



Facultad de Medicina



Universidad Nacional Autónoma de
México

Facultad de Medicina

Departamento de Embriología y Genética

Fundamentos del ciclo celular y conceptos básicos sobre su regulación

Marlon De Ita Ley
María Guadalupe Sánchez Bringas

Fundamentos de ciclo celular y conceptos básicos sobre de su regulación

Resumen

La proliferación celular y el ciclo celular son procesos fundamentales para la homeostasis tisular; reconocer el papel que tienen los factores y proteínas involucrados es relevante para entender los procesos fisiopatológicos de diversas enfermedades, como las neoplasias. En este texto se explican las diferentes etapas que experimentan las células eucariotas humanas a través del ciclo celular, así como el mecanismo de regulación general del mismo.

Introducción

Uno de los procesos fundamentales durante el desarrollo prenatal es el crecimiento, ya que este determina la forma y el tamaño final de los órganos, aparatos y sistemas, y en consecuencia el del producto[1]. En los seres humanos hay un crecimiento considerable durante el periodo embrionario y el fetal, mientras que el producto es todavía dependiente de la madre; sin embargo, el crecimiento no se detiene ahí y continúa de manera activa después del nacimiento[2].

El crecimiento de las estructuras y de los organismos depende de un aumento en la masa o el tamaño general de los tejidos. Este proceso puede ser mayoritariamente el resultado de la hipertrofia o aumento del volumen celular, o a través del incremento del número de células mediante proliferación[3-6]. Ésta última es esencial para la homeostasis de todos los tejidos en la edad adulta, para el desarrollo normal durante el desarrollo prenatal, y es central para entender la fisiopatología de neoplasias.

División y ciclo celular

La división celular es un proceso que realizan las células eucariotas y procariotas cuya finalidad es obtener dos células hijas; en las células de humano existen dos tipos de división celular: la *mitosis*, en el caso tanto de células somáticas como germinales y la *meiosis* que solo se realiza en las células germinales durante una parte de la formación de gametos [7]. En el caso de la mitosis, el objetivo de la división es que las dos células hijas posean el mismo material genético que la célula progenitora mientras que en la meiosis la finalidad es que las células resultantes tengan la mitad del material genético de la célula progenitora (haploides) y que este se encuentre recombinado[7, 8].

Independientemente de cual sea el tipo de división, cuando una célula eucariota se divide pasa por una secuencia de pasos que se han denominado **ciclo celular** [9-11]; durante este proceso las

células crecen y se prepara para la división, mientras que el material genético se duplica y se segrega para formar dos núcleos [9]. Sólo cuando se han formado estas estructuras la célula puede dividirse físicamente y formar dos células hijas, cada una ellas con la capacidad de comenzar de nuevo el ciclo celular o experimentar o de adquirir un fenotipo diferenciado

Fases del ciclo celular

Para su estudio el ciclo celular se encuentra dividido en dos fases bien definidas: la **interfase** y la **fase M**. Durante la interfase ocurren todos los procesos celulares y bioquímicos necesarios para que la mitosis se pueda llevar a cabo de manera exitosa y se encuentra dividida en tres fases ordenadas y subsecuentes que se conocen **G1, S y G2** [9].

Fase G1.-El nombre de G1 viene del término *Gap1* o primer intervalo. Durante esta fase las células son metabólicamente activas, pero se encuentran en un estado latente, es decir aún no están comprometidas a la división. Una vez que reciben un estímulo para comenzar el ciclo las células duplican organelos, como las mitocondrias y los centriolos, se verifica que el material genético no se encuentre dañado y se producen todas las proteínas y enzimas requeridas para realizar la duplicación del material genético y la consecuente división celular [11, 12].

Fase S.- El nombre de S proviene de la palabra *síntesis* y durante esta fase la célula realiza la duplicación, replicación o síntesis del ADN nuclear. A lo largo de este proceso cada cromosoma de una sola cromátide se duplica, por lo que cuando concluye la replicación cada uno de los cromosomas tiene dos cromátides hermanas unidas por el centrómero y por un anillo de proteínas llamadas cohesinas. El objetivo final de la fase S es poseer el mismo número de cromosomas pero con el doble de material genético, de tal suerte que al final de la mitosis, cuando se segregue el material genético y se separen las cromátides hermanas, cada núcleo tendrá el mismo número de cromosomas idénticos con una sola cromátide [13].

Fase G2.- El nombre de G2 viene del término *Gap2* o segundo intervalo. Durante esta fase se verifica que la duplicación del material genético haya concluido y que el ADN nuclear no presente daño[14].

Mitosis y sus fases

Durante la mitosis la célula realiza una serie de procesos bien caracterizados durante los cuales ocurre la segregación del material genético nuclear. Por sus características las fases de la mitosis son divididas en profase, prometafase, metafase, anafase y telofase.

- 1. Profase.**- Los cromosomas duplicados, cada uno formado por dos cromátides hermanas, se condensan y se empaquetan estrechamente de tal manera que son visibles dentro del núcleo. En el citosol el huso mitótico se comienza a ensamblar entre los dos centrosomas,

que se han duplicado en fase G1, estos organelos comienzan a migrar hacia los polos de la célula [15, 16].

