

Изменения в клеточном цикле, связанные с синдромом Корнелии де Ланге.

Научный руководитель – Киреев Игорь Игоревич

Рюмина Екатерина Даниловна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: ryu-ekaterina@yandex.ru

Когезин — это белковый комплекс, две субъединицы которого принадлежат семейству SMC, осуществляющий когезию сестринских хроматид и участвующий в пространственной организации, конденсации и сегрегации хромосом, репарации двуцепочечных разрывов ДНК и регуляции экспрессии генов.

Когезия устанавливается сразу после репликации данного участка генома, при этом происходит стабилизация взаимодействия когезина с ДНК. В привлечении когезина к хроматину важную роль играет посадочный комплекс Nipbl/Mau2.

Для корректной сегрегации сестринских хроматид когезин отделяется от хроматина. Это происходит двумя волнами: с плеч хромосом в профазе и с центромеры в конце метафазы - начале анафазы. Каким образом осуществляется сегрегация сестринских геномов, имеющих сложную пространственную структуру в составе хроматина — неизвестно.

Положение когезина на хроматине зависит от нескольких факторов. При активной транскрипции ДНК освобождается от когезина, который может вновь связываться с ней при подавлении транскрипции. Инсуляторный белок CTCF колокализован с когезином на сайтах связывания с ДНК, чем обуславливает наличие у когезина функции регуляции экспрессии генов. Белок Wapl снижает сродство когезина к ДНК, чему способствует фосфорилирование когезина. Ацетилирование же белками ESCO1 и ESCO2 способствует привлечению сорорина, который противодействует Wapl [1].

Многофункциональность когезина объясняет критичность его правильной работы. Пример когезинопатии — синдром Корнелии де Ланге (CdLS) — генетическое расстройство со множественными аномалиями развития, такими как отставание в росте, умственная отсталость и др. Большинство мутаций, приводящих к CdLS, затрагивают NIPBL или субъединицы когезина. Непосредственной причиной дефектов развития может быть нарушение либо когезии сестринских хроматид, либо других функций когезина. В последнее время растет число доказательств в пользу того, что именно нарушение регуляции экспрессии генов — одной из функций когезина — играет в CdLS ключевую роль [3].

Первоначальной целью было исследование влияния мутации в NIPBL на организацию сестринских хроматид в интерфазе. Для этой цели была использована технология визуализации новосинтезированной ДНК на ультраструктурном уровне [2]. По предварительным данным эффективность репликативного мечения в мутантных клетках оказалась заметно ниже, чем в клетках дикого типа. Возможное объяснение этого наблюдения — замедленный клеточный цикл мутантных клеток.

Для проверки этой гипотезы было проведено репликативное мечение клеток с мутацией в гене NIPBL с проявлением при помощи click-химии. Эксперименты с отложенной меткой показали наличие в мутантной культуре значительной фракции клеток с задержкой клеточного цикла в G₂, что, возможно, связано с нарушением репарации ДНК, в которой задействован когезин.

Источники и литература

- 1) Carretero M., S. Remeseiro, A. Losada. Curr Opin Cell Biol, 2010. 22(6): p. 781-7.
- 2) Deng X., et al. Curr Biol, 2016. 26(18): p. 2527-2534.
- 3) Liu J., I.D. Krantz. Clin Genet, 2009. 76(4): p. 303-14.