

El inicio de la replicación del ADN

© Arturo Calzada, Avelino Bueno y Mar Sánchez 2000
abn@gugu.usal.es

RESUMEN

La transmisión fiel de la información genética de padres a hijos constituye uno de los procesos celulares más estrechamente controlados y de mayor relevancia para la reproducción celular. El ácido desoxirribonucleico (ADN) es la molécula portadora de la información genética de todos los seres vivos y su transmisión de una célula madre a las células hijas exige el duplicado de esta molécula. ¿Cómo dirige una célula la copia de su ADN? Los últimos cinco años de estudios han revelado que la misma actividad quinasa que controla la progresión por el ciclo celular activa e inhibe el inicio de la replicación del ADN en una paradoja tan solo aparente, asegurando de este modo que el material genético sólo se replica una vez por ciclo celular. Entender como las células regulan la replicación del ADN, tiene una gran trascendencia no sólo desde el punto de vista del conocimiento básico, sino también en el diseño de estrategias efectivas para luchar contra aquellos problemas médicos causados por alteraciones en la división celular, como el cáncer.

ABSTRACT

The faithful transfer of genome from parents to progeny is one of the most accurately controlled processes in cell division. DNA is the molecule bearing genetic information in all living organisms. DNA has to be duplicated to be transmitted from mother to daughter cells. In studying problems related to cell division and cancer, it is top priority to know the processes by which cells precisely regulate initiation of DNA replication. How do cells drive replication of their DNA?. Studies carried out during the last 5 years have pointed out

that the same kinase activity which controls cell cycle progression, activates and inhibits the initiation of DNA replication. This apparent paradox ensures that genome replication precisely takes place only once each cell cycle. In studying problems related to cell division and cancer, it is crucial to understand how cells regulate initiation of DNA replication.

El ciclo celular

En 1839, Schleiden y Schwann propusieron la Teoría Celular estableciendo que cada organismo se componía de una o más células y que cada nueva célula sólo podía provenir de la división de alguna célula preexistente. Desde el comienzo de este siglo se sabe que en cada célula, los cromosomas [Nota 1] portan la información genética. El conocimiento desde los años 50 de que el material genético es el ADN [Nota 2] y la elucidación de su estructura, llevó a preguntarse acerca de su replicación. Hacia 1970 se conocía la composición básica de las células y entonces comenzaron a abordarse interrogantes sobre los detalles moleculares de los procesos individuales de la vida celular.

Las células se reproducen duplicando y repartiendo sus componentes para constituir dos células hijas. El ciclo celular es el conjunto de procesos que van desde el momento en que la célula toma la decisión de dividirse hasta que origina dos células nuevas. Es por tanto la base de la proliferación celular. Tomando como modelo la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (*S. cerevisiae*) revisaremos los conocimientos que se tienen en cuanto a la regulación de la replicación en las células eucariotas [Nota 3]. Aunque los detalles de cada ciclo celular eucariota varían entre los organismos, los puntos esenciales son comunes. En un ciclo celular general (figura 1), para producir dos células hijas idénticas, el ADN se duplica, se segrega y finalmente la célula original se divide para dar lugar a dos células nuevas independientes, cada una con una dotación genética idéntica a la de su hermana.

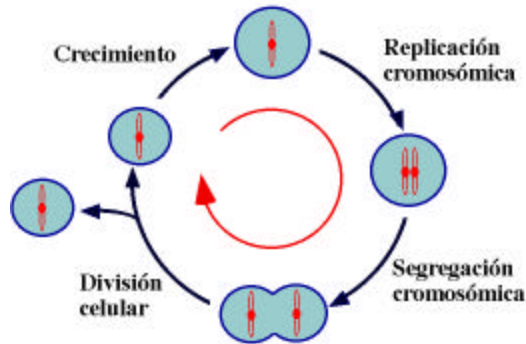


Figura 1: Ciclo celular básico

Los ciclos celulares de la mayoría de las células también comprenden procesos que conducen a duplicar y dividir su masa y sus orgánulos citoplásmicos. Por lo tanto el ciclo celular es una compleja combinación de procesos citoplásmicos y nucleares muy bien coordinados entre sí.

