

Las ciclinas y el control del ciclo celular

JUAN JOSÉ PUENTES GAITÁN*

Palabras claves: ciclinas, control de ciclo celular, factores de desarrollo, fosfatasas, quinasas

Key words: cyclins, cell cycle control, growth factors, phosphatases, kinases

* Egresado Escuela de Ciencias Biológicas, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.

Resumen

Las Ciclinas fueron descubiertas en 1983 por el Profesor Inglés TIM HUNT, trabajando con el Erizo de mar *Arbacia punctulata*. Como uno de los componentes claves del control del Ciclo Celular, se agrupan en dos clases principales: Ciclinas G_1 , y Ciclinas Mitóticas.

Los animales superiores también poseen múltiples Ciclinas. Ocho tipos diferentes de ellas se han identificado, y clasificado como: A, B, C, D, E, F, G y H.

Igual que en las levaduras, en las células de vertebrados, con Ciclos Celulares regulares, la concentración de Ciclinas fluctúa en diferentes etapas del Ciclo Celular; por contraste la concentración de las CDKs, se mantienen aproximadamente constantes.

Abstract

The Ciclyn was discovered in 1983 by the English Professor TIM HUNT, working with the sea Hedgehog *Arbacia punctulata*. As one of the key components of the control of the cellular cycle, they group in two main classes: Ciclyns G_1 , and Ciclyns Mitóticas.

The superior animals multiple Ciclyns also possesses. Eight types different from them have been identified, and classified as: A, B, C, D, E, F, G and H.

The same as in the yeasts, in the cells of vertebrates, with regular cellular cycles, the concentration of Ciclyns fluctuates in different stages of the cellular cycle; for contrast the concentration of the CDKS, they stay approximately constant.

Introducción

El descubrimiento de la primer Ciclina lo efectuó el investigador inglés TIMOTHY HUNT, trabajando con el Erizo de mar *Arbacia punctulata*, en el año 1983, en el Laboratorio de Biología Marina de Woods Hole, Massachusetts. Observó con sus alumnos que la concentración de casi todas las proteínas recién sintetizadas luego de la fecundación aumentaba continuamente, excepto una que se degradaba rápidamente en cada periodo de la Mitosis, y se volvía a acumular nuevamente durante la Interfase; a causa de este comportamiento, Hunt le colocó el nombre de Ciclina a dicha proteína.

Las Ciclinas como uno de los componentes fundamentales del control del Ciclo Celular, se agrupan en dos clases principales: Ciclina G_1 (subdivididas en las clases D y E), las cuales se unen a las proteínas Cdk_s durante el intervalo G_1 , siendo necesarias para el inicio de la fase S; y las Ciclinas Mitóticas (subdivididas en las clases A y B) que se asocian igualmente a Cdk_s , durante la fase G_2 , y son necesarias para la entrada en la Mitosis, activando el MPF. Para esto, una o más Ciclinas deben alcanzar un umbral de concentración. (Figura 1.).

1. Regulación del ciclo de reproducción celular

La maquinaria básica del Ciclo Celular está constituida por una clase de proteínas denominadas CINASAS. Una cinasa es una enzima que cataliza la transferencia de un

grupo fosfato, proveniente del ATP a otra molécula¹. Esta transferencia del fosfato es llamada FOSFORILACIÓN. (Este importante proceso bioquímico cambia la estructura tridimensional de la proteína blanco y a veces simultáneamente también transforma su función.

¿Cómo se ejecuta correctamente las decisiones para entrar en las fases S o M? Las transiciones de G_1 a S y de G_2 a M, dependen de la activación de una proteína llamada Cdk. La Cdk es una cinasa que puede catalizar la fosforilación de residuos específicos (Treonina, Tirosina y Serina), dentro de proteínas seleccionadas. La actividad de las CDK_s son importantes en la iniciación de las fases del Ciclo Celular.²

Pero las CDK_s no son activas por ellas mismas; deben asociarse reversiblemente a un segundo tipo de proteínas, las Ciclinas. Este complejo CDK_s - Ciclinas, -un ejemplo de interacción. Alostérica-, causa que las CDK_s alteren su estado y exhiban su sitio activo; entonces dicho complejo actúa como una PROTEÍNA CINASA, y dispara la transición G_1 -S. (Tabla I)

Las oscilaciones en la concentración de Ciclinas son críticas, existiendo un sitio de síntesis y degradación durante cada división Celular. A causa de esta secuencia de eventos, es que se les llamo ciclinas. Durante las distintas fases del Ciclo Celular, se forman y destruyen diferentes complejos activos de ciclinas y CDK_s , cuya actividad fosforilando determinadas proteínas dirige el avance del Ciclo Celular.

