

УДК 575.18:577.218:576.316

Дозовая компенсация генов половых хромосом у эукариот

Е. В. Дементьева^{1,2}, С. М. Закиян^{1,2,3*}¹Учреждение Российской академии наук Институт цитологии и генетики СО РАН, 630090, Новосибирск, просп. ак. Лаврентьева, 10²Учреждение Российской академии наук Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, 630090, Новосибирск, просп. ак. Лаврентьева, 8³Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, 630117, Новосибирск, ул. ак. Тимакова, 2

*E-mail: zakian@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 24.09.2010 г.

РЕФЕРАТ Эволюция половых хромосом, сопровождающаяся их значительной дивергенцией по морфологии и генному составу, привела к тому, что большинство генов одной из половых хромосом оказались представленными в двух дозах у одного пола и в одной дозе у другого. Для того чтобы устранить различия в уровне экспрессии этих генов между полами и восстановить одинаковый уровень экспрессии генов на половых хромосомах и аутосомах, возникли механизмы дозовой компенсации. Исследования трех уже ставших классическими объектов: *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* и млекопитающих – показывают, что дозовая компенсация генов X-хромосомы может осуществляться с помощью совершенно разных механизмов, действующих на хромосомном уровне. Однако сравнительно недавно были получены данные об экспрессии генов половых хромосом у птиц и бабочек, из которых следует, что многие гены половых хромосом могут экспрессироваться на разных уровнях у самок и самцов. В обзоре представлена информация о механизмах дозовой компенсации у *D. melanogaster*, *C. elegans* и млекопитающих, а также обсуждаются новые данные об экспрессии генов половых хромосом у птиц и бабочек и их влияние на наше представление о дозовой компенсации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА дозовая компенсация, половые хромосомы, экспрессия генов, инактивация X-хромосомы.

КОЭВОЛЮЦИЯ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ И ДОЗОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ

У целого ряда организмов половая принадлежность коррелирует с определенным сочетанием половых хромосом. Так, у *Drosophila melanogaster* и ряда млекопитающих половые хромосомы самок представлены двумя X-хромосомами, в то время как самцы являются гетерогаметным полом и имеют две различные половые хромосомы: X и Y. Тем не менее системы определения пола у *D. melanogaster* и млекопитающих принципиально различаются. У *D. melanogaster* пол зависит от соотношения дозы генов X-хромосомы и аутосом [1], в то время как для млекопитающих ключевым моментом является наличие Y-хромосомы, точнее гена *Sry*, ответственного за развитие по мужскому типу [2]. У птиц, бабочек и некоторых видов пресмыкающихся, напротив, гетерогаметным полом являются самки (Z- и W-хромосомы), а самцы имеют две Z-хромосомы.

Половые хромосомы X и Y, а также Z и W значительно отличаются друг от друга по размеру, морфологии и генетическому содержанию (рис. 1). Y- и W-хромосомы состоят в основном из формирующих гетерохроматин повторяющихся последовательностей ДНК и содержат незначительное по сравнению с X- и Z-хромосомами число генов.

Предполагается, что X- и Y-хромосомы в различных таксонах возникали независимо и ведут свое происхождение от пары гомологичных

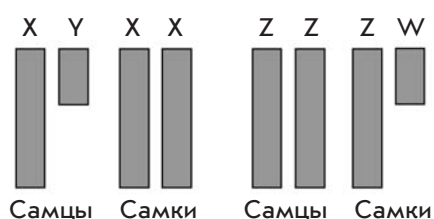


Рис. 1. Системы половых хромосом XY и ZW.

аутосом. Первым шагом в эволюции половых хромосом стало формирование генетической системы определения пола у популяции гермафродитных особей или особей, пол которых определяется температурными условиями. Считается, что наиболее логичной является последовательность событий, при которой сначала в результате мутации появился рецессивный ген мужской стерильности на будущей X-хромосоме, а затем доминантный ген женской стерильности на будущей Y-хромосоме. Следствием этого было подавление рекомбинации между X- и Y-хромосомами по данным локусам, что позволило обеспечить сцепление генов, ответственных за развитие особи по женскому и мужскому типу. Далее на Y-хромосоме стали накапливаться гены, дающие преимущество самцам, но при этом снижающие жизнеспособность самок. Необходимость тесного сцепления таких генов с Y-хромосомой приводила к подавлению рекомбинации между X- и Y-хромосомами в новых локусах и постепенному расширению нерекombинирующего района. Подавление рекомбинации способствовало накоплению мутаций и делеций в не связанных с формированием мужских признаков генах Y-хромосомы, что стало причиной их последующей деградации. Конечным результатом данного процесса может стать потеря всей Y-хромосомы, что, по-видимому, и произошло у самцов *Caenorhabditis elegans*, которые имеют только X-хромосому. Аналогичный процесс, вероятно, привел к дивергенции Z- и W-хромосом [3, 4].

Для того чтобы компенсировать столь существенную потерю генов на Y-хромосоме, отбор, по всей видимости, благоприятствовал механизмам, повышающим уровень экспрессии генов на X-хромосоме самцов [5]. Удвоение уровня экспрессии генов на единственной X-хромосоме самцов было достаточно давно известно и хорошо изучено у *D. melanogaster* [6]. Аналогичный способ восстановления уровня экспрессии генов X-хромосомы (дозовой компенсации) предполагался также для самцов млекопитающих и *C. elegans*, но убедительные доказательства его существования долгое время не удавалось получить. Гипотеза об удвоении уровня экспрессии генов X-хромосомы у самцов млекопитающих и *C. elegans* окончательно подтвердилась сравнительно недавно, когда широкое распространение получил метод микрочипов. Использование этого метода позволило измерить средний уровень экспрессии генов X-хромосомы и аутосом и показать, что у самцов млекопитающих и *C. elegans* гены одной X-хромосомы действительно экспрессируются на одинаковом уровне с аутосомными [7–9].

