

7.012 Serie de ejercicios 6

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 coopta 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?

- 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?

 - II) ¿Qué componentes necesarios para la transcripción proceden del hospedador?

- 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?

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.)

e) 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?
- II) ¿Cómo se denomina este proceso?



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?
- II) Después de 48 horas, ¿en qué fase o fases del ciclo celular cree que se encontrarían estas células?

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.

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?

II) ¿Qué consecuencia tendría este defecto en el riesgo de desarrollar 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?

II) ¿Qué consecuencia tiene la fosforilación de la pRb en el proceso del 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.

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?

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.

b) El virus simio 40 (SV40) forma parte de la familia viral *Poliomavirinae* de ADN de doble hebra. 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 _____.
(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?

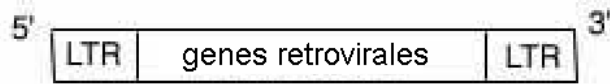
Pregunta 4

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 ARN de una sola hebra positivo, 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 huésped. La localización de la inserción es aleatoria, pero puede tener un gran efecto sobre la célula huésped.

- 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**?

- 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**?

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 huésped, el promotor de la LTR3' puede activar la transcripción de los genes huéspedes colindantes.



- III) Si la LTR3' del retrovirus se integra al lado de un gen protooncógeno, ¿esto **estimulará o inhibirá** el desarrollo del tumor?
- IV) Si la LTR3' del retrovirus se integra al lado de un gen supresor del tumor, ¿esto **estimulará o inhibirá** el desarrollo del tumor?

Pregunta 5

El número diploide de cromosomas de cualquier organismo se suele denominar $2N$. Los gametos (óvulo y espermatozoides 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
 - G0
 - G1
 - M
 - S

- 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 una de estos fármacos el ciclo celular? ¿Cómo funcionan para causar dicha detención?
- c) ¿Qué fármaco usaría para detener la célula en la metafase?
Dibuje una célula durante la metafase. (Con $2N=4$ cromosomas)