

БЕЛКИ, СОДЕРЖАЩИЕ TUDOR-ДОМЕН: БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ И РОЛЬ В РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛОВЕКА

Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Первоначально Tudor-домен был открыт у дрозофилы как фактор, регулирующий эмбриональное развитие и фертильность. Позже белки, содержащие этот домен (TDRD), обнаружены у многих организмов, включая человека. Установлено, что TDRD-белки вовлечены во многие процессы, регулирующие метаболизм РНК. Они взаимодействуют с U-мя РНП (малые ядерные рибонуклеопротеины) и функционируют в сборке сплайсосом. Многие из белков, содержащих Tudor-домен, вовлечены в РНК-интерференцию и регулируют генную экспрессию на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. Недавние исследования показали, что большое количество TDRD функционируют в гонадах, где они регулируют гаметогенез и обеспечивают геномную стабильность. TDRD охарактеризованы также как белки, взаимодействующие с некоторыми факторами транскрипции и регулирующие модификацию хроматина. Обычно TDRD реализуют свои функции посредством присоединения к белкам, диметилированным по аргинину или лизину, и служат фактором доставки других белков в различные надмолекулярные комплексы, способствуя сборке и стабильности последних. TDRD могут также содержать дополнительные каталитические или функциональные домены и сами функционировать как белки-эффекторы. В данном обзоре мы приводим данные о биологической роли различных TDRD и их вовлечении в генез заболеваний человека.

Ключевые слова: TDRD, РНК-метаболизм, хроматин, рiРНК.

V. P. Sokolnik

**TUDOR DOMAIN CONTAINING PROTEINS:
BIOLOGICAL FUNCTIONS
AND INVOLVEMENT IN HUMAN DISEASES**

Tudor domain was first identified in the Drosophila as maternal factor that regulates embryonic development and fertility. Later Tudor domain containing proteins (TDRD) have been identified from essentially all eukaryotes, including human. Tudor domain proteins have been found to be involved in many processes that regulate the metabolism of RNA molecules. TDRD interact with U snRNP (small nuclear ribonucleoproteins) and function in spliceosome assembly and pre-mRNA splicing. Moreover, many Tudor domain proteins are involved in RNA interference and related pathways, in which small RNAs regulate gene expression, both post-transcriptionally and transcriptionally. TDRD regulate also chromatin activation or silencing and were characterized as transcription coactivators. Usually, Tudor domain proteins function as molecular adaptors, binding methylated arginine or lysine residues on their substrates to promote physical interactions and the assembly of macromolecular complexes. Many TDRD contain additional catalytic or functional domains and may function as effectors. In the present review, we will focus on the biological roles of different TDRD and their involvement in human diseases.

Key words: TDRD, RNA metabolism, chromatin, piRNA.

Идентификация аллеля Tudor, необходимого для формирования половой плазмы у *Drosophila melanogaster*, получение мутантов и изучение их генетических, фенотипических, морфологических и цитологических особенностей осуществлено в середине прошлого века. Было показано, что активность этого гена необходима для детерминации и формирования примордиальных клеток половой линии в оогенезе и для нормальной абдоминальной сегментации в эмбриогенезе. В дальнейшем установлено, что у дрозофилы Tudor-белок образован 11-ю повторами из 60 аминокислот. Такой повтор был назван Tudor-доменом [1–3].

Согласно базе данных SMART (Simple Modular Architecture Research Tools, <http://smart.embl.de/>) к настоящему времени у различных организмов идентифицировано около 4362 белков, содержащих Tudor-домены: TDRD-белки имеются у бактерий, растений, грибов и млекопитающих, при этом на долю человека приходится 71 такой белок. Показано, что эти белки вовлечены в процессы, регулирующие структуру хроматина, процессинг проРНК, сборку сплайсосом, входят в состав многих других мультибелковых образований, например, вовлеченных в РНК-интерференцию (iРНК) – процесс, в котором микроРНК (miРНК), малые интерферирующие РНК (siРНК) либо Piwi-взаимодействующие РНК (piРНК) регулируют генную экспрессию [2, 3]. TDRD-белки имеют также отношение к функционированию и сборке транскрипционных комплексов, к сборке и активности snoРНП (малые ядрышковые РНП), к функционированию теломеразного комплекса, задействованы в процессах репарации ДНК [3–13]. Посредством этой активности TDRD-белки могут влиять на различные аспекты развития организмов: деление клеток, дифференцировку, включая гаметогенез, геномную стабильность [3]. Мутации, затрагивающие данный домен, могут приводить к развитию ряда заболеваний.

Более подробно на биологических функциях некоторых из этих белков и их роли в генезе заболеваний человека мы остановимся ниже.

