

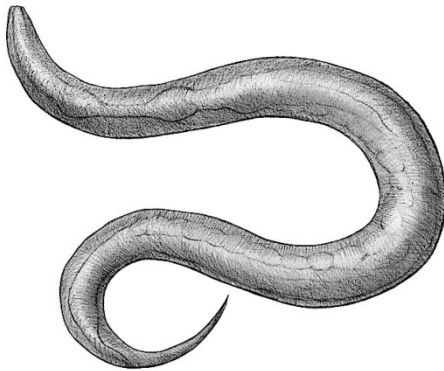
29 сентября 16-00  
Конференц-зал ИЦиГ

Публичная лекция

XX vs XY



Дозовая компенсация:  
регуляция генов половых  
хромосом

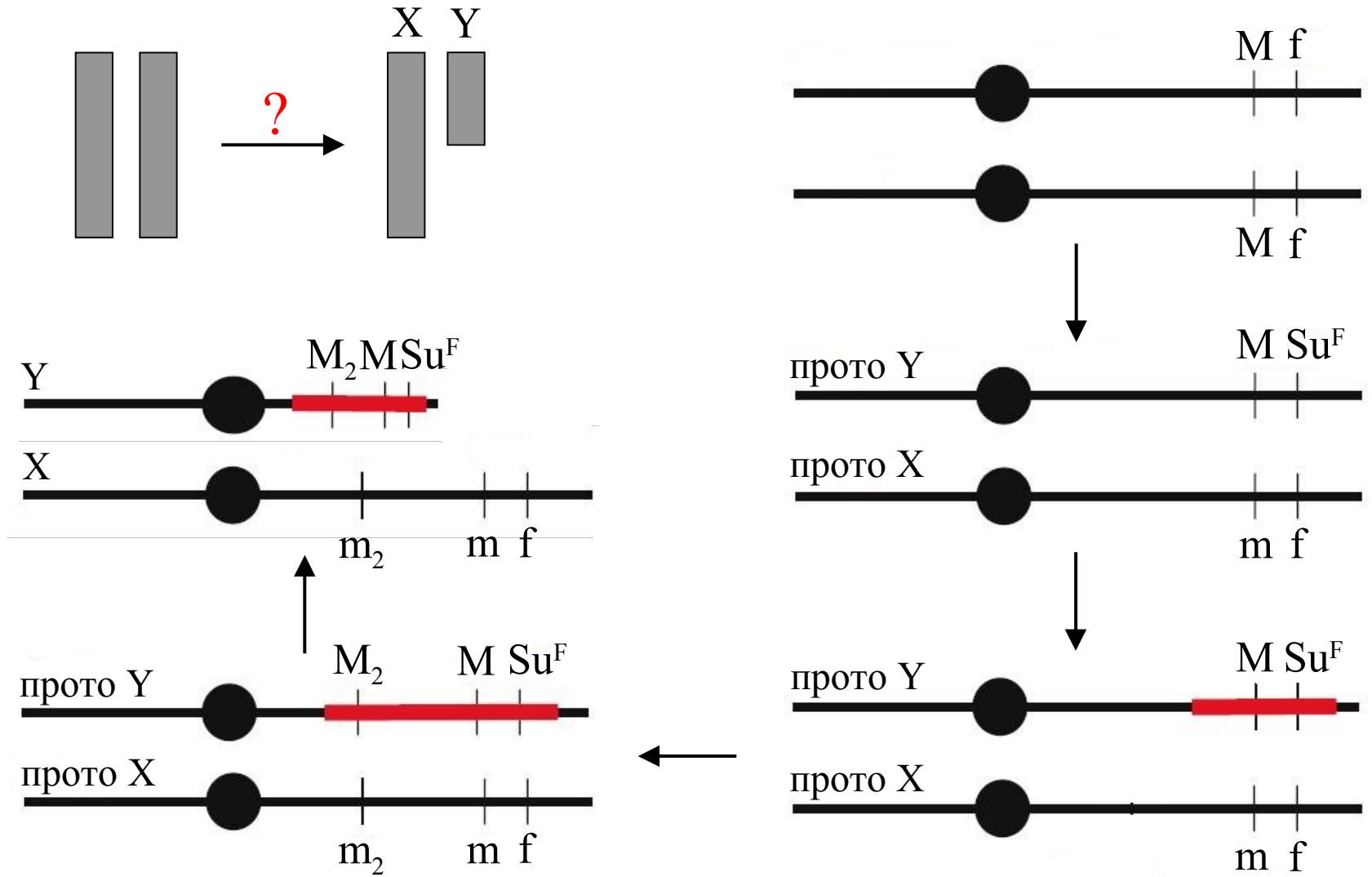


ZZ vs ZW

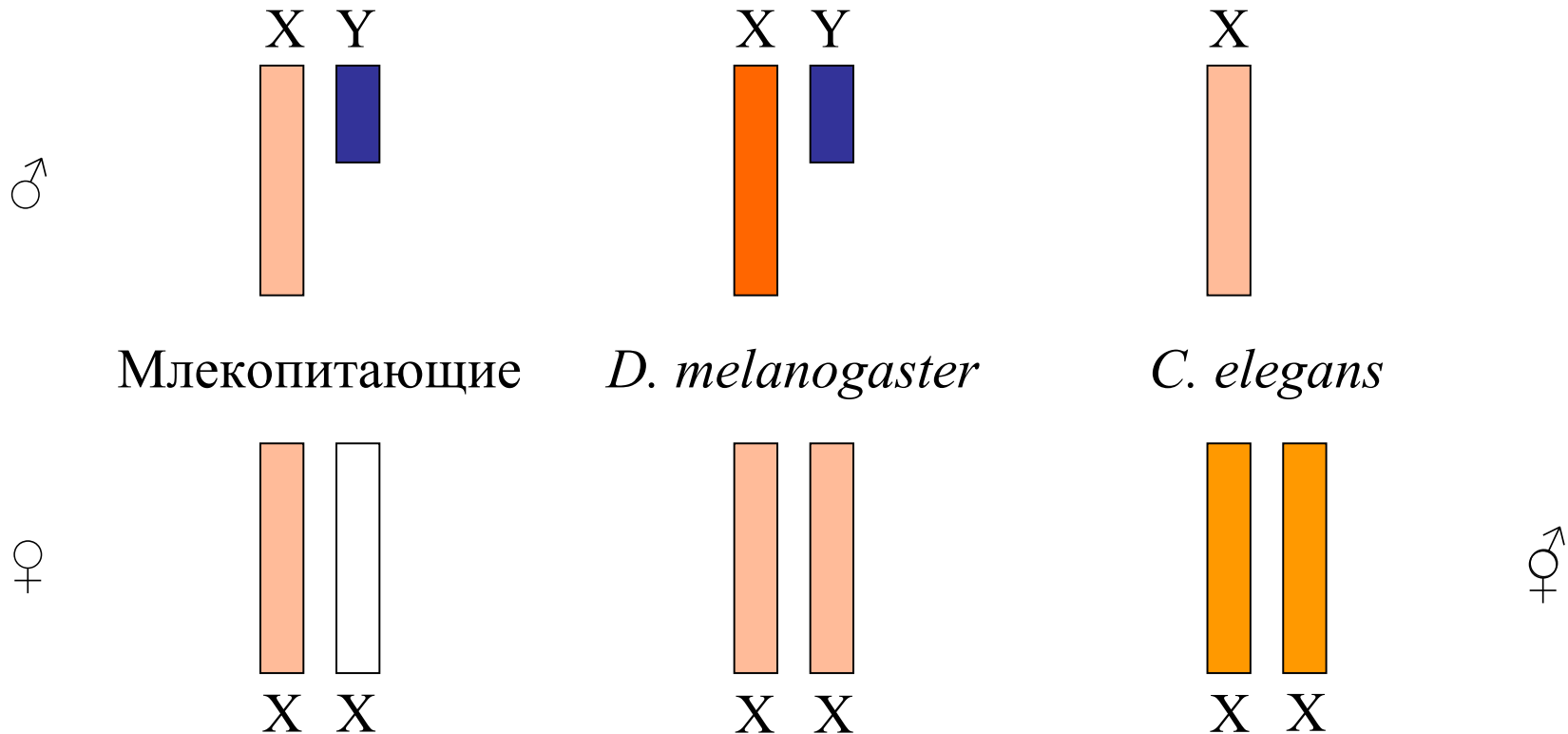
Елена Дементьева



# Эволюция половых хромосом



# Дозовая компенсация генов X-хромосомы



X, Y – половые хромосомы

■ экспрессия генов на аутосомном уровне

■ удвоенная экспрессия генов X-хромосомы по сравнению с аутосомной

