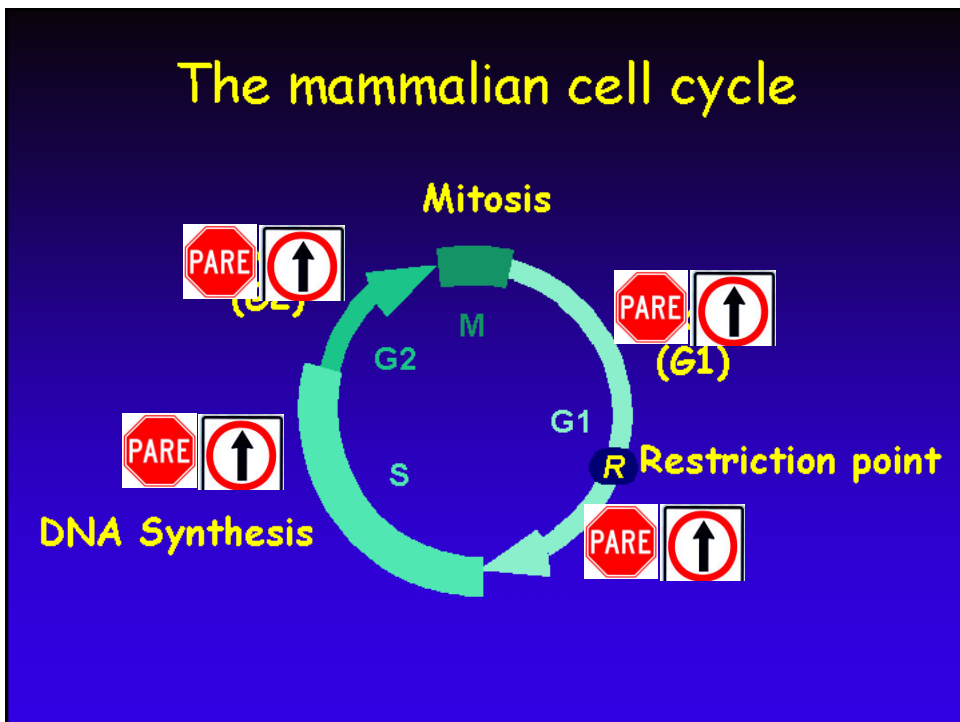


# PROTEINAS REGULADORAS DEL CICLO CELULAR

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*

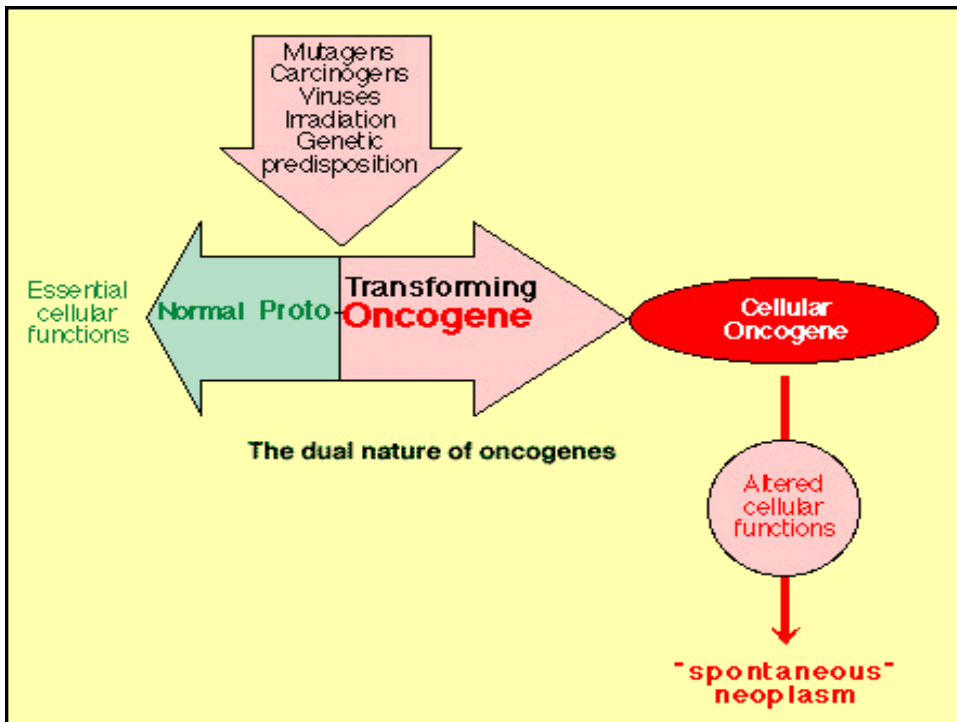


## PROTOONCOGENES

- 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

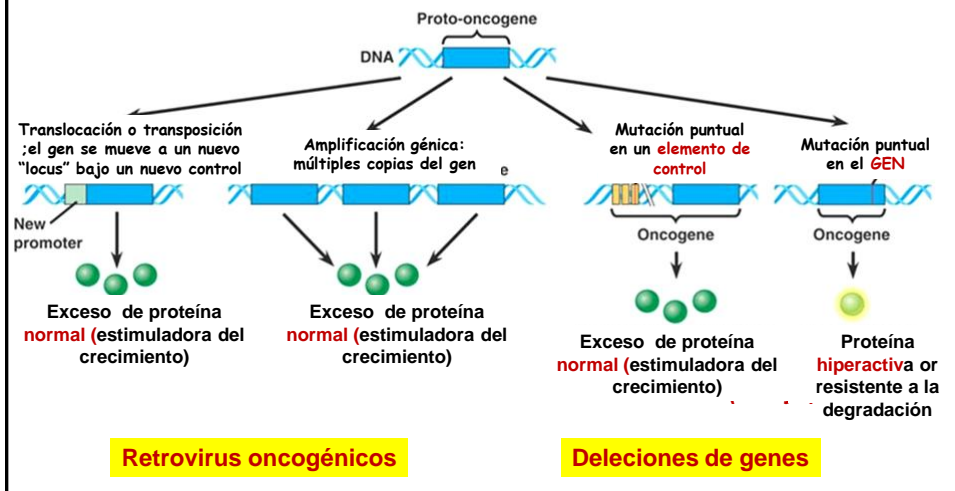
## Agentes Químicos

- 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

<b>RB1</b>	—————	Inhíbe los factores de transcripción E2F
<b>P53</b>	—————	Factores de transcripción
<b>BRCA1, BRCA2</b>	—————	Detección y reparación (daños en el ADN)
<b>NF-1</b>	—————	GTPasas
<b>NF-2</b>	—————	Control citoesqueleto
<b>ECC o DCC</b>	—————	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

