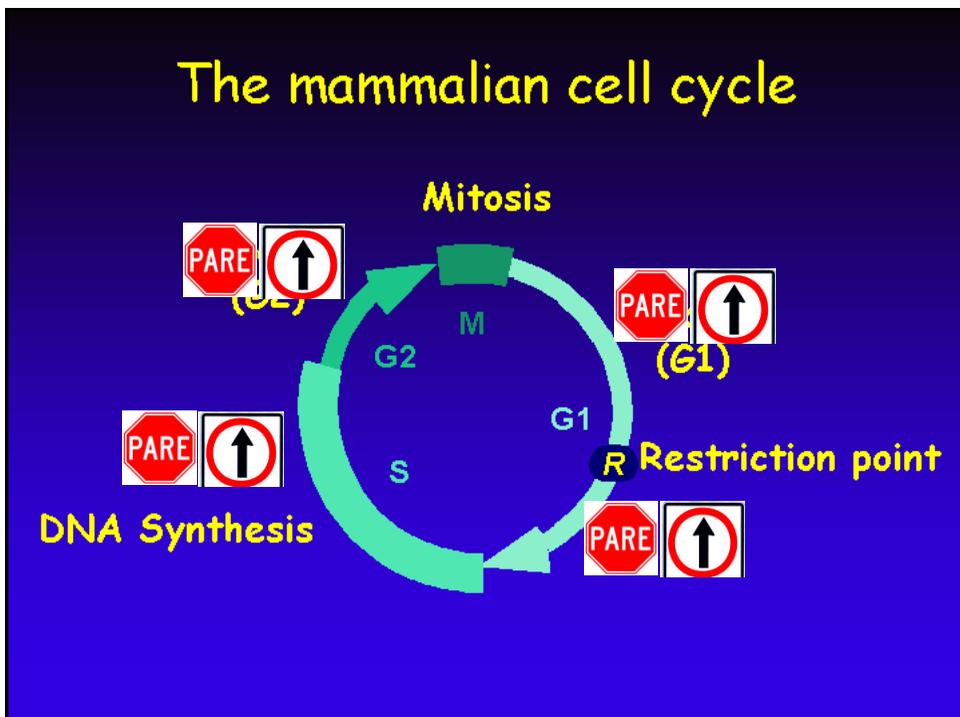


PROTEINAS REGULADORAS DEL CICLO CELULAR

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*

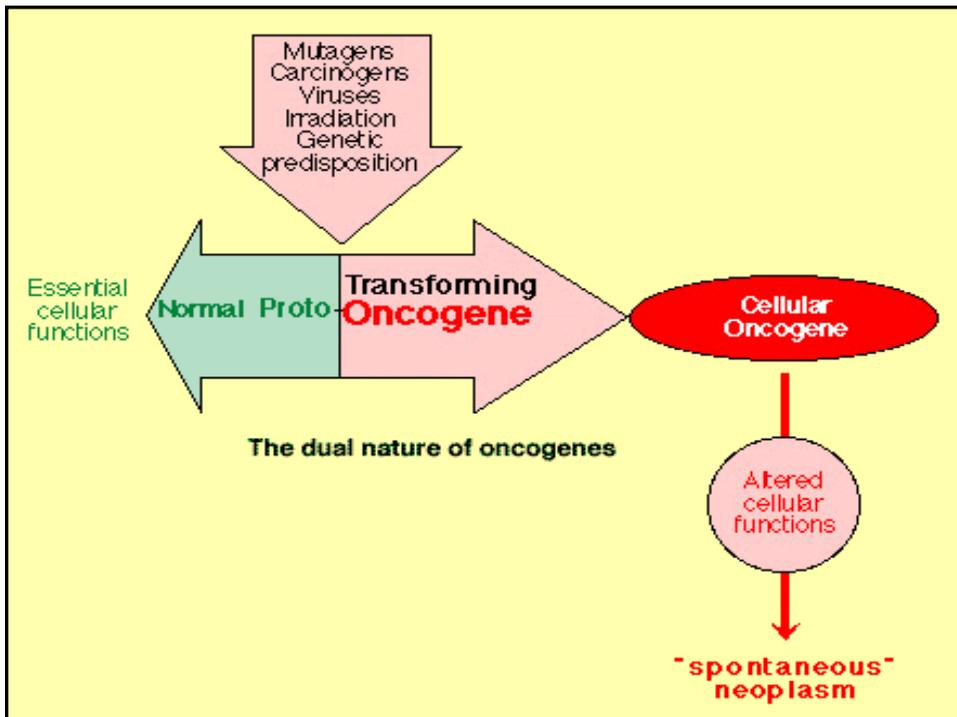


PROTOONCOGENES

- 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

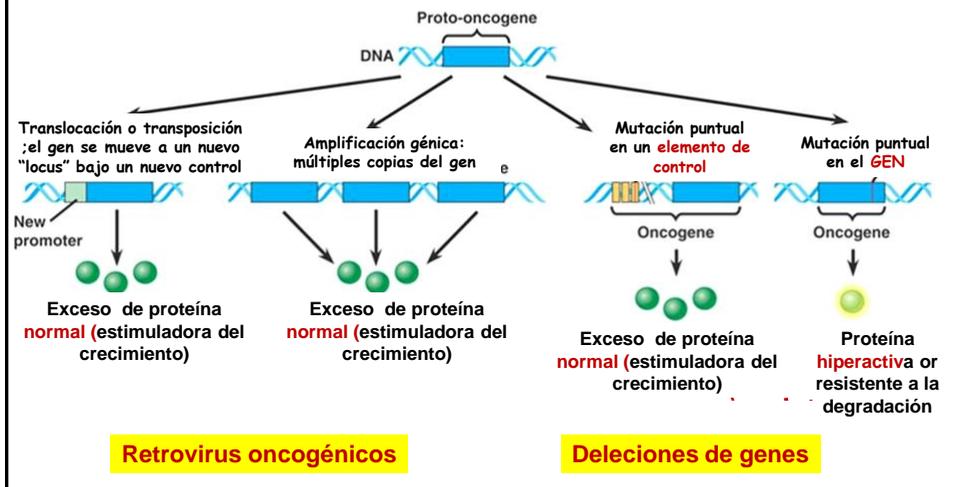
Agentes Químicos

- 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

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.

