

«Незаконная» инактивация X-хромосомы в фибробластоподобных гибридных клетках

Научный руководитель – Баттулин Нариман Рашитович

Петрова Кристина Олеговна

Студент (магистр)

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,
Новосибирск, Россия

E-mail: tina.petrova11@gmail.com

Один из способов репрограммирования генома соматической клетки к плюрипотентному состоянию основан на слиянии эмбриональных стволовых (ЭС) клеток с соматическими. Получаемые гибридные клетки позволяют исследовать молекулярные механизмы влияния разных геномов друг на друга.

Сотрудниками лаборатории генетики развития ИЦиГ СО РАН было показано, что при слиянии мышинных ЭС клеток (XY) и фибробластов мыши (X0) возможно получение гибридных клеток двух фенотипов: ЭС-подобные гибриды и фибробластоподобные гибриды [1]. Анализ данных тотального РНК-секвенирования показал присутствие в фибробластоподобных гибридах длинной некодирующей РНК *Xist*, которая запускает инактивацию X-хромосомы. Дальнейшие исследования подтвердили наличие неактивной X-хромосомы [2]. Таким образом, появление неактивной X-хромосомы в фибробластоподобных гибридных клетках (XXY0) является удивительным примером нарушения процесса подсчёта количества X-хромосом, что приводит к «незаконной» X-инактивации.

Целью работы является выявление причин нарушения процесса инактивации X-хромосомы в гибридных клетках, полученных слиянием ЭС клеток и фибробластов.

Анализ транскриптомов гибридных клеток с помощью метода главных компонент позволил выделить три чётко разделённых в пространстве группы: первая компонента разделяет дифференцированные клетки от плюрипотентных (65% изменчивости); вторая компонента позволяет выделить кластер, содержащий гибридные клетки с фенотипом фибробластов, и кластер, включающий в себя только фибробласты (10% изменчивости). Сравнивая данные по экспрессии генов фибробластов и фибробластоподобных гибридов, мы обнаружили и проанализировали 89 дифференциально экспрессирующихся генов с высоким уровнем экспрессии в гибридных клетках (\log_2 -fold change < -4, ожидаемая доля ложных отклонений < 0.001).

Разбираясь в причинах активации *Xist* в гибридных клетках, нами была обнаружена активация его экспрессии в XY ЭС клетках под воздействием нарушающих синтез ДНК и белков агентов. Вероятно, эта активация сопровождается дифференцировкой клеток. Мы получили линии ЭС клеток и фибробластов с нокаутом гена *Rnf12*, который является активатором *Xist* и, как считает ряд авторов, принимает участие в механизмах определения соотношения X-хромосом к аутосомам. Тем не менее активация *Xist* в этих клетках происходит.

Источники и литература

- 1) Gridina, M.M. and O.L. Serov, Bidirectional reprogramming of mouse embryonic stem cell/fibroblast hybrid cells is initiated at the heterokaryon stage // Cell Tissue Res, 2010. 342(3): p. 377-89.

- 2) Matveeva, N.M., et al., Alternative dominance of the parental genomes in hybrid cells generated through the fusion of mouse embryonic stem cells with fibroblasts // Sci Rep, 2017. 7(1): p. 180-94.