ЭВОЛЮЦИОННЫЕ ЗАГАДКИ МЕЙОЗА

EVOLUTIONARY RIDDLES OF MEIOSIS

УДК 575.89

Яхьяева Хеда Илесовна, магистрант биолого-химического факультета, ФГБОУ ВО «Чеченский государственный университет»

H.I. Yakhyaeva, master's student of the Faculty of Biology and Chemistry, FSBEI HE "Chechen State University";

Аннотация

Мейоз I - уникальное деление клеток. Во время первого деления мейоза гомологичные хромосомы должны быть разделены, существуют механизмы для правильного разделения сестринских хроматид во время второго деления мейоза. Связи между гомологичными хромосомами должны быть созданы и завершены, чтобы точно комбинировать гомологичные хромосомы.

Во время деления митотических клеток комплексы когезина загружаются на хромосомы. Репликация в S фазе и обеспечивает физическую связь между сестринскими хроматидами. Во время метафазы сестринские хроматиды прикрепляются к микротрубочкам веретена.

Серые линии с противоположных полюсов, процесс, известный как биориентация. В анафазе сестринские хроматиды разделяются на противоположные полюса. SPB = полюс шпинделя тело (центросома у дрожжей). Во время деления мейотической клетки комплексы когезина (желтый) загружаются в хромосомы одновременно с ДНК. Репликация в премейотической S фазе. Во время профазы I мейоза гомологичные хромосомы становятся

физически связаны посредством рекомбинации с образованием хиазмы. Перед вступлением в мейоз I сестринские кинетохоры становятся ориентированными таким образом, что каждая пара сестринских кинетохор прикрепляется к микротрубочкам. Исходящий из одного полюса, что приводит к биориентации гомологичных хромосом. Пара гомологичных хромосом, связанных хиазмами называется бивалентным.

Во время мейоза I когезин руки удаляется, что приводит к сегрегации гомологичных хромосом друг от друга, в то время как центромерный когезин защищен от удаления.

В мейозе II центромерный когезин удаляется и сестринские хроматиды разделяются, как в митозе.

Катионы, необходимые для растворения связей между гомологами и их сегрегация: способ, которым хромосомы прикрепляются к микротрубочкам во время мейоза I и как комплексы когезина удаляются из хромосом.

Abstract

Meiosis I is a unique cell division. During the first division of meiosis, homologous chromosomes must be separated, there are mechanisms for the correct separation of sister chromatids during the second division of meiosis. Links between homologous chromosomes must be created and completed in order to accurately combine homologous chromosomes.

During mitotic cell division, cohesin complexes are loaded onto chromosomes. Replication is in S phase and provides physical connection between sister chromatids. During metaphase, sister chromatids attach to the spindle microtubules.

Gray lines from opposite poles, a process known as biorientation. In anaphase, sister chromatids are divided into opposite poles. SPB = spindle pole body (centrosome in yeast). During meiotic cell division, cohesin complexes (yellow) are loaded onto chromosomes at the same time as DNA. Replication in the premeiotic S phase. During prophase I of meiosis, homologous chromosomes become physically linked through recombination to form chiasm. Before entering meiosis I, sister kinetochores become oriented in such a way that each pair of sister kinetochores attaches to microtubules.

Outgoing from one pole, which leads to biorientation of homologous chromosomes. A pair of homologous chromosomes linked by chiasmata is called bivalent.

During meiosis I, arm cohesin is removed, which results in the segregation of homologous chromosomes from each other, while centromeric cohesin is protected from deletion.

In meiosis II, the centromeric cohesin is removed and the sister chromatids are separated, as in mitosis.

Cations needed to dissolve bonds between homologues and their segregation: the way in which chromosomes attach to microtubules during meiosis I and how cohesin complexes are removed from chromosomes.

Ключевые слова: когезин, мейоз, митоз, синаптонемный комплекс, сегрегация хромосом, когезиновый комплекс.

Key words: cohesin ,meiosis, mitosis, synaptonemal complex, chromosome segregation, cohesin complex.

Основные принципы сегрегации хромосом.

Чтобы точно разделить хромосомы, каждая пара сестринских хроматид (во время митоза и мейоза II) или каждая пара гомологов (во время мейоза I) должна прикрепляться к микротрубочкам, исходящим из противоположных полюсов веретена (Рис. 1). Но как клетка «знает», что привязка произошла таким образом, что сегрегация приведет к желаемому результату равного разделения генетического материала? Ключ - Натяжение (Рис. 2). Физические связи между парами сестринских хроматид или гомологичными парами хромосом обеспечивают сопротивление вытягивающим силам микротрубочек. ТОЛЬКО когда хромосомы прикрепляются к веретену с противоположных полюсов, это называется биориентацией, это приведет к приложению силы к интерфейсу микротрубочка-хромосома, кинетохоре (Рис. 2). Другими словами, связи между парами хромосом обеспечивают сопротивление полюсным силам притяжения микротрубочек, создавая таким образом напряжение.

Кто связывает сестринские хроматиды и гомологи? Связи между каждой парой сестринских хроматид устанавливаются по мере их репликации посредством эволюционно законсервированного белкового комплекса, называемого когезином, основные субъединицы которого в митозе включают Smc1, Smc3, Scc3 и субъединицу клейзина Scc1 / Mcd1 (также известную как Rad21) [44]. В мейозе гомологичные хромосомы не сцепляются во время фазы S, но подвергаются обширному процессу спаривания во время профазы I, который завершается обменом генетическим материалом, известным как гомологичная рекомбинация. Гомологичная рекомбинация генерирует кроссоверы, которые вместе с молекулами когезина дистальнее перекрестного связывания гомологичных хромосом (рис. 2).

Биориентация обеспечивается механизмом наблюдения, который «чувствует», когда прикрепления микротрубочек и кинетохор не находятся под напряжением. Высококонсервативная протеинкиназа и член четырехсубъединичного комплекса-пассажира хромосомы (CPC) Aurora B дестабилизирует прикрепления микротрубочек, которые не в состоянии создавать напряжение, фосфорилируя внешние компоненты кинетохор, заставляя их высвобождать микротрубочки (рис. 2) [57]. Не прикреплен кинетохоры, в свою очередь, генерируют «сигнал остановки анафазы» через контрольную точку сборки шпинделя (SAC). SAC подавляет активность убиквитинлигазы APC / C-Cdc20; индуктор хромосомной сегрегации [40,50]. APC / C-Cdc20 активирует протеазу, известную как Separase, разрушая ее ингибитор секурин. Active Separase расщепляет субъединицу когезина Scc1 / Mcd1 / Rad21, тем самым растворяя связи между сестринскими хроматидами. Затем следует анафазное движение хромосом.

