

Поиск регуляторных областей локуса кератиновых генов II типа с помощью анализа пространственной организации генома.

Научный руководитель – Ульянов Сергей Владимирович

Сидорова Маргарита Кирилловна

Студент (бакалавр)

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

E-mail: margo.sidorova.1999@mail.ru

Эпителиальные клетки разных типов и стадий дифференцировки характеризуются индивидуальными программами экспрессии кератинов. В определении этих программ важное значение имеет пространственная организация генома. В клетках млекопитающих активация транскрипции обеспечивается сближением промоторов и энхансеров - областей, обогащенных эпигенетическими метками H3K27ac и H3K4me1. В данной работе с использованием метода C-TALE [1] мы исследовали пространственную организацию кератинового локуса 12q13.13 в нескольких линиях человеческих клеток: эпидермальных кератиноцитах на разных стадиях дифференцировки, фибробластах, иммортализованных кератиноцитах (HaCaT), эпидермоидной карциноме (A431), ИПСК (индуцированных плюрипотентных стволовых клетках). Также мы провели анализ транскриптного профиля (получен методом RNA-seq с обогащением), профилей связывания петлеобразующего белка CTCF и транскрипционного фактора p63 (методом ChIP-seq). Выбор CTCF и p63 обоснован важной ролью этих белков при дифференцировке эпидермальных клеток и недавно предложенной моделью кооперативного действия CTCF и p63 при формировании хроматиновой архитектуры в кератиноцитах кожи человека [2]. Мы обнаружили, что топология локуса 12q13.13 значительно изменяется по мере дифференцировки кератиноцитов и переключения экспрессии кератина 5, характерного для базального слоя эпидермиса, на кератин 1, специфичный для шиповатого слоя. На основании анализа данных депозитория ENCODE мы выявили две потенциальные зоны контроля локуса (LCR1 и LCR2), ответственные за регуляцию экспрессии кератинов и образующие консервативную петлю, наблюдаемую у всех эпидермальных кератиноцитов. Потенциальная энхансерная активность LCR1 и LCR2 подтверждена данными профилирования транскриптома и связывания активатора p63. Кроме того, мы выявили, что активность кератиновых генов коррелирует с наличием контакта гена с областью LCR2. Наши данные демонстрируют изменения пространственной организации локуса 12q13.13, профиля транскриптома и профиля связывания p63 по мере переключения экспрессии кератиновых генов.

Источники и литература

- 1) Golov A.K, Ulianov S.V., Luzhin A.V. C-TALE, a new cost-effective method for targeted enrichment of Hi-C/3C-seq libraries. *Methods*. 2019
- 2) Jieqiong Qu, Guoqiang Yiand Huiqing Zhou. p63 cooperates with CTCF to modulate chromatin architecture in skin keratinocytes. *Epigenetics & Chromatin*. 2019. 12:31