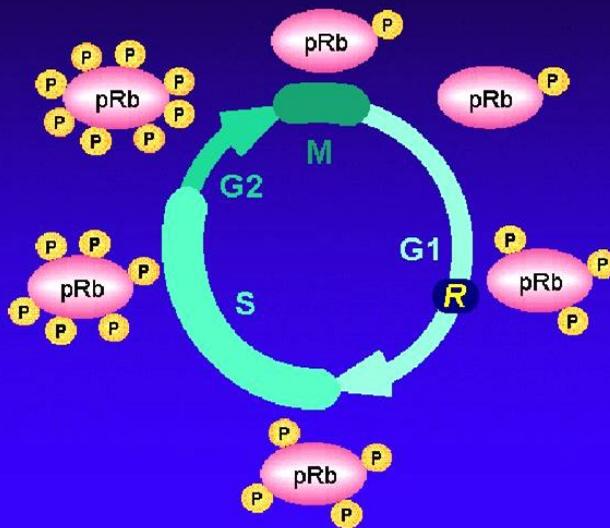
Las mutaciones de **pérdida** (*recesivas*) los inactivan y se produce un crecimiento celular no regulado

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

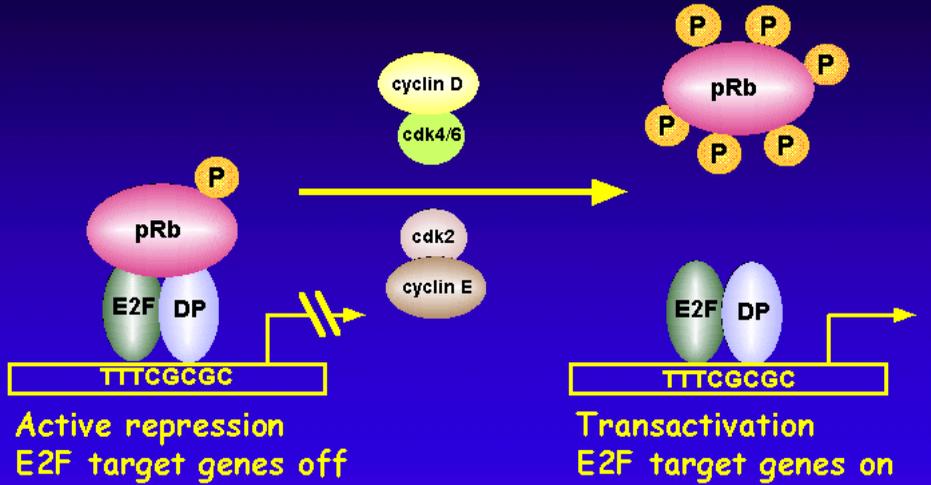
Se encuentra en todos los tejidos

Función: regulador negativo del ciclo celular

Regulación del ciclo celular por pRb

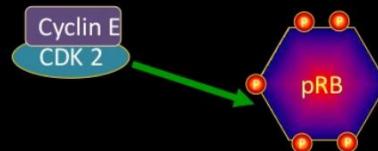


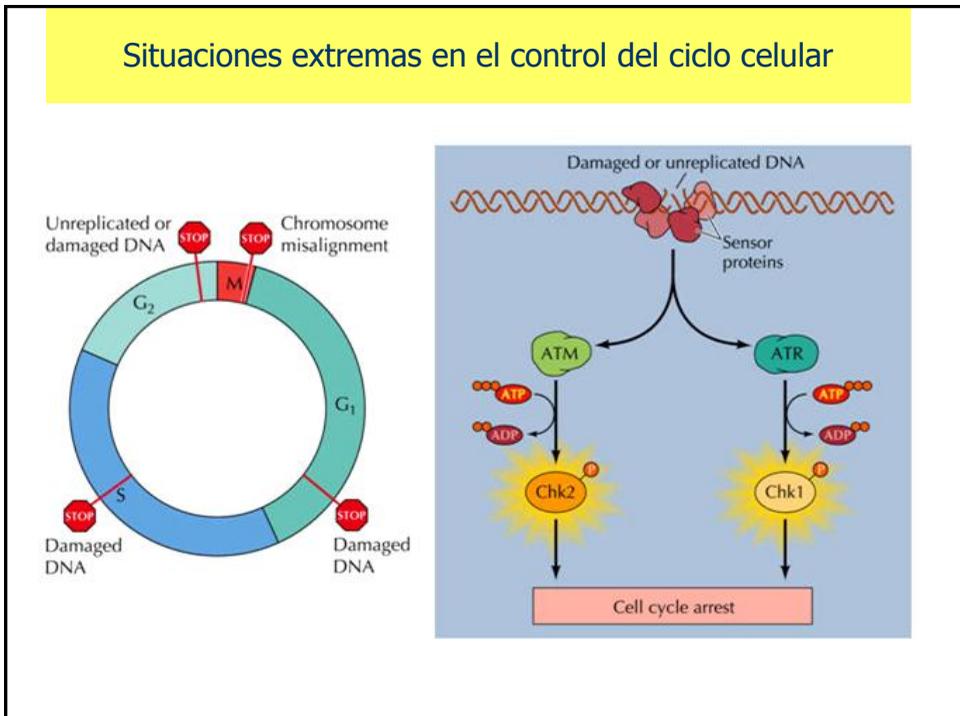
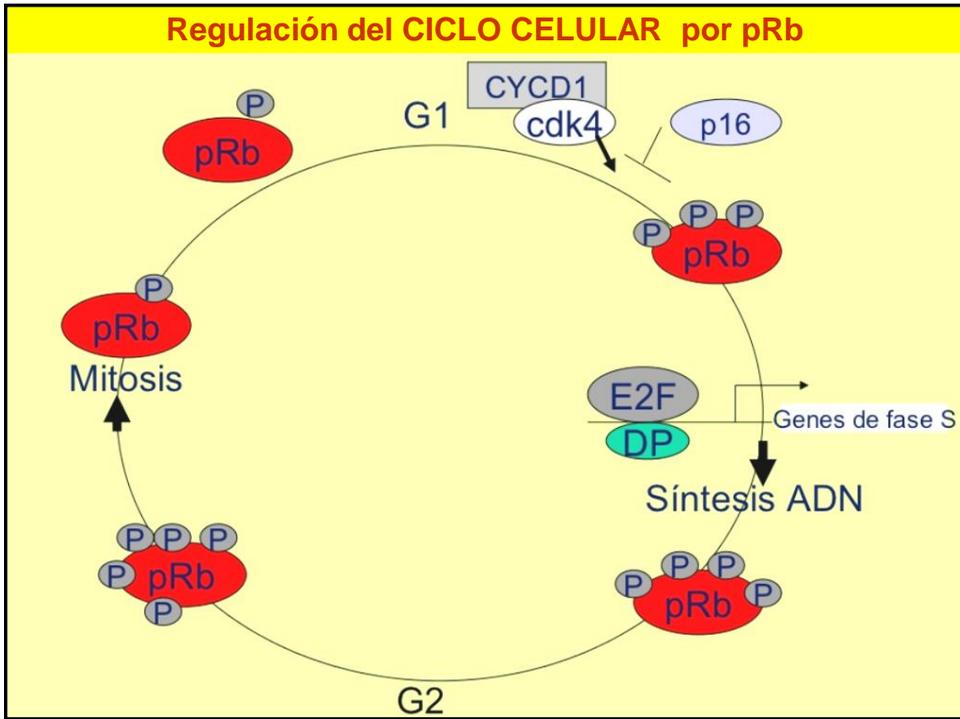
Regulation of E2F activity through pRb phosphorylation



