

УДК 577.2

DPF-домен как уникальная структурная единица в активации транскрипции, дифференцировке и онкотрансформации

Н. В. Сошникова^{1*}, А. А. Шейнов¹, Е. В. Татарский¹, С. Г. Георгиева^{1,2*}¹Институт биологии гена РАН, Москва, 119334 Россия²Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва, 119991 Россия

*E-mail: nsoshnikova@genebiology.ru; sonjag@molbiol.edu.ru

Поступила в редакцию 17.07.2020

Принята к печати 28.09.2020

DOI: 10.32607/actanaturae.11092

РЕФЕРАТ Домен DPF (double PHD finger) включает в себя два PHD-домена, организованные в тандем. Домены PHD в составе DPF образуют единую структуру, которая взаимодействует с модификацией N-концевого фрагмента гистона по другому принципу, чем одиночные домены PHD. На сегодняшний день известно несколько модификаций гистонов, с которыми взаимодействует DPF. К ним относятся ацетилирование H3K14, H3K9 и кротонилирование H3K14. Эти модификации находятся преимущественно в транскрипционно-активном хроматине. Белки, содержащие DPF, входят в состав двух классов белковых комплексов, коактиваторов транскрипции, участвующих в регуляции структуры хроматина. Это комплекс гистон-ацетилтрансферазы семейства MYST и комплекс SWI/SNF, осуществляющий ремоделирование хроматина. Домен DPF определяет специфичность взаимодействий этих комплексов с хроматином. Белки, содержащие DPF, играют важную роль в активации транскрипции ряда генов, экспрессирующихся в процессе развития организма, важных при дифференцировке и онкотрансформации клеток млекопитающих.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА DPF-домены, тандемные PHD-домены, гистон-ацетилтрансферазы MOZ и MORF, DPF1, DPF2, DPF3, PHF10, BAF, PBAF.

ВВЕДЕНИЕ

DPF (Double PHD Finger)-домен относится к группе PHD-доменов, широко представленных у млекопитающих. У человека насчитывается порядка двухсот белков, содержащих PHD (plant homeodomain)-домен. Домены PHD организованы по принципу цинковых пальцев (Zn-fingers), они состоят из двух антипараллельных бета-листов и C-концевой альфа-спирали, которые стабилизируются двумя ионами цинка, координирующимися мотивом Cys4-His-Cys3 [1, 2]. Хотя первичная структура PHD-доменов довольно разнообразна, их вторичная структура, впервые описанная в 2000 году, является высококонсервативной [3].

PHD-домены содержатся преимущественно в белках, взаимодействующих с N-концевыми фрагментами гистонов, они представляют собой регуляторы экспрессии генов [4]. PHD связываются с N-концевыми частями гистона H3, имеющего различные модификации [5, 6].

Некоторые белки содержат только один PHD-домен, другие могут содержать несколько последо-

вательно расположенных PHD-доменов, которые функционируют независимо друг от друга или действуют сообща.

DPF-домен представляет собой тандемно расположенные PHD, организованные по принципу «голова к спине» (face-to-back). Два домена образуют единую структуру, которая взаимодействует с N-концевыми фрагментами гистонов по другим принципам, чем независимые PHD-домены. Наш обзор посвящен белкам, содержащим DPF-домены, их организации, молекулярным механизмам распознавания «хвостов» гистонов, влиянию на экспрессию генов, роли в развитии млекопитающих и в онкогенезе.

БЕЛКИ И КОМПЛЕКСЫ, СОДЕРЖАЩИЕ DPF-ДОМЕН

Белки, содержащие DPF-домен, являются в основном субъединицами больших белковых комплексов, определяющих и изменяющих эпигенетический статус хроматина [6]. Специфичность работы таких комплексов обеспечивается точным узнаванием эпигенетических модификаций хроматина, в основном модифицированных N-концевых фраг-

ментов гистонов. Многие субъединицы комплексов содержат различные домены, взаимодействующие с гистонами, например, Bromo-домен (белки TAF1, BAF180), Chromo-домен (белок CHD1), Tudor-домен (белок Uhrf1) и их комбинации. Каждый из доменов способен узнавать свою конкретную модификацию N-концевой последовательности гистона. Вместе, действуя комбинаторно, они увеличивают количество маркировок хроматина, которое распознается целым комплексом.

DPF-домен найден в двух группах белков, к одной из которых относятся гистон-лизин-ацетилтрансферазы MOZ и MORF, а к другой белки комплекса SWI/SNF, ремоделирующего хроматин (рис. 1А). Ацетилтрансферазы MOZ (другое название MYST3/КАТ6а) и MORF (MYST4/КАТ6b) являются паралогами. Они альтернативно входят в состав гистон-ацетилтрансферазного (НАТ) комплекса, семейства MYST, осуществляющего ацетилирование N-концов гистонов [7, 8] (рис. 1Б). Комплекс НАТ является коактиватором транскрипции, который локализуется в открытом, активно транскрибирующемся хроматине. MORF и MOZ содержат домен MYST, осуществляющий ацетилирование лизинов N-концевых последовательностей гистона H3 (H3K9, H3K14ac, H3K23). Комплекс НАТ MYST отвечает за создание гиперацетилированных участ-

ков хроматина, что способствует активации соответствующих генов [8–10].

Другая группа белков, содержащих DPF, входит в состав комплекса SWI/SNF, ремоделирующего хроматин, его подсемейств BAF и PBAF (рис. 1Б). В эту группу входят белки DPF1 (другое название BAF45b), DPF2 (REQ или BAF45d), DPF3 (BAF45c), которые также называются белками семейства d4, и PHF10 (BAF45a) (рис. 1А). Комплекс SWI/SNF участвует в регуляции транскрипции генов, репарации и репликации. За счет АТФ-азной активности основной субъединицы BRG1 или ее гомолога BRM комплексы осуществляют смещение нуклеосом вдоль нити ДНК или перенос нуклеосомы на другую нить ДНК, удаление H2А и H2В или замену канонического гистона на его вариант [11].

