

## Investigación

# La proteína del retinoblastoma en las plantas

Ileana Echevarría-Machado<sup>1,2</sup>, Víctor M. Loyola-Vargas<sup>1</sup> y S.M. Teresa Hernández-Sotomayor<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Bioquímica y Biología Molecular de Plantas, Centro de Investigación Científica de Yucatán, Calle 43 No. 130, Col. Chuburná de Hidalgo, Mérida 97200, Yuc., México. Tel: (99) 81-3966; Fax: (99) 81-3900; E-mail: ths@cicy.mx

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Ciencias Agrícolas, Gaveta Postal 1, San José de las Lajas, La Habana, Cuba

Recibido el 8 de agosto del 2001; aceptado el 30 de noviembre del 2001

**Resumen.** La proteína del retinoblastoma regula la transición G1/S en los mamíferos y forma parte de un mecanismo de transducción de señales que conecta el reloj del ciclo celular con la maquinaria transcripcional de la célula. Recientemente se detectó en las plantas y se sugiere que puede tener una participación importante en los procesos de proliferación celular, desarrollo e infección viral; por lo que el conocimiento de su función podría ser una ayuda valiosa en la comprensión de estos procesos en los vegetales.

**Palabras claves:** Proteína del retinoblastoma, plantas, ciclo celular.

**Abstract.** Retinoblastoma protein regulates the G1/S transition in mammals and it is part of signal transduction mechanism that connects cellular cycle clock with cellular transcriptional machinery. Recently it was detected in plants and it is suggested that it should play an important role in cellular proliferation, plant development and viral infection processes; for this reason, knowledge its function could be a valuable tool in the comprehension of this kind of process in plants.

**Keywords:** Retinoblastoma protein, plants, cellular cycle.

## Introducción

En todos los organismos eucarióticos la proliferación celular requiere de una adecuada coordinación, en tiempo y orden, de los eventos del ciclo celular, así como de la acción concertada de diferentes efectores actuando tanto positiva como negativamente. La transición de una fase a otra dentro del ciclo celular es regulada por las cinasas dependientes de ciclinas, las cuales son una familia de proteínas cinasas que fosforilan en residuos de serina/treonina y que requieren asociarse a las ciclinas para realizar su función. Los efectores, a través de una cascada de señalización, pueden modificar la actividad de estas cinasas, regulando de esta manera los eventos del ciclo celular [1]. Las levaduras y los mamíferos han sido los modelos más estudiados para elucidar los componentes que se encuentran involucrados en la regulación de la división celular [2].

Si bien, superficialmente, el ciclo de división celular en las plantas es similar al de los otros organismos superiores, existen diferencias importantes con respecto al de los animales. La vía en que la división celular se integra dentro del desarrollo es diferente; en los animales la forma del organismo está determinada en el embrión y lo que ocurre es una migración celular, en el organismo maduro la división celular reemplaza células perdidas o dañadas. Las plantas en cambio, pueden continuar creciendo y alteran su forma a través de su ciclo de vida por divisiones celulares en regiones especializadas conocidas como meristemas y por el subsecuente desarrollo de tejidos y órganos, mas no ocurre migración celular. También las plantas tienen tejidos que pueden pasar por períodos alternados de crecimiento (y división celular) y dormancia.

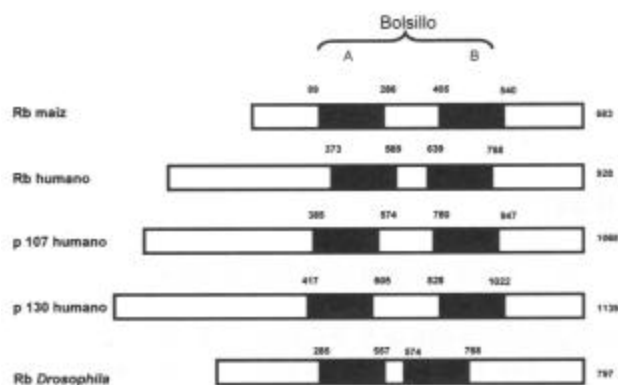
Estas diferencias en ambos organismos eucarióticos pudieran estar reflejadas en las diferentes vías de control del ciclo celular [3].

En las plantas la división celular constituye un proceso de una importancia vital, no solo para el crecimiento vegetal sino también para el desarrollo. Durante la división celular la planta toma decisiones críticas que conducen a la diferenciación celular; el plano de división también puede determinar la función de la progenie en el cuerpo de la planta. Por todas estas razones es muy importante entender cómo se regula la división celular durante el desarrollo vegetal.