SND1 (TDRD11)

SND1 (staphylococcal nuclease and tudor domain containing 1), который имеет другое название p100, изначально был охарактеризован как коактиватор генной экспрессии, опосредованной EBNA2 (Epstein-Barr virus nuclear protein 2) [14]. SND1 – это высоко консервативный белок, имеется у многих организмов и является гомологом дрозофилиного белка Tudor-SN, известного также как TSN (tudor staphylococcal nuclease).

SND1 содержит в своей структуре четыре tandemных повтора SN (staphylococcal nuclease-like) в N-терминальной области, за которыми располагается Tudor-домен и 5-й SN-домен в C-терминальной части. Ген SND1 локализован в локусе q31.3 хромосомы 7 [<http://www.genenames.org>].

В настоящее время установлено, что этот белок имеет отношение к разнообразным молекулярным функциям, например, взаимодействует с рядом транскрипционных факторов (*cMyb*, *STAT5*, *STAT6*), которые задействованы в различных сигнальных путях в клетках. *SND1* также существенен для регуляции посттранскрипционных процессов через взаимодействия с РНК или с белками, ассоциированными с РНК. Так, *SND1* входит в состав RISC-комплекса (*RNA-induced silencing complex*), с помощью которого регулируется генная экспрессия, посредством деградации мРНК либо репрессии транскрипции или трансляции. Этот белок взаимодействует также с белками из семейства *PIWI*, которые вместе с piРНК функционируют в первичных половых клетках и в развивающихся клетках половой линии, где регулируют активность ретротранспозонов. *SND1* присоединяется к симметрично диметилированным по аргинину *PIWI*-белкам. Кроме этого показано, что *SND1* может действовать как РНКаза для некоторых типов miРНК, а именно вызывать деградацию miРНК, обогащенных IU и UI парами нуклеотидов. Субстратом для этого белка может являться также A→I модифицированная про мРНК. Кроме того, *SND1*

входит в состав сплайсосом и способствует их сборке и активности [15–16].

В литературе имеются экспериментальные и клинические данные, указывающие на роль *SND1* в патогенезе ряда заболеваний. Так, например, взаимодействуя с *STAT6* и *PC1*, этот белок активирует пролиферацию эпителиальных клеток почек при аутосомно-доминантной поликистозной болезни. Повышенная экспрессия *SND1* выявлена при раке толстой кишки, простаты, молочной железы и гепатоклеточной карциноме. Имеются данные, указывающие на связь *SND1* с *MTDH* (*metadherin*), который является медиатором таких онкологических процессов как онкогенез, ангиогенез, инвазивность, химиорезистентность, резистентность к апоптозу, и аутофагия. Кроме этого, имеются клинические и экспериментальные доказательства того, что *SND1* сам по себе опосредует формирование метастазов в лёгких при раке молочной железы, так как регулирует экспрессию генов, ассоциированных с образованием метастазов и химиорезистентностью [17]. При раке простаты наблюдается увеличение экспрессии *SND1* наряду с другим белком, имеющим проонкогенные функции, а именно с белком *SAM68*. Вместе эти белки оказывают влияние на сплайсинг про *mPHK CD44*, способствуя включению варибельного экзона 5 в *mPHK*, что в свою очередь приводит к усилению пролиферации, мобильности и инвазивности раковых клеток. Таким образом, *SND1* действует как регулятор альтернативного сплайсинга, обеспечивающего рост и живучесть раковых клеток [18].

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что мутантный *Tudor-SN* вызывает дефекты сперматогенеза, а именно повышенную пролиферацию сперматогоний, аккумуляцию сперматозоидов, дефекты мейотического цитокинеза, уменьшение количества сперматид. Предполагается, что *SND1* может играть существенную роль в защитной реакции организма против вирусной инфекции [16]. Во время стресса, *Tudor-SN* (*SND1*) локализуется в структурах, названных стресс-гранулы (SGs) [15, 16]. В этих структурах обнаружен также другой белок, содержащий *tudor*-домен, *TDRD3*, который содержит ещё и убиквитин-ассоциированный домен. В клеточных линиях человека *TDRD3* присоединяется к метилированному аргинину белка *FMRP* (*fragile X mental retardation protein*). Предполагается, что *TDRD3* может служить адаптором для рекрутирования последнего в гранулы SGs [3]. Другие функции *TDRD3* описаны ниже.

