

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623247>

Изучение роли хроматин-ремоделлирующего фактора SWI/SNF в нейрональных процессах у дрозофилы

Р.В. Деев¹, В.К. Чмыхало¹, Н.Г. Степанов^{1, 2}, Л.А. Лебедева¹, Ю.В. Шидловский^{1, 2 *}¹ Институт биологии гена Российской академии наук, Москва, Российская Федерация;² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Комплексы SWI/SNF представляют собой семейство АТФ-зависимых комплексов ремоделирования хроматина, состоящих по крайней мере из 15 субъединиц, которые регулируют экспрессию многих генов. Разнообразие состава комплекса обеспечивается посредством комбинаторной сборки комплекса из субъединиц гомологичных семейств, которые выполняют разнообразные дополнительные функции. В ходе нейрогенеза обнаружены специфичные для различных стадий развития комплексы SWI/SNF: они найдены в стволовых клетках, нейрональных прогениторных клетках и постмитотических дифференцированных нейронах. В частности, комплексы SWI/SNF, специфичные для нейрональных прогениторных клеток, необходимы для контроля их деления. В нейронах комплексы SWI/SNF необходимы для пластичности мозга взрослого человека и вносят вклад в регуляторные генетические механизмы, которые обуславливают высшую нервную деятельность мозга, в частности, обучение и память. На сегодняшний день эпигенетическая регуляция экспрессии генов в нейронах изучена недостаточно.

Мутации в субъединицах комплекса приводят к развитию патологий. Так, мутации субъединиц ARID1A, ARID1B у человека приводят к развитию синдрома Коффина–Сириса, который является редким врождённым мультисистемным генетическим заболеванием, характеризующимся прежде всего задержкой в развитии и умственной отсталостью. В изучении синдрома Коффина–Сириса в настоящее время имеются затруднения с модельными системами. Использование дрозофилы в качестве модельного объекта можно назвать перспективным по ряду причин. Данный вид хорошо изучен в качестве модельного организма и является подходящим для исследования патологий развития нервной деятельности, являясь недорогим модельным объектом, который позволяет отслеживать как частные особенности, характерные для вида, так и общие закономерности для типа отклонений. Также в качестве модельного объекта дрозофила обладает большим числом ортологов генов, вызывающих нарушения нейронального развития у человека. Действительно, было показано, что нокадаун генов, кодирующих субъединицы комплекса у дрозофилы, приводит к нарушению формирования долговременной памяти.

В данной работе мы изучаем роль субъединиц SAYP, osa комплекса в различных молекулярных процессах в нейронах мозга дрозофилы. В работе используется несколько подходов для изменения уровня факторов SAYP, osa в нейронах: тканеспецифичный нокадаун, тканеспецифическая деградация белка, получение нуль-аллелей. С помощью метода CRISPR/Cas9 мы получили новые аллели генов osa и SAYP. Эти аллели кодируют функциональные белки, которые могут подвергаться направленной деградации в определённой ткани и в определённый момент времени. Мы изучаем изменения профиля экспрессии генов, состояния хроматина, привлечения факторов транскрипции на хроматин, целостности ДНК при удалении указанных факторов из нейронов. Также изучается состояние долговременной памяти у взрослых мух и нейрогенез на различных стадиях развития. Работа позволит глубже понять роль эпигенетического регулятора SWI/SNF в развитии патологий нервной системы, а также в целом в развитии и функционировании нервной системы высших эукариот.

Ключевые слова: хроматин; эпигенетика; дрозофила; нейрон; синдром Коффина–Сириса.

