

FUNCIONES DE LAS COHESINAS Y MOSQUETONES DE ESCALADA EN MONTAÑA: UN ASUNTO DE SEGURIDAD

José Luis Barbero Esteban

Departamento de Biología Molecular y Celular.

Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC)

RESUMEN

La segregación cromosómica durante la división celular es uno de los procesos con más riesgo en la vida celular, parecido a la escalada en montaña, errores en su control y regulación frecuentemente producen consecuencias fatales. Como aneuploidía, cáncer y muerte celular. Parecido a la escalada existen herramientas para mantener la seguridad como los mosquetones y las cuerdas, las células poseen moléculas para asegurar la correcta progresión de la vida celular. De este modo, los mosquetones/escalada como herramientas serían el complejo cohesinas/reguladores del complejo. las cuerdas de escalada serían las cromátidas hermanas y las correctas funciones de estas moléculas aseguran la correcta segregación del material genético y la estabilidad genómica.

1. OPINIÓN

La integridad del material genético durante la división celular requiere que después de la replicación, las dos moléculas de DNA permanezcan correctamente unidas hasta la transición metafase/anafase. Esta función cohesiva es también esencial para reparar cualquier posible daño en el DNA y preservar la euploidía en las células hermanas. El mantenimiento de la cohesión de cromátidas hermanas es llevado a cabo por el complejo proteico denominado cohesinas con una estructura similar al mosquetón de montaña, el cual puede cerrarse o abrirse dependiendo del requerimiento en el ciclo celular (Figura1). Sin embargo, en los años posteriores a su descubrimiento, se ha revelado que el complejo de cohesinas tiene más funciones que la segregación cromosómica controlando la estabilidad genómica y regulado por otras proteínas denominadas reguladores de cohesinas. Algunas proteínas reguladoras interactúan con el complejo de cohesinas y controlan la apertura/cierre del anillo similar al mecanismo que controla la apertura y el cierre del mosquetón de seguridad en montaña (Figura1) PDS5A, PDS5B, WAPL, Sororina y Eco/ESCO. Otros reguladores como SGO1, SGO2, CTCF, MEDIATOR, gammaH2AX son específicos compañeros de las cohesinas para diferentes funciones (Figura2A). Similarmente, los mosquetones se usan con diferentes herramientas dependiendo de los requerimientos específicos para la escalada, roca, hielo, ascensión descenso, etc. (figura 2B). La inicial revisión sobre el complejo de cohesinas, su estructura y función esta en la referencia 1.

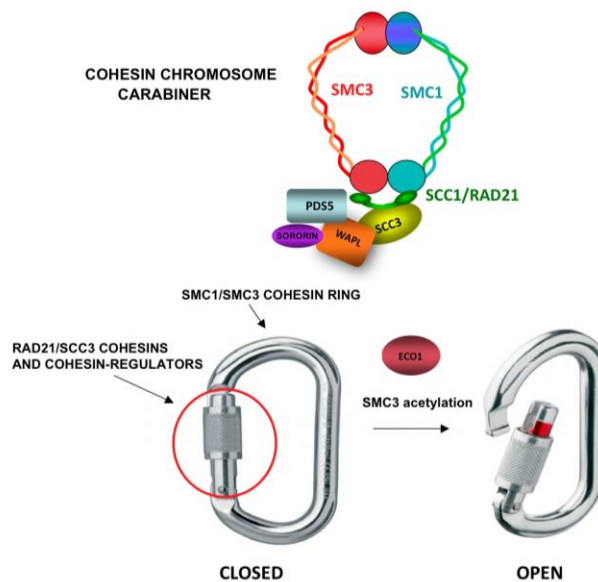


Figura 1. Complejo de cohesinas, el mosquetón de los cromosomas. Comparación del anillo del complejo de cohesinas formado por las subunidades SMC1, SMC3, SCC1, SCC3 y el mosquetón. Las proteínas reguladoras PDS5, WAPL, ECO1/ESCO y Sororina están implicadas en el control de la seguridad de los mecanismos de apertura/cierre del anillo de cohesinas. La acetiltransferasa que acetila la SMC3 denominada ECO1 en levadura y sus homólogos en mamíferos ESCO1 y ESCO2. Previamente la similitud del anillo de cohesinas con el mosquetón de montaña ha sido publicada por otros autores (21-23).