TDRD 1, 2, 4-7, 9, 12 (CG9925/CG9684, Partner of Piwis, Kumo/Qin, Tejas, Tudor, CG8920, Spindle-E (Spn-E), Yb – гомологи у дрозофилы)

У многих организмов удаётся идентифицировать с самых ранних стадий развития те участки яйца, из которых в дальнейшем разовьются половые клетки, этот участок цитоплазмы назван половой плазмой. Показано, что в половой плазме формируются специфические гранулы, так называемые полярные гранулы, которые после оплодотворения играют существенную роль в спецификации клеток половой линии и иници-

ации эмбрионального развития. Когда попытались выяснить происхождение этих гранул, то оказалось что оно связано с тонковолокнистым фибриллярным материалом, имеющим на начальных стадиях мейоза подобие «облачка» и по-разному названным «*nuage*», «интермитохондриальный цемент» – «нюашь», «ядрышкоподобное тело». Хотя для млекопитающих не была показана прямая преемственность между определенными участками цитоплазмы оплодотворённых ооцитов и половыми клетками, специфические структуры были обнаружены в половых клетках на самых ранних стадиях развития. Так, например, в цитоплазме первичных половых клеток крыс содержится электронно-плотный гранулярно-фибрилярный материал – нюашь, или интермитохондриальный цемент [19].

В настоящее время установлено, что *Tudor*-содержащие белки имеют отношение к формированию частиц *nuage*, которые, как было показано позже, содержат также *piPHK*. *piPHK* обеспечивают регуляцию экспрессии как транспозонов, так и других генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровне. В процессах своего биогенеза *piPHK* взаимодействуют с белками *Piwi*-типа – *Piwi*, *Aub* (*aubergine*) и *Ago3* (*argonaute 3*), соответствующие белки у млекопитающих *MIWI*, *MILI*, и *MIWI2*, которые имеют ещё одно название – *PIWIL1*, *PIWIL2* и *PIWIL4*. Одна из предполагаемых ролей белков *TDRD* состоит в распознавании симметрично диметилированных по аргинину *Piwi*-белков и рекрутированию их к *nuage*-комплексу [3]. В клетках половой линии дрозофилы *Tudor*-домен имеет отношение также и к сборке полярных гранул, которые содержат белки *Tudor*, *Vasa*, *Staufen*, *Pgc* и *Aub*, а также *PHK* (*Oskar*, *Cyclin B* and *Hsp83*) [3, 20, 21].

На основании структурного и композиционного сходства было предположено, что хроматоидные тела в цитоплазме сперматогенных клеток млекопитающих являются аналогом полярных гранул [20]. Эти тела проходят в своём формировании три этапа: митохондриальную стадию, стадию конденсации и стадию созревания. Хроматоидные тела обнаружены в начале мейотической профазы, локализуется вблизи митохондрий обычно в сперматоцитах на стадии средней пахитены, окончательное созревание происходит в сперматиде [19]. На молекулярном уровне хроматоидные тела содержат *PHK* и различные, преимущественно связывающиеся с *PHK*, белки. Среди них обнаружено несколько белков, содержащих *Tudor*-домен, а именно *Tdrd1*, *Tdrd4*, *Tdrd6*, *Tdrd5* и *Tdrd7* [21].

Установлено, что у млекопитающих процессы *piPHK* активны, главным образом, в клетках гонад самцов, а белки *TDRD 1, 2, 4-7, 9, 12* задействованы в биогенезе *piPHK*, который состоит из двух этапов: первичного процессинга *piPHK*, имеющего место как в соматических клетках, так и в клетках половой линии, и вторичного процессинга, являющегося специфичным для гонад регуляторам транспозонов и защищающего геном от чрезмерной активности этих генетических элементов [3, 22]. При этом роль белков *Tdrd* состоит в доставке других белков, необходимых для реализации этого процесса, в *piPHK*-комплексы. В литературе

имеются сведения, указывающие на то, что, несмотря на присутствие разных *Tdrd* в *piPHK*-комплексах, функции отдельных представителей могут быть специфичными. Так, показано, что *Tdrd2* необходим для первичного процессинга *piPHK*, в то время как *Tdrd1* и *Tdrd12* существенны для вторичного биогенеза [22]. И хотя идентифицировано много белков *Tdrd*, взаимодействующих с белками *PIWI* или являющихся компонентами комплексов *piPHK*, данных по изучению точных молекулярных функций и механизмов специфичности их действия по отношению к лигандам, по мнению исследователей, недостаточно [23].

У человека гены *TDRD1*, *TDRD2*, *TDRD4*, *TDRD6*, *TDRD5*, *TDRD7*, *TDRD9* и *TDRD12* локализованы в локусах 10q26.11, 1q21, 13q12.13, 6p12.3, 1q24.2, 9q22.33, 14q32.33, 19q13.1 соответственно [http://www.genenames.org].

