

УДК 577.2

## РЕГУЛЯТОРНЫЕ ТРАНСКРИПЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ МОГУТ КОНТРОЛИРОВАТЬ ПРОЦЕСС ТРАНСКРИПЦИИ НА СТАДИИ ЭЛОНГАЦИИ пре-мРНК

© 2014 г. В.М. Меркулов, Т.И. Меркулова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,  
e-mail: merkti@niboch.nsc.ru

Поступила в редакцию 1 ноября 2013 г. Принята к публикации 10 декабря 2013 г.

Регуляторные транскрипционные факторы – белки, распознающие определенные последовательности ДНК, – осуществляют избирательную регуляцию уровня транскрипции различных наборов генов в зависимости от стадии онтогенеза, типа клеток и внешних условий. Согласно устоявшимся представлениям, эти белки контролируют процесс транскрипции на стадии сборки преинициаторного комплекса Пол II. Однако постепенно накапливаются данные о том, что регуляторные транскрипционные факторы могут принимать участие и в контроле процесса элонгации. Настоящий обзор посвящен систематизации таких данных.

**Ключевые слова:** РНК полимеразы II, ассоциированная с промотором пауза, факторы транскрипции, позитивный фактор элонгации P-TEFb.

### ВВЕДЕНИЕ

Транскрипция белок-кодирующих генов эукариотических организмов осуществляется РНК-полимеразой II (Пол II) при участии множества белков с различными функциями. Среди этих белков особое место занимают транскрипционные факторы (ТФ), которые делятся на две группы, неравные по объему, но не по значимости. В меньшую группу, насчитывающую несколько десятков белков, входят базальные ТФ – специализированные белки (или белковые комплексы), функция которых состоит в распознавании промоторов генов и формировании преинициаторного комплекса Пол II, а также в осуществлении первых шагов транскрипции. Показано, что минимальный набор базальных ТФ, необходимый для корректной инициации транскрипции, включает TFIIA, TFIIB, TFIID, TFIIIE, TFIIF и TFIIH (Fuda *et al.*, 2009; Juven-Gershon, Kadonaga, 2010). Функция регуляции интенсивности транскрипции выполняется другой, гораздо более многочисленной группой белков, называемых регуляторными ТФ.

Эти белки распознают определенные последовательности ДНК-сайты связывания ТФ в регуляторных районах генов и благодаря этому свойству осуществляют избирательный контроль экспрессии генов. Известно, что они играют ведущую роль в обеспечении необходимого уровня транскрипции тех или иных наборов генов в различных типах клеток, а также его изменения в ответ на разнообразные сигналы внешней и внутренней среды. Установлено также, что ТФ вносят основной вклад в определение и поддержание клеточного фенотипа (Takahashi, Yamanaka, 2006; Wernig *et al.*, 2007; Vaquerizas *et al.*, 2009; White, Stephens 2010; DeLaForest *et al.*, 2011). По последним оценкам, доля регуляторных ТФ от всех белков, экспрессирующихся у животных, составляет примерно 5 %, в частности геном человека содержит около 1 500 генов, кодирующих эти факторы (Vaquerizas *et al.*, 2009; Charoensawan *et al.*, 2010; Zhang *et al.*, 2012).

Согласно устоявшимся представлениям, регуляторные ТФ контролируют процесс транскрипции на стадии сборки преинициаторного

комплекса Пол II. Связываясь с опознаваемыми ими сайтами в промоторных или отдаленных регуляторных районах генов, эти белки вступают во множество белок-белковых взаимодействий (с коактиваторными, корепрессорными, медиаторными, хроматин-ремоделирующим комплексами, а также непосредственно с базальными факторами транскрипции), что приводит к формированию преинициаторного комплекса в районе старта транскрипции (в случае активации) или же препятствует формированию этого комплекса (в случае репрессии гена) (Hochheimer, Tjian, 2003; Roeder, 2005; Меркулова и др., 2013). Однако известно, что регуляция транскрипции может происходить не только на стадии инициации, но и на стадии элонгации (Fuda *et al.*, 2009; Nechaev, Adelman, 2011). Имеются также данные о том, что ряд регуляторных ТФ принимает участие и в контроле процесса элонгации пре-мРНК. Целью настоящего обзора являются систематизация и анализ этих данных.

