



**Tema:**

**“Estructura y función de la  
unidad fundamental de  
replicación del DNA (el replicón)  
en eucariontes”.**

10 / 05 / 2021

**NOMBRE DEL ALUMNO: MUSSOLINI MACNEALY  
PAZ.**

**NOMBRE DEL DOCENTE: JOSÉ MIGUEL CULEBRO  
RICALDI.**

**MATERIA: BIOLOGÍA MOLECULAR.**

**NOMBRE DE LA CARRERA: MEDICINA HUMANA.**

**NOMBRE DE LA UNIVERSIDAD: UNIVERSIDAD  
DEL SURESTE.**

**SEMESTRE: 4TO PARCIAL: 3ER PARCIAL**

# **“Estructura y función de la unidad fundamental de replicación del DNA (el replicón) en eucariontes”.**

La replicación del DNA es indispensable para la transmisión de la información genética y permite copiar el genoma con gran exactitud. Desde el siglo pasado se propuso el modelo del replicón para explicar el mecanismo general de duplicación del genoma en bacterias. Estudios posteriores en la levadura permitieron identificar proteínas y secuencias de DNA que participan en el inicio de la replicación en forma similar a lo descrito en procariontes, esto condujo a intentar generalizar el modelo del replicón a los eucariontes. Se han descrito algunos factores clave en el proceso de replicación que están conservados desde la levadura hasta el humano. Sin embargo, todavía no se comprende cómo se determinan los sitios de inicio de la replicación y cuál es la estructura del replicón en los metazoarios.

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. Con el propósito de comprender los mecanismos de duplicación del genoma en las bacterias se propuso el modelo del replicón. Este modelo plantea la existencia de unidades funcionales de replicación, las cuales están reguladas por elementos proteicos y secuencias de DNA específicas que determinan los sitios de arranque de la síntesis del DNA. 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. En este artículo se

discuten las evidencias experimentales a favor y en contra de la generalización del modelo del replicón a los metazoarios. Además, se propone un modelo en el cual la organización topológica del DNA en el interior del núcleo celular constituye el soporte estructural de la replicación y por lo tanto determina la distribución funcional de las unidades de replicación en los eucariontes superiores. 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 Monod, 1961), 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. 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 (replicones), en cada uno de los cuales podría regularse el inicio de la polimerización a través de la interacción del iniciador y del replicador.

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. En el caso de los mamíferos se observó una escasa actividad de replicación en los plásmidos transfectados que era poco reproducible. Además, se observó que al integrarse el plásmido transfectado de manera estable en cromosomas endógenos la replicación puede iniciar de manera aleatoria dentro de la secuencia del plásmido. Estas evidencias sugieren que la determinación del sitio de inicio de la replicación en el genoma de los metazoarios no depende de secuencias específicas. 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. Estudios subsecuentes en las células CHO produjeron resultados contradictorios. Por un lado, se generaron evidencias que sugieren que la iniciación de la replicación ocurre en sitios específicos mientras que en otros ensayos se demostró que la replicación puede iniciar en cualquier sitio. Debido a estas discrepancias, se ha propuesto que algunos de los métodos de mapeo son menos sensibles y únicamente detectan los sitios que se activan con mayor frecuencia. Por otro lado, estudios en *D. melanogaster* demostraron que los orígenes de replicación pueden cambiar de acuerdo con la etapa de desarrollo de la mosca orientándose a sitios más discretos conforme avanza la ontogenia del organismo. Asimismo, en el caso de *X. laevis* se demostró que existe aleatoriedad en el uso de los orígenes de replicación en embriones tempranos, la cual es sustituida por un patrón de inicio de la síntesis de DNA más localizado después de la etapa de blástula. Considerando estas observaciones se planteó que existen mecanismos que establecen el patrón de replicación en función del desarrollo.