

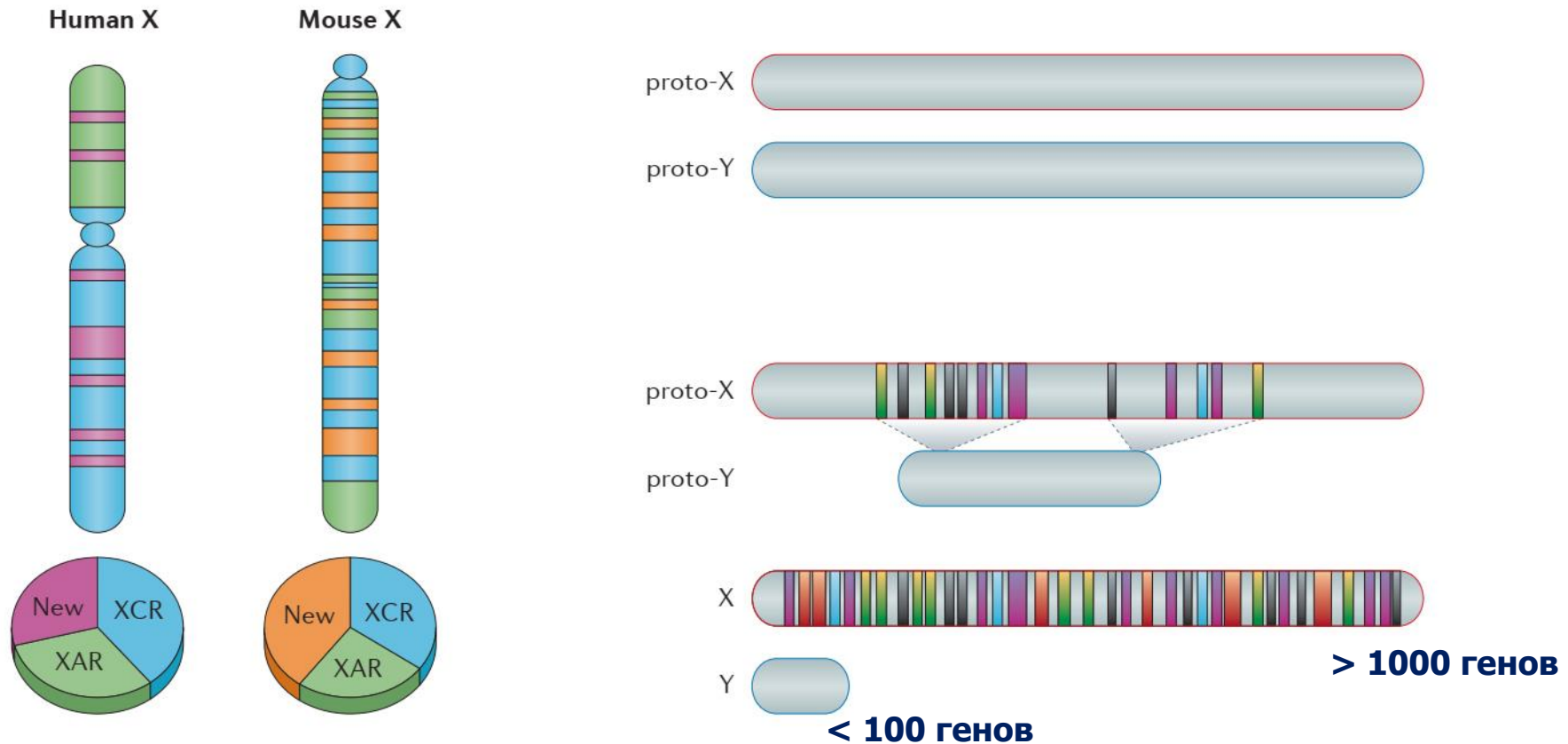


**Дозовая компенсация
у плацентарных
млекопитающих**

Пол млекопитающих детерминируется гетероморфными половыми хромосомами – X и Y

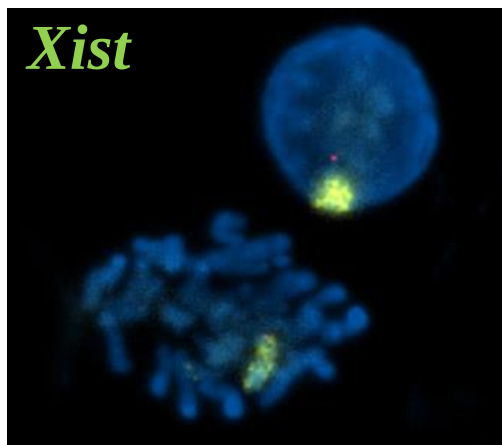
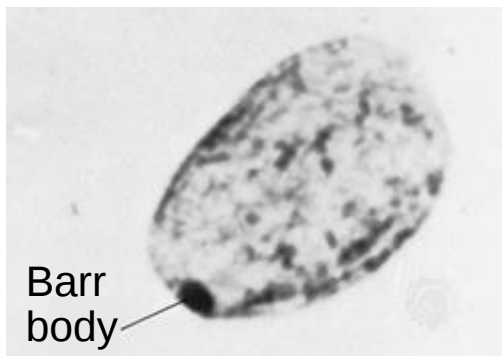
2A: XX – особи женского пола

2A: XY – особи мужского пола





M. Barr



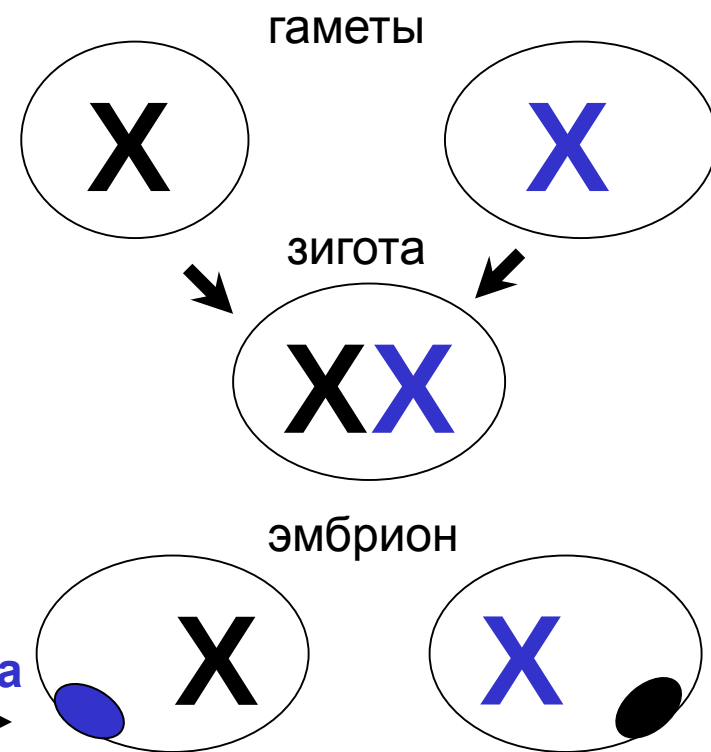
Одна из двух X-хромосом у самок млекопитающих в раннем развитии становится неактивной