#### **Начало транскрипции, пауза, переход к продуктивной элонгации**

Одним из важнейших событий, необходимых для начала транскрипции или так называемой ранней элонгации, является фосфорилирование С-концевого домена (CTD) самой большой субъединицы Пол II циклин-зависимой киназой 7 (*cdk7*), которая является субъединицей базального фактора транскрипции ТФИИ (Nechaev, Adelman, 2011). С-концевой домен (CTD) самой большой субъединицы Пол II представляет собой многократный повтор гептапептида с консенсусной последовательностью YSPTSPS (Egloff *et al.*, 2010). У приматов этот повтор состоит из 52 звеньев (Taube *et al.*, 2002). *cdk7* фосфорилирует гептапептид по остатку серина в позиции 5, что, как полагают, дестабилизирует взаимодействие Пол II со связанными с промотором факторами и способствует сходу полимеразы с промотора (Nechaev, Adelman, 2011). Затем Пол II транскрибирует первые 20–50 нуклеотидов (ранняя элонгация) и делает остановку, прежде чем перейти к так называемой продуктивной элонгации, в результате которой будет синтезирован полноразмерный транскрипт (Min *et al.*, 2011; Kwak *et al.*, 2013)

(рис.). Остановка Пол II вблизи промотора называется ассоциированной с промотором паузой и обусловлена главным образом взаимодействием фермента с двумя мультибелковыми комплексами – представителями группы факторов элонгации транскрипции DSIF и NELF (Nechaev, Adelman 2011; Yamaguchi *et al.*, 2013). Показано, что остановка Пол II в начале транскрипции способствует успешному осуществлению целого ряда сопряженных с транскрипцией процессов, таких, например, как экпирование пре-мРНК и сборка сплайсосомы (Mandal *et al.*, 2004; Glover-Cutter *et al.*, 2008).

Ассоциированная с промотором пауза в движении Пол II преодолевается за счет привлечения позитивного фактора элонгации транскрипции P-TEF-b, в состав которого входят циклин-зависимая протеинкиназа 9 (*Cdk9*) и один из циклинов (*CycT1*, *CycT3* или *CycK*) (Taube *et al.*, 2002; Lenasi, Barboric, 2010; Nechaev, Adelman, 2011; Yamaguchi *et al.*, 2012; Fuda, Lis, 2013). *Cdk9* осуществляет фосфорилирование гептапептида в составе CTD самой большой субъединицы Пол II по остатку серина в позиции 2, С-концевого домена *Spt5* субъединицы DSIF, а также NELF (Chen *et al.*, 2009; Lenasi, Barboric, 2010; Nechaev, Adelman, 2011). В результате этих событий NELF диссоциирует, DSIF из негативного фактора элонгации транскрипции превращается в позитивный, присоединяется ряд других факторов элонгации и происходит синтез полноразмерных молекул пре-РНК (Peterlin, Price, 2006; Yamaguchi *et al.*, 2012; Nechaev, Adelman, 2013) (рис.).

Продолжительность ассоциированной с промотором паузы может контролироваться различными регуляторными системами клетки, что играет существенную роль в регуляции экспрессии множества генов (Lis *et al.*, 2000; Rahl *et al.*, 2010; Diamant, Dikstein, 2013; Saunders *et al.*, 2013). К настоящему времени для нескольких регуляторных ТФ показано участие в контроле этой стадии процесса транскрипции.

#### **Участие регуляторных ТФ в регуляции процесса элонгации пре-мРНК**

**с-Мус.** Транскрипционный фактор с-Мус является активатором пролиферации, а также одним из основных факторов плюрипотентно-

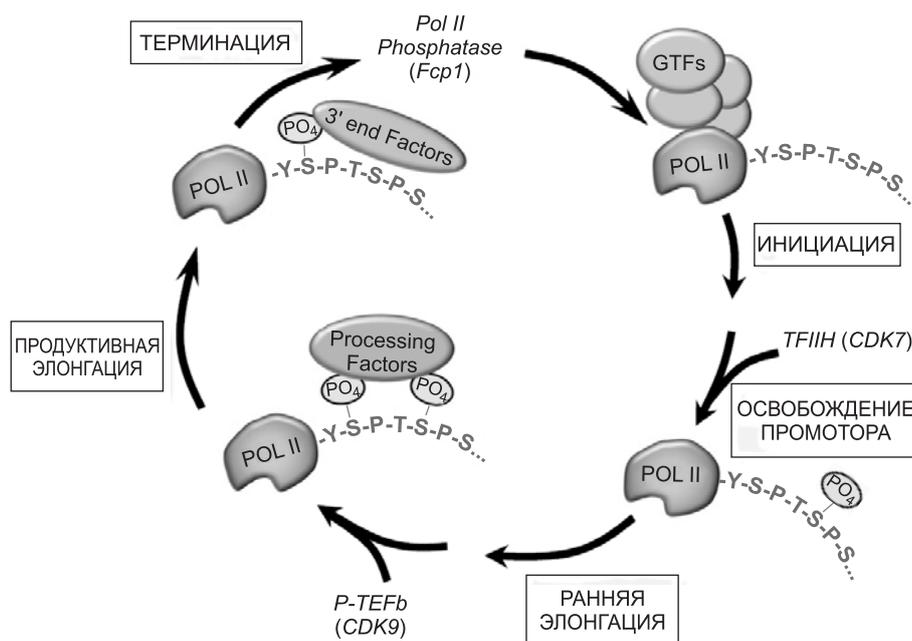


Рис. Схема транскрипционного цикла РНК-полимеразы II.