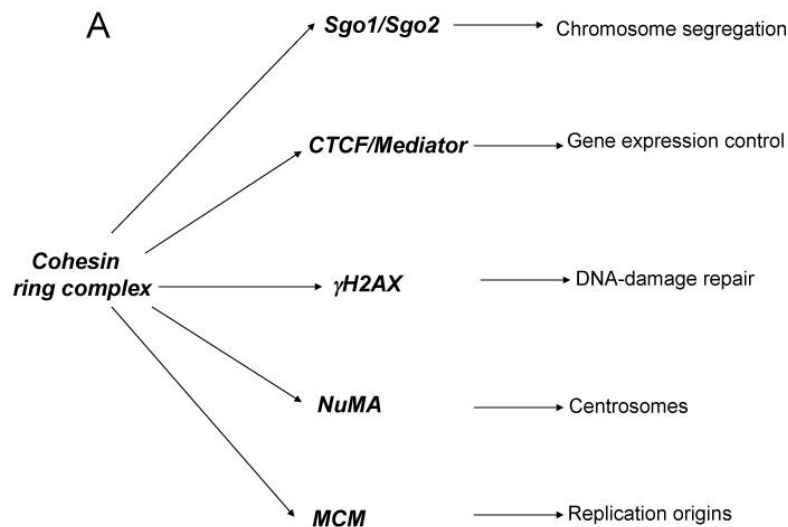


Figura 2. Diferentes proteínas reguladoras de cohesinas en diversas funciones de las cohesinas. A. Ejemplos de algunas proteínas requeridas para el metabolismo del complejo de cohesinas. Shugosina SGO1/2 protegen la cohesión centromérica durante la segregación cromosómica en mitosis y meiosis (24). CTCF es una proteína que interacciona con el complejo de cohesinas para mediar el aislamiento transcripcional (25-27). Las cohesinas colaboran con el factor MEDIATOR en el control de la expresión génica (28). GammaH2AX es una versión fosforilada de la histona H2AX, que facilita la reparación del DNA por el reclutamiento del complejo de cohesinas en el lugar del daño en el DNA (29). Hay un reclutamiento específico de cohesinas en el huso polar a través de la asociación con centrosomas e interacción con proteína nuclear Numa (30). La proteína MCM Minichromosome maintenance protein complex interacciona con las cohesinas en los orígenes de replicación (31). B. Ejemplos de diferentes herramientas en escalada, ascender, descender, hielo etc, usados en diferentes formas de escalada.

El mecanismo general en las funciones de complejo de cohesinas es abrazar las fibras de DNA para crear localmente las estructuras de cromatina requeridas para procesos específicos. Durante estos mecanismos es esencial la carga del complejo de cohesinas a la cromatina y el control de su apertura/cierre del anillo. La función de SCC2/SCC4 complejo de adherinas es la carga al DNA, y las proteínas ESCO, PDS5, WAPL y Sororina están implicadas en la apertura/cierre del anillo (figura3).

2. PATOLOGÍAS HUMANAS CAUSADAS POR FALLOS EN LA FUNCIÓN DE LAS COHESINAS

La proteína homóloga a SCC2 adherina denominada NIPBL necesaria para la carga a la cromatina esta mutada en el síndrome Cornelia de Lange (CdLS) OMIM: 122470, 300590, 610759) [2] and [3] que es un múltiple desorden neuronal que exhibe dimorfismo facial, retraso mental, demora de crecimiento y anomalías en miembros. Además, estudios posteriores en pacientes con esta enfermedad se han detectado mutaciones en SMC1 (4,5) y SMC3 (5) cohesinas.

El síndrome de Roberts SC phocomelia (RBS; OMIM: 268300) es un desorden autosómico recesivo. Pacientes con esta enfermedad presentan anomalías craneofaciales, retraso de crecimiento y reducción de extremidades. Células de estos pacientes muestran pérdida de cohesión en regiones de la heterocromatina alrededor de los centrómeros y del brazo largo del cromosoma Y (6). Vega et al. (7) describen que RBS es causado por mutación en la proteína ESCO2, requerida para el establecimiento de la cohesión en la fase S (figura3) (8)- Deficiencia en la proteínas PDS5A y PDS5B resultan en el desarrollo de algunas anomalías similares a CDLS (9) en ratones, sin embargo estudios en pacientes CDLS humanos no se han encontrado mutaciones en PDS5A (10). Basados en la pérdida de PDS5B en algunos tipos de cáncer, Denes et al. (11) sugieren que PDS5B tiene un papel biológico en la diferenciación de células madre y en carcinoma embrionario. Por otra parte, PDS5A esta sobreexpresada en gliomas, caracterizados por alto grado de inestabilidad cromosómica (12). WAPL está también caracterizada como oncogen en cáncer de cuello uterino inducido por el virus del papiloma humano HPV (13,14). La proteína Sororina ha sido identificada como un gen regulado al alza en varios cáncer de pulmón (15).

