

## НАУКА ДЛЯ ОБЩЕСТВА

## ЧАСЫ ДЛЯ ХРОМАТИНА



Т.Д. Колесникова

**Ученые из Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН исследовали, как ядерный белок гистон H1 распределяется по геному, и выяснили, что он участвует в регуляции времени репликации некоторых участков ДНК. Результаты работы опубликованы в «Genes and Development».**

«Гистоны — очень консервативные белки — есть у всех организмов с клеточным ядром. Долгое время считалось, что они нужны исключительно для упаковки генома — помогают уложить два метра нитей ДНК в маленькое клеточное ядро. Примерно к 2000 году стало очевидно: упаковка ДНК в нуклеосомы играет огромную роль в регуляции работы генов. Почти все гистоны участвуют в формировании нуклеосом — «бусинок», на которые наматывается молекула ДНК. Гистон же H1 не делает этого, но работает как скрепка, фиксирующая ДНК на нуклеосоме. По новым данным, этот белок распределен в хромосомах неравномерно. С какими генами он связывается, какова его роль в регуляции их работы — вопросы, остающиеся пока нерешенными», — рассказывает старший научный сотрудник ИМКБ СО РАН кандидат биологических наук Татьяна Дмитриевна Колесникова.

Работа, в которой помимо специалистов ИМКБ СО РАН принимали участие ученые Медицинского колледжа им. Альберта Эйнштейна (хотя 4/5 всех исследований были сделаны в Новосибирске), осуществлялась на мухе дрозофиле. У этой мухи, как и у многих двукрылых, есть политенные хромосомы — гигантские интерфазные хромосомы, образующиеся в результате многократного удвоения нитей ДНК, не сопровождаемого делением клетки. Вместо двух копий ДНК в обычной хромосоме в политенной их может наработаться более тысячи. Как правило, исследователи работают с политенными хромосомами из слюнных желез личинки. До мощного развития высокократных микроскопов это была одна из немногих экспериментальных моделей, где можно было детально разглядеть хромосому в световой микроскоп.

«Кроме наличия политенных хромосом, дрозофила предоставляет исследователям еще одно преимущество. У этой мухи в тканях тела работает всего один подтип гистона H1, в то время как у млекопитающих — целых 11, которые частично могут заменять, дублировать друг друга.

Убираете один, а остальные начинают выполнять его функцию. Для выяснения вопроса, зачем, собственно, этот белок нужен, очень удобно взять модельную систему, где только один ген кодирует некий белковый продукт, и если вы что-то с этим геном делаете, нет никаких компенсирующих механизмов, которые скрыли бы получаемый эффект», — объясняет старший научный сотрудник лаборатории клеточного деления ИМКБ СО РАН кандидат биологических наук **Евгения Николаевна Андреева**.

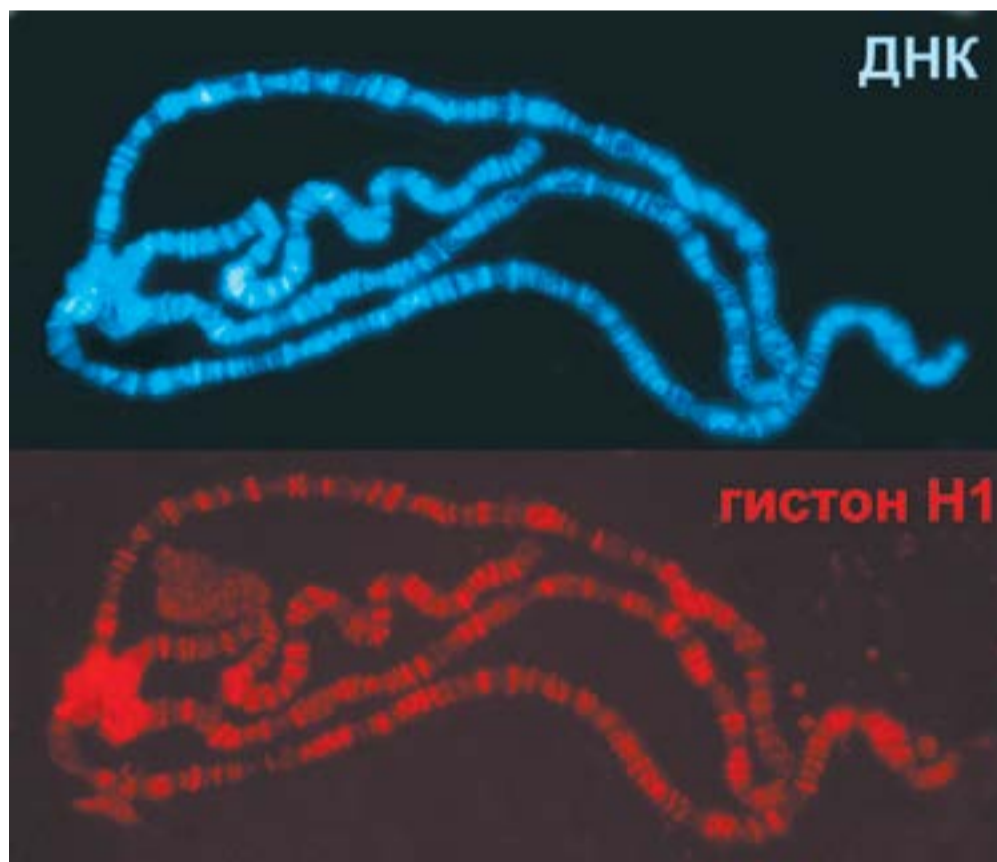
Используя антитела, меченые флюорохромами (красителями, способными флюоресцировать при облучении светом с определенной длиной волны), и специфически связывающиеся с гистонами H1, исследователи визуализировали его расположение в политенных хромосомах. Это позволило определить, какие именно районы генома с ним взаимодействуют.