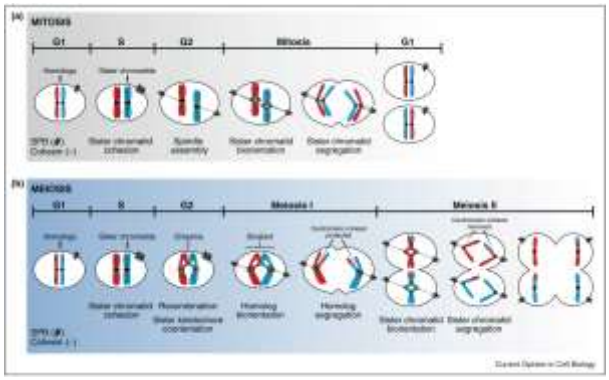

Рис1

Митоз и мейоз - сравнение. (a) Во время деления митотических клеток комплексы когезина (желтый) загружаются в хромосомы во время репликации ДНК в S-фазе и обеспечивают физическую связь между сестринскими хроматидами. Во время метафазы сестринские хроматиды прикрепляются к микротрубочкам веретена (серые линии) с противоположных полюсов, этот процесс известен как биориентация. В анафазе сестринские хроматиды разделяются на противоположные полюса. SPB = тело полюса веретена (центросома у дрожжей). (b) Во время деления мейотических клеток комплексы когезина (желтый) загружаются в хромосомы одновременно с репликацией ДНК в премейотической S-фазе. Во время профазы I мейоза гомологичные хромосомы становятся физически сцепленными посредством рекомбинации с образованием хиазм. Перед вступлением в мейоз I сестринские кинетохоры становятся кооориентированными, так что каждая пара сестринских кинетохор прикрепляется к микротрубочкам, исходящим из одного полюса, что приводит к биориентации гомологичных хромосом. Пара гомологичных хромосом, соединенных хиазмами, называется бивалентной. Во время мейоза I когезин плеча удаляется, что приводит к сегрегации гомологичных хромосом друг от друга, тогда как центромерный когезин защищен от удаления. В мейозе II центромерный когезин удаляется и сестринские хроматиды разделяются, как в митозе.

Как Aurora B «знает», находится ли прикрепление микротрубочек к кинетохоре под напряжением, еще не совсем понятно. Преобладающая модель для восприятия напряжения с помощью Aurora B основана на локализации

протеинкиназы на внутренней кинетохоре и перицентрическом гетерохроматине (также известном как внутренняя центромера). Напряжение тянет субстраты Aurora B, расположенные на внешней кинетохоре, от внутренней центромеры, так что прикрепления микротрубочек больше не дестабилизируются киназой [33] (рис. 2a). Интересно, что недавнее исследование почкующихся дрожжей противоречит модели пространственного контроля Aurora B [5]. Усечение Sli15 / INCENP (члена CPC), которое не может локализовать Aurora B во внутренней центромере посредством известных путей, тем не менее поддерживает правильную сегрегацию хромосом [5]. Очевидно, что есть нечто большее, чем просто нацеливание Авроры B на внутреннюю центромеру, что мы должны понимать, чтобы по-настоящему понять механизмы, регулирующие правильную сегрегацию хромосом.

Мейоз I - уникальное деление клеток

Во время первого мейотического деления должны быть разделены гомологичные хромосомы (материнские и отцовские хромосомы), а не сестринские хроматиды, оставляя при этом средства для правильного разделения сестринских хроматид во время второго мейотического деления. Уникальный паттерн сегрегации хромосом в мейозе I влечет за собой реструктуризацию хромосом во время профазы I. Связи между гомологичными хромосомами должны быть созданы и устранены, чтобы точно разделить гомологичные хромосомы. Как упоминалось выше, эти связи опосредует гомологичная рекомбинация (рис. 1b). Мы отсылаем читателя к следующим обзорам для подробного изложения механизмов мейотической рекомбинации и путей, которые предотвращают репликацию ДНК между двумя мейотическими делениями [17,24,34,35]. Здесь мы сосредоточимся на двух специфичных для мейоза I модификациях клеточного цикла, центральных для растворения связей между гомологами и их сегрегации: способ, которым хромосомы прикрепляются к микротрубочкам во время мейоза I и как комплексы когезинов удаляются из хромосом.

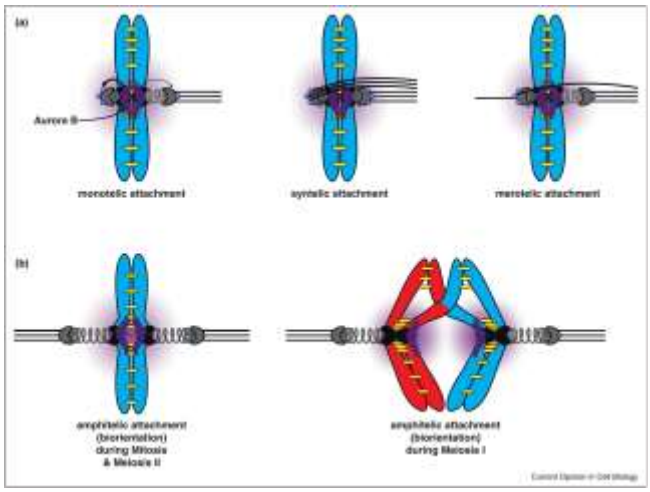

Рис2

Aurora B выборочно дестабилизирует прикрепления микротрубочек, которые не могут создать напряжение. (a) Силам притяжения, проявляемым микротрубочками веретена, прикрепленными к кинетохоре, противодействуют связи между сестринскими хроматидами, опосредованные комплексом когезина (желтый). Это приводит к натяжению кинетохоров сестринских хроматид. Присоединения микротрубочек, которые не в состоянии генерировать натяжение, избирательно дестабилизируются киназой Aurora B, которая концентрируется на внутренней центромере (фиолетовые круги). Фосфорилирование компонентов внешней кинетохоры с помощью Aurora B разрывает прикрепления микротрубочек. Таким образом, прикрепления, не создающие напряжения, дестабилизируются из-за того, что внешние кинетохорные субстраты находятся в непосредственной близости от Aurora B. Монотелическое прикрепление (слева) - это состояние, когда только одна из двух сестринских кинетохор прикрепляется к микротрубочкам кинетохор. Синтелическое прикрепление (в центре) - это состояние, при котором обе сестринские кинетохоры прикрепляются к микротрубочкам с одного и того же полюса. Мерателическое прикрепление (справа) - это когда одна кинетохора прикрепляется к микротрубочкам с обоих полюсов веретена. Фиолетовый градиент представляет градиент фосфорилирования Aurora B. P представляет собой Aurora B-зависимое фосфорилирование компонентов внешней кинетохоры. (b) Напряжение способствует стабильным взаимодействиям

