

## LAS COHESINAS: COMPLEJO PROTEICO ESENCIAL EN LA ARQUITECTURA CROMOSÓMICA

*Jose Luis Barbero Esteban*

*Departamento de Biología Molecular y Celular.*

*Centro de Investigaciones Biológicas Margarita Salas (CSIC)*

### RESUMEN

El complejo proteico multifuncional denominado inicialmente cohesinas remodela la estructura de la cromatina en diferentes procesos celulares esenciales tales como segregación cromosómica durante la división celular en mitosis y meiosis, formación de heterocromatina, reparación de DNA, iniciación de la replicación del DNA y regulación de la expresión génica (Figura 1) Barbero JL (1). El control de la asociación/disociación del complejo de cohesinas a la cromatina es regulada por otras proteínas denominadas proteínas reguladoras del complejo de cohesinas, las cuales se han descubierto un gran número en las últimas décadas y sigue investigándose sobre nuevas proteínas que interactúan con el complejo de cohesinas. El funcionamiento defectuoso del complejo de cohesinas o sus reguladores provoca muerte celular, inestabilidad cromosómica, aneuploidía o desarrollo de enfermedades denominadas cohesinopatías tales como el síndrome de Cornelia de Lange y el síndrome de Roberts. Investigaciones más recientes han demostrado la implicación de las cohesinas y sus proteínas reguladoras en diferentes tipos de cáncer en humanos y en mecanismos de resistencia a la terapia antitumoral. Estos resultados muestran que el control del metabolismo de las cohesinas durante la vida celular es esencial para la correcta dinámica cromosómica, la euploidía y la estabilidad genómica.

### 1. INTRODUCCIÓN

El complejo de cohesinas fue caracterizado durante la investigación de proteínas que mantuviesen la unión de las cromátidas hermanas después de la replicación del DNA hasta la transición metafase/anafase. El complejo de cohesinas consta de cuatro subunidades denominadas SMC1, SMC3 (Structural Maintenance of Chromosomes) y SCC1, SCC3 (Sister Chromatid Cohesion) Figura 2 (Nasmyth K. (2)). Estas cuatro subunidades forman una estructura de anillo que permite la modulación de diferentes conformaciones de la cromatina dependiendo de diversas proteínas reguladoras del complejo de cohesinas. Ejemplos de proteínas que interactúan con el complejo de cohesinas en diferentes funciones de dicho complejo son: Las llamadas adherinas SCC2 y SCC4 en segregación cromosómica en mitosis y meiosis, ESCO1 y ESCO2 acetiltransferasas en el mantenimiento de la cohesión, PDS5A y PDS5B (Precocious Dissociation of Sister), WAPL (Wing Apart-Like), SGO1 y SGO2 (Shugoshinas, en japonés significa el guardián del espíritu) protegen la cohesión en diferentes localizaciones y eliminación del complejo de cohesinas PLK1 (Polo Like Kinase 1), Aurora B y complejo securina/separasa (Harhuis, Judith H.J. (3)).

Mutaciones en los genes codificantes de los homólogos humanos SCC2 y ESCO2 producen el desarrollo de los desórdenes denominados Cornelia de Lange Síndrome y Síndrome de Roberts. A la vista de los resultados de investigación que muestran las esenciales funciones celulares con las que las

cohesinas están relacionadas se empezó a descubrir la relación en problemas del metabolismo de cohesinas y su relación con enfermedades denominadas cohesinopatías (Liu J et al. (4) y Barbero JL (5y6), en problemas de infertilidad y en la generación y progresión de tumores (Koninck MD and Losada Ana (8).

Figura 1. Metabolismo de cohesinas.

Esquema de los procesos celulares en los que el complejo de las cohesinas está involucrado.

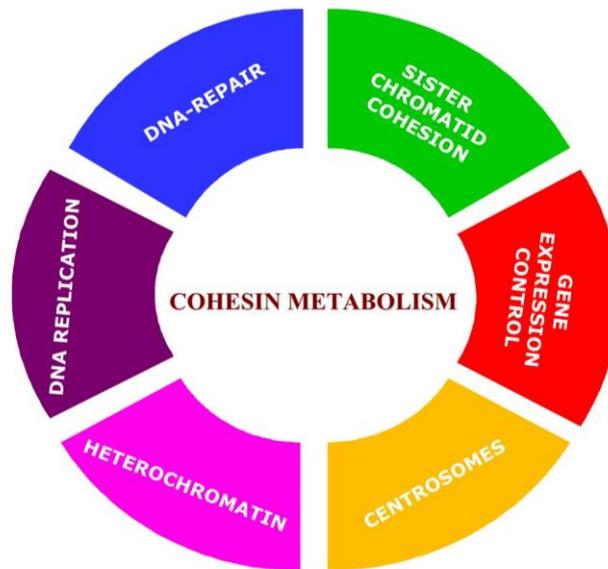
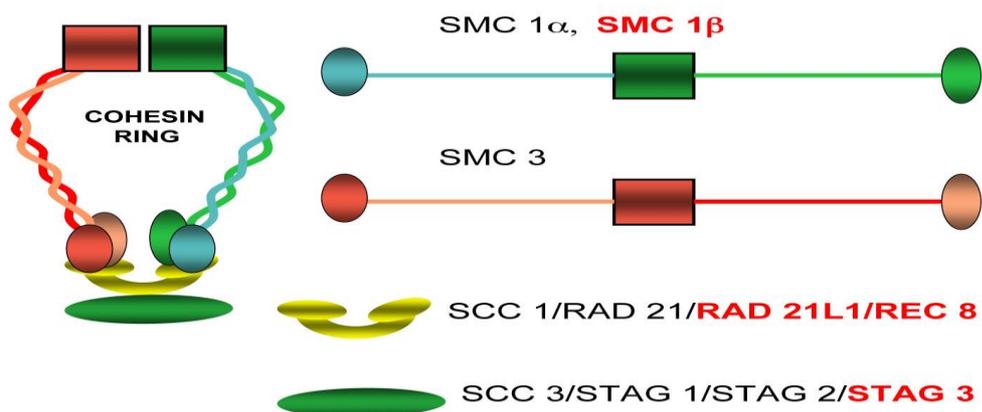


