

**Жизненно важная роль протеинкиназ Cdk8/19 в эмбриогенезе
млекопитающих**

Научный руководитель – Мойсенович Анастасия Михайловна

Пигусова Екатерина Сергеевна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра эмбриологии, Москва, Россия

E-mail: ekaterinapigusova@mail.ru

Протеинкиназа CDK8 или ее паралог CDK19, а также циклин С и белки MED12 и MED13 составляют модуль мультибелкового комплекса Mediator, организующего взаимодействие РНК-полимеразы II с факторами инициации транскрипции [1]. Этот механизм уникален: его роль - регуляция активно транскрибируемых генов только в определенных условиях - в ответ на внешние стимулы (не любые) и в отдельных клетках или тканях. Во взрослом организме CDK8/19 в составе Mediator регулируют липогенез и секрецию инсулина; в опухолевых клетках киназный модуль может способствовать выживанию при действии химиопрепаратов.

Если в постнатальном периоде указанные функции не витальны [2], то в эмбриональном развитии CDK8/19 играет роль жизненно важного механизма. Нокаут *Cdk8* у мышей вызывает раннюю (E2.5-3) летальность из-за нарушения преимплантации [3]. Цель исследования - установить эмбриональные дефекты при фармакологической и генетической (редактирование генома методом CRISPR/Cas9) инактивации CDK8/19.

Первый подход предусматривал скормливание сенексина В - селективного ингибитора CDK8/19 - мышам-самкам линии FVB, начиная с дня установления гестации. Животных вскрывали на 10.5 и 17.5 дни, извлекали матку, яичники, плаценту и эмбрионы. С помощью стереомикроскопа визуально проводили морфологический анализ мышей и было выявлено, что сенексин В негативно влияет на беременность мышей и развитие плода. На стадиях E10.5 и E17.5 снизилась частота реализованных беременностей. Если беременность завершилась родами, отмечено увеличение количества случаев резорбции плода. Кроме того, проводили гистологические исследования плаценты, матки, в результате чего было показано разрушение децидуальной ткани в случае резорбции плода, инфильтрация иммунными клетками очагов имплантации и отсутствие аномалий плаценты.

Также были исследованы мыши с генетическим нокаутом *Cdk19*. Инактивация гена приводила к патологическим изменениям лицевой части плода - отсутствие глаз, челюстей, носа и нарушениям развития хвоста.

Таким образом, CDK8/19 важен для преимплантационного периода развития эмбрионов. Похожие результаты были получены на разных типах клеток в более ранних работах, и было показано, что фармакологическое ингибирование активности киназы имеет меньший эффект, чем делеция гена CDK8/19. Также предполагается, что нокаут CDK8/19 негативно влияет не только на киназные функции белка, но и на некиназные, что уже было доказано для клеток взрослого организма. Для проверки данной гипотезы в контексте эмбрионального развития будут проведены дополнительные исследования.

Источники и литература

- 1) Fant C. B., Taatjes D. J. Regulatory functions of the Mediator kinases CDK8 and CDK19 // *Transcription*. 2019. № 2 (10). С. 76–90.

- 2) McClelland M. L. и др. Cdk8 deletion in the Apc(Min) murine tumour model represses EZH2 activity and accelerates tumourigenesis // J. Pathol. 2015. № 4 (237). С. 508–519.
- 3) Westerling T., Kuuluvainen E., Mäkelä T. P. Cdk8 Is Essential for Preimplantation Mouse Development // Mol Cell Biol. 2007. № 17 (27). С. 6177–6182.