Pol II – РНК-полимераза II; GTFs – базальные факторы транскрипции (по: (Diamant, Dikstein, 2013)).

сти эмбриональных стволовых клеток (Lüscher, Vervoorts, 2012; Buganim *et al.*, 2013). Впервые роль с-Мус в регуляции элонгации была показана на примере преодоления ассоциированной с промотором паузы в ходе транскрипции гена *cad* хомяка. Было показано, что с-Мус не требуется для формирования преинициаторного комплекса Пол II на промоторе этого гена и ранней элонгации. Активацию же экспрессии гена *cad* с-Мус осуществляет, взаимодействуя с E-боксом (сайтом связывания этого белка) в районе +55/+75 п.н. ниже старта транскрипции и привлекая P-TEF-b за счет связывания с циклиновыми боксами СуsT1. После этого происходит фосфорилирование CTD самой большой субъединицы Пол II по остатку серина в позиции 2 и синтезируется полноразмерный транскрипт (Miltenberger *et al.*, 1995; Eberhardy, Farnham, 2001, 2002). Позднее в результате проведения полногеномных исследований было установлено, что, взаимодействуя с P-TEF-b, с-Мус помогает Пол II перейти к эффективной элонгации в случае почти трети генов, экспрессирующихся в эмбриональных стволовых клетках мыши. С использованием специфического ингибитора активности с-Мус – 10058-F4 было показано, что инактивация этого белка приводит

к существенному уменьшению числа молекул Пол II, осуществляющих продуктивную транскрипцию генов-мишеней с-Мус, в то время как плотность Пол II в районе их промоторов остается неизменной. При этом наблюдается значительное снижение фосфорилирования CTD по остатку серина в позиции 2 при неизменном уровне фосфорилирования остатка серина в позиции 5. Кроме того, методом иммунопреципитации хроматина было выявлено связывание с-Мус в участках размером ~ 1 т.п.н., включающих промоторы исследуемых генов. В целом полученные авторами данные убедительно показывают, что преодоление ассоциированной с промотором паузы в ходе транскрипции является основным механизмом регуляторного действия с-Мус, по крайней мере, в эмбриональных стволовых клетках (Rahl *et al.*, 2010).

**AIRE.** Для транскрипционного фактора AIRE, ключевого регулятора тканеспецифичной экспрессии антигенов (Zumer *et al.*, 2013), так же, как и для с-Мус, предполагается, что основным механизмом его действия является не стимуляция сборки преинициаторного комплекса Пол II, а преодоление ассоциированной с промотором паузы. Во-первых, показано, что AIRE способен образовывать комплекс с субъ-

единицей P-TEF-b – циклином T1 как в условиях *in vitro*, так и в живой клетке. Во вторых, на примере генов-мишеней AIRE *Ins2* и *Spt1* установлено, что хотя в отсутствие AIRE Пол II находится в промоторных районах этих генов в медуллярных эпителиальных клетках тимуса, синтез полноразмерных пре-мРНК при этом не происходит. И наконец, получены доказательства того, что AIRE привлекает P-TEF-b к месту остановки Пол II вблизи промоторов генов *Ins2* и *Spt1* и тем самым обеспечивает возможность продуктивной элонгации соответствующих пре-мРНК (Oven *et al.*, 2007).

**Рецепторы эстрогенов и андрогенов.** Рецептор эстрогенов (ER) – представитель группы лиганд-активируемых факторов транскрипции – также способен привлекать P-TEF-b к местам остановки Пол II и, соответственно, стимулировать процесс элонгации. Подробно такой механизм изучен на примере стимуляции эстрогенами экспрессии протоонкогена *MYB*. В регуляции экспрессии этого гена ключевую роль играет остановка в движении Пол II (Bender *et al.*, 1987; Watson, 1988). Однако в отличие от широко распространенной паузы вблизи промотора, которая может иметь определяющее значение для регуляции большого числа генов (Guenther *et al.*, 2007), в гене *MYB* остановка Пол II происходит на расстоянии 1,7 т.п.н. ниже старта транскрипции в интроне 1 (Thompson *et al.*, 1997). Предполагается, что эта остановка вызвана наличием в данном районе последовательности, потенциально способной формировать шпилечно-петлевую структуру. Показано, что ER связывается с ДНК вблизи этого участка либо непосредственно, либо за счет контактов с неким другим белком и привлекает P-TEF-b, в результате чего усиливается фосфорилирование гептапептида в составе CTD самой большой субъединицы Пол II по остатку серина в позиции 2 и восстанавливается эффективная транскрипция (Mitra *et al.*, 2012).