Figura 2. Subunidades del complejo de cohesinas. Anillo del complejo de cohesinas en el que SMC1 y SMC3 forman la estructura del anillo mantenida por la interacción con las subunidades SCC1 y SCC3. Las subunidades SCC1 y SCC3 en eucariotas superiores se denominan RAD21 y STAG, siendo las subunidades mostradas en rojo en la figura SMC1 beta, RAD21L, REC8 y STAG3 específicas de meiosis.



## 2. COHESINAS, INESTABILIDAD CROMOSÓMICA Y CANCER.

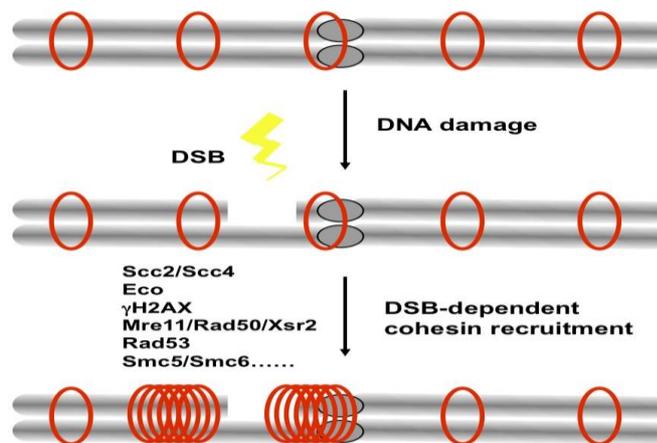
La inestabilidad genómica es considerada una de las características de las células cancerígenas. Los dos mecanismos celulares más importantes para la estabilidad cromosómica en los que están involucrados las cohesinas son reparación de DNA y la segregación cromosómica durante la división celular.



### 3. COHESINAS, REPARACIÓN DNA Y CANCER.

Diferentes agentes endógenos y exógenos pueden dañar la estructura del DNA. Las células disponen de mecanismos que aseguran la correcta reparación del material genético antes de la continuación del ciclo celular. Mutaciones en cohesinas impiden la correcta reparación del DNA (Birkenbihl RP, Subramani S (9)). La necesidad de las cohesinas en la reparación del DNA es porque el mecanismo de reparación es esencialmente porque la reparación es por recombinación de las cromátidas hermanas y la cohesión entre ellas llevada a cabo por el complejo de cohesinas facilita este proceso. También las mutaciones en proteínas que regulan el complejo de cohesinas SCC2, SCC4, Eco, SMC5, SMC6, etc. provocan fallos en la reparación del DNA e inestabilidad cromosómica (Figura 3). (Ström et al. (10), Lu S et al. (11)).

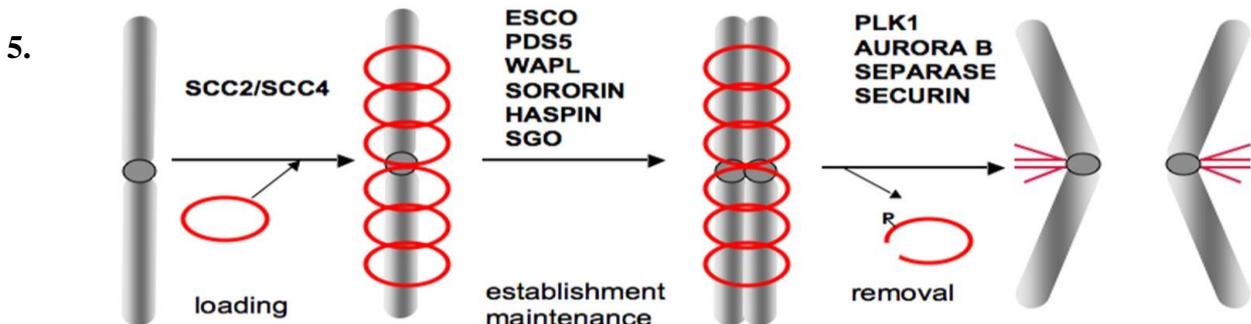
Figura 3. Cohesinas en reparación DNA. Después de la generación de daños en el DNA por diferentes agentes la reparación del DNA comienza con el reclutamiento y acumulación de los complejos de cohesinas en la rotura de doble hebra (DSB double-strand-break) para el reforzamiento de la de la cohesión de cromátidas hermanas en esa región.