2. **Prometafase.**- Comienza la desorganización de la envoltura nuclear y el nucléolo, los cromosomas condensados se unen a los microtúbulos del huso mitótico a través de sus cinetocoros y comienzan a desplazarse activamente por el citosol [16].
3. **Metafase** Los microtúbulos cinetocóricos del huso mitótico que unen a las cromátides hermanas a los polos opuestos del huso han posicionado a los cromosomas en el ecuador de la célula donde se alinean[15, 17].
4. **Anafase.**- Las cromátides hermanas de cada uno de los cromosomas se separan de forma sincrónica; cada uno de ellos es lentamente arrastrado hacia el polo del huso al que está adherido. Los microtúbulos cinetocóricos se acortan y los polos del huso también se separan; ambos procesos contribuyen significativamente a la segregación de los cromosomas [17, 18].
5. **Telofase.**- Las cromátides de cada uno de los cromosomas llegan a los polos opuestos de la célula, en cada uno de los polos se encuentra presente una dotación completa de los juegos de cromosomas. Se reorganiza una nueva envoltura nuclear alrededor de cada dotación cromosómica, lo que completa la formación de los dos núcleos y marca el final de la mitosis. [15, 16].

Citocinesis.- Al finalizar la telofase comienza la formación del anillo contráctil para la división del citoplasma El citoplasma se divide en dos mediante un anillo contráctil de filamentos de actina y miosina, el cual estrangula a cada porción de la célula progenitora, dando lugar a dos células hijas, cada una de ellas con un núcleo[16, 19].

Cuando una célula termina del ciclo celular tiene la capacidad de salir de él; se encuentra en un estadio que es conocido como **fase G0** [20]. En esta se encuentran las células ya están diferenciadas como miocardiocitos y neuronas del sistema nervioso central, por ejemplo. En esta fase las células están metabólicamente activas pero son incapaces de dividirse sin embargo, se ha reportado que una porción de estas células y sus precursores pueden hacer mitosis como parte del proceso de regeneración tisular y desarrollo normal [4, 21].

III.- Regulación del ciclo celular

Debido a las implicaciones que tiene en el desarrollo y homeostasis de los organismos, el ciclo celular es un proceso altamente regulado. Para poder realizarlo de forma precisa existen moléculas tanto del medio interno y externo a la célula que modulan que controlan la división y el ciclo celular.

De manera **externa o extrínseca** algunos factores de crecimiento y otras moléculas de señalización desempeñan un papel fundamental en el control del crecimiento y la proliferación celular (ver glosario). Dentro de estas moléculas externas podemos encontrar, por ejemplo, al factor de crecimiento epidérmico (EGF) [22], la eritropoyetina [23], el 17 β -estradiol [24], el factor de crecimiento hepático (HGF) [25], el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) [26], factor de crecimiento fibroblástico (FGF) [27], el factor de crecimiento derivado de células gliales (GDNF) [28], entre otros; en conjunto, estas moléculas son conocidas como **mitógenos** debido a que inducen la división celular. Los mitógenos actúan sobre células *blanco* a través receptores celulares y la consecuente la activación de vías de señalización celular indicando qué se debe comenzar el proceso de proliferación celular. Además de señales positivas para la división, existen señales negativas de proliferación como lo es la inhibición por contacto, que puede inhibir la división celular en los epitelios cuando las células se encuentran adyacentes y el tejido conserva su integridad.

A pesar de que existen una gran variedad de moléculas con actividad de mitógeno, las señales tienen como destino final, actuar sobre los **complejos ciclina-cinasa**[29-31], cuya función es realizar los cambios intracelulares necesarios para que las fases del ciclo celular ocurran de manera secuencial y ordenada[29]. Como indica su nombre, el complejo ciclina-cinasa está compuesto por dos tipos de proteínas: las ciclinas y las cinasas. Las **ciclinas** pertenecen a un grupo de moléculas que controlan el paso a través de las diversas etapas del ciclo celular y tienen la característica de que son específicas para cada una de las fases del ciclo (ciclinas de fase S, por ejemplo) [29, 32]. En consecuencia, las concentraciones de estas proteínas oscilan a lo largo del ciclo, y estas fluctuaciones se relacionan con la transición de una fase del ciclo hacia la siguiente. Por ejemplo, la ciclina D participa en el proceso de transición de la fase G1 a la fase S y posterior a ello es degradada (**Figura 2 y tabla 1**). Se ha descrito que existen al menos 18 ciclinas, sin embargo, la mayor parte de las transiciones del ciclo celular recae en las ciclinas D, E, A y B [29].

A pesar de que la expresión de las ciclinas es clave para indicar el orden de las fases del ciclo celular, dentro del complejo las **cinasas** son las que tienen la capacidad efectora, es decir, las que inducen los cambios intracelulares para realizar cada una de las fases [31]. Las cinasas tienen la característica de que en presencia de ciclinas se encuentran en su forma activa, es decir realizan su acción enzimática, debido esto se les conoce como “cinasas dependientes de ciclinas” o **CDKs** por sus siglas en inglés.

