

УДК 575.117.2:576.315.42:576.316.74

ДОЗОВАЯ КОМПЕНСАЦИЯ: РЕГУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ

© 2012 г. Е.В. Дементьева

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,
e-mail: dementyeva@bionet.nsc.ru

Поступила в редакцию 19 декабря 2012 г. Принята к публикации 6 апреля 2012 г.

Дозовая компенсация генов характерна для различных таксонов, представители которых имеют гетероморфные половые хромосомы. Считается, что механизмы дозовой компенсации появились из-за необходимости устранить различия в дозе генов между полами, возникающие в ходе эволюции половых хромосом. Исследования на примере половых хромосом *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans* и млекопитающих показывают, что, несмотря на общую причину возникновения дозовой компенсации, для регуляции уровня экспрессии генов X-хромосомы могут использоваться совершенно разные принципы. Было также обнаружено, что значение имеет не только равный уровень экспрессии генов X-хромосомы между полами, но и транскрипционный баланс между X-хромосомой и аутосомами. Более детальное изучение механизмов дозовой компенсации позволило установить, что гены X-хромосомы в различной степени подвержены их влиянию. Похожая закономерность была выявлена и при изучении дозовой компенсации генов Z-хромосомы у птиц и бабочек. В обзоре суммированы имеющиеся на сегодняшний день данные о процессе дозовой компенсации и его механизмах.

Ключевые слова: дозовая компенсация, половые хромосомы, экспрессия генов, модификации хроматина.

ЭВОЛЮЦИЯ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ И ВОЗНИКНОВЕНИЕ МЕХАНИЗМОВ ДОЗОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ

Явление дозовой компенсации характерно для организмов с гетероморфными половыми хромосомами. Примером хромосом такого типа являются половые хромосомы X и Y, которые значительно отличаются друг от друга по размеру, морфологии и генетическому содержанию. Несмотря на столь сильное различие, X- и Y-хромосомы ведут свое происхождение от пары гомологичных аутосом. Принято считать, что дивергенция X- и Y-хромосом началась с возникновения в популяции гермафродитных особей или особей, пол которых определялся условиями окружающей среды, генетической системы определения пола. На основании эмпирических данных и теоретического ана-

лиза было высказано предположение о том, что имели место две мутации, в результате которых сначала на будущей X-хромосоме появился рецессивный ген мужской стерильности, а затем на будущей Y-хромосоме – доминантный ген женской стерильности. Подавление рекомбинации по данным локусам между будущими X- и Y-хромосомами обеспечило сцепление генов, ответственных за развитие особи по женскому и мужскому типу. На Y-хромосоме стали накапливаться гены, дающие преимущество самцам, но при этом снижающие жизнеспособность самок. Необходимость тесного сцепления таких генов с Y-хромосомой способствовала подавлению рекомбинации между X- и Y-хромосомами в новых локусах и постепенному расширению нерекombинирующего района. В результате в генах нерекombинирующего района Y-хромосомы, не связанных с формированием мужских

¹ Статья написана на основе доклада, прочитанного в ИЦиГ СО РАН.

признаков, стали накапливаться мутации и делеции, что привело к их деградации. Конечным результатом данного процесса может стать потеря всей Y-хромосомы, что, по-видимому, и произошло у самцов *C. elegans*, которые имеют только X-хромосому (Charlesworth, 1991).

Одним из следствий дивергенции половых хромосом стало то, что гены X-хромосомы оказались представленными в одной копии у самцов и в двух копиях у самок. В связи с этим было высказано предположение, что именно для восстановления равного уровня экспрессии генов X-хромосомы между полами и возникли механизмы дозовой компенсации. В настоящее время известны три системы дозовой компенсации генов X-хромосомы (рис. 1). У самцов *D. melanogaster* происходит двукратное увеличение уровня транскрипции генов на X-хромосоме. У гермафродитов *C. elegans* в два раза снижается уровень экспрессии генов одновременно на обеих X-хромосомах. У самок млекопитающих полностью подавляется транскрипция генов на одной из двух X-хромосом (инактивация X-хромосомы).

МЕХАНИЗМЫ ДОЗОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ У САМЦОВ

D. MELANOGASTER

Более высокий уровень экспрессии генов на X-хромосоме самцов *D. melanogaster* достигается за счет действия комплекса дозовой компенсации так называемого MSL-комплекса (рис. 2). Установлено, что данный комплекс состоит из 6 белков (MSL1, MSL2, MSL3, MOF, MLE и JIL1) и двух некодирующих РНК: *roX1* и *roX2* (RNA on the X). Важное значение для функционирования MSL-комплекса имеет MSL2 (male-specific lethal 2). У самок синтез MSL2 подавляется, в его отсутствие остальные участники не могут образовывать комплекс дозовой компенсации. У самцов MSL2 синтезируется и взаимодействует с MSL1, обеспечивая дальнейшую сборку MSL-комплекса (Straub, Becker, 2007). MOF (males absent on the first) и JIL1 (Janus kinase 1) отвечают непосредственно за активацию транскрипции генов X-хромосомы. MOF является гистон-ацетилазой, которая ацетилюет гистон H4 по лизину в 16-м положении (H4K16) (Akhtar, Becker, 2000; Lucchesi

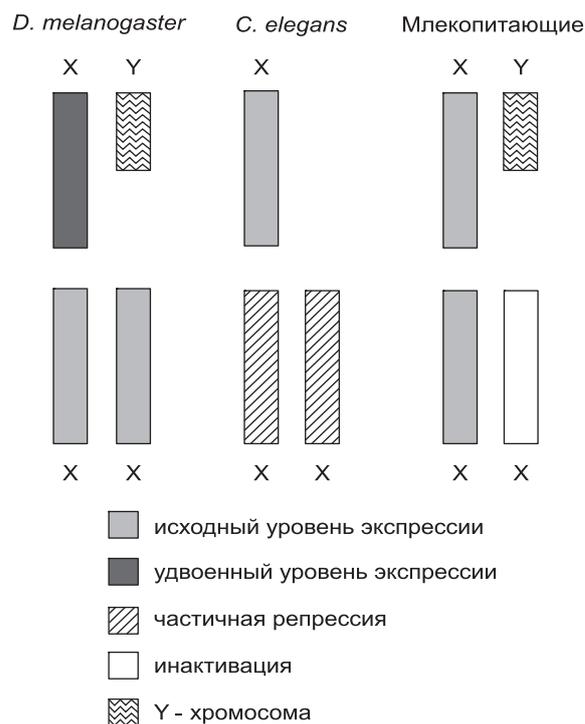


Рис. 1. Способы дозовой компенсации генов X-хромосомы между полами.

X, Y – половые хромосомы.