¿Cómo se organiza el ciclo celular?

El alcance de nuestro conocimiento del ciclo celular ha sufrido una revolución en los últimos años. En el pasado, utilizando únicamente el microscopio óptico, los científicos dividieron el ciclo celular en dos periodos. Uno, de elevada actividad de reorganización y movimiento de los componentes subcelulares, denominado **mitosis**, en el que los cromosomas se condensan haciéndose visibles al microscopio óptico y que finaliza con los procesos de segregación y división celular. Y un segundo que comprende la mayor parte del ciclo celular, denominado **interfase** por transcurrir entre dos mitosis y en el que a microscopio óptico no se observa proceso activo alguno salvo el incremento en el tamaño celular. Hoy sabemos que la interfase no es un periodo de reposo sino que por el contrario es un periodo de gran actividad, durante el que se llevan a cabo en una secuencia ordenada complicados y elaborados preparativos para la división celular.

Efectivamente, durante la interfase y de forma continua tienen lugar acontecimientos conocidos en su globalidad como crecimiento y que incluyen la síntesis de nuevos orgánulos celulares y la mayor parte de las proteínas celulares. Además, comprende procesos (figura 2) que ocurren de forma discontinua, como la replicación del ADN durante el periodo conocido como **fase S** -de Síntesis-. El intervalo que transcurre entre el final de la mitosis del ciclo anterior y el comienzo de la síntesis de ADN se conoce como **fase G1** -del inglés Gap- y el intervalo entre el fin de la fase S y la mitosis, **fase G2**.

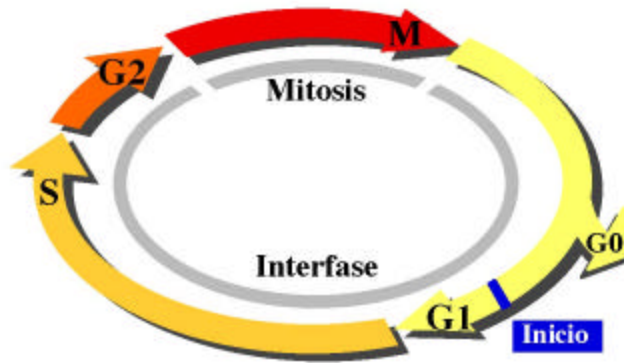


Figura 2: Organización del ciclo celular

Las fases G1 y G2 proporcionan tiempo adicional para el crecimiento. Durante G1 la célula analiza si las condiciones ambientales son adecuadas para comenzar el proceso irreversible de la división celular, siempre que cuente con el tamaño mínimo para ello. En el caso de que la situación sea favorable, toma la decisión de atravesar el punto de **Inicio** (*Start*) que compromete irreversiblemente el comienzo del ciclo celular. Si las condiciones ambientales no son adecuadas para la entrada en el ciclo, la célula entra en un periodo de quiescencia, denominado **G0**, en el que puede permanecer largo tiempo. Además, desde este estadio de G0 la célula es sensible a señales de diferenciación, en el caso de organismos pluricelulares, o de inicio de procesos sexuales, en el caso de organismos unicelulares. Si las condiciones ambientales vuelven a ser favorables, la célula puede volver a iniciar ciclos de división. En la fase G2 la célula analiza si ha completado correctamente la fase S y decide entre permitir el paso a mitosis, o en su caso, esperar para que se realicen las reparaciones necesarias.

Control del ciclo celular

La mayor parte de los estudios y los primeros avances sobre los mecanismos de control del ciclo celular en eucariotas se han realizado empleando como modelo las levaduras. Las levaduras son hongos unicelulares que presentan grandes ventajas como modelo de estudio del ciclo celular eucariota. Son organismos muy adecuados porque tienen tiempos de generación cortos, (90 minutos frente a las 24 horas que dura el ciclo de las células animales) y su genoma es alrededor de 100 veces menos complejo que el de una célula de mamífero, pero mantienen el mismo tipo de organización del ciclo celular que los eucariotas multicelulares. Además, es fácil de manipular genéticamente, siendo posible aislar mutaciones en genes que controlan procesos celulares básicos, clonar los genes identificados por esas

mutaciones y realizar deleciones [Nota 4] de genes específicos, al ser las levaduras capaces de vivir como organismos haploides [Nota 5].