Возрастание уровня транскрипции генов на X-хромосоме могло привести к избытку их про-

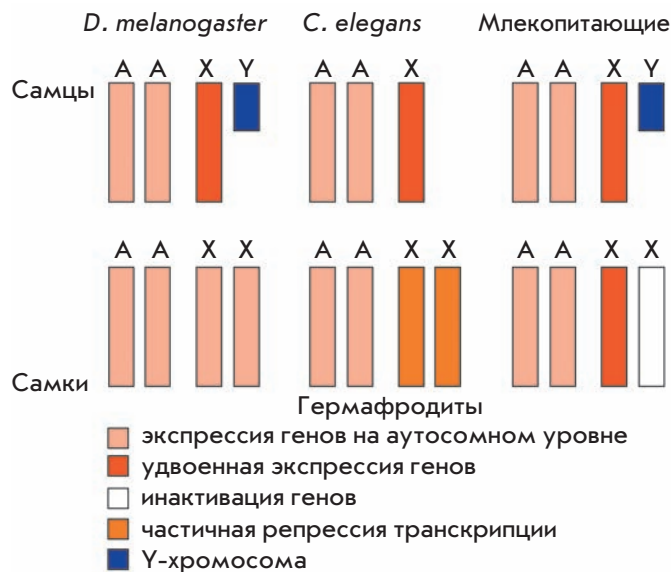


Рис. 2. Разнообразие способов дозовой компенсации генов X-хромосомы. А – набор аутосом, X и Y – половые хромосомы.

дуктов у самок. Однако исследования экспрессии генов методом микрочипов показали, что у самок *D. melanogaster*, *C. elegans* и млекопитающих гены X-хромосомы также экспрессируются на одном уровне с аутосомными [7–9]. Следовательно, и у самок должны были появиться механизмы, 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 (рис. 2). Так, у *D. melanogaster* дозовая компенсация генов происходит только у самцов, а гены обеих X-хромосом самок экспрессируются на одном уровне с аутосомными [7]. 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 уровень экспрессии генов одновременно на обеих X-хромосомах [7]. У млекопитающих повышенная экспрессия генов происходит на X-хромосоме самцов, а также на одной из двух X-хромосом самок. На второй X-хромосоме транскрипция большинства генов подавляется, т.е. X-хромосома подвергается инактивации [7, 8]. На механизмах, лежащих в основе данных процессов, стоит остановиться более подробно.

ДОЗОВАЯ КОМПЕНСАЦИЯ ГЕНОВ X-ХРОМОСОМЫ**У *D. melanogaster***

Повышенный уровень экспрессии генов на X-хромосоме самцов *D. melanogaster* обеспечивается с помощью комплекса, состоящего из шести белков: MSL1 (male-specific lethal 1), MSL2, MSL3, MOF (males absent on the first), MLE (maleless), JIL1 (Janus kinase 1) – и двух некодирующих РНК: *roX1* и *roX2* (RNA on the X). Ключевым для сборки данного комплекса является белок MSL2, который синтезируется только у самцов. У самок MSL2 отсутствует, и в результате остальные компоненты не способны собираться в комплекс дозовой компенсации. Согласно общепринятой модели MSL2 посредством прямого взаимодействия стабилизирует MSL1, таким образом формируя платформу для дальнейшей сборки комплекса дозовой компенсации [10]. За активацию транскрипции генов X-хромосомы самцов в MSL-комплексе отвечают белки MOF и JIL1. Белок MOF ацетилирует гистон H4 по лизину в 16-м положении (H4K16). Эта модификация характерна для транскрипционно активного хроматина и специфична для X-хромосомы самцов [11, 12]. Однако в последнее время стали появляться данные о том, что MOF может ацетилировать H4K16 не только на X-хромосоме, но и на аутосомах, причем у обоих полов [13]. В подтверждение этих предположений было обнаружено, что MOF взаимодействует не только с MSL-комплексом, но и с так называемым NSL (nonspecific lethal)-комплексом, который связывается с промоторами транскрипционно активных генов на аутосомах у самцов, а также на аутосомах и половых хромосомах у самок. Следовательно, посредством взаимодействия с различными белковыми комплексами MOF принимает участие в двух процессах: дозовой компенсации генов X-хромосомы у самцов и общей регуляции транскрипции генов у *D. melanogaster* [14, 15]. Более того, гомологи MOF и NSL-комплекса существуют также у млекопитающих и выполняют ту же самую функцию – ацетилирование гистона H4 [16, 17]. Эти факты указывают на то, что механизм дозовой компенсации у *D. melanogaster* не возник *de novo*, а под эту цель были адаптированы уже существующие белки, которые могут сохранять свою первоначальную функцию. Киназа JIL1 свободно ассоциирована с MSL-комплексом и осуществляет фосфорилирование гистона H3 по серину в 10-м положении. Данная модификация также участвует в формировании транскрипционно активного хроматина, вероятно, препятствуя связыванию гетерохроматинового белка HP1 [18, 19]. Таким образом, повышенная экспрессия генов X-хромосомы у *D. melanogaster* достигается за счет создания «открытой», декомпактизованной, доступной для фак-

торов транскрипции структуры хроматина [20]. Считается, что РНК-ДНК-геликаза MLE способствует интеграции *roX1* и *roX2* РНК в комплекс дозовой компенсации [10]. Данные РНК необходимы для связывания комплекса дозовой компенсации с X-хромосомой [21] и являются взаимозаменяемыми. Интересно, что человеческий гомолог MSL-комплекса не содержит *roX1* и *roX2* РНК. Это означает, что включение этих некодирующих РНК в состав MSL-комплекса могло стать ключевым моментом в формировании механизма дозовой компенсации у *D. melanogaster* [22].