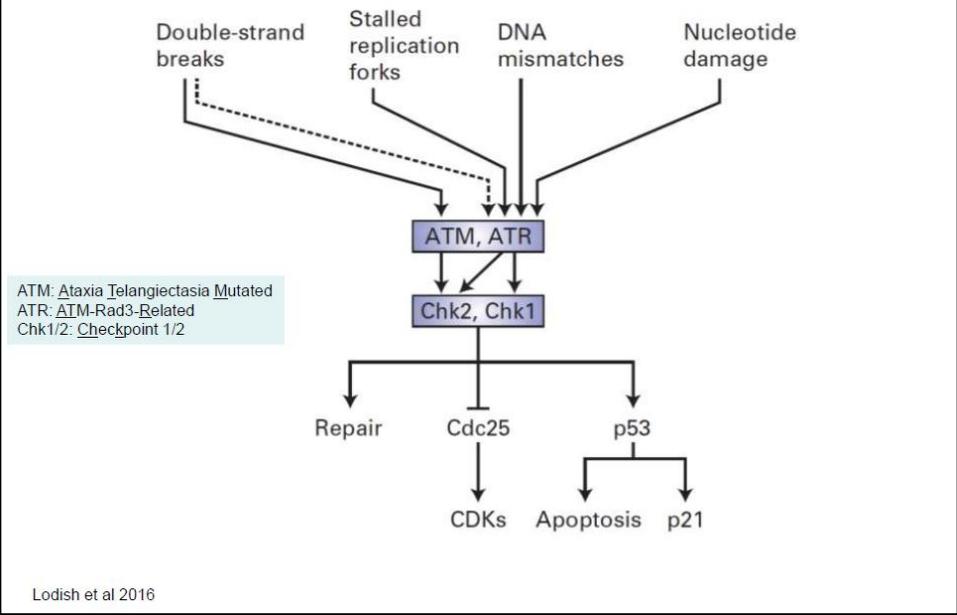
Las kinasas dependientes de ciclinas **CDK4/6** y la **CDK2** se encargan de fosforilar el **RB**

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

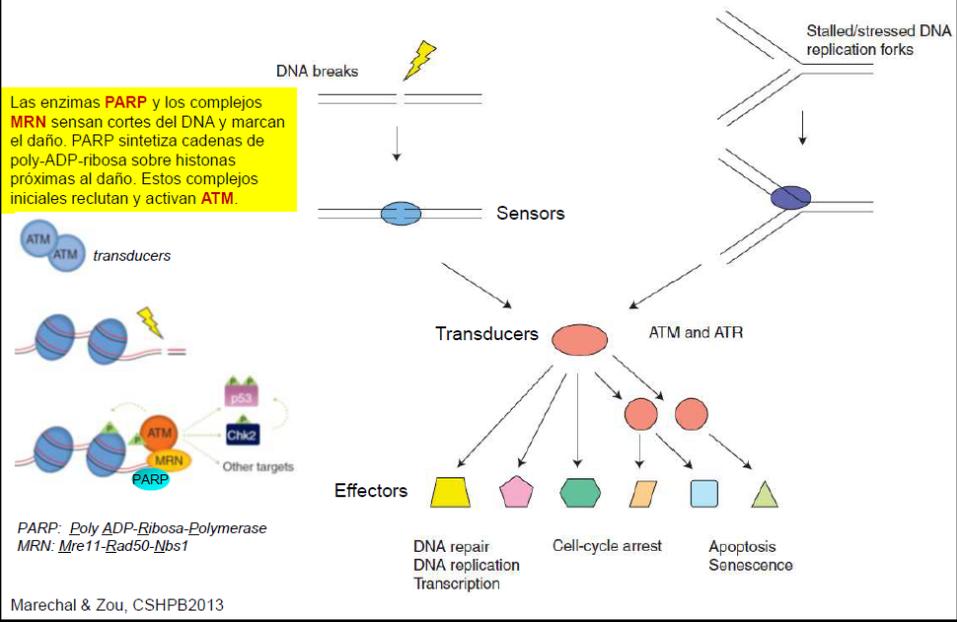




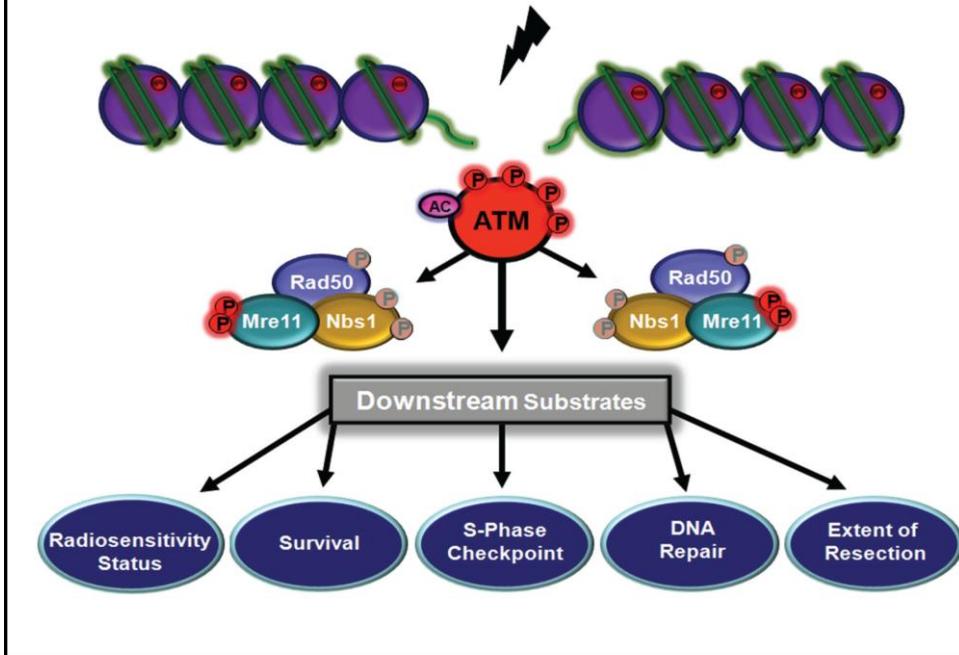
Sistema de respuesta a alteraciones del ADN (DNA Damage Response, DDR, system)



