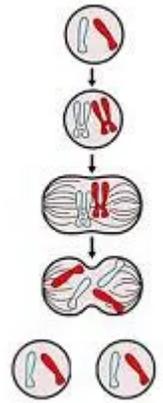


El ciclo celular

Nuestra vida comienza a partir de una única célula: el cigoto. Durante su desarrollo se divide sucesivamente y así finalmente se forma un ser humano listo para nacer. Luego, una vez nacemos, seguimos creciendo hasta llegar a la edad adulta, y para crecer se necesitan más células. Por lo tanto, nuestras células se siguen dividiendo. Pero la división celular no solamente está implicada en el crecimiento y desarrollo, también es el mecanismo que hace posible la renovación de los tejidos, el cierre de las heridas, etc.



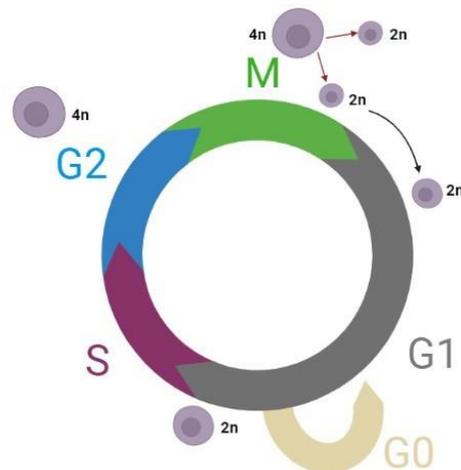
Sabemos que la división celular es un fenómeno que ocurre constantemente en nuestro organismo y que es fundamental, pero ¿cómo se regula? Es lógico pensar que una célula no puede dividirse cuando quiera, pues sabemos que un proceso tan importante debe estar muy bien controlado.



se forma a partir de otra célula que se ha dividido, y más tarde esa nueva célula se puede dividir y dar lugar a dos células hijas. A continuación, veremos las distintas fases que existen en el ciclo celular y las proteínas y factores de transcripción que regulan el paso de una fase a otra.

Fases del ciclo celular

Las fases del ciclo celular. Una célula se divide y da lugar a dos células hijas. Cada una de estas nuevas células presenta dos copias de cada cromosoma, una copia de la madre y otra del padre. La célula comienza su ciclo en G1. Durante esta fase crece y sintetiza determinados componentes como orgánulos, para estar preparada para la división al final del ciclo. Algunas células pasan a la fase G0, durante la cual están activas funcionalmente (realizan su función en el tejido en el que se encuentran) pero no se dividen. Dentro de estas células, algunas permanecen en G0 pero otras pueden volver a entrar en el ciclo y dividirse. A continuación, durante la fase S el material genético de la célula se duplica, entonces pasa a tener en total cuatro copias de cada cromosoma: dos de la madre y dos del padre. Una vez el material genético está duplicado, la célula pasa a la fase G2. Durante esta fase la célula sigue creciendo y termina de sintetizar los componentes que necesita. Luego llega a la fase M, cuando la célula finalmente se divide. A partir de una célula se obtienen dos células hijas, cada una de las cuales empieza su fase G1, así se cierra el ciclo.



Fase G1. Durante esta fase la célula crece y sintetiza algunos componentes que va a necesitar más adelante, por ejemplo, más orgánulos.

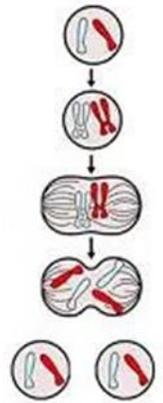
Fase S. Tiene lugar la duplicación del material genético de la célula. En la fase anterior la célula tenía dos copias de cada cromosoma (una de la madre y otra del padre), pero cuando pasa por la fase S se duplica todo el ADN, por tanto, pasa a tener cuatro copias de cada cromosoma (dotación 4n).

Fase G2. Como se acaba de duplicar el ADN, la célula presenta el doble de material genético. Durante esta fase la célula se prepara para la división celular, continúa creciendo y sintetizando orgánulos. Además, distribuye su contenido para que se separe equitativamente cuando la célula se divida.

Al conjunto de las fases mencionadas anteriormente se le denomina interfase. Una vez llega a G2, el siguiente paso para la célula es dividirse.

