

## Soluciones de la serie de ejercicios 6 ( 7.012)

### Pregunta 1

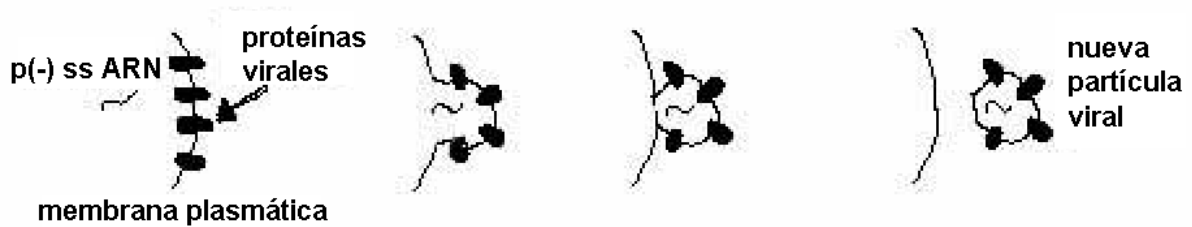
La familia viral *Orthomyxoviridae* contiene los virus de la gripe A, B y C. Estos virus tienen un genoma de ARN (-) de una sola hebra rodeado por una cápsida compuesta por lípidos y proteínas. La infección de las células por un virus de la gripe tiene lugar mediante un proceso de endocitosis mediada por receptor. El virus que actúa como receptor de la entrada viral copota las proteínas glicosiladas específicas de la superficie de las células. Una de las proteínas con cápsida viral, la hemaglutinina (HA), actúa de ligando.

- a) ¿Con qué fin utilizan las células normalmente la endocitosis mediada por receptor?  
*Para internalizar macromoléculas específicas.*
- b) Una vez que el virus de la gripe se encuentra en la célula, lo primero que hace es producir ARNm viral para poder crear proteínas virales.
  - I) ¿Qué componentes necesarios para la transcripción proceden del virus?  
*Polimerasa de ARN y dependiente de ARN. El molde es de origen viral.*
  - II) ¿Qué componentes necesarios para la transcripción proceden del hospedador?  
*Los nucleótidos y la energía proceden de la célula hospedadora.*
- c) Después de la transcripción del ARNm viral, el virus de la gripe utiliza los ribosomas celulares para producir proteínas virales. Los ribosomas pueden encontrarse en libertad en el citosol o bien unidos al retículo endoplasmático. ¿Dónde se encuentran los ribosomas cuando comienza la traducción?  
*Todas las traducciones comienzan en los ribosomas del citosol.*
- d) En el caso de la cápsida viral de la proteína hemaglutinina, la traducción la deben llevar a cabo los ribosomas unidos al retículo endoplasmático. Si se usaran ribosomas libres citosólicos para traducir toda la proteína hemaglutinina, ¿qué efecto tendría esto en la capacidad de las nuevas partículas virales para infectar a otras células? (Véase el dibujo de la página siguiente.)  
*Traducida de esta forma, la proteína hemaglutinina nunca se introduciría en la membrana plasmática de la célula hospedadora. Cuando se empaquetaron las nuevas partículas virales, carecían de hemaglutinina superficial y por lo tanto no tenían el ligando para el receptor de la célula hospedadora y no eran infecciosas.*

Después de que el virus se haya reproducido dentro de la célula hospedadora, comienzan a crecer nuevas partículas virales de la membrana plasmática de la célula para infectar otras células (como se describe abajo).

I) ¿Cuál es el origen de los lípidos en la envoltura viral?  
*Los lípidos proceden de la célula hospedadora.*

II) ¿Cómo se denomina este proceso?  
*Brotación*



## Pregunta 2

a) A menudo, las células de los mamíferos se cultivan en tejidos para estudiar las características de su crecimiento.