Специфическое связывание ER с циклином T1 (субъединицей P-TEF-b) в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* было подтверждено в работе Виттманна и соавт. (Wittmann *et al.*, 2005). Более того, на модельных системах ими был вскрыт механизм ингибирующего действия белка EDG1 (HEXIM1) на активацию транскрипции под действием эстрогенов. Этот белок является

известным ингибитором P-TEF-b и, соответственно, блокатором продуктивной элонгации (Dey *et al.*, 2007). Оказалось, что EDG1 конкурирует с ER за связывание с циклином T1 (субъединицей P-TEF-b) и таким образом ингибирует эстрогенную индукцию (Wittmann *et al.*, 2005).

Доказательства возможности участия ER в регуляции процесса элонгации в ходе транскрипции сотен генов были получены с помощью биоинформационного анализа результатов полногеномных экспериментов по иммунопреципитации хроматина (ChIP-seq) и изучения транскриптомов в клеточной линии MCF7 в контроле и при обработке эстрогенами. В результате сопоставления имеющихся данных было показано, что, хотя Пол II обнаруживается в промоторных районах многих генов-мишеней ER в отсутствие эстрогенов, гормональная обработка приводит к существенному повышению плотности Пол II на промоторах эстроген-индуцируемых генов и уменьшению этой плотности в районах промоторов генов, репрессируемых эстрогенами. Кроме того, в присутствии гормона в культуральной среде в случае эстроген-индуцируемых генов резко повышается синтез полноразмерных молекул пре-РНК по сравнению с продукцией коротких транскриптов, считываемых с прилежащих к промотору участков. При этом ER, как правило, локализован с Пол II и P-TEF-b в промоторных районах (Osmanbeyoglu *et al.*, 2013). Таким образом, очевидно, что ER служит регулятором как инициации транскрипции, так и продуктивной элонгации.

Данные, свидетельствующие об участии в регуляции не только инициации синтеза мРНК, но и ее элонгации, получены также и для рецептора андрогенов (AR). Показано, что андрогены активируют экспрессию *PSA* (антиген, специфичный для простаты), который является геном-мишенью этих гормонов, за счет стимуляции процесса транскрипционной элонгации. Также установлено взаимодействие AR с протеинкиназной субъединицей P-TEF-b (Lee *et al.*, 2001).

**NF-κB.** Участие NF-κB в контроле элонгации транскрипции лучше всего изучено на примере гена, кодирующего интерлейкин 8. Методом иммунопреципитации хроматина была заре-

гистрирована колокализация NF-κB и P-TEF-b в промоторной области этого гена в клетках A549k9, обработанных TNFα, известным активатором ИКК- NF-κB сигнального пути. Кроме того, было показано, что в присутствии NF-κB усиливается фосфорилирование CTD по остатку серина в положении 2 и Пол II вступает в стадию элонгации транскрипции IL-8. Был также установлен непосредственный контакт субъединицы NF-κB – RelA с P-TEF-b и показано, что так же, как и c-Myc, этот белок привлекает P-TEF-b к промоторным районам за счет связывания с циклиновыми боксами CysT1 (Barboric *et al.*, 2001; Nowak *et al.*, 2008). При этом оказалось, что для взаимодействия RelA с P-TEF-b необходимо фосфорилирование RelA по остатку серина в позиции 276 трансактиваторного домена этого белка, что, как было установлено ранее (Zhong *et al.*, 1998), требуется и для взаимодействия RelA с CPB/P300 и другими коактиваторами и, соответственно, активации транскрипции (Nowak *et al.*, 2008). Такой же механизм активации транскрипции обнаружен для другого гена-мишени NF-κB – *Gro-β* (Nowak *et al.*, 2008).

На примере генов *IL-8* и *ICAM1* был обнаружен очень интересный факт негативного влияния рецептора глюкокортикоидных гормонов (GR) на активируемую NF-κB экспрессию на стадии элонгации. Было показано, что GR, связываясь с димеризационным доменом RelA, препятствует фосфорилированию CTD самой большой субъединицы Пол II по остатку серина в позиции 2 и считыванию полноразмерных мРНК с этих генов (Nissen, Yamamoto, 2000). На основании полученных позднее данных (Barboric *et al.*, 2001; Nowak *et al.*, 2008) предполагается, что связывание GR мешает взаимодействию RelA с P-TEF-b (Diamant, Dikstein, 2013).

**Икарос.** Экспрессирующийся в гемопоэтических клетках Икарос является одним из транскрипционных факторов, осуществляющих регуляцию экспрессии генов β-глобинового локуса человека (Keys *et al.*, 2008), который включает гены ε-, Gγ-, Aγ-, β- и δ-глобинов и LCR (locus control region), расположенный на расстоянии 10 т.п.н. выше гена ε-глобина (Mahajan *et al.*, 2007). В эритроидных клетках желточного мешка эмбрионов трансгенных мышей, несущих полный β-глобиновый локус человека, Икарос активирует транскрипцию гена