Fase M. En esta fase tiene lugar la división celular. Para el crecimiento y desarrollo, así como para la renovación de los tejidos las células se dividen por mitosis. Es decir, a partir de una célula madre se obtienen dos células hijas con el mismo contenido genético. Sin embargo, la generación de los gametos ocurre por meiosis. Un precursor de gametos al dividirse da lugar a 4 células con la mitad de contenido genético, y diferentes entre sí.

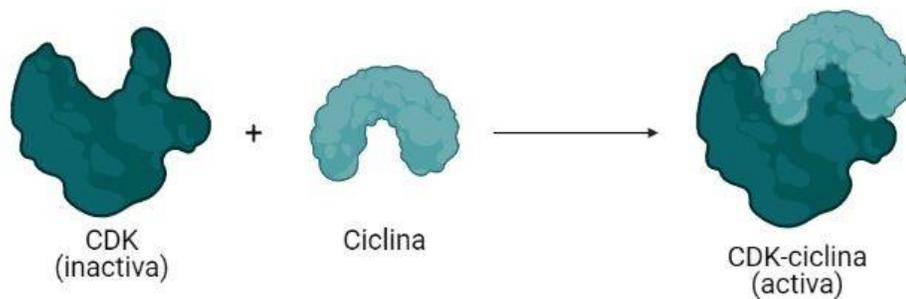
Después de la fase M las células hijas pueden entrar en fase G1 y seguir preparándose para su división, o pueden entrar en la fase G0, en cuyo caso no se dividen. La fase G0 es como un estado de reposo en cuanto a la división, pero la célula sí que realiza sus funciones en el tejido en el que se encuentra. Una vez en G0, algunas células pueden volver a entrar en el ciclo y seguir dividiéndose, pero otras permanecen en G0 indefinidamente.



Regulación del ciclo celular

Para entrar en el ciclo las células reciben señales externas, como nutrientes o factores de crecimiento. Una vez pasan el denominado punto de restricción, que es el paso de G1 a S, el avance en el ciclo depende de la propia maquinaria celular.

La progresión en el ciclo celular está regulada por la acción de las proteínas CDKs,

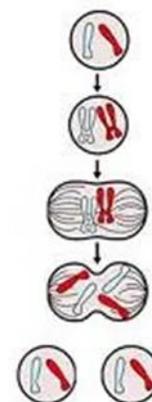


que son quinasas dependientes de ciclinas, y por las ciclinas. Las quinasas son proteínas que se encargan de fosforilar determinados sustratos, como otras proteínas. El hecho de añadir un fosfato a una proteína puede activar o inhibir su función, por lo tanto, la fosforilación es una forma de

regular procesos celulares. Las principales dianas de las CDKs son los factores de transcripción, un tipo de proteínas que regulan la transcripción de los genes.

Por otra parte, las ciclinas son un tipo de proteínas implicadas en el ciclo celular que se encargan de activar a las CDKs. Es decir, las CDKs son activas (fosforilan otras proteínas) cuando están unidas a una ciclina. Los niveles de cada ciclina van variando durante las distintas fases del ciclo celular, esto hace que en cada fase actúen unas quinasas distintas y por tanto la transcripción génica sea diferente. Además, existen las CKIs, que son proteínas inhibidoras de las CDKs que se encargan de evitar que haya actividad de CDK-ciclina cuando no toca.

Las CDKs controlan la progresión de las células en el ciclo celular mediante la fosforilación de distintos sustratos. Para que sean activas, las CDKs deben estar unidas a las proteínas ciclinas. Una vez formado el complejo CDK-ciclina, la CDK tiene actividad quinasa. Es decir, tiene la capacidad de fosforilar (añadir grupos fosfato) a determinados sustratos como otras proteínas.



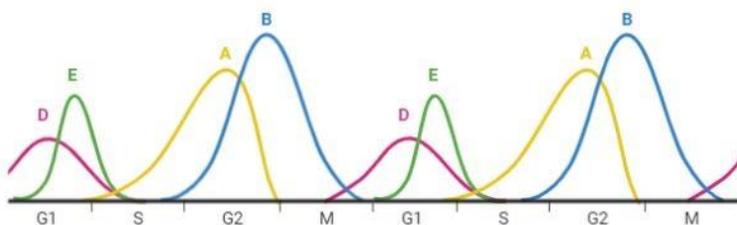
Ciclinas y CDKs en cada fase:

Fase G1. Para la entrada en G1 y el avance en la fase G1 se requieren altos niveles de la ciclina D, que se une a CDK4 y CDK6.