Как сказано выше, SWI/SNF включает два типа комплексов: BAF и PBAF (рис. 1Б). Они имеют одинаковые белки основной (королевой) части, которые осуществляют смещение нуклеосом вдоль нити ДНК. При этом они отличаются белками специфических модулей, которые отвечают за взаимодействие с хроматином. Белки DPF входят в состав специфических модулей комплексов BAF и PBAF и участвуют в определении специфичности связывания комплекса с хроматином, в том числе за счет присутствующих в них доменов DPF.

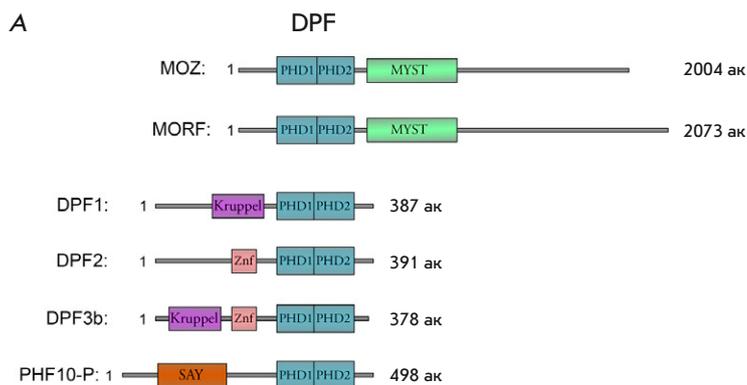


Рис. 1. Схематичное изображение белков и комплексов, содержащих DPF-домены: **А** – доменная организация белков MOZ, MORF, DPF1, DPF2, DPF3b и PHF10-P. DPF-домены выделены голубыми прямоугольниками. **Б** – схемы комплексов, содержащих соответствующие белки с DPF-доменами: гистон-ацетилтрансферазный комплекс НАТ(MYST), комплексы BAF и PBAF, ремоделирующие хроматин

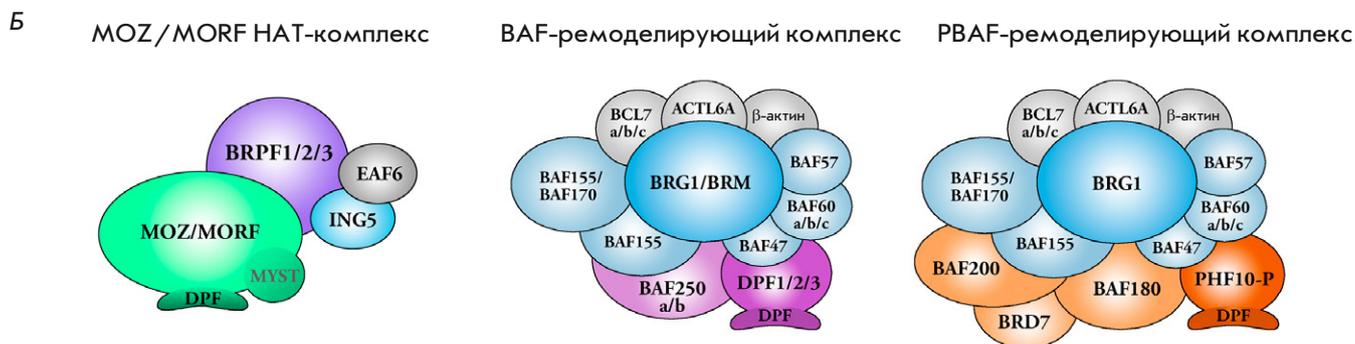




Рис. 2. Выравнивание аминокислотных последовательностей DPF-доменов белков MOZ, MORF, DPF1, DPF2, DPF3b и PHF10-P человека. Схематичное изображение вторичной структуры PHD1 и PHD2 изображено сверху последовательностей. Остатки цистеина и гистидина, координирующие ионы Zn, входящие в PHD1 и PHD2, указаны синим и зеленым соответственно. Гомологичные аминокислоты PHD1, образующие «гидрофобный карман» (hydrophobic pocket), связывающие H3K14ac/cr, подсвечены синим. Гомологичные аминокислоты, образующие «кислый карман» (acidic pocket), связывающие с первой по четвертую N-концевые аминокислоты гистона H3, подсвечены зеленым

СТРУКТУРНЫЕ ОСНОВЫ УЗНАВАНИЯ ГИСТОНОВ И ПРОСТРАНСТВЕННАЯ СТРУКТУРА DPF-ДОМЕНОВ

DPF-домены белков MOZ, MORF, DPF1, DPF2, DPF3b и PHF10 высокогомологичны, и ключевые аминокислоты, формирующие их вторичные структуры, одинаковы (рис. 2). Поэтому результаты изучения DPF каждого из этих белков с большой вероятностью будут верными и для DPF других белков этой группы.

Организация каждого из двух PHD-доменов белков MOZ, MORF, DPF1, DPF2, DPF3b и PHF10 типична для доменов «цинковых пальцев» и представляет собой два антипараллельных бета-листа и следующую за ними альфа-спираль, которые координируются двумя атомами цинка через мотив Cys4-His-Cys3 (рис. 2). Однако, как показано для белка MOZ, два домена PHD ассоциированы друг с другом по типу «голова к спине» через взаимодействие E247 и R251 альфа-спирали первого PHD-домена, а также через взаимодействие S283 и R286 третьего и четвертого бета-листов второго PHD-домена.

Карбоксильная и карбонильная группы E247 образуют две водородные связи с двумя молекулами воды, которые взаимодействуют с карбоксильным и карбонильным водородом S283. Аналогичным образом R251 взаимодействует с азотом боковой цепи R286. Таким образом эти полярные взаимодействия позиционируют два PHD-домена, которые образуют уникальную глобулярную структуру [12]. DPF белков DPF2, DPF3b и DPF MORF также образуют подобную цельную структурную единицу [13, 14].

DPF ВЗАИМОДЕЙСТВУЮТ С АЦИЛИРОВАННЫМИ H3K14 И H3K9

DPF-модули белков MOZ, MORF, DPF2 и DPF3b взаимодействуют с немодифицированными

N-концевыми фрагментами гистона H3. Ацетилирование H3K14 и H3K9 увеличивает константу связывания в 3 раза [12–15]. Метилирование H3K9me3 не влияет на связывание, а метилирование H3K4me3 жестко ингибирует связывание DPF с гистонами (рис. 3) [16]. DPF-домен этих белков также слабо взаимодействует с N-концом H4. Ацетилирование лизинов H4K5, H4K8, H4K12 или H4K16 приводит к прекращению взаимодействий между DPF-доменами MOZ и MORF и гистонами H4 (рис. 3) [16].

