

*Шематорова Е.К., Шпаковский Д.Г., Словохотов И.Ю., Шаршавина Е.А., Долудин Ю.В., Шпаковский Г.В.*

## **Уникальные для человека формы РНК-полимеразы II и их роль в возникновении рода *Homo* и эволюции нашего вида**

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков

М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», г. Москва, Россия

Происхождение и эволюция нашего вида (*Homo sapiens*) представляет собой одну из важнейших нерешённых проблем современной науки. Бурное развитие сравнительной геномики фактически привело к подтверждению гипотезы Сусуму Оно (Susumu Ohno) о том, что, основным молекулярным механизмом прогрессивной эволюции сложных геномов являются сегментные дупликации, способствующие возникновению новых генных семейств. Применительно к антропогенезу наибольший интерес представляют относительно недавние, специфичные для высших приматов, дупликации [Marques-Bonet T. et al., Nature, 2009. v. 457, No. 7231, p. 877-881 (2009)].

Ранее мы показали, что специфичные для эволюционной линии рода *Homo* сегментные дупликации давностью ~6 и 2 Муа (миллионов лет назад) привели к формированию у человека генов *POLR2J2* и *POLR2J3*, при экспрессии которых синтезируется ряд новых белковых изоформ незаменимой субъединицы РНК-полимеразы II hRPB11 (*POLR2J*), прежде всего уникальные для протеома человека минорные субъединицы hRPB11 $\alpha$  (hRPB11 $\alpha$ ) и hRPB11 $\beta$  (hRPB11 $\beta$ ) [Шематорова Е.К. и др., Цитология, т. 55, № 4, 172-177 (2013)].

Нами установлен практически полный спектр взаимодействий (интерактом) этих белков в нервной (эмбриональный мозг), лимфоидной (клеточная линия Jurkat) и эпителиальной (клеточная линия HeLa) тканях человека, который фактически подтвердил существование у *Homo sapiens* особых форм РНК-полимеразы II, формирующих комплексы генной экспрессии с новыми, слегка видоизменёнными функциями: на примере взаимодействия различных изоформ субъединицы hRPB11 (основной и двух минорных) с субъединицами hRPB3 и hRPB6 в составе комплексов РНК-полимеразы II человека показаны принципиальные различия в структуре этих трёх комплексов основного фермента аппарата транскрипции человека [Шематорова Е.К. и др., Цитология, т. 56, № 9, 690-692 (2014)].

Обнаруженные нами новые формы РНК-полимеразы II с минорными субъединицами hRPB11 $\alpha$  (hRPB11 $\alpha$ ) и/или hRPB11 $\beta$  (hRPB11 $\beta$ ) в своём составе, благодаря взаимодействию с белковыми факторами инициации трансляции (прежде всего eIF3m) или человек-специфическим компонентом COMMD4d [Шематорова Е.К. и др., Цитология,

т. 55, № 4, 172-177 (2013)] совсем недавно открытого комплекса Командир (Commander) [Mallam A.L. & Marcotte E.M., Cell Syst., v. 4, N 5, p. 483–494 (2017)] способны обеспечить как эффективный транспорт вновьсинтезированных ими мРНК к транслирующим рибосомам, так и последующий быстрый везикулярный транспорт синтезирующихся белков к местам их конечной дислокации – например, рецепторов на поверхность соответствующих синаптических мембран [Шематорова Е.К. и др., *Цитология*, т. 55, № 4, с. 172-177 (2013); *Цитология*, т. 57, № 9, 665-666 (2015)]. Получены данные в пользу того, что и деградация комплексов РНК-полимеразы II *Homo sapiens*, содержащих основную (hRPB11a) или минорные (hRPB11b $\alpha$  и hRPB11b $\beta$ ) изоформы субъединицы hRPB11 (POLR2J) в своём составе, происходит разными путями, и что комплексы РНК-полимеразы II с минорными изоформами важны прежде всего в процессах кортикогенеза и гематопоэза, т.е. в функционировании нервной и иммунных тканей человека. Обнаружена повышенная экспрессия мРНК, кодирующих минорные субъединицы hRPB11 (прежде всего hRPB11b $\beta$ ), в некоторых видах рака, что открывает перспективу разработки новых подходов к диагностике и мониторингу ряда онкологических заболеваний человека (лимфома, карцинома, амеланотическая меланома, ретинобластома, нейробластома, глиобластома).

Установлено, что РНК-полимеразные комплексы с минорными изоформами субъединицы hRPB11 (POLR2J) синтезируют одну из форм мРНК гена *CLN3* человека, мутации в котором приводят к возникновению ювенильной формы нейронального липофусциноза (болезнь Баттена). Предложена гипотеза, объясняющая молекулярный механизм развития этого до сих пор неизлечимого нейродегенеративного заболевания [Shematorova E.K. et al., *Biology Direct*, v. 13 (1): 19 (2018)].