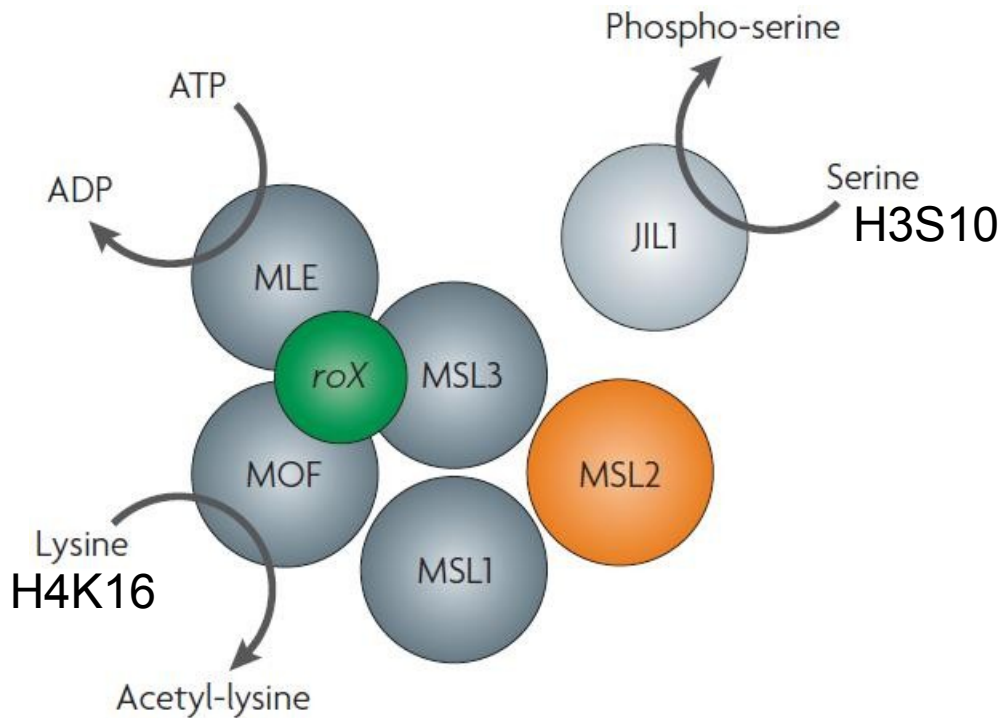
□ инактивация генов X-хромосомы у самок млекопитающих

■ снижение экспрессии генов с обеих X-хромосом у гермафродитов *C. elegans*

■ Y-хромосома

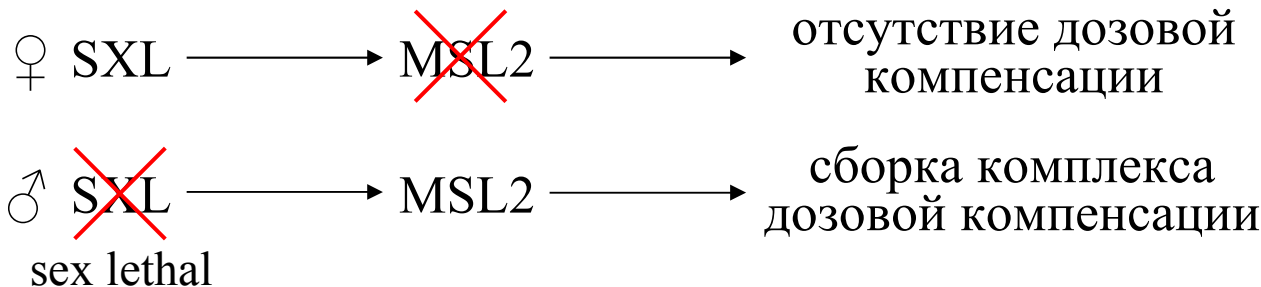
# Дозовая компенсация генов X-хромосомы у самцов *Drosophila melanogaster*

## Комплекс дозовой компенсации (MSL-комплекс)

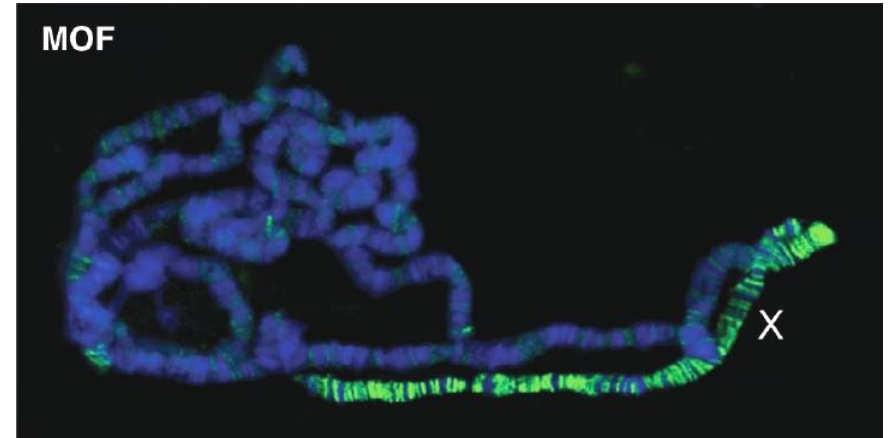
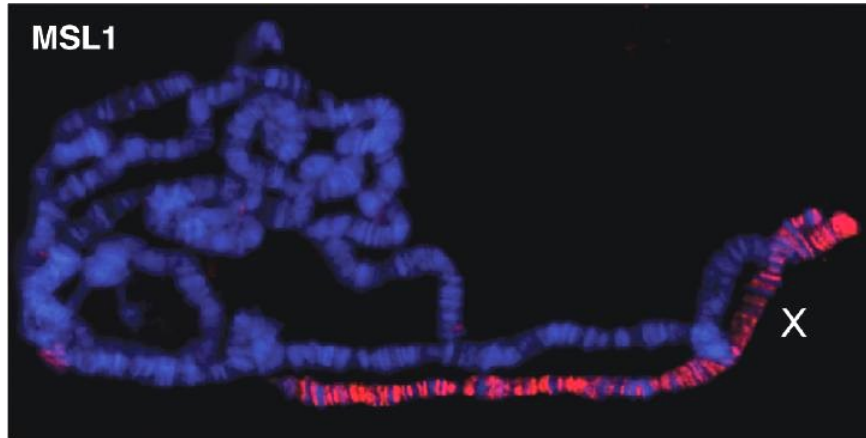