Для специфического связывания комплекса дозовой компенсации на X-хромосоме *D. melanogaster* существует не менее 150 особых сайтов, так называемых chromatin entry sites, которые содержат опознаваемые MSL-комплексом последовательности – MSL recognition elements. После связывания MSL-комплекса с данными сайтами начинается его распространение вдоль X-хромосомы и взаимодействие с активно транскрибируемыми генами [23]. На этой стадии значение, скорее всего, имеют не нуклеотидные последовательности, а эпигенетические характеристики, в частности триметилированный по лизину в 36-м положении гистон H3, отличительный признак транскрибирующихся генов [24]. Тем не менее не все транскрипционно активные гены X-хромосомы самцов *D. melanogaster* связываются с комплексом дозовой компенсации. Более того, связывание с MSL-комплексом далеко не всегда приводит именно к двукратному увеличению уровня экспрессии генов X-хромосомы, причем в ряде случаев уровень транскрипции практически не меняется [25–27]. Так что механизм, с помощью которого регулируется уровень экспрессии индивидуальных генов X-хромосомы самцов *D. melanogaster*, еще предстоит выяснить.

Механизм, лежащий в основе удвоения уровня экспрессии генов X-хромосомы у самцов млекопитающих и *C. elegans*, в настоящее время не известен. Вероятно, повышенная экспрессия генов X-хромосомы обеспечивается, как и у *D. melanogaster*, эпигенетическими механизмами. Правда, следует отметить, что пока не было обнаружено каких-либо принципиальных различий в структуре хроматина между X-хромосомой и аутосомами. Поэтому повышенная экспрессия генов X-хромосомы у самцов может быть обусловлена изменениями нуклеотидных последовательностей их регуляторных районов в ходе эволюции [8, 28]. Кроме того, у млекопитающих возможен еще один способ усиления экспрессии генов X-хромосомы. Дело в том, что гены активной и неактивной X-хромосом самок млекопитающих имеют различный характер метилирования. Аллели неактивной X-хромосомы гиперметилированы по CpG-

динуклеотидам промоторных областей, что согласуется с их инактивацией. В то же время аллели активной X-хромосомы и гены X-хромосомы самцов гиперметилированы по GrG-динуклеотидам в структурной части [29]. Однако то, каким образом метилирование структурной части генов X-хромосомы может приводить к более высокому уровню их экспрессии у млекопитающих, остается совершенно непонятным.

ДОЗОВАЯ КОМПЕНСАЦИЯ ГЕНОВ X-ХРОМОСОМЫ У *C. elegans*

Как уже упоминалось ранее, дозовая компенсация генов X-хромосомы у *C. elegans* включает два процесса: удвоение уровня экспрессии генов на X-хромосоме у самцов и частичное подавление экспрессии генов на обеих X-хромосомах у гермафродитов. В то время как механизм первого процесса совершенно неизвестен, показано, что у гермафродитов *C. elegans* существует комплекс дозовой компенсации, состоящий из девяти белков: SDC-1, SDC-2, SDC-3, DPY-21, DPY-26, DPY-27, DPY-28, DPY-30, MIX1 [30]. Три белка (DPY-26, DPY-27, DPY-28) очень сходны с белками 13S конденсинового комплекса, который отвечает за компактизацию хромосом в митозе и мейозе не только у *C. elegans*, но и у остальных эукариот, а еще один белок – MIX1 (mitosis and X-associated protein 1) – является общим для обоих комплексов [31–34]. Однако не только MIX1 выполняет двойную функцию. Так, DPY-28 регулирует число и распределение кроссоверов между гомологичными хромосомами в мейозе [35]. DPY-30 входит в состав комплекса, гомологичного комплексу Set1/COMPASS дрожжей, который осуществляет метилирование гистона H3. Очевидно, что DPY-30 принимает участие как в дозовой компенсации, так и в общей регуляции транскрипции генов у самцов и гермафродитов *C. elegans* [36, 37]. Важную роль в сборке и функционировании комплекса дозовой компенсации играет белок SDC-2 (sex determination and dosage compensation 2). В отличие от остальных белков, SDC-2 экспрессируется только у гермафродитов и, по-видимому, отвечает за специфичное действие комплекса дозовой компенсации на X-хромосому, поскольку может связываться с X-хромосомой независимо от других участников комплекса [38]. Сборка комплекса начинается с взаимодействия SDC-2, SDC-3 и DPY-30, которые создают плацдарм для связывания всех остальных белков с X-хромосомой [39–41]. Интересно, что тот же самый комплекс (за исключением DPY-21) участвует в 20-кратной репрессии транскрипции аутосомного гена *her-1* (hermaphroditization of XO animals), который отвечает за развитие по мужскому типу [38, 41], т.е. данный комплекс задействован не только в дозо-

вой компенсации генов X-хромосомы, но и в системе определения пола.

Для связывания комплекса дозовой компенсации на X-хромосоме *C. elegans* существуют специальные последовательности, но их плотность значительно ниже, чем у *D. melanogaster* (~40 против 150). Эти последовательности можно разделить на два типа: rex- и dox-сайты. Rex (recruitment elements on X)-сайты способны связываться с комплексом дозовой компенсации независимо от того, локализируются они на X-хромосоме или аутосомах, и, скорее всего, отвечают за первичное узнавание комплекса дозовой компенсации. Dox (dependent on X)-сайты взаимодействуют с комплексом дозовой компенсации, только находясь на X-хромосоме, и участвуют, главным образом, в распространении комплекса дозовой компенсации вдоль X-хромосом гермафродитов *C. elegans* [42].

Механизм, с помощью которого комплекс дозовой компенсации частично подавляет экспрессию генов X-хромосомы у гермафродитов, пока еще не установлен, но сходство комплекса дозовой компенсации *C. elegans* с 13S конденсиновым комплексом позволяет предполагать, что для репрессии транскрипции генов X-хромосом используется тот же принцип, что и при конденсации хромосом в митозе и мейозе [37]. Сходство с 13S конденсиновым комплексом и двойная функция некоторых белков комплекса дозовой компенсации свидетельствуют в пользу того, что у *C. elegans*, как и у *D. melanogaster*, дозовая компенсация возникла не за счет создания совершенно нового механизма, а за счет приобретения новых функций уже существующими белками. Неизвестным также остается и то, какие гены X-хромосомы и в какой степени подвержены действию механизмов дозовой компенсации у гермафродитов *C. elegans*.