Как было отмечено выше, получены экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что *TDRD* являются существенными для развития клеток половой линии. Так, *TDRD1* был открыт как ген, экспрессируемый в сперматогенных клетках, но не в соматических клетках взрослых организмов. В настоящее время показано, что белок преимущественно локализован в интермитохондриальном цементе сперматоцитов и хроматоидных телах сперматид. На экспериментальных животных установлено, что мутации в *Tudor*-домене приводят к полной стерильности самцов, из-за дефектов в постнатальном сперматогенезе [24]. В этом году в литературе появились данные по изучению однонуклеотидных полиморфизмов в генах *ASZ1*, *PIWIL1*, *TDRD1* и *TDRD9*, вовлеченных в биогенез *piPHK*, у 342 мужчин с необструктивной азооспермией и у 493 контрольных индивидумов в китайской выборке. Было показано, что полиморфизм в гене *TDRD1* имеет отношение к детерминации риска по сперматогенным нарушениям, а полиморфизм rs77559927 этого гена ассоциируется с редуцированным риском [25].

В литературе имеются данные, указывающие на то, что при *TPMRSS2:ERG*-позитивном раке простаты у людей имеет место повышенная экспрессия *TDRD1* из-за изменения в паттерне метилирования в промоторе этого гена, вызванного транскрипционным фактором *ERG*. Эти данные, по мнению авторов работы, делают *TDRD1* возможной мишенью при разработке терапевтической стратегии для этого типа рака [26].

У мышей, дефицитных по белку *Tdrd6*, наблюдалась блокировка сперматогенеза на стадии круглых сперматид, увеличение количества сперматоцитов, круглых сперматид и нарушение строения хроматоидных тел в последних. Отмечено также изменение в экспрессии предшественников *miPHK*, что, по мнению авторов работы, может указывать на роль *Tdrd6* в контроле транскрипции и стабильности предшественников *miPHK* [21]. У человека усиленная экспрессия этого белка имеет место при раке толстой кишки.

Tdrd5,7 также локализируются в хроматоидных телах и синергично задействованы в регуляции активности ретротранспозонов в половых клетках. *Tdrd7* найден и в соматических клетках. Показано, что нарушение функций этого белка может приводить к дефектам

органогенеза. У человека *TDRD7* содержит 5 доменов *Tudor* и 3 домена *OST-HTH* (*Oscar-TDRD7-Helix-Turn-Helix*)/*LOTUS*, которые присоединяются к метилированным остаткам аргинина и *PHK* соответственно. Показано, что *TDRD7* необходим для посттранскрипционного контроля *mPHK*, играющих существенную роль в нормальном развитии хрусталика глаза. Мутации гена, кодирующего этот белок, вызывают врожденную аутосомно-рецессивную катаракту у детей и способствуют развитию глаукомы. На экспериментальных животных показано, что у дефицитных по этому белку особей происходит остановка сперматогенеза на стадии круглых сперматид и развивается катаракта, имеет место повышение внутриглазного давления и повреждение оптического нерва [27].

На экспериментальных животных показано, что *Tdrd12* также является существенным для сперматогенеза. Гомозиготные мутанты имели нарушение сперматогенеза на ранних стадиях развития, отмечены нарушения мейоза в сперматоцитах на стадии перехода зиготены в пахитену, отсутствие постмейотических круглых сперматид, наличие большого количества апоптозных клеток. Выявлены нарушения в регуляции экспрессии ретротранспозонов [22].

Ещё одним белком, экспрессируемым в яичке, является *TDRD4*. С целью поиска молекулярных маркеров для рака печени была изучена экспрессия *TDRD1*, 4 и 5 на уровне *mPHK* в различных тканях и при трёх типах рака печени: гепатоцеллюлярной карциноме, холангиокарциноме и комбинированной карциноме. Показано, что *TDRD4 mPHK* экспрессируется при всех типах опухолей. Экспрессия в печени не выявлена при вирусных инфекциях. В нормальных соматических тканях, за исключением яичка, эта *PHK* также отсутствует. По мнению исследователей *TDRD4* может рассматриваться как антиген *CT* (*cancer/testis*) для раков печени [28].

TDRD14A, TDRD14B, TDRD14C (гистоновые деметилазы JmjC)

Белки *TDRD14A* (*KDM4A*), *TDRD14B* (*KDM4B*), *TDRD14C* (*KDM4C*) – это лизин-специфичные деметилазы. Они известны также под другими названиями – *JMJD2A*, *JMJD2B* и *JMJD2C* [4]. Гены *TDRD14A*, *TDRD14B*, *TDRD14C* локализованы в локусах 1p34.1, 19p13.3, 9p24-p23 соответственно [http://www.genenames.org].

KDM4A, *KDM4B*, *KDM4C* относятся к семейству *JMJC*, которое у человека включает в себя 32 белка. В структуре белков *KDM4* наряду с 2-мя *Tudor*-доменами и доменом *JmjC* (*Jumonji C*), имеются домены *JmjN* (*Jumonji N*) и 2 *PHD* (*plant homeodomain*). *Tudor*-домены этих белков необходимы для присоединения к метилированным лизиновым остаткам гистонов *H3K4*, *H3K9* и *H4K20*, а домены *JmjC* и *JmjN* наделяют белки деметилазной активностью по отношению к триметилированным лизиновым остаткам гистонов *H3K9* и *H3K36* [3].

