

Apuntes del control del ciclo celular - Luciano Nuñez - Ingreso a Medicina

Control del Ciclo Celular

En la mayoría de células eucariotas, el sistema de control del ciclo celular regula la progresión del ciclo celular en tres transiciones reguladoras principales:

- Inicio.
- Transición G2/M.
- Transición de metafase a la anafase.

Los cambios cíclicos en los niveles proteicos de las ciclinas producen el ensamblaje cíclico y la activación de los complejos Cdk-ciclinas en etapas específicas del ciclo celular.

Existen cuatro clases de ciclinas, cada una las cuales está definida por la etapa del ciclo celular en la que se unen a las Cdk y actúan:

1. Las **ciclinas de la transición G1/S (ciclinas G1/S)** activan las Cdk en las postrimerías de G1 y así ayudan a desencadenar la progresión a través del Inicio quedando la célula determinada a entrar en el ciclo celular. Sus niveles descienden en la fase S.
2. Las **ciclinas de la fase S (ciclinas S)** se unen a las CdK poco después de la progresión a través del Inicio y contribuyen a estimular la duplicación de los cromosomas. Los niveles de ciclinas S permanecen elevados hasta la mitosis y estas ciclinas también contribuyen al control de algunos procesos mitóticos iniciales.
3. Las **ciclinas de la fase M (ciclinas M)** activan las Cdk que estimulan la entrada en la mitosis en la transición G2/M. Los niveles de las ciclinas M desciende hacia la mitad de la mitosis.
4. Las **ciclinas de la fase G1 (ciclinas G1)** contribuyen a regular las actividades de las ciclinas G1/S, las cuales regulan la progresión a través del Inicio de la postrimerías de la G1.

Principales ciclinas y Cdk de los vertebrados

Complejo Cdk-ciclina	Ciclina	Cdk asociada
Cdk-G	<i>Ciclina D*</i>	<i>Cdk4, Cdk6</i>
Cdk-G1/S	<i>Ciclina E</i>	<i>Cdk 2</i>
Cdk-S	<i>Ciclina A</i>	<i>Cdk2, Cdk1**</i>
Cdk-M	<i>Ciclina B</i>	<i>Cdk1</i>

Hay 3 ciclinas D // El nombre original de Cdk1 fue Cdc2 en vertebrados y Cdc28 en levaduras