ДОЗОВАЯ КОМПЕНСАЦИЯ ГЕНОВ X-ХРОМОСОМЫ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Как и в случае с *C. elegans*, у млекопитающих удвоение уровня экспрессии генов X-хромосомы происходит у обоих полов. Восстановление транскрипционного баланса генов у самок достигается с помощью транскрипционной репрессии (инактивации) большинства генов на одной из двух X-хромосом [43]. Инактивация X-хромосомы бывает случайной и импринтированной [28]. При импринтированной инактивации транскрипционной репрессии подвергается преимущественно X-хромосома, унаследованная от отца. Этот вариант инактивации встречается у сумчатых млекопитающих, а также в экстраэмбриональных тканях некоторых плацентарных млекопитающих. При случайной инактивации отцовская и материнская X-хромосомы имеют равные шансы

стать неактивными. Такой тип инактивации характерен для соматических тканей плацентарных млекопитающих.

На X-хромосоме плацентарных млекопитающих существует особый локус, называемый центром инактивации. Ключевым для инициации процесса инактивации является один из генов центра инактивации – *Xist*. С него считывается некодирующая РНК, которая затем распространяется вдоль будущей неактивной X-хромосомы, что приводит к целому ряду эпигенетических изменений [28, 44–46]. Вслед за распространением *Xist* РНК с инактивируемой X-хромосомы исключается РНК-полимераза II и появляются модифицирующие хроматин комплексы. В результате неактивная X-хромосома утрачивает модификации, характерные для транскрипционно активного хроматина, такие как диметилированный по лизину в 4-м положении гистон H3 (H3K4) и ацетилированные формы гистонов H3 и H4. Вместо них неактивная X-хромосома приобретает модификации, свойственные транскрипционно неактивному хроматину: триметилированный по лизину в 27-м положении гистон H3 (H3K27), убиквитинированный по лизину в 119-м положении гистон H2A (uH2A), диметилированный по лизину в 9-м положении гистон H3 (H3K9) и монометилированный по лизину в 20-м положении гистон H4 (H4K20). Кроме того, неактивная X-хромосома становится поздно реплицирующейся и ассоциируется с вариантом гистона H2A (макроH2A), содержащим негистоновый домен. Последним в цепи эпигенетических событий процесса инактивации является метилирование ДНК промоторных областей генов, что позволяет стабильно поддерживать неактивное состояние генов X-хромосомы самок млекопитающих принимают участие комплексы polycomb белков. Так, PRC1 (polycomb repressor complex 1) отвечает за убиквитинирование гистона H2A [47, 48], а PRC2 – за триметилирование H3K27 [49, 50]. Однако данные белковые комплексы не являются специфичными для самок и участвуют у обоих полов в репрессии генов не только на X-хромосоме, но и на аутосомах [22]. Ферменты, осуществляющие диметилирование H3K9 и монометилирование H4K20, точно неизвестны. Скорее всего, эти модификации хроматина устанавливаются соответственно метилтрансфераза G9a и белок PR-Set7 [51, 52]. Примечательно, что у млекопитающих, как и у *D. melanogaster*, в дозовой компенсации генов X-хромосомы принимают участие некодирующая РНК и модифицирующие хроматин комплексы, но их влияние на экспрессию генов оказывается диаметрально противоположным. Вопрос о том, каким образом *Xist* РНК взаимодействует

с модифицирующими хроматин факторами, до сих пор остается открытым. Более того, у сумчатых млекопитающих ген *Xist* так и не был найден [53], но спектр модификаций хроматина на неактивной X-хромосоме очень сходен с таковым у плацентарных. Становится понятным, что центр инактивации X-хромосомы, как и случайная инактивация, возник лишь у плацентарных млекопитающих [53, 54], а процесс инактивации у сумчатых и плацентарных млекопитающих должен различаться.

По своему механизму инактивация X-хромосомы очень похожа на импринтинг аутосомных генов. В обоих случаях задействованы некодирующие РНК, экспрессия которых приводит к установлению одинаковых модификаций хроматина: гипометилированного H3K4, гипоацетилированного H3K9, триметилированного H3K27, uH2A, диметилированного H3K9 и метилирования ДНК [55, 56]. Конечным результатом обоих процессов является подавление транскрипции одного из аллелей. Следовательно, способ транскрипционной репрессии генов при инактивации X-хромосомы у самок млекопитающих не является уникальным: тот же самый механизм используется и для установления моноаллельной экспрессии некоторых аутосомных генов.

Следует отметить, что не все гены неактивной X-хромосомы подвергаются инактивации. Исследования статуса экспрессии генов X-хромосомы человека показали, что 15% генов стабильно избегают инактивации и еще 10% генов имеют гетерогенную экспрессию, т.е. подвергаются инактивации у одних женщин и избегают инактивации у других [57]. Помимо этого избегающие инактивации гены были обнаружены у мыши и некоторых других плацентарных млекопитающих [58, 59]. Однако причины, по которым те или иные гены X-хромосомы избегают инактивации, на сегодняшний день так и не установлены. В ряде случаев избегание инактивации можно объяснить наличием у генов X-хромосомы гомологов на Y-хромосоме. В этом случае избегание инактивации позволяет восстановить равный уровень экспрессии генов между полами. Тем не менее многие избегающие инактивации гены не имеют Y-гомологов. Возможно, что более высокий уровень экспрессии этих генов у самок связан с формированием специфичных для женского пола признаков [60, 61]. Интересно, что уровень экспрессии многих избегающих инактивации генов на неактивной X-хромосоме значительно ниже, чем на активной X-хромосоме [8, 9, 57]. Это предполагает, что более высокий уровень экспрессии данных генов у самок может и не играть какой-либо существенной роли. Не исключено также, что дисбаланс генов X-хромосомы может устраняться уже после транскрипции [60, 61].

Было высказано предположение, что для эффективного распространения неактивного состояния на X-хромосоме должны существовать вспомогательные элементы. Наиболее вероятными кандидатами на роль таких элементов считают LINE-элементы [62]. В пользу этого предположения свидетельствует то, что X-хромосомы человека и мыши имеют двукратное обогащение LINE-элементами по сравнению с аутосомами. Стоит отметить также и то, что распределение LINE-элементов на X-хромосоме человека коррелирует со статусом экспрессии генов. Наибольшая плотность LINE-элементов выявляется в центре инактивации и районах генов, подвергающихся инактивации. В районах, обогащенных избегающими инактивации генами, плотность LINE-элементов, напротив, снижена [57, 63, 64]. Однако, какие именно последовательности нужны для эффективного распространения неактивного состояния вдоль X-хромосомы и каковы механизмы действия этих последовательностей, на данный момент неизвестно.

