



## La célula. 8. Ciclo celular.

### FASE S

La fase S comienza cuando se ha pasado el punto de restricción de la fase G1. En la fase S se producen dos sucesos importantes: **replicación del ADN** y **duplicación de los centrosomas** en las células animales.

#### Replicación del ADN

El ADN está formado por **dos cadenas de desoxirribonucleótidos** o bases nucleotídicas (Figura 1). Ambas cadenas están unidas por **puentes de hidrógeno** que se establecen entre las bases complementarias (adenina-timina, citosina-guanina), formando espacialmente una **doble hélice**. Las dos cadenas se disponen de forma **antiparalela** entre sí. Esto quiere decir que el extremo 3' de una cadena está al lado del 5' de la otra cadena. Por tanto, cada extremo de la doble cadena posee un extremo 3' de una cadena y un extremo 5' de la otra. Para la duplicación del ADN hay que separar las dos cadenas rompiendo los puentes de hidrógeno y copiarlas simultáneamente.

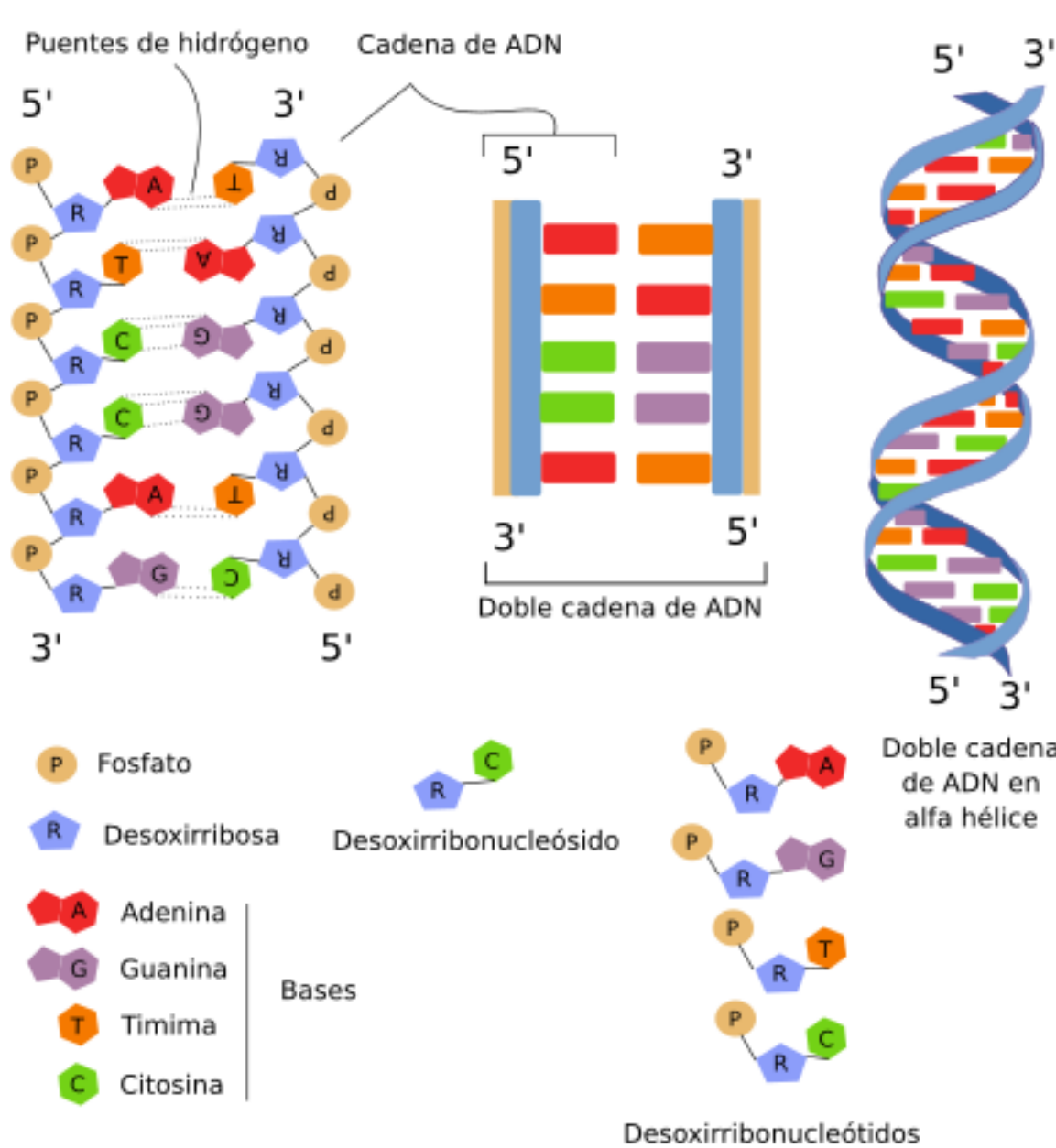


Figura 1. Esquema de la organización molecular del ADN.

