

Авторы: Моргунова В.В., Кобеляцкая А.А., Калмыкова А.И.

РНК-связывающий белок Ars2 осуществляет подавление транскрипции теломерных повторов и мобильных элементов в зародышевой линии *Drosophila*.

У дрозофилы и человека РНК-связывающий белок Ars2 является негативным регулятором экспрессии теломерных повторов, что указывает на его консервативную теломерную роль, однако механизм действия Ars2 оставался невыясненным. В ходе выполнения работы был детально исследовано, как Ars2 влияет на экспрессию теломерных повторов и стабильность теломер в зародышевой линии дрозофилы. Анализ полногеномных данных выявил мощную активацию экспрессии теломерных повторов и некоторых семейств нетеломерных мобильных элементов при нокадауне Ars2, что сопровождалось декомпактизацией хроматина. Активация теломерных повторов и ретротранспозонов при нокадауне Ars2 происходила независимо от работы системы коротких РНК и предполагала наличие особого механизма. Было показано, что Ars2 предотвращает формирование РНК-ДНК гибридов (R-петель) в гуанин-богатых участках, формирующих G-квадруплексы, на теломерах и ретротранспозонах. R-петли провоцируют нестабильность ДНК, в том числе в G-богатых теломерных повторах. Это один из немногих известных на сегодняшний день механизмов, позволяющих распознавать особые свойства новообразующихся транскриптов и теломерной матрицы, важный для поддержания стабильности генома, особенно в клетках зародышевой линии.

