

## Механизми на редките болести

(от структурни промени в генома до функционални последици)

**Проф. Стефан Димитров**

**Институт по молекулярна биология, София/Institute of Advanced Biosciences, Grenoble**

Редките заболявания се считат за редки, когато засягат един човек на 2000, т.е. повече от 3 милиона Французи и поне 30 милиона европейци. Към днешна дата са идентифицирани 7-8 000 редки заболявания и огромното мнозинство е от неизвестен произход. Повече от 90% от редките заболявания са без лечение. Редките болести са основна заплаха за човешкото здраве и разбирането на молекулярната етиология на редките заболявания е от първа необходимост.

Тук първоначално ще представя накратко някои от нашите данни за механизма на Синдрома на Рет (RS), много тежко рядко неврологично заболяване. Генетичната причина за заболяването се определя като загуба на функция на метил CpG свързващ протеин 2 (MeCP2). Независимо от това, точният механизъм за това как загубата на функция на този протеин причинява това опустошително заболяване не беше много ясен. За разлика от съществуващата догма, която твърди, че MeCP2 се свързва с CpG съдържащи последователности, ние наблюдавахме, че MeCP2 специфично разпознава и свързва както *in vitro*, така и *in vivo* хидроксиметилирани CA повтори. Освен това, ние демонстрирахме нова функция на MeCP2 като хромозомен организатор на дълги разстояния, особено в хроматиновите домейни, свързани с ядрената ламина (LAD), която е областта на вътрешната повърхност на ядрената мембрана. Следователно MeCP2, описан по-рано като транскрипционен репресор, също организира 3D хроматинова архитектура и синдромът на Rett наистина е епигенетично заболяване.

След това ще опиша нов работен подход за дешифриране на молекулярната етиология на редките заболявания и приложението на този работен процес при анализиране на молекулярния произход на синдрома на Рахман (RMNS). RMNS е

наскоро описано нарушение на развитието, причинено от мутации на изместване на рамката в линкер хистон H1.4, които произвеждат пресечен C-терминален домен (CTD) с намален положителен заряд. Открихме, че мутацията индуцира нуклеозомните масиви да приемат по-разширена, гъвкава конформация, проявяваща поведение на разделяне на фазите, подобно на тези, при които липсва H1.4. Симулациите на молекулярната динамика, подкрепени от FRET анализ, показват, че мутиралата CTD разпознава по-къса гължина на линкерна ДНК, което води до по-отворена нуклеозомна конформация. Съответно, мутацията значително увеличава мобилността на H1.4 в клетъчните ядра. Комбинираните данни предполагат, че RS мутациите променят генната експресия по време на развитието чрез насърчаване на релаксирано състояние на хроматин. Това предположение беше допълнително подкрепено от серия от експерименти на ниво геном чрез използване на кохорта от "omics" подходи, включително ATAC-seq, RNA-seq и ChIP.

И накрая, ще обобща накратко целите и предварителните данни за нов проект, фокусиран върху много ранното начало на възпалителни заболявания на червата (VEO-IBD). Данните сочат към идентифицирането на нови варианти, работещи във VEO-IBD.

## References

1. Voopathi, R. et al, submitted
2. Ibrahim A. et al., Science 2021, Jun 25;372(6549) :eabd5581.
3. Garcia-Saez I. et al., Mol. Cell, 2018 Dec 6;72(5):902-915.e7.
4. Bednar J. et al. , Mol Cell., 2017, May 4;66(3):384-397.e8.