

Эффекты эктопической экспрессии гена *Xist* в ходе импринтированной инактивации X-хромосомы у полевки *M. levis***Научный руководитель – Шевченко Александр Игоревич*****Рифель Никита Андреевич****Студент (бакалавр)*Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,
Новосибирск, Россия
E-mail: rifel_n@mail.ru

Инактивация X-хромосомы у самок млекопитающих - ключевой эпигенетический феномен раннего развития. Ген *Xist* - основной регулятор процесса инактивации X-хромосомы [2]. У грызунов существует особый свойственный ранним этапам развития тип инактивации - импринтированная инактивация [3]. На сегодняшний день нет детальных данных о том, как функционирует ген *Xist* и его продукт, длинная некодирующая РНК, в процессе импринтированной инактивации X-хромосомы [1].

Мы исследовали роль гена *Xist* в процессе импринтированной инактивации X-хромосомы у полевки *M. levis*. Для моделирования импринтированной инактивации использовали культивируемые линии трофобластных стволовых (ТС) клеток полевок, в которых реализуется данный процесс на ранних стадиях онтогенеза [4]. В ТС-клетках полевки с карิโอотипом (53, X) на единственной активной акроцентрической X-хромосоме был проведен запуск эктопической экспрессии эндогенного *Xist* с помощью системы SAM-активации, состоящей из дефектной эндонуклеазы Cas9, направляющих РНК и факторов активации транскрипции. Полученный транскрипт гена *Xist* был укорочен и представлен исключительно первым экзоном гена, в отличие от канонической РНК *Xist*, включающей 7-8 экзонов. Показано, что эктопический транскрипт *Xist* способен аккумулироваться на X-хромосоме, подобно нормальной РНК *Xist*. Также обнаружено, что в ТС-клетках полевки, где происходит аккумуляция эктопического транскрипта *Xist* на активной X-хромосоме, модификации неактивного хроматина, присутствующие в теломерном блоке конститутивного гетерохроматина, получают возможность распространяться в направлении центромеры и удалять метки активного хроматина.

Результаты свидетельствуют, что в ТС-клетках полевки транскрипт *Xist* не способен вызывать инактивацию X-хромосомы сам по себе, однако может опосредованно способствовать ее репрессии, обеспечивая возможность распространения модификаций с районов конститутивного гетерохроматина. В ходе работы были получены линии ТС-клеток полевки (53, X), в которых запущена эктопическая транскрипция гена *Xist* и инактивирована единственная X-хромосома. Эти клеточные линии позднее будут использоваться как уникальная модель для исследования динамики изменений уровня транскрипционной активности хроматина и соответствующих модификаций на ранних стадиях онтогенеза.

Источники и литература

- 1) Borensztein M. et al. *Xist*-dependent imprinted X inactivation and the early developmental consequences of its failure // Nat. Struct. Mol. Biol. Nature Publishing Group, 2017. Vol. 24, № 3. P. 226–233.
- 2) Heard E., Disteche C.M. Dosage compensation in mammals: fine-tuning the expression of the X chromosome // Genes Dev. 2006. Vol. 20, № 14. P. 1848–1867.

- 3) Okamoto I. et al. Epigenetic Dynamics of Imprinted X Inactivation during Early Mouse Development // *Science*, 2004. Vol. 303, № 5658. P. 644–649.
- 4) Vaskova E.A. et al. Dynamics of the two heterochromatin types during imprinted X chromosome inactivation in vole *Microtus levis* // *PLoS One*. 2014