



**UNIVERSIDAD DEL SURESTE
CAMPUS TUXTLA GUTIERREZ CHIS.**

**BIOLOGIA MOLECULAR
TERCERA UNIDAD**

TEMA:

**ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA UNIDAD FUNDAMENTAL DE
REPLICACIÓN DEL DNA (EL REPLICÓN) EN EUCARIONTES**

ALUMNO:

ANGEL GERARDO VALDEZ CUXIM

DOCENTE:

DR. JOSE MIGUEL C. RICALDI

CUARTO SEMESTRE

MEDICINA HUMANA

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA UNIDAD FUNDAMENTAL DE REPLICACIÓN DEL DNA (EL REPLICÓN) EN EUCARIONTES

La generación de nuevas células, desde los organismos procariontes hasta los humanos, requiere de mecanismos que dupliquen con exactitud el material genético antes de cada división celular. La replicación es el proceso mediante el cual se copia el genoma, constituido fundamentalmente por el ácido desoxirribonucleico (dna) y consiste en una serie de pasos regulados durante el ciclo celular.

A pesar del descubrimiento de diversos factores moleculares involucrados en la replicación y de los distintos pasos requeridos para su inicio, elongación y terminación, aún no se conocen los factores estructurales que establecen las unidades de replicación en los organismos pluricelulares.

El modelo del replicón

Diez años después del descubrimiento de la estructura del DNA y poco después de sugerir los mecanismos de control de la expresión génica 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. En este modelo el replicón es una molécula circular de DNA (como los cromosomas bacterianos) que contiene dos elementos específicos determinados genéticamente.

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 .

El replicón de la levadura

Poco después de la identificación de los elementos del replicón en bacterias se realizó el ensayo de replicación autónoma en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, uno de los organismos más estudiados como modelo de los eucariontes. Así, se obtuvo la clonación de secuencias autónomas replicantes (ARS por sus siglas en inglés). Los elementos ARS, además de permitir la replicación de los plásmidos, dependen de secuencias específicas.

Las ARSS de la levadura se conforman por tres o cuatro repeticiones de una secuencia consenso ACS (ars consensus sequence) y varios elementos “B”. La secuencia ACS es rica en a-t y consiste en 11 pb ([a/t] tttat [a/g] ttt [a/t]), mientras que los elementos b son secuencias conservadas que probablemente contribuyen al desenrollamiento de la doble hélice en el inicio de la replicación, al funcionar como secuencias de fácil desenrollamiento denominadas elementos due: DNA Unwinding Element.

El replicón de los metazoarios

Al demostrar que las predicciones del modelo del replicón se cumplían en eucariontes inferiores, como la levadura, 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, asimismo, los primeros experimentos realizados en ovocitos de *Xenopus laevis* demostraron que cualquier secuencia podría funcionar como origen de replicación, incluso secuencias de origen bacteriano.

Más tarde se realizaron observaciones que iniciaron una controversia sobre la necesidad de secuencias específicas para el replicador metazoario. El análisis de la replicación de una región amplificada en una línea celular derivada de células de ovario de hámster (células cho), logró establecer que el inicio de la replicación podía localizarse en sitios discretos sugiriendo la existencia de secuencias específicas que funcionan como replicadores en los mamíferos.

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. Se han encontrado homólogos del ORC de levadura que son necesarios para la iniciación de la replicación en *X. laevis*. 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. Mediante mutaciones

genéticas se ha demostrado que los homólogos son requeridos para iniciar la replicación en todos los eucariontes analizados.

Por otro lado, 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. En levaduras estas modificaciones consisten en la fosforilación del *orc* por medio de la actividad de la cinasa Cdk1/Clb5; además Cdc6 es fosforilada al liberarse del pre-rc y posteriormente se ubiquitina y degrada. En *X. laevis* el ensamblaje del pre-rc libera al *orc* que es fosforilado y degradado. En mamíferos el cdc6 fosforilado es exportado del núcleo durante la fase s y el *orc* es degradado después de su ubiquitinación

El contexto de la replicación

El proceso de la replicación en los organismos vivos no ocurre como en el tubo de ensaye. Las bacterias tienen que replicar su cromosoma de una manera coordinada al crecimiento de la membrana y la pared celular para poder segregarse el genoma duplicado de manera adecuada en la siguiente generación. En los eucariontes la replicación tiene lugar sobre un templado que está muy organizado en el interior del núcleo; más aún, la interacción del DNA con el octámero de histonas debe removerse conforme avanza la polimerización, lo cual reduce notablemente la tasa de replicación. Además, el genoma de los eucariontes se replica siguiendo un patrón temporal regulado durante la fase s del ciclo celular; esta fase puede dividirse al menos en dos períodos, durante la primera mitad se replican las regiones ricas en genes que normalmente son regiones abiertas de la cromatina (eucromatina), mientras que la heterocromatina se replica en la fase s tardía.

La replicación del material genético de los metazoarios requiere la subdivisión del genoma en subunidades estables e involucra la organización de la maquinaria de replicación en dominios funcionales dentro del núcleo celular.

De acuerdo con las evidencias experimentales, se sugiere que la organización topológica del DNA en forma de bucles anclados a la MN es el factor que establece las unidades de replicación de los metazoarios.