Figura 3: Micrografía electrónica de barrido de *Saccharomyces cerevisiae* (Gentileza del profesor Miguel Sánchez Pérez)

La mayor parte de los estudios de ciclo celular se han llevado a cabo empleando *S. cerevisiae* (Figura 3), la levadura del pan y la cerveza también conocida como la levadura de gemación por su característico estilo de división (Figura 4). En el caso de este organismo hay que añadir la ventaja de que actualmente se conocen los aproximadamente 16 millones de pares de nucleótidos que constituyen la secuencia completa de su genoma.

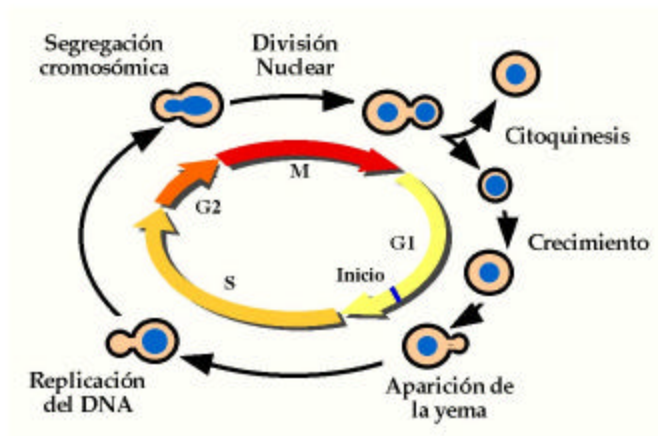


Figura 4: Ciclo celular de *S. cerevisiae*

Los fundamentos de nuestro conocimiento actual del ciclo celular en levaduras vienen de la búsqueda sistemática de mutaciones en genes que codifican para componentes de la maquinaria del ciclo celular realizada por Hartwell, Culotti y Reid en 1970 en *Saccharomyces cerevisiae* y Nurse, Thuriaux y Nasmyth en *Schizosaccharomyces pombe* (*S. pombe*) conocida también como levadura de fisión- en 1976. Basándose en que la división celular es esencial para la proliferación de estos organismos, aislaron mutaciones que afectan al ciclo celular como mutaciones condicionales: inactivan un producto génico en unas condiciones pero no en otras. Las más comunes son las mutaciones termosensibles en las que el producto del gen mutado funciona de modo normal a una temperatura, la temperatura permisiva, pero no a otra, llamada restrictiva. En la mayoría de los casos, las mutaciones termosensibles son permisivas a 20-25°C y restrictivas a 35-37°C. De entre todos los mutantes termosensibles obtenidos se seleccionaron aquellos que afectaban a un gen del control del ciclo celular y que se diferenciaban del resto porque todas las células de una población que portan esa mutación se paran en el mismo punto del ciclo celular cuando se incuban a la temperatura restrictiva. A estas mutaciones, y por extrapolación a los genes a los que afectan se les llama **cdc** -Ciclo de División Celular-.

Estos estudios han permitido identificar una familia de **proteínas quinasas** dependientes de ciclina, -Cyclin Dependent Kinases, Cdk- que incluyen a Cdc28 de *S. cerevisiae*, y a su homólogo en *S. pombe* cdc2, y que juegan un papel central en los procesos claves del ciclo celular: la entrada en ciclo, la síntesis de ADN y la regulación de la mitosis. Estas quinasas son las subunidades catalíticas de un complejo que incluye también una subunidad reguladora, denominada **ciclina**, necesaria para la función del complejo al determinar la localización o la especificidad de sustrato de la quinasa. Esta asociación de subunidad catalítica y reguladora define las funciones de la quinasa a lo largo del ciclo. En *S. cerevisiae* existen al menos 9 ciclinas que se asocian a Cdc28. Por su estructura se dividen en dos familias: ciclinas Cln -de Ciclina - que incluyen a Cln1, Cln2 y Cln3, que se necesitan para el paso de la célula por el punto de Inicio presente en G1, y las ciclinas Clb - de Ciclina tipo b - que incluyen a las seis restantes, Clb1-6, que son esenciales para la regulación de la entrada en fase S y en Mitosis.