ОБЩИЕ СВОЙСТВА ДОЗОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ ГЕНОВ X-ХРОМОСОМЫ

Исследования трех модельных объектов (*D. melanogaster*, *C. elegans* и млекопитающих) показывают, что дозовая компенсация генов X-хромосомы может осуществляться с помощью различных механизмов. Различия в способах дозовой компенсации, по-видимому, являются отражением независимого происхождения половых хромосом данных видов и, как следствие, независимого возникновения механизмов, направленных на регуляцию экспрессии генов X-хромосомы. Несмотря на отличия, в способах дозовой компенсации генов X-хромосомы у *D. melanogaster*, *C. elegans* и млекопитающих можно выделить несколько общих черт. Во-первых, дозовая компенсация достигается за счет механизмов, действующих на хромосомном уровне, причем эти механизмы не возникают *de novo*, для регуляции уровня экспрессии генов X-хромосомы адаптируются уже существующие белки и белковые комплексы. Во-вторых, общим для всех трех систем дозовой компенсации является удвоение уровня экспрессии генов на единственной X-хромосоме самцов, хотя механизмы, лежащие в основе этого феномена, могут отличаться. В-третьих, необходимый уровень экспрессии генов обеспечивается посредством изменения структуры хроматина X-хромосомы с помощью модифицирующих хроматин комплексов. У *D. melanogaster* и млекопитающих действие модифицирующих хроматин комплексов в процессе дозовой компенсации генов X-хромосомы связано с экспрессией некодирующих РНК. Тесная связь

между некодирующими РНК и регуляцией экспрессии генов предполагает, что некодирующая РНК со временем может быть найдена и в системе дозовой компенсации *C. elegans*. В-четвертых, X-хромосома содержит набор последовательностей, которые отвечают за связывание и эффективное распространение комплексов, участвующих в дозовой компенсации генов. Таким образом, механизмы дозовой компенсации позволяют достигать равного уровня экспрессии генов X-хромосомы и аутосом у обоих полов, а также равного уровня экспрессии генов X-хромосомы между полами. Транскрипционный баланс генов X-хромосомы поддерживается в различных типах соматических тканей и герминальных клетках у обоих полов *D. melanogaster* и млекопитающих [7, 8], что свидетельствует о его несомненной важности для организма.

ДОЗОВАЯ КОМПЕНСАЦИЯ ГЕНОВ Z-ХРОМОСОМЫ У ПТИЦ И БАБОЧЕК

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 первые исследования экспрессии небольшого количества генов Z-хромосомы у птиц и бабочек показали, что часть генов экспрессировалась на более высоком уровне у самцов по сравнению с самками [65–68]. Так что существование дозовой компенсации генов Z-хромосомы долгое время было под сомнением.

Использование метода микрочипов позволило измерить уровень экспрессии генов Z-хромосомы и аутосом у двух видов птиц (курицы и зебровой амадины) и тутового шелкопряда. Оказалось, что значения соотношений уровней экспрессии генов Z-хромосомы между самцами и самками птиц варьировали между 1 и 2, т.е. создается впечатление, что по уровню экспрессии генов Z-хромосома занимает промежуточное положение между дозовой компенсацией на хромосомном уровне и полным отсутствием дозовой компенсации [69, 70]. Аналогичная ситуация была обнаружена и при изучении экспрессии генов Z-хромосомы у тутового шелкопряда [71]. Более того, у зебровой амадины гены Z-хромосомы четко разделялись на две группы: часть генов экспрессировалась на одинаковых уровнях у обоих полов, в то время как остальные гены экспрессировались на более высоком уровне у самцов [69]. По всей видимости, у птиц и бабочек нет механизмов, которые регулировали бы экспрессию генов всей Z-хромосомы, но тем не менее часть генов Z-хромосомы самок подвергается дозовой компенсации (рис. 3). Механизмы этого явления пока еще

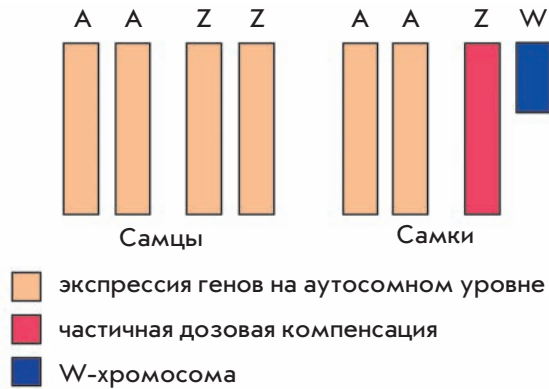


Рис. 3. Дозовая компенсация генов Z-хромосомы у птиц и бабочек. А – набор аутосом, Z и W – половые хромосомы.

не установлены. Однако было показано, что у птиц на Z-хромосоме существует особый локус – МНМ (male hypermethylated). Этот локус гиперметилирован у самцов, а у самок с него транскрибируется некодирующая РНК, которая накапливается в окружающем МНМ районе. У самок данный район ацетиленован по лизину в 16-м положении гистона H4 (H4K16). Кроме того, было обнаружено, что хотя гены, подверженные дозовой компенсации, распределены вдоль всей Z-хромосомы, большая их часть сосредоточена именно возле локуса МНМ. Возможно, что у птиц дозовая компенсация генов Z-хромосомы осуществляется по тому же принципу, что и у *D. melanogaster*: некодирующая РНК и ацетилирование H4K16 обеспечивают повышенный уровень экспрессии генов Z-хромосомы у самок [72].