- MSL1 – male-specific lethal 1
- MSL2 – male-specific lethal 2
- MSL3 – male-specific lethal 3
- MOF – males absent on the first, гистон-ацетилтрансфераза
- MLE – maleless, РНК-ДНК геликаза
- roX1 и 2 – RNA on the X 1 и 2
- JIL1 – Janus 1 киназа

Straub, Becker, Nat. Rev. Genet., 2007



# Локализация компонентов комплекса дозовой компенсации у самцов *D. melanogaster*

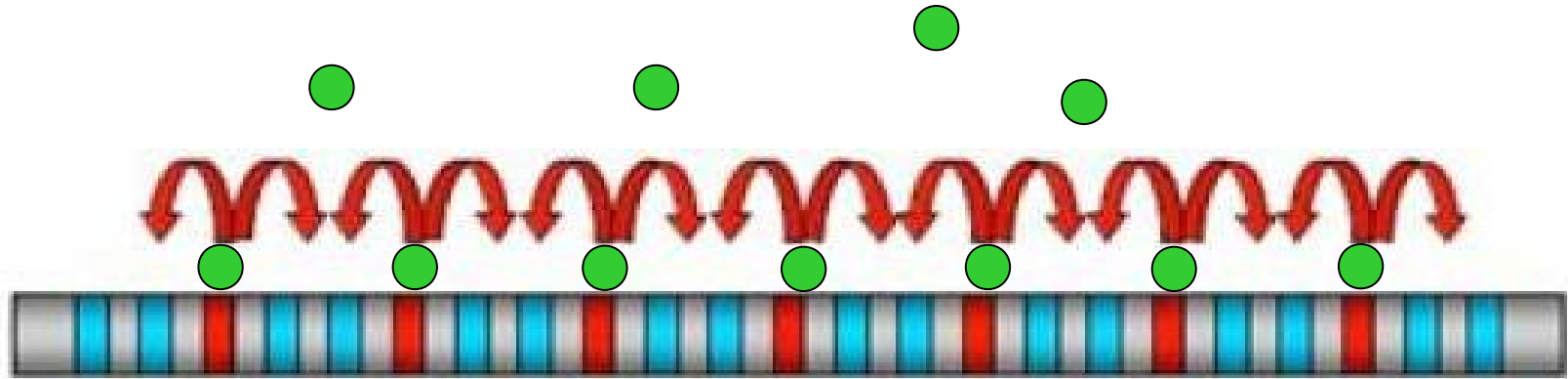


Georgiev et al., Fly, 2011

Помимо участия в дозовой компенсации MOF в составе NSL (nonspecific lethal)-комплекса ацетилюет гистон H4 по лизину в 16 положений на аутосомах у обоих полов и X-хромосомах самок.

Механизм дозовой компенсации у самцов *D. melanogaster* не возникает *de novo*, а для регуляции экспрессии генов используются уже существующие белки, которые могут сохранять свою первоначальную функцию.

# Связывание комплекса дозовой компенсации с X-хромосомой



CES, chromatin entry sites:

■ Сайты с высокой аффинностью, ~150

● MSL-комплекс

■ Сайты с низкой аффинностью

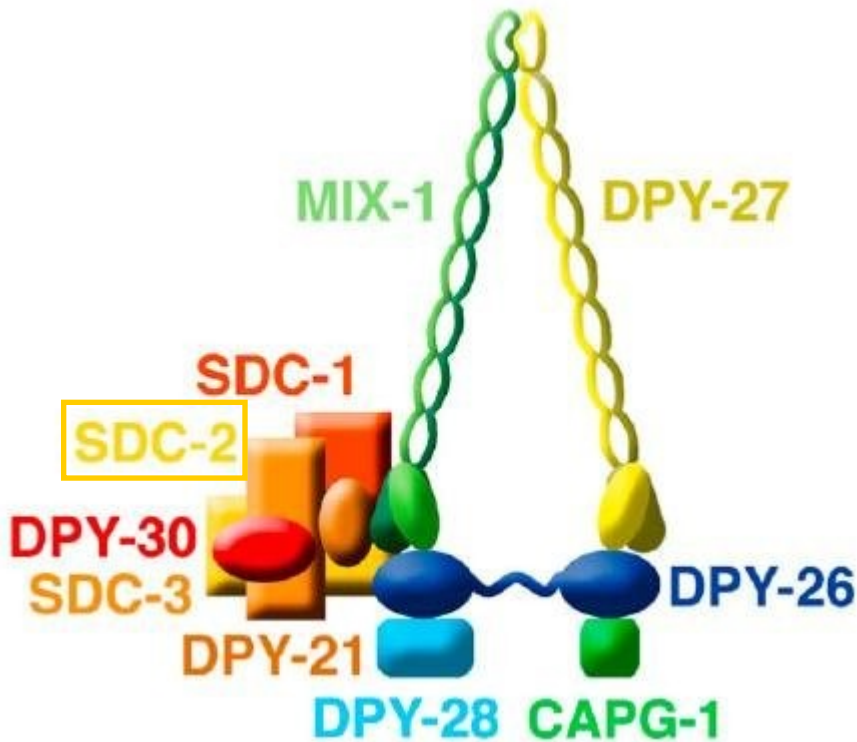
→ Содержат GA/TC-богатые последовательности, узнающие MSL-комплекс

Для связывания MSL-комплекса также необходимы

- локализация CES в 3'-области гена
- транскрипция гена
- наличие триметилированного по лизину в 36 положении гистона H3