En concreto, cada complejo Cdc28/Ciclina determina una función de la quinasa a lo largo del ciclo (figura 5). Los complejos Cdc28/Ciclinas Cln activan en G1 el paso por Inicio, la aparición de la yema y la degradación de Sic1, un inhibidor de los complejos quinasa Cdc28/Clb [Nota 6], de modo que inactivan la capacidad de las células haploides de pararse en G1 como respuesta a las feromonas sexuales, lo que

proporciona el carácter de irreversibilidad a la entrada en el ciclo celular. Los complejos Cdc28/Ciclinas Clb activan el inicio de la replicación, regulan la formación de los husos mitóticos y la división nuclear y el crecimiento isométrico de la yema en G2 y M.

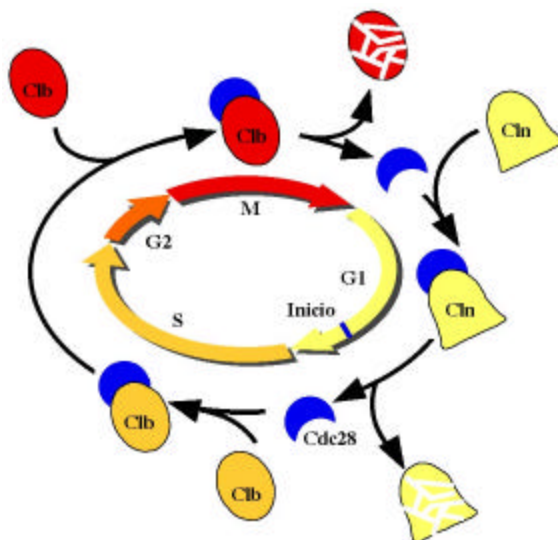


Figura 5: Ciclo CDK de *S. cerevisiae*

En los últimos años se han encontrado también homólogos a estas quinasas en todos los eucariotas en los que se han buscado, y que incluyen desde el gusano nematodo *Caenorhabditis elegans*, a la mosca *Drosophila melanogaster*, a mamíferos como el ratón y el hombre y plantas como *Arabidopsis thaliana*, indicando que el sistema de control del ciclo celular es general en todos los eucariotas y validando a las levaduras como modelos de estudio.

El control de la fase S y el inicio de la replicación

Dentro del sistema de control central que desencadena los procesos esenciales del ciclo celular existen dispositivos bioquímicos que actúan para poner en marcha un proceso que inicia la fase S.

¿Cómo se inicia? Numerosos estudios acerca de los mecanismos de replicación del material genético y de su regulación han ido conduciendo progresivamente a la descripción de una serie de factores necesarios para su inicio y control. El Modelo

del Replicón, inicialmente propuesto para la bacteria *Escherichia coli* -*E. coli* - (Bell *et al.*, 1993) predice la existencia de secuencias de ADN desde donde se inicia la replicación. Posteriormente estas secuencias fueron identificadas en *S. cerevisiae* y se conocen como Secuencias de Replicación Autónoma (SRA) [Nota 7], las cuales coinciden con los orígenes de replicación. Los cromosomas de eucariotas son demasiado largos para ser replicados a partir de un solo punto como ocurre en procariontes, por lo que contienen varios orígenes de replicación. Los trabajos de Bell y Stillman de 1993 describieron un complejo de 6 proteínas que reconocen los orígenes de replicación, denominado Complejo de Reconocimiento del Origen (CRO). Estas proteínas son esenciales para la viabilidad celular y necesarias, pero no suficientes, para iniciar la replicación del ADN. Otras proteínas iniciadoras se han ido descubriendo paulatinamente, del tipo de Cdc6, las seis de la familia Mcm, la quinasa Cdc7 - y su ciclina Dbf4 - y Cdc45.