Чуть позже было показано, что DPF-домены белков MOZ и DPF2 способны взаимодействовать с кротонилированным остатком лизина 14 гистона H3, H3K14cr [17]. Кротонильный радикал имеет более гидрофобный боковой остаток и образует в пространстве плоскую структуру. Показано, что DPF-домены ацетилтрансферазы MORF взаимодействуют с другими ацильными группами – бутирилированным (H3K14bu), сукцинилированным (H3K14su) и 2-гидроксиизобутилированным H3K14 (H3K14hib), которые также имеют более длинные гидрофобные боковые цепи, чем ацетилированные модификации [18].

Молекулярный механизм взаимодействия между DPF и различными модификациями гистона H3 изучен с помощью кристаллических структур DPF-доменов с немодифицированными «хвостами» гистонов и с имеющими различные модификации H3K14ac/cr. Оба PHD-домена, образуя единую структурную единицу, связывают один N-концевой фрагмент гистона H3 с модификацией H3K14ac, cr или bu [12, 17, 18]. Из них модификацией, наиболее предпочтительной для связывания DPF-доменов MORF, является кротонильный радикал. DPF MORF связывается с H3K14cr в 3 раза сильнее, чем с H3K14ac [19]. Совсем недавно получены данные, согласно которым с ДНК взаимодействует небольшой

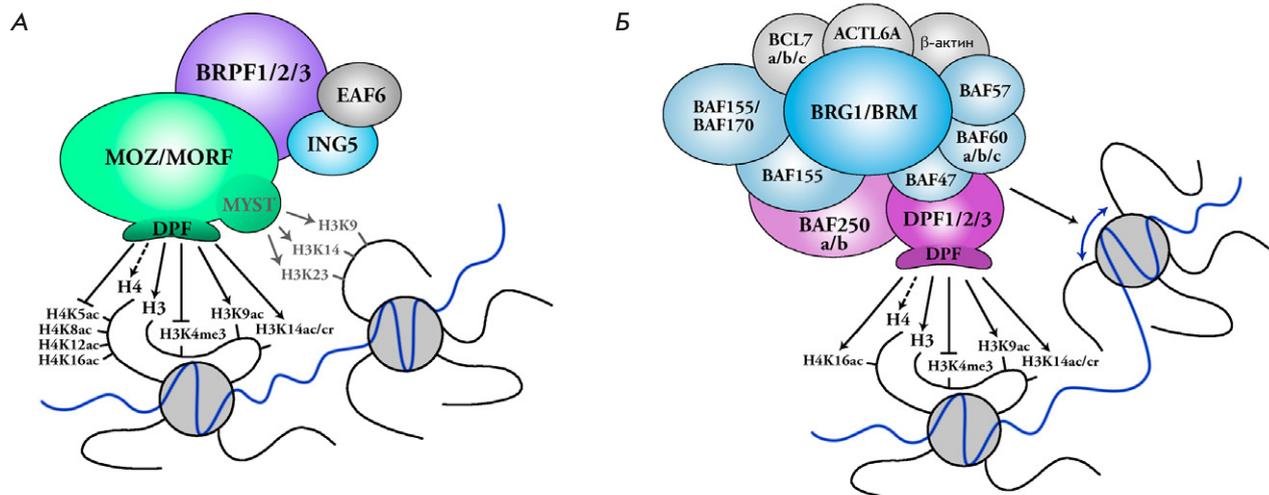


Рис. 3. Схематичное изображение активности комплексов HAT(MYST) (А) и BAF (Б), содержащих белки MOZ/MORF или DPF1–3. Показано взаимодействие с модификациями гистонов DPF-доменов (черные стрелочки), а также гистон-ацетилазная активность комплекса MYST (серые стрелочки) (А) и ремоделирующая активность комплекса BAF (синяя стрелочка) (Б)

участок DPF белка MORF в районе R306–K309. Эти взаимодействия усиливают связь MORF с нуклеосомой, которые определяются модификацией H3K14cr [19].

МЕХАНИЗМ ПРОЧТЕНИЯ DPF-ДОМЕНОМ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННЫХ МОДИФИКАЦИЙ ГИСТОНОВ

Первый PHD-домен MOZ, MORF, DPF2 и DPF3b представляет собой уникальный домен группы «цинковые пальцы», который обладает гидрофобным карманом для связывания ацилированного лизина (рис. 2). Несмотря на то что ацилированный H3K14 занимает один и тот же карман внутри PHD1-домена белков MOZ и DPF3b, во взаимодействии DPF белков MOZ и DPF3b с H3K14 участвуют различные аминокислоты [16]. Однако гидрофобный карман в районе бета-2-листа первого PHD-домена является общей структурной особенностью, необходимой для связывания модификации H3K14ac, H3K14cr или H3K14bu [17, 18]. В случае белков MOZ и MORF гидрофобный карман образован аминокислотами N235–G237 бета-2-листа, I228–C230 бета-1-листа и аминокислотными остатками S210 (S217), F211 (F218), L242 (L249), W257 (W264), C259 (C266), I260 (I267) и E261, координирующими ион цинка (рис. 2).

G237 – важнейший для образования этого кармана аминокислотный остаток, который узнает ацетилованную и кротонилированную группы (рис. 2). Этот глицин присутствует в DPF-доменах белков MOZ, MORF, DPF1, DPF2, DPF3b и PHF10, что указывает на способность DPF-доменов всех этих белков взаи-

модействовать с ацетилованным, кротонилированным или бутирилированным H3K4ac/cr/bu (рис. 2) [12, 17]. За различия во взаимодействии с H3K14cr и H3K14bu отвечает F211 (F218), который способен образовывать взаимодействия π–π между ароматическим кольцом фенилаланина и двойной связью C=C кротонильной группы [19].