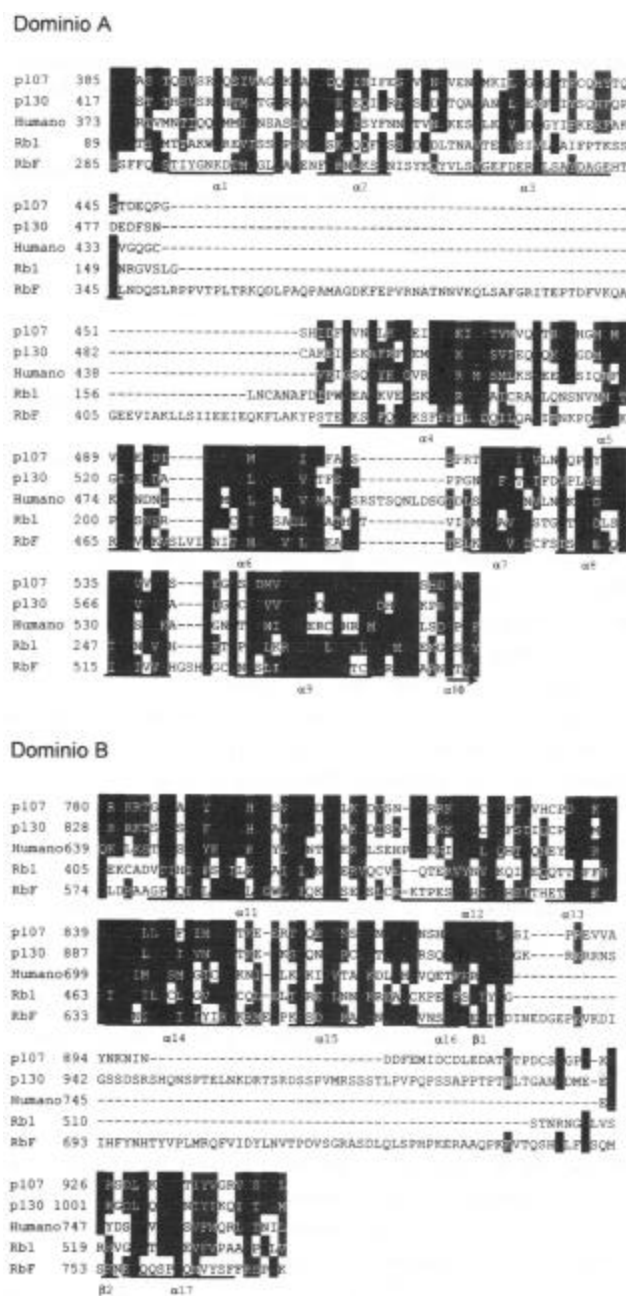
Aunque en los últimos años se han hecho esfuerzos por detectar los componentes de la maquinaria del ciclo celular en las plantas, aún se desconoce gran parte de éste.

La proteína del retinoblastoma (pRb) es un componente importante del ciclo de división celular, ya que forma parte de un mecanismo de transducción de señales que conecta el reloj del ciclo celular con la maquinaria de la transcripción de la célula. Su descubrimiento se llevó a cabo durante los estudios de varios cánceres humanos. En este tipo de células esta proteína se encuentra mutada. La pRb regula la transición G1/S en los mamíferos, etapa en la cual ejerce la mayor parte o quizás todo su efecto y de esta forma su enorme papel en los procesos de división y diferenciación celular [4].

Con el descubrimiento de los numerosos eslabones que participan en la regulación del ciclo celular en células vegetales, comenzaron a surgir diferentes evidencias que sugerían la posible existencia de esta proteína en las plantas [5]. En la actualidad se han aislado varios genes de maíz [6; 7; 8], tabaco [9], *Chenopodium* [10] y *Arabidopsis* [11] que codifican



### Figura 1A



### Figura 1B

En esta revisión se analizan algunos aspectos básicos sobre esta proteína y su función en las células de los mamíferos, y se hace una reseña sobre su descubrimiento y su posible función en las células vegetales.

## La proteína del retinoblastoma: descubrimiento y características estructurales

Estudios posteriores sugieren que esta proteína es fundamental en el control de la replicación del ADN de la célula y en la transición entre las fases G1 y S del ciclo celular. Dada su interacción con otras proteínas, ella puede prevenir la proliferación celular no controlada y por lo tanto le permite tener una función fundamental como supresora de tumores [5].