El control se ejerce sobre la transcripción de los genes de las Ciclinas, su degradación, y la modulación de la actividad de las CDKs por fosforilación, desfosforilación o inhibición de su actividad.

Existen controles negativos de la proliferación Celular, potencialmente muy importantes para la prevención del cáncer, que se activan para parar el Ciclo de la Célula cuando se ha dañado la integridad del genoma y evitar así la aparición de células que puedan convertirse fácilmente en cancerosas.

Estos controles que coinciden con los puntos de regulación R, y G₂-M del Ciclo Celular, son críticos para evitar la inestabilidad genética que pueda llevar a la aparición del cáncer. De acuerdo con esto en las células cancerosas dichos controles se encuentran alterados o incluso faltan totalmente.

Es así como en 1991, Motokura y colaboradores identificaron la Ciclina D1, en el punto de rompimiento de una inversión en el *cromosoma 11 humano en Adenomas de Paratiroides*, donde sus secuencias codificantes son yuxtapuestas a la hormona promotora paratiroides³. Esto aportó la primera pista que relaciona a las Ciclinas con Cánceres humanos.

2. Las ciclinas y el control del ciclo celular

Las Ciclinas se acumulan de manera continua durante cada periodo de la Interfase, hasta la transición de las Subfases, Metafase-Anafase, destruyéndose de repente por proteólisis-vía Ubiquitina. La destrucción de las Ciclinas está acoplada a la inactivación del MPF, y a la salida de la Célula de la Mitosis.

De otra parte el desarrollo de extractos libres de Células que siguen el Ciclo Celular *In Vitro*, fue clave para dilucidar el papel de

las Ciclinas. Estos extractos se prepararon centrifugando huevos de rana para desintegrarlos y recolectar su citoplasma. El núcleo de un espermatozoide añadido a dicho extracto de citoplasma puede crecer, replicar su ADN, y realizar el fenómeno de la Mitosis tal como lo haría en un huevo fecundado; de esta manera sirve de indicador de la fase del Ciclo Celular en la que se encuentra dicho extracto⁴. Si luego se degrada todo el ARNm existente en el extracto, el ciclo se detiene en la Interfase, tal y como ocurre cuando se inhibe la síntesis de proteínas en un embrión.

Se debe destacar que basta con añadir ARNm de ciclina purificado para que se restablezca la capacidad del extracto de activar el MPF, y por consiguiente inducir la Mitosis, lo cual indica que la falta de síntesis de ciclina en el extracto sin ARNm es suficiente para detener el ciclo.

La hipótesis más simple sería que normalmente en cuanto la concentración de ciclina alcanza el límite necesario, se desencadena la activación del MPF. En realidad, el momento de activación de MPF no se regula exclusivamente mediante la Ciclina, sino depende también de la regulación de la subunidad catalítica CDK1 (cd2), del MPF por parte de otras proteínas cinasas como Wee1 y CAK, y las fosfatasas 1 y Cdc25. Se puede afirmar entonces que la degradación de la ciclina es tan importante para la salida de la Mitosis, como su síntesis lo es para entrar en ella⁵.

La degradación de la ciclina necesita una secuencia señal en la cadena polipeptídica que dirige a la molécula a su degradación proporcionando un lugar para la unión de la UBIQUITINA⁶, dependiendo de la activación del MPF. La función de la degradación de la ciclina ha sido estudiada construyendo una forma mutante de ella, la cual es capaz de estimular la activación del MPF, pero que no puede ser degradada porque

carece de la secuencia señal adecuada. Si se añade ARNm de la ciclina "indestructible" a un extracto citoplasmático de ovocitos de rana, el extracto entra en Mitosis pero no puede salir de ella. Así pues, la activación del MPF que induce la Mitosis necesita la síntesis de la ciclina, y la inactivación del MPF que conduce a la próxima interfase, necesita la degradación de la ciclina; por consiguiente esta es un componente esencial del MPF, encontrándose en todas las células Eucariotas.

Las diferentes variedades de Ciclinas son fabricadas por una familia de genes relacionados: la ciclina Mitótica se conoce como "Ciclina B". La Ciclina G_1 desempeña un papel central en la activación de Cdc2, ya que saca las células de la subfase G_1 , conduciéndolas a la replicación del ADN. Las principales evidencias de que se disponen de estos fenómenos son respaldadas por estudios genéticos en dos especies de levaduras; la levadura de Gemación *Saccharomyces cerevisiae*, utilizada por cerveceros y panaderos, y la levadura de fisión *Shizosaccharomyces pombe*, cuyo segundo nombre se debe a la cerveza africana en cuya fabricación se usa. De acuerdo con esto, se puede resumir la forma como actúa el sistema de control del Ciclo Celular así: la gradual acumulación de ciclina actúa como una mecha retardada la cual finalmente provocara la explosión auto catalítica de la actividad del MPF, la cual pondrá en marcha los primeros procesos de la Mitosis, los cuales iniciaran la destrucción de la Ciclina⁷. Con la destrucción de la ciclina termina la actividad MPF y empieza un nuevo proceso de acumulación de Ciclina.

