9:897-903.
33. Kubbutat MH, Jones SN, Vousden KH. Regulation of p53 stability by Mdm2. *Nature* 1997; 387:299-303.
34. Lacombe L, Dalbagni G, Zhang ZF, et al. Overexpression of p53 protein in a high-risk population of patients with superficial bladder cancer before and after bacillus Calmette-Guerin therapy: Correlation to clinical outcome. *J Clin Oncol* 1996; 14:2646-52
35. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49:8-31.
36. Lebret T, Becette V, Barbagelatta M, et al. Correlation between p53 overexpression and response to bacillus Calmette-Guerin therapy in a high risk select population of patients with T1G3 bladder cancer. *J Urol* 1998; 159:788-91.
37. Lowe SW, Ruley HE, Jacks T, et al. p53-dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell* 1993;74: 957-67.
38. Mai M, Huang H, Reed C, et al. Genomic organization and mutation analysis of p73 in oligodendrogliomas with chromosome 1 p-arm deletions. *Genomics* 1998; 51:359-63.
39. Merz VW, Marth D, Kraft R, et al. Analysis of early failures after intravesical instillation therapy with bacille Calmette-Guerin for carcinoma in situ of the bladder. *Br J Urol* 1995; 75:180-86.
40. Nomoto S, Haruki N, Kondo M, et al. Search for mutations and examination of allelic expression imbalance of the p73 gene at 1p36.33 in human lung cancers. *Cancer Res* 1998; 58:1380-83.
41. Olumi AF, Tsai YC, Nichols PW, et al. Allelic loss of chromosome 17p distinguishes high grade from low grade transitional cell carcinomas of the bladder. *Cancer Res* 1990; 50:7081-86.
42. Gong J, Costanzo A, Yang H-Q, et al. The tyrosine kinase c-Abl regulates p73 in apoptotic response to cisplatin-induced DNA damage. *Nature Med* 1999; 399:806-9.
43. Guevara N, Kim H-S, Antonova E, et al. The absence of p53 accelerates atherosclerosis by increasing cell proliferation in vivo. *Nature Med* 1999; 5:335-9.
44. Hagiyama H, Adachi T, Yoshida T, et al. Signaling through the antigen receptor of B lymphocytes activates a p53-independent pathway of c-Myc-induced apoptosis. *Oncogene* 1999; 4091-98.
45. Ding HE. Essential role for caspase-8 in transcription-independent apoptosis triggered by p53. *J Biol Chem* 2000; 275:38905-11.
46. Du C. Smac, a mitochondrial protein that promotes cytochrome c-dependent caspase activation by eliminating IAP inhibition. *Cell* 2000; 102:33-42.
47. Prendergast G. Mechanisms of apoptosis by c-Myc. *Oncogene* 1999;18:2967-87.
48. Seoane J. TGFbeta influences Myc, Miz-1 and Smad to control the CDK inhibitor p15INK4b. *Nat Cell Biol* 2001; 3:400-8.