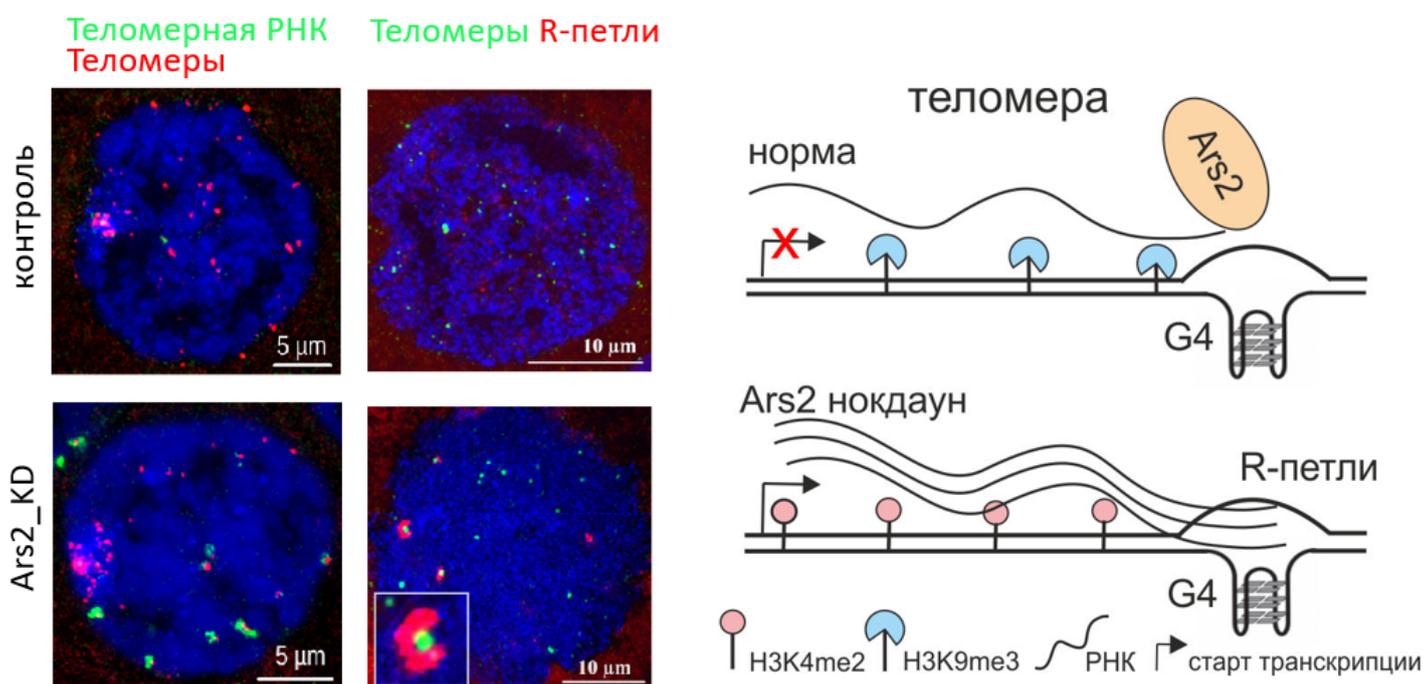


Рисунок 1 - нокадаун (KD) Ars2 приводит к накоплению теломерных РНК в теломерах с последующим образованием R-петель в ядрах герминальных клеток яичника дрозофилы. Модель справа иллюстрирует динамику изменения хроматина и транскрипции теломерного ретротранспозона HeT-A при нокадауне Ars2. Ars2 распознает теломерные РНК, образующие R-петли в G-богатых участках, формирующих G-квадруплексы (G4), способствуя гетерохроматинизации и подавлению транскрипции. Дефицит Ars2 приводит к накоплению насцентных теломерных РНК и формированию R-петель.

Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИБР РАН.

Авторы: Орлова Е.А., Абдыев В.К., Моргунова В.В., Щукина А.А., Кунгурцева А.Л., Извольская М.С., Минженкова М.Е., Витебская А.В., Калмыкова А.И.

Мутации гена POLR3A вызывают аномалии ядрышка и нарушение метаболизма теломеразной РНК в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках пациентов с синдромом преждевременного старения Видемана-Раутенштрауха.

Индукцированные плюрипотентные стволовые клетки, полученные от пациентов с синдромами преждевременного старения, а также их производные дифференцированные клетки, служат современной моделью старения человека, которая позволяет в условиях лабораторного эксперимента проследить начало, развитие и ускорение процесса старения. В работе были впервые получены и охарактеризованы иПСК от пациента с прогероидным синдромом Видемана-Раутенштрауха (ВРС), вызванным мутацией субъединицы РНК полимеразы III POLR3A. Мы показали, что иПСК ВРС сохраняют высокий уровень мутантного POLR3A, что приводит к аномалиям структуры ядрышка, нарушением биогенеза теломеразной РНК и высокому уровню повреждений ДНК в стволовых клетках при этом синдроме. Задержка теломеразной РНК в ядрышке, наблюдаемая в иПСК ВРС, может приводить к снижению эффективности работы теломеразы и, следовательно, влиять на удлинение теломер в стволовых клетках и стабильность генома. Данные признаки сходны с симптомами, наблюдаемыми при теломеропатиях, что является ярким подтверждением ключевой роли теломер в старении. Данная клеточная модель дает возможность исследовать самые начальные этапы старения на уровне стволовых клеток.



Рисунок 1 - в индуцированных плюрипотентных стволовых клетках человека, полученных от пациента с синдромом ускоренного старения Видемана-Раутенштрауха, наблюдается: повышенный уровень экспрессии POLR3A, нарушения структуры ядрышка и локализации теломеразной РНК, повреждения геномной ДНК.

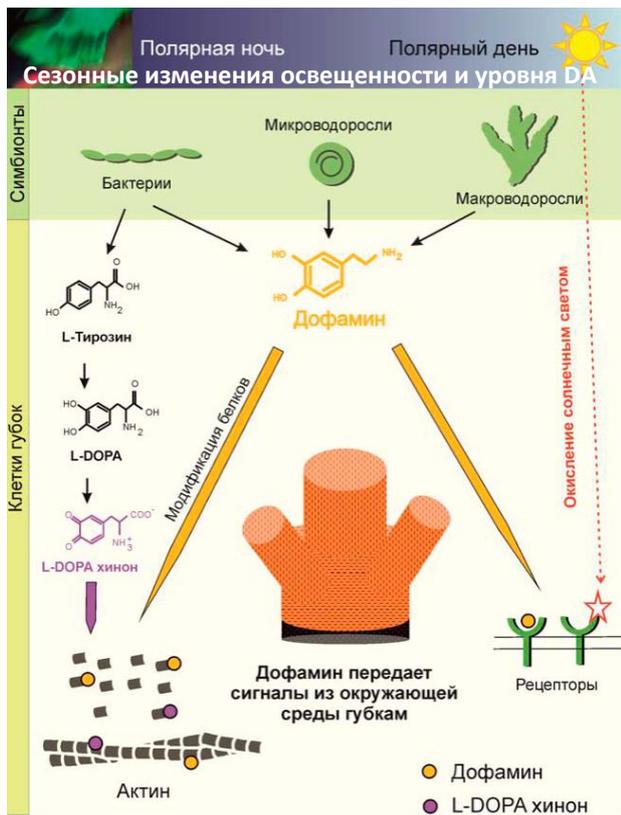
Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИБР РАН.