Инактивация X-хромосомы обеспечивает одинаковый уровень экспрессии X-сцепленных генов у самок и самцов



M. Lyon

Дозовая компенсация	
самцы	самки
X Y	X x





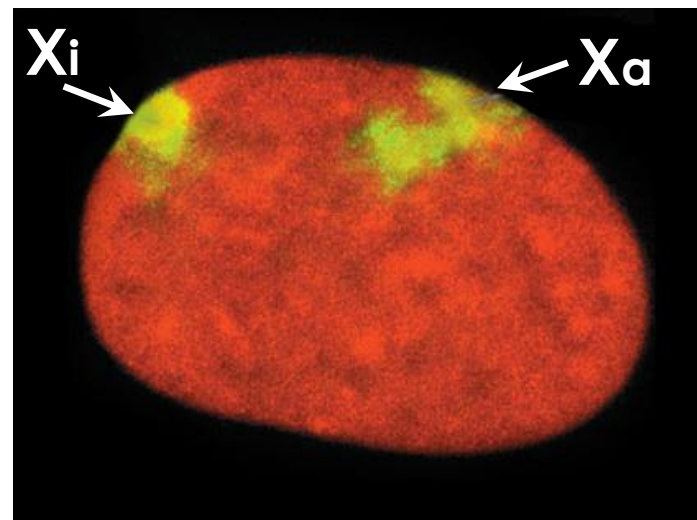
S. Ohno

nature
genetics

Dosage compensation of the active X chromosome in mammals

Di Kim Nguyen¹ & Christine M Disteche^{1,2}

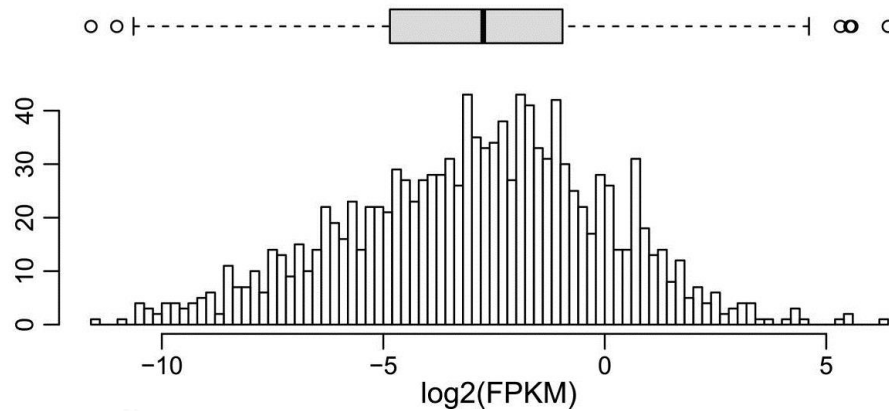
© 2006 Nature Publishing Group



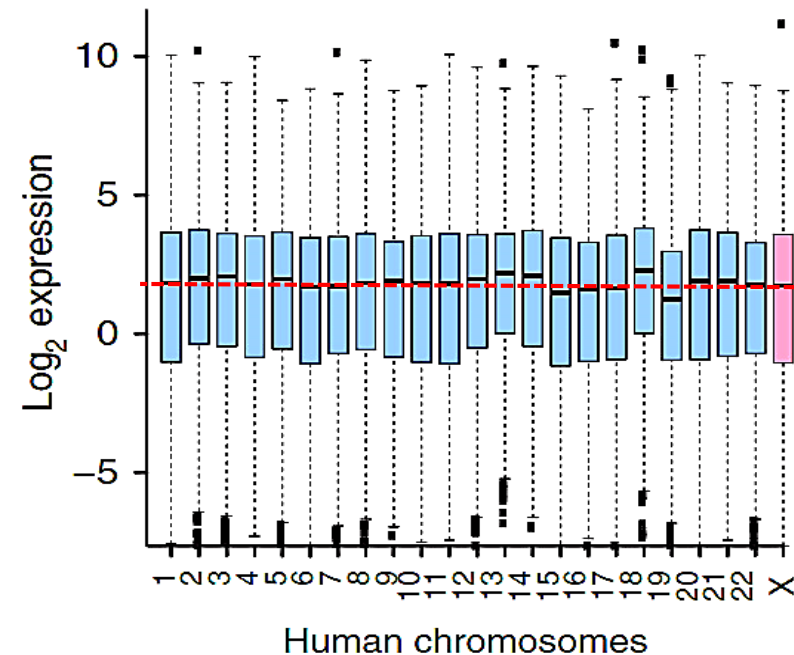
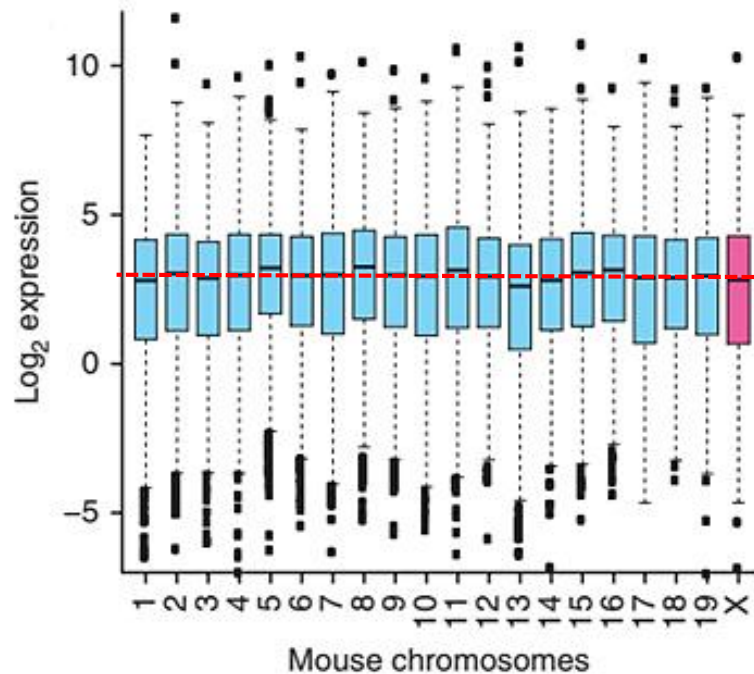
C. Disteche