Estos resultados son un ejemplo de la importancia de la función de las cohesinas en la dinámica cromosómica en general afectando a la segregación cromosómica, reparación del DNA expression génica y más (16-20).

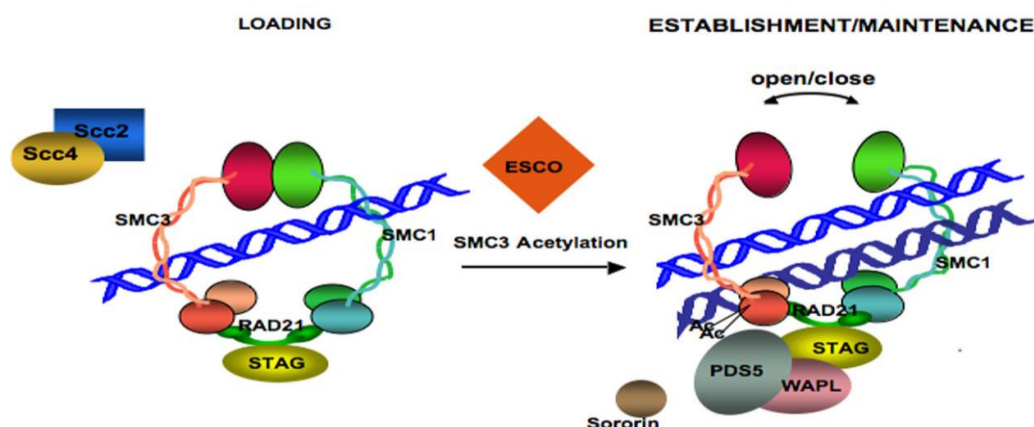


Figura 3. Modelo de la modulación del anillo de cohesinas en la replicación del DNA. El complejo de adherinas SCC2/SCC4 es requerido para la carga del complejo de cohesinas en los cromosomas. Durante la replicación, la acetilación de dos lisinas de SMC3 realizada por Eco/ESCO acetiltransferasa regula la apertura/cierre del anillo de cohesinas y PDS5, WAPL y Sororina contribuyen al mantenimiento de la cohesión.

3. OBSERVACIONES FINALES

Tres tipos de investigación han mostrado muchos resultados de la esencialidad del complejo de cohesinas, Estudios estructurales del complejo de cohesinas y su interacción con proteínas reguladoras en diferentes funciones de las cohesinas, generación y caracterización de modelos knockout y knockdown para ver el papel bilógico in vivo de las cohesinas y sus reguladores y la identificación de las alteraciones moleculares en cohesinas y sus reguladores en pacientes de cohesinopatías, anuploidías y cáncer, lo cual permite determinar la relación entre la dinámica de las cohesinas y la patología. Estos numerosos estudios en estas áreas muestran que el metabolismo del anillo de cohesinas es esencial para la vida celular, similar a la esencialidad del mosquetón de montaña como herramienta para la seguridad en la montaña. Igualmente, las proteínas reguladoras contribuyen a esa seguridad igual que las herramientas de escalada que interaccionan con el mosquetón (Figura 2B).