Fase S. La transición de G1 a S ocurre cuando hay altos niveles de la ciclina E, que se une a la CDK2. Luego durante la fase S, la replicación del ADN tiene lugar cuando suben los niveles de ciclina A, que se une también a la CDK2.

Fase G2. Para la transición de G2 a M, sigue habiendo altos niveles de ciclina A, pero cuando se une a la CDK1 es cuando ocurre esta transición.

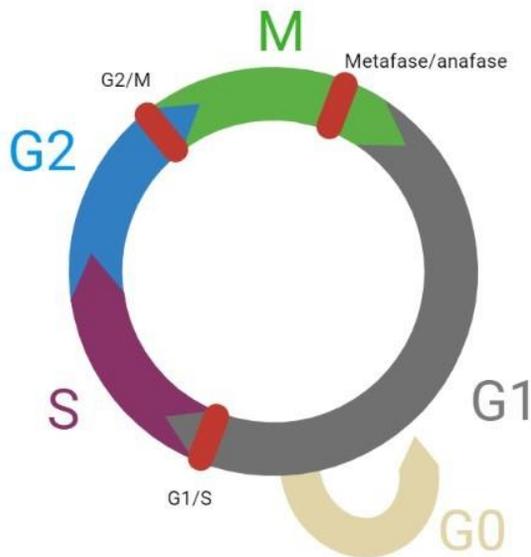
Fase M. Una vez que la célula ha entrado en la fase M, la mitosis es regulada por la ciclina B unida a la CDK1.



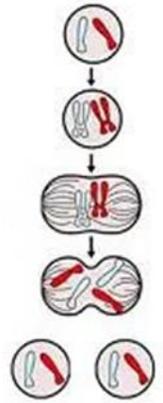
Oscilación de los niveles de ciclinas durante el ciclo celular. En la fase G1 hay altos niveles de la ciclina D, que se une a CDK4 y CDK6. Luego van subiendo los niveles de ciclina E, cuando llegan al máximo se produce la transición a la fase S. La ciclina E se une a la CDK2. Durante la fase S van aumentando los niveles de ciclina A, cuando son suficientemente elevados se produce la replicación del ADN. En este caso la ciclina A se une también a la CDK2. Los niveles de ciclina A se siguen manteniendo elevados durante la fase G2, pero cuando esta ciclina se une a la CDK1 se produce la transición de G2 a M. Durante la fase G2 también hay niveles elevados de ciclina B, que se une a la CDK1, esto regula la fase M.

Puntos de control

Puntos de control en el ciclo celular. Debido a la importancia de una correcta regulación del ciclo celular, hay varios puntos en los que se comprueba si se cumplen determinadas condiciones en la célula, y si no se cumplen el ciclo no avanza. En la transición G1/S se comprueba si la célula ha adquirido el tamaño necesario para la división, si tiene suficientes nutrientes y el estado del ADN. Una vez la célula ha superado este punto de control y su genoma se ha duplicado, se comprueba si éste se ha replicado correctamente. Si es así, la célula entra en mitosis, y hay otro punto de control durante este proceso.



Para pasar de la metafase al anafase se comprueba que los cromosomas estén bien alineados y unidos al huso acromático, para un reparto equitativo del genoma a las dos células hijas.



Las ciclinas, CDKs y CKIs controlan el avance en el ciclo celular, pero la célula debe asegurarse de que todo está correctamente antes de activar las vías de señalización en las que participan dichas proteínas, para avanzar a la siguiente fase. Las condiciones internas y externas de la célula se comprueban en distintos puntos a lo largo del ciclo, llamados puntos de control. Son los siguientes:

Transición G1/S. En este punto de control se comprueba que la célula haya adquirido el tamaño suficiente para dividirse, que tenga suficientes nutrientes y que el ADN no esté dañado. También tiene que haber señales que indiquen a la célula que debe dividirse.

Transición G2/M. Una vez el ADN ya se ha replicado, antes de dividirse la célula comprueba si el ADN se ha replicado por completo y si tiene daños.

Fase M. Hay un punto de control en la transición entre dos fases de la mitosis, la metafase y el anafase. En la metafase los cromosomas se encuentran alineados en el centro de la célula, unidos al huso acromático. En el anafase los cromosomas se separan, la mitad van a un lado y la otra mitad al otro. El huso acromático tira de los cromosomas para separarlo. En este punto de control se comprueba que los cromosomas estén correctamente alineados, para que el reparto de material genético sea igual entre las dos células, y también que estén correctamente unidos al huso acromático.