Ученые показали, что гистон H1 располагается в геноме неравномерно. В одних участках его гораздо больше, в других — меньше. Кроме того, выяснилось, что связывание этого гистона с хромосомами зависит от стадии клеточного цикла. В частности, во время репликации ДНК гистон H1 перераспределяется.

нах, очень много белка появляется в районах неактивных. И возможно, именно потому, что он туда приходит, эти неактивные районы не начинают реплицироваться раньше срока», — объясняет Татьяна Колесникова.

«Получается, что мы показали существование нового, ранее неизвестного, механизма загрузки гистона в хроматин. И этот механизм, в силу того что белок очень консервативный, должен работать не только в полиплоидных, но и в обычных диплоидных клетках, а также в клетках других организмов, в том числе и человека», — комментирует Евгения Андреева.

Поведение гистона H1 в клеточном цикле говорит о том, что, возможно, он участвует в регуляции поздней репликации. Тот факт, что активные гены реплицируются в разное время с неактивными, играет важную роль для сохранения их различий в следующем клеточном цикле. Когда происходит удвоение ДНК, важно оставить тот же набор белков на хромосоме, а для этого необходимо их снять и точно посадить обратно, не перепутать. Очень удобным инструментом здесь оказывается механизм, позволяющий участкам с разным набором белков реплицироваться в разное время.



Политенные хромосомы

Он уходит из районов, где репликация уже началась, и накапливается в тех, до которых этот процесс доходит в последнюю очередь.

«Известно, что разные участки генома реплицируются последовательно. Первыми это начинают делать активно функционирующие гены. Гены, не работающие в данной ткани, вступают в процесс существенно позднее. Последними реплицируются участки генома, не содержащие генов. Мы показали, что гистон H1 присутствует преимущественно в тех участках хромосом, которые реплицируются поздно. К моменту начала деления ДНК в определенном участке хромосомы все белки, которые на ней сидели, должны временно сниматься. Гистон H1 тоже снимается, и такой тип динамики хроматиновых белков хорошо известен. Мы же обнаружили, что, как только репликация начинается в активных райо-

В пользу способности гистона H1 регулировать время репликации определенных участков хромосом говорят проведенные исследователями эксперименты: когда ученые искусственно убирали этот белок из клеток, менялось время репликации некоторых районов хромосом, исчезало явление недорепликации.

Также исследователи выяснили, что гистон H1 взаимодействует с белком SUUR — супрессором недорепликации, открытым в 1998 году в лаборатории молекулярной цитогенетики института доктором биологических наук **Еленой Сергеевной Беляевой**. Белок SUUR регулирует время репликации в определенных районах и то, с какой скоростью будет протекать этот процесс в каждом из них.

В политенных хромосомах дрозофилы те участки, которые реплицируются последними, просто не успевают закончить репликацию.



Е.Н. Андреева

«В клетках для прохождения репликации главное — время. Например, есть 12 часов, за которые все участки генома должны осуществить синтез ДНК. В клетках с политенными хромосомами на месте участков, не успевших синтезировать дочерние цепи ДНК, возникают протяженные разрывы в молекуле ДНК. В обычных диплоидных клетках такие разрывы немедленно привели бы к клеточной гибели. Однако здесь деления не происходит, новые нити ДНК оказываются прикрепленными к старым, и получается, что в каких-то участках хромосом образуется 1000 нитей ДНК, в других — 100, а в третьих — всего две, и при этом клетка продолжает жить и нормально функционировать. Это явление называется недорепликацией, — объясняет Евгения Андреева. — Оказалось, что весь этот процесс контролирует один белок (белок SUUR). Когда мы его убираем, разрывы исчезают, то есть клетка полностью реплицирует свои хромосомы. Как показали более поздние исследования, это связано с тем, что SUUR тормозит скорость движения репликационных вилок. Наша статья является новым шагом в изучении этого белка».

Было показано, что наработанные в бактериях и очищенные белки H1 и SUUR взаимодействуют друг с другом в пробирке. Когда из раствора выделяют молекулы одного белка, то второй следует за ним. Исследователи получили отдельные фрагменты этих белков, чтобы посмотреть, какими именно частями они взаимодействуют напрямую в пробирке. И это уже путь к механизму и поиску функций.

«Правильная организация репликации генома в пространстве и во времени — это очень важно, потому что четко показано: геном и дрозофилы, и человека разделен на некие функциональные домены. Через различия во времени их репликации поддерживается их различие по составу белков, по уровню продукции РНК. Если искусственно поменять время репликации для какого-то участка, то ген, который ему принадлежит, может начать работать не в то время и не в том месте, — говорит Татьяна Колесникова. — Нарушение пространственно-временной организации репликации в клетках человека может приводить к повышенному риску возникновения рака».

**Диана Хомякова**  
Фото предоставлены исследователями