Разница в степени дозовой компенсации между X- и Z-хромосомами могла бы объясняться их возрастом. В случае молодых половых хромосом механизмы, которые регулировали бы экспрессию генов на хромосомном уровне, могли просто еще не успеть сформироваться. Было установлено, что половые хромосомы птиц (не менее 150 млн лет) очень близки по возрасту к половым хромосомам млекопитающих (не менее 166 млн лет). В то же время половые хромосомы *D. melanogaster* являются относительно молодыми (~65 млн лет), но этого срока оказалось достаточно для формирования хромосомного механизма дозовой компенсации. Следовательно, возраст половых хромосом не влияет на степень дозовой компенсации [22, 73]. Известно, что гемизиготность по нескольким генам или небольшим районам генома может и не иметь каких-либо последствий для организма. Z-хромосомы птиц и бабочек содержат порядка 840 и 600 генов соответственно, что заметно меньше, чем

на X-хромосомах *D. melanogaster*, *C. elegans* и человека (2300, 3100 и 1100 генов). Возможно, что именно меньшее число генов на половых хромосомах позволяет птицам и бабочкам обходиться без хромосомных механизмов дозовой компенсации. Однако гемизиготность по нескольким сотням генов все равно должна приводить к летальному исходу, а значит, ограниченная дозовая компенсация у птиц и бабочек не может быть результатом более низкой плотности генов на половых хромосомах [22, 73]. Пока очевидно лишь то, что локальная дозовая компенсация обнаружена у организмов, у которых гетерогаметным полом являются самки (ZW). Поскольку был проанализирован уровень экспрессии генов Z-хромосомы только у представителей двух таксонов, то остается неясным, является ли такой способ дозовой компенсации особенностью организмов с системой половых хромосом ZW или это просто случайное совпадение. Ответить на этот вопрос, вероятно, поможет изучение других таксонов с гетерогаметностью у самок [22, 73].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные по экспрессии генов половых хромосом у птиц и бабочек заставляют нас по-новому взглянуть на проблему дозовой компенсации генов. Становится очевидным, что гены половых хромосом в разной степени подвержены действию системы дозовой компенсации (вплоть до полного избегания дозовой компенсации). Похоже, что механизмы дозовой компенсации возникали в ходе эволюции для регуляции уровня экспрессии лишь определенного набора генов, а не целой половой хромосомы. Это предположение, по-видимому, справедливо не только для Z-хромосомы, но и для X-хромосомы. Об этом свидетельствует наличие избегающих дозовой компенсации генов у млекопитающих и *D. melanogaster*. 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. Еще одним важным направлением в исследовании дозовой компенсации генов половых хромосом может стать установление механизмов, лежащих в основе удвоения уровня экспрессии генов на X-хромосомах самцов и самок (гермафродитов) у *C. elegans* и млекопитающих. Ответить на все эти вопросы должно помочь изучение гетероморфных половых хромосом в новых таксонах. ●