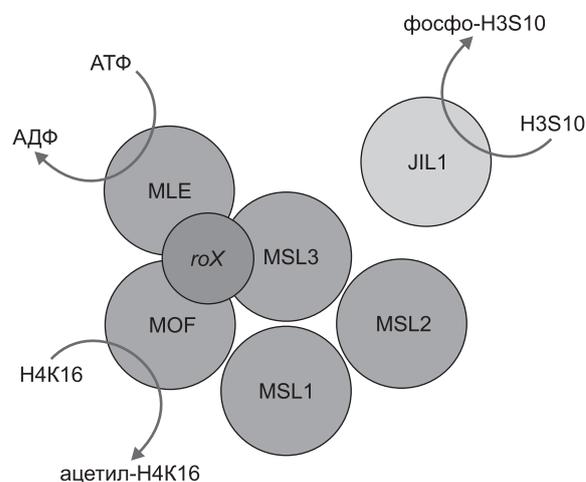


Рис. 2. Комплекс дозовой компенсации *D. melanogaster* (Straub, Becker, 2007).

et al., 2005). JIL1 – свободно ассоциированная с MSL-комплексом киназа, осуществляющая фосфорилирование гистона H3 по серину в 10-м положении (H3S10) (Jin *et al.*, 2000; Lerach *et al.*, 2005). Кроме того, фосфорилированный H3S10 способствует появлению еще одной модифика-

ции транскрипционно активного хроматина – «ацетилованного гистона H3 по лизину в 9-м положении (H3K9)» и препятствует установлению модификаций, характерных для гетерохроматина, диметилированного H3K9 и HP1 (Zhang *et al.*, 2006; Deng *et al.*, 2008). Таким образом, повышенная экспрессия генов X-хромосомы у *D. melanogaster* достигается за счет создания «открытой», декомпактизованной, доступной для факторов транскрипции структуры хроматина (Park, Kuroda, 2001). MLE (maleless) является РНК-ДНК геликазой, которая, по-видимому, способствует интеграции *roX1* и *roX2* РНК в MSL-комплекс (Straub, Becker, 2007). Данные РНК являются взаимозаменяемыми и необходимы для связывания комплекса дозовой компенсации с X-хромосомой (Li *et al.*, 2008).

Оказалось, что MOF входит в состав не только MSL-комплекса, но и так называемого NSL (nonspecific lethal)-комплекса, в составе которого ацетилюет H4K16 в промоторных районах генов на аутосомах у обоих полов, а также на X-хромосоме у самок. Следовательно, MOF в составе разных комплексов принимает участие в двух процессах: дозовой компенсации генов X-хромосомы и общей регуляции транскрипции генов (Prestel *et al.*, 2010; Raja *et al.*, 2010). У млекопитающих были обнаружены ортологи MSL- и NSL-комплексов, выполняющие ту же самую функцию – ацетилирование гистона H4 (Taipale *et al.*, 2005; Cai *et al.*, 2010). 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. Ортолог MSL-комплекса у млекопитающих не содержит *roX1* и *roX2* РНК. По всей видимости, именно включение некодирующих РНК в состав MSL-комплекса у *D. melanogaster* стало ключевым событием для возникновения механизма дозовой компенсации (Vicoso, Vachtrog, 2009).

Для специфического связывания комплекса дозовой компенсации на X-хромосоме *D. melanogaster* существуют особые последовательности: сайты с высокой и низкой аффинностью к MSL-комплексу (рис. 3). Насчитывается около 150 сайтов с высокой аффинностью (chromatin entry sites, CES). Два из них являются генами *roX* РНК, а остальные содержат опознаваемые MSL-

комплексом GA/TC богатые последовательности, MSL recognition elements (MRE) (Alekseyenko *et al.*, 2008). Данные сайты необходимы для узнавания MSL-комплексом X-хромосомы, которое осуществляется посредством сборки комплекса в сайтах синтеза *roX* РНК и его взаимодействия с MRE. Далее происходит распространение MSL-комплекса в окружающие районы. Большинство подвергающихся дозовой компенсации генов содержит сайты с низкой аффинностью, которые могут узнавать и стабильно связывать полностью сформированный MSL-комплекс только в том случае, если гены транскрипционно активны и, как следствие, обогащены триметилированным по лизину в 36-м положении гистона H3 (Larschan *et al.*, 2007; Bell *et al.*, 2008). 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 (Hamada *et al.*, 2005; Gilfillan *et al.*, 2006; Legube *et al.*, 2006). Так что способ регуляции уровня экспрессии индивидуальных генов X-хромосомы самцов *D. melanogaster* еще предстоит выяснить.

МЕХАНИЗМЫ ДОЗОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ У ГЕРМАФРОДИТОВ

C. ELEGANS

Для двукратного подавления уровня экспрессии генов X-хромосомы у гермафродитов

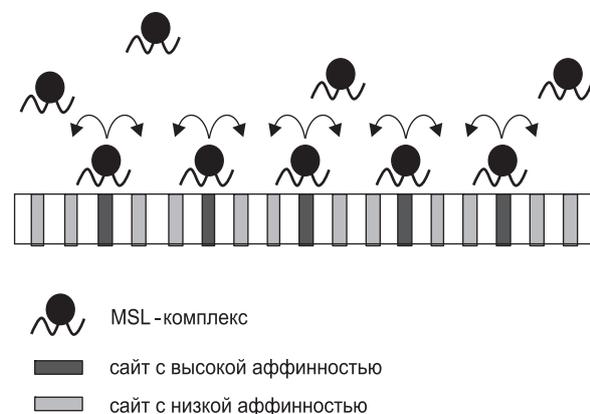


Рис. 3. Связывание комплекса дозовой компенсации с X-хромосомой самцов *D. melanogaster*.

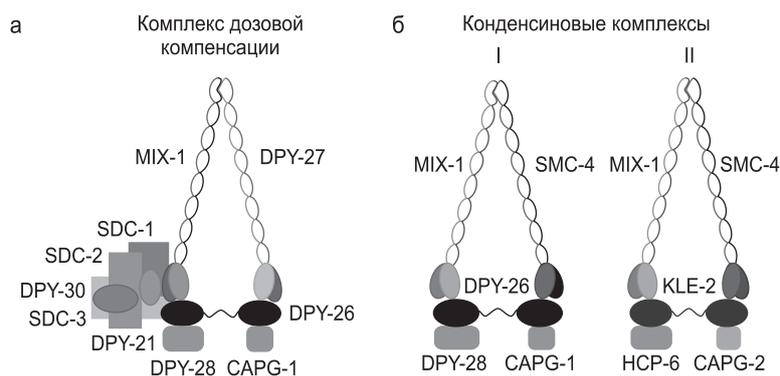


Рис. 4. Конденсиновые комплексы *C. elegans* (Meyer, 2010).

