

Вклад трёхмерной организации генома в регуляцию генов развития *Kit* и *Kdr* мыши проявляет клеточную специфичность**Научный руководитель – Баттулин Нариман Рашитович****Кабирова Эвелина Максимовна**

Аспирант

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

E-mail: kabevelyn@gmail.com

Для регуляции экспрессии генов важно физическое сближение промотора и энхансера. Их взаимодействие обеспечивает белковый комплекс когезин, который выпетливает хроматин до момента столкновения с белком CTCF — полученную структуру называют топологически ассоциированным доменом (ТАД). Считается, что ТАДы могут выполнять регуляторную функцию (для подробного обзора см. [1]). Например, изменение структуры ТАДа может приводить к возникновению новой эволюционной адаптации, как показали для одной из адаптаций кротов к подземному образу жизни [2]. Однако большинство работ по моделированию нарушений ТАДов показывают, что ТАДы необязательны для поддержания паттерна экспрессии. Возникает необходимость разрешить это противоречие: выполняют ли ТАДы регуляторную функцию?

Для решения проблемы мы исследовали один локус при разной регуляции в двух клеточных типах — в этом новизна нашей работы (ранее изучали разные локусы преимущественно на эмбриональных стволовых клетках мыши). Мы разработали *in vivo* модель — линии мышей с удаленными CRISPR/Cas9 системой CTCF-сайтами на границе ТАДов в локусе *Kit*. Особенность этого локуса заключается в том, что в двух соседних ТАДах расположены гены развития *Kit* и *Kdr* с контрастной экспрессией: *Kit* активен в тучных клетках и меланоцитах, а *Kdr* активен в эндотелиальных клетках. Мы предположили, что удаление границы ТАДов между ними позволит энхансерам *Kit* эктопически активировать ген *Kdr* в тучных клетках и меланоцитах.

Мы обнаружили, что нарушение структуры ТАДов приводит к эктопической активации *Kdr*, но только в меланоцитах. Мы полагаем, что это объяснимо различным эпигенетическим ландшафтом локуса в меланоцитах и тучных клетках. Во-первых, в тучных клетках энхансеры расположены выше промотора *Kit*, а в меланоцитах дополнительно ещё и ниже промотора — ближе к *Kdr*. Во-вторых, в тучных клетках экспрессия *Kit* очень высокая, в десять раз выше, чем в меланоцитах — высокая экспрессия может затруднять выпетливание хроматина. В-третьих, в меланоцитах *Kdr* всё же экспрессируется, хоть и на слабом уровне, что могло подготовить его для усиления активации.

С одной стороны, наши данные согласуются со сложившимся на основании последних работ представлением о необязательной роли ТАДов в регуляции. Но расширяют это представление знанием о возможной клеточной специфичности. Таким образом, хотя ТАДы вносят вклад в регуляцию экспрессии, их роль не является ключевой и зависит от других факторов, локус- и ткане-специфичность которых может объяснить противоречивость ранее получаемых результатов о регуляторной функции ТАДов.

Работа поддержана грантом РФФИ №22-14-00247.

Источники и литература

- 1) Kabirova E. et al. TAD border deletion at the *Kit* locus causes tissue-specific ectopic activation of a neighboring gene // bioRxiv. 2022. P. 2022.12. 29.522177.

- 2) M. Real F. et al. The mole genome reveals regulatory rearrangements associated with adaptive intersexuality // Science. 2020. №. 6513 (370). P. 208-214.