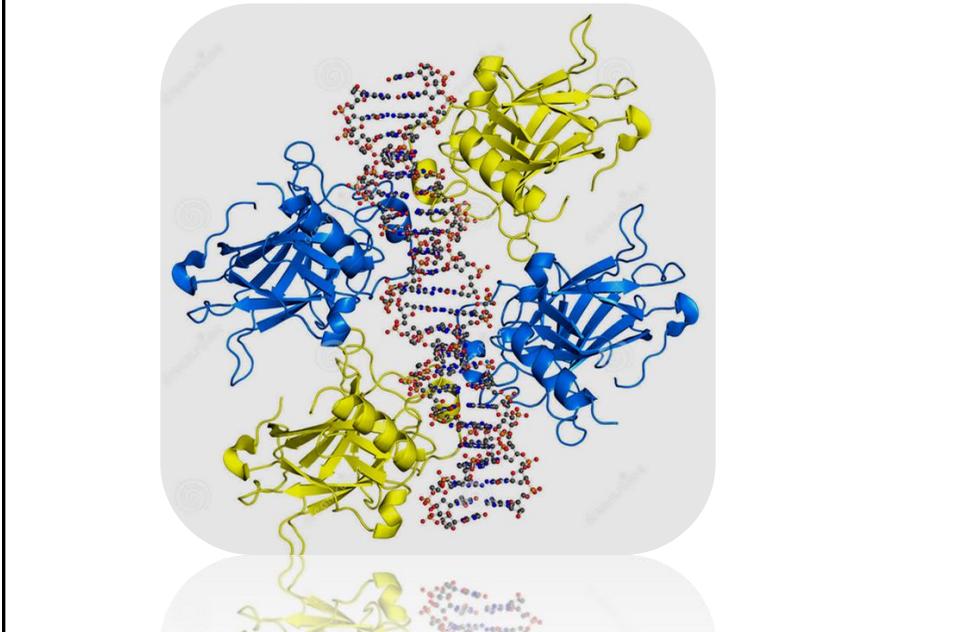
Diversos tipos de daño al ADN desencadenan el funcionamiento coordinado de mecanismos de reparación y checkpoint



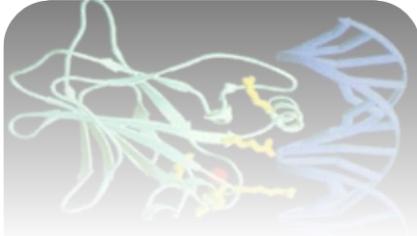
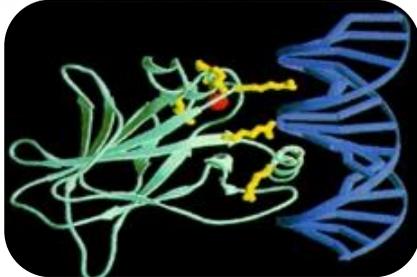
Activación de ATM



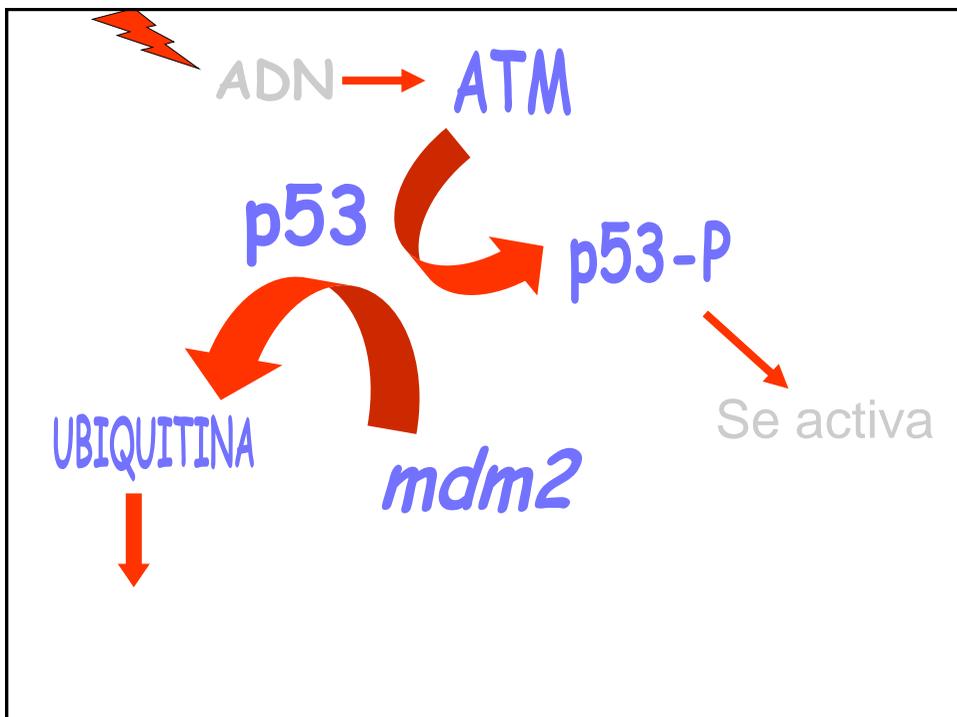
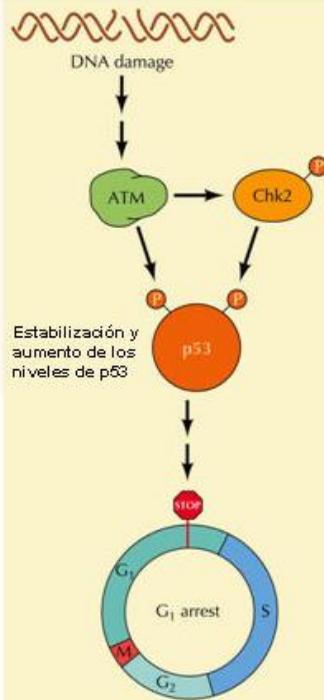
p53 “el guardián del Genoma”