Гены активной X-хромосомы имеют удвоенный уровень экспрессии,
равный уровню биаллельной экспрессии генов аутосом

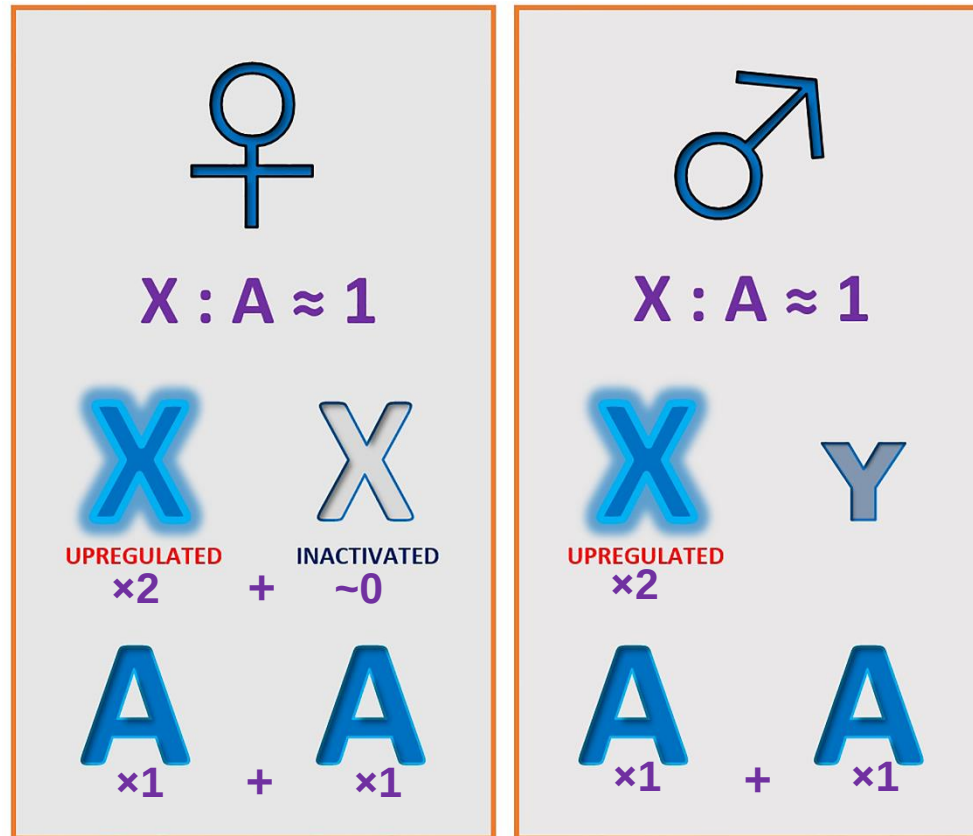
Средний уровень экспрессии генов X-хромосом и аутосом приблизительно одинаков у особей обоих полов. Соотношение $X : A \approx 1$, что свидетельствует об удвоенной экспрессии генов активной X-хромосомы



Сверхактивация (Upregulation)
обнаружена в различных соматических
клетках и тканях у мыши, крысы и
человека



Инактивация и сверхактивация (Upregulation) – два механизма дозовой компенсации у млекопитающих