γ-глобинов (Bottardi *et al.*, 2011). Оказалось, что Икарос принимает участие по крайней мере в трех процессах, необходимых для экспрессии этих генов. Прежде всего, установлено, что этот белок взаимодействует с транскрипционным фактором GATA1 и привлекает BRG1 (один из ключевых корегуляторов транскрипции эукариотических генов (Trotter, Archer, 2008)) одновременно к LCR и промоторным районам генов γ-глобинов, что обеспечивает контакт между этими отдаленными друг от друга областями (Kim *et al.*, 2009; Bottardi *et al.*, 2011). Показано также, что Икарос способствует сборке преинициаторного комплекса за счет привлечения ТВР (ТАТА-боксы связывающего белка – ведущей субъединицы базального фактора транскрипции TFIID) и Пол II к промоторам этих генов. Кроме того, Икарос оказался необходимым и для превращения Пол II в способную к продуктивной элонгации форму. Это осуществляется за счет взаимодействия Икарос с субъединицей P-TEF-b – протеинкиназой Cdk9, фосфорилирующей CTD самой большой субъединицы Пол II по остатку серина в положении 2 (Bottardi *et al.*, 2011).

**Runx1.** Регуляторные транскрипционные факторы могут не только стимулировать процесс продуктивной элонгации, но и блокировать его, ингибируя экспрессию гена посредством этого механизма. Помимо блокирования транскрипции генов *IL-8* и *ICAM1* рецептором глюкокортикоидных гормонов (Nissen, Yamamoto, 2000), еще одним примером может служить репрессия гена *CD4* транскрипционным фактором Runx1. Этот фактор является одним из ключевых регуляторов гематопозеза и ангиогенеза и служит активатором или репрессором множества генов (Маркова и др., 2012). В незрелых тимоцитах Runx1 подавляет экспрессию гена *CD4*, связываясь с двумя опознаваемыми им сайтами в сайленсере, расположенном в интроне 1 этого гена на расстоянии ~ 2 т.п.н. относительно старта транскрипции (Sawada *et al.*, 1994; Taniuchi *et al.*, 2002; Jiang *et al.*, 2005). Показано, что Runx1 способен связываться с CysT1 посредством своего ингибиторного домена и таким образом инактивировать P-TEF-b. В результате этого с гена *CD4* не считывается полноразмерная пре-мРНК и Пол II регистрируется только в районе промотора этого гена (Jiang *et al.*, 2005).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Транскрипционный цикл, осуществляемый Пол II, может быть разделен на 4 основные стадии: 1) образование преинициаторного комплекса на промоторе гена и инициацию транскрипции; 2) раннюю элонгацию; 3) продуктивную элонгацию и 4) терминацию транскрипции (рис.) (Nechaev, Adelman, 2011; Diamant, Dikstein, 2013). Избирательность процесса сборки преинициаторного комплекса на промоторах конкретных генов, в первую очередь, определяется строением их регуляторных районов, включающих те или иные наборы сайтов связывания для различных регуляторных факторов транскрипции. Эти факторы играют ведущую роль в тканеспецифичности экспрессии генов, а также обеспечении необходимого уровня их транскрипции в зависимости от стадии клеточной дифференцировки и внешних сигналов (Vaquerizas *et al.*, 2009; Меркулова и др., 2013; Zhang, Glass, 2013). Механизм действия регуляторных транскрипционных факторов на стадии инициации транскрипции заключается в привлечении к району промотора как базальных факторов транскрипции, так и различных коактиваторных, корепрессорных, медиаторных и хроматин-ремоделирующих комплексов, что в итоге формирует площадку для посадки Пол II и стимулирует начало транскрипции (Nechaev, Adelman, 2011; Меркулова и др., 2013; Poss *et al.*, 2013).

Переход от ранней элонгации к процессу синтеза полноразмерных пре-мРНК (преодоление ассоциированной с промотором паузы в движении Пол II) также является объектом строгого контроля со стороны регуляторных систем клетки (Lis *et al.*, 2000; Rahl *et al.*, 2010; Diamant, Dikstein, 2013; Saunders *et al.*, 2013). Поскольку в различных ситуациях такому контролю оказываются подвержены различные наборы генов, логично предполагать, что белки, способные опознавать определенные последовательности ДНК, т. е. идентифицировать гены, должны быть его неизменными участниками. Такими белками являются регуляторные ТФ. И действительно, для целого ряда этих белков (с-Мус, AIRE, ER, AR, GR, NF-κB, Ikaros, Runx1) показана вовлеченность в процесс регуляции элонгации пре-мРНК. Известные в насто-

ящее время механизмы такого участия сводятся к взаимодействию ТФ с позитивным фактором элонгации Р-TEFb, при этом для большинства факторов (с-Мус, AIRE, ER, AR, NF-κB, Ikaros) показано, что такое взаимодействие приводит к преодолению паузы в движении Пол II вдоль гена, но известны и случаи блокировки элонгации (Runx1). Тем не менее, можно предполагать, что механизмы участия ТФ в контроле процесса элонгации могут быть более разнообразными. В частности, показано, что связывание белка HSF с промоторными районами генов теплового шока *D. melanogaster* является необходимым, но недостаточным условием для привлечения Р-TEFb и преодоления ассоциированной с промотором паузы и эффективной транскрипции этих генов. На основании полученных данных авторы предполагают существование многоступенчатого процесса белок-белковых взаимодействий с участием неидентифицированных пока белков (Lis *et al.*, 2000; Guertin, Lis, 2010). Вторым примером является механизм преодоления ассоциированной с промотором паузы в процессе транскрипции гена CD80 мыши, когда после связывания NF-κB происходит последовательное привлечение к промотору коактиваторов P/CAF, CBP и p300, и только после этого наблюдается присоединение Р-TEFb (Sharma *et al.*, 2007).

