doi 10.18699/bgrs2026-232

Когезин вносит вклад в жесткость ядра и ограничивает миграцию клеток

Кабирова Э.[1, 2]*, Мальцева Е.[3], Рыжкова А.[1], Хабарова А.[1], Баттулин Н.[1, 2]
[1] *Институт цитологии и генетики, Новосибирск, Россия*
[2] *Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*
[3] *Научно-технологический университет «Сириус», Федеральная территория «Сириус», Россия*
* *e.kabirova@g.nsu.ru*

Ключевые слова: 3D геном; хроматин; механика ядра; миграция клеток; стабильность генома

Мотивация и цель: Механические свойства ядра имеют важное значение в поддержании стабильности генома и таких процессах, как миграция клеток. Хотя роль цитоскелета и ядерной ламины широко исследованы, вклад хроматина в механические свойства ядра остаются неизученными. Известно, что гетерохроматин повышает жесткость ядра, что предполагает потенциальную роль пространственной организации хроматина в механических свойствах ядра. Когезин является архитектурным белковым комплексом, который скользит по хроматину и формирует петли. Он широко изучен в контексте регуляции генов, репликации и репарации ДНК, но его роль в формировании механических свойств ядра не исследована. Мы исследовали, вносит ли опосредованная когезином архитектура хроматина вклад в механические свойства ядра и стабильность генома.
Методы: Мы использовали линию клеток рака толстой кишки человека HCT116 с ауксин-индуцируемой системой деградации белков, нацеленной на субъединицу когезина RAD21. RAD21 необходим для формирования комплекса когезина, поэтому его деградация приводит к деплеции когезина. Мы изучали как острую (3 ч), так и длительную (24 ч) деплецию когезина. Механические свойства ядра оценивали с помощью теста миграции transwell через поры 8 мкм и атомно-силовой микроскопии (АСМ). Измерения АСМ проводили на ранней стадии адгезии клеток (3 ч) и полностью распластанных клетках (24 ч). На полностью распластанных клетках жесткость ядра сравнивали с линией клеток, нокаутированной по ламине A/C, которая служила положительным контролем (т.к. известно, что нокаут LMNA приводит к более мягкому ядру). Уровень двухцепочечных разрывов ДНК (DSBs) оценивали по накоплению γH2AX методом иммунофлуоресценции.
Результаты: Деплеция когезина привела к 6–8-кратному увеличению миграции клеток. При длительной деплеции когезина DSBs накапливались в немигрировавших клетках, а в мигрировавших клетках уровень DSBs значимо не различался независимо от состояния когезина. Острая деплеция когезина значительно снижала жесткость ядра на ранней стадии адгезии клеток, хотя эффект был умеренным. Полностью распластанные клетки с нокаутом LMNA демонстрировали более мягкое ядро, как ожидалось, в то время как деплеция когезина в этих условиях не оказала заметного влияния на жесткость ядра.
Выводы: Наши результаты показали, что когезин вносит вклад в эластические свойства ядра, выявляя ранее неизвестную роль архитектуры хроматина в механических свойствах ядра. Деплеция когезина смягчает ядро и может способствовать увеличению миграции клеток, хотя его механическая роль слабая и может быть скрыта влиянием цитоскелета в полностью распластанных клетках. Увеличение миграции без накопления DSBs указывает на возможный отбор для миграции клеток с более целостным геномом. В завершение работы мы сосредоточимся на изучении механизмов, лежащих в основе наблюдаемых эффектов.
Финансирование: Исследование поддержано Российским научным фондом (грант № 23-74-00055).

Cohesin contributes to nuclear stiffness and limits cell migration

Kabirova E.[1, 2]*, Maltseva E.[3], Ryzhkova A.[1], Khabarova A.[1], Battulin N.[1, 2]
[1] *Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia*
[2] *Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*
[3] *Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Russia*
* *e.kabirova@g.nsu.ru*

Key words: 3D genome; chromatin; nuclear mechanics; cell migration; genome stability

Motivation and Aim: Nuclear mechanics are critical for maintaining genome stability and regulating processes such as cell migration. While the cytoskeleton and nuclear lamina have been widely studied, the contribution of chromatin to nuclear mechanics is less clear. Heterochromatin is known to stiffen the nucleus, suggesting that higher-order chromatin organization may influence nuclear mechanical properties. Cohesin is an architectural protein complex that moves along chromatin and extrudes it to form chromatin loops. It has been widely studied in gene regulation, DNA replication, and DNA repair, but its role in establishing the mechanical properties of the nucleus has not been explored. We explored whether cohesin-mediated chromatin architecture contributes to nuclear mechanics and genome stability.
Methods: To tackle the question we used the human colon cancer cell line HCT116 carrying an auxin-inducible degron system targeting the cohesin subunit RAD21. RAD21 is essential for the complex formation, and its degradation causes cohesin depletion. We tested both acute (3 h) and prolonged (24 h) cohesin depletion. We assessed mechanical properties of the nucleus using a transwell migration assay through 8 μm pores and atomic force microscopy (AFM).

AFM measurements were performed at the early stage of cell adhesion (3 h) and in fully adhered cells (24 h). In fully adhered cells nuclear rigidity was compared with a cell line lacking lamin A/C as a positive control, since LMNA knockout is known to result in a softer nucleus. The level of double-strand DNA breaks (DSBs) was analyzed by γH2AX accumulation using immunofluorescence.

Results: Cohesin depletion caused a 6–8-fold increase in cell migration. After prolonged depletion, DSBs accumulated in non-migrated cells, whereas migrated cells showed no significant difference in DSBs levels regardless of cohesin status. Acute cohesin depletion significantly reduced nuclear stiffness at the initial stage of adhesion, though the effect was modest. In fully adhered cells, LMNA knockout cells exhibited a softer nucleus, as expected, but cohesin depletion had no effect on a nuclear rigidity.

Conclusion: Our results demonstrate that cohesin contributes to the elastic properties of the nucleus, revealing a previously unrecognized role of chromatin architecture in nuclear mechanics. Cohesin depletion softens the nucleus and may facilitate increased cell migration, though its mechanical role is subtle and may be masked by the cytoskeleton in fully spread cells. The increased migration without accumulation of DSBs in migrated cells suggests possible selection for cells with more intact genomes. To finish the work we will focus on the mechanisms underlying the observed effects.

Funding: The Russian Science Foundation supported the study (No. 23-74-00055).