Las CDKs son un tipo de cinasas de serina y treonina, en otros términos, son enzimas que fosforilan (agregan grupos fosfato) a residuos de serina y treonina en proteínas *blanco* [31, 33]. Al ser fosforiladas, las proteínas blanco participan en vías de señalización intracelulares cuya finalidad es la proliferación celular; por lo que esta adición de los grupos fosfato desencadena los procesos característicos de cada una de las fases por ejemplo, la duplicación de los organelos en fase G1 o la síntesis de ADN en fase S [31]. (**Figura 2 y tabla 1**). No obstante, cuando las ciclinas están ausentes las cinasas se encuentran en su forma inactiva, por lo que mientras se van expresando las ciclinas correspondientes a cada una de las fases las CDKs pasan a su forma activa [31, 33].

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

Tabla 1: Resumen de las ciclinas y cinasas participan en la regulación positiva del ciclo celular.

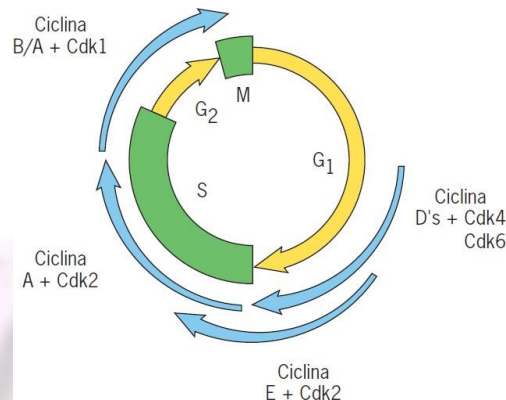


Figura 2: Representación de las oscilaciones de ciclinas y cinasas en las diferentes fases del ciclo celular. Modificado de “Biología molecular y celular” Karp 7 edición.

Inhibidores del ciclo celular

Los complejos CDK-Ciclina no se encuentran todo el tiempo en su forma activa. Estos complejos pueden ser inhibidos por un grupo de proteínas que se conocen como como **CKI** o proteínas inhibidoras CDKs, por sus siglas en inglés; dentro de las CKI encontramos a las familias de **INK4** y a las **CIPs**[29]. Estas moléculas tienen la capacidad de actuar sobre los complejos activos, pasándolos a un estado inactivo de manera temporal o permanente, deteniendo las fases del ciclo. **(Figura 3)**

Las CIPs inhiben a cualquier tipo de CDK-ciclina, independientemente de la fase del ciclo celular; dentro de estas se encuentran p21/Cip1, p27/Cip1 y p57/Cip2[29]. Por otra parte, los miembros de la familia de las INK sólo inhiben a los complejos donde se encuentren las cinasas CDK4, y CDK6; dentro de esta familia encontramos a p16/INK4a, p15/INK4b, p18/INK4c y a p19/INK4d [29]. De acuerdo a su papel como reguladores del ciclo celular, las CIPs más importantes incluyen p16, p21 y p27.

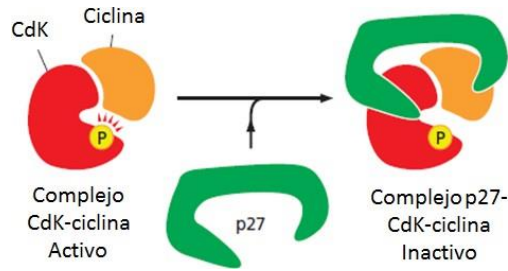


Figura 3: Imagen que representa la inhibición del complejo ciclina-cinasa por p27. El mecanismo es similar para p21 y p16. Modificado de “Biología molecular de la célula” Alberts 6 edición.

Las ciclinas y cinasas son fase específicas, esto permite que ciclo celular progrese de manera adecuada; esta capacidad de orden se debe principalmente a que las ciclinas y cinasas que no se utilizan, son eliminadas. Para este proceso es requerido un marcaje de las proteínas conocido como ubiquitinación y un posterior procesamiento de proteólisis por proteosoma [34].

A) Puntos de verificación del ciclo celular

Cuando las células somáticas no se encuentran en proliferación por lo general se encuentran en G₀, a donde pueden pasar después de la mitosis. Los factores de crecimiento le permiten “escapar” de este estado y reingresar al ciclo celular [35, 36].

Para realizar mitosis las células deben pasar un punto de restricción, cuya finalidad es impedir que las células progresen por el ciclo celular en condiciones desfavorables [30, 37]. Una vez superado este punto, dentro de las fases del ciclo celular existen mecanismos que detectan problemas o errores durante el proceso (por ejemplo, que no haya concluido la duplicación del material genético en fase S). A los mecanismos que detectan que el ciclo no se está ocurriendo de manera correcta se les conoce como puntos de control [9, 38]. (Figura 4)