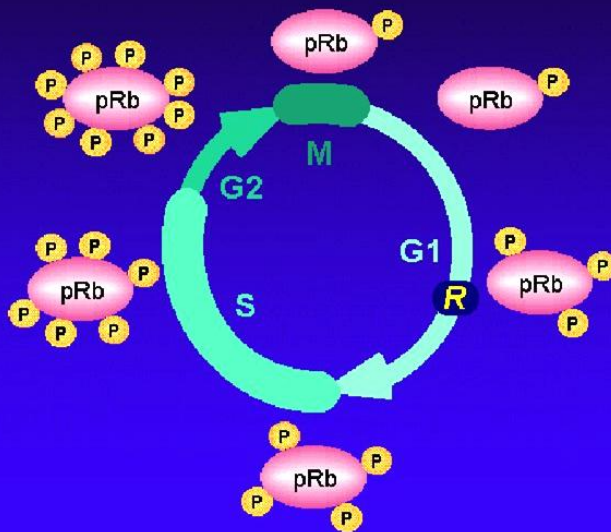


**pRb** : es una proteína nuclear de 105-110 kDa.

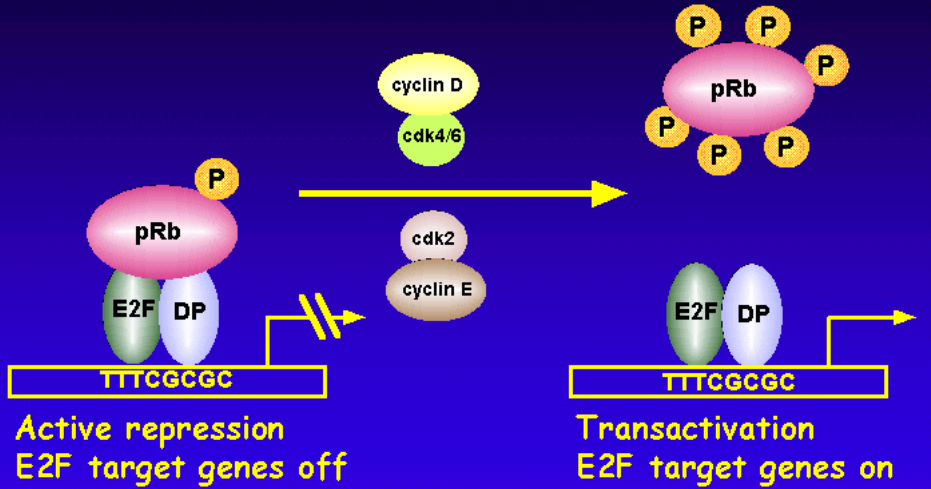
Se encuentra en todos los tejidos

Función: regulador negativo del ciclo celular

### Regulación del ciclo celular por pRb

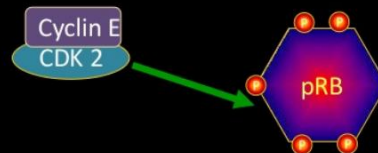
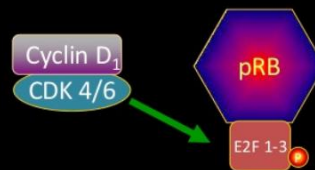


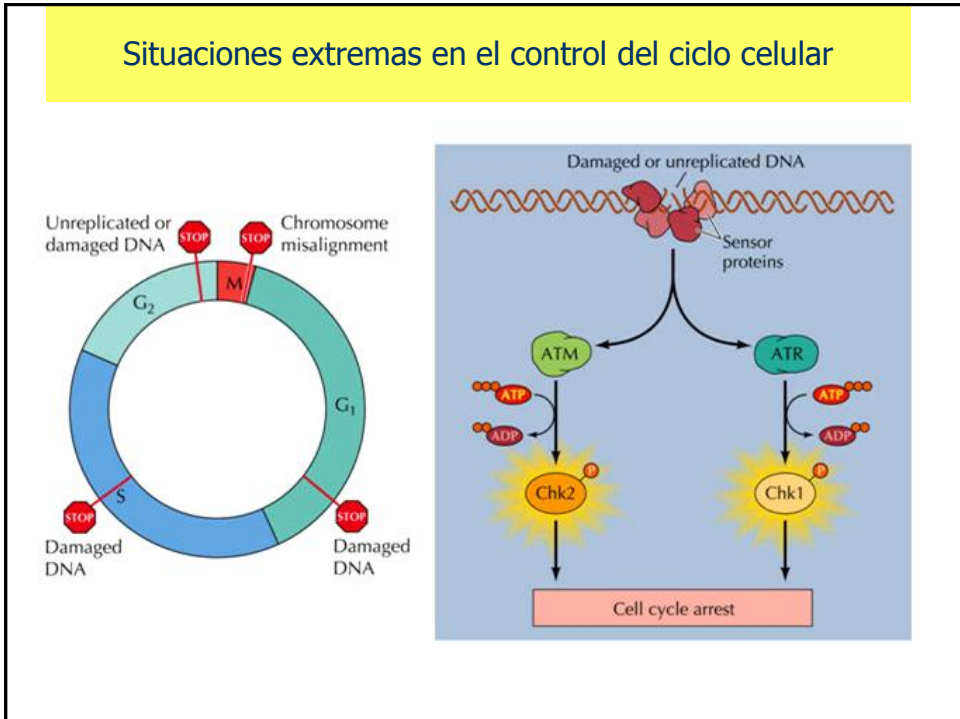
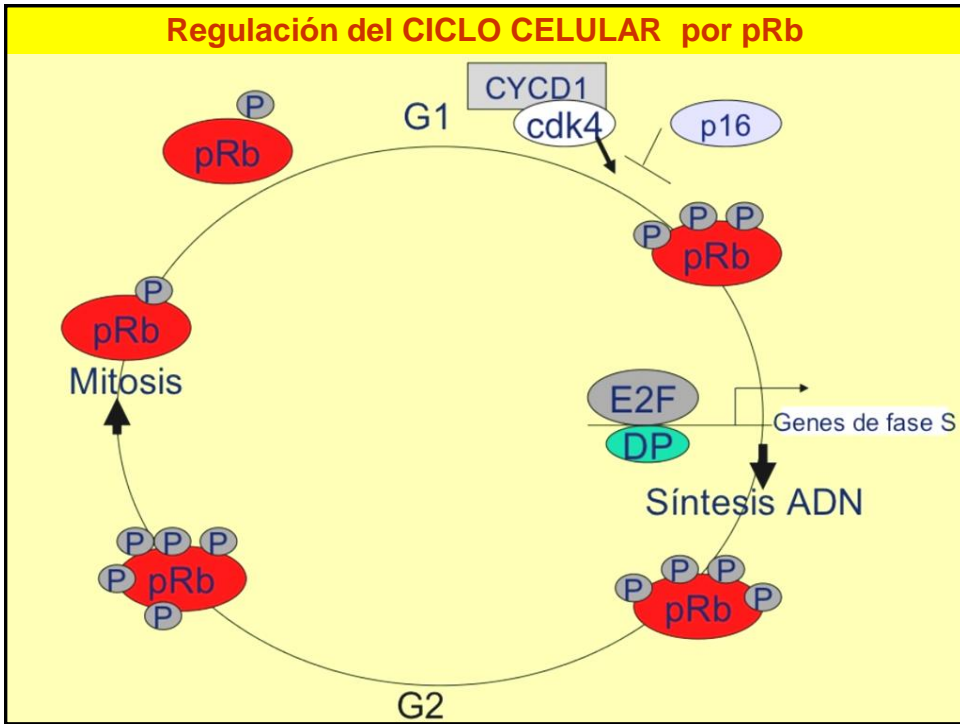
## Regulation of E2F activity through pRb phosphorylation