Las proteínas CRO permanecen unidas a los orígenes de replicación durante todo el ciclo celular, pero el resto de las proteínas iniciadoras forman o no parte del complejo dependiendo de la fase del ciclo, definiendo así un estado post-replicativo del origen presente durante las fases S, G2 y M (sólo permanecen unidas a los orígenes las proteínas CRO) y un estado pre-replicativo durante G1 (con el resto de las proteínas iniciadoras formando parte del complejo). El inicio de la replicación del material genético marca la transición entre el estado de complejo pre-replicativo (pre-RC) a complejo post-replicativo (post-RC).

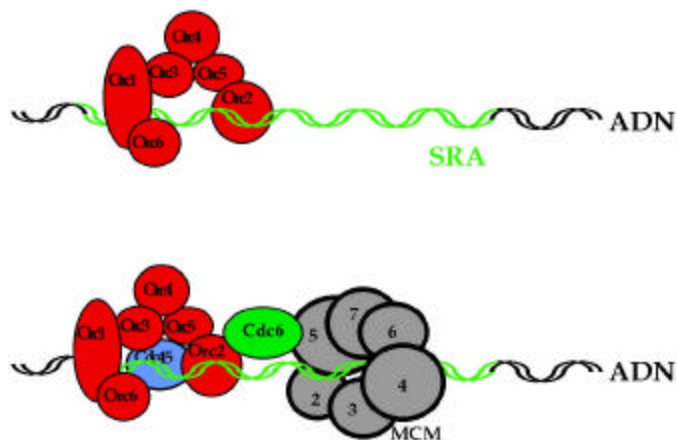


Figura 6: Complejos post-replicativo (arriba) y pre-replicativo (abajo)

Coordinación entre el inicio de la fase S y el ciclo celular

Las evidencias que se tenían acerca de la necesidad de actividad Cdc28/Clb para que ocurriese la síntesis del material genético (Schwob & Nasmyth, 1993), contrastaban con el hecho, posteriormente descubierto (Dahmann *et al.*, 1995), de que la formación de los complejos pre-RC, absolutamente necesarios para que dicho proceso se inicie, se inhibía en presencia de actividad quinasa. Esta aparente paradoja no es más que el reflejo del exquisito control que, sobre los diferentes sucesos del ciclo celular, ejercen las oscilaciones en actividad quinasa a lo largo del mismo.

De una parte, la fosforilación dependiente de Cdc28/Cln de factores de transcripción específicos de genes de fase S controla la transcripción [Nota 8] de genes necesarios para la replicación, pero son las ciclinas tipo B, Clb5 y Clb6, las que activan directamente la replicación del ADN. Por otro lado, la conversión de complejos post-RC a pre-RC en los orígenes ocurre en la transición M/G1 cuando la actividad quinasa Cdc28/Clb es baja y la conversión recíproca, en la transición G1/S coincidiendo con la elevación de la actividad quinasa debida a los complejos Cdc28/Clb (figura 7).

La unión y la separación de todos los componentes que constituyen los pre-RC se verían reguladas por procesos de desfosforilación-fosforilación y/o localización subcelular mediados por los complejos Cdc28/Clb.

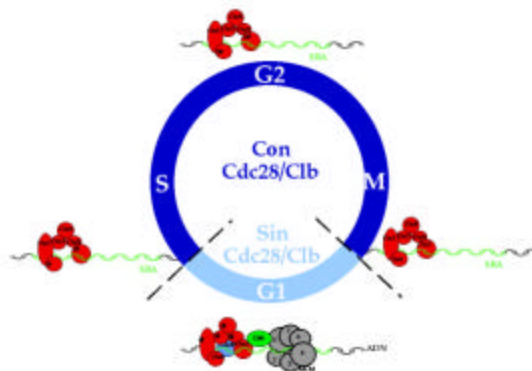


Figura 7: Cdc28/Clb regula el estado de los orígenes de replicación.

La actividad quinasa asociada a complejos Cdc28/Clb aparece al comienzo de fase S y aunque pueden detectarse complejos Cdc28/Clb5 y Cdc28/Clb6 ya en fase G1, éstos son inicialmente inactivos debido a la presencia de Sic1, quien regula la entrada en fase S regulando la actividad quinasa de los complejos Cdc28/Clb5 y Cdc28/Clb6. La función principal de los complejos Cdc28/Cln1 y Cdc28/Cln2 en promover fase S parece ser la degradación de Sic1 poco antes del comienzo de fase S.