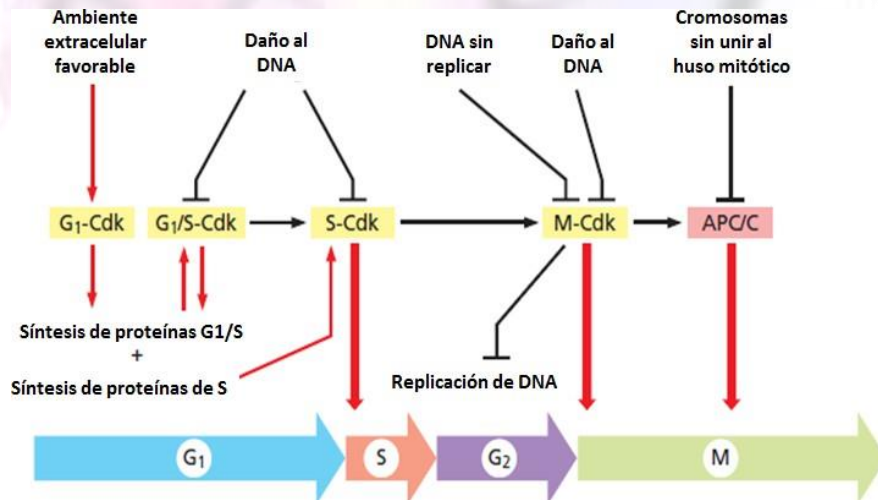


Figura 4: Representación de los eventos de regulación durante el ciclo celular eucarionte. Se observan los eventos que detienen a los complejos CDK-Ciclina en el punto de restricción y los 3 puntos de control. Modificado de “Biología molecular de la célula” Alberts 6° edición.

a) Punto de restricción

Si el entorno extracelular es favorable y existen señales para crecer y dividirse en forma de mitógenos, las células que se encuentran en G1 temprana o G0, progresan a través de un punto de determinación o punto de restricción [35, 37].

Este es el primer punto de verificación del ciclo celular, es también conocido como el “punto de no retorno” debido a que las células que pasan a través de este, deben concluir el ciclo exitosamente o sufrirán apoptosis. Este punto es reconocido porque detecta que las condiciones ambientales sean las idóneas –bajo estrés celular y oxidativo-, la presencia de un estado energético elevado y el acceso a metabolitos necesarios para la síntesis de biomoléculas[30, 39].

Para transitar por el punto de restricción se requiere la activación del complejo CDK-G1, compuesto principalmente por CDK4 y 6 a y la ciclina D. En ausencia de mitógenos, la **CDK-G1** se encuentra inactiva por la proteína **P16**[38], un tipo de INK que es inhibidor constitutivo de este complejo. En la presencia de un mitógeno y las condiciones ambientales idóneas, se activa una cascada de señalización permite que p16 pase a un estado inactivo y en consecuencia, que la CDK-G1 entre en estado activo (**Figura 5**). La activación del complejo CDK-G1 permitirá pasar el punto de restricción y progresar por el ciclo celular[30].

Un orquestador maestro del ciclo celular regulado por CDK-G1 es el factor de transcripción **E2F**[35]. Este factor activa la transcripción de los genes necesarios para la duplicación del ADN y la síntesis de desoxirribonucleótidos. Además, E2F estimula la transcripción de los genes que codifican a la ciclina de G1-S (Ciclina E), la ciclina de fase S (ciclina A) y la CDK de fase G2/M (CDK1) [40, 41]. Finalmente E2F autoestimula la transcripción de su propio gen [42], por lo que una vez activo, amplifica la señal de entrada al ciclo celular.

Considerando el papel que tiene dentro del ciclo E2F debe pasar de un estado inactivo a uno activo dependiendo del contexto celular; en ausencia de mitógenos E2F se encuentra en su forma inactiva unida a la proteína **RB (o retinoblastoma)**[43, 44]. **RB** forma parte de la familia de proteínas inhibidoras del ciclo o INK y requiere encontrarse en un estado de hipofosforilación o fosforilación disminuida para presentarse en su forma activa e inhibir a E2F [36, 45].

El complejo CDK-G1 es el regulador de esta fase debido a que actúa sobre RB inactivándolo a través de hiperfosforilación o un estado de mayor fosforilación, cambio que impide que RB siga inhibiendo a E2F y en consecuencia permite su liberación y la consecuente activación transcripcional[36]. Una vez que se atraviesa el punto de restricción, el ciclo celular progresa y la fase G1 sigue su curso[44]. (**Figura 5**)

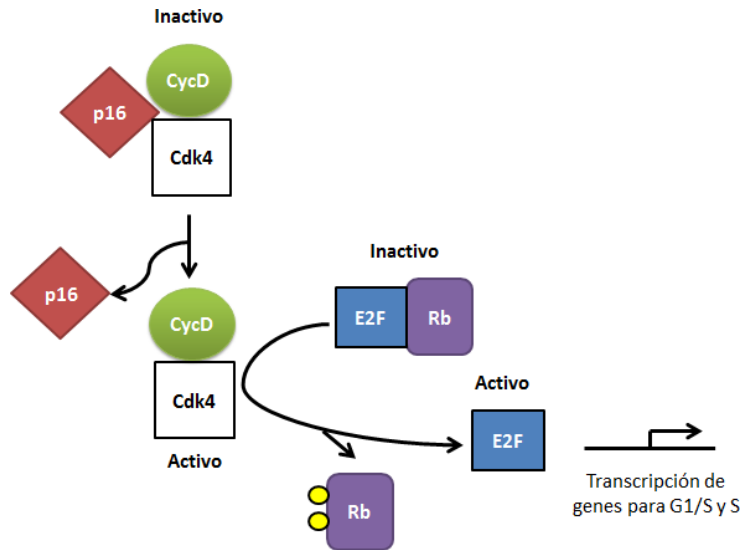


Figura 5: Imagen que representa el paso del punto de restricción y los eventos asociados. Se observan las inhibiciones a diferentes niveles así como el papel que tiene p16 y RB durante este proceso.

b) Primer punto de control

Este punto se encuentra al final de G1 e involucra la activación del complejo CDK-G1/S. La activación de este complejo estimulará la expresión de la ciclina de la fase S, la cual participa en el inicio de la duplicación de los cromosomas. Por lo que este punto de control, al igual que los que se encuentran posteriormente, está relacionado con la integridad del ADN de la célula progenitora, a partir del cual se realizará la duplicación del material genético[11, 30].

