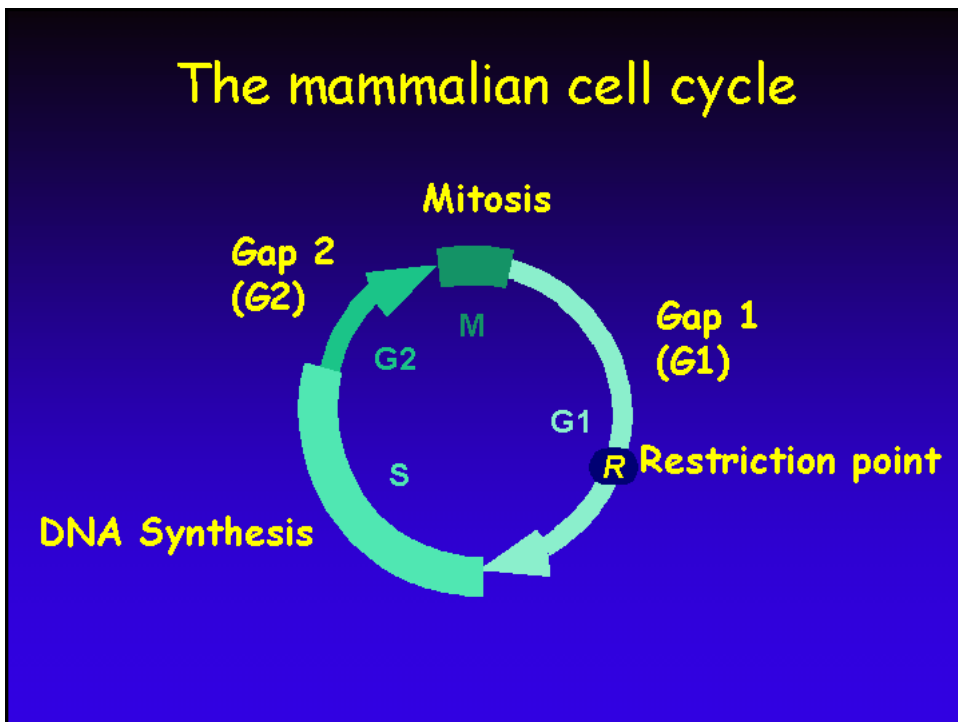


# PROTEINAS REGULADORAS DEL CICLO CELULAR

Dr. Miguel Angel Sosa



- Durante un ciclo celular, el balance de la actividad de reguladores **positivos** y **negativos** son responsables de la salida de una fase y entrada a la siguiente

## Genes reguladores del ciclo celular

- *Proto-oncogenes*



- *Genes supresores de tumores*



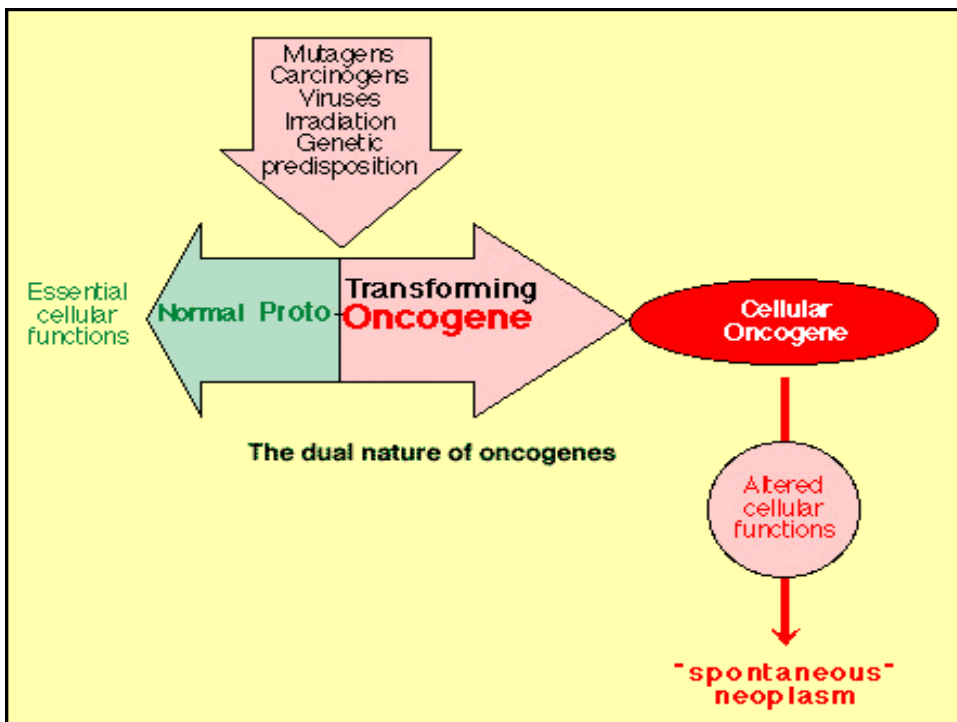
# Protooncogenes

## **PROTOONCOGENES**

- Factores de crecimiento
  - Receptores a factores de crecimiento
  - Moléculas transductoras de señales
- Proteínas involucradas en la progresión del ciclo celular
- Proteínas involucradas en la regulación de la apoptosis