En la fase G_1 , la proteincinasa Cdc2 se asocia con las Ciclinas G_1 , para formar un complejo al cual se ha denominado CINASA DE INICIO⁸. Probablemente la cinasa de inicio y el MPF fosforilan diferentes series de proteínas diana, las fosforilan distintamente, o ambas cosas a la vez⁹. Por consiguiente,

parece que la especificidad de Cdc2, depende de la clase de Ciclina con la que se asocia¹⁰. La Ciclina G_1 , fue descubierta en la levadura de gemación, mediante estudios en células mutantes que superaron el punto de restricción "R", en la fase G_1 prematuramente, o bajo condiciones en las cuales las células no mutantes no lo habrían hecho. Los tres genes identificados mediante estas mutaciones resultaron codificar proteínas lejanamente relacionadas con las Ciclinas Mitóticas. Esto hizo que a estas proteínas se les denominaran Ciclinas G_1 y de inmediato se sugirió que podían desempeñar un papel activo en el inicio, análogo al que desempeña la Ciclina mitótica, en el punto de control G_2 .¹¹

Se podría probar que los fenotipos mutantes son el resultado de un exceso de actividad de las Ciclinas G_1 . Sorprendentemente sin embargo la deleción de uno solo de estos genes de ciclina G_1 , no tiene ningún efecto práctico; las células solo se detienen en G_1 , incapaces de superar el inicio, si los tres genes desaparecen simultáneamente. Por lo tanto parece que en una Célula de levadura corriente por lo menos existen tres clases de Ciclinas G_1 ; que las células requieren su actuación para superar el inicio, y que son al menos hasta cierto punto, funcionalmente intercambiables de forma que la célula puede seguir adelante si uno o dos de los tres genes se han perdido.

Se cree que en un ciclo normal las tres Ciclinas G_1 colaboran asegurando que las células sobrepasen el inicio de una manera rápida, decisiva e irreversible, mediante una activación explosiva de la quinasa de inicio análoga a la activación explosiva del MPF al comienzo de la mitosis. Parece que este mecanismo depende de una retroalimentación positiva, aunque por un proceso distinto: cuando Cdc2 se une a una de las Ciclinas G_1 , forma un complejo activo que induce la transcripción de genes que codifican las otras Ciclinas G_1 , las cuales a su vez

se unen a las moléculas Cdc2 e incrementan su producción hasta que se alcanza el umbral del complejo activo.

Cuando la célula ha pasado por el inicio, las Ciclinas G_1 -como las Ciclinas mitóticas-, "desaparecen" de las células y, por lo que se sabe hasta el momento, no desempeñan ningún otro papel hasta la fase G_1 del siguiente ciclo.

Una deficiencia de alimento reduce la velocidad de síntesis de Ciclinas respecto a la de su degradación, por lo que disminuye la concentración de Ciclinas en las células. Como consecuencia de ello, la célula podría no alcanzar el límite de concentración de Ciclinas G_1 necesario para desencadenar la explosión de la Quinasa de inicio. También se cree que las Feromonas de Apareamiento bloquean el paso por el inicio al hacer disminuir los niveles de Ciclina G_1 ¹¹, pero en este caso esto se consigue haciendo que dichas Ciclinas se mantengan inactivas y degradadas.

3. Ciclinas en los animales superiores

Como en las levaduras, los animales superiores también poseen múltiples Ciclinas⁴; se han encontrado al menos ocho diferentes tipos de Ciclinas clasificadas como A, B, C, D, E, F, G y H. Algunas de ellas son familias de moléculas estrechamente relacionadas entre si. Por ejemplo la inducción de la Mitosis en las Células de los vertebrados, depende del complejo Cdc2 -Ciclina B; hay evidencias que Cdc2 asociado con la Ciclina E, puede inducir la superación del punto de control G_1 .(Figura. 2).

La Ciclina A, asociada con Cdc2, puede ser necesaria para activar la maquinaria de la replicación del ADN. Tal y como ocurre con las levaduras, en las Células de vertebrados, con ciclos Celulares regulares la concentra-

ción de Ciclinas que toman parte en dicho ciclo, fluctúan en diferentes momentos del Ciclo Celular, en tanto que la concentración de CDK, se mantiene aproximadamente constante¹². (Figura 2).