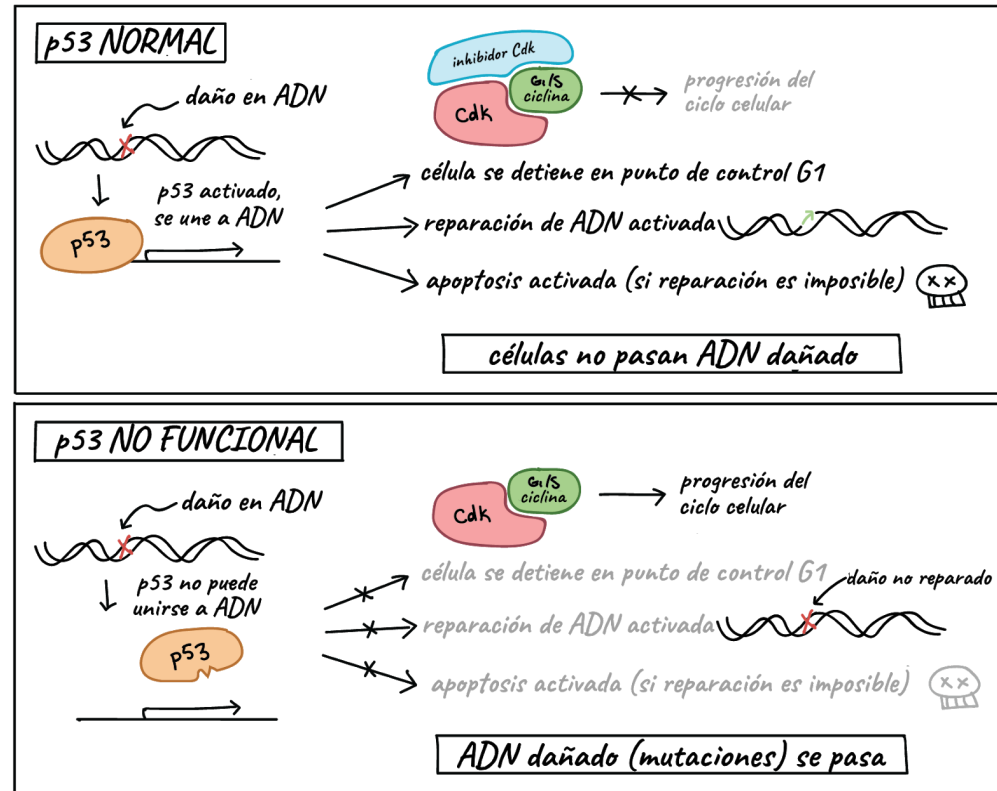
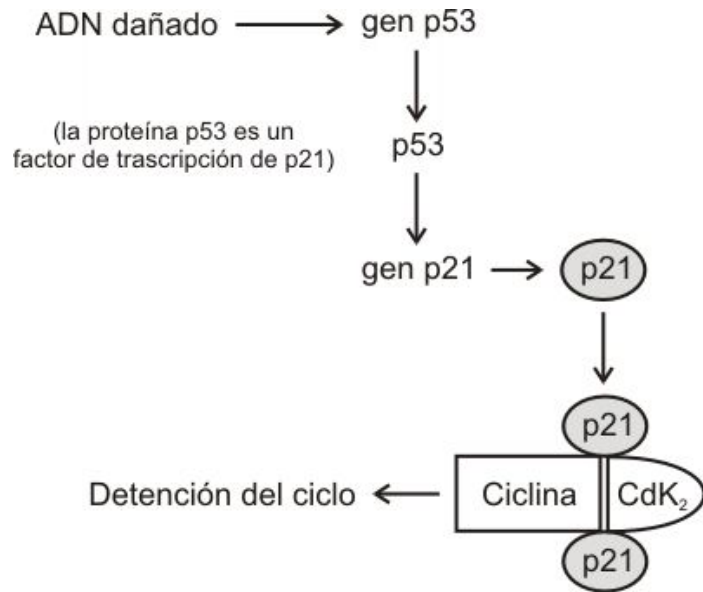
Apuntes del control del ciclo celular - Luciano Nuñez - Ingreso a Medicina

FASE G1.

- Aumenta la cantidad de Ciclina G1 (Ciclina D).
- Complejo G1-Cdk fosforila a Rb.
- Se inactiva Rb y se activa E2F.
- E2F se une a secuencias específicas de ADN y promueve la transcripción de genes para la entrada en la fase S.
- E2F → interviene en la síntesis de Ciclinas G1/S (ciclinas E) + Ciclinas S (Ciclinas "A")
 - Inactiva Cdc6 evitando una nueva replicación.
 - Disminuye APC → APC deja de inhibir a gemina → inhibe a Cdt1.
- Complejo pre-replicativo:
 - ORC.
 - Cdc6
 - Cdt1.
 - Mcm.
- Los complejos ciclinas M/Cdk están activados por CAK durante todo el ciclo. Sin embargo, la quinasa Wee1 los mantiene realmente inactivo.
- Hay ciclinas M pero su actividad es anulada para que la célula no entre prematuramente en mitosis. Mecanismos:
 - La producción de una Cki llamada Sc1 que tapa el centro activo de la ciclina M.
 - La ubiquitinación por APC, que es activado por la proteína Hct1.
- El daño en el ADN activan a ATM y ATR que fosforilan y activan a las quinasas de los puntos de control Chk1 y Chk2, que fosforilan e inhiben la fosfatasa Cdc25, que es necesaria para activar Cdk1 y Cdk2, Cdk por lo que se detiene el ciclo celular.
- Chk2 activa p53.
- p53 se encuentra unida a Mdm2, que actúa como ligasa de ubiquitina que elimina p53.
- El daño al ADN fosforila P53, de modo que no puede unirse a Mdm2, por lo que la concentración de P53 aumenta y estimula la transcripción de p21 y la inhibición de la entrada a S.
- Proteína p53 (el guardián del genoma)
 - En el punto de control G1 como G2 se verifica la integridad del ADN. Ante la presencia de **ADN dañado** se genera una señal que retrasa la entrada en fase M.
 - La proteína llamada **p53** se acumula en la célula en respuesta a las alteraciones de ADN, deteniendo el sistema de control en G1 y por lo tanto impidiendo la posterior entrada en mitosis.
 - El gen p53 es uno de los **genes supresores de tumores** → detiene el ciclo (arresto celular), sino también participa en la apoptosis (muerte celular programada).
 - Cuando el ADN presenta un daño "limitado", aumentan los niveles de proteína p53. Dicha proteína activa la transcripción del gen p21, que codifica a la proteína p21. Esta última proteína ejerce su efecto inhibitorio uniéndose al complejo ciclina-Cdk2 y deteniendo el ciclo. Cuando el ADN es reparado, la proteína p53 se libera del promotor del gen p21, provocando el descenso en los niveles de p21. Esto permite restaurar la actividad del complejo ciclina-Cdk2.
- La proteína p16, producida en situaciones de estrés inhibe la formación de los complejos G1-Cdk.