# Protooncogenes

<i>Abl</i>	_____	TK citoesqueleto
<i>Bcl2</i>	_____	Apoptosis
<i>C-ErbB2</i>	_____	Receptor a EGF
<i>C-Myc, c-Fos, c-jun</i>	_____	Factores de transcripción
<i>Ras</i>	_____	GTP-asas (Transd.de S.)
<i>Raf</i>	_____	Prot. Transd.de S
<i>Src</i>	_____	TK (Transd. De Señales)
<i>Sis</i>	_____	Receptor de PDGF
<i>Ret (?)</i>	_____	Receptor TK



## Mutaciones

- Agentes **BIOLÓGICOS**
- Agentes **FÍSICOS**
- Agentes **QUÍMICOS**

## Agentes Biológicos

- Virus ADN (portan secuencias de oncogenes) **Epstein-Barr, Hepatitis B, HPV (papiloma).**
- Virus ARN **Retrovirus HTLV-1 Leucemia, HIV**  
Agentes Biológicos

## Agentes Físicos

- Radiaciones gamma
- Luz UV

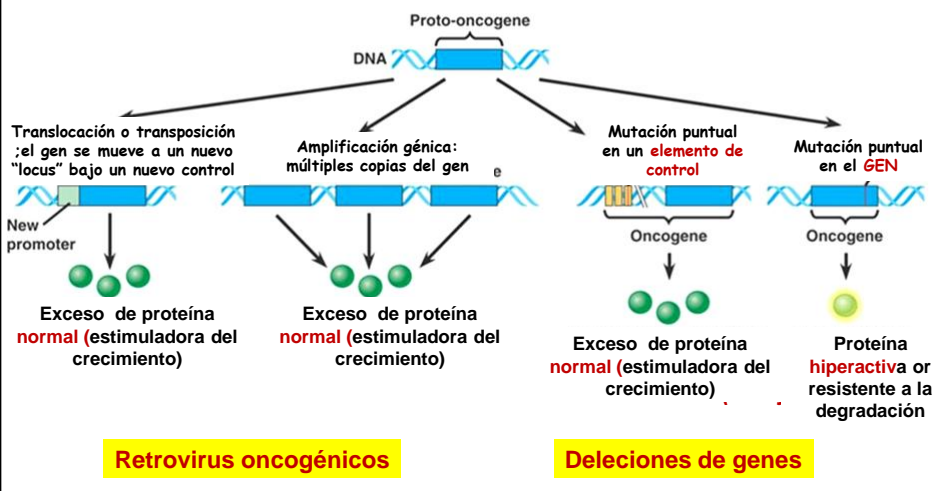
## Agentes Químicos

- **Radicales hidroxilo y superóxido**

## Oncogenes: los *protooncogenes* regulan el crecimiento, diferenciación y supervivencia celular normal.

Las mutaciones de **ganancia** (*dominantes*) los activan a *oncogenes* con efecto positivo sobre el fenotipo neoplásico.

- Conversión de Proto-Oncogen en Oncogen



**Genes supresores de tumores  
(antioncogenes)**

**Genes supresores de tumores**

**Enzimas de la maquinaria de  
reparación de DNA**

**Factores de transcripción**

**Control del progreso del ciclo  
celular**

**Regulación de la apoptosis**



## Genes supresores de tumores

**RB1**

Inhibe los factores de transcripción E2F

**P53**

Factores de transcripción

**BRCA1, BRCA2**

Detección y reparación (daños en el ADN)

**NF-1**

GTPasas

**NF-2**

Control citoesqueleto

**ECC o DCC**

Adherencia celular

**Genes de supresión tumoral: son genes normales que inhiben la proliferación celular. Las mutaciones**

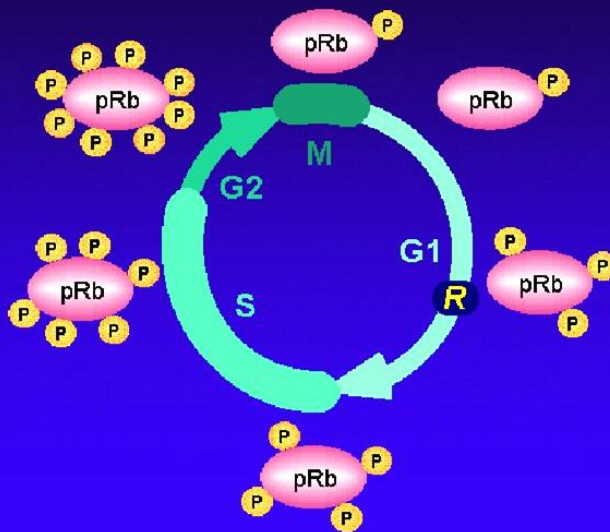
Las mutaciones de **pérdida** (*recesivas*) los inactivan y se produce un crecimiento celular no regulado