Esta familia de proteínas contiene el dominio A y el dominio B, los cuales juntos forman el llamado dominio bolsillo A / B ("pocket A/B").

La longitud del dominio A no varía de forma importante entre las especies, ésta se encuentra en un rango de entre 188 y

**Fig. 1.** (A) Comparación de la organización de los dominios entre los miembros de la familia pRb de humanos, de plantas y de *Drosophila*. (B) Alineamiento de las secuencias del dominio A y B presentes en estas proteínas. Los aminoácidos idénticos se representan en negro y los aminoácidos homólogos se representan en grises. Las regiones subrayadas dentro de los dominios A y B indican las estructuras  $\alpha$ -hélice y  $\beta$ -plegada, según [9], deducidas a partir del análisis de cristalización [12]. Los números de accesoión de las secuencias usadas en este estudio fueron: p107 (AAA02489), p130 (AAB29227), Rb de humanos (Humano, AAA69807), Rb de maíz (Rb1, CAA67422), Rb de *Drosophila* (RbF, CAA65661).

197 residuos aminoacídicos (Fig. 1 A y B); sin embargo, este dominio en la proteína de *Drosophila* tiene una longitud mayor (279 residuos) (Fig. 1 A), lo cual se observa con la presencia de numerosos residuos aminoacídicos intercalados que no están presentes en las proteínas de las demás especies (Fig. 1 B).

La longitud del dominio B, aunque un poco más variable comparada con la del dominio A, se encuentra en un rango de entre 129 hasta 194 residuos entre las especies (Fig. 1 A y B). Estos dominios se encuentran flanqueados por los dominios amino y carboxilo terminal (Fig. 1 A).

Todos los miembros de la familia tienen una cadena peptídica de longitud variable entre los dominios A y B (Fig. 1 A). La conservación de estos dominios también se observa en su estructura tridimensional (Fig. 1 B), particularmente para dos grupos de residuos en la superficie. Uno es el sitio de unión LXCXE, localizado en el dominio B y consiste de una hendidura hidrofóbica rodeada por un borde cargado positivamente; el otro sitio está localizado en la interfase entre los dominios A y B [12]. En estos residuos, responsables de las estructuras tridimensionales conservadas, se han acumulado gran parte de las mutaciones genéticas detectadas en esta proteína y que se encuentran presentes en la mayoría de los tumores humanos [13].

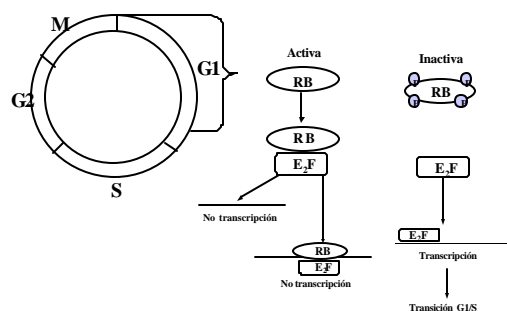
Las proteínas detectadas en el maíz también presentan estos dominios conservados [6, 7]. Una característica distintiva en éstas es la presencia de un dominio amino terminal corto (Fig. 1 A). La caracterización funcional de estos dominios, menos conservados en las plantas, podría conducir a la identificación de nuevos componentes regulatorios [7].

En el alineamiento presentado (Fig. 1 B) se observa que estos dominios se encuentran conservados tanto en las plantas como en los animales (50-65 % de similitud) [13]; sin embargo, la proteína en su totalidad se encuentra poco conservada; las pRb de maíz y de humanos únicamente tienen entre un 28 y 30 % de similitud [5]. Este grado de diferencia pudiera indicar la participación de la pRb en la regulación de un evento muy particular en los procesos de crecimiento y diferenciación en las células vegetales.

En *Drosophila* también se ha detectado la presencia de una pRb, siendo la región entre los dominios A y B más pequeña que la que se encuentra presente en las proteínas de maíz y de humanos (Fig. 1 A). La existencia de la pRb en estos tres tipos de organismos sugiere que esta proteína pudiera ser un componente común de los organismos multicelulares que evolucionó antes de la divergencia de los animales y las plantas.