Apuntes del control del ciclo celular - Luciano Nuñez - Ingreso a Medicina

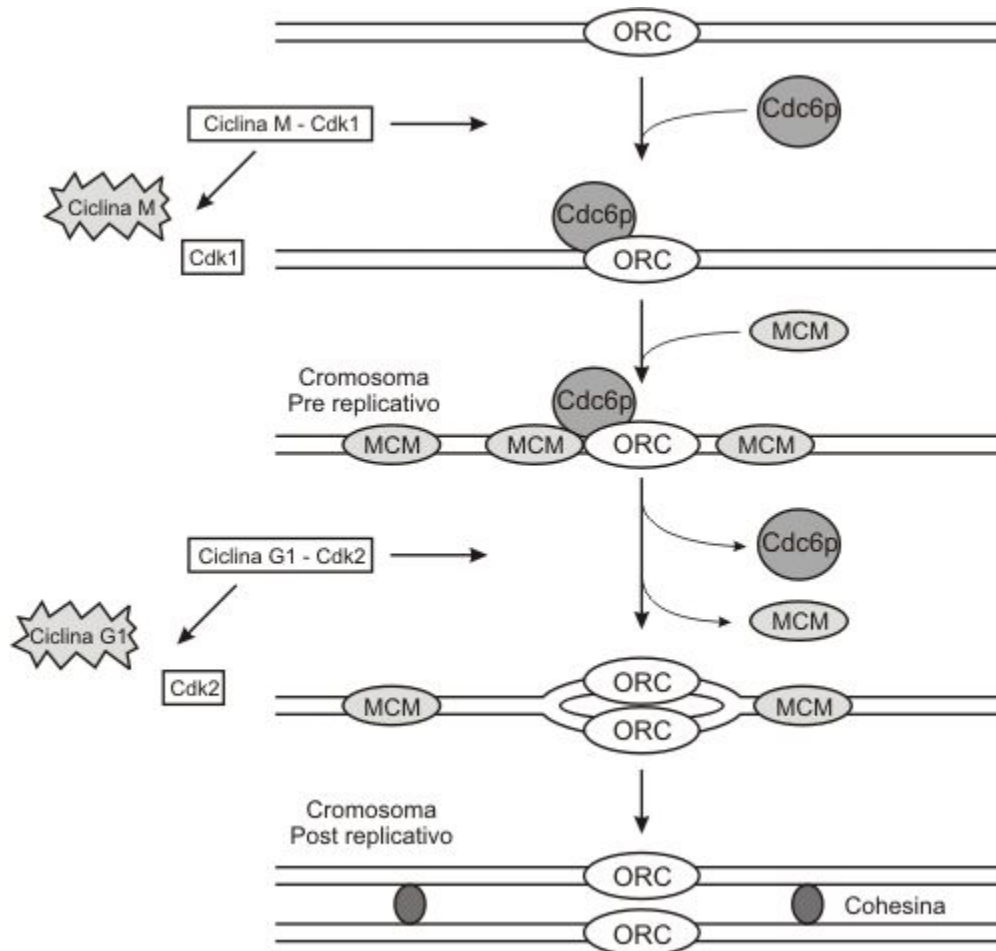
- A fines de G1 se activan los complejos Cdk-G1/S, entonces el APC/C se inactiva, lo que permite la acumulación de las ciclinas en el siguiente ciclo celular.