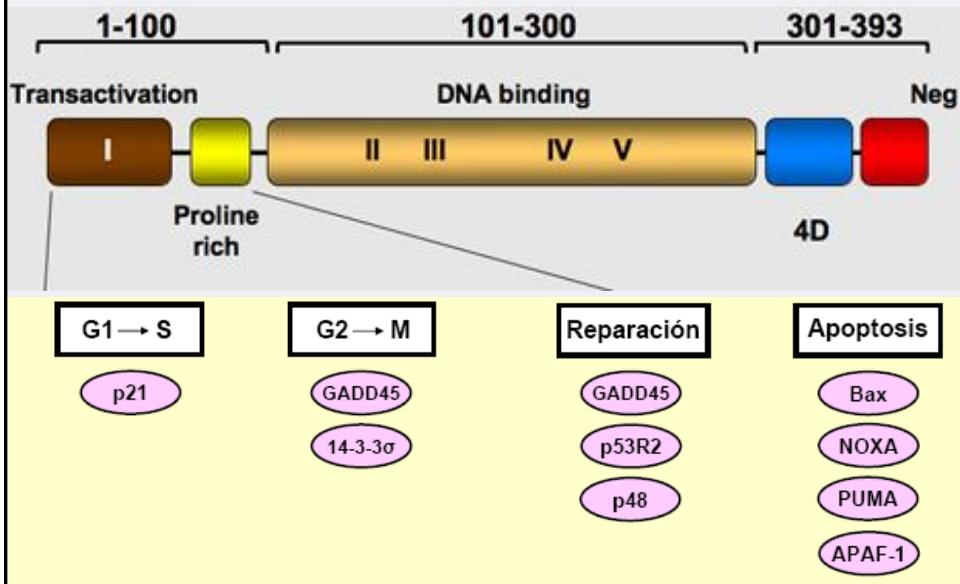
Papel de p53 en el punto de control G₁



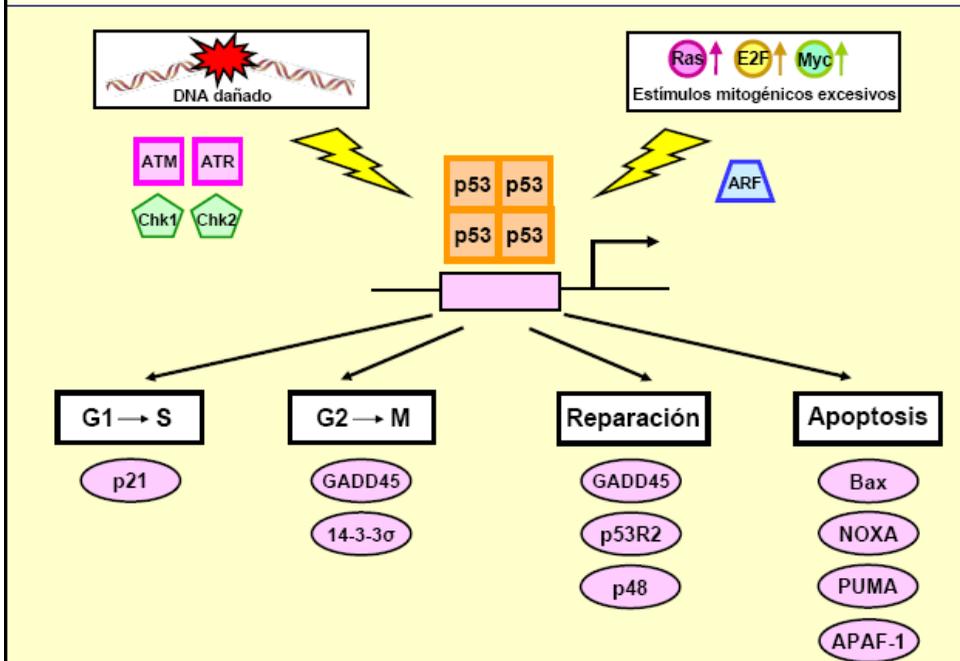
p53 "el guardián del genoma"



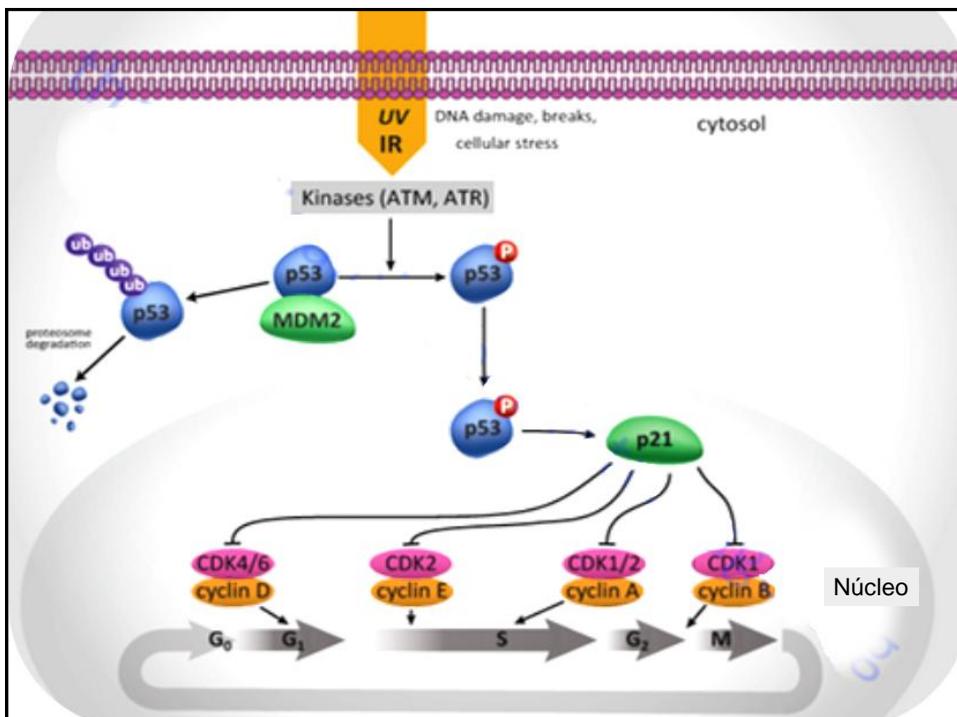
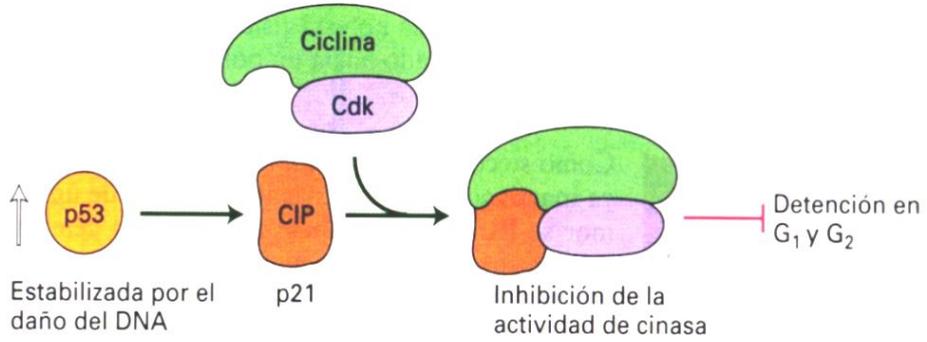
p53 es un factor de transcripción para diversas proteínas