En los seres humanos el daño al material genético se detecta a través de sensores que inducen su reparación y que de manera paralela detienen el ciclo celular; en el caso de al daño al ADN se sabe que los complejos ATM y ATR se activan [46, 47]—Ver apéndice 1-. Como consecuencia de esta activación, se induce una cascada de señalización que estimula la elevación de las concentraciones celulares de algunas moléculas como la proteína **P53**[48].

De manera normal la proteína p53 se encuentra en concentraciones muy bajas debido a su corta vida media, ya que sufre un proceso de degradación vía proteosoma inducido por la ubiquitinación que se encuentra mediada por MDM2 [49]. Sin embargo, si el material genético se encuentra dañado, p53 aumenta sus concentraciones e induce la expresión génica de **P21**, quien se encarga de detener el ciclo celular[50, 51]. Al igual que P16, P21 se une de manera reversible a los complejos CDK-ciclina, pasándolos de un estado activo a un estado inactivo y por lo tanto, impidiendo la transición de fases. Por otra parte, en caso de que el daño al ADN no pueda ser reparado, P53 inducirá el proceso de apoptosis[48, 50]. El factor P53 es conocido comúnmente

como el guardián del genoma y es ampliamente responsable de determinar si la célula debe ingresar a la fase de síntesis del DNA.

Punto de regulación de la fase S

Para ingresar a la fase S del ciclo celular se requiere la presencia de la CDK-ciclina S. Durante esta fase se verifica que la duplicación del material genético se realice solo una vez [13].

c) Segundo punto de control

Se encuentra al final de la fase G2 y depende de la presencia de las ciclinas y cinasas de G2. Durante este punto se verifica que todo el ADN se encuentre duplicado, ya que identifica la presencia de dos juegos idénticos del genoma y que estos, se encuentren intactos. Al igual que ocurrió con el primer punto, en el segundo se verifica la integridad del material genético, y en caso de que éste se encuentre dañado, se encenderán los mecanismos para detener el ciclo (activación de P21) y se producen las ciclinas y cinasas de la fase M [14, 52].

d) Tercer punto de control

Este punto de control se encuentra en la fase M, en el paso de la metafase hacia anafase y es mediada por el complejo promotor de la mitosis (que corresponden a las ciclinas y cinasas de fase M)[53]. Al concluir el proceso de duplicación del material genético las cromátides hermanas se encuentran unidas entre sí a través de un grupo de proteínas conocidas como cohesinas[17]; estas proteínas permiten que en el momento de la segregación de los cromosomas cada huso mitótico se lleve una dosis completa de cada juego de cromosomas. Para que este proceso ocurra de manera adecuada las cohesinas deben ser degradadas durante la transición de metafase-anafase a través de una proteasa conocida como **separasa**[18, 53].

Debido al papel que tiene dentro del ciclo la acción de la separasa es altamente regulada y solo debe encontrarse en su forma activa cuando todos los cromosomas se encuentren unidos al huso mitótico a través de los cinetocoros. En la ausencia del estímulo de degradación de las cohesinas, la separasa se encuentra unida a una molécula conocida como **securina** que impide su acción enzimática. Cuando todos los cromosomas se han unido al huso mitótico la securina es degradada por el complejo **CD20 - APC** (APC o complejo promotor de la anafase)[10, 18]. Durante el ciclo y antes de la mitosis, la proteína APC se encuentra en su forma inactiva y requiere a Cdc20 para activarse, sin embargo, esta proteína no se encuentra presente durante todo el ciclo celular[18].

Posterior a la activación de CDK-M no sólo desencadena la progresión a través del punto G2/M y las próximas fases de mitosis, sino que el complejo CDK-M induce la expresión a CDC20, una proteína clave para la activación de APC [10, 53]. De manera constitutiva CDC20 se encuentra

secuestrada en los cinetocoros de los cromosomas que no se han unido al huso mitótico, por lo que se encuentra en su forma inactiva; cuando terminan de unirse los microtúbulos a los cinetocoros Cdc20 quedará libre, en consecuencia podrá unirse y activar a APC [10]. El resultado final de la activación de APC es la degradación de la securina y de las ciclinas de transición de la metafase a la anafase- lo que desencadena la segregación de las cromátides hermanas y la finalización de la mitosis. (Figura 6)