Se ha propuesto un modelo de inicio de la replicación en dos fases sucesivas e interdependientes: primero tendría lugar el establecimiento de los complejos pre-RC en presencia de Cdc6 y con el reclutamiento de proteínas Mcm y Cdc45, y después se iniciaría la replicación del ADN promovido por la actividad quinasa debida tanto a Cdc28/Clb como a Cdc7/Dbf4, con el consiguiente desmontaje de los pre-RC (figura 8).

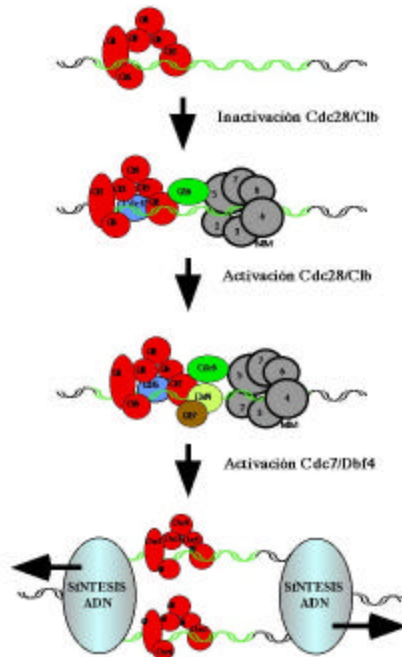


Figura 8: Activación del inicio de la replicación

Mantenimiento de la ploidía [Nota 9]

Si una célula inicia la replicación de su material genético más de una vez antes de dividirse, se encuentra con serios problemas a la hora de repartirlo durante la mitosis, de modo que las dos células resultantes tienen cantidades de material hereditario distintas entre sí y desiguales a la célula que inició ese ciclo de división celular. Semejantes defectos serían arrastrados en divisiones sucesivas haciendo inviables a las células resultantes. Parece vital, por tanto, llevar a cabo una replicación fidedigna y única por ciclo para que se mantenga la ploidía durante las sucesivas divisiones proliferativas de una célula.

El modelo de regulación del inicio de la replicación en dos pasos garantiza a la célula el mantenimiento de su ploidía. Si la condición necesaria para que los componentes requeridos para la formación de los complejos pre-RC se ensamblen es la ausencia de actividad quinasa, su presencia se requiere para la activación de dichos complejos y el inicio de la replicación. La subida de actividad quinasa en la transición G1/S (favorecida por la destrucción de proteínas inhibitoras de Cdc28/Clb) a la vez dispara el inicio de la replicación en los orígenes con la consecuencia del desensamblaje de los propios complejos pre-RC cuyo re-ensamblaje queda inhibido hasta una nueva fase G1 después de la bajada de actividad quinasa que marca la salida de la mitosis y por tanto después de que el material genético previamente duplicado haya sido adecuadamente repartido. El mismo tipo de molécula (Cdc28/Clb) tiene un papel dual: una función positiva para permitir una función legítima (activación de los orígenes e inicio de la replicación del ADN en fase S) y una negativa, para impedir una función ilegítima (bloqueo del ensamblaje de nuevos complejos pre-RC durante las fases S, G2 y M). Cuando la actividad legítima ha sido ejecutada, se activa la ilegítima.

Lo que queda por saber

Afortunadamente para los estudiosos de esta materia, el asunto no está zanjado. Aunque la actividad Cdc28 es decisiva en la regulación de la formación de los complejos pre-RC, sus substratos y el efecto de las fosforilaciones sobre ellos para dirigir su actividad, destrucción o localización subcelular, son poco conocidos. Los diferentes componentes de los complejos del origen son los candidatos de primera línea para establecer el nexo (Cdc6, Mcms, CRO). De hecho, ya se ha descrito la fosforilación por Cdc28 de varias de estas moléculas (Dutta & Bell, 1997) y existen evidencias recientes de la existencia de procesos de re-localización subcelular de moléculas claves para el control del ciclo celular. Esta última estrategia permite sacar del escenario al actor una vez representado su papel, con el fin de que su

presencia no impida ni pasar al acto siguiente ni ejercer su papel a otro protagonista. Así, además de los mecanismos ampliamente descritos de destrucción proteolítica [Nota 10] o inhibición directa por otra proteína, ciertos actores pueden ser eliminados de escena mediante su secuestro en un escenario celular distinto al de su lugar de actuación (citoplasma, nucleolo). Este atractivo mecanismo ha sido descrito para las proteínas Mcm (Dutta & Bell, 1997).