В целом, данных об участии регуляторных ТФ в регуляции стадии элонгации транскрипции пока немного. Однако, представляется очевидным, что это, главным образом, связано с существенными затратами и методическими трудностями в получении однозначных доказательств вовлеченности регуляторных ТФ в контролирование этого процесса. По-видимому, с накоплением данных о полногеномных картинах связывания как регуляторных транскрипционных факторов, так и позитивных и негативных факторов элонгации транскрипции и самой Пол II в различных ее состояниях, а также с развитием работ по детальному изучению формирующихся в ходе транскрипции белок-белковых взаимодействий число таких примеров будет непрерывно увеличиваться.

Работа выполнена в рамках бюджетного проекта № VI.58.1.12.

## ЛИТЕРАТУРА

- Маркова Е.Н., Петрова Н.В., Разин С.В., Кантидзе О.Л. Транскрипционный фактор Runx1 // Молекуляр. биология. 2012. Т. 46. № 6. С. 846–859.
- Меркулова Т.И., Ананько Е.А., Игнатъева Е.В., Колчанов Н.А. Регуляторные коды транскрипции геномов эукариот // Генетика. 2013. Т. 49. № 1. С. 37–54.
- Barboric M., Nissen R.M., Kanazawa S. *et al.* NF-kappaB binds P-TEFb to stimulate transcriptional elongation by RNA polymerase II // *Mol. Cell.* 2001. V. 8. P. 327–337.
- Bender T.P., Thompson C.B., Kuehl W.M. Differential expression of c-myc mRNA in murine B lymphomas by a block to transcription elongation // *Science.* 1987. V. 237. P. 1473–1476.
- Bottardi S., Zmiri F.A., Bourgoin V. *et al.* Ikaros interacts with P-TEFb and cooperates with GATA-1 to enhance transcription elongation // *Nucl. Acids Res.* 2011. V. 39. P. 3505–3519.
- Buganim Y., Faddah D.A., Jaenisch R. Mechanisms and models of somatic cell reprogramming // *Nat. Rev. Genet.* 2013. V. 14. P. 427–439.
- Charoensawan V., Wilson D., Teichmann S.A. Genomic repertoires of DNA-binding transcription factors across the tree of life // *Nucl. Acids Res.* 2010. V. 38. P. 7364–7377.
- Chen Y., Yamaguchi Y., Tsugeno Y. *et al.* DSIF, the Paf1 complex, and Tat-SF1 have nonredundant, cooperative roles in RNA polymerase II elongation // *Genes Dev.* 2009. V. 23. P. 2765–2777.
- DeLaForest A., Nagaoka M., Si-Tayeb K. *et al.* HNF4A is essential for specification of hepatic progenitors from human pluripotent stem cells // *Development.* 2011. V. 138. P. 4143–4153.
- Dey A., Chao S.H., Lane D.P. HEXIM1 and the control of transcription elongation: from cancer and inflammation to AIDS and cardiac hypertrophy // *Cell Cycle.* 2007. V. 6. P. 1856–1863.
- Diamant G., Dikstein R. Transcriptional control by NF- $\kappa$ B: elongation in focus // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1829. P. 937–945.
- Eberhardy S.R., Farnham P.J. c-Myc mediates activation of the cad promoter via a post-RNA polymerase II recruitment mechanism // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 276. P. 48562–48571.
- Eberhardy S.R., Farnham P.J. Myc recruits P-TEFb to mediate the final step in the transcriptional activation of the cad promoter // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 40156–40162.
- Egloff S., Szczepaniak S.A., Dienstbier M. *et al.* The integrator complex recognizes a new double mark on the RNA polymerase II carboxyl-terminal domain // *J. Biol. Chem.* 2010. V. 285. P. 20564–20569.
- Fuda N.J., Ardehali M.B., Lis J.T. Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription *in vivo* // *Nature.* 2009. V. 461. P. 186–192.
- Fuda N.J., Lis J.T. A new player in Pol II pausing // *EMBO J.* 2013. V. 32. P. 1796–1808.