Второй PHD-домен белков MOZ, MORF организован таким образом, что первые четыре остатка пептида H3K14ac/cr/bu связываются с «кислым» карманом в районе бета-1-листа этого PHD2-домена. При этом важно, чтобы аминокислоты R2 и K4 не были метилированы. Боковая цепь пептида H3R2 удерживается пятью водородными связями DPF-модуля белка MOZ с C281, D282 и D285, вместе с этим E261 и N274 образуют водородные связи с аминокислотной группой H3K4. В результате подобных пространственных ограничений R2 и K4 любое метилирование разрывает связь DPF с H3, а предпочтение в связывании получают ацетилованные лизины [12, 14, 17]. Появляется все больше экспериментальных данных о том, что второй PHD-домен белков d4 организован по тому же принципу и не узнает метилированный H3K4 [5].

Эти данные подтверждены экспериментами *in vivo*, в которых показано, что MOZ ассоциирован с хроматином, обогащенным H3K14A, и не связывается с хроматином, маркированным H3K4me3 [16]. На тех же самых генах *HoxA9*, *Hox7* и *HoxA5*, с которыми связывается ацетилаза MOZ, обнаружены кротонилированные метки H3K14cr [17]. Пока непонятно, как объяснить присутствие двух взаи-

моисключающих модификаций H3K14ac и H3K14cr на одних и тех же генах. Возможно, модификация H3K14 сильно зависит от активных метаболических путей в клетке, так как процент кротонилированных или бутирилированных гистонов напрямую связан с количеством соответствующей ацил-КоА, доступной для включения в метаболические пути [17, 20, 21]. Таким образом, НАТ вполне могут переключаться с одного субстрата на другой, чтобы изменять профиль модифицированных гистонов с ацилированных групп одного типа на другие.

DPF-ДОМЕН В РЕГУЛЯЦИИ ТРАНСКРИПЦИИ

Как уже сказано, DPF-домены связываются с ацилированным (ацетилированным, кротонилированным или бутирилированным) хвостом гистона H3 и являются так называемыми ридерами (readers), т.е. белками, узнающими данные модификации гистонов. Модификации H3K14ac и H3K9ac, с которыми взаимодействует DPF, характерны для транскрипционно-активного хроматина. Гистоны особо обогащенные этими модификациями находятся на промоторах и энхансерах генов [22, 23]. Модификация кротонилирования гистона H3, H3K14cr, также находится в транскрипционно-активном хроматине.

На примере гена *HOXA9* показан механизм регуляции транскрипции и эпигенетического состояния хроматина комплексами НАТ, в которые входят MOZ и MORF. Комплексы привлекаются на хроматин в результате взаимодействия с какими-либо транскрипционными активаторами, например RUNX или P53 [24, 25], или за счет взаимодействия других субъединиц с различными модификациями [26–28]. DPF-домены MOZ и MORF при этом способствуют локализации комплекса на участках с H3K14ac [12, 14], а ДНК-связывающие мотивы DPF способны стабилизировать эти взаимодействия с нуклеосомой [19]. Ацетилирование H3K14 осуществляет в основном гистон-ацетилтрансфераза HBO1, которая также содержит домен MYST [29], но это могут делать и белки MOZ/MORF [30]. Ацетилирование H3K23 и H3K9, как показано, осуществляется преимущественно с помощью MYST-домена белка MORF [31, 32] и может происходить либо на данной, либо на соседней нуклеосоме [19]. Ацетилирование соседней нуклеосомы способствует изменению локализации комплекса и его перемещению на эту соседнюю нуклеосому. Подобный механизм ведет к распространению гистоновых меток от одной нуклеосомы к другой, создавая гиперацетилированные участки хроматина. Привлечение комплекса НАТ на некоторые гены *HOX* (*HoxA9*, *HoxA7*, *HoxA5*, *HoxD13*) и образование гиперацетилированных участков на промоторах этих генов приводит к увеличению их экспрессии [12, 16,

17, 21]. Позже на полногеномном уровне при анализе базы ENCODE была выявлена колокализация модификаций H3K23ac и H3K14ac и обогащение ими промоторных участков генов с интенсивной транскрипцией в ряде клеточных линий IMR90, hESC, HMEL [19, 33].

Комплексы семейства SWI/SNF, в которые входит другая группа белков, содержащих домен DPF, более вариабельны по своему белковому составу, чем ацетилтрансферазные комплексы MYST. Комбинации различных субъединиц определяют специфичный состав комплекса, в котором уникальный паттерн доменов, связывающих ДНК или гистоны, позиционирует ремоделирующий комплекс в определенных сайтах хроматина. Комплексы VAF и PBAF привлекаются на определенные локусы транскрипционными активаторами и ремоделируют нуклеосомы: смещают их вдоль нитей ДНК, убирают гистоны H2A и H2B [34]. Ремоделирующими комплексами довольно сильно обогащены энхансеры, что также говорит в пользу участия ремоделирующих комплексов в активации транскрипции [35, 36].

Белки DPF1, DPF2, DPF3b и PHF10 тоже являются коактиваторами транскрипции. DPF3b и DPF3a связываются с активатором NF-κB и привлекаются вместе с ним в составе комплекса VAF на промотор *IL-6* в ответ на стимуляцию TNF-альфа [37]. Показано, что белок PHF10 в составе комплекса PBAF коактивирует транскрипцию различных генов [38, 39]. Получены прямые доказательства необходимости DPF-домена белка PHF10 для активации транскрипции, так как без DPF белок не способен активировать транскрипцию [38, 40]. Интересно, что в клетке также существует изоформа PHF10, не имеющая DPF-домена [39]. Показано, что изоформа с DPF-доменом участвует в активации транскрипции, тогда как изоформа без DPF необходима для поддержания стабильного уровня транскрипции после активации [40]. Таким образом, DPF-домен белка PHF10 является сильным коактиватором транскрипции.

DPF В РЕГУЛЯЦИИ ДЕЛЕНИЯ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ КЛЕТОК. ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ ТКАНЕЙ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

С момента открытия MOZ и MORF были ассоциированы с регуляцией клеточной пролиферации. На клеточной линии рака молочной железы MCF7 и эмбриональных фибробластах MEF мыши показано, что взаимодействие MOZ с PML и P53 ведет к ацетилированию P53 и последующей активации экспрессии белка p21. Ингибитор клеточного цикла p21 блокирует комплекс cyclinE/CDK2, который фосфорилирует ряд факторов, способствующих активации генов в чекпойнте G1/S клеточного цикла.