На модельных животных показано, что группа белков *KDM4* имеет отношение к механизмам эмбрионального развития. Так, *Dmel/Kdm4A* у *Drosophila melanogaster* необходим для нормального развития крыльев у самцов, детерминации пола и продолжительности жизни у них. Отсутствие этого белка

у *Caenorhabditis elegans* вызывает усиленный апоптоз клеток герминативной линии, а у *Mus musculus* – гипертрофию сердца в ответ на гипертрофические стимулы. Показано, что у человека группа белков KDM4 ассоциирована с различными онкологическими заболеваниями. Так, например, сверхэкспрессия *KDM4A*, *KDM4B*, *KDM4C* имеет место при раке молочной железы [3, 4].

TDRD21 (SETDB1), TDRD22 (UHRF), TDRD3, PCL

Метилирование ДНК по цитозиновым остаткам является одним из основных факторов её эпигенетической модификации. Белок *SETDB1* (*SET domain, bifurcated 1*), содержащий *Tudor*-домен, имеет отношение к данному процессу. Ген *TDRD21* локализован в локусе 1q21 [<http://www.genenames.org>]. К метилированию ДНК имеет отношение и белок *UHRF* (*ubiquitin-like, containing PHD and RING finger domains 1*), который благодаря способности его *Tudor*-доменов ассоциироваться с гистоном *H3K9me3* доставляет метилтрансферазу *DNMT1* (*DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1*) к хроматину и тем самым обеспечивает поддержание метилированного статуса ДНК в процессе репликации [3]. Ген *TDRD22* локализован в локусе 19p13.3 [<http://www.genenames.org>].

Ещё одним фактором, регулирующим транскрипционную активность, является модификация гистоновых хвостов, включая их метилирование, ацетилирование, убиквитинизацию и фосфорилирование. Ряд белков, содержащих *Tudor*-домен, распознают модификационные метки, такие как метилированный аргинин или лизин, и рекрутируют белки-эффекторы, которые, в свою очередь, обеспечивают активацию либо подавление активности хроматина. Некоторые из имеющих *Tudor*-домен белков могут также функционировать как белки-эффекторы. Гистоновые деметилазы *JmjC* были описаны выше. Ещё одним примером такого белка является *TDRD3* (*Tudor domain containing 3*). Так, этот белок может распознавать и специфично присоединяться к метилированным хвостам гистонов и активировать транскрипцию определенных участков ДНК. При изучении механизмов функционирования этого белка как коактиватора транскрипции было показано, что, благодаря наличию в его структуре *Tudor*-домена, он может присоединяться к метилированным *CARM1* (*co-activator-associated arginine methyltransferase 1*) сайтам *PHK*-полимеразы II. Имеются данные, указывающие на роль *CARM1* в механизмах дифференцировки таких клеточных типов как адипоциты, эпителиальные клетки легких, Т-клетки. Предполагается, что *CARM1* задействована в поддержании пролиферативного статуса нервных клеток, хондроцитов и плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток [29]. Также установлено, что *TDRD3* является компонентом комплекса *TOP1IB* (топоизомераза IIIB), в котором *TDRD3* обеспечивает доставку топоизомеразы IIIB к хроматину, где имеются метилированные сайты на гистонах *H4R3me2a* и *H3R17me2a*. Топоизомераза IIIB редуцирует негативную суперспирализацию ДНК и подавляет формирование R-петель на РНК, тем самым обеспечивая транскрипцию, защиту от по-

вреждений ДНК и снижение частоты хромосомных транслокаций. Так как нарушения в регуляции формирования R-петель *PHK* способствуют развитию ряда нейродегенеративных заболеваний, исследователи полагают, что увеличение количества этих структур при отсутствии *TDRD3* может способствовать пониманию механизма патогенеза таких заболеваний [30]. Ген *TDRD3* локализован в локусе 13q14.3 [<http://www.genenames.org>].

Среди белков, содержащих *Tudor*-домен, многие функционируют как репрессоры транскрипции. Благодаря наличию этого домена они могут рекрутировать метилтрансферазы либо сами обладать метилазной активностью по отношению к лизиновым остаткам гистонов. Среди них *PCL* (*Polycomb-like*), содержащий наряду с *Tudor*-доменом домены *PHD* (*plant homeodomain*). *PCL* является адаптором для доставки стержневых компонентов комплекса *PRC2* (*Polycomb repressive complex 2*) к хроматину.