### Regulación de la pRB en el ciclo celular de los mamíferos

La pRb es una molécula abundante en el núcleo de las células de los mamíferos. Debido a que esta proteína fue descubierta primariamente en estos organismos y por los intensos estudios llevados a cabo para buscar su relación con los tumores humanos, en estos momentos se cuenta con un modelo para poder explicar cómo muchas señales, positivas y negativas, convergen en la pRb, para a través de ella poder regular la proliferación celular.



**Fig. 2.** Modelo para el control de la progresión del ciclo celular por la pRb. La pRb en un estado fosforilado se representa por P, de esta forma se encuentra en un estado inactivo que no permite su unión con E2F, por lo que el mismo puede unirse a los promotores y permitir la transcripción de los genes. La pRb activa (desfosforilada) puede atrapar al E2F impidiéndole la transcripción de los genes directa o indirectamente.

Para lograr entender cómo podría estar funcionando la pRb en las plantas, es importante que consideremos algunas de las funciones más importantes de esta proteína, las cuales han sido descritas ampliamente en los mamíferos.

En las células normales los niveles de esta proteína prácticamente no varían, sin embargo, presenta cambios muy importantes en su estado de fosforilación. La pRb ejerce su mayor, y quizás todo su efecto, en una ventana definida de tiempo: los primeros dos tercios de la fase G1 del ciclo celular; en este tiempo las células de los mamíferos deciden si continúan con el ciclo o se detienen (estado quiescente) [4].

En la fase G1 del ciclo celular de las células de mamíferos, se encuentra un punto discreto en el tiempo, el cual se conoce como punto de restricción o punto R. En este punto se regula el tamaño celular así como otras señales intracelulares (como sucede en eucarióticos unicelulares, como la levadura), también se integran una multitud de señales extracelulares, tales como factores del crecimiento, mitógenos, antimitógenos, factores de diferenciación, etc.

En estos momentos, se puede continuar en la transición del ciclo celular si existen las condiciones que lo favorezcan o se pasa a un estado de quiescencia; después de que la célula pasa por este punto, deja de ser sensible a estos factores [1].

Al inicio de la fase G1, pRb se encuentra hipofosforilada; sin embargo, en las células que se encuentran al final de esta fase se encuentra hiperfosforilada y permanece en este estado a través del resto del ciclo celular, perdiendo sus grupos fosforos solo después que la célula sale de la mitosis (Fig. 2) [14].

La unión de la pRb con otras proteínas, incluyendo varias proteínas que regulan genes importantes en el ciclo celular, depende de su estado de fosforilación. Goodrich *et al.*, propusieron un modelo en el cual pRb participa en la regulación del ciclo celular al secuestrar proteínas celulares vitales para la síntesis del ADN y/o progresión del ciclo celular, en un período de tiempo dado durante la fase G1 [15].

En el mismo año Chellappan *et al.*, demostraron que esta proteína forma un complejo con el factor de transcripción E2F y que esto únicamente sucedía con la forma hipofosforilada de

pRb [14]. Al darse la interacción pRb-E2F, estos autores proponen que se produce una inactivación del factor E2F. Este factor de transcripción se identificó originalmente como un componente asociado a la proteína de un adenovirus [14]. Actualmente se sabe que varios genes contienen en su secuencia de control sitios para la unión de E2F, la cual se requiere para su transcripción; dentro de ellos se encuentran los genes que codifican para la ADN polimerasa  $\alpha$  y para la cinasa dependiente de ciclina (cdc2) [16], las cuales son necesarias para que se lleve a cabo el ciclo celular.

Para complicar aún más esta situación, existen resultados que sugieren que pRb puede actuar *in situ* en los promotores transcripcionales a través de su unión a E2F, de modo que esta unión pudiera convertirse en un complejo activo que inhibe la transcripción (Fig. 2) [17].

En este sentido se ha propuesto que pRb, al inducir cambios en la estructura de la cromatina, cercana o en los alrededores del promotor, puede reprimir activamente la transcripción [18]. Se ha sugerido que en este mecanismo de represión, la histona desacetilasa tiene una función central. Existen evidencias que indican la formación de un complejo represor pRb-histona desacetilasa durante las fases iniciales de G1; este complejo interactúa con E2F (pRb-histona desacetilasa- E2F) y se une a los promotores de genes específicos de la fase S. La histona desacetilasa, desacetila entonces los nucleosomas alrededor del promotor, induciendo un cambio en la conformación de la cromatina, lo que resulta en una detención de la transcripción. Regulaciones de este tipo a nivel de remodelamiento de la cromatina, podrían conducir a un control adecuado entre crecimiento (división celular) y diferenciación [18].