El complejo Cdc2-Ciclinas, es inducido por unas proteínas muy específicas, llamadas FACTORES DE CRECIMIENTO, los cuales se necesitan solo en proporciones muy pequeñas (de orden de 10^{-9} a 10^{-11} M). La inducción por dichos factores se realiza tras un largo retraso debido a que los componentes básicos del Ciclo Celular, se encuentran entre los productos de los genes de respuesta retardada. Estos no empiezan a transcribirse hasta bastante después de la adición de los factores de crecimiento como EGF o IGF-1, y su transcripción requiere de la presencia de productos de genes de respuesta rápida, tales como *Myc* ⁽¹³⁾.

3.1 Ciclinas G_1 en Mamíferos

Recientemente han sido descritas varias clases de Ciclinas G_1 , y sus patrones de unión Cdks, son probadas como integradoras de factores de desarrollo mediados por señales que regulan el Ciclo Celular. Los factores de desarrollo actúan a lo largo de la fase G_1 del Ciclo Celular por medio de uniones específicas a receptores en la superficie Celular, los cuales a su vez, inician cascadas de señalización que finalmente gobiernan la transcripción de los genes de respuesta rápida y retardada. Una paradoja es que muchas moléculas de señalización intracelular, así como los genes de respuesta rápida y retardada que ellas regulan, son uniformemente activadas en Células que experimentan respuestas completamente diferentes en un periodo prolongado.¹⁴

La decisión de las Células de entrar en la fase S, o para detenerse en la fase G_1 y diferenciarse, son probablemente determinadas por genes cuya inducción dependiente de factores de desarrollo es temporalmente

retrasada. En G₁, retardada, factores de desarrollo inducen señales que tienen que converger sobre el sistema de control del Ciclo Celular, una maquinaria compuesta de Ciclinas, Cdks y sus cinasas regulatorias, así como las fosfatasas; como consecuencia de esto se asegura el compromiso de las Células para entrar en la fase S. Una vez, la decisión de replicar el ADN cromosomal es hecha, las células se vuelven reacias a las señales inducidas por los factores de desarrollo ⁽¹⁵⁾, entrando a activarse la función intrínseca regulatoria del Ciclo Celular, para coordinar la progresión a través de la fase M.

4. Localización de isoformas de ciclinas tipo B

La iniciación de la Mitosis en Células Eucarióticas, es gobernada por unos espaciales y temporales complejos de cascadas de fosforilación, que culminan con la activación del MPF. Este MPF, consta minimamente de Cdc2 en levaduras (Cdk1 en Eucariotes superiores), y la subunidad regulatoria, Ciclina tipo B ⁽¹⁶⁾. Los mecanismos que guían la inactivación del complejo Cdc2-Ciclina B luego del daño al ADN, han sido bien examinados.¹⁷

En Células de vertebrados, la localización Celular del complejo Cdc2-Ciclina B es determinada por el tipo de Ciclina B. El complejo Cdc2-Ciclina B1, se colocaliza con microtubulos citoplásmicos durante la interfase, y es abruptamente traslocado hacia el núcleo en la entrada de la Mitosis¹⁸⁻¹⁹. Cdc2-Ciclina B2, colocaliza con el aparato de Golgi²¹, y la Ciclina B3, que comparte propiedades con las Ciclinas A y

B, es constitutivamente nuclear a lo largo del Ciclo Celular²⁰. (Tabla 2).

En *Drosophila*, los patrones de localización de las Ciclinas B y B3, son similares a aquellos de las Ciclinas B1 y B3 de vertebrados respectivamente²¹⁻²². La contribución de cada clase de complejo MPF para la progresión de la Mitosis no es comprendida muy bien en este punto; análisis de Ciclinas B1 y B2 en ratón muestran que la Ciclina B1 pero no la Ciclina B2 es esencial para su viabilidad y fertilidad²³. Esto indica que el complejo Cdc2-Ciclina B2 no es indispensable para la progresión de la Mitosis, o que el complejo Cdc2-Ciclina B1 es capaz de compensar la pérdida de Cdc2-Ciclina B2. Esto puede ser interesante para determinar las consecuencias de la deleción de la Ciclina B3 en ratones, y así mismo para investigar la potencial redundancia funcional con Ciclinas B1 y B2. Los Estudios genéticos en *Drosophila* han demostrado con sorpresa, que *ni la Ciclina B ni la Ciclina B3 son Esenciales para la división Celular*; no obstante la remoción de ambas Ciclinas resulta en un retraso de la entrada en Mitosis y la formación de aberraciones se encuentra afectando a la funcionalidad del Huso Mitótico ⁽²⁵⁾. Una potencial razón para blancos de Cdc2-Ciclina B2 en el aparato de Golgi, es revelada por la demostración de que Cdc2 es requerida para la fragmentación Mitótica del aparato de Golgi²⁴. Cdc2 unida con Ciclinas B1 o B2 (pero no Cdk2 con Ciclina A, o Cdk2 con Ciclina E) es capaz de fosforilar el residuo de Serina 25 sobre la proteína GM130 en la matriz *cis* del Golgi. Esta fosforilación inhibe la unión de GM130 para la entrada vesicular de la proteína *p115*; Una interacción que antagoniza con la fragmentación del Golgi.

