



Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

Descubierta la función de una proteína en la replicación del ADN

En un trabajo recientemente publicado en la revista *Nature Communications*, el grupo dirigido por Avelino Bueno y María Sacristán en el Centro de Investigación del Cáncer (Universidad de Salamanca-CSIC) ha puesto de manifiesto que la proteasa de ubiquitinas Ubp10 tiene una función clave en el proceso de maduración de los fragmentos de Okazaki en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*

El genoma está formado por largas cadenas de ADN que contienen las instrucciones que gobiernan la vida de las células. La replicación del genoma es un proceso fundamental en el que la célula duplica su material genético antes de dividirse. Un control estricto de los mecanismos implicados en este proceso es fundamental para garantizar que cada célula hija reciba una copia completa y exacta del genoma, conservando así su identidad funcional, esencial para el desarrollo, el crecimiento celular o la homeostasis tisular.

El ADN genómico es una doble cadena helicoidal formada por componentes básicos llamados nucleótidos. La combinación de cuatro nucleótidos diferentes da lugar a la información codificada en los genes que conforman el genoma. La naturaleza química del ADN es tal que contiene una secuencia de nucleótidos en una cadena y su información complementaria en la otra, de tal forma que juntas forman una estructura estable y transmisible de generación en generación.

En la replicación del genoma participan diversas proteínas, entre ellas las ADN polimerasas, capaces de sintetizar cada una de las cadenas de ADN utilizando como molde su cadena complementaria. La naturaleza bioquímica de estas enzimas, en realidad complejos enzimáticos, hace que sólo puedan sintetizar ADN en una dirección (de 5' a 3' de la cadena de ADN). Este hecho condiciona la replicación del ADN, de forma que mientras una de las cadenas (la llamada cadena líder) se replica de forma continua, la cadena complementaria (o cadena rezagada) se sintetiza en segmentos discretos que se conocen con el nombre de fragmentos de Okazaki (en honor a sus descubridores). De este modo, aproximadamente el 50% del genoma se replica en forma de fragmentos de Okazaki.

El proceso de síntesis y maduración de estos fragmentos debe hacerse de forma precisa y eficiente para generar cadenas rezagadas completas durante la replicación del ADN. Este proceso es común a todas las células y está conservado evolutivamente. En

organismos eucariotas, incluyendo humanos, la maduración de los fragmentos de Okazaki involucra la acción coordinada de varias enzimas, ADN polimerasas, exonucleasas y ADN ligasas. La coordinación de todas ellas recae en una proteína con forma de anillo que envuelve al ADN durante la replicación. Esta proteína se llama PCNA y su capacidad para coordinar y regular el proceso depende de modificaciones como la ubiquitinación (unión de una o varias unidades de ubiquitina, una proteína de pequeño peso molecular), que le permiten reclutar a cada una de estas enzimas en momentos precisos durante la replicación para que desempeñen su función.

Este proceso es crucial no solo para el mantenimiento de la viabilidad celular, sino también para prevenir alteraciones genéticas que podrían generar inestabilidad cromosómica, un sello distintivo de muchas enfermedades, incluidas las neoplasias malignas.

En un trabajo recientemente publicado en la revista *Nature Communications*, el grupo dirigido por Avelino Bueno y María Sacristán en el Centro de Investigación del Cáncer en Salamanca ha puesto de manifiesto que la proteasa de ubiquitinas Ubp10 tiene una función clave en el proceso de maduración de los fragmentos de Okazaki en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, regulando la unión de PCNA al ADN durante la replicación. Cuando las células carecen de Ubp10 se enfrentan a defectos importantes como la ralentización de la replicación del ADN, la acumulación anómala de fragmentos de Okazaki y niveles excesivos de PCNA unido al genoma que impiden significativamente que la replicación progrese.

Utilizando diversas aproximaciones experimentales, el estudio demuestra que Ubp10 coordina los últimos pasos de la maduración de los fragmentos de Okazaki durante la replicación del ADN a través de su actividad enzimática como ubiquitín-proteasa sobre PCNA. Esta acción permite la descarga de PCNA de la cromatina y consecuentemente la correcta replicación de la cadena rezagada de DNA.

Este trabajo contribuye al conocimiento de los complicados procesos que ocurren durante la replicación del genoma, mediante la identificación de un nuevo actor implicado, la proteína Ubp10. HsUsp1 es la ubiquitín-proteasa equivalente a Ubp10, que revierte la ubiquitinación de PCNA en células humanas. Por lo tanto, es probable que HsUsp1 pueda desempeñar una función similar en la síntesis y maduración de los fragmentos de Okazaki en estas células.



Centro de Investigación del Cáncer
IBMCC - FICUS
(Universidad de Salamanca-CSIC)
Campus Miguel de Unamuno
37007 Salamanca (España)
Tel.: 923 294720
www.cicancer.org

Comprender mejor cómo se lleva a cabo la replicación del ADN, qué mecanismos moleculares están implicados en su control, es clave para entender el origen de enfermedades como el cáncer, basadas en la pérdida de la integridad genómica.

Datos de la publicación

Zamarreño, J., Muñoz, S., Alonso-Rodríguez, E., Alcalá M., Rodríguez, S., Bermejo, R., Sacristán M.P., and Bueno, A. Timely lagging strand maturation relies on Ubp10 deubiquitylase-mediated PCNA dissociation from replicating chromatin. **Nature Communications** **15**, 8183 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41467-024-52542-9>.