микротрубочки-кинетохоры посредством пространственного разделения Aurora B от кинетохорных субстратов. Правильные амфителиальные (биориентированные) прикрепления приводят к стабильным взаимодействиям микротрубочки-кинетохоры за счет позиционирования / оттягивания субстратов кинетохор от Aurora B. Биориентация стимулируется Aurora B как в митозе, так и в мейозе. В митозе и мейозе II (слева) напряжение возникает через кинетохоры сестринских хроматид, тогда как в мейозе I (справа) напряжение возникает через кинетохоры гомологичных хромосом.

Разделение гомологичных хромосом во время мейоза I требует, чтобы сестринские кинетохоры прикреплялись к микротрубочкам, исходящим из одного и того же полюса (кооориентация), а не к противоположным полюсам (биориентация), как они это делают во время митоза (Рис. 1). Более того, в то время как все связи между сестринскими хроматидами теряются в начале митотической анафазы, когезин теряется ступенчатым образом во время мейоза (Рис. 1b). Потеря когезина вдоль плеч хромосом необходима для разрешения связей между гомологичными хромосомами, создаваемых реципрокной рекомбинацией, тогда как перицентрический когезин д. Поддерживаться, чтобы облегчить сегрегацию сестринских хроматид во время мейоза II.

Механизмы кооориентации сестринских кинетохор мейоза I

В митозе конфигурация сестринских кинетохор, расположенная спина к спине, способствует их биориентации, способствуя прикреплению микротрубочек с противоположных полюсов (Рис. 3a). Напротив, во время мейоза I сестринские кинетохоры сливаются или накладываются бок о бок, конфигурация, которая облегчает их кооориентацию, позволяя прикрепляться микротрубочкам с одного и того же полюса (Рис. 3a). Наше понимание механизма кооориентации сестринских кинетохор в мейозе I основано в основном на исследованиях почкующихся и делящихся дрожжей, оба из которых содержат моноцентрические хромосомы с одной кинетохорой. сборочная площадка. Однако размер центромеры и соответствующая способность кинетохор связывать микротрубочки различаются у двух дрожжей. В то время как

кинетохора почкующихся дрожжей собирается на определенной точечной центромере 125 п.н. и ассоциируется с одним микротрубочка, делящиеся дрожжи, как и большинство эукариот, имеют более крупные региональные центромеры, а их кинетохоры связываются с множеством микротрубочек [8,58,59]. Несмотря на эти различия в размере центромер и связывающей способности микротрубочек, сохранение белков кинетохор в виды привели к представлению, что повторяющаяся сборка почкующихся дрожжевых кинетохор составляет более крупные кинетохоры с множественными сайтами связывания микротрубочек, как это наблюдается у высших эукариот [19,68].

Центромеры у делящихся дрожжей состоят из двух доменов: сердцевинного центромерного домена, в котором происходит сборка кинетохор, и соседней перицентрической гетерохроматической области, также известной как внутренняя центромера (Рис. 3а). Считается, что сплоченность в основе центромера индуцирует бок о бок геометрию кинетохор, тем самым способствуя кооориентации во время мейоза I, тогда как слипание перицентромер делает возможной конфигурацию спина к спине и биориентацию сестринских кинетохор во время митоза и мейоза II [48]. Несколько наблюдений подтверждают это представление: во-первых, во время митоза, когда сестринские кинетохоры биориентны, Rad21-содержащий cohesin обогащается в перицентрическом гетерохроматине, но не в центральной центромере [2,42]. Во-вторых, как это происходит у большинства организмов, Rad21 заменяется специфичной для мейоза субъединицей клейзина, Rec8. Эти Rec8-содержащие cohesin комплексы накапливаются в центральной центромере в дополнение к перицентрическим регионам [56]. Замена Rec8 на Rad21 в мейозе приводит к уменьшению ассоциации cohesin с центральной центромерой и последующей биориентацией сестринских кинетохор в мейозе I, в то время как связывание центральных центромер двух сестринских хроматид искусственно восстанавливает кооориентацию сестринских кинетохор [48]. Специфический для мейоза I белок Moa1 является критическим для поддержания Rec8 в центральной центромере, но механизм, посредством которого это происходит, еще не понят

[20,48,65]. Важно, что Rec8 также важен для кооориентации сестринских кинетохор мейоза I у растений и нематод [7,51,67], указывая тем самым, что использование мейоз-специфичного когезина является общим признаком кооориентации сестринских кинетохор мейоза I.

Бутонированные дрожжи, по-видимому, не полагаются на специализированный cohesin, чтобы способствовать кооориентации сестринских кинетохор. Замена Rec8 на Scc1 / Mcd1 не мешает кооориентации сестринских кинетохор [39,53]. Вместо этого, кооориентация сестринских кинетохор обеспечивается с помощью монополинового комплекса [53] (Рис. 3b and c). Использование др. Механизма, чтобы способствовать кооориентации сестринских кинетохор у почкующихся дрожжей, возможно, не удивительно в свете архитектуры кинетохор мейоза I почкующихся дрожжей. Электронно-микроскопический анализ веретен мейоза I показывает, что одиночная микротрубочка связывается с парой сестринских хроматид [60], указывая тем самым, что сайты связывания двух микротрубочек в сестринских кинетохорах сливаются в один. Т.о., вместо того, чтобы модулировать ориентацию кинетохор, чтобы способствовать прикреплению сестринских кинетохор к микротрубочкам от одного и того же полюса веретена, конфигурация кинетохор мейоза I у почкующихся дрожжей требует слияния двух сайтов прикрепления микротрубочек в один (Рис. 3b).