TDRD16A (SMN)

SMN-белок кодируется геном *SMN* (*Survival motor neuron gene*), который был идентифицирован в 1995 г. как детерминирующий ген для спинальной мышечной атрофии (СМА) [5]. Ген этого белка располагается в локусе 5q13.2. *SMN*-белок локализуется в цитоплазме и ядре, причем ядерная форма белка входит, главным образом, в структуру так называемых гемм (*gemini of the coiled bodies*), которые часто связываются с ядерными кольцевыми телами – телами Кахалы (*Cajal bodies*). Последние являются местом сборки и модификации факторов транскрипции и процессинга малых ядерных РНК [6]. Показано, что геммы и тела Кахалы колокализуются в тканях взрослых организмов и культивируемых клетках, но располагаются отдельно в плодных тканях, причем как количество *SMN*, так и способность гемм и тел Кахалы к агрегации регулируется в эмбриональном развитии [6, 7]. Незначительное количество этого белка имеется также в ядерной плазме [6].

Имеющиеся данные литературы указывают на то, что *SMN* является частью мультикомпонентного комплекса, в состав которого помимо *SMN*, входит ряд дополнительных белков, таких как *Gemin2* (*SIP1*), *Gemin3/dp103* (*DEAD-box RNA helicase*), *Gemin4*, *Gemin5/p175* (*WD repeat protein*), *Gemin6*, *Gemin7*, *Gemin8* [6–13]. *SMN*-комплекс, в свою очередь, взаимодействует с рядом белков-субстратов. *Tudor*-домен содержится в центральной части *SMN*-белка (аминокислоты 90–160). Опубликованы данные по трехмерной структуре *Tudor*-домена, которая сходна по строению с трехмерной структурой *Sm*-белков. Это сходство обеспечивает формирование *SMN-Sm* комплексов, где *SMN* выполняет роль цитоплазматического чеперона, который, транзитивно присоединяясь к индивидуальным *Sm* и *Sm*-мультемерам, обеспечивает формирование стержневого гептамерного домена и способствует его взаимодействию с *мяРНК* [31, 32]. Таким образом, *SMN*-комплекс играет центральную роль в биогенезе сплайсосомных *мяРНК* (малые ядерные рибонуклеопротеиды).

Вероятно, что кроме сборки сплайсосомных *мяРНП* *SMN*-белок имеет отношение к биогенезу других *РНП*, многие из которых включают белки-субстраты, содержащие домены, обогащенные остатками аргинина и глицина (RG-rich domain) [6].

По данным Pellizzoni с соавт. [33], *SMN* взаимодействует с *РНК-геликазой А*, которая в свою очередь присоединяет полимеразу II, что указывает на роль *SMN* в сборке транскрипционного комплекса. Недавно установлено, что симметрично диметилированный остаток аргинина (*R1810me2s*) в карбокситерминальном домене *РНК*-полимеразы II рекрутирует *SMN*. *SMN* взаимодействует также с сенатаксином. Предполагается, что *R1810me2s*, *SMN* и сенатаксин являются компонентами пути **R-loop**, и контролируют терминацию транскрипции. Дефекты этого механизма могут способствовать развитию нейродегенеративных заболеваний, таких как, например, амиотрофический латеральный склероз [34].

SMN, по-видимому, имеет также отношение к сборке и активности *сноРНП* (малые ядрышковые РНП) и теломеразного комплекса [35].

Хотя первичным патоморфологическим дефектом СМА считается гибель моторных нейронов спинного мозга и ствола, вторично приводящая к атрофии мышц и респираторной недостаточности, недавно полученные на СМА-модельных животных данные и отдельные клинические наблюдения позволяют предположить, что первичный молекулярный дефект – дефицит *SMN*-белка – реализуется и в других органах. Понимание механизмов и времени такой реализации имеет огромное значение для разработки дизайна терапевтического воздействия на это тяжелейшее заболевание.

ARID4A

ARID4A (*AT rich interactive domain 4A*) известный также под названиями *RBBP1* (retinoblastoma-binding protein 1). Ген этого белка локализован в локусе 14q22.3. *ARID4A* является ядерным белком и экспрессируется повсеместно. Данный белок взаимодействует с белком ретинобластомы, который регулирует клеточную пролиферацию. Установлено, что *RBBP1* является супрессором лейкемии и других опухолей. Кроме того имеются данные, указывающие на роль этого белка в процессах дифференцировки остеобластов и мужской фертильности. Наряду с двойным Tudor-доменом *RBBP1* содержит домены *ARID*, *RBB1NT*, *CHROMO*. Предполагается, что эти участки белка могут действовать сообща в распознавании специфических участков хроматина, хотя сам по себе Tudor-домен белка *RBBP1* утратил способность узнавать метилированные гистоны. Показано также, что *RBBP1* может присоединяться к одинарной и двойной ДНК [36].