а – комплекс дозовой компенсации;
б – конденсиновые комплексы I и II.

C. elegans также существует комплекс дозовой компенсации (рис. 4, а). Он включает 10 белков: три SDC (sex determination and dosage compensation) белка (SDC-1, SDC-2, SDC-3), DPY-21 (dumpy), DPY-30 и 5 белков, гомологичных белкам конденсиновых комплексов (DPY-26, DPY-27, DPY-28, MIX1, CAPG-1) (Chuang *et al.*, 1994; Lieb *et al.*, 1996, 1998; Davis, Meyer, 1997; Dawes *et al.*, 1999; Yonker, Meyer, 2003; Tsai *et al.*, 2008). Важную роль в сборке и функционировании комплекса дозовой компенсации играет SDC-2. В то время как остальные белки комплекса дозовой компенсации поступают из ооцитов и присутствуют в эмбрионах обоих полов, экспрессия SDC-2 инициируется только у гермафродитов. SDC-2 взаимодействует с SDC-3 и DPY-30, формируя основу для дальнейшей сборки комплекса дозовой компенсации. Интересно, что SDC-2 способен связываться с X-хромосомой независимо от других участников комплекса, вероятно, обеспечивая специфичность действия данного комплекса на X-хромосому (Chuang *et al.*, 1996; Davis, Meyer, 1997; Dawes *et al.*, 1999; Yonker, Meyer, 2003). Часть комплекса дозовой компенсации по структуре очень сходна с конденсиновыми комплексами I и II (Csankovszki *et al.*, 2009; Mets, Meyer, 2009) (рис. 4, б). Конденсиновый комплекс I отвечает за контроль числа и расположения двуцепочечных разрывов в мейозе и имеет 4 общих белка с комплексом дозовой компенсации. Конденсиновый комплекс II осуществляет компактизацию хромосом в митозе и мейозе и имеет только один общий белок с комплексом дозовой компенсации (MIX-1, mitosis and X-associated protein 1). Некоторые другие белки комплекса дозовой компенсации также могут выполнять дополнительные функции. Так, DPY-30

входит в состав комплекса COMPASS, который осуществляет триметилирование гистона H3 по лизину в 4-м положении, участвуя таким образом еще и в общей регуляции транскрипции генов (Nagy *et al.*, 2002; Meyer, 2005). По всей видимости, комплекс дозовой компенсации *C. elegans* возник на основе конденсинового комплекса за счет присоединения дополнительных белков, обеспечивающих пол- и хромосомспецифичность его действия (Meyer, 2010).

На X-хромосоме *C. elegans* также существуют специальные последовательности (около 1500), предназначенные для опознавания комплексом дозовой компенсации и взаимодействия с ним (рис. 5). В настоящее время выделяют два типа таких последовательностей: 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 на аутосомах. На X-хромосоме их насчитывается около 200. Rex-сайты выявляются преимущественно в межгенных районах и содержат MEX (motif enriched on X) мотив размером 12 п.н., который является ключевым для узнавания комплексом дозовой



Рис. 5. Связывание комплекса дозовой компенсации с X-хромосомами гермафродитов *C. elegans*.

компенсации. Остальные последовательно приходится на так называемые *dox*-сайты (*dependent on X*), которые могут взаимодействовать с комплексом дозовой компенсации, только находясь на X-хромосоме. Они локализируются главным образом в промоторах транскрипционно активных генов и не имеют МЕХ-мотива. *Dox*-сайты способны в небольшом количестве связывать комплекс дозовой компенсации, но эффективно данный процесс осуществляется только после связывания комплексов дозовой компенсации с *tex*-сайтами. Предполагается, что *tex*-сайты играют роль в первоначальном узнавании X-хромосомы комплексом дозовой компенсации, тогда как *dox*-сайты участвуют в распределении комплекса дозовой компенсации по X-хромосоме (Jans *et al.*, 2009).

Механизм, посредством которого комплекс дозовой компенсации частично подавляет экспрессию генов на X-хромосомах гермафродитов, до сих пор не известен. Сходство комплекса дозовой компенсации *C. elegans* с конденсиновыми комплексами позволяет предполагать, что механизм репрессии транскрипции не связан с модификациями гистонов в нуклеосомах, а, скорее, действует на относительно удаленные районы X-хромосомы, изменяя ее конфигурацию. В результате может происходить сближение регуляторных элементов и генов, уровень экспрессии которых необходимо понизить (Meuer, 2010). Интересно, что связывание комплекса дозовой компенсации с соответствующим сайтом X-хромосомы не всегда вызывает репрессию транскрипции близлежащих генов, более того, уровень экспрессии не всегда подавляется именно в 2 раза (Jans *et al.*, 2009). Вероятно, еще какие-то неизвестные на сегодняшний день факторы определяют степень дозовой компенсации генов X-хромосомы.

МЕХАНИЗМЫ ДОЗОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ У САМОК МЛЕКОПИТАЮЩИХ

У млекопитающих уровень экспрессии генов X-хромосомы между полами выравнивается с помощью инактивации транскрипции генов на одной из двух X-хромосом у самок (Lyon, 1961). Известны два типа инактивации X-хромосомы: импринтированная и случайная. Импринтиро-

ванная инактивация имеет место у сумчатых млекопитающих, а также на преемплантационных стадиях развития и в экстраэмбриональных тканях некоторых плацентарных. Инактивации подвергается преимущественно X-хромосома, унаследованная от отца. В соматических тканях плацентарных млекопитающих инактивация X-хромосомы является случайной, т. е. отцовская и материнская X-хромосомы имеют равные шансы стать неактивными (Heard, Distechе, 2006).

На X-хромосоме плацентарных млекопитающих существует особый локус, называемый центром инактивации. Основными участниками процесса инактивации в данном локусе являются гены *Xist* (*X inactive-specific transcript*) и *Tsix*. Ген *Xist* экспрессируется на будущей неактивной X-хромосоме. С него транскрибируется некодирующая РНК, которая распространяется вдоль инактивируемой X-хромосомы, что приводит к транскрипционному сайленсингу генов. Ген *Tsix* транскрибируется с комплементарной гены *Xist* цепи ДНК и является негативным регулятором его экспрессии (рис. 6). До начала процесса инактивации на обеих X-хромосомах наблюдается экспрессия гена *Tsix* и на невысоком уровне экспрессия гена *Xist* (Heard, Distechе, 2006; Wutz, Gribnau, 2007; Erwin, Lee, 2008). Инициация инактивации начинается со сближения центров инактивации двух X-хромосом. Считается, что это сближение необходимо для взаимоисключающего выбора будущей активной и неактивной X-хромосом (Bacher *et al.*, 2006; Xu *et al.*, 2006). На активной X-хромосоме сохраняется экспрессия гена *Tsix* и подавляется экспрессия гена *Xist*. На инактивируемой X-хромосоме, напротив, экспрессия гена *Tsix* выключается,

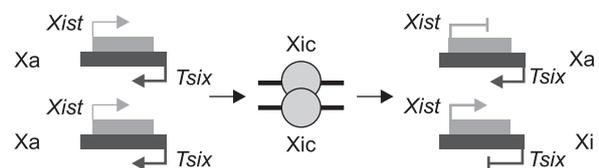


Рис. 6. Регуляция экспрессии генов *Xist* и *Tsix* в процессе инактивации X-хромосомы у самок млекопитающих.