Aunque se ha detectado la interacción de pRb con otras proteínas, las evidencias hasta el momento sugieren que la vía regulada por E2F es la dominante en la progresión de G2 y podría ser el único efector limitante crítico de la acción de pRb [5].

Weinberg ha propuesto un modelo muy didáctico para comprender cómo la pRb está regulando la transición G1/S, a través de su nivel de fosforilación [4]. Una célula que ha procedido a través de la mayoría de G1 se encuentra en el punto R (punto de restricción) cuya puerta está defendida por su guardián, la pRb. Si las condiciones son propicias para avanzar hacia el resto del ciclo celular, pRb puede fosforilarse conduciendo a su inactivación funcional, lo cual causa la apertura de la puerta y permite a la célula proceder hacia G1. Los factores que regulan la fosforilación de la pRb podrían incluir señales que promueven el crecimiento tales como mitógenos, y también agentes que inhiben el crecimiento; si pRb no se encuentra, estas señales fisiológicas pierden en gran medida su poder y la célula decide pasar a través del punto R.

Ahora bien, ya mencionamos cómo la pRb podría prevenir o permitir el avance de la célula a través de G1, pero ¿Cómo las señales fisiológicas determinan el estado de fosforilación de pRb? ¿Cómo es que se establece la conexión entre las vías de señalización mitogénicas o no mitogénicas y el reloj nuclear?

La pRb contiene varios residuos de serina y treonina que son fosforilados, al analizar la secuencia alrededor de estos

sitios se vio que coincide con la secuencia típica para poder ser fosforilados por las cinasas dependientes de ciclina [19]. Los mismos autores demostraron que las ciclinas D se encontraban implicadas en la regulación de la fosforilación de pRb, ya que estas ciclinas funcionan como reguladoras de las cinasas cdk4 y cdk6 [3].

Las evidencias sugieren que los complejos cdk2-ciclina E y cdk4/cdk6-ciclina D participan en la fosforilación de pRb y se propone que los complejos cdk4/cdk6-ciclina D, inicialmente crean una pRb hiperfosforilada, cuyo estado de fosforilación se mantiene posteriormente por la acción de la cdk2-ciclina E [4].

Las ciclinas D se producen durante un tiempo muy corto del ciclo celular y se ha observado que se sintetizan en respuesta a la estimulación por factores del crecimiento [5, 20]. Esta vía pudiera constituir un medio para conectar las señales extracelulares y la regulación del ciclo a través de pRb; llegado el momento para la fosforilación de pRb, el ciclo celular puede censar la presencia de mitógenos a través de los niveles de ciclina D; si los niveles de ciclina aumentan, se activa el complejo cdk / ciclina y se favorece la fosforilación de pRb y la célula se divide.

También se sabe que varias señales fisiológicas inhibitorias del crecimiento previenen la fosforilación de pRb a través de la movilización de proteínas que inhiben a cdk [21]. De esta forma la pRb presente en las células de mamíferos, constituye un punto de integración de señales positivas o negativas que definen los eventos de proliferación y diferenciación celular.

### Evidencias para la presencia de proteínas RB en las plantas

El año 1995 importante para la historia de la pRb en células vegetales, ya que en ese año surgieron las primeras evidencias que indicaban la posible existencia de este tipo de proteínas en las plantas, lo que llevó a una intensa búsqueda de las mismas. En el año 1996 se detectó la presencia en maíz, de dos ADNc que codificaban para proteínas homólogas a las pRb de mamíferos [6, 7] y hasta el momento se han detectado adicionalmente otras más en maíz [8], tabaco [9], *Chenopodium* [10] y *Arabidopsis* [11]. Las evidencias más importantes que hicieron sospechar de la existencia de las pRb en las plantas, se mencionan a continuación:

#### a) Presencia de ciclinas D conteniendo el dominio para la interacción con la pRb

En el año 1995 dos grupos de investigadores detectaron la presencia de ciclinas de tipo D en *Arabidopsis* y en alfalfa, respectivamente [22, 23]. Uno de estos grupos encabezados por Soni *et al.*, identificaron por primera vez en *Arabidopsis* la presencia de una nueva clase de ciclinas, a la cual denominaron ciclinas  $\delta$ , las cuales tenían homología con las ciclinas D de mamíferos [22].