Слияние сестринских кинетохор осуществляется с помощью монополинового комплекса [11,46]. Монополин состоит из двух подкомплексов (рис. 3c). Один состоит из специфичного для мейоза белка Mam1 и казеинкиназы Hrr25, другой - из Lrs4 и Csm1 [45,46,53]. Кристаллическая структура субкомплекса Lrs4 – Csm1 дала нам представление о функции монополинового комплекса. Lrs4 и Csm1 образуют V-образную структуру с глобулярными доменами на двух концах, составляющих C-конец Csm1 [11] (Рис. 3c). Считается, что эти глобулярные домены связываются с кинетохорным компонентом Dsn1. Было высказано предположение, что зажим кинетохор с помощью монополинового комплекса происходит с помощью глобулярных доменов Csm1,

связывающихся с белками Dsn1 в разных кинетохорах, таким образом приводя к слиянию двух кинетохор в единый интерфейс связывания микротрубочек [10]. Роли Mam1 и Hrr25 в слиянии сестринских кинетохор неясны. Mam1 связывается с Csm1, а также с Hrr25 через отдельные домены, и Mam1, как предполагается, модулирует активность киназы Hrr25 [10].

Точный механизм, посредством которого регулируется ассоциация монополина с сестринскими кинетохорами, еще не выяснен, но были идентифицированы факторы, которые являются критическими для процесса. Во-первых, образование монополинового комплекса не происходит до входа в прометафазу I, потому что транскрипция MAM1 не начинается до завершения рекомбинации. Набор генов, критических для входа в мейоз I, включая мейотические циклины, полокиназу CDC5 и MAM1, находятся под контролем специфичного для мейоза фактора транскрипции Ndt80 [62]. Накопление этого фактора транскрипции ингибируется продолжающейся рекомбинацией из-за активности контрольной точки рекомбинации [55]. Как только этот ингибирующий сигнал прекращается, Ndt80 активируется транскрипционными и посттрансляционными способами и вызывает транскрипцию факторов, критических для выхода из профазы, прохождения через мейотические деления и образования спор (гамет) [43,52,61]. Как только MAM1 экспрессируется, стабильное привлечение монополинового комплекса к кинетохорам требует активности Polo kinase Cdc5, мейоз-специфического белка Spo13 и Dbf4-Cdc7 kinase (DDK). Клетки, лишенные любого из этих факторов, нарушают координацию сестринских кинетохор [9,22,30,31,36].

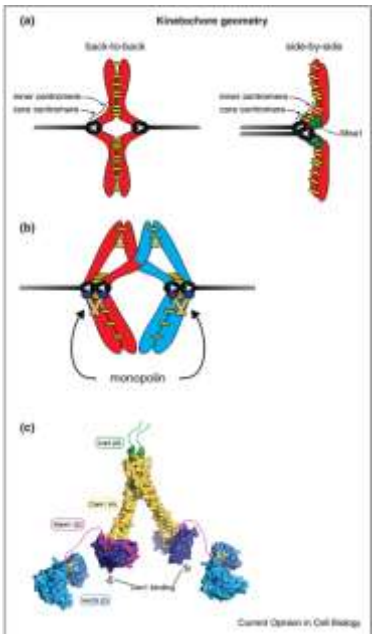

Рис 3.

Сестринские хроматиды прикрепляются к микротрубочкам, исходящим из одного и того же полюса веретена в мейозе I. (a) Для организмов с региональными центромерами (например, делящиеся дрожжи) кооориентация сестринских кинетохор определяется геометрией сестринских кинетохор. В митозе сборка кинетохор спина к спине способствует амфительским (биориентированным) прикреплениям к микротрубочкам с противоположных полюсов (серые линии). Напротив, во время мейоза I cohesin (желтый) в ядре центромеры устанавливает бок о бок ориентацию кинетохор, которая способствует прикреплению сестринских кинетохор к микротрубочкам с того же полюса. У делящихся дрожжей специфический для мейоза белок Moa1 (зеленые кружки) необходим для поддержания когезина в центральной центромере. Белые стрелки указывают ориентацию прикрепления микротрубочки к кинетохоре. (b) У почкующихся дрожжей кооориентация сестринских кинетохор опосредуется монополиновым комплексом, который состоит из специфичного для мейоза белка Mam1, казеинкиназы Hrr25 и двух ядрышковых белков Lrs4 и Csm1. Перед тем, как клетки войдут в мейотические деления, Polo-подобная киназа, Cdc5, способствует высвобождению Lrs4 и Csm1 из ядрышка и сборки монополинового комплекса. Монополиновый комплекс затем локализуется в кинетохорах и заставляет сестринские хроматиды прикрепляться к

микротрубочкам, исходящим из того же полюса веретена. В митозе (и мейозе II) монополиновый комплекс отсутствует, и сестринские хроматиды прикрепляются к микротрубочкам, исходящим из противоположных полюсов. (c) Кристаллическая структура монополинового комплекса показывает V-образный комплекс, который, как полагают, сливает сестринские кинетохоры. Lrs4 = зеленый, Csm1 = желтый и фиолетовый, Mam1 = пурпурный и Hrr25 = синий. Число копий каждого белка в комплексе указано в скобках, а стрелки указывают два доступных сайта связывания Dsn1.

Недавно на почкующихся дрожжах было показано, что кинетохоры не должны прикрепляться к микротрубочкам, чтобы монополиновый комплекс мог связываться с сестринскими кинетохорами и сливать их. В то время как кинетохора сохраняет свою способность связываться с микротрубочками в течение большей части митотического клеточного цикла, некоторые внешние компоненты кинетохор, такие как Ndc80 и Hsk3, связываются с кинетохорами только тогда, когда клетки входят в мейотические деления [38]. Когда внешняя кинетохора собирается до профазы I и клеткам позволяют формировать веретено мейоза I (за счет преждевременной экспрессии мейотических CDKs), прикрепления микротрубочек и кинетохор формируются до того, как монополиновая ассоциация с кинетохорами и не происходит кооориентации сестринских кинетохор [38]. Присоединения микротрубочки к кинетохоре могут препятствовать связыванию монополинового комплекса с кинетохорой. Интересно, что это событие необратимо. Как только преждевременные прикрепления микротрубочек к кинетохорам устанавливаются в профазе I мейоза, временная деполимеризация микротрубочек не в состоянии восстановить кооориентацию сестринских кинетохор (Matthew P Miller and Elcin Unal, неопубликованные данные).