5. Movimientos nucleocitoplasmicos del complejo cdc2-ciclina B1

Las investigaciones de la localización de Ciclina B1 en *Xenopus* y Células HeLa, demuestran que ella es más dinámica que lo apreciado previamente; la Ciclina B1 se mueve continuamente entre el Citoplasma y el núcleo durante la interfase²⁵. La importación de Cdc2-Ciclina B1 dentro del núcleo ocurre a través de la unión de Ciclina B1 al complejo de importación β - Cdc2²⁶. Antes de la transición G₂/M, el complejo Cdc2-Ciclina B1 es mantenido en el Citoplasma por la actividad del factor de exportación nuclear CRM1 (también conocido como Exportador 1).

El reconocimiento de la Ciclina B1 por CRM1 ocurre a través de las previamente identificadas señales de retención citoplasmática (CRS), que son requeridas para la localización citoplásmica de la Ciclina B1²⁷. Microinyecciones de ovoalbumina junto con CRS, o con CRS-GST, conjugados dentro del núcleo de Células HeLa, o en oocitos de *Xenopus*, respectivamente, resulta en una rápida exportación de ovoalbumina y GST²⁹. Así, la Ciclina B1 junto con CRS constituye una NES, más bien que una CRS.

La fosforilación de cuatro residuos de Serina localizados dentro de señales de retención citoplásmica son implicados en la retención nuclear de Cdc2-Ciclina B1, durante la entrada en Mitosis³⁰. Soportando esta noción

se observa, que mutaciones codificando serina por sustituciones de ácido glutámico dentro de señales de retención citoplásmica-Ciclina B1, resultan en un daño de la exportación nuclear de Ciclina B1, como resultado de la disminución de la afinidad de la señal de retención citoplásmica por CRM1.²⁵

Notablemente, la Ciclina B2 posee una funcional señal de retención citoplásmica que es requerida para su localización citoplásmica²⁹. En *Aspergillus nidulans*, y *S.pombe*, el MPF es nuclear durante la interfase, indicando que en estos organismos la prevención de una prematura fosforilación del sustrato MPF, no ocurre por exclusión nuclear del MPF.²⁸

Estudios en *A.nidulans*, no obstante indican que la retención nuclear de las proteínas NIMX^{CDC2}-NIME^{Ciclina B}, puede ser un proceso dinámico que requiere la proteincinasa NIMA; mutaciones nimA resultan en una mala localización del MPF en el citoplasma. De acuerdo con esta noción, una mutación en el gen *sonA*, que codifica una proteína relacionada para los transportadores nucleocitoplasmicos Gle2p, y raelp, en *S. Cereviseae* y *S. pombe* respectivamente, suprimen la localización nuclear de NIMX^{CDC2}-NIME^{Ciclina B} así como defectos en la división nuclear de nimA²⁹. Si NIMA regula retención nuclear del MPF a través de la fosforilación y enmascaramiento de una señal de exportación nuclear NIME^{Ciclina B}, y si este proceso requiere CRM1 en *A. nidulans* no es aun confirmado.¹⁸

3. Conclusiones

El avance a través del Ciclo Celular, se lleva a cabo por medio de diferentes asociaciones de *Ciclina-CDKs*, cuya actividad enzimática es controlada postranscripcionalmente por procesos de fosforilación y desfosforilación, mediados por proteínas tipo Cinasas y Fosfatasa.

La identificación de la Ciclina D1 (PRAD1), en Adenomas de Paratiroides aportó la primera evidencia que relaciona a las Ciclinas con algunos cánceres humanos.

Heterodímeros de Ciclinas-Cdks, pueden asociarse de diferentes maneras, constituyendo blancos para diversos sustratos.

Los movimientos *Núcleo citoplásmicos* del dímero CDC2-Ciclina B1, requieren de la unión de esta Ciclina, al complejo de importación (* | En línea.WMF CDC2; el dímero es mantenido en el Citoplasma por la actividad del Factor de Exportación Nuclear CRM1.

Abreviaturas usadas en este escrito

·ARNm: Ácido Ribonucleico mensajero.

·Cdc: Cell Division Cycle. (Gen del Ciclo de División Celular).

·Cdk: Cyclin dependent Kinase (Cinasa dependiente de Ciclina).

·Células HeLa: Línea Celular Humana.