El ADN de una célula eucariota no se copia empezando por un solo punto, esto llevaría demasiado tiempo, sino en múltiples sitios a la vez denominados **orígenes de replicación**. El comienzo de la replicación en cada origen está controlado por un mecanismo molecular en varios pasos. Primero se unen complejos moleculares denominados pre-replicativos, y después otros denominados pre-iniciadores. Algunos de estos complejos se unen en la fase G1 y se activan en la S. Es decir, hay una **organización de la maquinaria molecular necesaria para iniciar el proceso de copia** y en segundo lugar se recibe una "licencia" para comenzar la replicación. La célula dispone de los mecanismos necesarios para evitar que un origen de replicación se active más de una vez. Si no fuese así se produciría más de una copia, lo que podría ser letal para la célula.

En una célula de mamífero hay de 30000 a 50000 orígenes de replicación, pero no todos se activan durante la fase S. La activación de un origen de replicación depende de varios factores como el ambiente de la cromatina y del estado de las propias histonas, que a su vez dependen del **tipo celular** que estemos considerando. Por tanto el patrón de activación de los orígenes de replicación es distinto en distintos tipos celulares. Sin embargo, hay algunos orígenes de replicación que siempre se activan en todas las células y lo hacen al comienzo de la fase S, mientras otros sólo lo hacen al final. Estos últimos suelen ser característicos de tipos celulares. Los genes que se expresan mucho y las regiones del ADN con muchos genes se replican antes que aquellas regiones con pocos genes o con genes que se expresan poco.

Para que se inicie la replicación **se separan** las dos cadenas del ADN mediante un enzima denominada helicasa (Figura 2). A las cadenas libres se une una enzima denominada primasa (en eucariotas es un complejo formado por una ADN polimerasa  $\alpha$  más una subunidad de una primasa) que sintetizarán un pequeño fragmento de ARN de unos 10 nucleótidos complementarios a una secuencia de la cadena de ADN, uno distinto en cada una de las cadenas. A estas pequeñas secuencias de ARN se les denomina **cebadores** o "primers". Entonces se reclutan las **polimerasas  $\delta$  y  $\epsilon$** , las cuales añadirán al extremo 3' de los primers desoxirribonucleótidos complementarios (forman una nueva cadena de ADN) en la dirección del extremo 5' de la cadena copiada. Por tanto, **formarán una cadena de nueva síntesis complementaria** a cada una de las existentes previamente. Por eso se dice que la replicación es **semiconservativa**, una cadena nueva sobre una vieja. Un paso adicional es la eliminación del cebador de ribonucleótidos, llevado a cabo por las ARNasas, y su sustitución por desoxirribonucleótidos. Esta sustitución o relleno del hueco se copiará por las DNA polimerasas que vienen copiando desde un origen de replicación situado más atrás en la cadena.