**pRb** : es una proteína nuclear de 105-110 kDa.

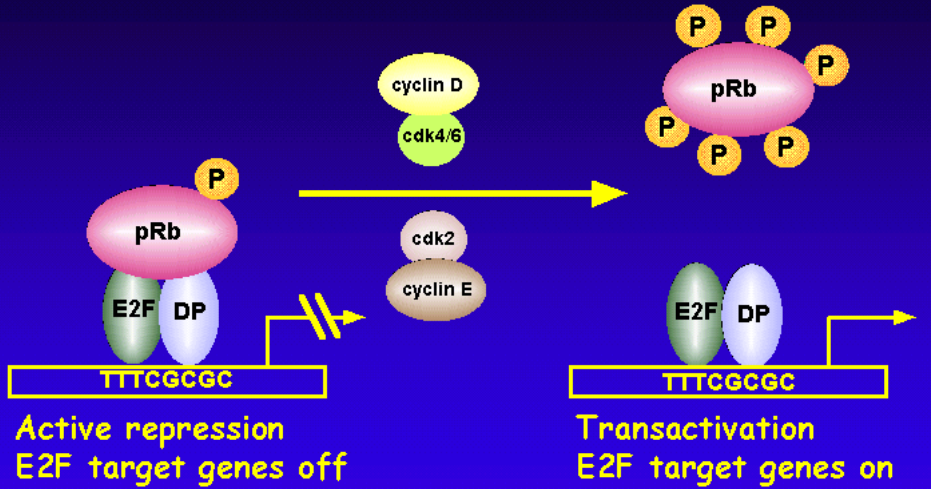
Se encuentra en todos los tejidos

Función: regulador negativo del ciclo celular

## Regulación del ciclo celular por pRb

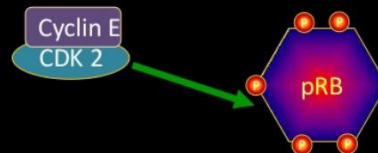
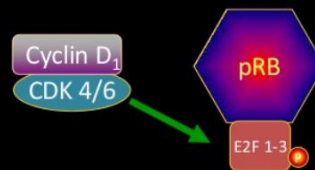


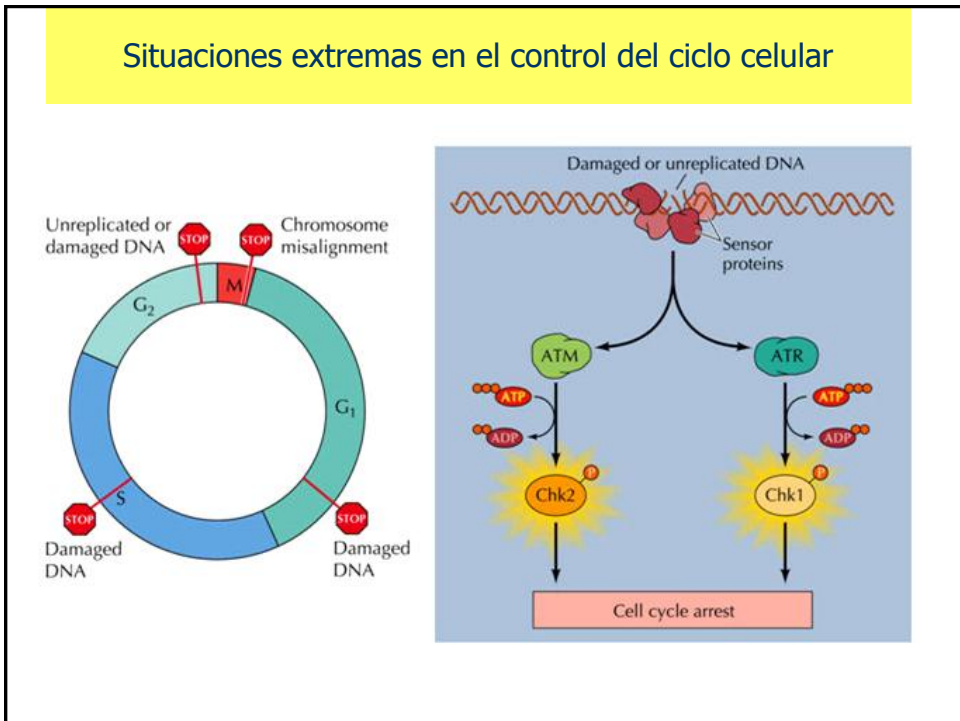
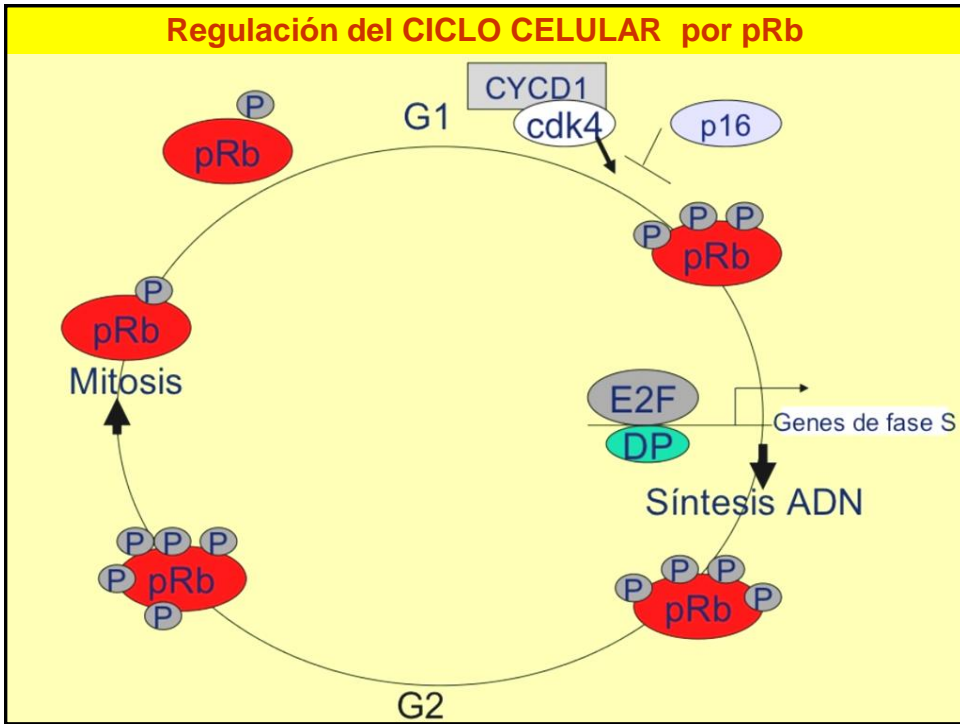
## Regulation of E2F activity through pRb phosphorylation