- Glover-Cutter K., Kim S., Espinosa J., Bentley D.L. RNA polymerase II pauses and associates with pre-mRNA processing factors at both ends of genes // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2008. V. 15. P. 71–78.
- Guenther M.G., Levine S.S., Boyer L.A. *et al.* A chromatin landmark and transcription initiation at most promoters in human cells // *Cell.* 2007. V. 130. P. 77–88.
- Guertin M.J., Lis J.T. Chromatin landscape dictates HSF binding to target DNA elements // *PLoS Genet.* 2010. V. 6. e1001114.
- Hochheimer A., Tjian R. Diversified transcription initiation complexes expand promoter selectivity and tissue-specific gene expression // *Genes Dev.* 2003. V. 17. P. 1309–1320.
- Jiang H., Zhang F., Kurosu T., Peterlin B.M. Runx1 binds positive transcription elongation factor b and represses transcriptional elongation by RNA polymerase II: possible mechanism of CD4 silencing // *Mol. Cell. Biol.* 2005. V. 25. P. 10675–10683.
- Juven-Gershon T., Kadonaga J.T. Regulation of gene expression via the core promoter and the basal transcriptional machinery // *Dev. Biol.* 2010. V. 339. P. 225–229.
- Keys J.R., Tallack M.R., Zhan Y. *et al.* A mechanism for Ikaros regulation of human globin gene switching // *Br. J. Haematol.* 2008. V. 141. P. 398–406.
- Kim S.I., Bultman S.J., Kiefer C.M. BRG1 requirement for long-range interaction of a locus control region with a downstream promoter // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. P. 2259–2264.
- Kwak H., Fuda N.J., Core L.J., Lis J.T. Precise maps of RNA polymerase reveal how promoters direct initiation and pausing // *Science.* 2013. V. 339. P. 950–953.
- Lee D.K., Duan H.O., Chang C. Androgen receptor interacts with the positive elongation factor P-TEFb and enhances the efficiency of transcriptional elongation // *J. Biol. Chem.* 2001. V. 27. P. 9978–9984.
- Lenasi T., Barboric M. P-TEFb stimulates transcription elongation and pre-mRNA splicing through multilateral mechanisms // *RNA Biol.* 2010. V. 7. P. 145–150.
- Lis J.T., Mason P., Peng J. *et al.* P-TEFb kinase recruitment and function at heat shock loci // *Genes Dev.* 2000. V. 14. P. 792–803.
- Lüscher B., Vervoorts J. Regulation of gene transcription by the oncoprotein MYC // *Gene.* 2012. V. 494. P. 145–160.
- Mahajan M.C., Karmakar S., Weissman S. Control of beta globin genes // *J. Cell Biochem.* 2007. V. 102. P. 801–810.
- Mandal S.S., Chu C., Wada T. *et al.* Functional interactions of RNA-capping enzyme with factors that positively and negatively regulate promoter escape by RNA polymerase II // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004. V. 101. P. 7572–7577.
- Miltenberger R.J., Sukow K.A., Farnham P.J. An E-box-mediated increase in cad transcription at the G1/S-phase boundary is suppressed by inhibitory c-Myc mutants // *Mol. Cell. Biol.* 1995. V. 15. P. 2527–2535.
- Min I.M., Waterfall J.J., Core L.J. *et al.* Regulating RNA polymerase pausing and transcription elongation in embryonic stem cells // *Genes Dev.* 2011. V. 25. P. 742–754.
- Mitra P., Pereira L.A., Drabsch Y. *et al.* Estrogen receptor- $\alpha$  recruits P-TEFb to overcome transcriptional pausing in intron 1 of the MYB gene // *Nucl. Acids Res.* 2012. V. 40. P. 5988–6000.
- Nechaev S., Adelman K. Pol II waiting in the starting gates: Regulating the transition from transcription initiation into productive elongation // *Biochim. Biophys. Acta.* 2011. V. 1809. P. 34–45.
- Nissen R.M., Yamamoto K.R. The glucocorticoid receptor