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Nasmyth K, Haering CH: Cohesins: its roles and mechanisms. *Annu. Rev. Genet.* 2009, 43:525-558.
2. Krantz ID, McCallum J, DeScipio C, Kaur M, Gillis LA, Yaeger D, Jukofsky L, Wasserman N, Bottani A, Morris CA, Nowaczyk M., Toriello H., Bamshad MJ, Carey JC, Rappaport E, Kawauchi S, Lander AD, Calof AL, Li HH, Devoto M, Jackson LG: Cornelia de Lange syndrome is caused by mutations in NIPBL, the human homolog of *Drosophila melanogaster* Nipped-B. *Nat. Genet.* 2004, 36:631-635.
3. Tonkin ET, Wang TJ, Lisgo S, Bamshad MJ, Strachan T: NIPBL, encoding a homolog of fungal Scc2-type sister chromatid cohesion proteins and fly Nipped-B, is mutated in Cornelia de Lange syndrome. *Nat Genet.* 2004, 36:636-641.
4. Musio A, Selicorni A, Focarelli ML, Gervasini C, Milani D, Russo S, Vezzoni P, Larizza, L: X-linked Cornelia de Lange syndrome owing to SMC1L1 mutations. *Nat. Genet.* 2006, 38:528-530.
5. Deardorff MA, Kaur M, Yaeger D, Rampuria A, Korolev S, Pie J, Gil-Rodríguez C, Arnedo M, Loey B, Kline AD, Wilson M, Lillquist K, Siu V, Ramos FJ, Musio A, Jackson LS, Dorsett D, Krantz ID: Mutations in cohesin complex members SMC3 and SMC1A cause a mild variant of cornelia de Lange syndrome with predominant mental retardation. *Am. J. Hum. Genet.* 2007, 80:485-494.
6. Van Den Berg DJ, Francke U: Roberts syndrome: a review of 100 cases and a new rating system for severity. *Am. J. Med. Genet.* 1993, 47:1104-1123.
7. Vega H, Waisfisz Q, Gordillo M, Sakai N, Yanagihara I, Yamada M, van Gosliga D, Kayserili H, Xu C, Ozono K, Jabs EW, Inui K, Joenje H: Roberts syndrome is caused by mutations in ESCO2, a human homolog of yeast ECO1 that is essential for the establishment of sister chromatid cohesion. *Nat. Genet.* 2005, 37:468-470.
8. Gordillo M, Vega H, Trainer AH, Hou F, Sakai N, Luque R, Kayserili H, Basaran S, Skovby F, Hennekam RC, Uzielli ML, Schnur RE, Manouvrier S, Chang S, Blair E, Hurst JA, Forzano F, Meins M, Simola KO, Raas-Rothschild A, Schultz RA, McDaniel LD, Ozono K, Inui K, Zou H, Jabs EW: The molecular mechanism underlying Roberts syndrome involves loss of ESCO2 acetyltransferase activity. *Hum. Mol. Genet.* 2008, 17:2172-2180.
8. Zhang B, Jain S, Song H, Fu M, Heuckeroth RO, Erlich JM, Jay PY, Milbrandt J: Mice lacking sister chromatid cohesion protein PDS5B exhibit developmental abnormalities reminiscent of Cornelia de Lange syndrome. *Development* 2007, 134:3191-3201.
9. Zhang B, Chang J, Fu M, Huang J, Kashyap R, Salavaggione E, Jain S, Kulkarni S, Deardorff MA, Uzielli ML, Dorsett D, Beebe DC, Jay PY, Heuckeroth RO, Krantz I, Milbrandt J: Dosage effects of cohesin regulatory factor PDS5 on mammalian development: Implications for cohesinopathies. *PLoS ONE* 2009, 4:e5232.
10. Oliver C, Bedeschi MF, Blagowidow N, Carrico CS, Cereda A, Fitzpatrick DR, Gervasini C, Griffith GM, Kline AD, Marchisio P, Moss J, Ramos FJ, Selicorni A, Tunnicliffe P, Wierzba J,