I) Si una población asíncrona de fibroblastos se coloca en un plato con disolución que no sea serum, ¿en qué fase o fases del ciclo celular se encontrarían inicialmente?  
*En todas las fases del ciclo celular.*

II) Después de 48 horas, ¿en qué fase o fases del ciclo celular cree que se encontrarían estas células?  
*Todas las células se acumularían en Go.*

III) Después de 48 horas, se reemplaza la disolución de las células por otra que contenga serum. Si el serum añadido sólo tiene un factor de crecimiento epidérmico (EGF) y las células sólo poseen receptores del factor de crecimiento derivados de las plaquetas en su superficie, ¿recibirán estímulos para crecer? Explique su respuesta.  
*No. El receptor PDGF no reconoce el EGF como ligando.*

b) La proteína retinoblastoma (pRb) regula negativamente el factor de transcripción, E2F. Cuando la pRb se une al E2F, éste deja de activar la transcripción de los genes necesaria para pasar de la fase G1 a la fase S. Esto permite garantizar que la reproducción de ADN tenga lugar a su debido tiempo. Algunos individuos son propensos a la enfermedad familiar del retinoblastoma porque han heredado una copia mutante del gen dando lugar a un pRb incapaz de unirse a un E2F.

- I) ¿Qué consecuencia tendría heredar una copia mutante del gen del retinoblastoma en el proceso del ciclo celular?  
*Si la célula tuviera un gen retinoblastoma normal y una pRB resultante funcional, el ciclo continuaría normalmente.*
- II) ¿Qué consecuencia tendría este defecto en el riesgo de desarrollar cáncer?  
*Aumentaría el riesgo de cáncer.*
- c) La proteína pRb se regula por una modificación covalente. La fosforilación de la proteína impide su asociación con el E2F.
- I) ¿En qué fase del ciclo celular se fosforila la pRb por primera vez?  
*Al final de la fase G1.*
- II) ¿Qué consecuencia tiene la fosforilación de la pRb en el proceso del ciclo celular?  
*La fosforilación de la pRb libera el factor de transcripción E2F, que transforma la transcripción de genes cuyas proteínas son necesarias para la fase S. Esto permite a la célula seguir desarrollándose pasado el punto de restricción y completar así el ciclo celular.*
- d) Una vez finalizada la fase S, la función del E2F ya no es necesaria. Es necesario desfosforilar la pRb para que pueda volver a unirse al E2F. Nombre el tipo de enzima responsable de eliminar los grupos de fosfatos de las proteínas.  
*Las fosfatasas eliminan los grupos de fosfatos.*

### Pregunta 3

Un virus puede transformar una célula normal en una cancerígena de varias formas. En 1911, un granjero neoyorquino llevó su preciado pollo a un científico llamado Peyton Rous porque había desarrollado un tumor. Rous determinó que la causa del tumor era un virus. En su honor, este virus se conoce ahora como el virus del sarcoma de Rous (RSV). El RSV es idéntico a un retrovirus no tumorigénico denominado virus de la leucosis aviar con la excepción de que el RSV posee un gen adicional, viral *src* o *v-src*.

RSV= Virus de la Leucosis Aviar + *v-src*

- a) Cuando se examinó la biblioteca de ADN complementario de un pollo usando *v-src* como sonda, se descubrió que el genoma del pollo suele poseer una versión del gen *src*.

I) Sabemos que la tumorigénesis está asociada a la presencia de *v-src*. ¿Cree que el *v-src* actuará como oncógeno o como gen supresor del tumor? ¿Por qué?  
*El fenotipo del tumor asociado al gen v-src es dominante, es decir, una sola copia del gen v-src es suficiente para inducir tumores incluso cuando las células del pollo tienen su propio gen v-src. Esto indica que el v-src es oncógeno.*

II) Teniendo en cuenta que hasta el año 1900 no existía el RSV, trate de explicar como pudo haberse desarrollado a partir del virus de la leucosis aviar.  
*Quizá en algún momento, el virus de la leucosis aviar se integró dentro del genoma del pollo adyacente al gen src normal. En un momento dado, el ADN viral fue suprimido del ADN hospedador para formar partículas virales progénicas. Asimismo, se empaquetó el gen src del pollo. El gen src del virus se mutó y se convirtió en una forma activa; el gen src activo causó una excesiva proliferación celular. Una excesiva proliferación celular de estas células que infectaron el src, portadoras de virus, aumenta la supervivencia del virus.*

b) El virus simio 40 (SV40) forma parte de la familia viral *Poliomavirinae* de ADNds. Una de las proteínas virales producidas por el SV40 se denomina antígeno T. Esta proteína realiza varias funciones esenciales para el virus. Una de ellas es interactuar con las proteínas celulares que regulan el crecimiento, como la pRb y la p53, e inactivarlas.