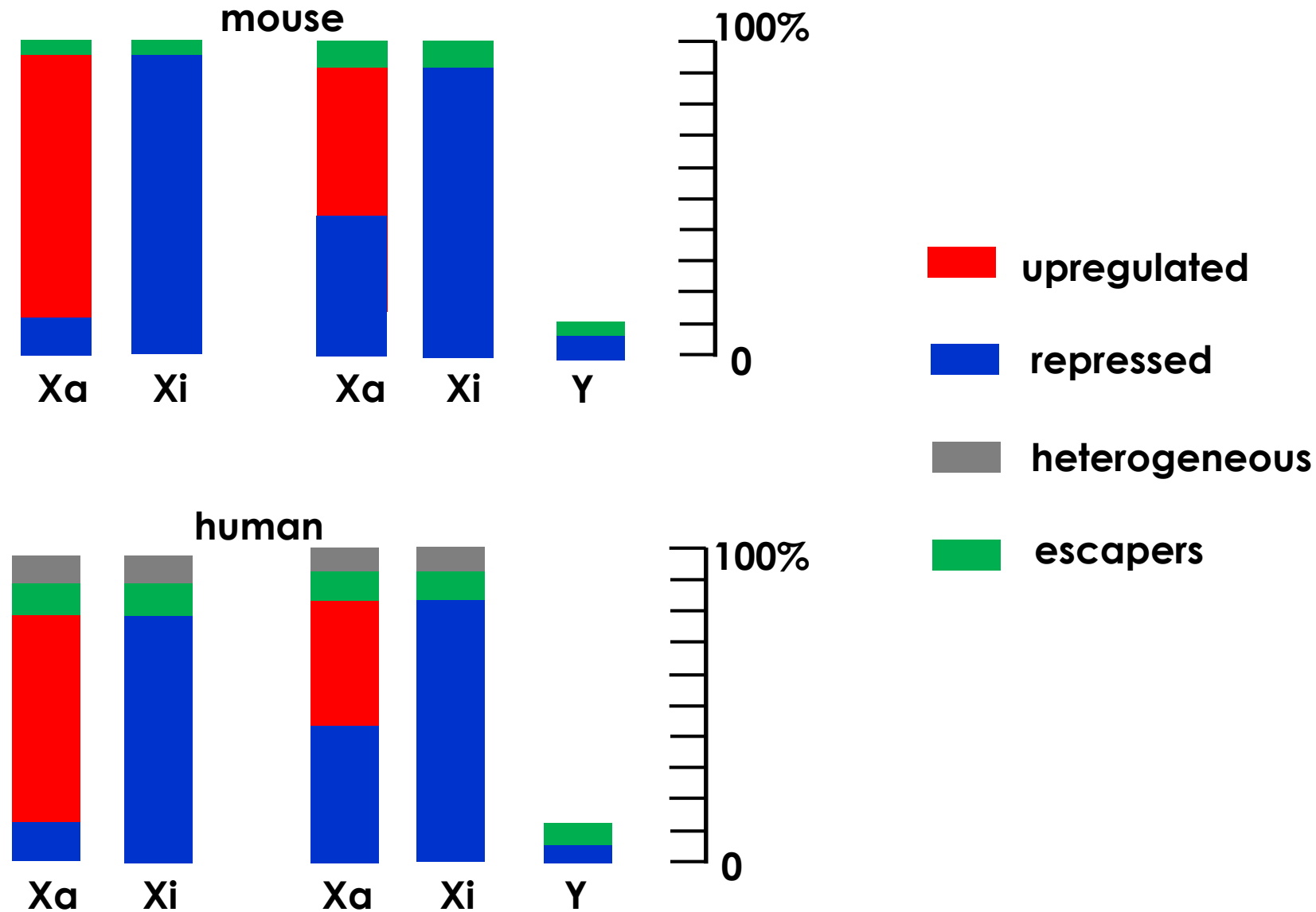


Инактивация обеспечивает равенство экспрессии генов X-хромосомы у самок и самцов

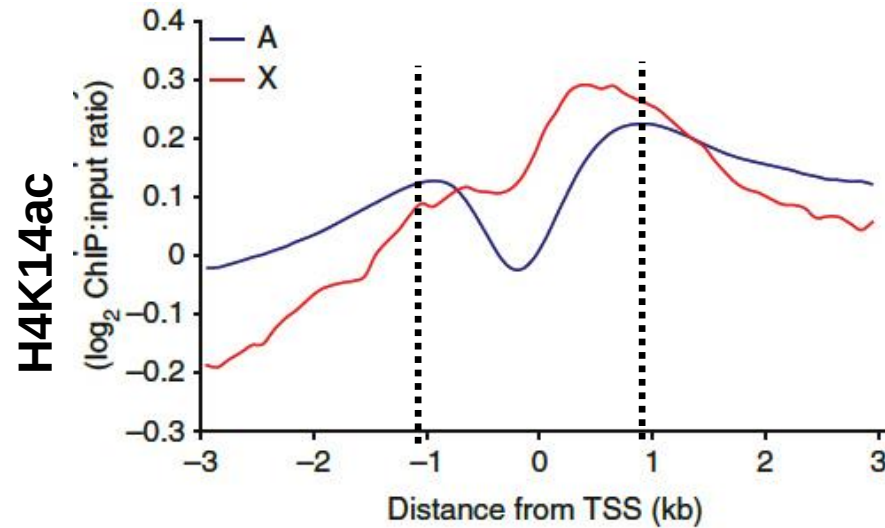
Сверхактивация выравнивает экспрессию генов X-хромосомы относительно аутосом

Оба процесса запускаются в раннем развитии, поддерживаются в соматических клетках и утрачиваются при гаметогенезе

На активной X-хромосоме могут быть репрессированы до 50% тканеспецифичных генов



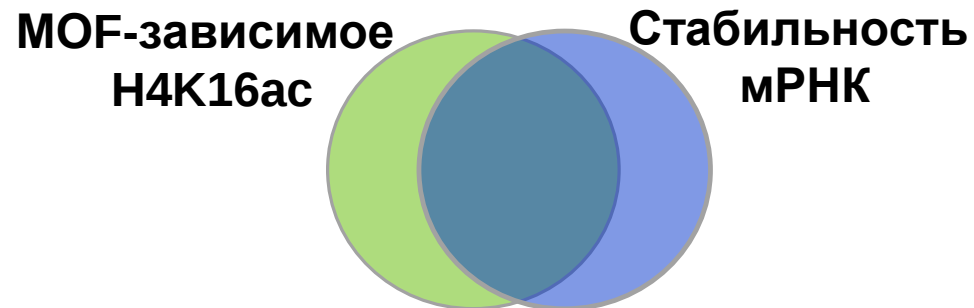
Механизмы удвоения уровня экспрессии X-хромосомы



Для транскрипции генов активной X-хромосомы используется фосфорилированная (более активная) форма РНК-полимеразы II

Генам активной X-хромосомы свойственно MOF-зависимое ацетилирование гистона H4 по лизину K16

Транскрипты активной X-хромосомы более стабильны и имеют больший период полураспада, чем транскрипты аутосом



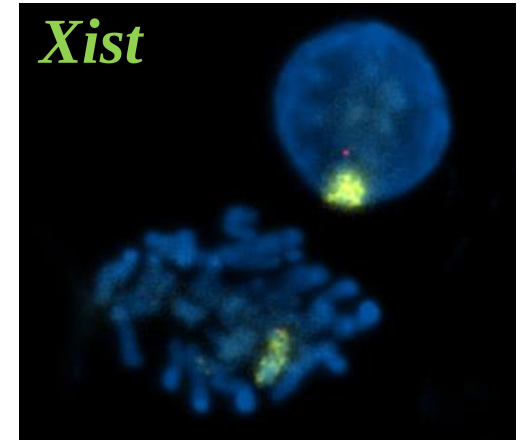
Усиление транскрипции и увеличение стабильности мРНК являются независимыми механизмами сверхактивации X-хромосомы