Работа поддержана Программой Президиума РАН «Молекулярная и клеточная биология».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bridges C.B. // *Am. Nat.* 1925. V. 59. P. 127–137.
2. Koopman P., Gubbay J., Vivian N., Goodfellow P., Lovell-Badge R. // *Nature*. 1991. V. 351. P. 117–121.
3. Charlesworth B. // *Science*. 1991. V. 251. P. 1030–1033.
4. Charlesworth B. // *Curr. Biol.* 1996. V. 6. P. 149–162.
5. Dementyeva E.V., Shevchenko A.I., Zakian S.M. // *Bioessays*. 2009. V. 31. P. 21–28.
6. Akhtar A. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2003. V. 13. P. 161–169.
7. Gupta V., Parisi M., Sturgill D., Nuttall R., Doctolero M., Dudko O.K., Malley J.D., Eastman P.S., Oliver B. // *J. Biol.* 2006. V. 5. P. 3.
8. Nguyen D.K., Disteche C.M. // *Nat. Genet.* 2006. V. 38. P. 47–53.
9. Johnston C.M., Lovell F.L., Leongamornlert D.A., Stranger B.E., Dermitzakis E.T., Ross M.T. // *PLoS Genet.* 2008. V. 4. e9.
10. Straub T., Becker P.B. // *Nat. Rev. Genet.* 2007. V. 8. P. 47–57.
11. Akhtar A., Becker P.B. // *Mol. Cell.* 2000. V. 5. P. 367–375.
12. Lucchesi J.C., Kelly W.G., Panning B. // *Annu. Rev. Genet.* 2005. V. 39. P. 615–651.
13. Kind J., Vaquerizas J.M., Gebhardt P., Gentzel M., Luscombe N.M., Bertone P., Akhtar A. // *Cell*. 2008. V. 133. P. 813–828.
14. Prestel M., Feller C., Straub T., Mitlohner H., Becker P.B. // *Mol. Cell.* 2010. V. 38. P. 815–826.
15. Raja S.J., Charapitsa I., Conrad T., Vaquerizas J.M., Gebhardt P., Holz H., Kadlec J., Fraterman S., Luscombe N.M., Akhtar A. // *Mol. Cell.* 2010. V. 38. P. 827–841.
16. Taipale M., Rea S., Richter K., Vilar A., Lichter P., Imhof A., Akhtar A. // *Mol. Cell Biol.* 2005. V. 25. P. 6798–6810.
17. Cai Y., Jin J., Swanson S.K., Cole M.D., Choi S.H., Florens L., Washburn M.P., Conaway J.W., Conaway R.C. // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 4268–4272.
18. Lerach S., Zhang W., Deng H., Bao X., Girton J., Johansen J., Johansen K.M. // *Genesis*. 2005. V. 43. P. 213–215.
19. Ebert A., Schotta G., Lein S., Kubicek S., Krauss V., Jenuwein T., Reuter G. // *Genes Dev.* 2004. V. 18. P. 2973–2983.
20. Park Y., Kuroda M.I. // *Science*. 2001. V. 293. P. 1083–1085.
21. Li F., Schiemann A.H., Scott M.J. // *Mol. Cell Biol.* 2008. V. 28. P. 1252–1264.
22. Vicoso B., Bachtrog D. // *Chromosome Res.* 2009. V. 17. P. 585–602.
23. Alekseyenko A.A., Peng S., Larschan E., Gorchakov A.A., Lee O.K., Kharchenko P., McGrath S.D., Wang C.I., Mardis E.R., Park P.J., Kuroda M.I. // *Cell*. 2008. V. 134. P. 599–609.
24. Larschan E., Alekseyenko A.A., Gorchakov A.A., Peng S., Li B., Yang P., Workman J.L., Park P.J., Kuroda M.I. // *Mol. Cell.* 2007. V. 28. P. 121–133.
25. Hamada F.N., Park P.J., Gordadze P.R., Kuroda M.I. // *Genes Dev.* 2005. V. 19. P. 2289–2294.
26. Gilfillan G.D., Straub T., de Wit E., Greil F., Lamm R., van Steensel B., Becker P.B. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. P. 858–870.
27. Legube G., McWeeney S.K., Lercher M.J., Akhtar A. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. P. 871–883.
28. Heard E., Disteche C.M. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. P. 1848–1867.
29. Hellman A., Chess A. // *Science*. 2007. V. 315. P. 1141–1143.
30. Meyer B.J., McDonel P., Csankovszki G., Ralston E. // *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 2004. V. 69. P. 71–79.
31. Chan R.C., Severson A.F., Meyer B.J. // *J. Cell Biol.* 2004. V. 167. P. 613–625.
32. Chuang P.T., Albertson D.G., Meyer B.J. // *Cell*. 1994. V. 79. P. 459–474.
33. Lieb J.D., Capowski E.E., Meneely P., Meyer B.J. // *Science*. 1996. V. 274. P. 1732–1736.
34. Lieb J.D., Albrecht M.R., Chuang P.T., Meyer B.J. // *Cell*. 1998. V. 92. P. 265–277.
35. Tsai C.J., Mets D.G., Albrecht M.R., Nix P., Chan A., Meyer B.J. // *Genes Dev.* 2008. V. 22. P. 194–211.
36. Nagy P.L., Griesenbeck J., Kornberg R.D., Cleary M.L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2002. V. 99. P. 90–94.
37. Meyer B.J. // *WormBook*. 2005. P. 1–14.
38. Dawes H.E., Berlin D.S., Lapidus D.M., Nusbaum C., Davis T.L., Meyer B.J. // *Science*. 1999. V. 284. P. 1800–1804.
39. Chuang P.T., Lieb J.D., Meyer B.J. // *Science*. 1996. V. 274. P. 1736–1739.
40. Davis T.L., Meyer B.J. // *Development*. 1997. V. 124. P. 1019–1031.
41. Yonker S.A., Meyer B.J. // *Development*. 2003. V. 130. P. 6519–6532.
42. Jans J., Gladden J.M., Ralston E.J., Pickle C.S., Michel A.H., Pferdehirt R.R., Eisen M.B., Meyer B.J. // *Genes Dev.* 2009. V. 23. P. 602–618.
43. Lyon M.F. // *Nature*. 1961. V. 190. P. 372–373.
44. Heard E. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2005. V. 15. P. 482–489.
45. Shevchenko A.I., Pavlova S.V., Dement'eva E.V., Golubeva D.V., Zakian S.M. // *Genetika*. 2006. V. 42. P. 1225–1234.
46. Wutz A., Gribnau J. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2007. V. 17. P. 387–393.
47. de Napoles M., Mermoud J.E., Wakao R., Tang Y.A., Endoh M., Appanah R., Nesterova T.B., Silva J., Otte A.P., Vidal M., Koseki H., Brockdorff N. // *Dev. Cell*. 2004. V. 7. P. 663–676.
48. Fang J., Chen T., Chadwick B., Li E., Zhang Y. // *J. Biol. Chem.* 2004. V. 279. P. 52812–52815.
49. Silva J., Mak W., Zvetkova I., Appanah R., Nesterova T.B., Webster Z., Peters A.H., Jenuwein T., Otte A.P., Brockdorff N. // *Dev. Cell*. 2003. V. 4. P. 481–495.
50. Cao R., Zhang Y. // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2004. V. 14. P. 155–164.
51. Ohhata T., Tachibana M., Tada M., Tada T., Sasaki H., Shinkai Y., Sado T. // *Genesis*. 2004. V. 40. P. 151–156.
52. Nishioka K., Rice J.C., Sarma K., Erdjument-Bromage H., Werner J., Wang Y., Chuikov S., Valenzuela P., Tempst P., Steward R., Lis J.T., Allis C.D., Reinberg D. // *Mol. Cell*. 2002. V. 9. P. 1201–1213.
53. Duret L., Chureau C., Samain S., Weissenbach J., Avner P. // *Science*. 2006. V. 312. P. 1653–1655.
54. Elisaphenko E.A., Kolesnikov N.N., Shevchenko A.I., Rogozin I.B., Nesterova T.B., Brockdorff N., Zakian S.M. // *PLoS ONE*. 2008. V. 3. e2521.
55. Reik W., Lewis A. // *Nat. Rev. Genet.* 2005. V. 6. P. 403–410.
56. Zakharova I.S., Shevchenko A.I., Zakian S.M. // *Chromosoma*. 2009. V. 118. P. 279–290.
57. Carrel L., Willard H.F. // *Nature*. 2005. V. 434. P. 400–404.
58. Disteche C.M., Filippova G.N., Tsuchiya K.D. // *Cytogenet. Genome Res.* 2002. V. 99. P. 36–43.
59. Yen Z.C., Meyer I.M., Karalic S., Brown C.J. // *Genomics*. 2007. V. 90. P. 453–463.
60. Disteche C.M. // *Trends Genet.* 1995. V. 11. P. 17–22.
61. Brown C.J., Greally J.M. // *Trends Genet.* 2003. V. 19. P. 432–438.
62. Lyon M.F. // *Cytogenet. Cell Genet.* 1998. V. 80. P. 133–137.
63. Bailey J.A., Carrel L., Chakravarti A., Eichler E.E. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 6634–6639.
64. Ross M.T., Grafham D.V., Coffey A.J., Scherer S., McLay K., Muzny D., Platzer M., Howell G.R., Burrows J., Bird C.P., Frankish A., Lovell F.L., Howe K.L., Ashurst J.L., Fulton R.S., Sudbrak R., Wen G., Jones M.C., Hurler M.E., Andrews T.D., Scott C.E., Searle S., Ramser J., Whittaker A., Deadman R.,