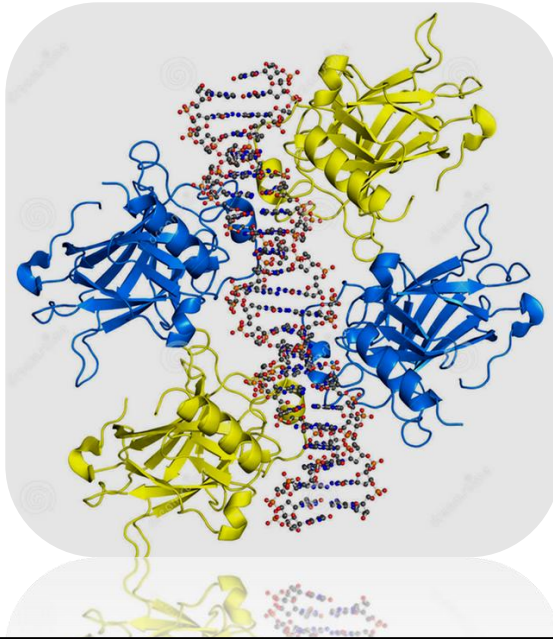
Las kinasas dependientes de ciclinas **CDK4/6** y la **CDK2** se encargan de fosforilar el **RB**

Pero requieren de las proteínas reguladoras denominadas **Ciclinas D** y **E** para su actividad

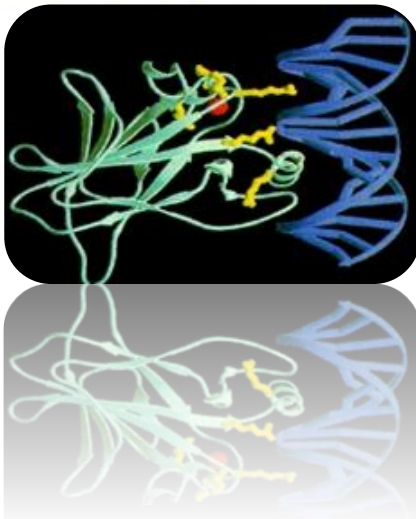




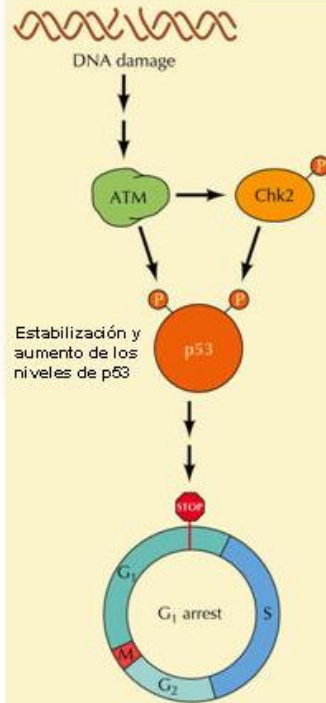
## p53 "el guardián del Genoma"