Инактивацию X-хромосомы запускает РНК гена *Xist*

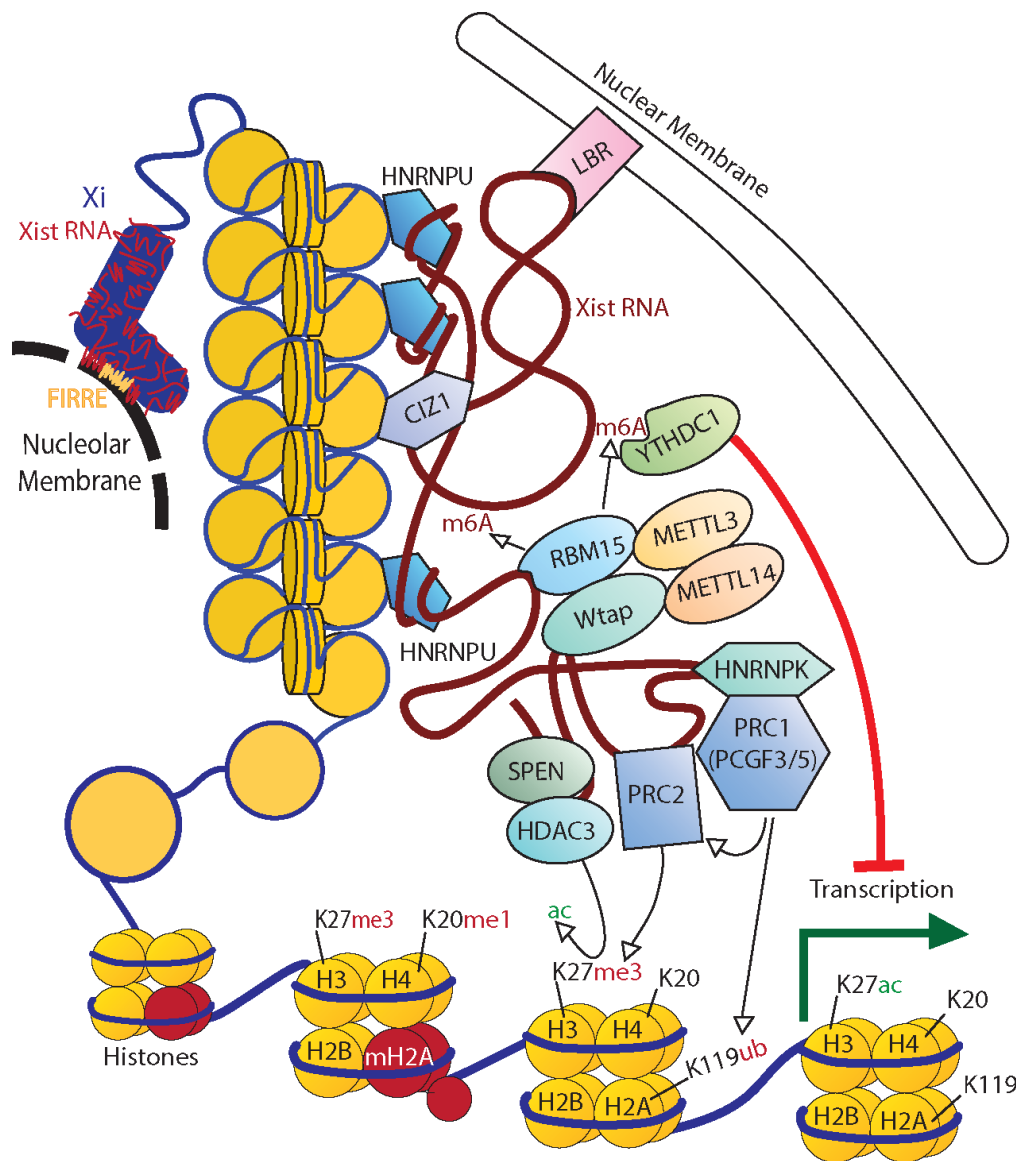
РНК гена *Xist*

- 1) Распространяется и аккумулируется на инактивируемой X-хромосоме
- 2) Запускает подавление транскрипции генов
- 3) Обеспечивает появление неактивных модификаций хроматина
- 4) Отвечает за формирование хромосомной территории неактивной X-хромосомы

Свои функции РНК гена *Xist* выполняет за счет взаимодействия с белками



РНК *Xist* функционирует за счет взаимодействия с белками

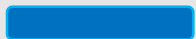
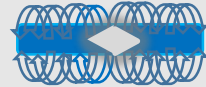
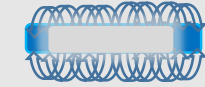
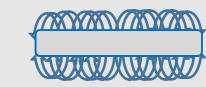
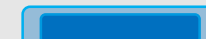
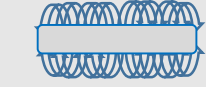
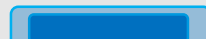


Белки обеспечивают связывание *Xist* РНК с ДНК
Х-хромосомы и ядерной мембраной

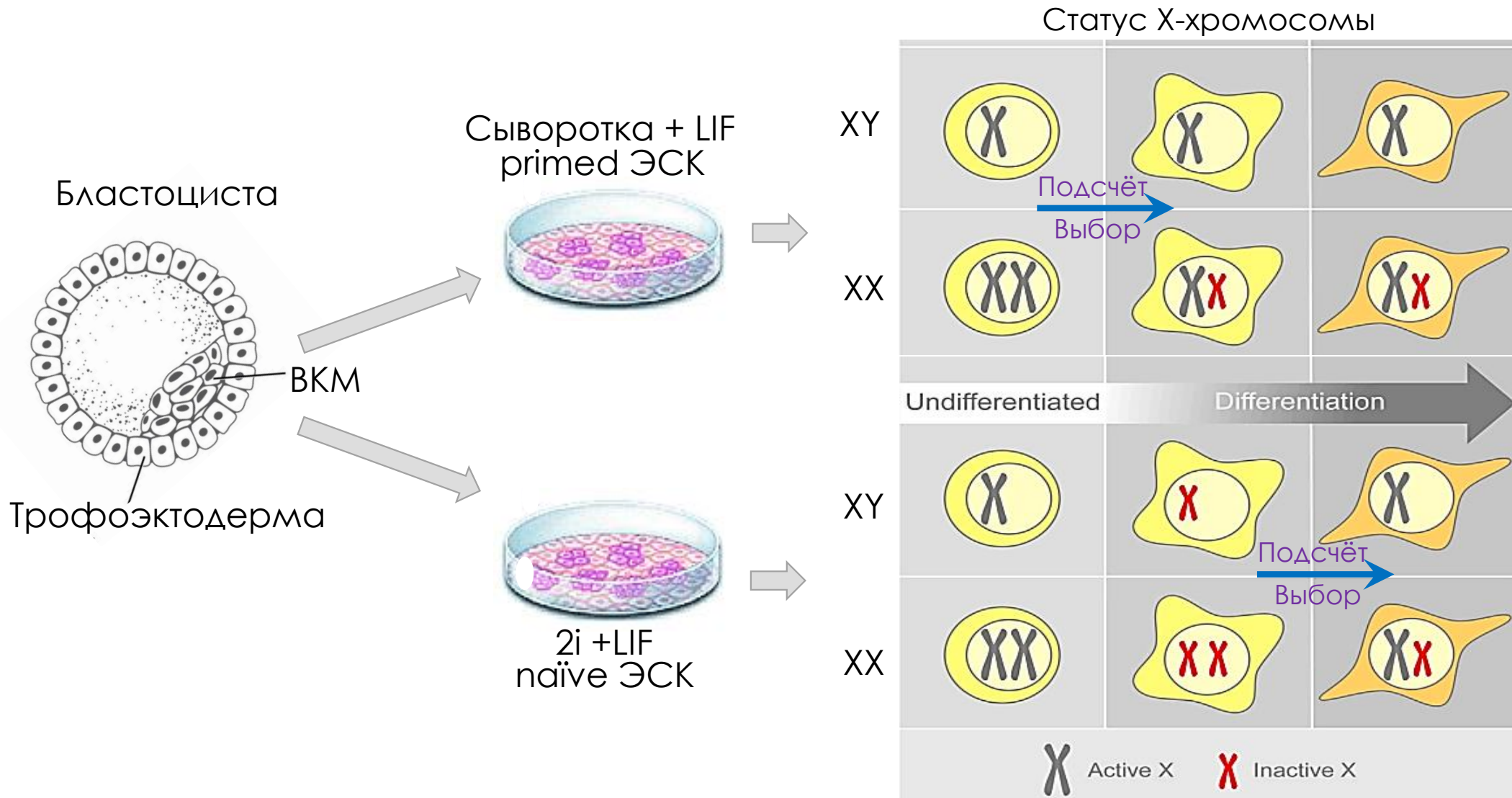
Для инактивации транскрипции *Xist* РНК
взаимодействует с деацетилазой гистонов HDAC3 и
РНК-метилтрансферазой RBM15

