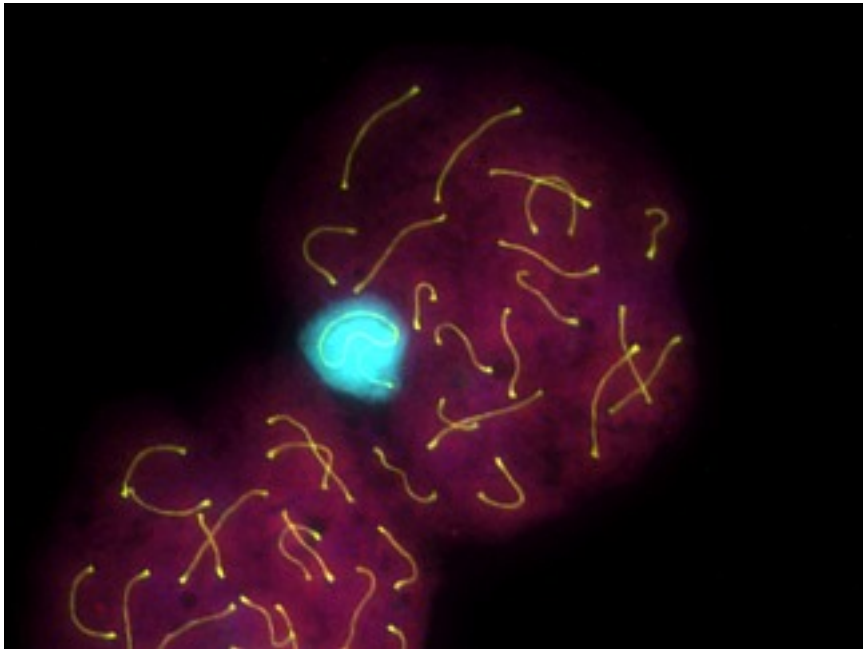


## Proteïna ATR: vigilant la meiosi (Premi Aposta UAB 2011)

**03/2012 - Biologia.** Totes les nostres cèl·lules tenen dos còpies de cada cromosoma excepte les sexuals perquè, en unir-se l'òvul i l'espermatozoide, generin altre cop un individu amb tota la dotació genètica, meitat de la mare, meitat del pare. El procés pel qual les cèl·lules sexuals, o gàmetes, redueixen el seu nombre de cromosomes a la meitat s'anomena meiosi. Aquesta, a més a més, té la missió d'aportar variabilitat a l'espècie combinant els gens del pare i de la mare. Per fer-ho, es generen trencaments en els cromosomes del propi individu que són reparats mitjançant mecanismes de recombinació homòloga. El problema és que aquests trencaments han de ser reparats correctament perquè no es produeixin mutacions heretables que puguin conduir a malalties o malformacions. Aquest projecte del grup de recerca dirigit pel Dr. Ignasi Roig, guardonat amb un Premi Aposta 2011 de la UAB, pretén estudiar les funcions i els mecanismes d'acció de la proteïna ATR, implicada en la reparació del dany en l'ADN, durant la meiosi.



Espermatòcit de ratolí wild type que mostra els eixos proteics sobre els quals s'estructuren els cromosomes durant la meiosi (verd), la vesícula sexual que conté els cromosomes XY (blau) i la cromatina dels cromosomes no sexuals (vermell).

La meiosi és la divisió cel·lular especialitzada per la qual les cèl·lules es divideixen per formar gàmetes haploides (amb una sola còpia de cada cromosoma), és a dir espermatozoides i oòcits. A través de dues rondes de divisió successives es redueix el nombre de cromosomes a la meitat, i així, es garanteix la dotació cromosòmica de l'espècie en la fecundació. Durant la primera divisió meiótica es produeixen trencaments en l'ADN de forma deliberada. Aquests s'han de reparar i això té com a conseqüència que els cromosomes s'aparellin, conduint a un intercanvi de material genètic entre ells mitjançant processos de recombinació. Errors en aquests esdeveniments poden provocar problemes en la integritat del genoma, arribant a generar gàmetes defectuosos.

Així doncs, no és d'estranyar que aquests processos es trobin altament controlats de manera que, si es produeixen errors, s'activen mecanismes que aturen el cicle cel·lular, i en el cas de ser irreparables, poden provocar la mort de la cèl·lula. La proteïna ATR, que forma part del mecanisme de resposta al dany en l'ADN, sembla estar involucrada en els processos d'aparellament i recombinació meiótics. Tot i que es coneix la seva localització durant la primera divisió meiótica, encara no es coneixen quines són les funcions exactes que hi desenvolupa. Aquest fet és degut a que l'ATR és essencial per al desenvolupament embrionari, i per tant els estudis relacionats amb la funció d'ATR són molt escassos ja que fins ara no existia cap model animal viable que presentés aquesta proteïna mutada.

Recentment, s'ha desenvolupat un model de ratolí amb una mutació en el gen d'ATR que provoca la reducció dels nivells de la proteïna fins a ser gairebé indetectables, però suficients per a permetre el desenvolupament embrionari de l'animal. A més a més, s'estan dissenyant fàrmacs que inhibeixen específicament la proteïna ATR per tal de ser emprats en teràpies anticancerígenes. Aquests dos models ens permetran estudiar el rol d'ATR durant la meiosi. L'objectiu d'aquest projecte APOSTA, que realitzarà la doctoranda Sarai Pacheco, és analitzar amb tècniques genètiques i de biologia cel·lular les funcions de la proteïna ATR durant la divisió meiótica. El nostre propòsit és inhibir la funció de la proteïna mitjançant eines genètiques i farmacològiques per tal d'inferir quin paper juga en la progressió de la divisió meiótica, gràcies a tècniques citològiques, histològiques i moleculars.

L'estudi d'aquesta proteïna, i l'acompliment del nostre objectiu suposarà un gran avenç en el camp de la recerca en la meiosi de mamífers. Existeixen molts indicis per suposar l'important paper que té ATR en els mecanismes de control de la meiosi que impedeixen la progressió de cèl·lules defectuoses i la formació de gàmetes aberrants. Aquest projecte, per una banda, ens ajudarà a augmentar el coneixement sobre la implicació dels processos d'aparellament i recombinació en la producció de

gàmetes aneuploides, que sabem que estan relacionats amb la infertilitat humana i la presència de defectes en nounats. Per altra banda, l'anàlisi de l'efecte que els fàrmacs inhibidors d'ATR tenen sobre la gametogènesi masculina ens donarà informació sobre els possibles efectes secundaris que provocarien aquests fàrmacs anticancerígens en la línea germinal.

Ignasi Roig

Departament de Biologia Cel·lular, de Fisiologia i d'Immunologia