Не имея возможности запустить экспрессию генов для G1/S-перехода, клетки выходят из клеточного цикла и перестают делиться. Таким образом, MOZ и MORF ингибируют пролиферацию и реализуют последующий сценарий перехода клеток к старению [25, 41]. С другой стороны, MOZ поддерживает уровень экспрессии некоторых генов-репрессоров процесса старения в локусе INK4/ARF посредством ацетилирования H3K9ac [42, 43]. Как описано выше, MOZ и MORF регулируют экспрессию многих генов *HOX*, ответственных за развитие и дифференцировку организма, отчасти через взаимодействие с фактором BMI1, показанное генетически [44].

Показано, что MOZ играет важную роль в поддержании пула эмбриональных гемопоэтических стволовых клеток млекопитающих. Мыши с нокаутом этого гена погибали на эмбриональной стадии 14.5 дней, имея патологии печени и кроветворения [45]. Также показано, что ген *MOZ* необходим для нормального развития В-клеток крови и прогрессии лимфомы, индуцируемой с-*MYC*. *MOZ* взаимодействует с AML1 и PU.1 – двумя важными факторами гемопоэза, действует как их коактиватор, обеспечивая точную экспрессию соответствующих генов [46, 47].

Проведенные недавно полногеномные исследования больных с врожденными патологиями (тяжелые нарушения речи, гипотония и дисморфизм лица) выявили мутации в гене *MOZ* [48]. *MORF* принимает активное участие в развитии нервной и костной ткани. У мышей с минимальным количеством РНК (~10%) *MORF* наблюдалась карликовость, черепно-лицевые нарушения и церебральные дефекты [49]. *MORF* играет важную роль в регуляции нейрональных стволовых клеток, он необходим для поддержания нейрогенеза у взрослых мышей [50]. Таким образом, несмотря на то что *MOZ* и *MORF* способны замещать друг друга *in vitro*, они играют разную роль *in vivo*: *MOZ* важен для гемопоэза, а *MORF* – для нейрогенеза и остеогенеза.

DPF-белки комплексов SWI/SNF важны для нейрогенеза млекопитающих. DPF3b, входящий в состав ремоделирующего хроматин комплекса BAF, играет важную роль в дифференцировке мышечной и сердечной тканей [51]. PHF10 экспрессируется в предшественниках нервных клеток, начиная с ранних эмбриональных стадий, после рождения его экспрессия уменьшается. PHF10 способен поддерживать пролиферацию клеток-предшественников нейронов и в составе комплекса PBAF связывается с промоторами генов сигнальных путей, управляющих нейрональной пролиферацией и дифференцировкой: Notch, SHH, и разнообразными транскрипционными факторами. Остальные DPF (DPF1, 2, 3) начинают экспрессироваться на более поздних стадиях, начиная с E13

в головном мозге мыши и не способны поддерживать пролиферацию нервных клеток [38]. DPF1, вероятно, важен для функционирования взрослых нейронов, так как он тканеспецифически экспрессируется только в головном мозге взрослого млекопитающего. DPF2 также вовлечен в развитие и функционирование нервной системы. Однонуклеотидные замены, нарушающие последовательности DPF-доменов и приводившие к нарушению связывания DPF2 с ацетилированными H3, обнаружены у больных синдромом Коффин–Сириса (Coffin–Siris syndrome), проявляющемся в когнитивной дисфункции и интеллектуальных нарушениях разной степени тяжести, грубыми чертами лица, аномалиями головного мозга, например гипоплазией и агенезией мозолистого тела [52].

Показано, что белки DPF2 (комплекс BAF) и PHF10 (комплекс PBAF) экспрессируются в гемопоэтических клетках-предшественниках эмбрионов мыши E14.5 и регулируют их дифференцировку [53]. DPF2 ингибирует миелоидную дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников, его DPF-домен ответствен за привлечение DPF2 и всего комплекса BAF на специфические ацетилированные локусы хроматина – места связывания транскрипционного фактора RUNX1, который способствует дифференцировке предшественников по миелоидному ряду. Нокаут DPF2 в CD34⁺ клетках приводит к уменьшению экспрессии генов, связанных с митозом, регуляцией клеточного цикла, и нарушает транскрипцию генов, связанных с дифференцировкой [15].

Гомозиготный нокаут PHF10 приводит к гибели мышечных эмбрионов (E19), но кондиционный нокаут в гемопоэтических клетках взрослой мыши вызывал существенное истощение миелоидных предшественников – гранулоцитов. Анализ РНК, выделенных из этих клеток, показал, что PHF10 существенно влияет на экспрессию генов клеточного цикла [53]. В исследовании, выполненном на модельной линии HL-60, способной дифференцироваться по миелоидному ряду, и на терминально дифференцированных нейтрофилах человека, установлено, что важную роль в поддержании пролиферирующих миелоидных предшественников играют изоформы PHF10 с доменом DPF, также необходимые для активации специфических миелоидных генов, экспрессия которых активируется при дифференцировке. В зрелых нейтрофилах транскрипцию специфических генов поддерживают изоформы PHF10, не имеющие DPF [40].

РОЛЬ БЕЛКОВ, СОДЕРЖАЩИХ DPF-ДОМЕНЫ, В ОНКОТРАНСФОРМАЦИИ КЛЕТОК

В опухолевых клетках часто находят мутантные белки с DPF-доменом. Нарушения экспрессии белков

MOZ и MORF часто связаны с различными типами лейкоза. Участки хромосом, на которых расположены гены *MOZ* и *MORF*, подвергаются различным транслокациям, что приводит к формированию химерных белков [10]. Миелоидный лейкоз сопровождается транслокациями между генами *MOZ* и *CBP* [54], острый моноцитарный лейкоз ассоциирован с транслокациями между генами *MOZ* и *P300* [55], острый миелоидный лейкоз – с транслокациями между генами *MOZ* и *LEUTX* [56] и др. [57]. Ген *MORF* также способен к транслокации с образованием химерных белков. В результате транслокации образуется химерный белок MORF-CBP, ассоциированный с острым миелоидным лейкозом [58, 59]. Химерные белки, образующиеся в результате транслокаций, содержат на N-конце DPF-домены, что приводит к привлечению нового модификатора, активатора или регулятора в «старое» хроматиновое окружение, которое раньше занимала лишь ацетилтрансфераза семейства MYST.