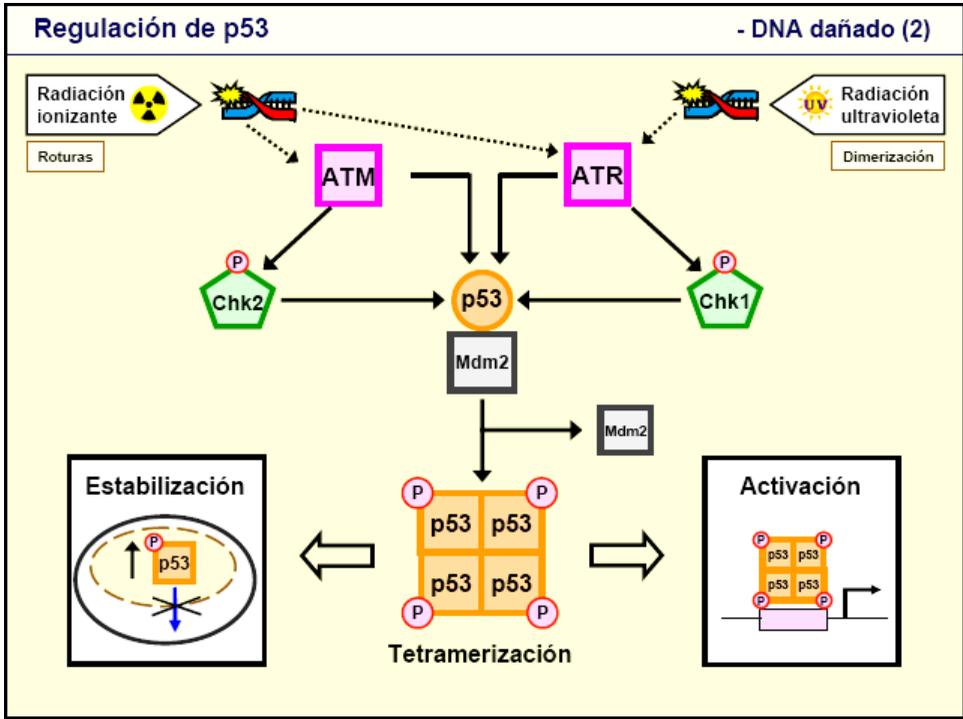
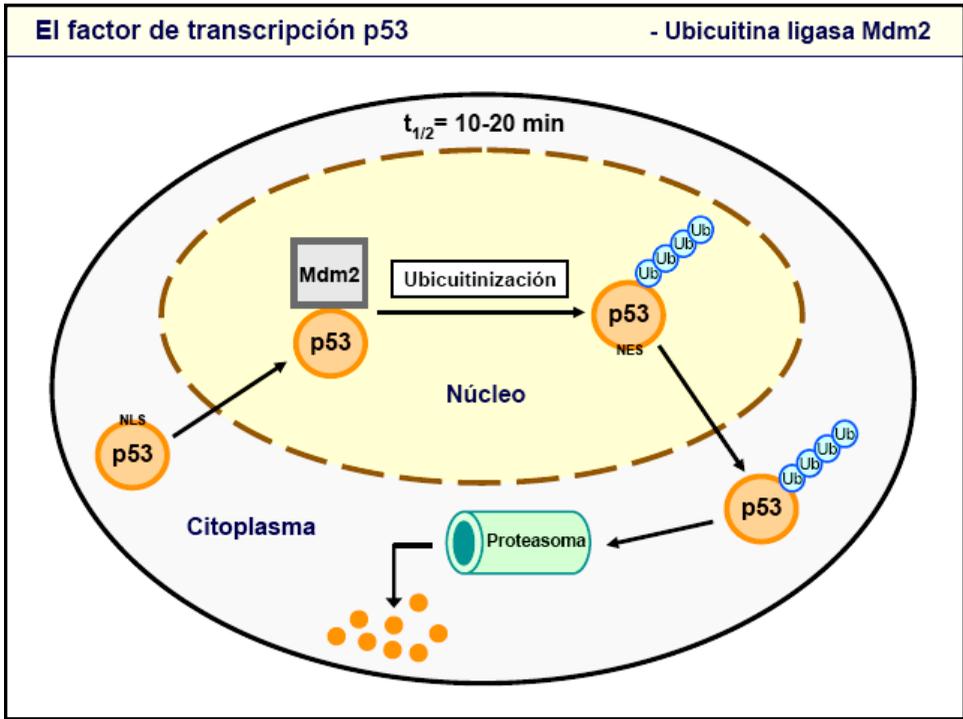


Regulación del ciclo celular por p53, ATM, ATR, Chk1 y Chk2 (1)