Разборка внешних кинетохор во время профазы I может быть консервативным аспектом кооориентации сестринских кинетохор. У делящихся дрожжей Ndc80 и его партнер по связыванию Nuf2 диссоциируют от кинетохор во время профазы I [1]. Мутанты делящихся дрожжей, которые индуцируются к

мейозу в отсутствие передачи сигналов феромона спаривания, не диссоциируют Ndc80 от кинетохор во время профазы I [1] и интересно, что во время мейоза I расщепляются сестринские хроматиды скорее, чем гомологи, что согласуется с дефектами кооориентации [64,63].

После того, как сестринские кинетохоры были скоординированы, как они достигают правильного прикрепления к веретену мейоза I? Недавние исследования почкующихся дрожжей показали, что консервативные киназы Aurora B и Mps1 играют уникальную роль в обеспечении правильного прикрепления хромосом во время мейоза [37]. Aurora B сначала высвобождает ассоциации кинетохор-микротрубочки во время профазы I, чтобы обеспечить правильный морфогенез хромосом. Впоследствии, во время мейотических делений, Aurora B способствует биориентации сестринских хроматид за счет дестабилизации прикрепления микротрубочек, которые не в состоянии генерировать напряжение, в то время как Mps1 необходим для создания генерирующих силу прикреплений на конце [37]. У некоторых организмов связи между гомологами, хиазмы, также способствуют биориентации гомологичных хромосом. Считается, что сопряжение сестринских кинетохор с помощью хиазм во время мейоза I способствует размещению Aurora B под парными кинетохорами, а не между ними, так что Aurora B отстраняется от своих субстратов только тогда, когда бивалент биориентирован [49]. У делящихся дрожжей сестринские кинетохоры подвергаются тщетным попыткам биориентации во время ранней прометафазы I, несмотря на конфигурацию кинетохор бок о бок, которая способствует кооориентации. Хиазматы не одобряют этих ошибочных привязанностей; в их отсутствие биориентация сестринских кинетохор сохраняется в ахиазматических хромосомах [12,16,49]. Биориентация ахиазматических хромосом также наблюдалась у людей, но еще не наблюдалась у почкующихся дрожжей, червей и арабидопсиса [7,14,29,51,57]. Понимание взаимодействия между факторами кооориентации, чувствительными к натяжению киназами и хиазмами является критическим следующим шагом в

освещении того, как достигается кориентация сестринских кинетохор, чтобы вызвать морфогенез хромосомы мейоза I.

Центромерный когезин сохраняется до мейоза II.

Поэтапное разрушение сплоченности обеспечивает правильную сегрегацию хромосом в двух последовательных мейотических делениях. Во время мейоза I расщепление cohesin дистальнее сайтов кроссоверов позволяет гомологам разъединяться [4] (Рис. 1b). Точное разделение сестринских хроматид во время мейоза II требует, чтобы cohesin вокруг центромер был защищен от расщепления во время мейоза I (Рис.1b). Ключевым фактором в поддержании центромерного cohesin во время мейоза I является замещение kleisin субъединицы комплекса cohesin, Scc1 / Mcd1 / Rad21, на мейоз-специфичную субъединицу Rec8 [29,56]. У почкующихся и делящихся дрожжей замена Rec8 на митоз-специфический клейзин ведет к потере когезина по всей хромосоме в начале анафазы I [66,53]. Стоит отметить, что субъединица клейзина не единственная субъединица когезина со специфическими для мейоза изоформами. Напр. У делящихся дрожжей Rec11 заменяет субъединицу Scc3 вдоль плеч хромосом, где он необходим для рекомбинации и сцепления плеч [28].

Как поэтапно удаляется когезин во время мейоза? Во время мейоза I удаление когезина опосредуется фосфорилированием субъединицы клейзина, что способствует ее расщеплению с помощью Separase. У почкующихся дрожжей ряд киназ участвует в промотировании расщепления Rec8, включая Polo kinase Cdc5, казеинкиназу Hrr25 и DDK, протеинкиназу, критическую для репликации ДНК ([3,21], Рис. 4a). У делящихся дрожжей казеинкиназа 1, Hhp2, опосредует фосфорилирование Rec8 [18]. В клетках млекопитающих существуют два пути удаления когезина из хромосом. Во время митоза большая часть когезина отделяется от хромосомных плеч перед метафазой посредством независимого от расщепления пути, который включает фосфорилирование субъединицы SA2 (гомолог Scc3) полокиназой, и только небольшой пул когезина, расположенный вокруг центромер, удаляется посредством

расщепления, опосредованного сепаразой [15,41]. Таким образом, оказывается, что удаление когезина из хромосомных плеч либо с помощью Separase-зависимых, либо Separase-независимых путей требует фосфорилирования его не-Smc субъединиц с помощью различных киназ.

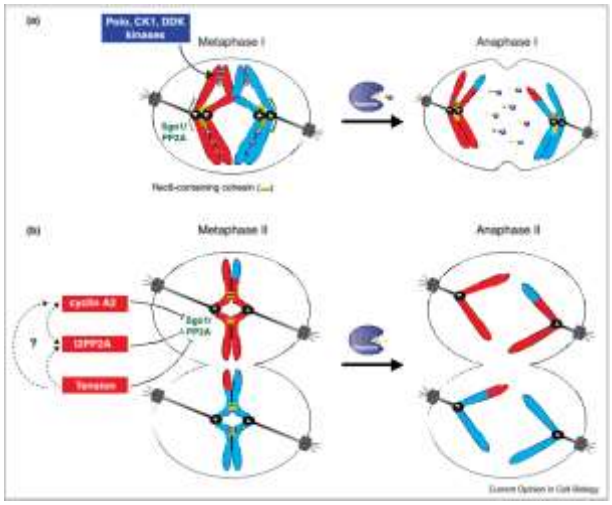

Рис 4.

Поэтапное удаление когезина при мейозе. (a) Сегрегация гомологичных хромосом в мейозе I требует растворения сцепления плеч, однако, cohesin около центромеры д. поддерживаться, чтобы способствовать правильной сегрегации сестринских хроматид в мейозе II. Защита центромерного когезина осуществляется путем предотвращения фосфорилирования Rec8. Это опосредуется Sgo1 (MEI S332) -зависимым рекрутированием протеинфосфатазы PP2A в центромерные области (обозначенные зелеными скобками), где она противодействует фосфорилированию Rec8. Rec8 фосфорилируется множеством киназ, включая Polo-подобную киназу, казеиновую киназу и Dbf4-зависимую киназу. Фосфорилированный Rec8 (на плечах хромосомы) удаляется Separase, способствуя возникновению анафазы I. (b) Sgo1 / PP2A локализуется в центромерных областях во время метафазы II, однако центромерный когезин удаляется во время начала анафазы II с помощью Separase, что указывает на локализацию центромеры Sgo1. / PP2A неспособен защищать cohesin во время мейоза II. Сообщалось о множественных отрицательных регуляторах для Sgo1 / PP2A. В ооцитах мышей и циклин A2, и I2PP2A локализуются в центромерах и участвуют в качестве ингибиторов Sgo1 / PP2A. Дополнительно натяжение было

предложено для ингибирования Sgo1 / PP2A за счет прямого ингибирования активности PP2A посредством конформационных изменений и / или за счет зависящего от натяжения пространственного разделения Sgo1-PP2A от когезина Rec8.

