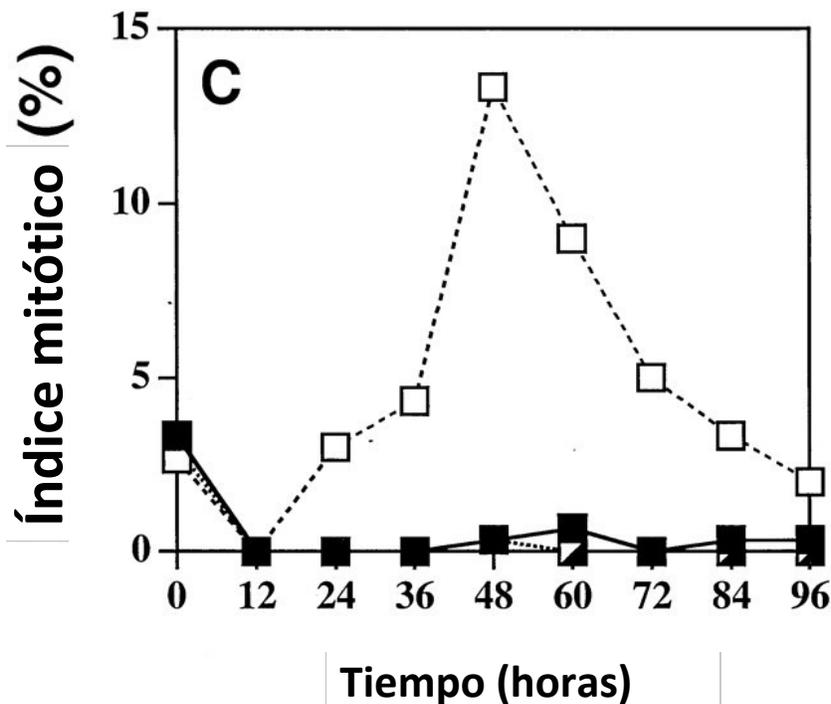




CÓMO UTILIZAR ESTE RECURSO

Muestre la figura a sus estudiantes junto con el pie de figura y los antecedentes. Las secciones “Interpretando la gráfica” y “Preguntas para la discusión” brindan información adicional y sugieren preguntas que puede utilizar para guiar una discusión en clase sobre las características de la gráfica y lo que se muestra en ella.

Radiación γ



Pie de figura: Una o dos copias del gen p53 fueron eliminadas en una línea de células humanas. Las células fueron expuestas a radiación gama (γ) para dañar su ADN y luego se monitoreó la proporción de células que iniciaron la mitosis (división celular). Los cuadros sombreados representan células con dos copias del gen p53 (el estado normal). Los cuadros semi-sombreados representan células con una sola copia del gen p53. Los cuadros sin sombreado representan células en las que ambas copias del gen p53 fueron eliminadas. El índice mitótico es la proporción de células que se encuentran en mitosis.

ANTECEDENTES

La proteína p53, conocida como “el guardián del genoma”, es un supresor tumoral que desempeña un papel importante en la interrupción de la división celular (mitosis) cuando ocurre un daño en el ADN. La proteína p53 detiene el ciclo celular en dos posibles puntos: antes de la replicación del ADN (entre las fases G_1 y S) y antes de la división celular (entre las fases G_2 y M). La interrupción del ciclo celular en estos puntos impide la división de células que contienen ADN dañado. Esto es importante porque los daños severos en el ADN pueden resultar en cáncer. De hecho, el gen p53 está mutado en el cáncer con mayor frecuencia que cualquiera de los otros 20,000 genes humanos. Comprender más a fondo el papel de la p53 en el ciclo celular puede, por lo tanto, mejorar nuestra comprensión sobre el cáncer y quizá guiarnos en el diseño de nuevas formas de tratamiento.

P53 y el ciclo celular

En este estudio, los investigadores estudiaron el papel de la p53 en el punto de control entre las fases G₂ y M. Normalmente, cada célula contiene dos copias de cada gen, una copia heredada de la madre y la otra heredada del padre. Los investigadores usaron ingeniería genética para crear dos líneas celulares: en una de ellas eliminaron solo una de las copias del gen *p53* y en la otra eliminaron ambas copias. También mantuvieron células de la línea original, en las que ambas copias del gen *p53* están presentes. Luego expusieron las tres líneas celulares a radiación gama, la cual daña el ADN, y observaron cómo esta exposición afectó la división celular. Los investigadores determinaron el índice mitótico, o sea la proporción de células en mitosis, en cada línea celular cada 12 horas durante cuatro días. El índice mitótico se midió fijando o preservando una muestra de células y tiñéndolas con un colorante fluorescente que colorea el ADN (Hoechst). Con un microscopio se identificaron y contaron las células con cromosomas condensados. La presencia de cromosomas condensados indica que las células se encontraban en mitosis en el momento en que fueron fijadas.