·CRS: Cytoplasmic Retention Signal (Señal de retención Citoplásmica).

·EGF: Epidermal Growth Factor (Factor de Crecimiento Epidérmico).

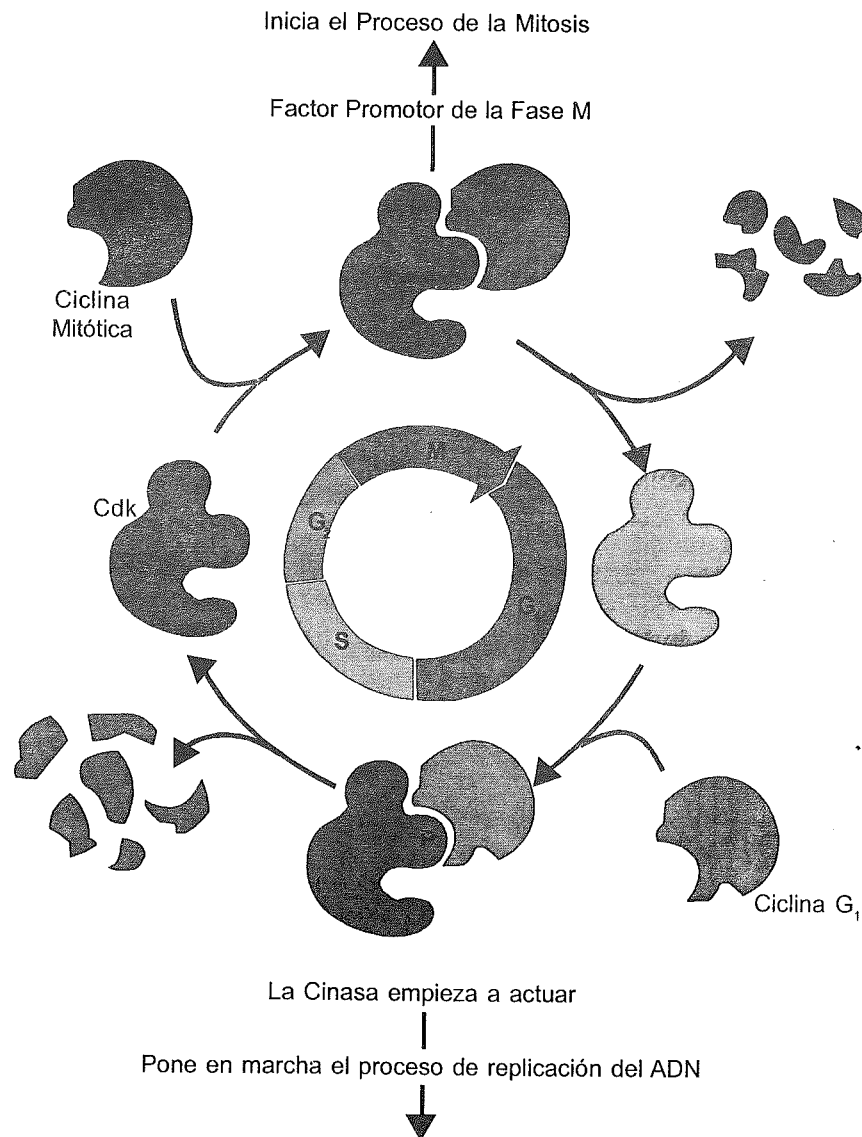
·GST: Glutathione S Transferase (Transferasa S Glutathione).

·IGF-I: Insulin Growth Factor-I (Factor de Crecimiento semejante a la Insulina I).

·MPF: Mitosis Promoting Factor (Factor Promotor de la Mitosis).

·NES: Nuclear Export Signal (Señal de Exportación Nuclear).

Figura 1:
El Centro del Sistema de Control del Ciclo Celular
The Center of the System of Control Cellular Cycle