Xic – центр инактивации X-хромосомы; Xa и Xi – активная и неактивная X-хромосомы. Стрелками показана транскрипция, а линиями с тупыми окончаниями – ее отсутствие.

что вызывает активацию гена *Xist*. Далее *Xist* РНК распространяется из центра инактивации, вызывает репрессию транскрипции генов и взаимодействует с модифицирующими хроматин белками, что приводит к целой серии эпигенетических изменений на неактивной X-хромосоме (Heard, 2005; Heard, Distechе, 2006; Шевченко и др., 2006; Wutz, Gribnau, 2007) (рис. 7). Инактивируемая X-хромосома утрачивает ассоциацию с РНК-полимеразой II. Происходит исключение модификаций, характерных для транскрипционно активного хроматина, диметилированного по лизину в 4-м положении гистона H3 (H3K4) и ацетилированных форм гистонов H3 и H4. В то же время на неактивной X-хромосоме устанавливаются модификации транскрипционно неактивного хроматина: триметилированный по лизину в 27-м положении гистон H3 (H3K27), моноубиквитинированный 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 эпигенетическим событием в процессе инактивации является метилирование ДНК промоторных областей генов, что позволяет стабильно поддерживать неактивное состояние X-хромосомы. В отличие от *D. melanogaster* и *C. elegans* у млекопитающих не существует «комплекса дозовой компенсации», и все вышеперечисленные модификации хроматина устанавливаются с помощью различных белковых комплексов. Показано, что комплексы polycomb белков PRC1 (polycomb repressive complex 1) и PRC2 отвечают за uH2A и триметилирование H3K27 соответственно (Silva *et al.*, 2003; Cao, Zhang, 2004; de Napoles *et al.*, 2004; Fang *et al.*, 2004) (рис. 7). Данные комплексы являются универсальными и участвуют в репрессии генов как на X-хромосоме, так и на аутосомах у обоих полов. Как и у *D. melanogaster*, в дозовой компенсации генов X-хромосомы у самок млекопитающих задействованы некодирующая РНК и модифицирующие хроматин комплексы, но их влияние

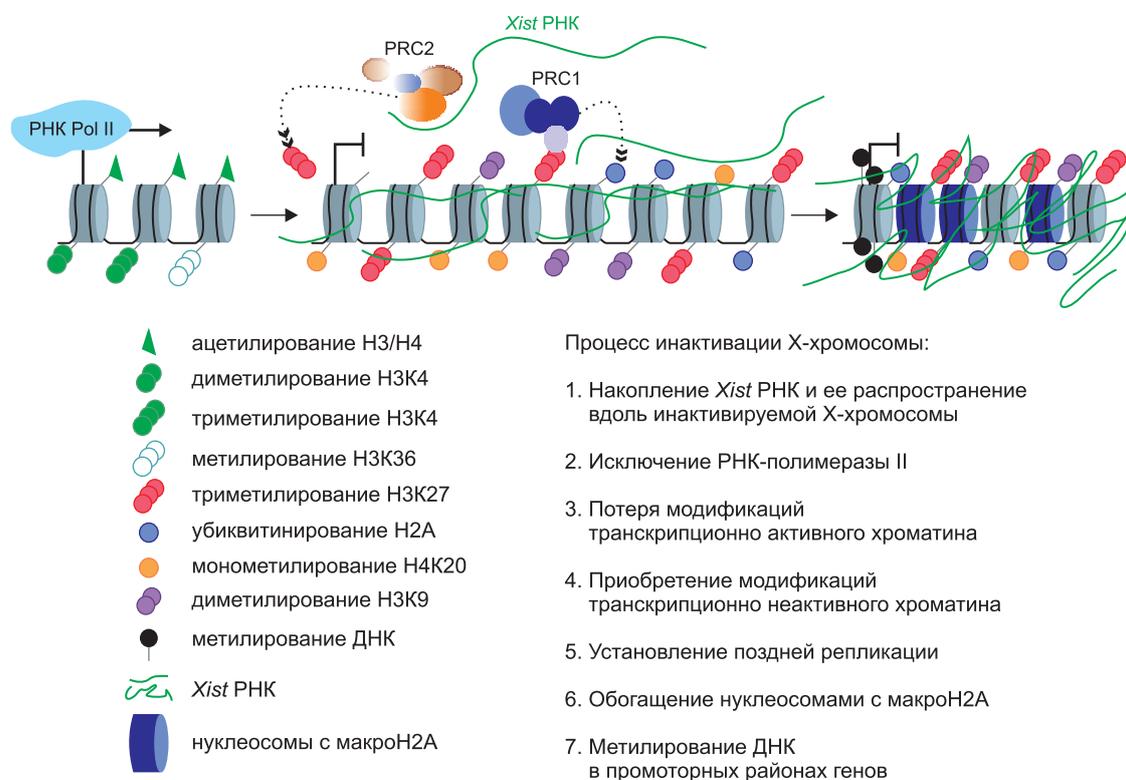


Рис. 7. Динамика эпигенетических событий в процессе инактивации X-хромосомы у самок млекопитающих (По: Escamilla-Del-Arenal *et al.*, 2011, с модификациями).

на экспрессию генов оказывается диаметрально противоположным. Однако до сих пор остается открытым вопрос о том, взаимодействует ли *Xist* РНК с модифицирующими хроматин комплексами напрямую или посредством каких-то неизвестных на настоящий момент факторов.

Не все гены неактивной X-хромосомы подвергаются инактивации. При изучении статуса экспрессии генов X-хромосомы человека было обнаружено, что 15 % генов избегают инактивации и еще 10 % генов имеют гетерогенную экспрессию, т. е. подвергаются инактивации у одних женщин и избегают инактивации у других (Carrel, Willard, 2005). Избегающие инактивации гены были найдены также у мыши (3,3 %) и некоторых других плацентарных млекопитающих (Yen *et al.*, 2007; Yang *et al.*, 2010). В том случае, когда гены X-хромосомы сохраняют гомологи на Y-хромосоме, избегание инактивации позволяет восстановить равный уровень экспрессии генов между полами. Однако многие избегающие инактивации гены не имеют Y-гомологов (Аноприенко, Закиян, 2004). Возможно, что более высокий уровень экспрессии этих генов у самок либо отвечает за формирование специфичных для женского пола признаков, либо не играет существенной роли (Disteche, 1995; Brown, Greally, 2003). В пользу последнего предположения свидетельствует тот факт, что уровень экспрессии большинства избегающих инактивации генов человека на неактивной X-хромосоме не превышает 10 % от уровня экспрессии на активной X-хромосоме (Carrel, Willard, 2005; Nguyen, Disteche, 2006; Johnston *et al.*, 2008). Не исключено также, что разница в уровне экспрессии генов X-хромосомы между полами может устраняться на посттранскрипционных стадиях (Disteche, 1995; Brown, Greally, 2003).