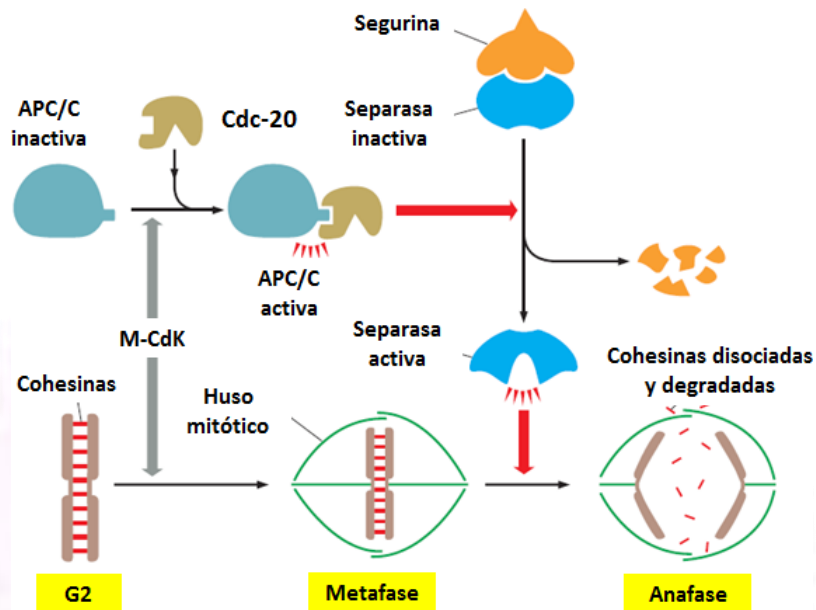


Figura 6: Imagen que representa el paso del punto de control que se encuentra entre anafase y metafase. Se observan las activaciones e inhibiciones a diferentes niveles así como el papel que tienen securina y separasa durante este proceso de separación de las cromátides. Modificado de “Biología molecular de la célula” Alberts 6 edición.

Conclusión de la mitosis

Cuando la mitosis finaliza numerosos mecanismos colaboran para inhibir la actividad de las CDK, lo que resulta en un periodo G estable. Es decir, la degradación de las ciclinas de fase M es mediada por APC-CDC20 [18]; además las células pueden salir del ciclo celular como resultado de la acción de la proteína **P27**, que inhibe a los complejos CDK-Ciclina, manteniendo a la células irreversiblemente fuera del ciclo celular. Sin embargo, se ha reportado que una porción de estas células puede reingresar al ciclo celular en condiciones fisiológicas específicas.

Catástrofe mitótica

El mal funcionamiento de los puntos de control del daño del ADN en las fases G1, S y G2 del ciclo celular, y del punto de control del huso mitótico en la fase M puede conducir a una catástrofe mitótica[9, 14, 35]. En estas condiciones, falla la detención del ciclo celular antes de la mitosis o durante ella con la consecuencia de la segregación cromosómica anómala[10]. En condiciones normales en estas células ocurre la muerte celular por apoptosis [48, 50].

Adicional a esto, se ha descrito que existen al menos dos estados donde las células se pueden encontrar en presencia o ausencia de mitógenos y que intervienen en los procesos normales y patológicos que se han denominado quiescencia y senescencia.

Quiescencia.- Estado en el cual las células que tenían la capacidad de entrar dividirse dejan de hacerlo debido a la falta de mitógenos o por inhibición por contacto, es un estado reversible en el cual en la presencia de las condiciones adecuadas, las células pueden regresar a realizar el proceso de proliferación celular [20].

Senescencia.- Estado celular en el cual células competentes para realizar mitosis reciben de manera paralela mitógenos y señales de inhibición de la división celular, como el acortamiento de los telómeros o el daño del ADN. Las células se encuentran arrestadas fuera de mitosis de manera irreversible [52, 54].

Conclusión

Reconocer los factores relevantes en la regulación del ciclo celular auxilia al médico general entender los procesos fisiopatológicos de diversas entidades incluyendo las malformaciones congénitas y las neoplasias. A pesar de que el abordaje tiene un fin ilustrativo y en una visión general se pueden reconocer los principales procesos involucrados en la regulación de la proliferación celular y de la mitosis, hay que considerar que en la actualidad se reconoce que es un campo de amplio crecimiento y de discusión constante en la investigación biomédica, un claro ejemplo de este último es que aún existe discusión sobre la irreversibilidad del punto de restricción, el proceso de regulación del ciclo en fase S, el papel de los microRNAs, o incluso la disección a un nivel más profundo de los procesos involucrados. Sin embargo, reconocer que la proliferación y el ciclo celular son procesos celulares altamente regulados a través de retroalimentación positiva y negativa permite asimilar de manera sencilla su papel en la homeostasis a nivel micro y macroscópico.

Glosario

Factor de crecimiento.- Molécula de naturaleza protéica o peptídica que es secretada de manera parácrina u autócrina y que tienen la capacidad de inducir la activación de una cascada de señalización mediante la unión a receptores membranales, con el consecuente cambio en la función celular.

Molécula de señalización.- Moléculas de distinta naturaleza, péptidos, proteínas, esteroides o aminos, actúan sobre la célula a través de receptores intra o extracelulares y que tienen la capacidad de inducir una cascada de señalización y la consecuente actividad celular, pueden ser cambios a corto plazo como la reorganización del citoesqueleto o cambios a nivel de la expresión génica. Su vía de difusión puede ser parácrina, sináptica, autócrina, yuxtácrina o endócrina.