Формирование факультативного гетерохроматина
происходит за счет взаимодействия *Xist* RNA и белков,
модифицирующих гистоны
(PRC1и PRC2)

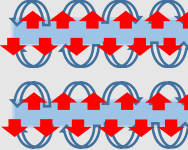
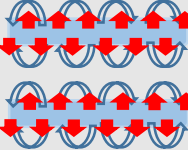
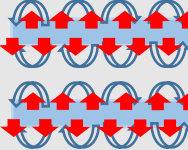
Инактивация и свехактивация X-хромосом в онтогенезе мыши

	2-cell	4-cells	8-cell	Morula	Early blastocyst	Mid- and Late blastocyst	Post implantation
♀	$X : A < 1$ Xm  Xp 	$X : A \approx 1.5$ Upregulation   <i>Xist</i>	$X : A > 1$  	$X : A > 1$   Unstable and incomplete iXCI ~85% of genes are silent	$X : A \approx 1$ Трофоэктодема  	$X : A \approx 1$  	$X : A \approx 1$   iXCI relaxation
						$X : A \approx 2$ Эпибласт   Xp reactivation and upregulation (?)	$X : A \approx 1$   Random XCI Stable for ~97% of genes
♂	$X : A \approx 0.5$ Xm  Y 	$X : A \approx 1$ Upregulation  	$X : A \approx 1$  	$X : A \approx 1$  	$X : A \approx 1$  	$X : A \approx 1$  	$X : A \approx 1$  

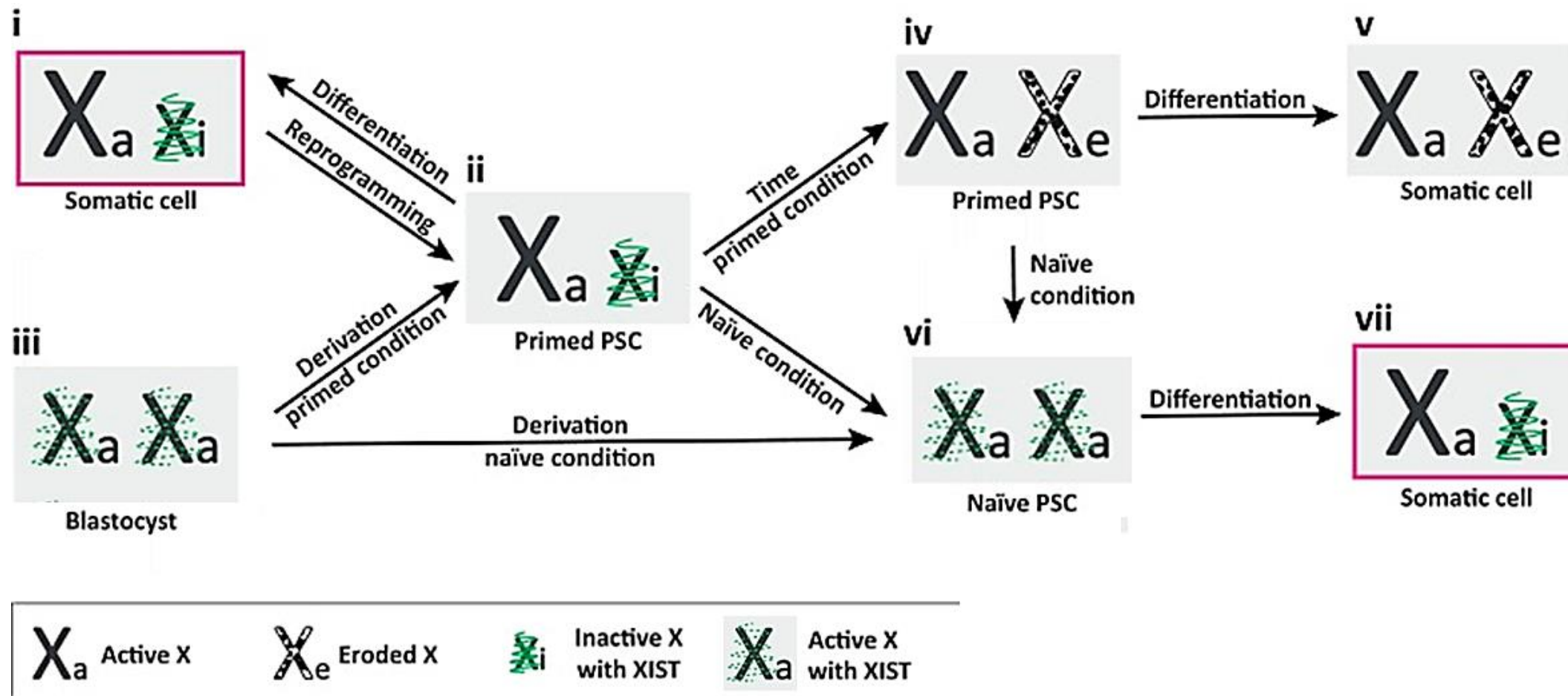
Механизмы подсчета и выбора X-хромосомы для инактивации в ЭС-клетках мыши зависят от условий культивирования