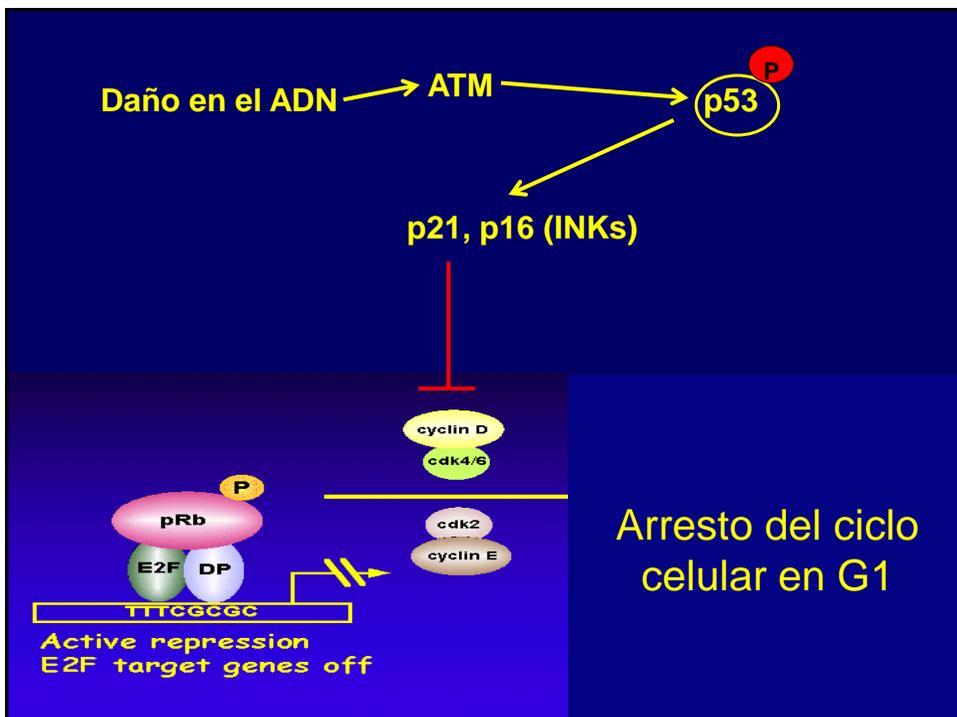


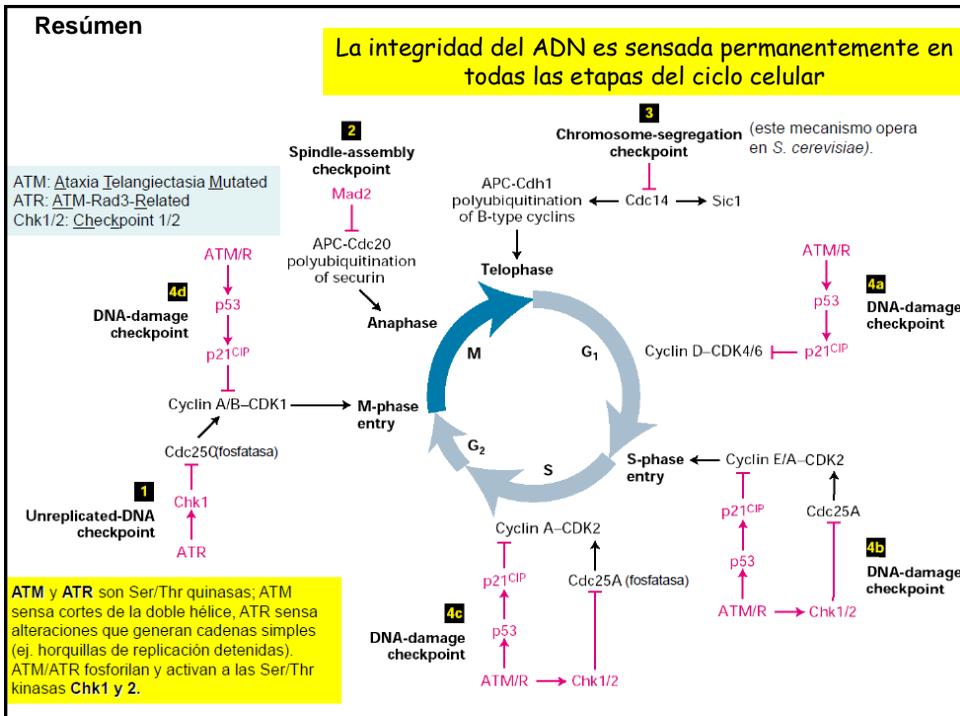
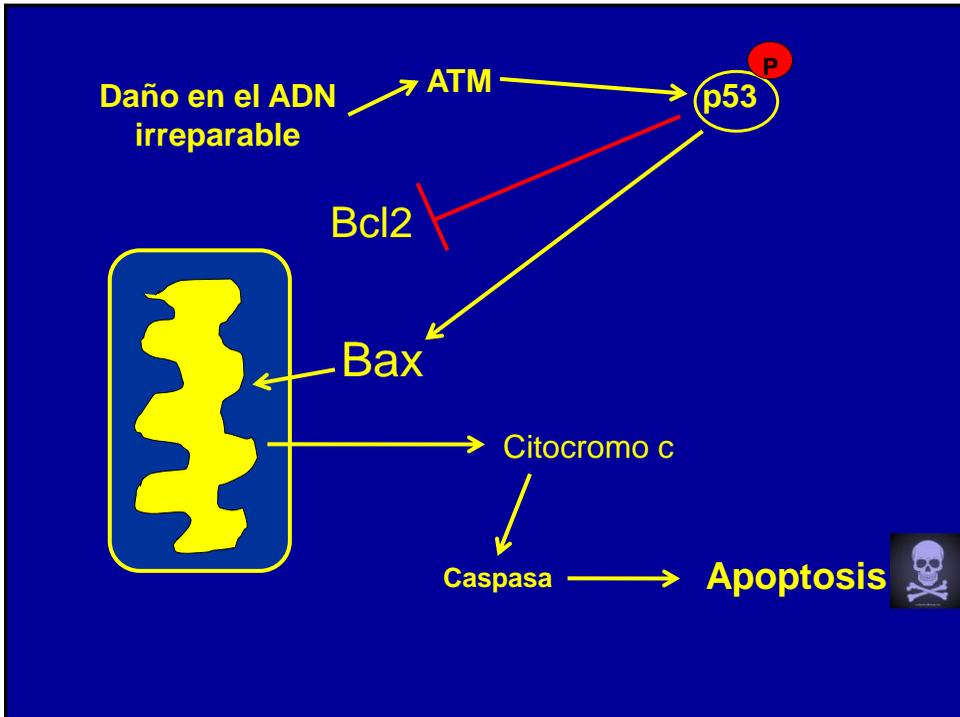
p53 es factor de transcripción para p21



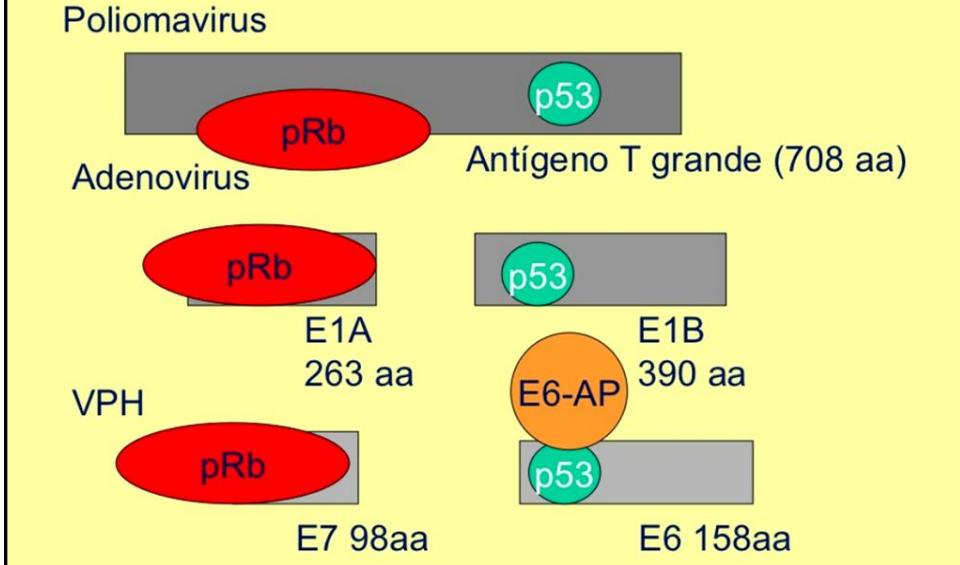


¿Qué relación hay entre p53 y pRb?



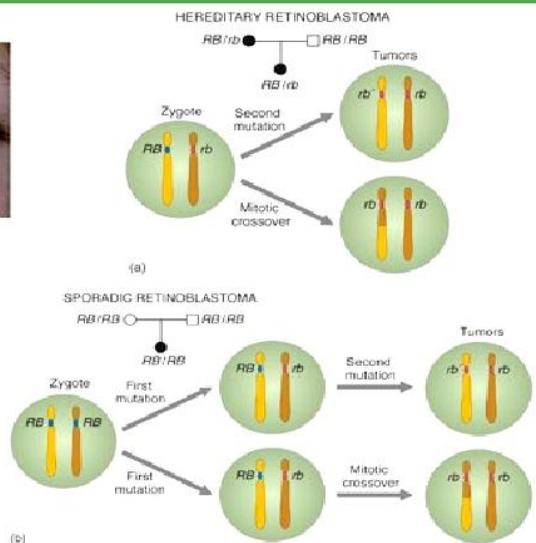


Las proteínas de algunos virus interfieren con el normal funcionamiento de proteínas reguladoras.