Apuntes del control del ciclo celular - Luciano Nuñez - Ingreso a Medicina

FASE S.

- Las ciclinas S-CdK activan la ADN polimerasa.
 - Fosforila Cdc evitando una nueva replicación.
 - SCF causa la ubiquitinación y destrucción de Cdc6.
- Disminuye APC → APC deja de inhibir a gemina → inhibe a Cdt1.
- Aumenta la producción de ciclinas M que se mantendrán inactivas por la quinasa Wee1 hasta el final de G2.
- Durante la replicación, las proteínas Mcm emigran a lo largo del ADN que se va a ir replicando y actúa como la ADN helicasa, mientras ORC, Cdc6 y Cdt1 permanecen en el origen de replicación.
 - El exceso de Mcm abandona el núcleo.
 - ORC permanece asociado al origen de replicación durante todo el ciclo hasta que en G1 se le vuelve a asociar Cdc6, Cdt1 y Mcm.



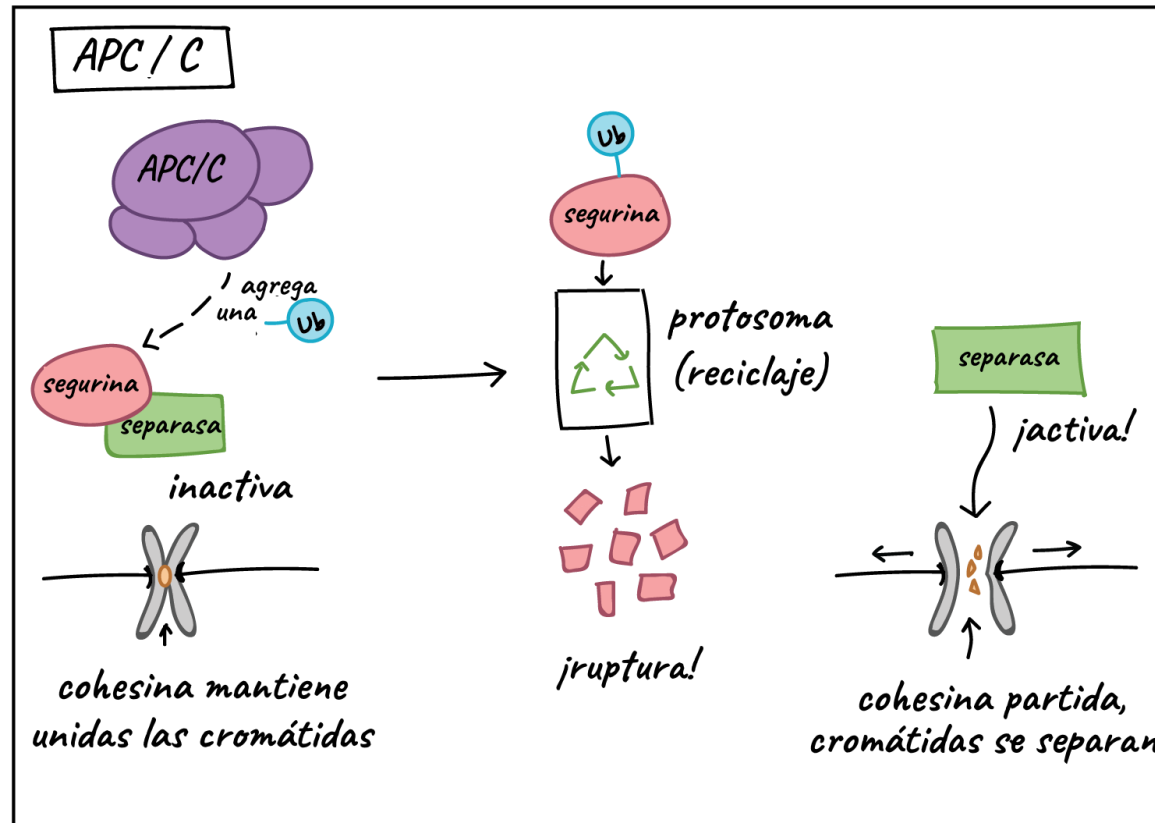
Apuntes del control del ciclo celular - Luciano Nuñez - Ingreso a Medicina

FASE G2.