Предполагается, что существуют специальные элементы (way stations), способствующие эффективному распространению *Xist* РНК и взаимодействующих с ней факторов от центра инактивации по всей X-хромосоме (рис. 8). Однако что это за последовательности и каковы механизмы их действия – до сих пор не ясно. Наиболее вероятными кандидатами на роль таких последовательностей считают *LINE*-элементы (Lyon, 1998). В пользу данного предположения свидетельствуют два факта. Во-первых,

у человека и мыши число *LINE*-элементов на X-хромосоме в два раза выше, чем на аутосомах. Во-вторых, *LINE*-элементы распределены по X-хромосоме неслучайным образом: наибольшая их плотность характерна для центра инактивации и районов X-хромосомы, подвергающихся инактивации, в то время как районы X-хромосомы, избегающие инактивации, имеют низкую плотность (Bailey *et al.*, 2000; Carrel, Willard, 2005; Ross *et al.*, 2005).

Механизм инактивации X-хромосомы по своим принципам сходен с импринтингом аутосомных генов. В обоих процессах принимают участие некодирующие РНК, экспрессия которых приводит к утрате модификаций транскрипционно активного хроматина и приобретению модификаций транскрипционно неактивного хроматина (триметилированного H3K27, uH2A, диметилированного H3K9, метилирования ДНК) (Reik, Lewis, 2005; Zakharova *et al.*, 2009). Результатом становится моноалельная экспрессия генов целой хромосомы (инактивация X-хромосомы) или кластера генов (импринтинг аутосомных генов). Очевидно, что и у млекопитающих механизмы, используемые для дозовой компенсации генов X-хромосомы, не являются уникальными и задействованы в других процессах, связанных с регуляцией транскрипции генов.

ПРИНЦИПЫ ДОЗОВОЙ КОМПЕНСАЦИИ ГЕНОВ X-ХРОМОСОМЫ

Необходимость дозовой компенсации генов X-хромосомы между полами была не единственным следствием эволюции половых хро-

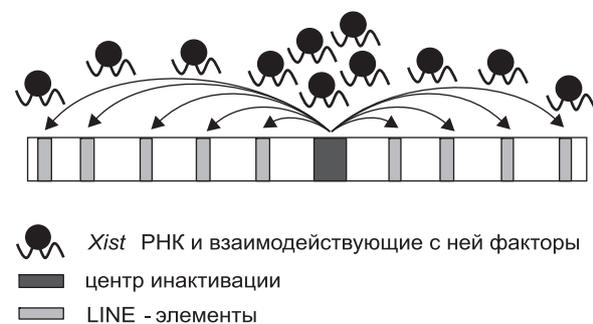


Рис. 8. Распространение неактивного состояния в процессе инактивации X-хромосомы у самок млекопитающих.

мосом. Постепенная деградация генов на Y-хромосоме в первую очередь стала причиной моносомии по нескольким сотням генов X-хромосомы у гетерогаметного пола (самцов). Столь значительная потеря генов не могла остаться без последствий для организма, поэтому, скорее всего, отбор благоприятствовал механизмам, увеличивающим уровень экспрессии генов на X-хромосоме самцов (Dementyeva *et al.*, 2009). Это означает, что удвоение уровня экспрессии генов на единственной X-хромосоме самцов должно было происходить не только у *D. melanogaster*, но также у *C. elegans* и млекопитающих. Гипотеза об удвоении уровня экспрессии генов X-хромосомы у самцов млекопитающих и *C. elegans* была высказана достаточно давно (Ohno, 1967). Тем не менее убедительные ее доказательства удалось получить лишь в последние годы, когда широкое распространение получил метод микрочипов, благодаря которому был измерен средний уровень экспрессии генов X-хромосомы и аутосом. Оказалось, что гены X-хромосомы и аутосом, действительно, экспрессируются на одинаковом уровне у самцов *C. elegans* и млекопитающих (Gupta *et al.*, 2006; Nguyen, Distechе, 2006; Johnston *et al.*, 2008). Механизм, лежащий в основе удвоения уровня экспрессии генов X-хромосомы у этих видов, пока что не установлен. Возможно, что возрастание уровня экспрессии генов X-хромосомы достигается так же, как и у *D. melanogaster*, за счет действия эпигенетических механизмов. С другой стороны, повышение уровня экспрессии может быть связано с эволюцией нуклеотидных последовательностей регуляторных районов генов X-хромосомы (Heard, Distechе, 2006; Nguyen, Distechе, 2006).

У *D. melanogaster* удвоения уровня экспрессии генов на X-хромосоме у самцов оказалось достаточно как для транскрипционного баланса между генами X-хромосомы и аутосом, так и для равной экспрессии генов X-хромосомы между полами, и у самок нет механизмов дозовой компенсации. У *C. elegans* и млекопитающих, по-видимому, возрастание уровня экспрессии генов на X-хромосоме затронуло не только гетерогаметный, но и гомогаметный пол. Соответственно, для того чтобы избежать избыточной экспрессии генов X-хромосомы, у гомогаметного пола должны были появиться-

ся дополнительные (вторичные) механизмы дозовой компенсации, восстанавливающие транскрипционный баланс между генами X-хромосомы и аутосом, а также равный уровень экспрессии генов X-хромосомы между полами (Charlesworth, 1991; Lin *et al.*, 2007). Такими механизмами и являются частичная репрессия генов X-хромосомы у гермафродитов *C. elegans* и инактивация X-хромосомы у самок млекопитающих (рис. 9, а).

Разные способы дозовой компенсации у *D. melanogaster*, *C. elegans* и млекопитающих, вероятно, являются следствием независимого происхождения половых хромосом и механизмов, направленных на регуляцию экспрессии их генов. Однако дозовая компенсация у *D. melanogaster*, *C. elegans* и млекопитающих, помимо удвоения уровня экспрессии генов на единственной X-хромосоме самцов, имеет еще несколько общих принципов (Vicoso, Bachtrog, 2009). Механизмы дозовой компенсации действуют на хромосомном уровне. Более того, они не возникают *de novo*, и для регуляции экспрессии генов X-хромосомы используются уже существующие белки и белковые комплексы. Необходимый уровень экспрессии генов обеспечивается посредством изменения структуры хроматина X-хромосомы с помощью модифицирующих хроматин комплексов, а также некодирующих РНК. Кроме того, X-хромосома содержит специальные последовательности, ответственные за связывание и распространение модифицирующих хроматин комплексов, осуществляющих дозовую компенсацию.