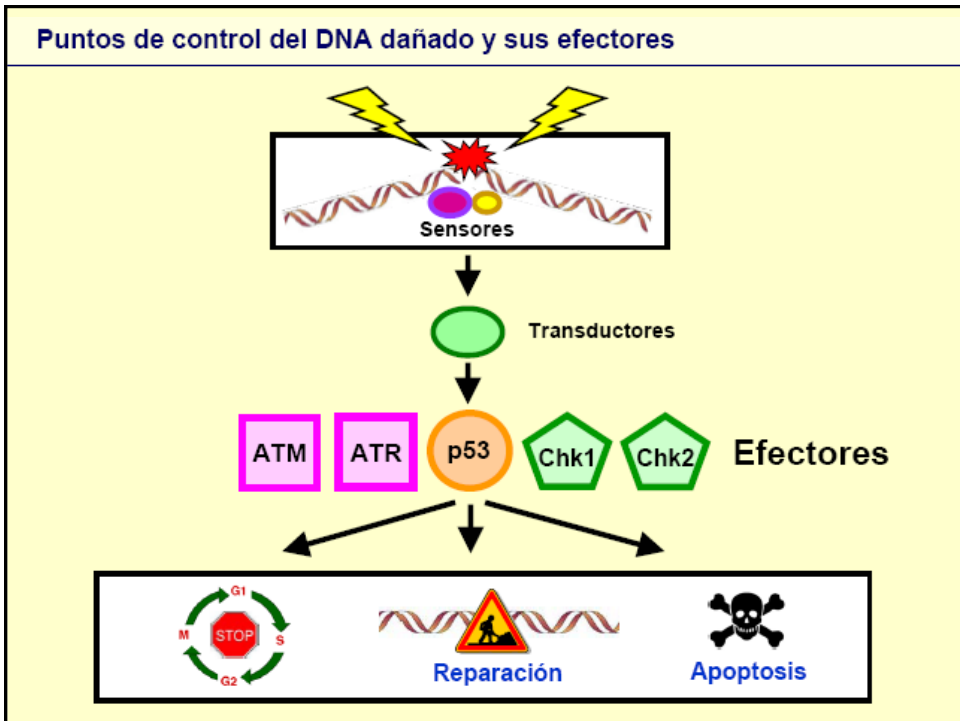
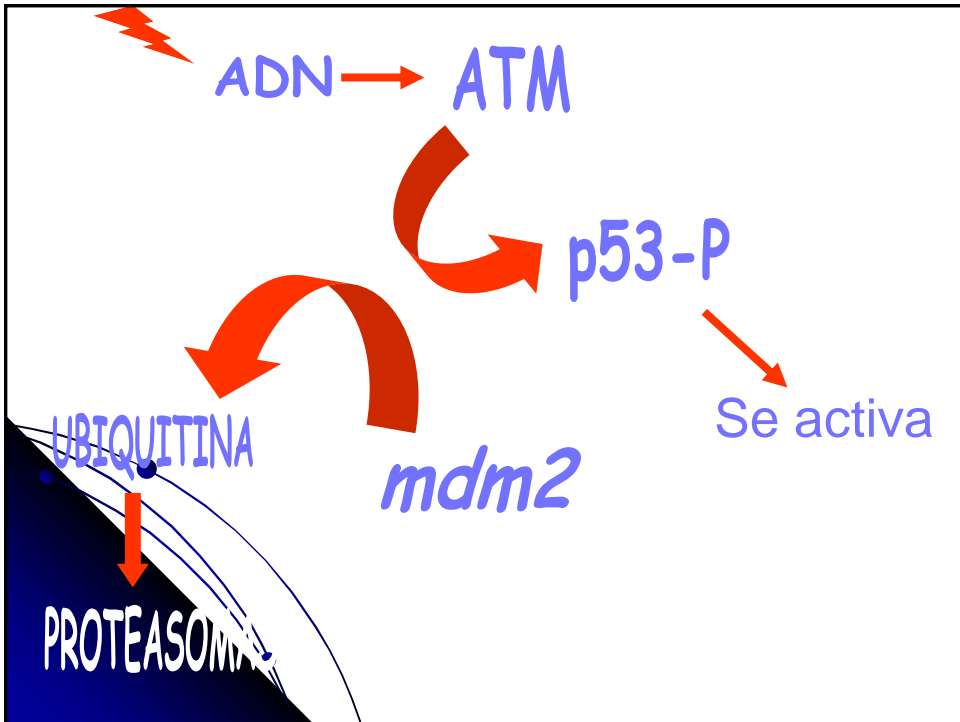


