



La célula. 8. Ciclo celular.

FASE G1

La **fase G1** (G viene de "gap") es el periodo del ciclo celular que abarca **desde que una célula nace hasta que comienza la fase S**. Durante la fase G1 la célula comprueba las condiciones externas e internas y decide si continuar con el ciclo celular o no. En un organismo multicelular, el avance del ciclo celular está enormemente condicionado por señales **externas**, como adhesión o aquellas que emiten otras células del organismo como por ejemplo los factores tróficos. Las señales **internas** a la propia célula informan de su estado de salud, si hay una correcta dotación de elementos celulares tras la división, una segregación correcta de los cromosomas, etcétera. Si todas estas señales son propicias, y la proliferación va a continuar, la célula crecerá en tamaño y se preparará para entrar en la fase S.

Sin embargo, la mayoría de las células de un organismos pluricelular adulto no se dividen constantemente sino que abandonan el ciclo celular en la fase G1, temporal o permanentemente. **Detener el ciclo celular supone** que la célula se va a **diferenciar**, o a quedar **quiescente**, o a sufrir un periodo de **senescencia** o a morir por **apoptosis** (Figura 1). Cuando la célula queda detenida en estado quiescente se dice que está en fase **G0**. Algunos tipos celulares pueden retomar el ciclo celular a partir de los estados de quiescencia y de célula diferenciada. En G1, la adquisición de un estado quiescente no sólo supone la expresión de una serie de genes propios, sino también la represión de aquellos que llevan a la diferenciación, senescencia o apoptosis. Desde la senescencia o de la apoptosis la célula no puede reiniciar el ciclo celular. Una de las características de la células en quiescencia es que tienen una fuerte represión de la expresión génica, sobre todo de aquellos genes implicados en el ciclo celular. Por tanto tenemos cuatro decisiones posibles que se toman en la fase G1. Hay una quinta, continuar con el ciclo celular. Todas ellas dependen de complejos moleculares o **puntos de control** que la célula debe ir sorteando para llegar a la fase S. Cuando uno de ellos no se pasa se dice que la célula ha tomado una decisión, pero si no se detiene en ninguno la célula entrará en fase S y se dividirá, siendo éste el **camino por defecto**. Los sistemas moleculares en los puntos de control han de ser rápidos, completos e irreversibles.

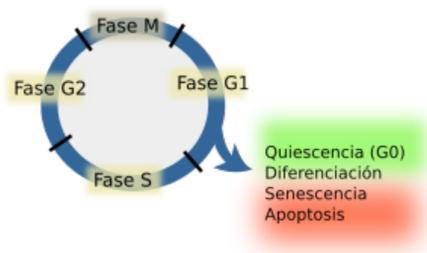


Figura 1. Esquema de las posibles salidas de una célula desde la fase G1. (Modificado de Blomen y Boonstra, 2007)

Punto de restricción

Las moléculas que constituyen la base de los puntos de control, y por tanto de la progresión del ciclo celular, son las **quinasas dependientes de ciclinas** o **Cdks** (*Cyclin-dependent kinases*). Estas enzimas, se han encontrado 9 diferentes en las células eucariotas, necesitan estar unidas a unas proteínas denominadas ciclinas y además ser activadas por fosforilación. Una vez activadas son las responsables de fosforilar numerosos sustratos, entre los que se encuentran los inhibidores del avance del ciclo celular, permitiendo así que el ciclo progrese. Las **ciclinas** son moléculas que se sintetizan de forma periódica durante el ciclo celular y se han encontrado hasta 16 ciclinas diferentes en las células eucariotas, siendo las más importantes para el avance del ciclo celular las A, B, D y E. Las ciclinas D (hay 3) y E (hay 2) son importantes para el avance de la fase G1. Los complejos Cdk4/ciclina D (D/CDK4) y Cdk2/ciclina E (E/CDK2) actúan fosforilando al factor de transcripción **Rb** (retinoblastoma), que forma parte del último punto de control de la fase G1.