Учитывая, что фосфорилирование Rec8 является предпосылкой для удаления cohesin из хромосом во время анафазы I, неудивительно, что защита центромерного cohesin достигается путем предотвращения фосфорилирования Rec8. Это происходит, по крайней мере частично, с помощью MEI S332 / Shugoshin-зависимого рекрутирования протеинфосфатазы PP2A в центромерные регионы, где она противодействует фосфорилированию Rec8 [25,26,27,47,22] (Рис. 4a). У делящихся дрожжей и у людей рекрутирование Shugoshin в перицентрический гетерохроматин требует фосфорилирования гистона H2A по консервативному остатку с помощью протеинкиназы Bub1 [23].

Как центромерный cohesin оказывается устойчивым к расщеплению в мейозе I, но чувствительным к расщеплению в мейозе II? Простое объяснение состоит в том, что Sgo1-PP2A удаляется перед анафазой II, тем самым оставляя центромерный пул когезина чувствительным к расщеплению. Однако как у почкующихся дрожжей, так и в ооцитах мышей PP2A ассоциирует с центромерными регионами во время мейоза I, а также мейоза II [6,21]. Кроме того, недавнее сообщение о почкующихся дрожжах показало, что преждевременные взаимодействия микротрубочек-кинетохор в профазе I приводят к снятию защиты центромерного когезина в мейозе I без нарушения локализации Sgo1-PP2A [38]. Эти находки указывают на то, что локализация защитных механизмов сама по себе недостаточна для обеспечения центромерной защиты когезина и предполагает, что PP2A д. Инактивироваться в мейозе II с помощью др. Механизмов.

Один путь, с помощью которого может происходить снятие защиты центромерного когезина, - это напряжение, генерируемое центромерным слипанием, противодействующим силам вытягивания микротрубочек. Напряжение может модулировать активность защитного аппарата когезина

посредством зависимой от напряжения деформации PP2A, приводящей к ингибированию каталитической активности [13] и / или зависимого от напряжения пространственного отделения центромерного когезина от PP2A [32]. Будет интересно выяснить, влияют ли взаимодействия микротрубочки-кинетохоры прямо на активность PP2A или они косвенно влияют на функцию PP2A, обеспечивая перицентрический доступ ингибитору PP2A. Однако важно отметить, что у почкующихся дрожжей сестринские кинетохоры подвергаются натяжению в метафазе I у мутантов, дефектных по функции монополина, но центромерный cohesin не удаляется преждевременно [53]. Следовательно, напряжение между сестринскими кинетохорами само по себе не может объяснить, как снимается защита центромерного когезина.

Также возможно, что PP2A инактивируется во время мейоза II факторами, которые специфически взаимодействуют с фосфатазой после наступления анафазы I. Недавно сообщалось о модуляторах активности PP2A, специфичных для мейоза II, в ооцитах мышей. Ингибитор PP2A, I2PP2A, колокализуется с PP2A и центромерным когезином в метафазе II и необходим для удаления центромерного когезина во время анафазы II [6]. Циклин A2 также участвует в регуляции ступенчатой потери когезина. Циклин A2 ассоциирует с центромерными регионами на всех стадиях мейоза, кроме анафазы I. Важно, что циклин необходим для удаления центромерного когезина во время анафазы II, тогда как стабильные циклин A2-экспрессирующие ооциты преждевременно теряют центромерный когезин в мейозе I [54]. Расшифровка того, как прикрепления и / или натяжение кинетохор микротрубочек модулируют активность защитного механизма cohesin и делают ли они это, влияя на активность регуляторов PP2A, будет критически важными вопросами, на которые следует обратить внимание в будущем.

Литература

1. Asakawa H, Hayashi A, Haraguchi T, Hiraoka Y: Dissociation of the Nuf2–Ndc80 complex releases centromeres from the spindle-pole body during meiotic prophase in fission yeast. Mol Biol Cell 2005, 16:2325-2338.

2. Bernard P, Maure JF, Partridge JF, Genier S, Javerzat JP, Allshire RC: Requirement of heterochromatin for cohesion at centromeres. Science 2001, 294:2539-2542.
3. Brar GA, Kiburz BM, Zhang Y, Kim JE, White F, Amon A: Rec8 phosphorylation and recombination promote the step-wise loss of cohesins in meiosis. Nature 2006, 441:532-536.
4. Buonomo SB, Clyne RK, Fuchs J, Loidl J, Uhlmann F, Nasmyth K:Disjunction of homologous chromosomes in meiosis I depends on proteolytic cleavage of the meiotic cohesin Rec8 by separin. Cell 2000, 103:387-398.
5. Campbell CS, Desai A: Tension sensing by Aurora B kinase is independent of survivin-based centromere localization. Nature 2013, 497:118-121.
6. Chambon JP, Touati SA, Berneau S, Cladiere D, Hebras C, Groeme R, McDougall A, Wassmann K: The PP2A inhibitor I2PP2A is essential for sister chromatid segregation in oocyte meiosis II. Curr Biol 2013, 23:485-490.
7. Chelysheva L, Diallo S, Vezon D, Gendrot G, Vrielynck N, Belcram K, Rocques N, Marquez-Lema A, Bhatt AM, Horlow C et al.: AtREC8 and AtSCC3 are essential to the monopolar orientation of the kinetochores during meiosis. J Cell Sci 2005,
8. Cleveland DW, Mao Y, Sullivan KF: Centromeres and kinetochores: from epigenetics to mitotic checkpoint signaling. Cell 2003, 112:407-421.
9. Clyne RK, Katis VL, Jessop L, Benjamin KR, Herskowitz I, Lichten M, Nasmyth K: Polo-like kinase Cdc5 promotes chiasmata formation and cosegregation of sister centromeres at meiosis I. Nat Cell Biol 2003, 5:480-485.
10. Corbett KD, Harrison SC: Molecular architecture of the yeast monopolin complex. Cell Rep 2012, 1:583-589.
11. Corbett KD, Yip CK, Ee LS, Walz T, Amon A, Harrison SC: The monopolin complex crosslinks kinetochore components to regulate chromosome–microtubule attachments. Cell 2010, 142:556-567.
12. Dudas A, Ahmad S, Gregan J: Sgo1 is required for cosegregation of sister chromatids during achiasmate meiosis I. Cell Cycle 2011, 10:951-955.