# Дозовая компенсация генов X-хромосомы у гермафродитов *C. elegans*

## Комплекс дозовой компенсации

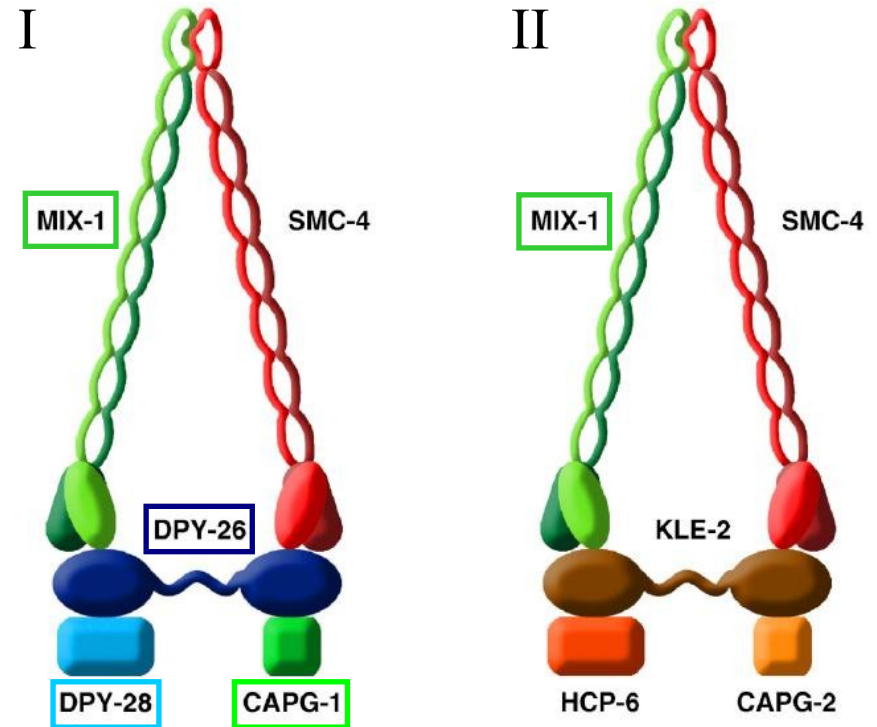


DPY, dumpy

SDC, sex determination and dosage compensation

SDC-2 + SDC-3 + DPY-30 – основа для сборки комплекса

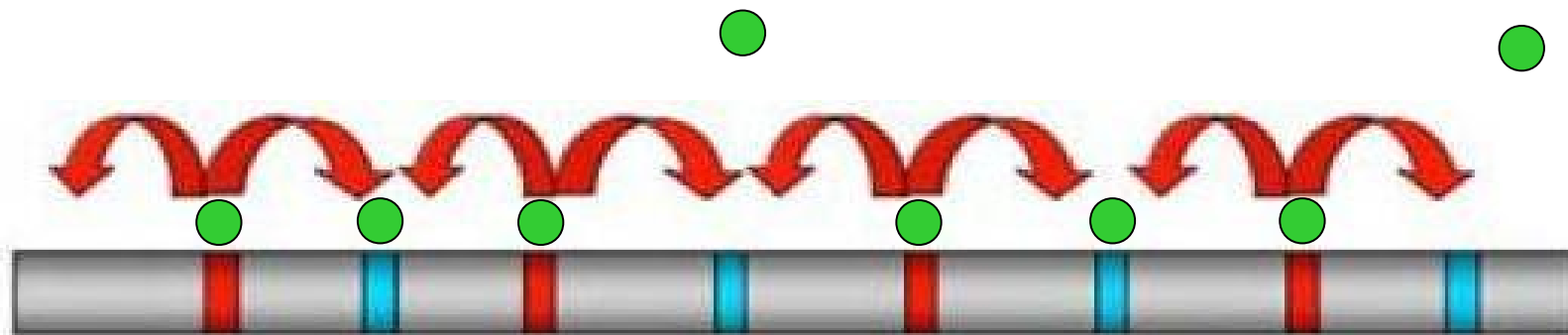
## Конденсиновые комплексы



контроль кроссоверов  
в мейозе

компактизация  
хромосом в  
митозе и мейозе

# Связывание комплекса дозовой компенсации с X-хромосомой



● Комплекс дозовой компенсации

Сайты связывания комплекса дозовой компенсации с X-хромосомой:

■ rex, recruitment elements on X, ~ 200, межгенные районы

MEX, motif enriched on X, 12bp

■ dox, dependent on X, промоторы активно транскрибирующихся генов



# Дозовая компенсация генов X-хромосомы у самок млекопитающих

## Инактивация X-хромосомы

```
graph TD; A[Инактивация X-хромосомы] --> B[Импринтированная]; A --> C[Случайная];
```

### Импринтированная

преимущественная  
инактивация X-хромосомы,  
наследуемой от отца

сумчатые млекопитающие

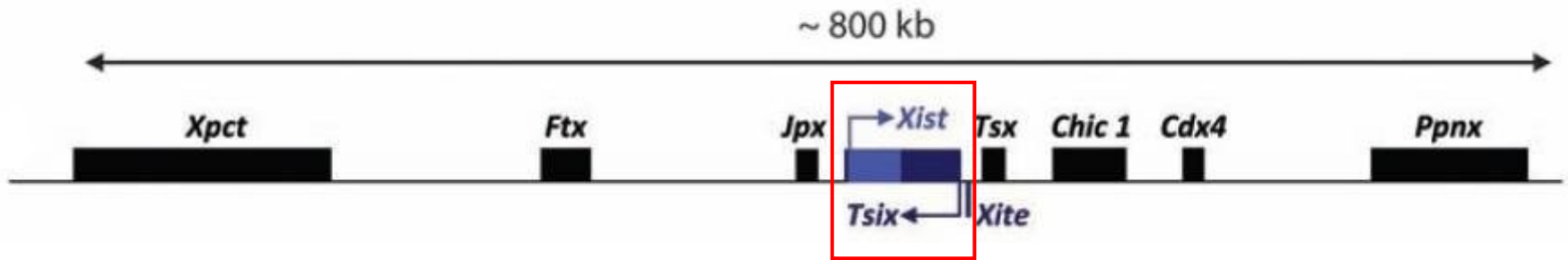
предимплантационное развитие и  
экстраэмбриональные ткани  
некоторых плацентарных

### Случайная

равная вероятность  
инактивации отцовской и  
материнской X-хромосом

плацентарные млекопитающие

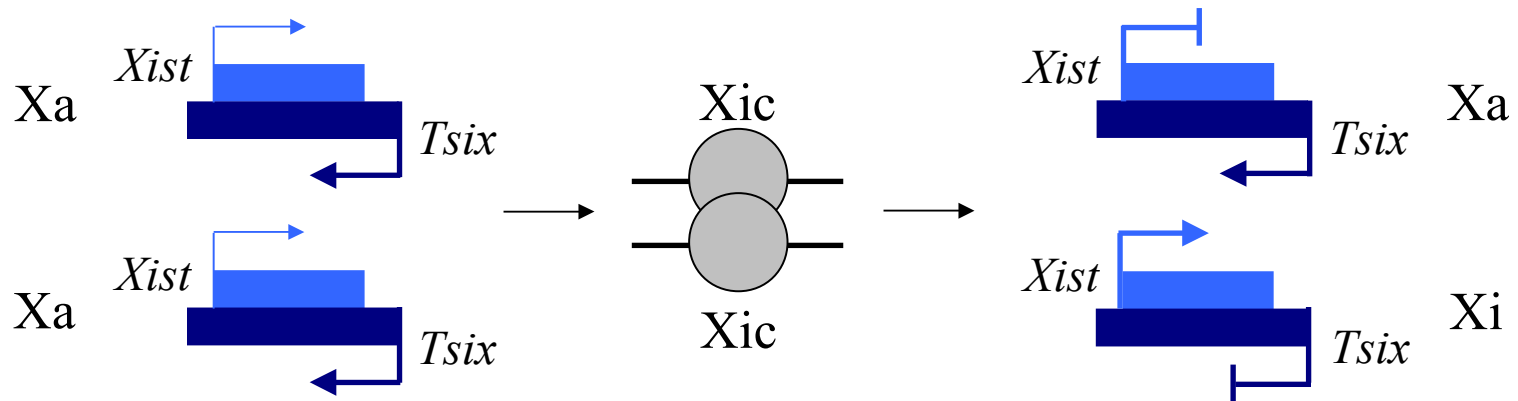
# Центр инактивации X-хромосомы (Xic) мыши