V.- Apéndice I

Proteínas	Función
Proteínas que reconocen el daño a ADN	
ATM y ATR	Al presentarse daño al ADN (rupturas de doble cadena, cadena sencilla, modificación de las bases o estrés durante la replicación) estas proteínas se activan y desencadenan cascadas de señalización que inducen un aumento de las concentraciones de P53
P53	No detecta el daño de manera directa, pero se activa en respuesta este. En caso de daño del ADN estimula la transcripción de p21.

Proteínas inhibidoras de CDK	
P16	Inhibe actividad CDK-G1 al inicio del ciclo celular. Proteína de la familia de INK4.
P21	Inhibe actividad de G1/S y S en respuesta al daño en el DNA. Proteína de la familia de CKI.
P27	En G1 contribuye a que las células abandonen el ciclo celular cuando se encuentra expresada en altas concentraciones. En menor proporción inhibe actividad de CDK-G1/S y S. Proteína de la familia de CKI.

Ubiquitina ligas y activadores	
La acción de estas enzimas es "marcar" para degradación las moléculas a través de ubiquitinación. La degradación es mediada por el proteosoma.	
CDC20	Es un activador de APC, participa en la degradación de las proteínas reguladoras implicadas principales en la salida de la mitosis incluyendo a la securina y las ciclinas de fase M.
APC/C	Subunidad catalítica de APC, tiene función de ubiquitin-ligasa; desencadena la transición de la metafase hacia la anafase, es activado por Cdc20.
MDM2	Es una enzima con actividad de ubiquitin ligasa cuya proteína blanco es P53 e induce su degradación.

Tabla 2: Resumen de las proteínas que participan en la regulación negativa del ciclo celular.

Referencias

1. Yang, X. and T. Xu, *Molecular mechanism of size control in development and human diseases*. Cell Res, 2011. **21**(5): p. 715-29.
2. Lui, J.C. and J. Baron, *Mechanisms limiting body growth in mammals*. Endocr Rev, 2011. **32**(3): p. 422-40.
3. Jo, J., et al., *Hypertrophy and/or Hyperplasia: Dynamics of Adipose Tissue Growth*. PLoS Comput Biol, 2009. **5**(3): p. e1000324.
4. Mollova, M., et al., *Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013. **110**(4): p. 1446-51.
5. Stiles, J. and T.L. Jernigan, *The basics of brain development*. Neuropsychol Rev, 2010. **20**(4): p. 327-48.
6. Long, F. and D.M. Ornitz, *Development of the endochondral skeleton*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013. **5**(1): p. a008334.
7. Ohkura, H., *Meiosis: an overview of key differences from mitosis*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2015. **7**(5).
8. Baudat, F., Y. Imai, and B. de Massy, *Meiotic recombination in mammals: localization and regulation*. Nat Rev Genet, 2013. **14**(11): p. 794-806.
9. Barnum, K.J. and M.J. O'Connell, *Cell cycle regulation by checkpoints*. Methods Mol Biol, 2014. **1170**: p. 29-40.
10. Suijkerbuijk, S.J. and G.J. Kops, *Preventing aneuploidy: the contribution of mitotic checkpoint proteins*. Biochim Biophys Acta, 2008. **1786**(1): p. 24-31.
11. Massague, J., *G1 cell-cycle control and cancer*. Nature, 2004. **432**(7015): p. 298-306.
12. Pardee, A.B., *G1 events and regulation of cell proliferation*. Science, 1989. **246**(4930): p. 603-8.
13. Takeda, D.Y. and A. Dutta, *DNA replication and progression through S phase*. Oncogene, 2005. **24**(17): p. 2827-43.
14. Kousholt, A.N., T. Menzel, and C.S. Sorensen, *Pathways for genome integrity in G2 phase of the cell cycle*. Biomolecules, 2012. **2**(4): p. 579-607.
15. Antonin, W. and H. Neumann, *Chromosome condensation and decondensation during mitosis*. Curr Opin Cell Biol, 2016. **40**: p. 15-22.
16. O'Connor, C., *Cell Division: Stages of Mitosis*. Nature Education 2008. **1**(1): p. 188.
17. Civelekoglu-Scholey, G. and D. Cimini, *Modelling chromosome dynamics in mitosis: a historical perspective on models of metaphase and anaphase in eukaryotic cells*. Interface Focus, 2014. **4**(3): p. 20130073.
18. van Leuken, R., L. Clijsters, and R. Wolthuis, *To cell cycle, swing the APC/C*. Biochim Biophys Acta, 2008. **1786**(1): p. 49-59.
19. Miller, A.L., *The contractile ring*. Curr Biol, 2011. **21**(24): p. R976-8.
20. Yao, G., *Modelling mammalian cellular quiescence*. Interface Focus, 2014. **4**(3): p. 20130074.
21. Gage, F.H. and S. Temple, *Neural stem cells: generating and regenerating the brain*. Neuron, 2013. **80**(3): p. 588-601.
22. Soeda, A., et al., *Epidermal growth factor plays a crucial role in mitogenic regulation of human brain tumor stem cells*. J Biol Chem, 2008. **283**(16): p. 10958-66.
23. Spivak, J.L., et al., *Erythropoietin is both a mitogen and a survival factor*. Blood, 1991. **77**(6): p. 1228-33.