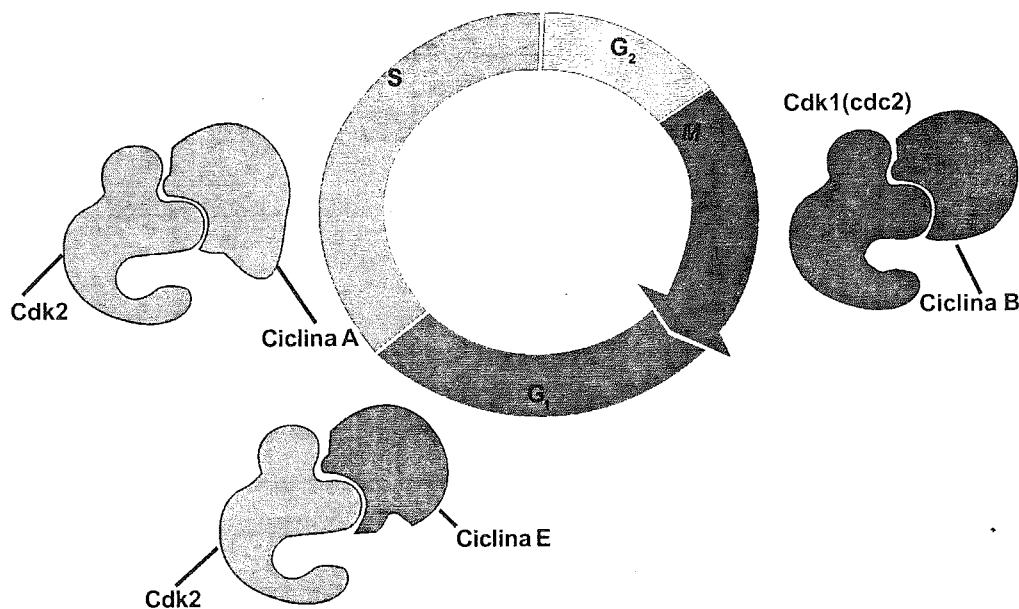


Se cree que cdk se asocia consecutivamente a diversas Ciclinas, promoviendo los distintos eventos del ciclo. La actividad cdk se termina con la degradación de la Ciclina.

It is believed that cdk associates consecutively to diverse Cyclins, promoting the different events of the cycle. The activity cdk ends with the degradation of the Cyclin.

(Adaptado de Alberts et al., 1994).

Figura 2:
Las Ciclinas y la Proteína CDK en un Ciclo Celular Normal de Vertebrados
The Cyclins and the Protein CDK in a Normal Cellular Cycle of Vertebrates



Los vertebrados poseen muchos genes Ciclinas y muchos genes cdk. Sus productos actúan en varias asociaciones de *Ciclina-Cdk* en diferentes fases del Ciclo. El diagrama ilustra algunas de estas Ciclinas.

The vertebrates possess many genes Cyclins and many genes cdk. Their products act in several associations of *Ciclyn-Cdk* in different phases of the Cycle. The diagram illustrates some of these Cyclins.

(Adaptado de Alberts et al., 1994).

Tabla I:
CDKS humanas y sus patrones de unión
Human cdk's and their binding partners

CDKS	CICLINAS	INHIBIDORES DE CDKS
CDK1 (cdc2)	A, B, E	p21
CDK2	A, E, tipos D	p21, p27
CDK3	—	—
CDK4	Tipos D	p15, p16, p21, p27
CDK5	Tipos D	—
CDK6	Tipos D	p15, p16, p21, p27

(Tomada de Kamb. A. 1995).

Tabla II:
Localización de reguladores CDC2 en mamíferos
Localization of mammals CDC2 regulators

NOMBRE DEL REGULADOR CDC2	LOCALIZACIÓN EN LA INTERFASE	LOCALIZACIÓN EN LA MITOSIS	REFERENCIAS
Ciclina B1	Citoplásmica	Nuclear	Ookata K, et al., 1992 Jackman M, et. al., 1995
Ciclina B2	Aparato de Golgi	Golgi	Jackman M, et. al., 1995
Ciclina B3	Nuclear	Nuclear	Gallant P., et al., 1994
Cdc25C	Citoplásmica	Nuclear	Heald R, et., al., 1993
Cdc25B	Citoplásmica	Citoplásmica	Gabrielli BG, et. al., 1996
Weel	Nuclear	Localización citoplásmica en el cuerpo medio durante la citocinesis	Baldin V, et. al., 1995
Myt1	RE*/Golgi	RE*/Golgi	Liu F, et. al., 1997
CAK	Nuclear	A lo largo del cuerpo celular	Tassan JP, et. al., 1994
*RE, Retículo Endoplasmático			

(Tomada de Ohi. R. et al., 1999).