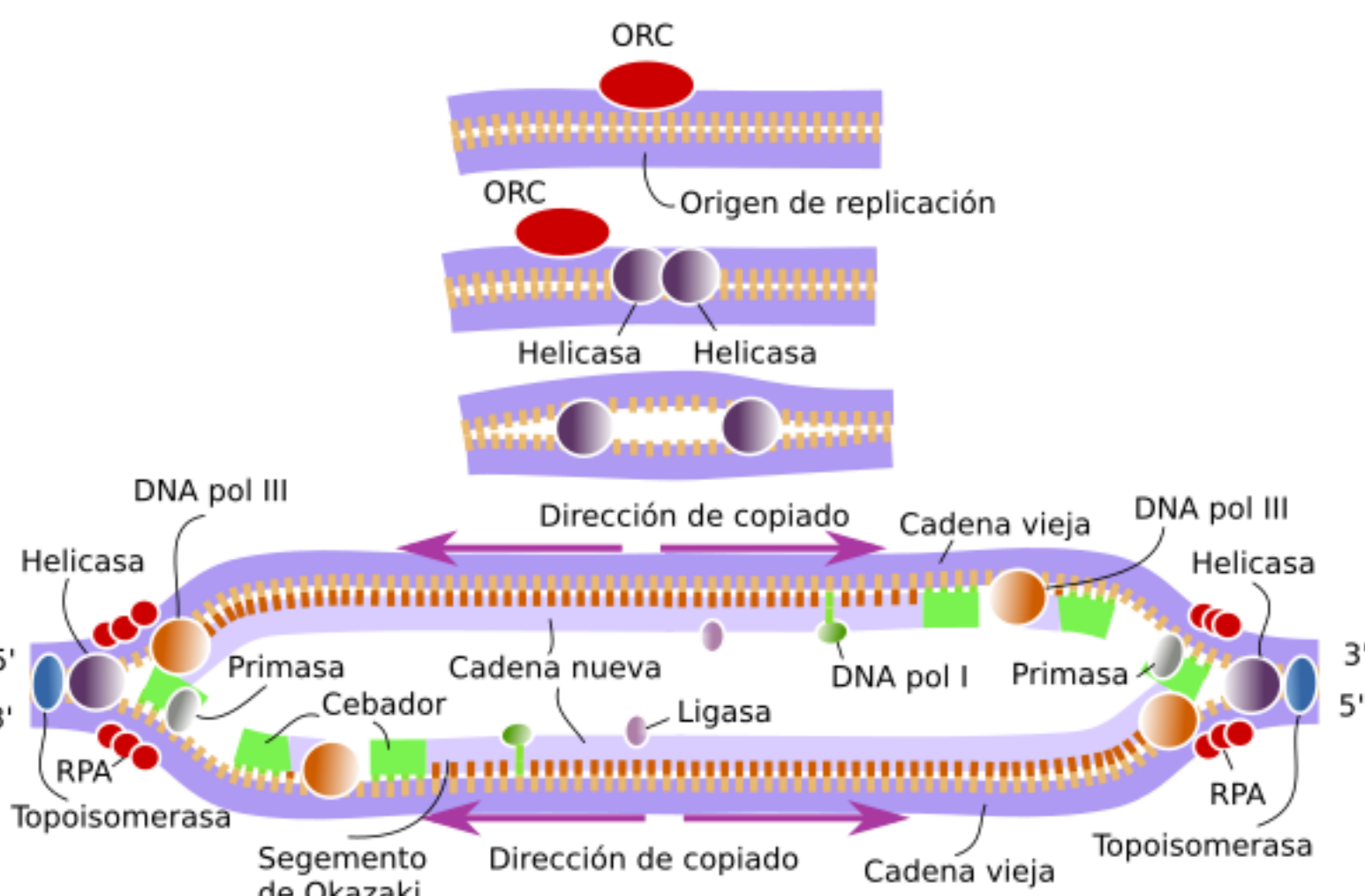


Figura 2. Esquema de las horquillas de replicación y de algunas de las moléculas implicadas. ORC: complejo del origen de replicación; DNA pol: DNA polimerasa.

La apertura inicial de la doble cadena de ADN supone la creación de una **horquilla de replicación** (Figura 2). Como se ha comentado anteriormente, se copiarán las cadenas en las dos direcciones. Sin embargo, las ADN polimerasas añaden desoxirribonucleótidos exclusivamente al extremo 3' de la cadena nueva (se desplaza en la **dirección 3' a 5' de la cadena copiada**). Ello supone que una de las cadenas viejas tiene que ser copiada en dirección contraria al lugar donde se está abriendo la horquilla, lo que necesita de un proceso ligeramente más complicado. Así, en la zona de apertura de la doble hélice se irán añadiendo cebadores espaciados y serán los espacios entre estos cebadores los que llenarán las ADN polimerasas con nucleótidos complementarios pero siempre en dirección 3'. Esto supone que hay un proceso continuo de creación de cebadores, copia de ADN, eliminación de los cebadores más antiguos, copia del espacio dejado por ellos por las ADN polimerasas y sellado de los segmentos de ADN con las enzimas denominadas ligasas. A estos fragmentos de ADN que se sintetizan periódicamente y son ligados entre sí para formar una cadena continua se les denomina **fragmentos de Okazaki**.

Es importante tener en cuenta que no todo el ADN se está replicando a la vez. Se estima que en cualquier momento de la fase S se está copiando entre un 10 y un 15 % del ADN total. Si se detectan roturas del ADN mediante los sistemas de control, la copia del resto del ADN se detiene. Hay **otros eventos celulares** ligados a la replicación del ADN como la síntesis de histonas, que debe también duplicar su número, y la duplicación de los centrosomas en las células animales, necesarios para organización del huso mitótico.



Centrosoma y ciclo celular