*Xist*, X inactive-specific transcript  
*Tsix*

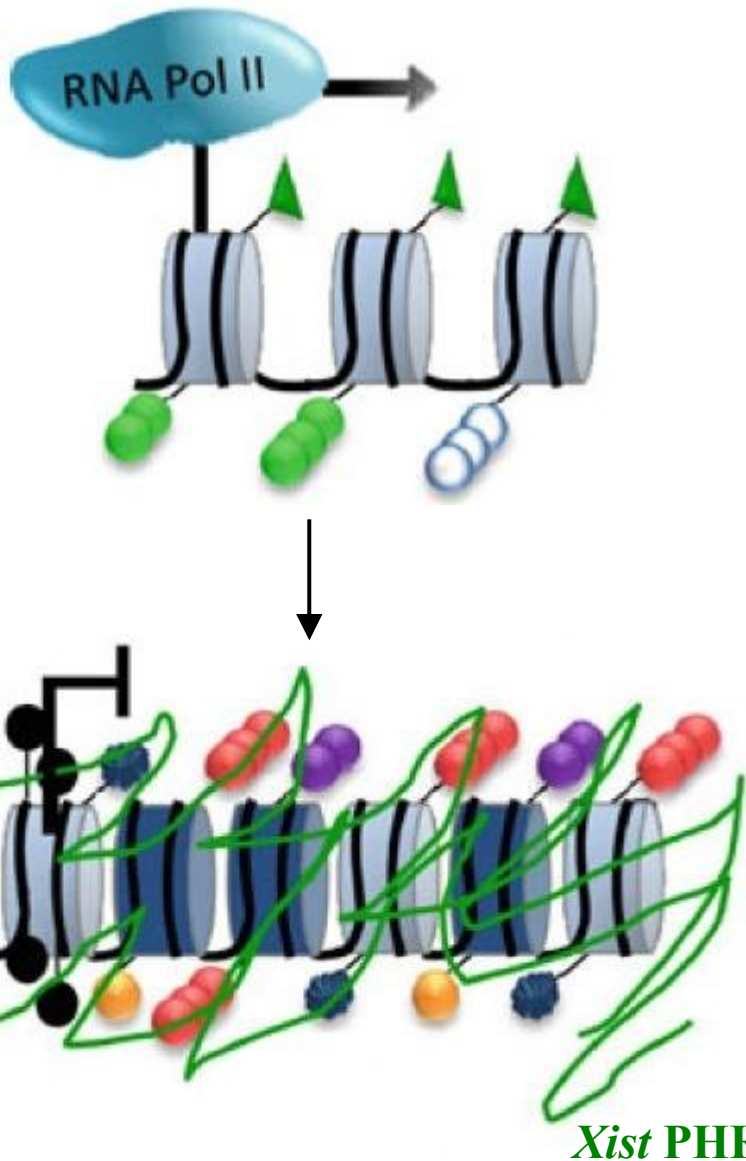
Augui et al., Science, 2007










## Инициация инактивации



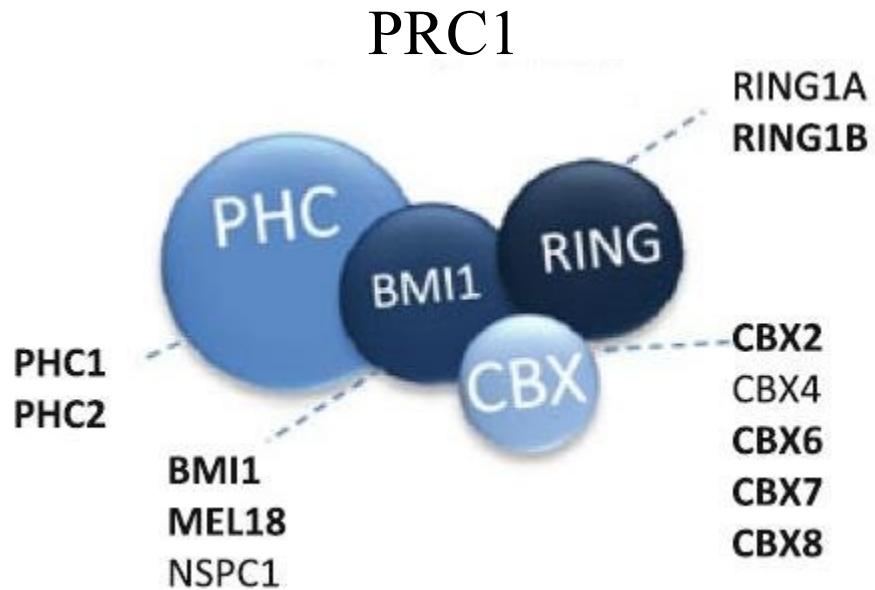
Xa – активная X-хромосома, Xi – неактивная X-хромосома

# Динамика событий при инактивации X-хромосомы

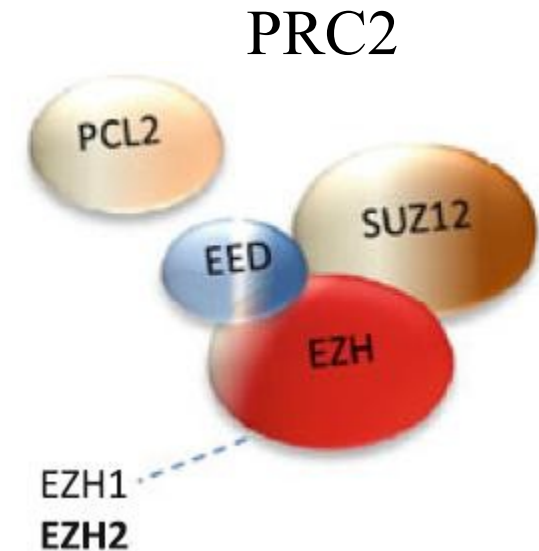


1. Накопление *Xist* РНК и ее распространение вдоль X-хромосомы 
2. Исключение РНК Pol II
3. Потеря модификаций активного хроматина:
  - гипометилирование H3K4 
  - деацетилирование H3 и H4 
4. Приобретение модификаций неактивного хроматина:
  - триметилирование H3K27 
  - моноубиквитинирование H2AK119 
  - диметилирование H3K9 
  - метилирование H4K20 
5. Установление поздней репликации
6. Обогащение макроH2A 
7. Метилирование ДНК промоторов генов 