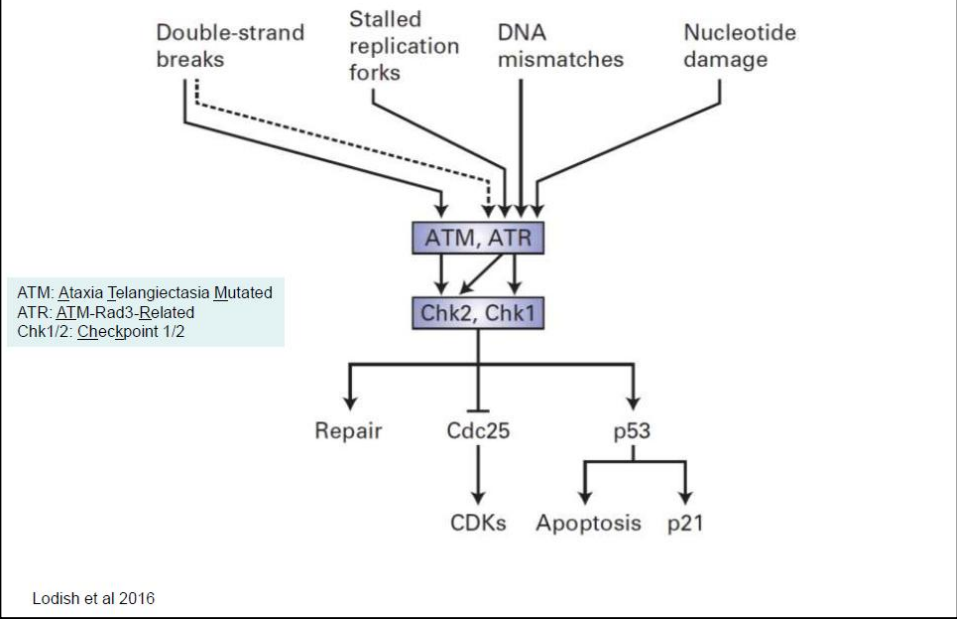
Las kinasas dependientes de ciclinas **CDK4/6** y la **CDK2** se encargan de fosforilar el **RB**

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

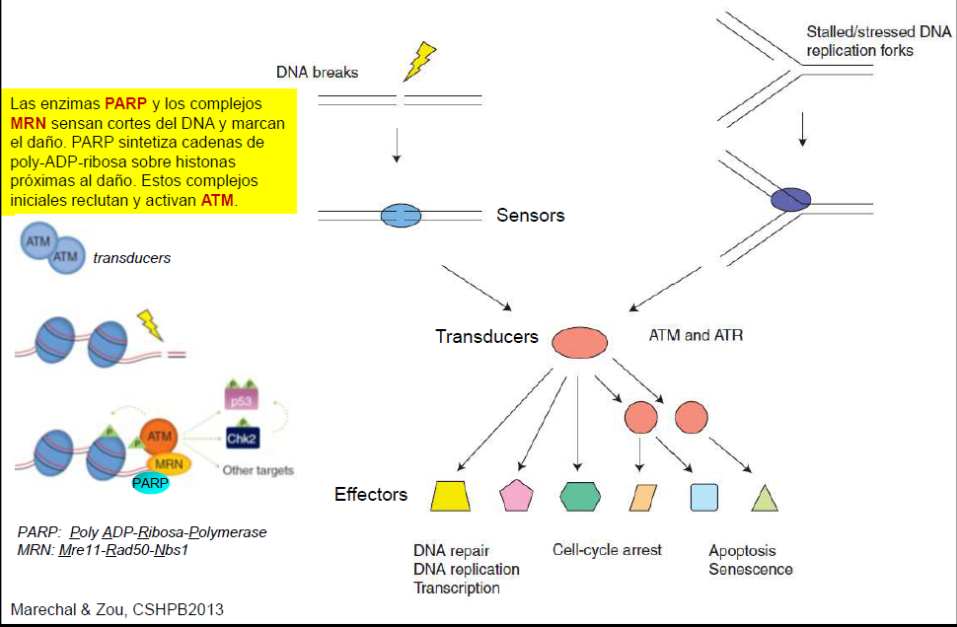




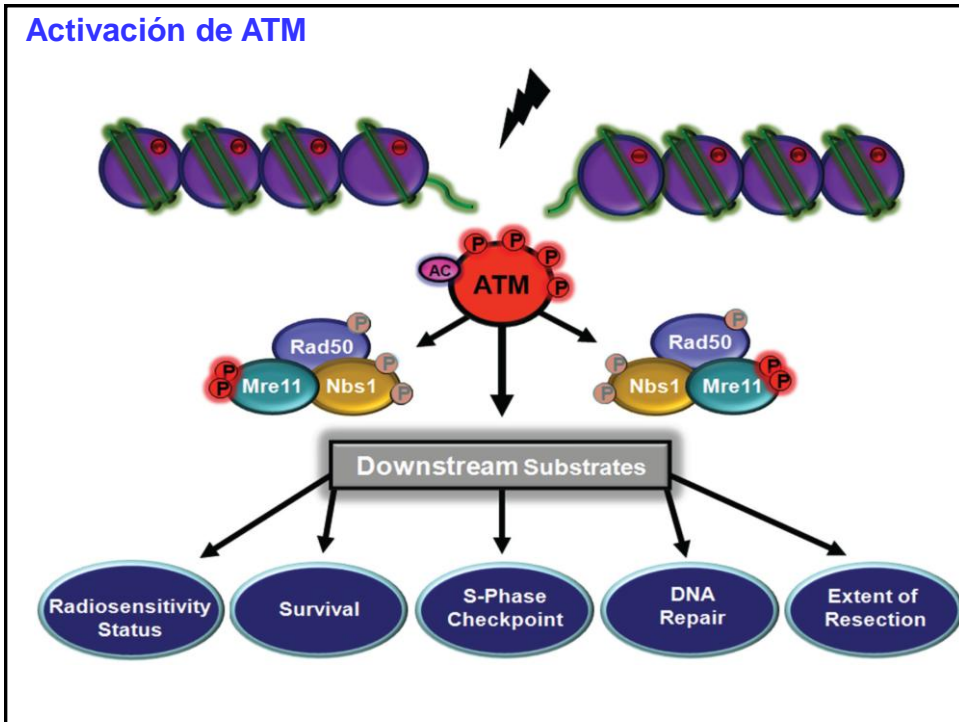
## Sistema de respuesta a alteraciones del ADN (DNA Damage Response, DDR, system)