A este último punto de control en el que se fosforila a Rb se le denomina **punto de restricción**. El concepto de punto de restricción se introdujo en 1974 por A. Pardee. Si este punto se pasa, la célula entra irremediamente en la fase S. Es importante porque una vez iniciada la replicación ya no hay vuelta atrás y **la célula se dividirá**. Independientemente de las señales que reciba continuará con el ciclo celular. Para llegar a este punto de restricción la células necesita mitógenos, pero una vez pasado ya no son necesarios. ¿Cómo actúan los mitógenos en G1? Primero se activa el receptor, segundo se activan proteínas Ras-GTPasas, éstas favorecen la expresión de factores de transcripción como c-Myc, y otros. Éstos favorecen la expresión de ciclina D que activa las Cdk 4 y 6 y actúan sobre Rb, y ésta sobre E2F (Figura 2).



Centrosoma y ciclo celular.

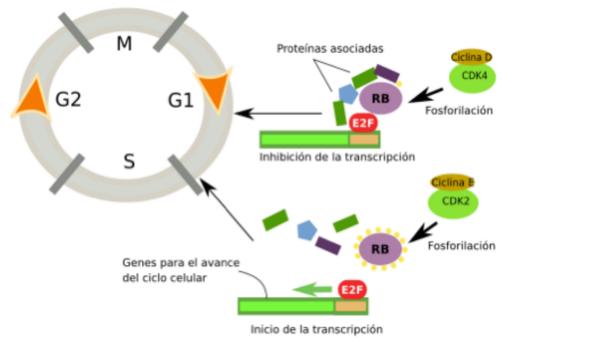


Figura 2. Interacción entre Rb, CDK-ciclinas y E2F en el punto de restricción que hay al final de la fase S.

Los elementos centrales de este punto de restricción son la Cdk-ciclina, la molécula Rb y el factor E2F. Rb, en la fase G1 temprana, está defosforilado y unida a los factores E2F. Esta unión inhibe la expresión de los genes que permiten la entrada en el ciclo S y por tanto el avance del ciclo celular. Rb se fosforila por D/CDK4 primero, y luego por E/CDK2, ambas en G1. Rb tiene hasta 16 lugares para ser fosforilada lo que da una idea la complejidad de su regulación. La fosforilación todos sus lugares tiene que hacerse de manera secuencial, y cada CDK sólo fosforila algunos de ellos. Parece que tras fosforilarse 14 sitios se pierde la afinidad por el factor E2F, con lo cual E2F activa la expresión los genes que permiten el avance del ciclo celular (Figura 2).

En este entramado molecular se integran señales indicadoras de las condiciones celulares (cantidad de nutrientes, señales tróficas, etcétera), de si el ADN está dañado o no, y también si la célula ha alcanzado un tamaño apropiado. Si todo es correcto, dicho punto se sobrepasará y se comenzará la fase S. Si no, hay diversos tipos de inhibidores que detienen el ciclo. Uno de ellos es el p53, un factor de transcripción que está dañado en numerosos tipos de cánceres. Cuando hay daño del ADN celular, estrés celular, cambios de pH u otras alteraciones celulares, aumenta su concentración y provoca la activación del gen p21, el cual a su vez impide la fosforilación de Rb, y por tanto la célula no comienza la fase S.

Pero, como dijimos, la mayoría de las células de un organismo adulto no están en permanente proliferación. Ello es debido a que existen **inhibidores de las Cdk/ciclinas** de la fase G1.

Bibliografía

- Blomen VA, Boonstra J. 2007. Cell fate determination during G1 phase progression. Cellular and molecular life sciences. 64:3084-3104.
- Matson JP, Cook JG. 2017. Cell cycle proliferation decisions: the impact of single cell analyses. The FEBS journal. 284: 362-375.

