

Г-квадруплексы суперэнхансеров в регуляции транскрипции

Ю.И. Павлова^{1*}, О.М. Иванова¹, М.С. Юдин¹, А.В. Сурдина¹, Н.А. Баринов¹, М.Е. Богомякова¹, С.Д. Орешков², З.О. Шенкарев², В.В. Северов¹, Д.В. Клинов¹, В.О. Шендер¹, А.Н. Богомазова¹, М.А. Лагарькова¹, В.Б. Цветков¹, А.М. Варижук¹

¹ Федеральный научно-клинический центр им. Ю.М. Лопухина физико-химической медицины, Москва, Россия

² Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

* pavlova.yuiv@gmail.com

Ключевые слова: Г-квадруплексы; суперэнхансеры; BRD4; транскрипция; разделение фаз

Superenhancer G-quadruplexes in transcription regulation

I.I. Pavlova^{1*}, O.M. Ivanova¹, M.S. Iudin¹, A.V. Surdina¹, N.A. Barinov¹, M.E. Bogomiakova¹, S.D. Oreshkov², Z.O. Shenkarev², V.V. Severov¹, D.V. Klinov¹, V.O. Shender¹, A.N. Bogomazova¹, M.A. Lagarkova¹, V.B. Tsvetkov¹, A.M. Varizhuk¹

¹ Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

² Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Russian Academy of Science, Moscow, Russia

* pavlova.yuiv@gmail.com

Key words: G-quadruplex; superenhancer; BRD4; transcription regulation; LLPS

Целью работы являлось прояснение роли Г-квадруплексов (G4) суперэнхансеров (SE) в транскрипции и оценка возможности управления SE-зависимой транскрипцией с помощью G4-лигандов. В ходе исследования было показано статистически значимое обогащение SE сайтами G4. Известно, что взаимодействие SE с промоторами реализуется за счет образования биоконденсатов транскрипционных факторов, наиболее значимым из которых является BRD4. Основной сайт связывания BRD4 на SE – ацетилированные N-концевые участки гистонов. Ранее мы показывали, что G4 препятствуют сборке гистонового октамера во фланкирующих участках ДНК, поэтому возник вопрос о способе удержания BRD4 на G4-богатых SE. По результатам полногеномного анализа, количество BRD4 на G4-богатых SE не снижено. Мы исследовали способность G4 напрямую удерживать BRD4 в участках, свободных от ацетилированных нуклеосом, и получили сопоставимые константы связывания BRD4 с G4 и с ацетилированным пептидом из консенсусного сайта связывания. Затем мы изучили влияние известных G4-лигандов (SOP1812 и PDS) на конденсаты BRD4 с G4 и установили способность лигандов ингибировать их образование. Эти данные были частично подтверждены в экспериментах на клеточной линии K-562: обработка клеток G4-лигандами снижала экспрессию генов под контролем G4-богатых SE, причем степень подавления экспрессии генов лигандом коррелировала с количеством G4, имеющих потенциал к стабилизации, в SE. Результаты данной работы могут быть полезны при изучении действия комбинированного действия G4-лигандов с другими терапевтическими соединениями (ингибиторами BRD4 и проч.).

Финансирование: Исследование поддержано РНФ [22-15-00129-П].