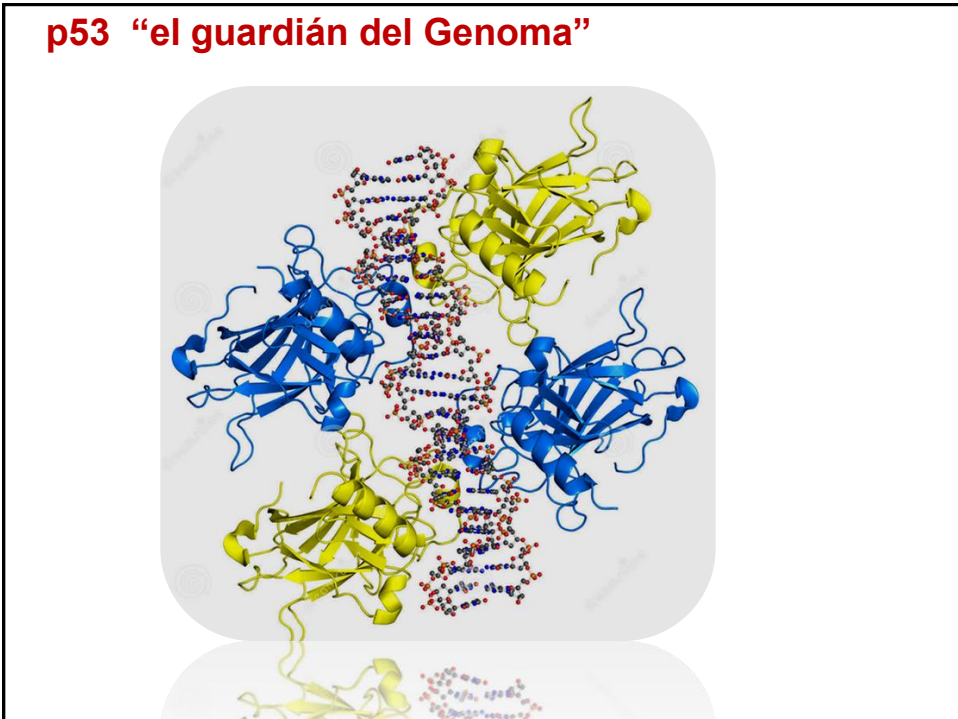
## Diversos tipos de daño al ADN desencadenan el funcionamiento coordinado de mecanismos de reparación y checkpoint



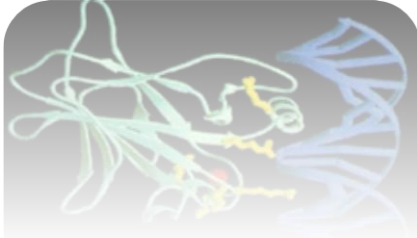
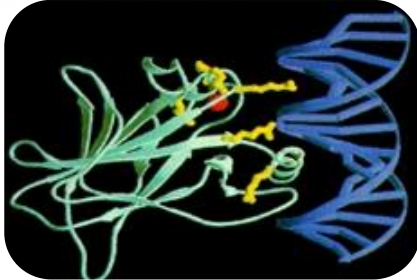
## Activación de ATM



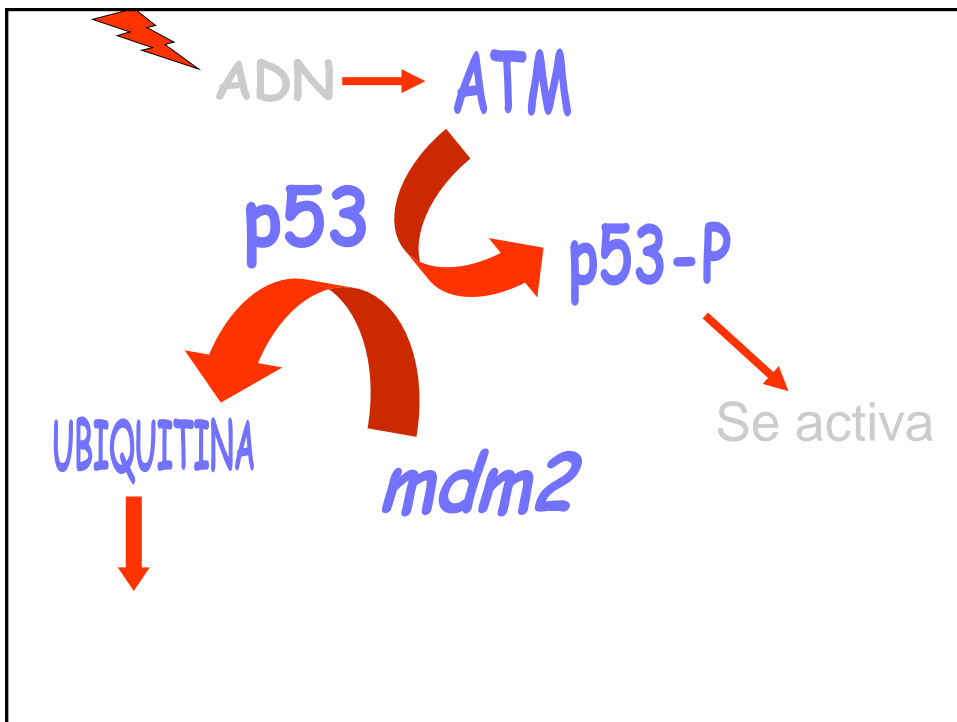
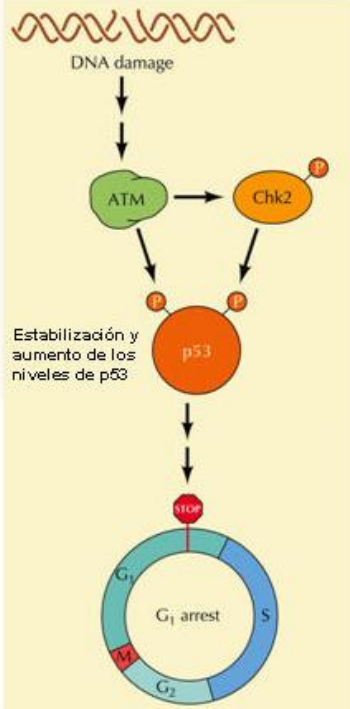
## p53 “el guardián del Genoma”



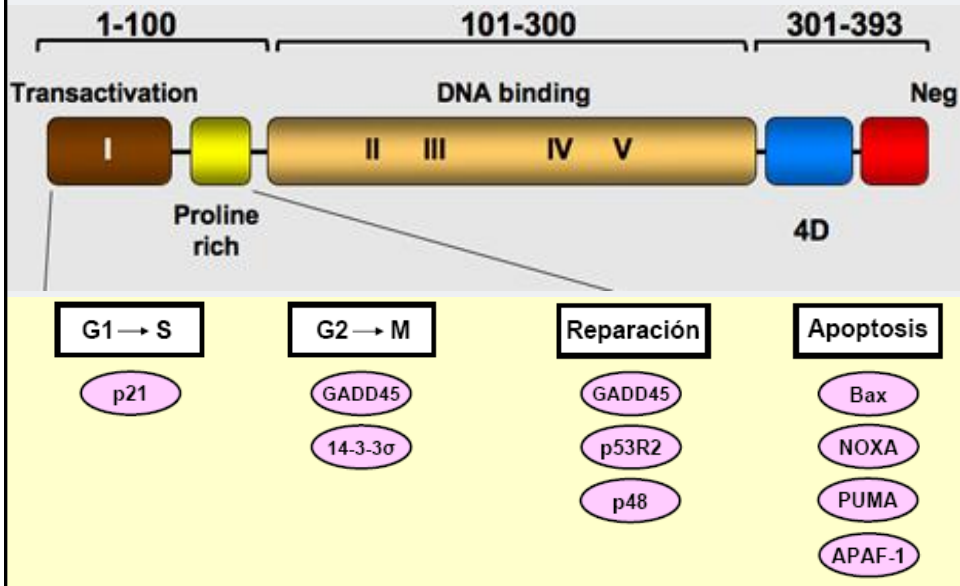
## Papel de p53 en el punto de control G<sub>1</sub>