ДОЗОВАЯ КОМПЕНСАЦИЯ ГЕНОВ В СИСТЕМЕ ПОЛОВЫХ ХРОМОСОМ ZW

У птиц, бабочек, а также некоторых видов пресмыкающихся, земноводных и рыб гетерогаметным полом являются самки (Z- и W-хромосомы), самцы гомогаметны и имеют две Z-хромосомы. В то время как в системе половых хромосом XY механизмы дозовой компенсации достаточно хорошо известны, их существование в системе половых хромосом ZW долгое время было под вопросом.

Решить данный вопрос позволил метод микрочипов. Был измерен уровень экспрессии генов Z-хромосомы и аутосом у двух видов

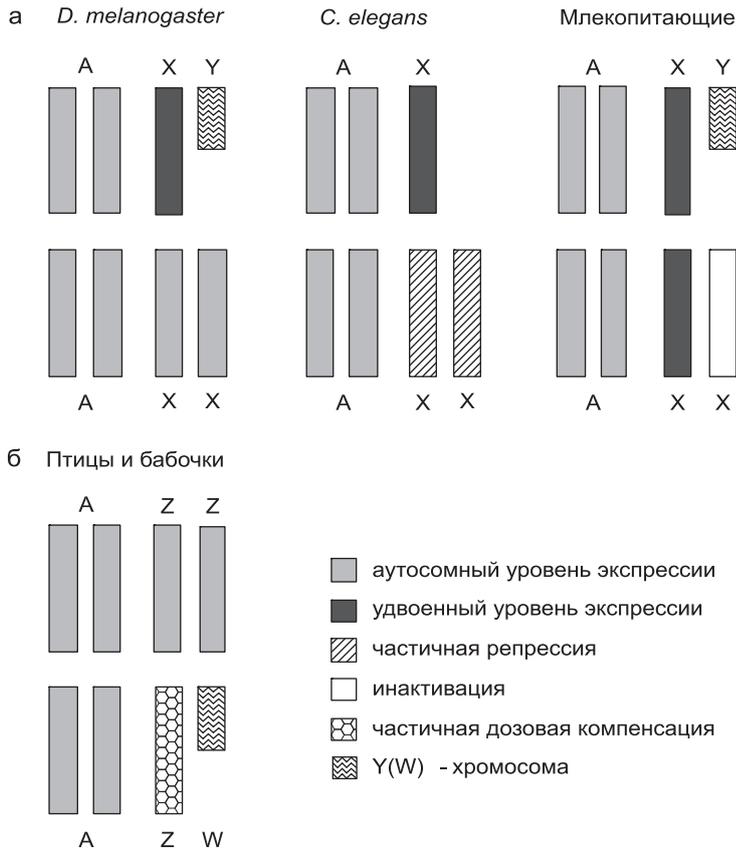


Рис. 9. Механизмы дозовой компенсации в системе половых хромосом XY (а) и ZW (б).

A – набор ауtosом; X, Y, Z, W – половые хромосомы.

птиц (курицы и зебровой амадины) и тутового шелкопряда. Значения соотношений уровней экспрессии генов Z-хромосомы между самцами и самками у птиц и тутового шелкопряда варьировали между 1 и 2 (Ellegren *et al.*, 2007; Itoh *et al.*, 2007; Zha *et al.*, 2009). Таким образом, по уровню экспрессии генов Z-хромосома занимает промежуточное положение между дозовой компенсацией на хромосомном уровне и полным отсутствием дозовой компенсации. У зебровой амадины на Z-хромосоме выявлялись две группы генов: одни гены экспрессировались на одинаковых уровнях у обоих полов, тогда как остальные экспрессировались на более высоком уровне у самцов (Itoh *et al.*, 2007). Похоже, что у птиц и бабочек отсутствуют механизмы, регулирующие экспрессию генов на всей Z-хромосоме, однако часть генов Z-хромосомы самок все-таки подвергается дозовой компенсации (рис. 9, б). Механизмы этого явления пока еще не установлены. Некоторые данные позволяют предполагать, что дозовая компенсация у птиц осуществляется так же, как и у *D. melanogaster*: некодирующая РНК и ацетилирование H4K16 принимают участие в усилении уровня экс-

прессии генов Z-хромосомы у самок (Melamed, Arnold, 2007).

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 (Mank, 2009; Vicoso, Bachtrog, 2009).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования механизмов дозовой компенсации у *D. melanogaster*, *C. elegans*, млекопитающих, птиц и бабочек показывают, что гены половых хромосом в различной степени вовлечены в данный процесс. На X(Z)-хромосоме можно выделить три типа генов. Одни гены должны экспрессироваться на одинаковом

уровне у обоих полов и обязательно подвергаются дозовой компенсации. Гены второго типа, напротив, должны экспрессироваться на разных уровнях у самок/гермафродитов и самцов и, следовательно, избегают дозовой компенсации. Для остальных генов половых хромосом разница в уровне экспрессии между полами, вероятно, не имеет значения. Дальнейшие исследования, по всей видимости, будут направлены на выяснение того, какие гены нуждаются в дозовой компенсации и что определяет степень дозовой компенсации индивидуальных генов. 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 у *C. elegans* и млекопитающих.