Таким образом, подытоживая сказанное выше, можно сделать следующие выводы:

Белки *TDRD*, обнаружены у многих эукариотов, включая растения, грибы, животных, где они играют существенную роль в процессах развития организмов, обеспечивая геномную стабильность, регуляцию транскрипционной активности хроматина, различные

аспекты метаболизма РНК, включая процессинг РНК и РНК-интерференцию. Мутации, приводящие к недостатку этих белков, могут приводить к различным нарушениям в гаметогенезе и эмбриогенезе и способствовать развитию ряда заболеваний.

TDRD реализует свои функции посредством присоединения к белкам, метилированным по аргинину или лизину, и служат фактором доставки других белков в различные надмолекулярные комплексы, способствуя сборке и стабильности последних. Однако, это лишь один из наиболее изученных механизмов реализации функций данных белков.

Белки *TDRD* обладают сродством к рибонуклеиновым кислотам.

Белки, содержащие Tudor-домены, могут иметь в своей структуре дополнительные каталитические домены важные для осуществления дополнительных эффекторных функций.

В одних и тех же мультибелковых комплексах может быть задействовано несколько различных белков, относящихся к классу *TDRD*. Однако, механизм их взаимодействия и специфичности по отношению к субстратам изучен недостаточно.

Литература

1. Boswell, R. E. and Mahowald A. P. Tudor, a gene required for assembly of the germ plasm in *Drosophila melanogaster* // Cell. – 1985. – Vol. 43. – P. 97–104.
2. Lasko, P. Tudor domain // Curr. Biol. – 2010. – Vol. 20, № 16. – P. 666–667.
3. Pek, J. W., Anand A., Kai T. Tudor domain proteins in development // Development. – 2012. – Vol. 139, № 13. – P. 2255–2266.
4. Shmakova, A., Batie M., Druker J., Rocha S. Chromatin and oxygen sensing in the context of JmjC histone demethylases // Biochem. J. – 2014. – Vol. 462. – P. 385–395.
5. Lefebvre, S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene // Cell. – 1995. – Vol. 80, № 1. – P. 155–165.
6. Gubitz, A. K., Feng W., Dreyfuss G. The SMN complex // Exp. Cell Res. – 2004. – Vol. 296. – P. 51–56.
7. Young, P. J., Le T. T., Dunckley M. et al. Nuclear Gems and Cajal (Coiled) bodies in fetal tissues: nucleolar distribution of the spinal muscular atrophy protein, SMN // Exp. Cell Res. – 2001. – Vol. 256. – P. 252–261.
8. Charroux, B., Pellizzoni L., Perkinson R. A. et al. Gemin 4: A novel component of the SMN complex that is found in both gems and nucleoli // J. Cell. Biol. – 2000. – Vol. 148, № 6. – P. 1177–1186.
9. Renvoise, B., Khoobarry K., Gendron M. C. et al. Distinct domains of the spinal muscular atrophy protein SMN are required for targeting to Cajal bodies in mammalian cells // J. Cell Sci. – 2006. – Vol. 119. – P. 680–692.
10. Wang, J., Dreyfuss G. Characterization of functional domains of the SMN protein in vivo // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 276, № 30. – P. 45387–45393.
11. Fischer, U., Liu Q., Dreyfuss G. The SMN-SIP1 complex has an essential role in spliceosomal snRNP biogenesis // Cell. 1997. – Vol. 90, № 6. – P. 1023–1029.
12. Liu, Q., Fischer U., Wang F., Dreyfuss G. The spinal muscular atrophy disease gene product, SMN, and its associated protein SIP1 are in complex with spliceosomal snRNP proteins // Cell. – 1997. – Vol. 90. – P. 1013–1021.
13. Buhler, D., Raker V., Luhrmann R., Fischer U. Essential role for the tudor domain of SMN in spliceosomal U snRNP

assembly: implications for spinal muscular atrophy // *Hum. Mol. Genet.* – 1999. – Vol. 8. – P. 2351–2357.

14. *Callebaut, I., Mornon J. P.* The human EBNA2 coactivator p 100: multidomain organization and relationship to the staphylococcal nuclease fold and to the tudor protein involved in *Drosophila melanogaster* development // *Biochem J.* – 1997. – Vol. 321. – P. 125–132.

15. *Li, C. L., Yang W. Z., Chen Y. P., Yuan H. S.* Structural and functional insights into human Tudor-SN, a key component linking RNA interference and editing // *Nucleic Acids Research.* – 2008. – Vol. 36, № 11. – P. 3579–3589.

16. *Ku, H. Y., Gangaraju V. K., Qi H., Liu N., Lin H.* Tudor-SN interacts with Piwi antagonistically in regulating spermatogenesis but synergistically in silencing transposons in *Drosophila* // *PLOS Genetics.* 2016. DOI:10.1371/journal.pgen.1005813.

17. *Blanco, M. A., Aleckovic M., Hua Y. et al.* Identification of staphylococcal nuclease domain-containing 1 (SND1) as a metadherin-interacting protein with metastasis-promoting functions // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286, № 22. – P. 19982–19992.