Установлено, что *MOZ* необходим для поддержания прогрессирования лимфомы, индуцируемой онкогеном *MYC* [60], а недостаток этого белка ведет к развитию сценария старения нейрональных стволовых клеток [43]. Повышенная экспрессия *MOZ* способствует развитию глиобластомы и рака молочной железы [61–63].

Белки семейства d4 и RHF10 редко бывают мутированы в онкотрансформированных клетках [64, 65]. Однако снижение экспрессии белка DPF2 коррелировало с плохим прогнозом выживаемости пациентов с глиомой [66]. Показано также, что DPF2 способствует поддержанию пролиферации трансформированных MLL-AF9 миелоидных клеток-предшественников; при нокадауне DPF2 клетки начинали дифференцироваться, выходить из клеточного цикла и подвергались апоптозу [67].

Для белка DPF1 не было найдено сколько-нибудь значимых ассоциаций изменения его экспрессии с онкотрансформацией у больных раком.

Сниженная экспрессия RHF10 при раке почки коррелирует с повышенной выживаемостью пациентов [64, 66], что может быть связано с положительным влиянием онкогена *c-MYC* на экспрессию RHF10 [68].

DPF3 практически не экспрессируется в миелоидных предшественниках человека, однако под действием фактора STAT5 его экспрессия значительно возрастает в гранулоцитах больных хроническим лимфоцитарным лейкозом, что, по-видимому, может приводить к нарушениям регуляции транскрипции

и прогрессированию заболевания [69]. Пониженная экспрессия DPF3 ассоциирована также с плохим прогнозом по выживаемости больных раком молочной железы. Так, показано, что снижение экспрессии DPF3 приводило к активации сигнального пути JAK2/STAT3 и увеличению подвижности онкотрансформированных клеток [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реализация различных транскрипционных программ происходит при участии транскрипционных факторов – активаторов и репрессоров, и различных вспомогательных комплексов, меняющих структуру хроматина. Обычно эти комплексы состоят из большого числа субъединиц, которые содержат большое количество разнообразных доменов, связывающих ДНК и специфические хроматиновые метки – модифицированные хвосты гистонов. Благодаря этим доменам, комплексы позиционируются в строго определенном месте на хроматине и в дальнейшем дополнительно модифицируют его согласно своим активностям. DPF-домены образуют уникальную структуру, которая связывает хвост гистона H3, отдавая предпочтение модифицированному H3K14ac/cr. Гистоны H3 с ацетилированными и кротонилированными лизинами в основном локализуются в промоторных или энхансерных зонах транскрипционно-активного хроматина и, таким образом, служат маркерами привлечения комплексов NAT(MYST) и VAF/PBAF, в состав которых входят белки, содержащие DPF-домены. Количество белков, содержащих DPF, невелико, однако последовательности DPF в них гомологичны и имеют одинаковые аминокислоты в ключевых положениях, которые определяют связывание с H3K14ac/cr. Комплексы NAT(MYST) и VAF/PBAF соответственно ацетилируют другие хвосты гистонов и ремоделируют (перемещают) нуклеосомы, т.е. имеют коактиваторные функции и способствуют дополнительной активации транскрипции.

Таким образом, DPF-домены выполняют важную функцию связывания хроматина, приводящую к активации транскрипции генов, играющих большую роль в развитии организма. ●