## Papel de p53 en el punto de control G<sub>1</sub>

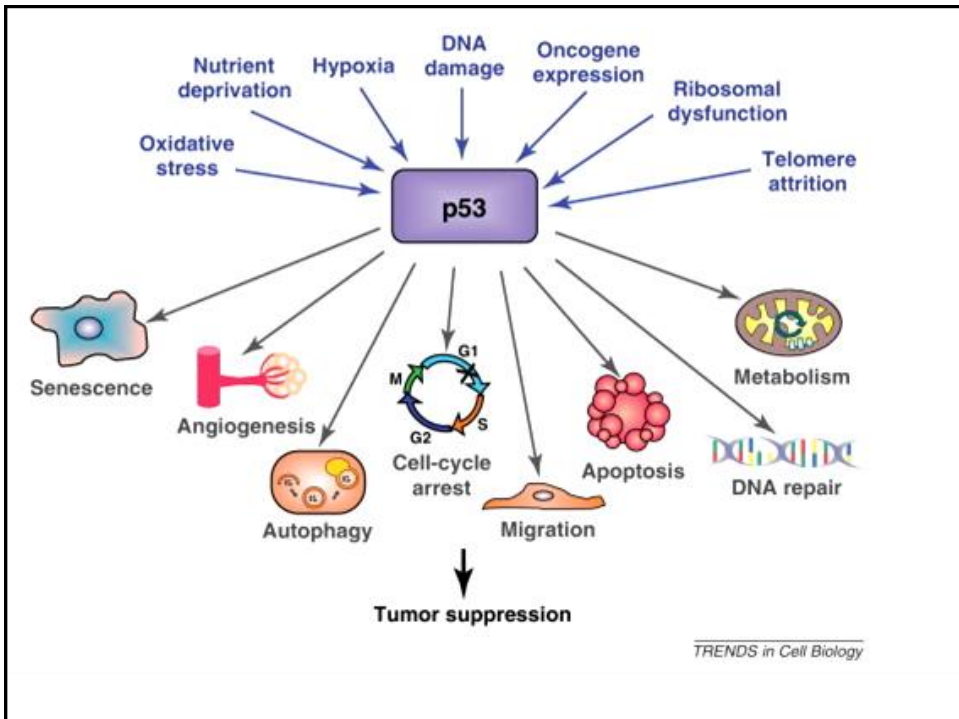
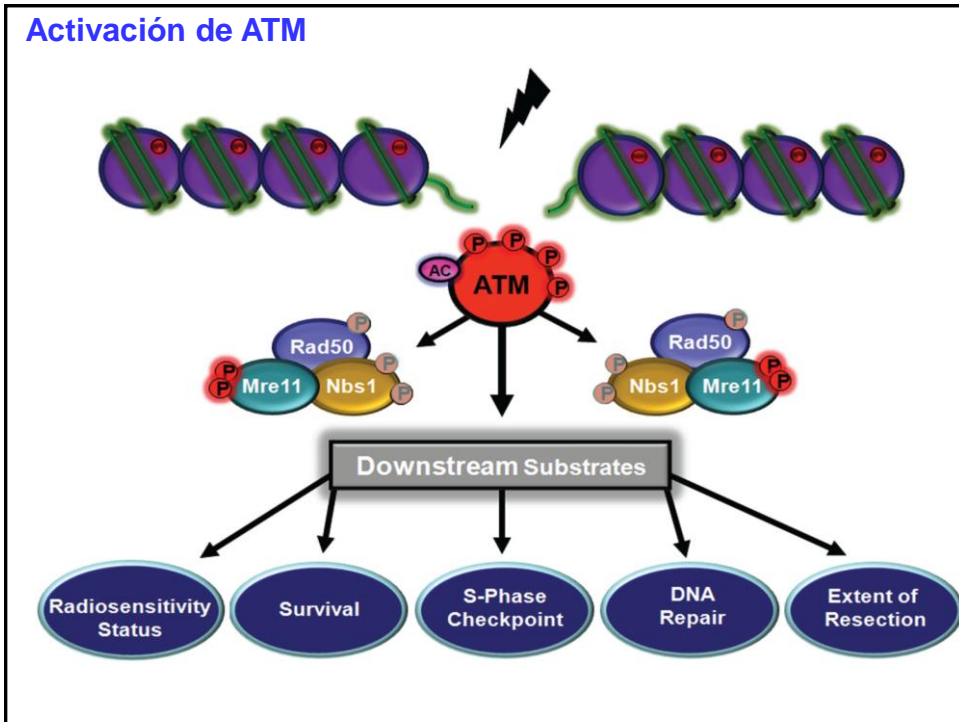


p53 "el guardián del genoma"