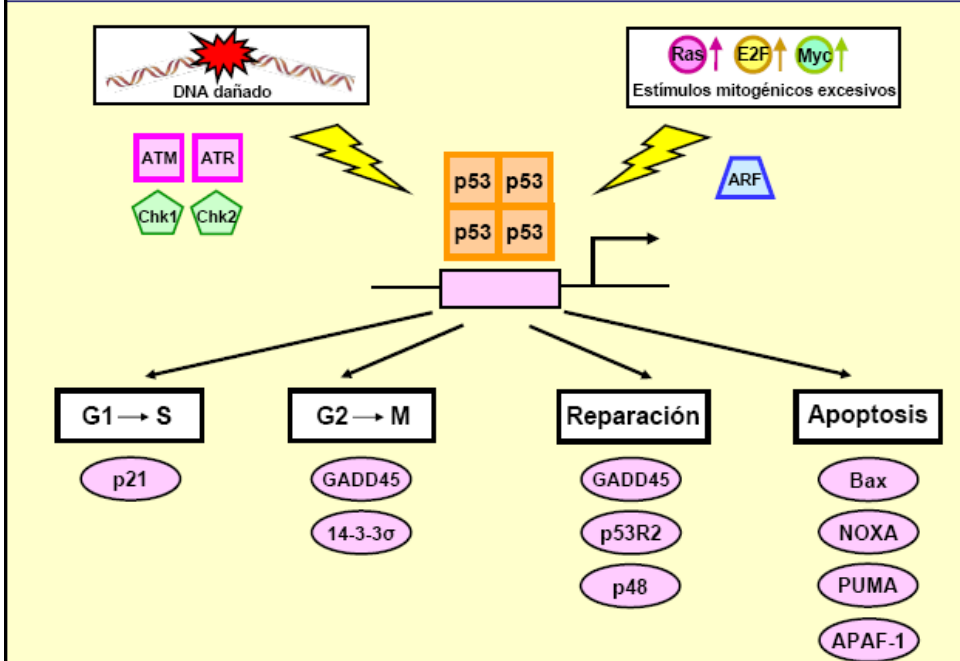
p53 "el guardián del genoma"



## p53 es un factor de transcripción para diversas proteínas

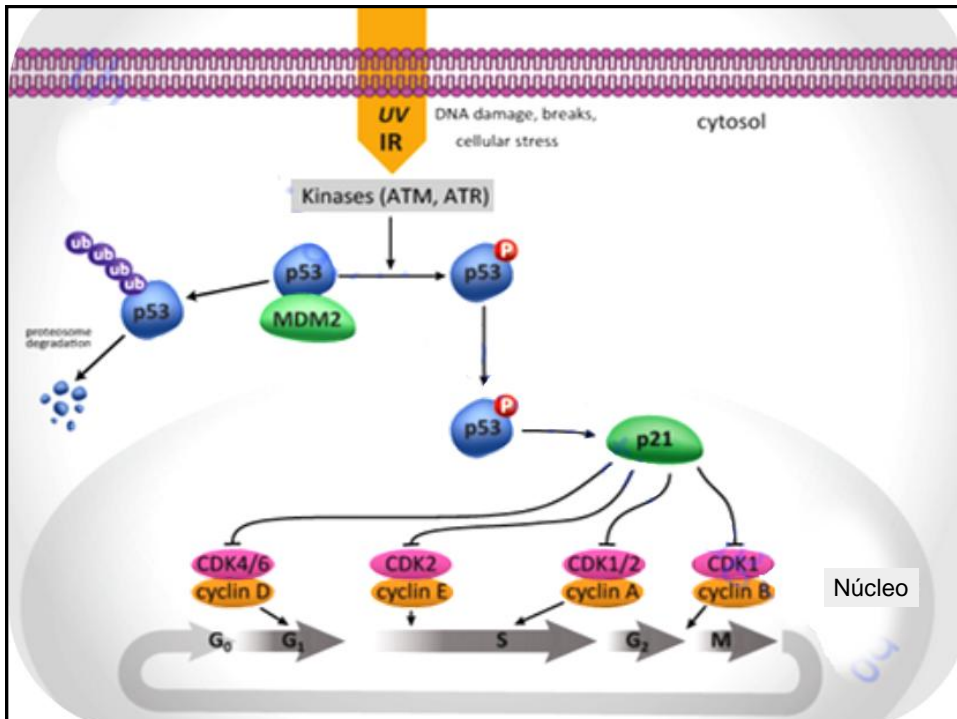
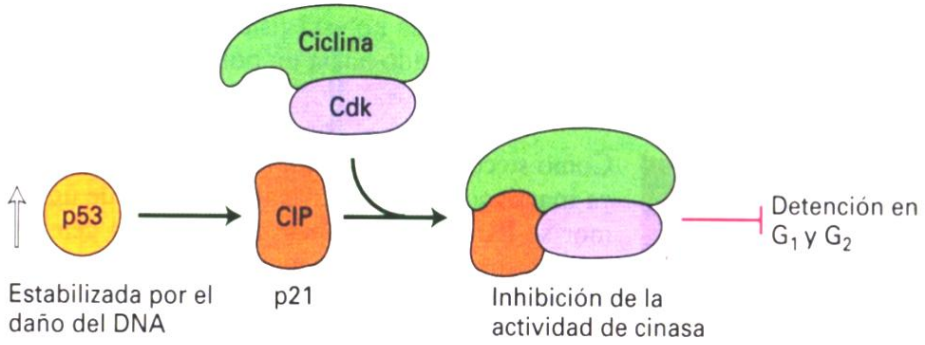