Данная работа поддержана грантом «Изучение субъединичного состава SWI/SNF-комплекса в процессе дифференцировки клеток млекопитающих и его роль в экспрессии генов», финансируемым Российским научным фондом (№ 18-14-00303).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kwan A.H.Y., Gell D.A., Verger A., Crossley M., Matthews J.M., Mackay J.P. // *Structure*. 2003. V. 11. № 7. P. 803–813.
2. Sanchez R., Zhou M.M. // *Trends Biochem. Sci.* 2011. V. 36. № 7. P. 364–372.
3. Pascual J., Martinez-Yamout M., Dyson H.J., Wright P.E. // *J. Mol. Biol.* 2000. V. 304. № 5. P. 723–729.
4. Musselman C.A., Kutateladze T.G. // *Nucl. Acids Res.* 2011. V. 39. № 21. P. 9061–9071.
5. Jain K., Fraser C.S., Marunde M.R., Parker M.M., Sagum C., Burg J.M., Hall N., Popova I.K., Rodriguez K.L., Vaidya A., et al. // *Epigenetics Chromatin*. 2020. V. 13. № 1. P. 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13072-020-0328-z>
6. Morrison E.A., Musselman C.A. *Chromatin Signaling and Diseases*. Elsevier Inc. 2016. P. 127–147. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-802389-1.00007-1>
7. Ullah M., Pelletier N., Xiao L., Zhao S.P., Wang K., Degerny C., Tahmasebi S., Cayrou C., Doyon Y., Goh S.-L., et al. // *Mol. Cell Biol.* 2008. V. 28. № 22. P. 6828–6843.
8. Klein B.J., Lalonde M.E., Côté J., Yang X.J., Kutateladze T.G. // *Epigenetics*. 2014. V. 9. № 2. P. 186–193. doi: 10.4161/epi.26792.
9. Yang X.J. // *Biochim. Biophys. Acta – Mol. Cell Res.* 2015. V. 1853. № 8. P. 1818–1826. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.04.014>
10. Huang F., Abmayr S.M., Workman J.L. // *Mol. Cell Biol.* 2016. V. 36. № 14. P. 1900–1907.
11. Wu J.I. // *Acta Biochim. Biophys. Sin.* 2012. V. 44. № 1. P. 54–69.
12. Qiu Y., Liu L., Zhao C., Han C., Li F., Zhang J., Wang Y., Li G., Mei Y., Wu M., et al. // *Genes Dev.* 2012. V. 26. № 12. P. 1376–1391.
13. Zeng L., Zhang Q., Li S., Plotnikov A.N., Walsh M.J., Zhou M.M. // *Nature*. 2010. V. 466. № 7303. P. 258–262.
14. Ali M., Yan K., Lalonde M.E., Degerny C., Rothbart S.B., Strahl B.D., Côté J., Yang X.J., Kutateladze T.G. // *J. Mol. Biol.* 2012. V. 424. № 5. P. 328–338. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2012.10.004>
15. Huber F.M., Greenblatt S.M., Davenport A.M., Martinez C., Xu Y., Vu L.P., Nimer S.D., Hoelz A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2017. V. 114. № 23. P. 6016–6021.
16. Dreveny I., Deeves S.E., Fulton J., Yue B., Messmer M., Bhat-tacharya A., Collins H.M., Heery D.M. // *Nucl. Acids Res.* 2014. V. 42. № 2. P. 822–835.
17. Xiong X., Panchenko T., Yang S., Zhao S., Yan P., Zhang W., Xie W., Li Y., Zhao Y., Allis C.D., et al. // *Nat. Chem. Biol.* 2016. V. 12. № 12. P. 1111–1118.
18. Klein B.J., Simithy J., Wang X., Ahn J.W., Andrews F.H., Zhang Y., Côté J., Shi X., Garcia B.A., Kutateladze T.G. // *Structure*. 2017. V. 25. № 4. P. 650–654.e2.
19. Klein B.J., Jang S.M., Lachance C., Mi W., Lyu J., Sakuraba S., Krajewski K., Wang W.W., Sidoli S., Liu J., et al. // *Nat. Commun.* 2019. V. 10. № 1. P. 4724.
20. Sabari B.R., Tang Z., Huang H., Yong-Gonzalez V., Molina H., Kong H.E., Dai L., Shimada M., Cross J.R., Zhao Y., et al. // *Mol. Cell*. 2018. V. 69. № 3. P. 533. <https://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2018.01.013>
21. Xie Z., Zhang D., Chung D., Tang Z., Huang H., Dai L., Qi S., Li J., Colak G., Chen Y., et al. // *Mol. Cell*. 2016. V. 62. № 2. P. 194–206. <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2016.03.036>
22. Wan J., Liu H., Chu J., Zhang H. // *J. Cell. Mol. Med.* 2019. V. 23. № 11. P. 7163–7169.
23. Tan M., Luo H., Lee S., Jin F., Yang J.S., Montellier E., Buchou T., Cheng Z., Rousseaux S., Rajagopal N., et al. // *Cell*. 2011. V. 146. № 6. P. 1016–1028. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.08.008>
24. Pelletier N., Champagne N., Stifani S., Yang X.J. // *Oncogene*. 2002. V. 21. № 17. P. 2729–2740.
25. Rokudai S., Laptenko O., Arnal S.M., Taya Y., Kitabayashi I., Prives C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. V. 110. № 10. P. 3895–3900.
26. Qin S., Jin L., Zhang J., Liu L., Ji P., Wu M., Wu J., Shi Y. // *J. Biol. Chem.* 2011. V. 286. № 42. P. 36944–36955.
27. Liu L., Qin S., Zhang J., Ji P., Shi Y., Wu J. // *J. Struct. Biol.* 2012. V. 180. № 1. P. 165–173. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsb.2012.06.014>
28. Champagne K.S., Saksouk N., Peña P.V., Johnson K., Ullah M., Yang X.J., Côté J., Kutateladze T.G. // *Proteins Struct. Funct. Genet.* 2008. V. 72. № 4. P. 1371–1376.
29. Lalonde M.E., Avvakumov N., Glass K.C., Joncas F.H., Saksouk N., Holliday M., Paquet E., Yan K., Tong Q., Klein B.J., et al. // *Genes Dev.* 2013. V. 27. № 18. P. 2009–2024.
30. Kueh A.J., Dixon M.P., Voss A.K., Thomas T. // *Mol. Cell Biol.* 2011. V. 31. № 4. P. 845–860.
31. Voss A.K., Collin C., Dixon M.P., Thomas T. // *Dev. Cell*. 2009. V. 17. № 5. P. 674–686. <http://dx.doi.org/10.1016/j.devcel.2009.10.006>
32. Simó-Riudalbas L., Pérez-Salvia M., Setien F., Villanueva A., Moutinho C., Martínez-Cardús A., Moran S., Berdasco M., Gomez A., Vidal E., et al. // *Cancer Res.* 2015. V. 75. № 18. P. 3936–3944.
33. Fizev P., Akdemir K.C., Miller J.P., Keung E.Z., Samant N.S., Sharma S., Natale C.A., Terranova C.J., Maitituoheti M., Amin S.B., et al. // *Cell Rep.* 2017. V. 19. № 4. P. 875–889. <http://dx.doi.org/10.1016/j.celrep.2017.03.078>
34. Mittal P., Roberts C.W.M. // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2020. V. 17. P. 435–448. <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-020-0357-3>
35. Wang X., Lee R.S., Alver B.H., Haswell J.R., Wang S., Mieczkowski J., Drier Y., Gillespie S.M., Archer T.C., Wu J.N., et al. // *Nat. Genet.* 2017. V. 49. № 2. P. 289–295. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3746>
36. Alver B.H., Kim K.H., Lu P., Wang X., Manchester H.E., Wang W., Haswell J.R., Park P.J., Roberts C.W.M. // *Nat. Commun.* 2017. V. 8. P. 14648. doi: 10.1038/ncomms14648
37. Ishizaka A., Mizutani T., Kobayashi K., Tando T., Sakurai K., Fujiwara T., Iba H. // *J. Biol. Chem.* 2012. V. 287. № 15. P. 11924–11933.
38. Lessard J., Wu J.I., Ranish J.A., Wan M., Winslow M.M., Staahl B.T., Wu H., Aebersold R., Graef I.A., Crabtree G.R. // *Neuron*. 2007. V. 55. № 2. P. 201–215.
39. Brechalov A.V., Georgieva S.G., Soshnikova N.V. // *Cell Cycle*. 2014. V. 13. № 12. P. 1970–1979.
40. Viryasova G.M., Tatarskiy V.V., Sheynov A.A., Tatarskiy E.V., Sud'ina G.F., Georgieva S.G., Soshnikova N.V. // *Biochim. Biophys. Acta-Mol. Cell Res.* 2019. V. 1866. № 12. P. 118525. doi: 10.1016/j.bbamcr.2019.118525
41. Rokudai S., Aikawa Y., Tagata Y., Tsuchida N., Taya Y., Kitabayashi I. // *J. Biol. Chem.* 2009. V. 284. № 1. P. 237–244.
42. Sheikh B.N., Phipson B., El-Saafin F., Vanyai H.K., Downer N.L., Bird M.J., Kueh A.J., May R.E., Smyth G.K., Voss A.K., et al. // *Oncogene*. 2015. V. 34. № 47. P. 5807–5820.
43. Perez-Campo F.M., Costa G., Lie-A-Ling M., Stifani S., Kouskoff V., Lacaud G. // *Stem Cells*. 2014. V. 32. № 6. P. 1591–1601.
44. Sheikh B.N., Downer N.L., Phipson B., Vanyai H.K., Kueh A.J., McCarthy D.J., Smyth G.K., Thomas T., Voss A.K. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2015. V. 112. № 17. P. 5437–5442.
45. Katsumoto T., Aikawa Y., Iwama A., Ueda S., Ichikawa H., Ochiya T., Kitabayashi I. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 10. P. 1321–1330.