GENETICA CLINICA

RETINOBLASTOMA



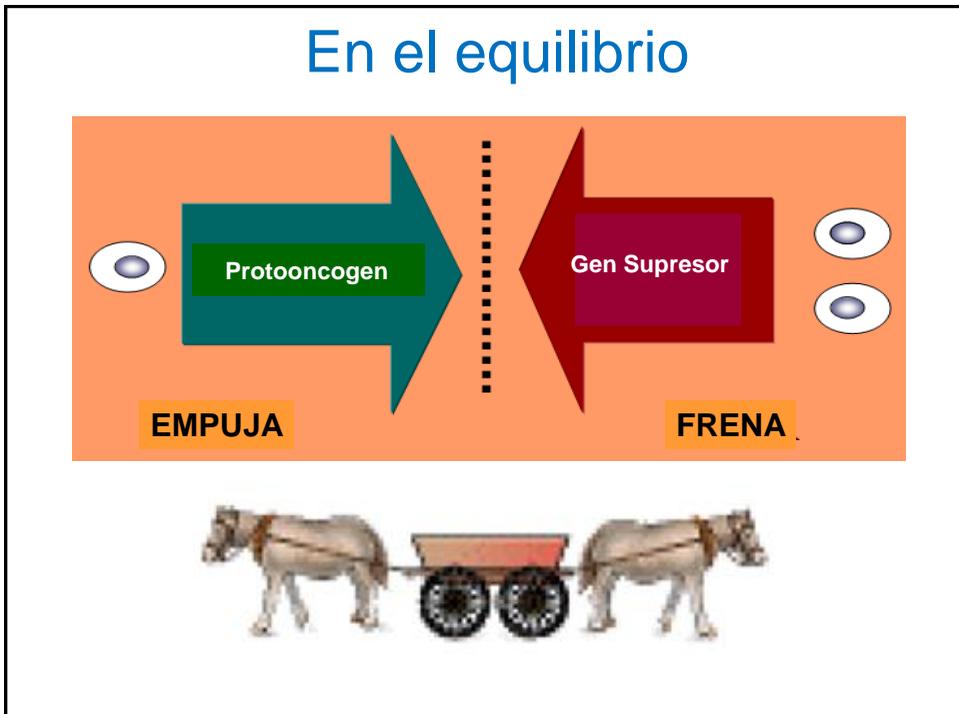
Age of Diagnosis*	Type of Retinoblastoma
12 months	Bilateral (20-30%)
24 months	Unilateral
18 months	Total average



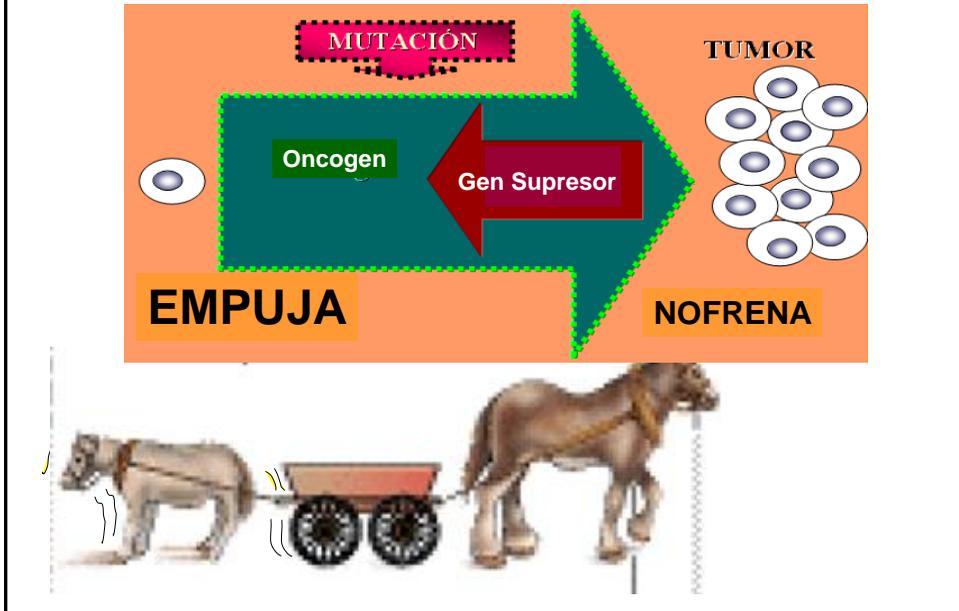
*Average
Unilateral



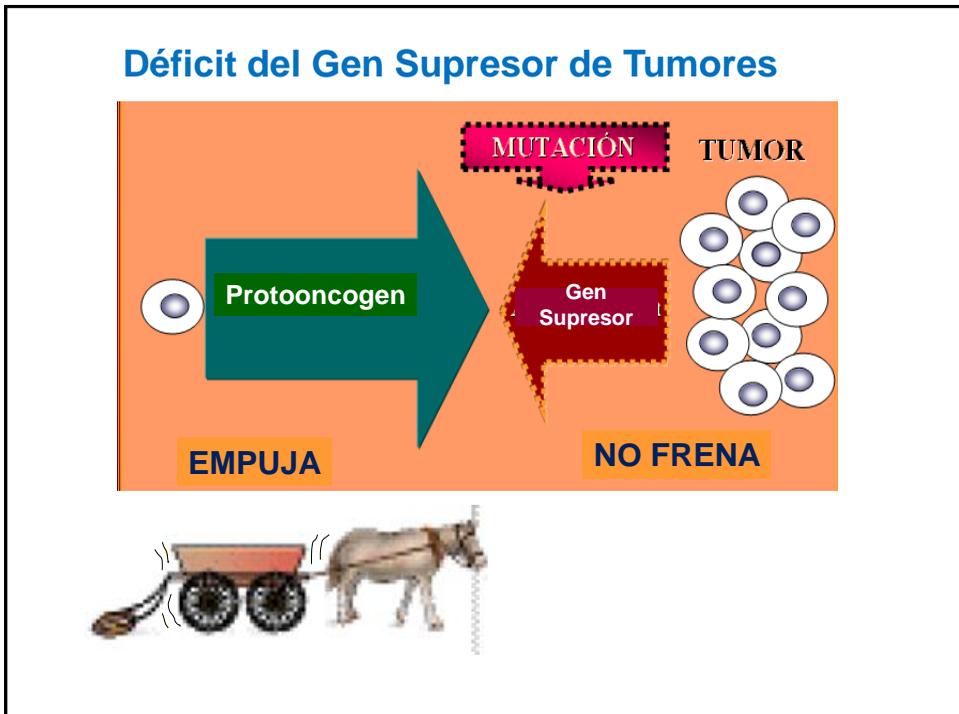
Bilateral



Alteración en el Protooncogen



Déficit del Gen Supresor de Tumores



Resumen de la regulación del ciclo celular por Cdk.

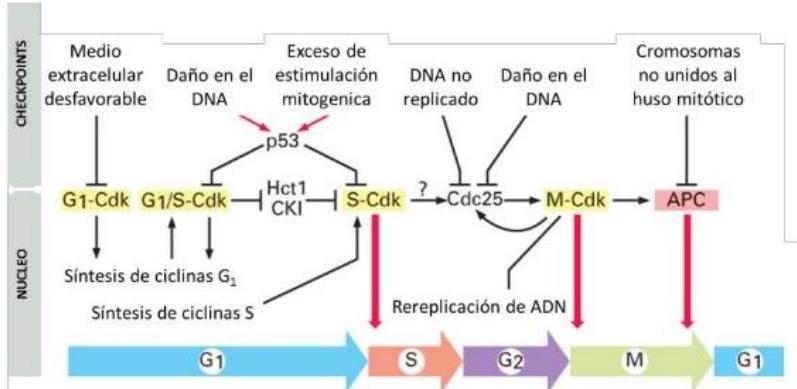


Figure 17-34. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.