INTERPRETANDO LA GRÁFICA

La figura muestra el índice mitótico, o proporción de células realizando mitosis (eje *y*), en diferentes tiempos (eje *x*) tras haber expuesto las células a radiación gama. Se incluyen datos de una línea celular con dos copias del gen *p53* (cuadros sombreados), una línea celular con una sola copia del gen *p53* (cuadros medio sombreados) y una línea celular sin el gen *p53* (cuadros sin sombreados).

Los resultados muestran que las células con dos copias del gen *p53* (el estado normal) no entran en mitosis por al menos 96 horas después de haber sido expuestas a radiación gama. Este retraso permite a las células corregir el daño en el ADN o llevar a cabo la apoptosis (muerte celular). La línea celular con una copia del gen *p53* mostró la misma tendencia que el tipo celular original. Esto demuestra que una sola copia del gen *p53* es suficiente para que las células se comporten de manera típica.

En contraste con estas dos líneas celulares, una fracción mucho mayor de células de la línea celular sin *p53* (cuadros sin sombreados) llevó a cabo la mitosis después de la irradiación. Este resultado sugiere que la *p53* desempeña un papel regulador del ciclo celular, evitando que las células con daños en el ADN proliferen. La *p53* debe estar activando un “punto de control” que bloquea la entrada de las células a la fase de mitosis. La línea celular sin el gen *p53* comienza a llevar a cabo la mitosis alrededor de las 24 a 48 horas después de la irradiación.

Nótese que la mayoría de las células sin el gen *p53* (cuadros sin sombreados) no iniciaron la mitosis sino hasta las 48 horas después de su exposición a la radiación gama. Considerando que un ciclo celular humano dura típicamente alrededor de 24 horas, este retraso en el comienzo de la mitosis podría sugerir que otras proteínas involucradas en el ciclo celular también contribuyen a retrasar o impedir la mitosis después de un daño en el ADN, incluso en ausencia de la *p53*.

Consejo didáctico: Pida a sus estudiantes que expliquen las partes de la gráfica según corresponda:

- Tipo de gráfica: Gráfica de líneas
- Eje X: Número de horas después de que las células fueron expuestas a radiación gama.
- Eje Y: Índice mitótico (la proporción de células que están realizando mitosis)

PREGUNTAS PARA LA DISCUSIÓN

- ¿Qué tendencias notas en esta gráfica?
- ¿Qué línea(s) celular(es) representa(n) el funcionamiento normal de la proteína *p53*?
- ¿Cuántas copias del gen *p53* necesitan las células para funcionar apropiadamente? Utiliza evidencias de la figura para apoyar tu afirmación.
- Haz una predicción sobre lo que podría suceder a nivel celular y a nivel individual si una persona tiene una copia mutada del gen *p53*. ¿Qué pasaría si la persona tiene dos copias mutadas del gen *p53*?

P53 y el ciclo celular

- ¿Qué papel desempeña la proteína p53 en la división celular según la figura?
- ¿Por qué se utilizó radiación gama en este experimento?
- ¿Por qué crees que, en la línea celular que llevó a cabo la mitosis, hubo un retraso en el inicio de la mitosis después de la exposición a la radiación gama?
- ¿Por qué crees que, en la línea celular que llevó a cabo la mitosis, sólo una fracción de las células lo hizo y no el 100% de ellas?
- ¿En qué punto en el tiempo hubo el porcentaje más alto de células llevando a cabo la mitosis? Compara esto con la duración de un ciclo celular humano típico: 24 horas. ¿Qué factor podría ser responsable de esta demora en comenzar la mitosis?
- ¿Cómo investigarías si el ligero incremento en el índice mitótico a las 60 horas de las células con dos copias normales del gen *p53* es significativo estadísticamente?
- ¿Cómo diseñarías un experimento de seguimiento para determinar si otras proteínas, además de la p53, desempeñan un papel regulador en la división celular después de un daño en el ADN?

FUENTE

Figura 2C. F. Bunz *et al.* (1998) Requirement for p53 and p21 to Sustain G2 Arrest After DNA Damage. *Science* 282 (5393), 1497-1501. <http://science.sciencemag.org/content/282/5393/1497.full>

Artículo con anotaciones para uso en el aula de *Science in the Classroom*:

<http://www.scienceintheclassroom.org/research-papers/arrested-development-when-cells-make-mistakes>

AUTORÍA

Natalie Dutrow, PhD, Judge Memorial Catholic High School, Utah

Editado por Bert Vogelstein, MD, Johns Hopkins Medical School, Paul Beardsley, PhD, Bridget Conneely y Jessica Johnson, HHMI

Traducción al español por: C. Gerardo González R., ITESM Preparatoria Santa Fe