Как цитировать:

Деев Р.В., Чмыхало В.К., Степанов Н.Г., Лебедева Л.А., Шидловский Ю.В. Изучение роли хроматин-ремоделлирующего фактора SWI/SNF в нейрональных процессах у дрозофилы // Гены и клетки. 2023. Т. 18, № 4. С. 460–461. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623247>

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-14-00201.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

* Ю.В. Шидловский; адрес: Российская Федерация, 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 34/5; e-mail: yul.biogen@yandex.ru

Рукопись получена: 30.03.2023

Рукопись одобрена: 26.11.2023

Опубликована online: 20.01.2024

DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623247>

Study of the role of chromatin-remodeling factor SWI/SNF in neuronal processes in *Drosophila*

R.V. Deev¹, V.K. Chmykhalo¹, N.G. Stepanov^{1,2}, L.A. Lebedeva¹, Yu.V. Shidlovskii^{1,2*}¹ Institute of Gene Biology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation;² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

SWI/SNF complexes are ATP-dependent chromatin remodeling complexes that regulate the expression of numerous genes through the use of at least 15 subunits. The composition of these complexes is diverse, a result of combinatory assembly of subunits from homologous families with a variety of additional functions. During neurogenesis, researchers have identified distinctive SWI/SNF complexes that are specific to various stages of development. These complexes were detected in stem cells, neuronal progenitor cells, and postmitotic differentiated neurons. Notably, SWI/SNF complexes specific to neuronal progenitor cells are essential for regulating their division. SWI/SNF complexes are critical for adult brain plasticity in neurons and contribute to the regulatory genetic mechanisms that underlie higher neural activity, especially in learning and memory processes. However, the epigenetic regulation of gene expression in neurons remains insufficiently understood.

Mutations in complex subunits result in the development of pathologies. For instance, ARID1A and ARID1B subunit mutations in humans cause Coffin–Siris syndrome, which is a rare congenital multisystem genetic disease primarily characterized by developmental disabilities and intellectual disability. Currently, there are challenges in creating model systems to study Coffin–Siris syndrome. *Drosophila* has shown promise as a model organism due to its extensive research and suitability in studying neurodevelopmental pathologies. It is a cost-effective species that facilitates tracking of both species-specific features and general patterns for abnormality types. Additionally, *Drosophila* serves as a model organism due to its abundance of orthologous genes that lead to neuronal developmental abnormalities in humans. Notably, the knockdown of genes that encode subunit complexes in *Drosophila* produces a noticeable decline in long-term memory formation.

In this study, we examine the involvement of SAYP and *osa* complex subunits in different molecular mechanisms in *Drosophila* brain neurons. We use multiple strategies to alter the levels of SAYP and *osa* factors, such as tissue-specific knockdown, tissue-specific protein degradation, and null allele production. Using the CRISPR/Cas9 technique, we generated novel alleles of the *osa* and SAYP genes that encode operational proteins which can be selectively degraded at specific times and in specific tissues. We examine the changes in gene expression profiles, chromatin states, and the participation of transcription factors on chromatin, as well as DNA integrity alterations, upon removal of these factors from neurons. We are conducting research on the long-term memory of adult flies and neurogenesis at different developmental stages. Our aim is to gain insight into the role of the epigenetic regulator SWI/SNF in the development of nervous system pathologies and its involvement in the development and functioning of higher eukaryotic nervous systems.

Keywords: chromatin; epigenetics; *Drosophila*; neuron; Coffin–Siris syndrome.

To cite this article:

Deev RV, Chmykhalo VK, Stepanov NG, Lebedeva LA, Shidlovskii YuV. Study of the role of chromatin-remodeling factor SWI/SNF in neuronal processes in *Drosophila*. *Genes & Cells*. 2023;18(4):460–461. DOI: <https://doi.org/10.17816/gc623247>

ADDITIONAL INFORMATION

Funding sources. The study was supported by the RSF grant No. 20-14-00201.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, and final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

AUTHORS' CONTACT INFO

* Yu.V. Shidlovskii; address: 34/5 Vavilov street, 119334 Moscow, Russian Federation; e-mail: yul.biogen@yandex.ru

Received: 30.03.2023

Accepted: 26.11.2023

Published online: 20.01.2024