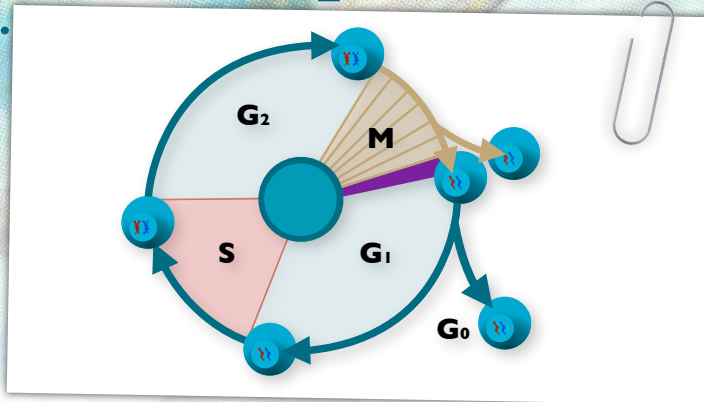


La replicació del DNA: la fase susceptible del cicle cel·lular



Durant el procés de duplicació del genoma, la cromatina compacta que mantenen les histones desapareix perquè la maquinària de replicació pugui accedir al DNA. En aquestes condicions, els cromosomes es troben desprotegits i, per tant, són vulnerables a agents genotòxics i processos recombinogènics que poden alterar l'estabilitat genètica. Protegir el procés de replicació és essencial per evitar la transformació d'una cèl·lula normal en una cèl·lula tumoral.

El cicle cel·lular eucariota comprèn dos esdeveniments crucials: la duplicació del material genètic i la segregació del genoma replicat a les dues cèl·lules filles. Aquests processos constitueixen, respectivament, les anomenades *fase S* (síntesi) i *fase M* (mitosi). La separació en el temps d'ambdues fases en el cicle cel·lular i l'estrict control que en regula l'inici, són esdeveniments crucials en l'evolució dels organismes eucariotes per assegurar l'estabilitat genètica i la viabilitat de la cèl·lula.

Protecció de la replicació: *checkpoint* de la fase S

La replicació del DNA dona lloc a una duplicació fidel i completa de la dotació genètica. Aquesta té lloc només una vegada en cada cicle cel·lular, fet que garanteix la replicació completa del genoma i evita fenòmens de rereplicació, de manera que s'assegura l'estabilitat genètica.

La cèl·lula està contínuament exposada a estrès genotòxic: agents físics i químics que posen en risc la integritat del material genètic. En primer lloc, factors endògens, per exemple productes del me-

tabolisme cel·lular com l'aigua i l'oxigen, que produeixen, respectivament, milers d'hidròlisi i oxidacions en el DNA per cèl·lula i dia. En segon lloc, la cèl·lula està sotmesa a agents genotòxics externs, com per exemple la radiació ionitzant ambiental o la llum ultraviolada, que provoca la formació de dímers entre bases del DNA. Tot i que les lesions al DNA es poden donar en qualsevol fase del cicle cel·lular, la fase S és el període més susceptible a l'estrès genotòxic, ja que els cromosomes descromatinitzats són més accessibles a l'acció d'agents genotòxics.

D'altra banda, l'estrès replicatiu constitueix una altra font d'estrès genotòxic. Aquest té lloc durant la fase S, bàsicament quan els nivells de dNTP (precursors de la replicació) són limitants. En aquestes situacions, s'atura la maquinària de replicació i, en conseqüència, les forquilles de replicació no poden progressar. Les forquilles de replicació aturades són altament recombinogèniques i, per tant, una font d'instabilitat genòmica.

Davant d'aquest tipus de lesions és crucial que la cèl·lula actuï immediata-

ment, reparant-les, perquè aquestes no es fixin en forma de mutació permanent durant el procés de replicació del DNA. Per tal de fer front a aquestes agressions que amenacen la integritat del material genètic, les cèl·lules eucariotes han desenvolupat un mecanisme de vigilància o *checkpoint* de fase S. Aquest detecta qualsevol tipus de lesió en el DNA o situació d'estrès replicatiu que impedeixi la progressió correcta de les forquilles de replicació i actua sobre diverses dianes cel·lulars, i dona lloc a l'anomenada *resposta checkpoint*, que implica una aturada del cicle cel·lular i alhora una protecció del procés de replicació, amb l'objectiu de donar temps a la cèl·lula de resoldre el problema original.

El *checkpoint* de la fase S protegeix el procés de replicació de dues maneres: 1) Estabilitzant les forquilles de replicació que es troben aturades a causa d'una lesió, o dels nivells baixos de dNTP, i 2) inhibint l'activació dels orígens de replicació que encara no s'han activat (els orígens tardans). D'aquesta manera, es limita el nombre de regions cromosòmiques que són replicades mentre la cèl·lula es troba en una situació de risc.

Els mutants defectuosos en aquest mecanisme de vigilància no aturen la progressió del cicle cel·lular ni atenuen el procés de replicació dels cromosomes per donar temps a resoldre el problema, fet que dona lloc a l'aparició d'instabilitat genòmica. Se sap que una elevada instabilitat genòmica comporta una pèrdua de viabilitat, i que un grau moderat d'instabilitat genòmica constitueix un dels motors de la transformació maligna. |

Figura. Representació gràfica del cicle cel·lular eucariota. La fase S (síntesi) i la fase M (mitosi) estan separades en el temps per les anomenades *fases gap* (G1 i G2). Es tracta de fases metabòlicament molt actives en què la cèl·lula es prepara per iniciar la síntesi del DNA i la divisió nuclear.