## Regulación del ciclo celular por p53, ATM, ATR, Chk1 y Chk2 (1)

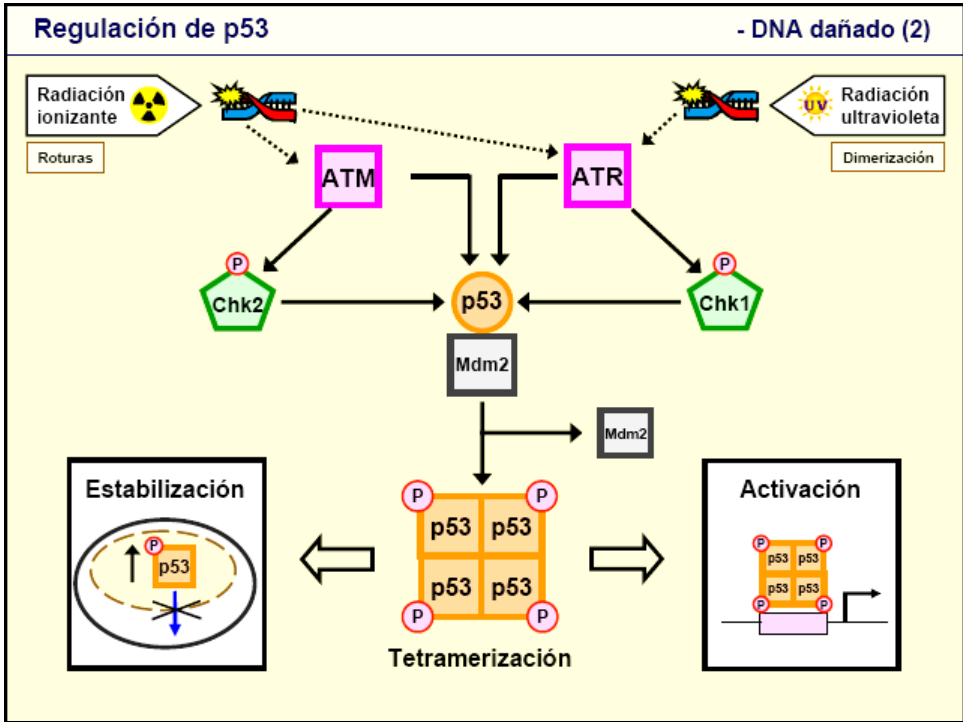
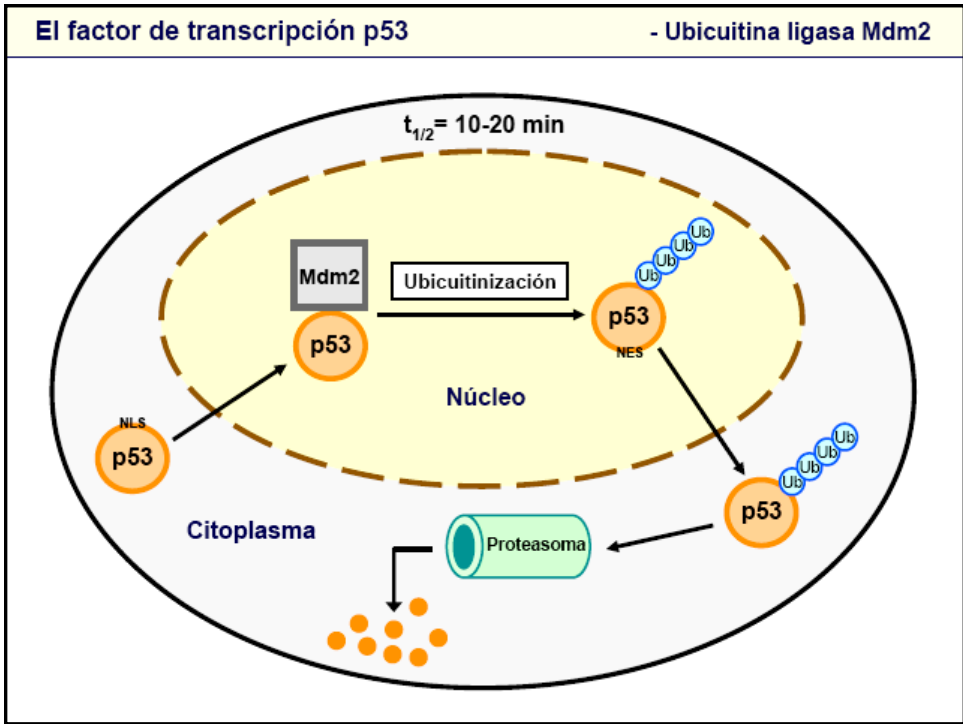




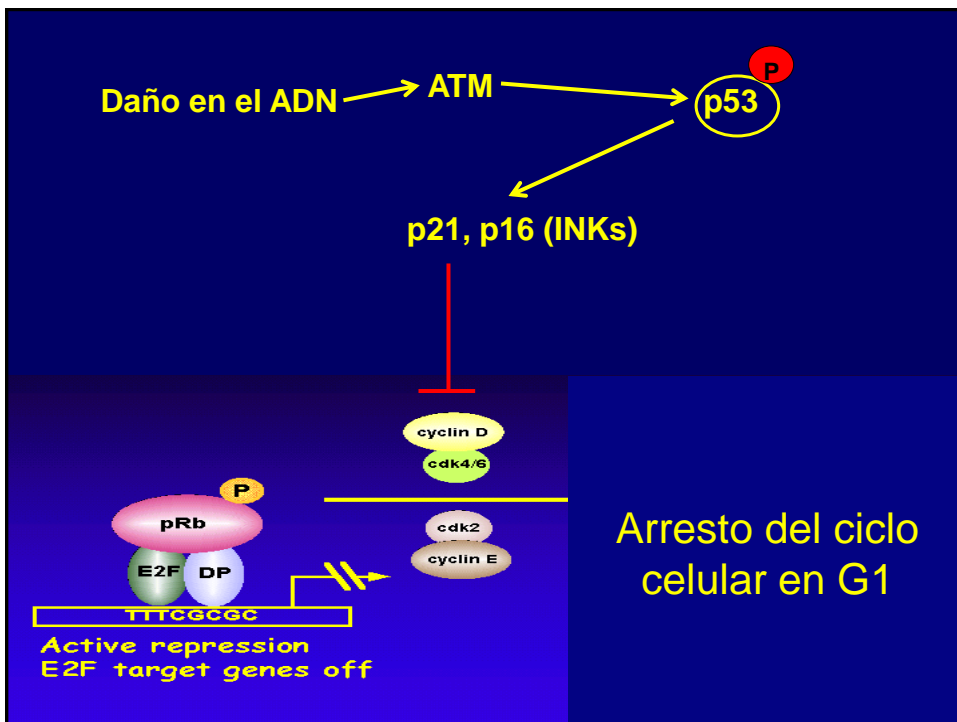
## p53 es factor de transcripción para p21