Инактивация и свехактивация X-хромосом в онтогенезе человека

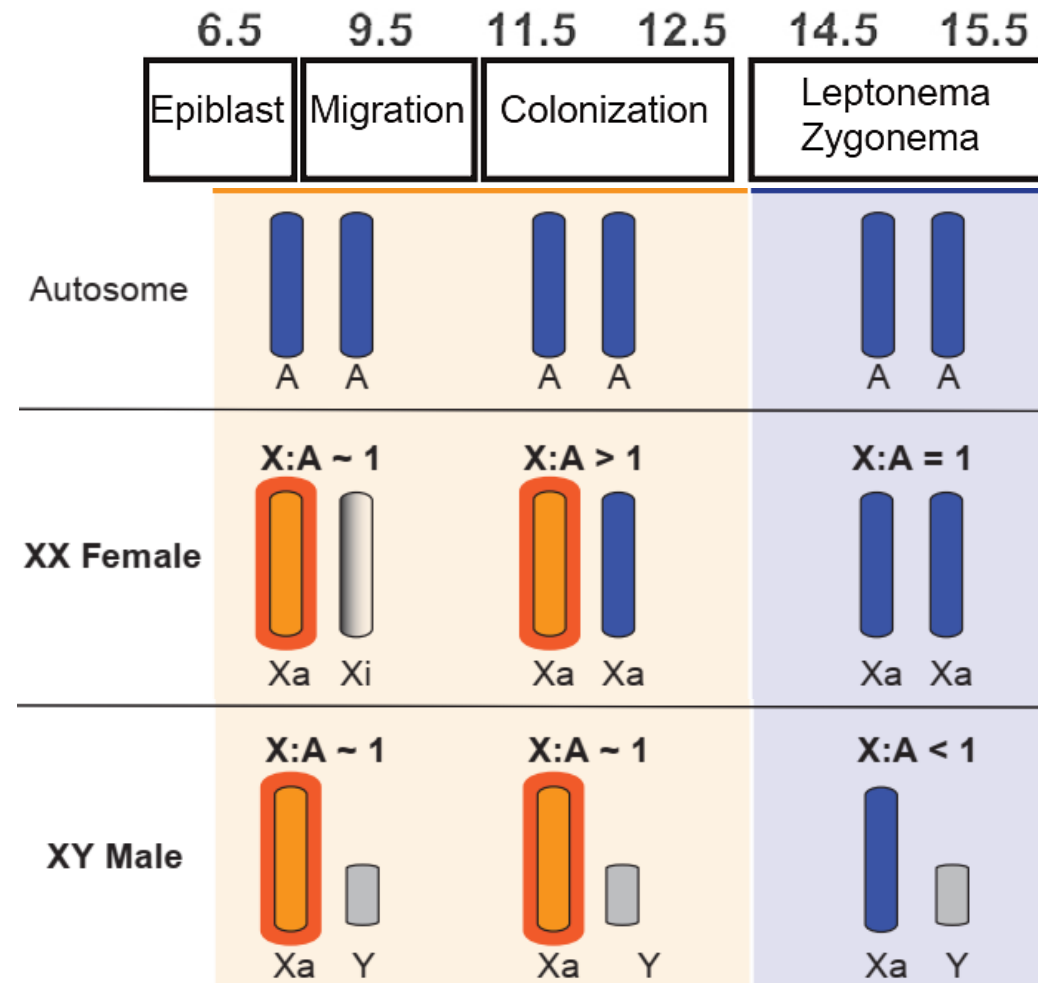
	2-cell	4-cells	8-cell	Morula	Early blastocyst	Mid- and Late blastocyst	Post implantation
♀		$X : A \approx 1$ Xm  Xp 		 X chromosomal transcriptional damping Трофозектодема бiallelic difuse <i>Xist</i> RNA cloud бiallelic <i>XACT</i> cloud бiallelic and decreased X-linked gene expression		 Upregulation (???) Эпибласт	$X : A \approx 1$   Random XCI ~85% of genes are inactive $X : A \approx 1$  
♂		$X : A \approx 0.5$  	 	 	 	 Upregulation (???) 	$X : A \approx 1$  

Эпигенетическое состояние X-хромосом в плюрипотентных клетках человека зависит от условий культивирования



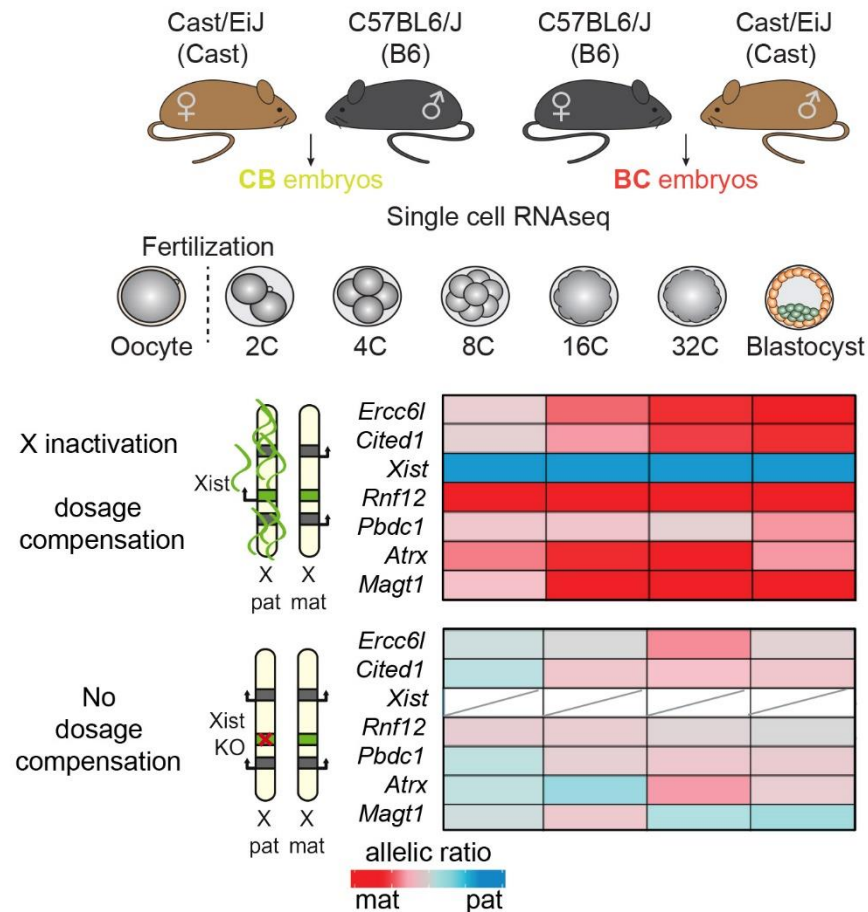
Trends in Cell Biology

Утрата неактивного и сверхактивированного состояния на X-хромосомах в процессе гаметогенеза



➔ Мейотическая инактивация X- и Y- хромосом

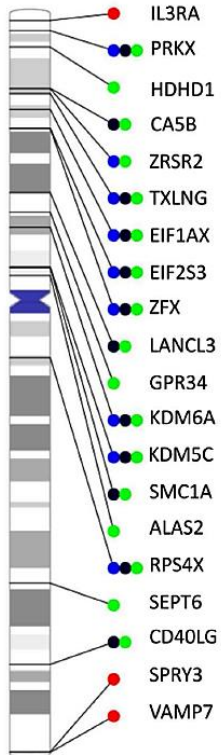
Нарушения процесса инактивации в раннем развитии приводят к гибели эмбриона



Отсутствие экспрессии *Xist* при импринтированной инактивации X-хромосомы у мыши приводит к глобальным нарушениям транскриптома:

- ❑ аномальной сверхэкспрессии генов плюрипотентности, которые поддерживают бластомеры в малодифференцированном состоянии;
- ❑ aberrантной экспрессии генов, связанных с дифференцировкой и формированием внезародышевых органов.