Orlova, E. A., Abdyev, V. K., Morgunova, V., Schukina, A. A., Kungurtseva, A. L., Vasiluev, P. A., Tabakov, V. Y., Vorontsova, E. O., Zinina, E. V., Izvol'skaia, M., Minzhenkova, M. E., Vitebskaya, A. V., Kalmykova, A. POLR3A mutations cause nucleolus abnormalities and aberrant telomerase RNA metabolism in induced pluripotent stem cells from Wiedemann-Rautenstrauch premature aging syndrome patient // *Biogerontology*. 2025. T. 26. S. 192. <https://doi.org/10.1007/s10522-025-10333-9>, Q1, IF 4,7

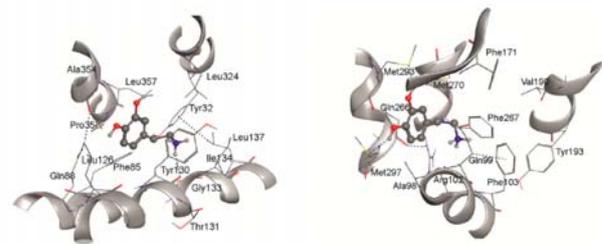
Авторы: Кравчук О.И., Люпина Ю.В., Фиошин А.Д., Никишина Ю.О., Мельникова В.И., Воронежская Е.Е., Адамейко К.И., Горностаев Н.Г., Игнатюк В.М., Соколова А.М., Русанова А.Н., Михайлов В.С.

Дофамин как древний регулятор клеточной пластичности у Арктических губок

Показано, что функции катехоламинов как регуляторов клеточной архитектуры и адаптации к стрессу возникли задолго до появления нервной системы и представляют собой древнюю, консервативную черту всех многоклеточных животных. Впервые выявлена сезонная динамика дофамина (DA) у Арктической морской губки *Halisarca dujardini*. Метагеномный анализ микробиома выявил симбионтов (бактерии и макроводоросли), ферментные системы которых используются губками (класс Demospongiae) для синтеза DA. Молекулярный докинг позволил обнаружить у морских губок белки, аналогичные GPCR родопсиновым рецепторам позвоночных, способные связывать DA с высоким сродством. Связывание DA с рецептором является редокс-чувствительным, что позволяет связать изменения освещённости и окислительного стресса с внутриклеточной сигнализацией. Важным открытием работы стало доказательство посттрансляционного моноамилирования актина, что напрямую влияет на динамику цитоскелета, обеспечивая структурную перестройку тканей в ответ на сезонные изменения. Выявленные колебания уровня DA в клетках и количества модифицированного актина на протяжении года являются частью древнего механизма, связывающего организм с окружающей средой и позволяющего древним многоклеточным тонко адаптироваться к экстремальным условиям Арктики.

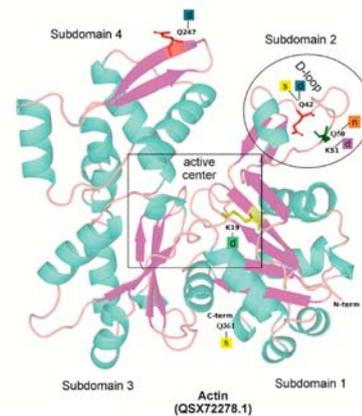


Родопсин-подобные GPCR рецепторы губок



G-protein coupled receptor 3
H. dujardini PV768534

G-protein coupled receptor 4
H. dujardini PV768535



Модель конформационных изменений дофаминилированного актина

Рисунок 1 - Дофамин, синтезируемый симбионтами Арктической губки *Halisarca dujardini*, участвует в сезонной регуляции метаболических процессов. Белки губок способны связывать дофамин, аналогично GPCR-рецепторам позвоночных. Моноамилирование приводит к формированию актина с измененной динамикой.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ №25-14-00131 с использованием оборудования ЦКП ИБР РАН.

Kravchuk O.I., Finoshin A.D., Nikishina Y.O., Melnikova V.I., Kublanov I.V., Sutormin D.A., Rusanova A.N., Ri M.T., Isaev A.B., Mikhailov K.V., Ziganshin R.H., Adameyko K.I., Anashkina A.A., Ignatyuk V.M., Gornostaev N.G., Voronezhskaya E.E., Sokolova A.M., Mikhailov V.S., Lyupina Y.V.* Evolutionary conservation of dopamine-mediated cellular plasticity in Arctic sponges (Porifera) // *Front Mol Biosci.* 2025. Vol. 12. Art. no. 1671771. Published: 17 Nov. DOI: 10.3389/fmolb.2025.1671771. Q1 *- автор для переписки