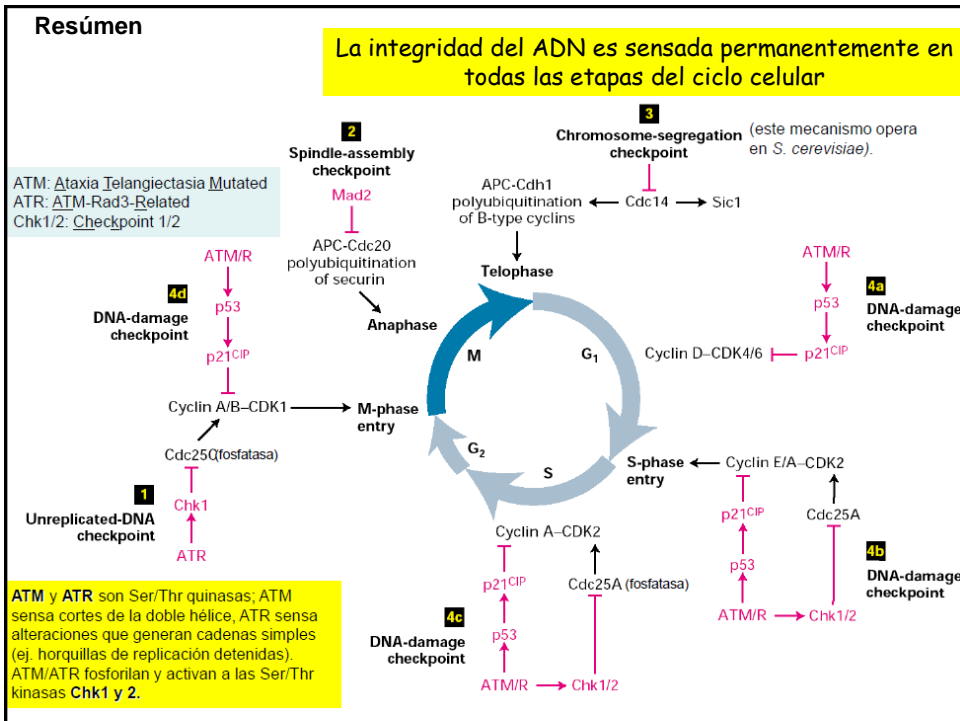
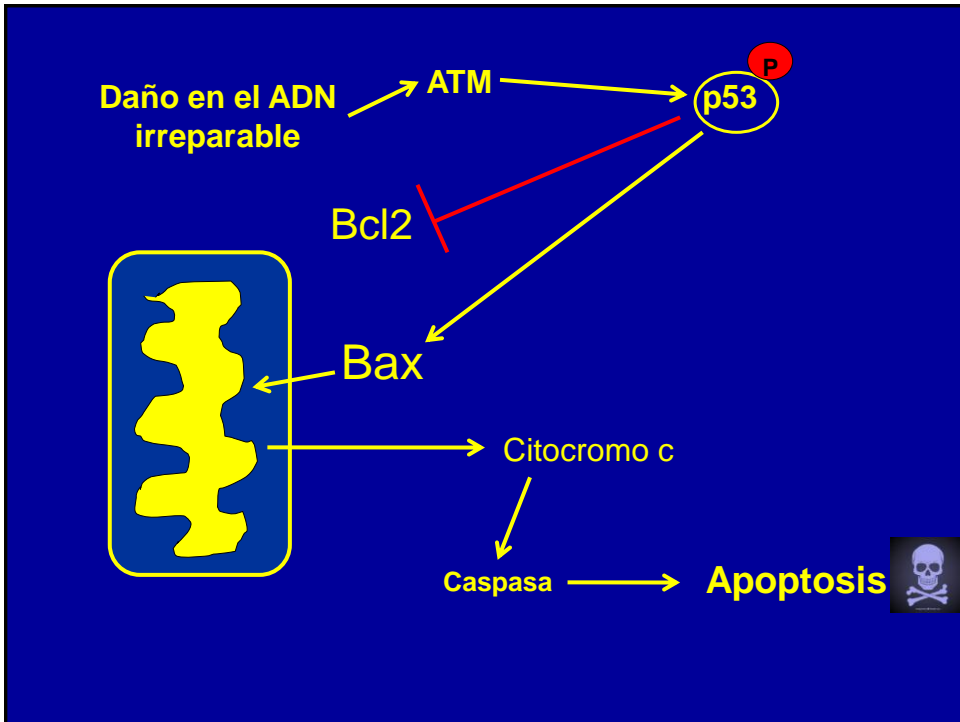




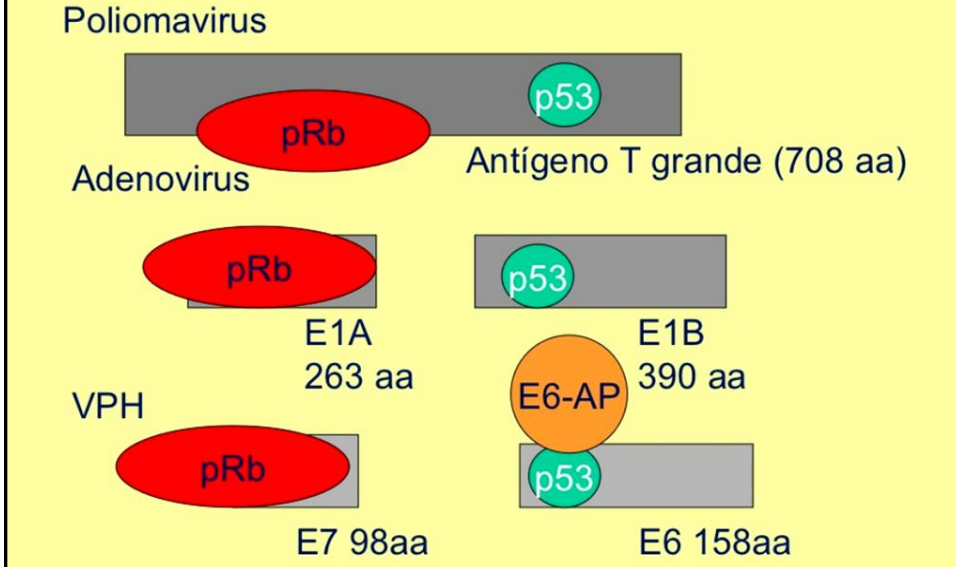


¿Qué relación hay entre p53 y pRb?



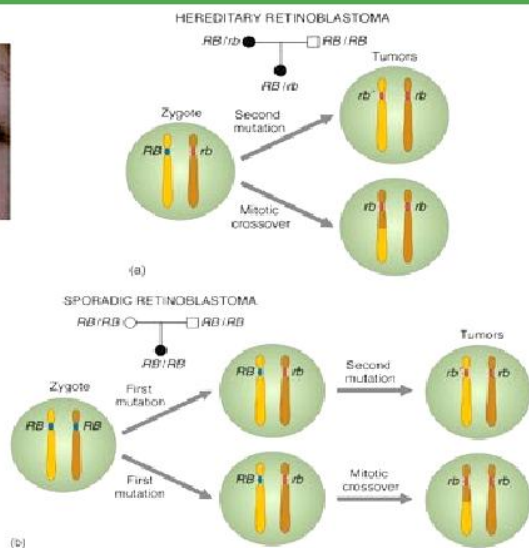


Las proteínas de algunos virus interfieren con el normal funcionamiento de proteínas reguladoras.