Dichas ciclinas presentan la secuencia LXCXE en su amino terminal, al igual que las de mamíferos; esta secuencia en las ciclinas D de mamíferos es la responsable de su interacción con

la pRb. Dada la conservación de esta secuencia en este tipo de ciclinas, los autores sugirieron la posible existencia en las plantas de una proteína semejante a la pRb de mamíferos.

La forma de regulación de estas ciclinas: su expresión tejido específico y su dependencia del ciclo celular, así como su inducción por citocininas (regulador del crecimiento) y por la fuente de carbono, sugirió que dichas ciclinas podrían tener una analogía funcional con las de los mamíferos.

El otro grupo también detectó la presencia de este tipo de ciclinas en alfalfa [23], las cuales fueron capaces de complementar mutantes de levadura deficientes en ciclinas G1 y presentaban una alta homología con uno de los tipos que determinaron Soni *et al.*, en *Arabidopsis* [22]. En estas ciclinas también se encuentra la secuencia conservada para la unión con pRb y es regulada transcripcionalmente durante el ciclo celular.

Estas evidencias sugirieron la existencia, en las plantas, de un mecanismo de regulación de la transición G1/S similar a la que ocurre en los mamíferos, con la intervención de pRb y del factor de transcripción E2F, elementos que aún no habían sido detectados en las plantas en 1995.

#### *b) Presencia en una proteína de un virus que infecta a las plantas, de la secuencia de interacción con las pRb*

Otra evidencia importante que permitió especular sobre la existencia, en las plantas, de la pRb fue la identificación de la secuencia LXCXE en la proteína de un virus de ADN que ataca a las plantas [24].

La replicación de los ADN virales requiere de la utilización de la maquinaria de las células que infectan; las bases moleculares para la unión entre la replicación del ADN viral y del celular no se conoce; sin embargo, varios virus de ADN que provocan tumores en animales tienen como efecto primario de la infección viral la estimulación de la síntesis del ADN celular.

Este efecto, en muchos casos es mediado por la interacción de una de las proteínas virales con un miembro de la familia de las pRb, a través del dominio conservado LXCXE en dichas proteínas; de esta manera se forma el complejo proteína viral-pRb, lo cual impide que pRb se pueda unir a E2F, activándose de esta forma la transcripción de genes específicos, lo que permite que progrese el ciclo celular a través de la fase S, en donde se produce la replicación del ADN. Esto por supuesto, crea un ambiente celular propicio el cual favorece la replicación del ADN viral.

Los geminivirus, en los cuales se detectó la presencia de esta proteína con la secuencia LXCXE, son una familia de virus de ADN de plantas, cuyo genoma está compuesto por uno o dos ADN circulares de cadena simple y que se replican exclusivamente utilizando un intermediario de ADN de doble cadena, los cuales de forma general infectan diferentes plantas monocotiledóneas causando diversas enfermedades [25].

La proteína Rep A presente en el virus del trigo enano, fue capaz de formar un complejo estable con un miembro de las pRb de mamíferos (p130), lo cual sugirió también la presencia de un homólogo de pRb en las plantas [24].

## **Descubrimiento de la pRb en las plantas**

Con todos estos antecedentes, al siguiente año este mismo grupo detectó la presencia por primera vez de una proteína homóloga a la pRb de mamíferos (ZmRb1), la cual presenta las características estructurales antes mencionadas y es capaz de unirse a la proteína viral Rep A [7]. Estos investigadores también sugirieron el posible papel de esta proteína en el control de la transición G1 / S.

En el mismo año, otro grupo de investigadores aisló un ADNc que codifica para una proteína con homología a la de las pRB de mamíferos [6]. Esta proteína, además de presentar las mismas características estructurales antes mencionadas, puede también formar complejos con las proteínas virales (de animales y de plantas) y presenta cambios en su estado de fosforilación durante la endoreduplicación en el maíz, un proceso importante para la formación del endospermo en el maíz. También se comprobó su fosforilación *in vitro* por una cinasa de la fase S extraída de las células del endospermo del maíz durante el proceso de endoreduplicación [6].

## **La vía que involucra a la pRb dentro de los procesos del desarrollo vegetal**

Los estudios que se tienen hasta el momento, llevados a cabo con la pRb de origen vegetal, comienzan a aportar diversos resultados que sugieren la importante participación de esta proteína en los procesos de proliferación celular, desarrollo vegetal e infección viral, entre otros.