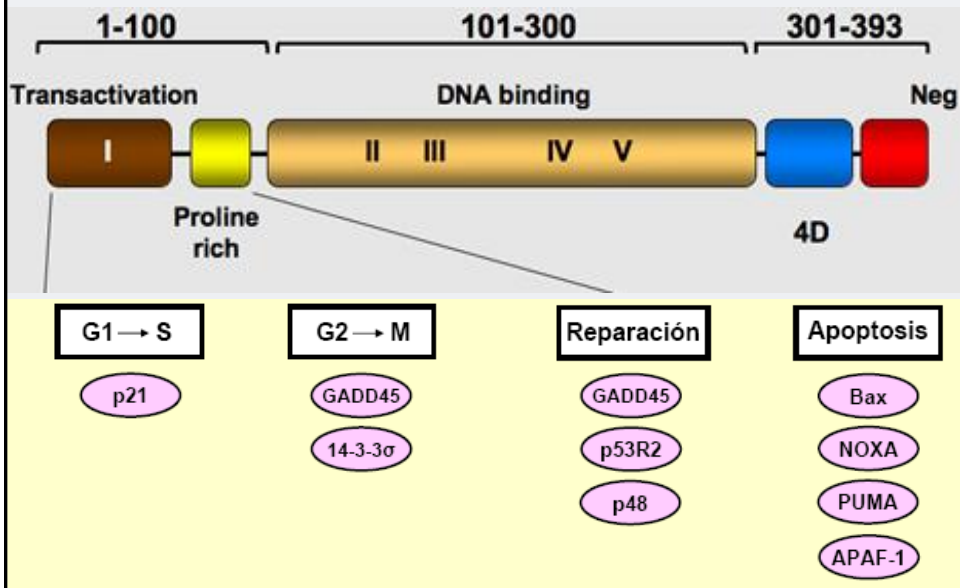




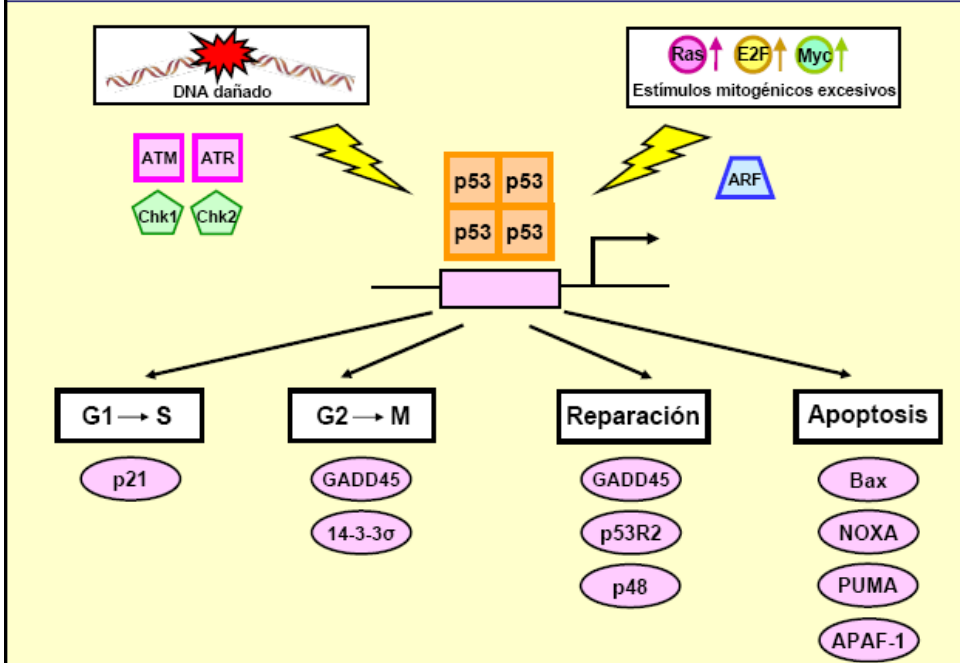
## Activación de ATM



## p53 es un factor de transcripción para diversas proteínas

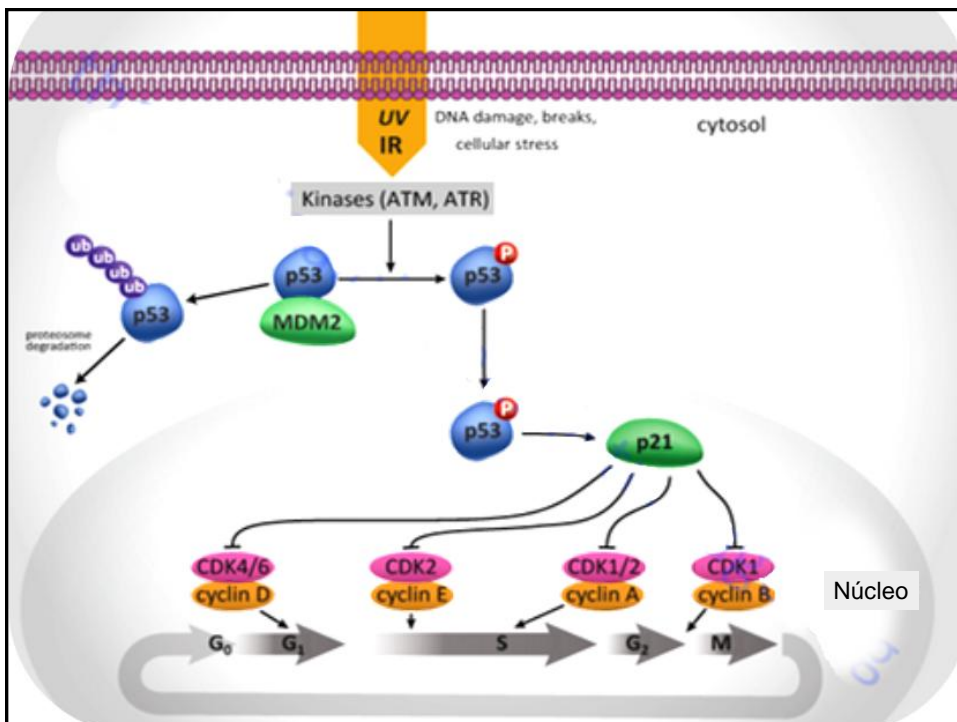
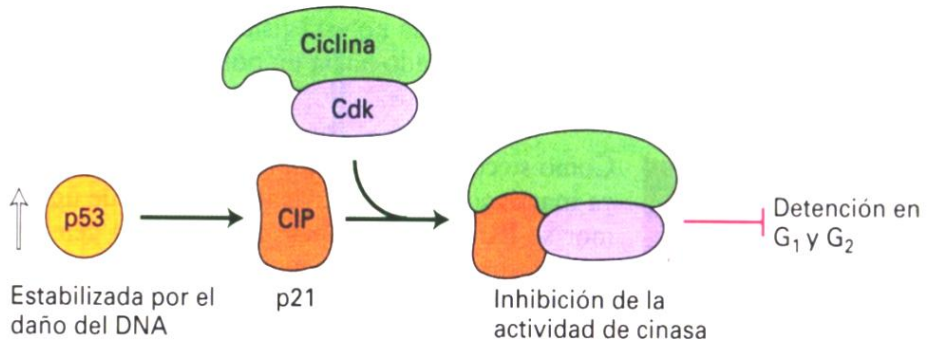