18. *Cppellari, M., Bielli P., Paronetto M. P. et al.* The transcriptional co-activator SND1 is a novel regulator of alternative splicing in prostate cancer cells // *Oncogene.* – 2014. – Vol. 33, № 29. – P. 3794–3802 (PubMed Abstract).

19. *Райцина, С. С.* Сперматогенез и структурные основы его регуляции. – М.: Наука. 1985. – С. 3–206.

20. *Patil, V. S., Anand A., Chakrabarti A., Kai T.* The Tudor domain protein Tapas, a homolog of the vertebrate Tdrd7, functions in the piRNA pathway to regulate retrotransposons in germline of *Drosophila melanogaster* // *BMC Biology.* – 2014. – Vol. 12, № 61. – P. 1–15.

21. *Vasileva, A., Tiedau D., Firooznia A. et al.* Tudor domain protein Tdrd6 is required for spermiogenesis, chromatoid body architecture and regulation of miRNA expression // *Curr. Biol.* – 2009. – Vol. 19, № 8. – P. 630–639.

22. *Pandey, R. R., Tokuzawa Y., Yang Z. et al.* Tudor domain containing 12 (TDRD12) is essential for secondary PIWI interacting RNA biogenesis in mice // *PNAS.* – 2013. – Vol. 110, № 41. – P. 16492–16497.

23. *Ku, H. Y., Lin H.* PIWI proteins and their interactors in piRNA biogenesis, germline development and gene expression // *Nat. Sci. Rev.* – 2014. – Vol. 1. – P. 205–218.

24. *Chuma, S., Hosokawa M., Kitamura K. et al.* Tdrd1/Mtr-1, a tudor-related gene, is essential for male germ-cell differentiation

and nuage/germinal granule formation in mice // *PNAS.* – 2006. – Vol. 103, № 43. – P. 15894–15899.

25. *Zhu, X. B., Lu J. Q., Zhi E. L. et al.* Association of a TDRD1 variant with spermatogenic failure susceptibility in the Han Chinese // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2016. (PubMed Abstract)

26. *Kacprzyk, L. A., Laible M., Andrasik T. et al.* ERG induces epigenetic activation of Tudor domain-containing protein 1 (TDRD1) in ERG rearrangement-positive prostate cancer // *PLOS ONE.* – 2013. – Vol. 8, № 3. – P. e59976.

27. *Lachke, S. A., Alkuraya F. S., Kneeland S. C. et al.* Mutations in the RNA granule component TDRD7 cause cataract and glaucoma // *Science.* – 2011. – Vol. 331. – P. 1571–1576.

28. *Yoon, H., Kim H. J., Park Y. N. et al.* Tudor domain-containing protein 4 as a potential cancer/testis antigen in liver cancer // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 224, № 1. – P. 41–46. (PubMed Abstract).

29. *Hubers, L., Valderrama-Carvajal H., Laframboise J. et al.* HuD interacts with survival motor neuron protein and can rescue spinal muscular atrophy-like neuronal defects // *Hum. Mol. Genet.* – 2011. – Vol. 20, № 3. – P. 553–579.

30. *Yang, Y., McBride K.M., Hensley S. et al.* Arginine methylation facilitates the recruitment of TOP3B to chromatin to prevent R-loop accumulation // *Mol. Cell.* – 2014. – Vol. 53, № 3. – P. 484–497.

31. *Mac Kenzie, A. E., Gendron N. H.* Tudor reign // *Nat. Struct. Biol.* – 2001. – Vol. 8, № 1. – P. 13–15.

32. *Selenko, P., Sprangers R., Stier G. et al.* SMN tudor domain structure and its interaction with the Sm proteins // *Nat. Struct. Biol.* – 2001. – Vol. 8, № 1. – P. 27–31.

33. *Pellizzoni, L., Charroux B., Rappsilber J. et al.* A functional interaction between the survival motor neuron complex and RNA polymerase II // *J. Cell. Biol.* – 2001. – Vol. 152, № 1. – P. 75–85.

34. *Zhao, D. Y., Gish G., Braunschweig U. et al.* SMN and symmetric arginine dimethylation of RNA polymerase II C-terminal domain control termination // *Nature.* – 2016. – Vol. 529, № 7584. – P. 48–53 (PubMed Abstract).

35. *Bachand, F., Boisvert F. M., Cote J. et al.* The product of the survival motor neuron (SMN) gene is a human telomerase-associated protein // *Mol. Biol. Cell.* – 2002. – Vol. 13. – P. 3192–3202.

36. *Gong, W., Wang J., Perrett S., Feng Y.* Retinoblastoma-binding protein 1 has an interdigitated double Tudor domain with DNA binding activity // *J. Biol. Chem.* – 2014. – Vol. 289, № 8. – P. 4882–4895.