I) pRb y p53 son \_\_\_\_\_ *supresores del tumor* \_\_\_\_\_.  
(nombre del tipo de proteína vinculada al cáncer)

II)¿Qué consecuencia tendrá la inactivación de la pRb y la p53 en el riesgo de desarrollo de un tumor?  
*Aumentaría el riesgo de desarrollar un tumor.*

#### Pregunta 4

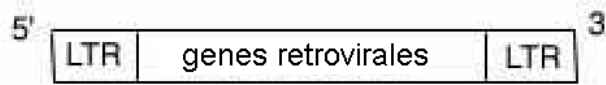
c) Los retrovirus son únicos ya que en sus genomas existe tanto ARN como ADN durante diferentes partes de su ciclo vital. Las partículas de un retrovirus poseen genomas de una doble hebra positiva de ARN, pero una vez que el retrovirus infecta una célula, su genoma se convierte en ADN que puede integrarse en uno de los cromosomas de la célula hospedadora. La localización de la inserción es aleatoria, pero puede tener un gran efecto sobre la célula hospedadora.

I) Si el retrovirus se integra en medio del marco de lectura de un protooncógeno, ¿cree que el riesgo de que se desarrolle un tumor **aumentaría o disminuiría**?  
*Se puede esperar una disminución del riesgo de que se desarrolle un tumor porque se ha inactivado el gen que promueve el crecimiento. (En realidad el*

*riesgo ni aumenta ni disminuye, es decir, no hay ningún cambio en la probabilidad de desarrollo de un tumor)*

- II) Si el retrovirus se integra en medio del marco de lectura de un gen supresor, ¿cree que el riesgo de que se desarrolle un tumor **aumentaría o disminuiría**?  
*Se puede esperar un aumento del riesgo de que se desarrolle un tumor porque se ha inactivado el gen supresor del tumor.*

Los genes de un retrovirus están rodeados por ambas partes por secuencias de una repetición terminal larga (LTR). Cada una posee un fuerte promotor. El promotor LTR 5' se usa para activar la transcripción de los genes virales. Cuando se han integrado en el cromosoma hospedador, el promotor de la LTR3' puede activar la transcripción de los genes hospedadores colindantes.



- III) Si la LTR3' del retrovirus se integra al lado de un gen protooncógeno, ¿esto **estimulará o inhibirá** el desarrollo del tumor?  
*Podría estimular el desarrollo del tumor por el aumento de la transcripción de los genes promotores del crecimiento.*
- IV) Si la LTR3' del retrovirus se integra al lado de un gen supresor del tumor, ¿esto **estimulará o inhibirá** el desarrollo del tumor?  
*Podría inhibir el desarrollo del tumor por el aumento de la transcripción de los genes supresores del crecimiento.*

## Pregunta 5

El número diploide de cromosomas de cualquier organismo se suele denominar 2N. Los gametos (óvulo y espermia en el caso de los humanos) son haploides y contienen un

cromosoma 1N. Los científicos pueden determinar frecuentemente en qué fase del ciclo celular se encuentra una célula basándose en sus cromosomas.

- a) Explique el contenido de cromosomas (o la posible variedad de contenidos) de una célula somática en cada fase del ciclo celular.

G2	4N
Go	2N
G1	2N
M	4N
S	2N – 4N

- b) Los científicos suelen utilizar fármacos para detener las células en fases específicas del ciclo celular. Dos de estos fármacos son la hidroxiurea y la colcemida. ¿En qué fase detiene cada uno de estos fármacos el ciclo celular? ¿Cómo funcionan para causar dicha detención?

*La hidroxiurea detiene las células en la fase S (o justo antes de la fase S) interfiriendo así en la síntesis del ADN.*

*La colcemida detiene las células en la fase M interfiriendo con los microtúbulos.*

- c) ¿Qué fármaco usaría para detener la célula en la metafase? *Colcemida colchicina.*

Dibuje una célula durante la metafase. (Con  $2N=4$  cromosomas)