ЛИТЕРАТУРА

- Аноприенко О.В., Закиян С.М. Эволюция половых хромосом млекопитающих: взаимодействие генетических и эпигенетических факторов // Генетика. 2004. Т. 40. С. 1013–1033.
- Шевченко А.И., Павлова С.В., Деметьева Е.В. и др. Модификации хроматина в процессе инактивации X-хромосомы у самок млекопитающих // Генетика. 2006. Т. 42. С. 1225–1234.
- Akhtar A., Becker P.B. Activation of transcription through histone H4 acetylation by MOF, an acetyltransferase essential for dosage compensation in *Drosophila* // Mol. Cell. 2000. V. 5. P. 367–375.
- Alekseyenko A.A., Peng S., Larschan E. *et al.* A sequence motif within chromatin entry sites directs MSL establishment on the *Drosophila* X chromosome // Cell. 2008. V. 134. P. 599–609.
- Bacher C.P., Guggiari M., Brors B. *et al.* Transient colocalization of X-inactivation centres accompanies the initiation of X inactivation // Nat. Cell Biol. 2006. V. 8. P. 293–299.
- Bailey J.A., Carrel L., Chakravarti A. *et al.* Molecular evidence for a relationship between LINE-1 elements and X chromosome inactivation: the Lyon repeat hypothesis // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2000. V. 97. P. 6634–6639.
- Bell O., Conrad T., Kind J. *et al.* Transcription-coupled methylation of histone H3 at lysine 36 regulates dosage compensation by enhancing recruitment of the MSL complex in *Drosophila melanogaster* // Mol. Cell Biol. 2008. V. 28. P. 3401–3409.
- Brown C.J., Gready J.M. A stain upon the silence: genes escaping X inactivation // Trends Genet. 2003. V. 19. P. 432–438.
- Cai Y., Jin J., Swanson S.K. *et al.* Subunit composition and substrate specificity of a MOF-containing histone acetyltransferase distinct from the male-specific lethal (MSL) complex // J. Biol. Chem. 2010. V. 285. P. 4268–4272.
- Cao R., Zhang Y. The functions of E(Z)/EZH2-mediated methylation of lysine 27 in histone H3 // Curr. Opin. Genet. Dev. 2004. V. 14. P. 155–164.
- Carrel L., Willard H.F. X-inactivation profile reveals extensive variability in X-linked gene expression in females // Nature. 2005. V. 434. P. 400–404.
- Charlesworth B. The evolution of sex chromosomes // Science. 1991. V. 251. P. 1030–1033.
- Chuang P.T., Albertson D.G., Meyer B.J. DPY-27: a chromosome condensation protein homolog that regulates *C. elegans* dosage compensation through association with the X chromosome // Cell. 1994. V. 79. P. 459–474.
- Chuang P.T., Lieb J.D., Meyer B.J. Sex-specific assembly of a dosage compensation complex on the nematode X chromosome // Science. 1996. V. 274. P. 1736–1739.
- Csankovszki G., Petty E.L., Collette K.S. The worm solution: a chromosome-full of condensin helps gene expression go down // Chromosome Res. 2009. V. 17. P. 621–635.
- Davis T.L., Meyer B.J. SDC-3 coordinates the assembly of a dosage compensation complex on the nematode X chromosome // Development. 1997. V. 124. P. 1019–1031.
- Dawes H.E., Berlin D.S., Lapidus D.M. *et al.* Dosage compensation proteins targeted to X chromosomes by a determinant of hermaphrodite fate // Science. 1999. V. 284. P. 1800–1804.
- de Napoles M., Mermoud J.E., Wakao R. *et al.* Polycomb group proteins Ring1A/B link ubiquitylation of histone H2A to heritable gene silencing and X inactivation // Dev. Cell. 2004. V. 7. P. 663–676.
- Demytyeva E.V., Shevchenko A.I., Zakian S.M. X-chromosome upregulation and inactivation: two sides of the dosage compensation mechanism in mammals // BioEssays. 2009. V. 31. P. 21–28.
- Deng H., Bao X., Cai W. *et al.* Ectopic histone H3S10 phosphorylation causes chromatin structure remodeling in *Drosophila* // Development. 2008. V. 135. P. 699–705.
- Disteche C.M. Escape from X inactivation in human and mouse // Trends Genet. 1995. V. 11. P. 17–22.
- Ellegren H., Hultin-Rosenberg L., Brunstrom B. *et al.* Faced with inequality: chicken do not have a general dosage compensation of sex-linked genes // BMC Biol. 2007. V. 5. P. 40.
- Erwin J.A., Lee J.T. New twists in X-chromosome inactivation // Curr. Opin. Cell Biol. 2008. V. 20. P. 349–355.
- Escamilla-Del-Arenal M., da Rocha S.T., Heard E. Evolutionary diversity and developmental regulation of X-chromosome inactivation // Hum. Genet. 2011. V. 130. P. 307–327.
- Fang J., Chen T., Chadwick B. *et al.* Ring1b-mediated H2A ubiquitination associates with inactive X chromosomes and is involved in initiation of X inactivation // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. P. 52812–52815.
- Gilfillan G.D., Straub T., de Wit E. *et al.* Chromosome-wide gene-specific targeting of the *Drosophila* dosage compensation complex // Genes Dev. 2006. V. 20. P. 858–870.
- Gupta V., Parisi M., Sturgill D. *et al.* Global analysis of X-chromosome dosage compensation // J. Biol. 2006. V. 5. P. 3.
- Hamada F.N., Park P.J., Gordadze P.R. *et al.* Global regulation of X chromosomal genes by the MSL complex in *Drosophila melanogaster* // Genes Dev. 2005. V. 19. P. 2289–2294.
- Heard E. Delving into the diversity of facultative heterochromatin