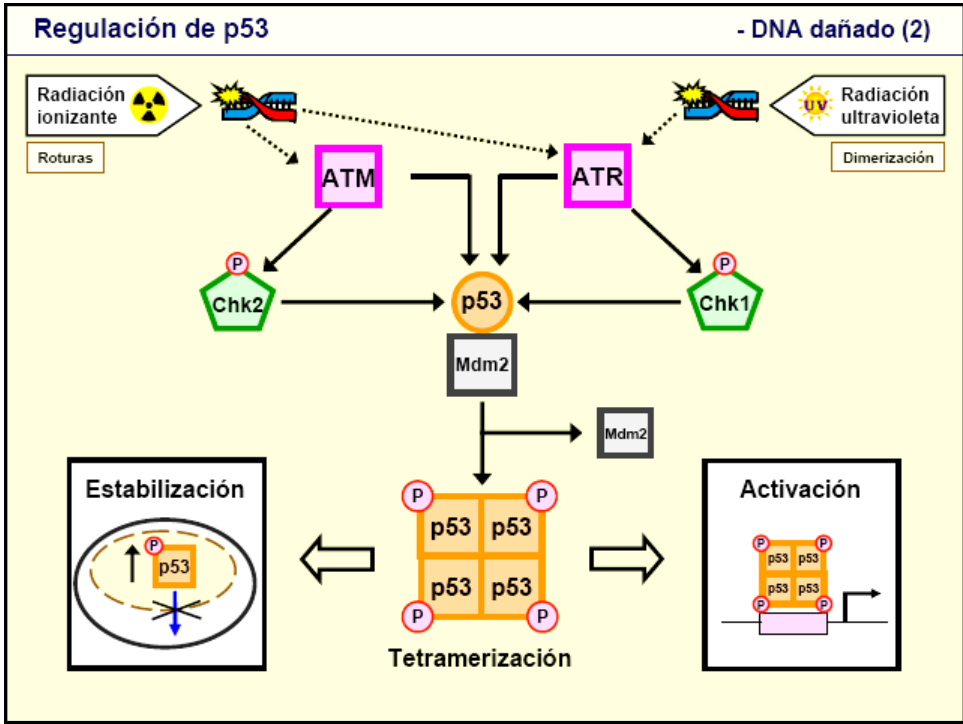
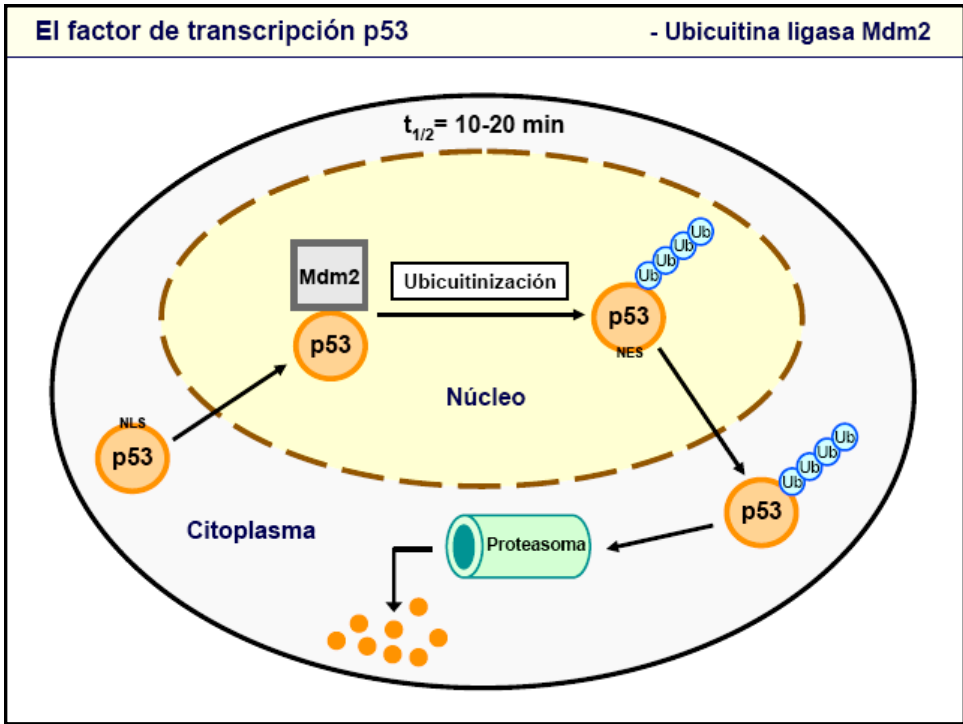
## Regulación del ciclo celular por p53, ATM, ATR, Chk1 y Chk2 (1)





## p53 es factor de transcripción para p21





¿Qué relación hay entre p53 y pRb?

**Las proteínas de algunos virus interfieren con el normal funcionamiento de proteínas reguladoras.**

Poliomavirus



Adenovirus



E1A  
263 aa

Antígeno T grande (708 aa)



E1B  
390 aa

VPH



E7 98aa



E6 158aa