### 4. COHESINAS, SEGREGACIÓN CROMOSÓMICA Y CÁNCER.

El complejo de cohesinas y diferentes proteínas reguladoras del complejo que controlan la dinámica de dicho complejo durante la segregación cromosómica en mitosis y meiosis (Figura 4) son esenciales para la estabilidad genómica y la arquitectura cromosómica. Por ello, mutaciones en algunas de estas proteínas, por ejemplo, la STAG3 cohesina específica de meiosis descubierta en nuestro laboratorio en el año 2001 (Prieto et al. (12)), produce metástasis y resistencia al tratamiento del tumor (Sasaki et al. (13)).

Figura 4. Cohesinas y segregación cromosómica. Representación de los diferentes pasos en el control de cohesión de cromátidas hermanas durante la segregación cromosómica y proteínas que interactúan con el complejo de cohesinas regulando la carga, el establecimiento, mantenimiento y eliminación de la cohesión en la transición de metafase a anafase.



## CONCLUSIONES

El complejo de cohesinas, que fue caracterizado como anillo proteico para la cohesión de cromátidas hermanas es actualmente ya considerado como real arquitecto de la estructura de la cromatina durante los procesos esenciales de dinámica cromosómica. En muchos casos estos procesos son designados para la estabilidad del material genético y su correcta distribución en la división celular. Por ello cuando hay errores o problemas en el metabolismo del complejo de cohesinas generados por mutaciones en las proteínas de dicho complejo proteico o en las proteínas que regulan el metabolismo de las cohesinas se producen enfermedades y tumores. La investigación que va incrementándose en el complejo de cohesinas y sus reguladores es mayormente en condiciones de diferentes patologías y diferentes tipos de cáncer en humanos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Barbero JL (2009) Cohesins: chromatin architects in chromosome segregation, control of gene expression and much more. *Cell. Mol. Life Sci.* 66:2025–2035.
2. Nasmyth, K. (2001) Disseminating the genome: joining, resolving, and separating sister chromatids during mitosis and meiosis. *Annu. Rev. Genet.* 35, 673-745.
3. Judith H.I. Haarhuis,1,2 Ahmed M.O. Elbatsh,1,2 and Benjamin D. Rowland. (2014). Cohesin and Its Regulation: On the Logic of X-Shaped Chromosomes. *Developmental Cell Review.* 31. 7-18.
4. Liu J, Krantz ID. (2008) Cohesin and human disease. *Annu. Rev. Genomics Hum Genet.* 9:303-320.
5. Barbero JL. (2011) Sister Chromatid Cohesion Control and Aneuploidy. *Cytogenet. Genome Res.* 133, 223-233.
6. Barbero JL. (2013) Genetic Basis of Cohesinopathies. *The Application of Clinical Genetics*, 6, 15-23.
7. Sandrine Caburet, Valerie A. Arboleda, Elena Llano, Paul A. Overbeek, Jose Luis Barbero, Kazuhiro Oka, Wilbur Harrison, M.S, Daniel Vaiman, Ziva Ben-Neriah, M.D., Ignacio García-Tuñón, Marc Fellous, M.D. Alberto M. Pendás, Reiner A. Veitia, and Eric Vilain, M.D. (2014). Mutant Cohesin in Premature Ovarian Failure *New England Journal of Medicine.* 370, 943-949.
8. Koninck MD and Losada Ana (2016) Cohesin Mutations in Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med.*; 6(12): a026476.
9. Birkenbihl RP, Subramani S. (1992) Cloning and characterization of Rad21 as essential gene of *Schizosaccharomyces pombe* involved in DNA double-strand-break repair *Nucleic Acids. Res.* 20:6605-6611.
10. Ström L, Lindroos HB, Shirahige K, Sjögren C. (2004) Postreplicative recruitment of cohesin to double-strand breaks is required for DNA repair. *Mol. Cell* 16: 1003-1015.
11. Lu S, Goering M, Gard S, Xiong B, McNairn AJ, Jaspersen SL, Gerton JL. (2010) Eco1 is important for DNA damage repair in *S. cerevisiae*. *Cell Cycle* 18:3642-3643.
12. Prieto I, Suja JA, Pezzi N, Kremer L, Martinez-A C, Rufas JS and Barbero JL (2001) Mammalian STAG3 is a cohesin specific to sister chromatid arms in meiosis I. *Nature Cell Biology* 8, 761-766.
13. Sasaki M, Miyoshi N, Fujino S, Saso K, Ogino T, Takahashi H, et al. (2021). The meiosis-specific cohesin component stromal antigen 3 promotes cell migration and chemotherapeutic resistance in colorectal cancer. *Cancer Letters* 497, 112-122.