- matin: the epigenetics of the inactive X chromosome // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2005. V. 15. P. 482–489.
- Heard E., Distèche C.M. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome // *Genes Dev.* 2006. V. 20. P. 1848–1867.
- Itoh Y., Melamed E., Yang X. *et al.* Dosage compensation is less effective in birds than in mammals // *J. Biol.* 2007. V. 6. P. 2.
- Jans J., Gladden J.M., Ralston E.J. *et al.* A condensin-like dosage compensation complex acts at a distance to control expression throughout the genome // *Genes Dev.* 2009. V. 23. P. 602–618.
- Jin Y., Wang Y., Johansen J. *et al.* JIL-1, a chromosomal kinase implicated in regulation of chromatin structure, associates with the male specific lethal (MSL) dosage compensation complex // *J. Cell Biol.* 2000. V. 149. P. 1005–1010.
- Johnston C.M., Lovell F.L., Leongamornlert D.A. *et al.* Large-scale population study of human cell lines indicates that dosage compensation is virtually complete // *PLoS Genet.* 2008. V. 4. e9.
- Larschan E., Alekseyenko A.A., Gortchakov A.A. *et al.* MSL complex is attracted to genes marked by H3K36 trimethylation using a sequence-independent mechanism // *Mol. Cell.* 2007. V. 28. P. 121–133.
- Legube G., McWeeney S.K., Lercher M.J. *et al.* X-chromosome-wide profiling of MSL-1 distribution and dosage compensation in *Drosophila* // *Genes Dev.* 2006. V. 20. P. 871–883.
- Lerach S., Zhang W., Deng H. *et al.* JIL-1 kinase, a member of the male-specific lethal (MSL) complex, is necessary for proper dosage compensation of eye pigmentation in *Drosophila* // *Genesis.* 2005. V. 43. P. 213–215.
- Li F., Schiemann A.H., Scott M.J. Incorporation of the noncoding *roX* RNAs alters the chromatin-binding specificity of the *Drosophila* MSL1/MSL2 complex // *Mol. Cell Biol.* 2008. V. 28. P. 1252–1264.
- Lieb J.D., Albrecht M.R., Chuang P.T. *et al.* MIX-1: an essential component of the *C. elegans* mitotic machinery executes X chromosome dosage compensation // *Cell.* 1998. V. 92. P. 265–277.
- Lieb J.D., Capowski E.E., Meneely P. *et al.* DPY-26, a link between dosage compensation and meiotic chromosome segregation in the nematode // *Science.* 1996. V. 274. P. 1732–1736.
- Lin H., Gupta V., Vermilyea M.D. *et al.* Dosage compensation in the mouse balances up-regulation and silencing of X-linked genes // *PLoS Biol.* 2007. V. 5. e326.
- Lucchesi J.C., Kelly W.G., Panning B. Chromatin remodeling in dosage compensation // *Annu. Rev. Genet.* 2005. V. 39. P. 615–651.
- Lyon M.F. Gene action in the X-chromosome of the mouse (*Mus musculus* L.) // *Nature.* 1961. V. 190. P. 372–373.
- Lyon M.F. X-chromosome inactivation: a repeat hypothesis // *Cytogenet. Cell Genet.* 1998. V. 80. P. 133–137.
- Mank J.E. The W, X, Y and Z of sex-chromosome dosage compensation // *Trends Genet.* 2009. V. 25. P. 226–233.
- Melamed E., Arnold A.P. Regional differences in dosage compensation on the chicken Z chromosome // *Genome Biol.* 2007. V. 8. P. R202.
- Mets D.G., Meyer B.J. Condensins regulate meiotic DNA break distribution, thus crossover frequency, by controlling chromosome structure // *Cell.* 2009. V. 139. P. 73–86.
- Meyer B.J. Targeting X chromosomes for repression // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2010. V. 20. P. 179–189.
- Meyer B.J. X-chromosome dosage compensation // *Worm-Book.* 2005. V. P. 1–14.
- Nagy P.L., Griesenbeck J., Kornberg R.D. *et al.* A trithorax-group complex purified from *Saccharomyces cerevisiae* is required for methylation of histone H3 // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2002. V. 99. P. 90–94.
- Nguyen D.K., Distèche C.M. Dosage compensation of the active X chromosome in mammals // *Nat. Genet.* 2006. V. 38. P. 47–53.
- Ohno S. *Sex Chromosomes and Sex-linked Genes.* Berlin: Springer, 1967.
- Park Y., Kuroda M.I. Epigenetic aspects of X-chromosome dosage compensation // *Science.* 2001. V. 293. P. 1083–1085.
- Prestel M., Feller C., Straub T. *et al.* The activation potential of MOF is constrained for dosage compensation // *Mol. Cell.* 2010. V. 38. P. 815–826.
- Raja S.J., Charapitsa I., Conrad T. *et al.* The nonspecific lethal complex is a transcriptional regulator in *Drosophila* // *Mol. Cell.* 2010. V. 38. P. 827–841.
- Reik W., Lewis A. Co-evolution of X-chromosome inactivation and imprinting in mammals // *Nat. Rev. Genet.* 2005. V. 6. P. 403–410.
- Ross M.T., Grafham D.V., Coffey A.J. *et al.* The DNA sequence of the human X chromosome // *Nature.* 2005. V. 434. P. 325–337.
- Silva J., Mak W., Zvetkova I. *et al.* Establishment of histone H3 methylation on the inactive X chromosome requires transient recruitment of Eed-Enx1 polycomb group complexes // *Dev. Cell.* 2003. V. 4. P. 481–495.
- Straub T., Becker P.B. Dosage compensation: the beginning and end of generalization // *Nat. Rev. Genet.* 2007. V. 8. P. 47–57.
- Taipale M., Rea S., Richter K. *et al.* hMOF histone acetyltransferase is required for histone H4 lysine 16 acetylation in mammalian cells // *Mol. Cell Biol.* 2005. V. 25. P. 6798–6810.
- Tsai C.J., Mets D.G., Albrecht M.R. *et al.* Meiotic crossover number and distribution are regulated by a dosage compensation protein that resembles a condensin subunit // *Genes Dev.* 2008. V. 22. P. 194–211.
- Vicoso B., Bachtrog D. Progress and prospects toward our understanding of the evolution of dosage compensation // *Chromosome Res.* 2009. V. 17. P. 585–602.
- Wutz A., Gribnau J. X inactivation explained // *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2007. V. 17. P. 387–393.
- Xu N., Tsai C.L., Lee J.T. Transient homologous chromosome pairing marks the onset of X inactivation // *Science.* 2006. V. 311. P. 1149–1152.
- Yang F., Babak T., Shendure J. *et al.* Global survey of escape from X inactivation by RNA-sequencing in mouse // *Genome Res.* 2010. V. 20. P. 614–622.
- Yen Z.C., Meyer I.M., Karalic S. *et al.* A cross-species comparison of X-chromosome inactivation in Eutheria // *Genomics.* 2007. V. 90. P. 453–463.
- Yonker S.A., Meyer B.J. Recruitment of *C. elegans* dosage compensation proteins for gene-specific versus chromo-

- some-wide repression // *Development*. 2003. V. 130. P. 6519–6532.
- Zakharova I.S., Shevchenko A.I., Zakian S.M. Monoallelic gene expression in mammals // *Chromosoma*. 2009. V. 118. P. 279–290.
- Zha X., Xia Q., Duan J. *et al.* Dosage analysis of Z chromo- some genes using microarray in silkworm, *Bombyx mori* // *Insect. Biochem. Mol. Biol.* 2009. V. 39. P. 315–321.
- Zhang W., Deng H., Bao X. *et al.* The JIL-1 histone H3S10 kinase regulates dimethyl H3K9 modifications and heterochromatic spreading in *Drosophila* // *Development*. 2006. V. 133. P. 229–235.

DOSAGE COMPENSATION: REGULATION OF SEX CHROMOSOME GENE EXPRESSION

E.V. Dementyeva

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia,
e-mail: dementyeva@bionet.nsc.ru

Summary

Dosage compensation is observed in various taxa of organisms with heteromorphic sex chromosomes. Dosage compensation mechanisms are thought to have arisen to eliminate differences in gene dosage between sexes that appeared in the course of sex chromosome evolution. Study of this process in the sex chromosomes of *Drosophila melanogaster*, *Caenorhabditis elegans*, and mammals has shown that, despite the common reason of dosage compensation origin, entirely different ways were elaborated to regulate X-linked gene expression level. It has also been found that not only equal levels of X-linked gene expression between sexes but also the transcription balance between the X chromosome and autosomes is important. Detailed examination of dosage compensation mechanisms demonstrates that X-linked genes are differently involved in the dosage compensation system. A similar trend is observed in studies of dosage compensation of Z-linked genes in birds and butterflies. Current data on the dosage compensation process and mechanisms governing it are summarized.

Key words: dosage compensation, sex chromosomes, gene expression, chromatin modifications.