24. da Costa e Silva Rde, C., et al., *Estrogen signaling in the proliferative endometrium: implications in endometriosis*. Rev Assoc Med Bras (1992), 2016. **62**(1): p. 72-7.
25. Nakamura, T., *Hepatocyte growth factor as mitogen, motogen and morphogen, and its roles in organ regeneration*. Princess Takamatsu Symp, 1994. **24**: p. 195-213.
26. Leung, D.W., et al., *Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen*. Science, 1989. **246**(4935): p. 1306-9.
27. Bagai, S., et al., *Fibroblast growth factor-10 is a mitogen for urothelial cells*. J Biol Chem, 2002. **277**(26): p. 23828-37.
28. Hirata, Y. and K. Kiuchi, *Mitogenic effect of glial cell line-derived neurotrophic factor is dependent on the activation of p70S6 kinase, but independent of the activation of ERK and up-regulation of Ret in SH-SY5Y cells*. Brain Res, 2003. **983**(1-2): p. 1-12.
29. Lim, S. and P. Kaldis, *Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation*. Development, 2013. **140**(15): p. 3079-93.
30. Fisher, R.P., *Getting to S: CDK functions and targets on the path to cell-cycle commitment*. F1000Res, 2016. **5**: p. 2374.
31. Malumbres, M., *Cyclin-dependent kinases*. Genome Biol, 2014. **15**(6): p. 122.
32. Gopinathan, L., C.K. Ratnacaram, and P. Kaldis, *Established and novel Cdk/cyclin complexes regulating the cell cycle and development*. Results Probl Cell Differ, 2011. **53**: p. 365-89.
33. Whittaker, S.R., et al., *Inhibitors of cyclin-dependent kinases as cancer therapeutics*. Pharmacol Ther, 2017. **173**: p. 83-105.
34. Nakayama, K.I. and K. Nakayama, *Ubiquitin ligases: cell-cycle control and cancer*. Nat Rev Cancer, 2006. **6**(5): p. 369-81.
35. Duronio, R.J. and Y. Xiong, *Signaling pathways that control cell proliferation*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013. **5**(3): p. a008904.
36. Harbour, J.W. and D.C. Dean, *The Rb/E2F pathway: expanding roles and emerging paradigms*. Genes Dev, 2000. **14**(19): p. 2393-409.
37. Boonstra, J., *Identification of a restriction point at the M/G1 transition during the ongoing cell cycle*. Adv Enzyme Regul, 2007. **47**: p. 208-21.
38. Otto, T. and P. Sicinski, *Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy*. Nat Rev Cancer, 2017. **17**(2): p. 93-115.
39. Moncada, S., E.A. Higgs, and S.L. Colombo, *Fulfilling the metabolic requirements for cell proliferation*. Biochem J, 2012. **446**(1): p. 1-7.
40. Berthet, C., et al., *Combined loss of Cdk2 and Cdk4 results in embryonic lethality and Rb hypophosphorylation*. Dev Cell, 2006. **10**(5): p. 563-73.
41. Ezhevsky, S.A., et al., *Differential regulation of retinoblastoma tumor suppressor protein by G(1) cyclin-dependent kinase complexes in vivo*. Mol Cell Biol, 2001. **21**(14): p. 4773-84.
42. Bertoli, C., J.M. Skotheim, and R.A. de Bruin, *Control of cell cycle transcription during G1 and S phases*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013. **14**(8): p. 518-28.
43. Giacinti, C. and A. Giordano, *RB and cell cycle progression*. Oncogene, 2006. **25**(38): p. 5220-7.
44. Dick, F.A. and S.M. Rubin, *Molecular mechanisms underlying RB protein function*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2013. **14**(5): p. 297-306.
45. Cobrinik, D., *Pocket proteins and cell cycle control*. Oncogene, 2005. **24**(17): p. 2796-809.
46. Marechal, A. and L. Zou, *DNA damage sensing by the ATM and ATR kinases*. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2013. **5**(9).
47. Ray, A., et al., *ATR- and ATM-Mediated DNA Damage Response Is Dependent on Excision Repair Assembly during G1 but Not in S Phase of Cell Cycle*. PLoS One, 2016. **11**(7): p. e0159344.

48. Lazo, P.A., *Reverting p53 activation after recovery of cellular stress to resume with cell cycle progression*. *Cell Signal*, 2017. **33**: p. 49-58.
49. Brooks, C.L. and W. Gu, *p53 ubiquitination: Mdm2 and beyond*. *Mol Cell*, 2006. **21**(3): p. 307-15.
50. Polager, S. and D. Ginsberg, *p53 and E2f: partners in life and death*. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(10): p. 738-48.
51. Abbas, T. and A. Dutta, *p21 in cancer: intricate networks and multiple activities*. *Nat Rev Cancer*, 2009. **9**(6): p. 400-14.
52. Gire, V. and V. Dulic, *Senescence from G2 arrest, revisited*. *Cell Cycle*, 2015. **14**(3): p. 297- 304.
53. Lara-Gonzalez, P., F.G. Westhorpe, and S.S. Taylor, *The spindle assembly checkpoint*. *Curr Biol*, 2012. **22**(22): p. R966-80.
54. de Magalhaes, J.P. and J.F. Passos, *Stress, cell senescence and organismal ageing*. *Mech Ageing Dev*, 2017.