# Модифицирующие хроматин белковые комплексы неактивной X-хромосомы



моноубиквитинирование H2AK119



триметилирование H3K27

PRC, Polycomb repressive complex

# Статус экспрессии генов X-хромосомы

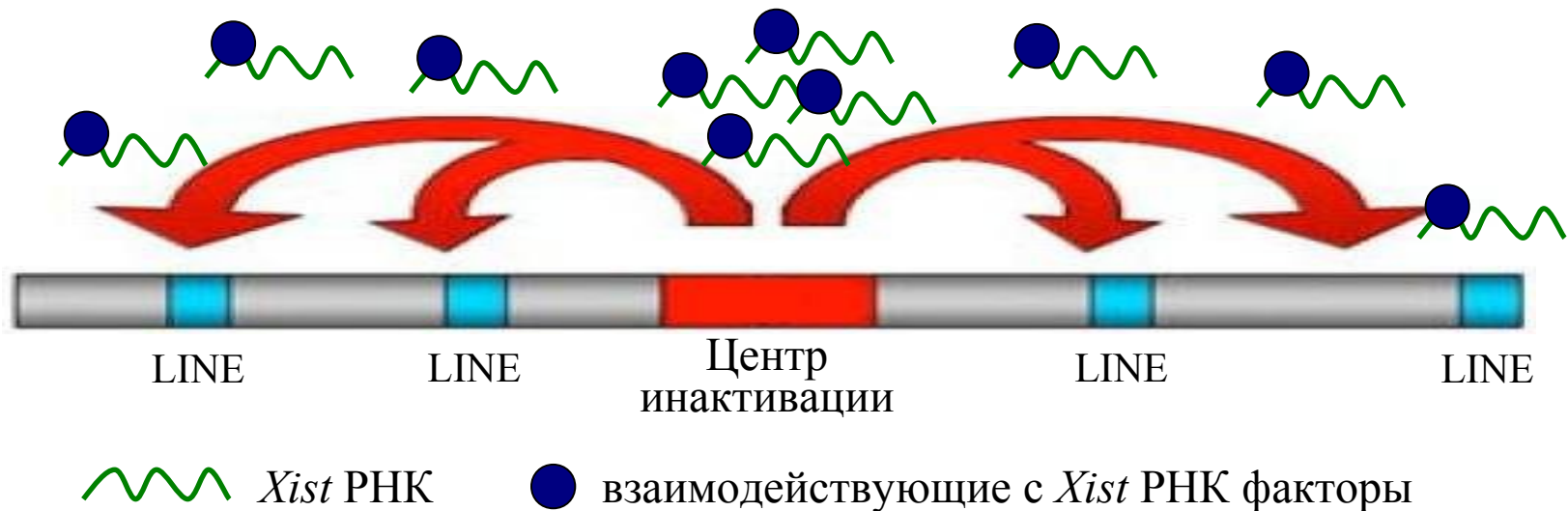
	МЫШЬ		ЧЕЛОВЕК	
подвергается инактивации	380	96,7%	468	75%
избегает инактивации	13	3,3%	94	15%
гетерогенная экспрессия	-	-	62	10%
Всего	393	100%	624	100%

Carrel, Willard, Nature, 2005; Yang et al., Genome Res., 2010

Избегающие инактивации гены могут

1. обеспечивать равный уровень экспрессии генов X-хромосомы, у которых сохранились Y-гомологи, между полами;
2. влиять на формирование специфичных для женского пола признаков;
3. не иметь значения или быть компенсированы на трансляционном и/или посттрансляционном уровнях.

# Распространение неактивного состояния вдоль X-хромосомы



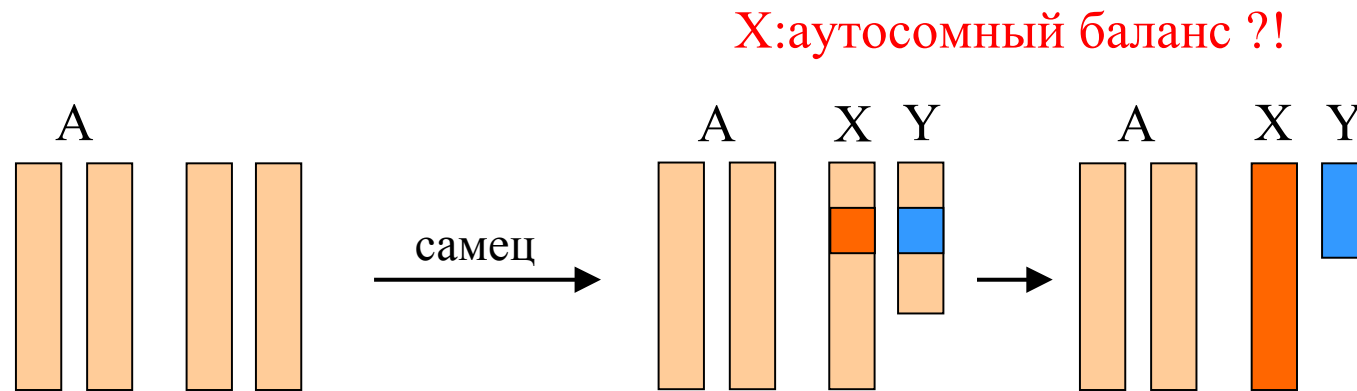
LINE – главные кандидаты на роль последовательностей (way stations), участвующих в распространении сигнала инактивации вдоль X-хромосомы:

- LINE характерны для всех видов млекопитающих;
- двукратное обогащение LINE на X-хромосоме по сравнению с аутосомами;
- неслучайное распределение LINE на X-хромосоме: наибольшая плотность в центре инактивации и подвергающихся инактивации районах X-хромосомы, а также низкая плотность в избегающих инактивации районах.

# Сравнение инактивации X-хромосомы и аутосомного импринтинга

Инактивация X-хромосомы	Аутосомный импринтинг
<i>Xist</i> РНК	некодирующая РНК
гипометилирование H3K4 деацетилирование H3 и H4	гипометилирование H3K4 деацетилирование H3 и H4
триметилирование H3K27 моноубиквитинирование H2AK119 диметилирование H3K9	триметилирование H3K27 моноубиквитинирование H2AK119 диметилирование H3K9
метилирование ДНК	метилирование ДНК
сайленсинг генов на неактивной X-хромосоме	сайленсинг генов в импринтированных кластерах