13. Grinthal A, Adamovic I, Weiner B, Karplus M, Kleckner N: PR65, the HEAT-repeat scaffold of phosphatase PP2A, is an elastic connector that links force and catalysis. Proc Natl Acad Sci U S A 2010, 107:2467-2472.
14. Hassold T, Hunt P: To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2001, 2:280-291.
15. Hauf S, Roitinger E, Koch B, Dittrich CM, Mechtler K, Peters JM: Dissociation of cohesin from chromosome arms and loss of arm cohesion during early mitosis depends on phosphorylation of SA2. PLoS Biol 2005, 3:e69.
16. Hirose Y, Suzuki R, Ohba T, Hinohara Y, Matsuhara H, Yoshida M, Itabashi Y, Murakami H, Yamamoto A: Chiasmata promote monopolar attachment of sister chromatids and their cosegregation toward the proper pole during meiosis I. PLoS Genet 2011, 7:e1001329
17. Hochwagen A, Amon A: Checking your breaks: surveillance mechanisms of meiotic recombination. Curr Biol 2006,16:R217-R228.
18. Ishiguro T, Tanaka K, Sakuno T, Watanabe Y: Shugoshin-PP2A counteracts casein-kinase-1-dependent cleavage of Rec8 by separase. Nat Cell Biol 2010, 12:500-506.
19. Joglekar AP, Bloom K, Salmon ED: In vivo protein architecture of the eukaryotic kinetochore with nanometer scale accuracy. Curr Biol 2009, 19:694-699.
20. Kagami A, Sakuno T, Yamagishi Y, Ishiguro T, Tsukahara T, Shirahige K, Tanaka K, Watanabe Y: Acetylation regulates monopolar attachment at multiple levels during meiosis I in fission yeast. EMBO Rep 2011, 12:1189-1195.
21. Katis VL, Galova M, Rabitsch KP, Gregan J, Nasmyth K: Maintenance of cohesin at centromeres after meiosis I in budding yeast requires a kinetochore-associated protein related to MEI-S332. Curr Biol 2004, 14:560-572.
22. Katis VL, Lipp JJ, Imre R, Bogdanova A, Okaz E, Habermann B, Mechtler K, Nasmyth K, Zachariae W: Rec8 phosphorylation by casein kinase 1 and Cdc7–Dbf4 kinase regulates cohesion cleavage by separase during meiosis. Dev Cell 2010, 18:397-409.

23. Kawashima SA, Yamagishi Y, Honda T, Ishiguro K, Watanabe Y: Phosphorylation of H2A by Bub1 prevents chromosomal instability through localizing shugoshin. Science 2010, 327:172-177.
24. Keeney S, Neale MJ: Initiation of meiotic recombination by formation of DNA double-strand breaks: mechanism and regulation. Biochem Soc Trans 2006, 34:523-525.
25. Kerrebrock AW, Moore DP, Wu JS, Orr-Weaver TL: Mei-S332, a Drosophila protein required for sister-chromatid cohesion, can localize to meiotic centromere regions. Cell 1995, 83:247-256.
26. Kitajima TS, Kawashima SA, Watanabe Y: The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. Nature 2004, 427:510-517.
27. Kitajima TS, Sakuno T, Ishiguro K, Iemura S, Natsume T, Kawashima SA, Watanabe Y: Shugoshin collaborates with protein phosphatase 2A to protect cohesin. Nature 2006, 441:46-52.
28. Kitajima TS, Yokobayashi S, Yamamoto M, Watanabe Y: Distinct cohesin complexes organize meiotic chromosome domains. Science 2003, 300:1152-1155.
29. Klein F, Mahr P, Galova M, Buonomo SB, Michaelis C, Nairz K, Nasmyth K: A central role for cohesins in sister chromatid cohesion, formation of axial elements, and recombination during yeast meiosis. Cell 1999, 98:91-103.
30. Lee BH, Amon A: Role of Polo-like kinase CDC5 in programming meiosis I chromosome segregation. Science 2003, 300:482-486.
31. Lee BH, Kiburz BM, Amon A: Spo13 maintains centromeric cohesion and kinetochore coorientation during meiosis I. Curr Biol 2004, 14:2168-2182.
32. Lee J, Kitajima TS, Tanno Y, Yoshida K, Morita T, Miyano T, Miyake M, Watanabe Y: Unified mode of centromeric protection by shugoshin in mammalian oocytes and somatic cells. Nat Cell Biol 2008, 10:42-52.

33. Liu D, Vader G, Vromans MJ, Lampson MA, Lens SM: Sensing chromosome bi-orientation by spatial separation of aurora B kinase from kinetochore substrates. Science 2009, 323:1350-1353.
34. Longhese MP, Bonetti D, Guerini I, Manfrini N, Clerici M: DNA double-strand breaks in meiosis: checking their formation, processing and repair. DNA Repair (Amst) 2009, 8:1127-1138.
35. Martinez-Perez E, Colaiacovo MP: Distribution of meiotic recombination events: talking to your neighbors. Curr Opin Genet Dev 2009, 19:105-112.
36. Matos J, Lipp JJ, Bogdanova A, Guillot S, Okaz E, Junqueira M, Shevchenko A, Zachariae W: Dbf4-dependent CDC7 kinase links DNA replication to the segregation of homologous chromosomes in meiosis I. Cell 2008, 135:662-678.
37. Meyer RE, Kim S, Obeso D, Straight PD, Winey M, Dawson DS: Mps1 and Ipl1/Aurora B act sequentially to correctly orient chromosomes on the meiotic spindle of budding yeast. Science 2013, 339:1071-1074.
38. Miller MP, Unal E, Brar GA, Amon A: Meiosis I chromosome segregation is established through regulation of microtubule– kinetochore interactions. Elife 2012, 1:e00117.
39. Monje-Casas F, Prabhu VR, Lee BH, Boselli M, Amon A: Kinetochore orientation during meiosis is controlled by Aurora B and the monopolin complex. Cell 2007, 128:477-490.
40. MurrayAW:Abrief historyof error. Nat CellBiol 2011, 13:1178-1182.
41. Nakajima M, Kumada K, Hatakeyama K, Noda T, Peters JM, Hirota T: The complete removal of cohesin from chromosome arms depends on separase. J Cell Sci 2007, 120:4188-4196.
42. Nonaka N, Kitajima T, Yokobayashi S, Xiao G, Yamamoto M, Grewal SI, Watanabe Y: Recruitment of cohesin to heterochromatic regions by Swi6/HP1 in fission yeast. Nat Cell Biol 2002, 4:89-93.
43. Okaz E, Arguello-Miranda O, Bogdanova A, Vinod PK, Lipp JJ, Markova Z, Zagoriy I, Novak B, Zachariae W: Meiotic prophase requires proteolysis of M

phase regulators mediated by the meiosis-specific APC/C(Ama1). Cell 2012, 151:603-618.