- Hennekam RC: Cornelia de Lange syndrome: Extending the physical and Psychological phenotype. *Am. J. Med Genet.* 2010, 152A:1127-1135.
11. Denes V, Pilichowska M, Makarovskiy A, Carpinito G, Geck P: Loss of a cohesin-linked suppressor APRIN (Pds5b) disrupts stem cell programs in embryonal carcinoma: an emerging cohesin role in tumor suppression. *Oncogene* 2010, 29:3446-3452.
 12. Hagemann C, Weigelin B, Schommer S, Schulze M, Al-Jomah N, Anacker J, Gerngras S, Kühnel S, Kessler AF, Polat B, Ernestus RI, Patel R, Vince GH: The cohesin-interacting protein, precocious dissociation of sisters 5A/sister chromatid cohesion protein 112, is up-regulated in human astrocytic tumors. *Int. J. Mol. Med.* 2011, 27:39-51.
 13. Ohbayashi T, Oikawa K, Yamada K, Nishida-Umehara C, Matsuda Y, Satoh H, Mukai H, Mukai K, Kuroda M: Unscheduled overexpression of human WAPL promotes chromosomal instability. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007, 356:699-704.
 14. Oikawa K, Akiyoshi A, Tanaka M, Takanashi M, Nishi H, Isaka K, Kiseki H, Idei T, Tsukahara Y, Hashimura N, Mukai K, Kuroda M: Expression of various types of alternatively spliced WAPL transcripts in human cervical epithelia. *Gene* 2008, 423:57-62.
 15. Nguyen MH, Koinuma J, Ueda K, Ito T, Tsuchiya E, Nakamura Y, Daigo Y: Phosphorylation and activation of cell division cycle associated 5 by mitogen-activated protein kinase play a crucial role in human lung carcinogenesis. *Cancer Res.* 2010, 70:5337-5347.
 16. Liu J, Krantz ID: Cornelia de Lange syndrome, cohesin, and beyond. *Clin Genet.* 2009, 76:303-14.
 17. Barbero JL: Cohesins: chromatin architects in chromosome segregation, control of gene expression and much more. *Cell Mol Life Sci.* 2009, 66:2025-35.
 18. Bose T, Gerton JL: Cohesinopathies, gene expression, and chromatin organization. *J Cell Biol.* 2010, 189:201-10.
 19. Barbero JL: Sister Chromatid Cohesion Control and Aneuploidy. *Cytogenet Genome Res.* 2011, 133:223-233.
 20. Xu H, Tomaszewski JM, McKay MJ: Can corruption of chromosome cohesion create a conduit to cancer? *Nat Rev Cancer.* 2011, 11:199-210.
 21. Haering CH, Nasmyth K: Building and breaking bridges between sister chromatids. *Bioessays* 2003, 25:1178-1191.
 22. Gruber S, Arumugam P, Katou Y, Kuglitsch D, Helmhart W, Shirahige K, Nasmyth K: Evidence taht loading of cohesin onto chromosomes involves opening of its SMC hinge. *Cell* 2006, 127:523-537.
 23. Peters JM, Bhaskara V: Cohesin acetylation: from antiestablishment to establishment. *Mol. Cell.* 2009, 34:1-2.
 24. Kitajima TS, Kawashima SA, Watanabe Y: The conserved kinetochore protein shugoshin protects centromeric cohesion during meiosis. *Nature.* 2004, 427:510-7.
 25. Parelho V, Hadjur S, Spivakov M, Leleu M, Sauer S, Gregson HC, Jarmuz A, Canzonetta C, Webster Z, Nesterova T, Cobb BS, Yokomori K, Dillon N, Aragon L, Fisher AG, Merkenschlager M: Cohesins functionally associate with CTCF on mammalian chromosome arms. *Cell* 2008, 132:422-33.
 26. Wendt KS, Yoshida K, Itoh T, Bando M, Koch B, Schirghuber E, Tsutsumi S, Nagae G, Ishihara K, Mishiho T, Yahata K, Imamoto F, Aburatani H, Nakao M, Imamoto N, Maeshima K, Shirahige K, Peters JM: Cohesin mediates transcriptional insulation by CCCTC-binding factor. *Nature.* 2008, 451:796-801.
 27. Stedman W, Kang H, Lin S, Kissil JL, Bartolomei MS, Lieberman PM: Cohesins localize with CTCF at the KSHV latency control region and at cellular c-myc and H19/Igf2 insulators. *EMBO J.* 2008, 27:654-66.
 28. Kagey MH, Newman JJ, Bilodeau S, Zhan Y, Orlando DA, van Berkum NL, Ebmeier CC, Goossens J, Rahl PB, Levine SS, Taatjes DJ, Dekker J, Young RA: Mediator and cohesin connect gene expression and chromatin architecture. *Nature* 2010,467:430-5.
 29. Lowndes NF, Toh GW: DNA repair: the importance of phosphorylating histone H2AX. *Curr Biol.* 2005, 15:R99-R102.

30. Kong X, Ball AR Jr, Sonoda E, Feng J, Takeda S, Fukagawa T, Yen TJ, Yokomori K: Cohesin associates with spindle poles in a mitosis-specific manner and functions in spindle assembly in vertebrate cells. *Mol Biol Cell*. 2009, 20:1289-301.
31. Guillou E, Ibarra A, Coulon V, Casado-Vela J, Rico D, Casal I, Schwob E, Losada A, Méndez J: Cohesin organizes chromatin loops at DNA replication factories. *Genes Dev*. 2010, 24:2812-22.