



Е. В. Дементьева\*

## Дозовая компенсация генов половых хромосом у эукариот

Эволюция половых хромосом X и Y происходила независимым образом в различных таксонах и сопровождалась их значительной дивергенцией по морфологии и геному составу. В результате Y-хромосома утратила большинство генов, а соответствующие гомологи на X-хромосоме оказались представленными в двух дозах у самок и в одной дозе у самцов. Для того чтобы компенсировать столь существенную потерю генов на Y-хромосоме, должны были возникнуть механизмы, удваивающие уровень экспрессии генов на X-хромосоме самцов и восстанавливающие транскрипционный баланс генов X-хромосомы и аутосом. Возрастание уровня транскрипции генов на X-хромосоме могло привести к избытку их продуктов у самок. Следовательно, и у самок должны были появиться механизмы дозовой компенсации, позволяющие поддерживать транскрипционный баланс между генами X-хромосомы и аутосом, а также равный уровень экспрессии генов X-хромосомы между полами. Несмотря на общность причин возникновения, дозовая компенсация генов X-хромосомы у *D. melanogaster*, *C. elegans* и млекопитающих осуществляется различными способами. У *D. melanogaster* дозовая компенсация генов происходит только у самцов, а гены обеих X-хромосом самок экспрессируются на одном уровне с аутосомными. У *C. elegans* удвоение уровня экспрессии генов наблюдается как на X-хромосоме у самцов, так и на обеих X-хромосомах у гермафродитов. Восстановление транскрипционного баланса у гермафродитов достигается за счет специфического механизма, частично подавляющего экспрессию генов одновременно на обеих X-хромосомах. У млекопитающих повышенная экспрессия генов происходит на X-хромосоме самца, а также на одной из двух X-хромосом самок. На второй X-хромосоме транскрипция большинства генов подавляется, т. е. X-хромосома подвергается инактивации. Однако некоторые гены избегают инактивации, т. е. сохраняют экспрессию на неактивной X-хромосоме и экспрессируются на разных уровнях у самцов и самок млекопитающих.

Регуляция экспрессии генов происходит на хромосомном уровне, а необходимый уровень экспрессии генов достигается путем изменения структуры хроматина. У самцов *D. melanogaster* повышение уровня экспрессии генов X-хромосомы осуществляется MSL-комплексом, который посредством белка MOF ацетилюет гистон H4 по лизину в 16-м положении, создавая «открытую», доступную для факторов транскрипции структуру хроматина. Однако MOF в составе другого комплекса ацетилюет гистон H4 на аутосомах и половых хромосомах у обоих полов. Механизмы удвоения уровня экспрессии генов X-хромосомы у самцов млекопитающих и *C. elegans* остаются пока неизвестными. Транскрипция генов

X-хромосом гермафродитов *C. elegans* частично репрессируется комплексом, который по своей структуре сходен с 13S конденсиновым комплексом, отвечающим за компактизацию хромосом в митозе и мейозе. У самок млекопитающих процесс инактивации генов связан с экспрессией некодирующей *Xist* РНК, которая распространяется вдоль инактивируемой X-хромосомы и привлекает белковые комплексы, устанавливающие модификации, характерные для транскрипционно неактивного хроматина. Аналогичный принцип используется для репрессии транскрипции одного из аллелей при импринтинге генов млекопитающих. Получается, что механизмы дозовой компенсации не возникают *de novo*, для регуляции уровня экспрессии генов X-хромосомы адаптируются уже существующие белки и белковые комплексы, которые могут сохранять свою первоначальную функцию. Следует отметить также то, что у всех трех объектов X-хромосома содержит набор последовательностей, которые обеспечивают связывание и эффективное распространение комплексов, участвующих в дозовой компенсации генов.

По аналогии с системой половых хромосом XY следовало бы ожидать, что и в системе половых хромосом ZW должно происходить удвоение уровня экспрессии генов у гетерогаметного пола (самок) на единственной Z-хромосоме. Однако исследования экспрессии генов Z-хромосомы у птиц и тутового шелкопряда показали, что Z-хромосома находится в промежуточном между дозовой компенсацией на хромосомном уровне и полным отсутствием дозовой компенсации состоянии. По всей видимости, у птиц и бабочек нет механизмов, которые регулировали бы экспрессию генов всей Z-хромосомы, но часть генов Z-хромосомы самок все-таки подвергается дозовой компенсации. Механизмы этого явления пока еще не установлены.

Данные по экспрессии генов половых хромосом у птиц и бабочек заставляют нас по-новому взглянуть на проблему дозовой компенсации генов. Становится очевидным, что механизмы дозовой компенсации возникали в ходе эволюции для регуляции уровня экспрессии лишь определенного набора генов, а не целой половой хромосомы. Более того, гены половых хромосом в разной степени подвержены действию системы дозовой компенсации (вплоть до полного избегания дозовой компенсации). Дальнейшие исследования, вероятно, будут направлены на то, чтобы понять, какие гены половых хромосом действительно нуждаются в дозовой компенсации, а также каким образом определяется степень дозовой компенсации индивидуальных генов половых хромосом.