Нарушения дозы генов при анеуплоидии половых хромосом проявляются как генетические синдромы



- Single-copy
- PAR
- X-Y Pair
- Escaper

Дифференциально экспрессирующиеся гены

	Х-хромосома	Аутосомы
X0 –	20	221
XXY –	22	363

Нарушения

Аутоиммунные Кардиоваскулярные Метаболические Когнитивные

Нарушения дозы генов и аутоиммунные заболевания

Частота ряда аутоиммунных заболеваний у женщин в 10 раз больше, чем у мужчин.

~10 генов X-хромосомы кодируют гены, связанные с функционированием иммунной системы. Кроме того, на X-хромосоме выявлено 8 кластеров микроРНК, которые участвуют в регуляции дифференцировки клеток иммунной системы.

Реактивация генов X-хромосомы может приводить к увеличению уровня РНК и белка, в результате чего в цитозоле и в окружении клеток могут формироваться нерастворимые белковые агрегаты, которые будут распознаваться иммунной системой как чужеродные

Нарушения дозы генов X-хромосомы является причиной онкологических заболеваний

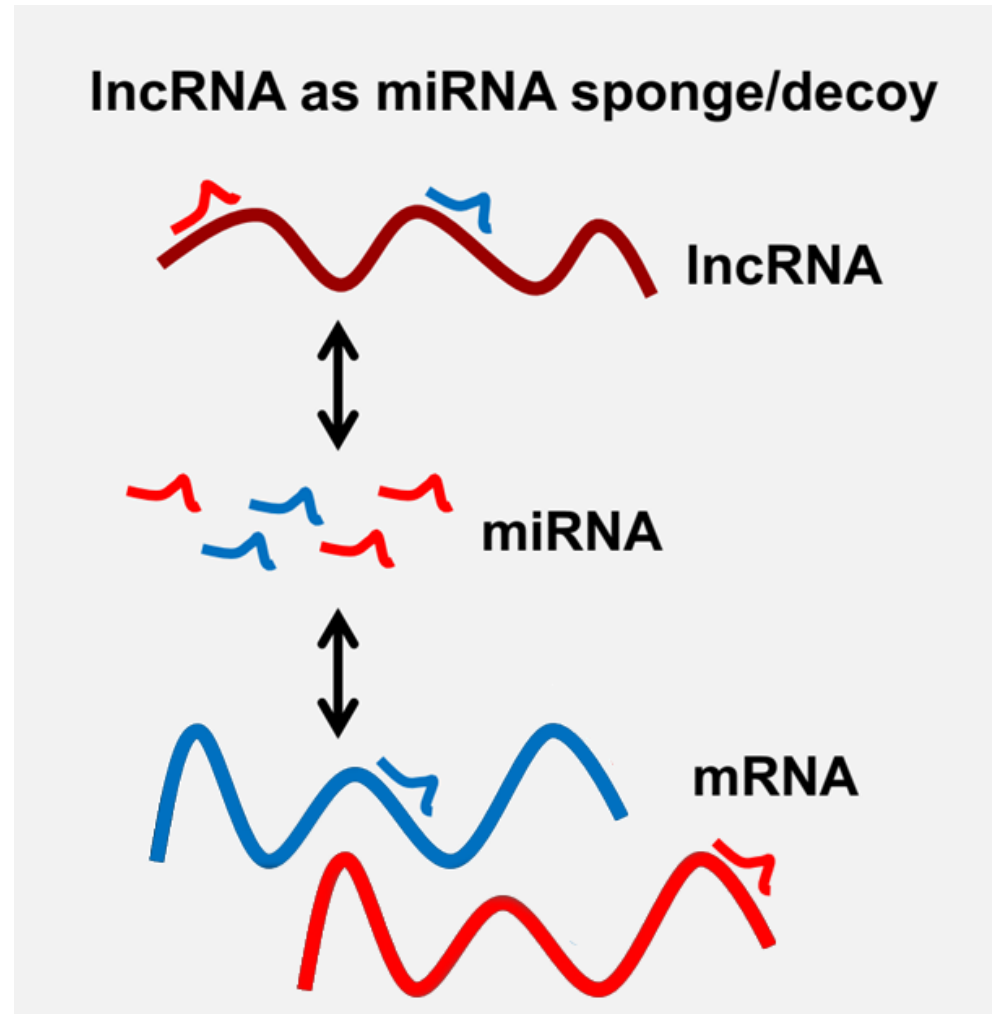
Известен десяток генов X-хромосомы, реактивация которых на неактивной X-хромосоме у женщин приводит к развитию онкологических заболеваний

Шесть генов, избегающих X-инактивации, кодируют опухолевые супрессоры, уровень которых может снижаться при усилении транскрипции гена *Xist*, что увеличивает риск онкологических заболеваний

XIST ↓ → ↑ **Онкогены**

XIST ↑ → ↓ **Онкосупрессоры**

XIST РНК может конкурировать за связывание с микроРНК



Болезни, связанные со способностью *XIST* РНК влиять на уровень микро РНК

miRNA	Targeted gene	Desease	Reference
miR-139-5p	PDK1/AKT	hepatocellular carcinoma	Mo <i>et al.</i> , 2016
miR-181a	PTEN	hepatocellular carcinoma	Chang <i>et al.</i> , 2017
miR-137	PXN	non-small cell lung cancer	Jiang <i>et al.</i> , 2017
miR-103a	MAP3K3	non-small cell lung cancer	You <i>et al.</i> , 2017
miR-200b-3p	ZEB1	colorectal cancer	Chen <i>et al.</i> , 2017
miR-130a-3p	PDE4D	myocardial infarction	Zhou <i>et al.</i> , 2017
miR-320	NOD2	oxidative low- density lipoprotein-mediated endothelial cells injury	Xu <i>et al.</i> , 2018