- inhibits NF-kappaB by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain // *Genes Dev.* 2000. V. 14. P. 2314–2329.
- Nowak D.E., Tian B., Jamaluddin M. *et al.* RelA Ser276 phosphorylation is required for activation of a subset of NF-kappaB-dependent genes by recruiting cyclin-dependent kinase 9/cyclin T1 complexes // *Mol. Cell. Biol.* 2008. V. 28. P. 3623–3638.
- Osmanbeyoglu H.U., Lu K.N., Oesterreich S. *et al.* Estrogen represses gene expression through reconfiguring chromatin structures // *Nucl. Acids Res.* 2013. V. 41. P. 8061–8071.
- Oven I., Brdicková N., Kohoutek J. *et al.* AIRE recruits P-TEFb for transcriptional elongation of target genes in medullary thymic epithelial cells // *Mol. Cell. Biol.* 2007. V. 27. P. 8815–8823.
- Peterlin B.M., Price D.H. Controlling the elongation phase of transcription with P-TEFb // *Mol. Cell.* 2006. V. 23. P. 297–305.
- Poss Z.C., Ebmeier C.C., Taatjes D.J. The Mediator complex and transcription regulation // *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2013.
- Rahl P.B., Lin C.Y., Seila A.C. *et al.* c-Myc regulates transcriptional pause release // *Cell.* 2010. V. 141. P. 432–445.
- Roeder R.G. Transcriptional regulation and the role of diverse coactivators in animal cells // *FEBS Lett.* 2005. V. 579. P. 909–915.
- Saunders A., Core L.J., Sutcliffe C. *et al.* Extensive polymerase pausing during *Drosophila* axis patterning enables high-level and pliable transcription // *Genes Dev.* 2013. V. 27. P. 1146–1158.
- Sawada S., Scarborough J.D., Killeen N., Littman D.R. A lineage-specific transcriptional silencer regulates CD4 gene expression during T lymphocyte development // *Cell.* 1994. V. 77. P. 917–929.
- Sharma M., George A.A., Singh B.N. *et al.* Regulation of transcript elongation through cooperative and ordered recruitment of cofactors // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 20887–20896.
- Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell.* 2006. V. 126. P. 663–676.
- Taniuchi I., Osato M., Egawa T. *et al.* Differential requirements for Runx proteins in CD4 repression and epigenetic silencing during T lymphocyte development // *Cell.* 2002. V. 111. P. 621–633.
- Taube R., Lin X., Irwin D. *et al.* Interaction between P-TEFb and the C-terminal domain of RNA polymerase II activates transcriptional elongation from sites upstream or downstream of target genes // *Mol. Cell Biol.* 2002. V. 22. P. 321–331.
- Thompson M.A., Flegg R., Westin E.H., Ramsay R.G. Microsatellite deletions in the c-myc transcriptional attenuator region associated with over-expression in colon tumour cell lines // *Oncogene.* 1997. V. 14. P. 1715–1723.
- Trotter K.W., Archer T.K. The BRG1 transcriptional coregulator // *Nucl. Recept. Signal.* 2008. V. 6. e004.
- Vaquerizas J.M., Kummerfeld S.K., Teichmann S.A., Luscombe N.M. A census of human transcription factors: function, expression and evolution // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10. P. 252–263.
- Watson R.J. A transcriptional arrest mechanism involved in controlling constitutive levels of mouse c-myc mRNA // *Oncogene.* 1988. V. 2. P. 267–272.
- Wernig M., Meissner A., Foreman R. *et al.* *In vitro* reprogramming of fibroblasts into a pluripotent ES-cell-like state // *Nature.* 2007. V. 448. P. 318–324.
- White U.A., Stephens J.M. Transcriptional factors that promote formation of white adipose tissue // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. V. 318. P. 10–14.
- Wittmann B.M., Fujinaga K., Deng H., Ogba N., Montano M.M. The breast cell growth inhibitor, estrogen down regulated gene 1, modulates a novel functional interaction between estrogen receptor alpha and transcriptional elongation factor cyclin T1 // *Oncogene.* 2005. V. 24. P. 5576–5588.
- Yamaguchi Y., Shibata H., Handa H. Transcription elongation factors DSIF and NELF: promoter-proximal pausing and beyond // *Biochim. Biophys. Acta.* 2013. V. 1829. P. 98–104.
- Zhang D., Glass C. Towards an understanding of cell-specific functions of signal-dependent transcription factors // *J. Mol. Endocrinol.* 2013.
- Zhang H.M., Chen H., Liu W. *et al.* Animal TFDB: a comprehensive animal transcription factor database // *Nucl. Acids Res.* 2012. V. 40. P. D144–149.
- Zhong H., Voll R.E., Ghosh S. Phosphorylation of NF-kappa B p65 by PKA stimulates transcriptional activity by promoting a novel bivalent interaction with the coactivator CBP/p300 // *Mol. Cell.* 1998. V. 1. P. 661–671.
- Zumer K., Saksela K., Peterlin B.M. The mechanism of tissue-restricted antigen gene expression by AIRE // *J. Immunol.* 2013. V. 190. P. 2479–2482.

---

**REGULATORY TRANSCRIPTION FACTORS MAY PARTICIPATE  
IN POST-INITIATION CONTROL OF TRANSCRIPTION****V.M. Merkulov, T.I. Merkulova**

Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russia, e-mail: merkti@niboch.nsc.ru

**Summary**

Sequence-specific (regulatory) transcription factors selectively regulate the transcription levels of different sets of eukaryotic genes depending on cell type, developmental stage, and external signals. Recruitment of the RNA-polymerase II transcription initiation apparatus to promoters by regulatory transcription factors is generally recognized as the key mechanism responsible for transcription control by these proteins. However, recent data indicate that regulatory transcription factors may also be involved in transcription elongation control. These data are summarized here.

**Key words:** RNA-polymerase II, promoter-proximal pausing, transcription factors, positive transcription elongation factor b (P-TEFb).