# Коэволюция половых хромосом и дозовой компенсации



A – набор аутосом; X, Y – половые хромосомы

■ экспрессия генов на аутосомном уровне

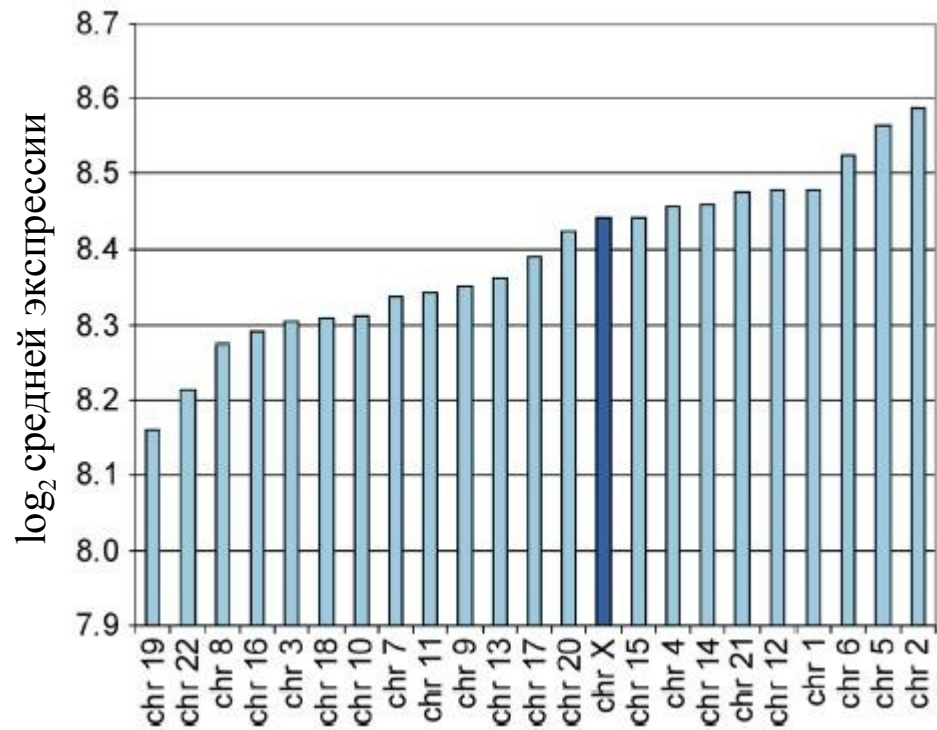
■ удвоение уровня экспрессии генов X-хромосомы

■ специализированная часть Y-хромосомы



# Сравнение уровня экспрессии генов X-хромосомы и аутосом у самцов

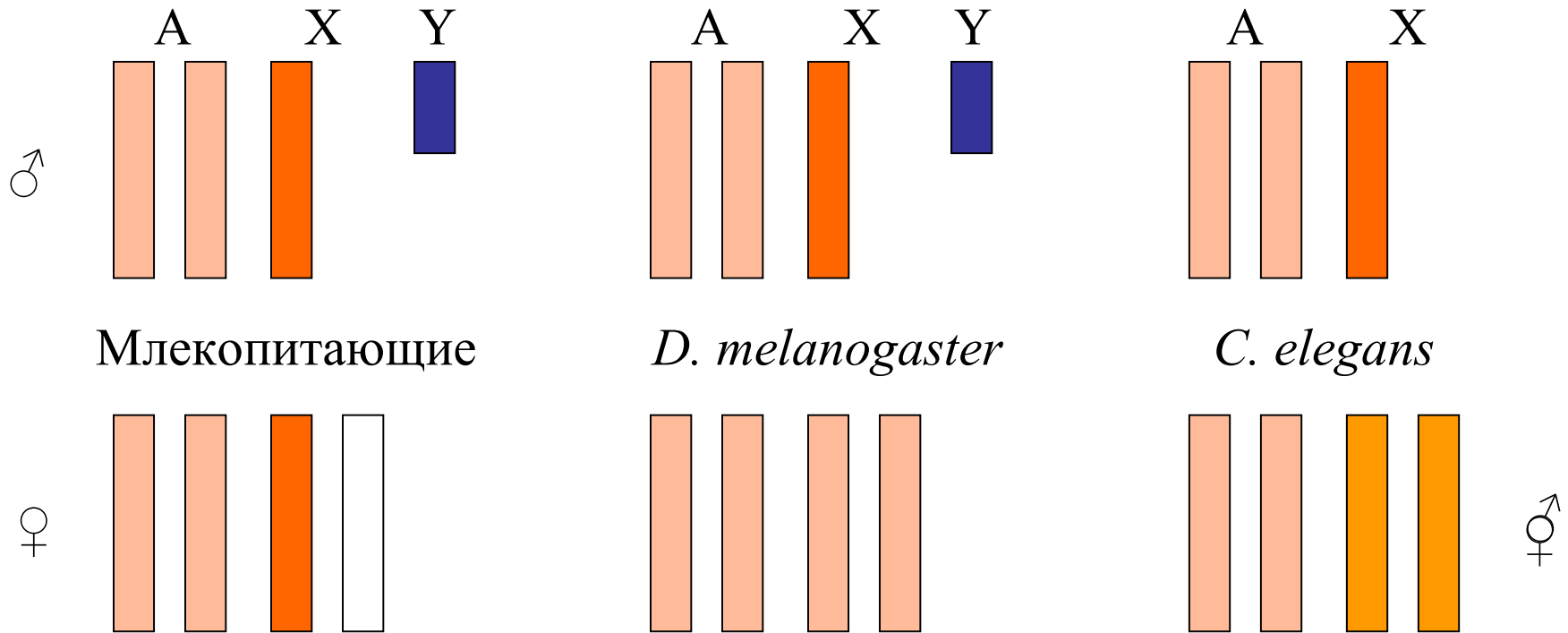
Экспрессия генов X-хромосомы и аутосом в лимфоцитах мужчин



# Возможные механизмы удвоения уровня экспрессии генов на X-хромосоме у млекопитающих и *C. elegans*

1. Изменения в структуре хроматина, подобные тем, что имеют место у *D. melanogaster*
2. Изменения регуляторных последовательностей генов X-хромосомы

# Дозовая компенсация генов X-хромосомы



A – набор аутосом; X, Y – половые хромосомы

□ экспрессия генов на аутосомном уровне

■ удвоенная экспрессия генов X-хромосомы по сравнению с аутосомной

□ инактивация генов X-хромосомы у самок млекопитающих

■ снижение экспрессии генов с обеих X-хромосом у гермафродитов *C. elegans*

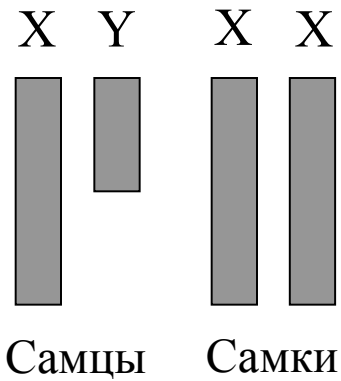
■ Y-хромосома

# Общие свойства дозовой компенсации генов X-хромосомы

1. Дозовая компенсация осуществляется на хромосомном уровне;
2. В дозовой компенсации участвуют модифицирующие хроматин белковые комплексы и некодирующие РНК;
3. X-хромосома содержит особые последовательности для связывания и распространения комплексов дозовой компенсации;
4. Удвоение уровня экспрессии генов на единственной X-хромосоме самцов

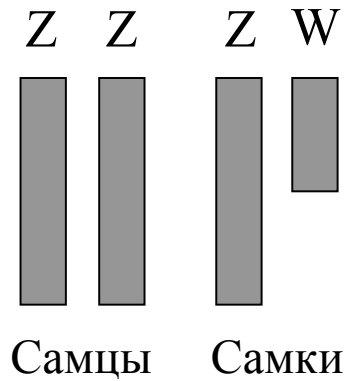
# Половые хромосомы ZW птиц и чешуекрылых