El descubrimiento de los cambios que se producen en la cromatina para hacer posible el acceso de la maquinaria de replicación al ADN, así como todos los factores responsables de la elongación de las hebras de nueva síntesis, una vez iniciada ésta, vendrían a completar el escenario de uno de los procesos fundamentales en la vida celular: la replicación del ADN.

Notas

1. La información genética de un organismo se encuentra contenida en unas estructuras denominadas **cromosomas** , compuestos por una molécula de ADN y por proteínas asociadas, especialmente evidentes en células en mitosis o meiosis.
2. La molécula portadora de la información genética es el ácido desoxirribonucleico (ADN) que es un polinucleótido formado por la unión covalente de desoxirribonucleótidos en formando una estructura bicatenaria en hélice.
3. Los organismos eucariotas incluyen tanto seres unicelulares como pluricelulares que se caracterizan por presentar en el citoplasma un núcleo diferenciado que alberga el material genético. Por el contrario, los organismos procariotas están constituidos por células sencillas que carecen de núcleo verdadero (bacterias y cianobacterias).
4. Cualquier eliminación de una porción de secuencia de una molécula de ADN, se conoce con el término de deleción. En este contexto se refiere a la eliminación completa de un gen, lo que constituye una herramienta muy útil en el análisis de las funciones de la proteína para la que codifica ese gen. Aquellas funciones ausentes en la célula delecionada para un gen, permiten deducir qué función tiene su producto génico.
5. Los organismos eucariotas pueden tener un juego completo de cromosomas (**organismos haploides**), dos juegos (organismos diploides como es el caso

humano que cuenta con 23 parejas de cromosomas), cuatro (organismos tetraploides) e incluso más.

6. La regulación de la actividad quinasa de los **complejos Cdc28/ciclina** en la célula es muy precisa, dada su importancia. Esta regulación tan fina se logra modulando la actividad quinasa a varios niveles: se puede regular la subunidad catalítica Cdc28 (mediante fosforilaciones-desfosforilaciones activadoras o inhibitoras), la presencia de las ciclinas (controlando su transcripción y su degradación específica), y el complejo (mediante proteínas que inhiben su función, como Sic1 en *S. cerevisiae*).

7. *S. cerevisiae* es el único eucariota en el que se conocen en detalle las **SRA**. Una típica, consta de varios elementos. El primero, conocido como elemento A, está formado por una secuencia de 11 pares de bases, en su mayoría de Adeninas y Timinas. Adicionalmente aparecen hasta 3 elementos más, B1, B2 y B3, adyacentes al A y que se extienden a lo largo de 150 nucleótidos. Esta composición de elementos varía de un SRA a otro, pudiendo haber elementos repetidos e incluso carecer de uno o varios de ellos.

8. El ADN alberga la información genética, necesaria para que la célula sepa como realizar cada proceso celular. Sin embargo carece de actividad catalítica. Para que esos procesos tengan lugar esa información debe “traducirse” a moléculas que sí tengan actividad catalítica, las proteínas. Este proceso de transmisión de información consta de un paso intermedio, la **transcripción**: el ADN es copiado a ARN mensajero, que transporta esa información al citoplasma, que es donde radica en la célula la maquinaria de traducción.

9. El término **ploidía** hace referencia al número de juegos cromosómicos de las células de un organismo.

10. Una de las formas de asegurar la irreversibilidad de un proceso bioquímico es la destrucción de un participante necesario para que ese proceso tenga lugar. En *S. cerevisiae* existe un complejo de proteínas codificadas por los genes CDC4, CDC34 y CDC53 que controlan la transición G1/S mediante la degradación de proteínas marcadas con ubiquitina (King *et al.*, 1996). Es el caso de la degradación de Cdc6 (Sánchez *et al.*, 1999) que asegura que una vez iniciada la síntesis de ADN, el proceso no vuelva a ocurrir ya que Cdc6 es necesaria para formar nuevos pre-RC.