- La fosfatasa Cdc25 desfosforila Thr14 y Thr15 y los complejos ciclinas M/Cdk se hacen realmente activos.

FASE M.

- Cdk-M inicia el ensamblaje del uso en la profase,
- El APC/C, junto a su activador Cdc20, induce la degradación de seguridad y de las ciclinas, desencadenando así la separación y segregación de las cromátidas hermanas y la finalización de la mitosis.

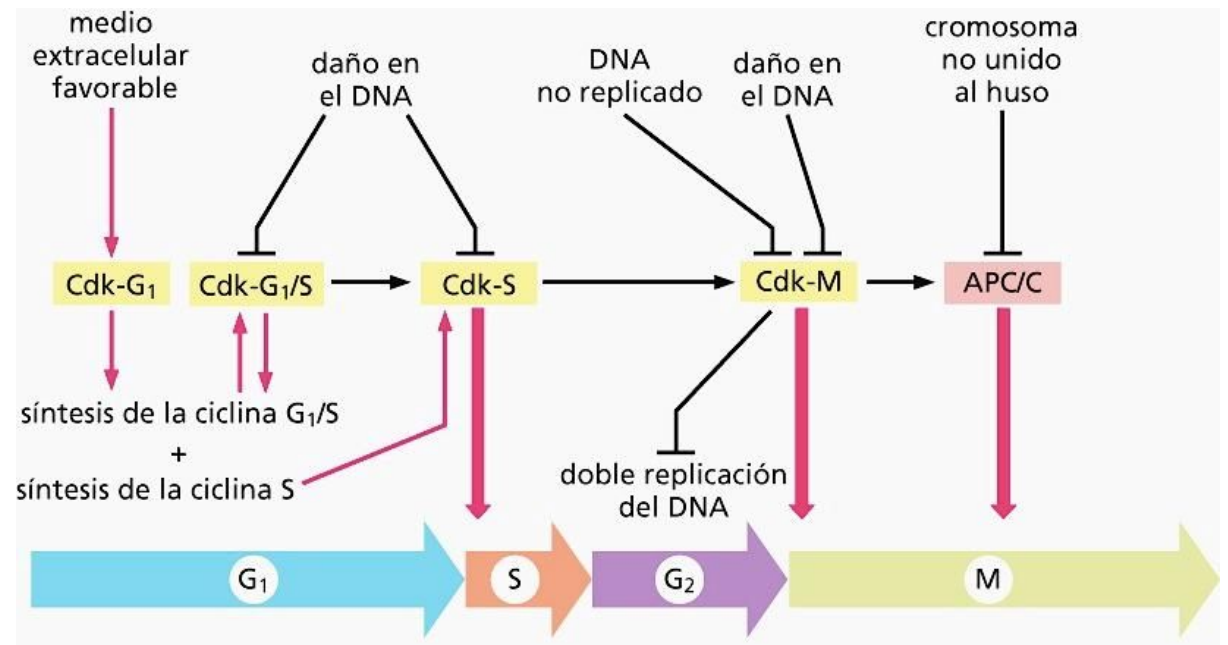
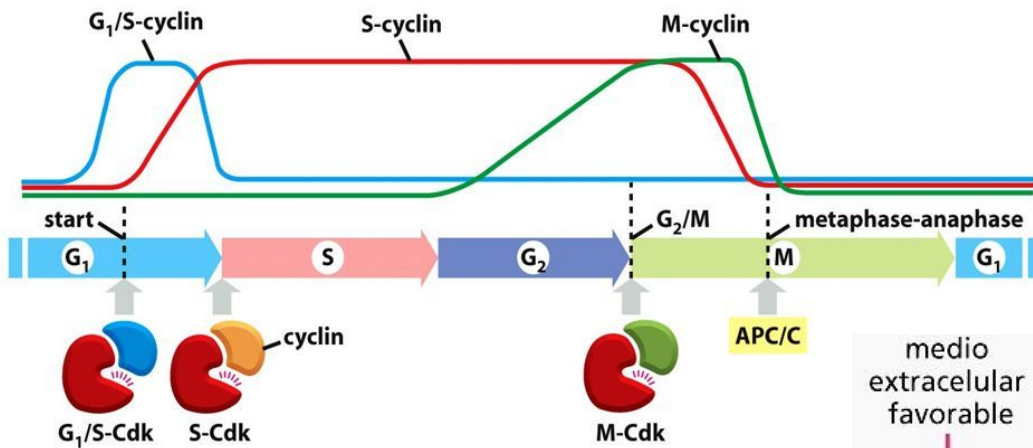


CITOCINESIS

- La activación local de RhoA desencadena el ensamblaje y la contracción del anillo contráctil.

