



---

# ELEMENTOS BIOQUIMICOS QUE INTERVIENEN EN EL FLUJO DE INFORMACION GENETICA

---

BIOQUIMICA



13 DE FEBRERO DE 2021  
JOSE MANUEL DELGADO GONZALES

UNIVERSIDAD DEL SURESTE



BIOQUIMICA II

TRABAJO:  
RESUMEN

DOCENTE:  
MVZ.JOSE MIGUEL CULEBRO

ALUMNO:  
DELGADO GONZÁLEZ JOSÉ MANUEL

13/02/2021

## ESTRUCTURA Y FUNCION DE LA UNIDAD FUNDAMENTAL DE REPLICACION DEL ADN (EL REPLICON) EN EUCARIOTAS

### EL MODELOS DE REPLICACION

Diez años después del descubrimiento de la estructura del ADN y poco después de surgir los mecanismos de control de la expresión genética en procariontes Jacob y colaboradores propusieron el modelo del replicón, el cual trataba de explicar los mecanismos de regulación de la síntesis del DNA en las bacterias. El primero se expresa a partir de un gen estructural y es un componente que difunde y regula el inicio de la polimerización: el iniciador, el cual interactúa con el segundo elemento, que es una secuencia específica de nucleótidos en el DNA que determina el sitio en el que comienza la síntesis: el replicador. A pesar de que el modelo del replicón se planteó originalmente para comprender la síntesis del DNA de las bacterias, pronto se extendió como posible mecanismo de la replicación de los eucariontes. De esta manera, se visualizó a cada cromosoma eucarionte como un conjunto de unidades de replicación .

La estrategia que permitió la identificación de replicadores en bacterias fue el ensayo de replicación autónoma que consiste en clonar fragmentos del genoma en estudio en vectores no replicantes, por lo que los replicadores se identifican en aquellos plásmidos que adquieren la capacidad de duplicarse dentro de la célula transfectada. Además, la localización y caracterización del replicador permitió identificar fácilmente al iniciador como aquella proteína con la capacidad de unirse de manera específica a la secuencia del replicador. Los experimentos de autoradiografía revelaron que cada cromosoma eucarionte se duplica mediante el disparo de cientos a miles de orígenes de replicación y que el tamaño de los replicones de mamífero es muy heterogéneo, de 30 a 450 kilobases, normalmente replicones adyacentes muestran patrones similares de marcaje, lo que sugiere que las unidades de replicación de los eucariontes podrían estar organizadas en grupos y que cada agrupamiento dispara de manera sincronizada en tiempos particulares durante la fase S

### El replicón de la levadura

Los elementos ARS, además de permitir la replicación de los plásmidos, dependen de secuencias específicas y funcionan como sitios de inicio de la síntesis del DNA en su contexto nativo por lo que constituyen los replicadores de la levadura, las ARSS de la levadura se conforman por tres o cuatro repeticiones de una secuencia consenso ACS. Una vez caracterizado el replicador de la levadura, las investigaciones se enfocaron en la identificación del iniciador. Así, se descubrió un complejo proteico que se une de manera específica a la secuencia ACS y que fue denominado complejo de reconocimiento del origen de replicación

## El replicón de los metazoarios

Las investigaciones se enfocaron en la búsqueda del replicador y del iniciador de los metazoarios. Sin embargo, el ensayo de replicación autónoma no produjo los resultados esperados, ya que durante el desarrollo de *Drosophila melanogaster* existen múltiples orígenes de replicación que no dependen de secuencia específica. En el caso de los mamíferos se observó una escasa actividad de replicación en los plásmidos transfectedados que era poco reproducible. Además, se observó que al integrarse el plásmido transfectedado de manera estable en cromosomas endógenos la replicación puede iniciar de manera aleatoria dentro de la secuencia del plásmido. Se realizaron observaciones que iniciaron una controversia sobre la necesidad de secuencias específicas para el replicador metazoario.

## El iniciador

A pesar de las dificultades para caracterizar el replicador de los metazoarios, parece que la estructura y función del iniciador están conservadas en todos los eucariontes.

En la levadura, además del *orc*, existen cerca de 20 proteínas involucradas en la regulación del inicio de la replicación y hasta ahora se han identificado homólogos para la mayoría de éstas en eucariontes superiores.

Se ha observado en todos los eucariontes que la iniciación de la replicación está restringida a una vez por origen de replicación y por ciclo celular. El control de replicación que evita que un origen se active más de una vez por ciclo celular depende de modificaciones en el *orc* que desestabilizan su interacción con el origen de replicación.

## La búsqueda del replicador metazoario

Una de las primeras técnicas utilizadas para detectar los sitios de arranque de la replicación fue la identificación del DNA recién sintetizado en un locus de interés, asumiendo que el replicador debe estar cerca de estas regiones. Para ello, las células se cultivan en presencia de análogos radioactivos de nucleótidos, el DNA purificado es digerido con enzimas de restricción y posteriormente se analiza por autoradiografía cuáles fragmentos incorporaron el marcaje. Homólogos en eucariontes superiores, desde la mosca *D. melanogaster* hasta el humano, proporcionó una prometedora estrategia para identificar al replicador de los metazoarios al analizar las secuencias a las que el ORC se une.

## Replicadores en mamíferos

El locus del gen que codifica para la dihidrofolato reductasa (*dhfr*) es uno de ellos y se ha estudiado en una cepa peculiar de las células CHO. Estas células se han seleccionado por su resistencia al metotrexato, conferida por la amplificación de uno de los alelos de la DHFR que se conforma por 1 000 copias arregladas en tándem.

La caracterización de esta región a nivel de secuencia permitió el análisis de los sitios de inicio de la síntesis del DNA.

Uno de los sitios la longitud de la secuencia, identificados en metazoarios es el del locus de la lámina B2. El origen de replicación fue identificado en una región de 1.2 kb y es activo en líneas celulares de diferentes orígenes, así como en células primarias de humano Investigaciones más recientes han identificado orígenes de replicación en el locus del c-myc humano en una región de 2.4 kb

La replicación en los eucariontes

Las primeras evidencias que indicaban que la polimerización del dna se lleva a cabo en sitios fijos provinieron de una línea de investigación diferente

fue hasta 1974 que se denominó matriz nuclear (MN) a la estructura que se obtenía al lisar las células utilizando detergentes, sales y nucleasas. La MN está constituida por las láminas nucleares, complejos residuales del poro, una red interna de ribonucleoproteínas y el nucleolo residual.

Hacia un modelo del replicón metazoario

A pesar de que el orc no muestra una preferencia por secuencias específicas, los esfuerzos por sostener el paradigma del replicón en su propuesta original han llevado a sugerir que son otras proteínas las que dirigen al orc a sitios definidos. Esto se ha fundamentado en algunas evidencias de proteínas que interactúan con el orc y que parecen tener influencia sobre la eficiencia del inicio de la replicación.