Bibliografía

- Hartwell, L. H., Culotti, J. & Reid, B. (1970). Genetic control of cell division in yeast, I. Detection of mutants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **66**:352-359.
- Nurse, P., Thuriaux, P. & Nasmyth, K. (1976). Genetic control of the cell division cycle in the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Mol. Gen. Genet.*
- Jacob, F., Brenner, S. & Cuzin, F. (1963). On the regulation of DNA replication in bacteria. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **28**, 383-387.
- Bell, S. P., Kobayashi, R. & Stillman, B. (1993). Yeast origin recognition complex functions in transcription silencing and DNA replication. *Science* **262**, 1844-1849.
- Schwob, E. & Nasmyth, K. (1993). *CLB5* and *CLB6*, a new pair of B cyclins involved in DNA replication in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes Dev.* **7**, 1160-1175.
- Dahmann C., Diffley, J. F. X. & Nasmyth K.A. (1995). S-phase-promoting cyclin dependent kinases prevent re-replication by inhibiting the transition of origins to a pre-replicative state. *Curr. Biol.* **5**, 1257-1269.
- Dutta, A. & Bell, S. P. (1997). Initiation of DNA replication in eukaryotic cells. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **13**, 293-332.
- King, R. W., Deshaies, R. J., Peters, J. M. & Kirschner, M. W. (1996). How proteolysis drives the cell cycle. *Science* **274**, 1652-1659.
- Sánchez, M., Calzada, A. & Bueno, A. (1999). The Cdc6 protein is ubiquitinated in vivo for proteolysis in *Saccharomyces cerevisiae*. *The Journal of Biological Chemistry* **274**: 9092-9097

Punteros de Interés

Yeasts Interest Group de los NIH

http://dir.nichd.nih.gov/Interest_Groups/Yeast/

¿Qué son las levaduras?

http://genome-www.stanford.edu/Saccharomyces/VL-what_are_yeast.html

Introducción a *S. cerevisiae*

<http://www.mips.biochem.mpg.de/proj/yeast/info/intro.html>

El genoma de *S. cerevisiae*

<http://www.mips.biochem.mpg.de/proj/yeast/>

Crecimiento celular, división celular y Síntesis de ADN en *S. cerevisiae*

http://www.mips.biochem.mpg.de/proj/yeast/pathways/cell_growth_division_dnasynthesis.html

Ciclo celular:

http://www.mips.biochem.mpg.de/proj/yeast/pathways/cell_cycle.html

Complejos replicativos a lo largo del ciclo

<http://www.mips.biochem.mpg.de/proj/yeast/pathways/replication.html>

Rutas reguladas por complejos Quinasa/Ciclina en *S. cerevisiae*

http://www.mips.biochem.mpg.de/proj/yeast/pathways/yeast_cyclins.html

Los autores pertenecen al Departamento de Microbiología y Genética- Instituto de Microbiología Bioquímica de la Universidad de Salamanca-Consejo Superior de Investigaciones Científicas (C.S.I.C.) (España). Desarrollan su trabajo en la Unidad de Investigación de Proliferación y Diferenciación Celular.

El **Dr. Avelino Bueno Núñez** realizó sus estudios de doctorado en el Dpto. de Microbiología y Genética de la Facultad de Biología de la Universidad de Salamanca y tras una estancia post-doctoral en el Scripps Research Institute (La Jolla- California), actualmente es Profesor Titular de Microbiología en la Facultad de Biología.

La **Dra. M^a del Mar Sánchez García** es PhD en Crop and Soil Sciences (Montana State University-USA) y actualmente finaliza sus estudios de doctorado en el Departamento de Microbiología y Genética-Facultad de Biología.

El **Dr. Arturo Calzada García** obtuvo su doctorado en Biología en el Departamento de Microbiología y Genética de la Facultad de Biología-Universidad de Salamanca, donde desarrolla actualmente su investigación postdoctoral.