44. Onn I, Heidinger-Pauli JM, Guacci V, Unal E, Koshland DE: Sister chromatid cohesion: a simple concept with a complex reality. Annu Rev Cell Dev Biol 2008, 24:105-129.
45. Petronczki M, Matos J, Mori S, Gregan J, Bogdanova A, Schwickart M, Mechtler K, Shirahige K, Zachariae W, Nasmyth K: Monopolar attachment of sister kinetochores at meiosis I requires casein kinase 1. Cell 2006, 126:1049-1064.
46. Rabitsch KP, Petronczki M, Javerzat JP, Genier S, Chwalla B, Schleiffer A, Tanaka TU, Nasmyth K: Kinetochore recruitment of two nucleolar proteins is required for homolog segregation in meiosis I. Dev Cell 2003, 4:535-548.
47. Riedel CG, Katis VL, Katou Y, Mori S, Itoh T, Helmhart W, Galova M, Petronczki M, Gregan J, Cetin B et al.: Protein phosphatase 2A protects centromeric sister chromatid cohesion during meiosis I. Nature 2006, 441:53-61.
48. Sakuno T, Tada K, Watanabe Y: Kinetochore geometry defined by cohesion within the centromere. Nature 2009, 458:852-858.
49. Sakuno T, Tanaka K, Hauf S, Watanabe Y: Repositioning of aurora B promoted by chiasmata ensures sister chromatid mono-orientation in meiosis I. Dev Cell 2011, 21:534-545.
50. Santaguida S, Musacchio A: The life and miracles of kinetochores. EMBO J 2009, 28:2511-2531.
51. Severson AF, Ling L, van Zuylen V, Meyer BJ: The axial element protein HTP-3 promotes cohesin loading and meiotic axis assembly in C. elegans to implement the meiotic program of chromosome segregation. Genes Dev 2009, 23:1763-1778.
52. Sourirajan A, Lichten M: Polo-like kinase Cdc5 drives exit from pachytene during budding yeast meiosis. Genes Dev 2008, 22:2627-2632.
53. Toth A, Rabitsch KP, Galova M, Schleiffer A, Buonomo SB, Nasmyth K: Functional genomics identifies monopolin: a kinetochore protein required for segregation of homologs during meiosis I. Cell 2000, 103:1155-1168.

54. Touati SA, Cladiere D, Lister LM, Leontiou I, Chambon JP, Rattani A, Bottger F, Stemmann O, Nasmyth K, Herbert M et al.: Cyclin A2 is required for sister chromatid segregation, but not separase control, in mouse oocyte meiosis. Cell Rep 2012, 2:1077-1087.
55. Tung KS, Hong EJ, Roeder GS: The pachytene checkpoint prevents accumulation and phosphorylation of the meiosisspecific transcription factor Ndt80. Proc Natl Acad Sci U S A 2000, 97:12187-12192.
56. Watanabe Y, Yokobayashi S, Yamamoto M, Nurse P: Pre-meiotic S phase is linked to reductional chromosome segregation and recombination. Nature 2001, 409:359-363.
57. Watanabe Y: Geometry and force behind kinetochore orientation: lessons from meiosis. Nat Rev Mol Cell Biol 2012, 13:370-382.
58. Westermann S, Drubin DG, Barnes G: Structures and functions of yeast kinetochore complexes. Annu Rev Biochem 2007, 76:563-591.
59. Winey M, Mamay CL, O'Toole ET, Mastronarde DN, Giddings TH Jr, McDonald KL, McIntosh JR: Three-dimensional ultrastructural analysis of the Saccharomyces cerevisiae mitotic spindle. J Cell Biol 1995, 129:1601-1615.
60. Winey M, Morgan GP, Straight PD, Giddings TH Jr, Mastronarde DN: Three-dimensional ultrastructure of Saccharomyces cerevisiae meiotic spindles. Mol Biol Cell 2005, 16:1178-1188.
61. Winter E: The Sum1/Ndt80 transcriptional switch and commitment to meiosis in Saccharomyces cerevisiae. Microbiol Mol Biol Rev 2012, 76:1-15.
62. Xu L, Ajimura M, Padmore R, Klein C, Kleckner N: NDT80, a meiosis-specific gene required for exit from pachytene in Saccharomyces cerevisiae. Mol Cell Biol 1995, 15:6572-6581.
63. Yamamoto A, Hiraoka Y: Monopolar spindle attachment of sister chromatids is ensured by two distinct mechanisms at the first meiotic division in fission yeast. EMBO J 2003, 22:2284-2296.
64. Yamamoto TG, Chikashige Y, Ozoe F, Kawamukai M, Hiraoka Y: Activation of the pheromone-responsive MAP kinase drives haploid cells to undergo ectopic

meiosis with normal telomere clustering and sister chromatid segregation in fission yeast. J Cell Sci 2004, 117:3875-3886.

65. Yokobayashi S, Watanabe Y: The kinetochore protein Moa1 enables cohesion-mediated monopolar attachment at meiosis I. Cell 2005, 123:803-817.
66. Yokobayashi S, Yamamoto M, Watanabe Y: Cohesins determine the attachment manner of kinetochores to spindle microtubules at meiosis I in fission yeast. Mol Cell Biol 2003, 23:3965-3973.
67. Yu HG, Dawe RK: Functional redundancy in the maize meiotic kinetochore. J Cell Biol 2000, 151:131-142.
68. Zinkowski RP, Meyne J, Brinkley BR: The centromere– kinetochore complex: a repeat subunit model. J Cell Biol 1991,113:1091-1110.