

**Влияние субъединицы хроматин-ремоделирующего комплекса РВАФ -
ВАФ200 на экспрессию NF- κ B зависимых генов**

Научный руководитель – Сошникова Наталия Валерьевна

Феоктистов Алексей Вадимович

Аспирант

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия

E-mail: a.feo95@mail.ru

Одним из важнейших комплексов, меняющих структуру хроматина при активации генов, является комплекс SWI/SNF. SWI/SNF, включающий семейства РВАФ, ВАФ, псВАФ, регулирует экспрессию генов посредством взаимодействия с факторами и кофакторами транскрипции. Вариабельность субъединиц SWI/SNF комплекса определяет специфичность его связывания с хроматином и различными активаторами транскрипции. Комплекс РВАФ характеризуется специфическими субъединицами ВАФ200, ВАФ180, BRD7, РНФ10. Один из способов привлечения комплекса РВАФ к промоторам генов воспаления — это взаимодействие с комплексом MEDIATOR. CDK8/19, киназа, входящая в состав MEDIATOR, регулирует транскрипцию и усиливает действие NF- κ B транскрипционного фактора, активируя экспрессию провоспалительных цитокинов, которые позволяют завершить транскрипцию, индуцируемую NF- κ B.

В данной работе мы изучили взаимодействие субъединиц ремоделирующего хроматин комплекса РВАФ и комплекса MEDIATOR, а также их влияние на индуцируемую транскрипцию провоспалительных генов. Мы показали, что при осаждении специфическими антителами из клеточного лизата субъединица специфического модуля комплекса РВАФ, отвечающего за связывание с хроматином - ВАФ200, осаждала субъединицы киназного модуля: CDK8, MED12 и коровую субъединицу MED1. Также антитела против коровой субъединицы РВАФ - ВАФ155 осаждали MED1 и MED12. В реципроктных преципитациях антитела против MED12 осаждали ВАФ155 и другую субъединицу специфического модуля РВАФ - BRD7. Эти взаимодействия специфичны для комплекса РВАФ, но не ВАФ и позволяют предположить функциональную вовлеченность комплекса РВАФ в регуляцию индуцируемой транскрипции.

Мы обнаружили, что нокдаун субъединицы ВАФ200 приводит к деградации модуля РВАФ. Снижение экспрессии ВАФ200 отрицательно влияет на активацию люциферазного репортера NF- κ B. В то же время экспрессия эндогенных CDK8-зависимых генов повышалась, снижалась или не изменялась после нокдауна ВАФ200 при активации TNF в клетках HEK293T, что свидетельствует о сложной регуляции транскрипции этими комплексами.

В клеточной линии HEK293-8KD, в которой киназная функция CDK8 нарушена, мы обнаружили, что киназная функция CDK8 не изменяет эффект нокдауна ВАФ200. Другими словами, функция киназы не влияет на свойства модуля РВАФ регулировать активацию сигнального пути NF- κ B.

Наши результаты показывают роль взаимодействий РВАФ-MEDIATOR в регуляции активации провоспалительных генов и воспалительного процесса.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда [грант № 21-14-00258].