Citas bibliográficas

- 1 KARP, Gerard. Cell and molecular Biology: Concepts and Experiments. 2ª edición. Jhon Wiler and Sons, Inc. NY. 1996.
- 2 PURVES H. ORIAN'S ANTANA. Life The Science of Biology. 6ª. edición. Nueva York. 2001.
- 3 MOTOKURA, T et al. A Novel Cyclin Encoded by a bcl1 Linked Candidate Oncogene. Nature 350:512-515. 1991.
- 4 ALBERTS, Bruce et al. Molecular Biology of the Cell. 3ª edición. Garland Publishing inc NY. 1994.
- 5 NEWPORT, J. W.; KIRSCHNER, Marc W. Regulation of the Cell Cycle During Early Xenopus Development. Cell. 37:731-742. 1984.
- 6 GLOTZER, M; MURRAY, Andrew W; KIRSCHNER, Marc W. Cyclin is degraded by the ubiquitin pathway. Nature. 349:132-138. 1991.
- 7 MURRAY, Andrew W; KIRSCHNER, Marc W. What Controls the Cell Cycle? Scientific American 264:56-63. 1991.
- 8 HARTWELL, L. H. and Wernetl. T. A. Checkpoints: Controls that ensure the order of cell cycle events. Science 146:629-634. 1989.
- 9 SOLOMON, M. J. Activation of the Various Cyclin/Cdc2 protein Kinases. Curr. Opin. Cell. Biology 5:180-186. 1993.
- 10 JOHNSTON, G. C; PRINGLE. J. R; HARTWELL, L. H. Coordination of growth with cell division in the yeast *saccharomyces cerevisiae*. Exp. Cell. Res. 150:79-98. 1977.
- 11 CROSS, F. DAF1. A mutant gene affecting size control, pheromone arrest and cell cycle Kinetics of *saccharomyces cerevisiae*. Mol-cell. Biol-8:4675-4684. 1988.
- 12 LEES, M. G. et al. Regulated expression and phosphorylation of a possible mammalian cell-cycle control protein. Nature 333:676-679. 1988.
- 13 DENG, Wei; LIN, Haifan. Early oogenesis in Drosophila. International Review of Cytology. Volumen 203. Academic Press, San Diego, California USA 2001.
- 14 CHAO M.V. GROWTH. Factor Signaling: Where is the specificity?. Cell. 68:995-997. 1992.
- 15 PARDEE, A.B. G1 events and regulation of cell proliferation. Science 246: 603-608. 1989.
- 16 OHI, Ryoma; GOULD, katheleen. Regulating the onset of mitosis. Curr. Opin in Cell. Biol 11:267-273. 1999.
- 17 RHIND, N; RUSSELL, P. Mitotic DNA damage and replication checkpoints in yeast. Curr. Opin. Cell Biol 10:749-758. 1998.
- 18 OOKATA, K et al. Relocation and distinc subcellular localization of p34^{cdc2} cyclin B complex at meiosis reinitiation in starfish oocytes. EMBO J 11:1763-1772. 1992.
- 19 JACKMAN, M; FIRTH, M; PINES, J. Human cyclins B1 and B2 are localized to strikingly different structures: B1 to microtubules B2 primarily to the Golgi apparatus. EMBO J 14:1646-1654. 1995.
- 20 GALLANT, P; NIGG, E.A. Identification of a novel vertebrate cyclin: cyclin B3 shares properties with both A and B type cyclins. EMBO J 13:595-605.1994.
- 21 LEHNER, C.F; O'FARRELL, P.H. The roles of Drosophila cyclins A and B in mitotic control. Cell. 61:535-547. 1990.

- 22 JACOBS. H.W; KNOBLICH, J.A; LEHNER, C.F. *Drosophila* cyclin B3 is required for female fertility and is dispensable for mitosis like cyclin B. *Genes Dev* 12:3741-3751. 1998.
- 23 BRANDEIS, M et al. Cyclin B2-null mice develop normaly and are fertile whereas cyclin B1-null mice die in utero. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:4344-4349. 1998.
- 24 LOWE. M, Rabouille C, Nakamura N, Warson R, Jackman M, Jamase E, Rahaman D, Pappin DJ, Warren G: Cdc2 Kinase directly Phosphorylates the *cis* - Golgi matrix protein GM 130 and is required for Golgi fragmentation mitosis. *Cell*. 94:783-793. 1998.
- 25 Yang J, Bardes ES, Moore JD, Brennan J, Powers MA, Kombluth S. Control of cyclin B1 localization through regulated binding of the nuclear export factor CRM1. *Genes Dev*. 12:2131-2143. 1998.
- 26 MOORE, J.D. et al. Nuclear import of cdk/cyclin complexes: identification of distinc mechanisms for import of cdk/cyclin E and cdc2/cyclin B1. *J Cell Biol* 114:213-224. 1999.
- 27 PINES, J; HUNTER. T. The different localization of human cyclins A an B is due to a Cytoplasmic retention signal in clyclin B *EMBO. J*: 13:3772-3781. 1994.
- 28 GLOVER, D.M; HAGAN, I.M; TAVARES, A.A.M. Polo-like kinases: a team that plays throughout mitosos. *Genes Dev* 12:3777-3787. 1998.
- 29 STUTZ, F; ROSBASH M. Nuclear RNA export. *Genes Dev* 12:3303-3319. 1998.
- 30 OHI, Ryoma; GOULD, katherine. Regulating the onset of mitosis. *Curr. Opin in Cell. Biol* 11:267-273. 1999.