TIPOS PRINCIPALES DE CICLINAS - GRÁFICOS DE CONCENTRACIONES

- Ciclinas G₁/S: promueven el crecimiento de la célula y la preparan para la replicación de su DNA
- Ciclinas S: son indispensables para la replicación del DNA
- Ciclinas M: regulan los eventos de la mitosis
- Ciclinas D: determinan si la célula entra o no en G₀



Apuntes del control del ciclo celular - Luciano Nuñez - Ingreso a Medicina

Resumen de las principales proteínas reguladoras de ciclo celular

NOMBRE GENERAL	FUNCIONES Y COMENTARIOS
Proteínas quinasas y proteínas fosfatasa que modifican las Cdk	
Quinasa activadora de Cdk (CAK)	Fosforila un sitio activador de las Cdk.
Quinasa Wee1	Fosforila sitios inhibidores de las Cdk; implica principalmente en la inhibición de la actividad de Cdk1 antes de la mitosis.
Fosfatasa Cdc25	Elimina fosfatos inhibidores de las Cdk; tres miembros de la familia (Cdc25A, B, C) en mamíferos; implicada principalmente en controlar la activación de Cdk1 al comienzo de la mitosis
Proteínas inhibidoras de Cdk (CKI)	
Sic1 (levadura de gemación)	Inhibe la actividad de Cdk1 en G1; la fosforilación por Cdk1 al final de G1 provoca su degradación.
p27 (mamíferos)	Inhibe las actividades Cdk-G1/S y Cdk-S en G1; contribuye a que las células abandonan el ciclo celular cuando se diferencian terminalmente; la fosforilación por Cdk2 induce su ubiquitinización por el SCF.
p21 (mamíferos)	Inhibe las actividades Cdk-G1/S y Cdk-S como respuestas al daño en el ADN.
p16 (mamíferos)	Inhibe la actividad Cdk-G1 en G1; a menudo inactivada en el cáncer
Ubiquitina ligasas y sus activadores	
APC/C	Cataliza la ubiquitinación de proteínas reguladoras implicadas principalmente en la salida de la mitosis, incluyendo la securina y las ciclinas S y M; regulado a través de la asociación con las subunidades activadoras Cdc20 o Cdh1
Cdc20	Subunidad activadora del APC/C en todas las células; desencadena la activación inicial del APC/C en la transición de la metafase a la anafase; estimulado por la actividad Cdk-M
Cdh1	Subunidad activadora del APC/C que mantiene la actividad del APC/C después de la anafase y durante toda la fase G1; inhibido por la actividad Cdk
Scf	Cataliza la ubiquitinación de proteínas reguladoras implicadas en el control G1, incluyendo algunas CKI (Sic1 en levaduras de gemación, p27 en mamíferos); la fosforilación de las proteínas diana es con frecuencia necesaria para esta actividad

Otros genes de verificación:

- Proteínas que inducen la salida del ciclo bien hacia un estado celular diferenciado o hacia apoptosis.
 - El **factor de crecimiento transformante β (TGF- β)** y moléculas relacionadas inhiben la proliferación celular, bien por bloqueo de la entrada en G1 o porque promueve la apoptosis.

Glosario

- Cdk: quinasa dependiente de ciclinas.
- MPF: factor promotor de la mitosis \rightarrow Cdk1
- Rb: proteína del retinoblastoma.
- Cks: subunidad de quinasa dependiente de ciclinas.
- CAK: quinasa activadora de Cdk.
- APC: complejo promotor de la anafase.
- Cdc: cell division cycle.
- ORC: complejo de reconocimiento de origen de replicación.
- NOR: región organizadora nucleolar.