46. Thomas T., Corcoran L.M., Gugasyan R., Dixon M.P., Brodnicki T., Nutt S.L., Metcalf D., Voss A.K. // *Genes Dev.* 2006. V. 20. № 9. P. 1175–1186.
47. Sheikh B.N., Yang Y., Schreuder J., Nilsson S.K., Bilardi R., Carotta S., McRae H.M., Metcalf D., Voss A.K., Thomas T. // *Blood.* 2016. V. 128. № 19. P. 2307–2318.
48. Millan F., Cho M.T., Retterer K., Monaghan K.G., Bai R., Vitazka P., Everman D.B., Smith B., Angle B., Roberts V., et al. // *Am. J. Med. Genet. Part A.* 2016. V. 170. № 7. P. 1791–1798.
49. Thomas T., Voss A.K., Chowdhury K., Gruss P. // *Development.* 2000. V. 127. № 12. P. 2537–2548.
50. Merson T.D., Dixon M.P., Collin C., Rietze R.L., Bartlett P.F., Thomas T., Voss A.K. // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. № 44. P. 11359–11370.
51. Lange M., Kaynak B., Forster U.B., Tönjes M., Fischer J.J., Grimm C., Schlesinger J., Just S., Dunkel I., Krueger T., et al. // *Genes Dev.* 2008. V. 22. № 17. P. 2370–2384.
52. Vasileiou G., Vergarajauregui S., Endeles S., Popp B., Büttner C., Ekici A.B., Gerard M., Bramswig N.C., Albrecht B., Clayton-Smith J., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2018. V. 102. № 3. P. 468–479.
53. Krasteva V., Crabtree G.R., Lessard J.A. // *Exp. Hematol.* 2017. V. 48. P. 58–71.e15. <http://dx.doi.org/10.1016/j.exphem.2016.11.008>
54. Borrow J., Stanton V.P., Andresen J.M., Becher R., Behm F.G., Chaganti R.S.K., Civin C.I., Distech C., Dubé I., Frischauf A.M., et al. // *Nat. Genet.* 1996. V. 14. № 1. P. 33–41.
55. Chaffanet M., Gressin L., Preudhomme C., Soenen-Cornu V., Birnbaum D., Pébusque M.J. // *Genes Chromosom. Cancer.* 2000. V. 28. № 2. P. 138–144.
56. Chinen Y., Taki T., Tsutsumi Y., Kobayashi S., Matsumoto Y., Sakamoto N., Kuroda J., Horiike Sh., Nishida K., Ohno H., et al. // *Genes. Chromosomes Cancer.* 2014. V. 53. P. 299–308.
57. Liang J., Prouty L., Williams B.J., Dayton M.A., Blanchard K.L. // *Blood.* 1998. V. 92. № 6. P. 2118–2122.
58. Panagopoulos I. // *Hum. Mol. Genet.* 2001. V. 10. № 4. P. 395–404.
59. Kojima K., Kaneda K., Yoshida C., Dansako H., Fujii N., Yano T., Shinagawa K., Yasukawa M., Fujita S., Tanimoto M. // *Br. J. Haematol.* 2003. V. 120. № 2. P. 271–273.
60. Sheikh B.N., Lee S.C.W., El-Saafin F., Vanyai H.K., Hu Y., Pang S.H.M., Grabow S., Strasser A., Nutt S.L., Alexander W.S., et al. // *Blood.* 2015. V. 125. № 12. P. 1910–1921.
61. Lv D., Jia F., Hou Y., Sang Y., Alvarez A.A., Zhang W., Gao W.Q., Hu B., Cheng S.Y., Ge J., et al. // *Cancer Res.* 2017. V. 77. № 22. P. 6190–6201.
62. Tsai W.W., Wang Z., Yiu T.T., Akdemir K.C., Xia W., Winter S., Tsai C.Y., Shi X., Schwarzer D., Plunkett W., et al. // *Nature.* 2010. V. 468. № 7326. P. 927–932.
63. Yu L., Liang Y., Cao X., Wang X., Gao H., Lin S.Y., Schiff R., Wang X.S., Li K. // *Oncogene.* 2017. V. 36. № 20. P. 2910–2918.
64. Kadoch C., Hargreaves D.C., Hodges C., Elias L., Ho L., J.R. & G.R.C. // *Nat. Genet.* 2013. V. 45. № 6. P. 592–602. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2628>
65. Masliah-Planchon J., Bièche I., Guinebretière J.-M., Bourdeaut F., Delattre O. // *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2015. V. 10. № 1. P. 145–171. <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012414-040445>
66. Savas S., Skardasi G. // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2018. V. 123. № 11. P. 114–131. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.01.009>
67. Cruickshank A.V., Sroczynska P., Sankar A., Miyagi S., Rundsten C.F., Johansen J.V., Helin K. // *PLoS One.* 2015. V. 10. № 11. P. 1–13.
68. Tatarskiy E.V., Georgiev G.P., Soshnikova N.V. // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2019. V. 484. № 1. P. 66–68.
69. Theodorou M., Speletas M., Mamara A., Papachristopoulou G., Lazou V., Scorilas A., Katsantoni E. // *PLoS One.* 2013. V. 8. № 10. P. e76155.
70. Lin W. Hao, Dai W. Gang, Xu X. Dong, Yu Q. Hua, Zhang B., Li J., Li H. Ping. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019. V. 514. № 3. P. 639–644. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.04.170>