Huntley *et al.*, demostraron que la ZmRb-1 es regulada en tiempo y espacio durante el desarrollo de la hoja en el maíz; se observó una mayor presencia de la proteína en la zona de la hoja con un mayor grado de diferenciación (ápice), donde la división celular es menor, mientras que en la zona basal, que presenta un alto nivel de división celular, prácticamente no se observó a la proteína [26]. También demostraron que la pRb interacciona con las ciclinas D de *Arabidopsis*, y es fosforilada *in vitro* por los complejos cdk-ciclinas, presentes en la fase G1 del ciclo celular de células de humanos [26].

Estos resultados sugieren que si la pRb de maíz es fosforilada *in vivo* por este tipo de cinasas, se pudiera dar un control en la transición G1/S del ciclo celular en las células vegetales de una manera muy similar a la que sucede en los mamíferos.

De esta forma podrían regularse procesos de diferenciación celular muy importantes en las células vegetales, así como la decisión de algunas células para permanecer quiescentes durante una etapa de su vida y en otro momento volver a entrar al ciclo celular. Ésta sería una manera de que muchas señales extracelulares puedan regular el ciclo celular, a través de las ciclinas D, las cuales también responden en las plantas, como en los mamíferos, a los reguladores del crecimiento y a los nutrientes [5, 22].

Para que esta vía de control del ciclo celular en las plantas, en la cual se encuentra presente la pRb, pueda ejercer su efecto de manera similar a como lo hace en las células de mamíferos, se necesita de la presencia del factor de transcrip-

ción E2F u otro similar, cuya función permita el paso hacia la fase S del ciclo. Recientemente, el E2F de plantas ha sido clonado [12], además existen trabajos que muestran que este factor de transcripción puede unirse a la pRb de las plantas lo cual abre aún más las expectativas existentes acerca de la pRb de las células vegetales [11].

Además de la importante función que pudiera tener esta proteína durante la endorreproducción del endospermo del maíz, y en la interacción virus-planta para la infección de las mismas, se conoce que la pRB de las plantas interacciona con otras proteínas que no presentan la secuencia LXCXE cuya función se desconoce. A partir de esto se especula que otros geminivirus que infectan a dicotiledóneas, cuyas proteínas no presenten estas secuencias, pudieran interactuar también con pRB, por lo que esta proteína pudiera ser un blanco para otros patógenos que ataquen a las plantas (nemátodos y bacterias); esto solo queda en el campo de la especulación y necesita ser demostrado. En el caso de *Agrobacterium*, algunas de sus proteínas presentan la secuencia conservada para la interacción con pRB, pero la función de las mismas se desconoce [5].

De esta cadena, otro aspecto por demostrar es la existencia de los complejos cdk/ciclinas en las plantas, que hasta 1998 no habían sido identificados [13]. Nakagami et al., demostraron a través de experimentos de co-inmunoprecipitación que una cinasa dependiente de ciclina (cdc2) de tabaco puede formar complejos con la ciclina D, también de tabaco, tanto en células de insecto, como en cultivos celulares de tabaco [9]. Stals et al., reportaron también la presencia de estos complejos en células en suspensión de *Arabidopsis* [27], en tanto que Meszaros et al., los determinaron en células de alfalfa [28].

Otros elementos que regulan los complejos cdk / ciclinas se han detectado en las plantas: una cinasa que activa a la cdk (CAK) [29] y varios inhibidores de las cdk [27, 30], los cuales también pudieran estar involucrados en estos puntos de regulación.

## Conclusiones

La proteína del retinoblastoma constituye un punto de atracción muy importante para realizar investigación, cuyo objetivo sea el conocimiento de los procesos que regulan el ciclo celular en las plantas. El descubrimiento de numerosos componentes de esta vía, así como el paralelismo funcional que parece tener con la proteína que está presente en los mamíferos, aumenta cada vez más las expectativas en cuanto al significado potencial de la pRb en eventos claves para la vida de las especies vegetales.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al C. Dr. Rafael Rojas-Herrera por el apoyo en el alineamiento de las secuencias de las pRb.