Половые хромосомы  
XY



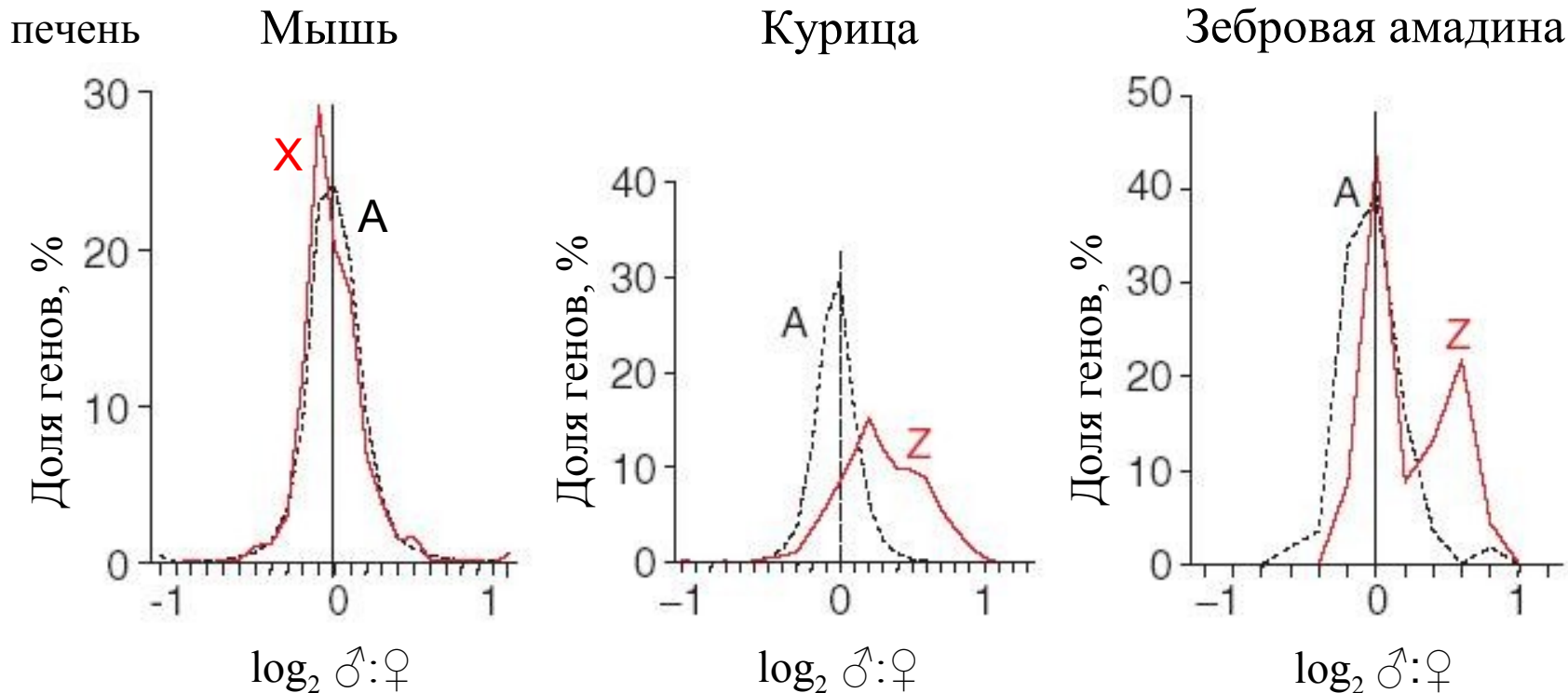
Дозовая компенсация

Половые хромосомы  
ZW



Дозовая компенсация ?

# Дозовая компенсация генов Z-хромосомы у птиц



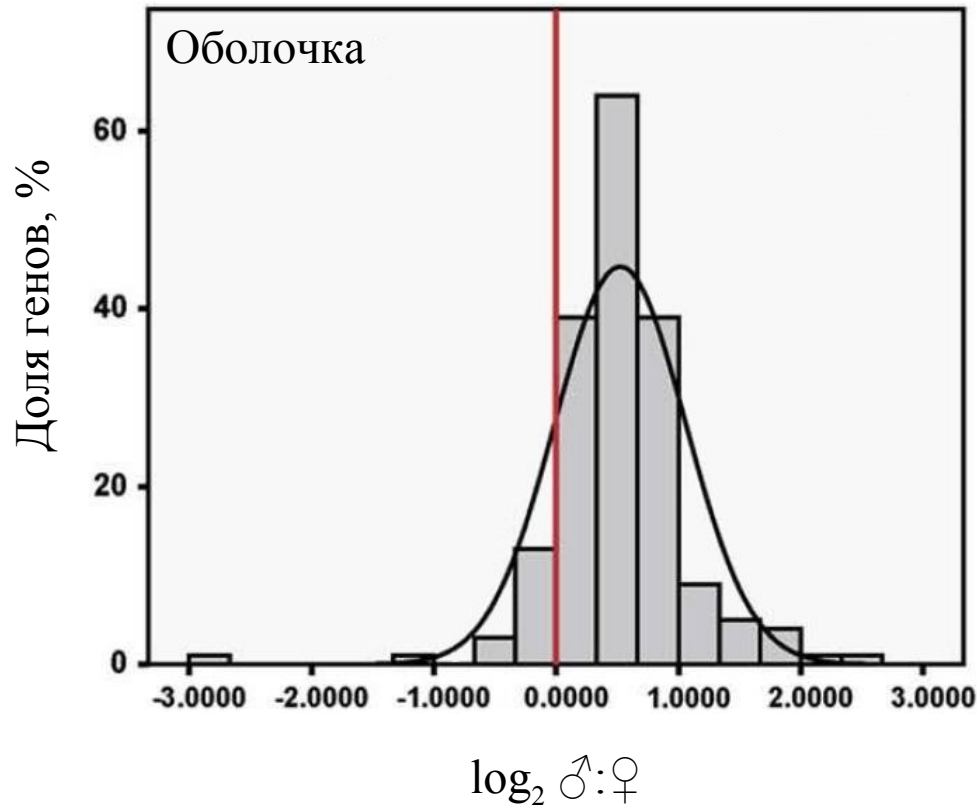
$\log_2 \text{♂:♀} = 0$  – равная экспрессия у обоих полов

$\log_2 \text{♂:♀} = 1$  – уровень экспрессии у самцов в 2 раза выше, чем у самок

$\log_2 \text{♂:♀} = -1$  – уровень экспрессии у самок в 2 раза выше, чем у самцов

A – экспрессия аутосомных генов

# Дозовая компенсация генов Z-хромосомы у тутового шелкопряда



Zha et al., *Insect. Biochem. Mol. Biol.*, 2009

У птиц и чешуекрылых нет дозовой компенсации генов на хромосомном уровне, однако часть генов Z-хромосомы экспрессируется на одинаковом уровне у обоих полов

# Заключение

Только ограниченный набор генов X(Z)-хромосомы нуждается в дозовой компенсации

X(Z)-хромосома состоит из трех типов генов:

- гены, которые должны экспрессироваться на одинаковом уровне у обоих полов и подвергаться дозовой компенсации;
- гены, которые должны экспрессироваться на разных уровнях у самцов и самок;
- гены, уровень экспрессии которых не имеет особого значения.