GENETICA CLINICA

RETINOBLASTOMA




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

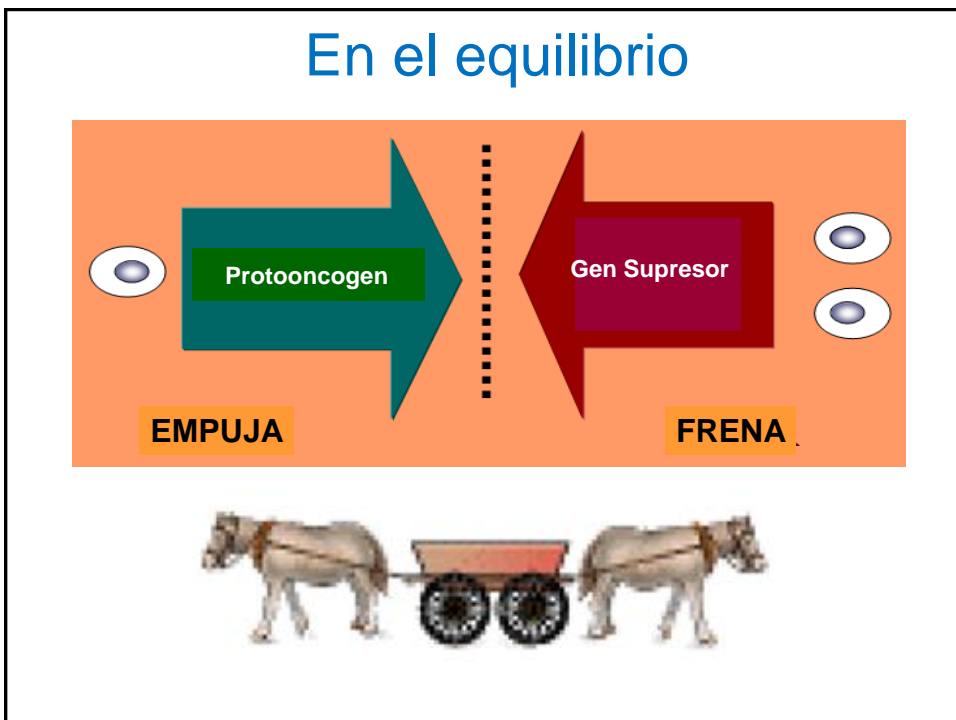
  



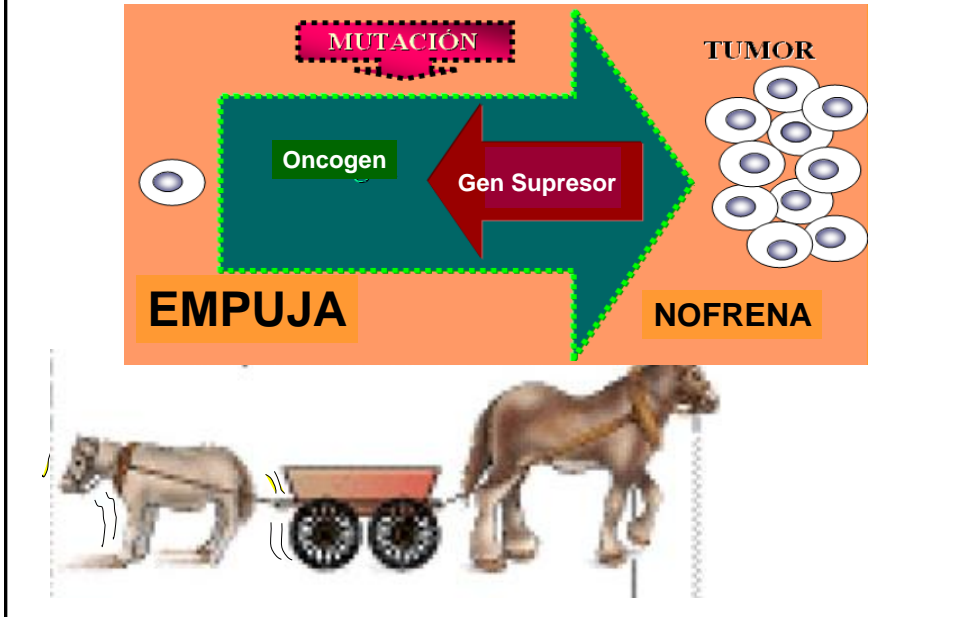
\*Average      Unilateral



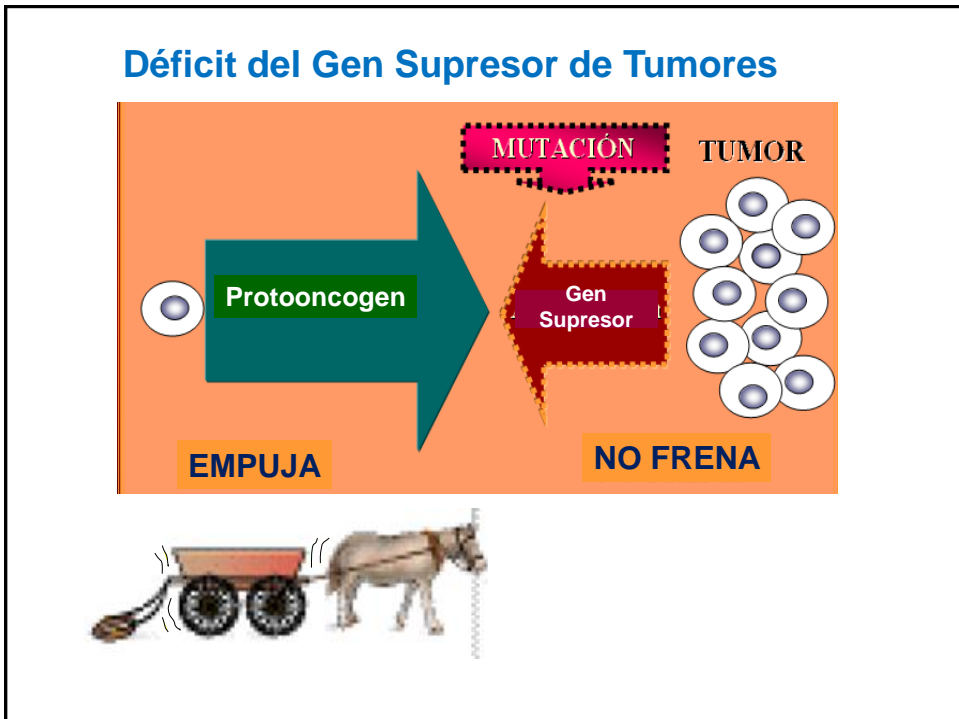
Bilateral



## Alteración en el Protooncogen



## Déficit del Gen Supresor de Tumores



## Resumen de la regulación del ciclo celular por Cdk

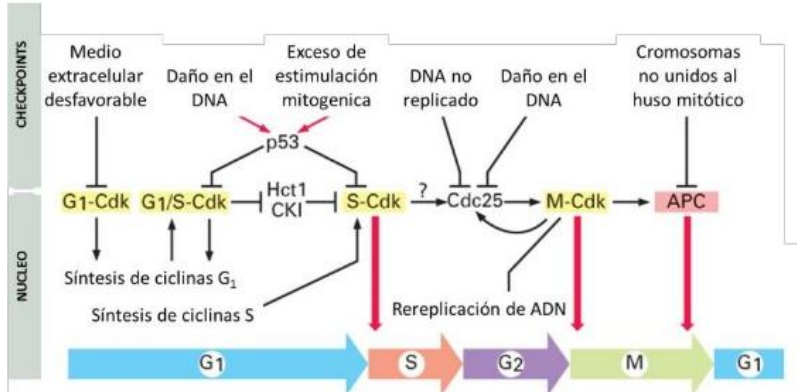


Figure 17-34. Molecular Biology of the Cell, 4th Edition.