- Carter N.P., Hunt S.E., Chen R., Cree A., Gunaratne P., Havlak P., Hodgson A., Metzker M.L., Richards S., Scott G., Steffen D., Sodergren E., Wheeler D.A., Worley K.C., Ainscough R., Ambrose K.D., Ansari-Lari M.A., Aradhya S., Ashwell R.I., Babbage A.K., Bagguley C.L., Ballabio A., Banerjee R., Barker G.E., Barlow K.F., Barrett I.P., Bates K.N., Beare D.M., Beasley H., Beasley O., Beck A., Bethel G., Blechschmidt K., Brady N., Bray-Allen S., Bridgeman A.M., Brown A.J., Brown M.J., Bonnin D., Bruford E.A., Buhay C., Burch P., Burford D., Burgess J., Burrill W., Burton J., Bye J.M., Carder C., Carrel L., Chako J., Chapman J.C., Chavez D., Chen E., Chen G., Chen Y., Chen Z., Chinault C., Ciccodicola A., Clark S.Y., Clarke G., Clee C.M., Clegg S., Clerc-Blankenburg K., Clifford K., Cobley V., Cole C.G., Conquer J.S., Corby N., Connor R.E., David R., Davies J., Davis C., Davis J., Delgado O., Deshazo D., Dhami P., Ding Y., Dinh H., Dodsworth S., Draper H., Dugan-Rocha S., Dunham A., Dunn M., Durbin K.J., Dutta I., Eades T., Ellwood M., Emery-Cohen A., Errington H., Evans K.L., Faulkner L., Francis F., Frankland J., Fraser A.E., Galgoczy P., Gilbert J., Gill R., Glockner G., Gregory S.G., Gribble S., Griffiths C., Grocock R., Gu Y., Gwilliam R., Hamilton C., Hart E.A., Hawes A., Heath P.D., Heitmann K., Hennig S., Hernandez J., Hinzmann B., Ho S., Hoffs M., Howden P.J., Huckle E.J., Hume J., Hunt P.J., Hunt A.R., Isherwood J., Jacob L., Johnson D., Jones S., de Jong P.J., Joseph S.S., Keenan S., Kelly S., Kershaw J.K., Khan Z., Kioschis P., Klages S., Knights A.J., Kosiura A., Kovar-Smith C., Laird G.K., Langford C., Lawlor S., Leversha M., Lewis L., Liu W., Lloyd C., Lloyd D.M., Loulseged H., Loveland J.E., Lovell J.D., Lozado R., Lu J., Lyne R., Ma J., Maheshwari M., Matthews L.H., McDowall J., McLaren S., McMurray A., Meidl P., Meitinger T., Milne S., Miner G., Mistry S.L., Morgan M., Morris S., Muller I., Mullikin J.C., Nguyen N., Nordsiek G., Nyakatura G., O'Dell C.N., Okwuonu G., Palmer S., Pandian R., Parker D., Parrish J., Pasternak S., Patel D., Pearce A.V., Pearson D.M., Pelan S.E., Perez L., Porter K.M., Ramsey Y., Reichwald K., Rhodes S., Ridler K.A., Schlessinger D., Schueler M.G., Sehra H.K., Shaw-Smith C., Shen H., Sheridan E.M., Shownkeen R., Skuce C.D., Smith M.L., Sotheran E.C., Steingruber H.E., Steward C.A., Storey R., Swann R.M., Swarbreck D., Tabor P.E., Taudien S., Taylor T., Teague B., Thomas K., Thorpe A., Timms K., Tracey A., Trevanion S., Tromans A.C., d'Urso M., Verduzco D., Villasana D., Waldron L., Wall M., Wang Q., Warren J., Warry G.L., Wei X., West A., Whitehead S.L., Whiteley M.N., Wilkinson J.E., Willey D.L., Williams G., Williams L., Williamson A., Williamson H., Wilming L., Woodmansey R.L., Wray P.W., Yen J., Zhang J., Zhou J., Zoghbi H., Zorilla S., Buck D., Reinhardt R., Poustka A., Rosenthal A., Lehrach H., Meindl A., Minx P.J., Hillier L.W., Willard H.F., Wilson R.K., Waterston R.H., Rice C.M., Vaudin M., Coulson A., Nelson D.L., Weinstock G., Sulston J.E., Durbin R., Hubbard T., Gibbs R.A., Beck S., Rogers J., Bentley D.R. // *Nature*. 2005. V. 434. P. 325–337.
65. Baverstock P.R., Adams M., Polkinghorne R.W., Gelder M. // *Nature*. 1982. V. 296. P. 763–766.
66. McQueen H.A., McBride D., Miele G., Bird A.P., Clinton M. // *Curr. Biol*. 2001. V. 11. P. 253–257.
67. Suzuki M.G., Shimada T., Kobayashi M. // *Heredity*. 1998. V. 81. P. 275–283.
68. Suzuki M.G., Shimada T., Kobayashi M. // *Heredity*. 1999. V. 82. P. 170–179.
69. Itoh Y., Melamed E., Yang X., Kampf K., Wang S., Yehya N., van Nas A., Replogle K., Band M.R., Clayton D.F., Schadt E.E., Lusis A.J., Arnold A.P. // *J. Biol*. 2007. V. 6. P. 2.
70. Ellegren H., Hultin-Rosenberg L., Brunstrom B., Dencker L., Kultima K., Scholz B. // *BMC Biol*. 2007. V. 5. P. 40.
71. Zha X., Xia Q., Duan J., Wang C., He N., Xiang Z. // *Insect Biochem. Mol. Biol*. 2009. V. 39. P. 315–321.
72. Melamed E., Arnold A.P. // *Genome Biol*. 2007. V. 8. P. R202.
73. Mank J.E. // *Trends Genet*. 2009. V. 25. P. 226–233.