

## АССОЦИАЦИЯ BRCA1 И BARD1 С ИНАКТИВИРОВАННОЙ X ХРОМОСОМОЙ В ПРОЦЕССЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

<sup>1</sup>Шестакова Е.А., <sup>1</sup>Воробьева И.Г., <sup>2</sup>Ливингстон Д.

<sup>1</sup>ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», г.Москва

<sup>2</sup>Онкологический Институт им. Дана-Фарбера, г.Бостон

<sup>1</sup>Шестакова Е.А.  
Воробьева И.Г.  
<sup>2</sup>Ливингстон Д.  
<sup>1</sup>ФГБНУ «РОНЦ им.  
Н.Н.Блохина»  
<sup>2</sup>Онкологический  
Институт им. Дана-  
Фарбера

Инактивированная X хромосома (Xi) ассоциирована с некодирующей XIST РНК, с целой серией белков и содержит многочисленные эпигенетические модификации хроматина, что в целом приводит к ингибированию экспрессии большинства генов на этой хромосоме. В последние годы были получены данные, свидетельствующие о том, что супрессор опухолей BRCA1 также взаимодействует с Xi.

Используя флуоресцентную микроскопию, мы показали, что BRCA1 и образующий с ним гетеродимер белок BARD1 частично ко-локализуются с участками Xi, ассоциированными с XIST РНК, а также с реплицирующимися участками Xi, выявленными с использованием BrdU, в поздней S-фазе клеточного цикла. Исследования с использованием конфокальной микроскопии продемонстрировали на более высоком уровне разрешения, что BRCA1 и BARD1 частично ко-локализуются с зоной XIST РНК на Xi. Индукция BRCA1 доксициклином в HCC 1937 клетках, стабильно трансфицированных доксициклин-индуцируемым BRCA1 аллелем, приводила к накоплению XIST РНК в части клеток, предполагая участие BRCA1 в активации транскрипции XIST РНК. Более того, данные, полученные с использованием метода обратной транскрипции-ПЦР, свидетельствуют о том, что в клеточных линиях, в которых отсутствуют BRCA1 аллели (BRCA1<sup>-/-</sup>), не наблюдается экспрессия XIST РНК, в то время как в BRCA1<sup>+/+</sup> клеточных линиях детектируются значительные количества XIST РНК. В целом, приведённые данные предполагают возможное участие BRCA1 и BARD1 в ингибировании экспрессии генов на Xi, обусловленные влиянием этих белков на транскрипцию XIST РНК с одной стороны и на ассоциацию этой РНК с Xi с другой стороны.

Помимо этого, по данным конфокальной микроскопии BRCA1 и BARD1 также частично ко-локализуются с реплицирующейся Xi и другими реплицирующимися хромосомами в поздней S-фазе клеточного цикла, что указывает на возможное участие этих двух белков в репликации перичентромерных повторов клеточных хромосом. В поддержку этой гипотезы также свидетельствуют данные о ко-локализации BRCA1 с белком гетерохроматина HP-альфа, присутствующим в перичентромерных участках всех хромосом.

В целом, полученные нами данные указывают на участие супрессора опухолей BRCA1 и ассоциированного с ним белка BARD1 в ингибировании экспрессии генов на Xi, а также в репликации клеточных хромосом.