## Referencias

- Hirt, H. *Plant Molec. Biol.* **1996**, 31, 459-464.
- Mironov, V.; De Veylder, L.; Montague, M. V.; Inzé, D. *The Plant Cell* **1999**, 11, 509-521.
- Fowler, M. R.; Eyre, S.; Scott, N. W.; Slater, A.; Elliott, M. C. *Molecular Biotechnology* **1998**, 10, 123-153.
- Weinberg, R. A. *Cell* **1995**, 81, 323-330.
- Murray, J. A. H. *Trends in Plant Science* **1997**, 2, 82-84.
- Grafi, G.; Burnett, R. J.; Helentjaris, T.; Larkins, B. A.; DeCaprio, J. A.; Sellers, W. R.; Kaelin, W. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, 93, 8962-8967.
- Xie, Q.; Sanz-Burgos, P. A. P.; Hannon, G. J.; Gutiérrez, C. *The EMBO Journal* **1996**, 15, 4900-4908.
- Ach, R. A.; Durfee, T.; Miller, A. B.; Taranto, P.; Hanley-Bowdoin, L.; Zambryski, P. C.; Gruissem, W. *Mol. Cell Biol.* **1997**, 17, 5077-5086.
- Nakagami, H.; Sekine, M.; Murakami, H.; Shinmyo, A. *Plant J.* **1999**, 18, 243-252.
- Fountain, M. D.; Murray, J. A. H.; Beck, E. *Plant Physiol.* **1999**, 119, 363.
- Durfee, T.; Feiler, H. S.; Gruissem, W. *Plant Molec. Biol.* **2000**, 43, 635-642.
- Lee, J. O.; Russo, A. A.; Pavletich, N. P. *Nature* **1998**, 391, 859-865.
- Gutiérrez, C. *Curr. Opin. in Plant Biol.* **1998**, 1, 492-497.
- Chellappan, S. P.; Hiebert, S.; Mudryj, M.; Horowitz, J. M.; Nevins, J. R. *Cell* **1991**, 65, 1053-1061.
- Goodrich, D. W.; Wang, N. P.; Qian, Y. W.; Lee, E.; Lee, W. H. *Cell* **1991**, 67, 293-302.
- Bandara, L. R.; Lam, E.; Sorensen, T. S.; Zamarian, M.; Girling, R.; Thangue, N. B. *The EMBO Journal* **1994**, 13, 3104-3111.
- Weintraub, S. J.; Prater, C. A.; Dean, D. C. *Nature* **1992**, 358, 259-261.
- Brehm, A.; Kouzarides, T. *Trends Bioch. Sci.* **1999**, 24, 142-145.
- Dowdy, S. F.; Hinds, P. W.; Lovie, K.; Reed, S. I.; Arnold A.; Weinberg, R. A. *Cell* **1993**, 73, 499-511.
- Ewen, M. E.; Sluss, H. K.; Sherr, C. J.; Matsushime, H.; Kato, J.; Livingston, D. M. *Cell* **1993**, 73, 487-497.
- Ewen, M. E.; Sluss, H. K.; Whitehouse, L. L.; Livingston, D. M. *Cell* **1993**, 74, 1009-1020.
- Soni, R.; Carmichael, J. P.; Shah, Z. H.; Murray, J. A. H. *The Plant Cell* **1995**, 7, 85-103.
- Dahl, M.; Meskiene, I.; Bogre, L.; Cam Ha, D. T.; Swoboda, I.; Hubmann, R.; Hirt, H.; Heberle-Bors, E. *The Plant Cell* **1995**, 7, 1847-1857.
- Xie, Q.; Suárez-López, P.; Gutiérrez, C. *The EMBO Journal* **1995**, 14, 4073-4082.
- Fontes, E. P. B.; Luckow, V. A.; Hanley-Bowdoin, L. *The Plant Cell* **1992**, 4, 597-608.
- Huntley, R.; Healy, S.; Freeman, D.; Lavender, P.; Jager, S.; Greenwood, J.; Makker, J.; Walker, E.; Jackman, M.; Xie, Q.; Bannister, A. J.; Kouzarides, T.; Gutiérrez, C.; Doonan, J. H.; Murray, J. A. H. *Plant Molec. Biol.* **1998**, 37, 155-169.
- Stals, H.; Casteels, P.; Montagu M. V.; Inze, D. *Plant Molec. Biol.* **2000**, 43, 583-593.
- Meszaros, T.; Miskolci, P.; Ayaydin, F.; Pettko-Szandtner, A.; Peres, A.; Magyar, Z.; Horvath, G. V.; Bako, L.; Feher, A.; Dudits, D. *Plant Molec. Biol.* **2000**, 43, 595-605.
- Umeda, M.; Bhalerao, R. P.; Schell, J.; Uchimiya, H.; Koncz, C. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 97, 5021-5026.
- Wang, H.; Fowke, L. C.; Crosby, W. L. *Nature* **1997**, 386, 451-452.